

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-519916****(P2005-519916A)**

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>**C07D 405/04****A61K 31/513****A61P 1/16****A61P 31/18****A61P 31/20**

F 1

C O 7 D 405/04

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/20

テーマコード(参考)

4 C O 6 3

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-563467 (P2003-563467)  
 (86) (22) 出願日 平成14年12月13日 (2002.12.13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年8月12日 (2004.8.12)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/040081  
 (87) 國際公開番号 WO2003/063771  
 (87) 國際公開日 平成15年8月7日 (2003.8.7)  
 (31) 優先権主張番号 60/341,555  
 (32) 優先日 平成13年12月14日 (2001.12.14)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503143471  
 フアーマセット・リミテッド  
 バルバドス国、セント・マイケル、ビー・  
 オー・ボックス・111、ビショツブス・  
 コート・ヒル、ザ・ファナンシヤル・サー  
 ビスイズ・センター、コーポレート・サー  
 ビスイズ・リミテッド  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100113332  
 弁理士 一入 章夫  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウィルス感染治療用N4-アシルシトシンヌクレオシド類

## (57) 【要約】

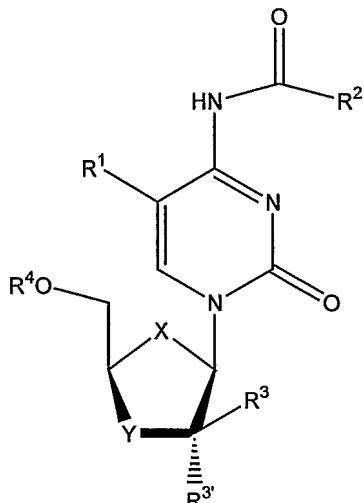
本発明は、ヒト患者あるいは他の動物宿主におけるN<sup>4</sup>-アシル-2'、3'-ジデオキシ-5'-フルオロシチジンまたはN<sup>4</sup>-アシル-2'、3'-ジデヒドロ-2'、3'ジデオキシ-5'-フルオロシチジン、ならびに医薬品として許容できるこれらの塩類、プロドラッグおよび他の誘導体の投与を含むウィルス感染、特にヒト免疫不全ウィルス(HIV)およびB型肝炎ウィルス(HBV)感染の治療または予防の方法ならびに組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

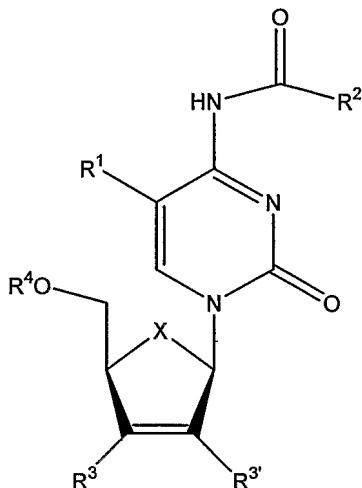
## 【請求項 1】

式(I)または(II)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグ：

## 【化 1】



(I)



(II)

10

20

30

40

50

## [式中]

i) Xは、O、S、NR<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>2</sub>であり；

ii) Yは、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>2</sub>であり；

iii) R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール、ヘテロアリールおよびアシルから選択され；

iv) R<sup>2</sup>は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリールから選択される)から選択され；

v) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、アルケニル、およびアルキニルから独立して選択され；

vi) R<sup>4</sup>は、H、リン酸エステル、アルキルで置換されたカルボニル、アルケニル、アルキニル、アリール、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>がHである場合の化合物またはリン酸エ斯特ル、スルホン酸エ斯特ル、脂質、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供でき；

vii) R<sup>5</sup>は、H、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルである]。

## 【請求項 2】

医薬品として許容できる担体または希釈剤中に、請求項1に記載の化合物のHIVまたはHBV治療有効量を含む医薬品組成物。

## 【請求項 3】

医薬品として許容できる担体中の請求項1または17に記載の化合物の有効量を投与することを含むHIV感染宿主の治療方法。

## 【請求項 4】

医薬品として許容できる担体中の請求項1または17に記載の化合物の有効量を投与することを含むHBV感染宿主の治療方法。

**【請求項 5】**

別の抗 H I V 薬剤と組み合わせて、医薬品として許容できる担体中の請求項 1 または 17 に記載の化合物の有効量を投与することを含む H I V 感染宿主の治療方法。

**【請求項 6】**

別の抗 H I V 薬剤と組み合わせて、医薬品として許容できる担体中の請求項 1 または 17 に記載の化合物の有効量を投与することを含む H B V 感染宿主の治療方法。

**【請求項 7】**

H I V 感染宿主の治療に使用する目的での請求項 1 または 17 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

H B V 感染に感染した宿主の治療に使用する目的での請求項 1 または 17 に記載の化合物。 10

**【請求項 9】**

H I V 感染宿主の治療用薬剤の製造における請求項 1 または 17 に記載の化合物の使用。

**【請求項 10】**

H B V 感染宿主の治療用薬剤の製造における請求項 1 または 17 に記載の化合物の使用。

**【請求項 11】**

- D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロ - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - プロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチル - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジンからなる群から選択される請求項 1、 7 または 8 に記載の化合物。 20

**【請求項 12】**

- D - N<sup>4</sup> - p - プロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、および - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンからなる群から選択される請求項 1、 7 または 8 に記載の化合物。 30

**【請求項 13】**

前記化合物が、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロ - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - プロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチル - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジンからなる群から選択される請求項 2 または 3 に記載の方法。 40

**【請求項 14】**

前記化合物が、 - D - N<sup>4</sup> - p - プロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジンからなる群から選択される請求項 2 または 3 に記載の方法。 50

ルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、および - D - N<sup>4</sup> - p - t - プチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンからなる群から選択される請求項 2 または 3 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記化合物が、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロ - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ブロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチル - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - t - プチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジンからなる群から選択される請求項 9 または 10 に記載の使用。 10

## 【請求項 16】

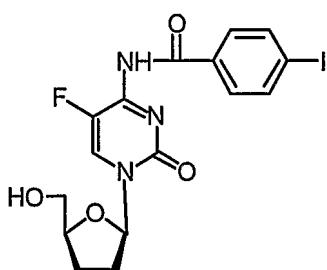
前記化合物が、 - D - N<sup>4</sup> - p - ブロモベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、および - D - N<sup>4</sup> - p - t - プチルベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンからなる群から選択される請求項 9 または 10 に記載の使用。 20

## 【請求項 17】

以下から選択される化合物、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであって：

構造：

## 【化 2】

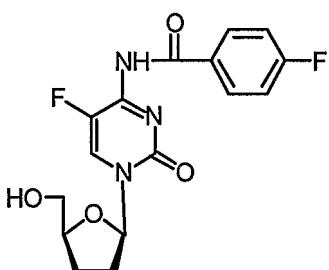


30

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - ヨードベンゾイル ) シチジン、

構造：

## 【化 3】



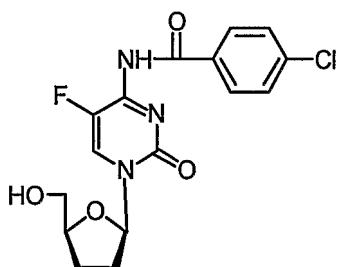
40

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - フルオロベンゾイル ) 50

シチジン、

構造：

【化4】

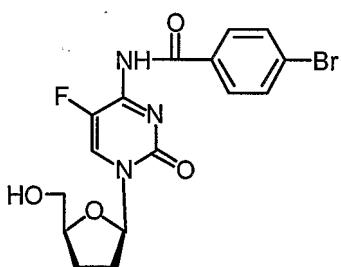


10

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、

構造：

【化5】

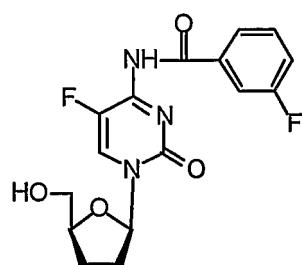


20

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - プロモベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、

構造：

【化6】

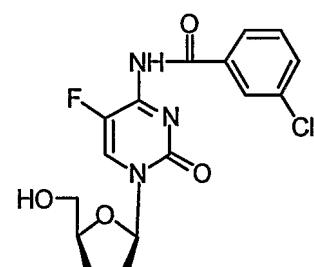


30

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 3 - フルオロベンゾイル )  
シチジン、

構造：

【化7】



40

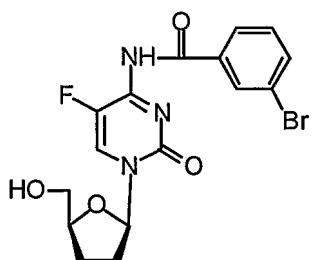
の - D - N<sup>4</sup> - ( 3 - クロロベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、

または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグ。

50

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【化 8】

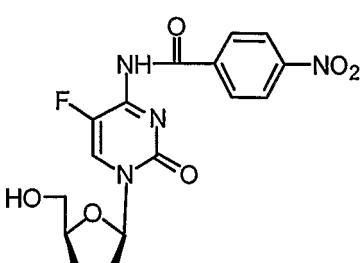


10

の - D - N<sup>4</sup> - (3 - ブロモベンゾイル) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、

構造：

【化 9】

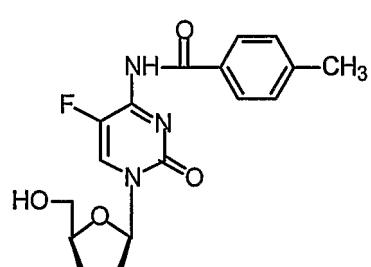


20

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - ニトロベンゾイル) シ  
チジン、

構造：

【化 10】

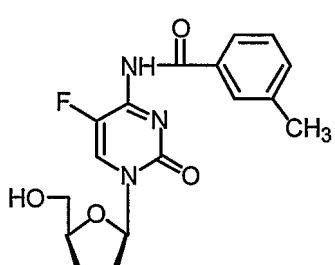


30

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - p - トルオイルシチジン、

構造：

【化 11】

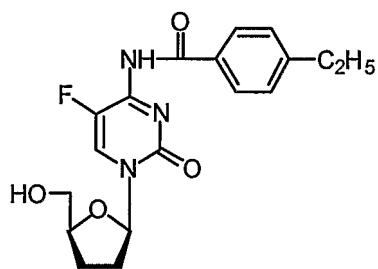


40

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (m - トルオイル) シチジン

、  
構造：

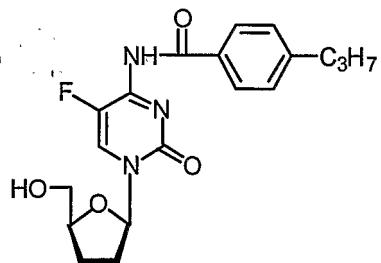
【化12】



の - D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - N<sup>4</sup> - ( 4 - エチルベンゾイル ) - 5 - フルオロシ 10  
チジン、

構造 :

【化13】

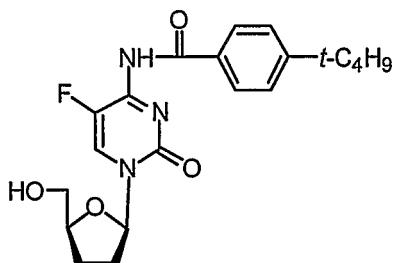


20

の - D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - プロピルベンゾイル )  
シチジン、

構造 :

【化14】

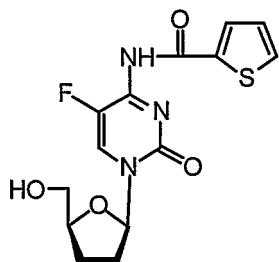


30

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - t e r t - ブチルベンゾイル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 -  
フルオロシチジン、

構造 :

【化15】

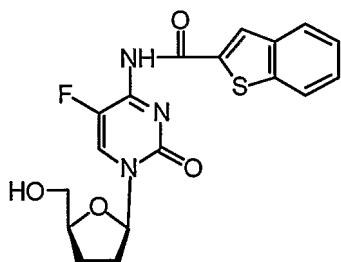


40

の - D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 2 - チオフェンカルボニル )  
シチジン、

構造 :

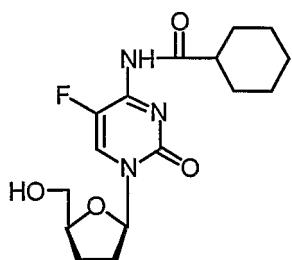
【化16】



の - D - N<sup>4</sup> - ( ベンゾ - [ b ] - チオフェン - 2 - カルボニル ) - 2 ' , 3 ' - ジデ  
オキシ - 5 - フルオロシチジン、

構造 :

【化17】

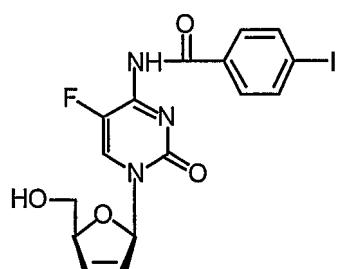


20

の - D - N<sup>4</sup> - ( シクロヘキサン - カルボニル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フル  
オロシチジン、

構造 :

【化18】

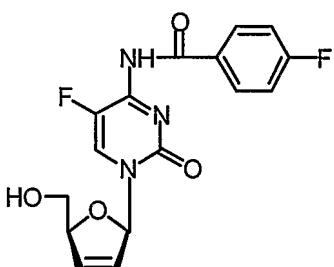


30

の - D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - ヨードベンゾイル ) シチジン、

構造 :

【化19】

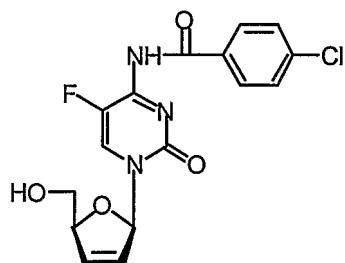


40

の - D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - フルオロベンゾイル ) シチジン、

構造 :

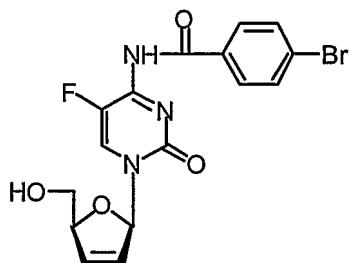
【化20】



の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジ  
デオキシ - 5 - フルオロシチジン、 10

構造 :

【化21】

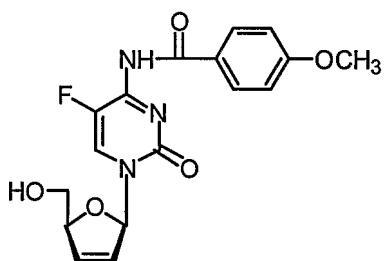


20

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - ブロモベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジ  
デオキシ - 5 - フルオロシチジン、

構造 :

【化22】

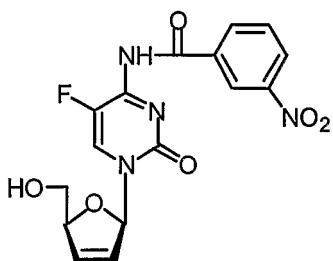


30

の - D - N<sup>4</sup> - p - アニソイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ -  
5 - フルオロシチジン、

構造 :

【化23】

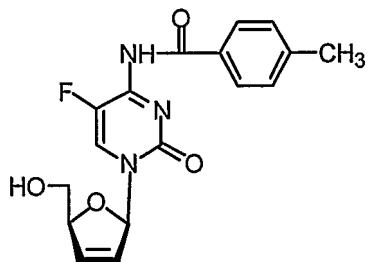


40

の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 3 - ニトロベンゾイル ) シチジン、

構造 :

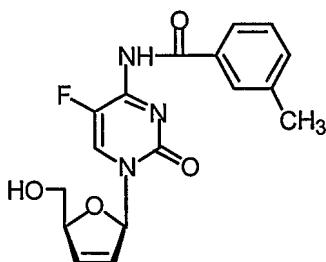
## 【化24】



の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - p 10  
- トルオイルシチジン、

構造 :

## 【化25】

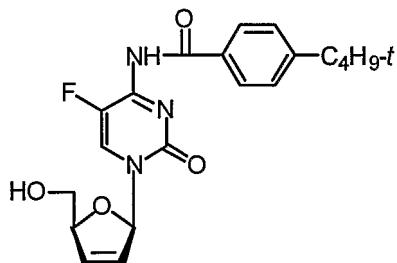


20

の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - m  
- トルオイルシチジン、

構造 :

## 【化26】



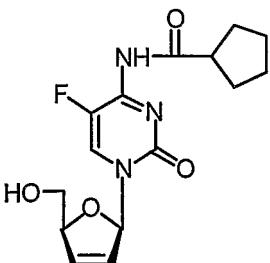
30

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - t - ブチルベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジ  
- デオキシ - 5 - フルオロシチジン、

または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグ。

構造 :

## 【化27】



40

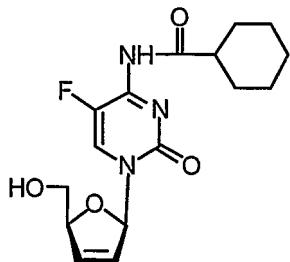
の - D - N<sup>4</sup> - シクロヘキサンカルボニル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジ  
- デオキシ - 5 - フルオロシチジン、

または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグ。

構造 :

50

## 【化28】



の - D - N<sup>4</sup> - (シクロヘキサンカルボニル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - 10  
- ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2001年12月14日に出願された米国特許出願第60/341、555号に対し優先権を主張するものである。

## 【0002】

本発明は、ヌクレオシド類似体を用いたウィルス感染の治療用または予防用の化合物、方法および組成物に関する。より具体的には、本発明は、N<sup>4</sup>-アシリル置換シトシンヌクレオシド類似体、医薬品として許容できるその塩類、プロドラッグ、または他の誘導体、ならびにウィルス感染、特にヒト免疫不全ウィルス(HIV)またはB型肝炎ウィルス(HBV)感染の治療におけるこれらの使用を記載する。  
20

## 【背景技術】

## 【0003】

1981年に、後天性免疫不全症候群(AIDS)は、ヒト免疫系を重度に壊す疾病として、また例外なく死に導く疾患として確認された。1983年に、AIDSの病因論的原因は、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)として現在知られているものであることが決定された。

## 【0004】

ヒトの重大な健康問題を引き起こす他のウィルスは、B型肝炎ウィルス(HBV)である。HBVは、ヒト癌の原因としてタバコに次いで2位である。HBVが癌を誘導する機構は知られていない。それが直接的に癌発生の引き金となり得るか、または慢性的炎症、肝硬変、感染を伴う細胞再生により間接的に癌発生の引き金となり得ると仮定されている。  
30

## 【0005】

典型的には、宿主が感染に気づかない2カ月から6カ月の潜伏期間後、HBV感染により、急性肝炎および肝臓損傷となる可能性があり、腹痛、黄疸、およびある一定の酵素の血中濃度が上昇する結果となる。HBVは、急速に進行し、肝臓の大部分が破壊される疾病のしばしば致命的な形態である劇症肝炎を引き起こし得る。

## 【0006】

患者は典型的には、HBV感染の急性相から回復する。しかしながら、一部の患者においては、延長期間または不定期間、高レベルのウィルス抗原が血中に存続し、慢性感染を引き起こす。慢性感染は、慢性持続性肝炎となり得る。慢性持続性HBV感染患者は、開発途上国において最もよく見られる。1991年の頃まで、アジア単独で凡そ2億2千500万人の慢性HBVキャリヤがあり、世界中では略3億人のキャリヤがいる。慢性持続性肝炎は、疲労、肝硬変症、肝細胞癌、原発性肝癌を引き起こし得る。  
40

## 【0007】

欧米産業国において、HBV感染の高リスク群としては、HBVキャリヤまたは彼らの血液サンプルと接触するものが挙げられる。HBVの疫学は、HIV/AIDSと非常に類似しており、これは、HBV感染が、HIV感染患者またはAIDS疾患患者の間でよ  
50

く見られている理由である。しかしながら、HBVは、HIVよりも伝染性である。

#### 【0008】

1985年において、合成ヌクレオシド3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)は、HIVの複製を阻害することが報告された。それ以来、限定はしないが、2',3'-ジデオキシノシン(ddI)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)、2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロチミジン(d4T)、(-)-2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン(3TC)、および(-)-炭素環式2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシグアノシン(カルボビル)およびそのプロドラッグ(アバカビル)などの幾つかの他の合成ヌクレオシド類がHIVに対して有効であることが証明された。細胞キナーゼ類による5'-三リン酸へのリン酸化後、これらの合成ヌクレオシド類がウィルスDNAの増殖鎖に組み込まれ、3'-ヒドロキシリ基を欠くことから、連鎖停止を引き起こす。幾つかのヌクレオシド類もまた、ウィルス酵素逆転写酵素を阻害する。  
10

#### 【0009】

3TC(ラミブジン)およびインターフェロンは、HBV感染の治療目的で、現在唯一のFDA承認医薬品である。ウィルス耐性は、3TC治療6ヶ月以内に患者の約14%に発生する。

#### 【0010】

シス-2-ヒドロキシメチル-5-(5-フルオロシトシン-1-イル)-1,3-オキサチオラン(FTC)は、Triangle Pharmaceuticals社によりHIVの治療のために、またそれとは別にHBVに対して現在臨床試験中である。Schinaziら(1992)「Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine」Antimicrob Agents Chemother. 36, 2423~2431頁;米国特許第5,210,085号;米国特許第5,914,331号;米国特許第5,814,639号;WO 91/11186;およびWO 92/14743を参照されたい。  
20

#### 【0011】

インビポまたはインビトロでのHIV複製の阻害における2',3'-ジデオキシ-および2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシ-ヌクレオシド類(それぞれ「ddN」あるいは「d2N」ヌクレオシドおよび「d4N」ヌクレオシドと称される)の成功により、多くの研究者が種々の修飾d2-およびd4-ヌクレオシド類をデザインし、試験するようになった。1つの修飾として、限定はしないが、-D-および-L-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチン(-D-D2FCおよび-L-D2FC)(米国特許第4,788,181号および米国特許第6,156,737号)など、抗ウィルス活性を有する幾つかの5-フルオロシトシンヌクレオシド類を生じる、シトシンヌクレオシド類上の5-水素のフッ素による置換があった。  
30

#### 【0012】

-D-2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロ-5-フルオロシチジン(d4FC)およびB型肝炎を治療するためのその使用は、欧州特許出願第0409227A2(味の素株式会社)の実施例2に最初に記載された。オランダ国特許第8901258号(Stichting Rega V.Z.W.)は、HIVおよびHBVの治療使用のために、一般に5-ハロゲノ-2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロシチジン誘導体を開示している。さらに、-D-および-L-2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンは、米国特許第5,703,058号;米国特許第5,905,070号;米国特許第6,232,300号;および米国特許第5,561,120号に開示された。米国特許第5,703,058号は、シス-2-ヒドロキシメチル-5-(5-フルオロシトシン-1-イル)-1,3-オキサチオ  
40

ラン、シス - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (シトシン - 1 - イル) - 1 , 3 - オキサチオラン、9 - [ 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - シクロペンテン - 1 - イル] - グアニン(カルボビル)、9 - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル] - グアニン(アシクロビル)、インターフェロン、3' - デオキシ - 3' - アジド - チミジン(AZT)、2' , 3' - ジデオキシノシン(ddI)、2' , 3' - ジデオキシチジン(ddC)、(-) - 2' - フルオロ - 5 - メチル - - L - アラ - ウリジン(L-FMAU)または2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシチミジン(d4T)と組み合わせて、または交互に - L - d4FCの有効量を投与することを含むHIVおよび/またはHBV感染の治療方法を主張している。米国特許第5,905,070号は、シス - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フルオロシトシン - 1 - イル) - 1 , 3 - オキサチオラン、シス - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (シトシン - 1 - イル) - 1 , 3 - オキサチオラン、9 - [ 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - シクロペンテン - 1 - イル] - グアニン(カルボビル)、9 - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル]グアニン(アシクロビル)、インターフェロン、3' - デオキシ - 3' - アジド - チミジン(AZT)、2' , 3' - ジデオキシノシン(ddI)、2' , 3' - ジデオキシチジン(ddC)、(-) - 2' - フルオロ - 5 - メチル - - L - アラ - ウリジン(L-FMAU)または2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシチミジン(d4T)と組み合わせて、または交互に - D - d4FCの有効量を投与することを含むHIVおよびHBV感染の治療方法を主張している。米国特許第6,232,300号は、- D - d4FCによりHIVを治療する方法を主張している。  
10  
20

## 【0013】

抗ウイルスシトシンヌクレオシド類のアミノ基の修飾は、十分には探索されてはいなかった。2、3のN<sup>4</sup> - 置換シトシン2' , 3' - ジデオキシヌクレオシド類およびN<sup>4</sup> - 置換シトシン2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシヌクレオシド類のみが報告されている。これらには、N<sup>4</sup> - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3 - ジデオキシチジン(Kawaguchiら、「Studies on 2' , 3' - dideoxy - 2' , 3' - didehydro pyrimidine nucleosides. II. N4 - benzoyl - 2' , 3' - dideoxy - 2' , 3' - didehydrocytidine as a prodrug of 2' , 3' - didehydrocytidine (DDCN)」、Chem. Pharm. Bull. (1989), 37(9)、2547~9頁)、N<sup>4</sup> - ベンゾイル - 2' , 3' - ジデオキシチジン(Gulbisら(1993)、「Structure of a dideoxynucleoside active against the HIV (AIDS) virus」、Acta Cryst. C49、1095~1097頁)、N<sup>4</sup> - アセチル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、およびN<sup>4</sup> - イソプロピル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン(Shiら(1999))、「Synthesis and biological evaluation of 2' , 3' - didehydro - 2' , 3' - dideoxy - 5 - fluorocytidine (d4FC) analogues : discovery of carbocyclic nucleoside triphosphates with potent inhibitory activity against HIV-1 reverse transcriptase」、J. Med. Chem. 42、859~867頁)が挙げられる。糖修飾シトシンヌクレオシド類の中で、幾つかのN<sup>4</sup> - アシルおよびイミン置換2' , 3' - ジデオキシ - 3' - C - ヒドロキシメチルシチジン類似体が合成されている(Mauldinら(1998)、「Synthesis and antiviral activity of prodrugs of the nucleoside 1-[2' , 3' - dideoxy - 3' - C - (hydroxymethyl) - - D - erythropento furanosyl] cytosine」、Bioorg. Med. Chem. 6、577~585頁)、また、幾つかのN<sup>4</sup> - アセチル - およびホスホニアセチル - 2' , 3' - 40  
40  
50

- ジデオキシ - 3' - チアシチジンヌクレオシド類が調製されている (Charvetら (1993)、「Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by phosphonoformate- and phosphonoacetate-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine conjugates」、J. Med. Chem. 37、2216~2223頁)。

## 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

( 0 0 1 4 )

したがって、ヒト患者におけるHIV感染治療または予防のための方法および組成物 10  
を提供することが本発明の目的である。

( 0 0 1 5 )

ヒト患者または他の宿主動物におけるHBV感染治療または予防のための方法および組成物を提供することが本発明の他の目的である。

[ 0 0 1 6 ]

ヒト患者または他の宿主動物におけるHIVかつHBV感染治療または予防のための方法および組成物を提供することが本発明のさらに他の目的である。

#### 【課題を解決するための手段】

( 0 0 1 7 )

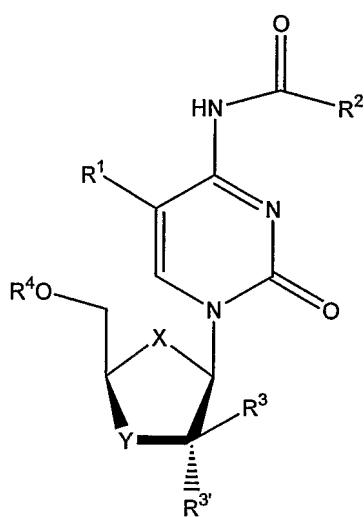
ある一定の  $N^4$ -アシル-シトシンヌクレオシド類、特に  $N^4$ -アシル-2', 3' -ジデオキシ-5'-フルオロシチジンおよび  $N^4$ -アシル-2', 3' -ジデヒドロ-2', 3' -ジデオキシ-5'-フルオロシチジンは、HIVおよびHBVに対する阻害活性が改善されることを見出した。したがって、 $N^4$ -アシル-シトシンヌクレオシド類の有効量を投与することを含む、宿主、特にヒトにおけるHIVおよび/またはHBV感染の治療または予防方法が提供される。

( 0 0 1 8 )

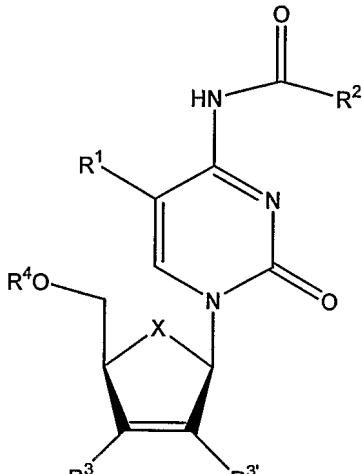
本発明の一実施態様において、有効化食物は、式(Ⅰ)または(Ⅱ)…

( 0 0 1 9 )

【化 1】



(I)



(II)

の化合物または医薬品として許容できるその場またはプロドラッグであり、式中

i.) XはO、S、NR<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>3</sub>であり；

イリスは、O<sub>2</sub>、S<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHまたは  
i i ) Xは CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>3</sub>であり；

i i i ) R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、アルキル (限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル (限定はしないが、C<sub>1</sub>

シ<sub>1</sub>、シ<sub>2</sub>、シ<sub>3</sub>、シ<sub>4</sub>、シ<sub>5</sub>、シ<sub>6</sub>など）、ハロアルトル（限定版はシナリオ、シ<sub>5</sub>

1、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され;

i v ) R<sup>2</sup> は、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、およびC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)から選択され;

v ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され;

v i ) R<sup>4</sup> は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> が H である場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中でフェニル基は、上記に定義された 1 つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供でき;

10

20

30

40

50

v i i ) R<sup>5</sup> は、 H、 アシル、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 またはシクロアルキルである。

#### 【 0 0 2 0 】

本発明の一実施態様において、 有効化合物が式(II)の化合物で、 X が、 O、 S、 C H<sub>2</sub>、 C H F または C F<sub>2</sub> であり、 R<sup>1</sup> が F であり、 R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> が H または F である場合、 R<sup>2</sup> は、 アルキル、 アルコキシアルキル(メトキシメチルなど)、 アラルキル(ベンジルまたは置換ベンジルなど)、 アリールオキシアルキル(フェノキシメチルなど)またはアリール(限定はしないが、 ハロゲン(F、 Cl、 Br、 I)、 アルキル(限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 および C<sub>4</sub> など)またはアルコキシ(限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 および C<sub>4</sub> など)で場合によっては置換されているフェニルなど)ではあり得ない。 10

#### 【 0 0 2 1 】

本発明の化合物は、 単離された - L - または - D - 立体配置、 または限定はしないが、 ラセミ混合物など、 これらの混合物の形態であり得る。 一実施態様において、 Y は C H<sub>2</sub> であり、 R<sup>3</sup> 基および R<sup>3'</sup> 基の双方は、 d<sub>2</sub> ヌクレオシド(すなわち、 2'， 3' - ジデオキシヌクレオシド)を形成する水素である。

#### 【 0 0 2 2 】

一実施態様において、 有効化合物は、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンである。 有効化合物の他の具体例としては、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロ - ベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ブロモベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチル - ベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 および - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンが挙げられる。 20

#### 【 0 0 2 3 】

他の実施態様において、 有効な化合物は、 - D - N<sup>4</sup> - p - ブロモベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンである。 有効化合物の他の具体例としては、 - D - N<sup>4</sup> - p - フルオロベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - クロロベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - ヨードベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 - D - N<sup>4</sup> - p - エチルベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、 および - D - N<sup>4</sup> - p - t - ブチルベンゾイル - 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンが挙げられる。 30

#### 【 0 0 2 4 】

さらに、 2'， 3' - ジデオキシ - N<sup>4</sup> - アシル - シトシンヌクレオシド類および 2'， 3' - ジデヒドロ - 2'， 3' - ジデオキシ - N<sup>4</sup> - アシル - シトシンヌクレオシド類は、 HBV の阻害剤である。 したがって、 これらの化合物もまた、 HIV および HBV の双方に共感染している患者を治療するために使用できる。 40

#### 【 0 0 2 5 】

本発明は、 本出願に記載されている少なくとも 1 種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、 宿主における HIV 感染を治療するための化合物、 方法および組成物を提供する。

#### 【 0 0 2 6 】

本発明は、 本出願に記載されている少なくとも 1 種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、 宿主における HIV 感染を予防するための化合物、 方法および組成物を提供する。

#### 【 0 0 2 7 】

10

20

30

40

50

本発明は、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH B V感染を治療するための化合物、方法および組成物を提供する。

**【0028】**

本発明は、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH B V感染を予防するための化合物、方法および組成物を提供する。

**【0029】**

他の態様において、H I VまたはH B V感染宿主の治療のために、医薬品として許容できる担体または賦形剤と組合わせた、本発明の化合物を含む医薬品製剤を提供する。

10

**【0030】**

さらに他の態様において、本発明の少なくとも1種の化合物、およびさらに少なくとも1種の治療剤を含む組合せを被験者に投与することを含む、宿主のH I V感染を治療または予防するための化合物、方法および組成物を提供する。

**【0031】**

さらに他の態様において、本発明の少なくとも1種の化合物、およびさらに少なくとも1種の治療剤を含む組合せを被験者に投与することを含む、宿主のH B V感染を治療または予防するための方法および組成物を提供する。

20

**【発明を実施するための最良の形態】**

**【0032】**

N<sup>4</sup>-アシル-シトシンヌクレオシド類、特にN<sup>4</sup>-アシル-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンおよびN<sup>4</sup>-アシル-2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンが、H I VおよびH B Vに対して阻害活性の改善を示すことが見出された。したがって、N<sup>4</sup>-アシル-シトシンヌクレオシド類の有効量を投与することを含む、宿主、特にヒトにおけるH I Vおよび/またはH B V感染の治療または予防方法が提供される。

**【0033】**

本発明はまた、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH I V感染を治療するための方法および組成物を提供する。

30

**【0034】**

本発明は、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH I V感染を予防するための方法および組成物を提供する。

**【0035】**

本発明は、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH B V感染を治療するための方法および組成物を提供する。

**【0036】**

本発明は、本出願に記載されている少なくとも1種の化合物の治療的有効量を投与することを含む、宿主におけるH B V感染を予防するための方法および組成物を提供する。

40

**【0037】**

他の態様において、医薬品として許容できる担体または賦形剤と組合わせた、本発明の化合物を含む医薬品製剤を提供する。

**【0038】**

さらに他の態様において、本発明の少なくとも1種の化合物、およびさらに少なくとも1種の治療剤を含む組合せを被験者に投与することを含む、宿主のH I V感染を治療または予防するための方法および組成物を提供する。

**【0039】**

さらに他の態様において、本発明の少なくとも1種の化合物、およびさらに少なくとも1種の治療剤を含む組合せを被験者に投与することを含む、宿主のH B V感染を治療または予防するための方法および組成物を提供する。

50

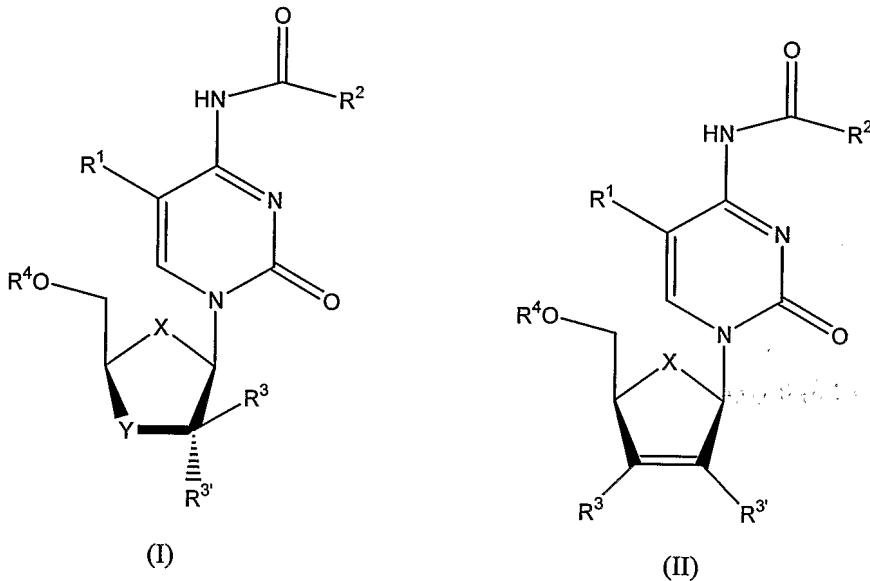
## 【0040】

## I . 有効化合物

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(I)または(II)：

## 【0041】

## 【化2】



10

20

30

40

50

の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中  
i ) Xは、O、S、NR<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>2</sub>であり；  
ii ) Yは、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>2</sub>であり；  
iii ) R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され；

i v ) R<sup>2</sup>は、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ヒドロキシアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)、およびC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は

、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)から選択され;

v) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され;

v i ) R<sup>4</sup> は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> が H である場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中でフェニル基は、上記に定義された 1 つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供でき;

v i i ) R<sup>5</sup> は、H、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルである。

#### 【0042】

本発明の化合物は、-L- または -D- 立体配置の形態、またはラセミ混合物であり得る。

#### 【0043】

本発明の一実施態様において、有効化合物が式(I I)の化合物で、Xは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF または CF<sub>2</sub> であり、R<sup>1</sup> は F であり、R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は H または F である場合、R<sup>2</sup> は、アルキル、アルコキシアルキル(メトキシメチルなど)、アラルキル(ベンジルまたは置換ベンジルなど)、アリールオキシアルキル(フェノキシメチルなど)またはアリール(限定はしないが、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>など)またはアルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>など)で場合によっては置換されているフェニルなど)ではあり得ない。

#### 【0044】

本発明の別の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i) Xは、Oであり;

i i) Yは、CH<sub>2</sub>、CHF または CF<sub>2</sub> であり;

i i i) R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択される)から選択され;

10

20

40

50

、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシリル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され;

i v ) R<sup>2</sup> は、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>、およびC<sub>22</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>など)、ヒドロキシアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)、およびC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)から選択され;

v ) R<sup>3</sup> およびR<sup>3'</sup> は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され;

v i ) R<sup>4</sup> は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup> およびR<sup>3'</sup> がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中にフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

#### 【0045】

本発明の別の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり；

ii ) Y は、 CH<sub>2</sub>、 CHF または CF<sub>2</sub> であり；

iii ) R<sup>1</sup> は、 水素、 ハロゲン ( F、 Cl、 Br、 I )、 アルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルキニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルキニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 CN、 CF<sub>3</sub>、 N<sub>3</sub>、 または NO<sub>2</sub> から選択され；

iv ) R<sup>2</sup> は、 シクロアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 C<sub>6</sub>、 C<sub>7</sub>、 および C<sub>8</sub> など )、 アミノアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 チオアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ヘテロアリール ( 限定はしないが、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 C<sub>6</sub>、 C<sub>7</sub>、 C<sub>8</sub>、 C<sub>9</sub>、 C<sub>10</sub>、 C<sub>11</sub>、 および C<sub>12</sub> など )、 および C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R<sup>6</sup> ( 式中、 R<sup>6</sup> は、 ハロゲン ( F、 Cl、 Br、 I )、 CN、 CF<sub>3</sub>、 N<sub>3</sub>、 NO<sub>2</sub>、 アルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アミノアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルコキシ ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 チオアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルキニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 およびアリール ( 限定はしないが、 C<sub>6</sub>、 C<sub>7</sub>、 C<sub>8</sub>、 C<sub>9</sub>、 および C<sub>10</sub> など ) から選択される ) から選択され；

v ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 H、 ハロゲン ( F、 Cl、 Br、 I )、 CN、 CF<sub>3</sub>、 N<sub>3</sub>、 NO<sub>2</sub>、 アルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 およびアルキニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など ) から独立して選択され；

vi ) R<sup>4</sup> は、 H、 リン酸エステル ( 限定はしないが、 モノリン酸エステル、 ジリン酸エステル、 トリリン酸エステル、 または安定化リン酸エステルプロドラッグなど )、 アルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など ) で置換されたカルボニル、 アルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルキニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アリール ( 限定はしないが、 C<sub>6</sub>、 C<sub>7</sub>、 C<sub>8</sub>、 C<sub>9</sub>、 および C<sub>10</sub> など )、 または他の医薬品として許容できる遊離基であり、 これはインビボで投与された場合、 R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> が H である場合の化合物またはリン酸エステル、 スルホン酸エステル ( 限定はしないが、 メタンスルホニルなどの、 限定はしないが、 アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど )、 ベンジル ( この中でフェニル基は、 上記に定義された 1 つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている )、 脂質 ( 限定はしないが、 リン脂質など )、 アミノ酸、 ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

#### 【 0 0 4 6 】

本発明の別の具体的な副実施態様において、 有効化合物は、 式 ( I ) の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、 式中

i ) X は、 O であり；

ii ) Y は、 CH<sub>2</sub>、 CHF または CF<sub>2</sub> であり；

iii ) R<sup>1</sup> は、 水素、 ハロゲン ( F、 Cl、 Br、 I )、 アルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルキル ( 限定はしないが、 C<sub>1</sub>、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 アルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、 C<sub>4</sub>、 C<sub>5</sub>、 および C<sub>6</sub> など )、 ハロアルケニル ( 限定はしないが、 C<sub>2</sub>、 C<sub>3</sub>、

10

20

30

40

50

$C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ハロアルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、またはNO<sub>2</sub>から選択され;

i v ) R<sup>2</sup>は、シクロアルキル(限定はしないが、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、および $C_8$ など)、アミノアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ハロアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、チオアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ヘテロアリール(限定はしないが、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 、および $C_{12}$ など)から選択され;

v ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、およびアルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)から独立して選択され;

v i ) R<sup>4</sup>は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アリール(限定はしないが、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

#### 【0047】

本発明の別の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i ) Xは、Oであり;

i i ) Yは、CH<sub>2</sub>、CHFまたはCF<sub>2</sub>であり;

i i i ) R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ハロアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ハロアルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、ハロアルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、CN、CF<sub>3</sub>、またはN<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>から選択され;

i v ) R<sup>2</sup>は、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、ハロアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アミノアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、チオアルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、およびアリール(限定はしないが、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ など)から選択される)であり;

v ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、アルケニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)、およびアルキニル(限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など)から独立して選択され;

10

20

30

40

50

v i )  $R^4$  は、H、リン酸エステル（限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど）、アルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）で置換されたカルボニル、アルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アリール（限定はしないが、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ など）、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインビポで投与された場合、 $R^3$  および $R^{3'}$  がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル（限定はしないが、アルキルまたは、限定はしないが、メタンスルホニルなどのアリールアルキルスルホニルなど）、ベンジル（この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている）、脂質（限定はしないが、リン脂質など）、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

## 【0048】

本発明の別の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i ) X は、O であり；

ii ) Y は、 $CH_2$ 、 $CHF$  または  $CF_2$  であり；

iii )  $R^1$  は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、ハロアルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、ハロアルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、ハロアルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、CN、 $CF_3$ 、 $N_3$ 、または  $NO_2$  から選択され；

iv )  $R^2$  は、 $C_6H_4R^6$ （式中、 $R^6$  は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、 $CF_3$ 、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、アルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、ハロアルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アミノアルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルコキシ（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、チオアルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、およびアリール（限定はしないが、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ など）から選択される）であり；

v )  $R^3$  および  $R^{3'}$  は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、 $CF_3$ 、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、アルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、およびアルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）から独立して選択され；

vi )  $R^4$  は、H、リン酸エステル（限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど）、アルキル（限定はしないが、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）で置換されたカルボニル、アルケニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アルキニル（限定はしないが、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ など）、アリール（限定はしないが、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ など）、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインビポで投与された場合、 $R^3$  および  $R^{3'}$  がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル（限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど）、ベンジル（この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている）、脂質（限定は

10

20

30

40

50

しないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

【0049】

本発明の別の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され；

iii) R<sup>2</sup>は、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)、およびC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)から選択され；

iv) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され；

v) R<sup>4</sup>は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインビポで投与された場合、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中にフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

【0050】

本発明の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I I)の化合物または医薬

品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン(F、C1、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、およびNO<sub>2</sub>、から選択され；

i i i ) R<sup>2</sup> は、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)から選択され；

i v ) R<sup>3</sup> およびR<sup>3'</sup> は、H、ハロゲン(F、C1、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され；

v ) R<sup>4</sup> は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup> およびR<sup>3'</sup> がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタンスルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

### 【0051】

本発明の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン(F、C1、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され；

i i i ) R<sup>2</sup> は、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup> は、ハロゲン((F、C1、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、

10

20

30

40

50

およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)であり;

i v ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して選択され;

v ) R<sup>4</sup>は、H、リン酸エステル(限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)で置換されたカルボニル、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインビポで投与された場合、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>がHである場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル(限定はしないが、メタヌルホニルなどの、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど)、ベンジル(この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている)、脂質(限定はしないが、リン脂質など)、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。

### 【0052】

本発明の具体的な副実施態様において、有効化合物は、式(I I)の化合物または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグであり、式中

i ) Xは、Oであり;

i i ) R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、ハロアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、シクロアルキル(限定はしないが、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、およびC<sub>8</sub>など)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)、ヘテロアリール(限定はしないが、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、およびC<sub>12</sub>など)およびアシル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から選択され;

i i i ) R<sup>2</sup>は、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、ハロアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アミノアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、チオアルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアリール(限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など)から選択される)であり;

i v ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、H、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、アルケニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)、およびアルキニル(限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など)から独立して

10

20

30

40

50

選択され；

v)  $R^4$  は、H、リン酸エステル（限定はしないが、モノリン酸エステル、ジリン酸エステル、トリリン酸エステル、または安定化リン酸エステルプロドラッグなど）、アルキル（限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など）で置換されたカルボニル、アルケニル（限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など）、アルキニル（限定はしないが、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>など）、アリール（限定はしないが、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>など）、または他の医薬品として許容できる遊離基であり、これはインピボで投与された場合、R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> が H である場合の化合物またはリン酸エステル、スルホン酸エステル（限定はしないが、メタンスルホニルなど、限定はしないが、アルキルスルホニルまたはアリールアルキルスルホニルなど）、ベンジル（この中でフェニル基は、上記に定義された1つまたは複数の置換基または上記で示されたアリールにより場合によっては置換されている）、脂質（限定はしないが、リン脂質など）、アミノ酸、ペプチドまたはコレステロールを提供できる。  
10

#### 【0053】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup> は、オルト位がハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。  
20

#### 【0054】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup> は、オルト位がハロゲン(F、Cl、Br、I)により場合によっては置換されているフェニル部分である。  
30

#### 【0055】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup> は、オルト位がBrにより場合によっては置換されているフェニル部分である。  
40

#### 【0056】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup> は、オルト位がIにより場合によっては置換されているフェニル部分である。  
50

#### 【0057】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位が F により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0058】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位が C<sub>1</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

### 【0059】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位が NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【0060】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【0061】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 30

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

### 【0062】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 40

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【0063】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位が n - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部 50

分である。

【0064】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がイソ-プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0065】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がn-ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0066】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がsec-ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0067】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がtert-ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0068】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がn-ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0069】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0070】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0071】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0072】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がn-ヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0073】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がシクロヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0074】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がCNにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0075】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がCF<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0076】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が N<sub>3</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。  
。

### 【 0077 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0078 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0079 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0080 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0081 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0082 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 0 8 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

### 【 0 0 8 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【 0 0 8 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

### 【 0 0 8 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【 0 0 8 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【 0 0 8 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分 50

である。

【0089】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

【0090】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)により場合によっては置換されているフェニル部分である。 15

【0091】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 20

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がBrにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 25

【0092】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり； 30

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がIにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 35

【0093】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がFにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

【0094】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がClにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 45

【0095】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

50

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 0 9 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 0 9 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 0 9 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 0 9 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がn - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 0 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がイソ - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 0 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、C H<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が n - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 1 0 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が sec - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

10

#### 【 0 1 0 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が tert - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 1 0 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が n - ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

20

#### 【 0 1 0 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

30

#### 【 0 1 0 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

40

#### 【 0 1 0 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

50

## 【0108】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がn-ヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0109】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がシクロヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0110】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がCNにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0111】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がCF<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0112】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がN<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0113】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0114】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

10

20

30

40

50

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 1 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 10

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 1 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【 0 1 1 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 1 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 30

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 1 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【 0 1 2 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 50

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 2 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

10

### 【 0 1 2 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 2 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

20

### 【 0 1 2 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

30

### 【 0 1 2 5 】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

40

### 【 0 1 2 6 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)により場合によっては置換され

50

ているフェニル部分である。

【0127】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が Br により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0128】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が I により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0129】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が F により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0130】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が Cl により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0131】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0132】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0133】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。  
 。

## 【 0 1 3 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。  
 。

## 【 0 1 3 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がn - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【 0 1 3 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がイソ - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【 0 1 3 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がn - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【 0 1 3 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がsec - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【 0 1 3 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；  
 i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；  
 i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がtert - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル  
 。

部分である。

**【0140】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がn-ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0141】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0142】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0143】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0144】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がn-ヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0145】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がシクロヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0146】**

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がCNにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0147】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がCF<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0148】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がN<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0149】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0150】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0151】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup>は、パラ位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0152】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

i i ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 1 5 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

### 【 0 1 5 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【 0 1 5 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【 0 1 5 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 30

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

### 【 0 1 5 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 40

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【 0 1 5 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 50

る。

【0159】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0160】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0161】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3 -ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0162】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 4 -ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0163】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 5 -ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0164】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 6 -ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0165】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、3,4-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0166】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、3,5-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0167】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、2,3,4-トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0168】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、2,3,5-トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0169】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、2,4,5-トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0170】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、2,4,6-トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0171】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 5, 6 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0172 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 3, 4, 5 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0173 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 3, 4, 5 - テトラハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0174 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0175 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 3 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0176 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 4 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0177 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、2, 5 -ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0178】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 6 -ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

## 【0179】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3, 4 -ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0180】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3, 5 -ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0181】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 30

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 4 -トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

## 【0182】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 40

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 5 -トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

## 【0183】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 4, 5 -トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル 50

部分である。

【0184】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、2,4,6-トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0185】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、2,5,6-トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0186】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、3,4,5-トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0187】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、2,3,4,5-テトラアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0188】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、2,3,4,5,6-ペンタアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0189】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；Yは、CH<sub>2</sub>であり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、2,3-ジ-N O<sub>2</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0190】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,4-ジ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0191】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,5-ジ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0192】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,6-ジ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0193】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、3,4-ジ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0194】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、3,5-ジ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0195】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,3,4-トリ-N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0196】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(Ⅰ)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 3, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0197 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 4, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0198 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 4, 6 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0199 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2, 5, 6 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0200 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 3, 4, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0201 】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がハロゲン(F、 Cl、 Br、 I)、 CN、 CF<sub>3</sub>、 N<sub>3</sub>、 NO<sub>2</sub>、 アルキル、 ハロアルキル、 アミノアルキル、 アルコキシ、 チオアルキル、 アルケニル、 アルキニル、 またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0202 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がハロゲン( F 、 C l 、 B r 、 I )により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が B r により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が I により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が F により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が C l により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 0 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分で

10

20

30

40

50

ある。

【0209】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0210】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0211】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がn-プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0212】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がイソ-プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0213】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がn-ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0214】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がs e c -ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0215】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がtert-ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0216】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がn-ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0217】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0218】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0219】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0220】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、オルト位がn-ヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0221】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がシクロヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が C N により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が C F<sub>3</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位が N<sub>3</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 オルト位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 2 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0228】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

## 【0229】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0230】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0231】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 30

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

## 【0232】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； 40

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

## 【0233】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、オルト位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部 50

分である。

【0234】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0235】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0236】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、オルト位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0237】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、メタ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0238】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、メタ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)により場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0239】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、メタ位がBrにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0240】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がIにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0241】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がFにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0242】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がC1により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0243】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がNO<sub>2</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0244】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0245】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0246】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) Xは、Oであり；

ii ) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup>は、メタ位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 2 4 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が n - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

10

#### 【 0 2 4 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がイソ - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

20

#### 【 0 2 4 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が n - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 2 5 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が s e c - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

30

#### 【 0 2 5 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が t e r t - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

40

#### 【 0 2 5 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位が n - ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

50

## 【0253】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0254】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中： 10

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0255】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0256】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり； 30

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がn-ヘキシリルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0257】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がシクロヘキシリルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

## 【0258】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がCNにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0259】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位が C F<sub>3</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。  
。

### 【 0 2 6 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位が N<sub>3</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 6 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 6 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 6 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 6 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 メタ位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 6 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

10  
20  
30  
40  
50

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 2 6 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

10

#### 【 0 2 6 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【 0 2 6 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

20

#### 【 0 2 6 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

30

#### 【 0 2 7 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

40

#### 【 0 2 7 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、メタ位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

50

## 【0272】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、メタ位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0273】

本発明の一実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)、CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0274】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がハロゲン(F、Cl、Br、I)により場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0275】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がBrにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0276】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がIにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0277】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

ii) R<sup>1</sup>は、フッ素または水素であり；

iii) R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>は、独立して水素またはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、水素であり；

iv) R<sup>2</sup>は、パラ位がFにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0278】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i) Xは、Oであり；

10

20

30

40

50

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位が C<sub>1</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 2 7 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位が N O<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

### 【 0 2 8 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

### 【 0 2 8 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がメチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

### 【 0 2 8 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がエチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

### 【 0 2 8 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位が n - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 50

### 【 0 2 8 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がイソ - プロピルにより場合によっては置換されているフェニル部 50

分である。

【0285】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が n - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0286】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が sec - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0287】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が tert - ブチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0288】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位が n - ペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0289】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がイソペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0290】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がネオペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0291】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がシクロペンチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0292】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がn-ヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0293】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がシクロヘキシルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0294】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がCNにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0295】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がCF<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0296】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、パラ位がN<sub>3</sub>により場合によっては置換されているフェニル部分である。

#### 【0297】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がハロアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0298】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアミノアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

## 【0299】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルコキシにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0300】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がチオアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

## 【0301】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルケニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

## 【0302】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアルキニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 50

## 【0303】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がアリールにより場合によっては置換されているフェニル部分であ

る。

**【0304】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がベンジルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0305】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がチオフェニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0306】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がフラニルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0307】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がナフチルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0308】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、パラ位がベンゾイルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0309】**

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 3-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

**【0310】**

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,4-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0311】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,5-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0312】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,6-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0313】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、3,4-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0314】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、3,5-ジハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0315】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2,3,4-トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0316】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2 , 3 , 5 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 1 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2 , 4 , 5 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 1 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2 , 4 , 6 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 1 9 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2 , 5 , 6 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 2 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 3 , 4 , 5 - トリハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 2 1 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 2 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；  
 i v ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタハロにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

## 【0323】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 3 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

## 【0324】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 4 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 20

## 【0325】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 5 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 30

## 【0326】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2, 6 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 40

## 【0327】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3, 4 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 50

## 【0328】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3, 5 - ジアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。 50

ある。

【0329】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 4 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0330】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 5 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0331】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 4, 5 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0332】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 4, 6 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0333】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 5, 6 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0334】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、3, 4, 5 - トリアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

【0335】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 4, 5 - テトラアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0336】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタアルキルにより場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0337】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 3 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0338】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 4 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0339】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 5 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0340】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2, 6 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【0341】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

10

20

30

40

50

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 3, 4 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 2 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 3, 5 - ジ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 3 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2, 3, 4 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 4 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2, 3, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 5 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2, 4, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 6 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、 2, 4, 6 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 7 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

10

20

30

40

50

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり； i v ) R<sup>2</sup> は、2, 5, 6 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。

### 【 0 3 4 8 】

本発明のさらに別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3, 4, 5 - トリ - NO<sub>2</sub> により場合によっては置換されているフェニル部分である。 10

### 【 0 3 4 9 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、2位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているチエニル部分である。 20

### 【 0 3 5 0 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、3位または4位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているチエニル部分である。 30

### 【 0 3 5 1 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、ベンゼン環がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているベンゾチオフェニルである。 40

### 【 0 3 5 2 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり； Y は、CH<sub>2</sub> であり；

i i ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

i i i ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

i v ) R<sup>2</sup> は、チエニル環がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているベンゾチオフェニル部分である。 50

### 【 0 3 5 3 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(I)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2 位または 3 位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているシクロヘキシルである。

#### 【 0354 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( I )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり； Y は、 CH<sub>2</sub> であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 4 位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているシクロヘキシル部分である。

#### 【 0355 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 2 位または 3 位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているチエニル部分である。

#### 【 0356 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 4 位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているチエニル部分である。

#### 【 0357 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 ベンゼン環がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているベンゾチオフェニルである。

#### 【 0358 】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式( II )の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、 O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、 フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、 独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、 水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、 チエニル環がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、また

10

20

30

40

50

はヘテロアリールにより場合によっては置換されているベンゾチオフェニル部分である。

【0359】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

iv ) R<sup>2</sup> は、2位または3位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているシクロヘキシルである。 10

【0360】

本発明の別の実施態様において、有効化合物は、式(II)の化合物、医薬品として許容できるその塩またはそのプロドラッグであり、式中：

i ) X は、O であり；

ii ) R<sup>1</sup> は、フッ素または水素であり；

iii ) R<sup>3</sup> および R<sup>3'</sup> は、独立して水素またはフッ素であり； R<sup>4</sup> は、水素であり；

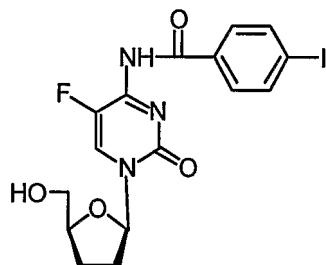
iv ) R<sup>2</sup> は、4位がアルキル、ハロ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、チオアルキル、アリール、またはヘテロアリールにより場合によっては置換されているシクロヘキシル部分である。 20

【0361】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0362】

【化3】



30

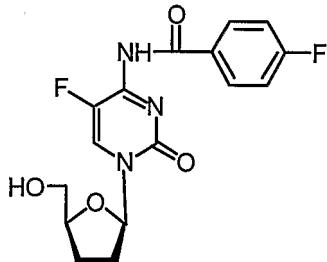
の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - ヨードベンゾイル) シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0363】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0364】

【化4】



40

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - フルオロベンゾイル) シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

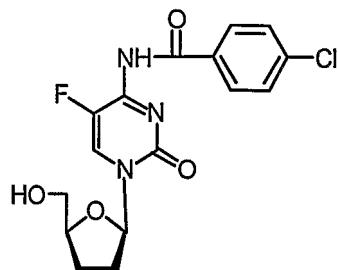
【0365】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0366】

50

【化5】



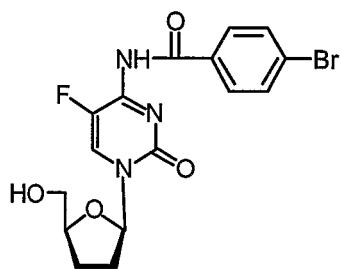
の - D - N<sup>4</sup> - (4 - クロロベンゾイル) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 10

【0367】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0368】

【化6】



20

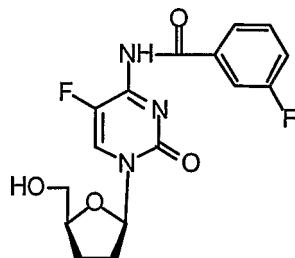
の - D - N<sup>4</sup> - (4 - ブロモベンゾイル) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0369】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0370】

【化7】



30

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (3 - フルオロベンゾイル)シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

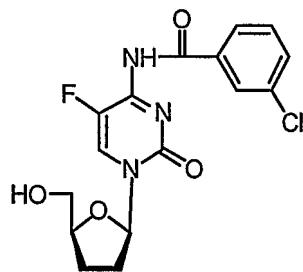
【0371】

40

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0372】

【化8】



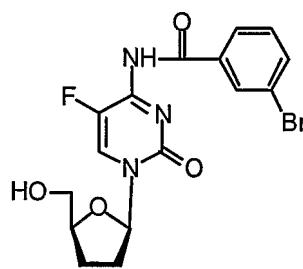
の - D - N<sup>4</sup> - ( 3 - クロロベンゾイル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 10

【0373】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0374】

【化9】



20

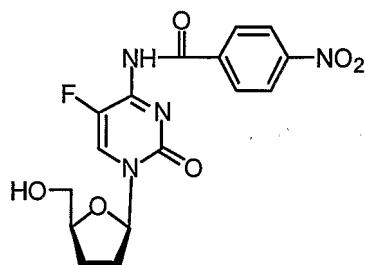
の - D - N<sup>4</sup> - ( 3 - プロモベンゾイル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシ  
チジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0375】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0376】

【化10】



30

の - D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - ニトロベンゾイル ) シ  
チジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

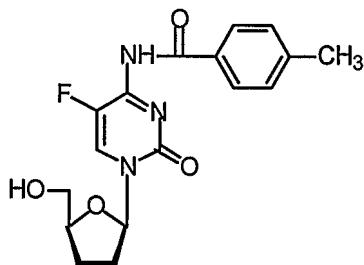
【0377】

40

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0378】

【化11】



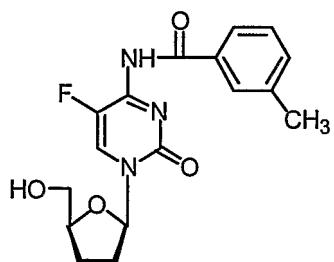
の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - p - トルオイルシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 10

【0379】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0380】

【化12】



20

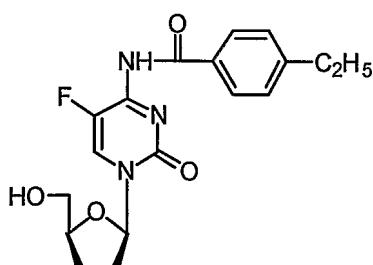
の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( m - トルオイル ) シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0381】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0382】

【化13】



30

の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - N<sup>4</sup> - ( 4 - エチルベンゾイル ) - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

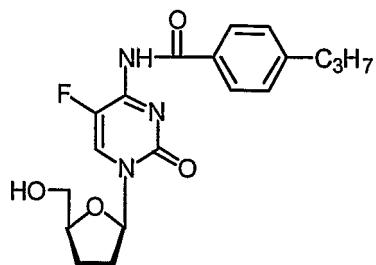
【0383】

40

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0384】

【化14】



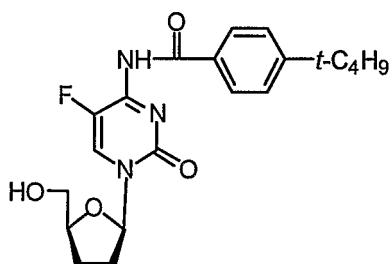
の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - プロピルベンゾイル ) 10  
シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0385】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0386】

【化15】



20

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - t e r t - ブチルベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

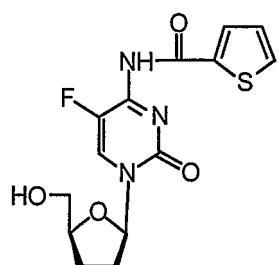
【0387】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0388】

【化16】

30



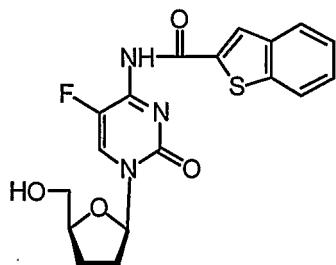
の - D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 2 - チオフェンカルボニル ) 40  
シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0389】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0390】

【化17】



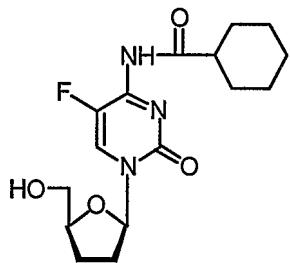
の - D - N<sup>4</sup> - (ベンゾ - [ b ] - 2 - チオフェン - 2 - カルボニル) - 2' , 3' - 10  
ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロド  
ラッグである。

【0391】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0392】

【化18】



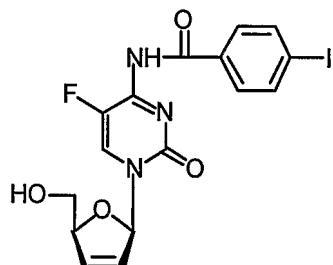
の - D - N<sup>4</sup> - (シクロヘキサン - カルボニル) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フル  
オロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0393】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0394】

【化19】



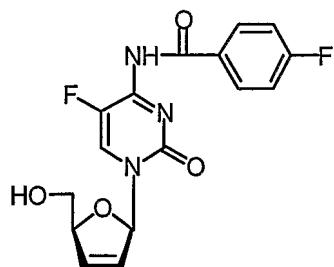
の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 40  
4 - ヨードベンゾイル ) シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラ  
グである。

【0395】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0396】

【化20】



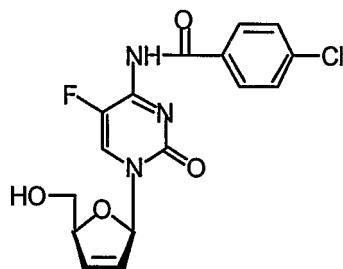
の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - フルオロベンゾイル ) シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 10

【0397】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0398】

【化21】



20

の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

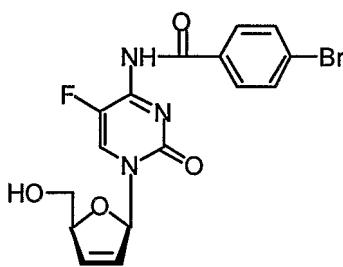
【0399】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0400】

30

【化22】



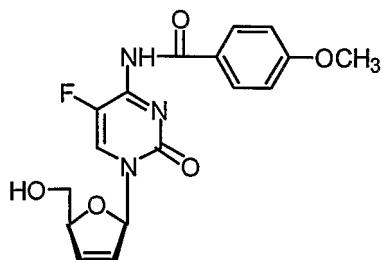
の - D - N<sup>4</sup> - ( 4 - ブロモベンゾイル ) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 40

【0401】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0402】

【化23】



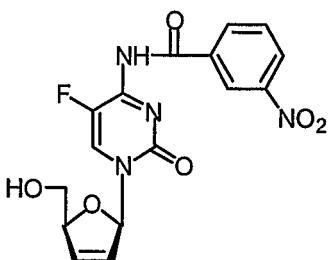
の - D - N<sup>4</sup> - p - アニソイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0403】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0404】

【化24】



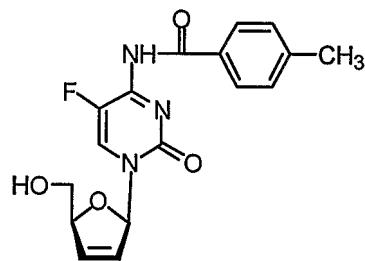
の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (3 - ニトロベンゾイル)シチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0405】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0406】

【化25】



の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - p - トルオイルシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

【0407】

他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

【0408】

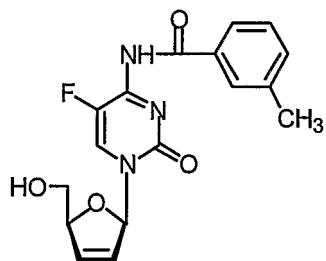
10

20

30

40

## 【化26】



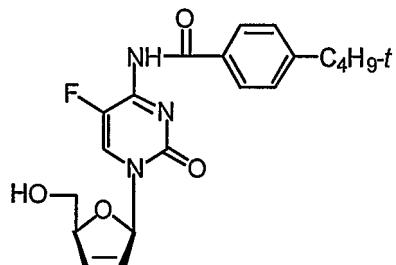
の - D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - m 10  
- トルオイルシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。  
。

## 【0409】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

## 【0410】

## 【化27】



20

の - D - N<sup>4</sup> - (4 - t - ブチルベンゼイル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

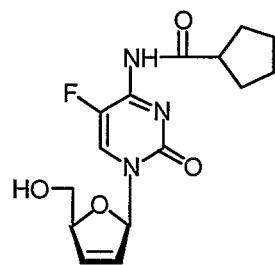
## 【0411】

さらに他の好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

## 【0412】

30

## 【化28】



の - D - N<sup>4</sup> - シクロヘキサンカルボニル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。

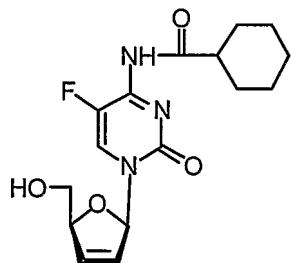
## 【0413】

1つの好ましい実施態様において、有効化合物は、構造：

## 【0414】

40

## 【化29】



の - D - N<sup>4</sup> - (シクロヘキサンカルボニル) - 2', 3' - ジデヒドロ - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、または医薬品として許容できるその塩またはプロドラッグである。 10

## 【0415】

## I I . 立体異性および多形性

本発明の化合物は不斉中心を有し、ラセミ化合物、ラセミ混合物、個々のジアステレオマーまたは鏡像異性体として生じ、本発明には全ての異性体が含まれる。幾つかの化合物は多形性を示し得る。本発明は、本明細書中に記載されている有用な性質を有する本発明の化合物のラセミ体、光学活性体、多形体、または立体異性体、またはこれらの混合物を包含している。前記光学活性体は、例えば、再結晶法によるラセミ体の分割、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー分離、または酵素分割により調製できる。 20

## 【0416】

光学活性物質を得る方法の例としては、少なくとも以下のものが挙げられる。

i ) 結晶の物理的分離：個々の鏡像異性体の巨視的結晶を手で分離する方法。この方法は、分離した鏡像異性体の結晶が存在する場合、すなわち物質が集塊であり、結晶が肉眼で見て異なる場合に使用できる；

i i ) 同時結晶化法：個々の鏡像異性体を、ラセミ化合物の溶液から別々に結晶化する方法であって、後者が固体状態の集塊である場合にのみ可能である；

i i i ) 酵素分割：酵素との反応速度が鏡像体によって異なることにより、ラセミ化合物を部分的に、または完全に分離する方法； 30

i v ) 酵素的不斉合成：合成の少なくとも 1 つのステップは酵素反応を用いて、所望の鏡像異性体の合成前駆体を鏡像異性体として純粋または高含有率の状態で得る合成法；

v ) 化学的不斉合成：所望の鏡像異性体を、生成物に不斉（すなわち、キラリティ）を生じる条件下で、アキラル前駆物質から合成する合成法であり、キラル触媒またはキラル補助剤を用いて達成できる；

v i ) ジアステレオマーの分離：ラセミ化合物を、個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する、鏡像異性体として純粋な試薬（キラル補助剤）と反応させる方法。次に、生じたジアステレオマーを、今や拡大した構造的相違を利用してクロマトグラフィーまたは結晶化により分離し、後でキラル補助剤を除去して所望の鏡像異性体を得る；

v i i ) 第一次および第二次不斉変換：ラセミ体からのジアステレオマーを平衡化させて、所望の鏡像異性体からジアステレオマー含量の多い溶液を得る方法、または原理上最終的に、全ての物質が、所望の鏡像異性体から結晶性ジアステレオマーに変換されるように、所望の鏡像異性体からジアステレオマーを選択的に結晶化させることにより、平衡を摂動する方法。次に、所望の鏡像異性体をジアステレオマーから遊離させる；

v i i i ) 速度論的分割：この方法は、速度論的条件下でキラルな、非ラセミ試薬または触媒との反応速度が、鏡像異性体によって等しくないことから、ラセミ化合物の部分的または完全分割（または部分分割化合物のさらなる分割）を達成することを指す；

i x ) 非ラセミ化前駆体からの鏡像特異的合成：所望の鏡像異性体が、非キラル出発物質から得られ、また立体化学の完全状態が合成過程にわたって影響を受けないか、またはその影響が最少である合成法； 50

× ) キラル液体クロマトグラフィー：ラセミ化合物の鏡像異性体を、固定相（限定はしないが、キラルHPLCによるなど）との相互作用が異なることにより液体移動相中で分離する方法。前記固定相は、キラル物質から作製できるか、あるいは前記移動相は、異なる相互作用を引き起こすためにさらにキラル物質を含有することができる；

× i ) キラルガスクロマトグラフィー：ラセミ化合物を揮発させ、鏡像体を、固定した非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとのガス移動相中の相互作用の差を利用して分離する方法；

× i i ) キラル溶媒による抽出：特定のキラル溶媒中への一方の鏡像体の選択的溶解により鏡像体を分離する方法；

× i i i ) キラル膜通過輸送：ラセミ化合物を、薄膜バリヤーと接触させる方法。前記バリヤーは、普通、一方がラセミ化合物を含有している2種の混和性流体を分離するもので、濃度差または圧力差などの駆動力が、膜バリヤーを通過する選択的輸送を起こす。分離は、ラセミ化合物の一方の鏡像体だけを通過させる膜の非ラセミキラル性により、起こる。

#### 【0417】

限定はしないが、擬似移動床クロマトグラフィーなどのキラルクロマトグラフィーが、一実施態様において使用される。多種多様のキラル固定相が製品として入手できる。

#### 【0418】

##### I II I . 定義

用語の「独立して」は、独立して適用される変数が適用ごとに独立して変化することを示すために本明細書中に使用される。例えば、R"が「独立して炭素または窒素」であるR"XYR"などの化合物においては、双方のR"が炭素であり得、双方のR"が窒素であり得、またはR"の1つが炭素であって、他のR"は窒素であり得る。

#### 【0419】

本明細書中に用いられる用語の「実質的ない」または「実質的に存在しない」とは、あるヌクレオシドの指定された鏡像異性体を少なくとも95重量%から98重量%、さらにより好ましくは99重量%から100重量%含むヌクレオシド組成物を指す。本発明の方法および化合物の好ましい実施形態において、化合物は、実質的に鏡像異性体がない。

#### 【0420】

同様に、用語の「単離された」とは、少なくとも85重量%または90重量%、好ましくは95重量%から98重量%、さらにより好ましくは99重量%から100重量%のヌクレオシドを含み、残りは他の化学種または鏡像異性体を含むヌクレオシド組成物を指す。

#### 【0421】

本明細書中に用いられる用語の「アルキル」とは、他に特記しない限り、飽和の直線状、分枝状、または環式、第一級、二級または三級炭化水素を指す。この用語は、置換または非置換双方のアルキル基を含む。アルキル基は、他に反応を妨害しない任意の部分、または工程において改善を提供する任意の部分で場合によっては置換されていてもよく、限定はしないが、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシリル、カルボキシリル、アシリル、アリール、アシリルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシリル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシリル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバミン酸エステル、ホスホン酸、ホスホン酸エステルが挙げられ、これらは無保護、または、当業者に知られている、例えば、参照として本明細書中に組み込まれているGreeneら、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第2版、1991年に教示されているように、必要な場合は保護されている。特にCF<sub>3</sub>およびCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>が挙げられる。

#### 【0422】

10

20

30

40

50

本文において、用語 C (アルキル範囲) が使用される場合は常に、前記用語は独立して、具体的にかつ別々に設定されているようにそのクラスの各々の一員を含む。非限定例として、用語「C<sub>1 - 2,2</sub>」は独立して、その範囲内に入る各種を表す。アルキル基は、限定はしないが、メタン、エタン、プロパン、シクロプロパン、2-メチルプロパン(イソブタン)、n-ブタン、2,2-ジメチルプロパン(ネオペンタン)、シトブタン、1,1ジメチルシクロプロパン、2-メチルブタン、トランス-1,2-ジメチルシクロプロパン、エチルシクロプロパン、n-ペンタン、メチルシクロブタン、シス-1,2-ジメチルシクロプロパン、スピロペンタン、シクロペンタン、2,2-ジメチルブタン、1,1,2-トリメチルシクロプロパン、2,3-ジメチルブタン、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、1,2,3-トリメチルシクロプロパン、n-ヘキサン、エチルシクロブタン、メチルシクロペンタン、2,2ジメチルペンタン、2,4-ジメチルペンタン、シクロヘキサン、2,2,3-トリメチルブタン、3,3-ジメチルペンタン、1,1-ジメチルシクロペンタン、2,3-ジメチルペンタン、2-メチルヘキサン、トランス-1,3-ジメチルシクロペンタン、シス-1,3-ジメチルシクロペンタン、3-メチルヘキサン、トランス-1,2-ジメチルシクロペンタン、3-エチルペンタン、クオドリシクラン(クオドリシクロ[2,2,1,0<sup>2+6</sup>,0<sup>3+5</sup>]ヘプタン)、n-ヘプタン、2,2,4-トリメチルペンタン、シス-1,2-ジメチルシクロペンタン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロペンタン、1,1,3-トリメチルシクロペンタン、2,2-ジメチルヘキサン、2,5-ジメチルヘキサン、1,トランス-2,シス-4トリメチルシクロペンタン、2,4-ジメチルヘキサン、2,2,3-トリメチルペンタン、1,トランス-2,シス-3-トリメチルシクロペンタン、3,3-ジメチルヘキサン、2,3,4-トリメチルペンタン、1,1,2-トリメチルシクロペンタン、2,3,3-トリメチルペンタン、2,3-ジメチルヘキサン、3-エチル-2-メチルペンタン、1,シス-2,トランス-3トライメチルシクロペンタン、2-メチルヘプタン、4-メチルヘプタン、3,4-ジメチルヘキサン、1,シス-2,シス-4トライメチルシクロペンタン、3-エチル-3-メチルペンタン、3-エチルヘキサン、3-メチルヘプタン、シロテプタン(suberane)、トランス-1,4-ジメチルシクロヘキサン、1,1-ジメチルシクロヘキサン、シス-1,3-ジメチルシクロヘキサン、トランス-1-エチル-3-メチルシクロペンタン、トランス-1-エチル-2-メチルシクロペンタン、シス-1-エチル-3-メチルシクロペンタン、1-エチル-1-メチルシクロペンタン、2,2,4,4-テトラメチルペンタン、1,シス-2-シス-3-トライメチルシクロペンタン、トランス-1,2-ジメチルシクロヘキサン、2,2,5-トライメチルヘキサン、トランス-1,3-ジメチルシクロヘキサン、n-オクタン、イソブロピルシクロペンタン、2,2,4-トライメチルヘキサン、シス-1-エチル-2-メチルシクロペンタン、シス-1,2-ジメチルシクロヘキサン、2,4,4-トライメチルヘキサン、n-プロピルシクロペンタン、2,3,5-トライメチルヘキサン、エチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルヘプタン、2,2,3,4-テトラメチルペンタン、2,4-ジメチルヘプタン、メチルシクロヘプタン、2,2,2,3-トライメチルヘキサン、4-エチル-2-メチルヘキサン、3-エチル-2,2-ジメチルペンタン、4,4-ジメチルヘプタン、2,6-ジメチルヘプタン、2,5-ジメチルヘプタン、3,5-ジメチルヘプタン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン、2,4-ジメチル-3-エチルペンタン、1,1,3-トライメチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルヘプタン、2,2,5,5-テトラメチルヘキサン、2,3,3-トライメチルヘキサン、3-エチル-2-メチルヘキサン、トランス-1,3,5-トライメチルシクロヘキサン、2,3,4-トライメチルヘキサン、シス-1,3,5-トライメチルシクロヘキサン、トランス-1,2,4-トライメチルシクロヘキサン、2,2,3,3-テトラメチルペンタン、4-エチル-3-メチルヘキサン、3,3,4-トライメチルヘキサン、2,3-ジメチルヘプタン、3,4-ジメチルヘプタン、3-エチル-3-メチルヘキサン、4-エチルヘプタン、2,3,3,4-テトラメチルペンタン、2,3-ジメチル-3-エチルペンタン、トランス-1,2,3-ト

リメチルシクロヘキサン、1 - イソプロピル - e - メチルシクロ pentan (p u l e g a n) 、4 - メチルオクタン、1 - イソプロピル - 2 - メチルシクロ pentan 、3 - エチルヘプタン、2 - メチルオクタン、シス - 1 , 2 , 3 - トリメチルシクロヘキサン、3 - メチルオクタン、2 , 4 , 6 - トリメチルヘプタン、シス - 1 , 2 , 4 - トリメチルシクロヘキサン、3 , 3 - ジエチル pentan 、2 , 2 - ジメチル - 4 - エチルヘキサン、2 , 2 , 4 - トリメチルヘプタン、2 , 2 , 4 , 5 - テトラメチルヘキサン、2 , 2 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 2 , 6 - トリメチルヘプタン、2 , 2 , 3 , 5 - テトラメチルヘキサン、ノピナン (7 , 7 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン) 、トランス - 1 - エチル - r - メチルシクロヘキサン、シクロクタン、1 - エチル - 2 - メチルシクロヘキサン、n - ノナン、1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (f enc hane) 、トランス - 1 - エチル - 4 - メチルシクロヘキサン、シス - 1 , 1 , 3 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、シス - 1 - エチル - 4 - メチルシクロヘキサン、2 , 5 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 4 , 4 - トリメチルヘプタン、2 , 3 , 3 , 5 - テトラメチルヘキサン、2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルヘキサン、イソプロピルシクロヘキサン、1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルシクロヘキサン、2 , 2 , 3 , 4 - テトラメチルヘキサン、2 , 2 - ジメチルオクタン、3 - エチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル pentan 、3 , 3 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 3 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 4 - ジメチルオクタン、d , 1 - シス - 1 - エチル - 3 - メチルシクロヘキサン、d , 1 - 2 , 5 - ジメチルオクタン、1 , 1 , 3 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、n - プチルシクロ pentan 、n - プロピルシクロヘキサン、2 , 3 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 5 - ジメチル - 3 - エチルヘキサン、2 , 4 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 4 - ジメチル - 3 - イソプロピル pentan 、2 , 2 , 3 - トリメチルヘプタン、2 , 4 - ジメチル - 4 - エチルヘキサン、2 , 2 - ジメチル - 3 - エチルヘキサン、2 , 2 , 3 , 4 , 4 - ペンタメチル pentan 、1 , 1 , 3 , 4 - テトラメチルシクロヘキサン、5 - エチル - 2 - メチルヘプタン、2 , 7 - ジメチルオクタン、3 , 6 - ジメチルオクタン、3 , 5 - ジメチルオクタン、4 - イソプロピルヘプタン、2 , 3 , 3 - トリメチルヘプタン、4 - エチル - 2 - メチルヘプタン、2 , 6 - ジメチルオクタン、2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルヘキサン、トランス - 1 - イソプロピル - 4 - メチルシクロヘキサン (p - menthane) 、4 , 4 - ジメチルオクタン、2 , 3 , 4 , 5 - テトラメチルヘキサン、5 - エチル - e - メチルヘプタン、3 , 3 - ジメチルオクタン、4 , 5 - ジメチルオクタン、3 , 4 - ジエチルヘキサン、4 - プロピルヘプタン、1 , 1 , 4 - トリメチルシクロヘプタン (euc arvane) 、トランス - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2 , 3 , 4 , 4 - テトラメチルヘキサン、2 , 3 , 4 - トリメチルヘプタン、3 - イソプロピル - 2 - メチルヘキサン、2 , 2 , 7 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (a - frenchane) 、3 - メチルヘプタン、2 , 4 - ジメチル - 3 - エチルヘキサン、3 , 4 , 4 - トリメチルヘプタン、3 , 3 , 4 - トリメチルヘプタン、3 , 4 , 5 - トリメチルヘプタン、2 , 3 - ジメチル - 4 - エチルヘキサン、1 - メチル - e - プロピルシクロヘキサン、2 , 3 - ジメチルオクタン、d , 1 - ピナン、2 , 3 , 3 , 4 - テトラメチルヘキサン、3 , 3 - ジメチル - 4 - エチルヘキサン、5 - メチルノナン、4 - メチルノナン、3 - エチル - 2 - メチルヘプタン、3 , 4 - ジメチルオクタン、d - a - ピナン、d , 1 - 1 - イソプロピル - 3 - メチルシクロヘキサン (d , 1 - m - メンタン) 、2 , 2 , 3 , 3 , 4 - ペンタメチル pentan 、トランス - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、3 , 3 - ジエチルヘキサン、2 - メチルノナン、d - 1 - イソプロピル - 3 - メチルシクロヘキサン (d - m - メンタン) 、3 - エチル - 4 - メチルヘプタン、4 - エチル - 3 - メチルヘプタン、4 - エチル - 4 - メチルヘプタン、1 - ピナン、3 - メチルノナン、3 - エチルオクタン、4 - エチルオクタン、3 - エチル - 2 , 2 , 3 - トリメチル pentan 、1 - 1 - イソプロピル - 3 - メチルシクロヘキサン (1 - m - メンタン) 、シス - 1 - イソプロピル - 4 - メチルシクロヘキサン (シス - p - メンタン) 、シス - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2 , 3 - ジメチル - 3 - エチルヘキサン、1 - イソプロピル - 4 - メチルシクロヘキサン (p - メンタン) 、3 , 4 - ジメチル - 3 - エチ

ルヘキサン、3 , 3 , 4 , 4 - テトラメチルヘキサン、シクロノナン、1 - イソプロピル - 2 - メチルシクロヘキサン(0 - メンタン)、シス - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、1 - メチル - 1 - プロピルシクロヘキサン、n - デカン、1 - メチル - 4 - プロピルシクロヘキサン、1 - メチル - 2 - プロピルシクロヘキサン、n - ペントリルシクロペタン、n - ブチルシクロヘキサン、トランス - デカヒドロナフタレン(トランス - デカリン)、イソアミルシクロヘキサン、シス - デカヒドロナフタレン(シス - デカリン)、n - ウンデカン(n - ヘンデカン)、シクロデカン、n - ペンチルシクロヘキサン、n - ヘキシルシクロペタン、9 - メチル - トランス - デカヒドロナフタレン、1 , 10 - ジメチル - トランス - デカヒドロナフタレン、9 - メチル - シス - デカヒドロナフタレン、n - ドデカン、1 , 10 - ジメチル - シス - デカヒドロナフタレン、n - ヘキシルシクロヘキサン、n - ヘプチルシクロペタン、9 - エチル - トランス - デカヒドロナフタレン、9 - エチル - シス - デカヒドロナフタレン、1 - メチル - トランス - デカヒドロナフタレン、n - トリデカン、ビシクロヘキシル、n - オクチルシクロペタン、n - ヘプチルシクロヘキサン、n - テトラデカン、n - ノニルシクロペタン、n - オクチルシクロヘキサン、n - ペンタデカン、n - デシクロペタン、n - ノニルシクロヘキサン、n - ウンデシルシクロペタン(n - ヘンデシルシクロペタン)、n - デシルシクロヘキサン、2 - メチルヘプタデカン、n - ドデシルシクロペタン、n - ウンデシルシクロヘキサン(n - ヘンデシルシクロヘキサン)、n - トリデシルシクロペタン、n - ドデシルシクロヘキサン、n - テトラデシルシクロペタン、ペンタデシルシクロペタン、n - ヘキサデカン(セタン)、トリデシルシクロヘキサン、ヘキサデシルシクロペタン、n - ヘプタデカン、テトラデシルシクロヘキサン、ヘプタデシルシクロペタン、n - オクタデカン、ペンタデシルシクロヘキサン、オクタデシルシクロペタン、n - ノナデカン、ヘキサデシルシクロヘキサン、ノナデシルシクロペタン、n - エイコサン、ヘプタデシルシクロヘキサン、エイコシルシクロペタン、n - ヘネイコサン、オクタデシルシクロヘキサン、ヘネイコシルシクロペタン、n - ドコサン、ドコシルシクロペタン、ノナデシルシクロヘキサン、n - トリコサン、エイコシルシクロヘキサン、トリコシルシクロペタン、n - テトラコサン、テトラコシルシクロペタン、ヘネイコシルシクロヘキサン、n - ペンタコサン、ペンタコシルシクロペタン、ノトリシクレン(トリシクロ[2 . 2 . 1 . 0<sup>2</sup> . 6]ヘプタン)、n - ヘキサコサン、シクロヘキサデカン、トリコシルシクロヘキサン、ヘプタコシルシクロペタン、n - ヘプタコサン、テトラコシルシクロヘキサン、シクロペンタデカン、オクタコシルシクロペタン、n - オクタコサン、ペンタコシルシクロヘキサン、ノナコシルシクロペタン、n - ノナコサン、ヘキサコシルシクロヘキサン、トリアコンチルシクロペタン、d , 1 - イソボルナン(2 , 2 , 3 - トリメチルビシクロ[2 . 2 . 2]ヘプタン)、n - トリアコンタン、ヘプタコシルシクロヘキサン、ヘントリアコンチルシクロペタン、n - ヘントリアコンタン、オクタコシルシクロヘキサン、ドトリアコンチルシクロペタン、n - ドトリアコンタン(ビセチル)、ノンコシルシクロヘキサン、トリトリアコンチルシクロペタン、トリトリアコンタン、トリアコンチルシクロヘキサン、テトラトリアコンチルシクロペタン、テトラトリアコンタン、28 - メチルノナコサン、ヘントリアコンチルシクロヘキサン、ペンタトリアコンチルシクロペタン、ペンタトリアコンタン、ドトリアコンチルシクロヘキサン、ヘキサトリアコンチルシクロペタン、ヘキサトリアコンタン、トリトリアコンチルシクロヘキサン、ヘプタトリアコンタン、テトラトリアコンチルシクロヘキサン、オクタトリアコンタン、ペンタトリアコンチルシクロヘキサン、ノナトリアコンタン、ヘキサトリアコンチルシクロヘキサン、テトラコンタン、ノルボルナン(ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン)、2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルブタン、ボルナン(カンフェン)、およびアダマンタンの基が挙げられる。関連するアルキル基は、接尾辞「-ane」を接尾辞「-イル」で置き換えることにより命名されることが当業者に理解される。

【0423】

用語の「アルケニル」とは、1つまたは複数の二重結合を含有するような線状または分

10

20

30

40

50

枝状の不飽和炭化水素基を指す。本明細書中に開示されたアルケニル基は、反応工程に悪影響を及ぼさない任意の部分により場合によっては置換されていてもよく、限定はしないが、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバミン酸エステル、ホスホン酸、またはホスホン酸エステルが挙げられ、これらが無保護、または、当業者に知られている、例えば、参考として本明細書中に組み込まれているGreeneら、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第2版、1991年に教示されているように、必要な場合は保護されている。アルケニル基の非限定例としては、メチレン、エチレン、メチルエチレン、イソプロピリデン、1,2-エタン-ジイル、1,1-エタン-ジイル、1,3-プロパン-ジイル、1,2-プロパン-ジイル、1,3-ブタン-ジイル、および1,4-ブタン-ジイルが挙げられる。

#### 【0424】

用語の「アルキニル」とは、1つまたは複数の三重結合を含有するような線状または分枝状の不飽和非環式炭化水素基を指す。アルキニル基は、反応工程に悪影響を及ぼさない任意の部分により場合によっては置換されていてもよく、限定はしないが、ヒドロキシル、ハロ(F、Cl、Br、I)、限定はしないがトリフルオロメチルなどのペルフルオロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、アシル、アミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、チオール、アルキルチオ、アジド、スルホン酸、硫酸エステル、ホスホン酸、リン酸エステル、またはホスホン酸エステルが挙げられ、これらが無保護、または、当業者に知られている、例えば、参考として本明細書中に組み込まれているGreeneら、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第2版、1991年に教示されているように、必要な場合は保護されている。好適なアルキニル基の非限定例としては、エチニル基、プロピニル基、ヒドロキシプロピニル基、ブチン-1-イル基、ブチン-2-イル基、ペンチン-1-イル基、ペンチン-2-イル基、4-メトキシペンチン-2-イル基、3-メチルブチン-1-イル基、ヘキシン-1-イル基、ヘキシン-2-イル基、およびヘキシン-3-イル基、3,3-ジメチルブチン-1-イル基が挙げられる。

#### 【0425】

用語の「アルキルアミノ」または「アリールアミノ」とは、それぞれ1つまたは2つのアルキル置換基またはアリール置換基を有するアミノ基を指す。

#### 【0426】

本明細書中で用いられる用語の「保護された」とは、他に定義しない限り、さらなる反応を防ぐため、または他の目的のために、酸素原子、窒素原子、またはリン原子に付加された基を指す。多種多様の酸素および窒素保護基が、有機合成の当業者に知られている。

#### 【0427】

単独または組み合わせて用いる、用語の「アリール」とは、1つ、2つまたは3つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、このような環は、ペンダント様式で一緒に結合しているか、または縮合されていてもよい。アリールの非限定例としては、フェニル、ビフェニル、またはナフチル、または芳香族環から水素を除去した後に残っている以下の芳香族基が挙げられる：ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、1,4-キシレン、1,3-キシレン、1,2-キシレン、イソプロピルベンゼン(クメン)、n-プロピルベンゼン、1-エチル-3-メチルベンゼン(m-エチルトルエン)、1-エチル-4-メチルベンゼン(p-エチルトルエン)、1,3,5-トリメチルベンゼン(メシチレン)、1-エチル-2-メチルベンゼン(o-エチルトルエン)、t-ブチルベンゼン、1,2,4-

10

20

30

40

50

- トリメチルベンゼン ( プソイドドクメン ) 、イソブチルベンゼン、 s - ブチルベンゼン  
 、 3 - イソプロピル - メチルベンゼン ( 3 - イソプロピルトルエン ; m - シメン ) 、 1 ,  
 2 , 3 - トリメチルベンゼン、 ( ヘミメリテン ) 、トランス - プロペニルベンゼン、イン  
 ダン、 4 - イソプロピル - 1 - メチルベンゼン ( 4 - イソプロピルトルエン ; 4 - シメン  
 ) 、 2 - イソプロピル - メチルベンゼン ( 2 - イソプロピルトルエン ; 2 - シメン ) 、 1  
 , 3 - ジエトベンゼン、 1 - メチル - 3 - プロピルベンゼン ( m - プロピルトルエン ) 、  
 インデン、 n - ブチルベンゼン、 1 - メチル - 4 - プロピルベンゼン ( p - プロピルトル  
 エン ) 、 1 , 2 - ジエチルベンゼン、 1 , 4 - ジエチルベンゼン、 1 , 3 - ジメチル - 5  
 - エチルベンゼン、 1 - メチル - 2 - プロピルベンゼン ( o - プロピルトルエン ) 、 2 ,  
 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロパン ( ネオペンチルベンゼン ) 、 1 , 4 - ジメチル - 2 10  
 - エチルベンゼン、 2 - メチルインダン、 3 - メチル - 2 - フェニルブタン、 1 - メチル  
 インダン、 1 , 3 - ジメチル - 4 - エチルベンゼン、 3 - t - ブチル - メンチルベンゼン  
 、 ( 3 - t - ブチルトルエン ) 、 1 , 2 - ジメチル - 4 - エチルベンゼン、 1 , 3 - ジメ  
 チル - 2 - エチルベンゼン、 3 - フェニルベンタン、 1 - エチル - 3 - イソプロピルベン  
 ゼン、 2 - メチル - 2 - フェニルブタン、 4 - t - ブチル - 1 - メチルベンゼン ( 4 - t -  
 ブチルトルエン ) 、 1 - エチル - 2 - イソプロピルベンゼン、 2 - フェニルベンタン、 1  
 , 2 - ジメチル - 3 - エチベンゼン、 3 - s - ブチル - 1 - メチルベンゼン、 ( 3 - s -  
 ブチルトルエン ) 、 3 - イソブチル - 1 - メチルベンゼン、 ( 3 - イソブチルトルエン )  
 、 d - 2 - メチル - 1 - フェニルブタン、 1 , 3 - ジメチル - 5 - イソプロピル - ベンゼ  
 ン、 2 - フェニル - シス - 2 - ブテン、 4 - イソブチル - メチルベンゼン ( p - イソブチ 20  
 ルトルエン ) 、 2 - s - ブチル - 1 - メチルベンゼン ( 2 - s - ブチルトルエン ) 、 2 -  
 イソブチル - 1 - メチルベンゼン ( o - イソブチルトルエン ) 、 1 , 4 - ジメチル - 2 -  
 イソプロピル - ベンゼン、 1 - エチル - 4 - イソプロピルベンゼン、 d , 1 - 2 - メチル  
 - 1 - フェニルブタン、 1 , 2 , 3 , 5 - テトラメチルベンゼン ( イソジュレン ) 、 3 -  
 メチル - 1 - フェニルブタン ( イソベンチルベンゼン ) 、 1 , 3 - ジメチル - 2 - イソブ  
 ロピルベンゼン、 1 , 3 - ジメチル - 4 - イソブロピルベンゼン ) 、 3 - メチルインデン  
 、 4 - s - ブチル - 1 - メチルベンゼン ( p - s - ブチルトルエン ) 、 2 - t - ブチル -  
 1 - メチルベンゼン ( 2 - t - ブチルトルエン ) 、 3 , 5 - ジエチル - 1 - メチルベンゼ  
 ン ( 3 , 5 - ジエチルトルエン ) 、 2 - ブチル - 1 - メチルベンゼン ( 2 - ブチルトルエ 30  
 ソン ) 、 1 - エチル - 3 - プロピルベンゼン、 1 , 2 - ジメチル - 4 - イソブロピルベンゼ  
 ン、 1 , 2 - ジメチル - 3 - イソブロピルベンゼン、 1 - エチル - 2 - プロピルベンゼン  
 、 1 , 3 - ジ - イソブロピルベンゼン、 1 , 2 - ジエチル - 4 - メチルベンゼン、 1 , 2  
 - ジイソブロピルベンゼン、 1 , 4 - ジメチル - 2 - プロピルベンゼン、 1 , 2 , 3 , 4  
 - テトラメチルベンゼン ( ブレーニテン ) 、 1 - エチル - 4 - プロピルベンゼン、 3 - ブ  
 チル - 1 - メチルベンゼン ( m - ブチルトルエン ) 、 2 , 4 - ジエチル - 1 - メチルベン  
 ゼン ( 2 , 4 - ジエチルトルエン ) 、 n - ペンチルベンゼン、 3 - メチル - 3 - フェニル  
 ベンタン、 1 , 3 - ジメチル - 5 - t - ブチルベンゼン、 1 , 3 - ジメチル - 4 - プロピ  
 ルベンゼン、 1 , 2 - ジエチル - 3 - メチルベンゼン、 4 - ブチル - 1 - メチルベンゼン  
 、 4 - ブチル - 1 - メチルベンゼン、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、 1 , 3 40  
 - ジエチル - 2 - プロピルベンゼン、 2 , 6 - ジエチル - 1 - メチルベンゼン、 1 , 2 -  
 ジメチル - 4 - プロピルベンゼン、 1 , 3 - ジメチル - 5 - プロピルベンゼン、 2 - メチ  
 ル - 3 - フェニルベンタン、 4 - t - ブチル - 1 , 3 - ジメチルベンゼン、 1 , 4 - ジ -  
 イソブロピルベンゼン、 1 , 2 - ジメチル - 3 - プロピルベンゼン、 1 - t - ブチル - 4  
 - エチルベンゼン、 d , 1 - 3 - フェニルヘキサン、 2 - エチル - 1 , 3 , 5 - トリメチ  
 ル - ベンゼン、 3 - エチル - 4 - イソブロピル - 1 - メチルベンゼン、 5 - エチル - 1 ,  
 2 , 4 - トリメチルベンゼン、 6 - エチル - 1 , 2 , 4 - トリメチルベンゼン、 2 - フエ  
 ニルヘキサン、 2 - メチル - 1 - フェニルベンタン、 4 - イソブロピル - 1 - プロピルベ  
 センゼン、 1 , 3 - ジブロピルベンゼン、 5 - エチル - 1 , 2 , 3 - トリメチルベンゼン、  
 1 , 2 , 4 - トリエチルベンゼン、 1 , 3 , 5 - トリエチルベンゼン、 2 - メチル - 1 ,  
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフ 50

タレン、4 - エチル - 1 , 2 , 3 - トリメチルベンゼン、1 , 4 - ジプロピルベンゼン、  
 3 - メチル - 1 - フェニルベンタン、2 - プロピル - 1 , 3 , 5 - トリメチルベンゼン、  
 1 , 1 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、3 - t - ブチル - 1 - イ  
 ソプロピルベンゼン、1 - メチル - 3 - ペンチルベンゼン、4 - t - ブチル - 1 - イソブ  
 ロピルベンゼン、2 - メチル - 2 - フェニルヘキサン、2 , 4 - ジ - イソプロピル - 1 -  
 メチルベンゼン、3 - メチル - 3 - フェニルヘキサン、n - ヘキシリルベンゼン、3 - フエ  
 ニルヘプタン、2 , 6 - ジ - イソプロピル - 1 - メチルベンゼン、5 - プロピル - 1 , 2  
 , 4 - トリメチルベンゼン、6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、2  
 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、2 - フェニルヘプタン、5  
 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン、2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ  
 トライドロナフタレン、シクロヘキシリルベンゼン、1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉  
 ヒドロナフタレン、2 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、2 ,  
 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、2 , 7 - ジメチル - 1 , 2 ,  
 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナ  
 フタレン、1 , 4 - ジ - s - ブチルベンゼン、1 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト  
 拉ヒドロナフタレン、3 - エチル - 3 - フェニルヘキサン、6 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 - テト拉ヒドロナフタレン、2 - メチル - 1 - フェニル - 1 - ブテン、5 - エチル - 1 ,  
 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、n - ヘプチルベンゼン、1 - メチルナフタレン、  
 5 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、6 , 7 - ジメチル - 1 ,  
 2 , 3 , 4 - テト拉ヒドロナフタレン、5 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト拉ヒド  
 ロナフタレン、2 - エチルナフタレン、1 - 7 - ジメチルナフタレン、1 , 6 - ジメチル  
 ナフタレン、1 , 3 - ジメチルナフタレン、n - オクチルベンゼン、1 - アリルナフタレン、  
 1 - イソプロピルナフタレン、1 , 4 - ジメチルナフタレン、1 , 1 - ジフェニルエ  
 タン、2 - イソプロピルナフタレン、2 - プロピルナフタレン、1 - プロピルナフタレン  
 、1 , 3 , 7 - トリメチルナフタレン、1 - イソプロピル - 7 - メチルナフタレン、n -  
 ノニルベンゼン、2 - ブチルナフタレン、2 - t - ブチルナフタレン、1 - t - ブチルナ  
 フタレン、1 - ブチルナフタレン、4 , 5 - ベンズインダン、n - デシルベンゼン、1 - ヘキシリ  
 ルナフタレン、2 - ヘキシリルナフタレン、n - ドデシルベンゼン、1 - ヘプチルナフタレン、  
 2 - ヘプチルナフタレン、トリデシルベンゼン、1 - オクチルナフタレン、2 - オク  
 チルナフタレン、1 - ノニルナフタレン、2 - ノニルナフタレン、1 - デシルナフタレン  
 、1 , 2 , 6 - トリメチルナフタレン、ジフェニルメタン、1 , 2 , 3 - トリメチルナフ  
 タレン、1 , 6 , 7 - トリメチルナフタレン、2 - イソプロピルアズレン、1 , 4 - ジメ  
 チル - 7 - イソプロピルアズレン、2 , 6 - ジメチルフェナントレン、1 , 2 , 5 - トリ  
 メチルナフタレン、1 - プロピルフェナントレン、5 - イソプロピルアズレン、5 - イソ  
 プロピルアズレン、2 - プロピルフェナントレン、2 - メチルナフタレン、1 - エチル -  
 5 - メチルナフタレン、9 - イソプロピルナフタレン、6 - イソプロピルアズレン、2 -  
 エチル - 6 - メチルナフタレン、2 - イソプロピルフェナントレン、6 - イソプロピル -  
 1 - メチルフェナントレン、2 - エチルアズレン、2 , 5 - ジメチルフェナントレン、1  
 , 3 , 5 - トリメチルナフタレン、3 - エチル - 6 - メチルフェナントレン、2 - メチル  
 アズレン、1 , 3 , 8 - トリメチルナフタレン、4 - メチルフェナントレン、1 , 4 - ジ  
 メチルフェナントレン、ビベンジル、メチレンフルオレン、3 , 5 - ジメチルフェナント  
 レン、1 , 3 - ジメチルアズレン、7 - メチル - 3 , 4 - ベンズフェナントレン、ペンタ  
 メチルベンゼン、1 , 2 , 4 - トリメチルナフタレン、3 , 3 - ジメチルスチルベン、1  
 , 4 , 5 , 7 - テトラメチルナフタレン、1 , 2 , 4 , 8 - テトラメチルナフタレン、2  
 , 9 - ジメチルフェナントレン、1 , 5 - ジメチルフェナントレン、2 - ベンジルナフタ  
 レン、1 - ベンジルナフタレン、1 - ベンジルナフタレン、1 , 2 - ジメチルアズレン、  
 9 - プロピルフェナントレン、1 , 7 - ジメチル - 4 - イソプロピルナフタレン、3 - メ  
 チルフェナントレン、3 , 4 - ジメチルフェナントレン、1 - エチルフェナントレン、s  
 y m - ジフェニルアセチレン、9 - エチルフェナントレン、1 , 4 , 5 - トリメチルナフ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

タレン、4 - メチルフルオレン、1 , 4 , 6 , 7 - テトラメチルナフタレン、1 , 2 , 3  
- トリメチルフェナントレン、1 , 8 - ジメチルナフタレン、8 - メチル - 3 , 4 - ベンズフェナントレン、2 - エチルフェナントレン、3 , 4 - ベンズフェナントレン、1 , 3  
, 7 - トリメチルフェナントレン、4 - イソプロピル - 1 - メチルフェナントレン、4 ,  
8 - ジメチルアズレン、ビフェニル、2 - メチル - 3 , 4 - ベンズフェナントレン、3 -  
メチルピレン、1 , 4 , 7 - トリメチルフェナントレン、1 , 4 - ジメチルアントラセン  
、4 , 9 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、ベンザルフルオレン、1 , 3 - ジメ  
チルフェナントレン、1 - メチル - 3 , 4 - ベンズフェナントレン、3 - イソプロピル  
- 1 - メチルフェナントレン、1 , 2 - ピナフチル、2 , 3 - ジメチルフェナントレン、1  
- エチル - 2 - メチルフェナントレン、1 , 5 - ジメチルナフタレン、6 - メチル - 3 ,  
4 - ベンズフェナントレン、ナフタレン、1 , 3 , 6 , 8 - テトラメチルナフタレン、1  
- エチル - 7 メチルフェナントレン、9 - メチルアントラセン、1 - イソプロピル - 7  
- メチルフェナントレン、6 - メチルアズレン、1 , 3 - ジメチルアントラセン、2 , 2 -  
ジメチルスチルベン、1 - メチルアントラセン、1 , 7 - ジメチルフェナントレン、1 ,  
6 - ジフェニルナフタレン、1 , 6 - ジメチルフェナントレン、1 , 9 - ジメチルフェナ  
ントレン、9 - メチルフェナントレン、1 , 2 , 10 - トリメチルアントラセン、7 - エ  
チル - 1 - メチルフェナントレン、トリフェニルメタン、5 - イソプロピルナフタアント  
ラセン、3 , 9 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、5 , 6 - ベンズインダン、1  
2 - イソプロピルナフタアントラセン、アセナフテン、2 , 7 - ジメチルナフタレン、7

イソプロピル - 1 - メチルフルオレン、アズレン、レテン、フェナントレン、2 , 7 - ジメチフィルフェナントレン、2 , 3 , 6 - トリメチフィルナフタレン、2 - フェニルナフタレン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアントラセン、2 , 3 - ジメチルナフタレン、エチリデンフルオレン、1 , 7 - ジメチルフルオレン、1 , 1 - ジナフチルメタン、フルオルアントレン、2 , 6 - ジメチルナフタレン、2 , 4 - ジメチルフェナントレン、フルオレン、4 , 10 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、4 h - シクロペンタ ( d e f ) フェナントレン、1 , 3 , 8 - トリメチルフェナントレン、11 - メチルナフタアントラセン、5 - メチルクリセン、1 , 2 , 5 , 6 - テトラメチルナフタレン、シクロヘプタ ( f g ) アセナフテン、1 , 2 , 7 - トリメチルフェナントレン、1 , 10 - ジメチル - 1 , 2 - ジベンズアントラセン、9 , 10 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、ベンズ ( b c ) アセアントリレン、1 - メチルフェナントレン、1 , 6 , 7 - トリメチルフェナントレン、1 , 1 - ジアセナフテン、トランススチルベン、3 , 4 - ベンズフルオレン、9 - イソプロピルナフタアントラセン、6 - メチルナフタアントラセン、5 , 8 - ジメチル - 1 , 2 - ベズアントラセン、8 - イソプロピルナフタアントラセン、1 , 4 , 5 , 8 - テトラメチルナフタレン、12 - メチルナフタアントラセン、2 - メチル - 1 , 2 - ベンズピレン、1 , 5 - ジメチルアントラセン、7 - メチルナフタアントラセン、3 , 6 - ジメチルフェナントレン、5 - メチル - 3 , 4 - ベンズフェナントレン、1 , 4 - ジメチルクリセン、1 , 2 - ジメチルフェナントレン、8 , 10 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、1 , 2 , 8 - トリメチルフェナントレン、3 - メチル - 1 , 2 - ベンズピレン、9 - メチル - 1 , 2 - ベンズピレン、9 - フェニルフルオレン、2 - メチルナフタアントラセン、ピレン、9 - メチルナフタアントラセン、4 - メチルクリセン、トランス - トランス - 1 , 4 - ジフェニル - 1 , 3 - ブタジエン、シンナマルフルオレン、5 - メチルナフタアントラセン、1 , 2 - ベンズアントラセン、8 - メチルナフタアントラセン、1 , 1 - ビナフチル、ジ - 1 - ナフタスチベン、6 - メチルクリセン、3 - メチルナフタアントラセン、2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、シクロペンタジエノフェナントレン、10 , 11 - ベンズフルオルアンテン、ヘキサメチルベンゼン、3 - メチルクリセン、コラントレン、6 - メチル - 1 , 2 - ベンズピレン、6 , 7 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、1 , 2 - ベンズピレン、5 , 10 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、4 , 5 - ベンズピレン、9 , 10 - ジメチルアントラセン、10 - メチルナフタアントラセン、5 , 6 - ジメチル - 1 , 2 - ベンズアントラセン、2 , 2 -

ビナフチル、1,2-ベンフルオレン、1,8-ジメチルフェナントレン、8-メチル-1,2-ベンズピレン、ビフルオレニリデン、1,2,7,8-ジベンズアントラセン、4-メチルナフタアントラセン、1,2,3,4-ジベンズアントラセン、ジ-2-フルオレニルメタン、2,3-ベンズフルオレン、5-メチル-1,2-ベンズピレン、アントラセン、11,12-ベンズフルオルアンテン、4-メチル-1,2-ベンズピレン、2,8-ジメチルクリセン、2-メチルクリセン、6,12-ジメチルクリセン、1,2-ベンズフェナントレン、ジ-2-ナフタスチルベン、1-メチルクリセン、2,3,6,7-ジベンズフェナントレン、2,3,5,6-ジベンズフェナントレン、1,2,5,6-ジベンズアントラセン、ペリレン、ビセン、1,2,3,4,5,6,7,8-テトラベンズアントラセンおよびコロネン。用語のアリールは、置換部分および非置換部分の双方を含む。アリール基は、工程に悪影響を及ぼさない任意の部分により場合によっては置換されていてもよく、限定はしないが、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバミン酸エステル、ホスホン酸、ホスホン酸エステル、またはこの化合物の薬理活性を阻害しない任意の他の実用的な官能基が挙げられ、それらが無保護であっても、または、当業者に知られている、例えば、参照として本明細書中に組み込まれている Green ら、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第2版、1991年に教示されているように、必要な場合は保護されてもよい。置換アリールの非限定例としては、ヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、およびヘテロアリールアルケニル、カルボアラルコキシが挙げられる。用語の「アルカリール」または「アルキルアリール」とは、アルキル置換基を有するアリール基を指す。用語の「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリール置換基を有するアルキル基を指す。

#### 【0428】

本明細書中に用いられる用語の「ハロ」としては、クロロ、ブロモ、ヨードおよびフルオロが挙げられる。

#### 【0429】

用語の「アシル」とは、エステル基の非カルボニル部分が、直線状、分枝状、あるいは環式アルキル、または低級アルキル、限定はしないがメトキシメチルなどのアルコキシアルキル、限定はしないがベンジルなどのアラルキル、フェノキシメチルなどのアリールオキシアルキル、限定はしないがハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>など)またはアルコキシ(限定はしないが、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>など)で場合によって置換されているフェニルなどのアリール、限定はしないがメタンスルホニルなどのアルキルスルホニルまたはアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、モノ、ジまたはトリリン酸エステル、トリチルまたはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル(例えば、ジメチル-t-ブチルシリル)またはジフェニルメチルシリルから選択されるカルボン酸エステルを指す。エステ

10

20

30

40

50

ルのアリール基は場合によっては、フェニル基を含む。用語の「低級アシル」とは、非カルボニル部分が低級アルキルであるアシル基を指す。

#### 【0430】

用語の「アルコキシ」および「アルコキシアルキル」は、メトキシ基などのアルキル部分を有する線状または分枝状オキシ含有基を包含する。用語の「アルコキシアルキル」は、アルキル基に結合した1つまたは複数のアルコキシ基を有するアルキル基も包含し、したがってモノアルコキシアルキル基およびジアルコキシアルキル基を形成する。「アルコキシ」基は、「ハロアルコキシ」基を提供するためにフルオロ、クロロまたはブロモなどの1個または複数のハロ原子でさらに置換されていてもよい。このような基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシが挙げられる。10

#### 【0431】

用語の「アルキルアミノ」とは、アミノ基にそれぞれ結合した1つまたは2つのアルキル基を含有する「モノアルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」を意味する。用語のアリールアミノとは、アミノ基にそれぞれ結合した1つまたは2つのアリール基を含有する「モノアリールアミノ」および「ジアリールアミノ」を意味する。用語の「アラルキルアミノ」は、アミノ基に結合したアラルキル基を包含する。用語のアラルキルアミノとは、アミノ基にそれぞれ結合した1つまたは2つのアルキル基を含有する「モノアラルキルアミノ」および「ジアラルキルアミノ」を意味する。さらに、アラルキルアミノは、アミノ基に結合した1つのアラルキル基および1つのアルキル基を含有する「モノアラルキルモノアルキルアミノ」を意味する。20

#### 【0432】

本明細書中に用いられる用語の「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素およびリンを指す。

#### 【0433】

本明細書中に用いられる用語の「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」とは、芳香族環内に少なくとも1つの酸素、硫黄、窒素またはリンを含む芳香族化合物を指す。

#### 【0434】

用語の「ヘテロ環式」とは、環内に酸素、硫黄、窒素またはリンなどの少なくとも1個のヘテロ原子がある非芳香族環式基を指す。30

#### 【0435】

ヘテロアリール基およびヘテロ環式基の非限定例としては、フリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、チオフェン、フラン、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリミジンまたはピリダジン、およびブテリジニル、アジリジン類、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、チアジン、ピリジン、ピラジン、ピペラジン、ピロリジン、オキサジラン類、フェナジン、フェノチアジン、モルホリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、ブテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、アデニン、N<sup>6</sup>-アルキルプリン類、N<sup>6</sup>-ベンジルプリン、N<sup>6</sup>-ハロプリン、N<sup>6</sup>-ビニプリン、N<sup>6</sup>-アセチレンプリン、N<sup>6</sup>-アシルプリン、N<sup>6</sup>-ヒドロキシアルキルプリン、N<sup>6</sup>-チオアルキルプリン、チミン、シトシン、6-アザピリミジン、2-メルカプトピリミジン、ウラシル、N<sup>5</sup>-アルキルピリミ40  
50

ジン類、N<sup>5</sup>-ベンジルピリミジン類、N<sup>5</sup>-ハロピリミジン類、N<sup>5</sup>-ビニルピリミジン、N<sup>5</sup>-アセチレンピリミジン、N<sup>5</sup>-アシルピリミジン、N<sup>5</sup>-ヒドロキシアルキルプリン、およびN<sup>6</sup>-チオアルキルプリン、およびイソキサゾリルが挙げられる。ヘテロ芳香族基は、アリールについて上記したように、場合によっては置換できる。ヘテロ環式またはヘテロ芳香族基は、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシル誘導体、アミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノから選択される1つまたは複数の置換基により、場合によっては置換できる。前記ヘテロ芳香族化合物は、所望の場合、部分的にまたは全体を水素化できる。非限定例として、ジヒドロピリジンをピリジンの代わりに使用できる。ヘテロ環式基またはヘテロアリール基上の官能性酸素基および窒素基は、必要または所望の場合に保護できる。好適な保護基は、当業者によく知られており、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリル、トリチルまたは置換トリチル、アルキル基、アセチルおよびプロピオニルなどのアシル基、メタンスルホニル、およびp-トルエンスルホニルが挙げられる。ヘテロ環式基またはヘテロ芳香族基は、限定はしないが、アリールについて上記した部分など、反応に悪影響を及ぼさない任意の部分で置換できる。

10

20

30

40

#### 【0436】

本明細書中に用いられる用語の「宿主」とは、限定はしないが、細胞系および動物、好ましくは、ヒトなど、ウィルスが複製できる単細胞または多細胞生物を指す。あるいは、前記宿主は、その複製または機能を本発明の化合物により変えることができる、一部のウィルスゲノムを担持していることもあり得る。用語の宿主は具体的には感染細胞、ウィルスゲノムの全部または一部を移入された細胞、および動物、特に靈長類(限定はしないが、チンパンジーなど)およびヒトを指す。本発明の動物適用の多くで宿主はヒト患者である。しかしながら、ある一定の適応症における獣医の適用は、本発明により明らかに予想される(チンパンジーなど)。

20

30

40

#### 【0437】

用語の「医薬品として許容できる塩またはプロドラッグ」は、患者へ投与すると、又クレオシド化合物を提供する又クレオシド化合物の任意の医薬品として許容できる形態(エステル、リン酸エステル、エステルまたは関連する基の塩など)を指すために本明細書を通して用いられる。医薬品として許容できる塩類としては、医薬品として許容できる無機および有機の塩基および酸から誘導されるものが挙げられる。好適な塩類としては、製薬技術でよく知られている多数の他の酸の中でカリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属から誘導されるものが挙げられる。医薬品として許容できるプロドラッグとは、宿主内で代謝され、例えば、加水分解、または酸化されて本発明の化合物を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、有効化合物の官能基部分に生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。有効化合物を産生するためのプロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱水、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化できる化合物が挙げられる。本発明の化合物は、F1aviviridaeに対する抗ウィルス活性を有し、あるいはこのような活性を発揮する化合物へと代謝される。

30

40

#### 【0438】

プロドラッグとしてはまた、開示された又クレオシド類の天然または非天然アミノ酸エステル類が挙げられる(例えば、原文が参照として組み込まれているアシクロビル自体と比較して、水溶性が改善されているアシクロビルのアミノ酸エステル類、特にグリシンおよびアラニンエステル類を記載している欧州特許第99493号明細書、およびアラニンおよびグリシンエステル類と比較して、経口投与後の生物学的利用能が改善されている、

-炭素原子に隣接した側鎖が分枝していることを特徴とする、アシクロビルのバリンエステルを開示している米国特許第4,957,924号(Beauchamp)を参照)。このようなアミノ酸エステル類を調製する方法は、米国特許第4,957,924号(

50

Beauchamp)に開示されており、その原文は参照として組み込まれている。パリソニン自体を使用する代わりに、このアミノ酸の機能的等価体を使用してもよい(例えば、酸クロリドのような酸ハロゲン化物、または酸無水物)。このような場合、望ましくない副反応を避けるために、アミノ保護誘導体を用いることが有利となり得る。

#### 【0439】

##### I V . ヌクレオチド塩またはプロドラッグ製剤

化合物が、安定な非毒性の酸塩類または塩基塩類を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、医薬品的として許容できる塩としての化合物の投与が適切であり得る。医薬品的として許容できる塩類の例としては、酸により形成される有機酸付加塩類であり、これらは、生理学的に許容できるアニオン、例えば、トシリル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、-ケトグルタル酸塩、および-グリセロリン酸塩を形成する。好適な無機酸塩類もまた形成でき、限定はしないが、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩が挙げられる。

#### 【0440】

医薬品的として許容できる塩類は、当業界によく知られた標準的方法を用いて、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を好適な酸と反応させることにより得ることができ、生理学的に許容できるアニオンが得られる。カルボン酸類のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム)塩類またはアルカリ土類金属(例えば、カルシウム)塩類もまた作製できる。

#### 【0441】

本明細書中に記載される任意のヌクレオシド類は、活性、生物学的利用能、安定性を増加させるために、あるいは他にヌクレオシドの性質を変えるために、ヌクレオチドプロドラッグとして投与できる。多数のヌクレオチドプロドラッグのリガンドが知られている。一般に、ヌクレオシドのモノ、ジまたはトリリン酸エステルのアルキル化、アシル化または他の親油性修飾は、ヌクレオチドの安定性を増加させる。リン酸エステル部分上の1つまたは複数の水素を置換できる置換基の例は、アルキル、アリール、ステロイド類、炭水化物であり、限定はしないが、糖類、1,2-ジアシルグリセロールおよびアルコール類が挙げられる。多くのものは、R. Jones & N. Bischofberger、Antiviral Research、27(1995)、1~17頁に記載されている。これらのいずれも、所望の効果を達成するために開示されたヌクレオシド類と組み合わせて使用できる。

#### 【0442】

有効なヌクレオシドは、参考として組み込まれている以下の引用文献に開示されている  
 5'-ホスホエーテル脂質または5'-エーテル脂質としても提供できる: Kucera, L.S.、N.Iyer、E.Leak、A.Raben、Modest E.K.、D.L.W.およびC.Piantadosi、「Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation」、AIDS Res. Hum. Retroviruses、1990年、6、491~501頁；Piantadosi, C.、J.Marasco C.J.、S.L.Morris-Natschke、K.L.Meyer、F.Gumus、J.R.Surles、K.S.Ishaq、L.S.Kucera、N.Iyer、C.A.Wallen、S.PiantadosiおよびE.J.Modest、「Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity」、J.Med.Chem.、1991年、34、1408~1414頁；Hosteller, K.Y.、D.D.Richman、D.A.Carson、L.M.Stuhmiller、G.M.T.van WijkおよびH.van den Bosch、「Greatly enhanc

10

20

30

40

50

ed inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3, -deoxythymidine」、Antimicrob. Agents Chemother. 1992年、36、2025~2029頁；Hostetler, K. Y.、L. M. Stuhmiller, H. B. Lenting、H. van den Bosch、およびD. D. Richman、「Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides」、J. Biol. Chem.、1990年、265、61127頁。  
10

#### 【0443】

好ましくはヌクレオシドの5' - OH位で共有結合によりヌクレオシドに組み込むことができる好適な親油性置換基、あるいは親油性製剤を開示している米国特許の非限定例としては、米国特許第5,149,794号(Yatvinら)；米国特許第5,194,654号(Hostetlerら)；米国特許第5,223,263号(Hostetlerら)；米国特許第5,256,641号(Yatvinら)；米国特許第5,411,947号(Hostetlerら)；米国特許第5,463,092号(Hostetlerら)；米国特許第5,543,389号(Yatvinら)；米国特許第5,543,391号(Yatvinら)；および米国特許第5,554,728号(Basavaら)が挙げられ、それらの全てが参考として組み込まれている。本発明のヌクレオシド類に結合できる親油性置換基、または親油性製剤を開示している外国特許出願としては、WO 89/02733、WO 90/00555、WO 91/16920、WO 91/18914、WO 93/00910、WO 94/26273、WO 96/15132、EP 0 350 287、EP 93917054.4およびWO 91/19721が挙げられる。  
20

#### 【0444】

##### V. 併用療法または交互療法

HIVまたはHBV感染の治療に関する他の実施態様において、有効化合物またはそのプロドラッグまたは塩は、限定はしないが、上記式のもの、下記に掲げた他のもの、または当業界に知られたものを含む他の有効な抗HIV剤または抗HBV剤などの他の抗ウィルス剤と併用して、あるいは交互に投与できる。一般に、併用療法において、2つ以上の薬剤の有効用量は一緒に投与されるが、一方、交互療法中は、各薬剤の有効用量が順に投与される。この用量は、薬剤の吸収、不活化および排泄率ならびに当業者に知られた他の因子に依る。用量値はまた、軽減すべき病態の重症度によっても変わり得ることに注意すべきである。さらに、個々の被験者に関して、具体的な用法用量および投与スケジュールは、個々の必要性、および組成物を投与する者または投与を管理している者の専門的判定に従って経時的に調整する必要があることを理解されたい。  
30

#### 【0445】

本明細書中に開示された化合物と併用して使用できる抗ウィルス剤の非限定例としては、下表のものが挙げられる。

#### 【0446】

【表1】

B型肝炎療法		
薬剤名	薬剤類別	会社
イントロンA(インターフェロン アルファ-2b)	インターフェロン	Schering-Plough
エピビル-HBV(ラミブジン;3TC)	ヌクレオシド類似体	GlaxoSmithKline
ヘプセラ (Hepsera) (アデフォビルジビボキシ)"	ヌクレオシド類似体	Gilead Sciences
コビラシル (Coviracil) (エントリシタビン;FTC)	ヌクレオシド類似体	Triangle Pharmaceuticals
エンテカビル (Entecavir)	ヌクレオシド類似体	Bristol-Myers Squibb
クレブジン (Clevudine) (L-FMAU)	ヌクレオシド類似体	Triangle Pharmaceuticals
ACH 126, 443 (L-Fd4C)	ヌクレオシド類似体	Achillion Pharmaceuticals
AM 365	ヌクレオシド類似体	Amrad
アムドキソビル(Amdoxovir) (以前はDAPD)	ヌクレオシド類似体	Triangle Pharmaceuticals
LdT(テルビブジン)	ヌクレオシド類似体	Idenix
XTL 001	モノクローナル抗体	XTL Biopharm
テラジム(Theradigm)	免疫賦活剤	Epimmune
ザダキシン(Zadaxin) (チモシン)	免疫賦活剤	SciClone
EHT 899	ウィルス性蛋白	Enzo Biochem
HBV DNAワクチン	免疫賦活剤	PowderJect (UK)
MCC 478	ヌクレオシド類似体	Eli Lilly

10

20

30

バルLdC (バルトルシタビン)	ヌクレオシド類似体	Idenix
ICN 2001	ヌクレオシド類似体	ICN
フルロLおよびDヌクレオシド ラシビル(Racivir)	ヌクレオシド類似体	Pharmasset
ロブスタフラボン (Robustaflavone)	ヌクレオシド類似体	Pharmasset
ペンシクロビル(Penciclovir)	ヌクレオシド類似体	Advanced Life Sciences
DXG		10
HDP-P-アシクロビル		
LM 019c		
CS-109		
PS-019		
PS-018		
アラ-AMPプロドラッグ		20
HBV/MF59		
ハンマーヘッドリボザイム		
グリコシダーゼ阻害剤		
ペグ化(Pegylated)インターフ エロン		
ヒトモノクローナル抗体		
ファムシクロビル (Famciclovir)		30

【 0 4 4 7 】

【表2】

## HIV療法：プロテアーゼ阻害剤（PI）類

商品名	一般名	略名	製薬会社
インビラーゼ (Invirase (登録商標))	サキナビル (硬質ゲルカプセル)	SQV (HGC)	Hoffmann-La Roche
フォルトバーゼ (Fortovase (登録商標))	サキナビル (軟質ゲルカプセル)	SQV (SGC)	Hoffmann-La Roche
ノルビル (Norvir(登録商標))	リトナビル	RTV	Abbott Laboratories
クリキシバン (Crixivan (登録商標))	インジナビル	IDV	Merck & Co.
ビラセプト (Viracept (登録商標))	ネルフィナビル	NFV	Pfizer
アゲネラーゼ (Agenerase (登録商標))	アンプレナビル	APV	GlaxoSmithKline
カレトラ (Kaletra(登録商 標))	ロピナビル + リトナ ビル	LPV	Abbott Laboratories
	フォスアンプレナビ ル		GlaxoSmithKline
	チプラナビル	TPV	Boehringer Ingelheim
	アタザナビル		Bristol-Myers Squibb

10

20

30

【0448】

【表3】

## HIV療法：ヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（NRTI）類

商品名	一般名	略名	製薬会社
レトロビル (Retrovir (登録商標))	ジドブシン	AZTまたはZDV	<u>GlaxoSmithKline</u>
エピビル(Epivir (登録商標))	ラミブシン	3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
コンビビル (Combivir (登録商標))	ジドブシン + ラミブシン	AZT + 3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
トリジビル (Trizivir(登録商 標))	アバカビル + ジドブシン + ラミブシン	ABC + AZT + 3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
シアゲン(Ziagen(登 録商標))	アバカビル	ABC	<u>GlaxoSmithKline</u>
ヒビド (Hivid(登録商標))	ザルシタビン	ddC	<u>Hoffmann-La Roche</u>
ビデックス (Videx(登録商標))	ジダノシン：緩衝型	ddI	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
ビデックス(Videx (登録商標))EC	ジダノシン：遅延放 出カプセル	ddI	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
ゼリット (Zerit(登録商標))	スタブシン	d4T	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
ビリード (Viread(商標))	テノフォビルディソ プロキシリフマル酸 (DF)	TDFまたはビス (POC)	<u>Gilead Sciences</u>
コビラシル (Coviracil(商標))	エントリシタビン	FTC	<u>Triangle Pharmaceuticals</u>
	アムドキソビル	DAPD	<u>Triangle Pharmaceuticals</u>

10

20

30

【0449】

## 【表4】

## HIV療法：非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（N N R T I）類

商品名	一般名	略名	製薬会社
ビラムーン (Viramune (登録商標))	ネビラピン	NVP	<u>Boehringer Ingelheim</u>
レスクリプター (Rescriptor (登録商標))	デラビルジン	DLV	<u>Pfizer</u>
サスチバ (Sustiva(登録商 標))	エファビレンツ	EFV	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
	(+)-カラノリドA		<u>Sarawak Medichem</u>
	カプラビリン	CPV	<u>Pfizer</u>
			<u>Bristol-Myers Squibb</u>
			<u>Tibotec-Virco Group</u>
			<u>Tibotec-Virco Group</u>

【0450】

【表5】

## HIV療法：他分類の薬剤

商品名	一般名	略名	製薬会社
ビリード (Viread(商標))	テノフォビルディソ プロキシルフマル酸 (DF)	TDFまたはBis (POC) PMPA	Gilead Sciences

10

## 細胞阻害剤

商品名	一般名	略名	製薬会社
ドロキシア(Droxia(登 録商標))	ヒドロキシ尿素	HU	Bristol-Myers Squibb

20

## 侵入阻害剤(融合阻害剤を含む)

商品名	一般名	略名	製薬会社
フゼオン(Fuzeon(商 標))	エンフビルチド		Trimeris
			Trimeris
			AnorMED, Inc.
			Progenics Pharmaceuticals

30

【0451】

【表6】

## HIV療法：免疫主体療法

商品名	一般名	略名	製薬会社
プロロイキン (Proleukin(登録商 標))	アルデスロイキンま たはインターロイキ ン-2	IL-2	Chiron Corporation
レムーン(Remune(登 録商標))	HIV-1イムノゲンま たはソークワクチン		The Immune Response Corporation
			HollisEden Pharmaceuticals

40

【0452】

## 【表7】

## HIV療法：副作用の処置

商品名	一般名	略名	製薬会社
プロクリット (Procrit(登録商標))	エポエチンアルファ(エリトロポイエチン)	貧血	Ortho Biotech

商品名	一般名	略名	製薬会社
セロスチム (Serostim(登録商標))	ソマトロピンまたはヒト成長ホルモン	脂肪異常症	Serono Laboratories

10

20

30

40

50

## 【0453】

一実施態様において、本発明の化合物は、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、侵入阻害剤、およびポリメラーゼ阻害剤から選択される少なくとも1種の他の抗ウィルス剤と一緒に使用できる。

## 【0454】

さらに、本発明による化合物は、1種以上の抗レトロウィルス剤、抗HBV剤、抗HCV剤または抗ヘルペス剤またはインターフェロン、抗癌剤または抗菌剤、限定はしないが、本発明の他の化合物と組み合わせて、または交互に投与できる。本発明によるある一定の化合物は、他の化合物の代謝、異化作用を減じること、または不活化により本発明によるある一定の薬剤の生物活性を増大させるために有効であり得、このようなものは、この意図された効果のために共に投与される。

## 【0455】

## VI. 医薬品組成物

ヒト免疫不全ウィルス、肝炎ウィルス、またはその遺伝子断片により感染された限定はしないが、ヒトなどの宿主は、医薬品として許容できる担体または希釈剤の存在下、有効化合物または医薬品として許容できるそのプロドラッグまたは塩の有効量を患者に投与することにより治療できる。この有効物質は、液体または固体の形態で、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、局所的に投与できる。

## 【0456】

HIVまたはHBV感染に対して化合物の好ましい投与量は、1日当たり約1～50mg / 体重kgの範囲、好ましくは1～20mg / 体重kgの範囲、より一般的には、1日当たり受容者の1kg体重当たり0.1～約100mgの範囲である。医薬品として許容できる塩およびプロドラッグの有効用量範囲は、送達される親ヌクレオシドの重量を基準にして算出できる。塩またはプロドラッグ自体が活性を示す場合は、有効用量は、塩またはプロドラッグの重量を用いて上記のとおり、または当業者に知られた他の手段により推定できる。

## 【0457】

化合物は、限定はしないが、1単位剤形当たり7～3000mg、好ましくは70～1400mgの有効成分を含有する任意の好適な剤形単位で投与することが便利である。通常、50～1000mgの経口用量が便利である。

## 【0458】

有効成分は、理想的には約0.2～70μM、好ましくは約1.0～10μMの有効化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、有効成分の0.1～5%溶液、場合によっては生理食塩水中での静脈内注射により、または有効化合物のボーラスとして投与することにより達成できる。

## 【0459】

薬剤組成物における有効化合物の濃度は、薬剤の吸収率、不活性率および排泄率ならびに当業者に知られた他の因子に依る。用量値は、軽減すべき病態の重症度によっても変わることに留意すべきである。さらに、個々の被験者に関し、具体的な用法用量は、個々の必要性、および組成物を投与する者または投与を管理している者の専門的判定に従って経時に調整する必要があること、また本明細書中に記載された濃度範囲は、単に例示的であり、請求された組成物の範囲または実施を限定する意図はないことを解すべきである。前記有効成分は、一度に投与できるか、または時間間隔を変えて多数の少用量に分けて投与することができる。

## 【0460】

有効化合物の投与の好ましい様式は経口である。経口組成物は、一般に不活性希釈剤または食用担体を含んでいる。これらは、ゼラチンカプセルに封入されるか、または錠剤に圧縮されていてもよい。経口治療投与の目的のために、有効化合物は、賦形剤に組み込むことができ、錠剤、トローチまたはカプセルの形態で使用できる。医薬品的適合性の結合剤および／または佐剤を、組成物の一部として含むことができる。

## 【0461】

錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、任意の以下の成分または同様の性質の化合物を含むことができる：ミクロ結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンなどの結合剤；澱粉または乳糖などの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（Primogel）またはトウモロコシ澱粉などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロート（Sterote）類などの潤滑剤；コロイド状二酸化シリコンなどの滑剤；蔗糖またはサッカリンなどの甘味剤；ハッカ、サリチル酸メチルまたはオレンジ芳香などの芳香剤。単位剤形がカプセルである場合、上記タイプの物質に加えて脂肪油などの液体担体を含有することができる。さらに単位剤形は、物理的単位剤形を修飾する種々の他の物質、例えば、糖、シェラック、または他の腸溶剤のコーティングを含むことができる。

## 【0462】

前記化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェーハ、チューイングガムなどの成分として投与できる。シロップは、前記有効化合物に加えて、甘味剤としての蔗糖、ある一定の保存剤、染料や着色剤および風味剤を含有してもよい。

## 【0463】

前記化合物あるいは医薬品として許容できるそのプロドラッグまたは塩類は、所望の作用を害さない他の有効物質または、抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤または限定はしないが、他のヌクレオシド化合物を含む他の抗ウィルス剤など、所望の作用を増補する物質と混合することもできる。非経口、皮内、皮下または局所適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用水、生理食塩水、不揮発性油類、ポリエチレングリコール類、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性調整剤。非経口製剤は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリングまたは頻回投与用バイアルに封入できる。

## 【0464】

静脈内投与の場合、好ましい担体は、生理的食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である。

## 【0465】

好ましい実施態様において、有効化合物は、限定はしないが、移植およびミクロカプセル化送達系など、体内からの急速な排泄に対して放出制御製剤などの化合物を保護する担体により調製される。生分解性の生体適合性ポリマー類としては、酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル類およびポリ乳酸などが使用できる。例えば、腸溶性被覆化合物は、胃酸による開裂を防ぐために使用できる。

10

20

30

40

50

このような製剤の調製法は、当業者にとって明らかである。好適な物質はまた、商品として入手できる。

【0466】

リポソーム懸濁液（限定はしないが、ウイルス抗原に対しモノクローナル抗体を有する感染細胞を標的としたリポソーム類など）もまた、医薬品として許容できる担体として好ましい。これらは、当業者に知られている方法、例えば、米国特許第4,522,811号（参照として組み込まれている）に従って調製できる。例えば、リポソーム製剤は、無機溶媒中、適切な脂質（類）（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリンおよびコレステロールなど）を溶解することにより調製でき、次に、これを蒸発させると、容器表面に乾燥脂質の薄膜が残る。次いで前記有効化合物またはその一リン酸塩、二リン酸塩、および／または三リン酸塩誘導体の水溶液を容器に導入する。次に、この容器を手で振って、容器の側壁から脂質物質を遊離させ、脂質凝集体を分散させることにより、リポソーム懸濁液を形成する。

【0467】

VII. 有効化合物の調製法

$N^4$ -アシル-置換2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンおよび2'、3'-ジデヒドロ-2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンヌクレオシド類の容易な調製法もまた提供する。この方法は、5'-O-シリル保護2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンまたは5'-O-シリル保護2'、3'-ジデヒドロ-2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンと、カルボン酸クロリド、またはカルボン酸無水物、またはカルボン酸との縮合に次いで脱シリル化を含んでいる。他の $N^4$ -アシル-置換シトシンヌクレオシド類を同様の手法を用いて合成できる。

【0468】

本明細書中に開示された $N^4$ -アシル-置換2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンおよび2'、3'-ジデヒドロ-2'、3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンヌクレオシド類は、下記に詳細に記載されるとおり、または当業者に知られた他のアッセイにより調製できる。

【0469】

本発明を、さらに以下の実施例において例示する。これらの実施例は、決して限定するものではなく、細部の変化が、本発明の精神と範囲から逸脱することなくなされ得ることが、通常の当業者により理解されるであろう。

【0470】

（実施例）

無水溶媒は、Aldrich Chemical社（ミルウォーキー）から購入した。融点（mp）は、電熱ディジット融点装置上で測定し、補正していない。 $^1H$ および $^{13}C$  NMRスペクトルは、室温でVarian Unity Plus 400分光計で測定され、内部基準のテトラメチルシランから低磁場側のppmで報告した。重水素交換、デカップリング実験または2D-COSYを、プロトン帰属を確認するために実施した。シグナル多重度は、s（シングレット）、d（ダブルレット）、dd（ダブルレットのダブルレット）、t（トリプレット）、q（クアルテット）、br（ブロード）、bs（ブロードシングレット）、m（マルチプレット）により表される。J-値の全てはHzである。マススペクトルは、JEOL JMS-SX/SX102A/E質量分光計で記録された。元素分析は、Atlantic Microlab社（ジョージア州ノルクロス）により実施された。分析用TLCは、Whatman LK6Fシリカゲルプレート上で、また分取用TLCはWhatman PK5Fシリカゲルプレート上で実施された。カラムクロマトグラフィーを、大気圧においてシリカゲル（Fisher, S733-1）上で実行した。

【実施例1】

【0471】

10

20

30

40

50

(S) - (+) - 5 - オキソ - 2 - テトラヒドロフランカルボン酸 (2)  
0 で水 (67 mL) および濃 HCl (35 mL) 中、L-グルタミン酸 (1, 25 g、170 mmol) の混合物に、NaNO<sub>2</sub> (17.5 g、253.6 mmol) の水 (37.5 mL) 溶液を攪拌しながら4時間かけて加えてから、生じた透明溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧蒸発により除去後、残渣を EtOAc (80 mL) で処理し、ろ過した。ろ液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣を EtOAc / ベンゼン / ヘキサンから結晶化後、白色結晶性固体 (13.12 g、59%) として表題化合物2を得た。M.P. 71 ~ 73 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.20 (m, 1H, CHO), 1.8 ~ 2.3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。

10

## 【実施例2】

## 【0472】

(S) - (+) - ジヒドロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 (3H) - フラノン (3)  
0 で 2 (10 g、76.85 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、BH<sub>3</sub> - SMe<sub>2</sub> (THF 中 2 M 溶液、46.1 mL、92.2 mmol) を 10 分間かけて徐々に加えた。反応液を窒素下、0 で 3 時間攪拌し、次いで無水 MeOH (20 mL) を徐々に添加した。溶媒の除去後、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (95 : 5) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物3を無色オイル (8.41 g、94%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.66 ~ 4.65 (m, 1H, H-5)、3.95 ~ 3.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、3.72 ~ 3.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、2.65 ~ 2.57 (m, 2H, H-3)、2.30 ~ 2.17 (m, 3H, H-4, OH)。

20

## 【実施例3】

## 【0473】

(S) - 5 - [(t - プチルジフェニルシリル)ヒドロキシメチル] - ジヒドロ - 2 (3H) - フラノン (4)

3 (7.0 g、60 mmol) およびイミダゾール (9.19 g、135 mmol) の無水 DMF (70 mL) 溶液に、塩化 t - プチルジフェニルシリル (18.14 g、66 mmol、17.2 mL) を加え、この溶液を窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去後、残渣を CHCl<sub>3</sub> 中に溶解し、水およびブライインで水洗し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過および濃縮した。ヘキサンから結晶化後、オイル状残渣から、白色結晶性固体 (20.6 g、97%) として表題化合物4を得た。M.P. 76。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 ~ 7.65 (m, 4H, 芳香環)、7.47 ~ 7.39 (m, 6H, 芳香環)、4.63 ~ 4.61 (m, 1H, H-5)、3.90 ~ 3.87 (dd, J = 3 & 11 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、3.70 ~ 3.67 (dd, J = 3 & 11 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、2.69 ~ 2.65 (m, 1H, H-3)、2.56 ~ 2.52 (m, 1H, H-3)、2.32 ~ 2.23 (m, 2H, H-4)、1.06 (s, 9H, t-Bu)。

30

## 【実施例4】

## 【0474】

(5S, 3R) - 5 - [(t - プチルジフェニルシリル)ヒドロキシメチル] - ジヒドロ - 3 - (フェニルセレネニル) - 2 (3H) - フラノン (5)

4 (5 g、14.1 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液に -78 で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M 溶液、15.8 mL、15.8 mmol) を 10 分間かけて加えた。-78 で 1 時間攪拌後、Me<sub>3</sub>SiCl (1.918 g、17.65 mmol) を滴下により加え、反応混合物を室温まで温めた。室温で 30 分間攪拌後、混合物を -78 に冷却し、PhSeBr (5 g、21.19 mmol) の無水 THF (25 mL) 溶液を素早く加えた。混合物をエーテル (50 mL) で希釈し、有機層の色が、暗褐色から淡黄色に変わるまで水洗し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過および蒸発させた。生じたオイル状残渣 [3R ( )、5] および 3S ( ) 異性体を含有；TLC

40

50

:ヘキサン / EtOAc、10 : 1 ; それぞれ、 $R_f = 0.42$  および  $0.28$ ] を、ヘキサン / EtOAc (99 : 1 から 95 : 5) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 5 を淡黄色オイル (4.22 g、59%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.69 ~ 7.60 (m, 6H, 芳香環)、7.46 ~ 7.30 (m, 9H, 芳香環)、4.37 ~ 4.34 (m, 1H, H-5)、4.12 ~ 4.08 (m, 1H, H-3)、3.86 ~ 3.82 (dd, J = 3 & 11 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、3.62 ~ 3.59 (dd, J = 3 & 11 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH)、2.73 ~ 2.67 (m, 1H, H-4)、2.32 ~ 2.28 (m, 1H, H-4)、1.02 (s, 9H, t-Bu)。

10

## 【実施例 5】

## 【0475】

1-O-アセチル-5-O-(t-ブチルジフェニルシリル)-2,3-ジデオキシ-2-(フェニルセレネニル)-/-D-エリトロ-ペントフルノース (6) 5 (13.68 g、26.88 mmol) の無水トルエン (120 mL) 搅拌溶液に -78 で、水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1 M 溶液、43 mL、43 mmol) を加え、この溶液をアルゴン雰囲気下 -78 で 2 時間搅拌した。反応を、無水 MeOH (10 mL) を加えることによるクエンチし、混合物を室温まで温めた。室温で 30 分間搅拌後、EtOAc (50 mL) および水 (50 mL) を加えた。生じた白色析出物をろ過し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過および蒸発させた。生じたオイル状残渣を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) に溶解し、0 に冷却した。4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、5 mg) およびピリジン (15 mL) を加え、次いで Ac<sub>2</sub>O (8.22 g、80.64 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 30 分間搅拌してから、室温で一晩搅拌した。溶媒の減圧蒸発により、標題化合物 6 を透明な黄色オイル (13.45 g、90%) として得た。この粗製物をさらに精製することなく直接用いた。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.69 ~ 7.55 (m, 6H, 芳香環)、7.44 ~ 7.25 (m, 9H, 芳香環)、6.47 ~ 6.46 (d, H-1)、6.28 (s, H-1)、4.47 ~ 4.34 (m, 1H, H-4)、3.82 ~ 3.54 (m, 3H, H-5, H-2)、2.50 ~ 1.99 (m, 2H, H-3)、2.12、1.86 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO)、1.05、1.96 (2s, 9H, t-Bu)。

30

## 【実施例 6】

## 【0476】

-D-5'-O-(t-ブチルジフェニルシリル)-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-2'-(フェニルセレネニル)-シチジン (7)

5-フルオロシトシン (1.61 g、12.5 mmol) および (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (165 mg、1.25 mmol) のヘキサメチルジシラザン (20 mL) 懸濁液を、アルゴン雰囲気下で 2 時間加熱還流してから、減圧蒸発乾固した。この残渣に、6 (5.53 g、10.0 mmol) の無水 1,2-ジクロロエタン (25 mL) 溶液を加え、この混合物を 5 に冷却した。TMSOTf (2.0 mL、11 mmol) を加え、生じた溶液をアルゴン雰囲気下、5 で 15 分間搅拌し、次いで室温でさらに 30 分間搅拌した。溶液を EtOAc および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水の混合物に搅拌しながら注いだ。有機層を分離し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過および濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (99 : 1 から 96 : 4) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、7 を白色固体 (5.36 g、86%) として得た。M.P. 163 ~ 164

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-6)、7.6 ~ 7.62 (m, 6H, 芳香環)、7.47 ~ 7.25 (m, 9H, 芳香環)、6.90 (bs, 1H, NH)、6.15 ~ 6.14 (m, 1H, H-1')、5.40 (bs, 1H, NH)、4.32 ~ 4.30 (m, 1H, H-4')、4.12 ~ 4.08 (m

50

, 1 H, H - 5 ' a )、3 . 8 4 ~ 3 . 8 3 ( m, 1 H, H - 2 ')、3 . 6 5 ( d d , J = 2 . 4 & 1 1 . 2 Hz, 1 H, H - 5 ' b )、2 . 4 5 ~ 2 . 4 2, 2 . 0 1 ~ 1 . 9 8 ( 2 m, 2 H, H - 3 ')、1 . 0 8 ( s, 9 H, t - Bu ) ;  $^1$   $^3$  C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 157 . 0, 156 . 8, 153 . 3, 137 . 3, 135 . 6, 135 . 5, 135 . 4, 134 . 9, 132 . 6, 132 . 3, 130 . 1, 130 . 0, 129 . 2, 128 . 3, 127 . 9, 127 . 4, 125 . 5, 125 . 2, 91 . 0, 80 . 2, 64 . 8, 45 . 4, 32 . 3, 26 . 9, 19 . 2。

## 【実施例 7】

## 【0477】

- D - 5 ' - O - ( t - ブチルジフェニルシリル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - 10  
フルオロ - シチジン ( 8 )

7 ( 4 . 9 7 6 g, 8 mmol )、Et<sub>3</sub>B ( ヘキサン中 1 M 溶液、8 . 8 mL, 8 . 8 mmol ) および n - Bu<sub>3</sub>SnH ( 3 . 2 3 mL, 12 mmol ) の無水ベンゼン ( 4 0 mL ) 懸濁液を、アルゴン雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。溶媒蒸発後、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 99 : 1 から 96 : 4 ) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 8 を淡黄色泡状物 ( 3 . 4 5 g, 92 % ) として得た。

$^1$  H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 1 4 ( d, J = 6 . 4 Hz, 1 H, H - 6 )、7 . 7 1 ~ 7 . 6 6 ( m, 4 H, 芳香環 )、7 . 4 9 ~ 7 . 3 8 ( m, 6 H, 芳香環 )、6 . 0 4 ( m, 1 H, H - 1 ' )、4 . 1 7 ~ 4 . 1 2 ( m, 1 H, H - 4 ' )、4 . 1 2 ~ 4 . 0 8 ( m, 1 H, H - 5 ' a )、3 . 7 3 ~ 3 . 6 9 ( m, 1 H, H - 5 ' b )、2 . 5 4 ~ 2 . 4 4, 2 . 1 8 ~ 2 . 0 9 ( 2 m, 2 H, H - 2 ' )、2 . 0 5 ~ 1 . 9 5, 1 . 8 9 ~ 1 . 8 2 ( 2 m, 2 H, H - 3 ' )、1 . 1 0 ( s, 9 H, t - Bu )。 20

## 【実施例 8】

## 【0478】

- D - 5 ' - O - ( t - ブチルジフェニルシリル ) - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 9 )

5 滴のピリジン含有 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 5 0 mL ) 中、7 ( 1 5 . 4 7 g, 2 4 . 8 7 mmol ) の溶液に 0 °C で、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 1 5 . 5 mL の 30 % 溶液 ) 溶液を 1 5 分間かけて滴下により加えた。0 °C で 2 0 分間、室温で 3 0 分間攪拌後、反応溶液を CHCl<sub>3</sub> ( 2 0 0 mL ) で希釈し、H<sub>2</sub>O、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、および H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、ろ過および濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 96 : 4 ) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、9 を淡黄色泡状物 ( 9 . 9 0 7 g, 86 % ) として得た。M . P . 1 5 0 ~ 1 5 2 °C ; 30

$^1$  H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 8 8 ( d, J = 6 . 4 Hz, 1 H, H - 6 )、7 . 6 6 ~ 7 . 6 5 ( m, 4 H, 芳香環 )、7 . 4 7 ~ 7 . 3 7 ( m, 6 H, 芳香環 )、7 . 0 0 ~ 6 . 9 9 ( m, 1 H, H - 1 ' )、6 . 5 0 ( bs, 1 H, NH )、6 . 1 2 ( d, J = 6 . 0 Hz, 1 H, H - 3 ' )、5 . 9 8 ( d, J = 4 . 8 Hz, 1 H, H - 2 ' )、5 . 3 5 ( bs, 1 H, NH )、4 . 8 9 ( bs, 1 H, H - 4 ' )、4 . 0 0 ( dd, J = 3 . 2 & 1 1 . 6 Hz, 1 H, H - 5 ' a )、3 . 8 1 ( dd, J = 3 . 6 & 1 2 . 4 Hz, 1 H, H - 5 ' b )、1 . 0 6 ( s, 9 H, t - Bu )。  $^1$   $^3$  C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 157 . 3, 157 . 1, 153 . 6, 137 . 5, 135 . 6, 135 . 4, 135 . 1, 133 . 3, 132 . 8, 132 . 6, 130 . 1, 130 . 0, 127 . 9, 127 . 8, 127 . 4, 126 . 1, 125 . 8, 91 . 3, 87 . 3, 65 . 1, 26 . 9, 19 . 2。 40

## 【実施例 9】

## 【0479】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 4 - ヨードベンゾイル ) シチジン ( 1 0 )

無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 mL ) および Et<sub>3</sub>N ( 0 . 5 mL ) 中、8 ( 1 3 1 mg, 0 . 50

2.8 mmol) および DMAP (5 mg) の溶液に 0 度、 塩化 4 - ヨードベンゾイル (8.5 mg, 0.31 mmol) を加えた。 反応混合物を 0 度で 30 分間攪拌してから、 室温でさらに 3 時間攪拌した。 溶媒を蒸発留去後、 残渣を THF (3 mL) と混合し、 TBAF (THF 中 1 M 溶液、 0.28 mL, 0.28 mmol) を加えた。 室温で 2 時間攪拌後、 溶媒を蒸発させ、 残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (96 : 4) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンから再結晶後、 表題化合物 10 を黄色粉末 (4.8 mg, 37%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.9 (bs, 1H, NH), 7.90 ~ 7.73 (m, 5H, H-6, 芳香環)、5.91 (bs, 1H, H-1')、5.10 (m, 1H, OH)、4.14 (m, 1H, H-4')、3.80、3.57 (2m, 2H, H-5')、2.35、2.08 (2m, 2H, H-2')、1.86 (m, 2H, H-3')。  
10

#### 【0480】

上記と同じ手順に従うが、 対応するカルボン酸クロリドを出発物質に用いて、 以下の化合物もまた調製する：

- D - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - フルオロベンゾイル) シチジン (11)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.9 (bs, 1H, NH), 8.05、7.34 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、5.90 (d, 1H, H-1')、5.25 (m, 1H, OH)、4.11 (m, 1H, H-4')、3.79、3.58 (2m, 2H, H-5')、2.35、2.08 (2m, 2H, H-2')、1.85 (m, 2H, H-3')。  
20

#### 【0481】

- D - N<sup>4</sup> - (4 - クロロベンゾイル) - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (12)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.9 (bs, 1H, NH), 7.99、7.60 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、5.90 (bs, 1H, H-1')、5.38 (m, 1H, OH)、4.14 (m, 1H, H-4')、3.82、3.58 (2m, 2H, H-5')、2.35、2.08 (2m, 2H, H-2')、1.84 (m, 2H, H-3')。  
30

#### 【0482】

- D - N<sup>4</sup> - (4 - プロモベンゾイル) - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (13)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.9 (bs, 1H, NH), 7.93、7.72 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、5.91 (d, 1H, H-1')、5.25 (m, 1H, OH)、4.11 (m, 1H, H-4')、3.79、3.58 (2m, 2H, H-5')、2.35、2.07 (2m, 2H, H-2')、1.85 (m, 2H, H-3')。  
40

#### 【0483】

- D - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (3 - フルオロベンゾイル) シチジン (14)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (d, 1H, H-6)、8.09 ~ 7.24 (m, 4H, 芳香環)、6.08 (m, 1H, H-1')、4.27 (m, 1H, H-4')、4.13、3.82 (2d, 2H, H-5')、2.48、2.20 (2m, 2H, H-2')、2.02 (m, 2H, H-3')。

#### 【0484】

- D - N<sup>4</sup> - (3 - クロロベンゾイル) - 2', 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (15)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.8 (bs, 1H, NH)、8.01 ~ 7.53 (m, 5H, H-6, 芳香環)、5.91 (d, 1H, H-1')、5.34 (t, 1H, OH)。  
50

O H ) 、 4 . 1 2 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 3 . 8 1 、 3 . 5 8 ( 2 d , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 4 0 、 2 . 1 0 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 8 5 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 8 5 】

- D - N <sup>4</sup> - ( 3 - プロモベンゾイル ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 1 6 )

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 7 5 ( b s , 1 H , N H ) 、 8 . 1 4 ~ 7 . 4 5 ( m , 5 H , H - 6 , 芳香環 ) 、 5 . 9 0 ( d , 1 H , H - 1 ' ) 、 5 . 2 9 ( b s , 1 H , O H ) 、 4 . 1 1 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 3 . 8 0 、 3 . 5 8 ( 2 m , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 4 0 、 2 . 0 8 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 8 5 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

10

## 【 0 4 8 6 】

- D - N <sup>4</sup> - p - アニソイル - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 1 7 )

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 1 ( b s , 1 H , N H ) 、 7 . 9 7 、 7 . 0 4 ( 2 m , 5 H , H - 6 , 芳香環 ) 、 5 . 9 5 ( m , 1 H , H - 1 ' ) 、 4 . 5 0 ( m , 1 H , O H ) 、 4 . 4 0 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 3 . 8 2 ( s , 3 H , C H <sub>3</sub> ) 、 3 . 8 0 ( m , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 3 5 、 2 . 0 5 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 9 0 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 8 7 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N <sup>4</sup> - ( 4 - ニトロベンゾイル ) シチジン ( 1 8 )

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 9 ( b s , 1 H , N H ) 、 8 . 3 2 、 8 . 2 3 ( 2 m , 5 H , H - 6 , 芳香環 ) 、 5 . 9 2 ( d , 1 H , H - 1 ' ) 、 5 . 3 0 ( b s , 1 H , O H ) 、 4 . 1 1 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 3 . 7 9 、 3 . 5 9 ( 2 m , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 3 5 、 2 . 1 0 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 8 6 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 8 8 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N <sup>4</sup> - ( 3 - ニトロベンゾイル ) シチジン ( 1 9 )

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 7 6 ( d , 1 H , H - 6 ) 、 8 . 7 ( b s , 1 H , N H ) 、 8 . 4 0 、 7 . 8 0 ( 2 m , 4 H , 芳香環 ) 、 5 . 9 5 ( d , 1 H , H - 1 ' ) 、 5 . 3 0 ( m , 1 H , O H ) 、 4 . 0 8 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 3 . 7 9 、 3 . 5 8 ( 2 m , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 3 5 、 2 . 0 8 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 8 5 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 8 9 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N <sup>4</sup> - ( 2 - ニトロベンゾイル ) シチジン ( 2 0 )

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 4 9 ( d , 1 H , H - 6 ) 、 7 . 9 6 ~ 7 . 5 0 ( m , 4 H , 芳香環 ) 、 6 . 0 2 ( d , 1 H , H - 1 ' ) 、 4 . 2 2 ( m , 1 H , H - 4 ' ) 、 4 . 1 1 、 3 . 8 1 ( 2 d , 2 H , H - 5 ' ) 、 2 . 4 5 、 2 . 1 5 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 9 8 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 9 0 】

- D - N <sup>4</sup> - ベンゾイル - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 2 1 )

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 2 ( b s , 1 H , N H ) 、 7 . 9 8 、 7 . 5 2 ( 2 m , 5 H , H - 6 , 芳香環 ) 、 5 . 9 5 ( d , 1 H , H - 1 ' ) 、 5 . 7 4 ( b s , 1 H , O H ) 、 4 . 5 7 、 4 . 4 0 ( 2 m , 3 H , H - 4 ' , H - 5 ' ) 、 2 . 3 5 、 2 . 0 8 ( 2 m , 2 H , H - 2 ' ) 、 1 . 9 0 ( m , 2 H , H - 3 ' ) 。

## 【 0 4 9 1 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N <sup>4</sup> - p - トルオイルシチジン ( 2 2 )

50

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.31 (d, 1H, H-6)、8.15、7.24 (2m, 4H, 芳香環)、6.08 (m, 1H, H-1')、4.25 (m, 1H, H-4')、4.10、3.82 (2m, 2H, H-5')、2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.47、2.15 (2m, 2H, H-2')、2.00 (m, 2H, H-3')。

## 【0492】

-D-2' , 3' -ジデオキシ-5-フルオロ-N<sup>4</sup>-m-トルオイルシチジン(23)

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.31 (d, 1H, H-6)、8.07、7.36 (2m, 4H, 芳香環)、6.09 (m, 1H, H-1')、4.25 (m, 1H, H-4')、4.11、3.83 (2m, 2H, H-5')、2.45、2.18 (2m, 2H, H-2')、2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.00 (m, 2H, H-3')。 10

## 【0493】

-D-2' , 3' -ジデオキシ-5-フルオロ-N<sup>4</sup>-o-トルオイルシチジン(24)

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.8 (bs, 1H, NH)、7.55~7.26 (m, 6H, H-6, 芳香環)、5.88 (d, 1H, H-1')、5.30 (t, 1H, OH)、4.12 (m, 1H, H-4')、3.82、3.58 (2m, 2H, H-5')、2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.32、2.07 (2m, 2H, H-2')、1.83 (m, 2H, H-3')。 20

## 【0494】

-D-2' , 3' -ジデオキシ-N<sup>4</sup>-(4-エチルベンゾイル)-5-フルオロシチジン(25)

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.24 (d, 1H, H-6)、8.18、7.29 (2m, 4H, 芳香環)、6.10 (d, 1H, H-1')、4.24 (m, 1H, H-4')、4.10、3.80 (2m, 2H, H-5')、2.72 (q, 2H, CH<sub>2</sub>)、2.50、2.20 (2m, 2H, H-2')、2.00 (m, 2H, H-3')、1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 30

## 【0495】

-D-2' , 3' -ジデオキシ-5-フルオロ-N<sup>4</sup>-(4-n-プロピルベンゾイル)シチジン(26)

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.30 (d, 1H, H-6)、8.17、7.25 (2m, 4H, 芳香環)、6.09 (m, 1H, H-1')、4.24 (m, 1H, H-4')、4.11、3.80 (2m, 2H, H-5')、2.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)、2.45、2.18 (2m, 2H, H-2')、2.02 (m, 2H, H-3')、1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、0.94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 30

## 【0496】

-D-N<sup>4</sup>-(4-n-ブチルベンゾイル)-2' , 3' -ジデオキシ-5-フルオロシチジン(27)

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.34 (d, 1H, H-6)、8.17、7.25 (2m, 4H, 芳香環)、6.10 (m, 1H, H-1')、4.25 (m, 1H, H-4')、4.13、3.82 (2m, 2H, H-5')、2.68 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)、2.50、2.20 (2m, 2H, H-2')、2.02 (m, 2H, H-3')、1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 40

## 【0497】

-D-N<sup>4</sup>-(4-t-ブチルベンゾイル)-2' , 3' -ジデオキシ-5-フルオロシチジン(28)

<sup>1</sup> H NMR (CDC<sub>13</sub>) 8.31 (d, 1H, H-6)、8.17、7.48 (2m, 4H, 芳香環)、6.08 (m, 1H, H-1')、4.25 (m, 1H, H-4')、4.10、3.80 (2m, 2H, H-5')、2.47、2.15 (2m, 2H, H-2')、2.00 (m, 2H, H-3')。 50

H - 2' )、2.00 (m, 2H, H - 3')、1.35 (s, 9H, t - Bu)。

【0498】

- D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (2 - フロイル) シチジン (29)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (d, 1H, H - 6)、7.62、7.38、6.52 (3m, 3H, フロイル)、6.07 (m, 1H, H - 1')、4.25 (m, 1H, H - 4')、4.11、3.80 (2m, 2H, H - 5')、2.47、2.17 (2m, 2H, H - 2')、2.01 (m, 2H, H - 3')。

【0499】

- D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (2 - チオフェンカルボニル) シチジン (30) 10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.32 (d, 1H, H - 6)、7.96 (d, 1H, チオフェニル)、7.60 (d, 1H, チオフェニル)、7.13 (t, 1H, チオフェニル)、6.08 (m, 1H, H - 1')、4.25 (m, 1H, H - 4')、4.13、3.82 (2m, 2H, H - 5')、2.47、2.17 (2m, 2H, H - 2')、2.02 (m, 2H, H - 3')。

【0500】

- D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (ニコチノイル) シチジン (31)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.11 (s, 1H, ニコチノイル)、8.53 (d, 1H, H - 6)、8.75、8.54、7.40 (3m, 3H, ニコチノイル)、6.10 (m, 1H, H - 1')、4.27 (m, 1H, H - 4')、4.16、3.83 (2m, 2H, H - 5')、2.48、2.20 (2m, 2H, H - 2')、2.03 (m, 2H, H - 3')。 20

【0501】

- D - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (ベンゾ - [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シチジン (32)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.7 (bs, 1H, NH)、8.00、7.45 (2m, 6H, H - 6, 芳香環)、5.91 (d, 1H, H - 1')、5.32 (m, 1H, OH)、4.11 (m, 1H, H - 4')、3.80、3.58 (2m, 2H, H - 5')、2.44、2.08 (2m, 2H, H - 2')、1.86 (m, 2H, H - 3')。 30

【0502】

- D - N<sup>4</sup> - (シクロヘキサンカルボニル) - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (33)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.45 (d, 1H, H - 6)、6.04 (d, 1H, H - 1')、4.25 (m, 1H, H - 4')、4.12、3.81 (2m, 2H, H - 5')、2.50 ~ 1.20 (m, 15H, H - 2', H - 3', c - ヘキシリル)。

【実施例10】

【0503】

- D - N<sup>4</sup> - プチリル - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (34) 40

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) およびEt<sub>3</sub>N (0.5mL) 中、8 (131mg, 0.28mmol) およびDMAP (5mg) の溶液に0で、無水酪酸 (52mg, 0.33mmol) を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌してから、室温でさらに2時間攪拌した。溶媒を蒸発留去後、残渣をTHF (3mL) と混合し、TBAF (THF中1M溶液、0.30mL、0.30mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (96:4) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンから再結晶後、表題化合物34を白色固体 (31mg, 35%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.21 (d, 1H, H - 6)、5.92 (t, 1H, 50

, H - 1' )、4.26 (m, 1H, H - 4')、4.22 (m, 2H, H - 5')、2.30 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)、2.38、2.04 (2m, 2H, H - 2')、1.90 (m, 2H, H - 3')、1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、0.85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

### 【実施例 11】

#### 【0504】

- D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - フルオロベンゾイル) シチジン (35)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) およびEt<sub>3</sub>N (0.5mL) 中、9 (140mg, 0.30mmol) およびD MAP (5mg) の溶液に0で、塩化4 - フルオロベンゾイル (52mg, 0.33mmol) を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌してから、室温でさらに2時間攪拌した。溶媒を蒸発留去後、残渣をTHF (3mL) と混合し、TBAF (THF中1M溶液、0.30mL, 0.30mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (96:4) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンから再結晶後、表題化合物35を淡黄色固体 (33mg, 32%) として得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.07、7.35 (2m, 5H, H - 6, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H - 1')、6.42 (m, 1H, H - 2')、5.98 (m, 1H, H - 3')、5.22 (m, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H - 4')、3.66 (m, 2H, H - 5')。

#### 【0505】

上記と同じ手順に従うが、対応するカルボン酸クロリドを出発物質に用いて、以下の化合物もまた調製する：

- D - N<sup>4</sup> - (4 - クロロベンゾイル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (36)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.00、7.59 (2m, 5H, H - 6, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H - 1')、6.42 (m, 1H, H - 2')、5.97 (m, 1H, H - 3')、5.22 (m, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H - 4')、3.66 (m, 2H, H - 5')。

#### 【0506】

- D - N<sup>4</sup> - (4 - ブロモベンゾイル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (37)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.86、7.72 (2m, 5H, H - 6, 芳香環)、6.85 (bs, 1H, H - 1')、6.42 (m, 1H, H - 2')、5.97 (m, 1H, H - 3')、4.88 (m, 1H, H - 4')、3.90 ~ 3.65 (m, 2H, H - 5')。

#### 【0507】

- D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - ヨードベンゾイル) シチジン (38)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.90 ~ 7.60 (2m, 5H, H - 6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H - 1')、6.42 (m, 1H, H - 2')、5.97 (m, 1H, H - 3')、5.22 (m, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H - 4')、3.66 (m, 2H, H - 5')。

#### 【0508】

- D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (3 - フルオロベンゾイル) シチジン (39)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.85 ~ 7.39 (m, 5H, H - 6, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H - 1')、6.42 (m, 1H, H - 2')、5.98 (m, 1H, H - 3')、5.22 (m, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H - 4')、3.66 (m, 2H, H - 5')。

## 【0509】

- D - N<sup>4</sup> - (3 - クロロベンゾイル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (40)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.00~7.40 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H-1')、6.42 (m, 1H, H-2')、5.97 (m, 1H, H-3')、5.22 (m, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')。

## 【0510】

- D - N<sup>4</sup> - (3 - ブロモベンゾイル) - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (41)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.16~7.34 (m, 5H, H-6, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H-1')、6.46 (m, 1H, H-2')、5.98 (m, 1H, H-3')、5.23 (t, 1H, OH)、4.88 (bs, 1H, H-4')、3.68 (m, 2H, H-5')。

## 【0511】

- D - N<sup>4</sup> - p - アニソイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (42)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) 7.72 (d, 2H, 芳香環)、7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6)、6.93 (m, 1H, H-1')、6.48 (d, 2H, 芳香環)、6.45 (m, 1H, H-2')、5.87 (m, 1H, H-3')、5.78 (m, 1H, H-4')、4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)、3.40 (m, 2H, H-5')。

## 【0512】

- D - N<sup>4</sup> - m - アニソイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (43)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.35~6.60 (m, 5H, H-6, H-1', 芳香環)、6.60 (m, 1H, 芳香環)、6.58 (m, 1H, H-2')、5.82 (m, 1H, H-3')、5.74 (m, 1H, H-4')、3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)、3.36 (m, 2H, H-5')。

## 【0513】

- D - N<sup>4</sup> - o - アニソイル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (44)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.75 (bs, 1H, NH)、8.55 (d, 1H, H-6)、7.77~7.08 (m, 4H, 芳香環)、6.84 (bs, 1H, H-1')、6.40 (m, 1H, H-2')、5.99 (m, 1H, H-3')、5.19 (t, 1H, OH)、4.89 (m, 1H, H-4')、3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)、3.66 (m, 2H, H-5')。

## 【0514】

- D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (4 - ニトロベンゾイル) シチジン (45)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34~8.20 (m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H-1')、6.42 (m, 1H, H-2')、5.95 (m, 1H, H-3')、5.18 (m, 1H, OH)、4.87 (bs, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')。

## 【0515】

- D - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (3 - ニトロベンゾイル) シチジン (46)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.74~7.38 (m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H-1')、6.42 (m, 1H, H-2')、5.97 (m, 1H, H-3')、5.18 (m, 1H, OH)、4.87 (bs, 1H, H-4')、

10

20

30

40

50

3 . 6 6 ( m , 2 H , H - 5 ' )。

【 0 5 1 6 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (2 - ニトロベンゾイル) シチジン (47)

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.14 ~ 7.71 (m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H-1')、6.42 (m, 1H, H-2')、5.95 (m, 1H, H-3')、5.18 (m, 1H, OH)、4.87 (bs, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')。

【 0 5 1 7 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - p 10  
- トルオイルシチジン (48)

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.87 ~ 7.31 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (m, 1H, H-1')、6.40 (m, 1H, H-2')、5.95 (m, 1H, H-3')、5.18 (m, 1H, OH)、4.85 (m, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')、2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【 0 5 1 8 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - m 10  
- トルオイルシチジン (49)

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.78、7.42 (2m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H-1')、6.41 (m, 1H, H-2')、5.97 (m, 1H, H-3')、5.17 (bs, 1H, OH)、4.87 (m, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')、2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

【 0 5 1 9 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - o  
- トルオイルシチジン (50)

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60 ~ 7.40 (m, 5H, H-6, 芳香環)、6.83 (bs, 1H, H-1')、6.40 (m, 1H, H-2')、5.99 (m, 1H, H-3')、5.17 (bs, 1H, OH)、4.88 (m, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')、2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【 0 5 2 0 】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - N<sup>4</sup> - (4 - エチルベンゾイル) - 5 - フルオロシチジン (51) 30

<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (m, 2H, 芳香環)、8.09 (d, 1H, H-6)、7.28 (m, 2H, 芳香環)、7.03 (m, 1H, H-1')、6.39 (m, 1H, H-2')、5.91 (m, 1H, H-3')、5.20 (m, 1H, OH)、4.97 (m, 1H, H-4')、4.02 ~ 3.85 (m, 2H, H-5')、2.71 (q, 2H, CH<sub>2</sub>)、1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【 0 5 2 1 】

- D - N<sup>4</sup> - (4 - n - ブチルベンゾイル) - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 '  
- ジデオキシ - 5 - フルオロ - <sup>4</sup>シチジン (52)

<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (m, 2H, 芳香環)、8.12 (d, 1H, H-6)、7.26 (m, 2H, 芳香環)、7.04 (m, 1H, H-1')、6.37 (m, 1H, H-2')、5.92 (m, 1H, H-3')、4.99 (m, 1H, H-4')、4.03 ~ 3.87 (m, 2H, H-5')、2.68 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)、1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 40

【 0 5 2 2 】

- D - N<sup>4</sup> - (4 - t - ブチルベンゾイル) - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 '  
- ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (53)

<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (m, 2H, 芳香環)、8.09 (d, 1H, H-6) 50

- 6 )、7 . 4 8 ( m , 2 H , 芳香環 )、7 . 0 4 ( m , 1 H , H - 1 ' )、6 . 3 6 ( m , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 1 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 2 2 ( m , 1 H , OH )、4 . 9 8 ( m , 1 H , H - 4 ' )、4 . 0 2 ~ 3 . 8 6 ( m , 2 H , H - 5 ' )、1 . 3 4 ( s , 9 H , t - Bu )。

## 【0523】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 2 - チオフェンカルボニル ) シチジン ( 54 )

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 3 0 ~ 7 . 2 0 ( m , 4 H , H - 6 , チオフェン )、6 . 8 2 ( m , 1 H , H - 1 ' )、6 . 4 2 ( m , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 3 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 1 6 ( m , 1 H , OH )、4 . 8 5 ( m , 1 H , H - 4 ' )、3 . 6 5 ( m , 2 H , H - 5 ' )。 10

## 【0524】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ニコチノイルシチジン ( 55 )

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 1 1 ~ 7 . 5 3 ( m , 5 H , H - 6 , ニコチノイル )、6 . 8 3 ( bs , 1 H , H - 1 ' )、6 . 4 2 ( d , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 5 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 1 8 ( m , 1 H , OH )、4 . 8 8 ( m , 1 H , H - 4 ' )、3 . 6 6 ( m , 2 H , H - 5 ' )。 10

## 【0525】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ( 20 ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) シチジン ( 56 )

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 3 4 ~ 7 . 4 4 ( m , 6 H , H - 6 , 芳香環 )、6 . 8 3 ( bs , 1 H , H - 1 ' )、6 . 4 1 ( d , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 4 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 1 8 ( m , 1 H , OH )、4 . 8 5 ( m , 1 H , H - 4 ' )、3 . 6 6 ( m , 2 H , H - 5 ' )。 30

## 【0526】

- D - N<sup>4</sup> - ( シクロペンタンカルボニル ) - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 57 )

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 10 . 6 0 ( bs , 1 H , NH )、8 . 4 8 ( d , 1 H , H - 6 )、6 . 8 1 ( bs , 1 H , H - 1 ' )、6 . 3 8 ( m , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 7 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 1 6 ( t , 1 H , OH )、4 . 8 8 ( bs , 1 H , H - 4 ' )、3 . 6 5 ( m , 2 H , H - 5 ' )、3 . 0 6 ( m , 1 H , CH )、1 . 8 5 ~ 1 . 5 1 ( m , 8 H , 4 CH<sub>2</sub> )。 40

## 【0527】

- D - N<sup>4</sup> - ( シクロヘキサンカルボニル ) - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン ( 58 )

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 10 . 5 0 ( bs , 1 H , NH )、8 . 4 7 ( d , 1 H , H - 6 )、6 . 8 1 ( d , 1 H , H - 1 ' )、6 . 3 8 ( m , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 7 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 1 6 ( t , 1 H , OH )、4 . 8 8 ( bs , 1 H , H - 4 ' )、3 . 6 5 ( m , 2 H , H - 5 ' )、2 . 6 0 ( m , 1 H , CH )、1 . 8 1 ~ 1 . 1 7 ( m , 10 H , 5 CH<sub>2</sub> )。 40

## 【0528】

- D - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - ヘプタノイルシチジン ( 59 )

<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 2 7 ( d , 1 H , H - 6 )、7 . 0 0 ( bs , 1 H , H - 1 ' )、6 . 2 8 ( m , 1 H , H - 2 ' )、5 . 9 9 ( m , 1 H , H - 3 ' )、5 . 3 0 ( bs , 1 H , OH )、5 . 0 1 ( bs , 1 H , H - 4 ' )、4 . 0 3 ~ 3 . 8 6 ( m , 2 H , H - 5 ' )、1 . 6 8 、1 . 3 0 ( 2 m , 10 H , 5 CH<sub>2</sub> )、0 . 8 8 ( t , 3 H , CH<sub>3</sub> )。 50

## 【実施例 12】

## 【0529】

- D - N<sup>4</sup> - ブチリル - 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン (60)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) およびEt<sub>3</sub>N (0.5 mL) 中、9 (140 mg, 0.3 mmol) およびDMAP (5 mg) の溶液に0で、無水酪酸 (52 mg, 0.33 mmol) を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌してから、室温でさらに2時間攪拌した。溶媒を蒸発留去後、残渣をTHF (3 mL) と混合し、TBAF (THF中1M 溶液、0.30 mL、0.30 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (96:4) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンから再結晶後、表題化合物60を白色固体 (31 mg, 35%) として得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.47 (d, 1H, H-6)、6.82 (t, 1H, H-1')、6.39 (m, 1H, H-2')、5.98 (m, 1H, H-3')、5.20 (t, 1H, OH)、4.89 (m, 1H, H-4')、3.66 (m, 2H, H-5')、2.51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)、1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)、0.89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

## 【実施例13】

## 【0530】

## 抗HIV (PBM細胞中) アッセイ

化合物の抗HIV活性は、以前に (Schinazi R. F. & McMillan A. & Cannon D. & Mathis R. & Lloyd R. M. Jr. & Pec k A. & Sommadossi J. - P. & St. Clair M. & Wilson J. & Furman P. A. & Painter G. & Choi W. - B. & Li otta D. C. Antimicrob. Agents Chemother. 1992年、36、2423頁; Schinazi R. F. & Sommadossi J. - P. & Saalmann V. & Cannon D. & Xie M. - Y. & Hart G. & Smith G. & Hahn E. & Antimicrob. Agents Chemother. 1990年、34、1061頁) に記載されているとおり、ヒト末梢血単核 (PBM) 細胞において測定された。化合物の保存溶液 (20~40 mM) を滅菌DMSO中で調製してから、増殖培地内で所望の濃度に希釈した。細胞は、0.01の感染多重度でプロトタイプHIV-1<sub>LA1</sub>に感染させた。テンプレート・プライマーとして(rA)<sub>n</sub> · (dT)<sub>12~18</sub> を用い、細胞上澄液から得られたウイルスを逆転写酵素アッセイにより感染後6日目に定量した。希釈溶液 (<0.1%) に存在するDMSOは、ウイルス収量に影響を与えたかった。AZTを、陽性対照として含めた。以前に記載された中央値有効法 (Chou T. - C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul. 1984年、22、27~55頁; Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. Antiviral Res. 1994年、25、1~11頁) を用いて抗ウイルスEC<sub>50</sub> およびEC<sub>90</sub> を濃度応答曲線から得た。  
20  
30  
30

## 【0531】

## 抗HIV (MT-2細胞中) アッセイ

第2の抗ウイルス試験系において、化合物の効力は、HIV-1<sub>RF</sub> 感染MT-2細胞中のウイルスRNA蓄積の測定 (Bachelet L. T. & Paul M. & Otto M. J. & JadHAV PK & Stone BA & Miller JA (1994) 「An assay for HIV RNA in infected cell lysates, and its use for rapid evaluation of antiviral efficacy」、Antivir. Chem. Chemother. 5:111~121頁) により決定した。ウイルス力価を確保し、感染3日目にHIV RNAの1ウェル当たり15~30 ng / RNAを產生する希釈液を決定した。HIV-1 RNAは、以前に記載された (Charvet A. - S. & Camplo M. & Faury P. & Graciet JC & Mourier N. & Chermann J. 40  
50

C & Kraus J L (1994) 「Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by phosphonoformate- and phosphonoacetate-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine conjugates」、J. Med. Chem. 37 : 2216 ~ 2223頁) ビオチニル化捕捉およびアルカリホスファターゼ誘導レポーターオリゴヌクレオチド類を用いて定量した。第3の系において、HIV-1NL4-3の複製に対する類似体の効果は、以前に記載された(Jadhav PK & Mackay MF (1997) 「Cyclic urea amide: HIV-1 protease inhibitors with low nanomolar potency against both wild types and protease inhibitor resistant mutants of HIV」、J. Med. Chem. 40 : 181 ~ 190頁) Inter Company Consortiumコンセンサス p24 アッセイにより測定した。組み換えウィルスは、リポフェクションによる適切なNL4-3プラスミドをトランスフェクションすることにより回収した。希釈液が4日間で1000 ~ 3000ngのp24を産生したかどうかを決定するために、トランスフェクション後7 ~ 10日目に回収されたウィルスストックをMT-4細胞に対して滴定した。次にこの希釈液を、薬物感受性アッセイに用い、薬物を細胞感染後24時間後に添加し、3日後にp24をELISAにより定量した。

## 【実施例14】

## 【0532】

## 抗HBVアッセイ

化合物の抗HBV活性は、テトラサイクリンの制御下、野生型HBVを担持するAD-38細胞系を処理することにより測定した(Ladner S. K.、Otto M. J.、Barker C. S.、Zaifert K.、Wang G. H.、Guo J. T.、Seeger C. & King R. W. Antimicrob. Agents Chemother. 1997年、41、1715 ~ 1720頁)。培地からのテトラサイクリン除去「Tet(-)」によりHBVが産生される。化合物で処理された細胞の培養上澄液中のHBVレベルを、未処理対照のものと比較した。テトラサイクリン「Tet(+)」を有する対照培養液もまた、HBV発現の基礎レベルを測定するために維持した。3TCは、陽性対照として含めた(表1、2参照)。

## 【実施例15】

## 【0533】

## 細胞毒アッセイ

化合物の毒性を、以前に記載されたSchinazi R. F.、Sommadossi J. - P.、Saalmann V.、Cannon D.、Xie M. - Y.、Hart G. C.、Smith G. A.、Hahn E. F.、Antimicrob. Agents Chemother. 1990年、34、1061 ~ 1067頁)に記載されているベロ細胞、ヒトPBM細胞、CEM細胞(ヒトリンパ芽球)、MT-2細胞およびHepG2細胞において評価した。シクロヘキシミドを、陽性細胞毒対照として含め、溶媒に曝された未処理細胞を、陰性対照として含めた。細胞毒性IC<sub>50</sub>は、以前に記載された中央値有効法(Chou T. - C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul. 1984年、22、27 ~ 55頁；Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. Antiviral Res. 1994年、25、1 ~ 11頁)を用いて濃度応答曲線から得られた(表1、2参照)。

## 【0534】

【表8】

表1. N<sup>4</sup>-アシリル-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンの抗HIV活性および細胞毒性

化合物番号	N <sup>4</sup> -置換	種々の細胞における抗HIV-1活性 (EC <sub>90</sub> , μM)						種々の細胞における細胞毒性 (IC <sub>50</sub> , μM)		
		PBM	MT-2	MT-4	PBM	CEM	Vero	MT-2	HepG2	
D-D2FC	H	0.32	1.4	1.3	>100	>100	>100	>50	>100	
10	p-IBz	0.019	0.025	0.1	>100	>100	>100	>50	>100	
11	p-FBz	0.027	0.32	0.6	>100	45.7	>100	>50	>100	
12	p-ClFBz	0.02	0.22	0.3	>100	33.4	>100	>50	7.3	
13	p-BrBz	0.03	0.14	0.3	>100	31.6	>100	>50	>100	
14	m-FBz	0.106	0.46	0.4	>100	80.8	>100	>50	>100	

15	<i>m</i> -ClBz	0.08	0.4	0.5	>100	68.1	91.6	>50	>100
16	<i>m</i> -BrBz	0.145	0.51	0.4	>100	40.6	80.6	>50	>100
17	<i>p</i> -MeOBz	8.31	6		69.2	31.6	5.3	16	4.5
18	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Bz	0.18	0.4	0.3	>100	>100	>100	>50	>100
19	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> Bz	1.6	1.8	1.5	>100	>100	>100	>50	>100
20	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> Bz	1.5	0.7		>100	>100	>100	>50	>100
21	Bz	1.29	1.2		67.0	38.5	5.8	19	15.3
22	<i>p</i> -MeBz	0.028	0.31	0.2	>100	>100	>100	>50	>100
23	<i>m</i> -MeBz	0.012	0.24		8.4	>100	61.1	>50	>100
24	<i>o</i> -MeBz	1.2	6.8		20.6	22.5	39.6	>50	>100

			0.03	0.12	0.2	>100	89.8	>100	50	>100
25	<i>p</i> -EtBz				2					
26	<i>p</i> -PrBz	0.017	0.1	0.2	>100	>100	>100	>50	>100	
27	<i>p</i> -BuBz	0.31		ND	1.1	1.3	3.2	ND	1.9	
28	<i>p</i> -t-BuBz	0.088	0.6	ND	12.5	6.0	25.9	50	21.3	
29	<i>o</i> -furoyl	1.5	0.9	ND	16.9	5.7	29.6	>50	31.1	
30	<i>o</i> - ‡オフュロカルボニル	0.052	0.4	ND	19.4	13.7	23.9	>50	37.9	
31	ニコチニル	0.17	5.9	ND	8.8	5.5	28.1	>50	19.4	
32	^ノゾウ [b] ‡オフュロ -2-カルボニル	0.19	0.3	ND	23.5	4.5	39.6	>50	1.3	
33	c-ヘキサンカルボニル	0.086	0.3	ND	4.5	6.4	11.8	50	6.5	
34	ジチリル	1.6	0.71	ND	17.1	31.6	5.8	7.2	7.6	

ND=測定せず

【表9】

表2. N<sup>4</sup>-アシル-2', 3' -ジデヒドロ-2', 3' -ジデオキシ-5-フルオロシチジンの  
抗HIV活性および細胞毒性

化合物番号	N <sup>4</sup> -置換	種々の細胞における 抗HIV-1活性(EC <sub>90</sub> , μM)						種々の細胞における細胞毒性(IC <sub>50</sub> , μM)		
		PBM	MT-2	MT-4	PBM	CEM	Vero	MT-2	HepG2	
D-D4FC	H	0.77	1.19	1.15	>100	>100	>100	>50	>100	
35	p-FBz	1.08	0.88	7.2	53.1	51.3	83.1	>50	93.6	
36	p-CIBz	0.48	0.23	1.9	11.9	16.8	72.2	>50	>100	
37	p-BrBz	1.4	0.14	5.2	53	24	40.5	>50	>100	
38	p-IBz	0.76	0.31	0.85	57	11.4	100	>50	>100	
39	m-FBz	7.82	1.0	3.1	45.3	4.2	>100	>50	>100	
40	m-CIBz	1.71	2.0	3.4	45.3	11.2	100	>50	32.4	
41	m-BrBz	1.71	1.0	2.2	51.6	24.9	99.7	>50	>100	

					>100	ND	ND	>50	>100
42	<i>p</i> -MeOBz	0.70	0.58	ND					
43	<i>m</i> -MeOBz	2.1	0.34	ND	18.5	24.6	>100	>50	>100
44	<i>o</i> -MeOBz	14.6	>50	ND	13.1	3.9	5.6	>50	3.4
45	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Bz	1.7	0.29	ND	3.4	4.2	6.6	>50	5.6
46	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> Bz	0.93	0.58	ND	11.9	54.5	>100	>50	>100
47	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> Bz	39.9	>50	ND	80	>100	>100	>50	>100
48	<i>p</i> -MeBz	0.32	0.21	ND	13.2	31.9	>100	>50	>100
49	<i>m</i> -MeBz	0.7	0.8	ND	57.1	34.9	149	>50	>100
50	<i>o</i> -MeBz	56.8	>50	ND	58.4	46.4	>100	>50	>100
51	<i>p</i> -EtBz	6.2	0.24	2.3	13	8.1	40.3	>50	>100
52	<i>p</i> -BuBz	3.1	ND	ND	7.3	8.5.	29.4	ND	5.1
53	<i>p</i> -tBuBz	0.41	0.13	1.1	5	9.9	59.2	>50	>100
54	<i>o</i> - <sup>14</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	1.6	1.5	ND	10.2	3.9	4.8	>50	2.3
55	<sup>14</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	42.3	29	ND	13.8	6.7.	13.1	>50	10.3

56	ベニゾ <sup>a</sup> [b]チオフェノ-2-	0.29	0.3	ND	2.2	2.8	5.6	>50	1.3	
57	シクロヘキサンカルボニル	0.40	0.51	ND	52.9	19.6	87.6	>50	>100	
58	シクロヘキサジカルボニル	0.6	0.38	ND	11.7	11.2	>100	>50	>100	
59	ヘプタフリル	ND	0.23	ND	ND	ND	ND	6.2	ND	
60	ブチリル	1.89	2.4	3.1	52.4	12.2	>100	>50	>100	

ND=測定せず

## 【図面の簡単な説明】

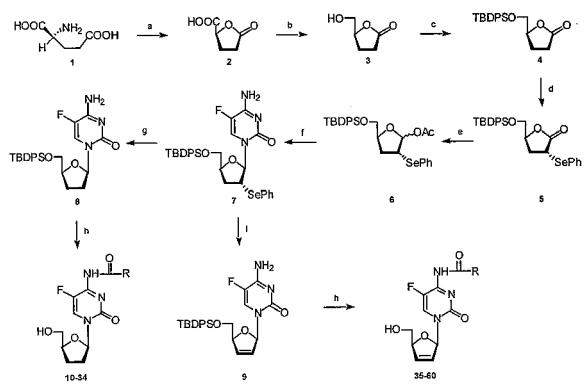
## 【0 5 3 6】

【図1】本発明の有効化合物の合成、特に -D-N<sup>4</sup>-アシル-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジンおよび -D-N<sup>4</sup>-2', 3'-ジデヒドロ-2', 3'-

ジデオキシ - 5 - フルオロシチジンスクレオシド類の合成の非限定例を示す図である。

【図2】選択されたN<sup>4</sup>-アシリル-置換-D-2', 3'-ジデオキシ-および-D-2', 3'-ジデヒドロ-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジン類似体の抗HBV活性を示すグラフである。

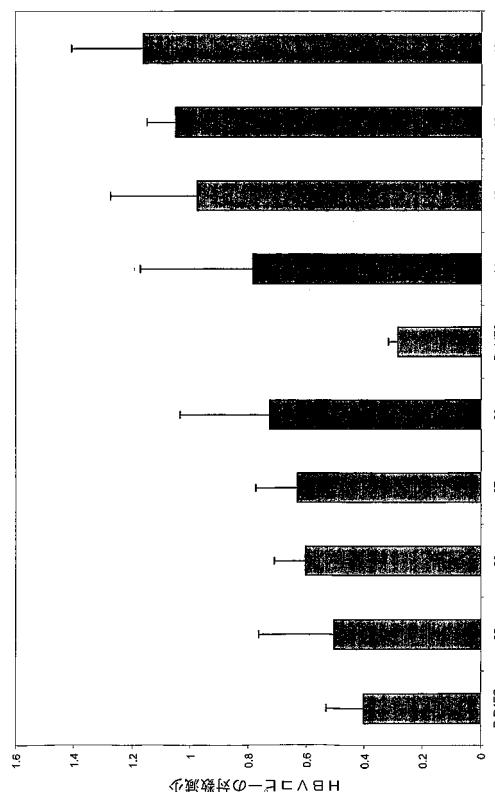
【図1】



略語: R=アルキル、アリール、ハロアリール、アルキルアリール、アルコキアリール、ニトロアリールまたはヘテロアリール; (a) NaNO<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O; (b) BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, THF; (c) DMF, TBDPSCl, イミダゾール; (d) THF, LiHMDS, TMSCl, PhSeBr; (e) i) DIBALH, NH<sub>3</sub>; ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pyr., DMAP, Ac<sub>2</sub>O; (f) HMDA, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5-FC, DCE, TMSOTf; (g) Et<sub>3</sub>B, Bu<sub>3</sub>SnH, ペンタノン; (h) i) RCOCl/Et<sub>3</sub>N/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or (RCO)<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii) THF, TBAF; (i) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyr.

FIGURE 1. N<sup>4</sup>-アシリルD-2およびD-4シチジン類似体の合成

【図2】

Figure 2. 選択されたN<sup>4</sup>-アシリルスクラレオシド類の100 μMにおける抗HBV活性

スクラレオシド

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 渡辺 恭一

アメリカ合衆国、ジョージア・30087、ストーン・マウンテン、レッドコート・ラン・576  
5

(72)発明者 シ・ユンシン

アメリカ合衆国、ジョージア・30096、ダルース、マツクリーア・ウツズ・ドライブ・334  
5

(72)発明者 オットー・マイケル・ジエイ

アメリカ合衆国、ジョージア・30047、リルバーン、ステイプルズ・ドライブ・1194

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC73 CC75 CC92 CC94 DD29 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA02 GA04 GA07 GA08 GA16 MA01  
MA04 NA14 NA15 ZA75 ZB33 ZC55