

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【公表番号】特表2018-527355(P2018-527355A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-511626(P2018-511626)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

C 0 7 D 451/06 (2006.01)

C 0 7 F 7/18 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/18 C S P

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/02

A 6 1 K 31/46

C 0 7 D 451/06

C 0 7 F 7/18 T

C 0 7 B 57/00 3 5 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月15日(2018.10.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

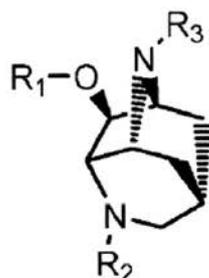
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 X X I I I の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体：

【化1】



[式中、

R₁ は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているシリル基からなる群から選択され、

R₂ は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されているベンジル基、

任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているエステル基からなる群から選択され、

R₃は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているエステル基からなる群から選択される]。

【請求項2】

R₁が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、アシル基、又はシリル基である(ここで、各R'は独立して、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、又はC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

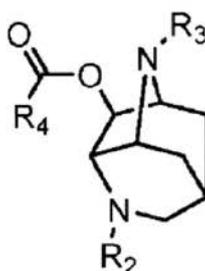
R₂が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、ベンジル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各R'は独立して、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、又はC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₃が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各R'は独立して、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、又はC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式 X X I I I (A) を有する
【化 2】



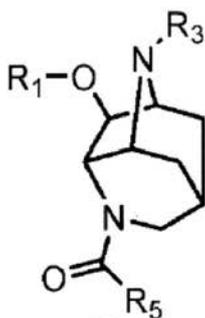
(式中、 R_4 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、若しくは任意に置換されているエステル基である)、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体。

【請求項 6】

R_4 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')$ ₂、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')$ ₂、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、又は $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=O$ から選択される 1 つ又は 2 つ以上の基で任意に置換されており、2 つの R' が結合して、3 個以下のヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成していてもよい)、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 X X I I I (B) を有する
【化 3】



(式中、 R_5 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリ

ール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、若しくは任意に置換されているエステル基である)、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体。

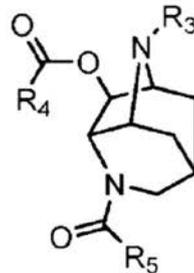
【請求項8】

R_5 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリアル基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリアル、 $C_7 \sim C_{12}$ アリアルアルキル、又は $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリアルアルキルであり、これらの各々が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=O$ から選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つの R' が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

式X X I I I (C)を有する

【化4】



(式中、 R_4 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリアル基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリアル基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、若しくは任意に置換されているエステル基である)、請求項7に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体。

【請求項10】

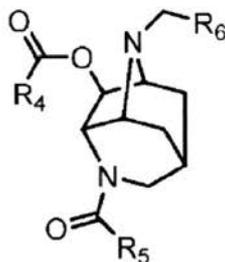
R_4 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリアル基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリアル、 $C_7 \sim C_{12}$ アリアルアルキル、又は $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリアルアルキルであり、これらの各々が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=O$ から選

扱される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3～7員環を形成していてもよい)、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

式XXIII(E)を有する

【化5】



(式中、R₆は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、若しくは任意に置換されているエステル基である)、請求項9に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体。

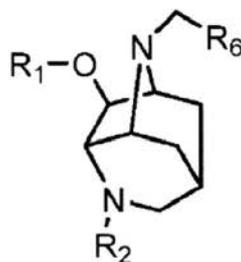
【請求項12】

R₆が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、又はC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3～7員環を形成していてもよい)、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

式XXIII(D)を有する

【化6】



(式中、R₆は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族

基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、若しくは任意に置換されているエステル基である)、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体。

【請求項14】

R_6 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、又は $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=O$ から選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つの R' が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R_3 が、トリフルオロアシルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

R_3 が、任意に置換されたアリールメチル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

R_3 が、任意に置換されたヘテロアリールメチル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

R_1 が、*tert*-ブチルジフェニルシリルであり、

R_2 が、水素であり、

R_3 が、 $-COOR_4$ である(ここで、 R_4 は、アルキル及びベンジルからなる群から選択される)、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

R_4 が、ベンジルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R_4 が、1~8個の炭素原子を有するアルキルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

R_4 が、エチルである、請求項18に記載の化合物。

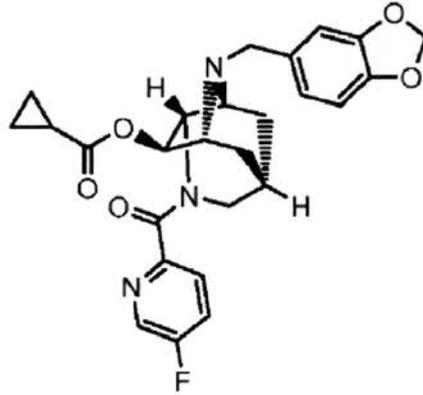
【請求項22】

R_4 が、*tert*-ブチルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項23】

式XVIIの化合物、

【化 7】

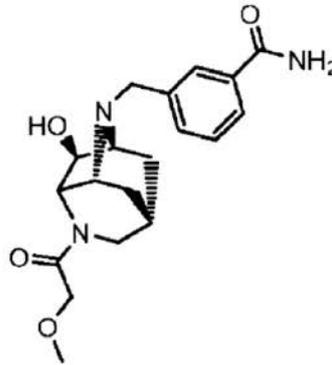


又はその立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

式 X X I I の化合物、

【化 8】



又はその立体異性体若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 6】

病態、疾患、又は障害に罹患している対象を治療するための方法であって、前記対象に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 2 7】

前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記化合物が投与されて、前記対象に全身送達をもたらす、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記病態又は障害が、疼痛である、請求項 2 6 に記載の方法。

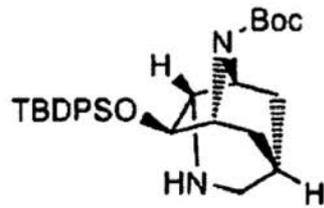
【請求項 3 0】

前記疼痛が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、請求項 2 9 に記載の方法。

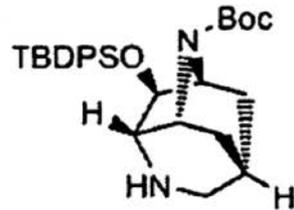
【請求項 3 1】

式 I . a

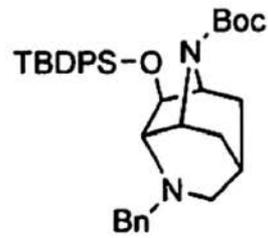
【化 9】



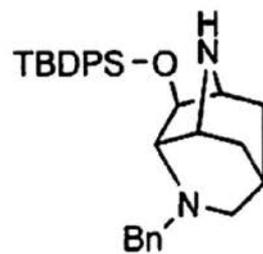
式 I . b
【化 1 0】



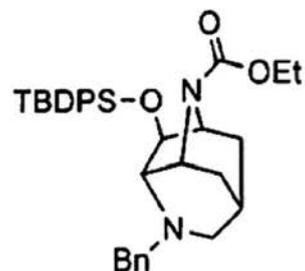
式 I I
【化 1 1】



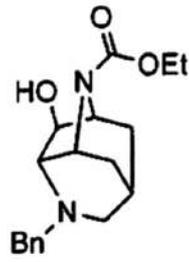
式 I I I
【化 1 2】



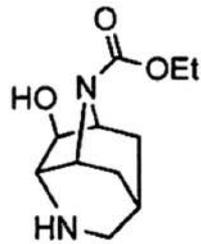
式 I V
【化 1 3】



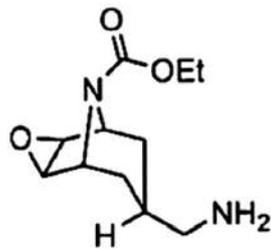
式 V
【化 1 4】



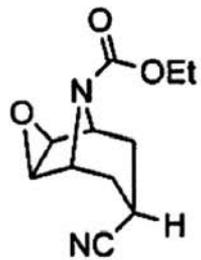
式 V I
【化 1 5】



式 V I . a
【化 1 6】

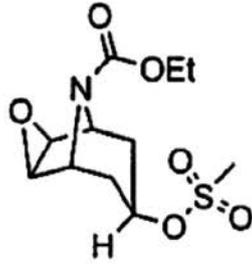


式 V I I
【化 1 7】

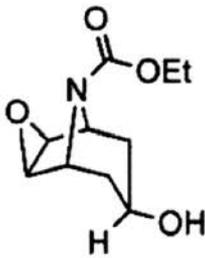


式 V I I I

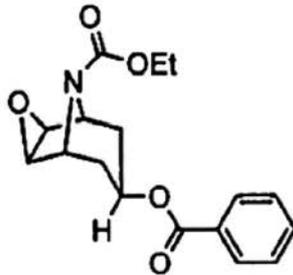
【化 1 8】

式 I X

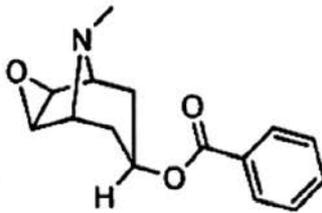
【化 1 9】

式 X

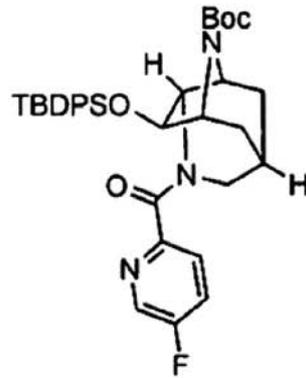
【化 2 0】

式 X I

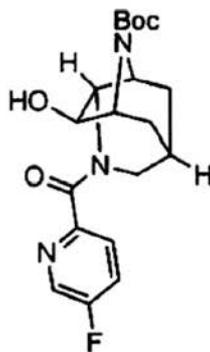
【化 2 1】

式 X I V

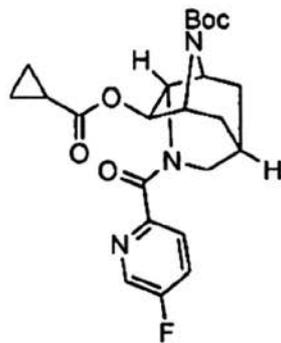
【化 2 2】

式 X V

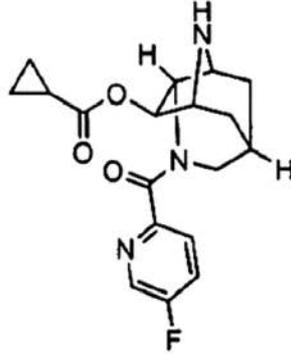
【化 2 3】

式 X V I

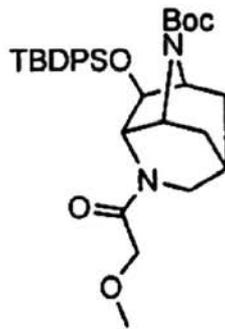
【化 2 4】

式 X V I I

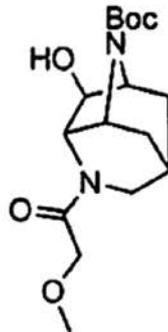
【化 2 5】



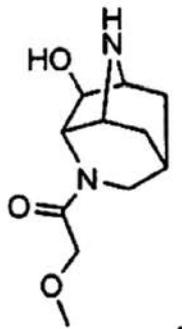
式 X I X
【化 2 6】



式 X X
【化 2 7】



、又は式 X X I
【化 2 8】



を有する化合物、あるいはその薬学的に許容される塩又は立体異性体。

【請求項 3 2】

前記化合物が、式 I . a、式 I . b、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、又は式 V I である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

前記化合物が、式 V I . a、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、又は式 X I である、請求項 3 1 に記載の化合物。

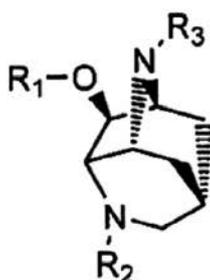
【請求項 3 4】

前記化合物が、式 X I V、式 X V、式 X V I、式 X V I I、式 X I X、式 X X 又は式 X X I である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

スコポラミンまたはその誘導体を反応させることによる、式 X X I I I の化合物又はその立体異性体、薬学的に許容される塩若しくは誘導体の製造方法：

【化 2 9】



[式中、

R_1 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているシリル基からなる群から選択され、

R_2 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されているベンジル基、任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているエステル基からなる群から選択され、

R_3 は、水素、任意に置換されているアルキル基、任意に置換されている芳香族基、任意に置換されているアザ環式基、任意に置換されている炭素環基、任意に置換されているアリール基、任意に置換されているシクロアルキル基、任意に置換されているヘテロシクロアルキル基、任意に置換されている複素環基、任意に置換されているヘテロアリール基、任意に置換されているヘテロアルキル基、任意に置換されているアシル基、及び任意に置換されているエステル基からなる群から選択される]。

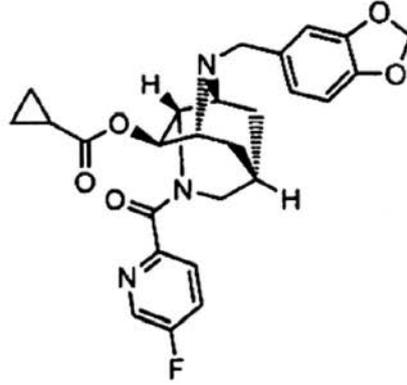
【請求項 3 6】

前記反応がスコポラミンとの反応である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

スコポラミンまたはその誘導体と反応させることによる、式 X V I I I

【化 3 0】

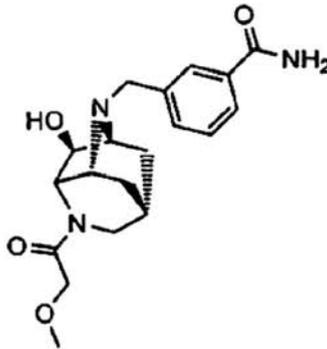


の化合物の製造方法。

【請求項 3 8】

スコポラミンまたはその誘導体と反応させることによる、式 X X I I

【化 3 1】

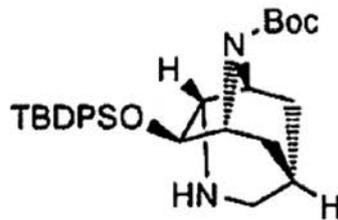


の化合物の製造方法。

【請求項 3 9】

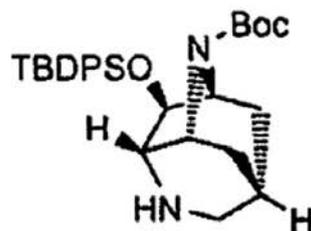
スコポラミンまたはその誘導体と反応させることによる、式 I . a

【化 3 2】



又は式 I . b

【化 3 3】



の化合物の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0278

【補正方法】変更

【補正の内容】

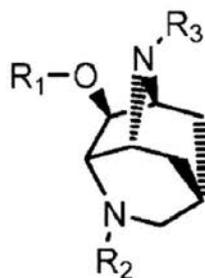
【0278】

式II~XXIIIの化合物は、簡略性の目的で特定のキラル性で描かれ得るが、当業者であれば、これらの様々な異性体の製造及び分離方法を認識するであろうことを理解すべきである。したがって、式II~XXIIIの化合物の全ての異性体は、本出願の範囲内であることが理解され得る。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 式XXIIIの化合物又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体：

【化60】



[式中、

R₁は、水素、アルキル基、アシル基、及びシリル基からなる群から選択され、

R₂は、水素、アルキル基、ベンジル基、アシル基、及びエステル基からなる群から選択され、

R₃は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、及びエステル基からなる群から選択される]。

[2] R₁が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')
)₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、
NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'
、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されてい
るアルキル基、アシル基、又はシリル基である(ここで、各R'は独立して、H、C₁~
C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル
、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル
、又はC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁~C₄
アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒ
ドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されてお
り、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成し
ていてもよい)、[1]に記載の化合物。

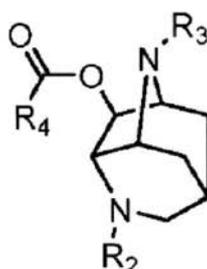
[3] R₂が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')
)₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、
NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'
、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されてい

るアルキル基、ベンジル基、アシル基、又はエステル基である（ここで、各 R' は独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、又は C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、八口、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び = O から選択される 1 つ又は 2 つ以上の基で任意に置換されており、2 つの R' が結合して、3 個以下のヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成していてもよい）、[1] に記載の化合物。

[4] R₃ が、八口、= O、= N - CN、= N - OR'、= NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及び NO₂ から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である（ここで、各 R' は独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、又は C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、八口、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び = O から選択される 1 つ又は 2 つ以上の基で任意に置換されており、2 つの R' が結合して、3 個以下のヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成していてもよい）、[1] に記載の化合物。

[5] 式 X X I I I (A) を有する

【化 6 1】



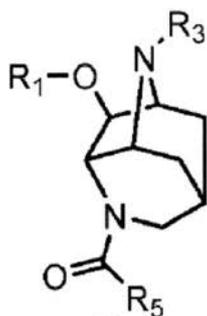
（式中、R₄ は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、若しくはエステル基である）、[1] に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体。

[6] R₄ が、八口、= O、= N - CN、= N - OR'、= NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及び NO₂ から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である（ここで、各 R' は独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、又は C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、八口、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び = O から選択される 1 つ又は 2 つ以上の基で任意に置換されており、2 つの R' が結合して、3 個以下のヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成していてもよい）、[5] に記

載の化合物。

[7] 式 X I I I (B) を有する

【化 6 2】

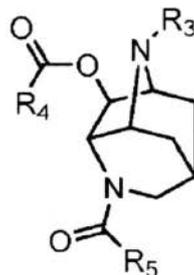


(式中、 R_5 は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、若しくはエステル基である)、[1] に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体。

[8] R_5 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')$ ₂、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、又は $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=O$ から選択される 1 つ又は 2 つ以上の基で任意に置換されており、2 つの R' が結合して、3 個以下のヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成していてもよい)、[7] に記載の化合物。

[9] 式 X I I I (C) を有する

【化 6 3】



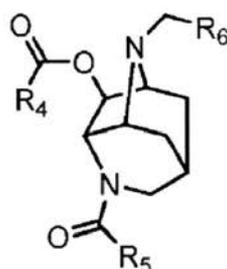
(式中、 R_4 は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、若しくはエステル基である)、[7] に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体。

[10] R_4 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')$ ₂、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及び NO_2 から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で任意に置換されて

いるアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である（ここで、各 R' は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、又はC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3～7員環を形成していてもよい）、[9]に記載の化合物。

[11] 式XXIII(E)を有する

【化64】

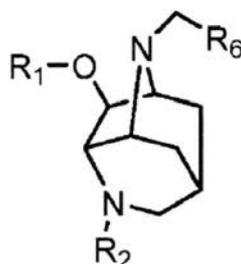


（式中、R₆は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、若しくはエステル基である）、[9]に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体。

[12] R₆が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、及びNO₂から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である（ここで、各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、又はC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び=Oから選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つのR'が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3～7員環を形成していてもよい）、[11]に記載の化合物。

[13] 式XXIII(D)を有する

【化65】



(式中、 R_6 は、水素、アルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、若しくはエステル基である)、[1]に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、混合物、若しくは誘導体。

[14] R_6 が、 H 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $=\text{NR}'$ 、 OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 SR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{COOR}'$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 COOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 OOCR' 、 COR' 、及び NO_2 から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているアルキル基、芳香族基、アザ環式基、炭素環基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、複素環基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、アシル基、又はエステル基である(ここで、各 R' は独立して、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7\sim\text{C}_{12}$ アリールアルキル、又は $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々が、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、及び $=\text{O}$ から選択される1つ又は2つ以上の基で任意に置換されており、2つの R' が結合して、3個以下のヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成していてもよい)、[13]に記載の化合物。

[15] R_3 が、トリフルオロアシルである、[1]に記載の化合物。

[16] R_3 が、任意に置換されたアリールメチル基である、[1]に記載の化合物。

[17] R_3 が、任意に置換されたヘテロアリールメチル基である、[1]に記載の化合物。

[18] R_1 が、tert-ブチルジフェニルシリルであり、

R_2 が、水素であり、

R_3 が、 $-\text{COOR}_4$ である(ここで、 R_4 は、アルキル及びベンジルからなる群から選択される)、[1]に記載の化合物。

[19] R_4 が、ベンジルである、[18]に記載の化合物。

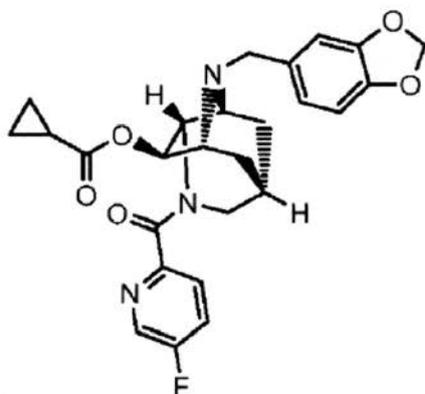
[20] R_4 が、1~8個の炭素原子を有するアルキルである、[18]に記載の化合物。

[21] R_4 が、エチルである、[18]に記載の化合物。

[22] R_4 が、tert-ブチルである、[18]に記載の化合物。

[23] 式XVIIの化合物、

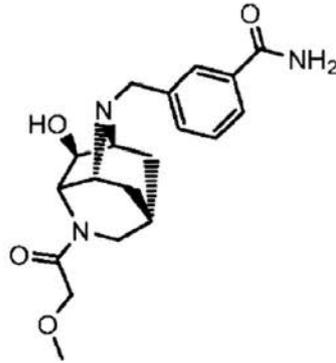
【化66】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[24] 式XXIの化合物、

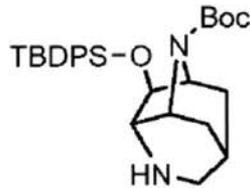
【化 6 7】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2 5] 式 I の化合物、

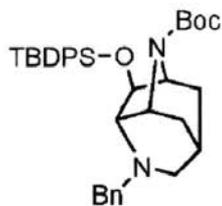
【化 6 8】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2 6] 式 I I の化合物、

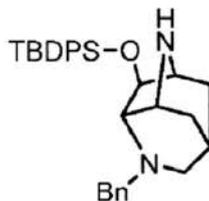
【化 6 9】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2 7] 式 I I I の化合物、

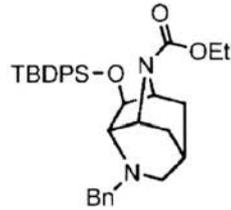
【化 7 0】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2 8] 式 I V の化合物、

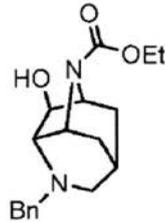
【化 7 1】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2 9] 式 V の化合物、

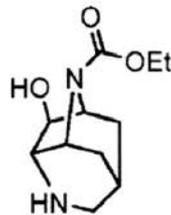
【化 7 2】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 0] 式 V I の化合物、

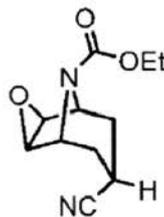
【化 7 3】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 1] 式 V I I の化合物、

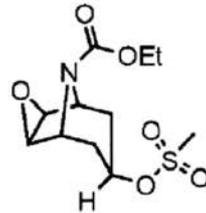
【化 7 4】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 2] 式 V I I I の化合物、

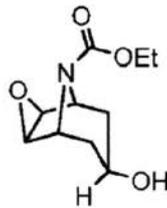
【化 7 5】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 3] 式 I X の化合物、

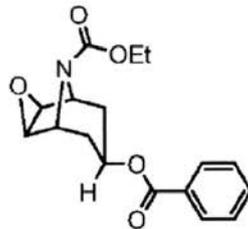
【化 7 6】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 4] 式 X の化合物、

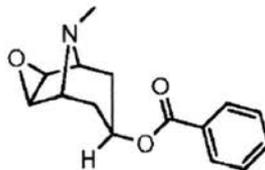
【化 7 7】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 5] 式 X I の化合物、

【化 7 8】



又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[3 6] [1] に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[3 7] 病態、疾患、又は障害に罹患している対象を治療するための方法であって、前記対象に、有効量の [1] に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[3 8] 前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、[3 7] に記載の方法。

[3 9] 前記化合物が投与されて、前記対象に全身送達をもたらす、[3 7] に記載の方法。

[4 0] 前記病態又は障害が、疼痛である、[3 7] に記載の方法。

[4 1] 前記疼痛が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、[4 0] に記載の方法。