

(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2011-507878

(P2011-507878A)

(43) 公表日 平成23年3月10日(2011.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 3/00 (2006.01)	C 0 7 J 3/00 C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 J 43/00 (2006.01)	C 0 7 J 43/00	4 C 0 9 1
C 0 7 J 17/00 (2006.01)	C 0 7 J 17/00	
C 0 7 J 5/00 (2006.01)	C 0 7 J 5/00	
C 0 7 J 21/00 (2006.01)	C 0 7 J 21/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 490 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-539762 (P2010-539762)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成20年12月18日 (2008.12.18)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月17日 (2010.8.17)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/087300		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02009/085879		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成21年7月9日 (2009.7.9)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	61/016, 135	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成19年12月21日 (2007.12.21)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C 2 O - C 2 1 置換グルココルチコイド受容体アゴニスト

(57) 【要約】

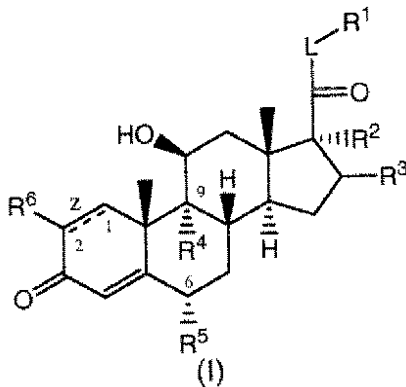
本発明は、一般構造 (I) [L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、互いに独立に選択され、本明細書に定義されている通りである] を有する式 (I) の化合物、および前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体または異性体を提供する。本発明は、また、本明細書に定義されている式 I I、I I I、I V、VおよびV I の化合物（ならびに塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体および異性体）を提供する。また、医薬組成物、製造方法、ならびに広範な免疫疾患および状態、自己免疫疾患および状態および炎症疾患および状態の治療および予防に当該化合物を使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 2 5 3】

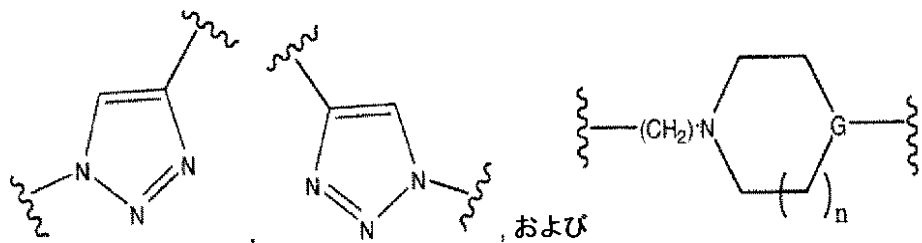


10

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、
L は、

【化 2 5 4】



20

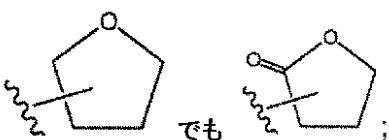
から選択される二価部分であり、G は、N または CH であり、n は、0 から 2 の整数であり、但し、n が 0 のときは、G は CH であり、あるいは

L は、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ および $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択される二価部分であり、

但し、L が、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ であるときは、 R^3 は、 $-\text{OH}$ であるか、または R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2 または式 3 の部分を形成し、

但し、さらに、L が $-\text{NH}-$ であるときは、 R^1 は、

【化 2 5 5】



でもなく、

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、

50

ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

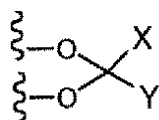
各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、場合により置換された $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、 R^1 の前記アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、およびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式2：

【化256】



2

の部分形成し、

XおよびYは、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

XおよびYの前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される1から4個の置換基で置換されているか、あるいは

式2のXおよびYは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3から7員のシ

10

20

30

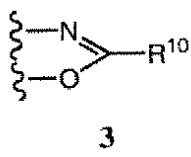
40

50

クロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 3 :

【化 2 5 7】



10

の部分形成し；

R^4 は、H および ハロゲン から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン および アルキル から選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H および ハロゲン から選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール および ヘテロアリール から独立に選択されるか、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、3 から 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

20

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル および ヘテロシクロアルキル から選択され；

R^{10} は、水素 および アルキル から選択され；

R^{11} は、水素 および アルキル から選択され、

但し、 $-L-$ が $-NH-$ であり、 R^2 が $-OH$ であり、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれ H であり、z が二重結合であり、 R^6 が H であるときは、 R^1 はベンジルではなく、

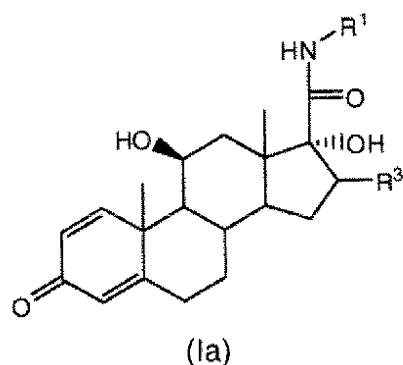
30

但し、さらに、 $-L-$ が $-CH_2-O-$ であるときは、 R^1 は、非置換のフェニルでも置換されたフェニルでもない]。

【請求項 2】

式 (I a) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 5 8】



40

[式中、 R^1 および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^1 は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリ

50

ールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^3 は、水素またはメチルから選択され、

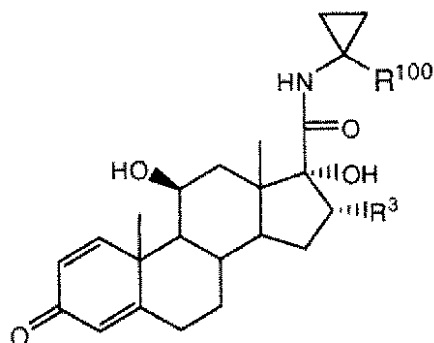
但し、 R^3 がそれぞれ H であるときは、 R^1 はベンジルではない]。

【請求項 3】

式 (I a. 1) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

10

【化 2 5 9】



(Ia.1)

20

[式中、 R^{100} および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^{100} 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

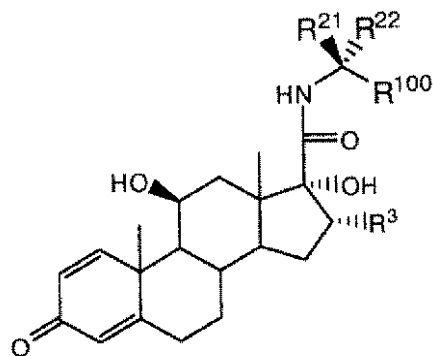
R^3 は、水素またはメチルから選択される]。

30

【請求項 4】

式 (I a. 2) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 0】



(Ia.2)

40

[式中、 R^{100} 、 R^3 、 R^{21} および R^{22} の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^{100} 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそ

50

れぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

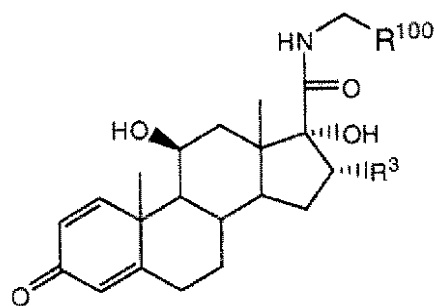
R^{21} および R^{22} の一方は水素であり、他方は $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素またはメチルから選択される」。

【請求項 5】

式 (I a. 3) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 1】



(Ia.3)

[式中、 R^{100} および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

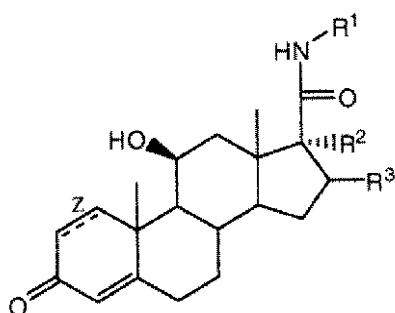
各前記 R^{100} 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^3 は、水素またはメチルから選択される」。

【請求項 6】

式 (I b) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 2】



(Ib)

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Z の各々は、独立に選択され、

R^1 は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

R^3 は、水素およびメチルから選択され；

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

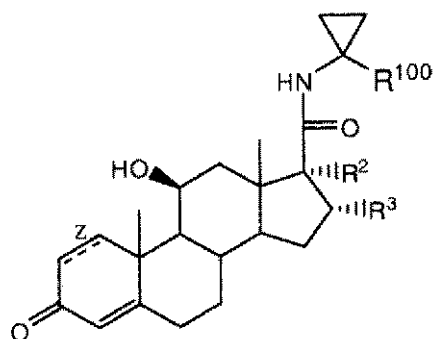
z (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【請求項 7】

式 (Ib. 1) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 263】

10



(Ib.1)

20

[式中、 R^{100} 、 R^2 、 R^3 および z の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

R^3 は、水素およびメチルから選択され；

30

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

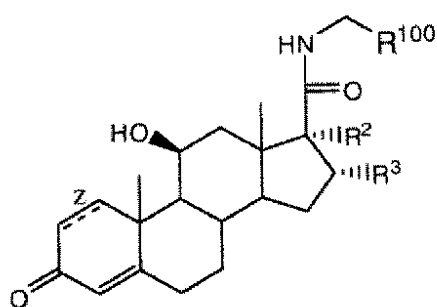
z (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【請求項 8】

式 (Ib. 2) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 264】

40



(Ib.2)

[式中、 R^{100} 、 R^2 、 R^3 および z の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘ

50

テロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

R^3 は、水素およびメチルから選択され；

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

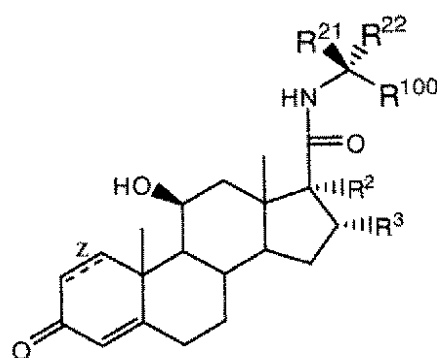
z (点線) は、単結合または二重結合を表す]。

10

【請求項 9】

式 (I b. 3) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 265】



(Ib.3)

20

[式中、 R^{100} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^2 、 R^3 および z の各々は、独立に選択され、

R^{100} は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

30

R^{21} および R^{22} の一方は水素であり、他方は $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択され；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

R^3 は、水素およびメチルから選択され；

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

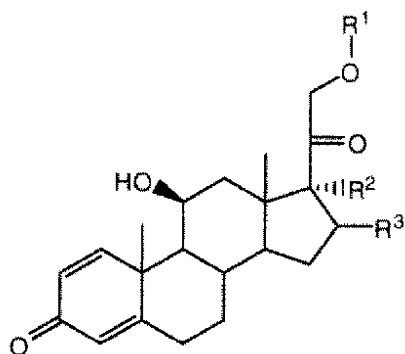
40

z (点線) は、単結合または二重結合を表す]。

【請求項 10】

式 (I c) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 6】



(Ic),

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリールー、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているいてもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

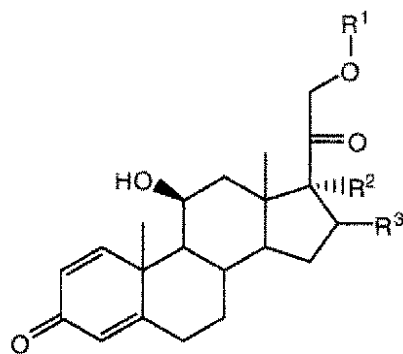
R^3 は、水素およびメチルから選択され；

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される]。

【請求項 11】

式 (I d) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 7】



(Id),

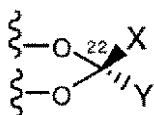
[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリールー、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているいてもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【化 2 6 8】



2

の部分を形成し、

XおよびYは、それぞれメチルであり；

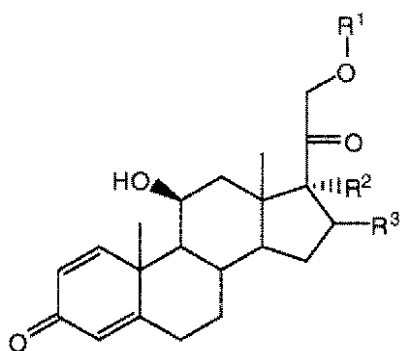
R^{1 1}は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび-CNからなる群から独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される]。

10

【請求項 1 2】

式 (I e) に示される一般構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 2 6 9】



(Ie),

20

[式中、R¹、R²およびR³の各々は、独立に選択され、

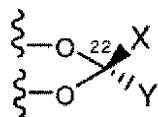
R¹は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記R¹基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、-O-アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

30

R²およびR³は、一緒になって、式 2：

【化 2 7 0】



2

の部分を形成し、

Xは水素であり、Yは-CH₂CH₂CH₃であり；

R^{1 1}は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび-CNからなる群から独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される]。

40

【請求項 1 3】

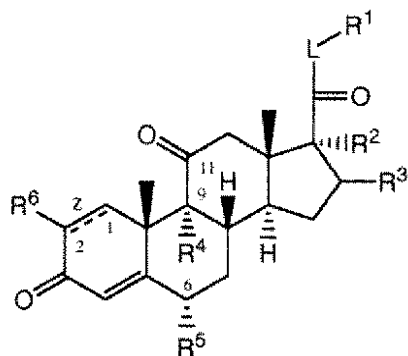
式 2 の C 2 2 の絶対立体配置がRである、請求項 1 2 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 1 4】

一般構造：

50

【化 2 7 1】



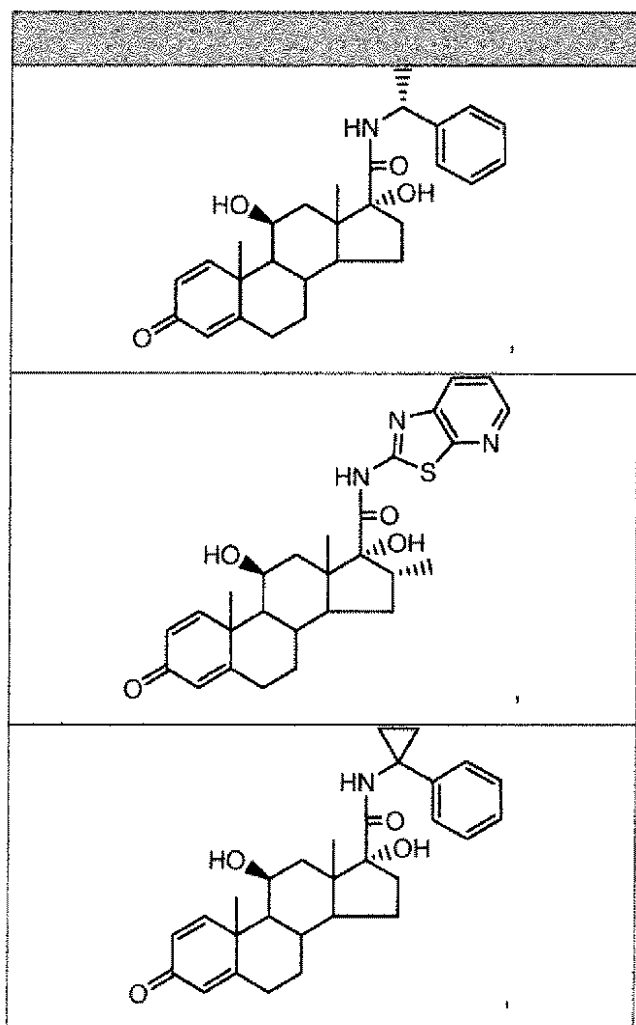
10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、請求項1に定義されている通りである〕。

【請求項15】

【化 2 7 2】

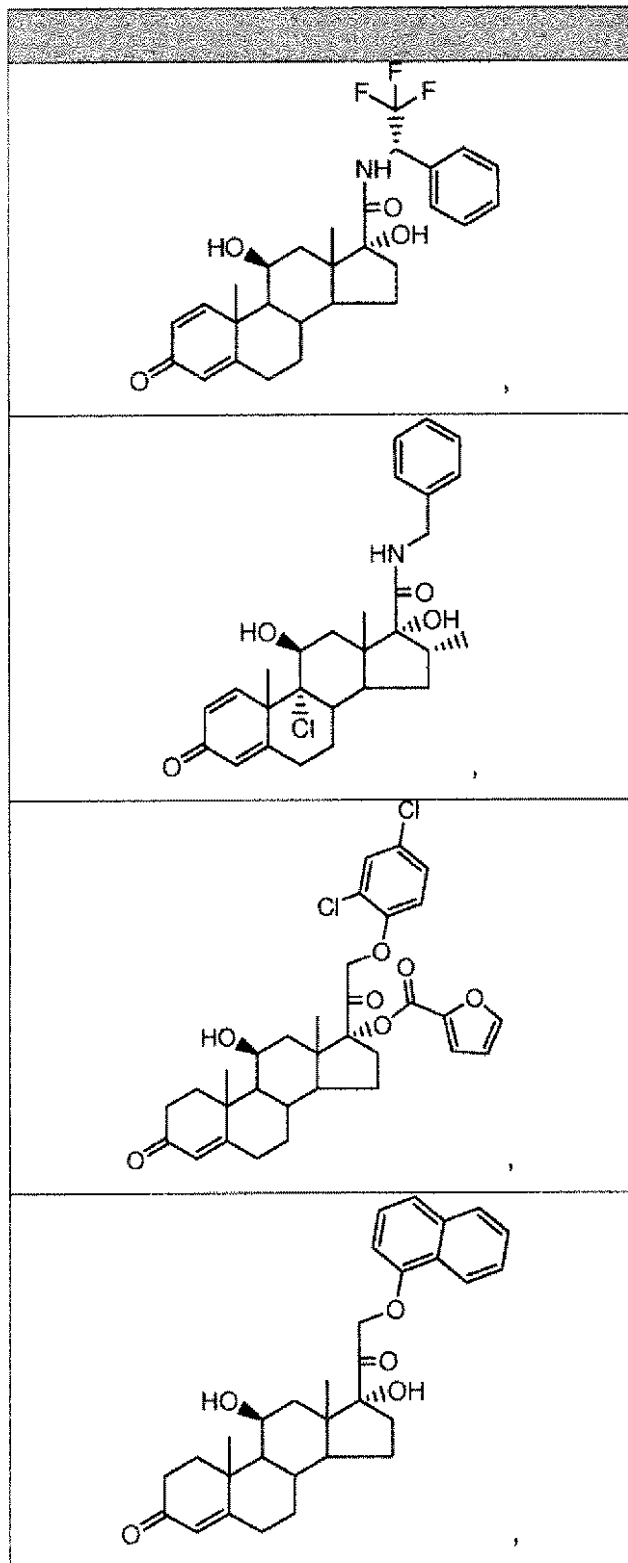


20

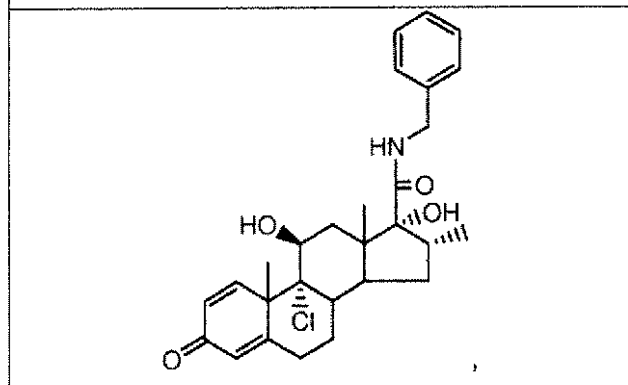
30

40

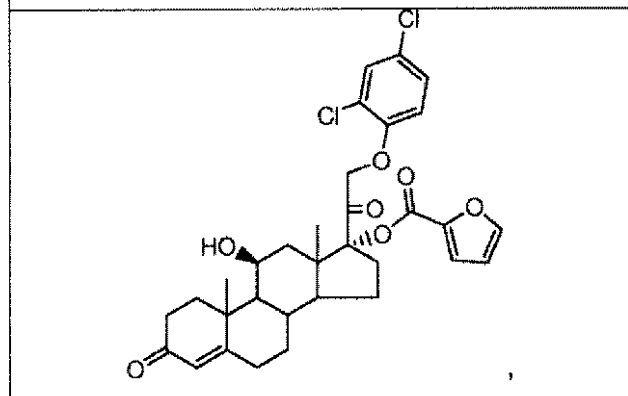
【化 2 7 3】



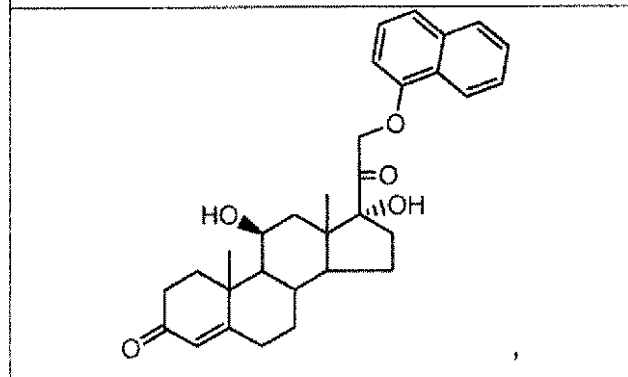
10



20

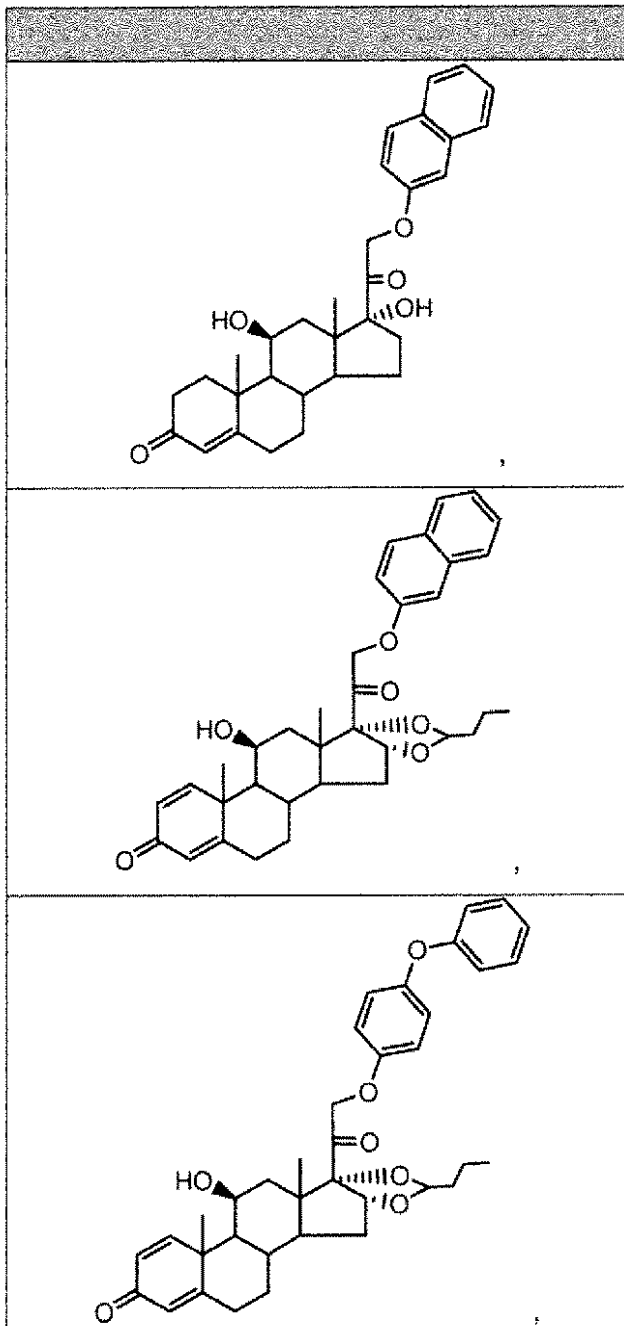


30

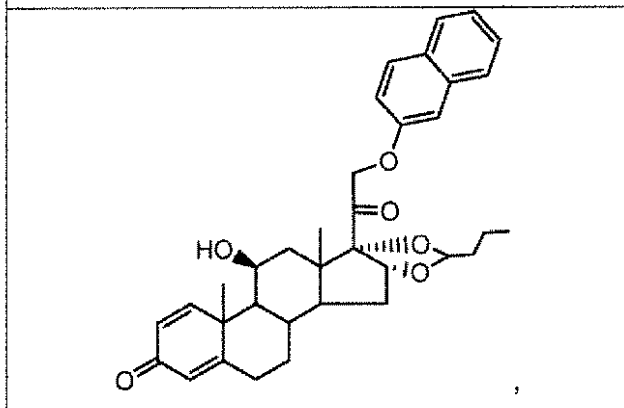


40

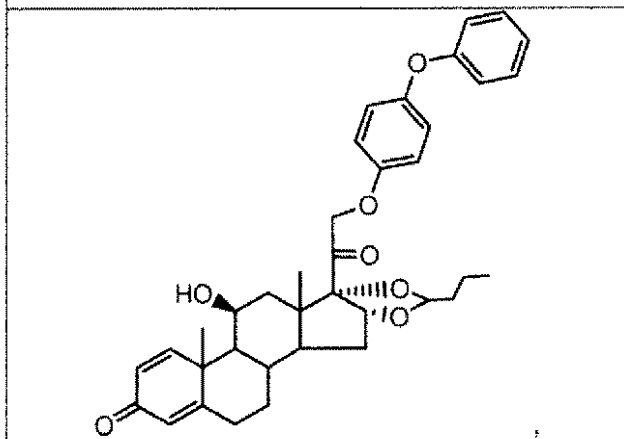
【化 2 7 4】



10

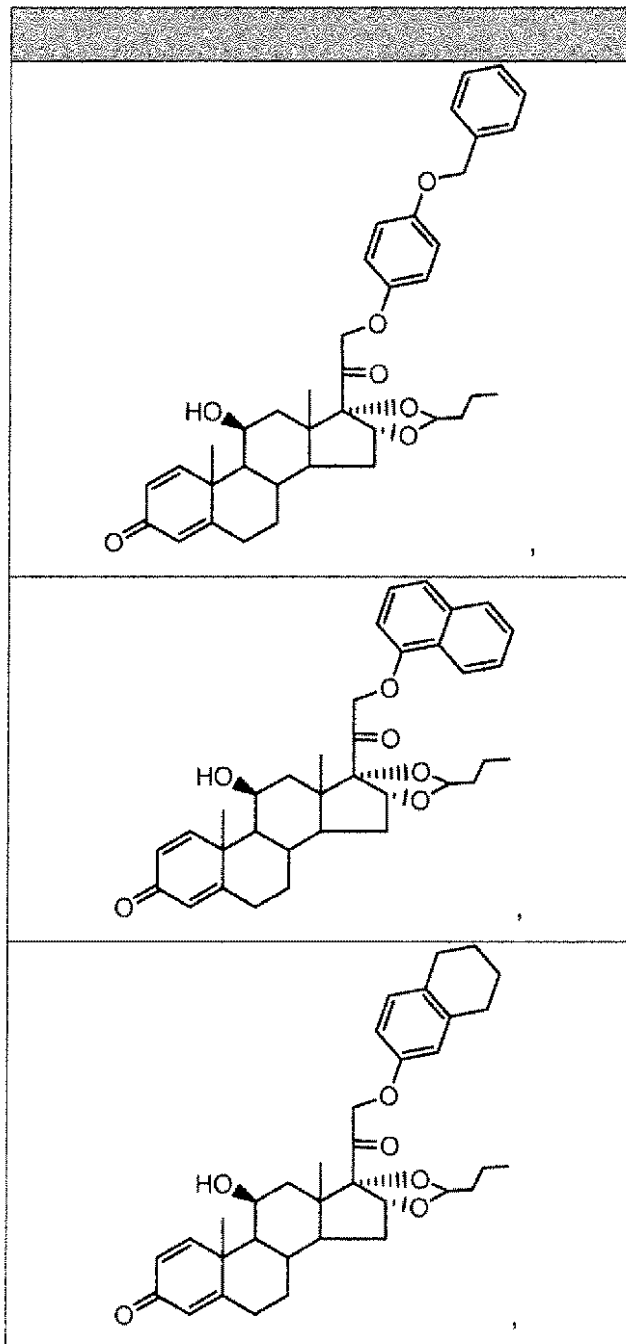


20

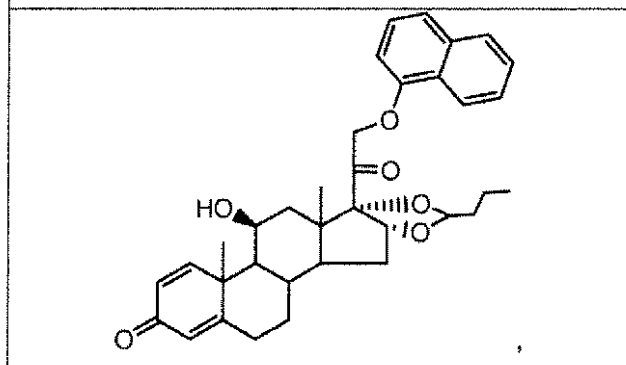


30

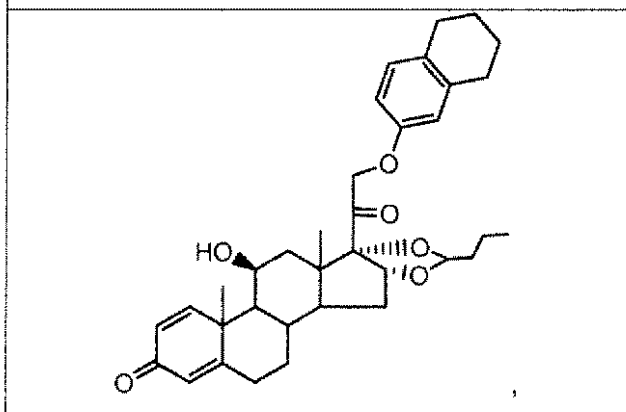
【化 2 7 5】



10

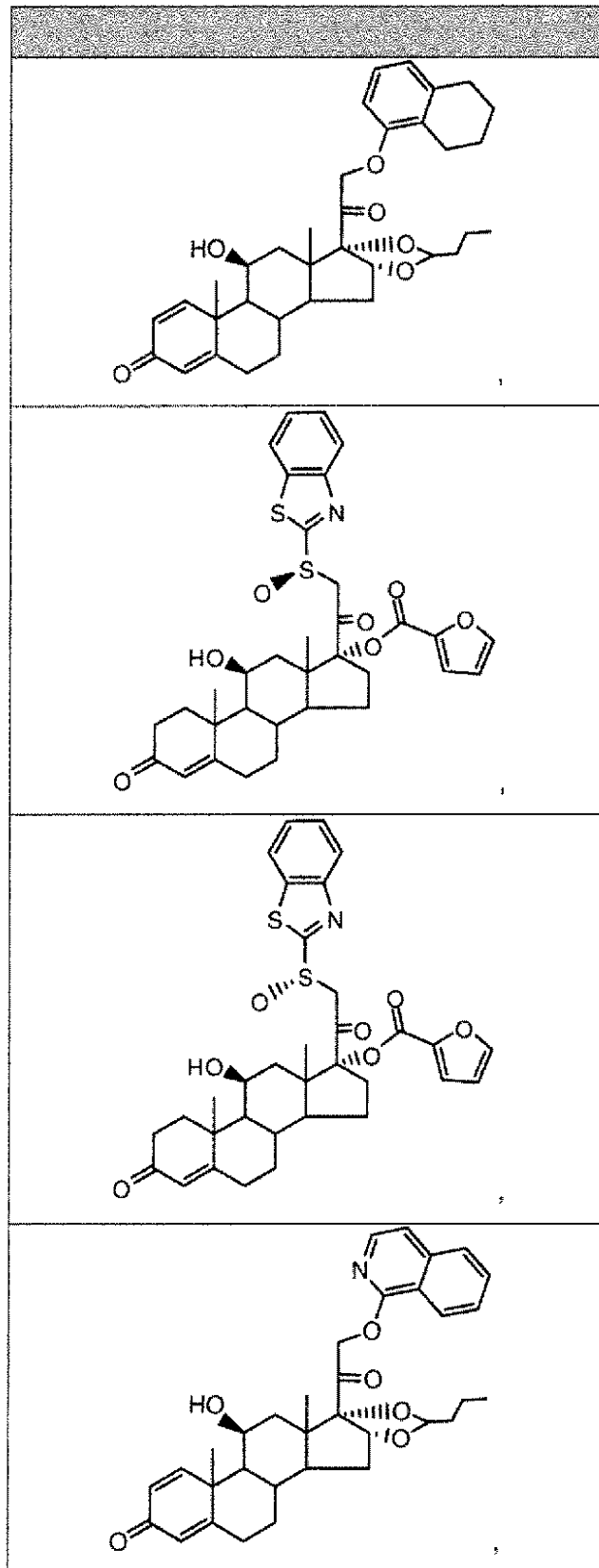


20



30

【化 2 7 6】



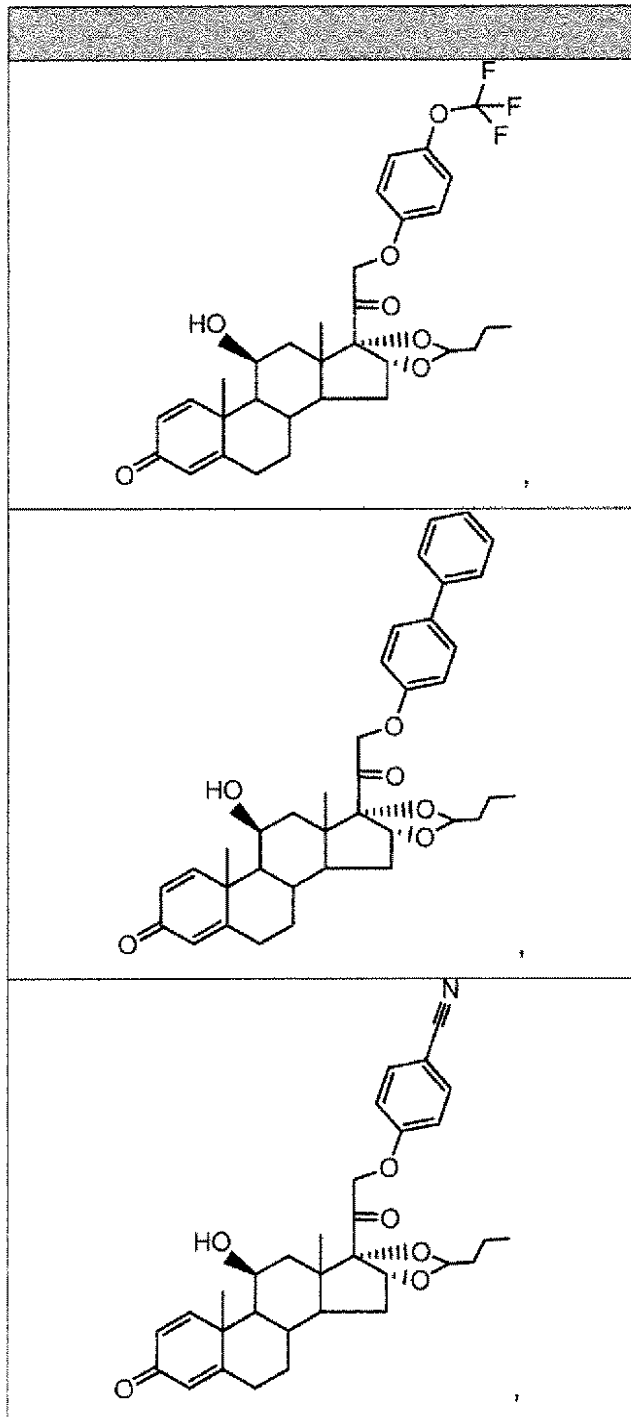
10

20

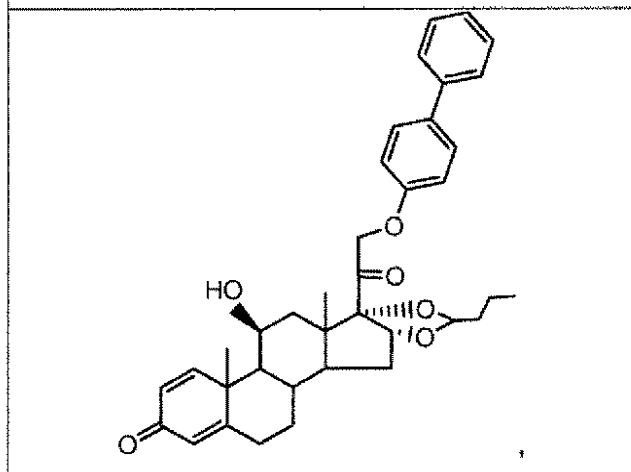
30

40

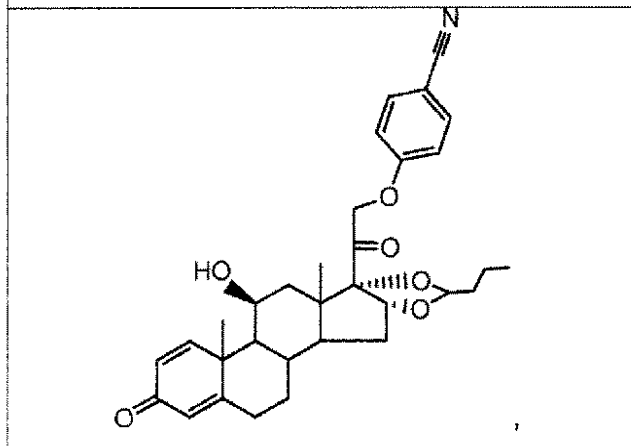
【化 2 7 7】



10

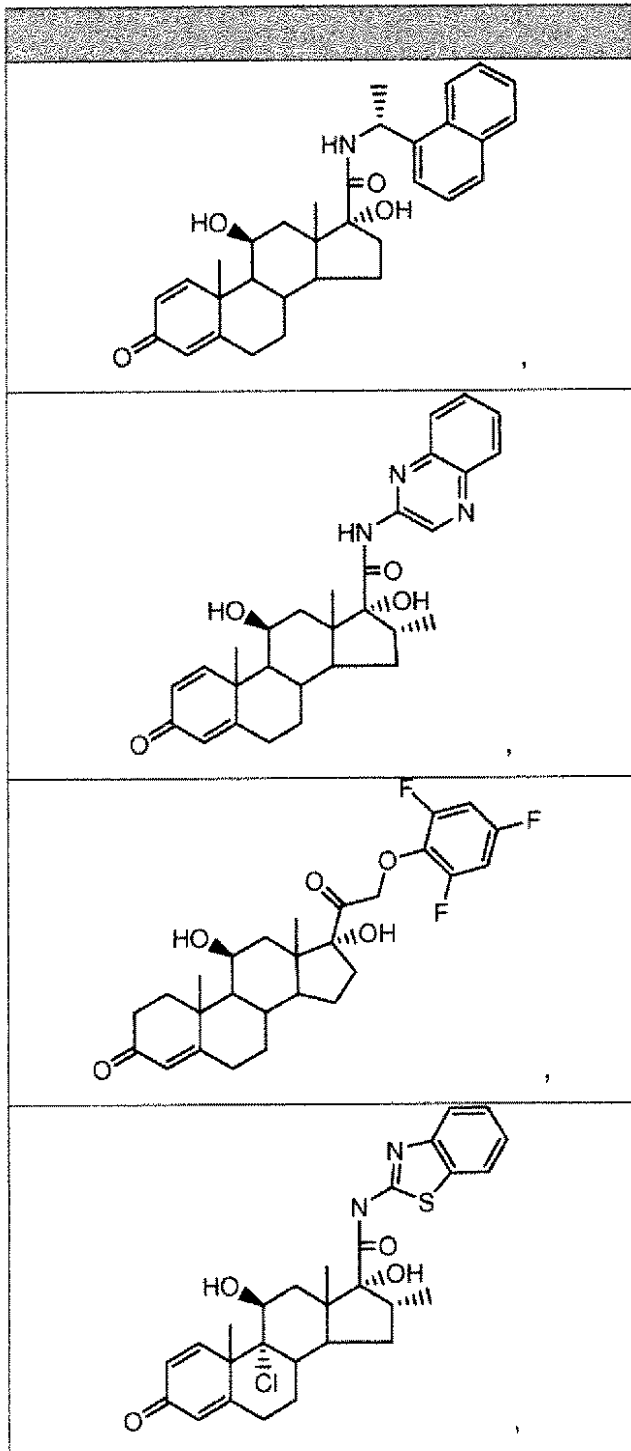


20

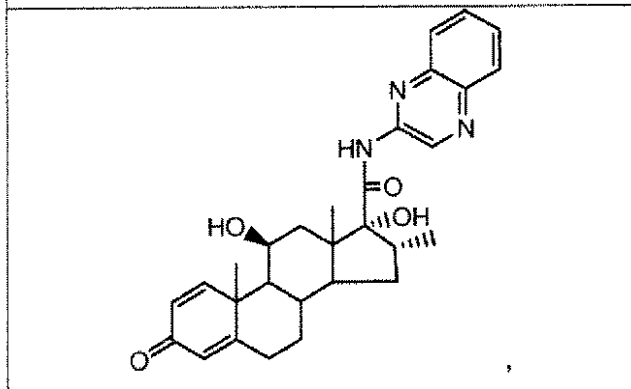


30

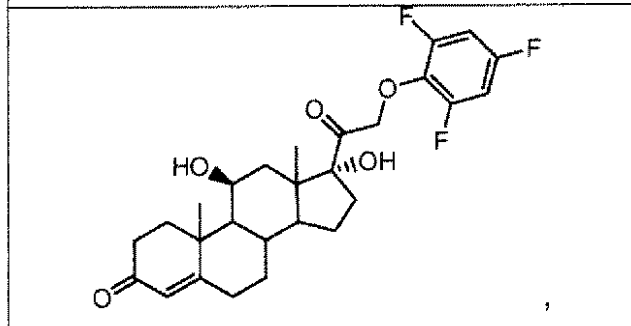
【化 2 7 8】



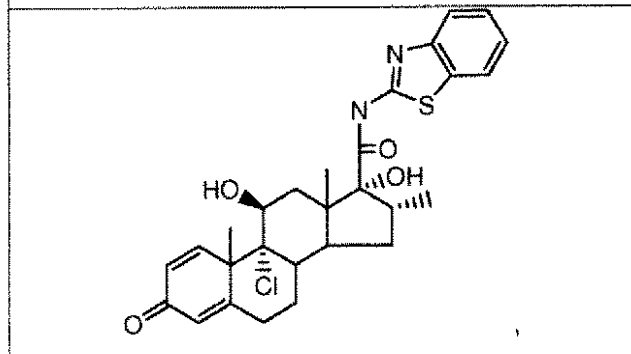
10



20

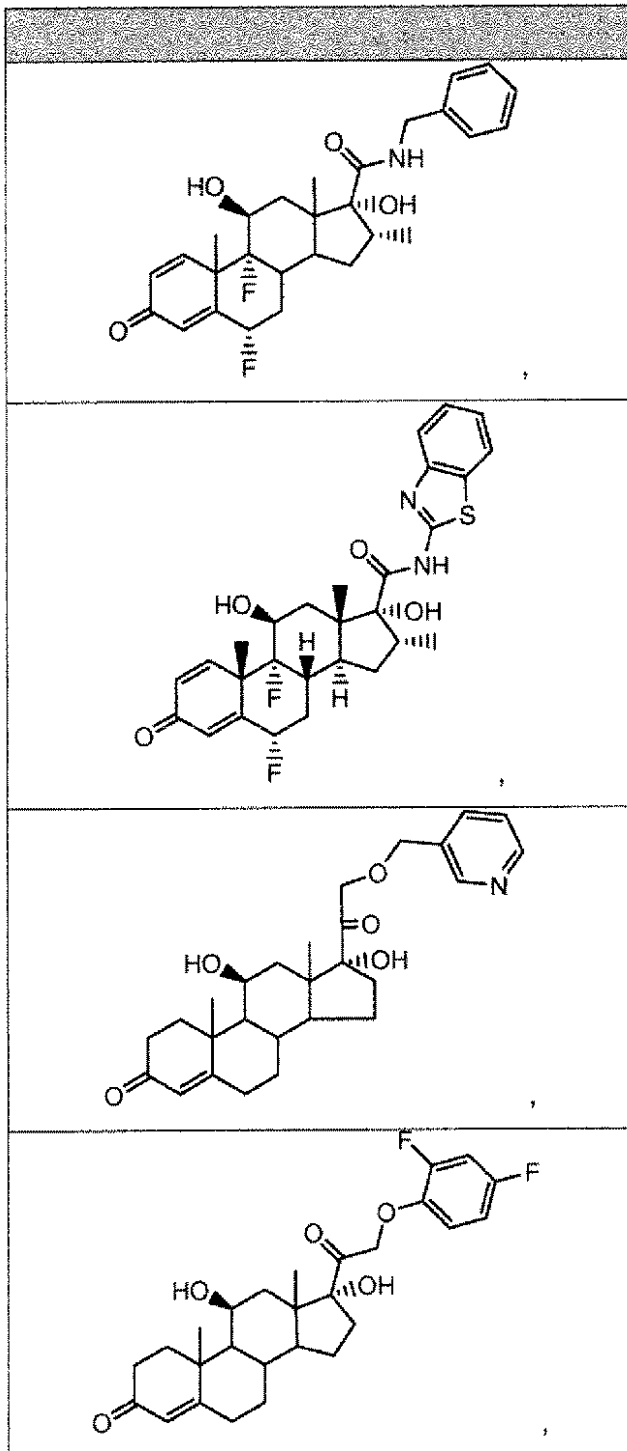


30

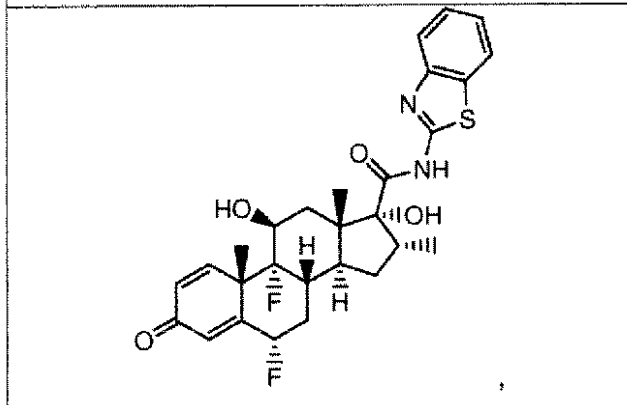


40

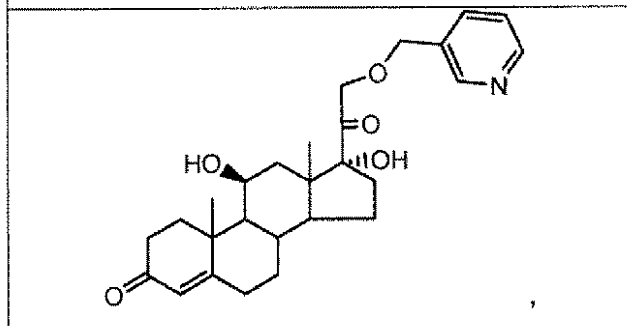
【化 2 7 9】



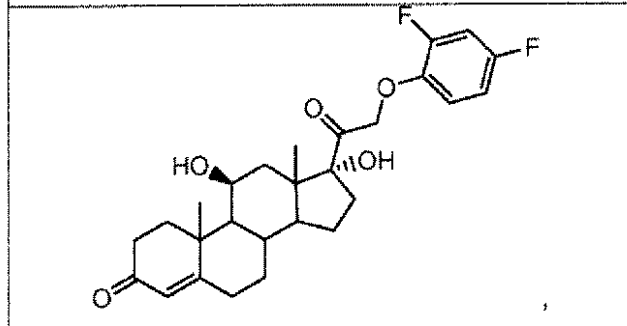
10



20

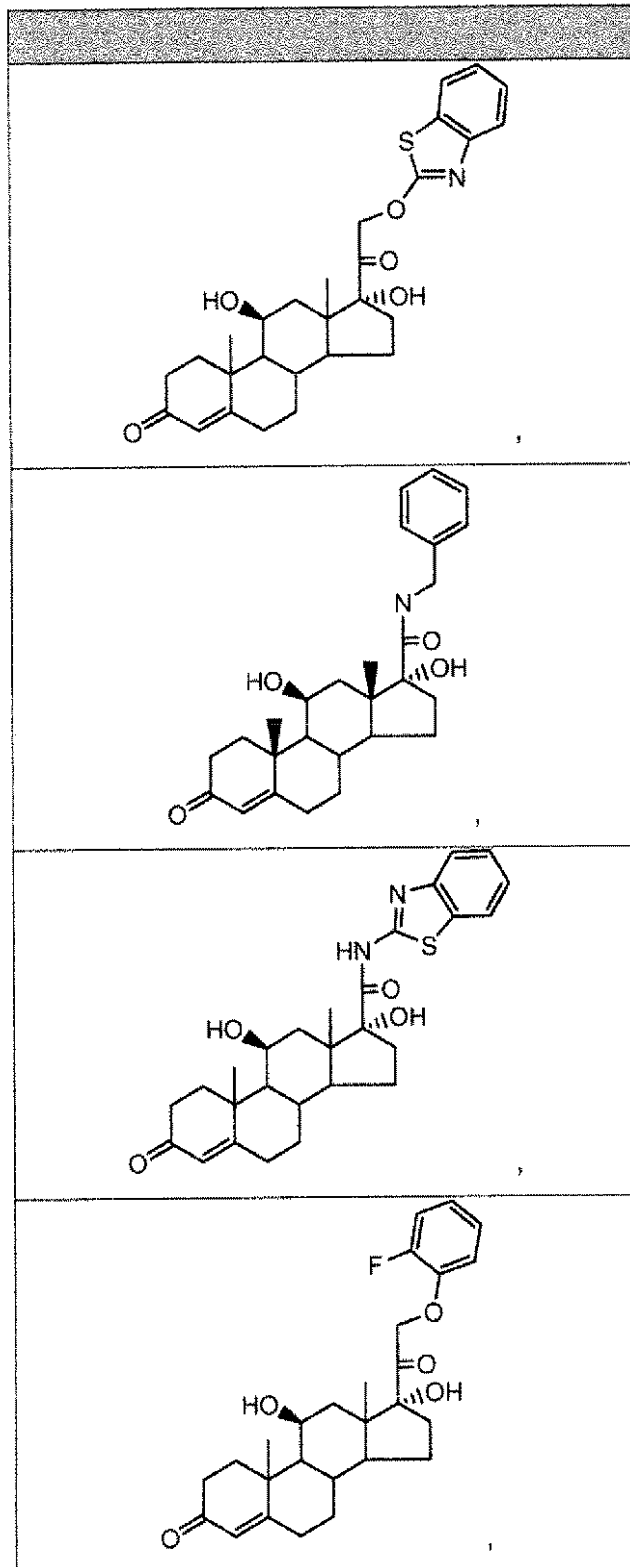


30

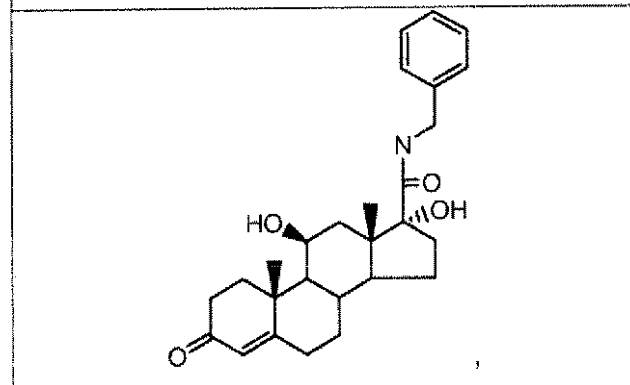


40

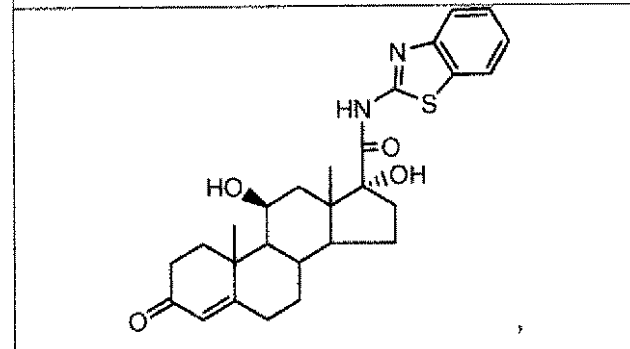
【化 2 8 0】



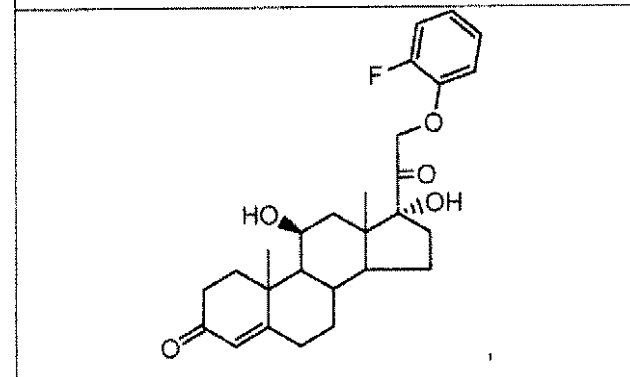
10



20

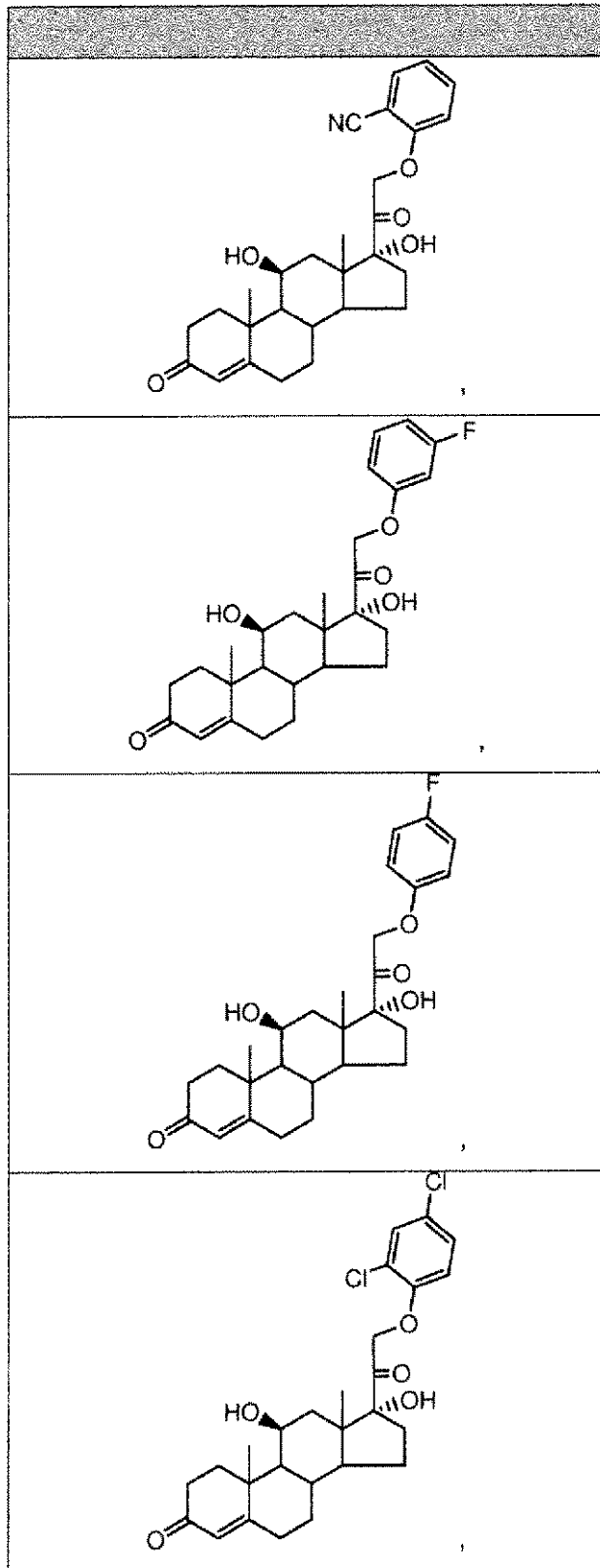


30

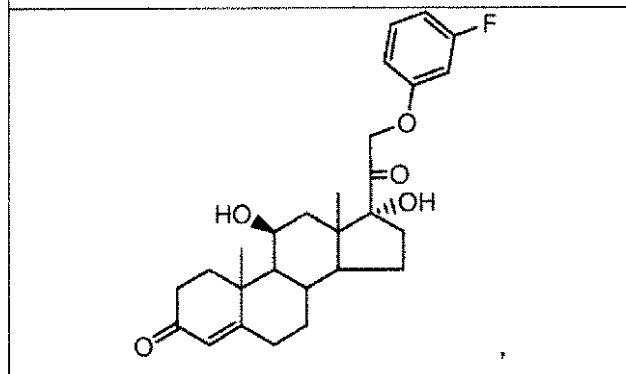


40

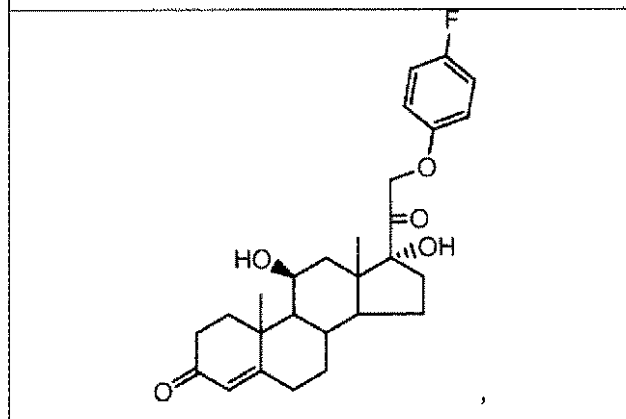
【化 2 8 1】



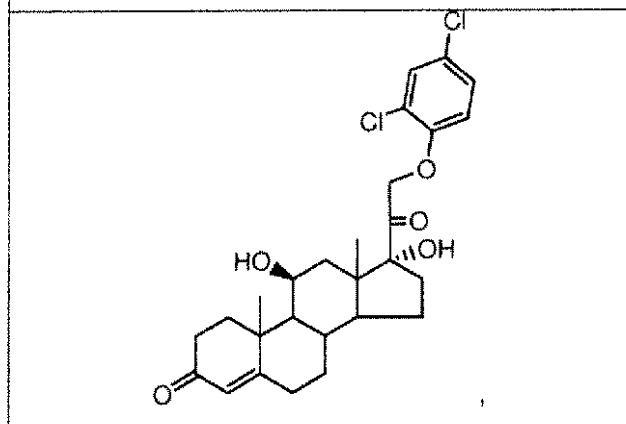
10



20

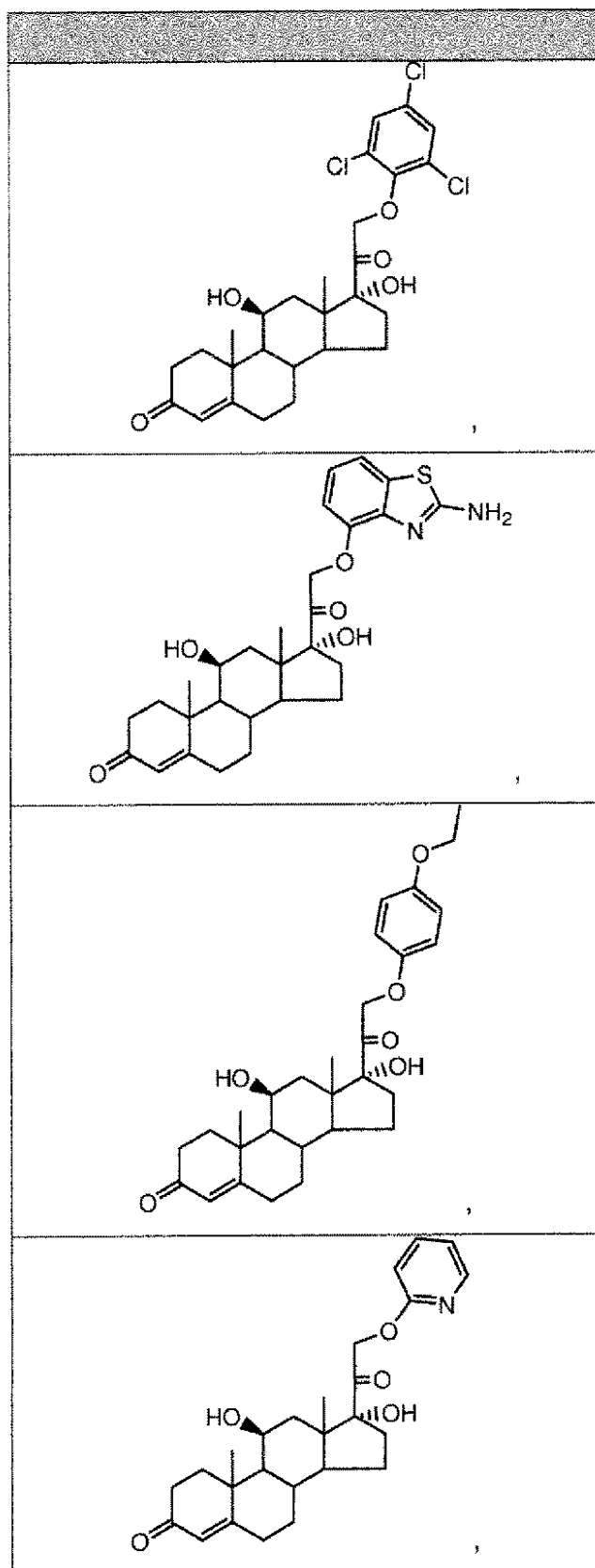


30

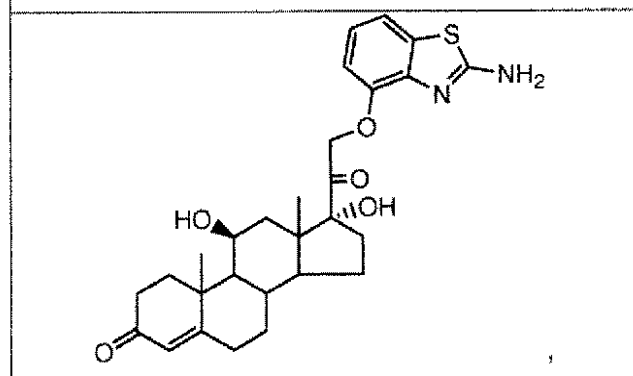


40

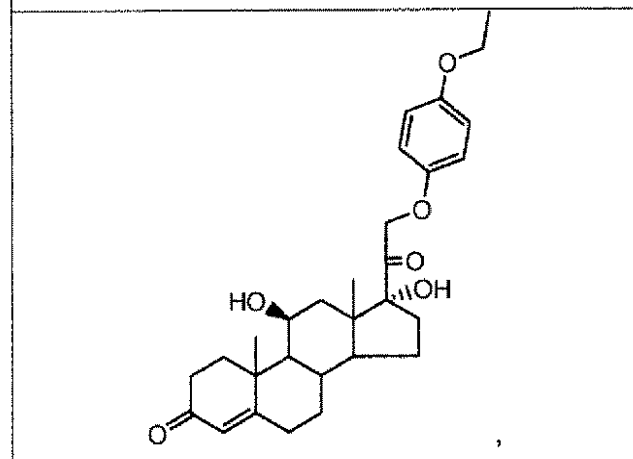
【化 2 8 2】



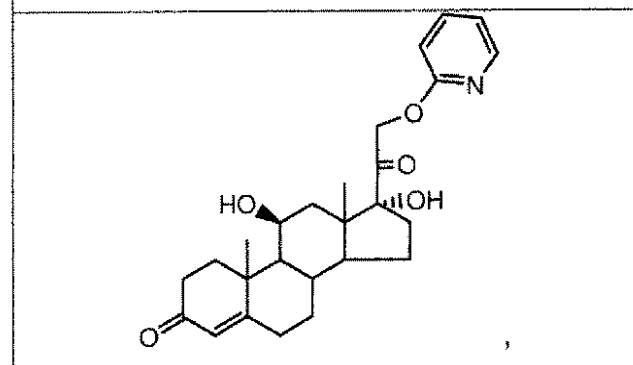
10



20

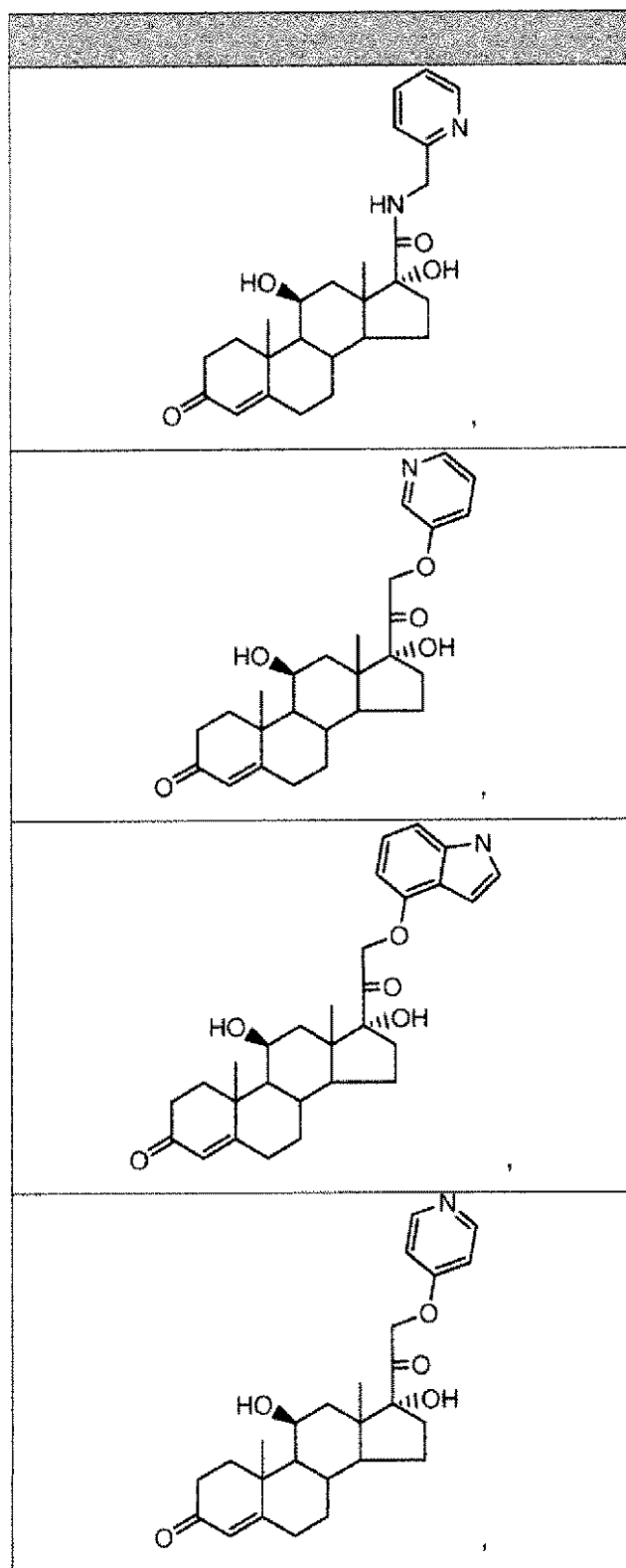


30

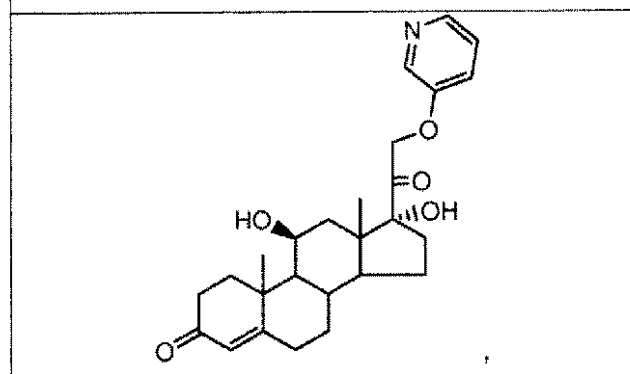


40

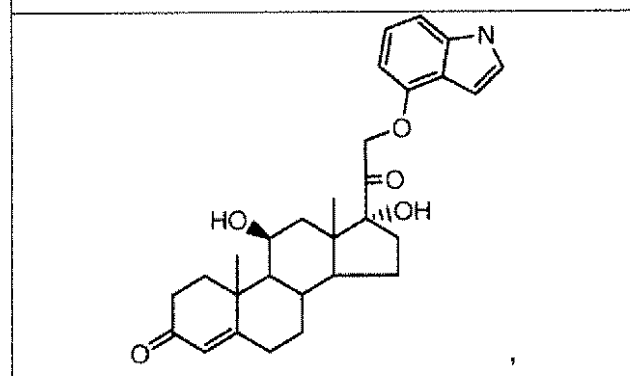
【化 2 8 3】



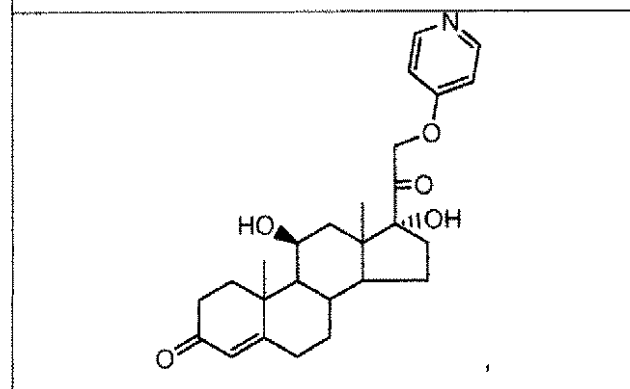
10



20

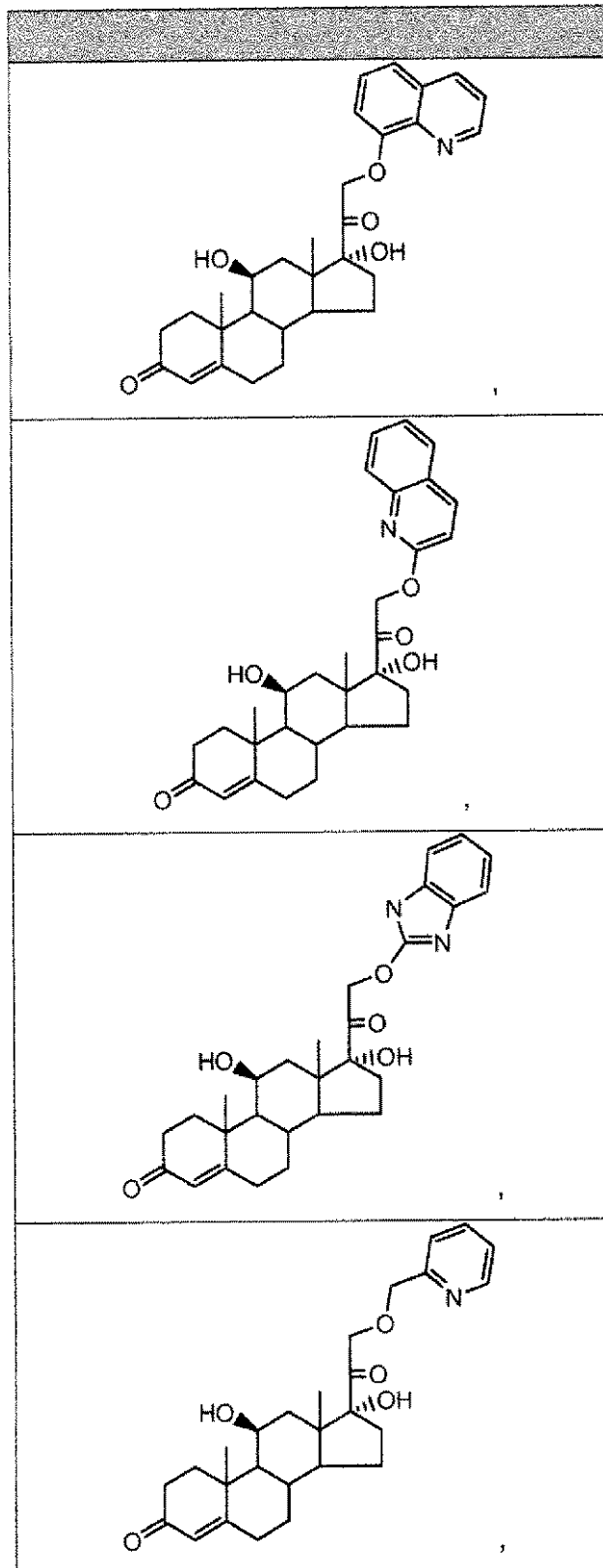


30



40

【化 2 8 4】



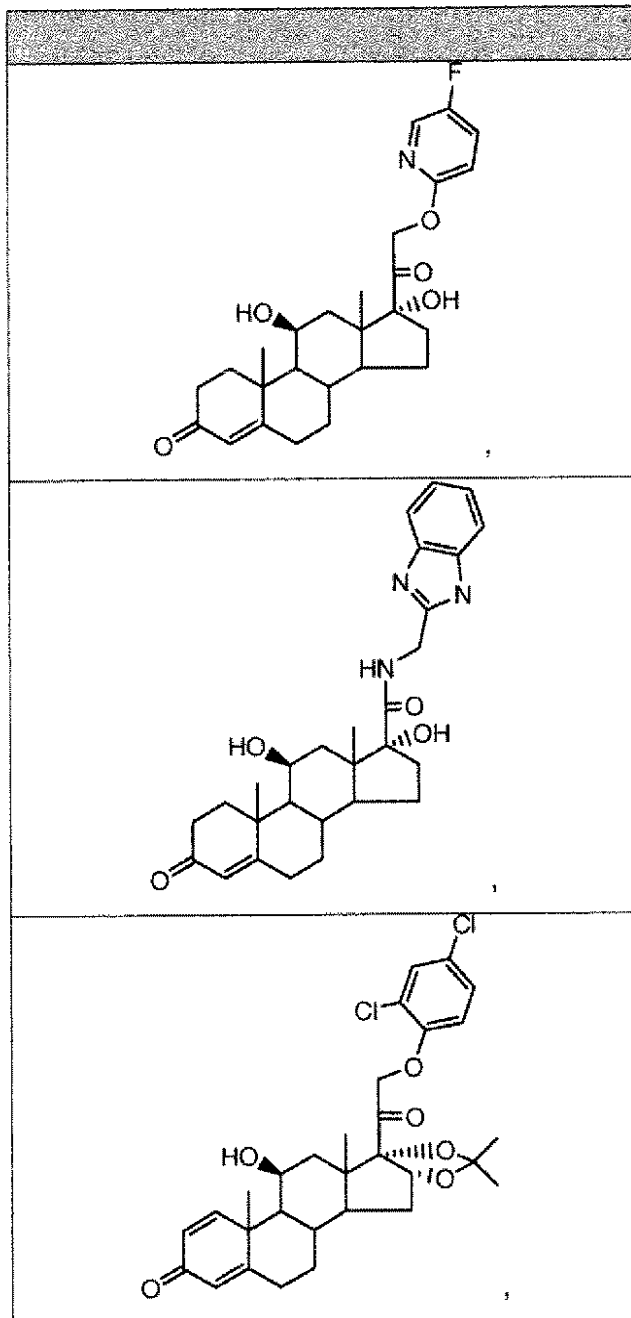
10

20

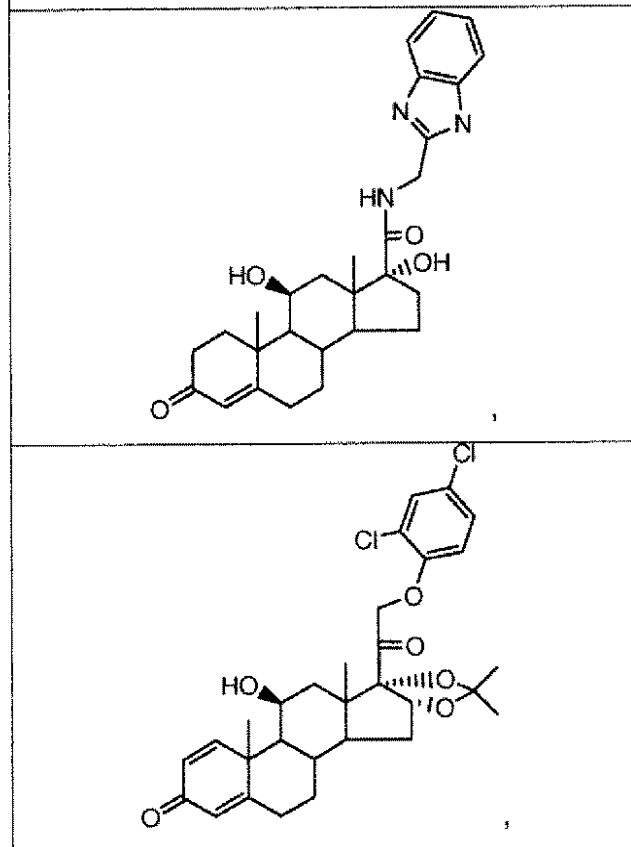
30

40

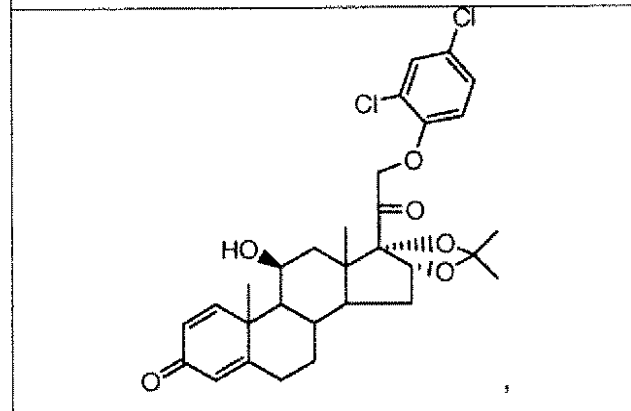
【化 2 8 5】



10

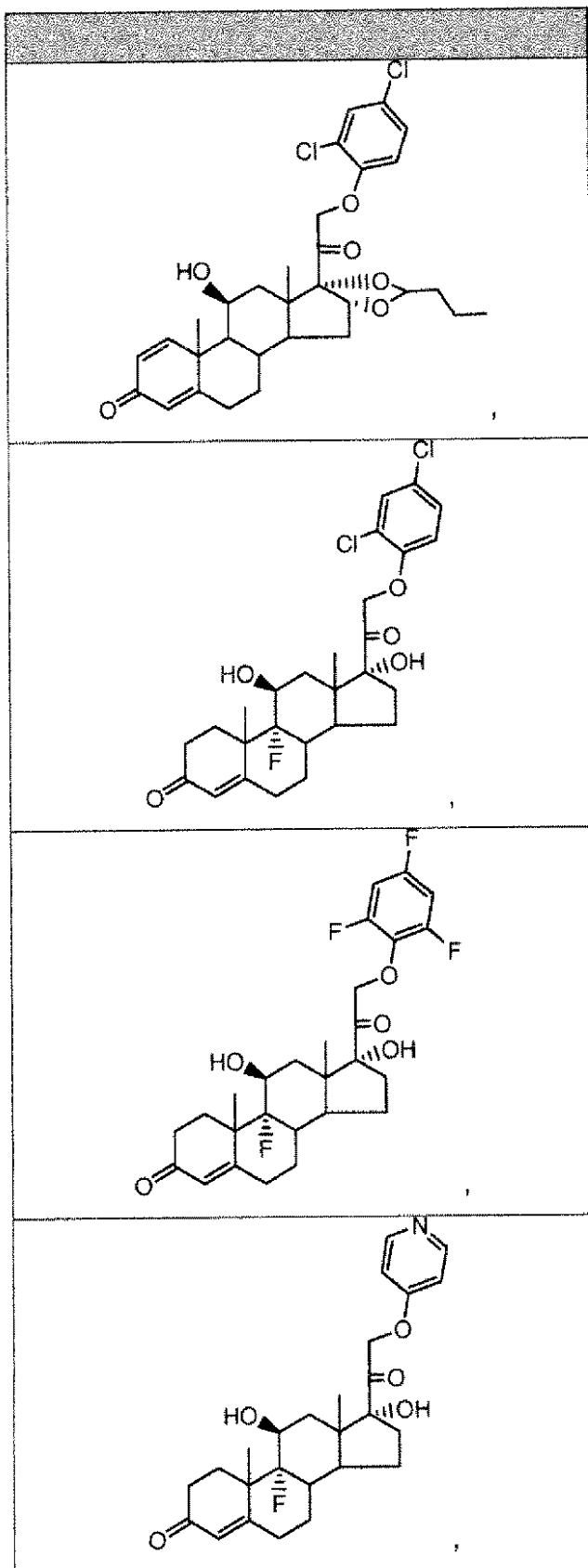


20

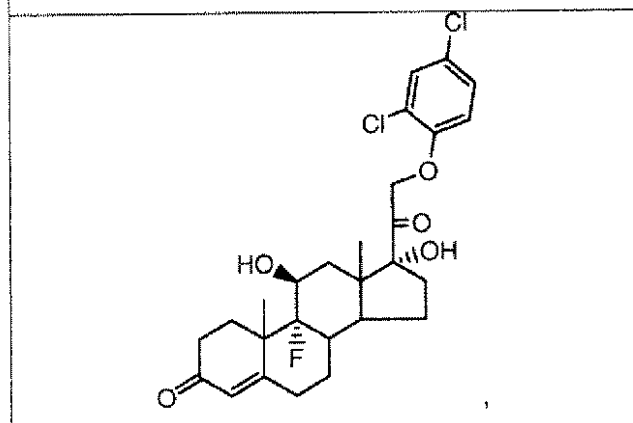


30

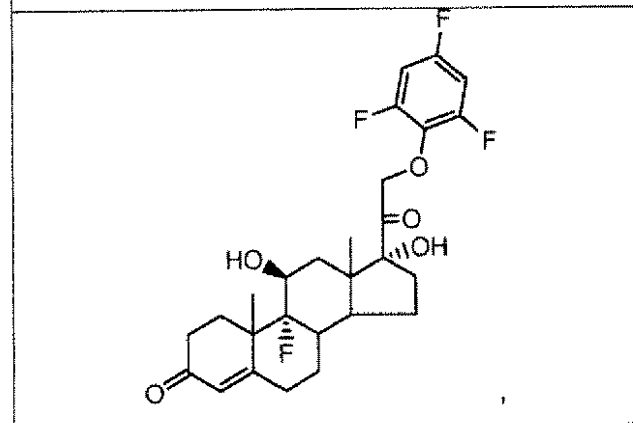
【化 2 8 6】



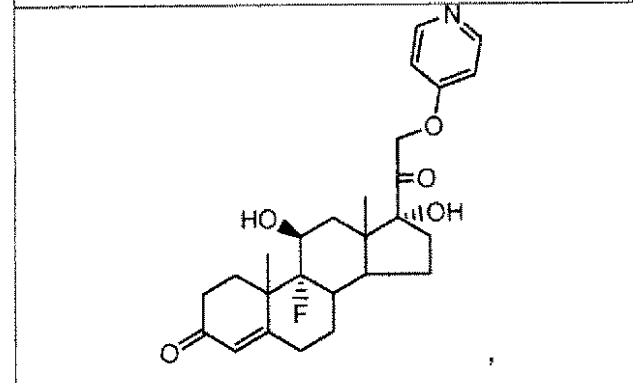
10



20

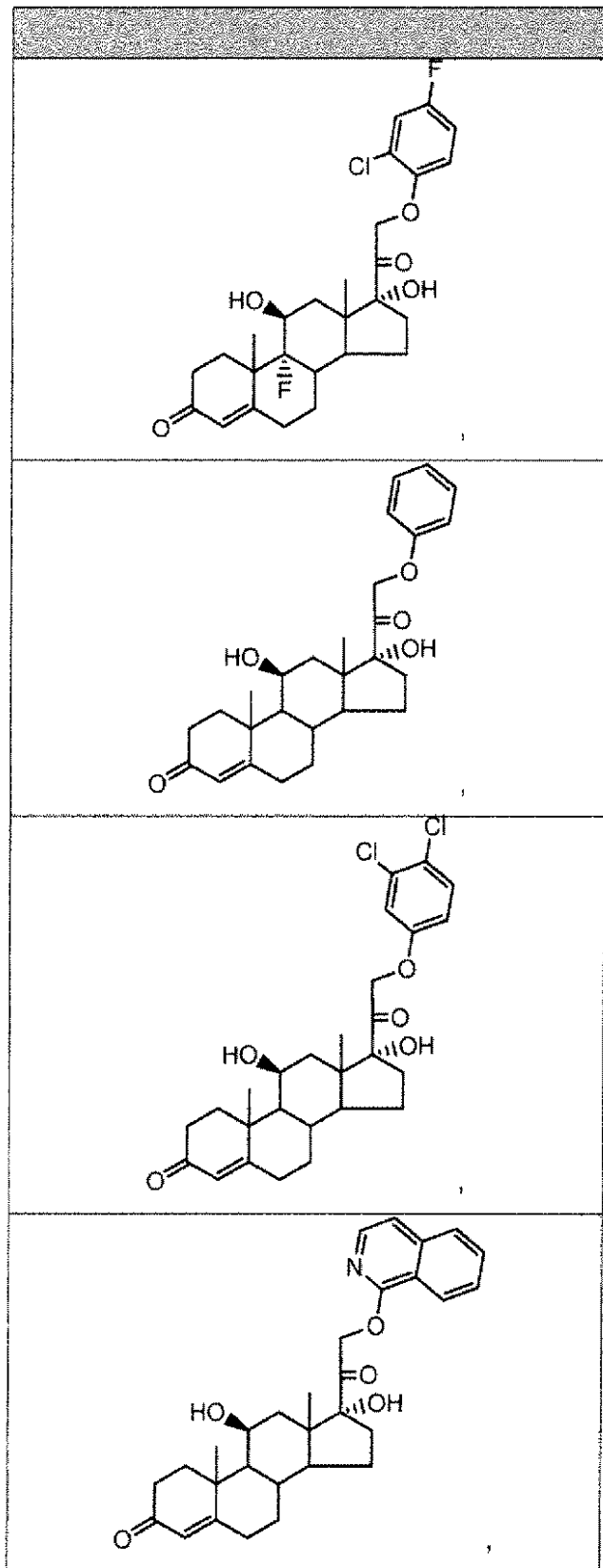


30

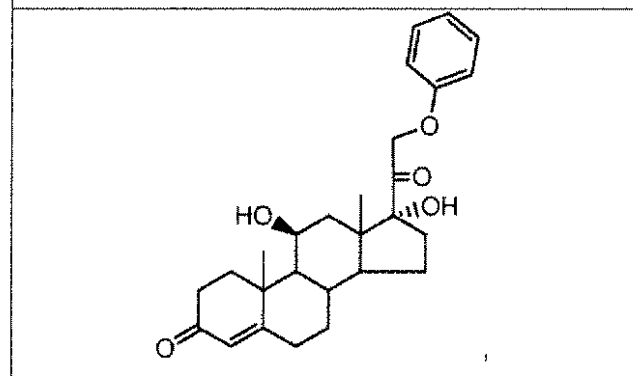


40

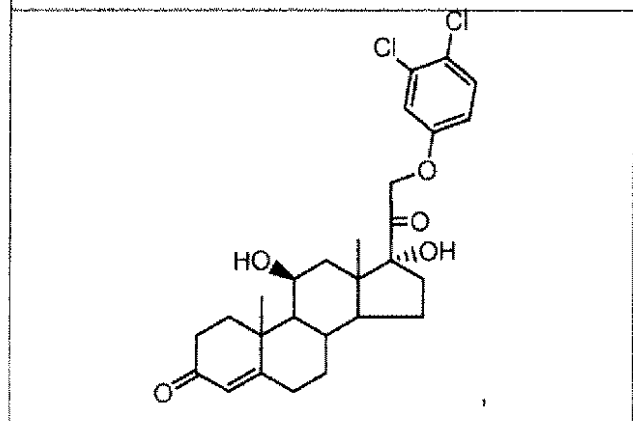
【化 2 8 7】



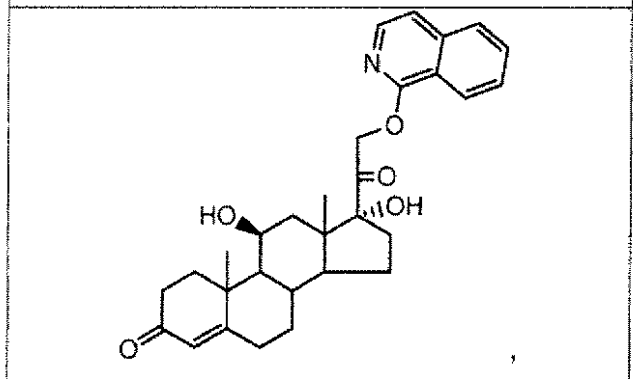
10



20

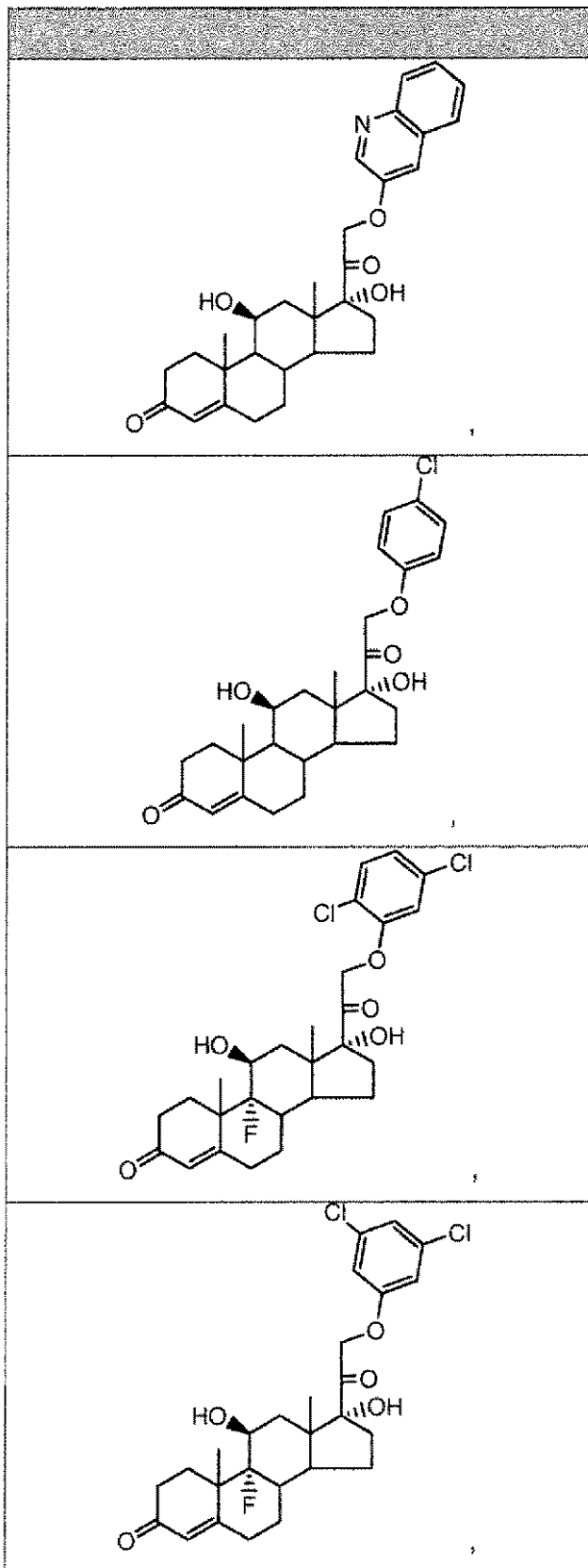


30

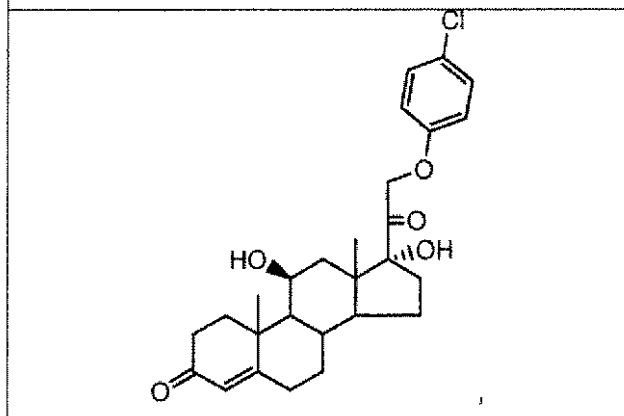


40

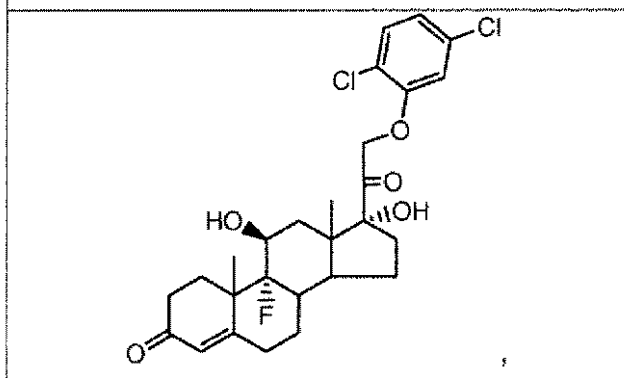
【化 2 8 8】



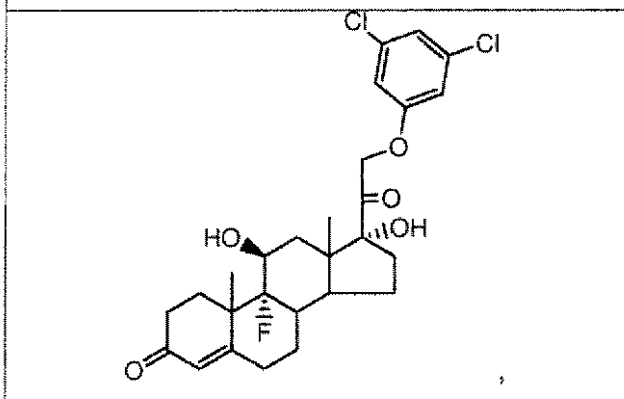
10



20

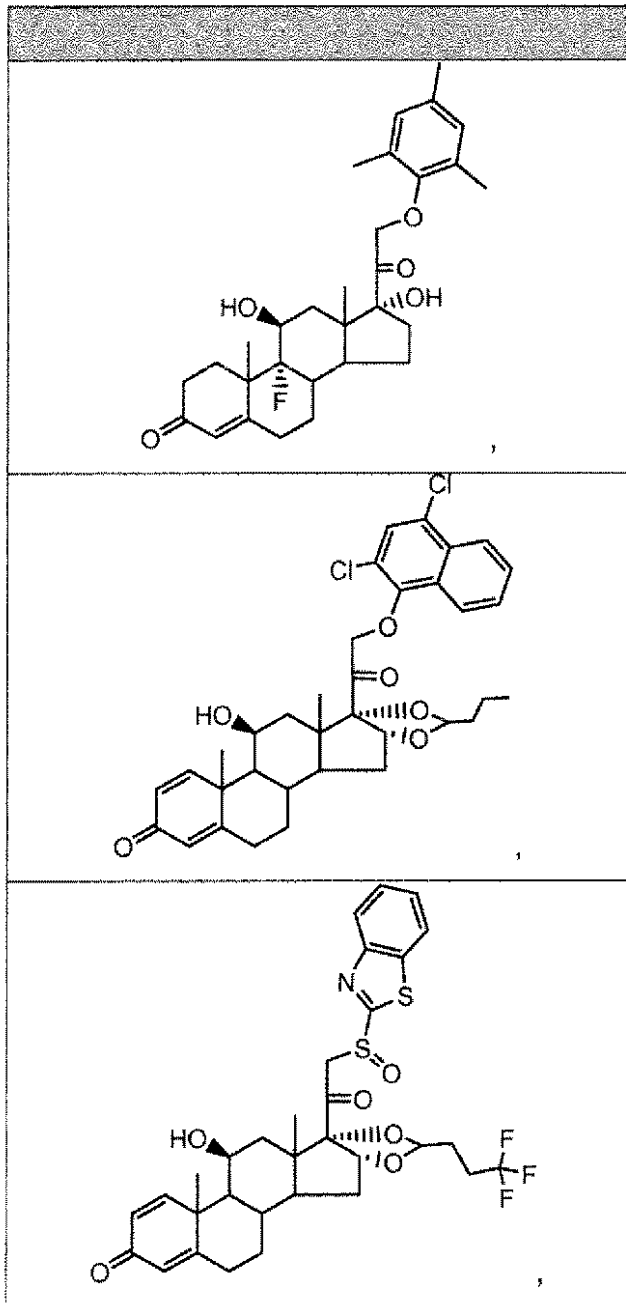


30

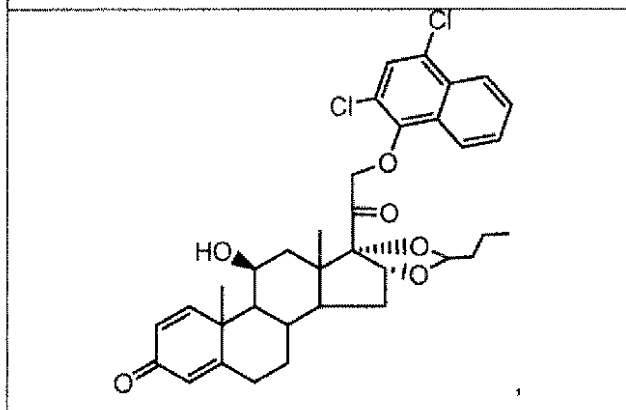


40

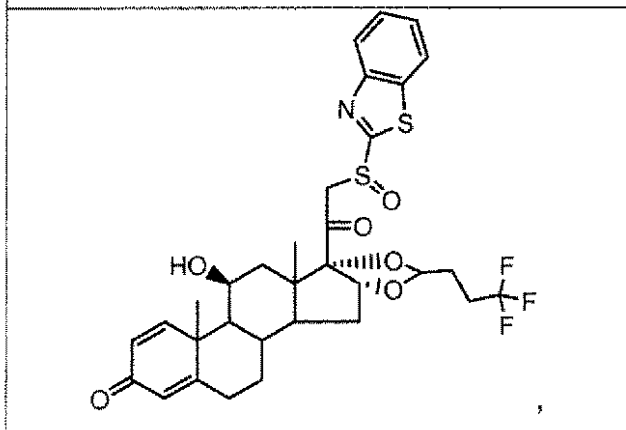
【化 2 8 9】



10

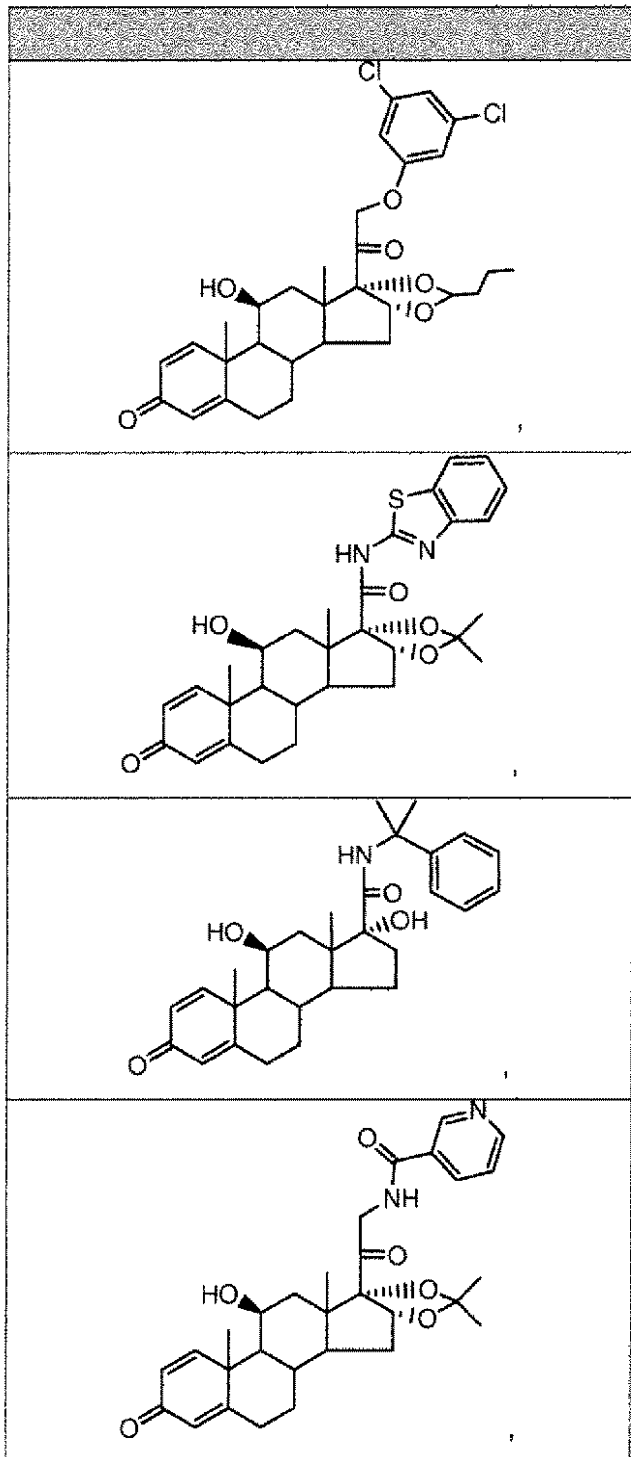


20

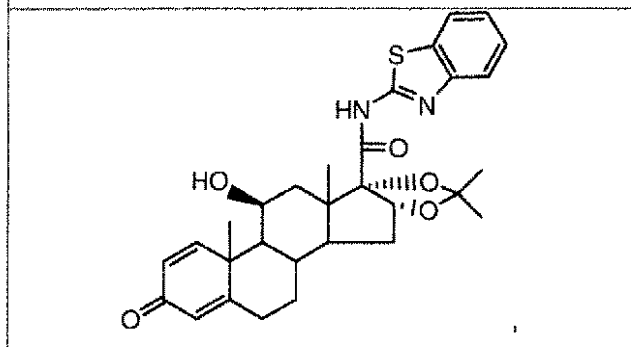


30

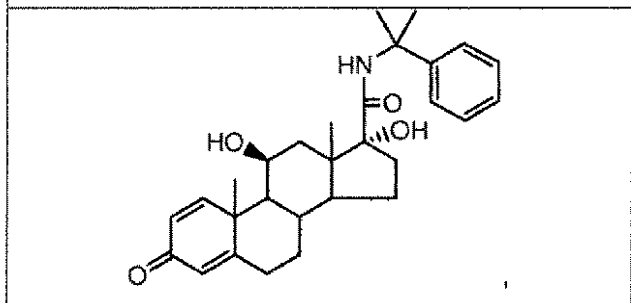
【化 2 9 0】



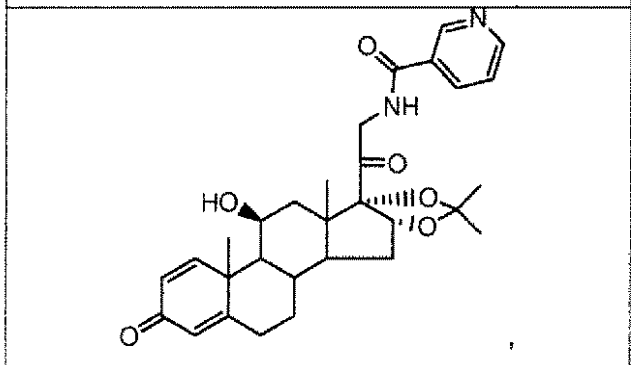
10



20

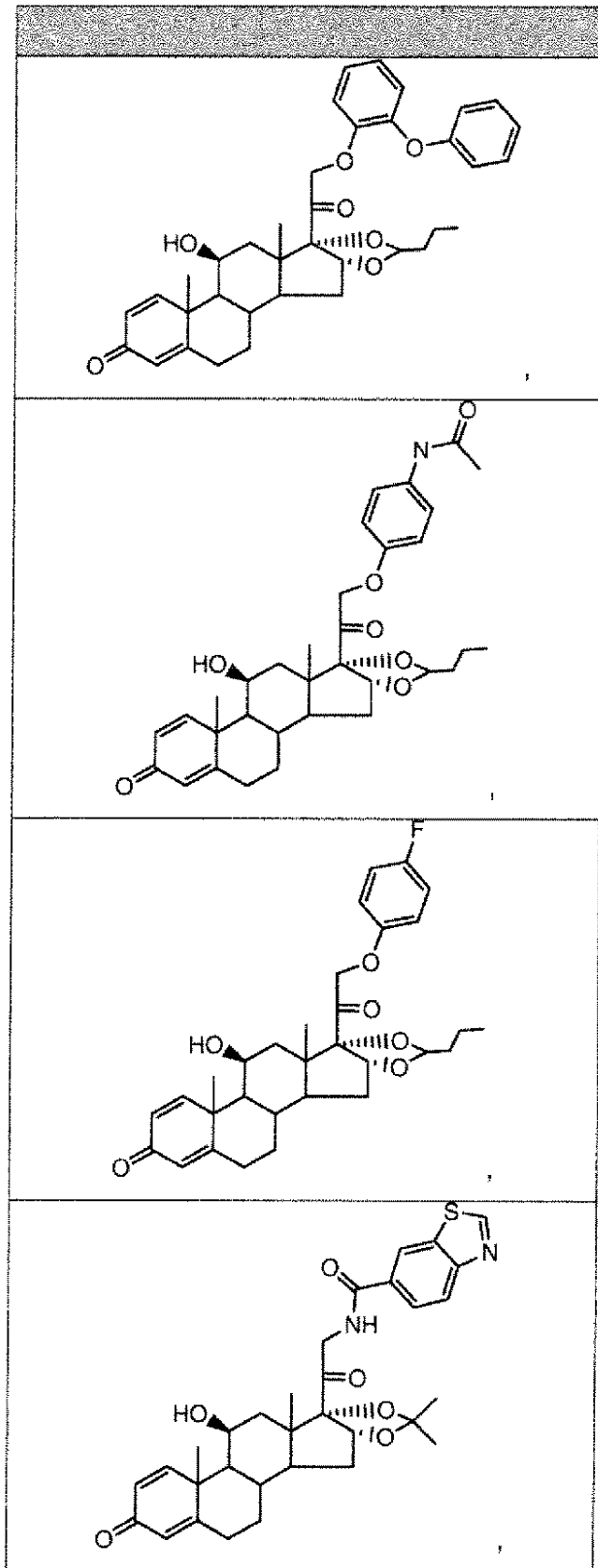


30



40

【化 2 9 1】



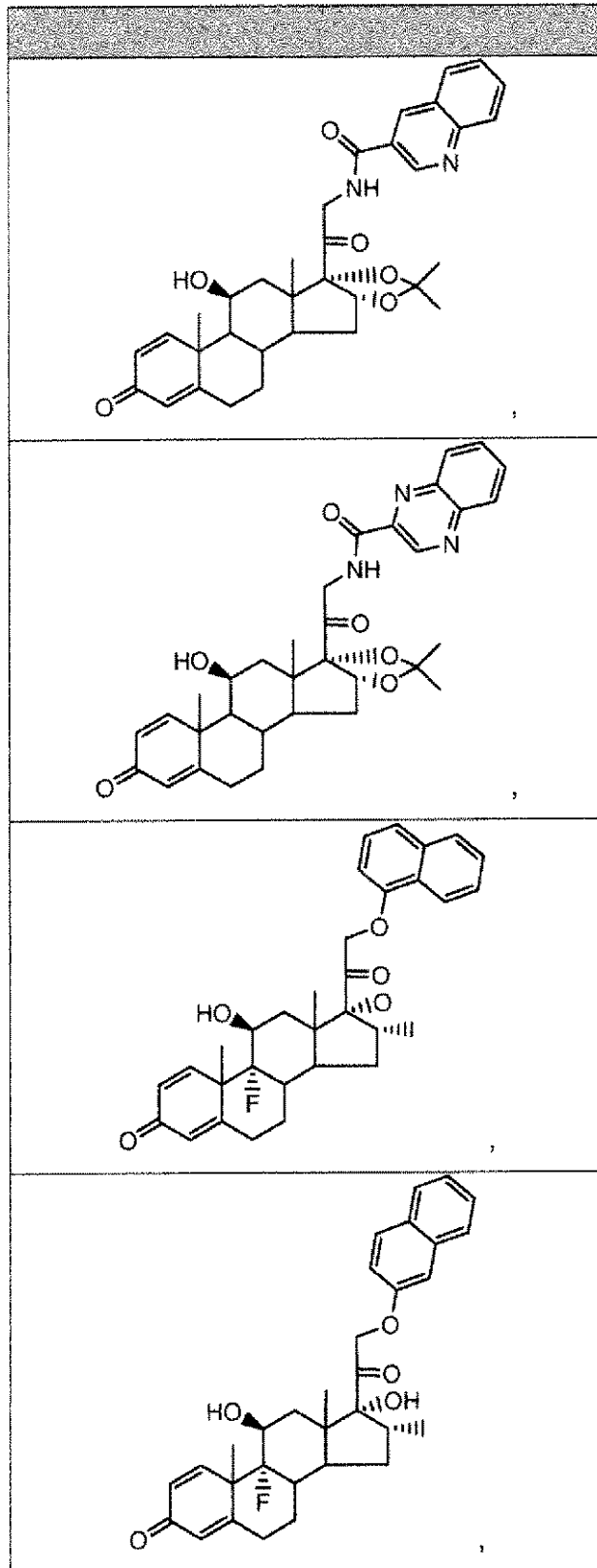
10

20

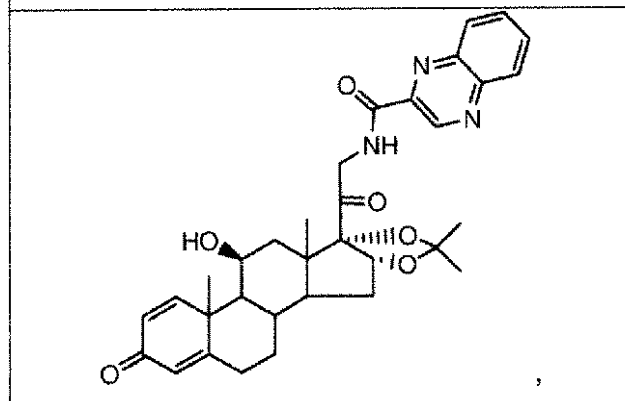
30

40

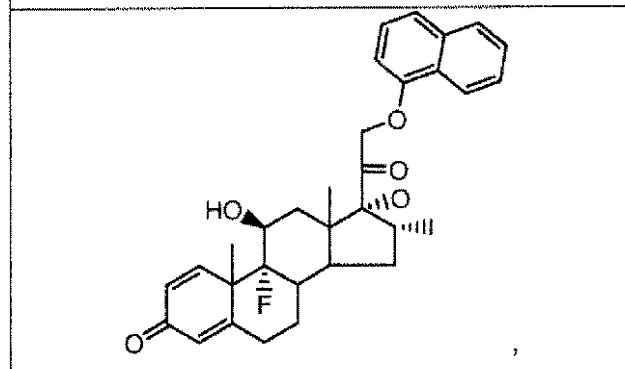
【化 2 9 2】



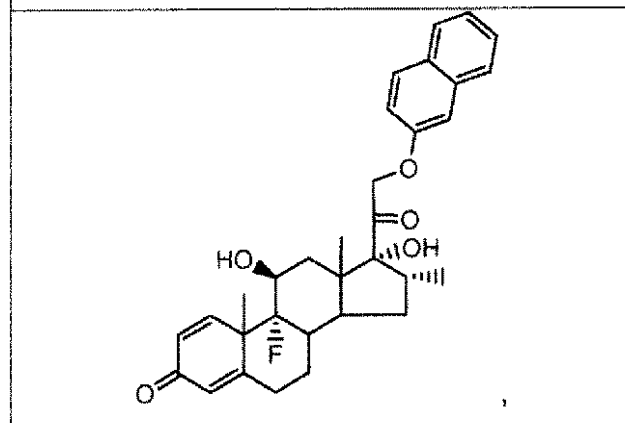
10



20

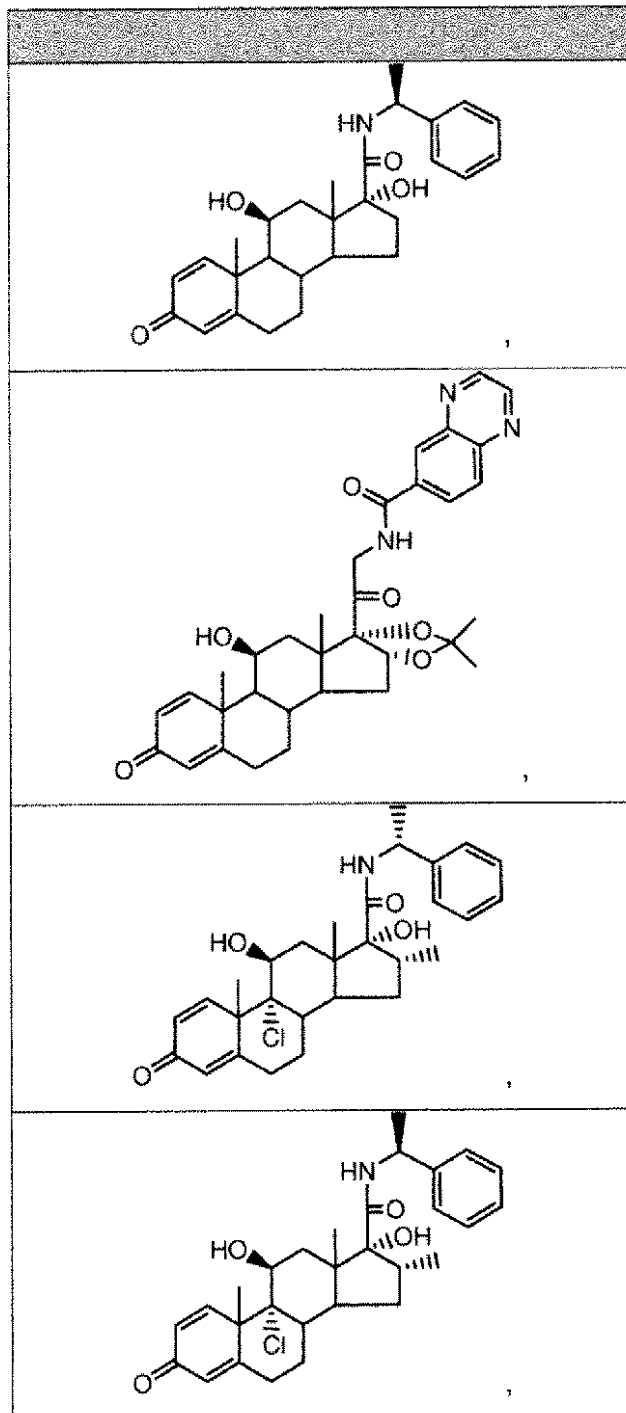


30



40

【化 2 9 3】

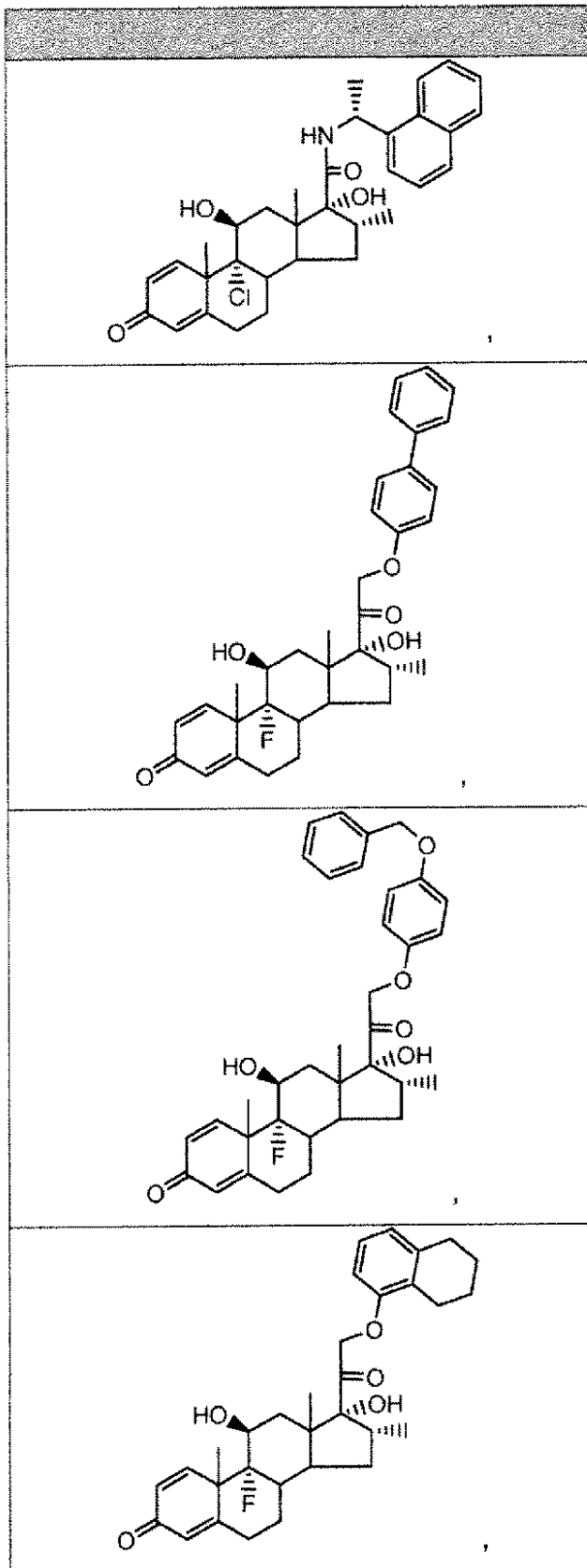


10

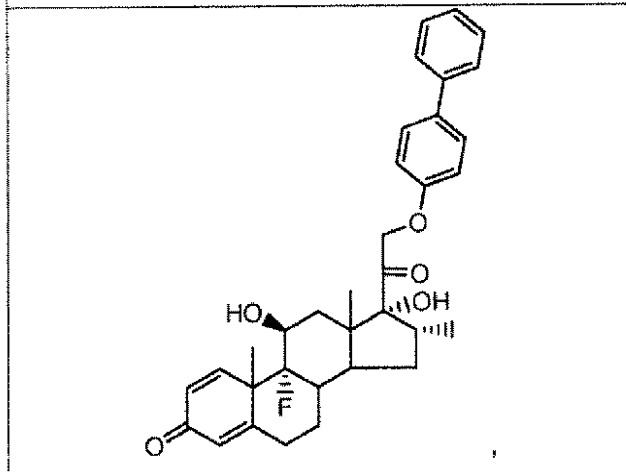
20

30

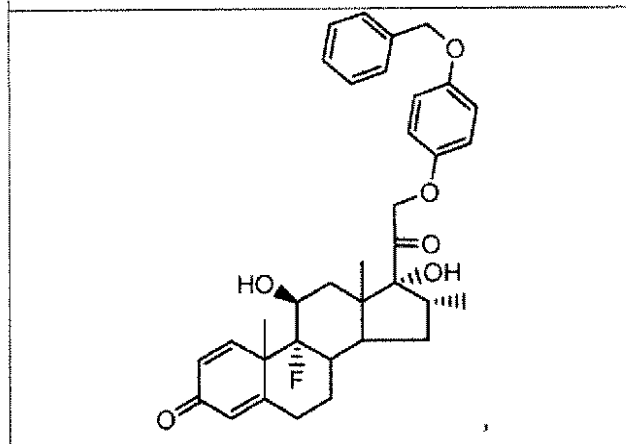
【化 2 9 4】



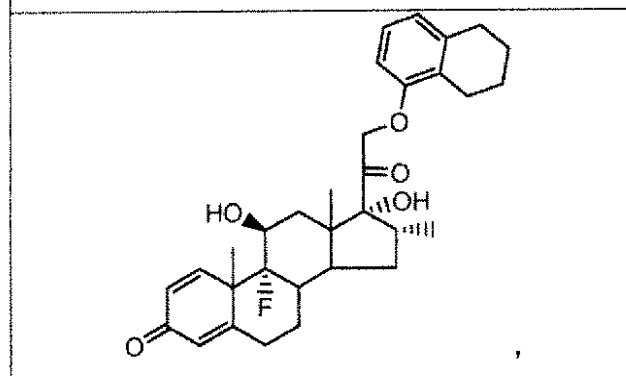
10



20

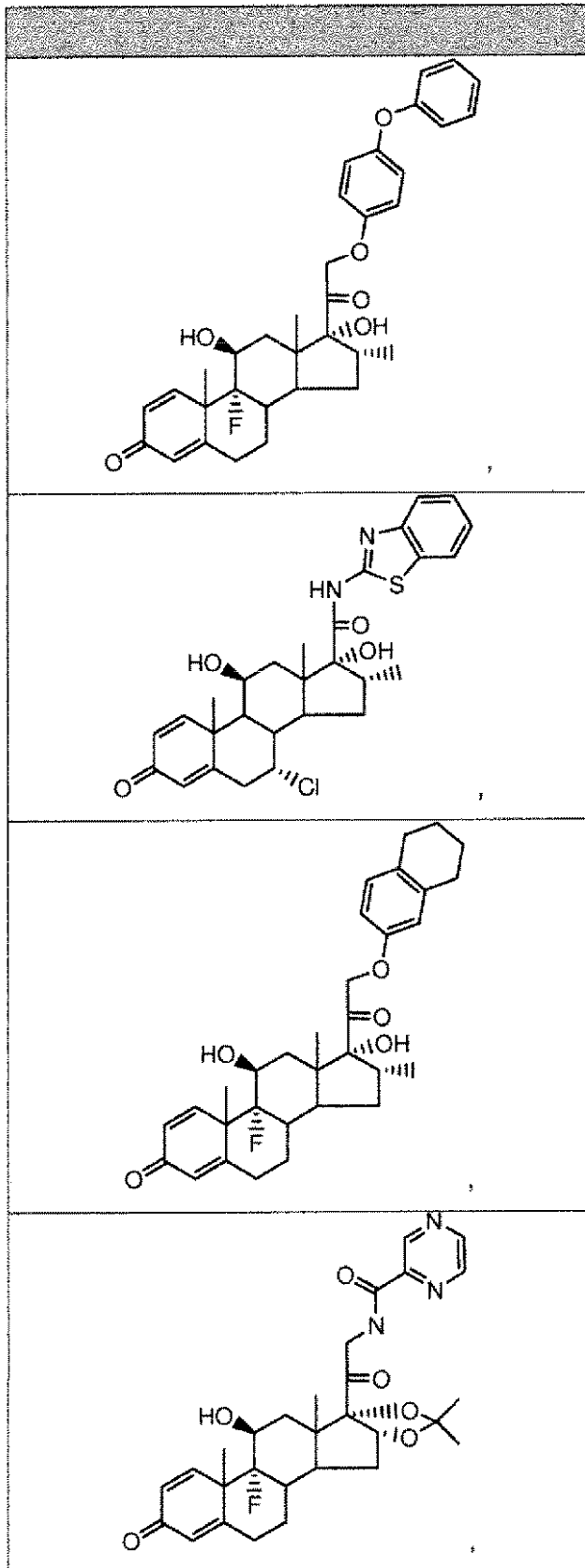


30

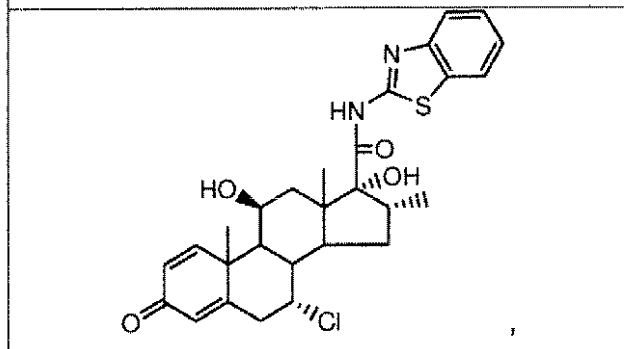


40

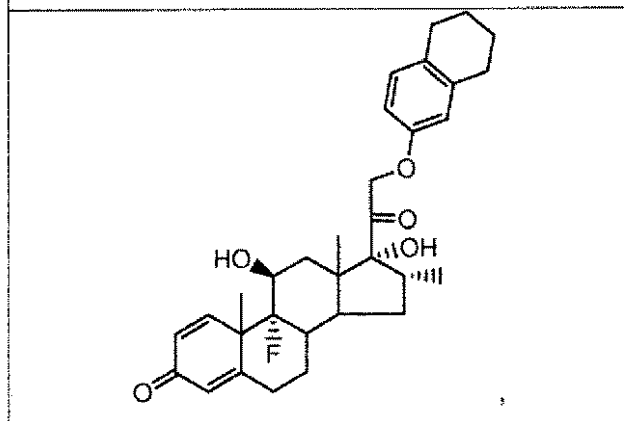
【化 2 9 5】



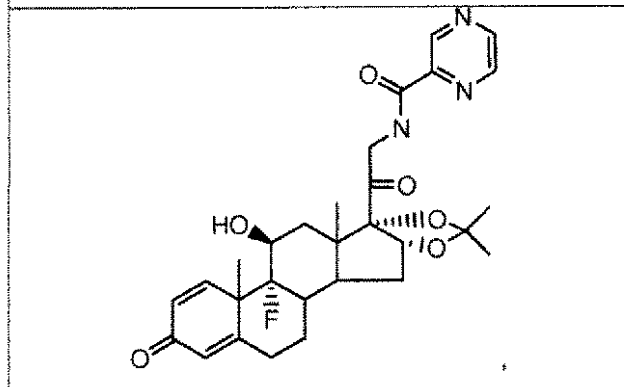
10



20

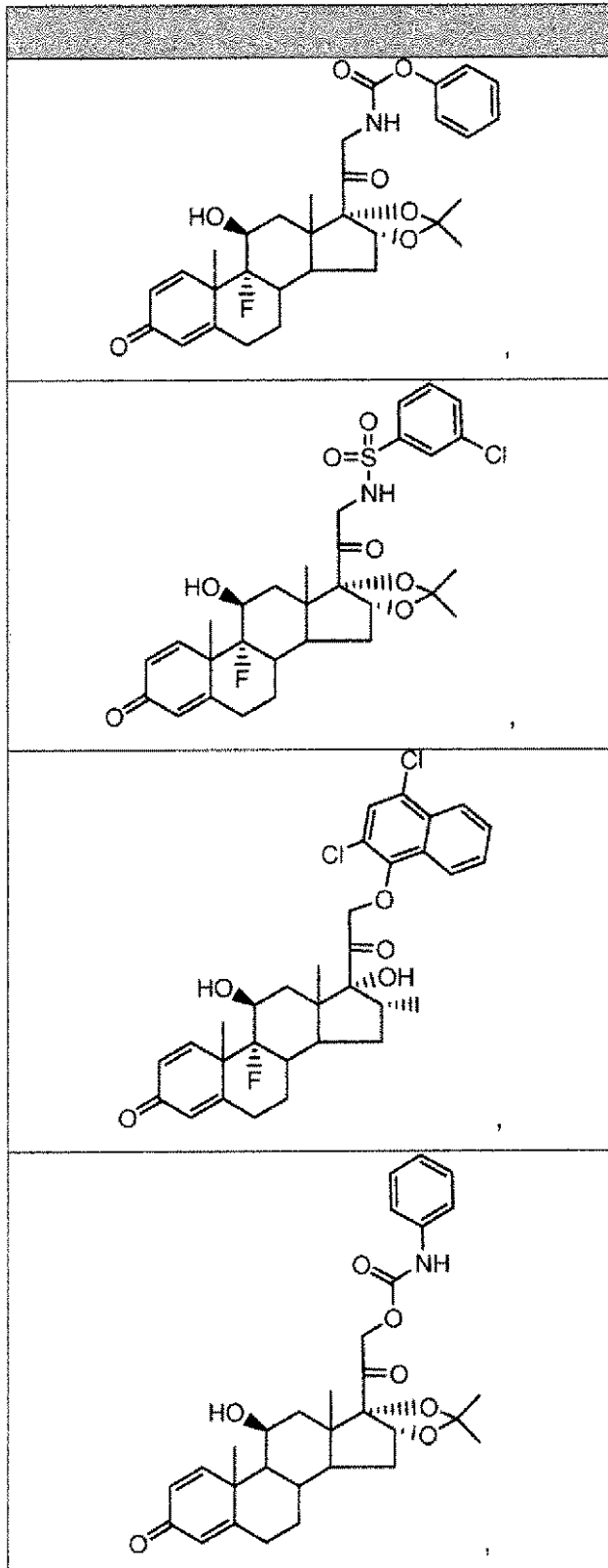


30

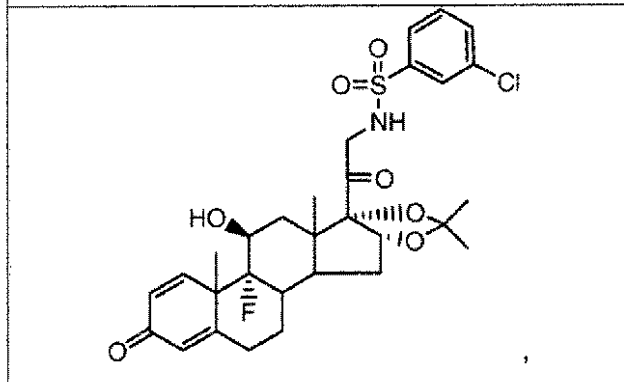


40

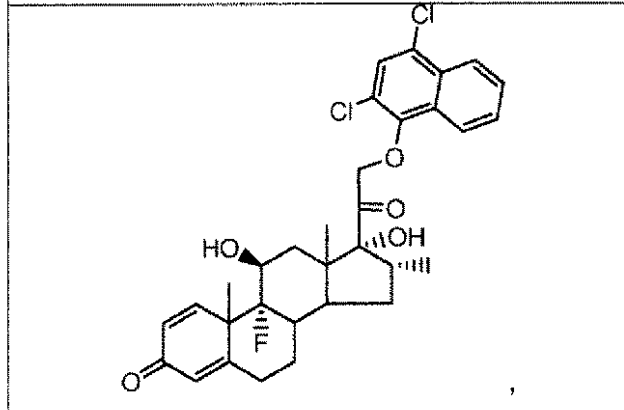
【化 2 9 6】



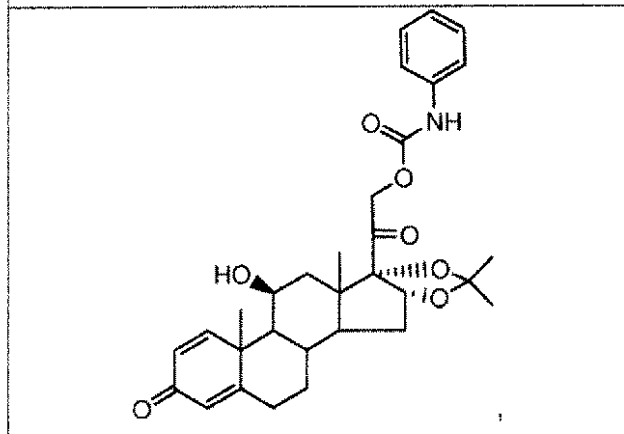
10



20

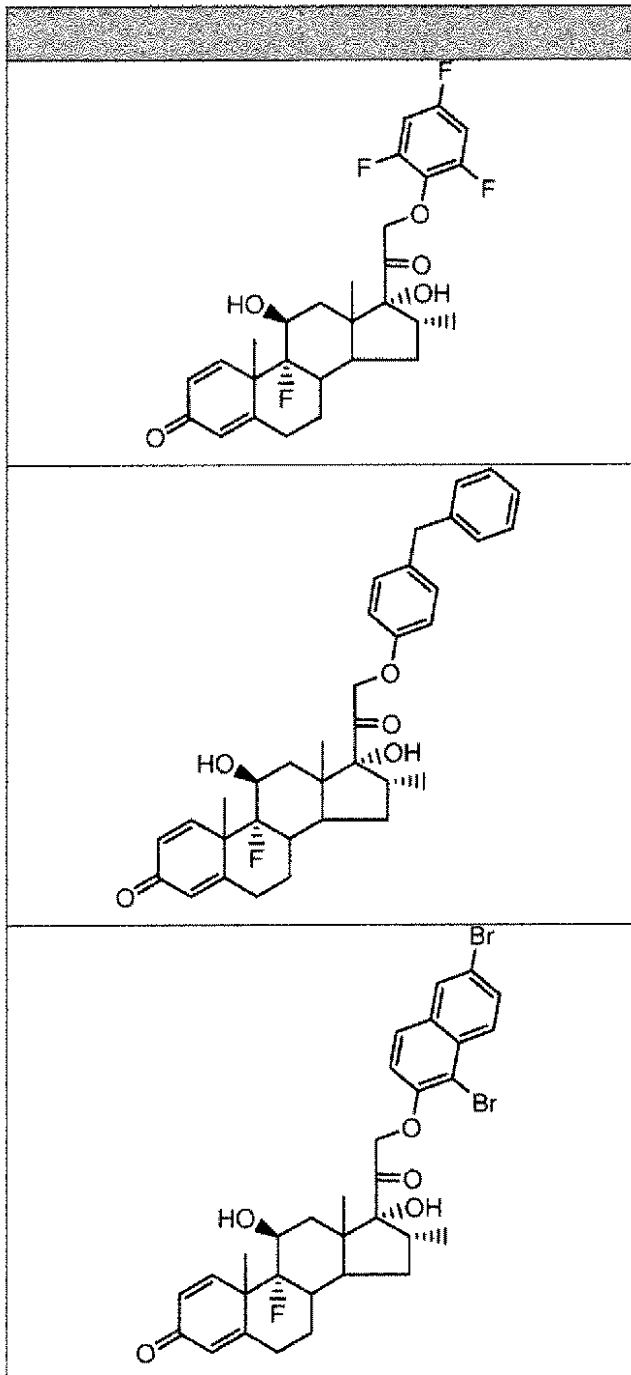


30



40

【化 2 9 7】

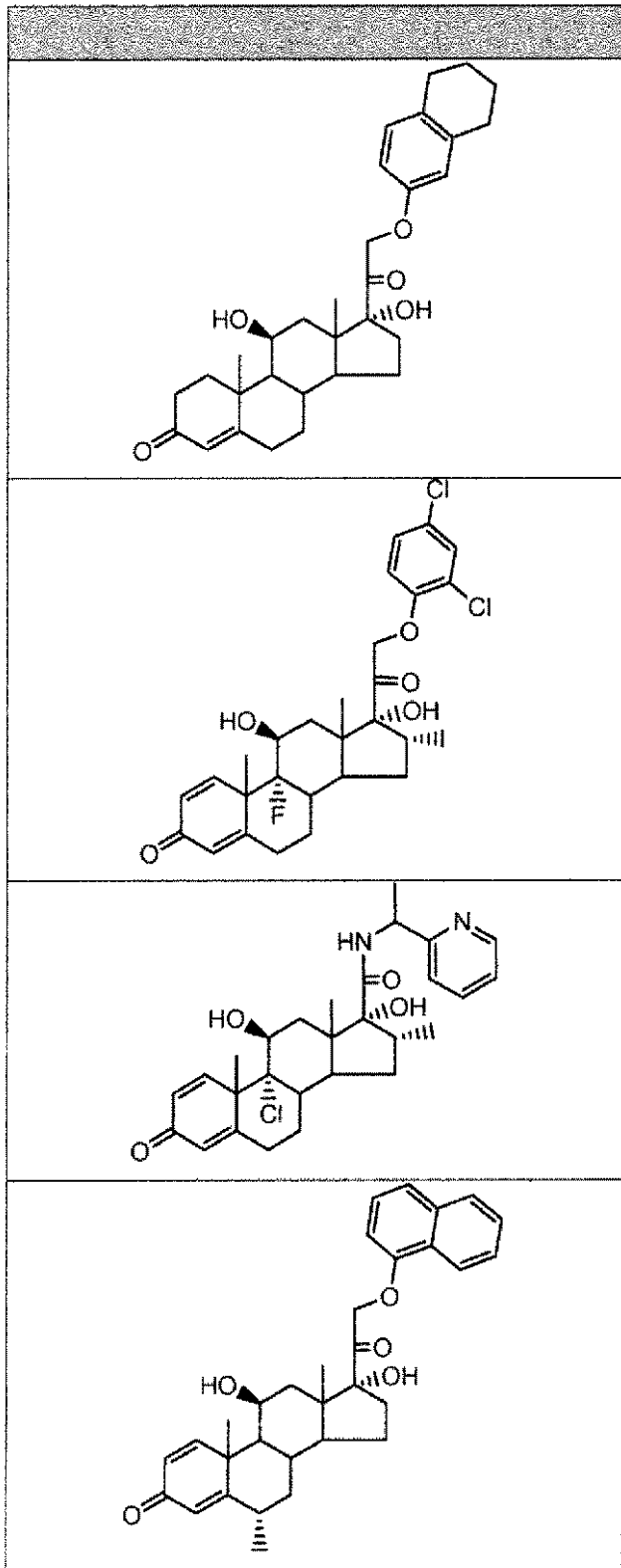


10

20

30

【化 2 9 8】



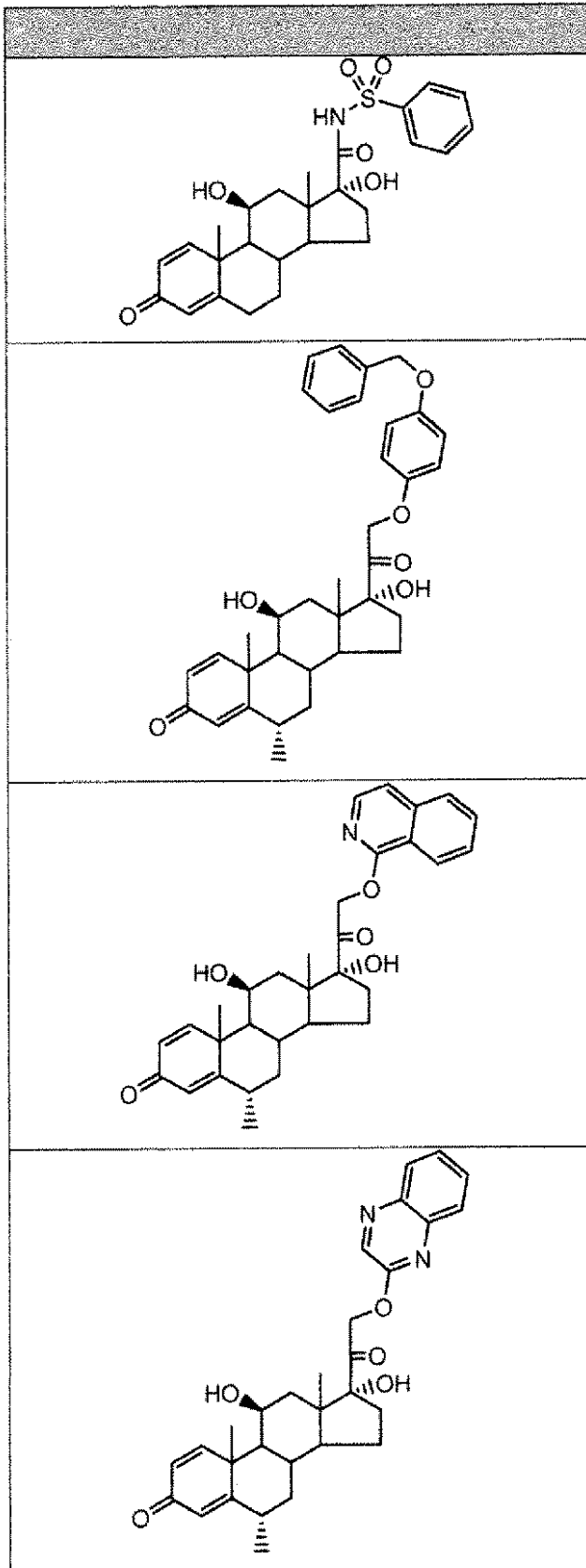
10

20

30

40

【化 2 9 9】



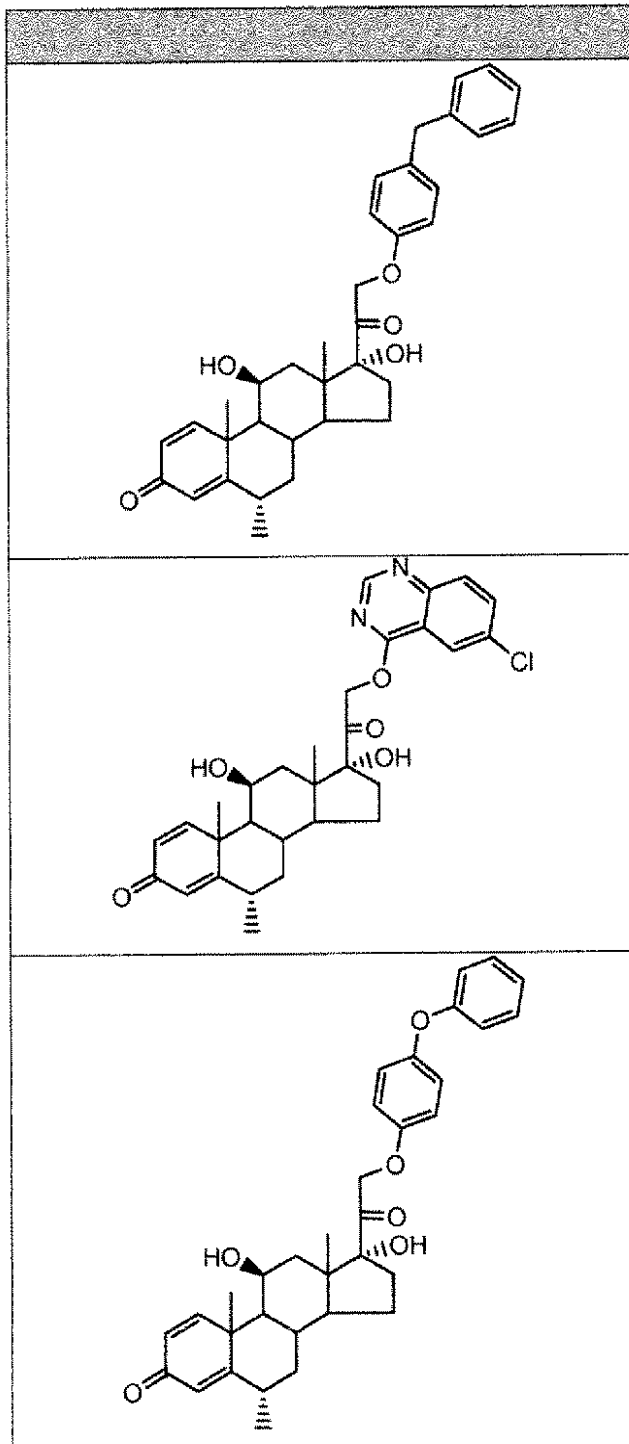
10

20

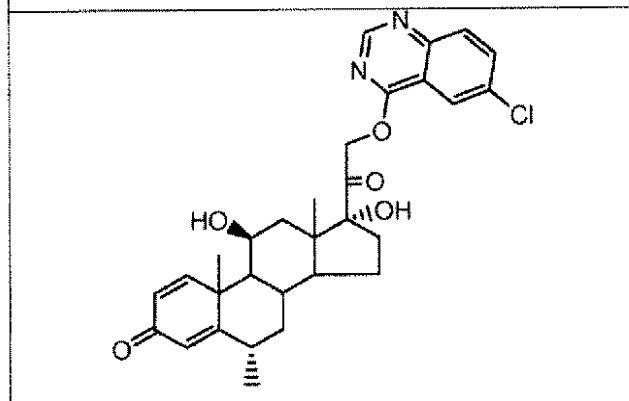
30

40

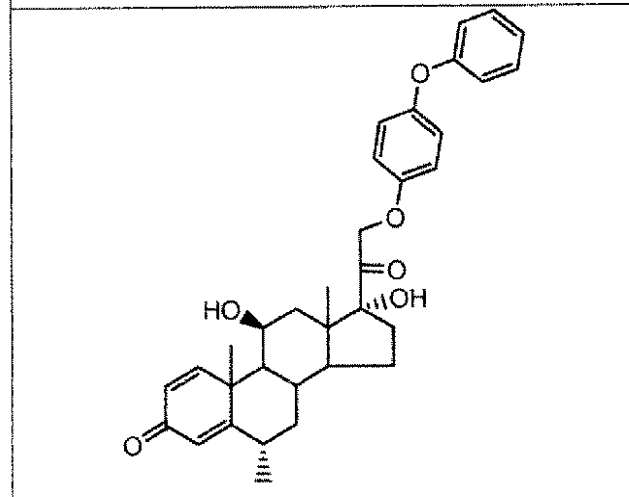
【化 3 0 0】



10

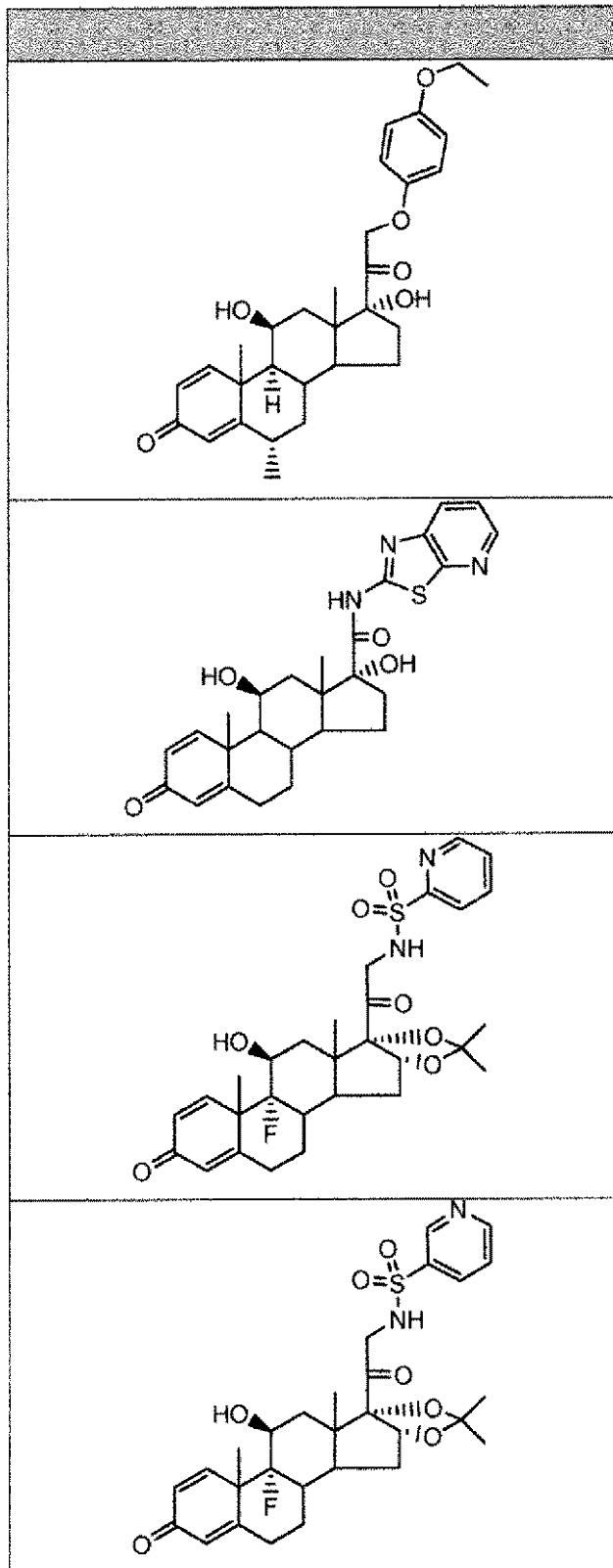


20

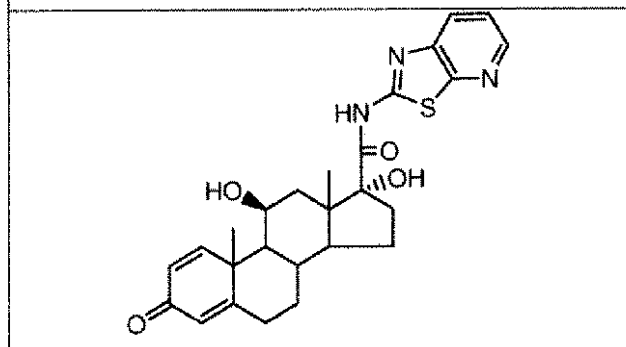


30

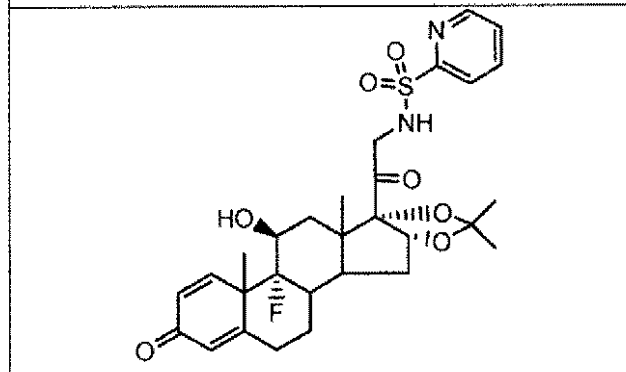
【化 3 0 1】



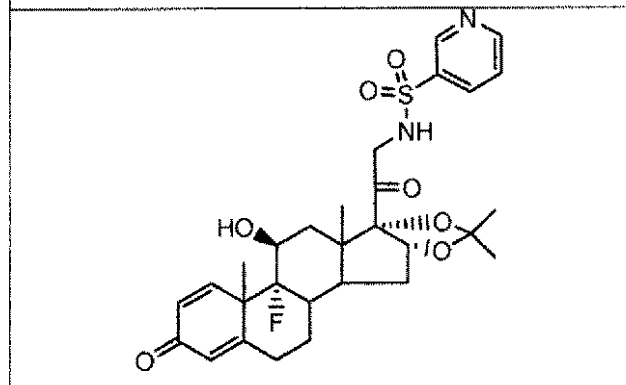
10



20

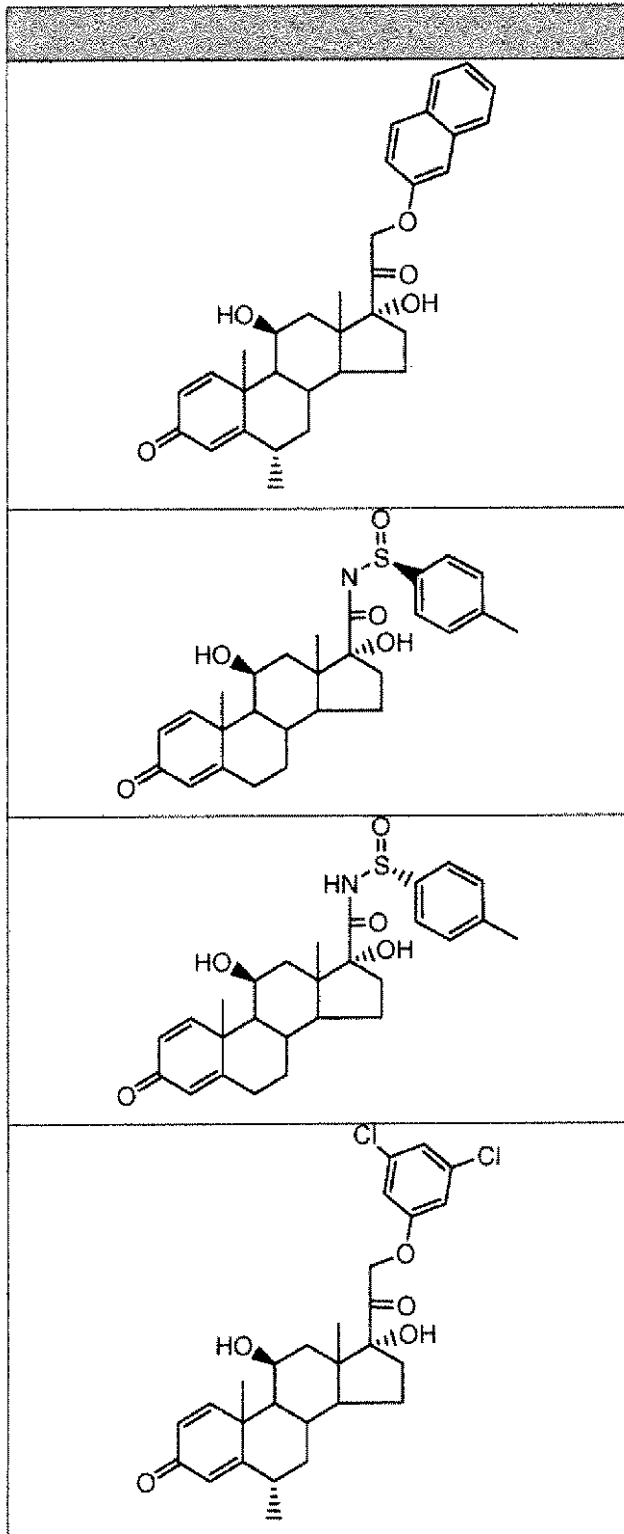


30



40

【化 3 0 2】



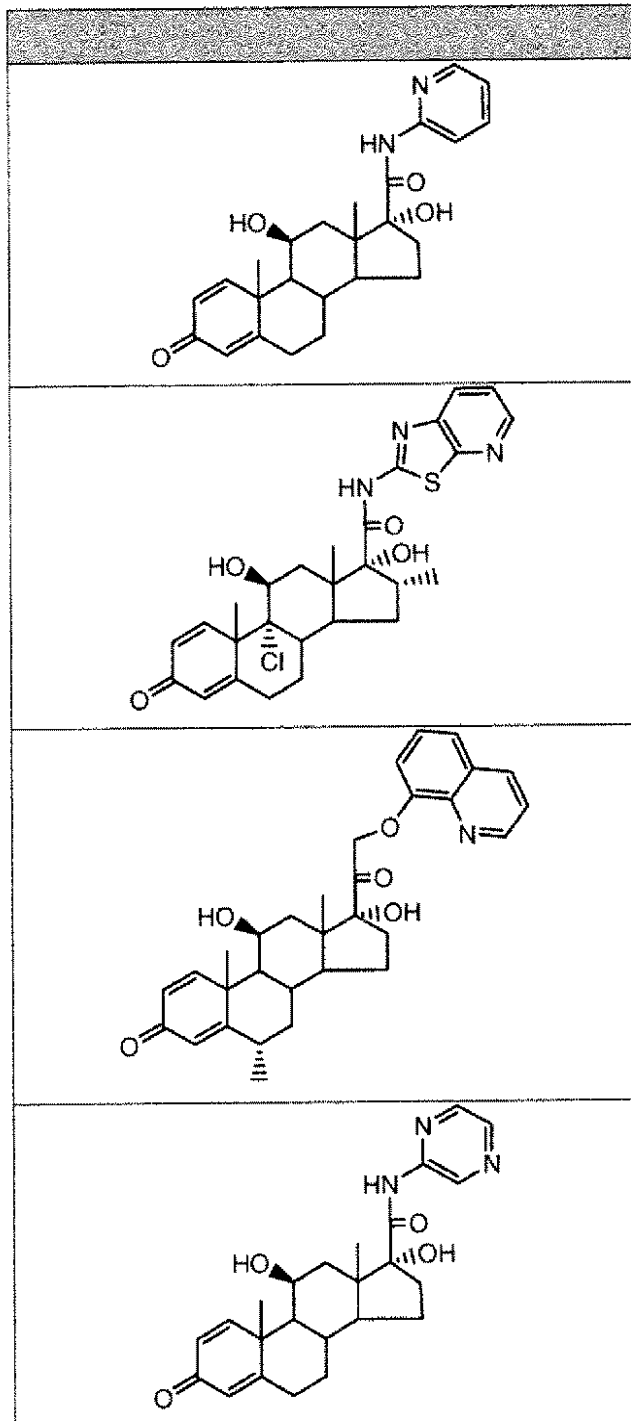
10

20

30

40

【化 3 0 3】

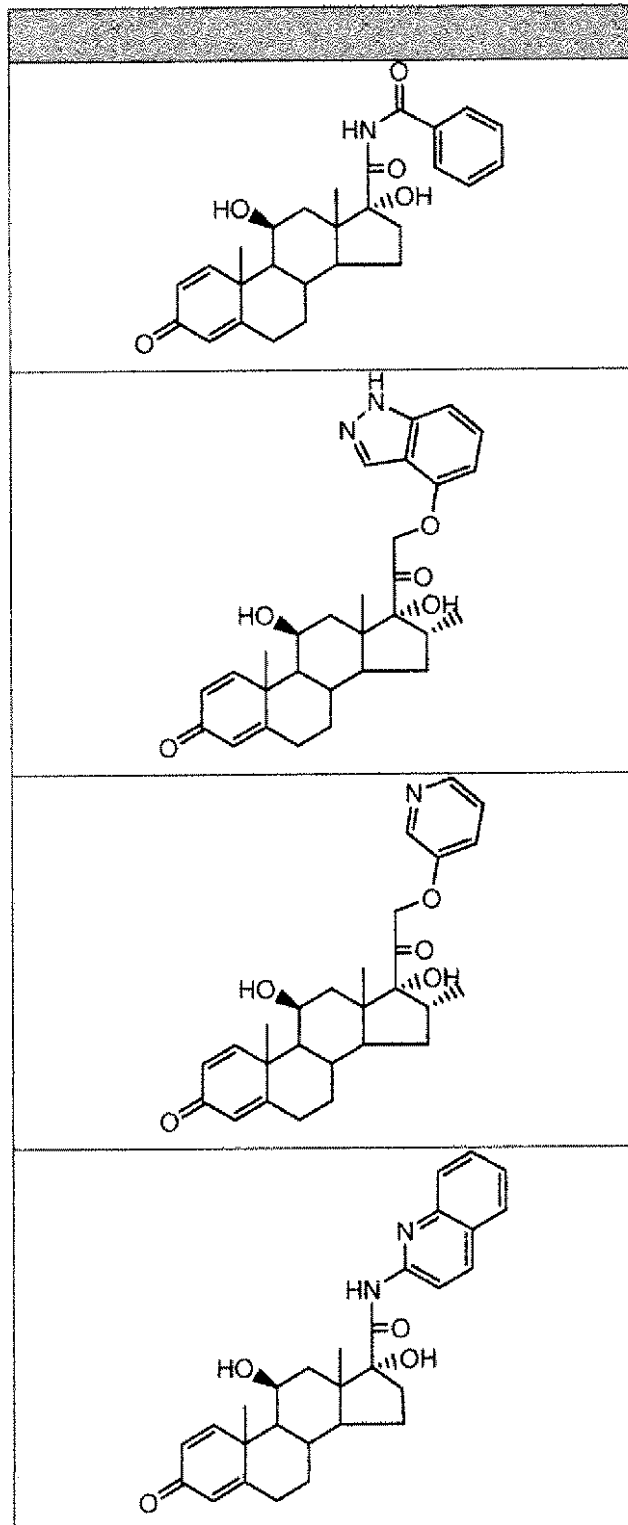


10

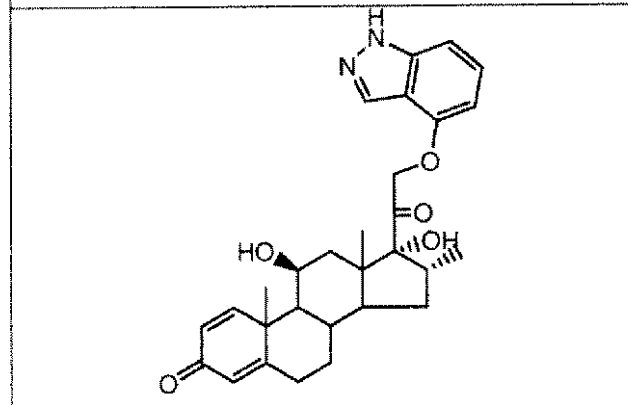
20

30

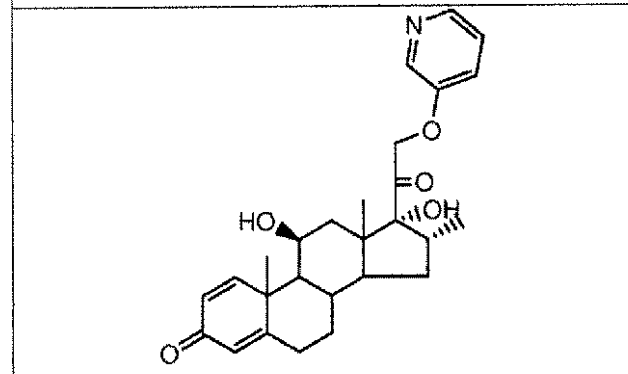
【化 3 0 4】



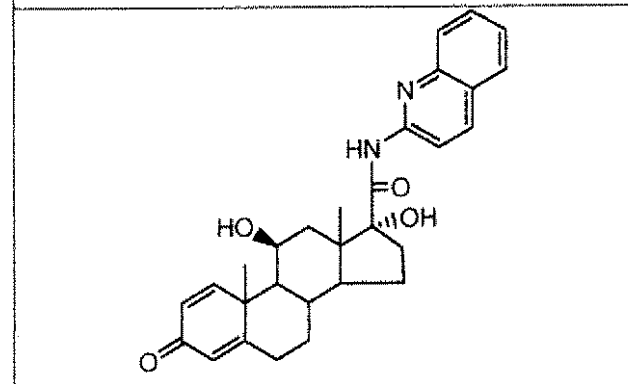
10



20



30



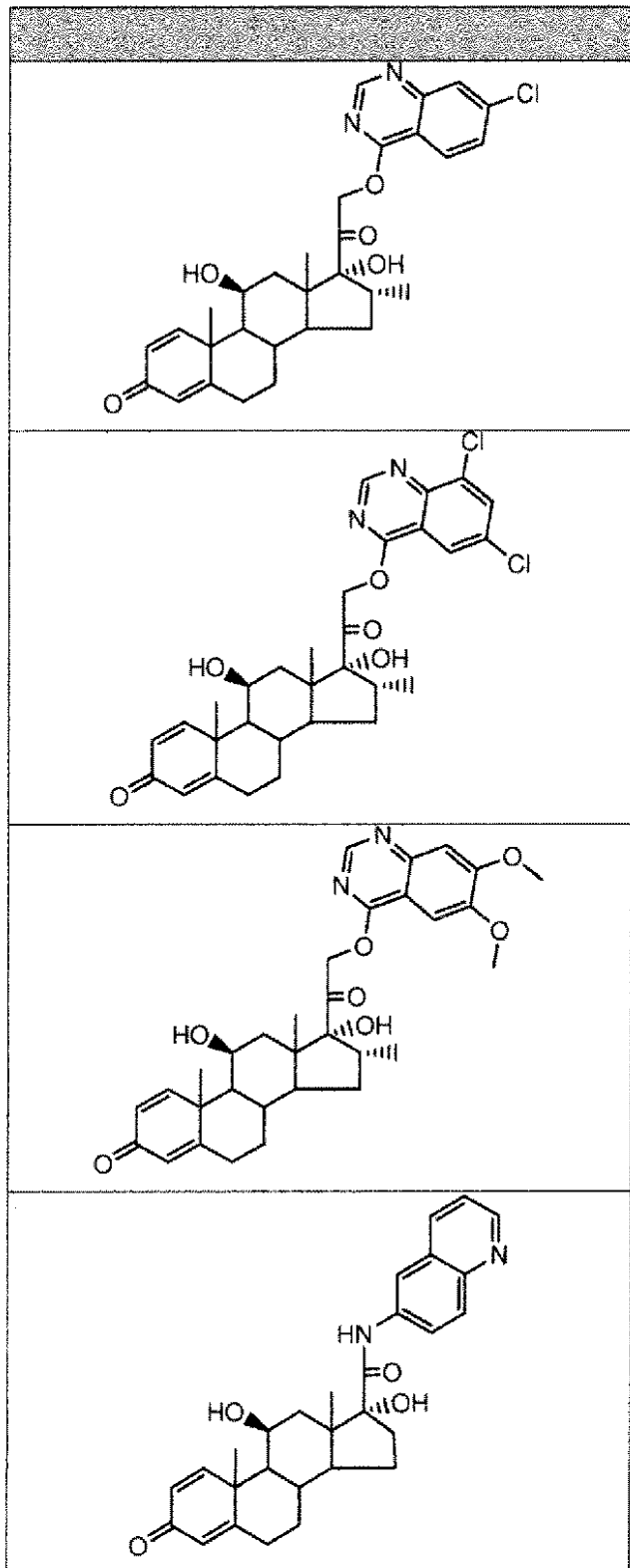
40

Chemical structures of four steroid derivatives (1-4) are shown, all featuring a steroid nucleus with a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14. The side chains at C-13 are as follows:

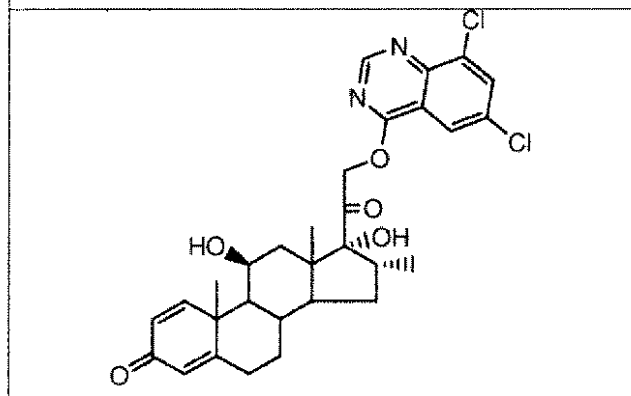
- Structure 1:** A side chain consisting of a carbonyl group at C-13, a methylene group, a sulfur atom, another methylene group, and a benzamide group ($-NH-C_6H_5$).
- Structure 2:** A side chain consisting of a carbonyl group at C-13, a methylene group, an oxygen atom, and a 2-quinolyl group.
- Structure 3:** A side chain consisting of a carbonyl group at C-13, a methylene group, and a 2-quinolylamino group ($-NH-C_6H_4-N$).
- Structure 4:** A side chain consisting of a carbonyl group at C-13, a methylene group, and a 2-quinolylamino group ($-NH-C_6H_4-N$).

40

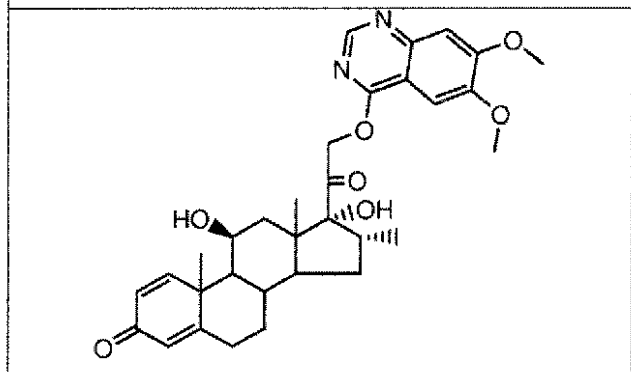
【化 3 0 6】



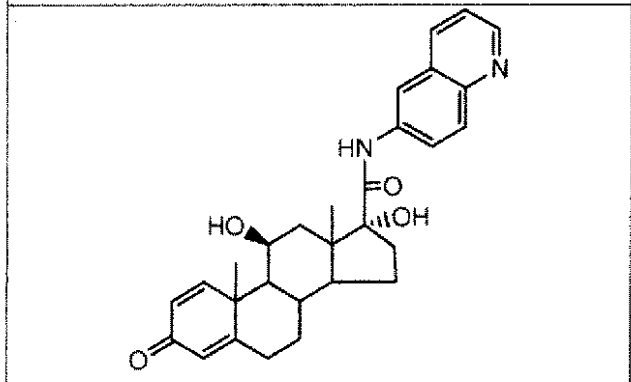
10



20

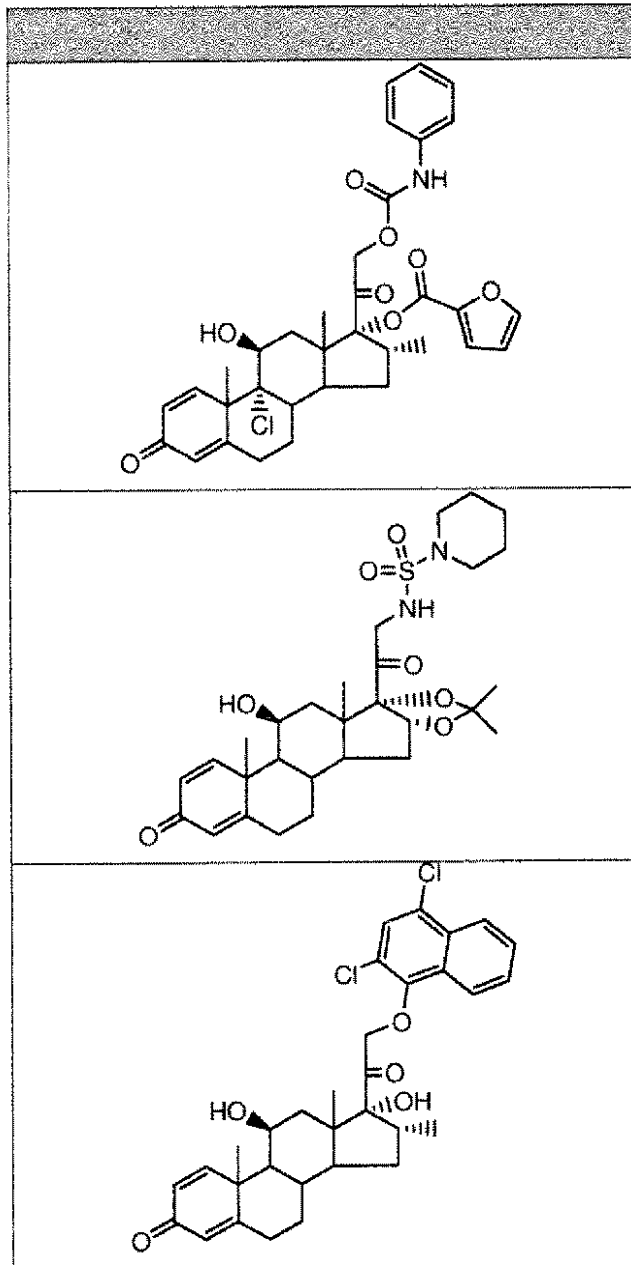


30



40

【化 3 0 7】

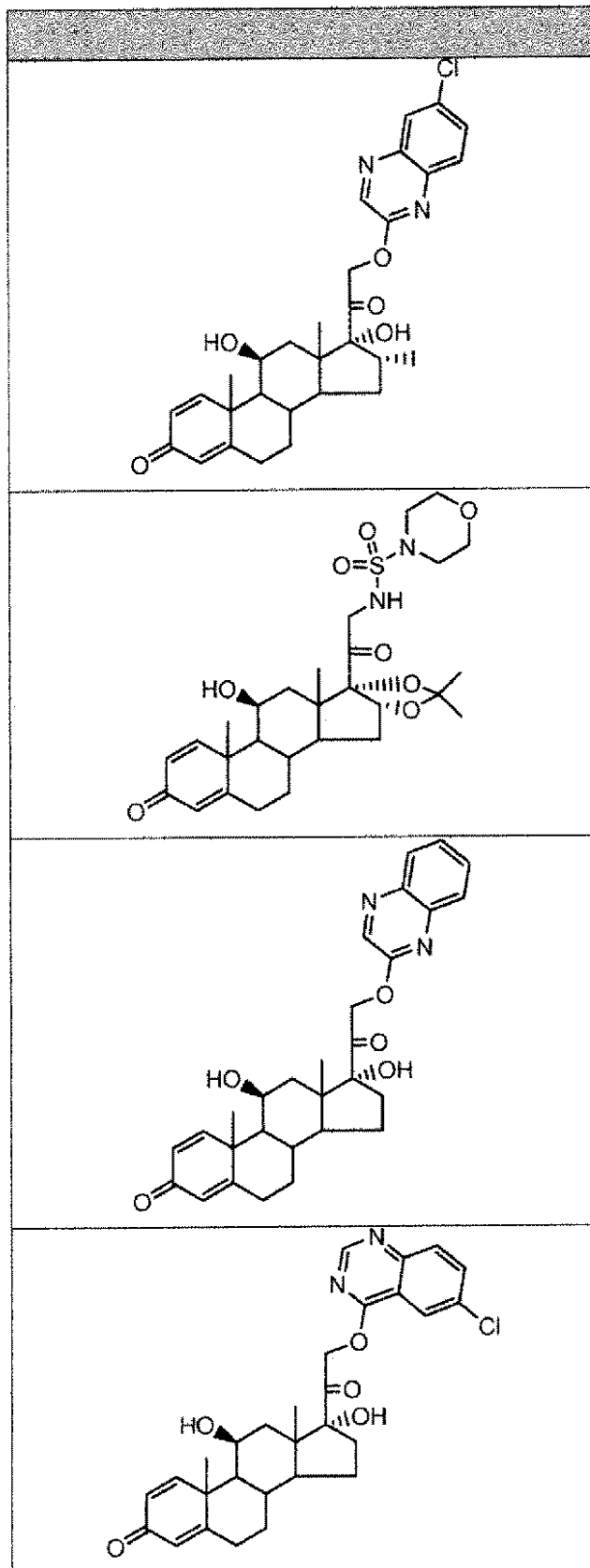


10

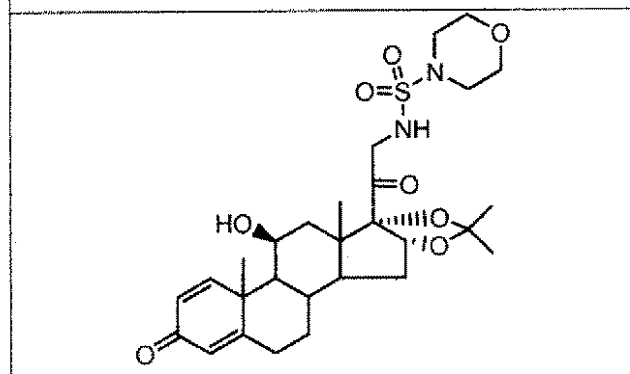
20

30

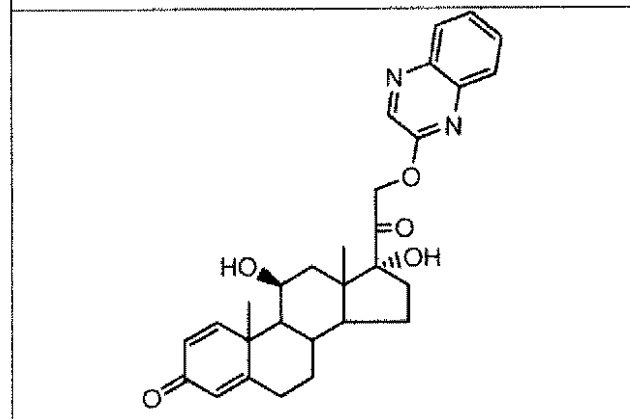
【化 3 0 8】



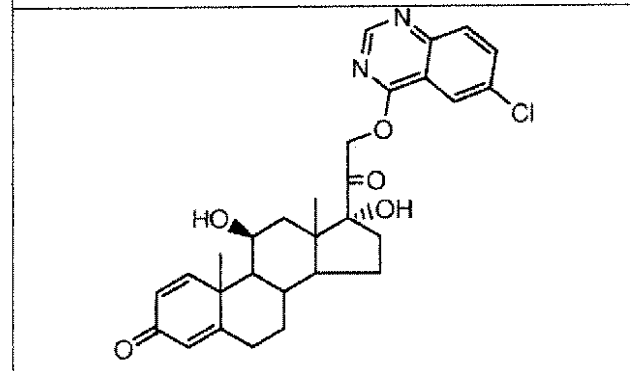
10



20

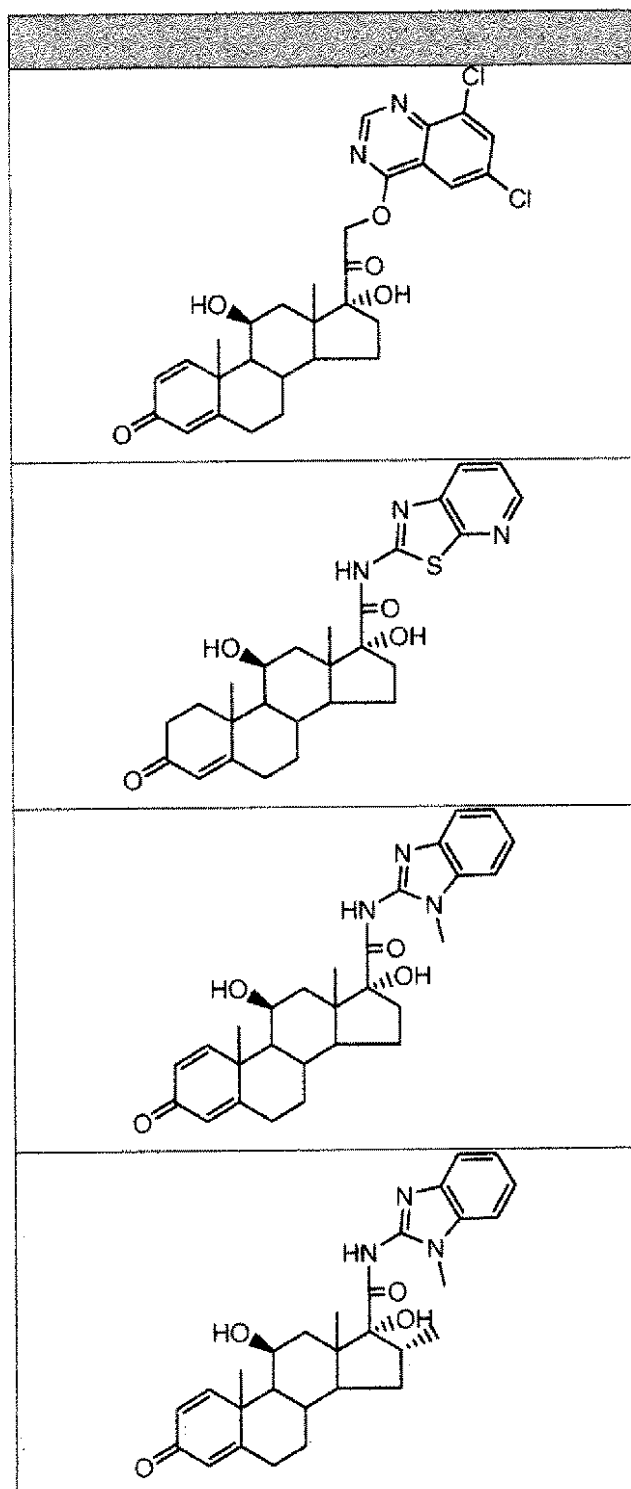


30

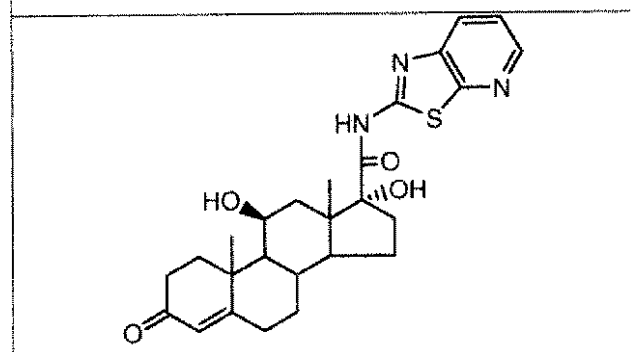


40

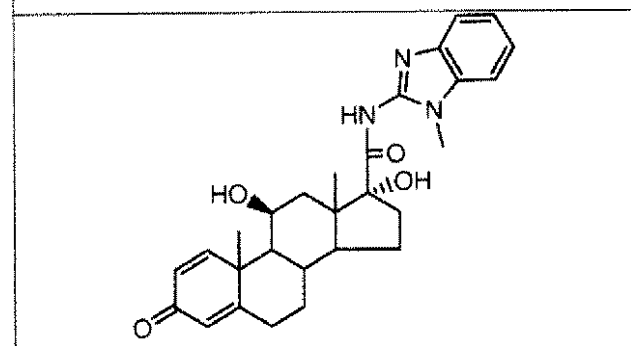
【化 3 0 9】



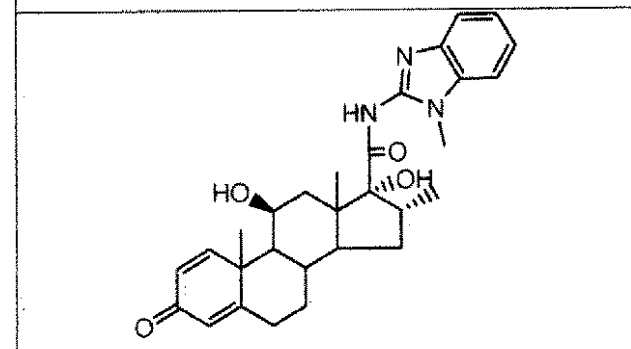
10



20

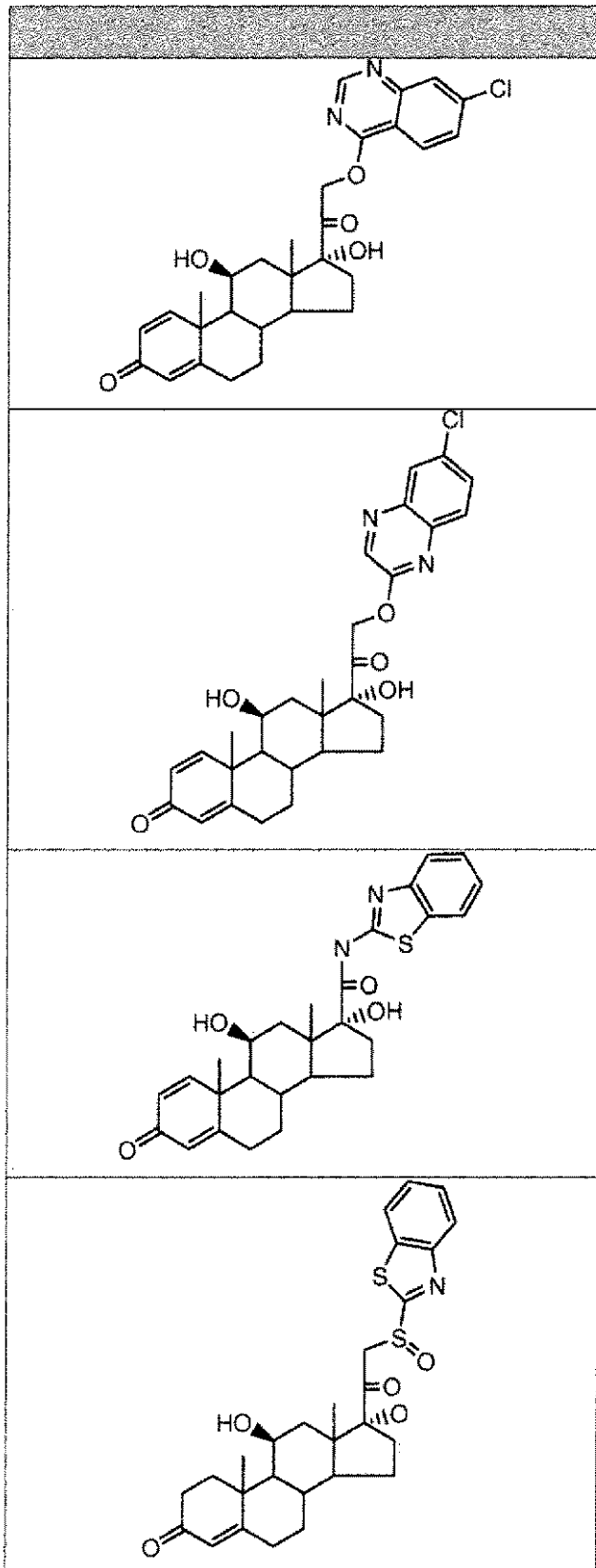


30

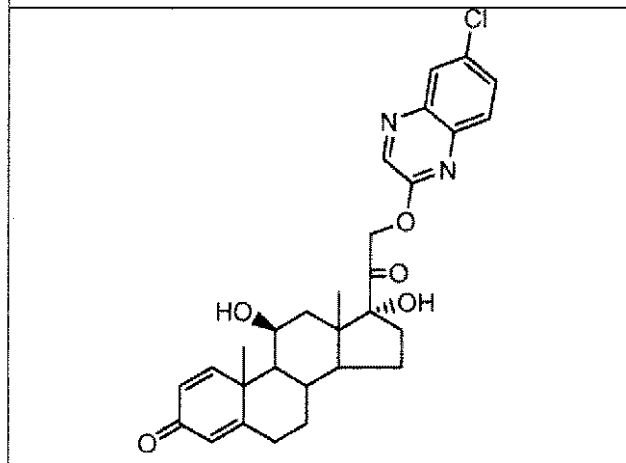


40

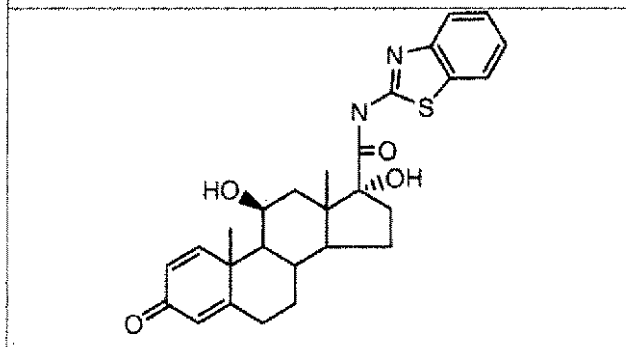
【化 3 1 0】



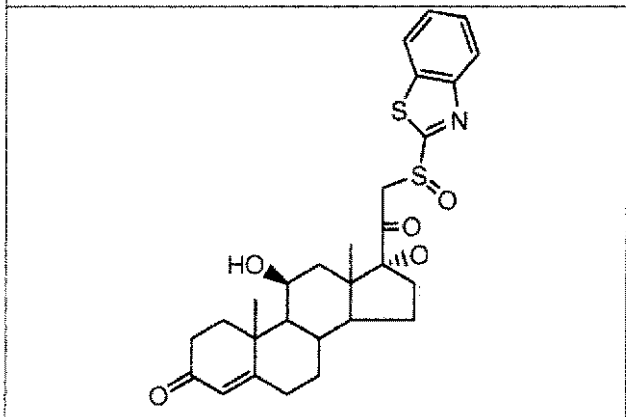
10



20

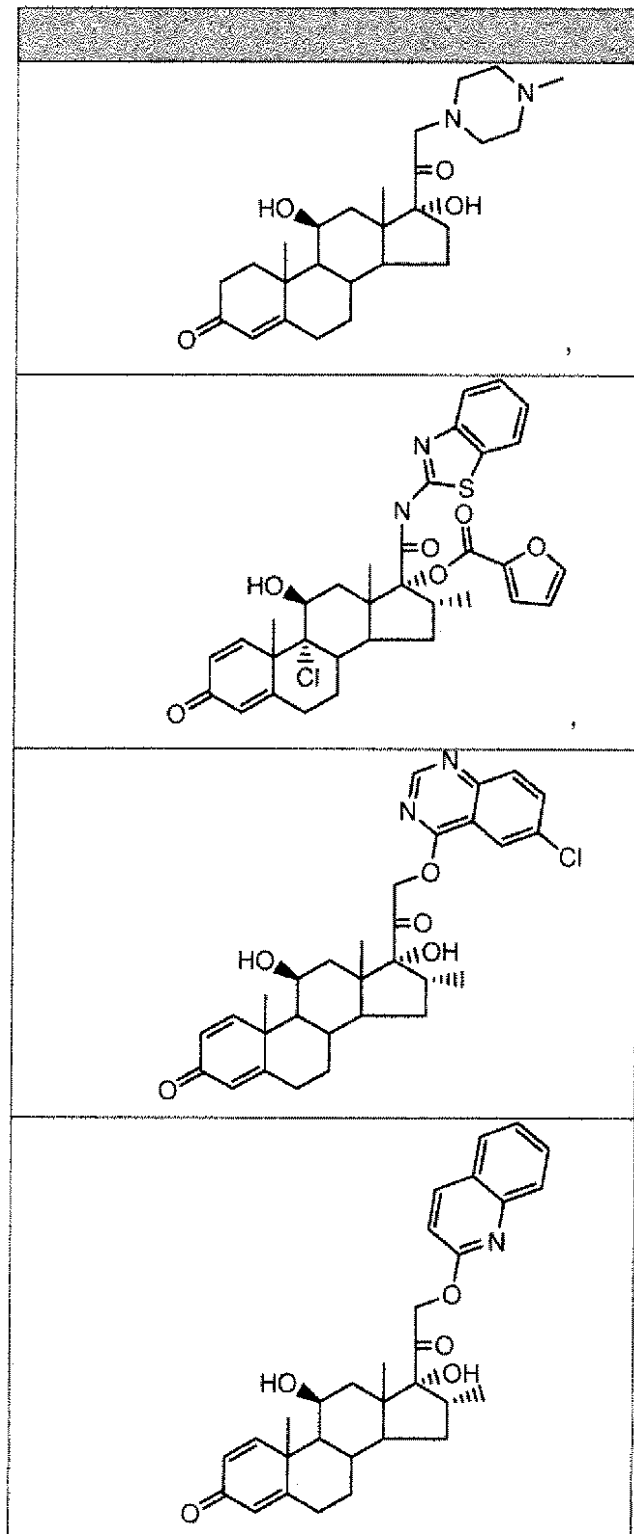


30

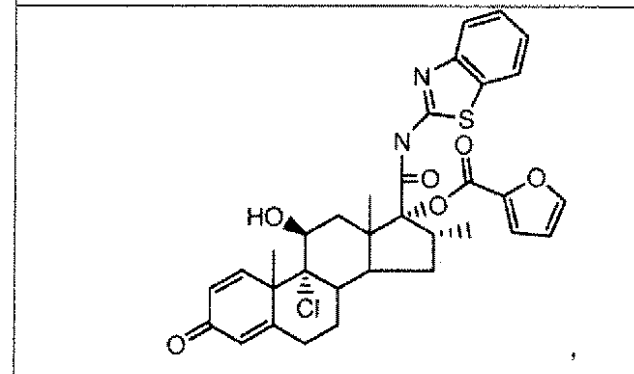


40

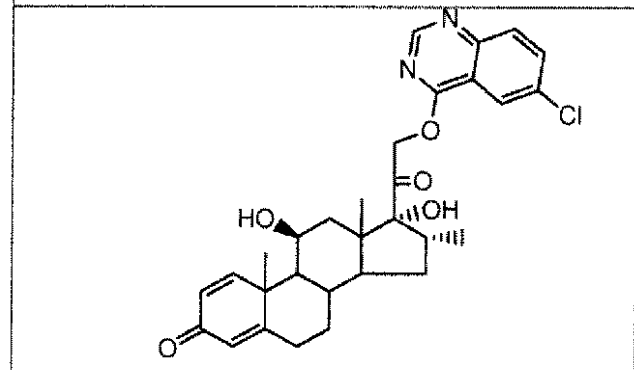
【化 3 1 1】



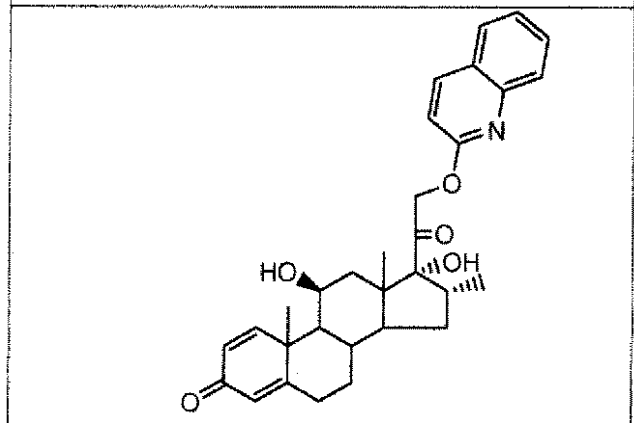
10



20

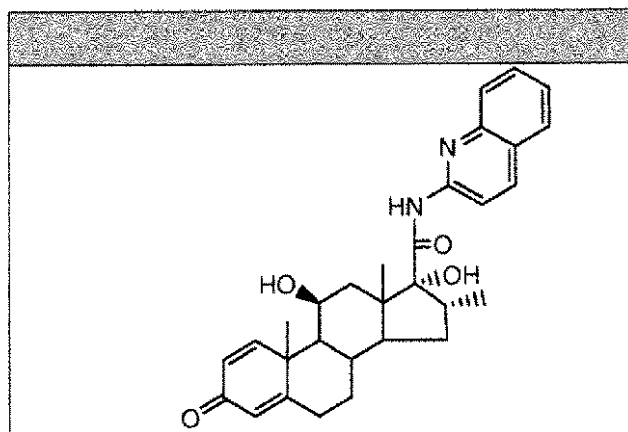


30

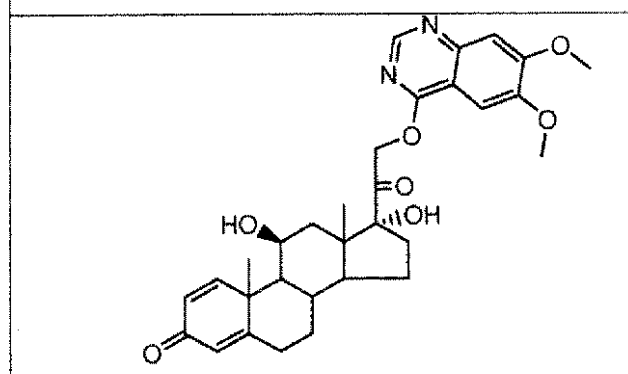


40

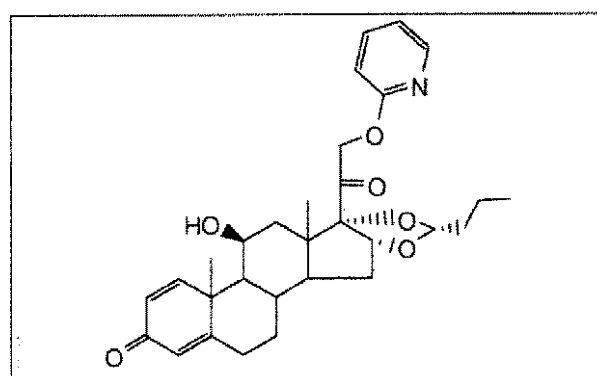
【化 3 1 2】



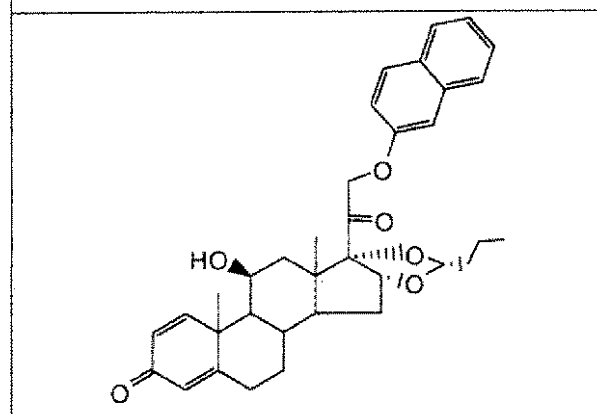
10



20

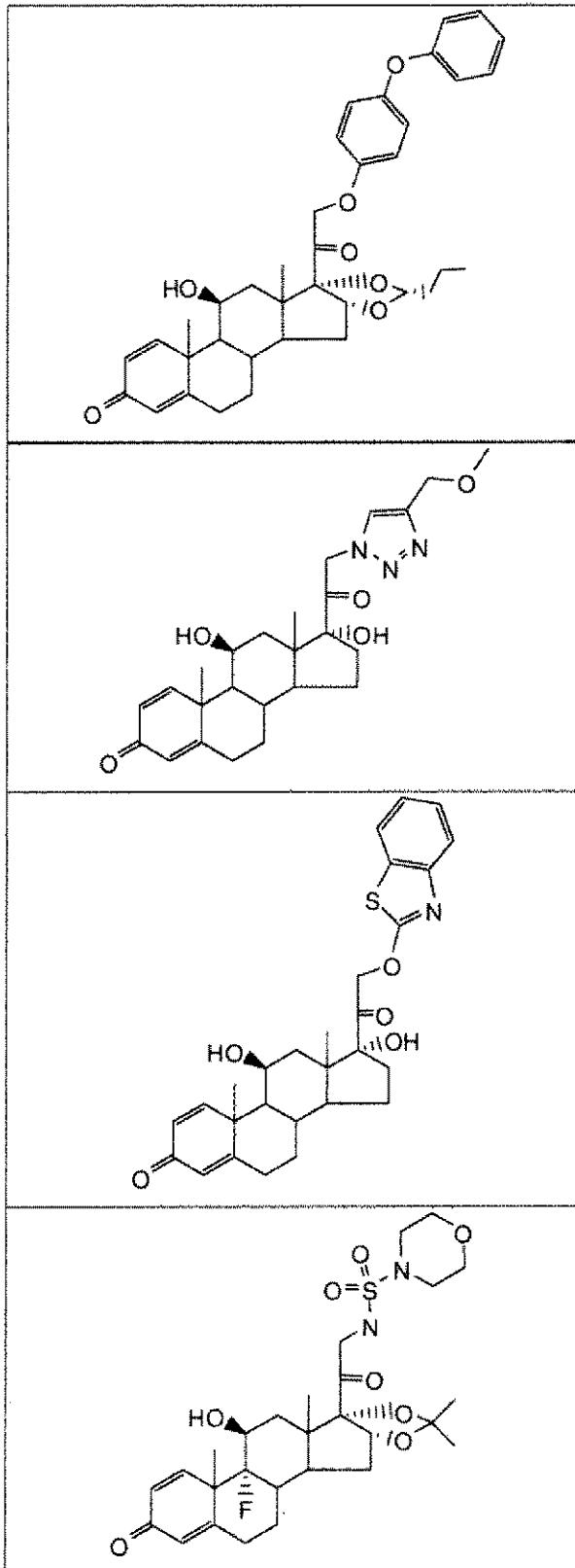


30

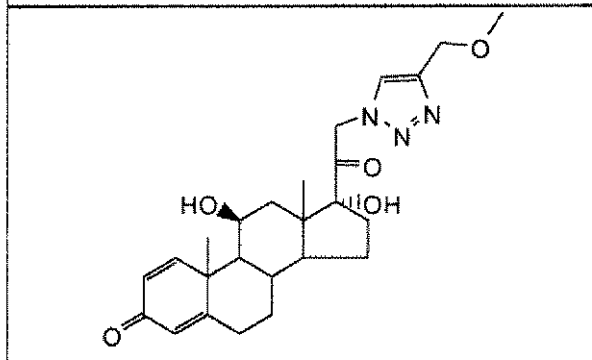


40

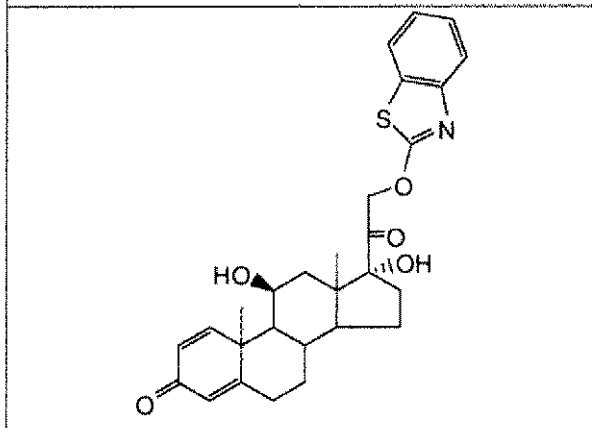
【化 3 1 3】



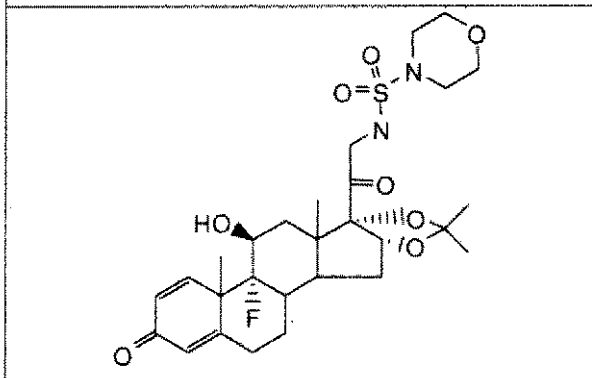
10



20

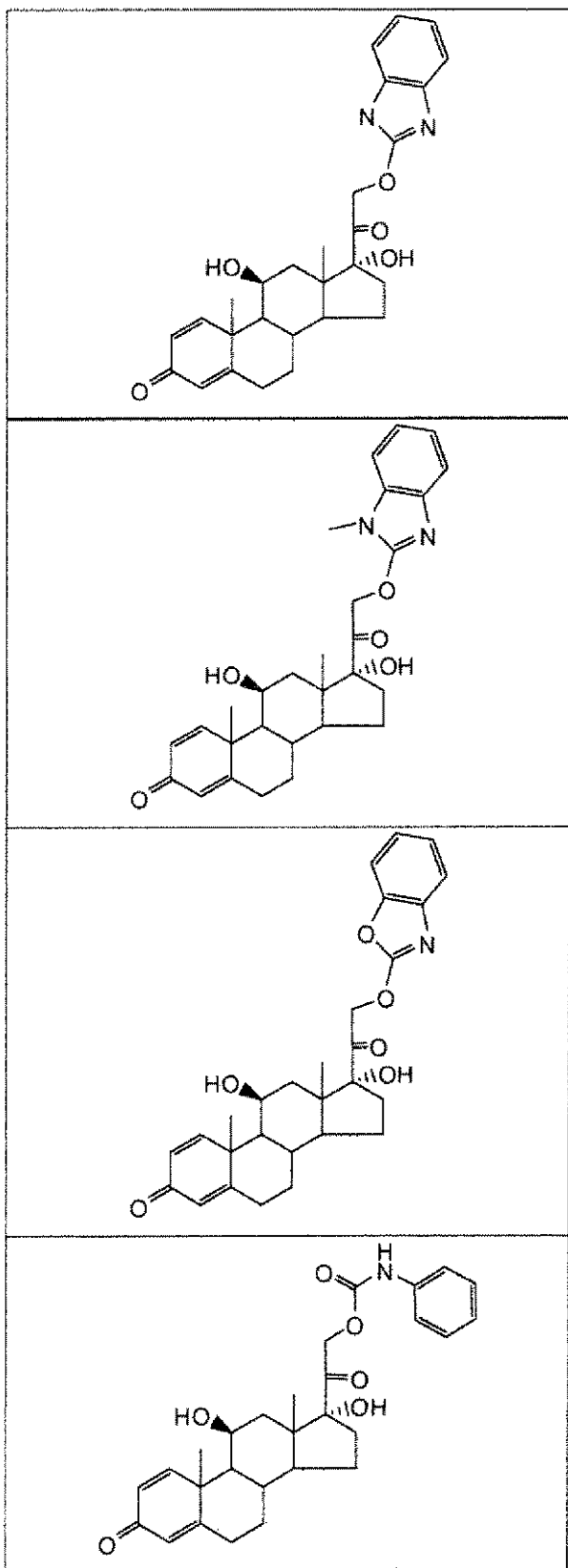


30



40

【化 3 1 4】



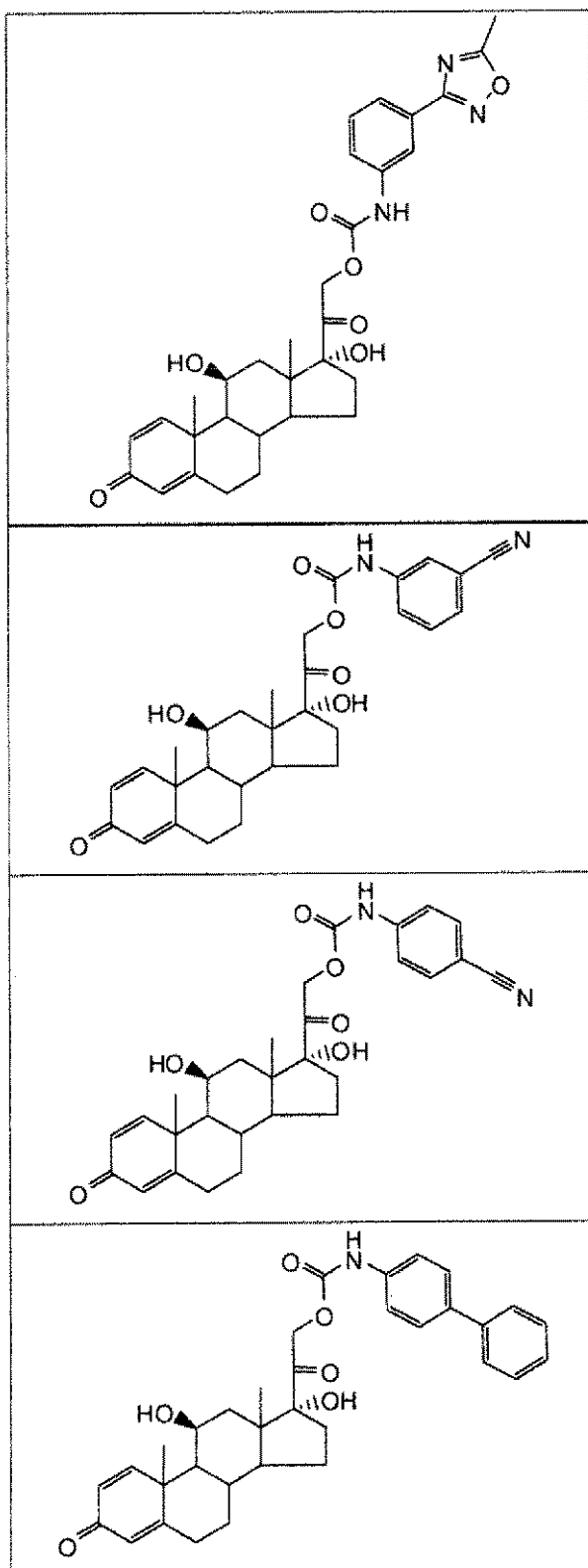
10

20

30

40

【化 3 1 5】



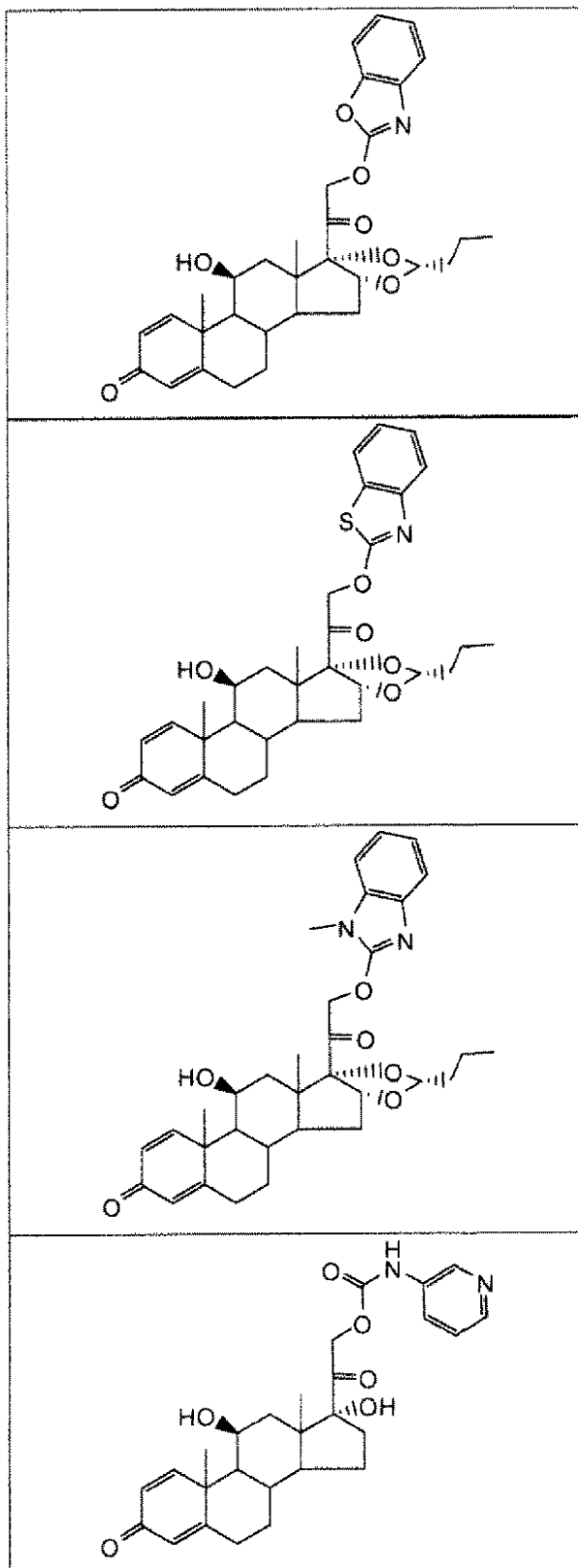
10

20

30

40

【化 3 1 6】



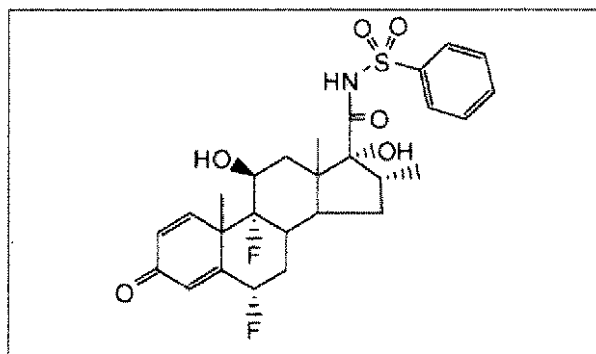
10

20

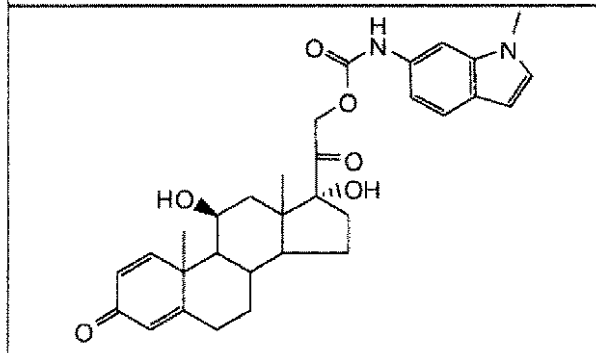
30

40

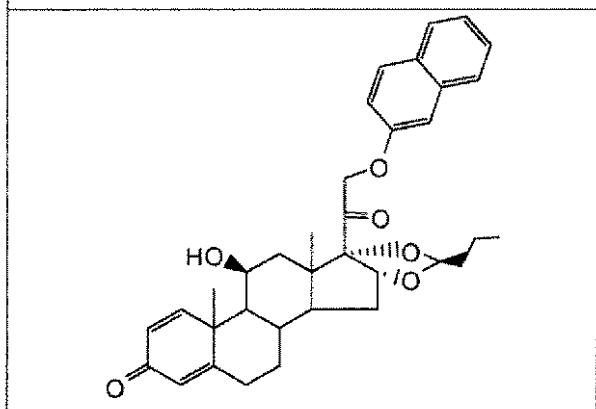
【化 3 1 7】



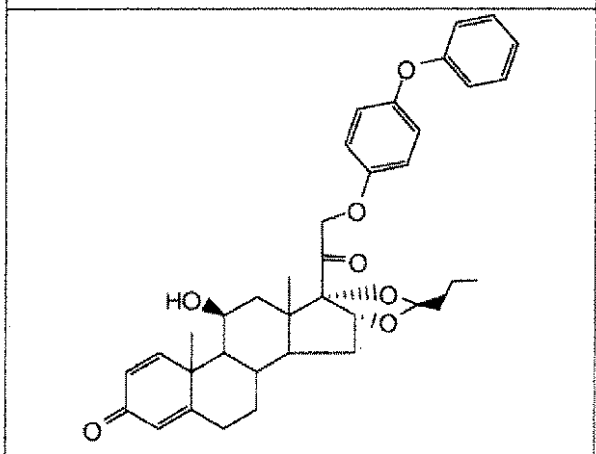
10



20

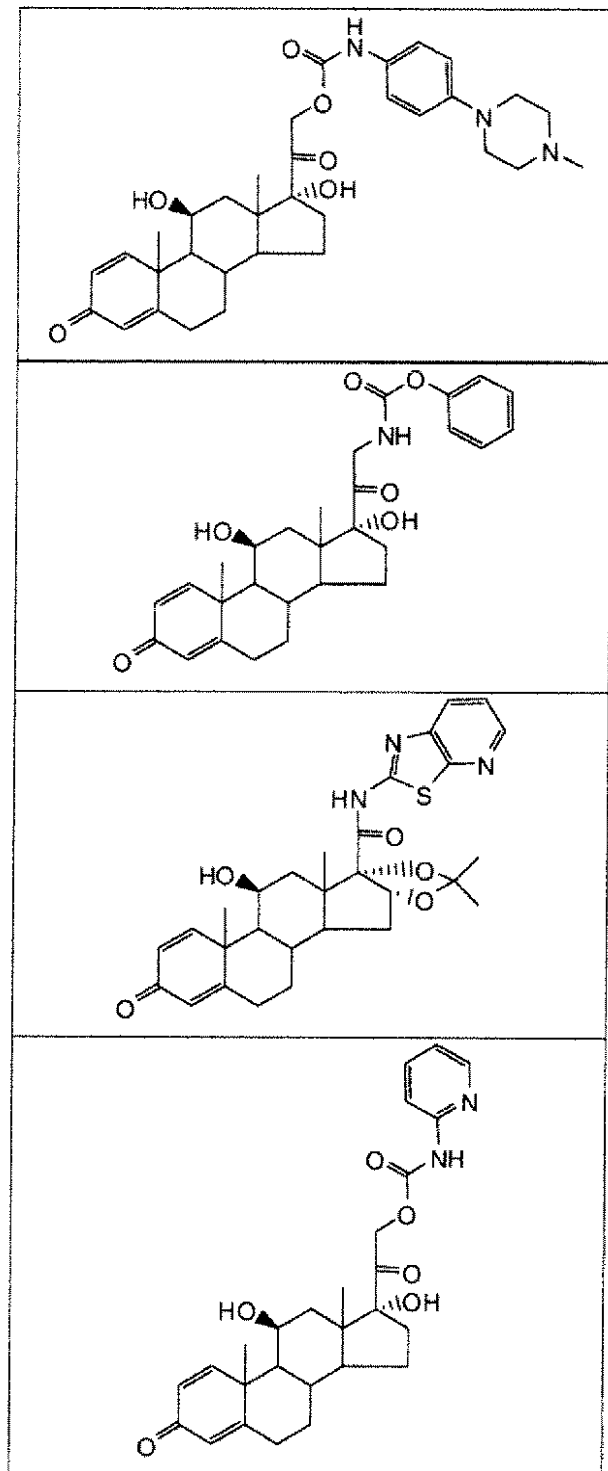


30



40

【化 3 1 8】



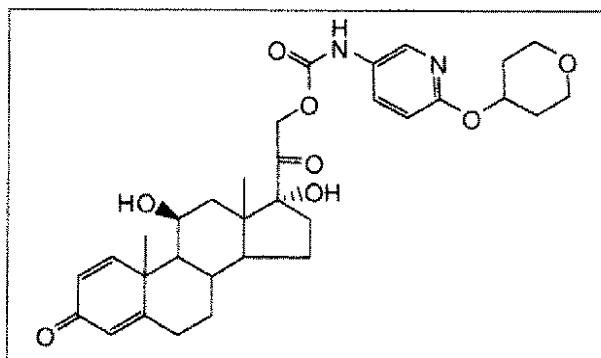
10

20

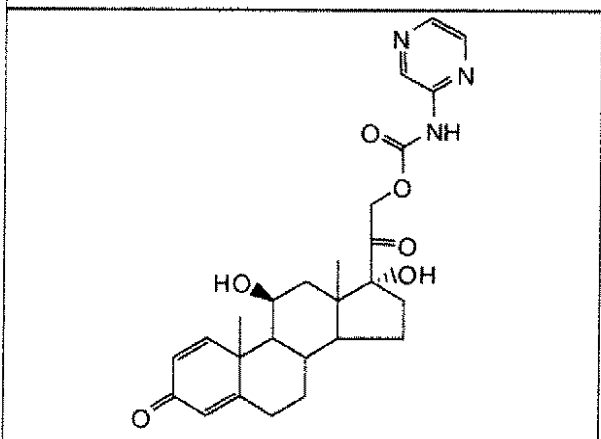
30

40

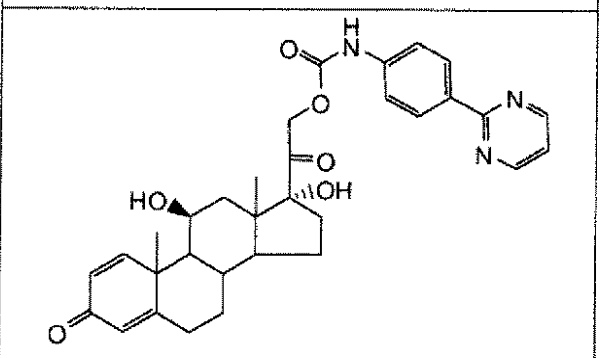
【化 3 1 9】



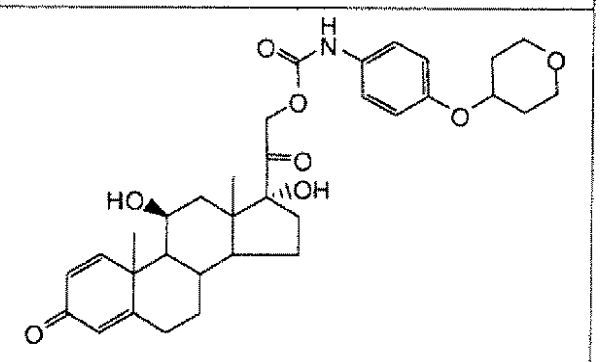
10



20

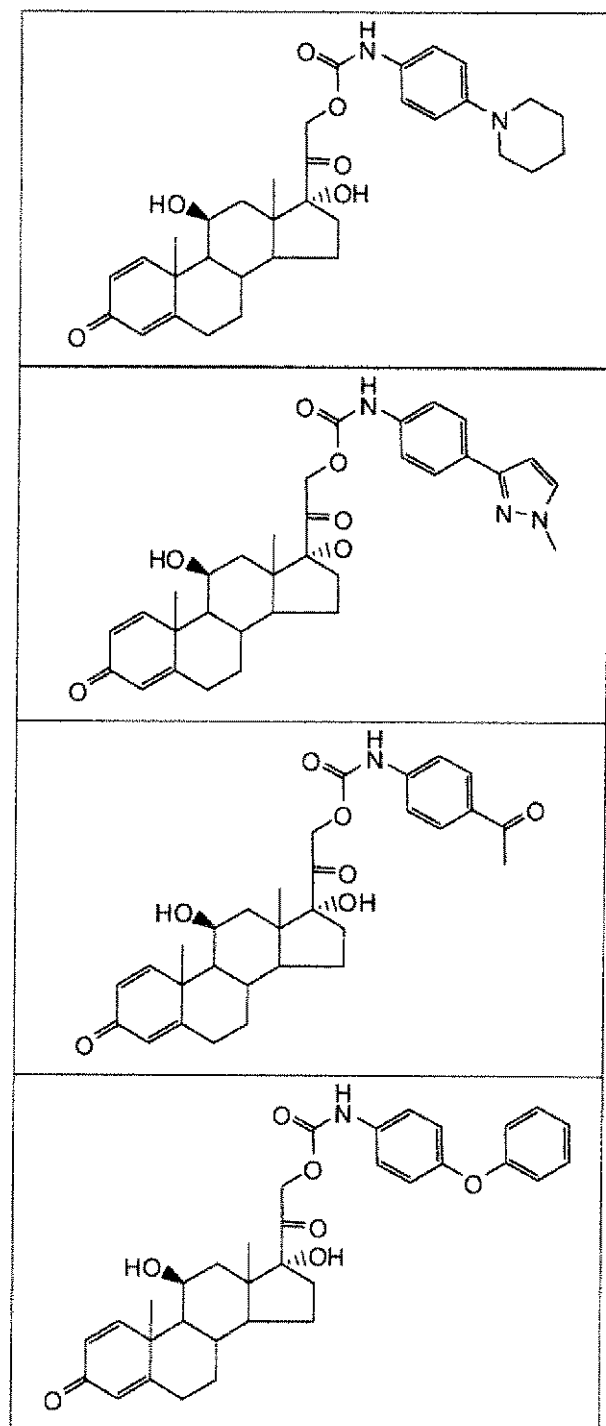


30



40

【化 3 2 0】

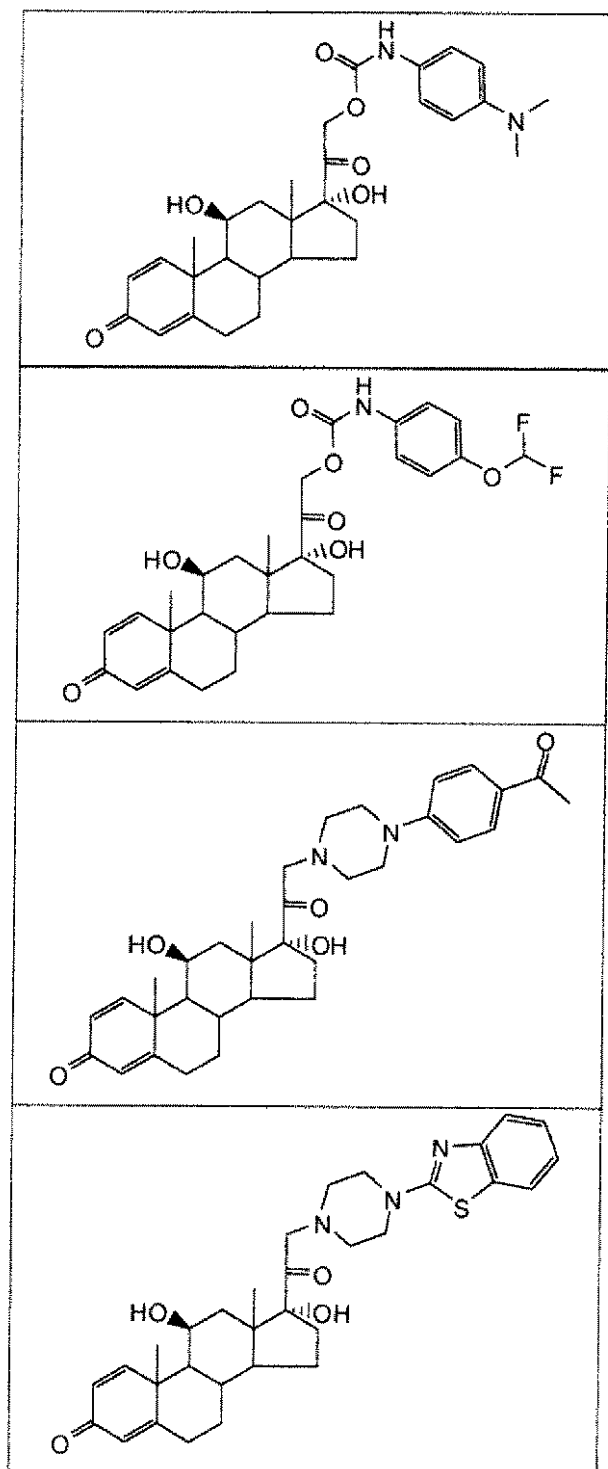


10

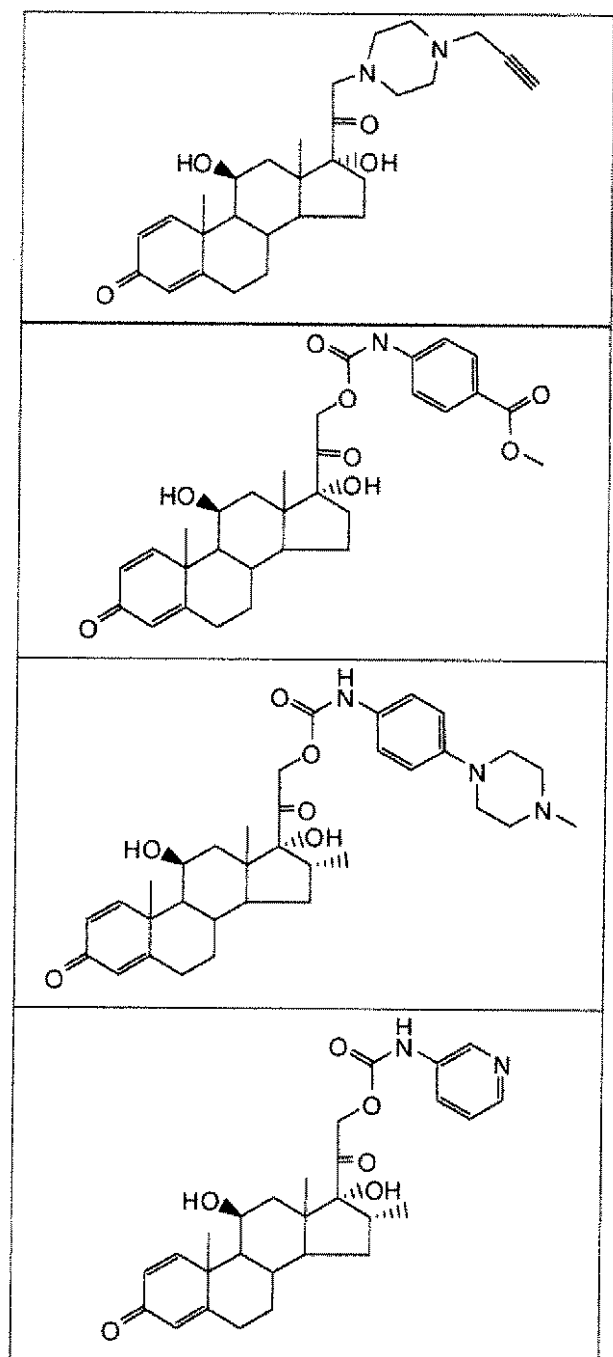
20

30

【化 3 2 1】



【化 3 2 2】

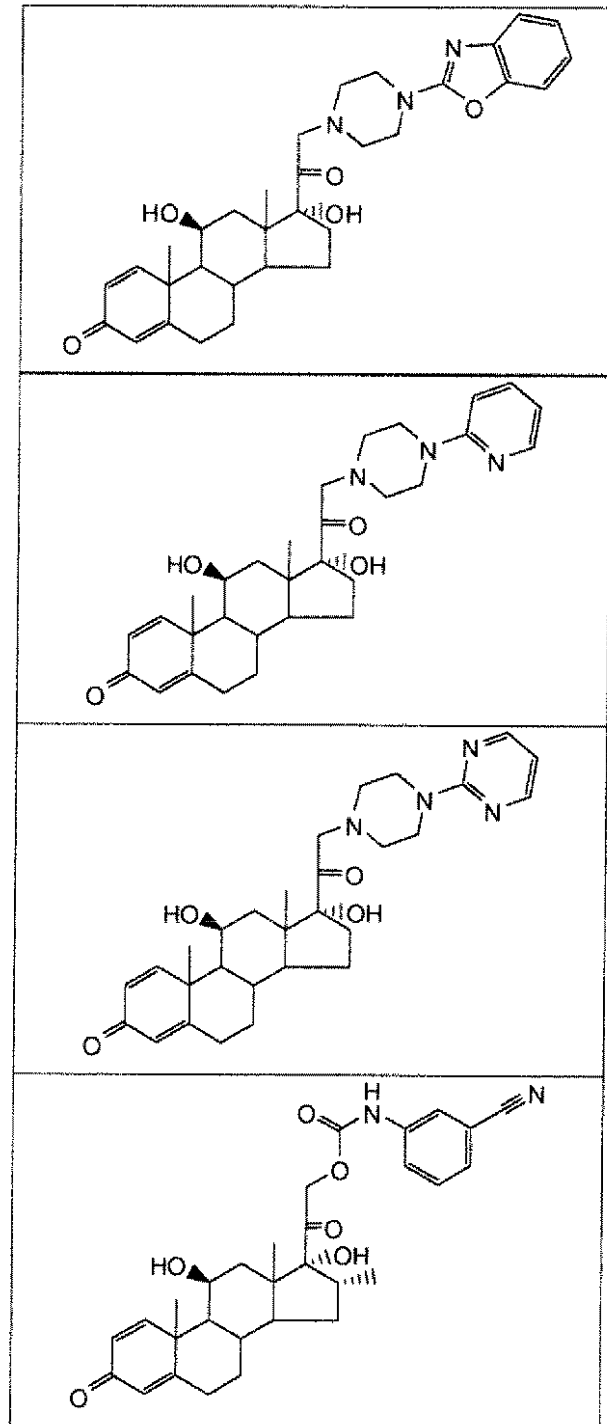


10

20

30

【化 3 2 3】

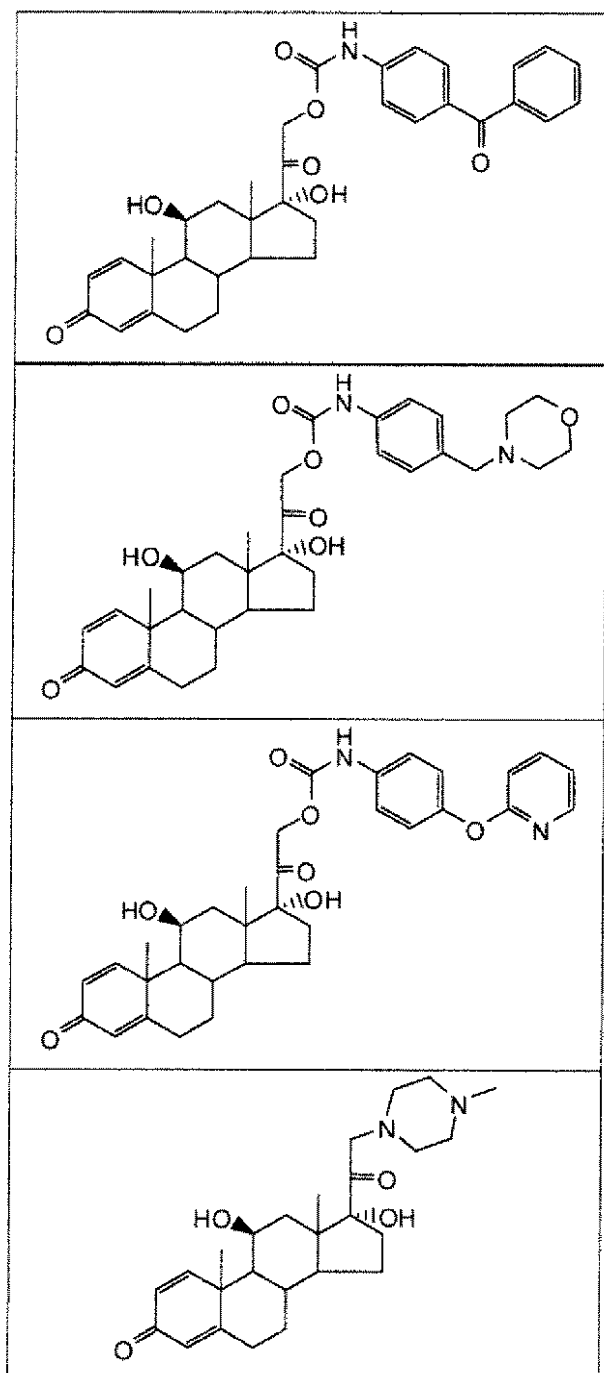


10

20

30

【化 3 2 4】

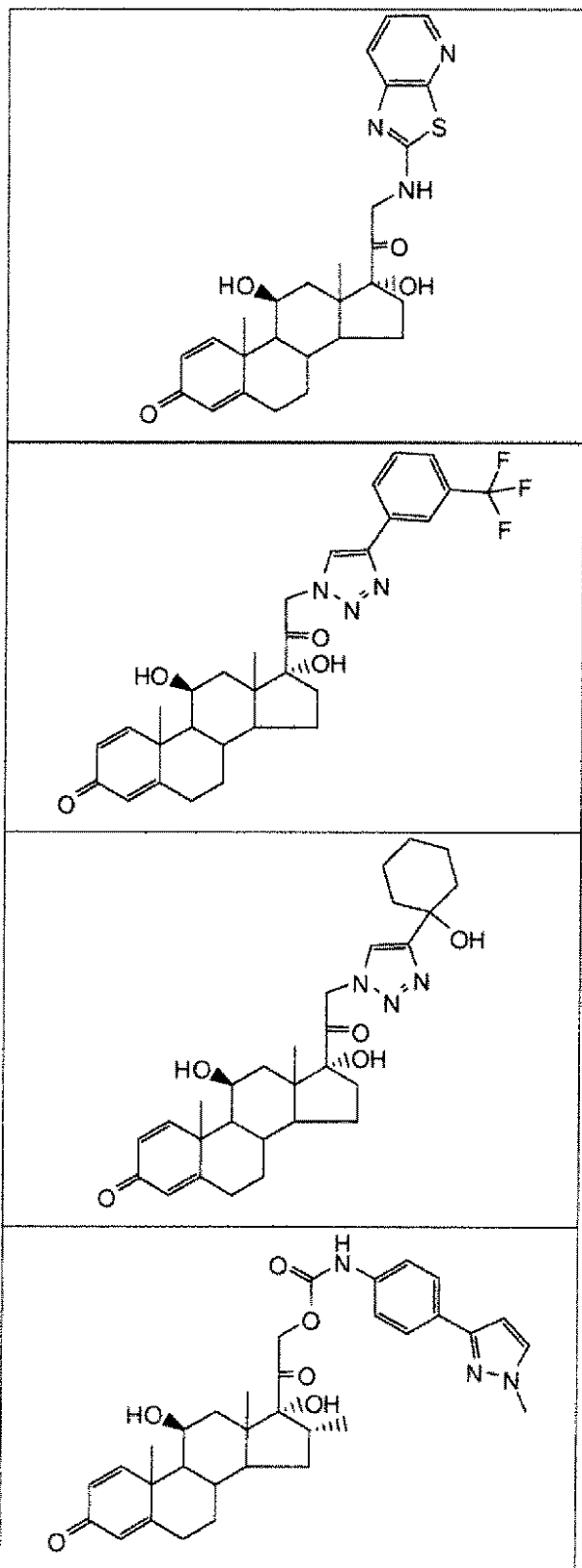


10

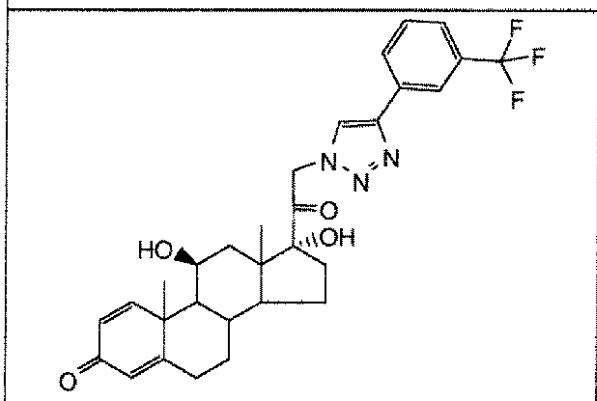
20

30

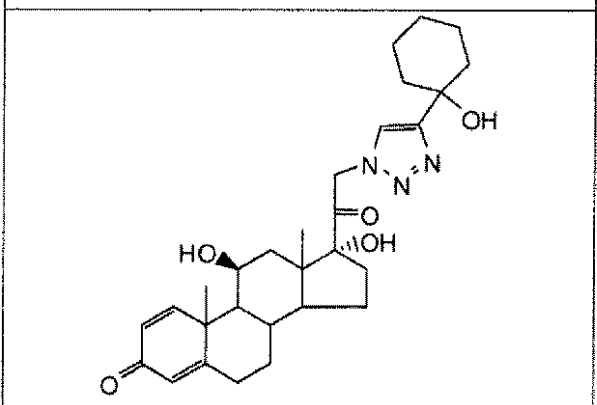
【化 3 2 5】



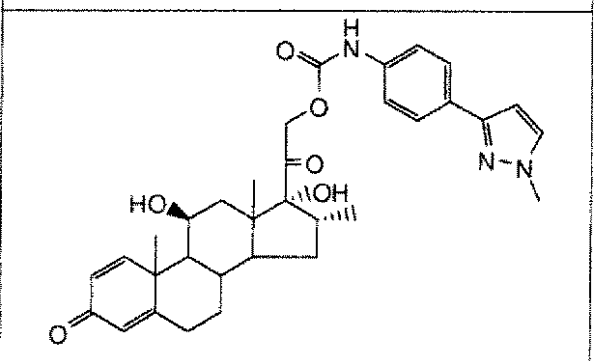
10



20

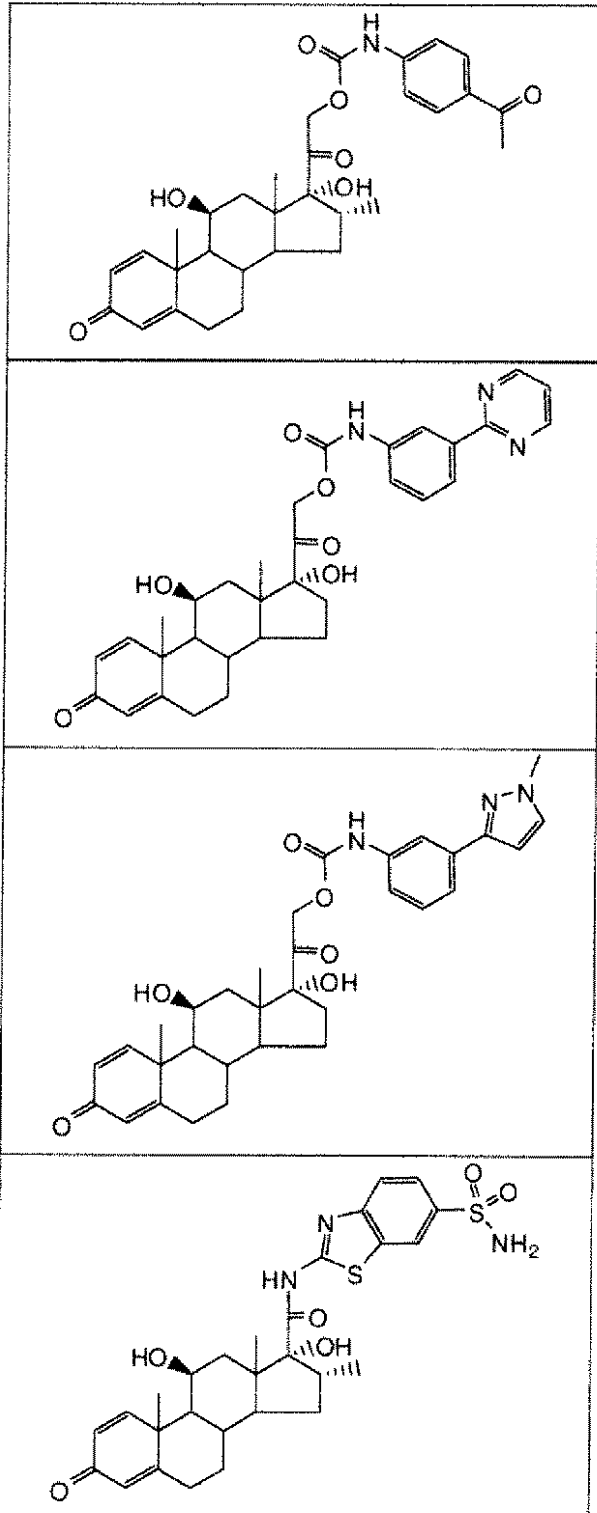


30



40

【化 3 2 6】



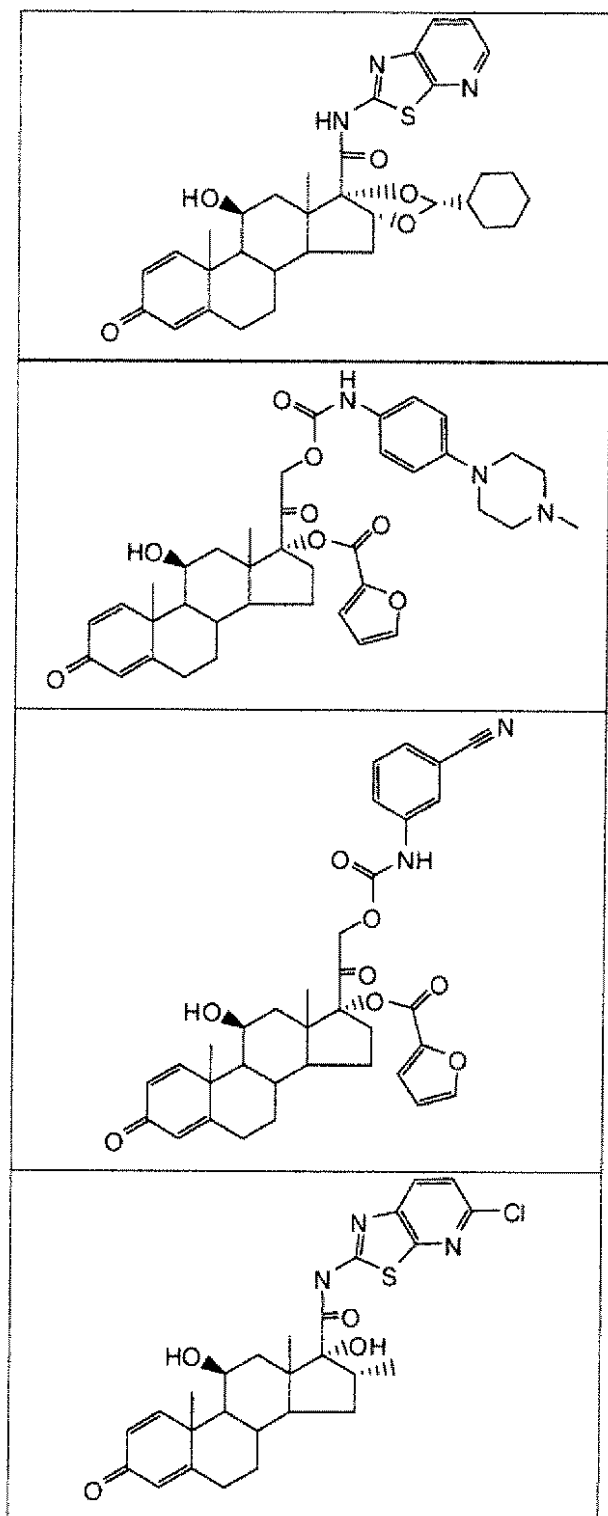
10

20

30

40

【化 3 2 7】



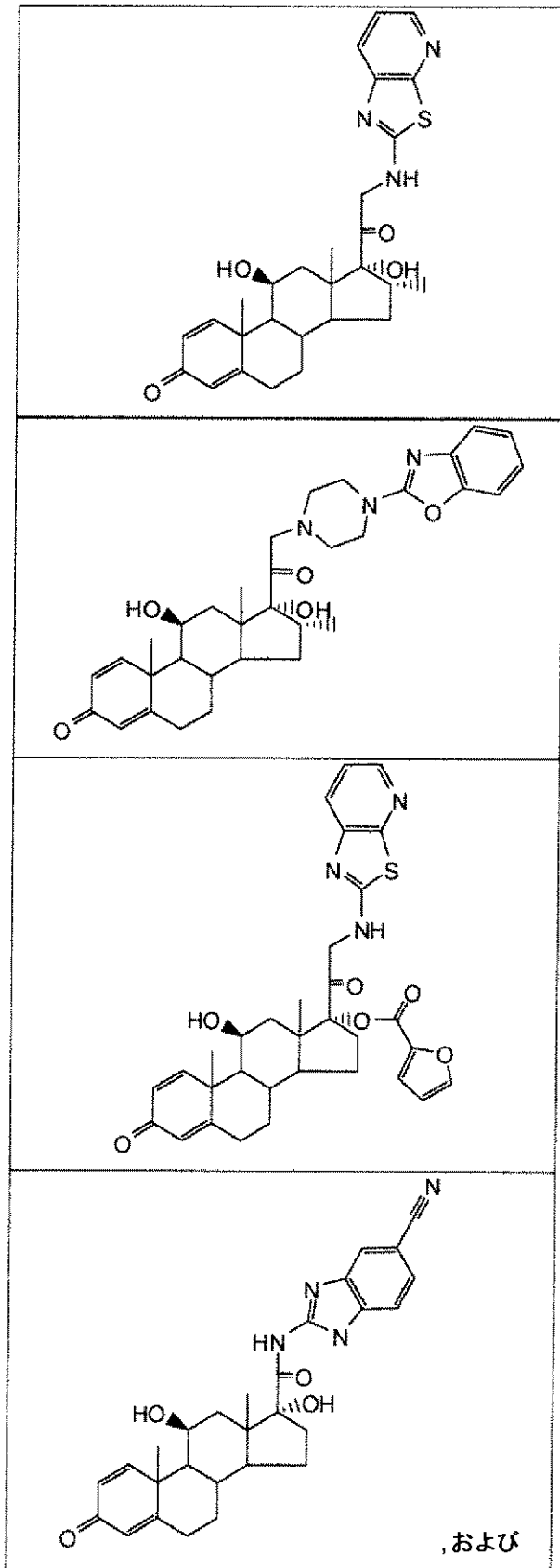
10

20

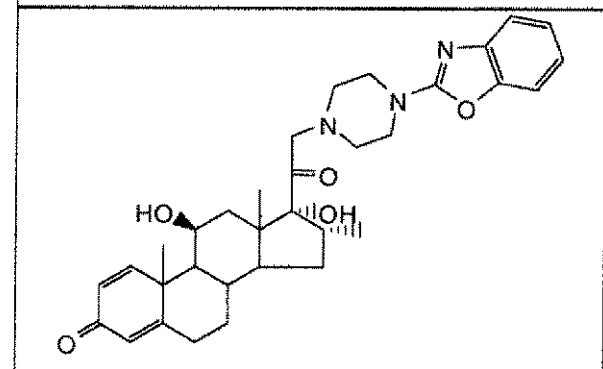
30

40

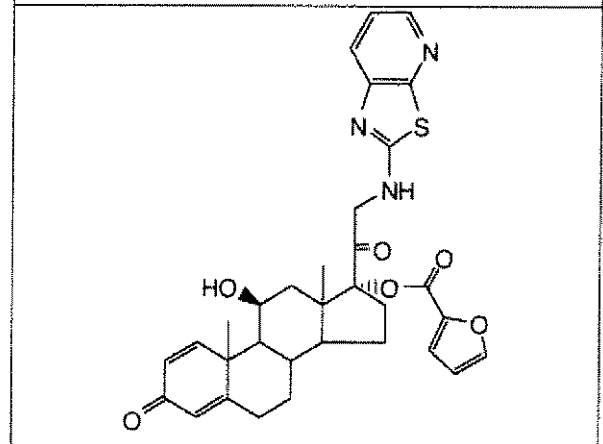
【化 3 2 8】



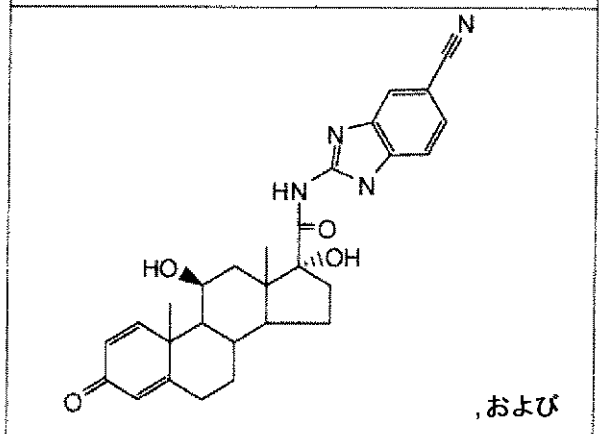
10



20



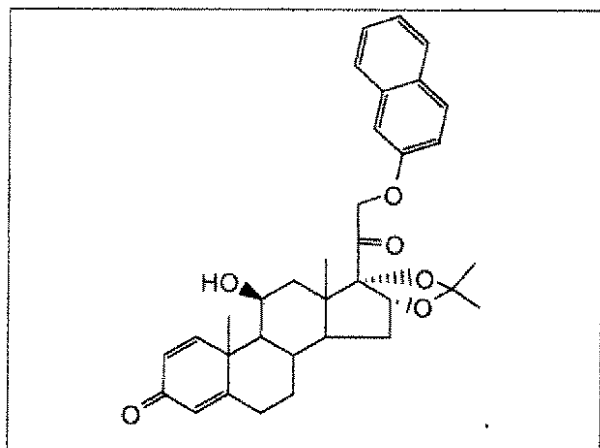
30



40

, および

【化 3 2 9】

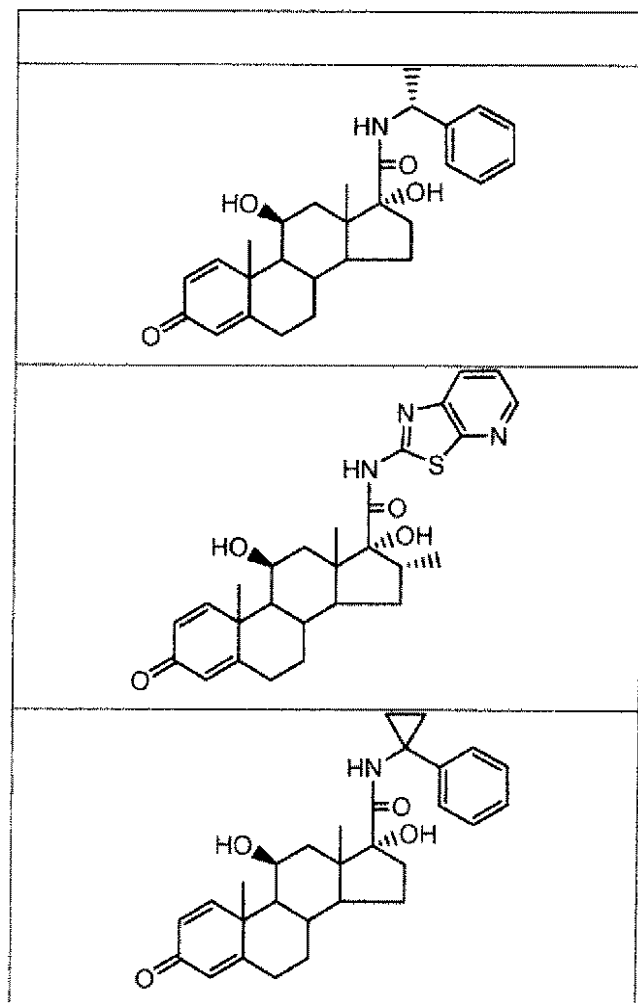


10

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 16】

【化 3 3 0】

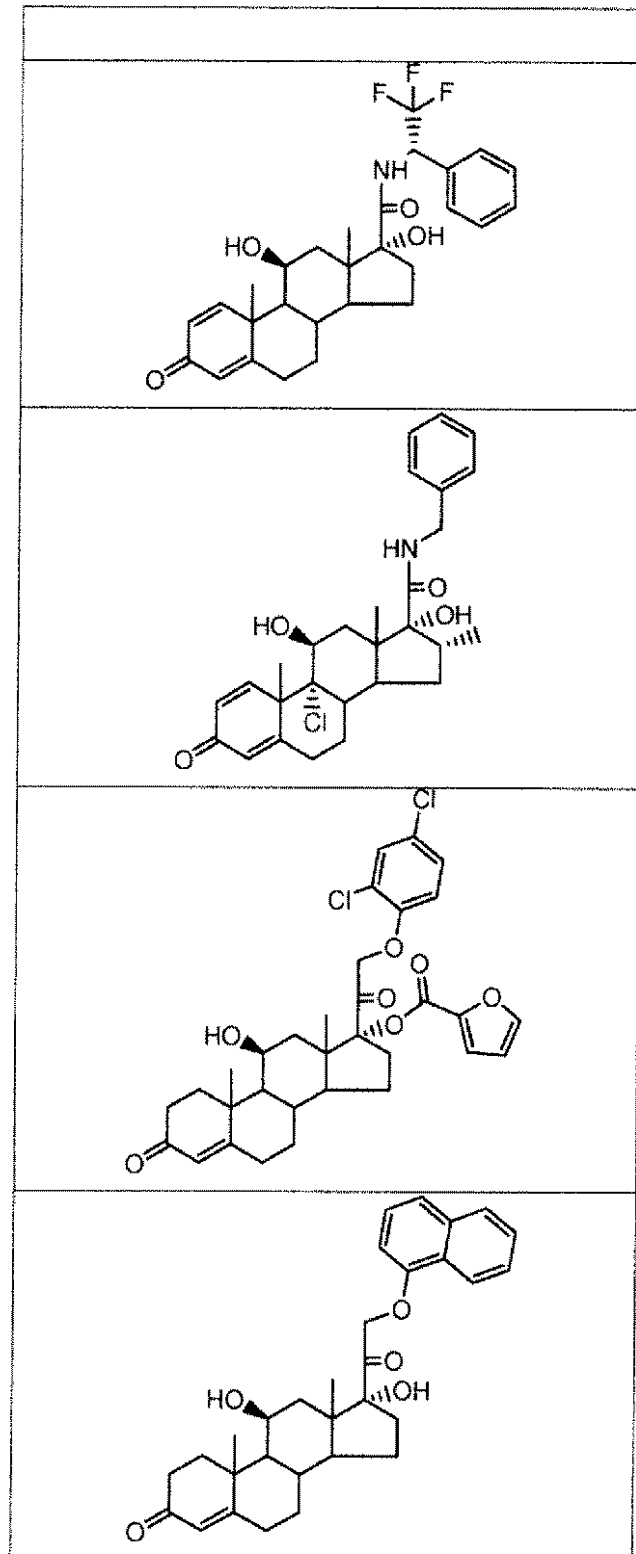


20

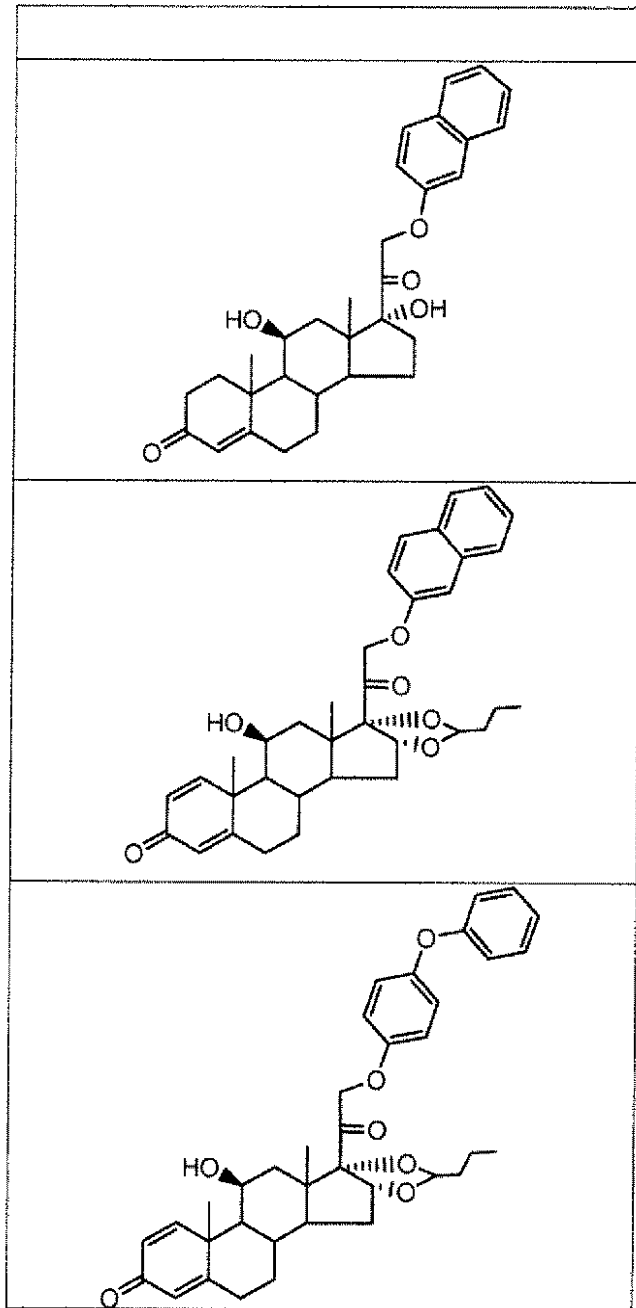
30

40

【化 3 3 1】



【化 3 3 2】

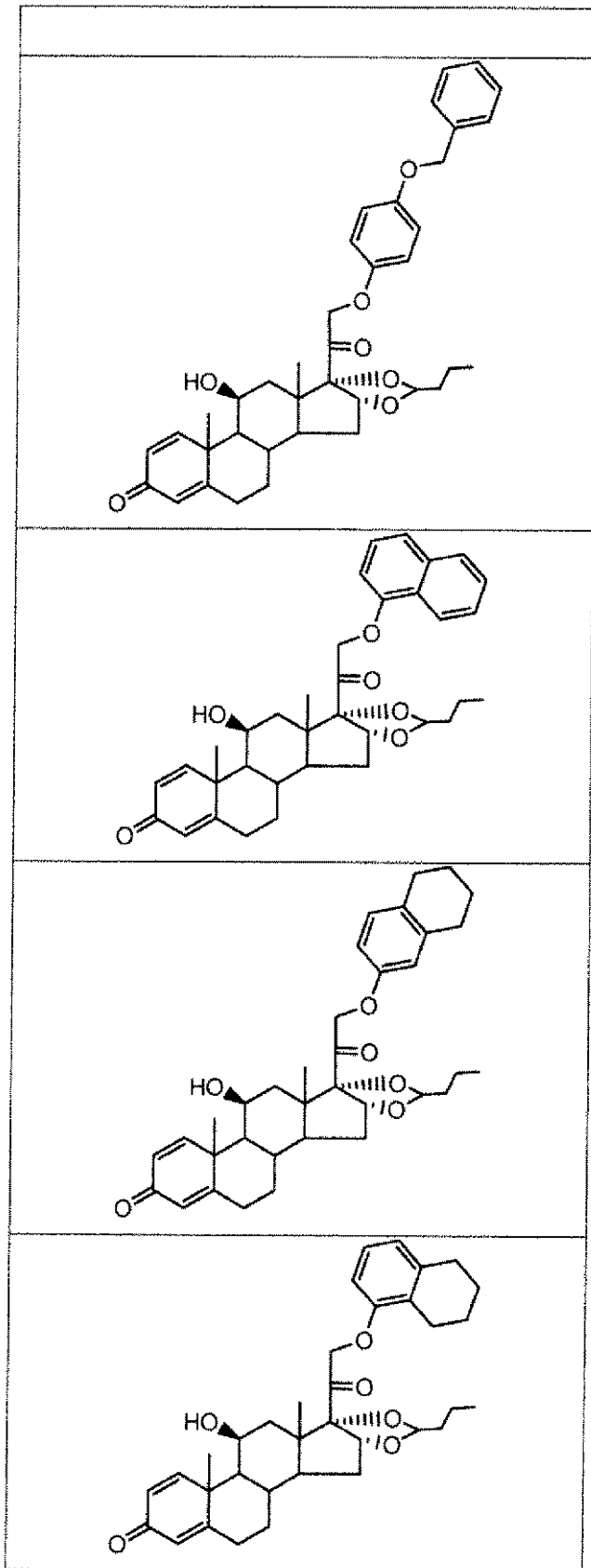


10

20

30

【化 3 3 3】



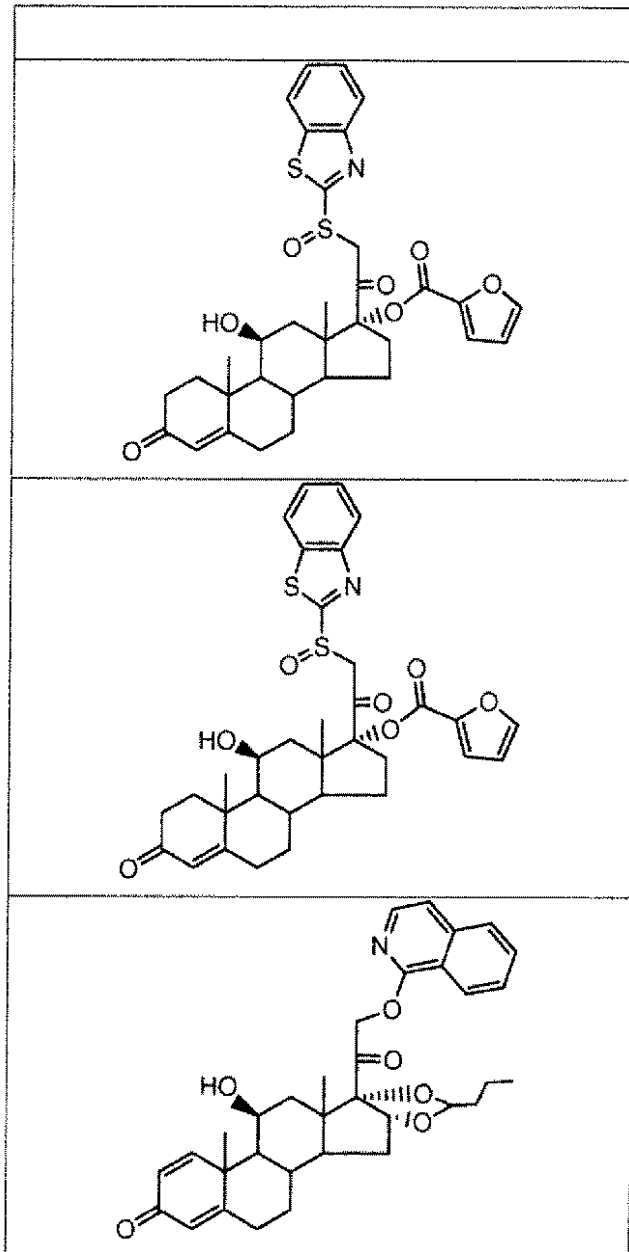
10

20

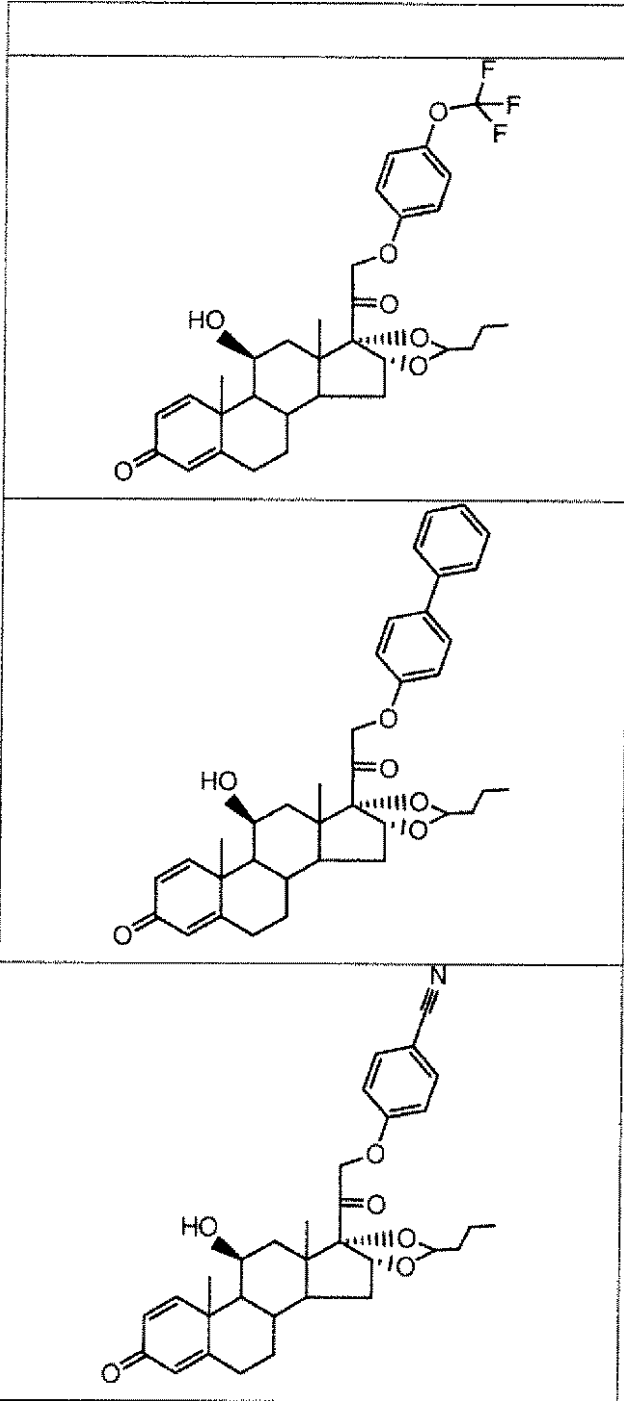
30

40

【化 3 3 4】



【化 3 3 5】

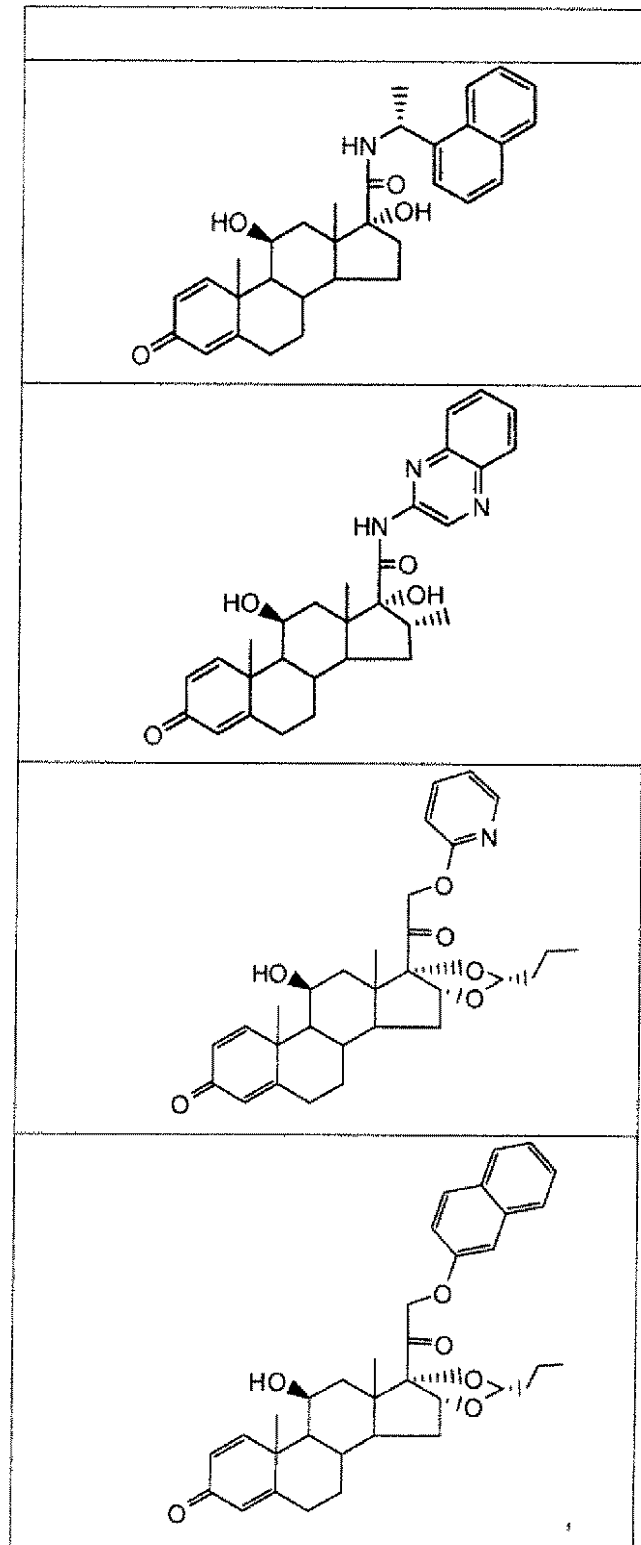


10

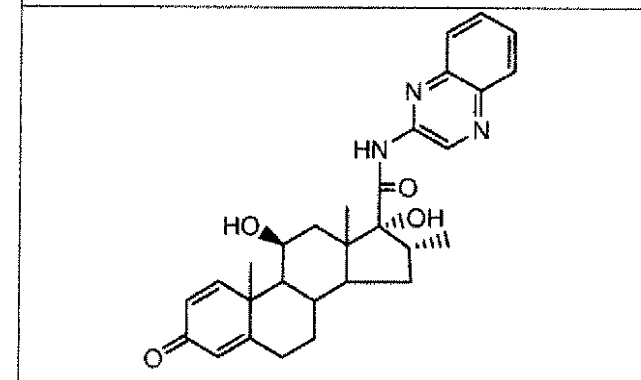
20

30

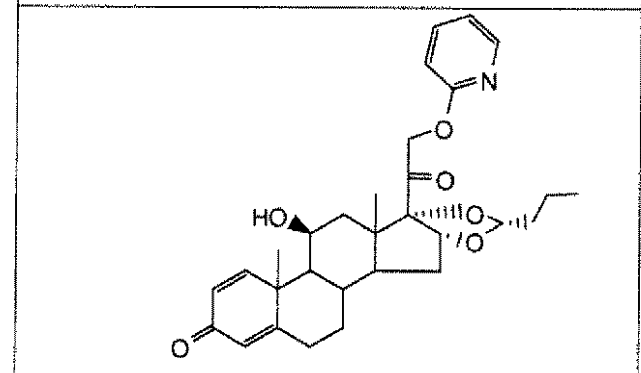
【化 3 3 6】



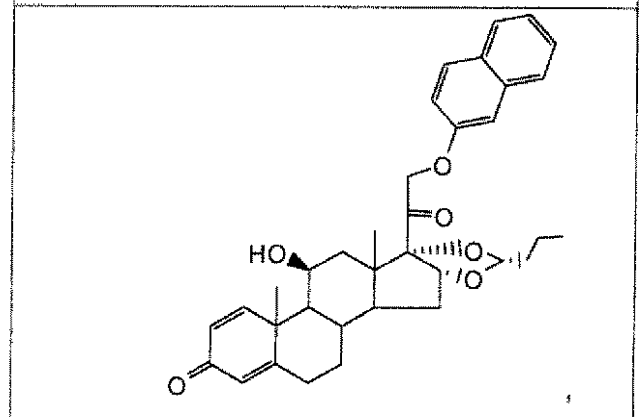
10



20

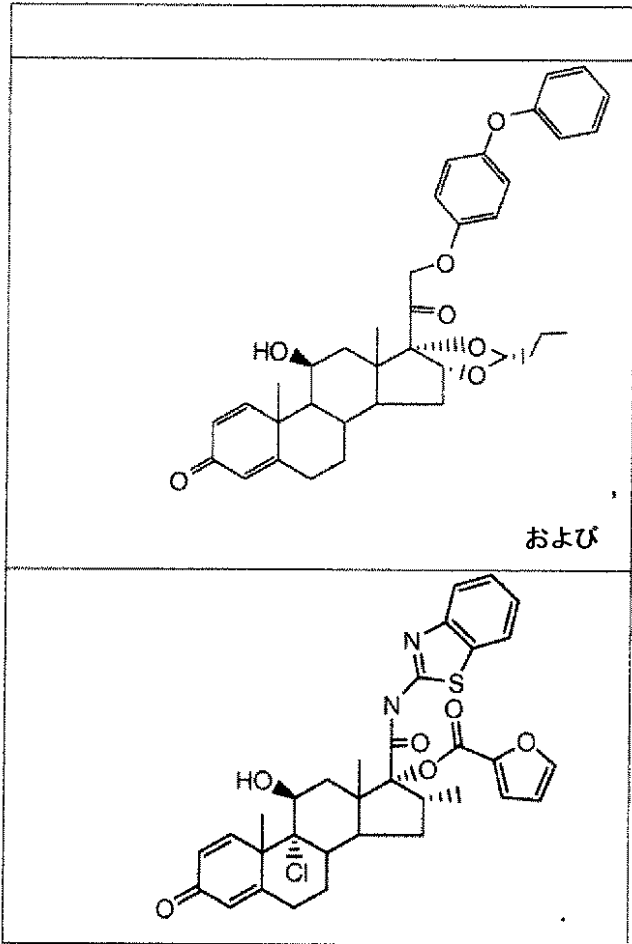


30



40

【化 3 3 7】



10

20

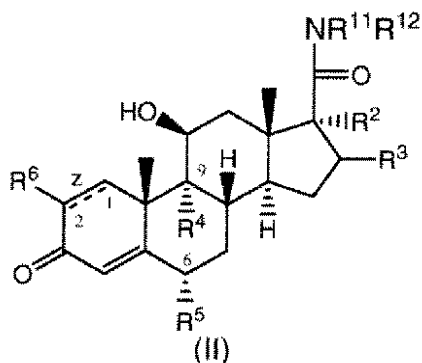
から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 17】

30

式 (I I) :

【化 3 3 8】



40

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合していることが示された窒素と一緒に、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル環、3 から 7 員のヘテロシクロアルケニル環、3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環または 3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル環を形成し、

50

各前記 3 から 7 員のヘテロシクロアルキル環、3 から 7 員のヘテロシクロアルケニル環、3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環および前記 3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル環は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{CN}$ 、アルコキシ、アリール、ハロ置換アリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ アルキル $-\text{アリール}$ 、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ から独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 4 個の置換基で置換されており；

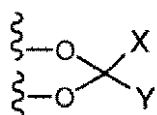
R^2 は $-\text{OR}^8$ であり；

10

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【化 3 3 9】



2

の部分形成し；

20

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

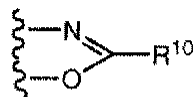
X および Y の前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されているか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合した炭素原子と一緒に、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

30

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 3：

【化 3 4 0】



3

の部分形成し；

R^4 は、H およびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

40

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H およびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合した窒素原子と一緒に、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)$ および $-\text{CN}$

50

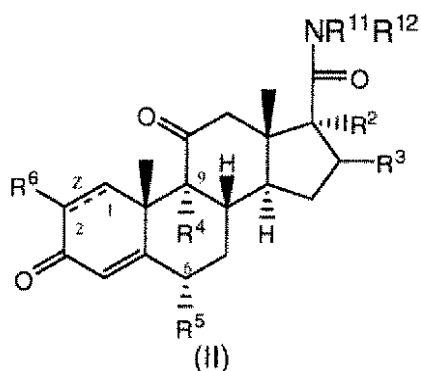
からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、水素およびアルキルから選択される】。

【請求項 18】

一般構造：

【化 341】



10

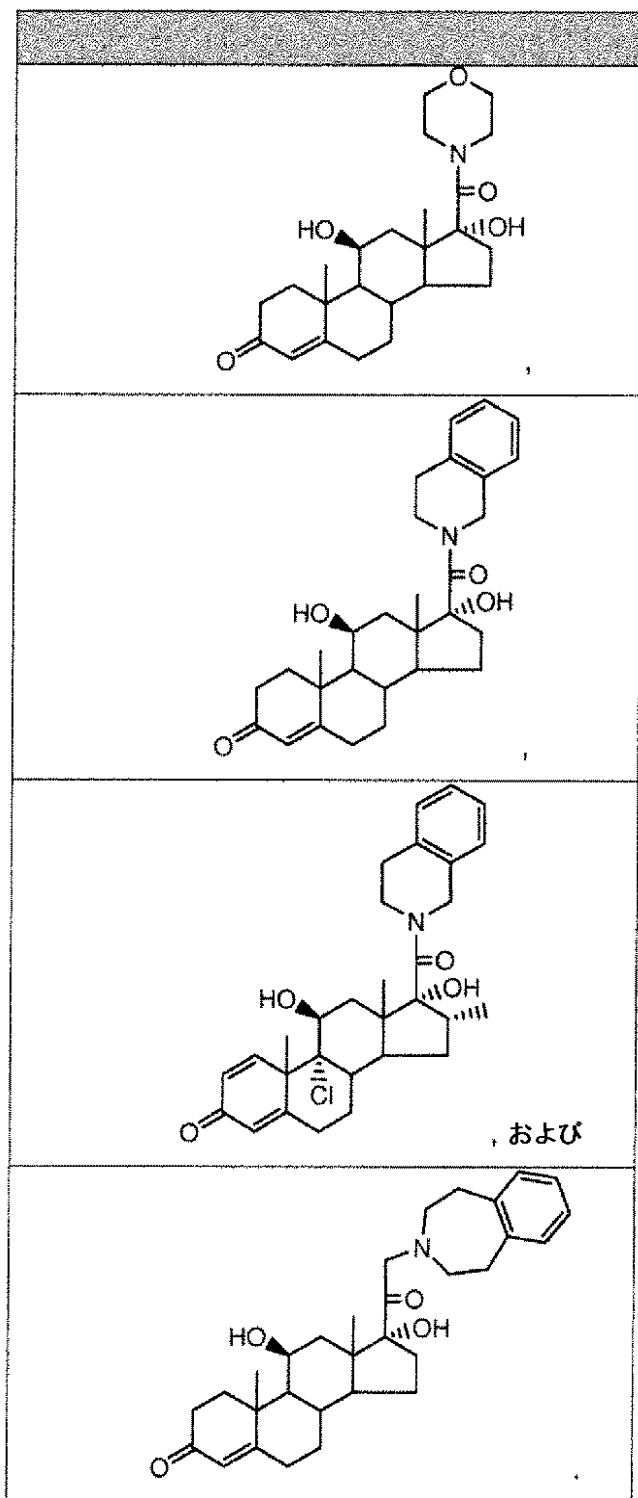
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、請求項 17 に定義されている通りである〕。

20

【請求項 19】

【化 3 4 2】

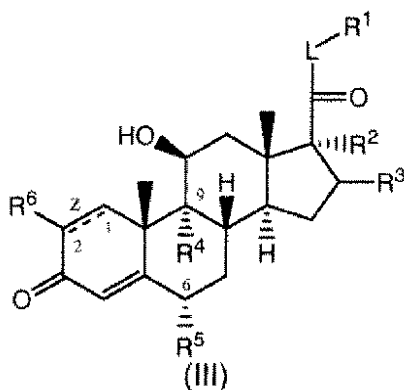


から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 20】

式 (I I I) :

【化 3 4 3】



10

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

[式中、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびzは、互いに独立に選択され、Lは-CH₂O-N=であり；

R¹は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、-アルキル-CN、アルコキシ、スピロシクロアルキル、アリーール、ハロ置換アリーール、-O-アリーール、-O-アルキル-アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、アリーールアルコキシ、ハロアルコキシ、-N(R⁷)₂、-アルキルN(R⁷)₂、-NC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-SO₂R⁷および-SO₂N(R⁷)₂からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の基で場合により置換されたシクロアルキルであり；

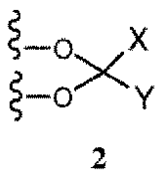
20

R²は-OR⁸であり；

R³は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは

R²およびR³は、一緒になって、式2：

【化 3 4 4】



30

の部分形成し、

XおよびYは、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからそれぞれ独立に選択され、

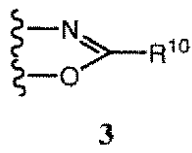
XおよびYの前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、-N(R⁷)および-CNから独立に選択される1から4個の置換基で置換されているか、あるいは

40

式2のXおよびYは、それらが結合した炭素原子と一緒に、3から7員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、-N(R⁷)および-CNから独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R²およびR³は、一緒になって、式3：

【化 3 4 5】



の部分形成し；

R^4 は、Hおよびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、 z が単結合であるときは、 R^6 は Hであり； 10

R^6 は、Hおよびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2つの R^7 基は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、3から7員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

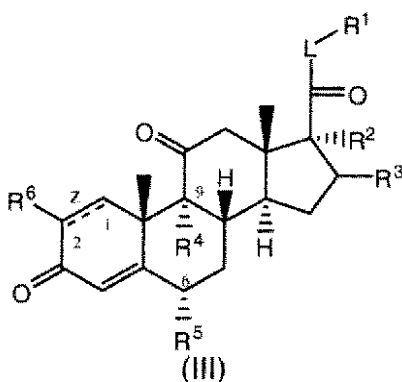
R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され； 20

R^{10} は、水素およびアルキルから選択される】。

【請求項 2 1】

一般構造：

【化 3 4 6】



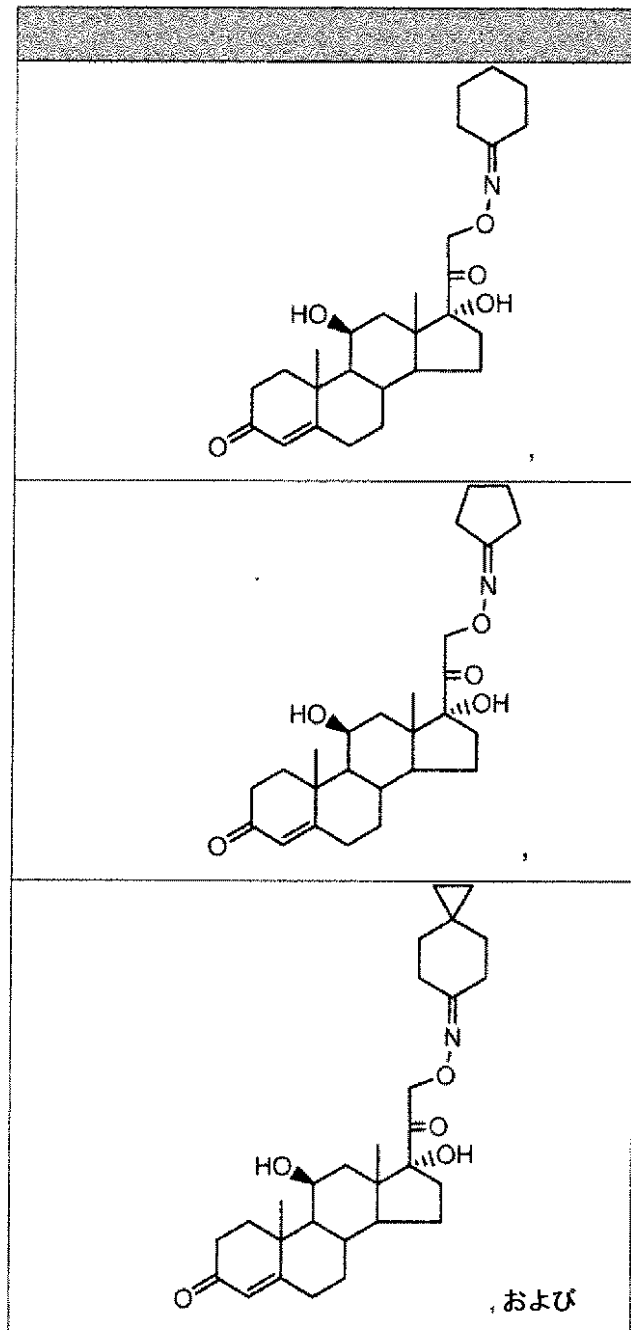
30

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

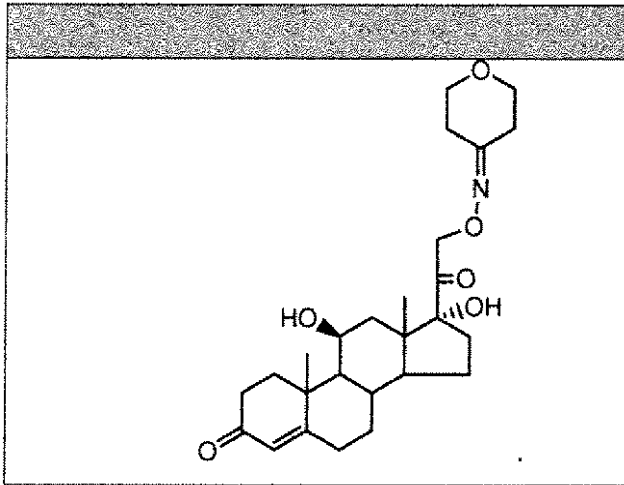
〔式中、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、請求項 2 0 に定義されている通りである〕。 40

【請求項 2 2】

【化 3 4 7】



【化 3 4 8】



10

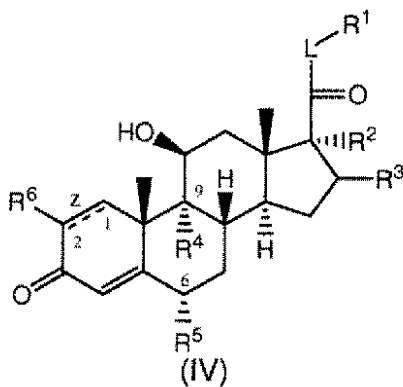
から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 2 3】

式 (I V) :

【化 3 4 9】

20



30

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

[式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

40

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により

50

置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 5 個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1 から 4 回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ および $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

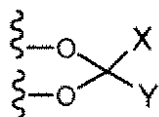
各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

R^1 の前記アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルおよび前記ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される 1 つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-\text{OR}^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【化 3 5 0】



2

の部分を形成し、

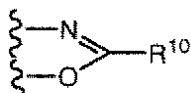
X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されており、但し、X または Y の少なくとも 1 つは、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびハロ置換アリールから選択されるか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合した炭素原子と一緒にあって、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 3：

【化 3 5 1】



3

の部分を形成し；

R^4 は、H およびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z（点線）は、単結合または二重結合を表し、但し、zが単結合であるときは、R⁶はHであり；

R⁶は、Hおよびハロゲンから選択され；

各R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2つのR⁷基が同一の窒素原子に結合しているときは、2つのR⁷基は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、3から7員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R⁸は、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)NHR^9$ および $-C(O)R^{10}$ から選択され；

R⁹は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

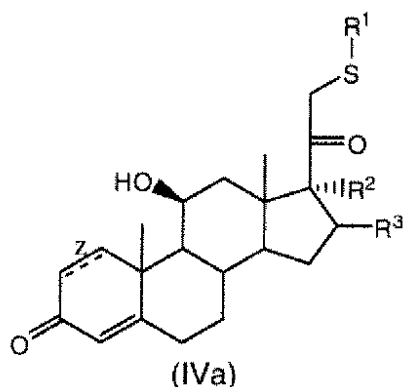
R¹⁰は、水素およびアルキルから選択され；

R¹¹は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されたハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される】。

【請求項24】

式（IVa）に示される一般構造を有する、請求項23に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化352】



〔式中、R¹、R²、R³およびzは、互いに独立に選択され、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリールー、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記R¹基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されており；

R²は $-OC(O)R^{11}$ であり、R¹¹は、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択され、各前記アリール、前記ヘテロアリールおよび前記シクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されており；

R³は、水素およびメチルから選択され；

zは、単結合または二重結合である】。

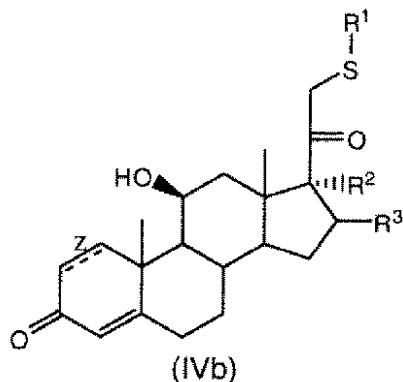
【請求項25】

R¹がベンゾ縮合5員ヘテロアリールーであり；R²が $-OC(O)-$ ヘテロアリールであり、R³が水素であり；zは単結合である、請求項24に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 26】

式 (IVb) に示される一般構造を有する、請求項 23 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 353】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および z は、互いに独立に選択され、

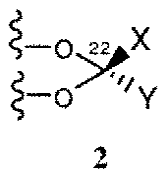
R^1 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

20

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【化 354】



30

の部分形成し、

z は二重結合である】。

【請求項 27】

X が水素であり、 Y がハロアルキルである、請求項 26 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

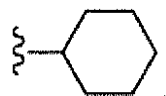
【請求項 28】

式 2a の C22 炭素の絶対立体配置が R である、請求項 27 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 29】

X が水素であり、 Y が、

【化 355】



40

のシクロヘキシル部分である、請求項 26 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 30】

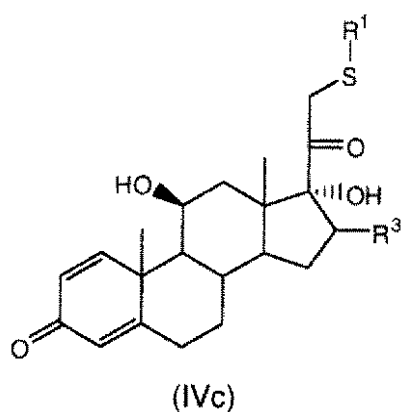
式 2a の C22 炭素の絶対立体配置が R である、請求項 29 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 31】

式 (IVc) に示される一般構造を有する、請求項 23 に記載の化合物、または医薬と

50

して許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体
【化 3 5 6】



10

[式中、 R^1 および R^3 は、互いに独立に選択され、

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合 6 員ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

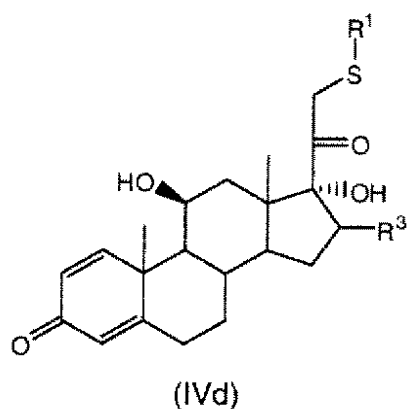
20

R^3 は、水素およびメチルから選択される]。

【請求項 3 2】

式 (IVd) に示される一般構造を有する、請求項 2 3 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 3 5 7】



30

[式中、 R^1 および R^3 は、互いに独立に選択され、

R^1 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

40

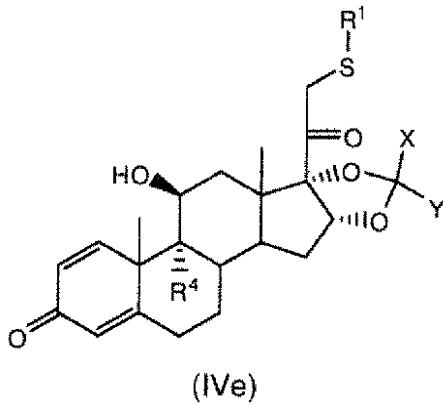
各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはヒドロキシ、 $-CN$ 、ハロアルキル、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^3 は、水素およびメチルから選択される]。

【請求項 3 3】

式 (IVe) に示される一般構造を有する、請求項 2 3 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 3 5 8】



10

[式中、R¹、R⁴、XおよびYは、互いに独立に選択され、

R¹は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記R¹基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、-O-アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

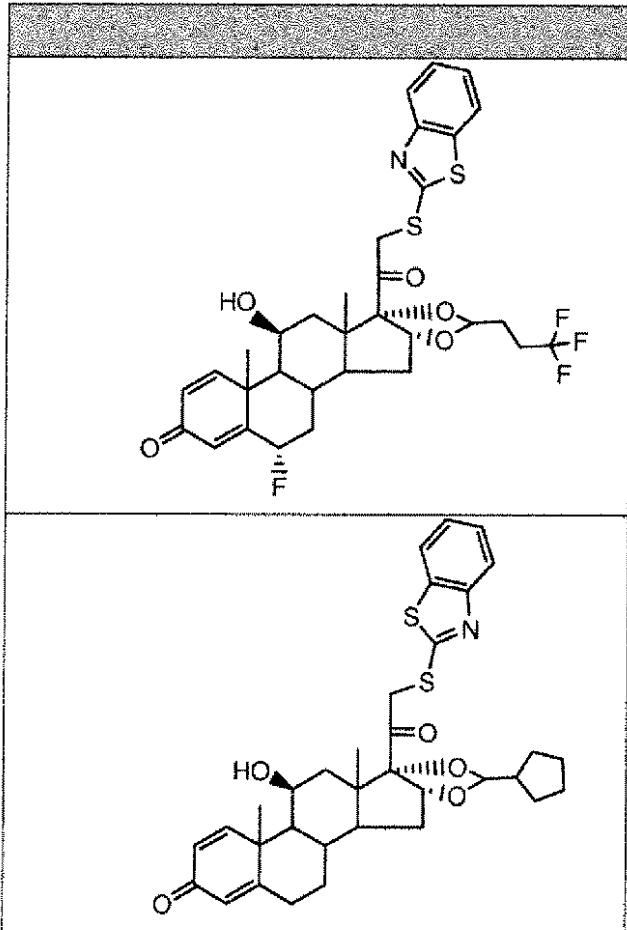
R⁴は、ハロゲンであり、

20

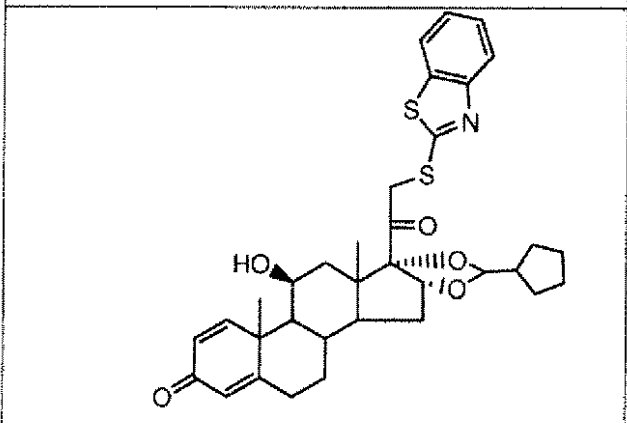
XおよびYは、それらが結合した炭素原子と一緒に、4から7員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、-N(R⁷)₂および-CNから独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されており、各R⁷は、独立に選択され、式(I V)に定義されている通りである]。

【請求項 3 4】

【化 3 5 9】

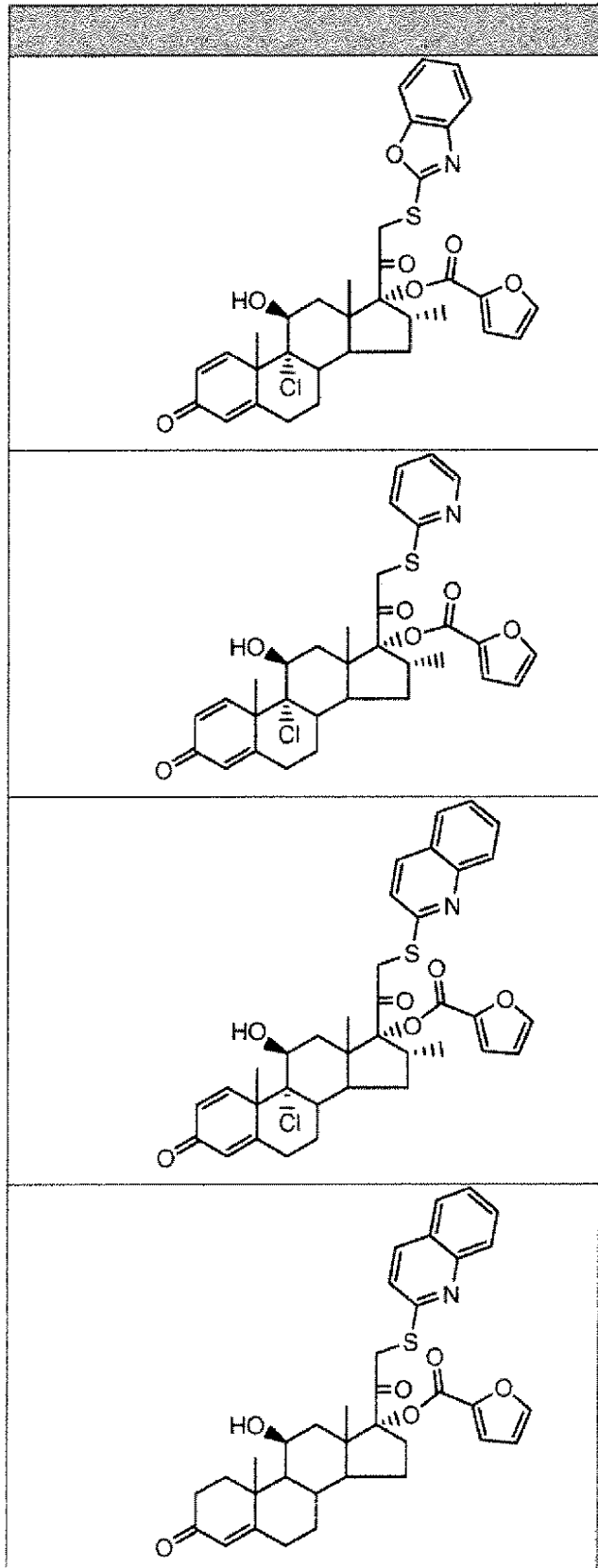


10

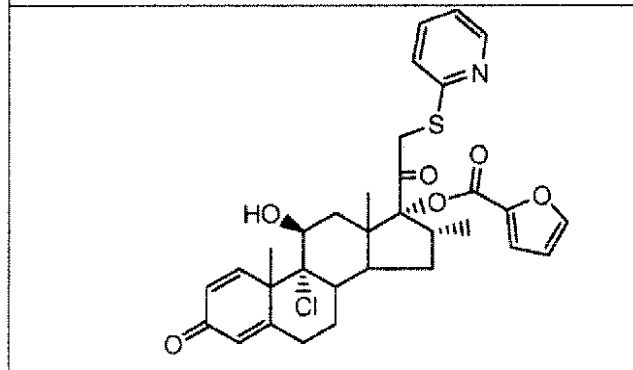


20

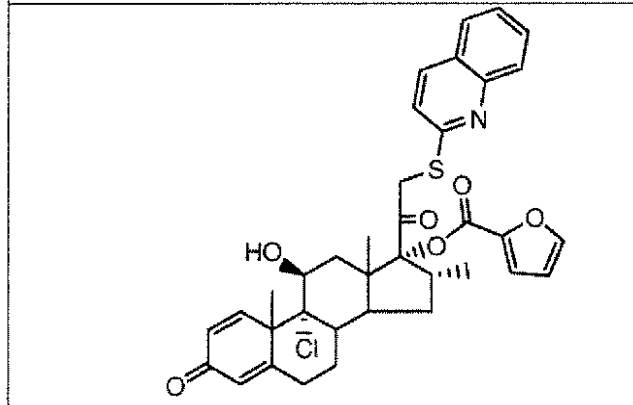
【化 3 6 0】



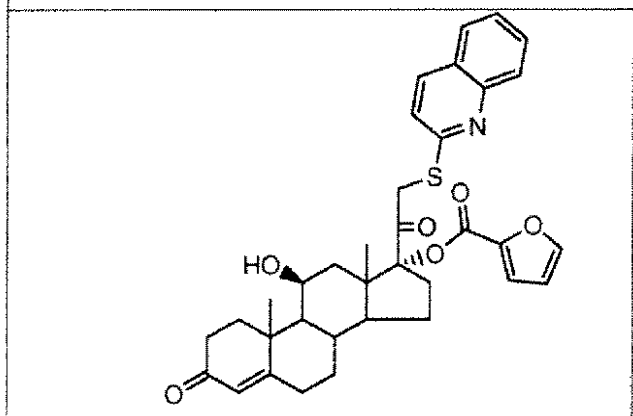
10



20

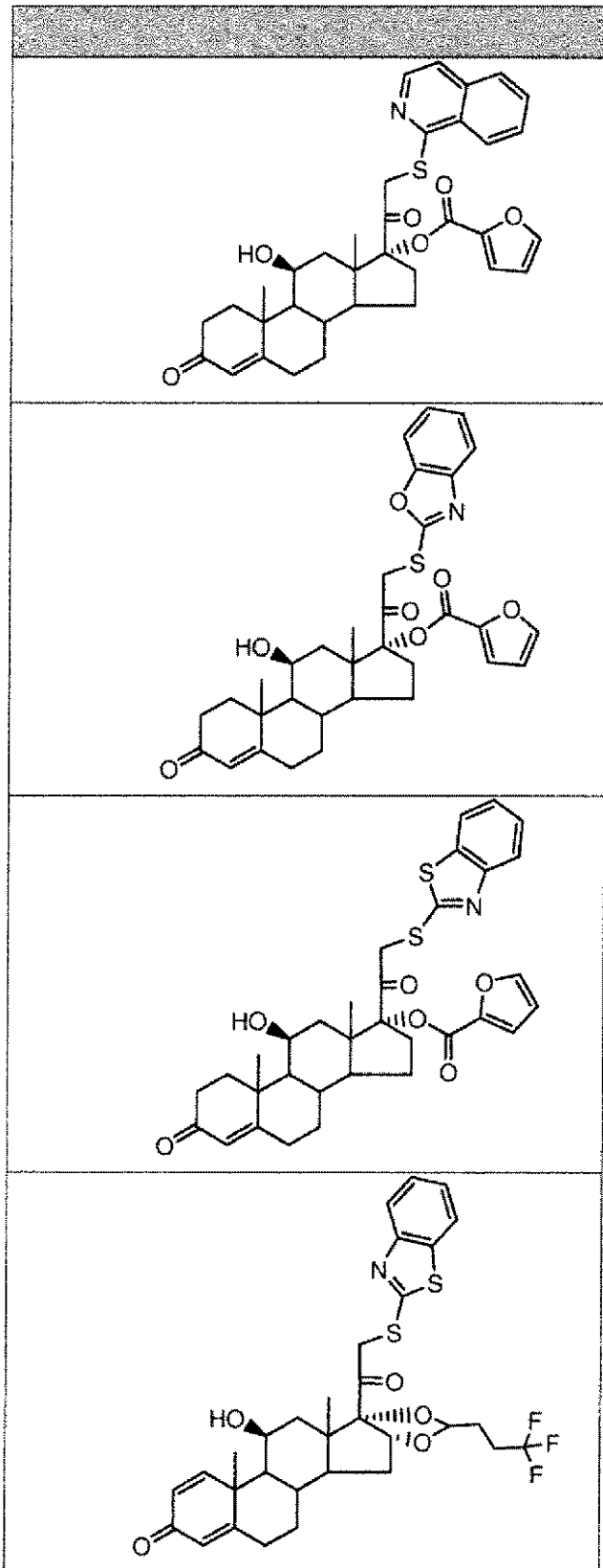


30

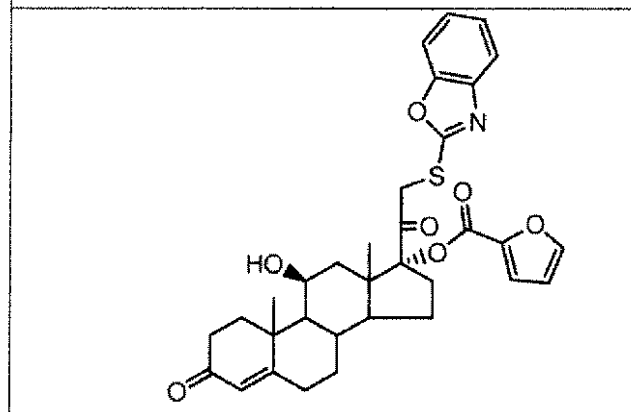


40

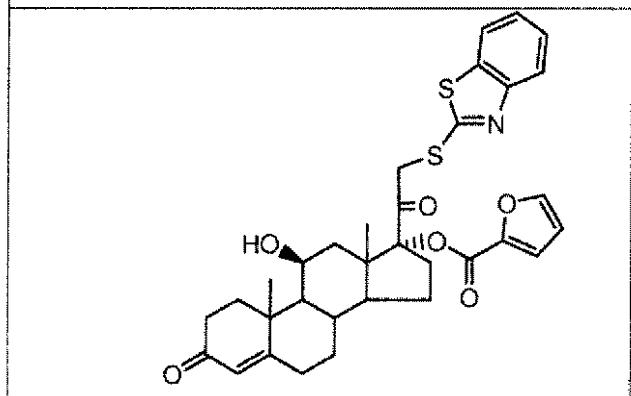
【化 3 6 1】



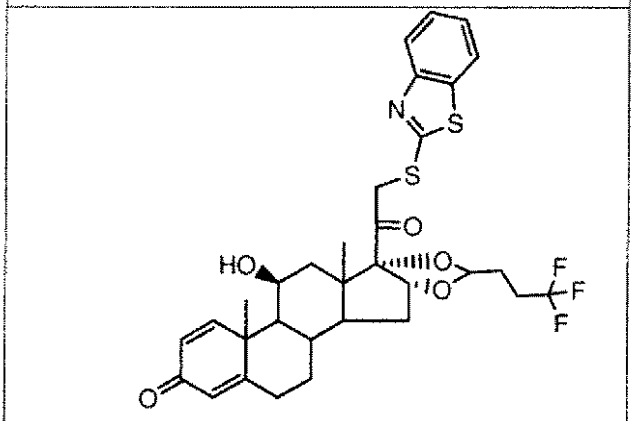
10



20

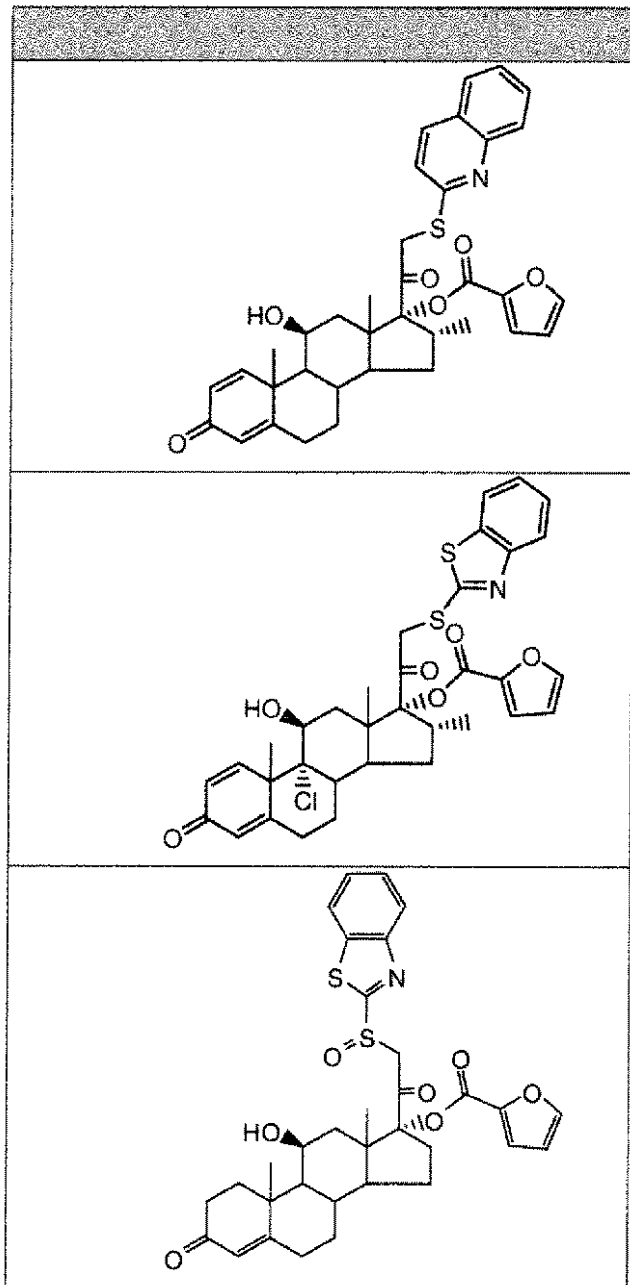


30

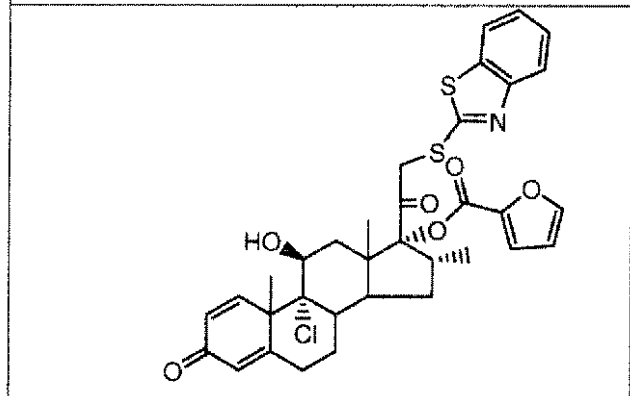


40

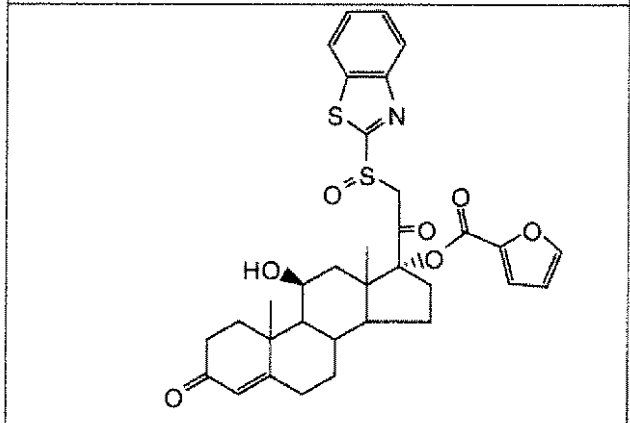
【化 3 6 2】



10

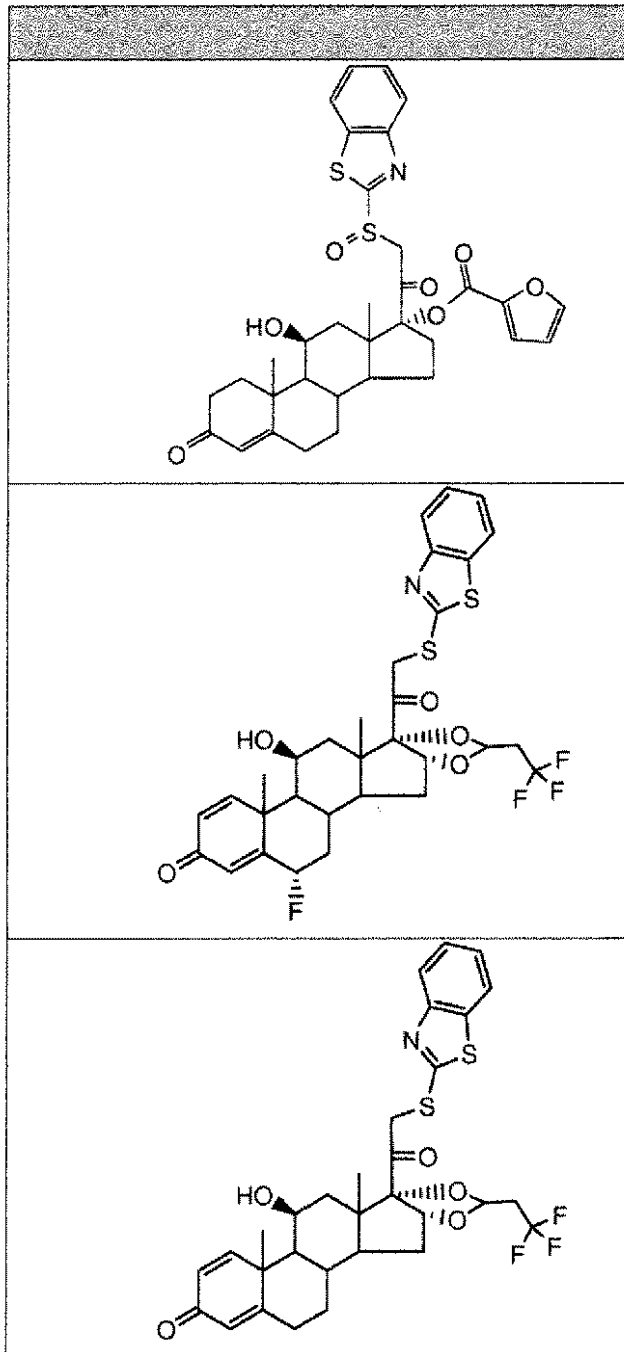


20

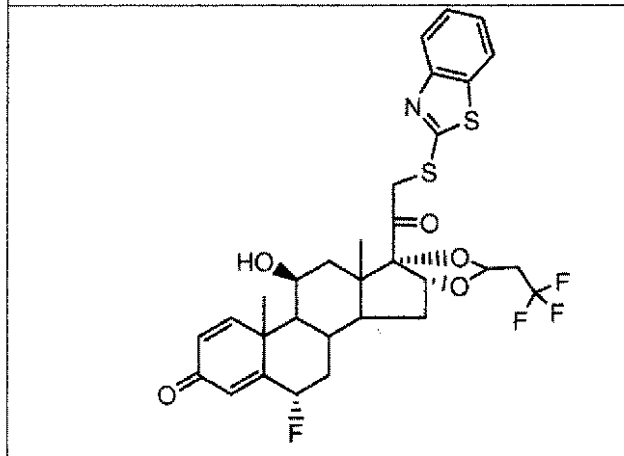


30

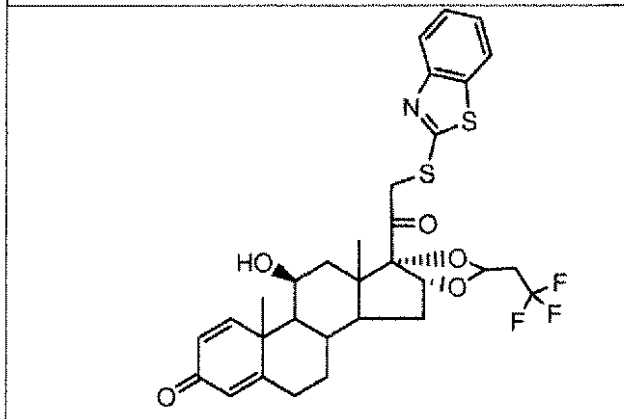
【化 3 6 3】



10

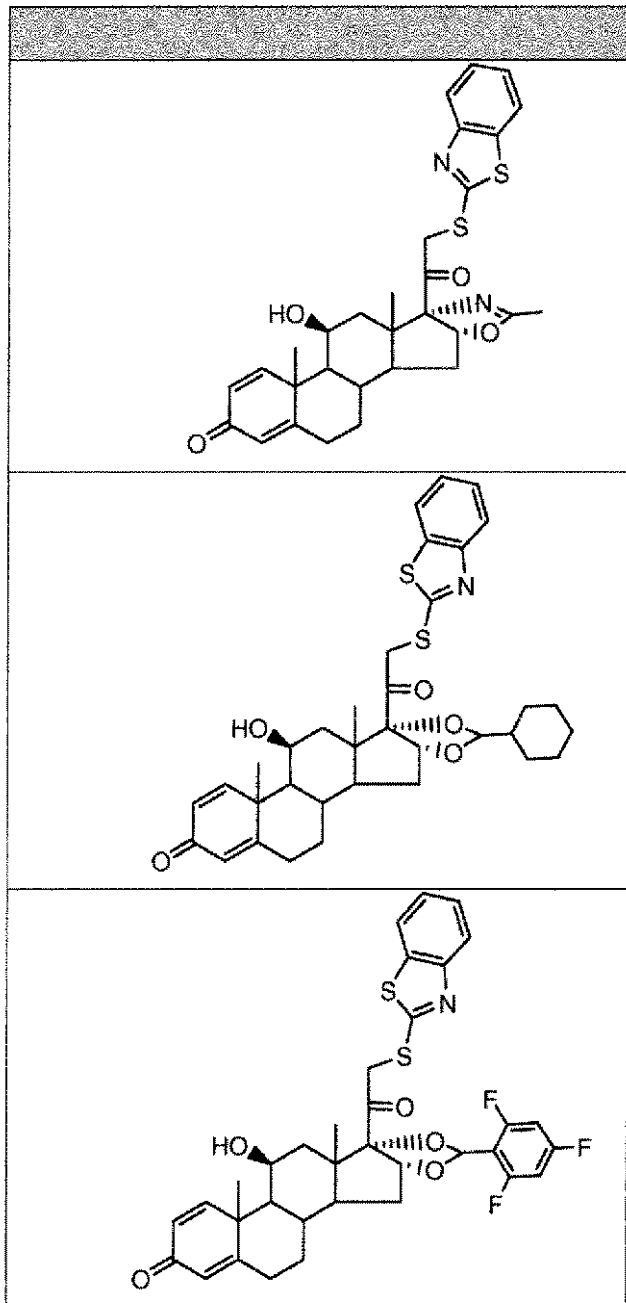


20

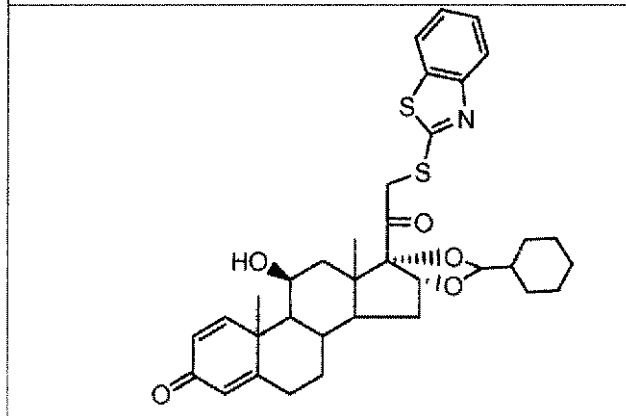


30

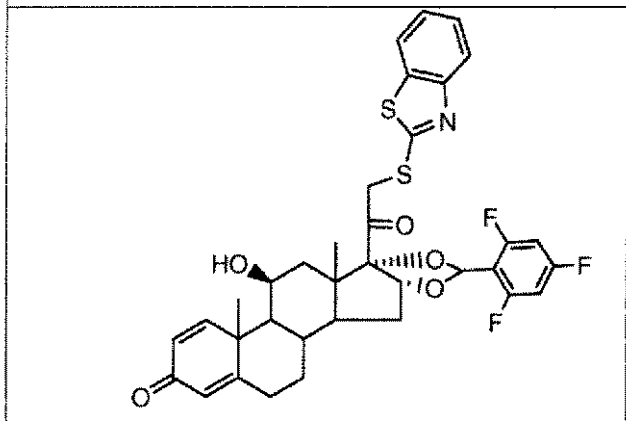
【化 3 6 4】



10

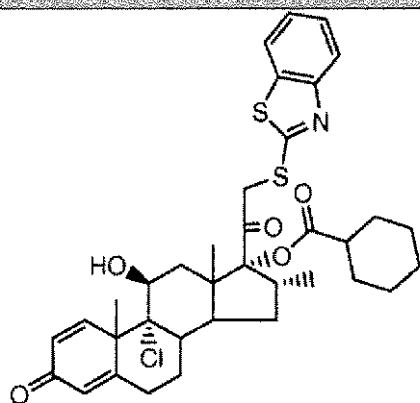


20

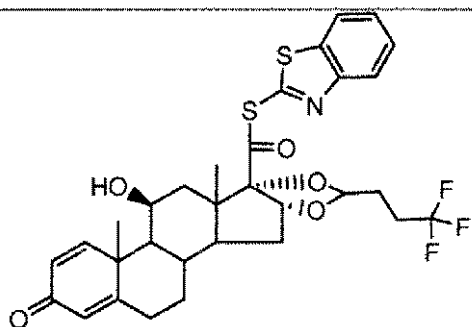


30

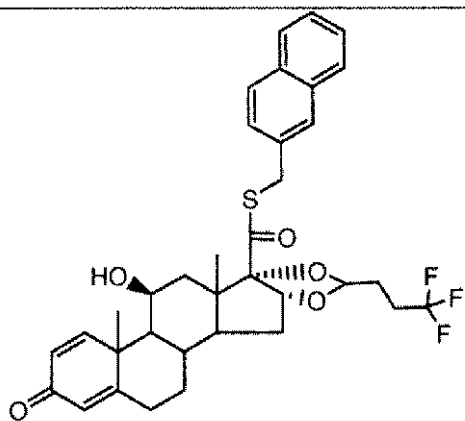
【化 3 6 5】



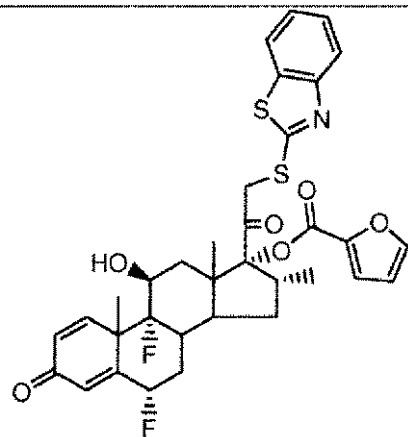
10



20

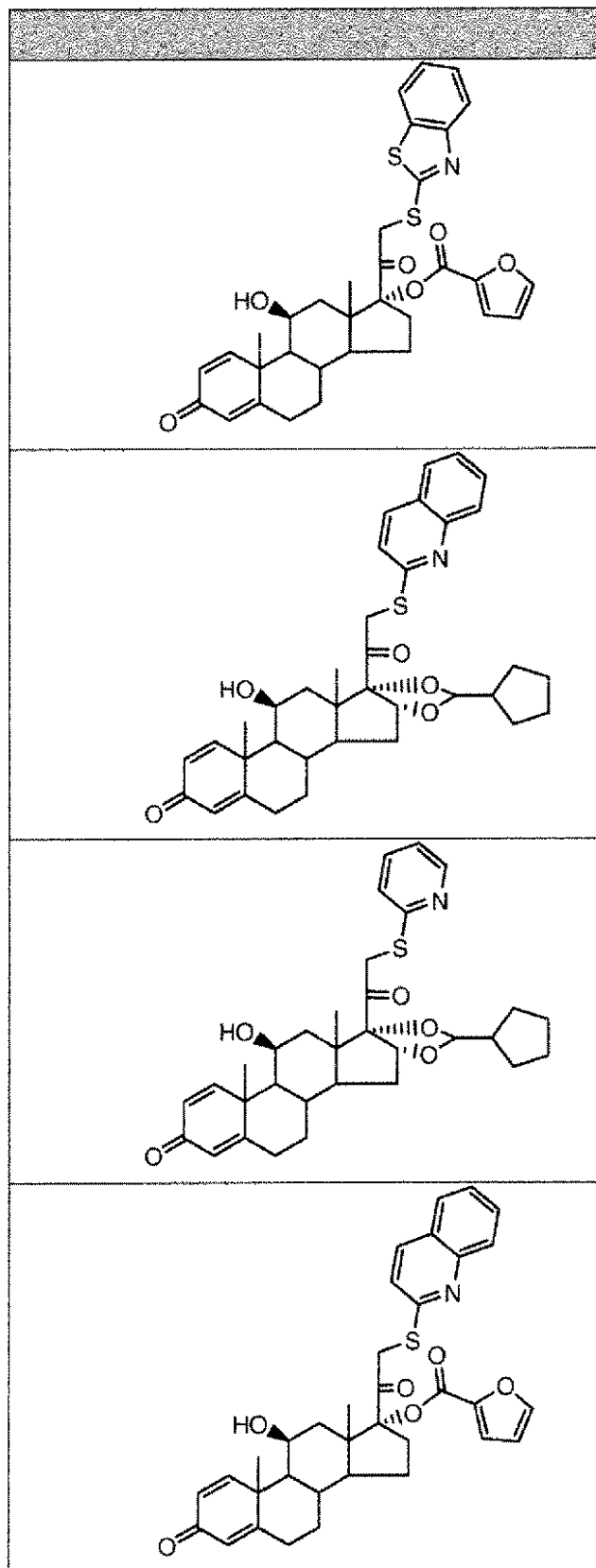


30

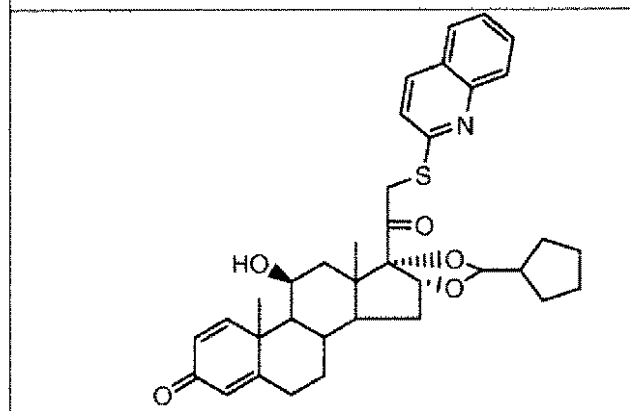


40

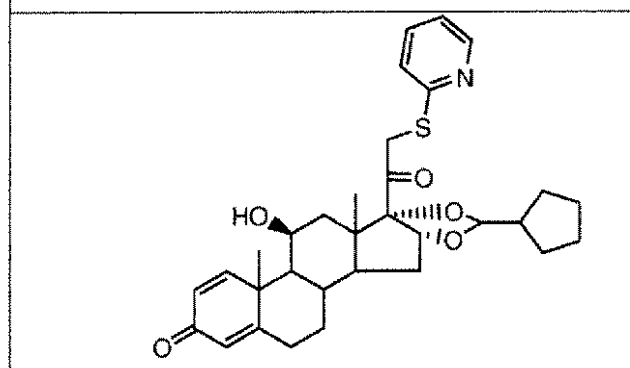
【化 3 6 6】



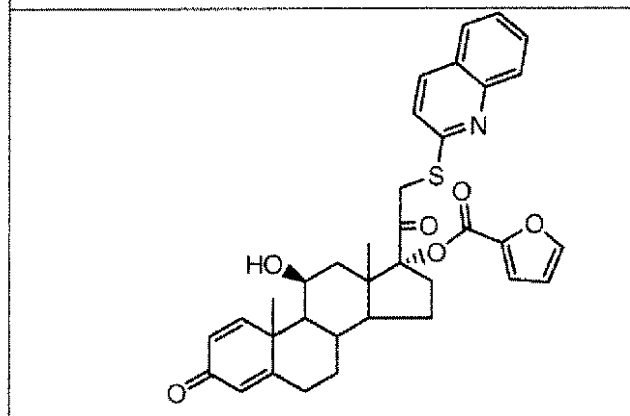
10



20

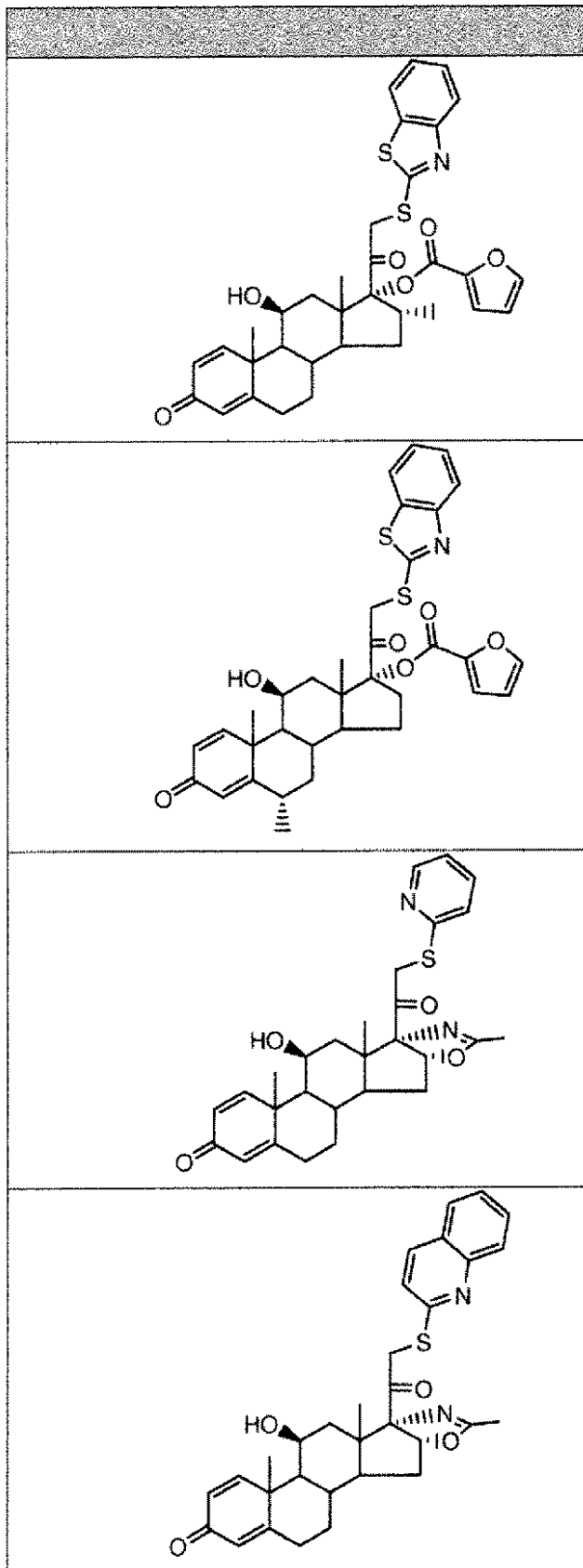


30

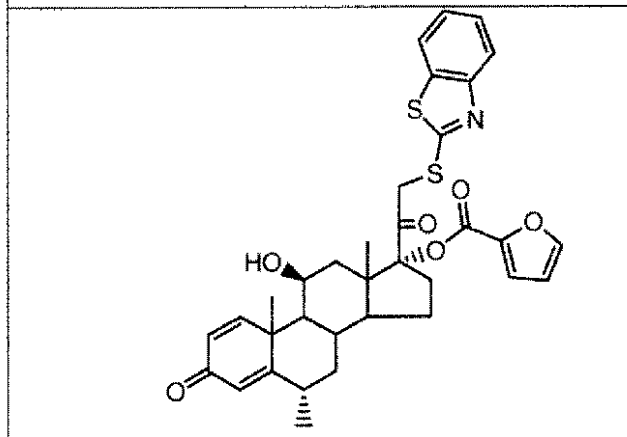


40

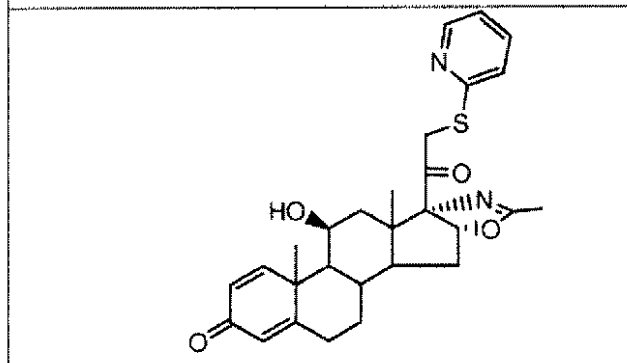
【化 3 6 7】



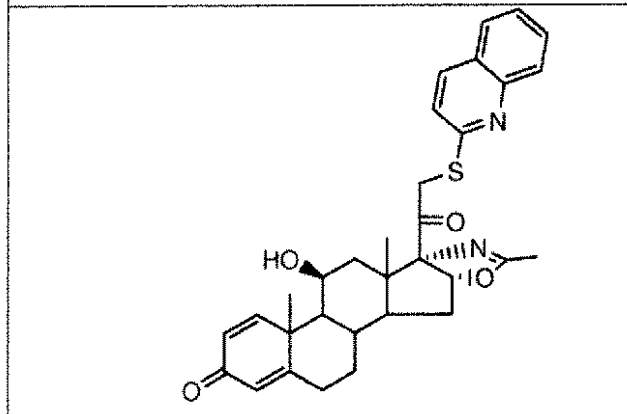
10



20

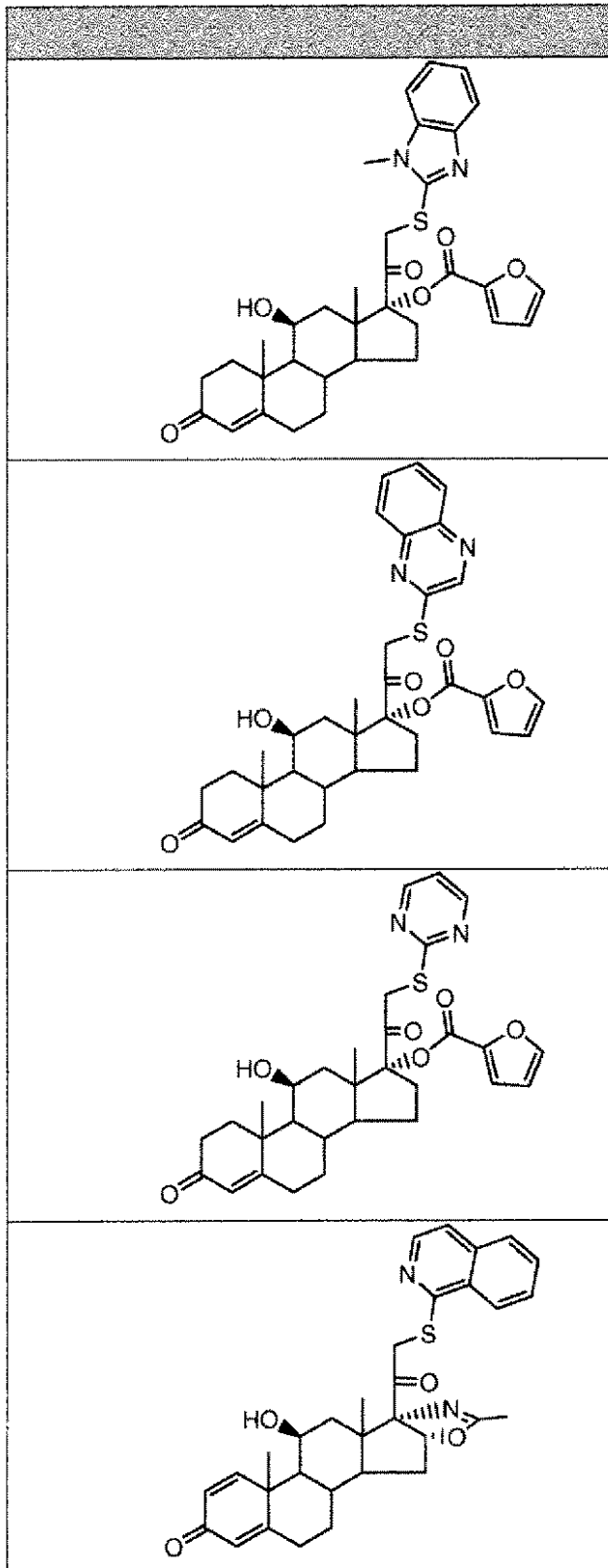


30

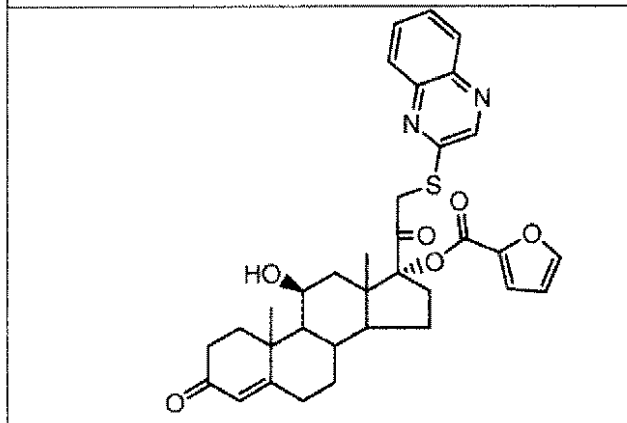


40

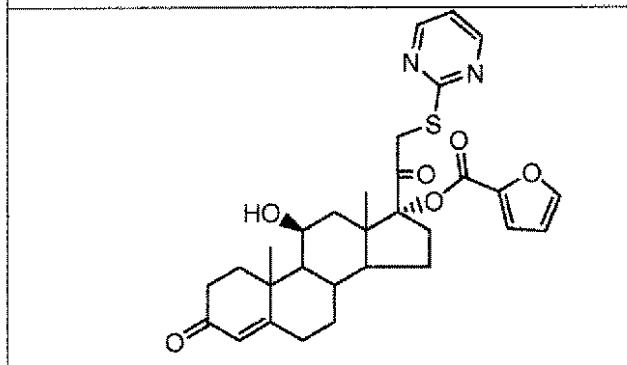
【化 3 6 8】



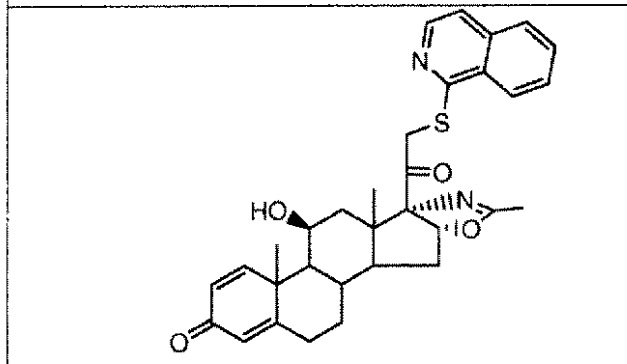
10



20

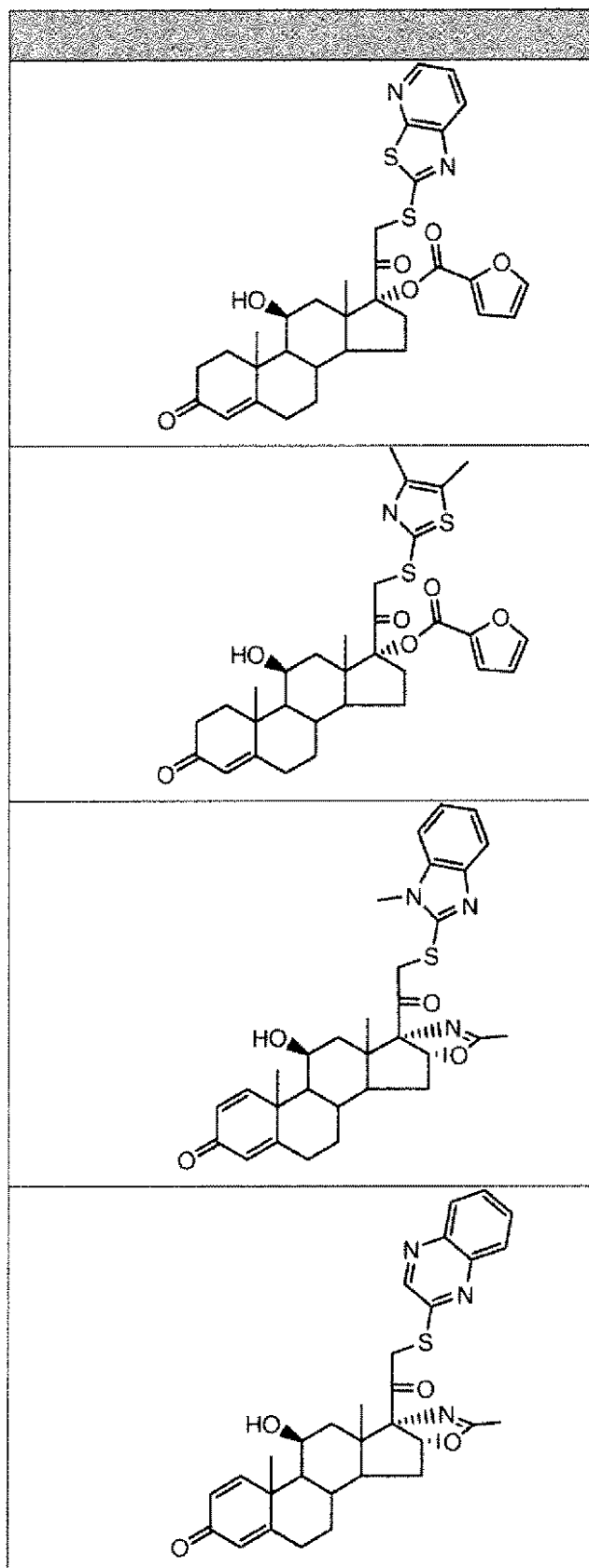


30

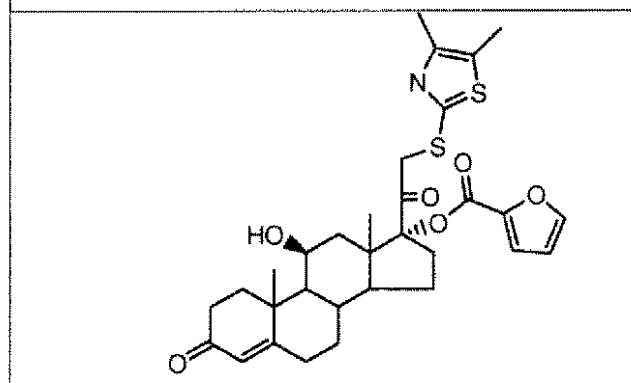


40

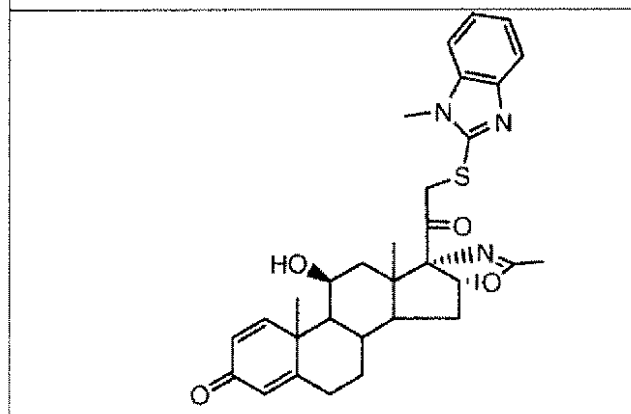
【化 3 6 9】



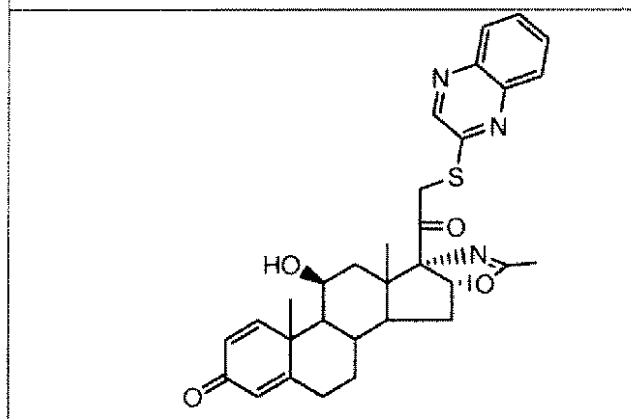
10



20

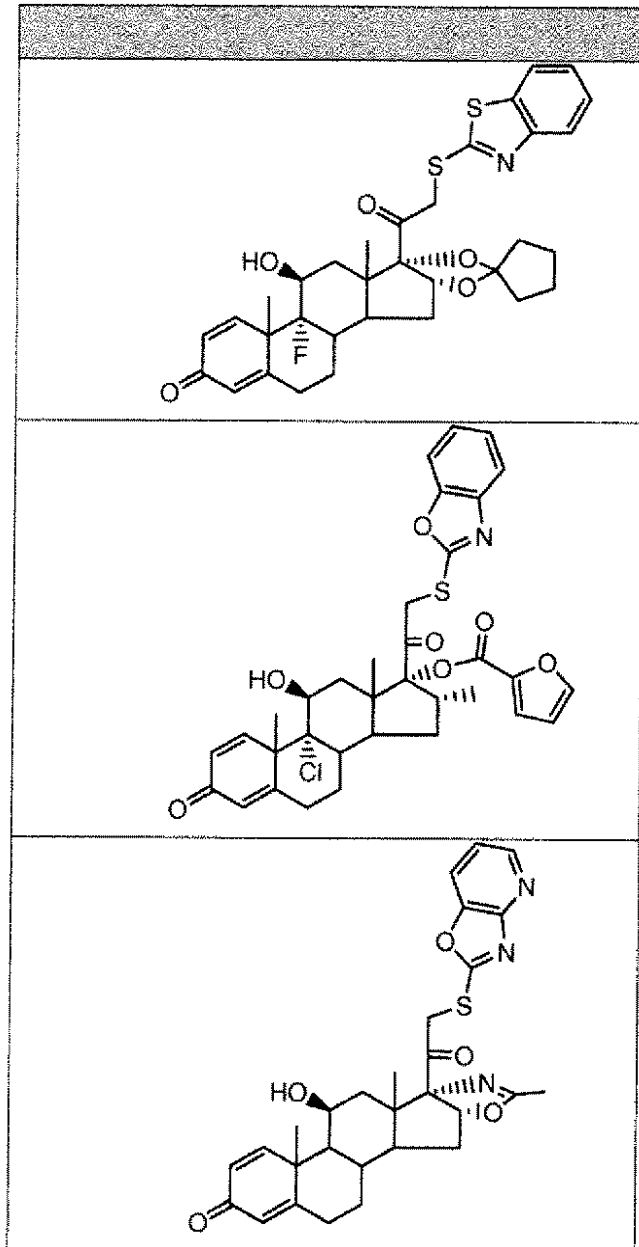


30

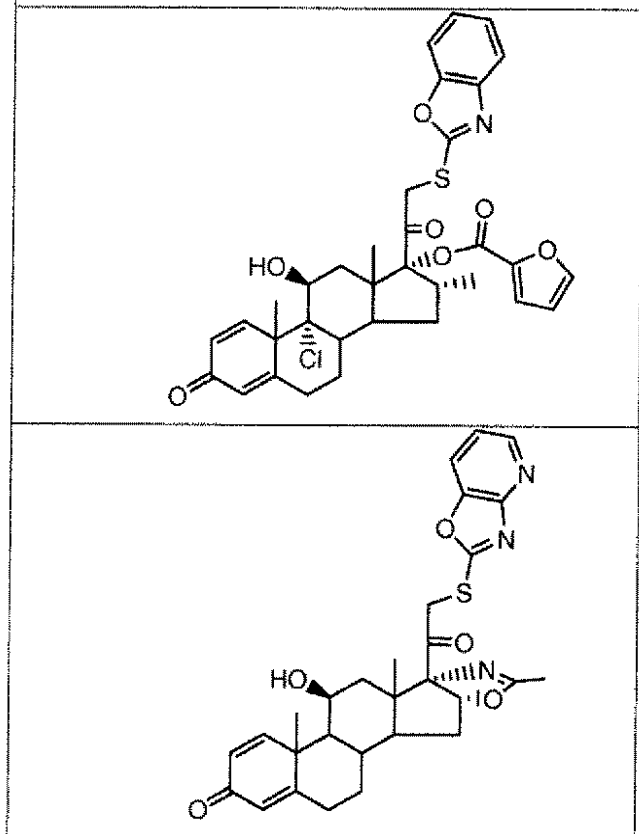


40

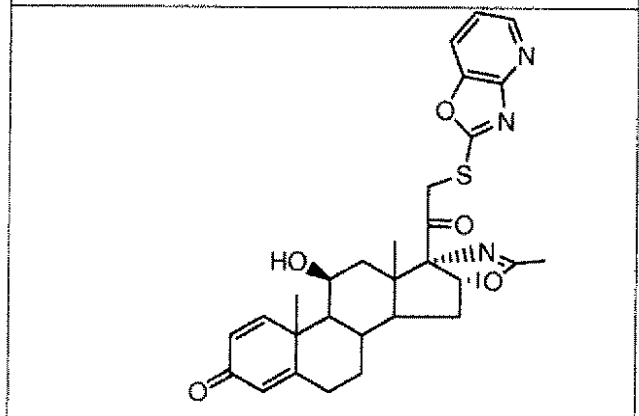
【化 3 7 0】



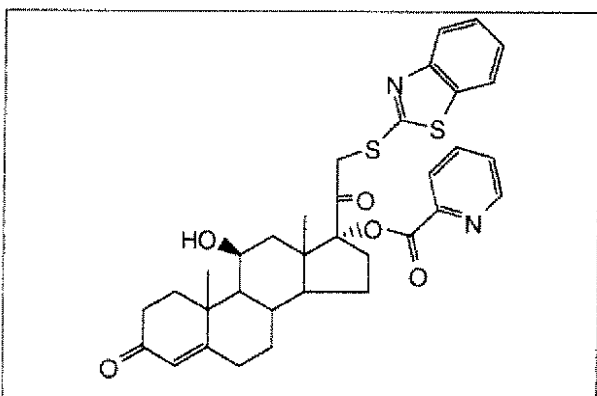
10



20

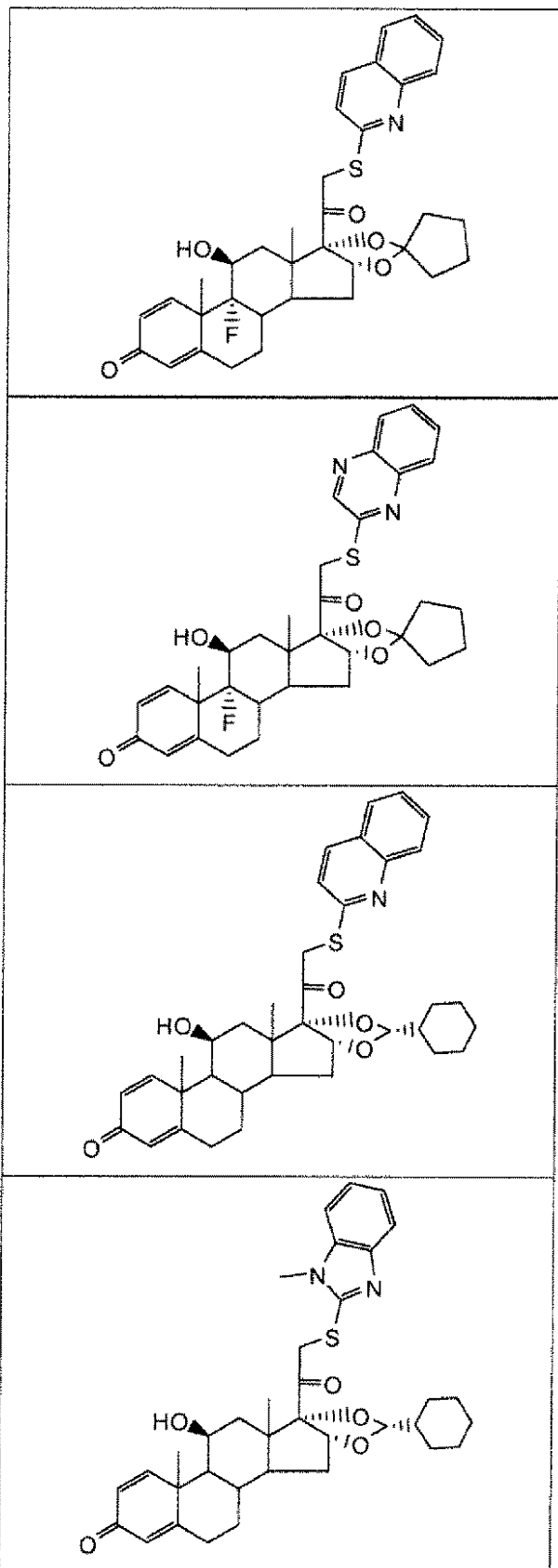


30



40

【化 3 7 1】



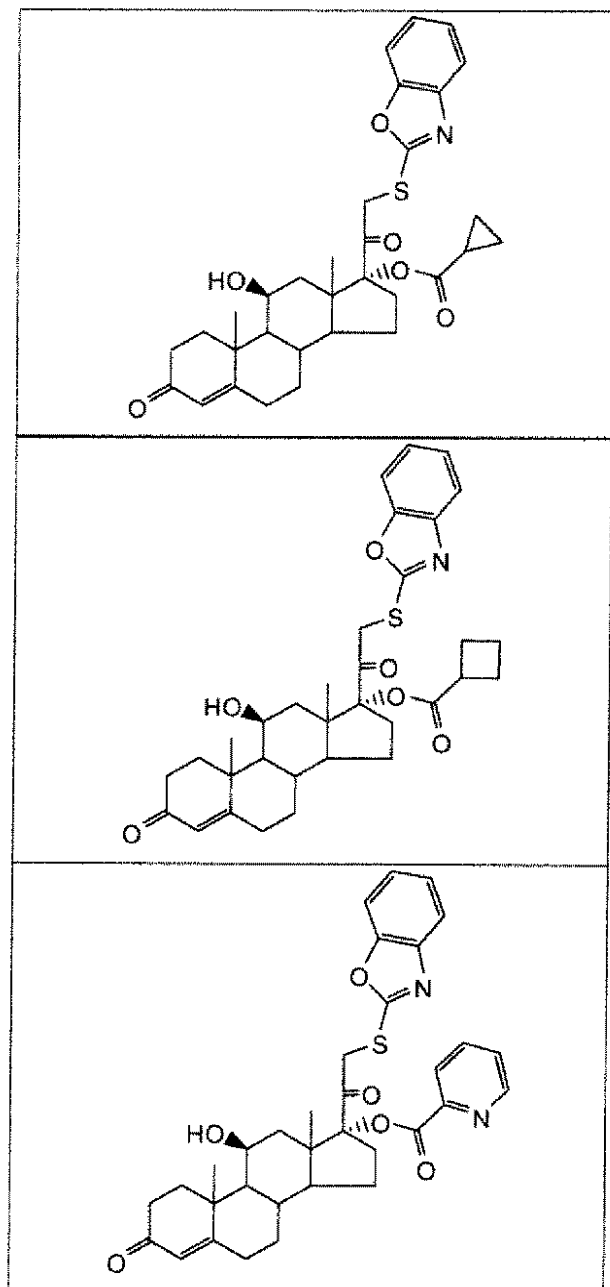
10

20

30

40

【化 3 7 2】

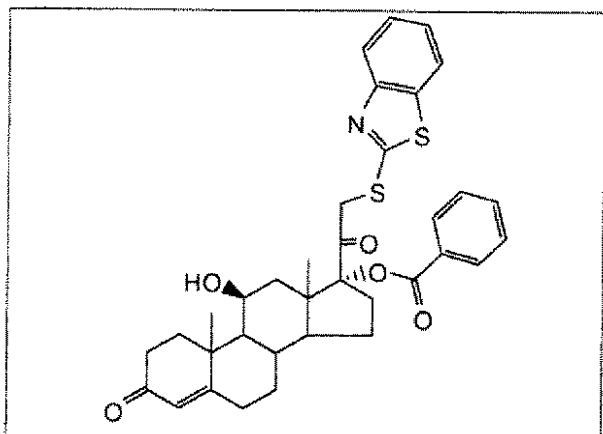


10

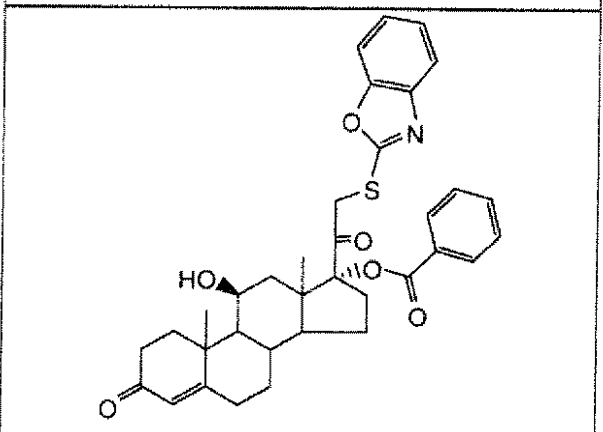
20

30

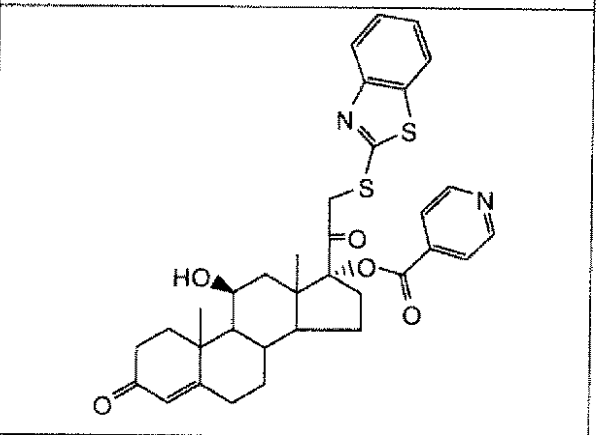
【化 3 7 3】



10

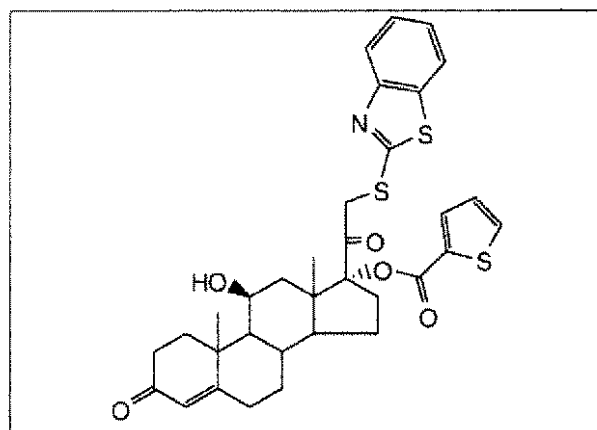


20

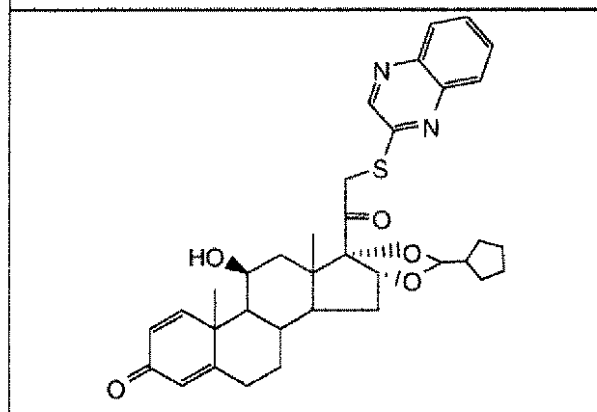


30

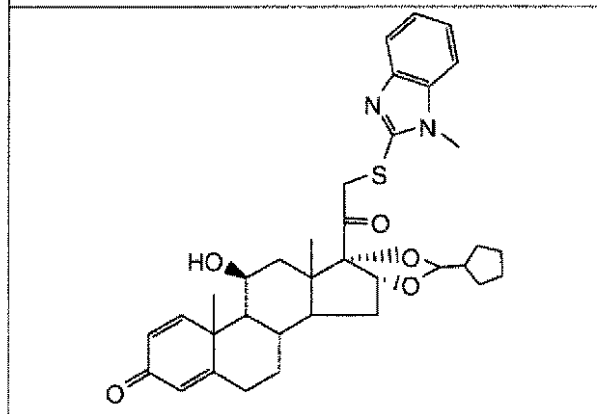
【化 3 7 4】



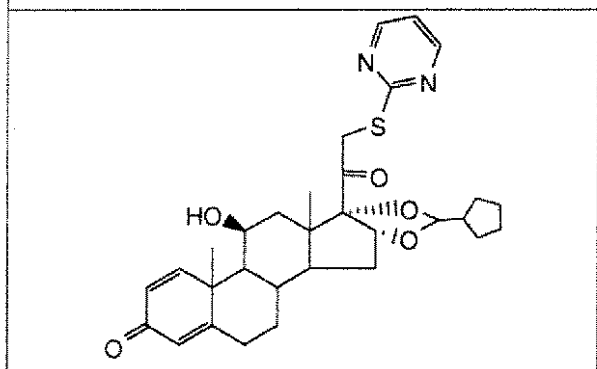
10



20

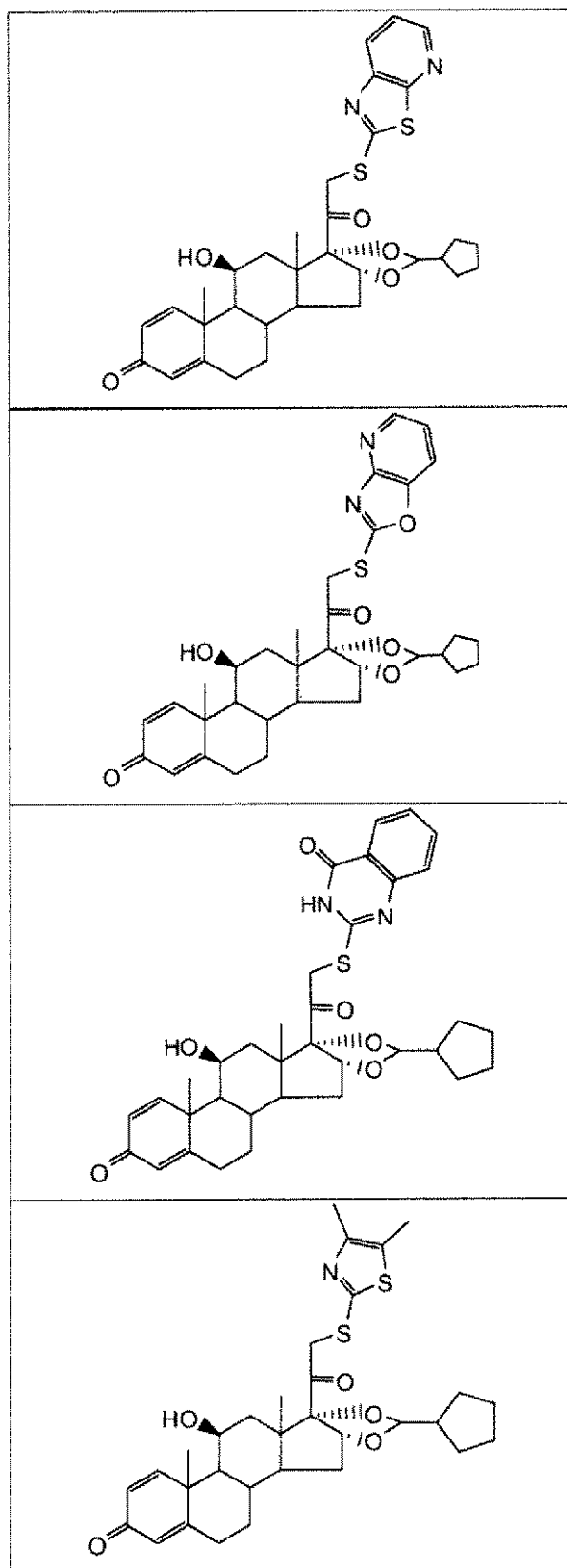


30



40

【化 3 7 5】



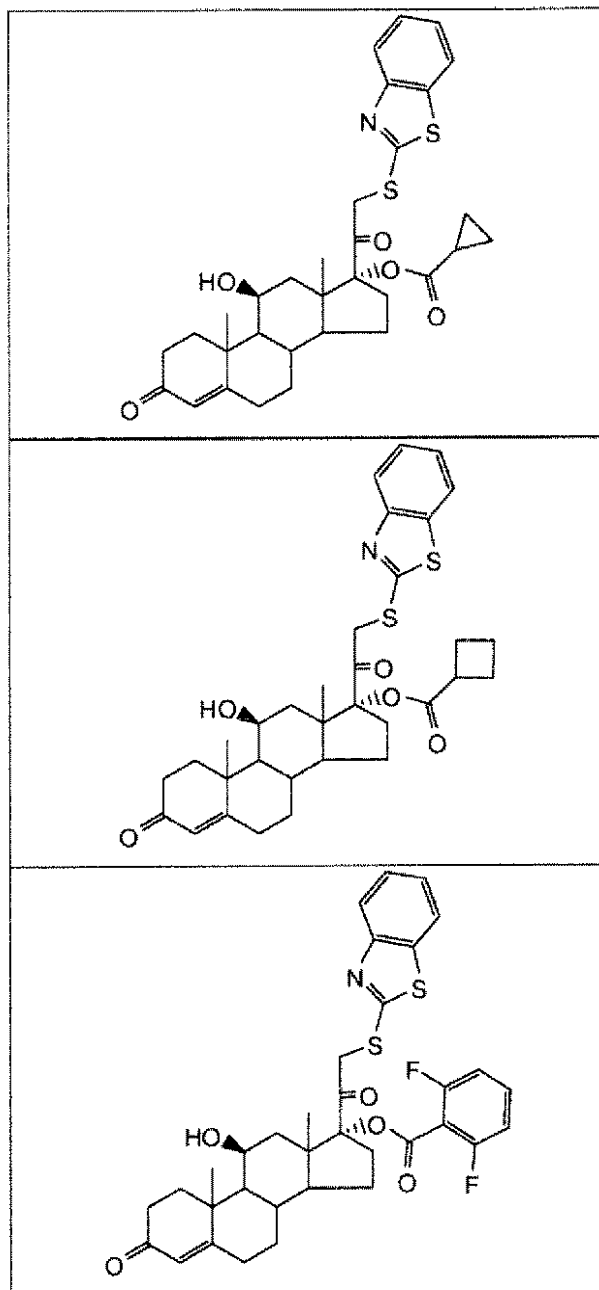
10

20

30

40

【化 3 7 6】

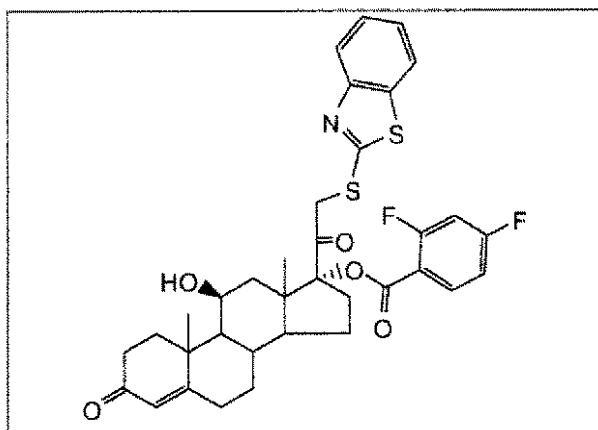


10

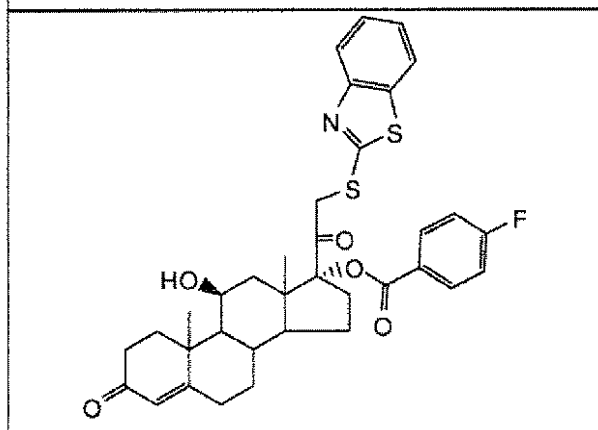
20

30

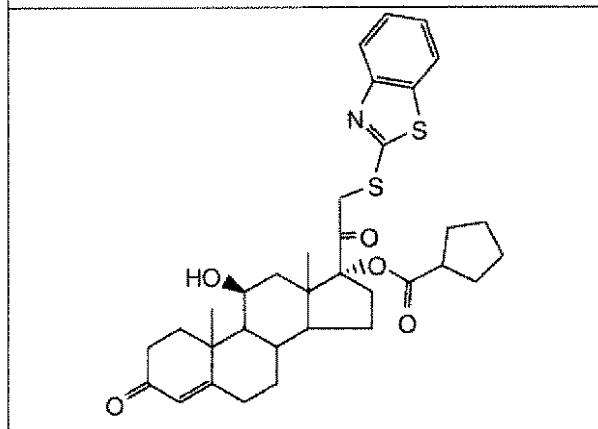
【化 3 7 7】



10

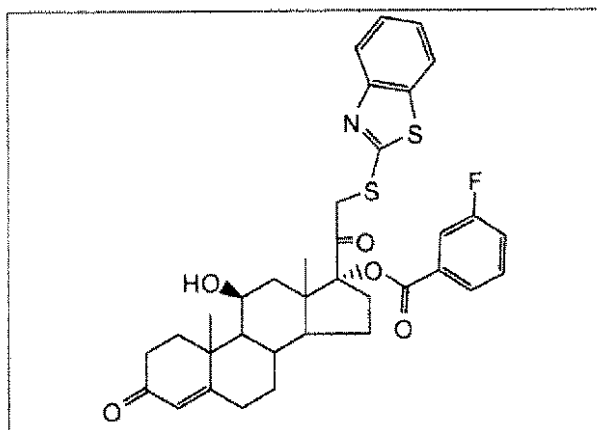


20

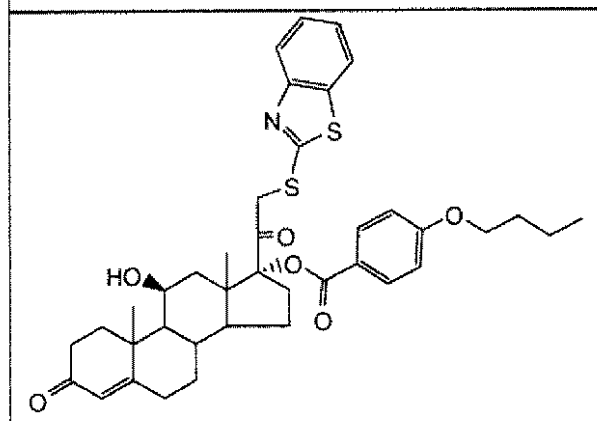


30

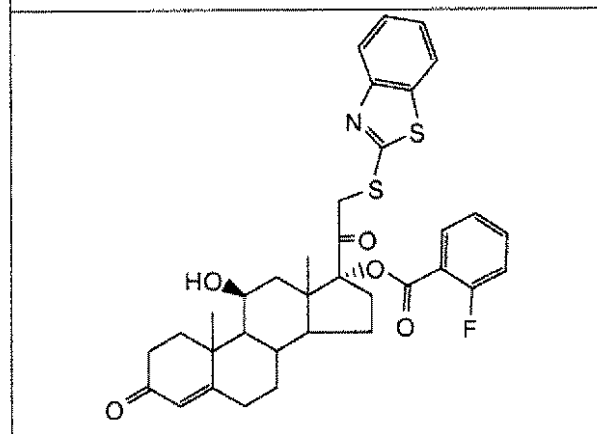
【化 3 7 8】



10

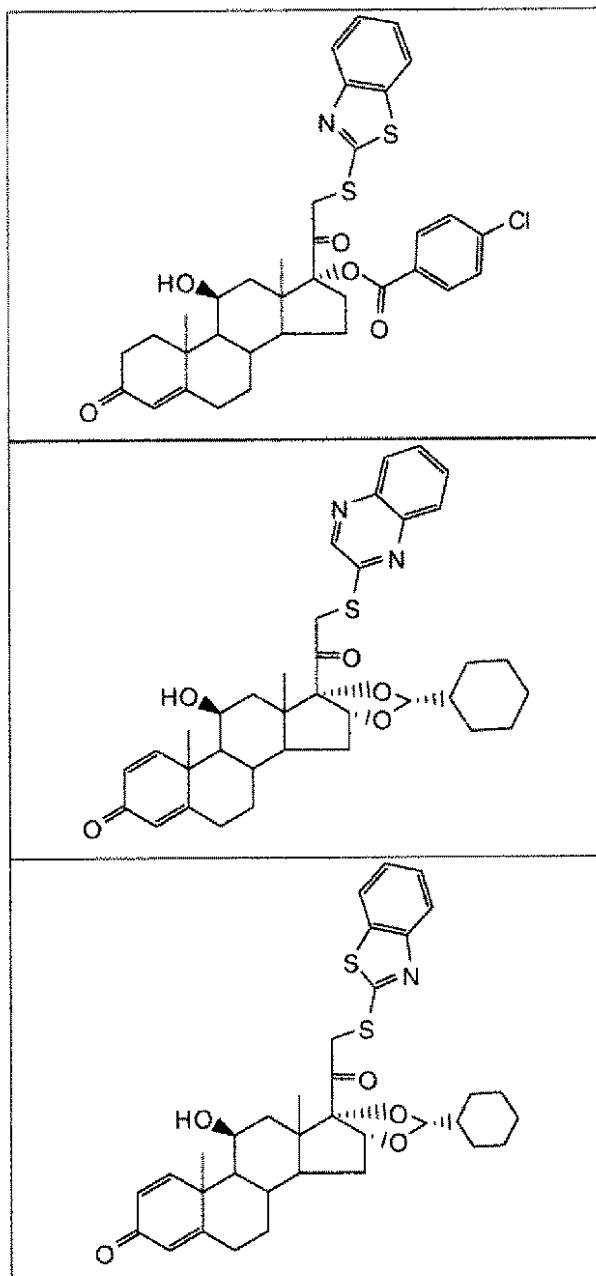


20

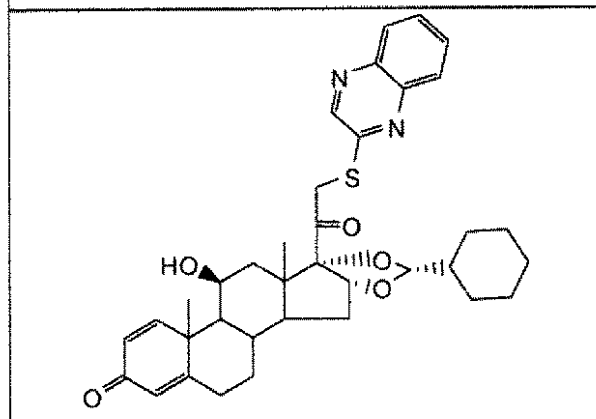


30

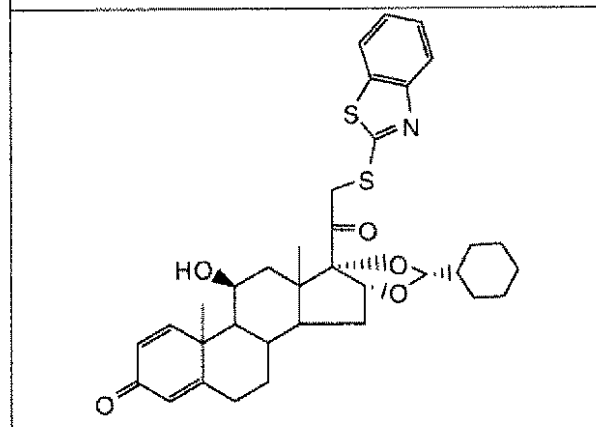
【化 3 7 9】



10

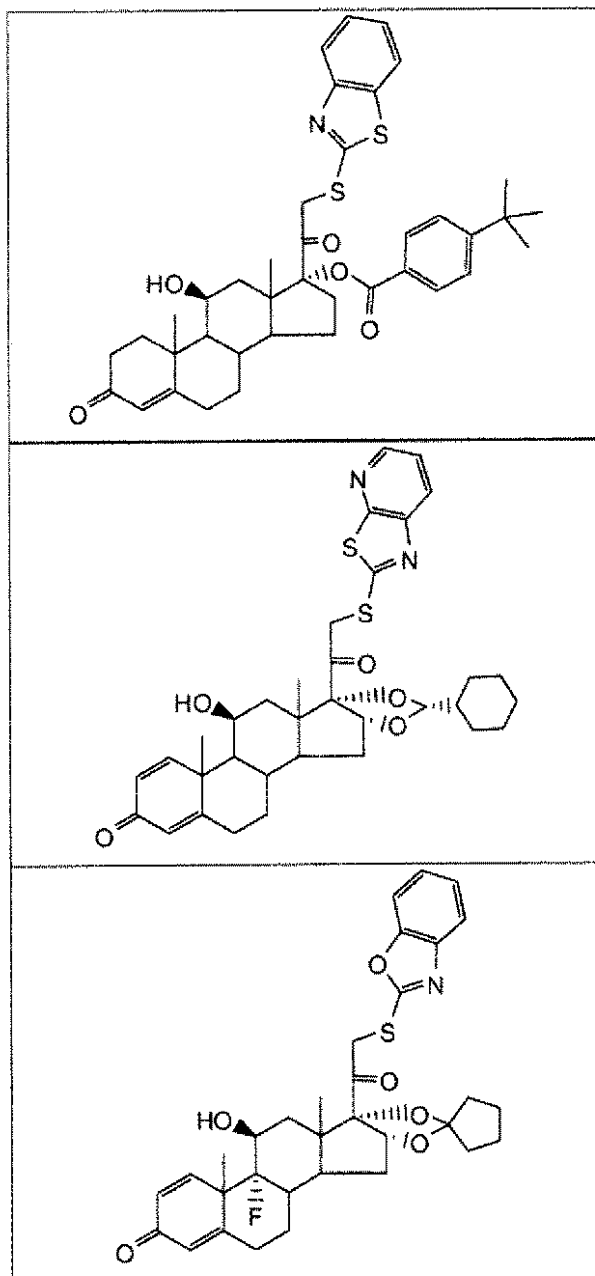


20

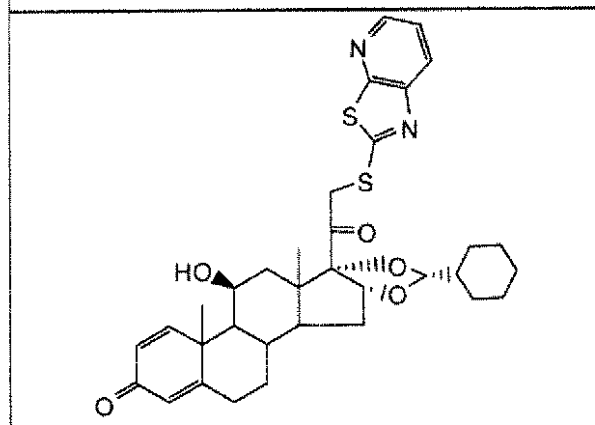


30

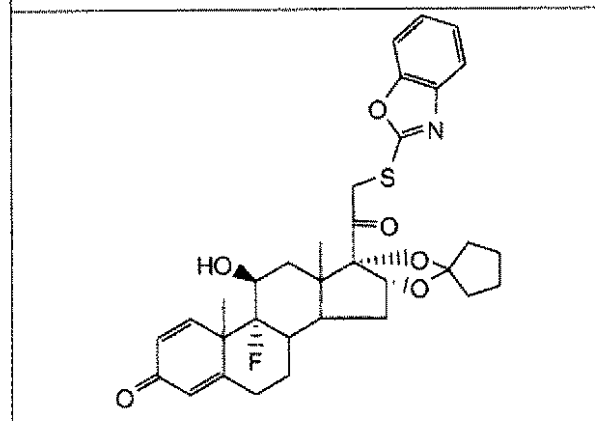
【化 3 8 0】



10

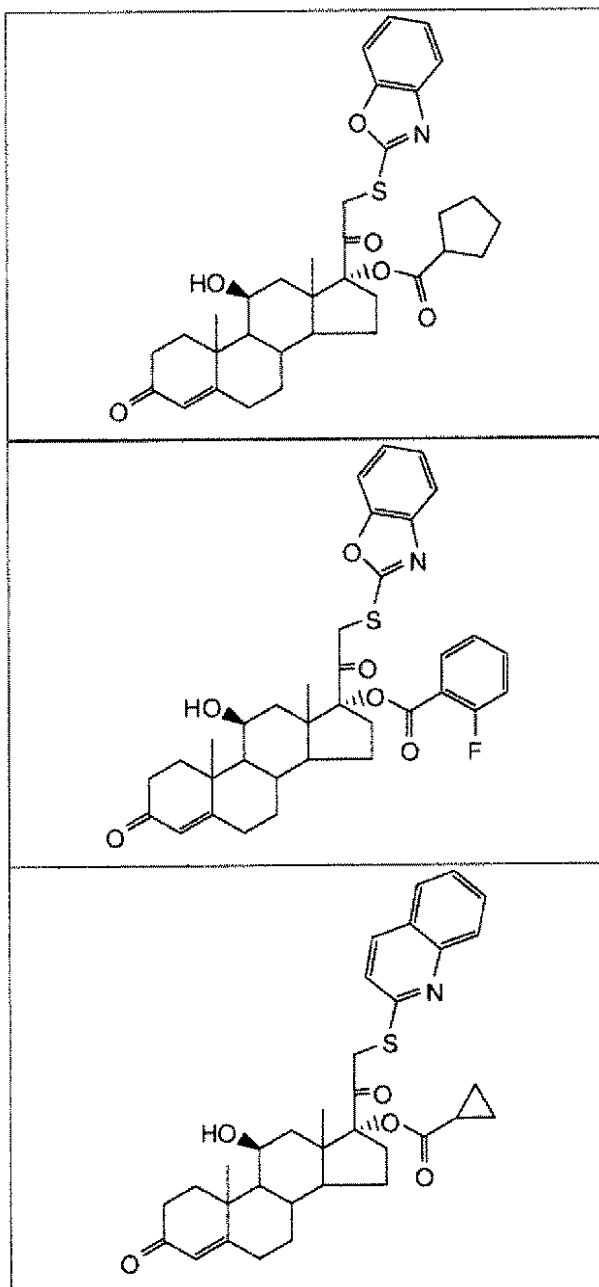


20

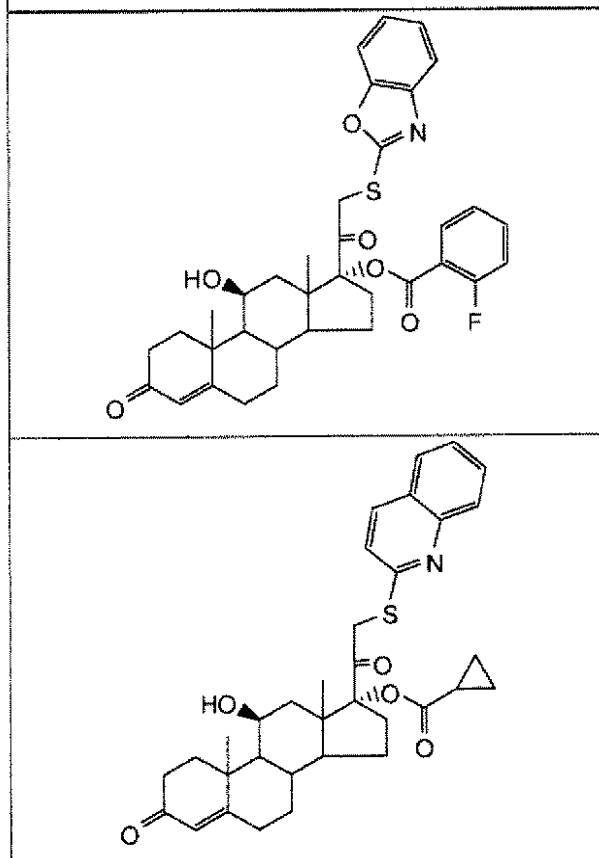


30

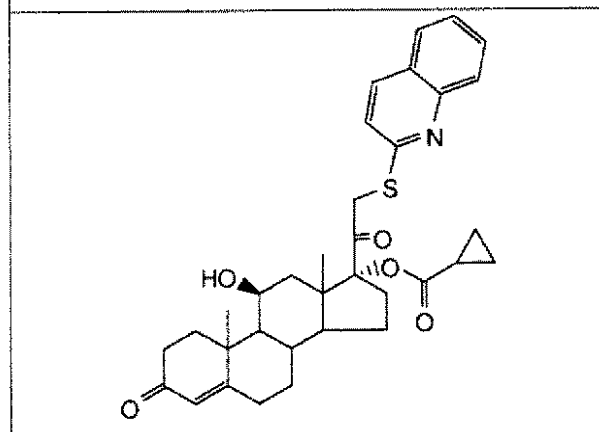
【化 3 8 1】



10

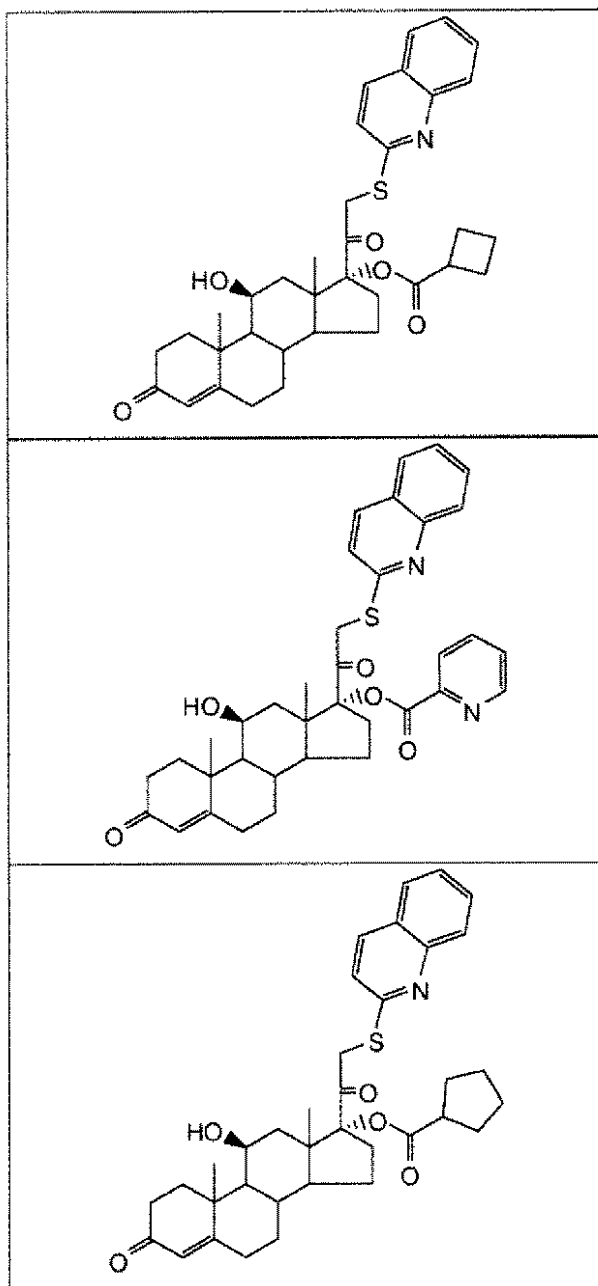


20



30

【化 3 8 2】

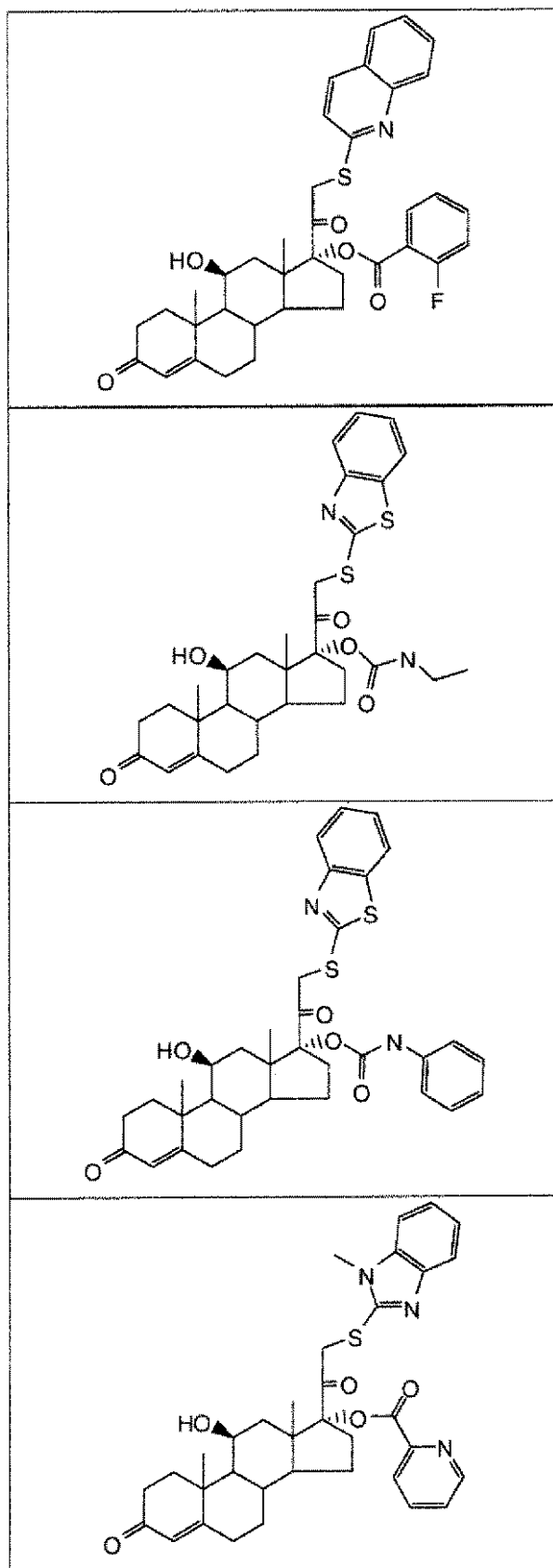


10

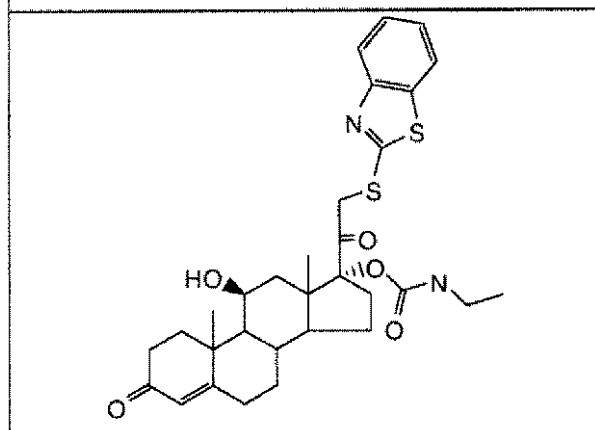
20

30

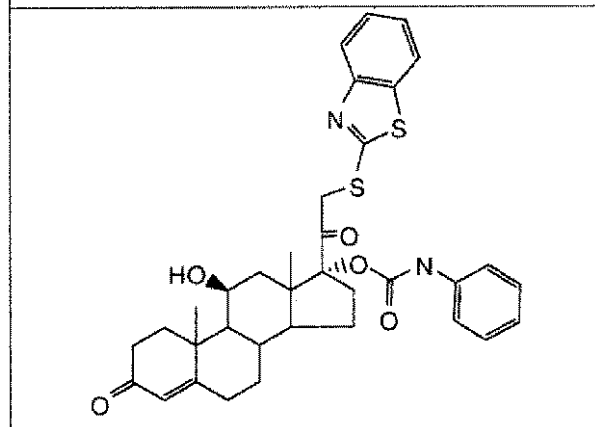
【化 3 8 3】



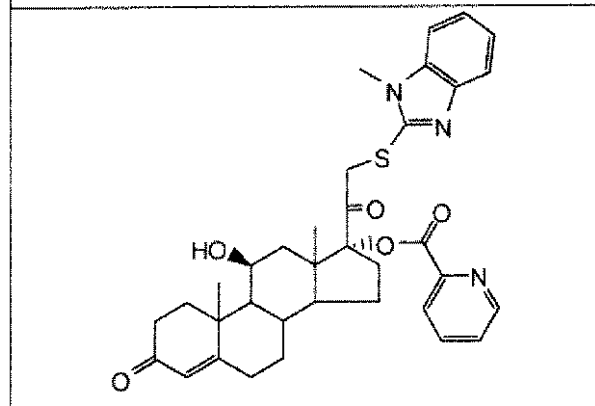
10



20

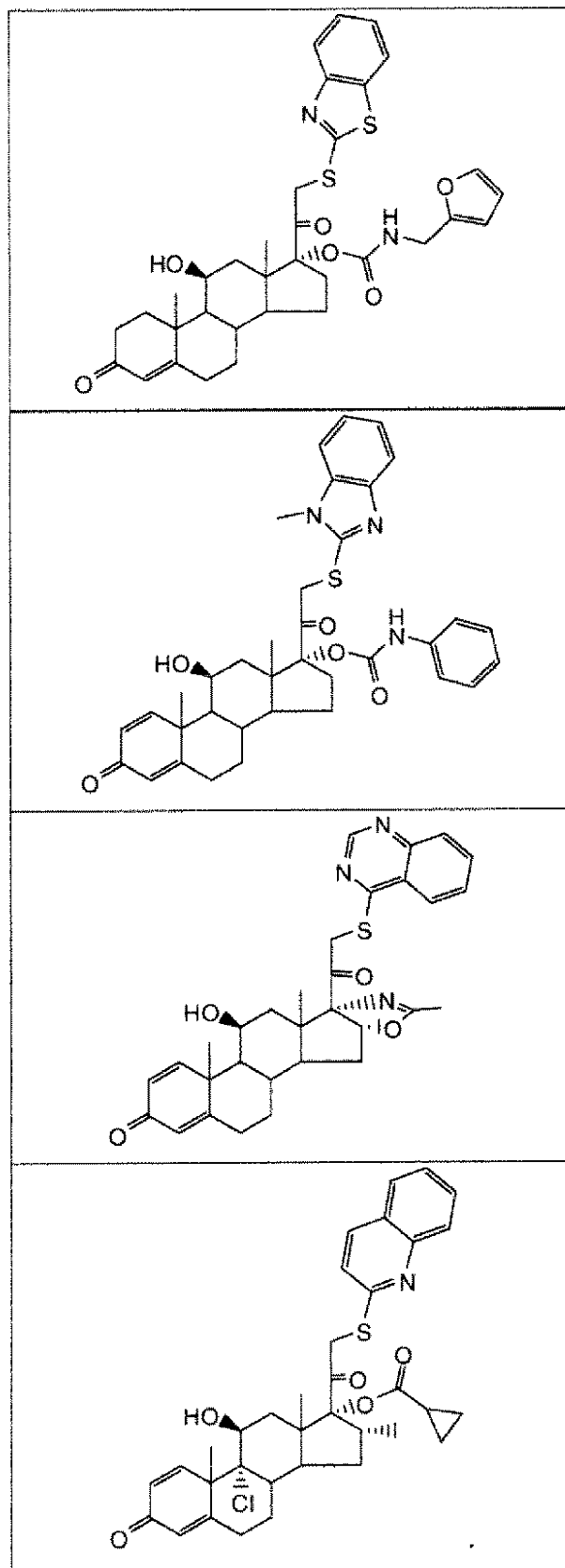


30



40

【化 3 8 4】



10

20

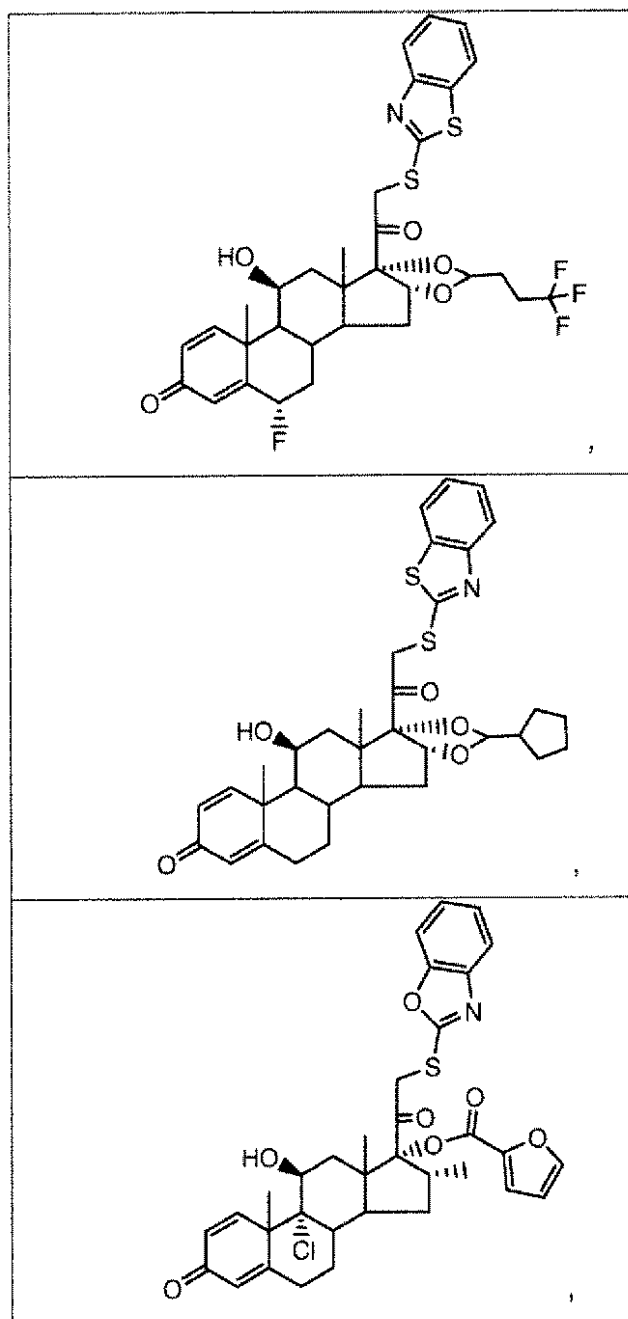
30

40

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 3 5】

【化 3 8 5】

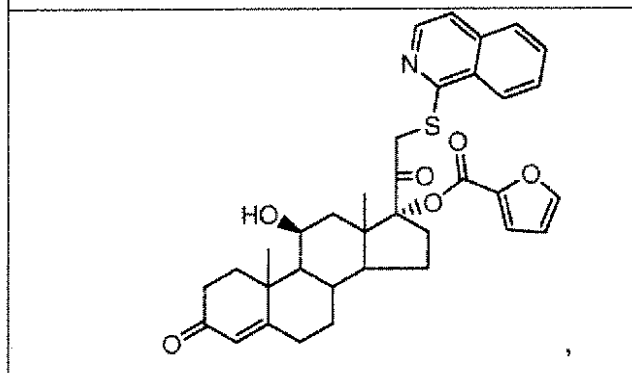
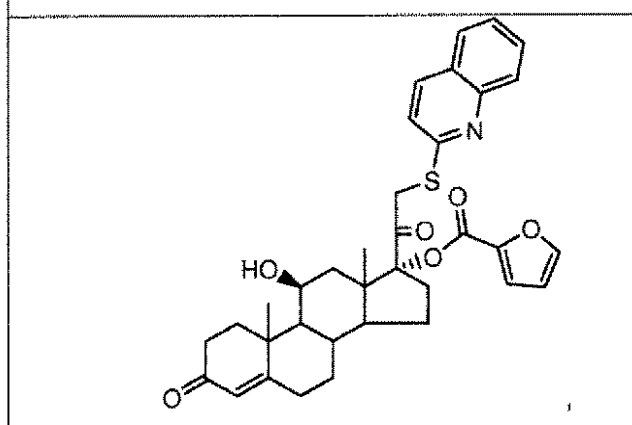
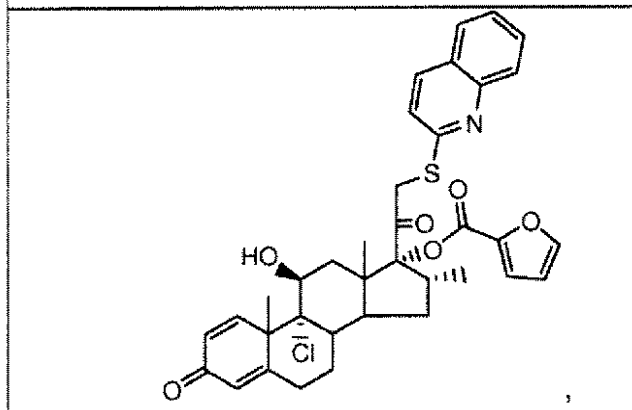
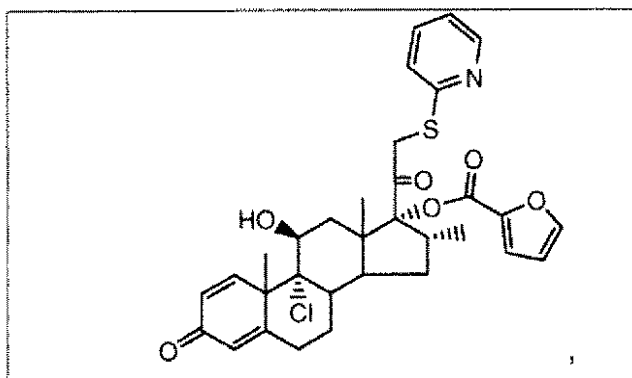


10

20

30

10

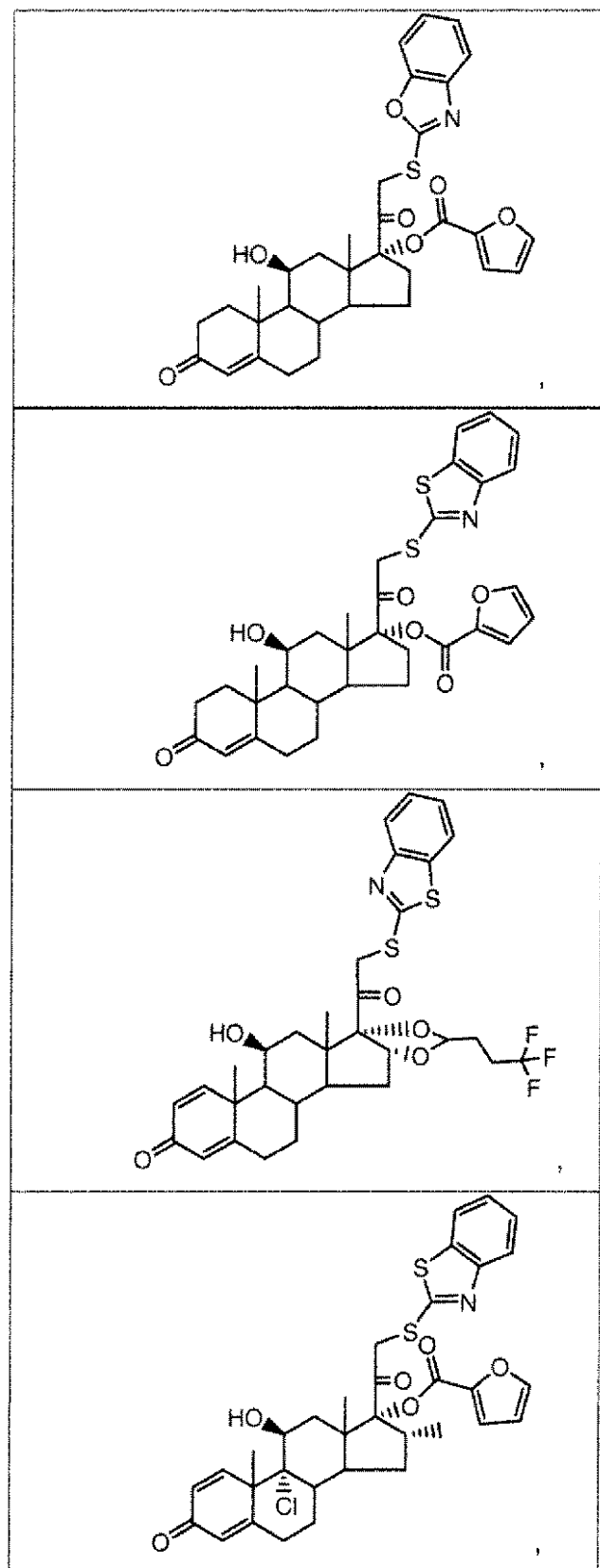


20

30

40

【化 3 8 7】



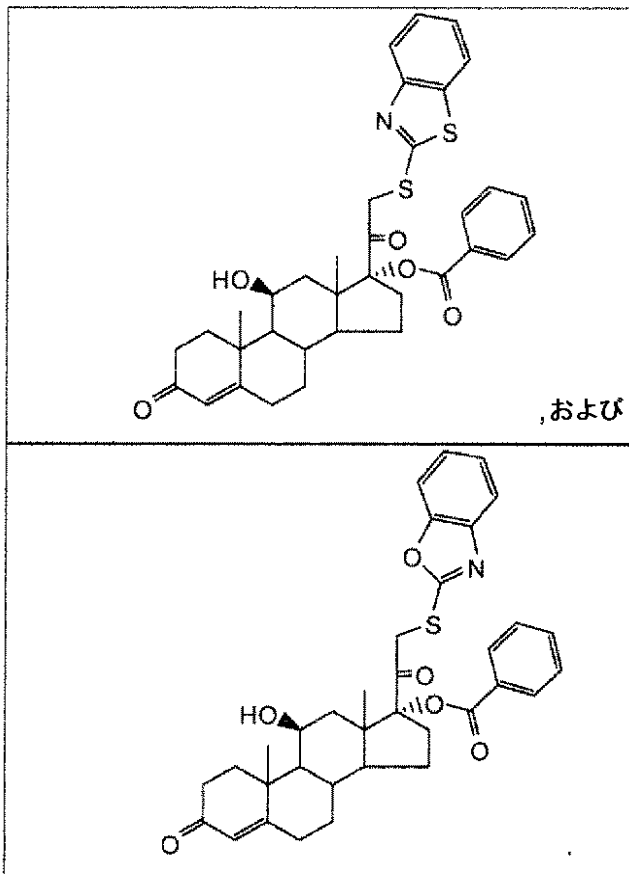
10

20

30

40

【化 3 8 8】



10

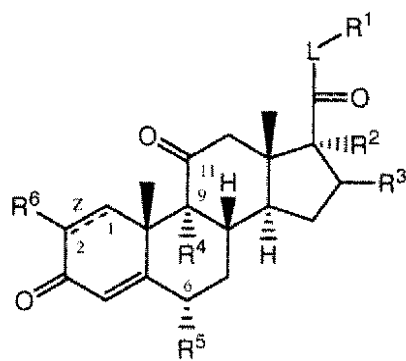
20

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 3 6】

一般式：

【化 3 8 9】



30

40

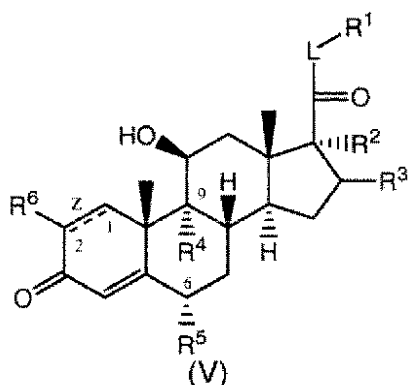
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体

〔式中、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびzは、互いに独立に選択され、請求項 2 3 に定義されている通りである〕。

【請求項 3 7】

式 (V)：

【化 3 9 0】



10

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

[式中、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、5員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

20

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

30

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

40

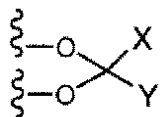
R^1 の前記ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

50

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2 :

【化 3 9 1】



2

の部分形成し、

X および Y は、水素、アルキルおよびアリールからそれぞれ独立に選択され、

10

X および Y の前記アルキルおよび前記アリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されており；

R^4 は、 H およびハロゲンから選択され；

R^5 は、 H 、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、 z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、 H およびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

20

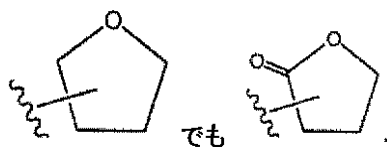
2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキルおよび $-C(O)R^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されたアルキルから選択され、

但し、 R^1 は、

【化 3 9 2】



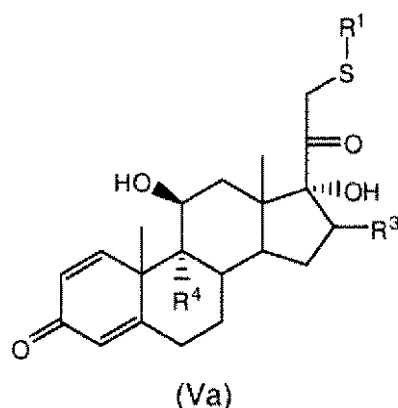
30

でもない】。

【請求項 3 8】

式 (Va) に示される一般構造を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 3 9 3】



40

50

[式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、互いに独立に選択され、

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合6員ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

R^3 は、水素またはメチルから選択され；

R^4 は水素である]。

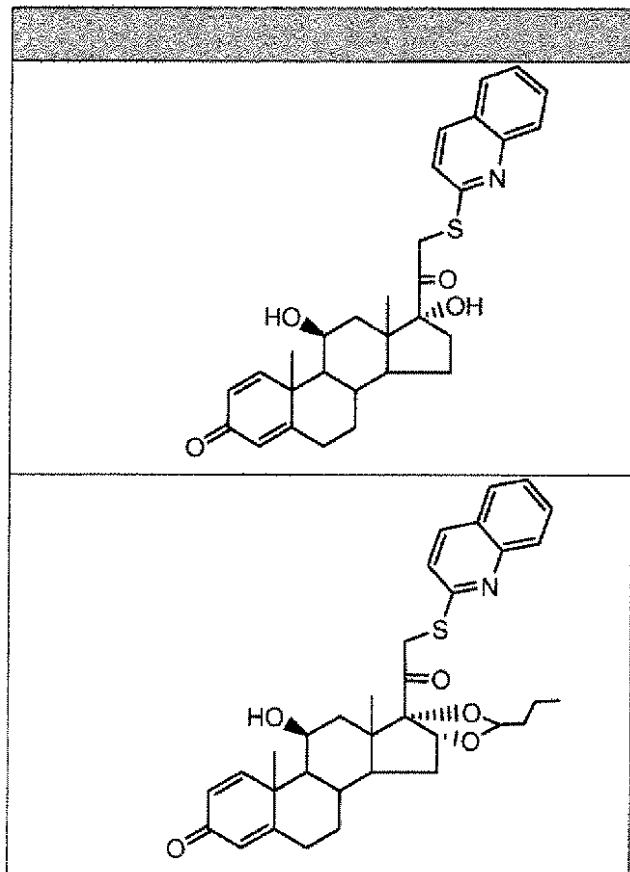
【請求項39】

10

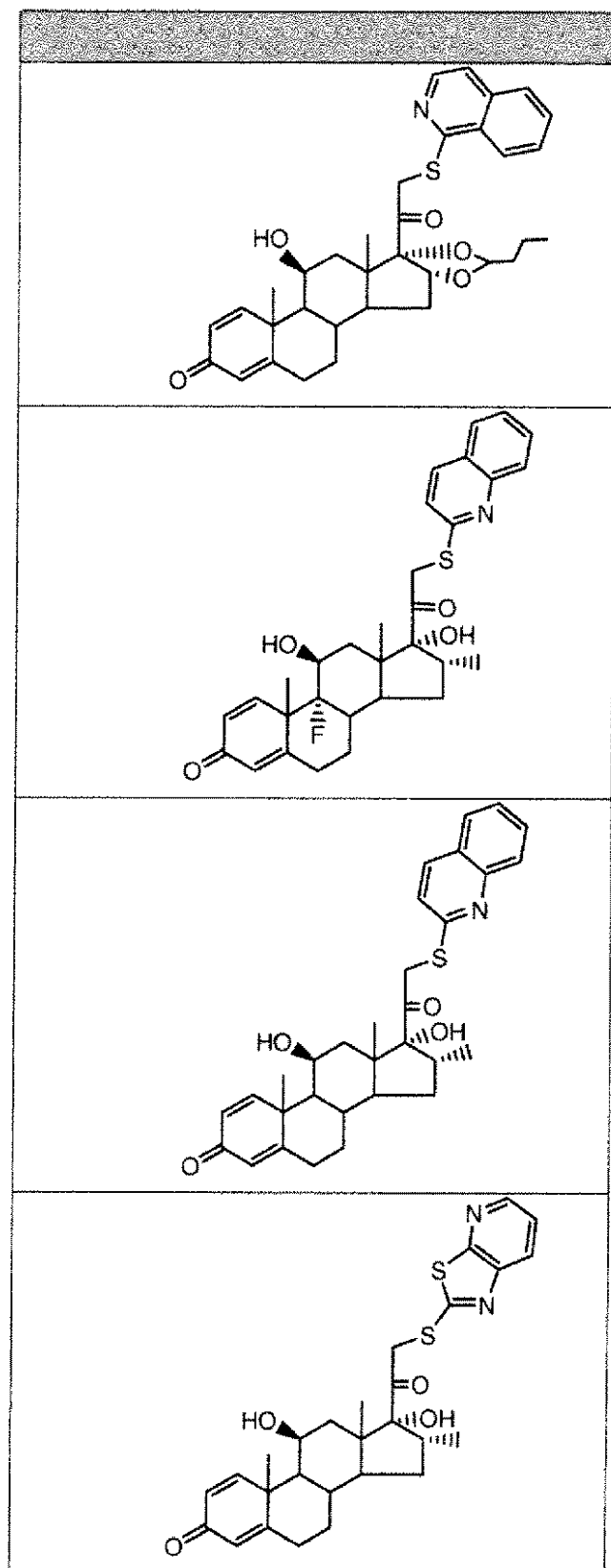
【化394】

20

30



【化 3 9 5】



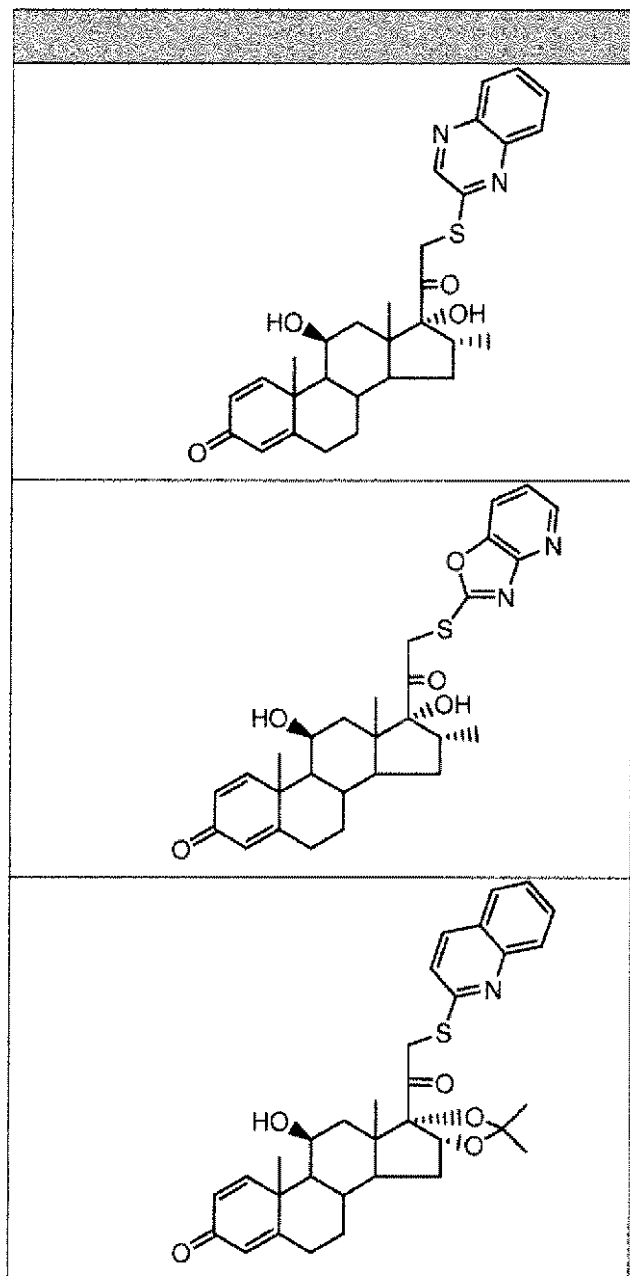
10

20

30

40

【化 3 9 6】

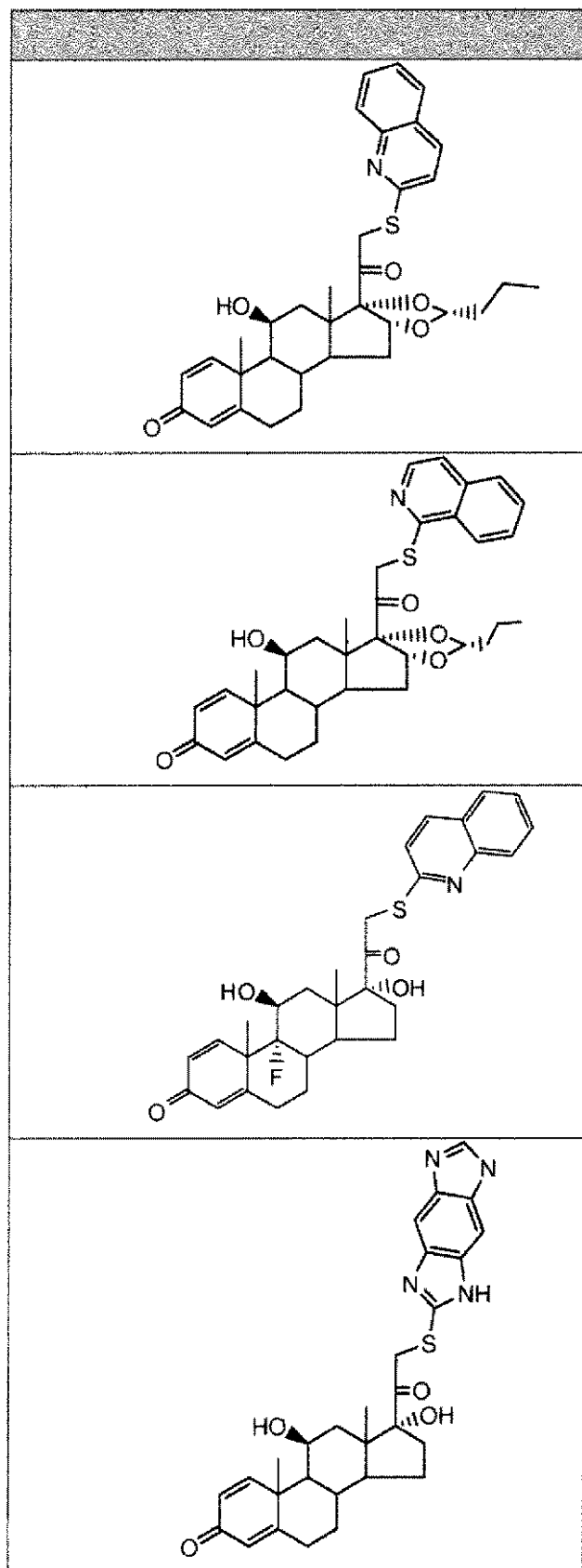


10

20

30

【化 3 9 7】



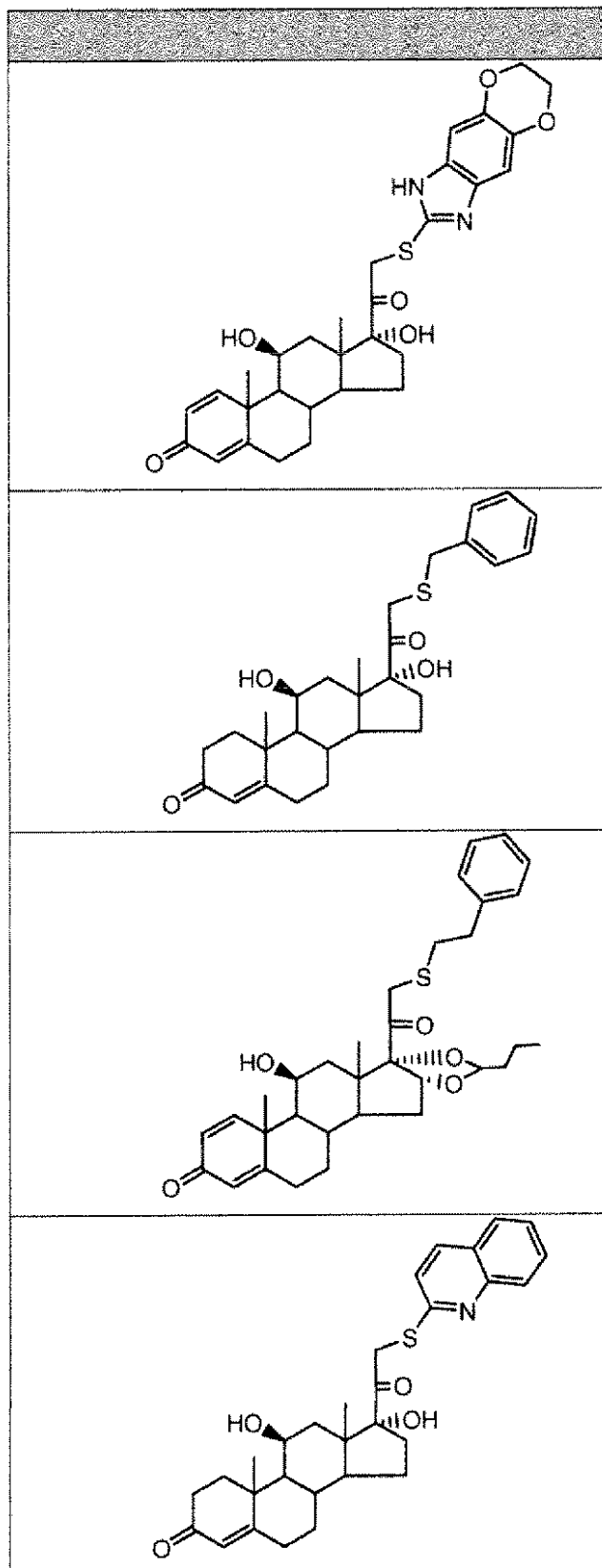
10

20

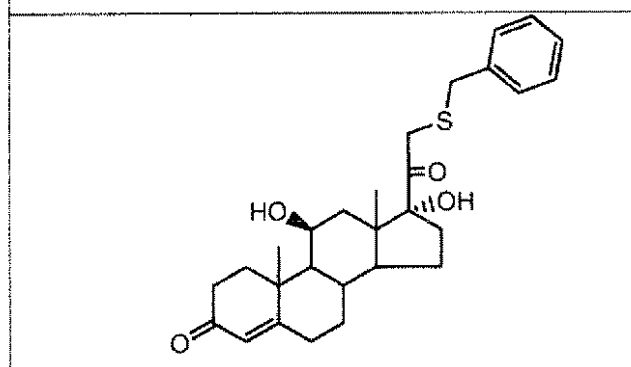
30

40

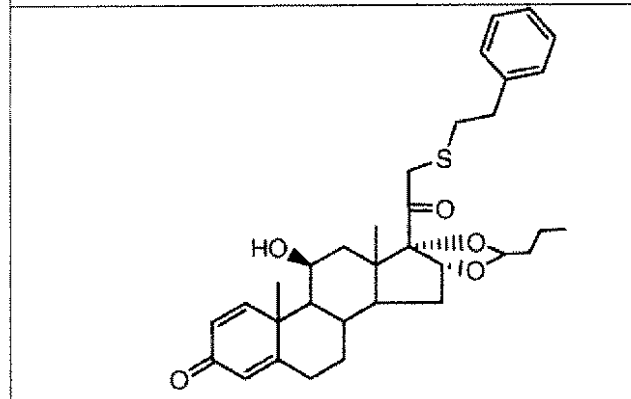
【化 3 9 8】



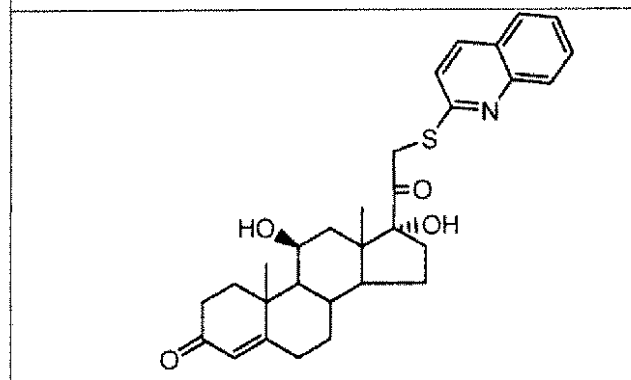
10



20

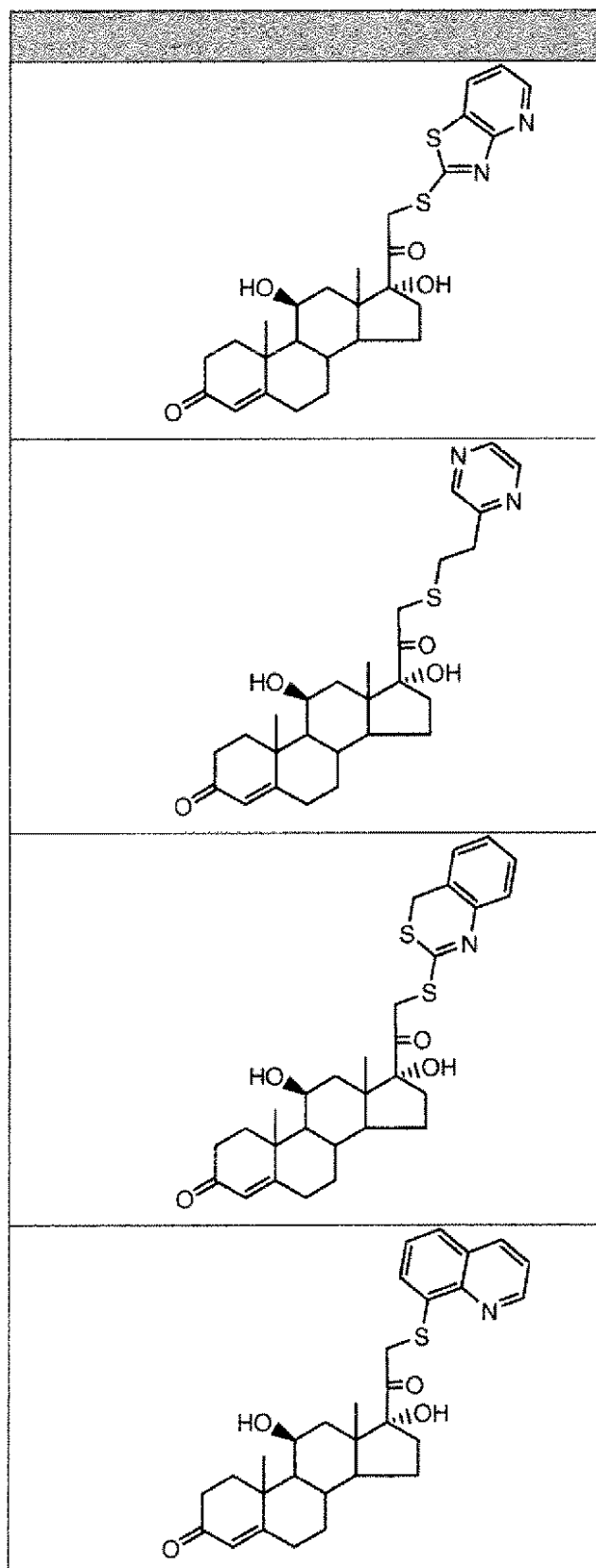


30

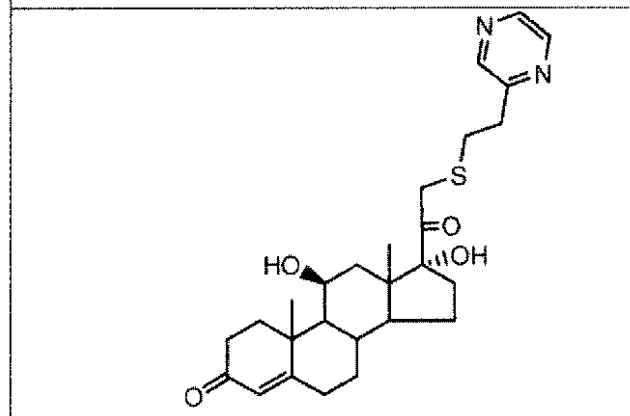


40

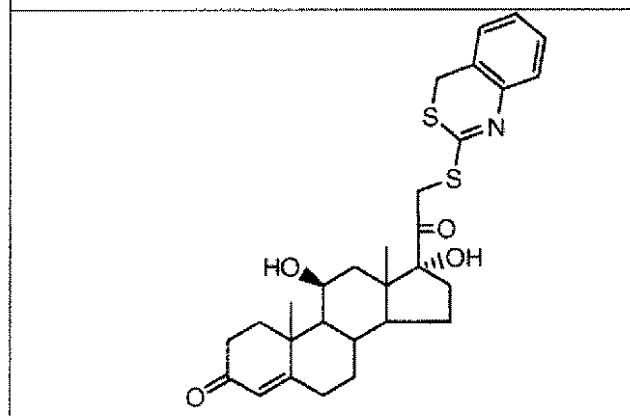
【化 3 9 9】



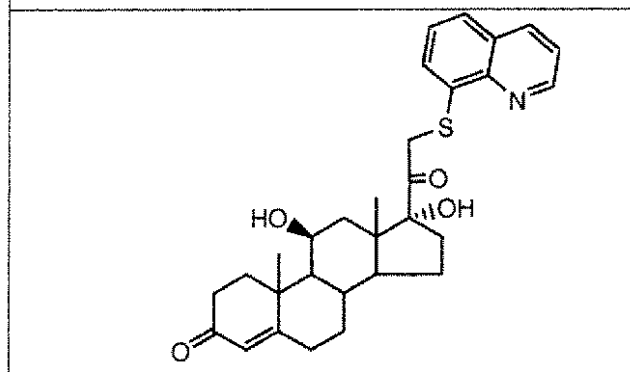
10



20

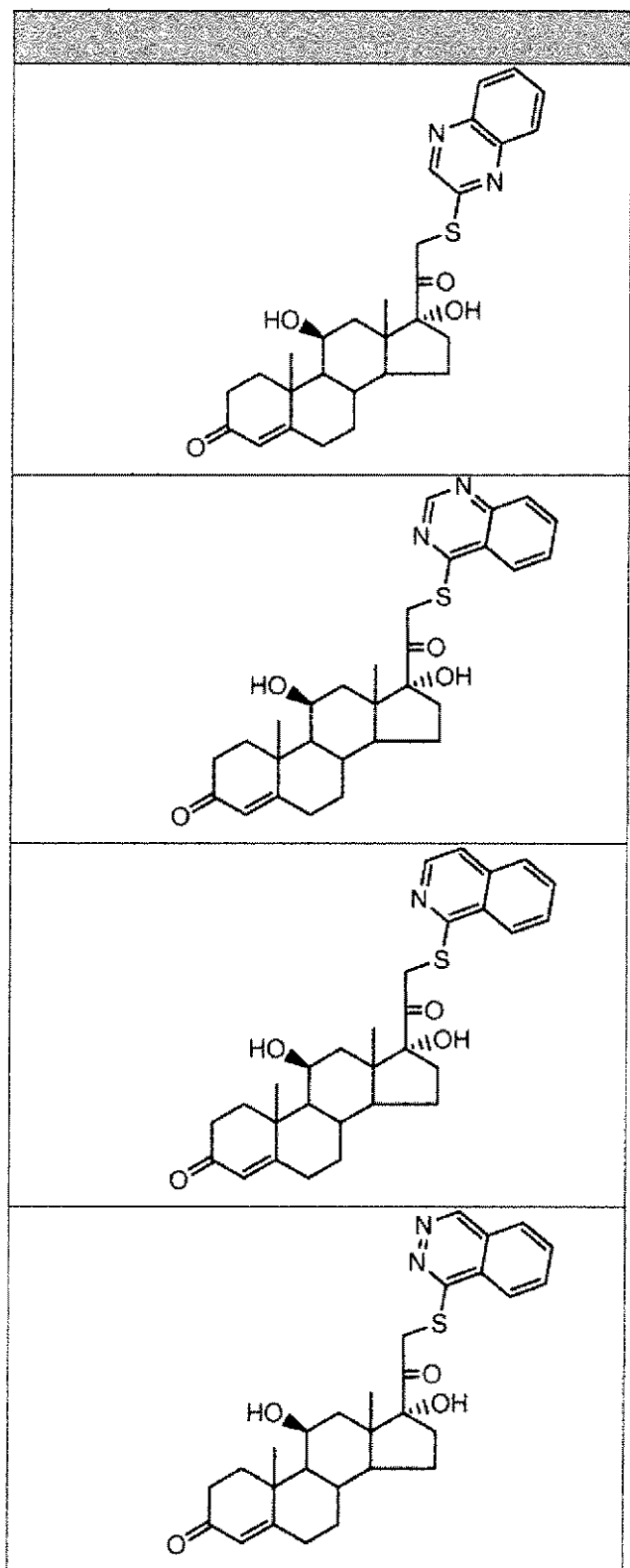


30

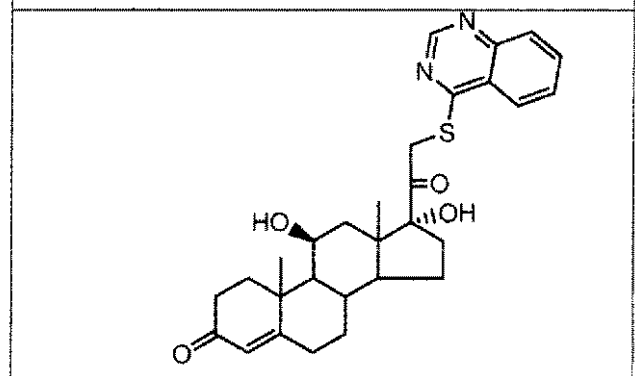


40

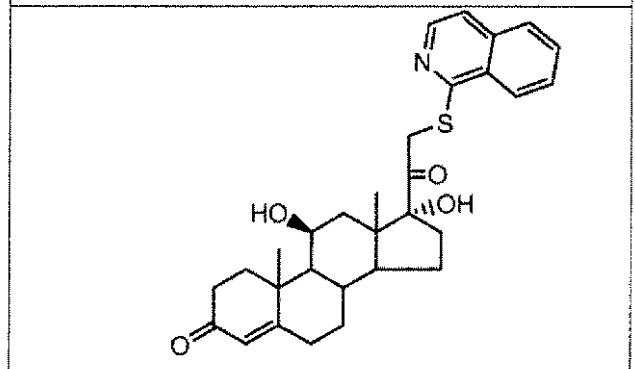
【化 4 0 0】



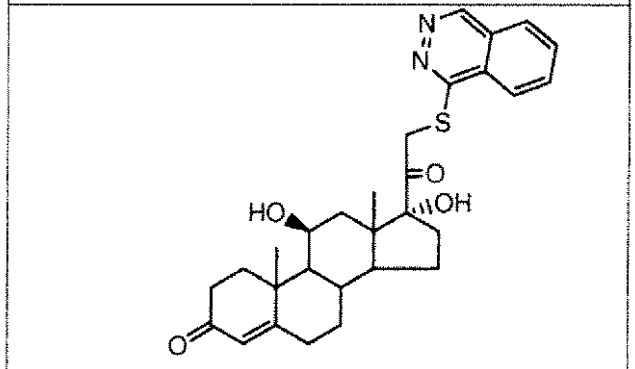
10



20

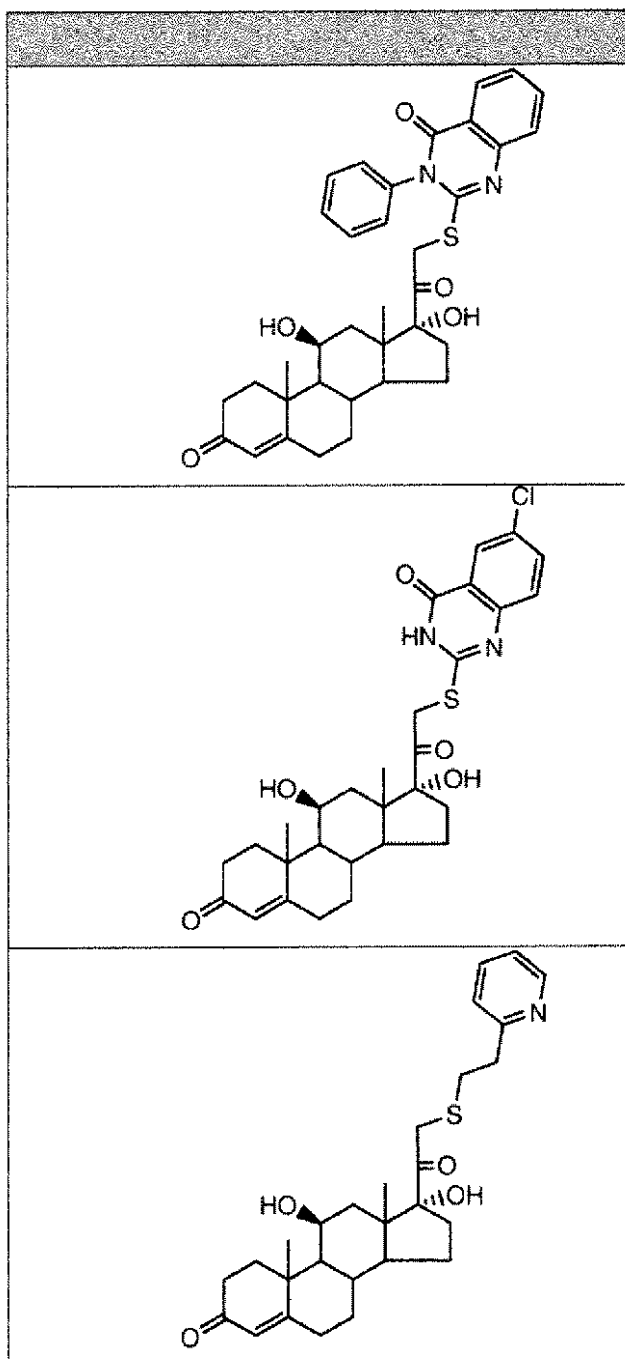


30

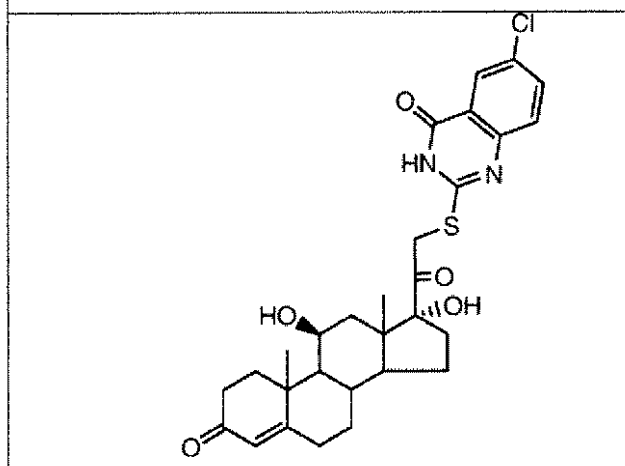


40

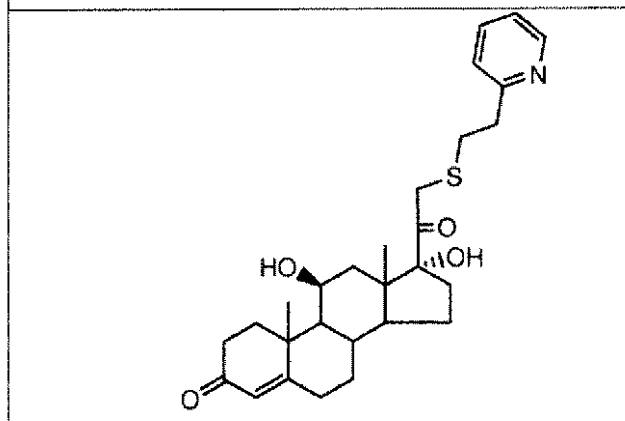
【化 4 0 1】



10

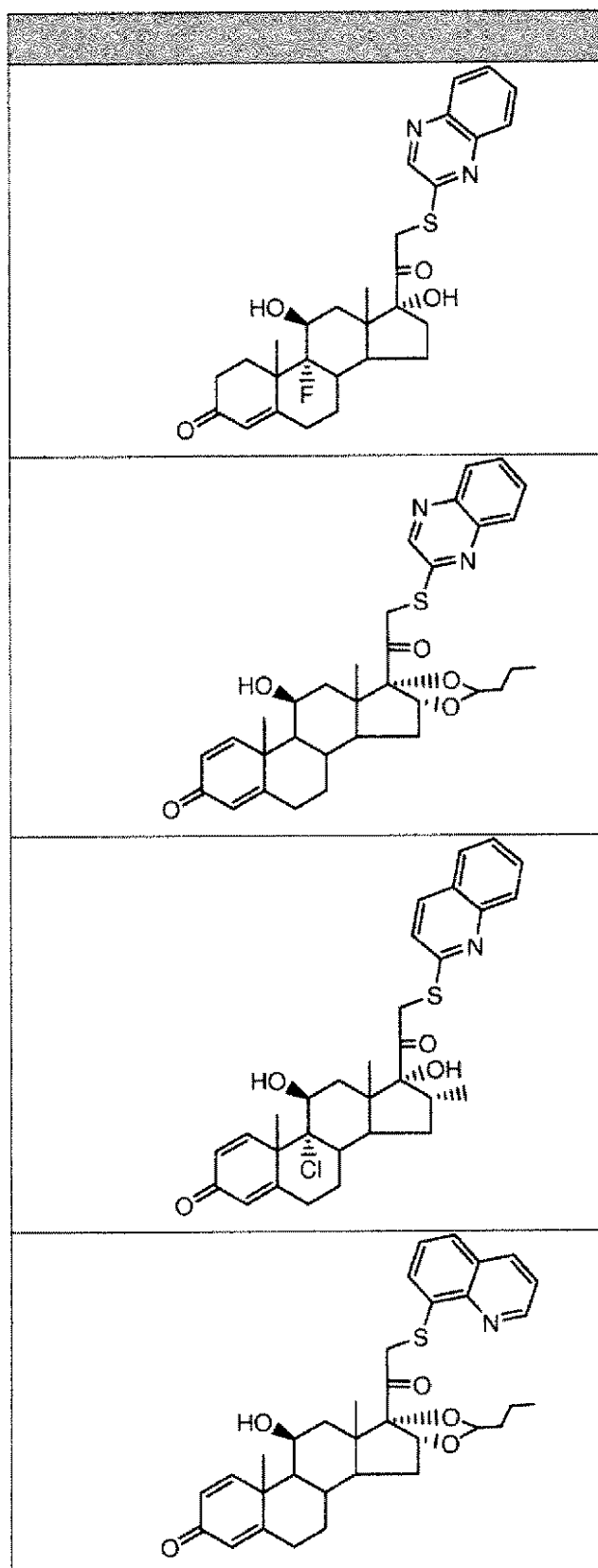


20



30

【化 4 0 2】



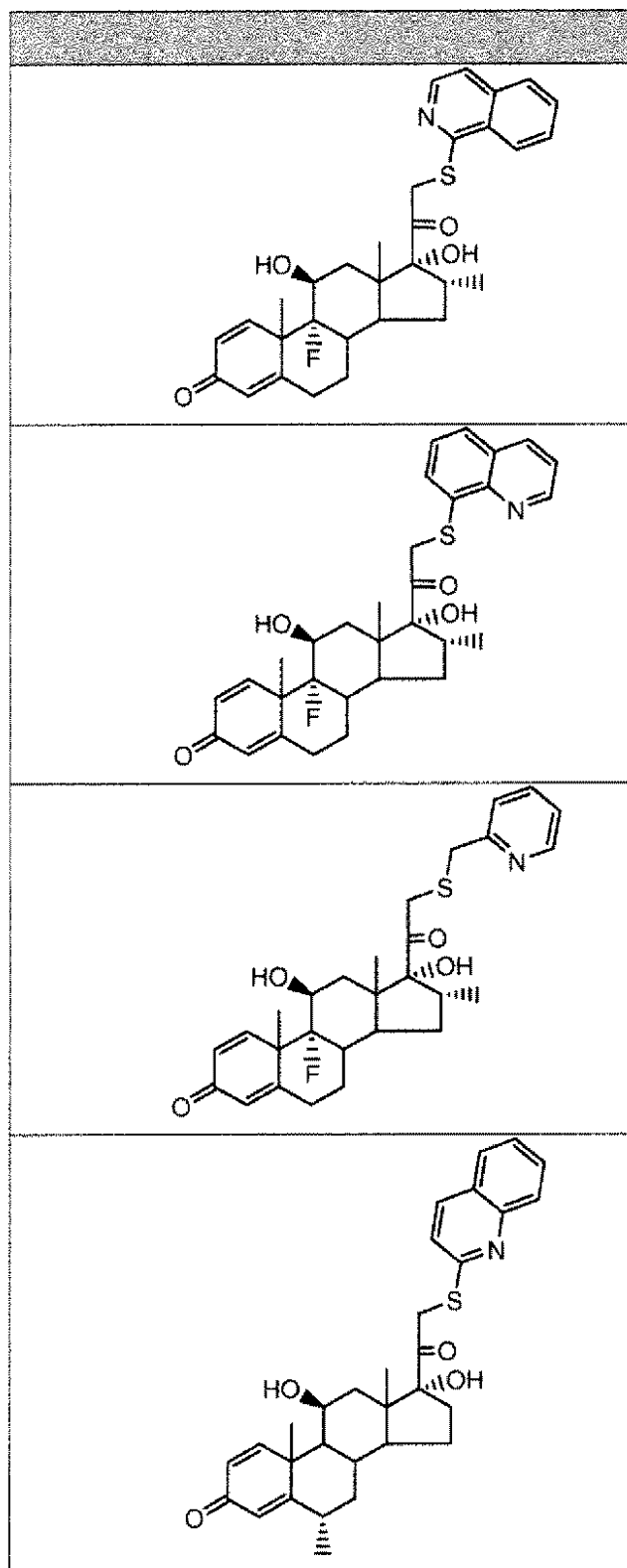
10

20

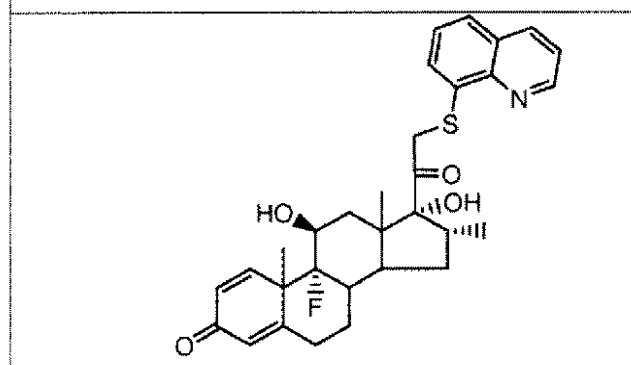
30

40

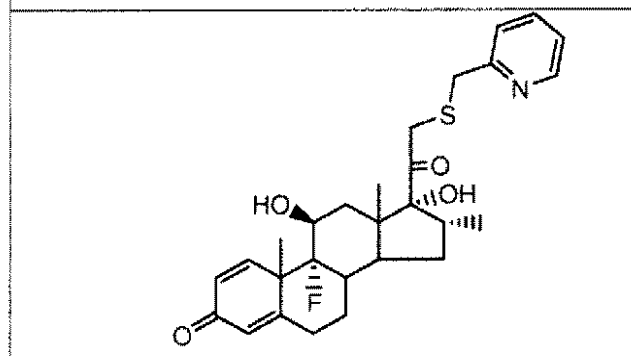
【化 4 0 3】



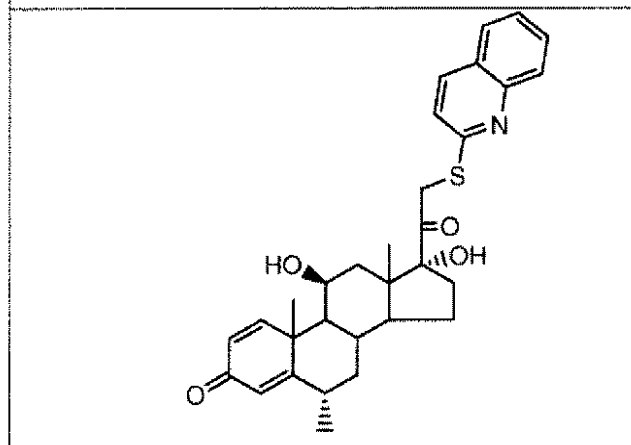
10



20

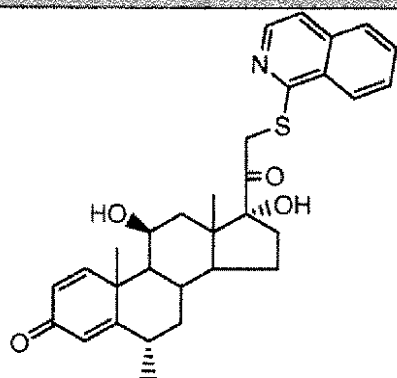


30

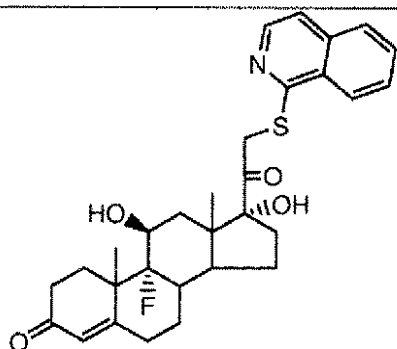


40

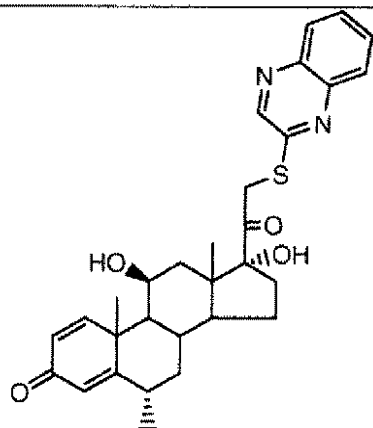
【化 4 0 4】



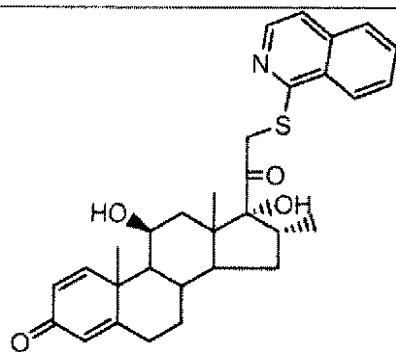
10



20

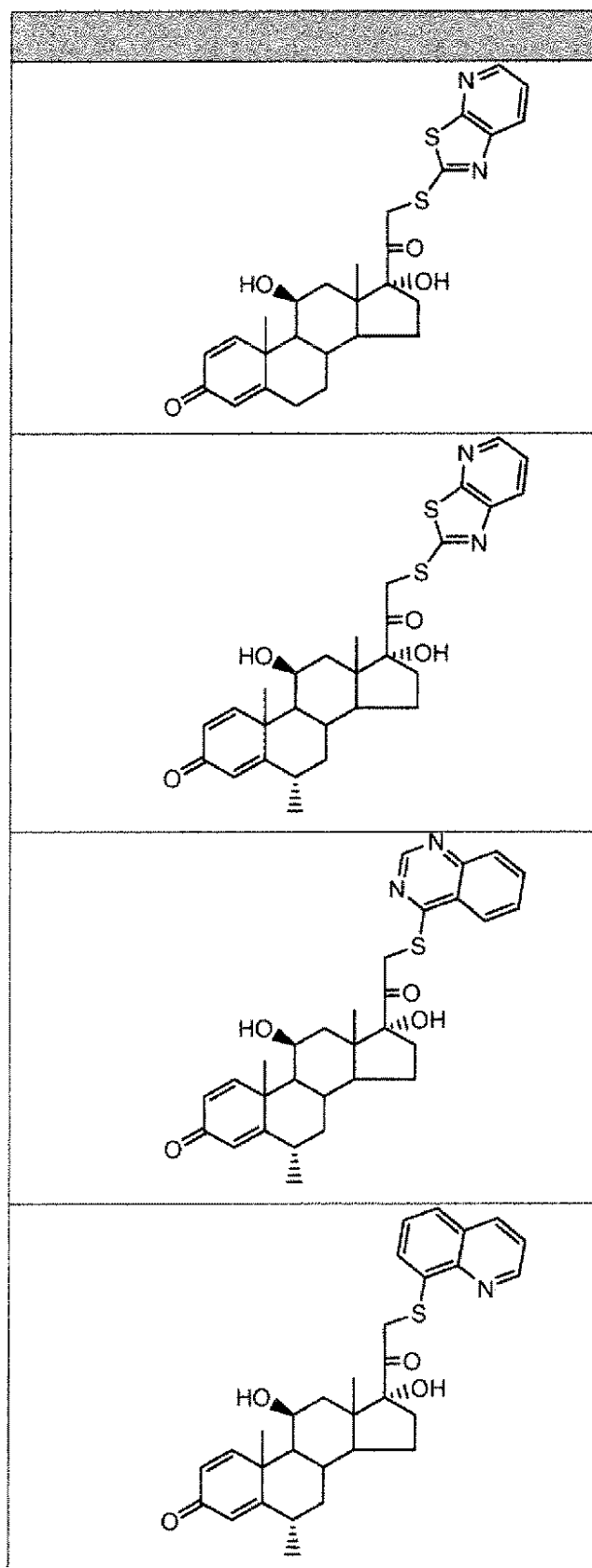


30

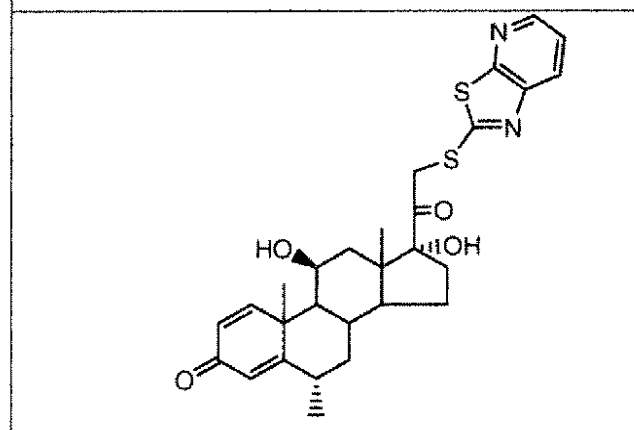


40

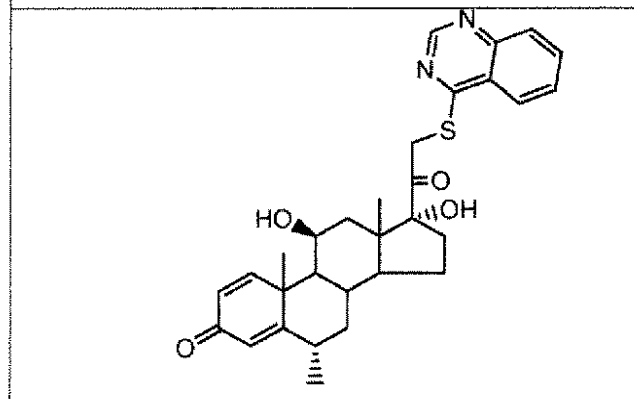
【化 4 0 5】



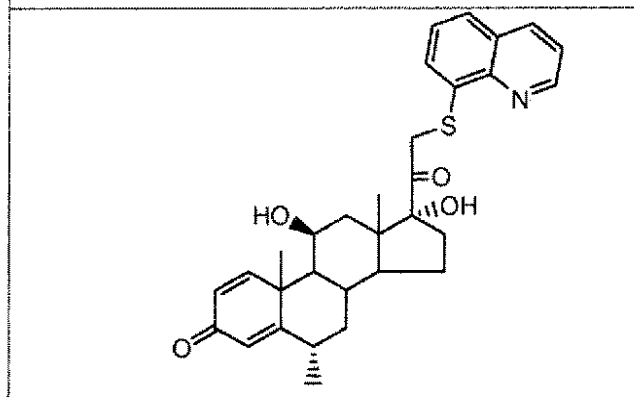
10



20

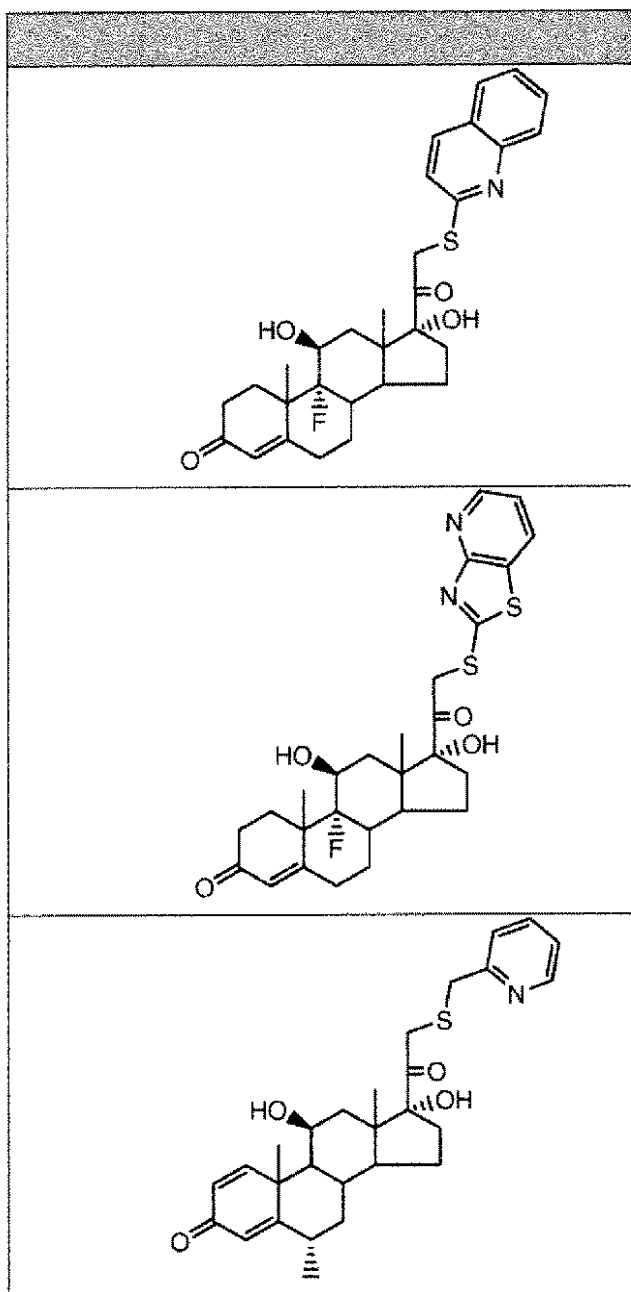


30

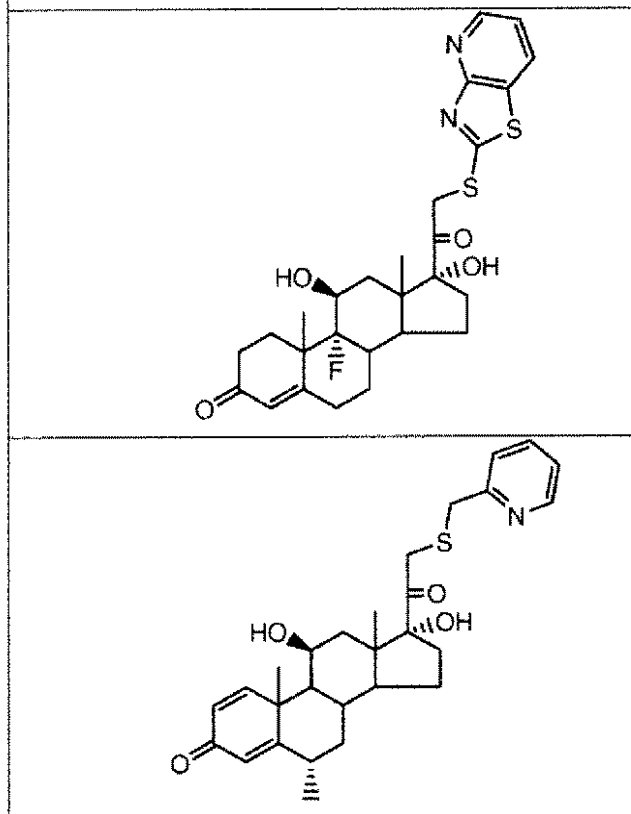


40

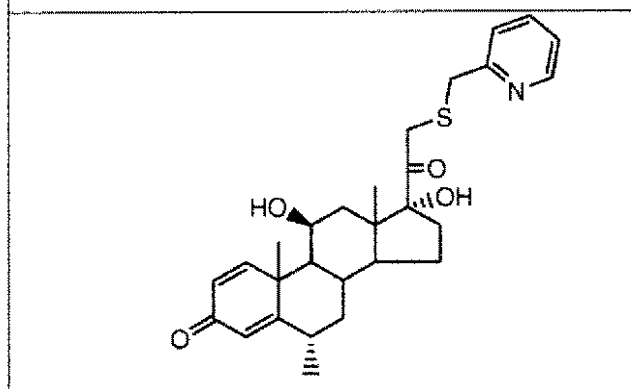
【化 4 0 6】



10

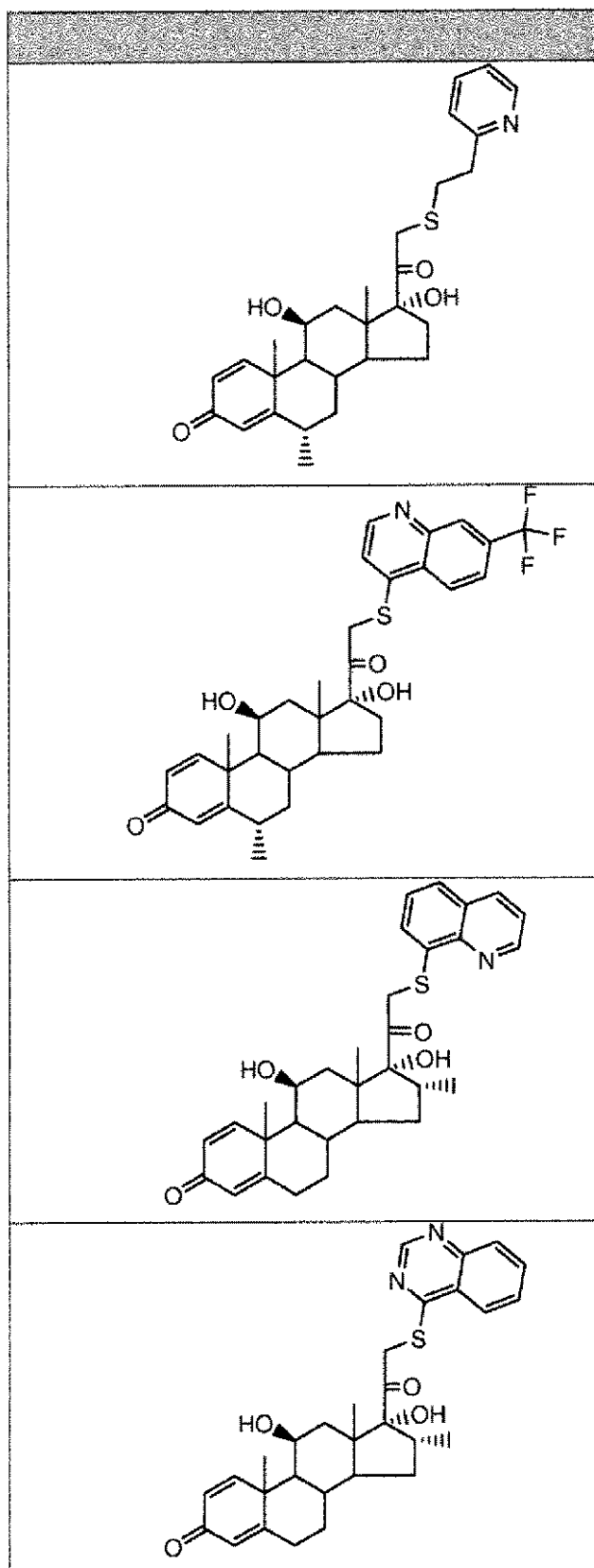


20

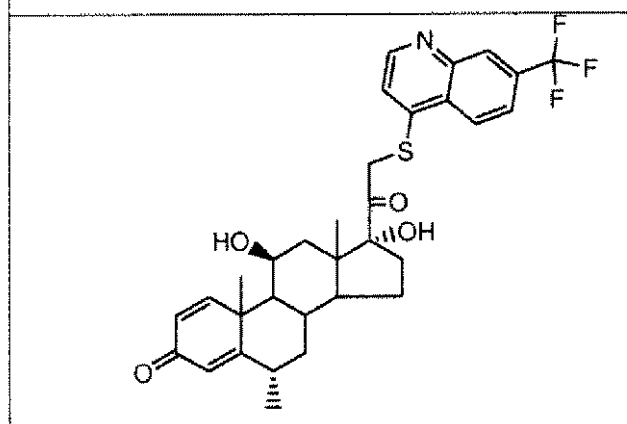


30

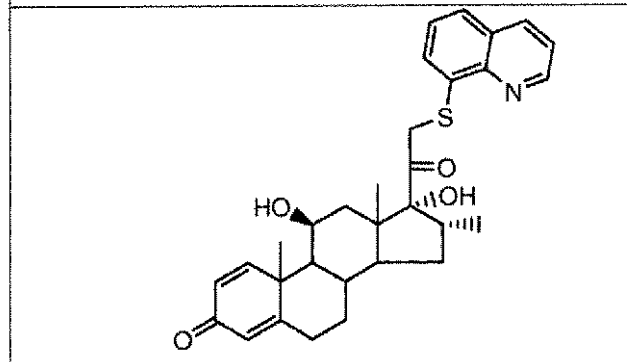
【化 4 0 7】



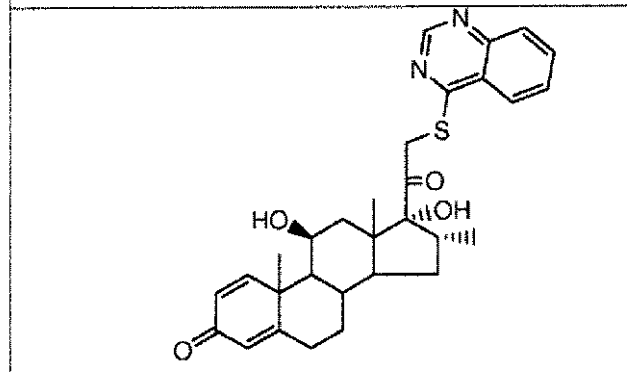
10



20

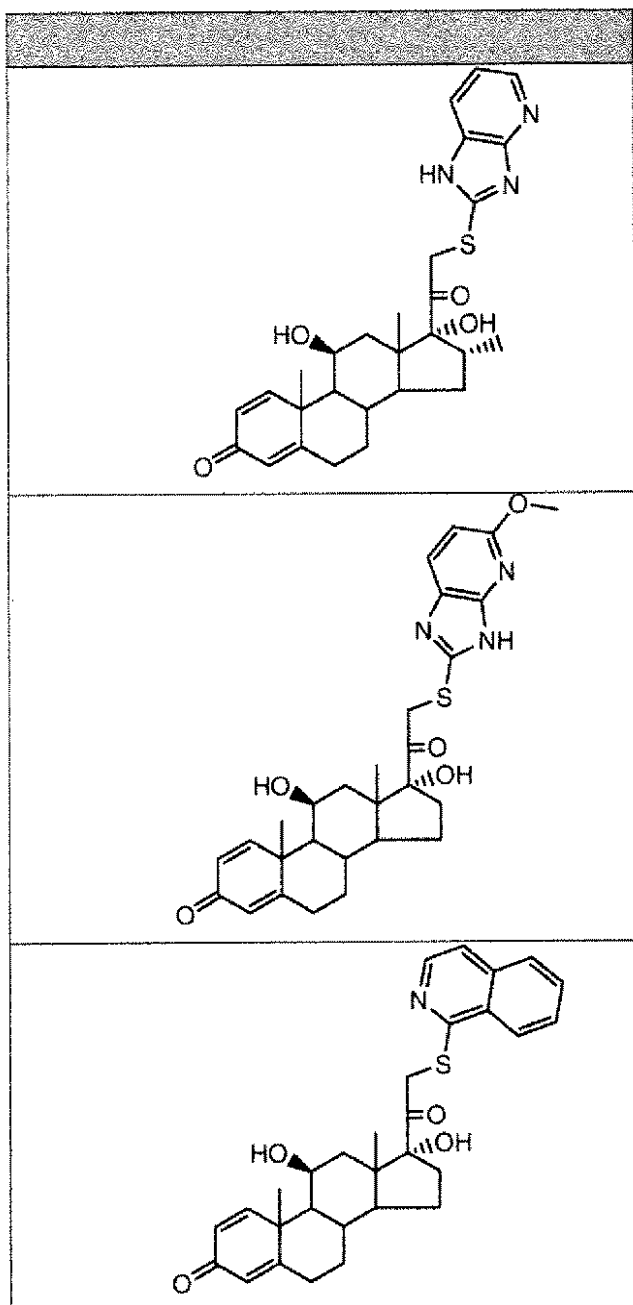


30



40

【化 4 0 8】

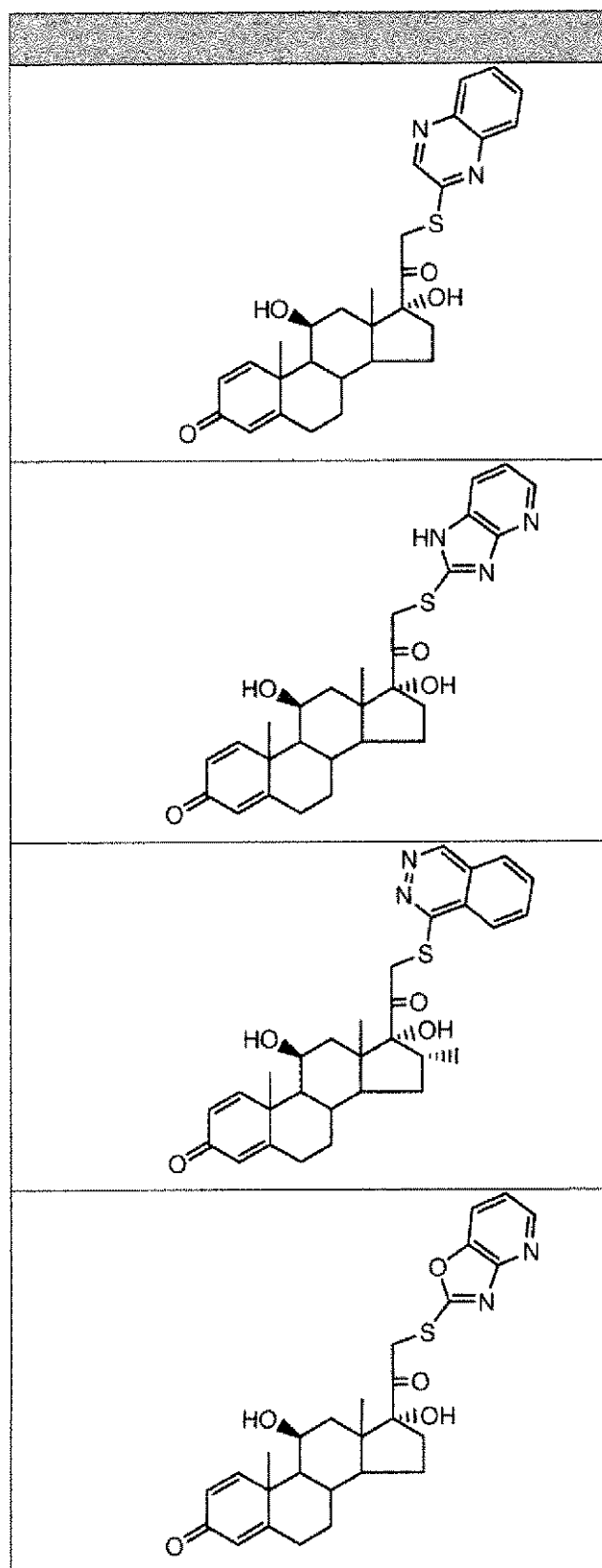


10

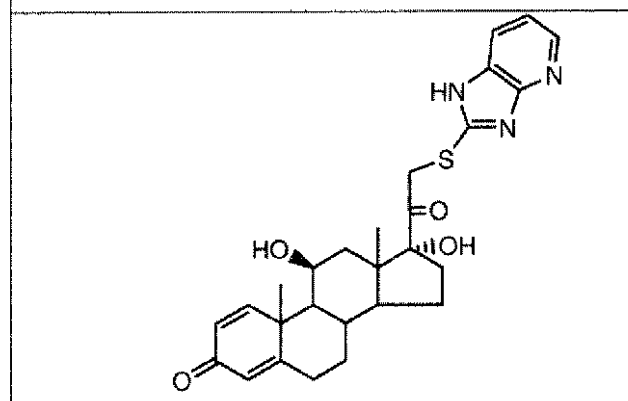
20

30

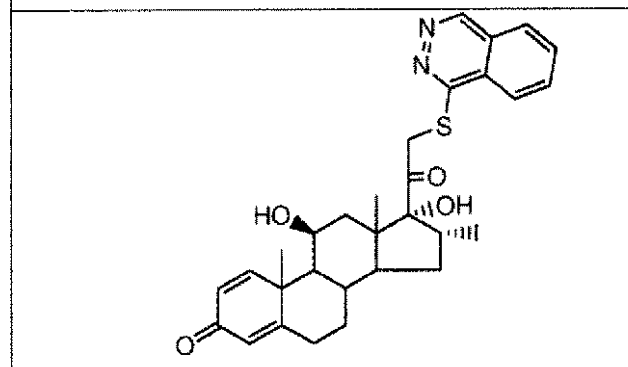
【化 4 0 9】



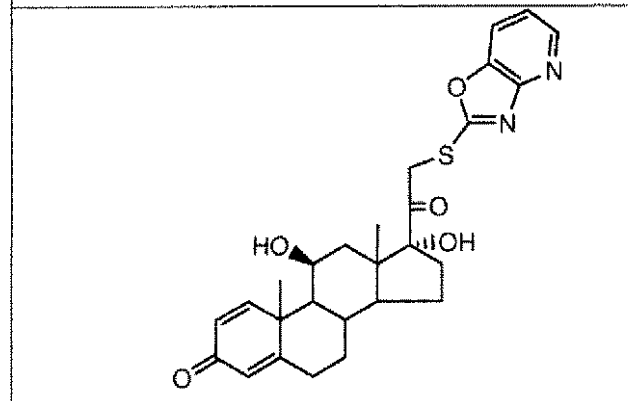
10



20

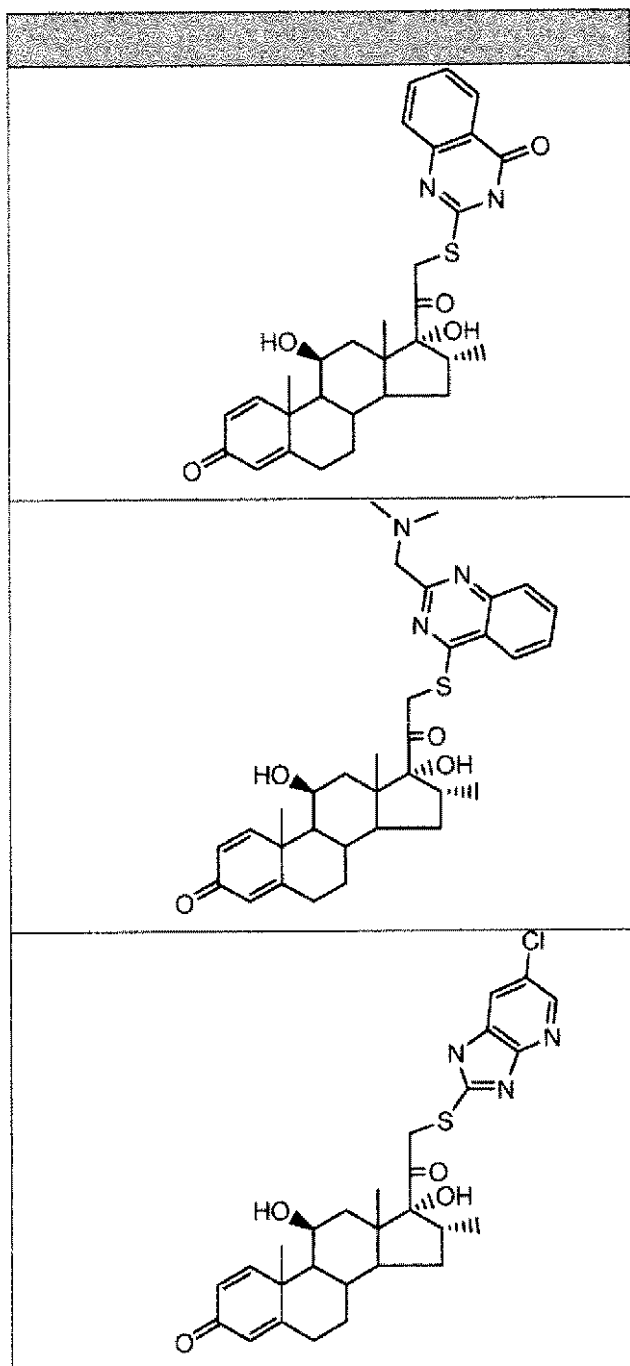


30

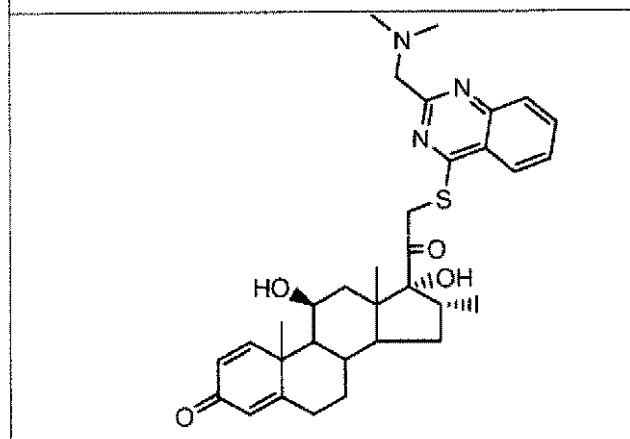


40

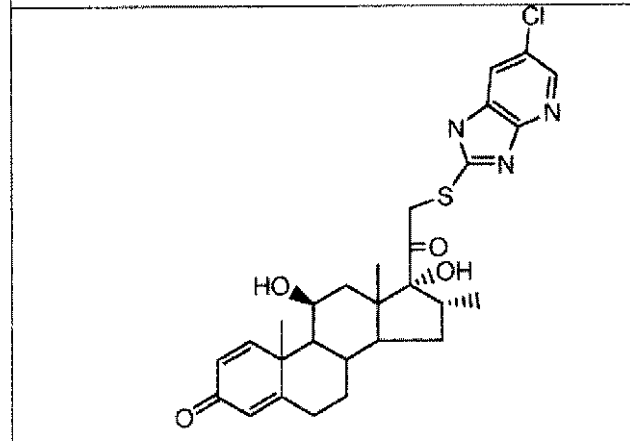
【化 4 1 0】



10

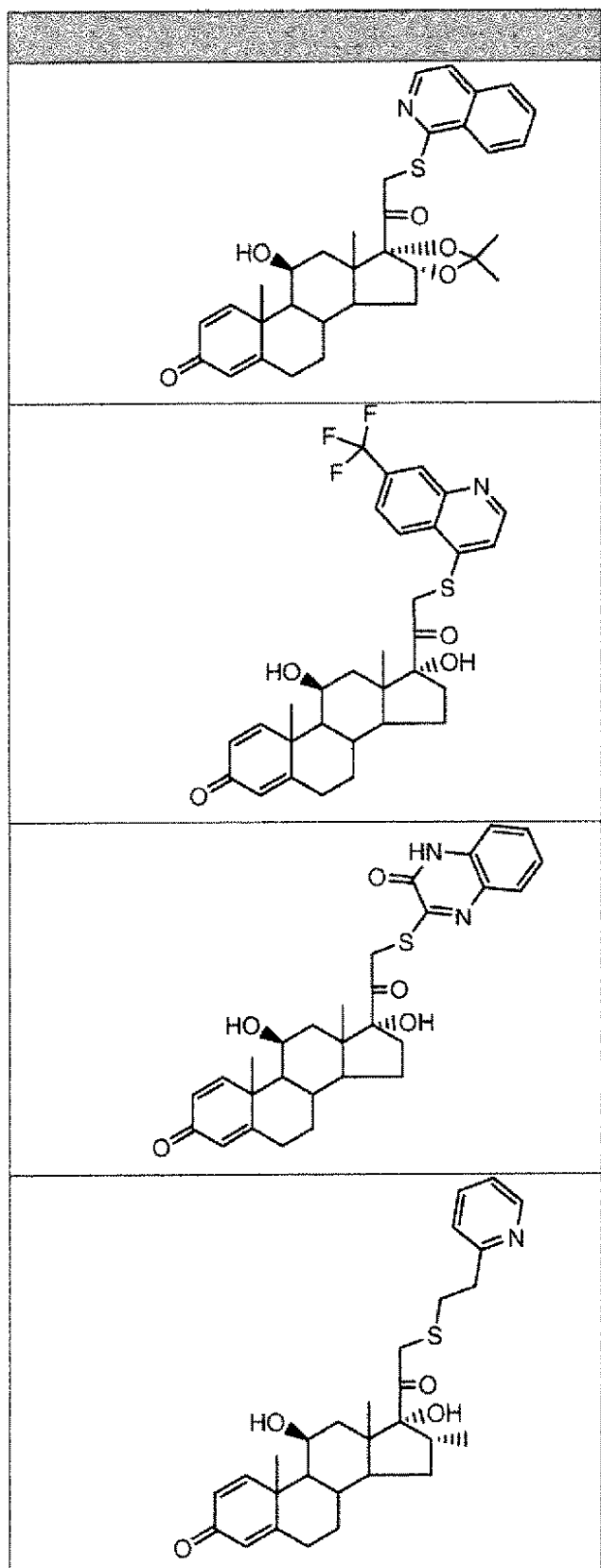


20

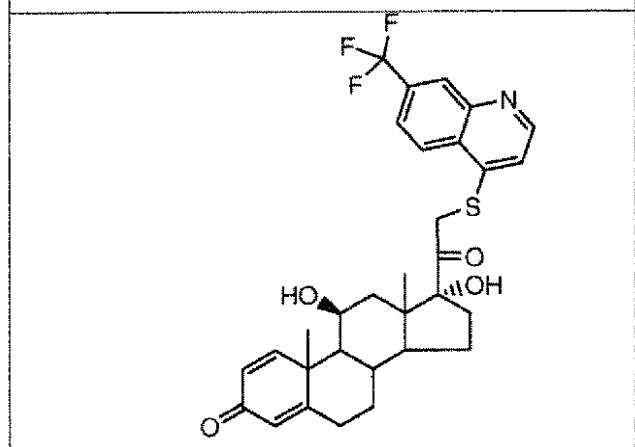


30

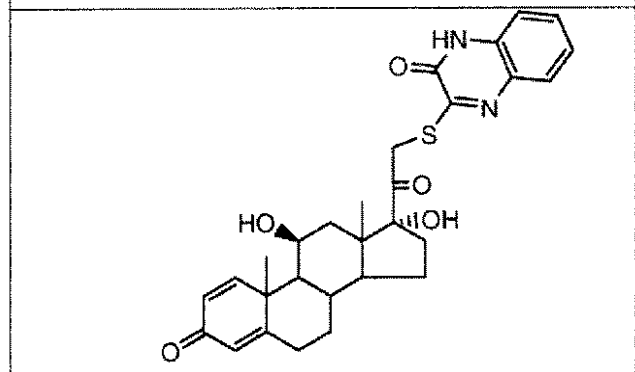
【化 4 1 1】



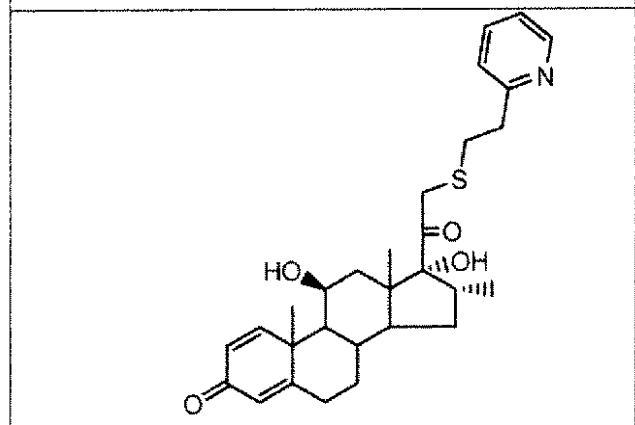
10



20

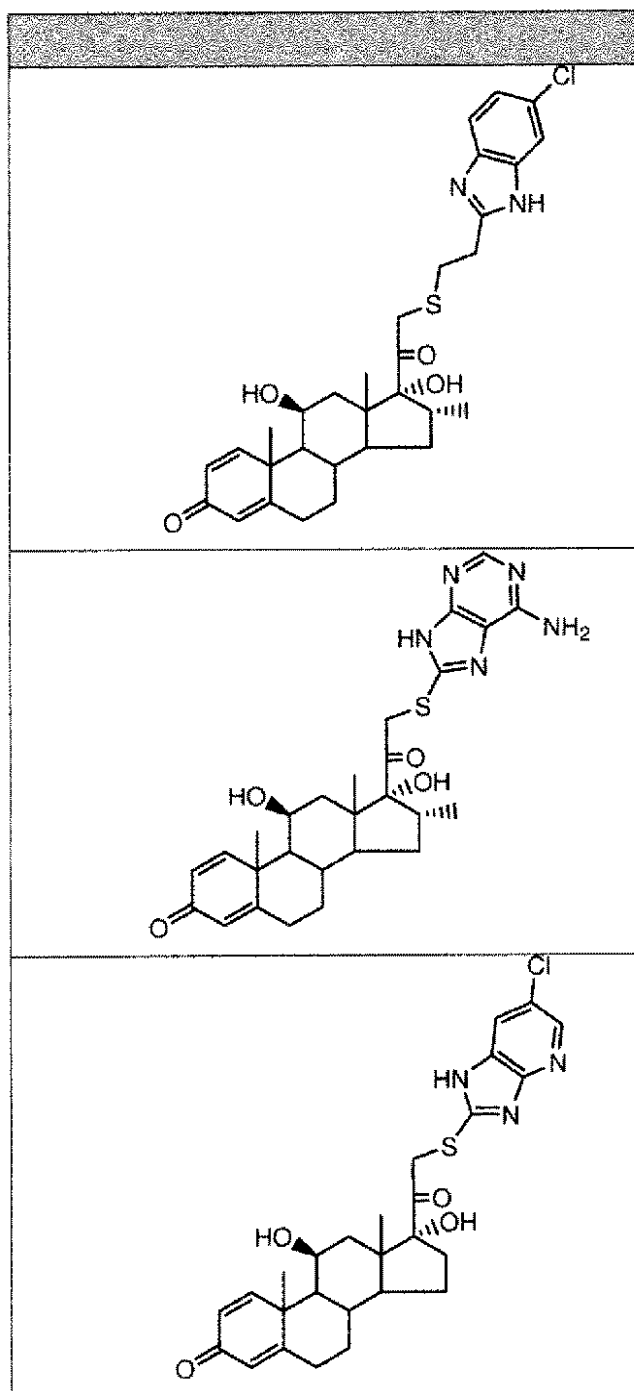


30



40

【化 4 1 2】

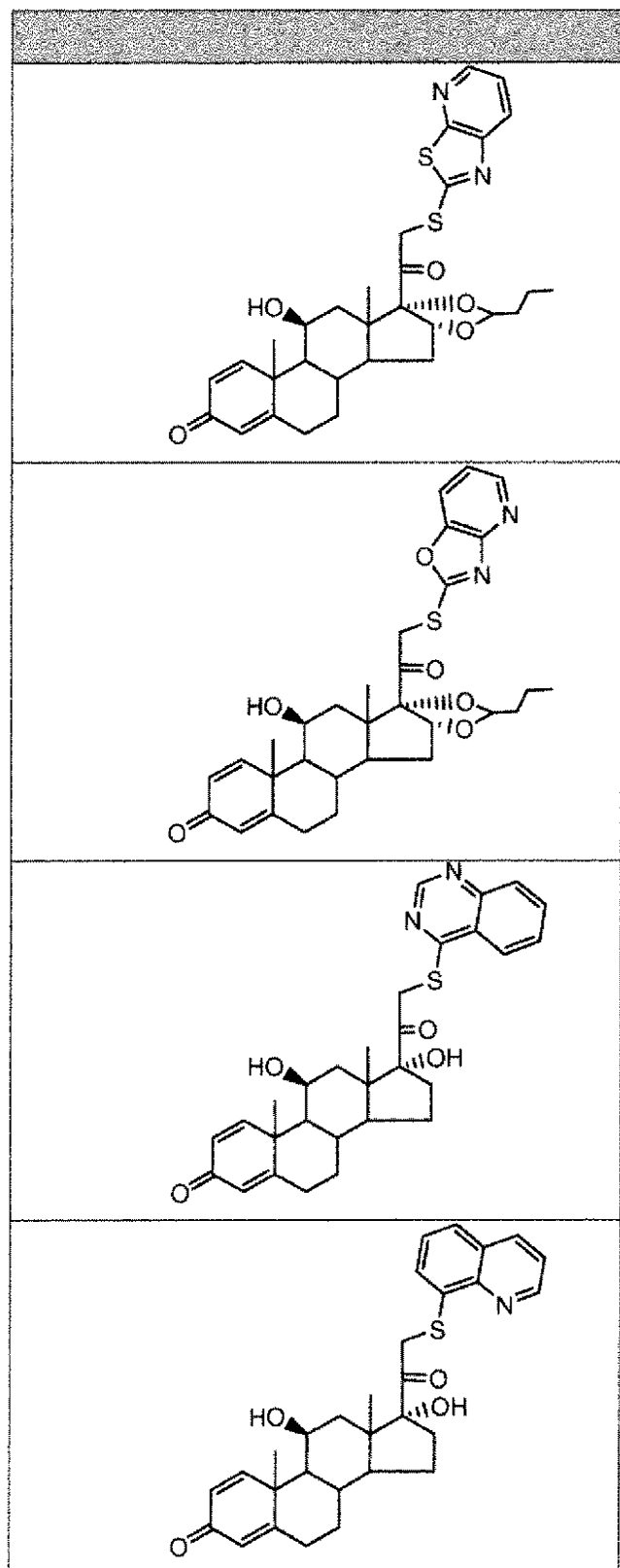


10

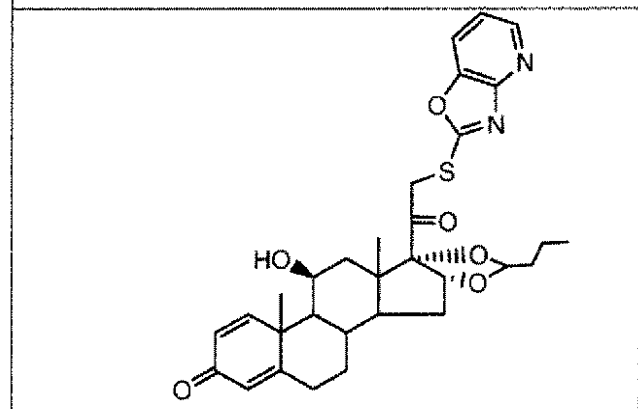
20

30

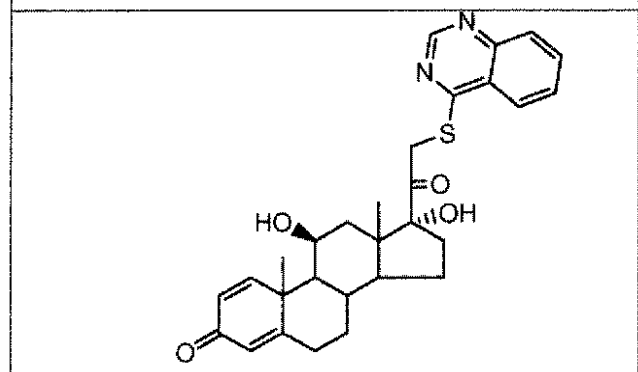
【化 4 1 3】



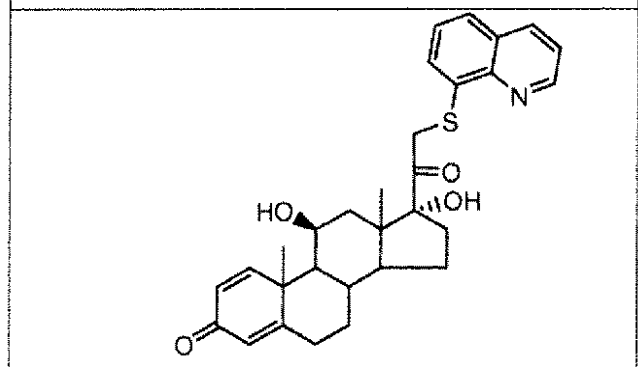
10



20

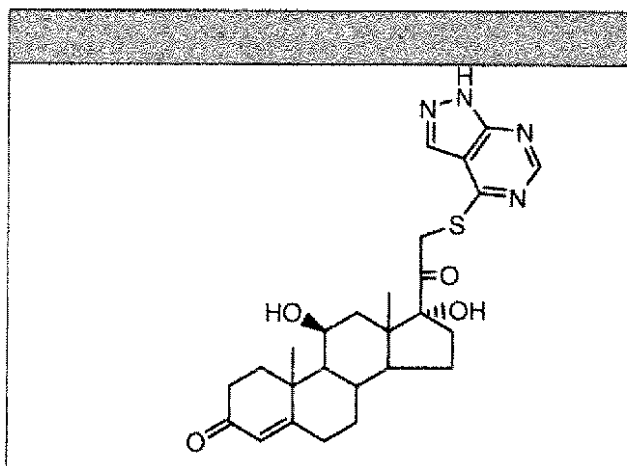


30

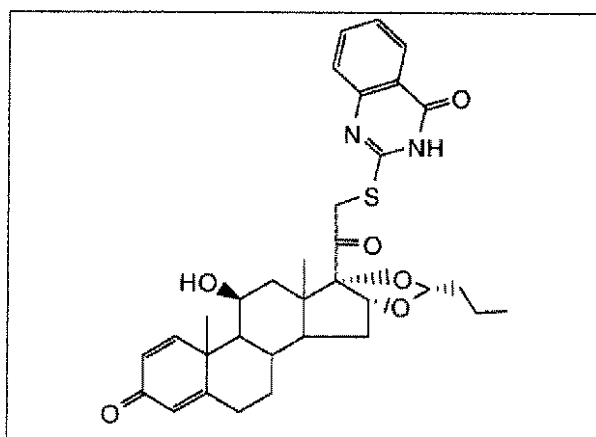


40

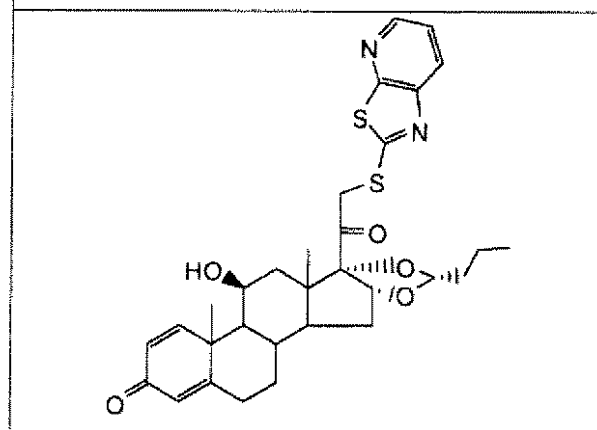
【化 4 1 4】



10



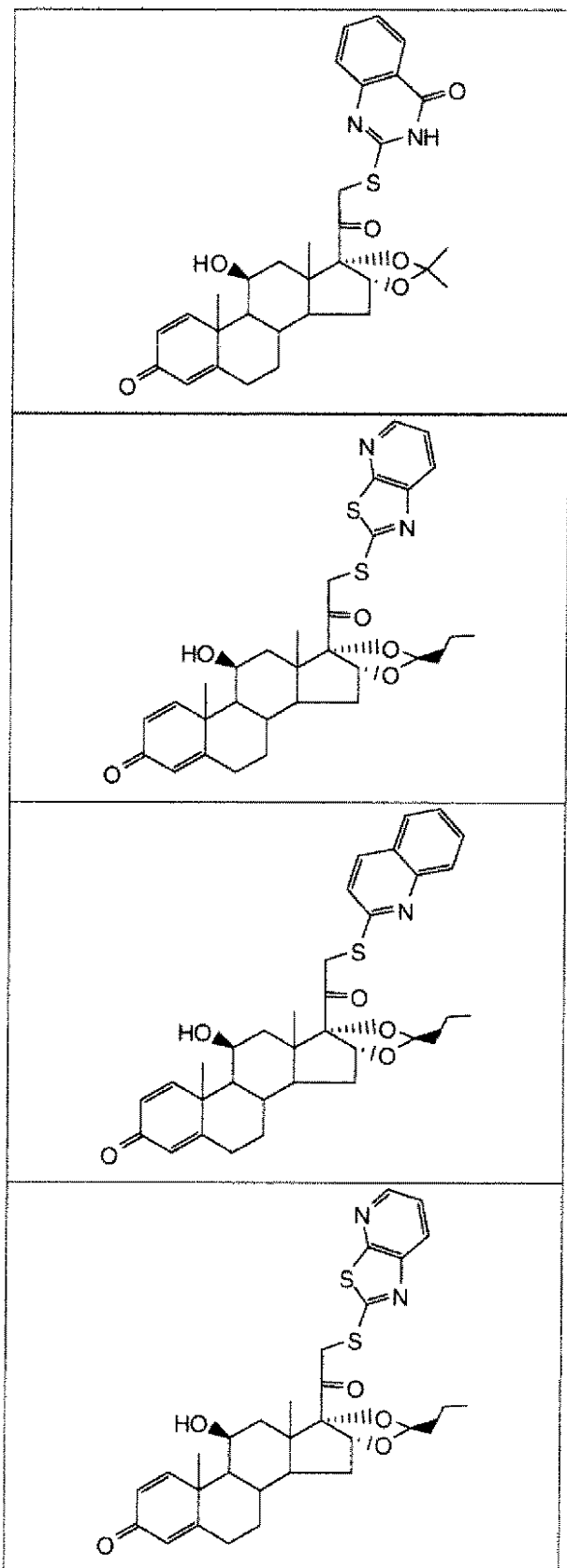
20



30

40

【化 4 1 5】



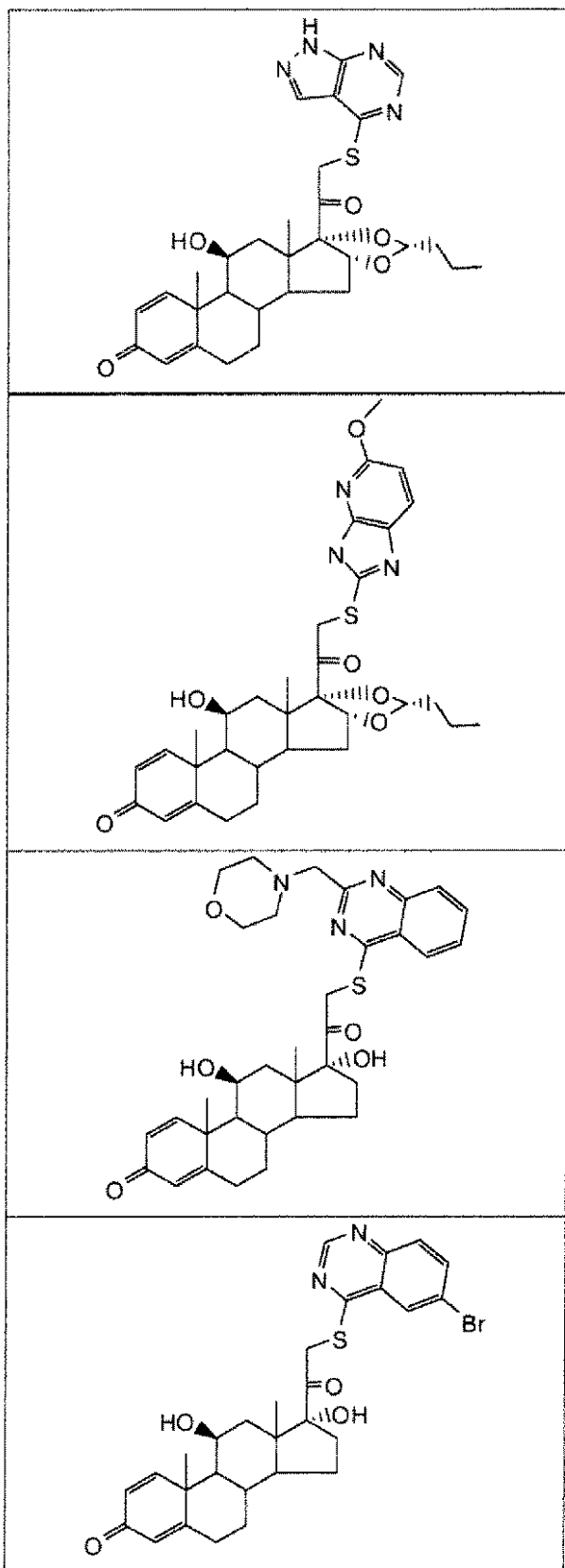
10

20

30

40

【化 4 1 6】



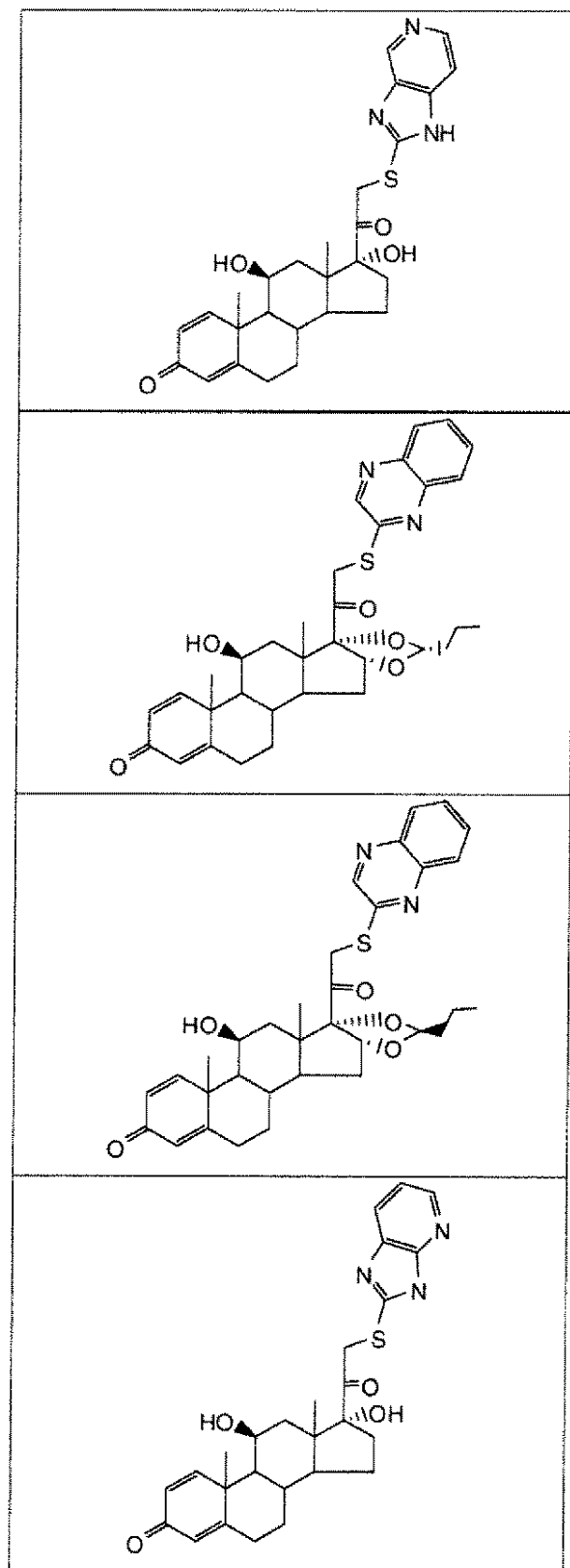
10

20

30

40

【化 4 1 7】



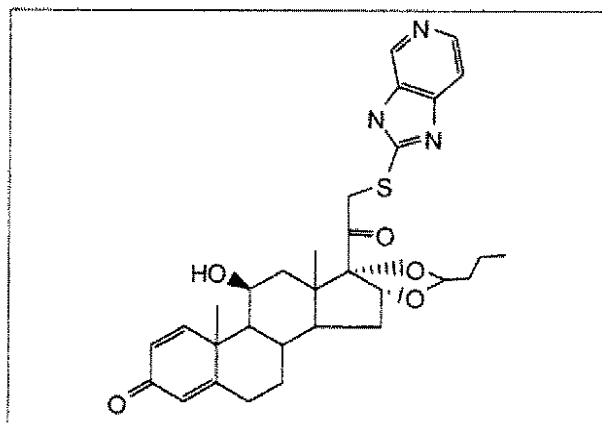
10

20

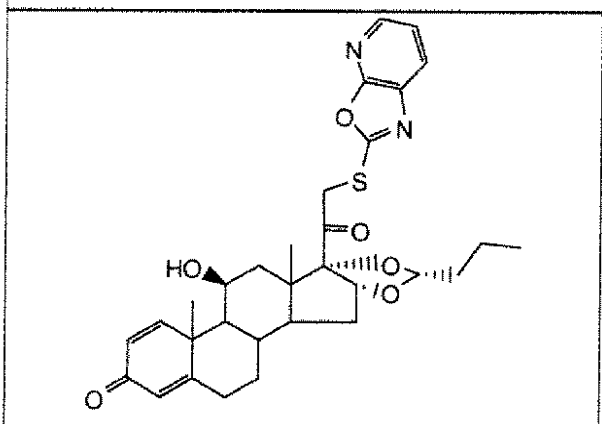
30

40

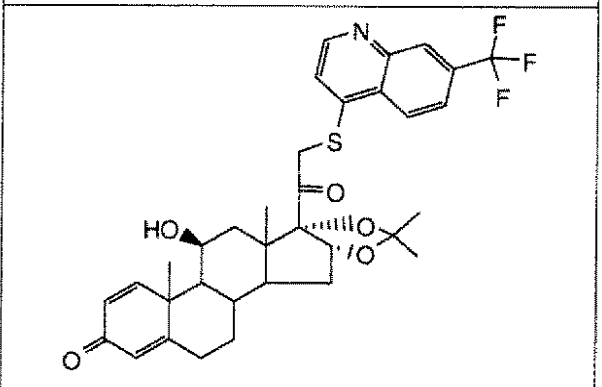
【化 4 1 8】



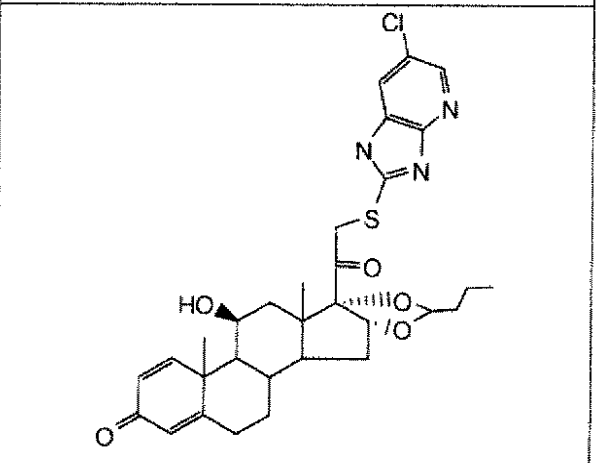
10



20

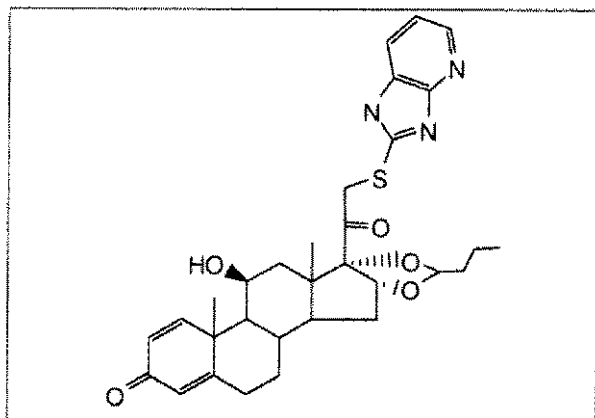


30

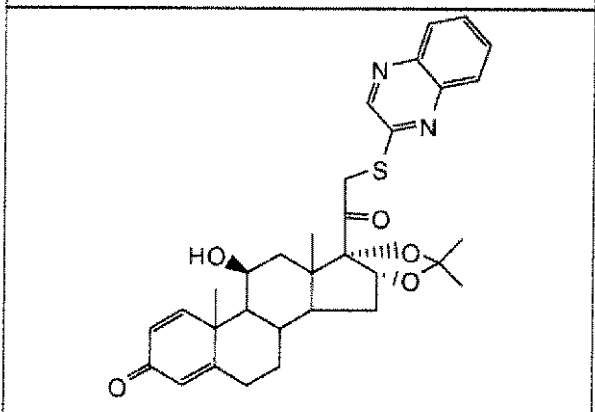


40

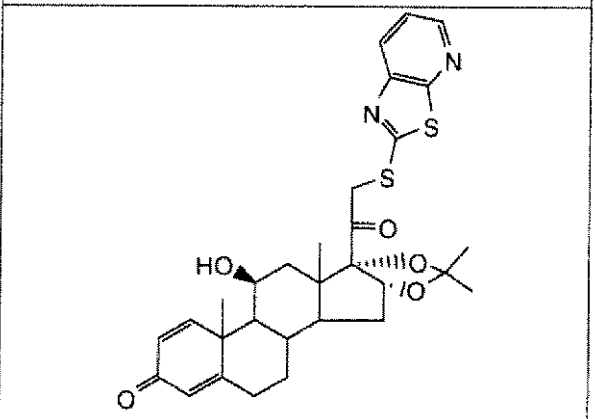
【化 4 1 9】



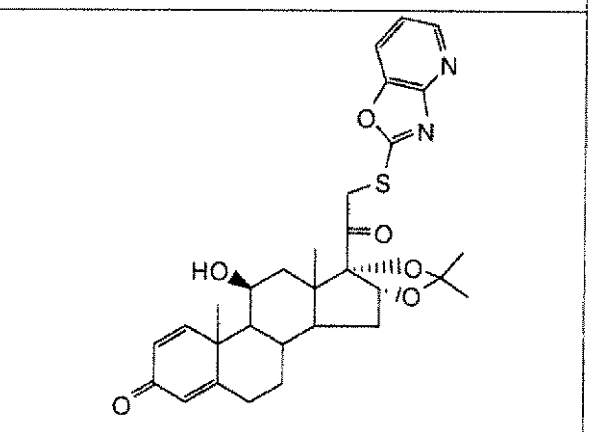
10



20

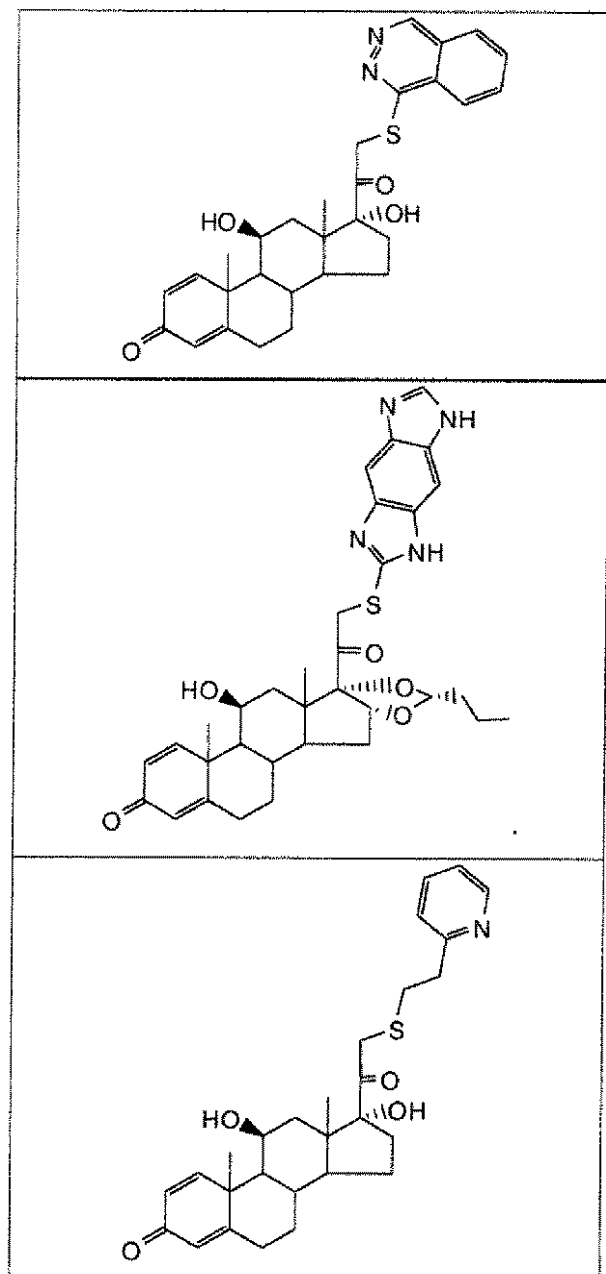


30



40

【化 4 2 0】

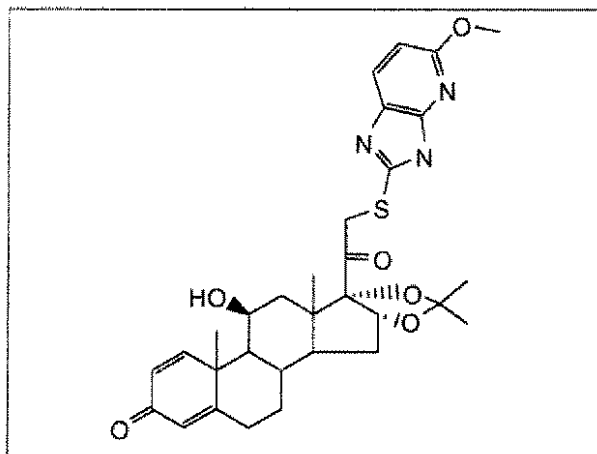


10

20

30

【化 4 2 1】

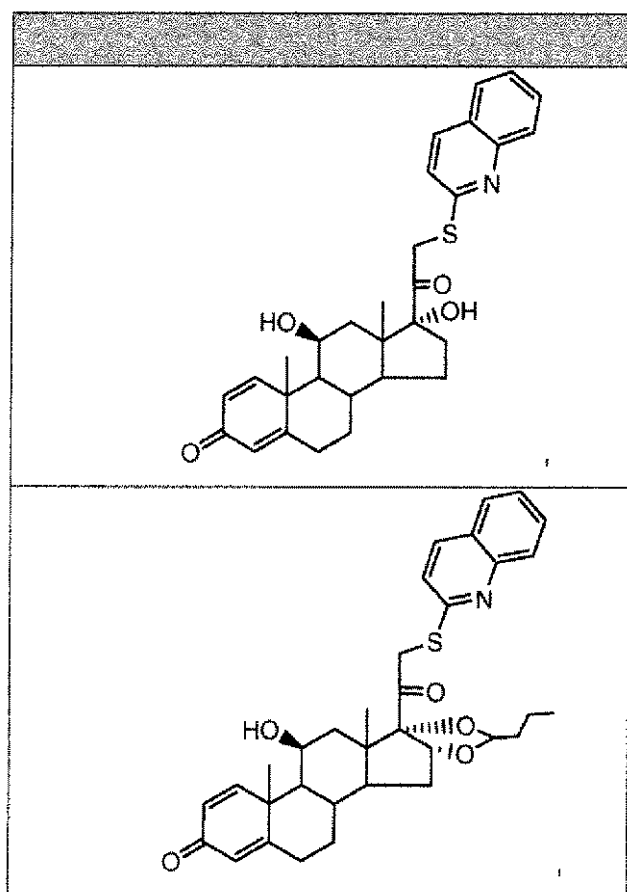


10

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 4 0】

【化 4 2 2】

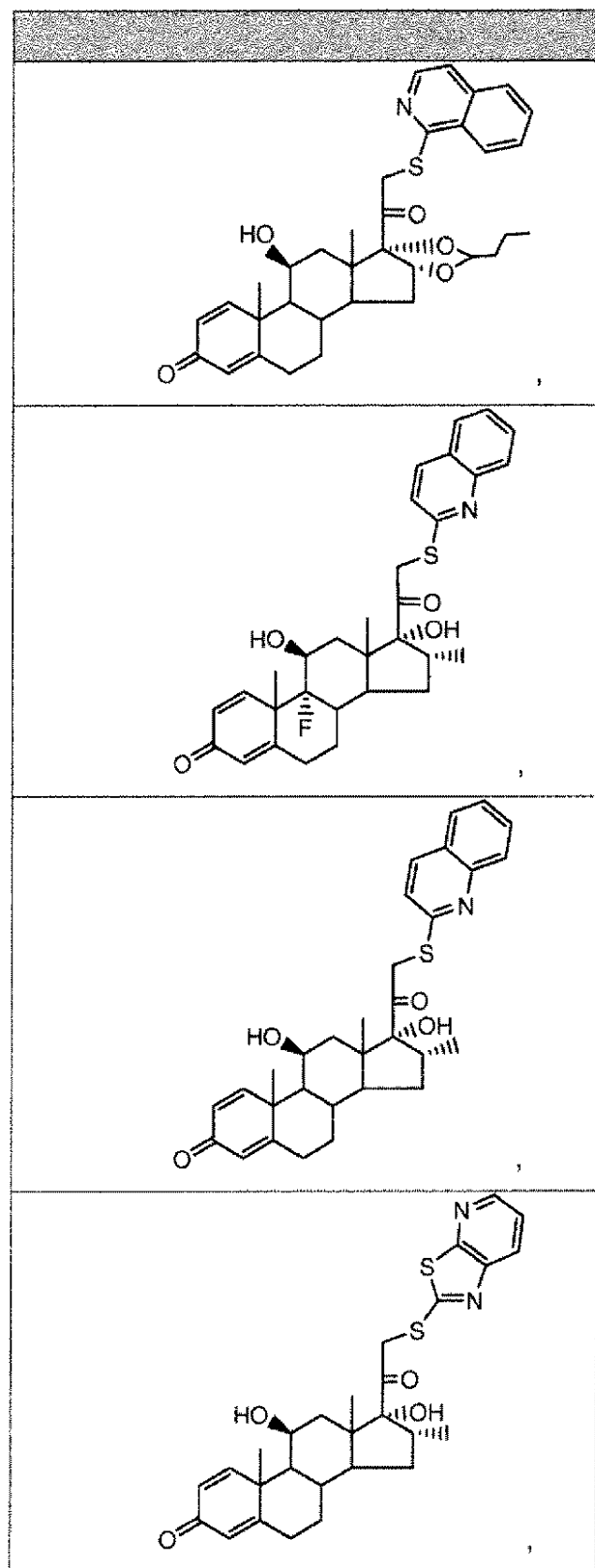


20

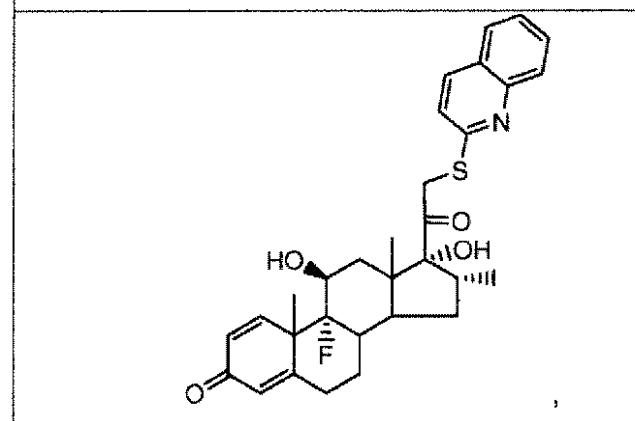
30

40

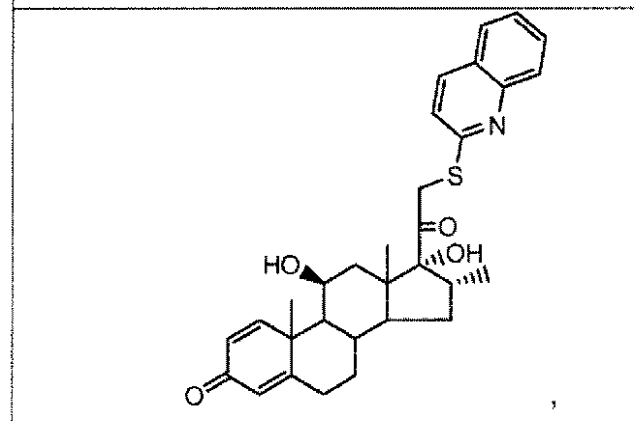
【化 4 2 3】



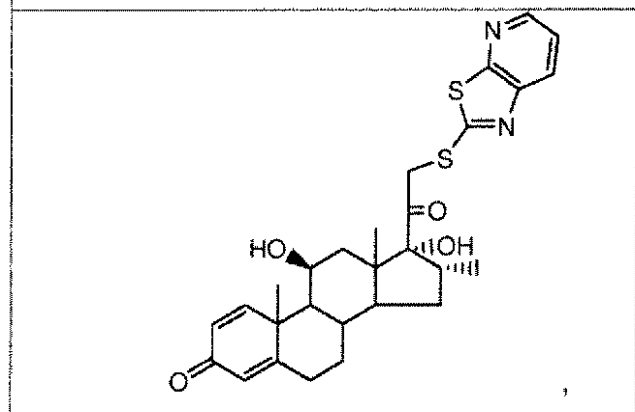
10



20

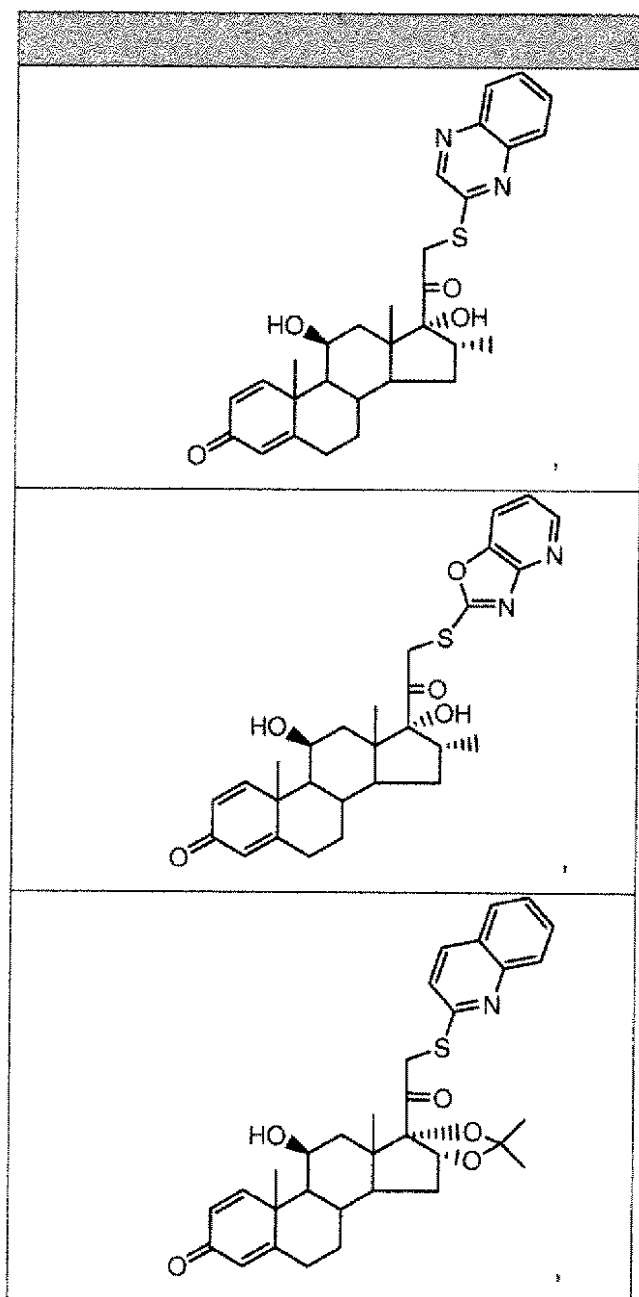


30

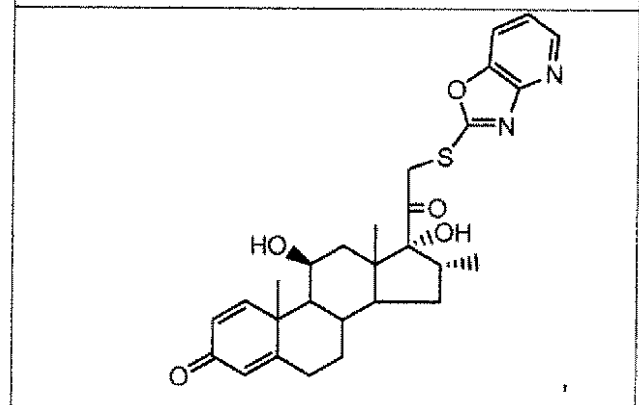


40

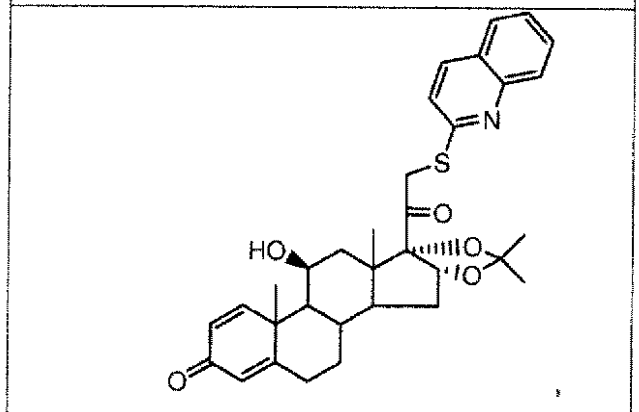
【化 4 2 4】



10

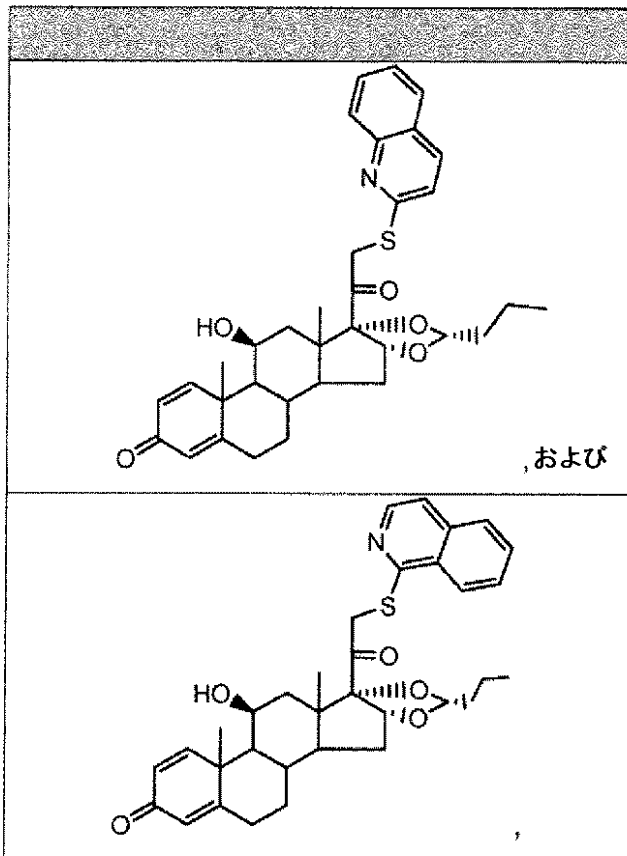


20

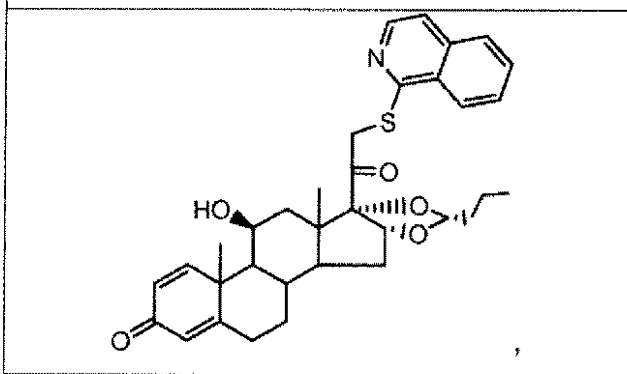


30

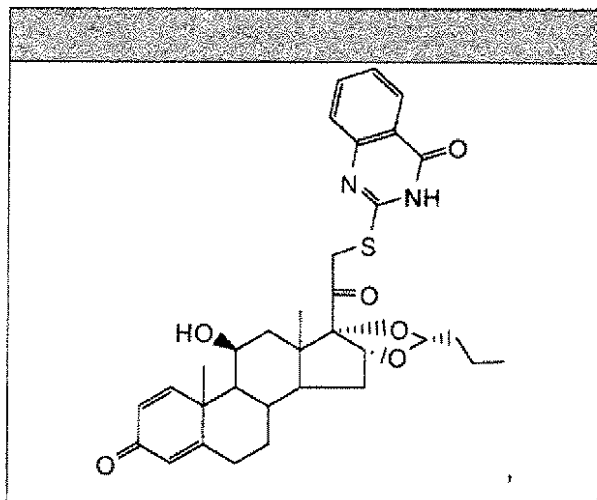
【化 4 2 5】



10

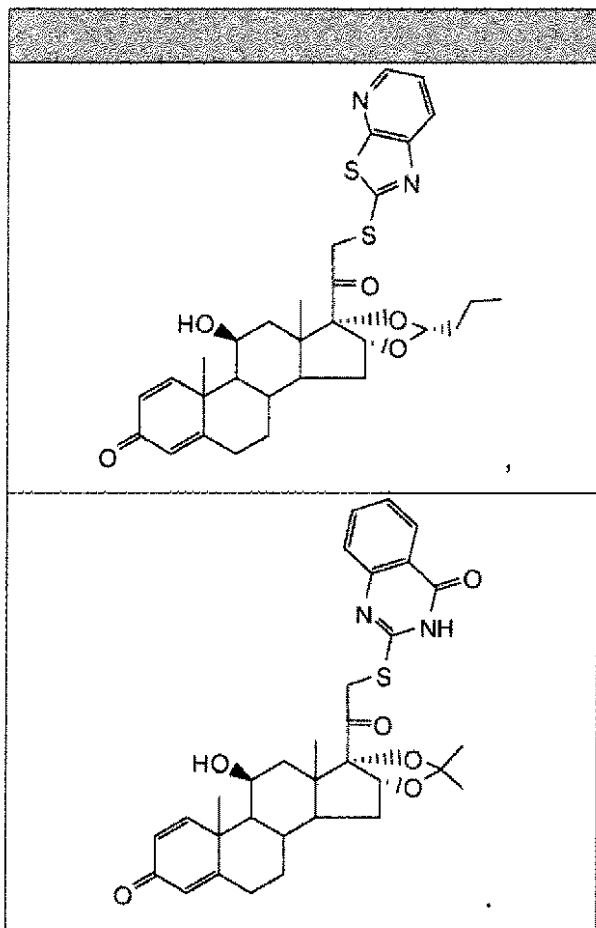


20



30

【化 4 2 6】



10

20

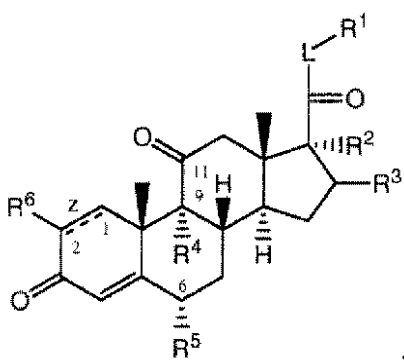
から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 4 1】

一般構造：

30

【化 4 2 7】



40

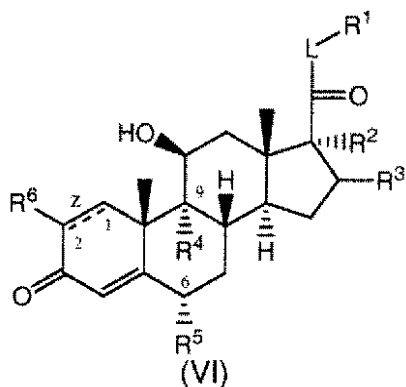
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびzは、互いに独立に選択され、請求項 3 7 に定義されている通りである〕。

【請求項 4 2】

式 (VI)：

【化 4 2 8】



10

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

[式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、5員ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルケニル、5員ヘテロアリール、ベンゾ縮合5員ヘテロアリール、6員ヘテロシクロアルケニルおよび6員ヘテロアリールから選択され、

20

各前記 R^1 基は、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、場合によって置換されたアリール、場合によって置換された $-O-$ アリール、場合によって置換された $-O-$ アルキル、アリール、場合によって置換されたヘテロアリール、場合によって置換されたアリールアルキル、場合によって置換されたアリールアルコキシ、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

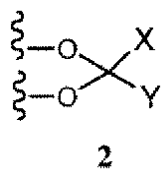
30

R^1 の前記アリールアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【化 4 2 9】



40

の部分形成し、

X および Y は、水素、アルキルおよびアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記アルキルおよび前記アリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される1から4個の置換基で置換されており；

R^4 は、H およびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は

50

Hであり；

R^6 は、Hおよびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

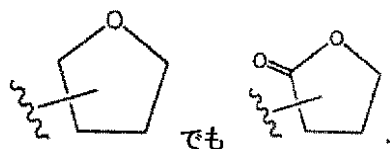
2つの基 R^7 は、それらが結合した（存在する場合）窒素原子と一緒にあって、3から7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキルおよび $-C(O)R^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されたアルキルから選択され、

但し、 R^1 は、

【化430】

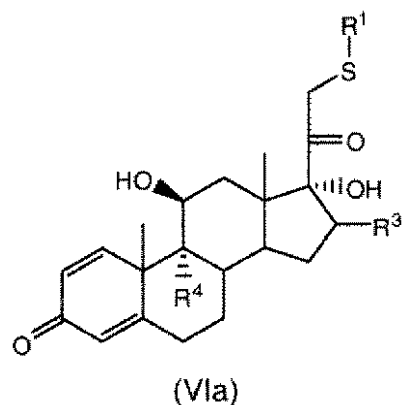


でもない】。

【請求項43】

式(VIa)に示される一般構造を有する、請求項42に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化431】



[式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、互いに独立に選択され、

R^1 は、アリール、5員ヘテロアリールおよびベンゾ縮合5員ヘテロアリールーから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

R^3 は、水素およびメチルから選択され；

R^4 は水素である】。

【請求項44】

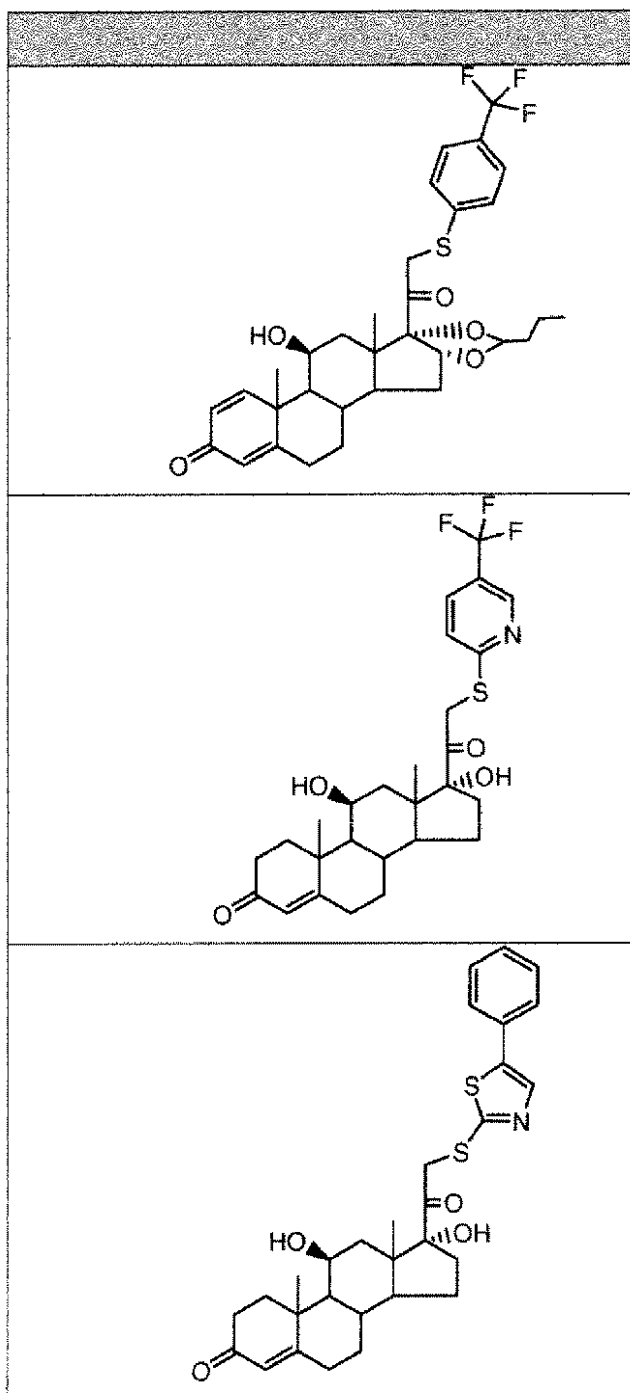
10

20

30

40

【化 4 3 2】

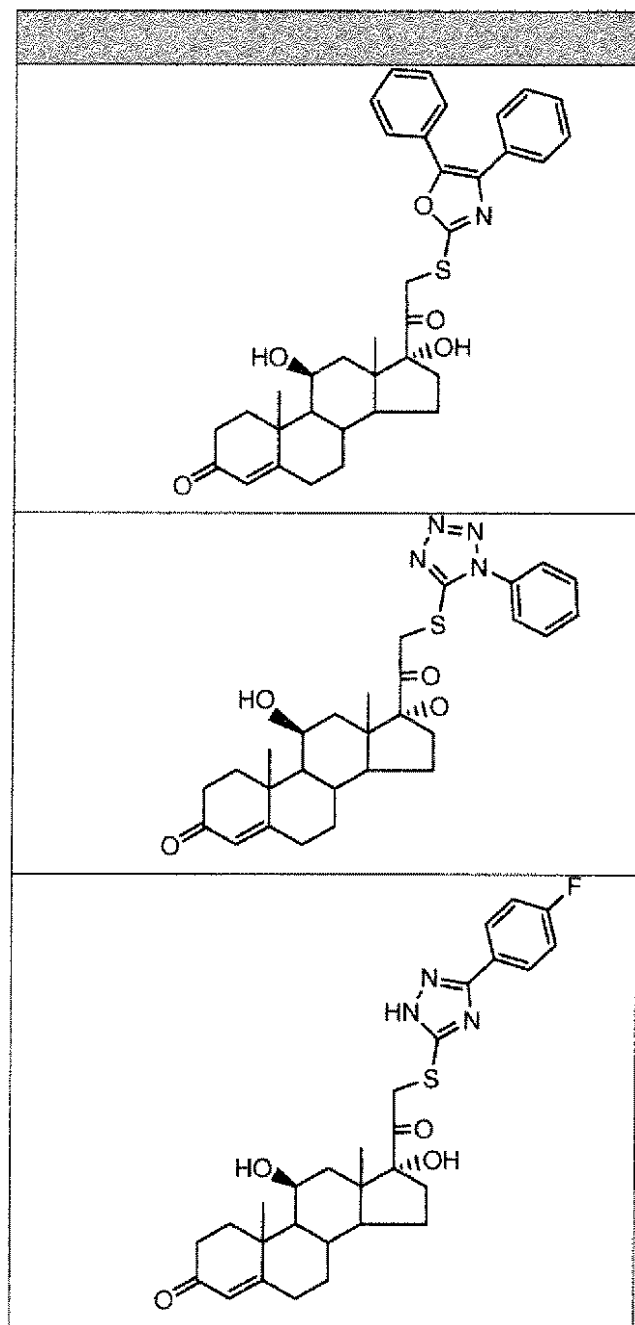


10

20

30

【化 4 3 3】

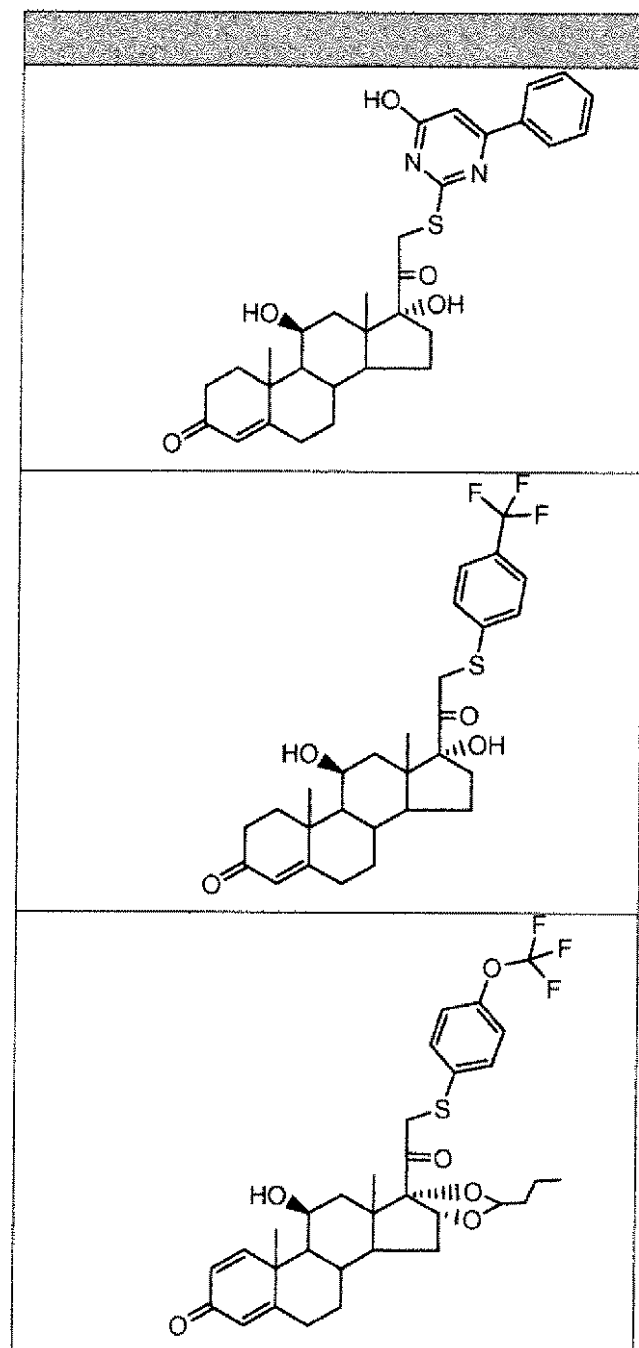


10

20

30

【化 4 3 4】

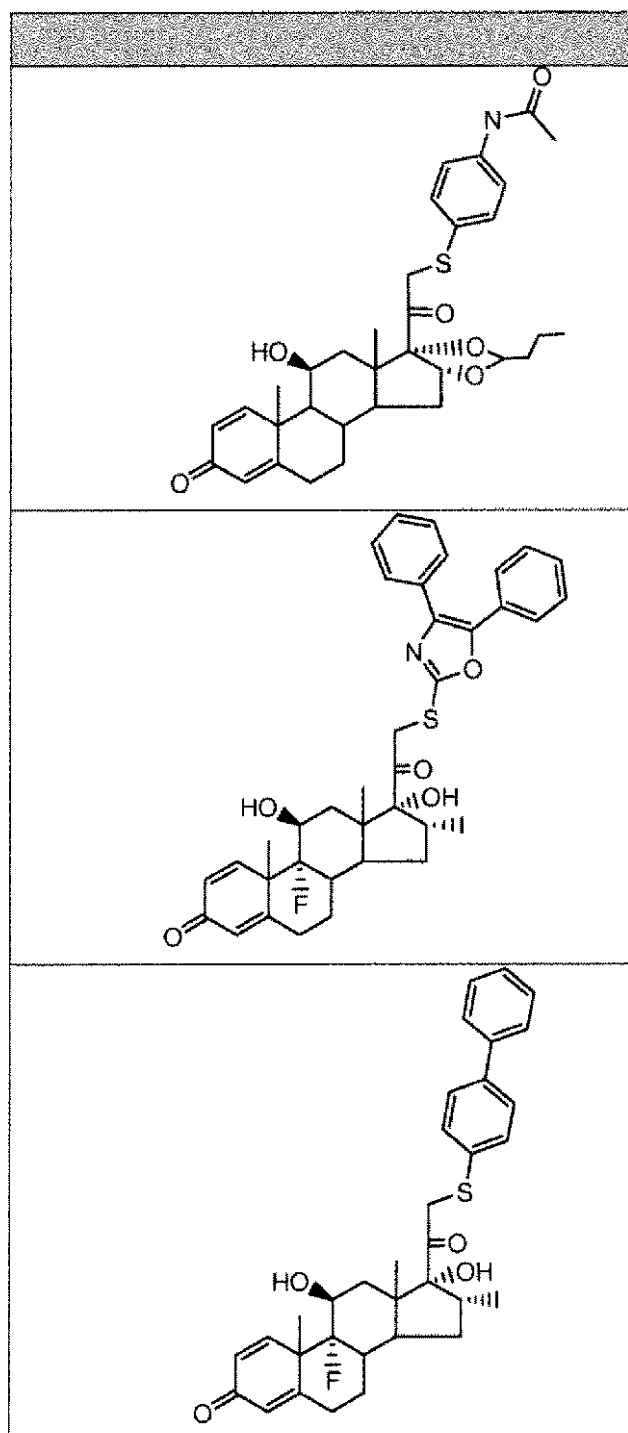


10

20

30

【化 4 3 5】



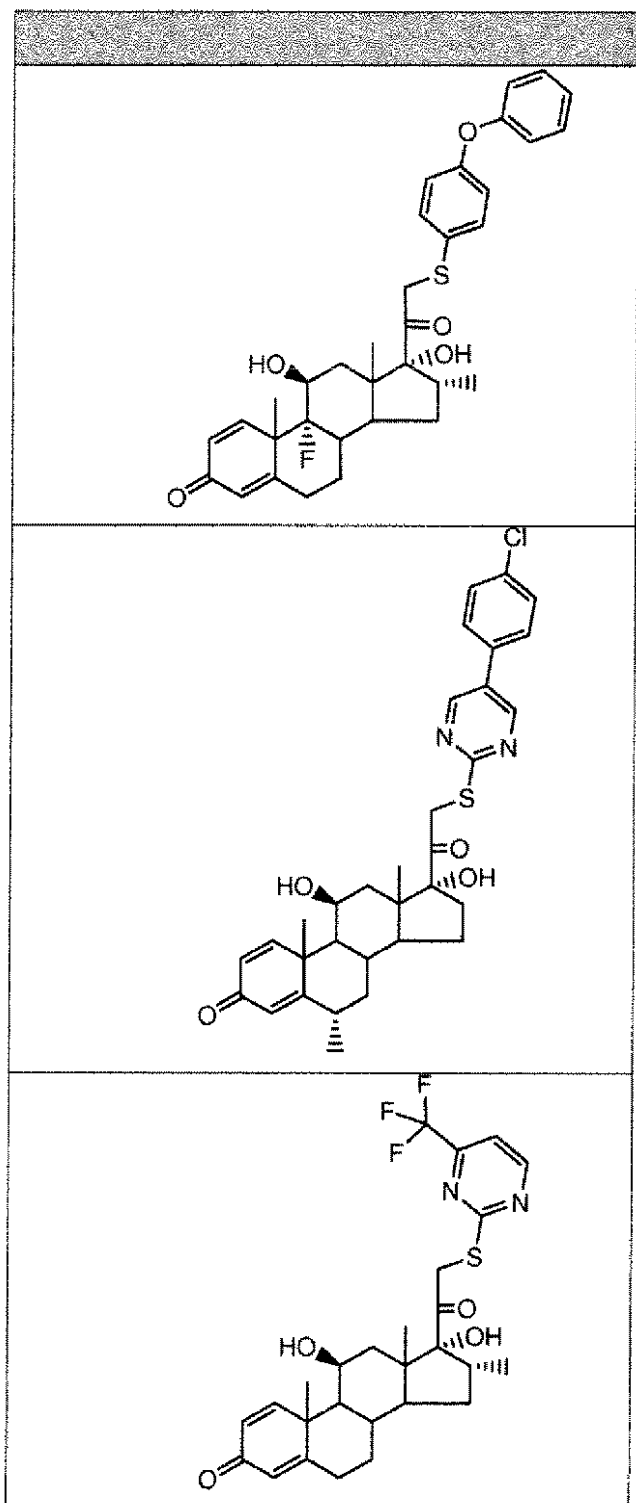
10

20

30

40

【化 4 3 6】



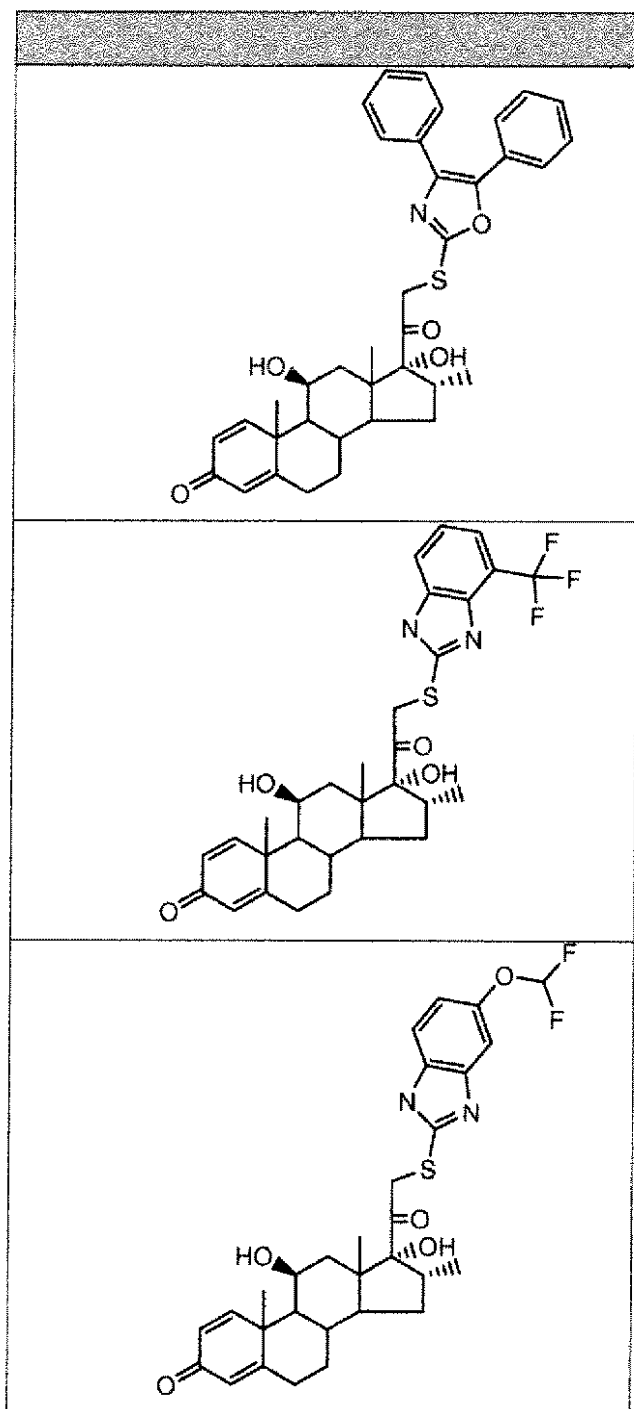
10

20

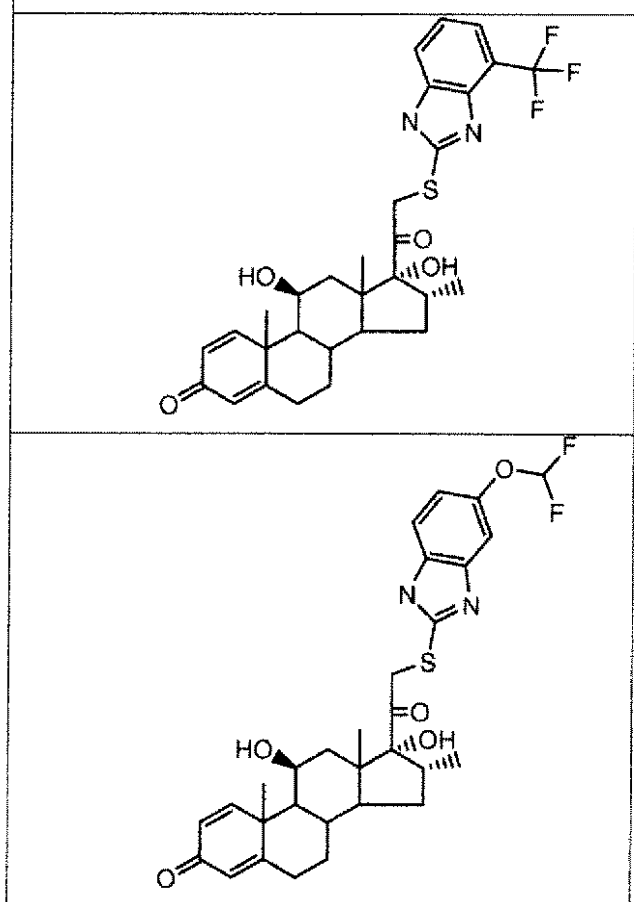
30

40

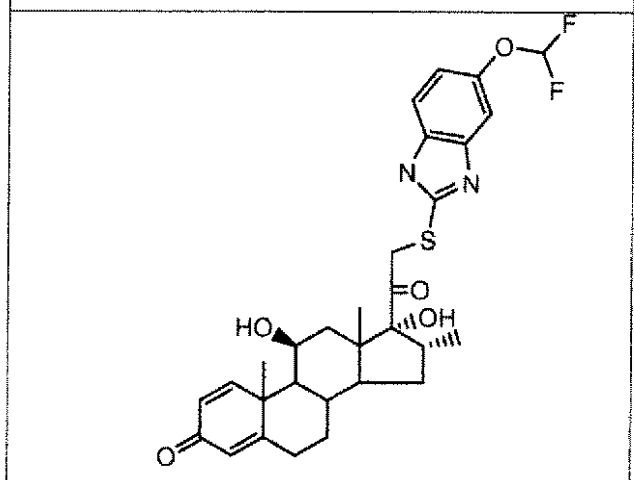
【化 4 3 7】



10

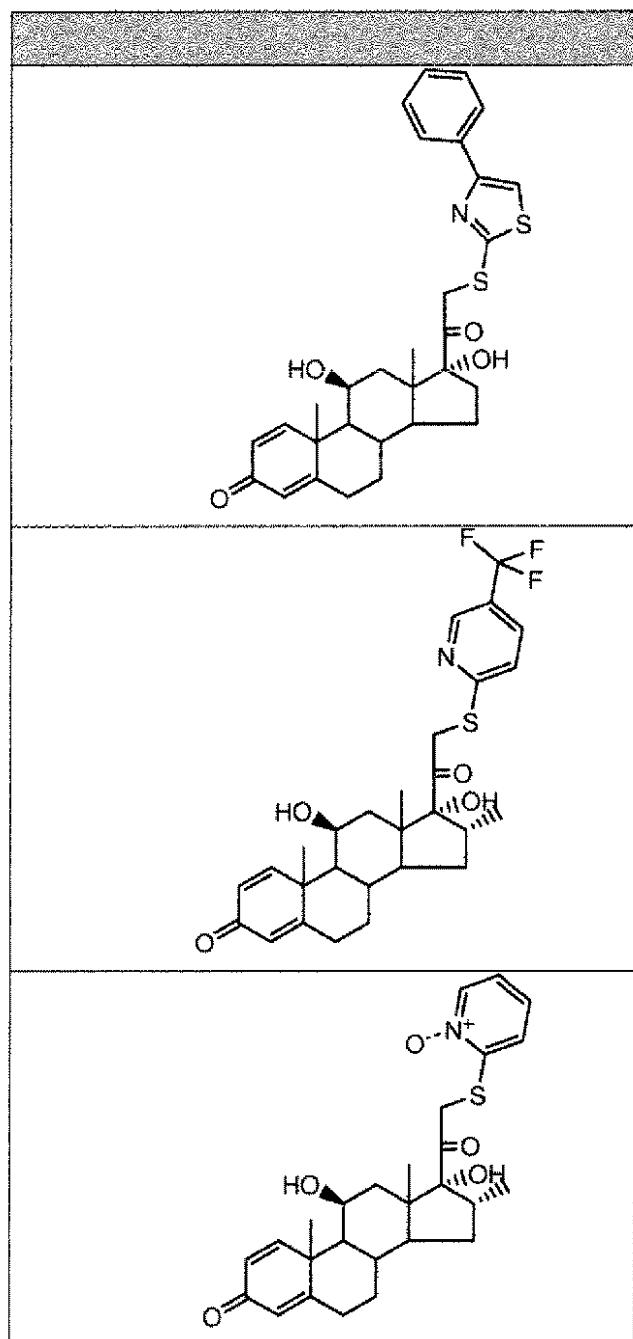


20

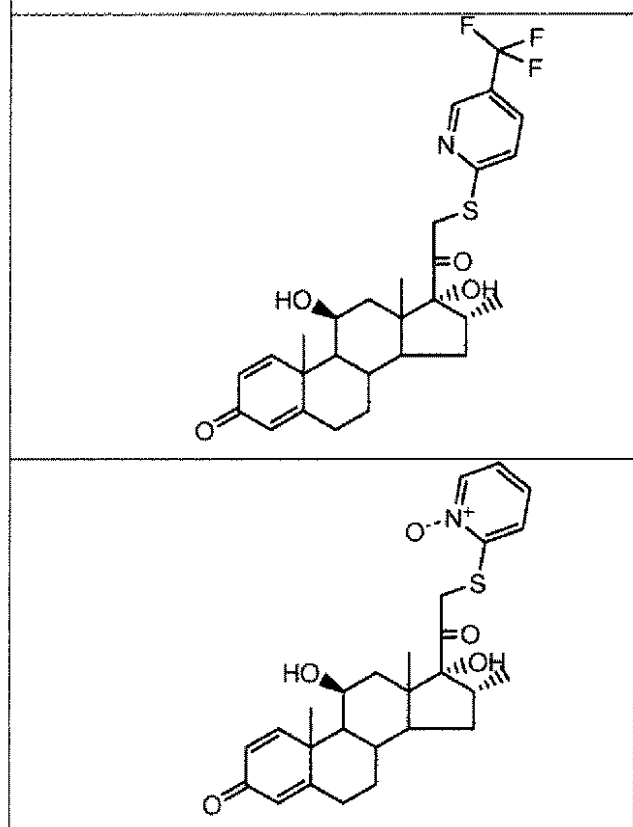


30

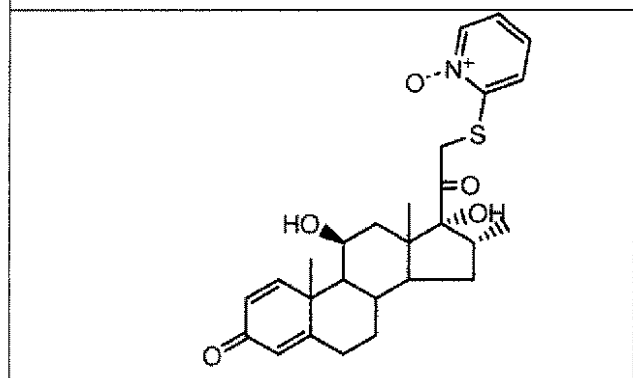
【化 4 3 8】



10

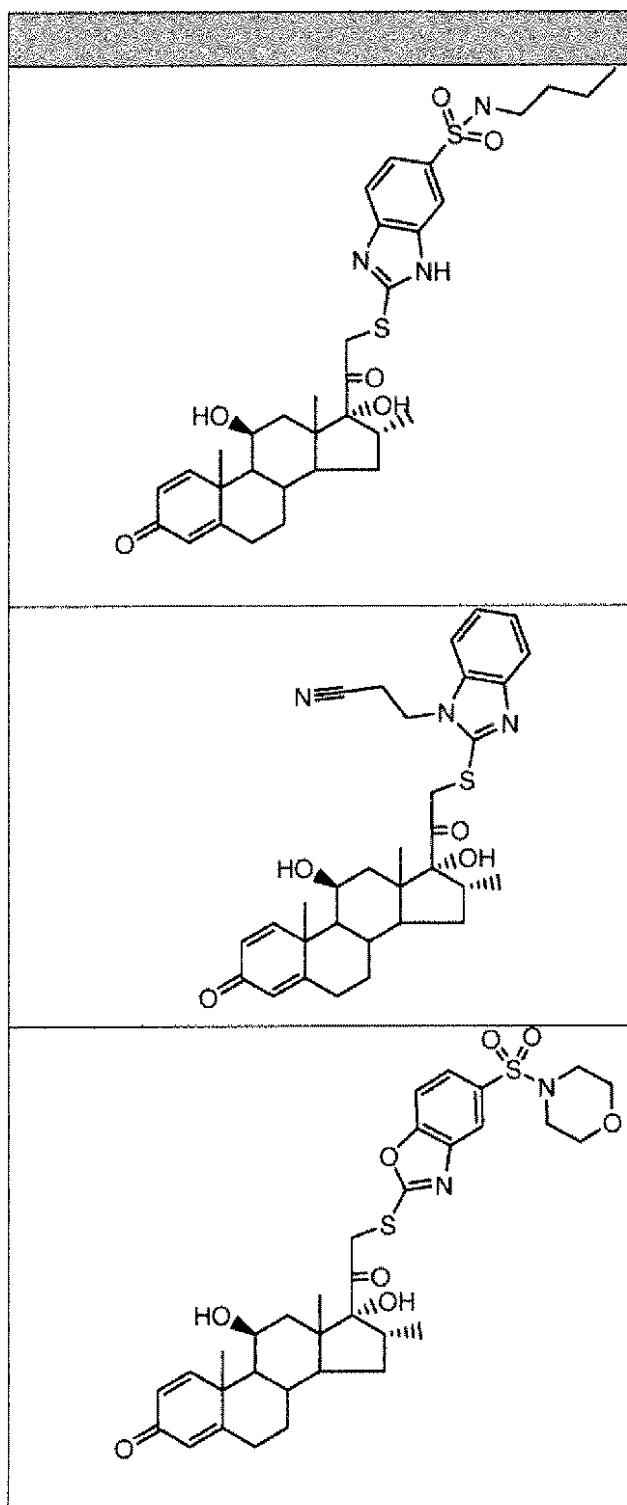


20

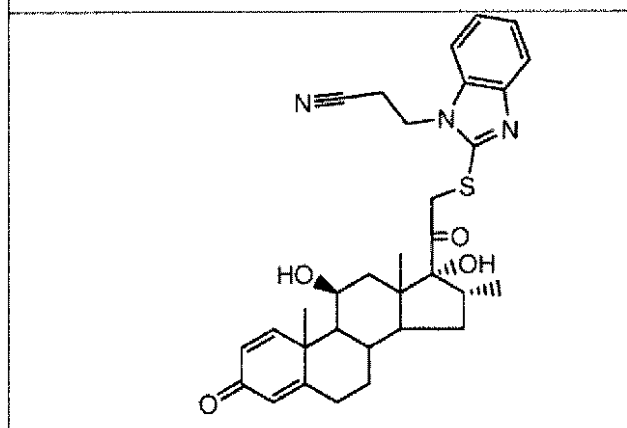


30

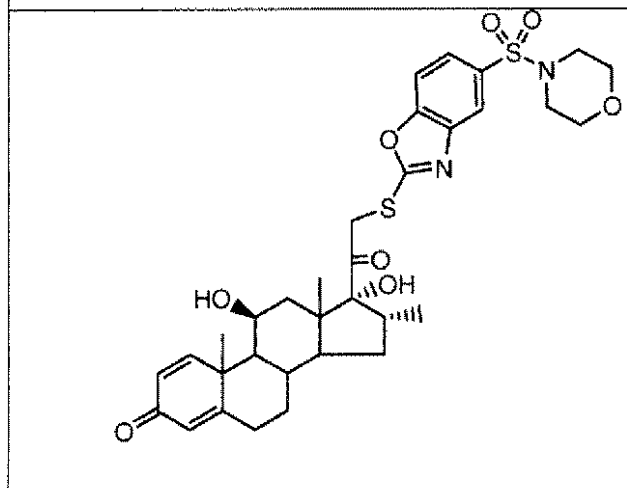
【化 4 3 9】



10



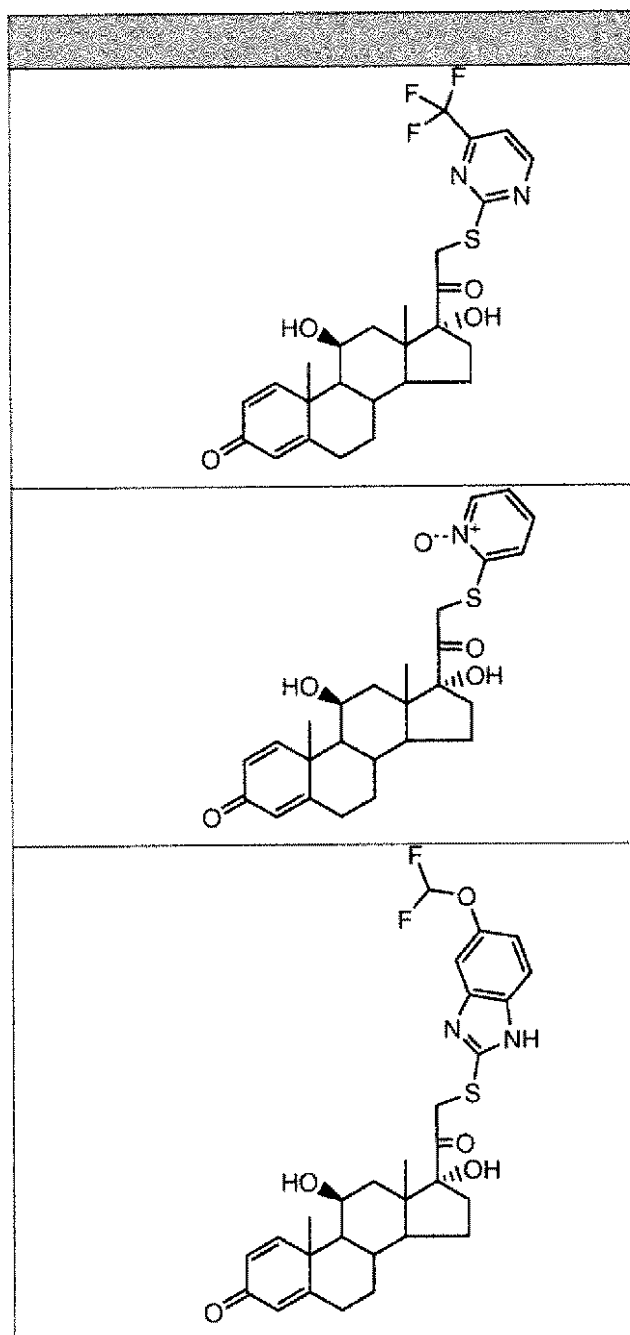
20



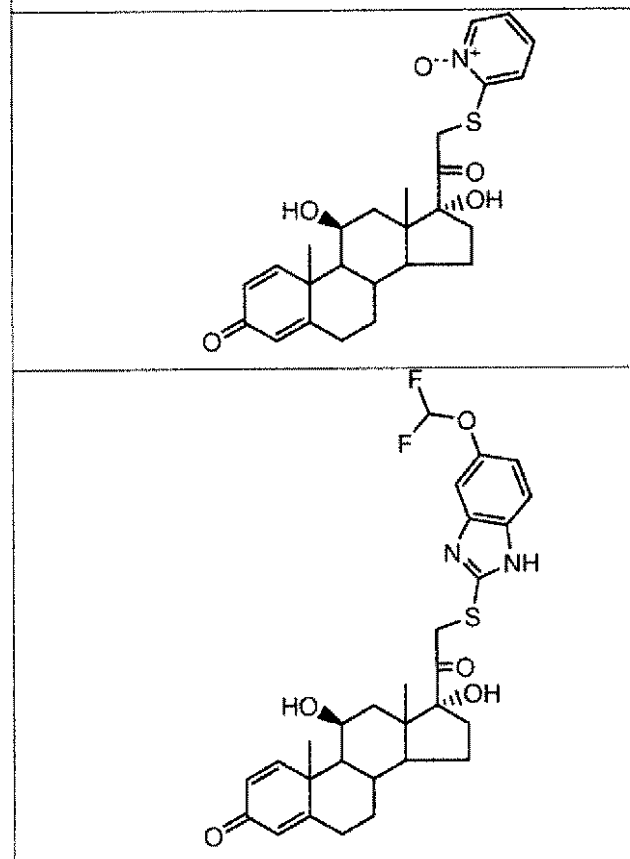
30

40

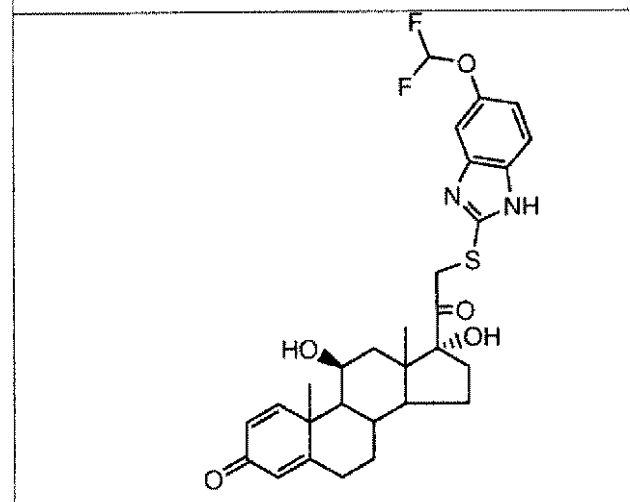
【化 4 4 0】



10

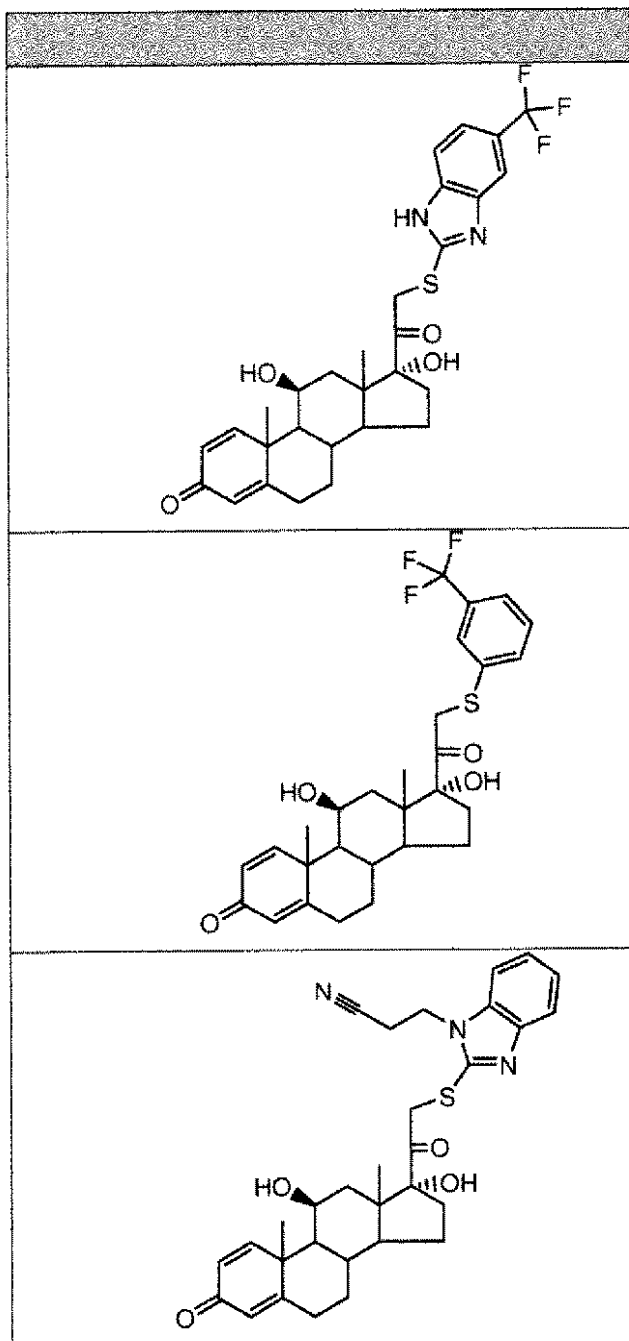


20



30

【化 4 4 1】

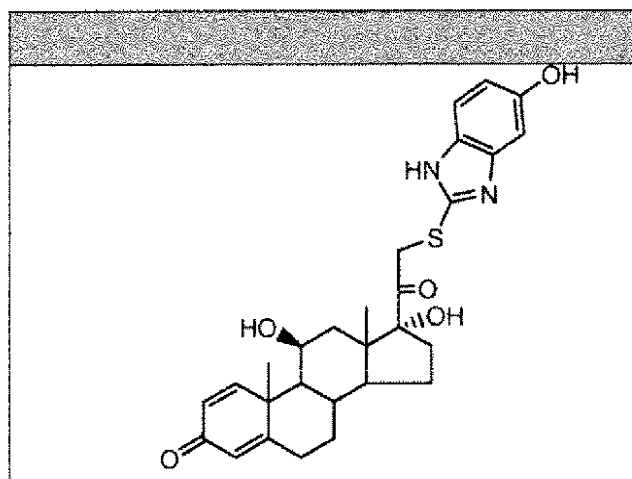


10

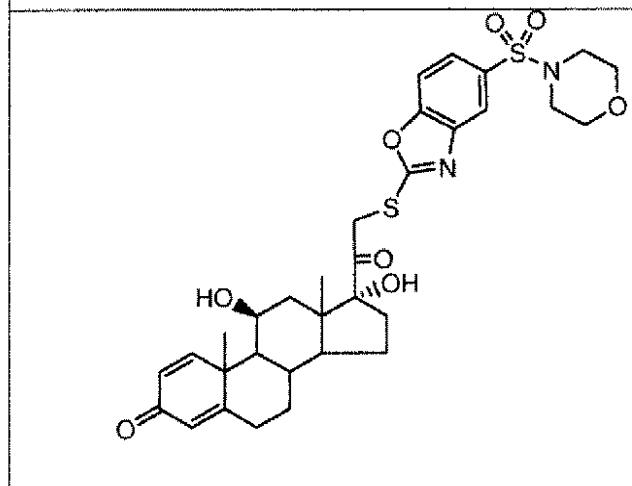
20

30

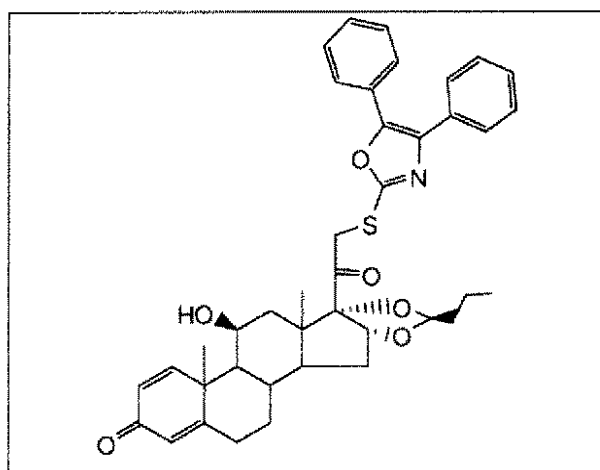
【化 4 4 2】



10



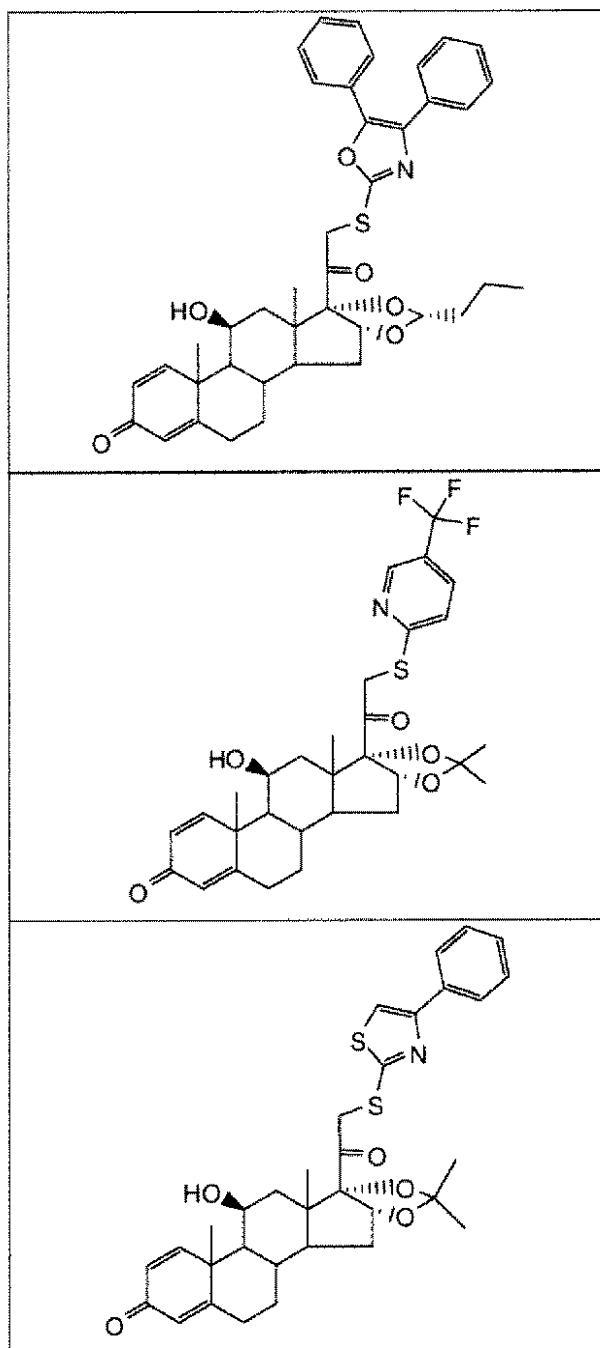
20



30

40

【化 4 4 3】

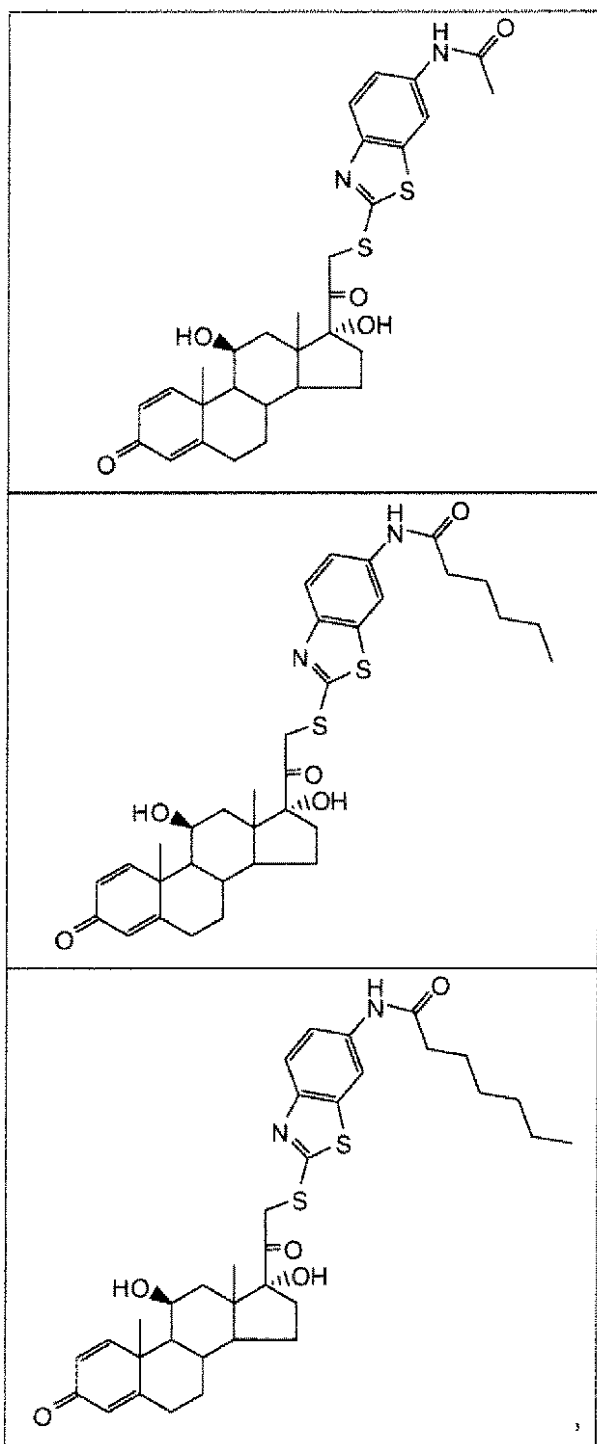


10

20

30

【化 4 4 4】



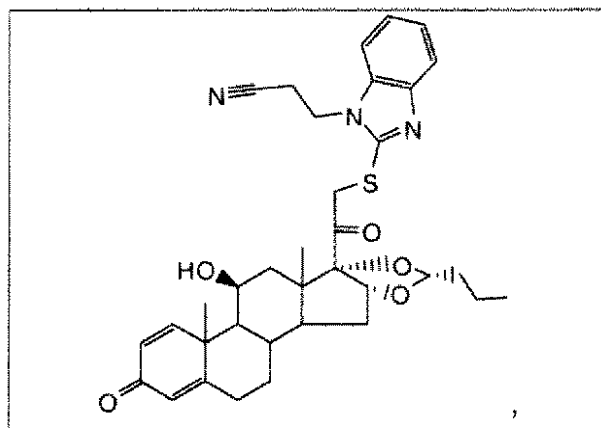
10

20

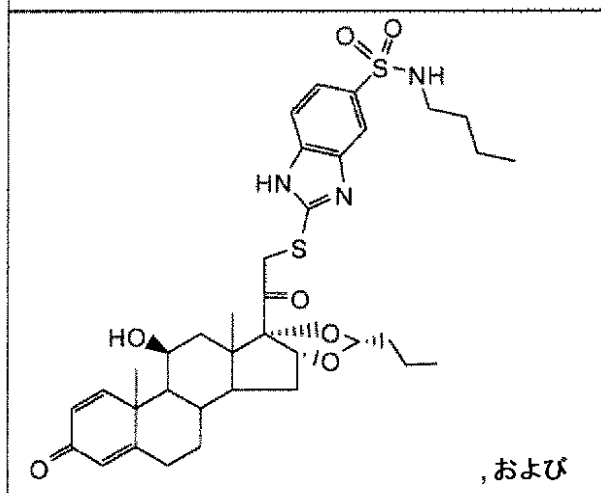
30

40

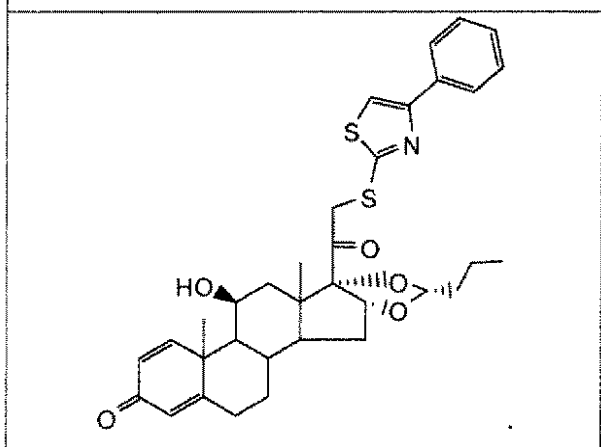
【化 4 4 5】



10



20



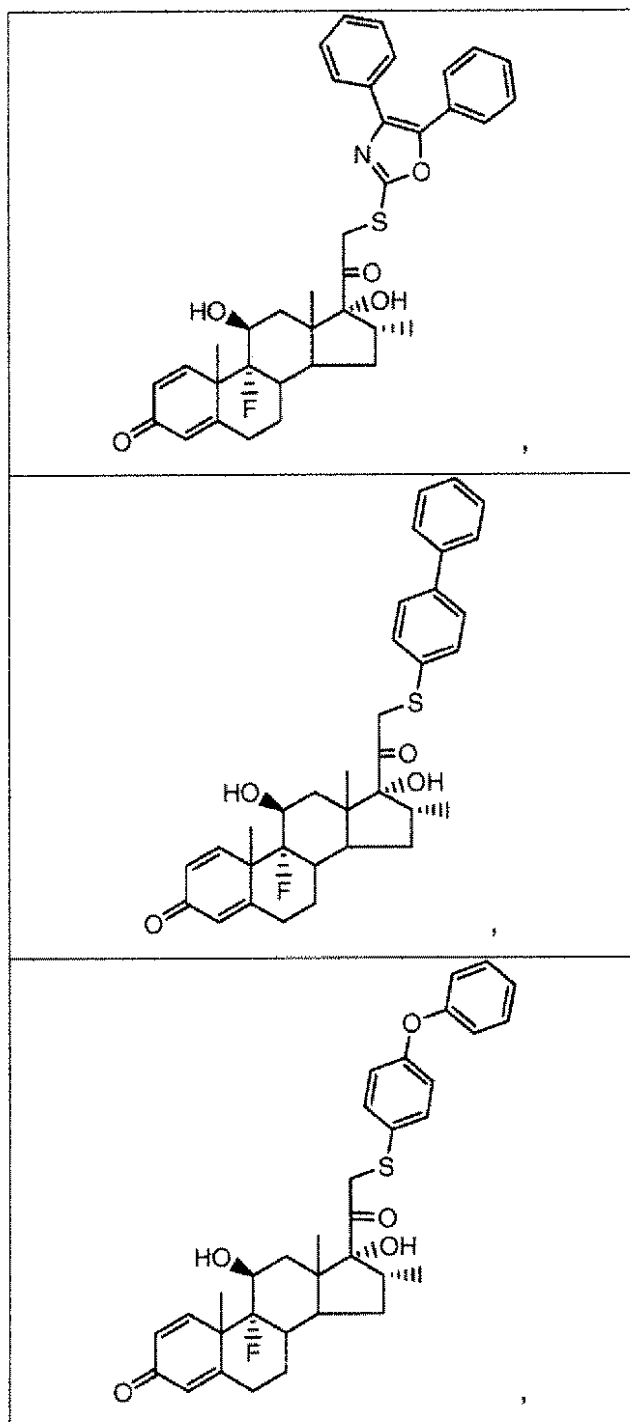
30

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

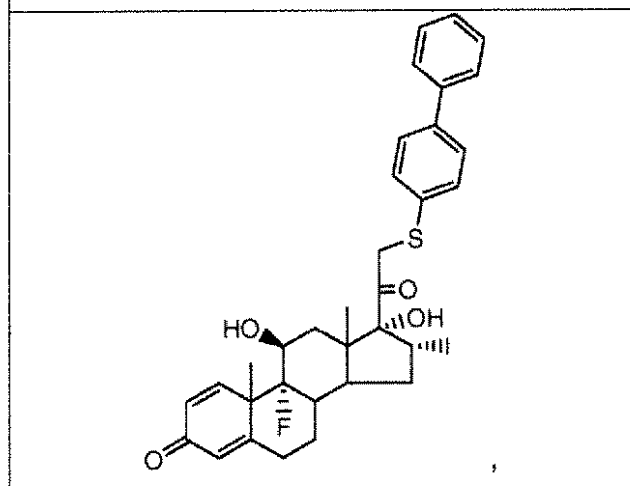
【請求項 4 5】

40

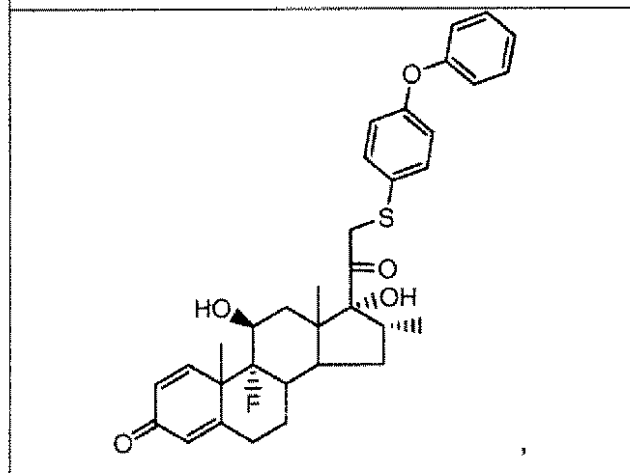
【化 4 4 6】



10

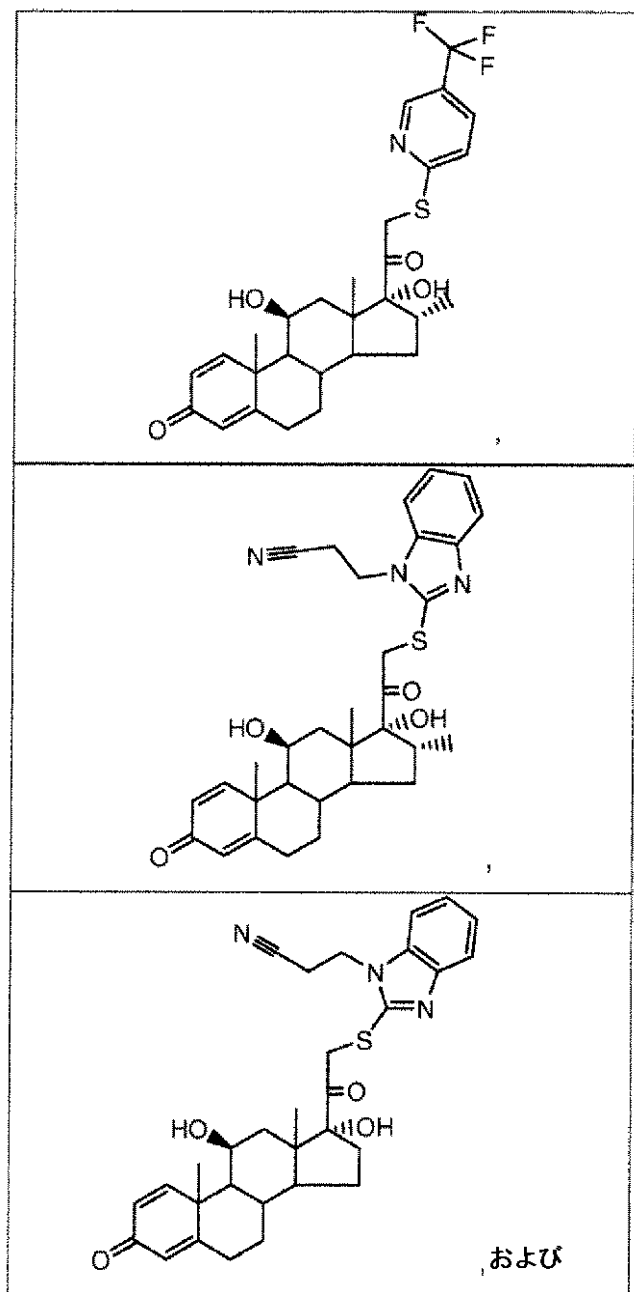


20

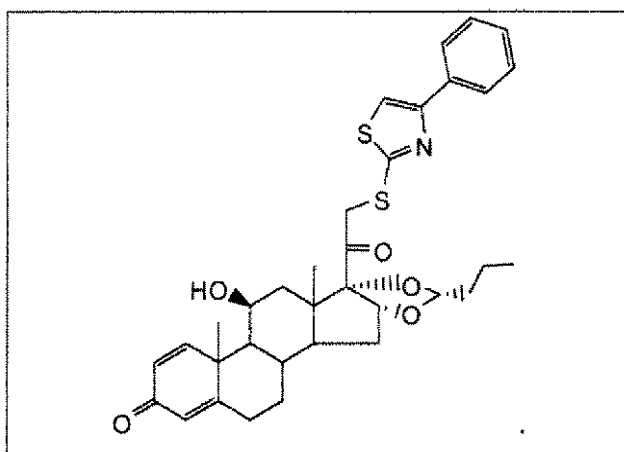


30

【化 4 4 7】



【化 4 4 8】

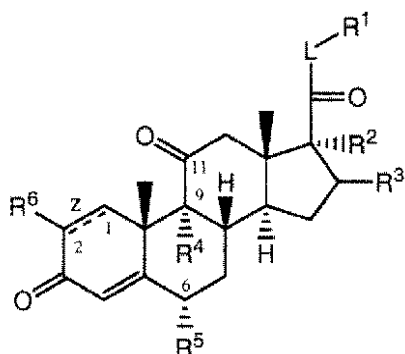


から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 46】

一般構造：

【化 449】



10

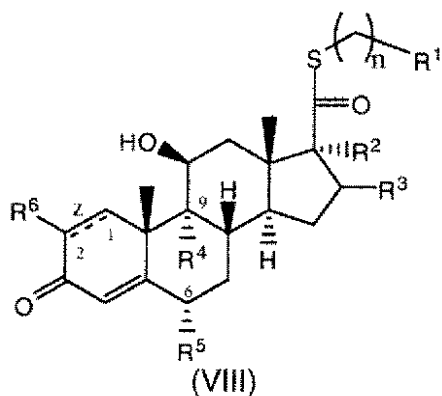
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および Z は、互いに独立に選択され、請求項 42 に定義されている通りである〕。

【請求項 47】

式 (VIII)：

【化 450】



30

の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

〔式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および Z は、互いに独立に選択され、n は、0 または 1 であり；

R¹ は、フェニル、ナフチル、ベンジル、ヘテロアリール縮合アリールー、ヘテロアリール縮合アリールアルキルー、シクロアルキル縮合アリールー、シクロアルキル縮合アリールアルキルー、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルー、ベンゾ縮合ヘテロアリールー、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキルー、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールー、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルー、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキルー、シクロアルケニルアルキルー、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキルー、ヘテロシクロアルケニルアルキルー、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルー、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルー、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキルー、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルー、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルーおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルーから選択され、

40

各前記 R¹ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、オキソ、オキシド、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシー、ヒドロ

50

キシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたーOーアリール、場合により置換されたーOーアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、場合により置換されたーOーヘテロシクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ および $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

10

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

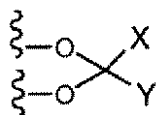
R^1 の前記ベンジル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

20

R^2 は $-\text{OR}^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式2：

【化451】



2

30

の部分形成し、

XおよびYは、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

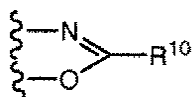
XおよびYの前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される1から4個の置換基で置換されているか、あるいは

式2のXおよびYは、それらが結合した炭素原子と一緒に、3から7員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

40

R^2 および R^3 は、一緒になって、式3：

【化452】



3

；

の部分形成し；

50

R^4 は、H および ハロゲン から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン および アルキル から選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、 z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H および ハロゲン から選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール および ヘテロアリーール から独立に選択され、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、水素およびアルキルから選択され；

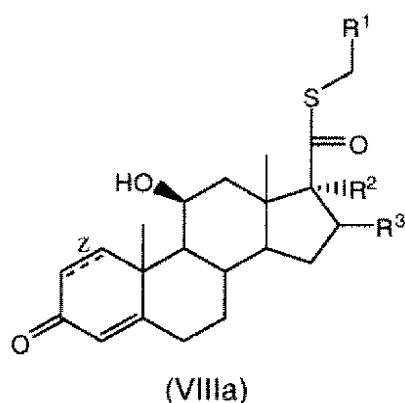
R^{11} は、水素およびアルキルから選択され、

但し、 R^2 が $-OR^8$ であり、 R^8 が $-C(O)R^9$ であり、 R^9 が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリーールおよびシクロアルキルから選択されるときは、 R^1 は、場合により置換されたフェニルでも場合により置換されたベンジルでもない]。

【請求項 48】

式 (VIIIa) に示される一般構造を有する、請求項 47 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

【化 453】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および z は、互いに独立に選択され、

R^1 は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリーール縮合アリーール、ヘテロアリーール、ベンゾ縮合ヘテロアリーールおよびヘテロアリーール縮合ヘテロアリーールから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリーール、 $-O$ -アリーールおよびヘテロアリーールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 3 個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、 $-OC(O)R^{11}$ であり；

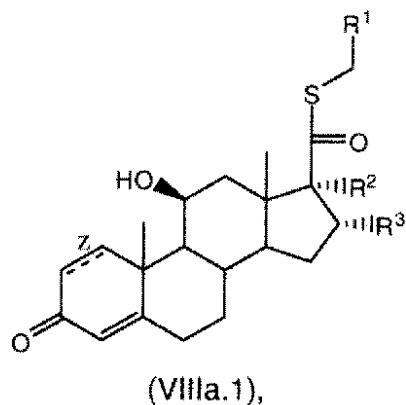
R^3 は、水素またはメチルから選択され；

R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリーール、ヘテロアリーールおよびシクロアルキルから選択され；

z（点線）は、単結合または二重結合を表す】。

【請求項 49】

式（VIIIa.1）に示される一般構造を有する、請求項 48 に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体
【化 454】



10

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 の各々は、独立に選択され、

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

20

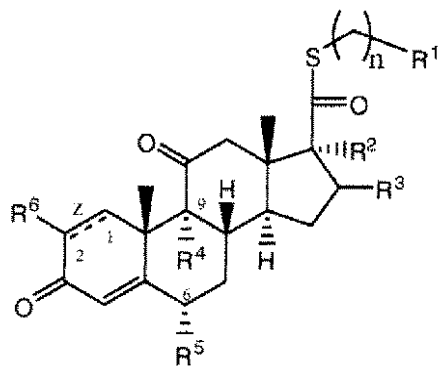
各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^{11} はヘテロアリールである】。

【請求項 50】

一般構造：

【化 455】



30

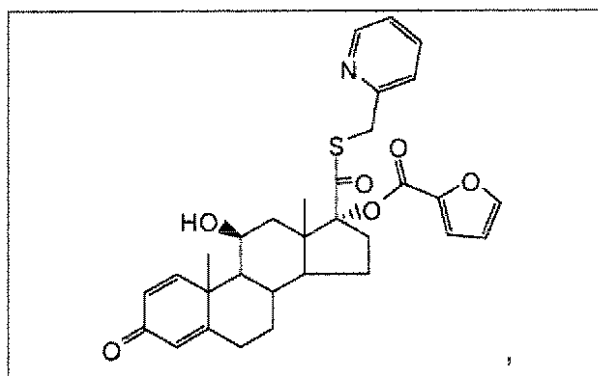
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体

40

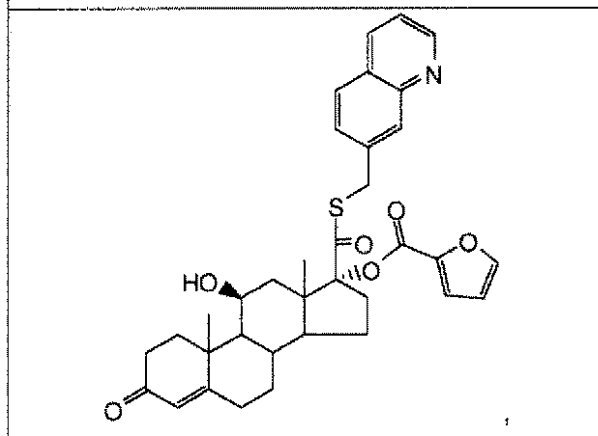
〔式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、請求項 47 に定義されている通りである】。

【請求項 51】

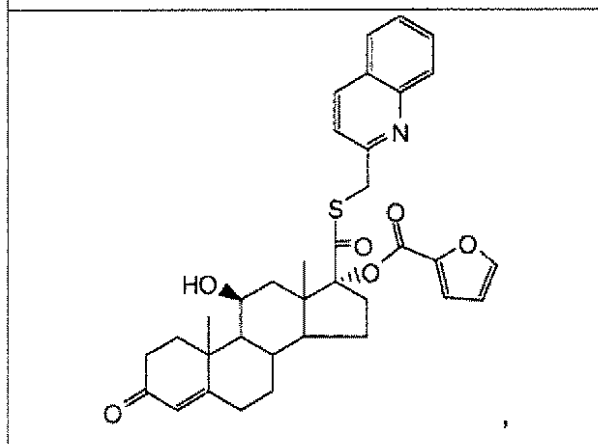
【化 4 5 6】



10

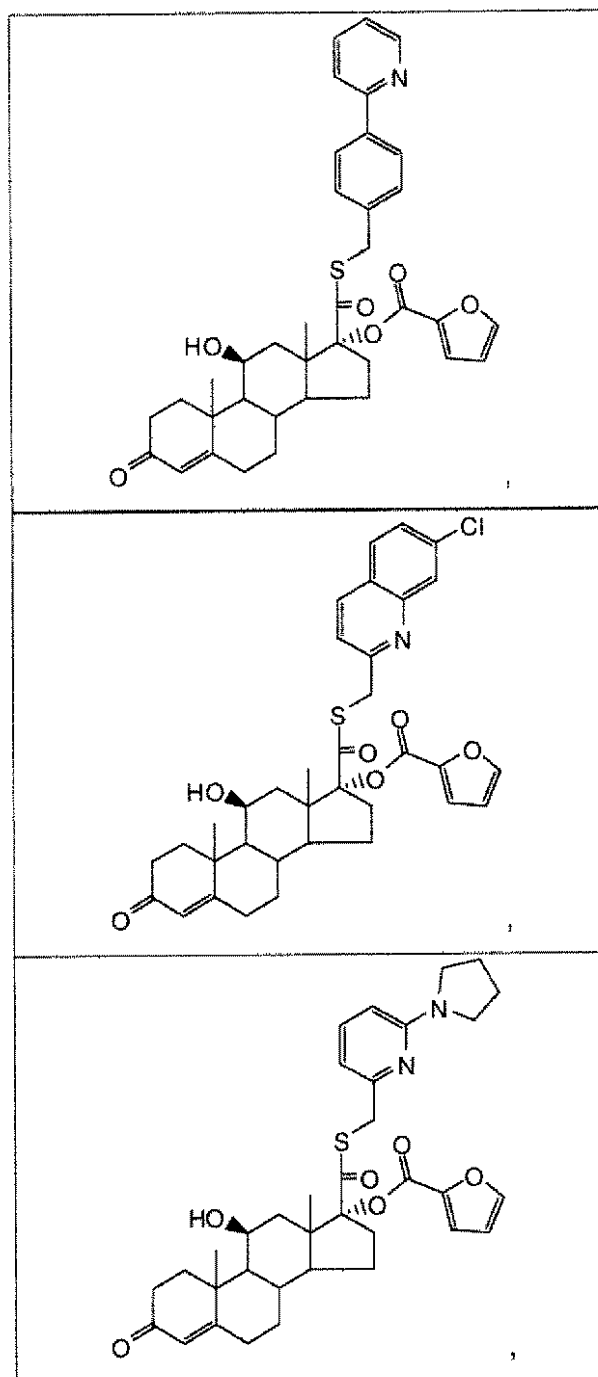


20



30

【化 4 5 7】

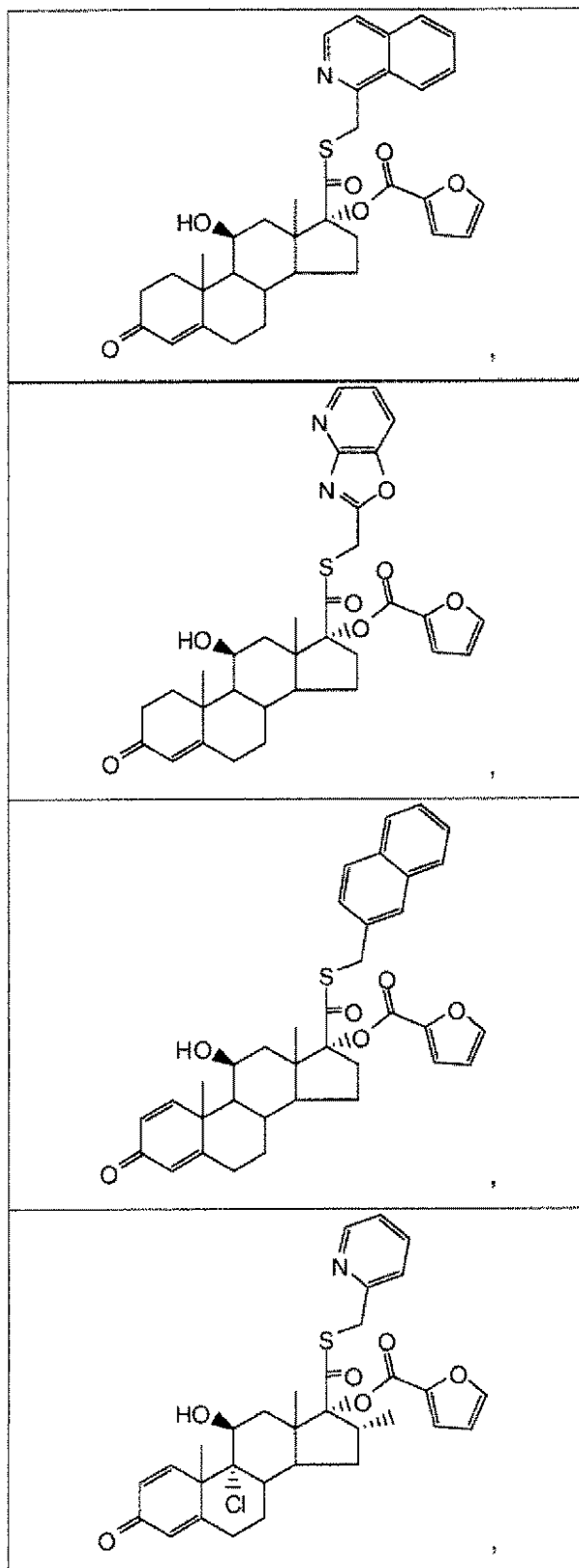


10

20

30

【化 4 5 8】



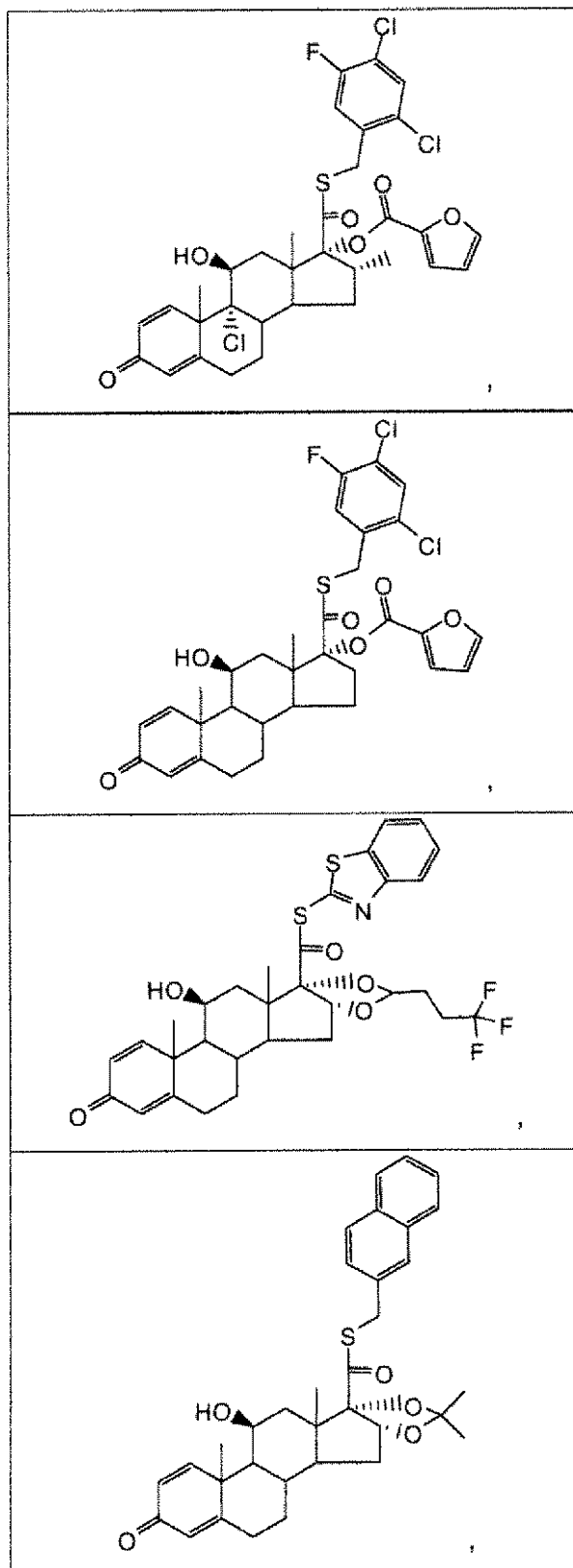
10

20

30

40

【化 4 5 9】



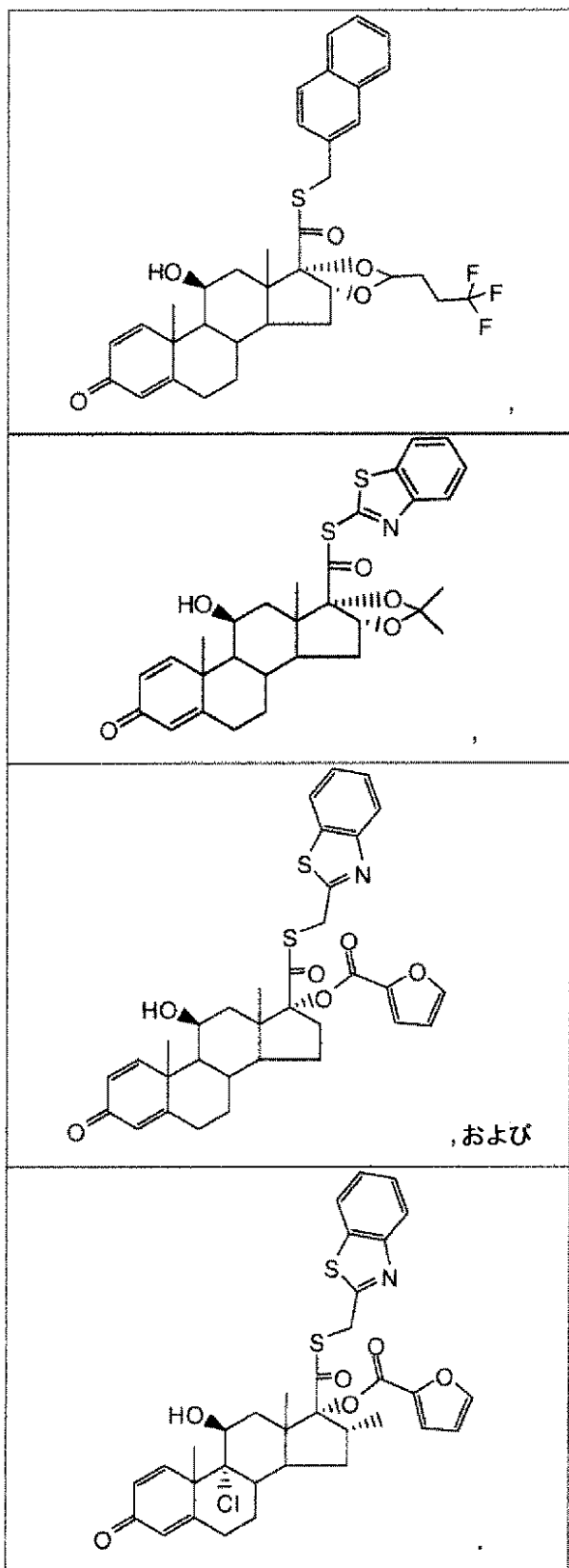
10

20

30

40

【化 4 6 0】



10

20

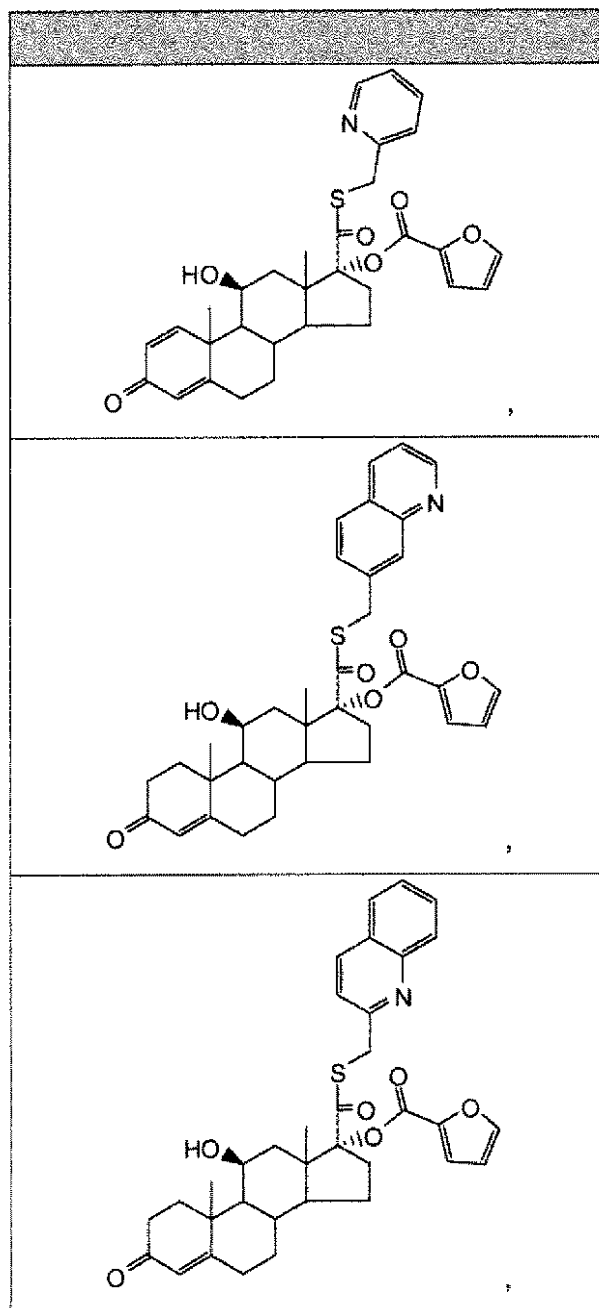
30

40

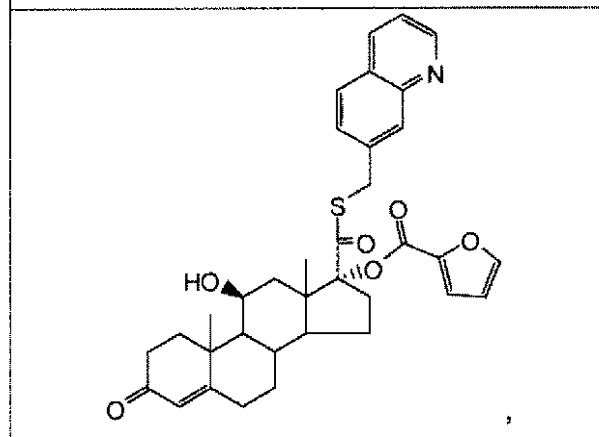
から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 5 2】

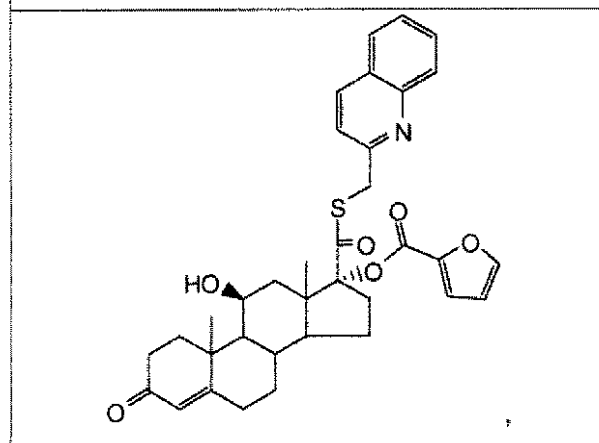
【化 4 6 1】



10

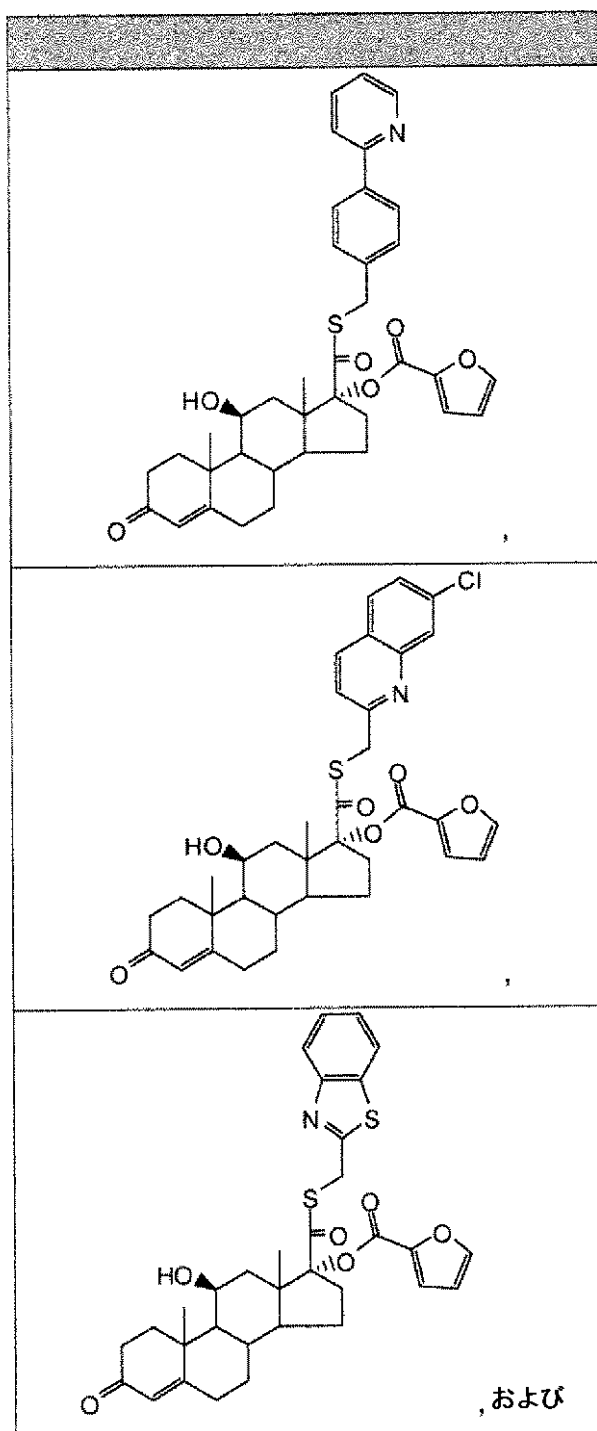


20



30

【化 4 6 2】

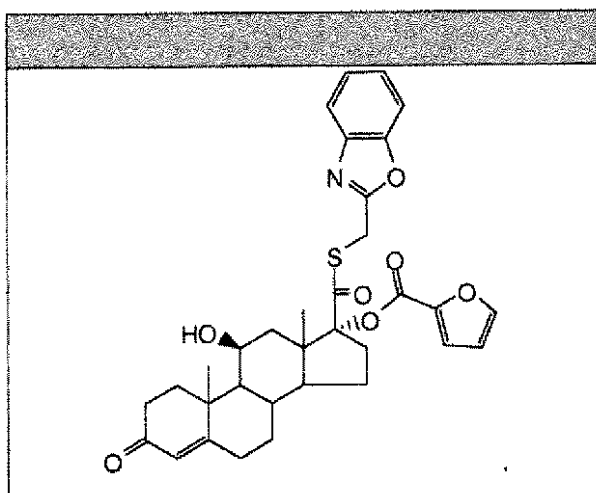


10

20

30

【化 4 6 3】

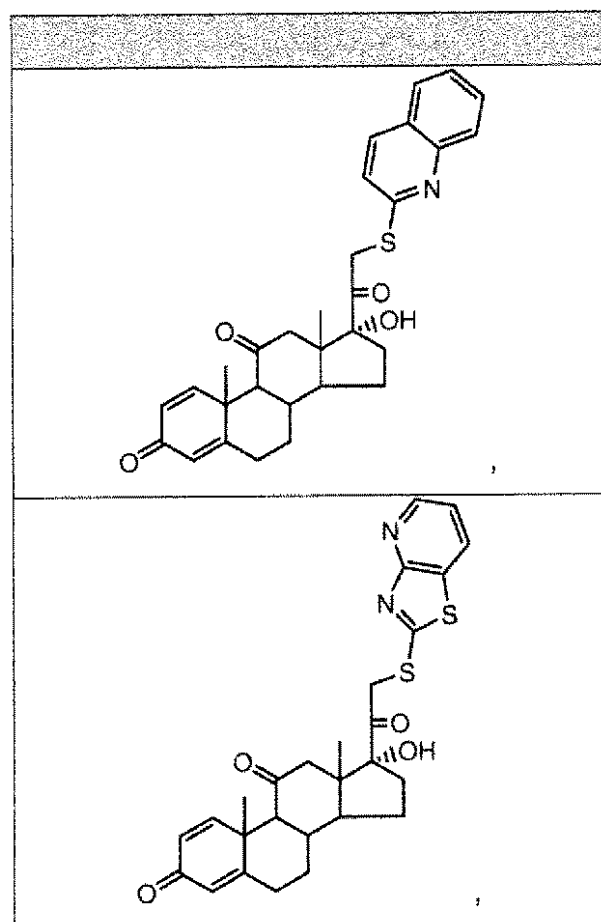


10

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 5 3】

【化 4 6 4】

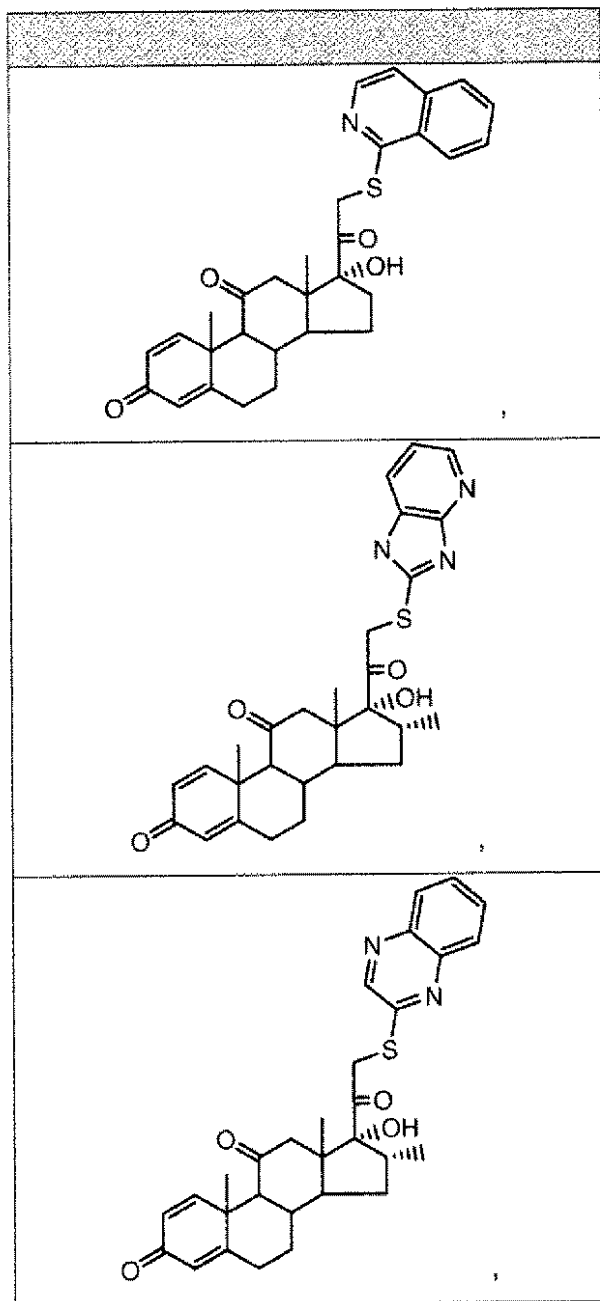


20

30

40

【化 4 6 5】

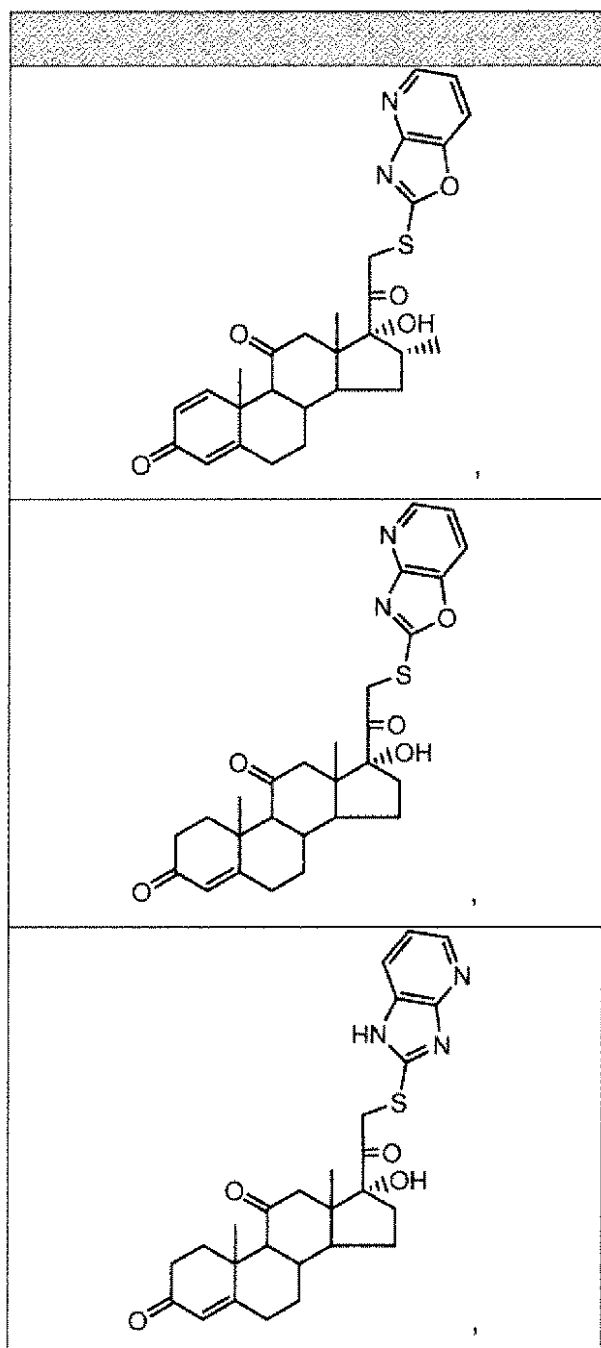


10

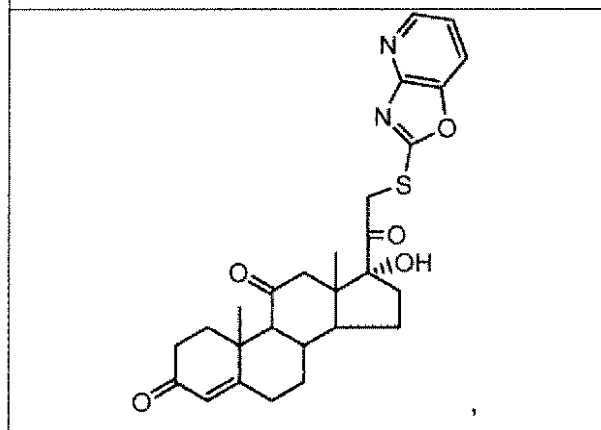
20

30

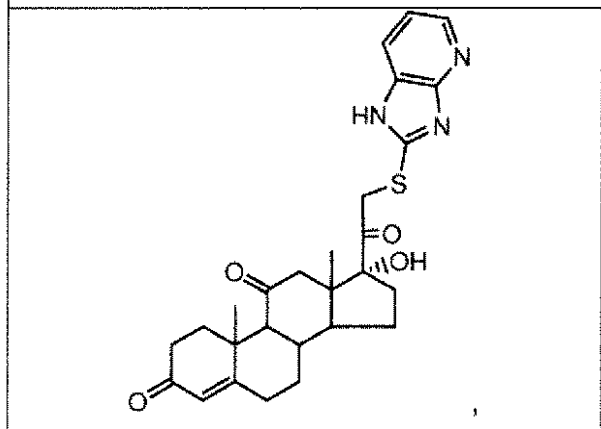
【化 4 6 6】



10

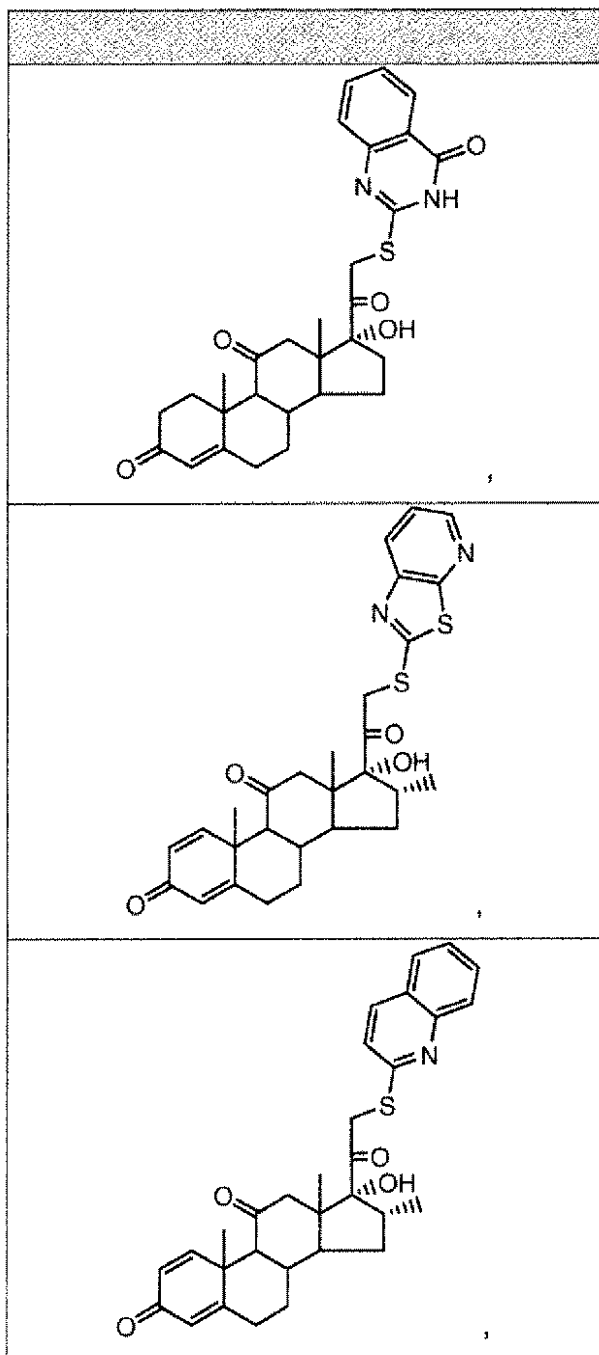


20



30

【化 4 6 7】

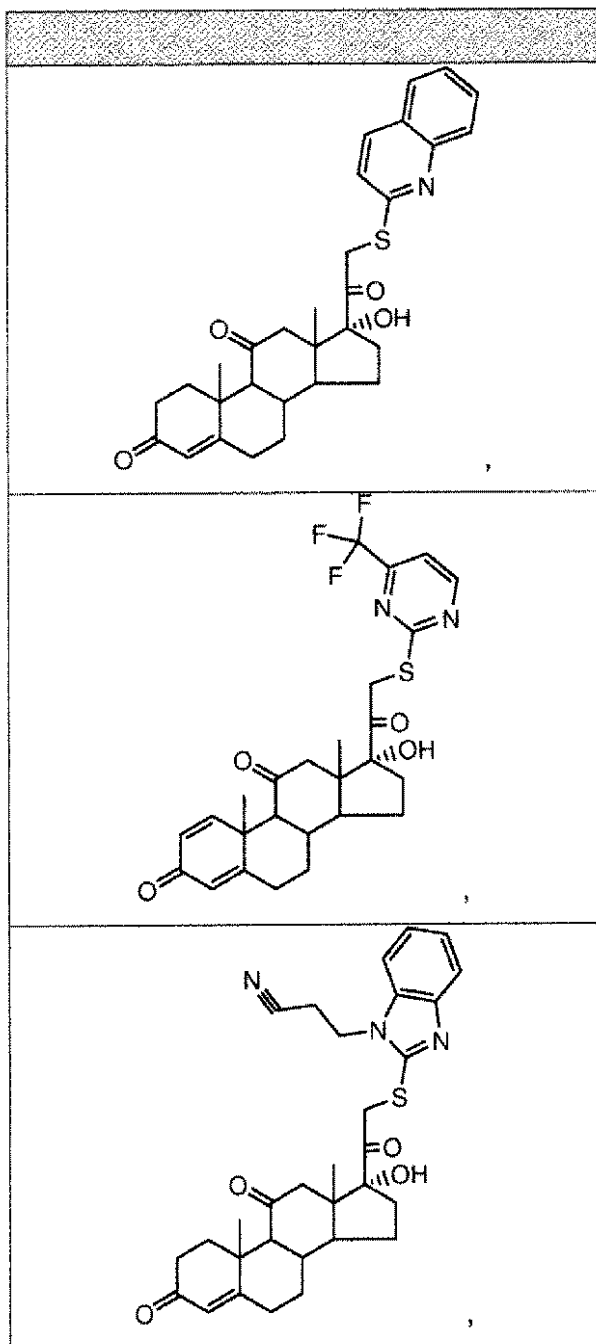


10

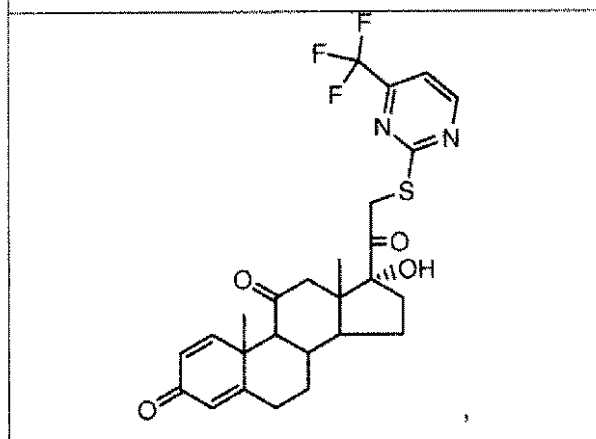
20

30

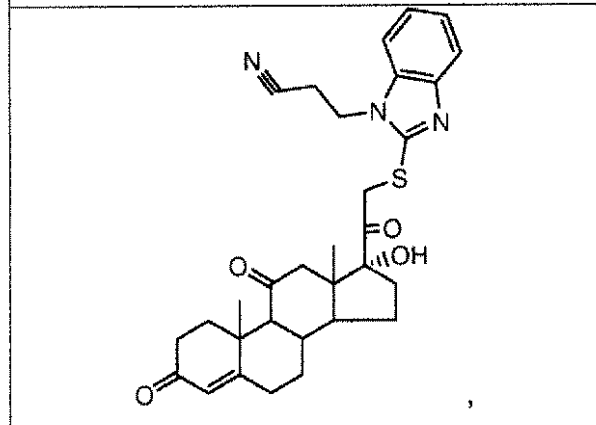
【化 4 6 8】



10

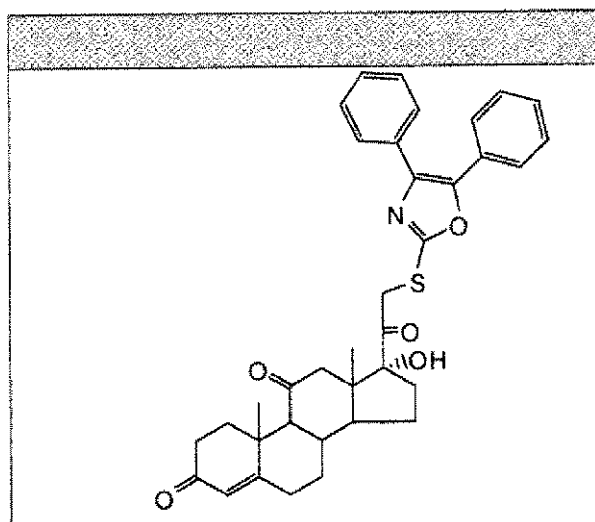


20

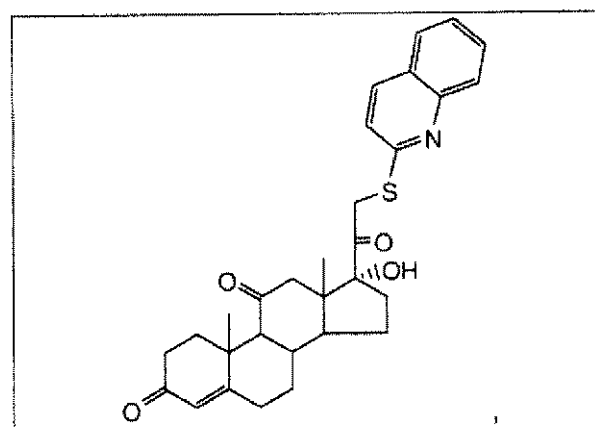


30

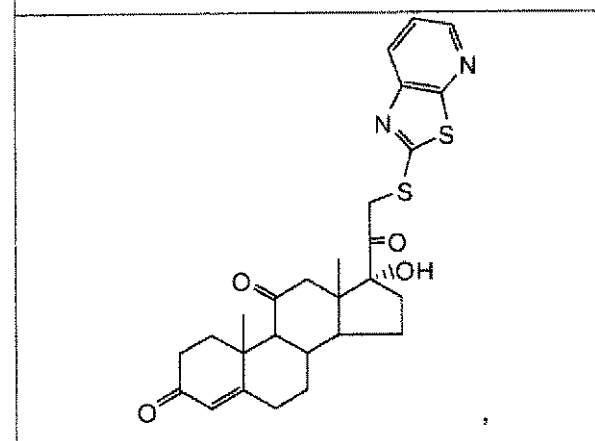
【化 4 6 9】



10



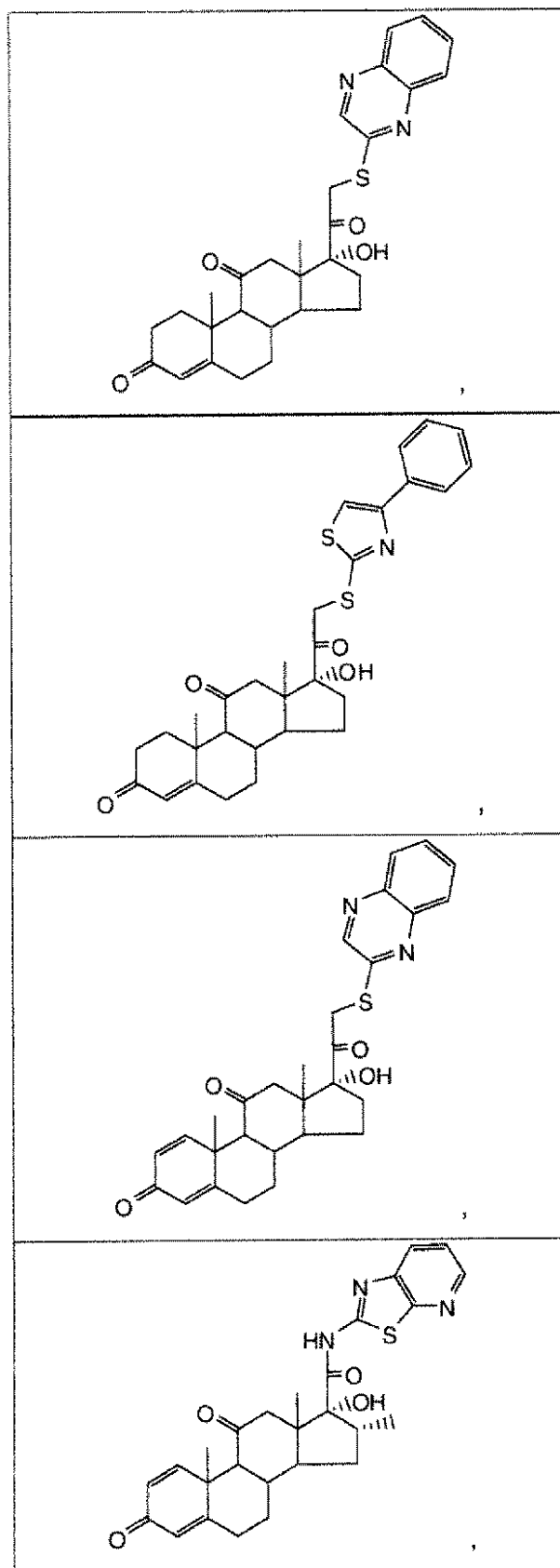
20



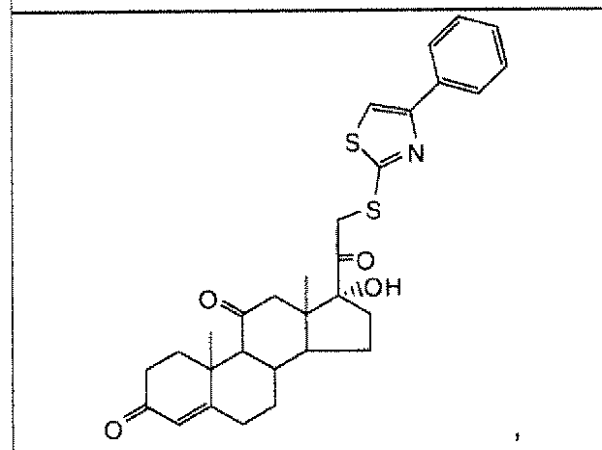
30

40

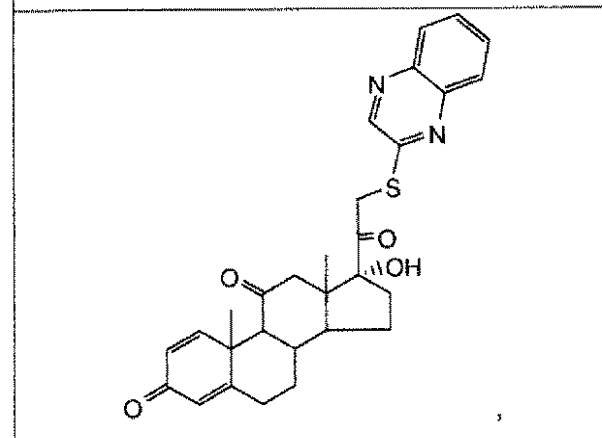
【化 4 7 0】



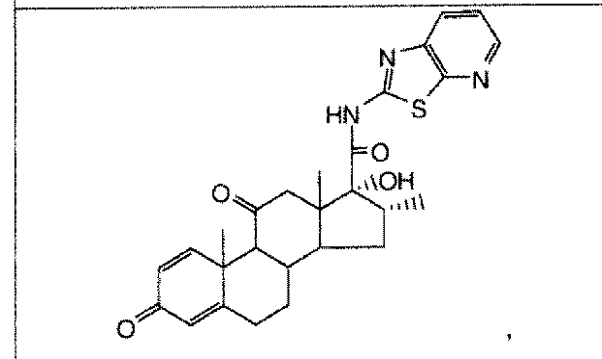
10



20

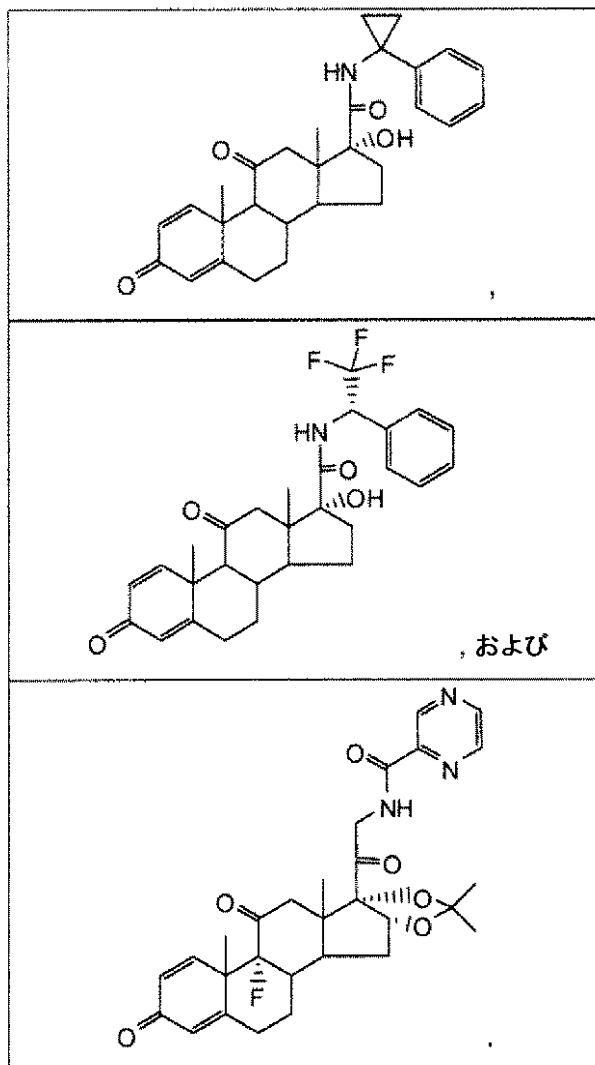


30



40

【化 4 7 1】



10

20

30

から選択される化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体。

【請求項 5 4】

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を、場合により 1 つまたは複数の医薬として許容し得る希釈剤または担体と混合して含む医薬組成物。

【請求項 5 5】

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体および噴霧剤を、場合により界面活性剤または共溶媒と組み合わせて含む医薬組成物。

40

【請求項 5 6】

局所使用のために調合された、請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体および噴霧剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 7】

皮膚用に使用するために調合された、請求項 5 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

吸入のために調合された、請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体および噴霧剤を含む医薬組成物。

50

【請求項 59】

注射のために調合された、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体および噴霧剤を含む医薬組成物。

【請求項 60】

経口使用のために調合された、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体および噴霧剤を含む医薬組成物。

【請求項 61】

少なくとも 1 つのさらなる治療活性薬をさらに含む、請求項 54 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 62】

前記少なくとも 1 つのさらなる治療活性薬は、ベータ₂ アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗ヒスタミン H₁ 受容体アンタゴニスト、抗ヒスタミン H₂ 受容体アンタゴニスト、抗ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニスト、抗アレルギー薬、抗コリン作用薬、去痰薬、鬱血除去薬、抗生物質、P2Y₂ 受容体アゴニスト、ロイコトリエン₄ アンタゴニスト、ロイコトリエン D₄ アンタゴニスト、医薬として許容し得る亜鉛塩、SYK キナーゼ類似体、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、口咽頭不快緩和薬、非ステロイド性抗炎症薬、TNF 阻害薬、IL-1 受容体アンタゴニスト、細胞傷害性薬もしくは免疫抑制薬、p38 キナーゼ阻害薬、PDE₄ 阻害薬、iNOS 阻害薬、ベータ-2-インテグリンアンタゴニスト、アデノシン 2a アゴニスト、抗感染症薬 (antimicrobial agent)、抗ウイルス薬および破骨細胞媒介骨吸収阻害薬から選択される、請求項 61 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 63】

免疫疾患または状態、自己免疫疾患または状態または炎症疾患または状態の治療または予防を必要とする患者における前記免疫疾患または状態、自己免疫疾患または状態または炎症疾患または状態を治療または予防するための方法であって、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 64】

皮膚の疾患または状態の治療または予防を必要とする患者における前記皮膚の疾患または状態を治療または予防するための方法であって、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

30

【請求項 65】

前記皮膚の疾患または状態が、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、神経皮膚炎、そう痒および過敏反応から選択される、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

鼻、喉または肺の炎症状態の治療または予防を必要とする患者における前記鼻、喉または肺の炎症状態を治療または予防するための方法であって、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 67】

前記状態が、喘息、アレルゲン誘発喘息反応、鼻炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、鼻副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻ポリープ、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患および線維症から選択される、請求項 64 に記載の方法。

40

【請求項 68】

炎症性腸状態の治療または予防を必要とする患者における前記炎症性腸状態を治療または予防するための方法であって、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 69】

前記状態が、潰瘍性大腸炎およびクローン病から選択される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

50

自己免疫疾患の治療または予防を必要とする患者における前記自己免疫疾患を治療または予防するための方法であって、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 7 1】

前記状態が関節リウマチである、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 2】

多発性硬化症の治療または予防のための方法であって、前記多発性硬化症の治療または予防を必要とする患者に対して、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 7 3】

眼の疾患および状態の治療または予防のための方法であって、眼の疾患および状態の治療または予防を必要とする患者に対して、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含む方法。

【請求項 7 4】

前記疾患または状態が、選択されたアレルギー性結膜炎および非アレルギー性結膜炎である、請求項 7 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2007 年 12 月 21 日に出願された米国仮特許出願第 61/016, 135 号に関連し、そして上記仮特許出願に対する優先権の利益を主張し、上記仮特許出願の内容は、その全体を本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、グルココルチコイド受容体のアゴニストである新規な C-21 ステロイド誘導体およびそれらの製造方法に関する。本発明は、また、本発明の C-21 ステロイド誘導体を含む医薬製剤、ならびに炎症およびアレルギー状態を含む疾患状態の治療におけるそれらの使用に関する。本発明の C-21 ステロイド誘導体は、「解離」特性を示す。即ち、有害な副作用を伴う代謝効果を抗炎症効果および抗アレルギー効果から解離させることによって、現在市販されているアゴニストより良好な治療プロファイルを示すグルココルチコイド受容体アゴニストを提供する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

グルココルチコイド受容体は、核内受容体のファミリーの一部である。該受容体は、リガンドに結合すると、遺伝子の転写を促進するかまたは抑制する核転写因子である。グルココルチコイド受容体アゴニストは、天然であるか、または合成で調製され得る。合成グルココルチコイド受容体アゴニストの例としては、プレドニゾロンおよびデキサメタゾンが挙げられる。グルココルチコイド受容体アゴニストは、貴重な抗炎症特性を有し、喘息、関節リウマチ、湿疹および乾癬等の広範なアレルギー状態および炎症状態を調節するのに当技術分野で広く使用されてきた（例えば、Barnes, P. 「Corticosteroids: The drugs to beat」 European Journal of Pharmacology 2006 年、533 巻、2～14 頁参照）。残念なことに、この種類の化合物の治療潜在能力は、患者に投与することができる薬物の投与量またはそのアゴニストを患者に投与することができる期間を制限する有害な副作用の存在により、最大限に引き出されていない。副作用としては、視床下部-下垂体-副腎軸の抑制、骨無機質脱落および骨粗鬆症、眼副作用（例えば、緑内障、白内障）、小児の発育不全、炭水化物代謝の破壊が挙げられる。

【0004】

したがって、当技術分野における目標は、副作用が軽減されたグルコルチコイド受容体アゴニストの開発であった。1つのアプローチは、吸入によって投与することができるグルコルチコイドの開発であった。このようにして投与された薬剤は、全身的バイオアベイラビリティが低いため、より高い安全プロファイルを示す。これは、吸入投与、緩慢な肺吸収および迅速な排泄の組合せに起因する（例えば、Hogger, P. 「Current Concepts for Optimizing the Therapeutic Index of Glucocorticoid Receptor Ligands for Oral and Inhalative Use: Basic Considerations and Clinical Reality」、Current Medicinal Chemistry—Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents 2003年、2巻、395～408頁参照）。このアプローチに従って開発された化合物の例としては、プロピオン酸フルチカゾンおよびその構造関連類似体（例えば米国特許第4,335,121号参照）、フランカルボン酸モメタゾンおよびその構造関連類似体（例えば米国特許第4,472,393号参照）、または最近では国際公開第2002/12265号に開示されている類似体が挙げられる。

10

【0005】

吸入グルコルチコイドに伴う問題は、治療投与量が少ないと改善された安全プロファイルを示すが、投与量が多くなったとき、またはこれらの薬剤が長期間にわたって投与された場合はそれらの安全プロファイルが低下することである。したがって、このアプローチは、以前に開発されたグルコルチコイドより有利であるが、当技術分野では、より高い投与量で、もしくはより長期間にわたって、またはより高い投与量で、かつより長期間にわたって投与することができ、その結果、治療できる疾患状態の範囲を拡大することが可能となるか、または望ましくない副作用を減らすことが可能となるグルコルチコイドの必要性が依然として存在する。

20

【0006】

別のアプローチは、望ましくない副作用を引き起こす代謝効果が抗炎症効果から解離される化合物を発見することである。抗炎症活性が代謝活性から分離されたステロイドの発見は、当技術分野における先駆けとなる。

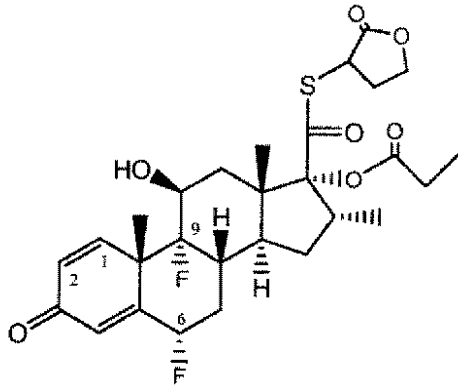
【0007】

ステロイド系および非ステロイド系のグルコルチコイド類似体は、当技術分野で周知である。例えば、国際公開第1999/041256号には、非ステロイド性のグルコルチコイド選択的抗炎症薬が記載されている。英国特許第2,018,256号、米国特許第3,989,686号、米国特許第4,263,289号および欧州特許第0004773号には17種のチオカルボン酸ステロイド誘導体が記載されている。国際公開第1997/23565号には、抗炎症特性または抗アレルギー特性を有する17- β -カルボキシ、カルボキシチオ、およびアミドのアンドロスタン誘導体のラクトン誘導体が記載されている。国際公開第2006/043015号には、式：

30

【0008】

【化 1】



10

の 6 α ，9 α －ジフルオロ－11 β －ヒドロキシ－16 α －メチル－3－オキソ－17 α －プロピオニルオキシ－アンドロスター－1，4－ジエン－17 β －カルボチオ酸 S－（2－オキソ－テトラヒドロフラン－3－イル）エステルが有用な抗炎症活性を有し、全身的活性をほとんどまたは全く有さないことが報告されている。他の誘導体が、国際公開第 1997/24368 号、国際公開第 2000/64882 号、国際公開第 2003/035668 号、中国特許第 1414008 号、米国特許第 3,598,816 号および米国特許第 5,645,404 号に開示されている。

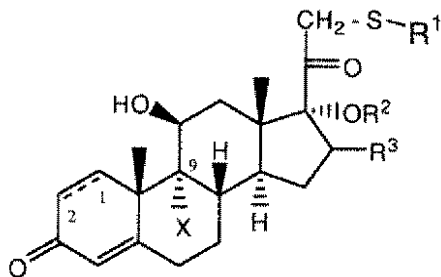
【0009】

20

米国特許第 4,861,765 号には、全身的副作用が軽減され、優れた抗炎症特性を有することが報告されている式：

【0010】

【化 2】



30

の 21 置換チオエーテルグルココルチコイドステロイド誘導体が開示されている。米国特許第 5,420,120 号には、また、米国特許第 4,861,767 号に開示されているものと同様の 21 置換チオエーテルグルココルチコイドステロイド誘導体が開示されている。これらの化合物は、眼炎症障害の治療のための有効な局所的抗炎症薬であるといわれる。他の C21 置換チオエーテル誘導体が、国際公開第 1997/24367 号、米国特許第 3,687,942 号および S. Wu ら、Ann. Chim. Acta、268 巻、255～260 頁（1992 年）に開示されている。

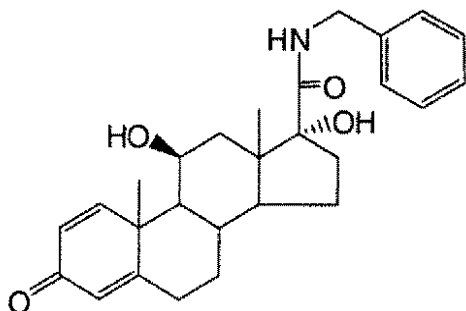
【0011】

40

特許文献 1 には、C21 置換フェニルエーテルステロイド誘導体が開示されている。そして、特許文献 2 には、6 α ，9 α －フルオロ－11 β 、17－ジヒドロキシ－16 α －メチル－プレグナ－1，4－ジエン－3－オン－17－カルボン酸および関連化合物を含むステロイドが開示されている。その明細書によれば、特許文献 2 に開示されているステロイドは、血管新生抑制活性および弱いグルココルチコイド活性を有する。特許文献 2（の実施例 23）に例示されている 1 つの当該化合物は、以下の構造を有する。

【0012】

【化 3】



10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】独国特許第20211718号明細書

【特許文献2】国際公開第95/18621号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

(発明の要旨)

本発明は、良好な薬理的（例えばグルココルチコイド）活性を示す本明細書に記載の新規なステロイド化合物を提供する。当該化合物は、本明細書において、「本発明の化合物」と称することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、抗炎症活性および抗アレルギー活性などの望ましい薬理的活性を示す。いくつかの好適な実施形態において、本発明の化合物は、抗炎症活性および抗アレルギー活性などの望ましい薬理的活性および軽減された副作用活性を示す。

20

【課題を解決するための手段】

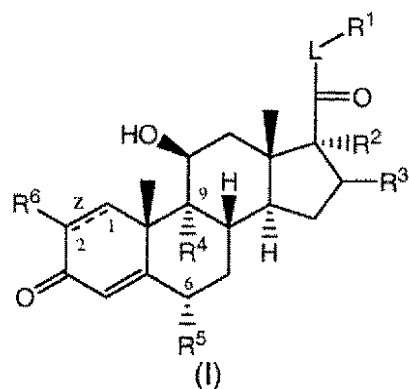
【0015】

一実施形態において、本発明は、式（I）：

【0016】

【化 4】

30



40

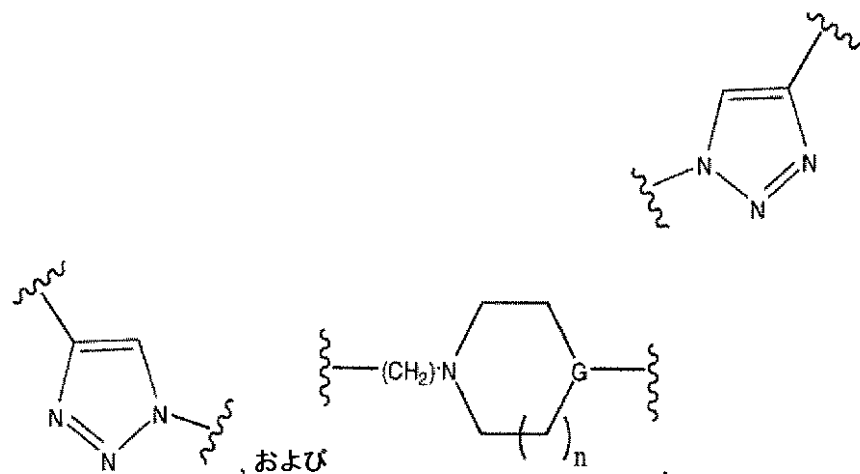
に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびzは、互いに独立に選択され、

Lは、

【0017】

【化 5】



10

から選択される二価部分であり、Gは、NまたはCHであり、nは、0から2の整数であり、但し、nが0のときは、GはCHであり、あるいは

Lは、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ および $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択される二価部分であり、

20

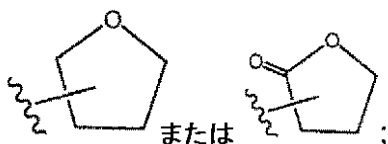
但し、Lが、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ であるときは、 R^3 は、 $-\text{OH}$ であるか、または R^2 および R^3 は、一緒になって、式2または式3の部分进行形成し、

30

但し、さらに、Lが $-\text{NH}-$ であるときは、 R^1 は、

【0018】

【化 6】



ではなく、

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

40

50

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、場合により置換された $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 5 個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1 から 4 回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

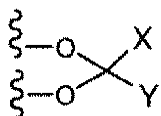
各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、 R^1 の前記アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される 1 つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシおよび、直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【0019】

【化7】



2

の部分形成し、

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されているか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 3：

【0020】

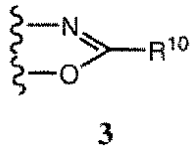
10

20

30

40

【化 8】



の部分形成し；

R^4 は、Hおよびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z （点線）は、単結合または二重結合を表し、但し、 z が単結合であるときは、 R^6 はHであり； 10

R^6 は、Hおよびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3から7員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され； 20

R^{10} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{11} は、水素およびアルキルから選択され、

但し、 $-L-$ が $-NH-$ であり、 R^2 が $-OH$ であり、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれHであり、 z が二重結合であり、 R^6 がHであるときは、 R^1 はベンジルではなく、

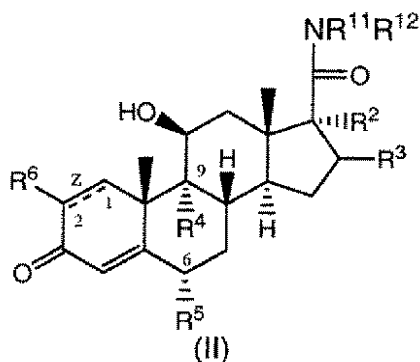
但し、さらに、 $-L-$ が $-CH_2-O-$ であるときは、 R^1 は、非置換のフェニルまたは置換されたフェニルではない。

【0021】

別の実施形態において、本発明は、式（II）： 30

【0022】

【化 9】



に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合していることが示された窒素と一緒にあって、3から7員のヘテロシクロアルキル環、3から7員のヘテロシクロアルケニル環、3から7員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環または3から7員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル環を形成し、 50

各前記 3 から 7 員のヘテロシクロアルキル環、3 から 7 員のヘテロシクロアルケニル環、3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環および前記 3 から 7 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル環は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{CN}$ 、アルコキシ、アリール、ハロ置換アリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ アルキル $-\text{アリール}$ 、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ から独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 4 個の置換基で置換されており；

R^2 は $-\text{OR}^8$ であり；

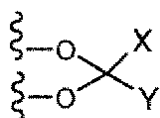
10

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【0023】

【化10】



2

20

の部分形成し；

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されているか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)$ および $-\text{CN}$ から独立に選択される 1 から 4

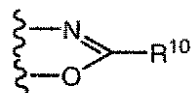
30

個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 3：

【0024】

【化11】



3

；

の部分形成し；

40

R^4 は、H およびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H およびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキ

50

ル、ヘテロアリーールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、水素およびアルキルから選択される。

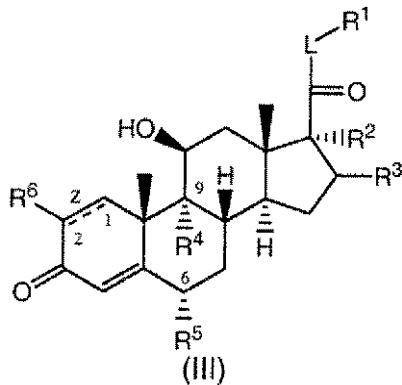
【0025】

別の実施形態において、本発明は、式 (III)：

【0026】

【化12】

10



20

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および Z は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2O-N=$ であり；

R^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、 $-アルキル-CN$ 、アルコキシ、スピロシクロアルキル、アリーール、ハロ置換アリーール、 $-O-アリーール$ 、 $-O-アルキル-アリーール$ 、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、アリーールアルコキシ、ハロアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 5 個の基で場合により置換されたシクロアルキルであり；

30

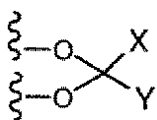
R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【0027】

【化13】



2 ,

40

の部分形成し；

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されているか、あるいは

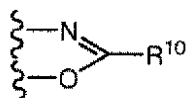
50

式 2 の X および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒にあって、式 3 :

【0028】

【化14】



3 ;

10

の部分形成し；

R^4 は、H および ハロゲン から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン および アルキル から選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H および ハロゲン から選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール および ヘテロアリール から独立に選択されるか、あるいは

20

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル および ヘテロシクロアルキル から選択され；

R^{10} は、水素 および アルキル から選択される。

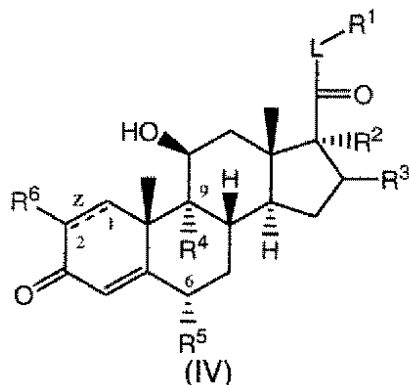
【0029】

30

別の実施形態において、本発明は、式 (IV) :

【0030】

【化15】



40

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル

50

縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

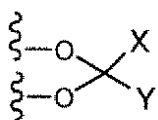
R^1 の前記アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、および前記ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【0031】

【化16】



2

の部分形成し、

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される1から4個の置換基で置換されており、但し、X または Y の少なくとも1つは、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびハロ置換アリールか

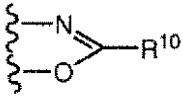
ら選択されるか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒に、式 3 :

【0032】

【化 17】



3 ;

10

の部分形成し；

R^4 は、H および ハロゲン から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン および アルキル から選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H および ハロゲン から選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール および ヘテロアリール から独立に選択されるか、あるいは

20

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)NHR^9$ および $-C(O)R^{11}$ から選択され；

R^9 は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル および ヘテロシクロアルキル から選択され；

R^{10} は、水素 および アルキル から選択され；

30

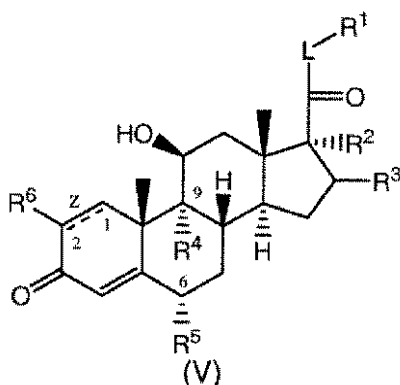
R^{11} は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されたハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル および ヘテロシクロアルケニル から選択される。

【0033】

別の実施形態において、本発明は、式 (V) :

【0034】

【化 18】



40

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒

50

和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、5員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

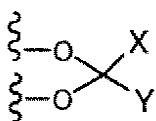
R^1 の前記ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、およびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式2：

【0035】

【化19】



2 ,

の部分形成し、

X および Y は、水素、アルキルおよびアリールからそれぞれ独立に選択され、

X および Y の前記アルキルおよび前記アリールの各々は、場合により独立に非置換であ

るか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されており；

R^4 は、H および ハロゲン から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン および アルキル から選択され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、 z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H および ハロゲン から選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール および ヘテロアリール から独立に選択されるか、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

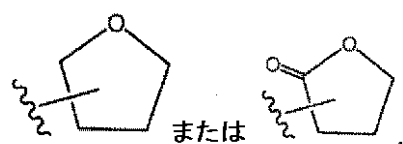
R^8 は、水素、アルキル および $-C(O)R^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されたアルキルから選択され、

但し、 R^1 は、

【0036】

【化20】



20

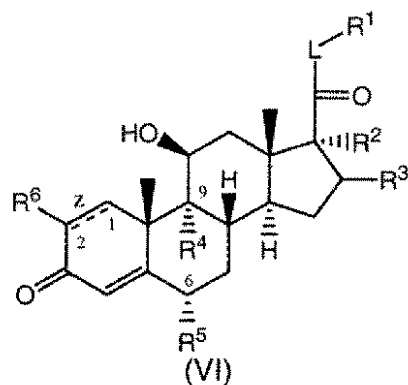
ではない。

【0037】

別の実施形態において、本発明は、式 (VI)：

【0038】

【化21】



30

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

40

式中、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立に選択され、

L は $-CH_2-S-$ であり；

R^1 は、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、5 員ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合 5 員ヘテロシクロアルケニル、5 員ヘテロアリール、ベンゾ縮合 5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルケニル および 6 員ヘテロアリール から選択され、

各前記 R^1 基は、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、場合によって置換されたアリール、場合によって置換された $-O-$ アリール、場合によって置換された $-O$

50

ーアルキルーアリール、場合によって置換されたヘテロアリール、場合によって置換されたアリールアルキル、場合によって置換されたアリールアルコキシ、ーアルキル $N(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

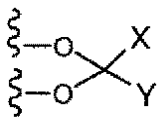
R^1 の前記アリールアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式2：

【0039】

【化22】



2，

の部分形成し、

XおよびYは、水素、アルキルおよびアリールからそれぞれ独立に選択され、

XおよびYの前記アルキルおよび前記アリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ から独立に選択される1から4個の置換基で置換されており；

R^4 は、Hおよびハロゲンから選択され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから選択され；

z（点線）は、単結合または二重結合を表し、但し、zが単結合であるときは、 R^6 はHであり；

R^6 は、Hおよびハロゲンから選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、あるいは

2つの R^7 基は、それらが結合している（存在する場合）窒素原子と一緒に、3から7員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

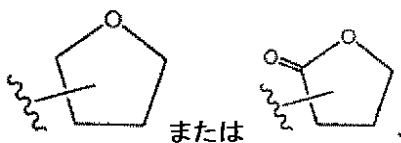
R^8 は、水素、アルキルおよび $-C(O)R^9$ から選択され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される1から4個の置換基で場合により置換されたアルキルから選択され、

但し、 R^1 は、

【0040】

【化23】



ではない。

【0041】

一実施形態において、本発明は、式(VIII)：

【0042】

10

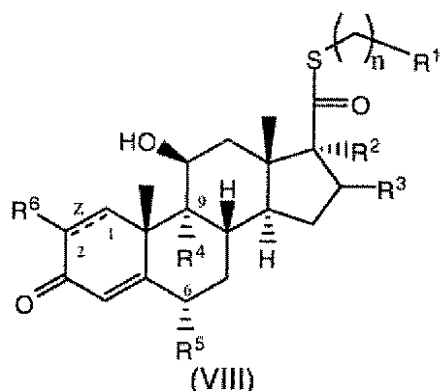
20

30

40

50

【化 2 4】



10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および z は、互いに独立に選択され、 n は、0 または 1 であり；

R^1 は、フェニル、ナフチル、ベンジル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

20

各前記 R^1 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、場合により置換された $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 5 個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1 から 4 回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^1)_2$ からそれぞれ独立に選択され；

30

40

各前記ベンゾ縮合 R^1 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

R^1 の前記ベンジル、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルおよびヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部

50

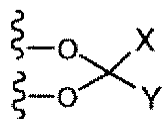
は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される 1 つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

R^2 は $-OR^8$ であり；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、および直鎖状または分枝状のアルキルから選択されるか、あるいは R^2 および R^3 は、一緒になって、式 2：

【0043】

【化25】



2

の部分进行成し、

X および Y は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に选择され、

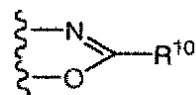
X および Y の前記アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、場合により独立に非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に选择される 1 から 4 個の置換基で置換されているか、あるいは

式 2 の X および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒になつて、3 から 7 員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に选择される 1 から 4 個の置換基で場合により置換されているか、あるいは

R^2 および R^3 は、一緒になつて、式 3：

【0044】

【化26】



3

；

の部分进行成し；

R^4 は、H およびハロゲンから选择され；

R^5 は、H、ハロゲンおよびアルキルから选择され；

z (点線) は、単結合または二重結合を表し、但し、z が単結合であるときは、 R^6 は H であり；

R^6 は、H およびハロゲンから选择され；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に选择されるか、あるいは

2 つの R^7 基が同一の窒素原子に結合しているときは、2 つの R^7 基は、それらが結合している窒素原子と一緒になつて、3 から 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-C(O)R^9$ および $-C(O)NHR^9$ から选择され；

R^9 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に选择される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから选择され；

R^{10} は、水素およびアルキルから选择され；

R^{11} は、水素およびアルキルから选择され、

但し、 R^2 が $-OR^8$ であり、 R^8 が $-C(O)R^9$ であり、 R^9 が、アルキル、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、アリールおよびシクロアルキルから選択されるときは、 R^1 は、場合により置換されたフェニルまたは場合により置換されたベンジルではない。

【0045】

別の実施形態において、本発明の化合物および／または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体の少なくとも 1 つの治療有効量、ならびに医薬として許容し得る担体を含む医薬製剤または医薬組成物も提供する。別の実施形態において、本発明の化合物（および／または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体）の少なくとも 1 つの治療有効量、ならびに医薬として許容し得る担体を 1 つまたは複数のさらなる活性成分とともに含む医薬製剤または医薬組成物も意図する。

10

【0046】

別の実施形態において、本発明は、炎症疾患および炎症状態を治療する方法であって、当該治療を必要とする患者に本発明の少なくとも 1 つの化合物または組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0047】

別の実施形態において、本発明は、炎症疾患および炎症状態の治療を必要とする患者の炎症疾患および炎症状態を治療するための方法を提供し、前記方法は、本発明の解離ステロイド化合物を前記患者に投与する工程を含み、その抗炎症特性が全身的副作用から解離される方法である。

20

【発明を実施するための形態】

【0048】

本明細書に使用されている用語は、それらの通常の意味を有し、当該用語の意味は、それらの存在毎に独立している。しかし、他に指定する場合を除いて、本明細書および本特許請求の範囲全体を通じて以下の定義が適用される。同じ構造を示すために化学的名称、通称および化学構造を交換可能に使用することができる。これらの定義は、他に指定する場合を除いて、用語を単独で使用するか、他の用語と組み合わせて使用するかにかかわらず適用される。したがって、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、アリールアルキル、アルキルアリール、「アルコキシ」等の「アルキル」部に適用される。

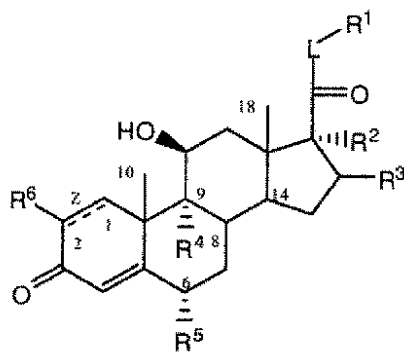
30

【0049】

当業者に理解されるように、ステロイド性化合物の立体構造を示すための規則が開発された。本開示は、当該規則に遵守している。したがって、例えば、ステロイドコアの C 8、C 14、 $10-CH_3$ および $18-CH_3$ の位置は、本明細書に

【0050】

【化 27】



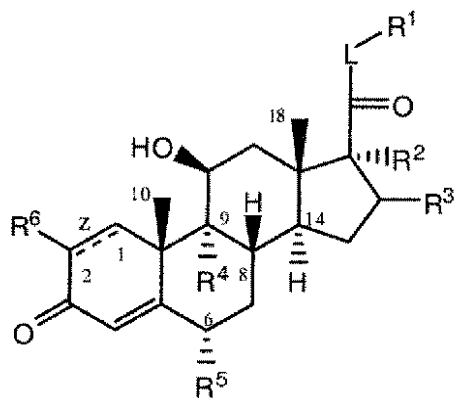
40

として示される場合に、本開示および添付の特許請求の範囲の目的では、以下に示される立体構造と同等であると見なされる。

【0051】

50

【化 28】



10

本明細書に記載されているように、記号 (variable) 「-L-」は、本発明の化合物を示す様々な一般式で存在するときは、二価部分として示される。Lの定義の範囲内の様々な部分は、本明細書および特許請求の範囲全体を通じて、記載に従って左から右に読まれることになるため、Lの最も左の結合の結合点が化合物の残りに対する結合点であり、記載されているLの最も右の結合の結合点がR¹であると理解される。したがって、非限定的な例として、-L-が-CH₂-S-として記載されるときは、-L-の結合点は、「分子の残り」-CH₂-S-R¹であると理解される。

20

【0052】

「患者」は、ヒトおよび動物の両方を含む。

【0053】

「哺乳類」は、ヒトおよび他の哺乳動物を指す。

【0054】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。フッ素、塩素および臭素が好適である。

【0055】

「アルキル」は、直鎖状であるかまたは分枝状であってよく、鎖に約1から約20個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を指す。好適なアルキル基は、鎖に約1から約12個の炭素原子を含む。より好適なアルキル基は、鎖に約1から約6個の炭素原子を含む。分枝状は、メチル、エチルまたはプロピルなどの1つまたは複数の低級アルキル基が線形のアルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖状であっても分枝状であってもよい鎖に約1から約6個の炭素原子を有する基を指す。「アルキル」は、非置換であってよい、または同一であっても異なってもよい1つまたは複数の置換基の場合により置換されていてよく、各置換基は、本明細書に記載されている通りであるか、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、-O-C(O)-アルキル、-O-C(O)-アリール、-O-C(O)-シクロアルキル、カルボキシおよび-C(O)O-アルキルからなる群から独立に選択される。好適なアルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルが挙げられる。

30

40

【0056】

「ハロアルキル」は、アルキル上の1つまたは複数の水素原子が上記に定義されているハロ基に置き換えられた、上記に定義されているアルキルを指す。

【0057】

「ヘテロアルキル」は、分子の残りへの結合点がヘテロアルキル基の炭素原子を介する、同一であっても異なってもよい1つまたは複数のヘテロ原子で置き換えられた1つまたは複数の炭素原子、例えば1、2または3個の炭素原子を有する、上記に定義されているアルキル部分を指す。好適な当該ヘテロ原子としては、O、SおよびNが挙げられる。非限定的な例としては、エーテル、チオエーテル、アミン、ヒドロキシメチル、3-ヒ

50

ドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-アミノエチルおよび2-ジメチルアミノエチル等が挙げられる。

【0058】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖状であっても分枝状であってもよく、鎖に約2から約15個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を指す。好適なアルケニル基は、鎖に約2から約12個の炭素原子を有し、より好ましくは鎖に約2から約6個の炭素原子を有する。分枝状は、メチル、エチルまたはプロピルなどの1つまたは複数の低級アルキル基が線形のアルケニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルケニル」は、直鎖状であっても分枝状であってもよい鎖における約2から約6個の炭素原子を指す。「アルケニル」は、非置換であってもよいが、または同一であっても異なっているいてもよい1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、アルコキシおよび-S（アルキル）からなる群から独立に選択される。好適なアルケニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロベニル、n-ブテニル、3-メチルブター-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

10

【0059】

「アルキレン」は、上記に定義されているアルキル基から水素原子を除去することによって得られる二官能性基を指す。アルキレンの非限定的な例としては、メチレン、エチレンおよびプロピレンが挙げられる。より一般には、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル等における接尾辞「エン」は、二価部分を指し、例えば、 $-CH_2CH_2-$ はエチレンであり、

20

【0060】

【化29】



はパラフェニレンである。

【0061】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、直鎖状であっても分枝状であってもよく、鎖に約2から約15個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を指す。好適なアルキニル基は、鎖に約2から約12個の炭素原子を有し、より好ましくは鎖に約2から約4個の炭素原子を有する。分枝状は、メチル、エチルまたはプロピルなどの1つまたは複数の低級アルキル基が線形のアルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖状であっても分枝状であってもよい鎖中に約2から約6個の炭素原子を指す。好適なアルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロビニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルが挙げられる。「アルキニル」は、非置換であってもよいが、または同一であっても異なっているいてもよい1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてよく、各置換基は、アルキル、アリールおよびシクロアルキルからなる群から独立に選択される。

30

【0062】

「アルケニレン」は、上記に定義されているアルケニル基から水素を除去することによって得られる二官能性基を指す。アルケニレンの非限定的な例としては、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ および $-CH=CHCH_2-$ が挙げられる。

40

【0063】

「アリール」は、約6から約14個の炭素原子、好ましくは約6から約10個の炭素原子を含む芳香族の単環式環系または多環式環系を指す。アリール基は、同一であっても異なっているいてもよく、本明細書に定義されている通りである1つまたは複数の「環系置換基」で場合により置換され得る。好適なアリール基の非限定的な例としては、フェニルとナフチルが挙げられる。

【0064】

「ヘテロアリール」は、環原子の1個または複数個が、単独または組合せの炭素以外の

50

元素、例えば窒素、酸素または硫黄である、約 5 から約 14 個の環原子、好ましくは約 5 から約 10 個の環原子を含む芳香族の単環式環系または多環式環系を指す。好適なヘテロアリールは、約 5 から約 6 個の環原子を含む。「ヘテロアリール」は、同一であっても異なっているとしてもよく、本明細書に定義されている通りである 1 つまたは複数の「環系置換基」で場合により置換され得る。ヘテロアリールの基本名称の前の接頭辞のアザ、オキサまたはチアは、少なくとも 1 つの窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、対応する N-オキシドに場合により酸化され得る。「ヘテロアリール」は、上記に定義されているアリールに縮合した上記に定義されているヘテロアリールを含むこともできる。好適なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N 置換ピリドンを含む）、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチエニル、キノリニル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-チアジニルおよびベンズチアゾリル等が挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、例えばテトラヒドロイソキノリルおよびテトラヒドロキノリル等の部分飽和ヘテロアリール部分も指す。

10

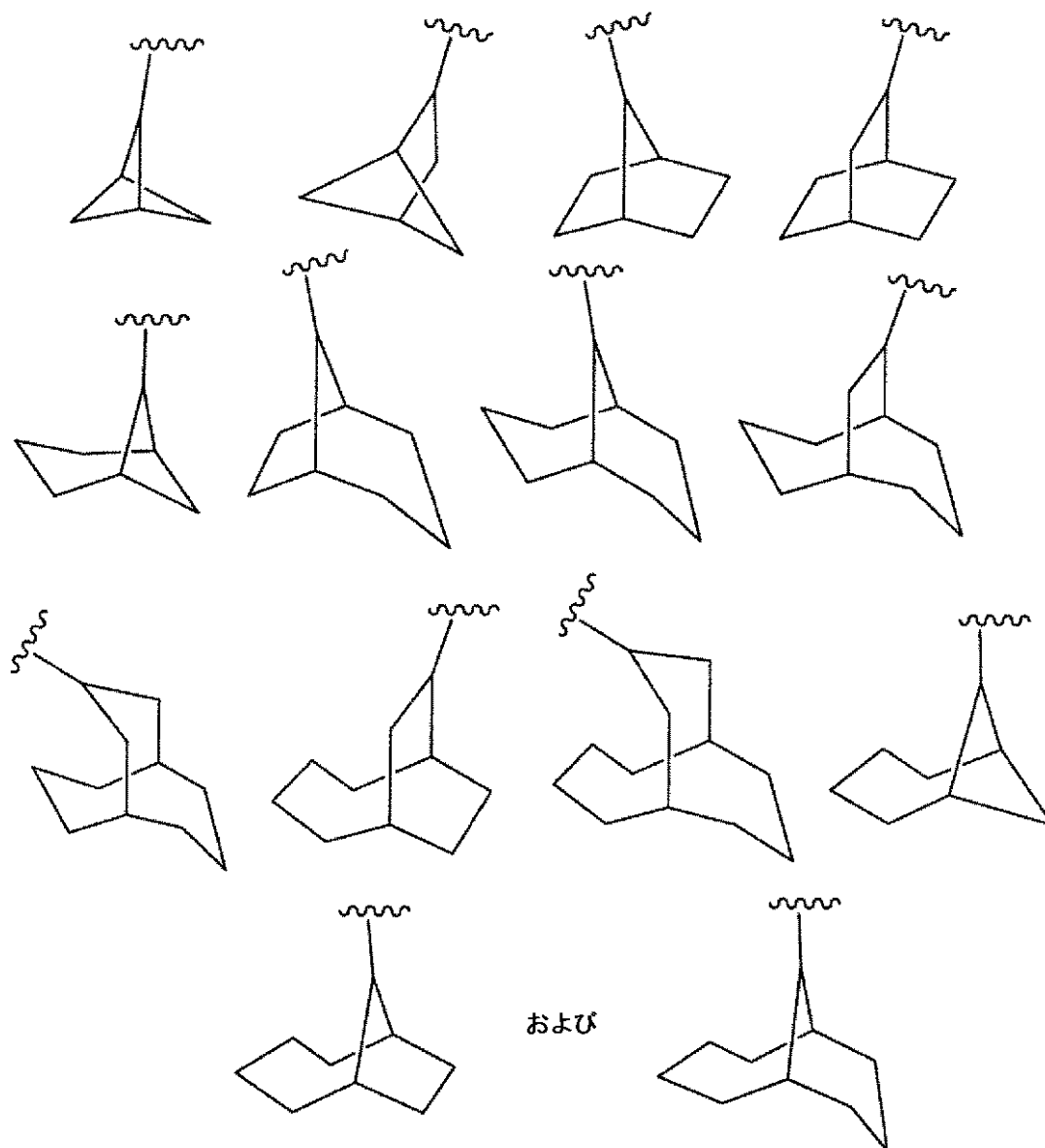
【0065】

20

「シクロアルキル」は、約 3 から約 10 個の炭素原子、好ましくは約 5 から約 10 個の炭素原子を含む非芳香族の単環式環系または多環式環系を指す。好適なシクロアルキル環は、約 5 から約 7 個の環原子を含む。シクロアルキルは、同一であっても異なっているとしてもよく、本明細書に定義されている通りである 1 つまたは複数の「環系置換基」で場合により置換され得る。好適な単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル等が挙げられる。好適な多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1-デカリニル、ノルボルニルおよびアダマンチルが挙げられる。シクロアルキルのさらなる非限定的な例としては、

【0066】

【化 3 0】



10

20

30

が挙げられる。

【0067】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む、約3から約10個の炭素原子、好ましくは約5から約10個の炭素原子を含む非芳香族の単環式環系または多環式環系を指す。好適なシクロアルケニル環は、約5から約7個の環原子を含む。シクロアルケニルは、同一であっても異なってもよく、本明細書に定義されている通りである1つまたは複数の「環系置換基」で場合により置換され得る。好適な単環式シクロアルケニルの非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプター1, 3－ジエニル等が挙げられる。好適な多環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニレニル、ならびにシクロアルキルについて上記に示されている例（複数）の不飽和部分である。

40

【0068】

「ヘテロシクロアルキル」（または「ヘテロシクリル」）は、環系における原子の1個または複数個が、単独または組合せの炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄である、約3から約10個の環原子、好ましくは約5個から約10個の環原子を含む非芳香族の飽和単環式環系または多環式環系を指す。隣接する酸素および／または硫黄原子が環系

50

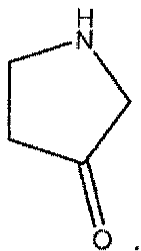
に存在しない。好適なヘテロシクリルは、約 5 から約 6 個の環原子を含む。ヘテロシクリルの基本名称の前の接頭辞のアザ、オキサまたはチアは、少なくとも 1 つの窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環における任意の $-NH$ が、例えば、 $-N(Boc)$ 、 $-N(Cbz)$ および $-N(Tos)$ 基等として保護された形で存在してよい。当該保護も本発明の一部と見なされる。ヘテロシクリルは、同一であっても異なってもよく、本明細書に定義されている通りである 1 つまたは複数の「環系置換基」で場合により置換され得る。ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は、対応する N -オキシド、 S -オキシドまたは S 、 S -ジオキシドに場合により酸化され得る。従って、「オキシド」という用語は、それが本明細書に記載されている一般構造における記号の定義に現れるときは、対応する N -オキシド、 S -オキシドまたは S 、 S -ジオキシドを指す。好適な単環式ヘテロシクリル環の非限定的な例としては、ペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタムおよびラクトン等が挙げられる。「ヘテロシクリル」は、 $=O$ が同一の炭素原子上の 2 つの利用可能な水素に取って代わる環も含む（即ち、ヘテロシクリルは、環におけるカルボニル基を有する環を含む）。当該 $=O$ 基は、本明細書において「オキソ」と称することができる。当該部分の例は、ピロリドンである。

10

【0069】

【化 31】

20



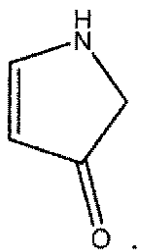
「ヘテロシクロアルケニル」（または「ヘテロシクレニル」）は、環系における原子の 1 個または複数個が、単独または組合せの炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄原子であり、少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含む、約 3 から約 10 個の環原子、好ましくは約 5 から約 10 個の環原子を含む非芳香族の単環式環系または多環式環系を指す。隣接する酸素および／または硫黄原子が環系に存在しない。好適なヘテロシクレニル環は、約 5 から約 6 個の環原子を含む。ヘテロシクレニルの基本名称の前の接頭辞のアザ、オキサまたはチアは、少なくとも 1 つの窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクレニルを 1 つまたは複数の環系置換基によって場合により置換することができ、「環系置換基」は上記に定義されている通りである。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は、対応する N -オキシド、 S -オキシドまたは S 、 S -ジオキシドに場合により酸化され得る。好適なヘテロシクレニル基の非限定的な例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、1, 4-ジヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、7-オキサビシクロ「2. 2. 1」ヘプテニル、ジヒドロチオフェニルおよびジヒドロチオピラニル等が挙げられる。「ヘテロシクレニル」は、 $=O$ が同一の炭素原子上の 2 つの利用可能な水素に取って代わる環も含む（即ち、ヘテロシクリルは、環にカルボニル基を有する環を含む）。当該部分の例はピロリジノンである。

30

40

【0070】

【化 3 2】

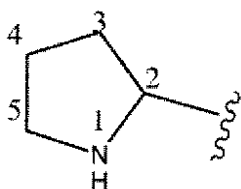


本発明のヘテロ原子含有環系において、N、OまたはSに隣接する炭素原子上にヒドロキシル基が存在せず、別のヘテロ原子に隣接する炭素上にもN基もS基も存在しないことに留意されたい。したがって、例えば、環：

10

【0071】

【化 3 3】



において、2 および 5 で表示される炭素に直接結合する—OHが存在しない。

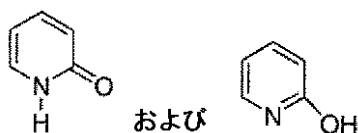
20

【0072】

例えば、部分：

【0073】

【化 3 4】



などの互変異性体形は、本発明の一部の実施形態において同等であると見なされることにも留意されたい。

30

【0074】

「アリールシクロアルキル」（または「アリール縮合シクロアルキル」）は、本明細書に定義されている縮合アリールおよびシクロアルキルに由来する基を指す。好適なアリールシクロアルキルは、アリールが（「ベンゾ縮合」と称することができる）フェニルであり、シクロアルキルが約5から約6個の環原子からなるものである。アリールシクロアルキルは、本明細書に記載されているように場合により置換され得る。好適なアリールシクロアルキルの非限定的な例としては、インダニル（ベンゾ縮合シクロアルキル）および1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等が挙げられる。親部分への結合は、非芳香族の炭素原子を介する。

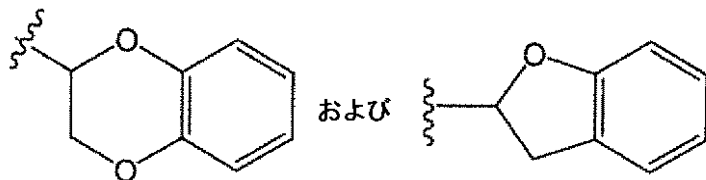
40

【0075】

「アリールヘテロシクロアルキル」（または「アリール縮合ヘテロシクロアルキル」）は、本明細書に定義されている縮合アリールおよびヘテロシクロアルキルに由来する基を指す。好適なアリールシクロアルキルは、アリールが（「ベンゾ縮合」と称することができる）フェニルであり、ヘテロシクロアルキルが約5から約6個の環原子からなるものである。アリールヘテロシクロアルキルは、場合により置換され、かつ／または本明細書に記載されているオキシドまたはオキソを含み得る。好適なアリール縮合ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、

【0076】

【化 3 5】



が挙げられる。

【0077】

親部分への結合は、非芳香族の炭素原子を介する。

【0078】

「アリール縮合アリールー」、「アリール縮合シクロアルキル」、「アリール縮合シクロアルケニル」、「アリール縮合ヘテロシクロアルキル」、「アリール縮合ヘテロシクロアルケニル」、「アリール縮合ヘテロアリールー」、「シクロアルキル縮合アリールー」、「シクロアルキル縮合シクロアルキル」、「シクロアルキル縮合シクロアルケニル」、「シクロアルキル縮合ヘテロシクロアルキル」、「シクロアルキル縮合ヘテロシクロアルケニル」、「シクロアルキル縮合ヘテロアリールー」、「シクロアルケニル縮合アリールー」、「シクロアルケニル縮合シクロアルキル」、「シクロアルケニル縮合シクロアルケニル」、「シクロアルケニル縮合ヘテロシクロアルキル」、「シクロアルケニル縮合ヘテロシクロアルケニル」、「シクロアルケニル縮合ヘテロアリールー」、「ヘテロシクロアルキル縮合アリールー」、「ヘテロシクロアルキル縮合シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル縮合シクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールー」、「ヘテロアリール縮合アリールー」、「ヘテロアリール縮合シクロアルキル」、「ヘテロアリール縮合シクロアルケニル」、「ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニル」および「ヘテロアリール縮合ヘテロアリールー」という用語は、同様に、既に記載されているアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基およびヘテロアリール基の組合せによって表されることも理解される。あらゆる当該基は、非置換であってよい、または本明細書に記載されている任意の利用可能な位置において1つまたは複数の環系置換基で置換されていてもよい。「ー」によって示され得る親部分への結合点は、非縮合部分に対するものである。

【0079】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリールおよびアルキルが既に記載されている通りであるアリールーアルキルー基を指す。好適なアラルキルは、低級アルキル基を含む。好適なアラルキル基の非限定的な例としては、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレニルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する。該用語（および類似の用語）を「アリールアルキル」と記載して、親部分への結合点を示すことができる。

【0080】

同様に、「ヘテロアリールアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルケニルアルキル」、「ヘテロシクロアルキルアルキル」、「ヘテロシクロアルケニルアルキル」等は、アルキル基を介して親部分に結合している本明細書に記載のヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル等を指す。好適な基は、低級アルキル基を含む。当該アルキル基は、本明細書に記載されているように、直鎖状であるかまたは分枝状の非置換のかつ／または置換された基であって

10

20

30

40

50

よい。

【0081】

同様に、「アリアル縮合アリアルアルキル」、アリアル縮合シクロアルキルアルキル等は、アルキル基を介して親部分に結合しているアリアル縮合アリアル基、アリアル縮合シクロアルキル基等を指す。好適な基は、低級アルキル基を含む。当該アルキル基は、本明細書に記載されているように、直鎖状であるかまたは分枝状の非置換のおよび／または置換された基であってよい。

【0082】

「アルキルアリアル」は、アルキルおよびアリアルが既に記載されている通りであるアルキルアリアル基を指す。好適なアルキルアリアルは、低級アルキル基を含む。好適なアルキルアリアル基の非限定的な例は、トリルである。親部分への結合は、アリアルを介する。

10

【0083】

「シクロアルキルエーテル」は、酸素原子および2から7個の炭素原子を含む3から7員の非芳香族環を指す。環炭素原子は、環酸素に隣接する置換基が、酸素、窒素または硫黄原子を介して環に結合しているハロまたは置換基を含まないのであれば、置換され得る。

【0084】

「シクロアルキルアルキル」は、(上記に定義されている)アルキル部分を介して親コアに結合している、上記に定義されているシクロアルキル部分を指す。好適なシクロアルキルアルキルの非限定的な例としては、シクロヘキシルメチル、アダマンチルメチルおよびアダマンチルプロピル等が挙げられる。

20

【0085】

「シクロアルケニルアルキル」は、(上記に定義されている)アルキル部分を介して親コアに結合している、上記に定義されているシクロアルケニル部分を指す。好適なシクロアルケニルアルキルの非限定的な例としては、シクロペンテニルメチルおよびシクロヘキセニルメチル等が挙げられる。

【0086】

「ヘテロアリアルアルキル」は、(上記に定義されている)アルキル部分を介して親コアに結合している、上記に定義されているヘテロアリアル部分を指す。好適なヘテロアリアルアルキルの非限定的な例としては、2-ピリジニルメチルおよびキノリニルメチル等が挙げられる。

30

【0087】

「ヘテロシクリルアルキル」(または「ヘテロシクロアルキルアルキル」)は、(上記に定義されている)アルキル部分を介して親コアに結合している、上記に定義されているヘテロシクリル部分を指す。好適なヘテロシクリルアルキルの非限定的な例としては、ピペリジニルメチルおよびピペラジニルメチル等が挙げられる。

【0088】

「ヘテロシクレニルアルキル」は、(上記に定義されている)アルキル部分を介して親コアに結合している、上記に定義されているヘテロシクレニル部分を指す。

40

【0089】

「アルキニルアルキル」は、アルキニルおよびアルキルが既に記載されている通りであるアルキニルアルキル基を指す。好適なアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を含む。親部分への結合は、アルキルを介する。好適なアルキニルアルキル基の非限定的な例としては、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0090】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリアルおよびアルキルが既に記載されている通りであるヘテロアリアルアルキル基を指す。好適なヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含む。好適なアラルキル基の非限定的な例としては、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する。

50

【0091】

「ヒドロキシアルキル」は、アルキルが既に定義されている通りであるH-O-アルキル基を指す。好適なヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。好適なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0092】

「シアノアルキル」は、アルキルが既に定義されている通りであるC≡N-アルキル基を指す。好適なシアノアルキル(cyanalkyl)は、低級アルキルを含む。好適なシアノアルキル基の非限定的な例としては、シアノメチルおよび2-シアノエチルが挙げられる。

10

【0093】

「アシル」は、様々な基が既に記載されている通りであるH-C(=O)-、アルキル-C(=O)-またはシクロアルキル-C(=O)-基を指す。親部分への結合は、カルボニルを介する。好適なアシルは、低級アルキルを含む。好適なアシル基の非限定的な例としては、ホルミル、アセチルおよびプロパノイルが挙げられる。

【0094】

「アロイル」は、アリール基が既に記載されている通りであるアリール-C(=O)-基を指す。親部分への結合は、カルボニルを介する。好適な基の非限定的な例としては、ベンゾイルおよび1-ナフトイルが挙げられる。

【0095】

「アルコキシ」は、アルキル基が既に記載されている通りであるアルキル-O-基を指す。好適なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシおよびn-ブトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介する。

20

【0096】

「アルキルオキシアルキル(alkyloxalkyl)」は、本明細書に定義されているアルコキシおよびアルキルに由来する基を指す。親部分への結合は、アルキルを介する。

【0097】

「アリールオキシ」は、アリール基が既に記載されている通りであるアリール-O-基を指す。好適なアリールオキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介する。

30

【0098】

「アラルキルオキシ」(または「アリールアルキルオキシ」)は、アラルキル基が既に記載されている通りであるアラルキル-O-基(アリールアルキル-O-基)を指す。好適なアラルキルオキシ基の非限定的な例としては、ベンジルオキシおよび1-または2-ナフタレンメトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介する。

【0099】

「アリールアルケニル」は、本明細書に定義されているアリールおよびアルケニルに由来する基を指す。好適なアリールアルケニルは、アリールがフェニルであり、アルケニルが約3から約6個の原子からなるものである。アリールアルケニルは、1つまたは複数のR²⁻⁷置換基によって場合により置換され得る。親部分への結合は、非芳香族の炭素原子を介する。

40

【0100】

「アリールアルキニル」は、本明細書に定義されているアリールおよびアルキニルに由来する基を指す。好適なアリールアルキニルは、アリールがフェニルであり、アルキニルが約3から約6個の原子からなるものである。アリールアルキニルは、1つまたは複数のR²⁻⁷置換基によって場合により置換され得る。親部分への結合は、非芳香族の炭素原子を介する。

【0101】

50

「アルキルチオ」は、アルキル基が既に記載されている通りであるアルキル-S-基を指す。好適なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を介する。

【0102】

「アリールチオ」は、アリール基が既に記載されている通りであるアリール-S-基を指す。好適なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を介する。

【0103】

「アラルキルチオ」は、アラルキル基が既に記載されている通りであるアラルキル-S-基を指す。好適なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。親部分への結合は、硫黄を介する。

10

【0104】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を指す。好適なアルコキシカルボニル基の非限定的な例は、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルである。親部分への結合は、カルボニルを介する。

【0105】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(O)-基を指す。好適なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを介する。

【0106】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル-O-C(O)-基を指す。好適なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、ベンジロキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを介する。

20

【0107】

「アルキルスルホニル」は、アルキル-S(O₂)-基を指す。好適な基は、アルキル基が低級アルキルであるものである。親部分への結合は、スルホニルを介する。

【0108】

「アリールスルホニル」は、アリール-S(O₂)-基を指す。親部分への結合は、スルホニルを介する。

【0109】

「スピロシクロアルキル」は、単一の炭素原子において親部分に結合しているシクロアルキル基を指す。親部分がシクロアルキルであるスピロシクロアルキルの非限定的な例は、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[2.4]ヘプタン等である。親部分が、であるスピロシクロアルキルの非限定的な例。縮合環系に結合したアルキル部分（ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル-のアルキル部分など）は、スピロシクロアルキルまたは本明細書に記載されている他の基で場合により置換されていてよい。非限定的なスピロシクロアルキル基としては、スピロシクロプロピル、スピロシクロブチル、スピロシクロヘプチルおよびスピロシクロヘキシルが挙げられる。

30

【0110】

「置換された」という用語は、既存の状況下における指定の原子の通常の原子価を超えなければ、指定原子上の1つまたは複数の水素が指定の群からの選択物に置き換えられること、および置換が安定な化合物をもたらすことを意味する。置換基および／または記号(variable)の組合せは、当該組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度での単離および効果的な治療薬への調合に耐えるのに十分に強い化合物を指す。

40

【0111】

「場合により置換された」という用語は、特定の基(group)、基(radical)または部分による場合による置換を指す。

【0112】

シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロ

50

アリールアルキルまたはアリール縮合シクロアルキルアルキル—部分等における置換は、任意の環部および／または基のアルキル部における置換を含む。

【0113】

例えば—N(R⁷)₂におけるR⁷のように基に記号が複数回現れる場合、または記号が、式(I)などの本明細書に示される構造に複数回現れる場合は、記号は同一であっても異なってもよい。

【0114】

「本発明の化合物」（または「発明の化合物」）は、個々に、かつ／または集約的に、一般式(I)～(VI)および(VII)に包含される発明の化合物、およびそれに記載される様々な実施形態、またはそれに包含される個々の化合物を指す。

10

【0115】

化合物における部分（例えば、置換基、基または環）の数に関して、他に指定する場合を除いて、「1つまたは複数」および「少なくとも1つ」という語句は、化学的に許容される限りの部分が存在でき、当該部分の最大数の決定が当業者の知識の範囲内に十分におさまることを意味する。「本発明の、例えば式(I)の少なくとも1つの化合物」の使用を含む組成物および方法に関して、本発明の、例えば式(I)の1から3つの化合物を同時に投与することができる。

【0116】

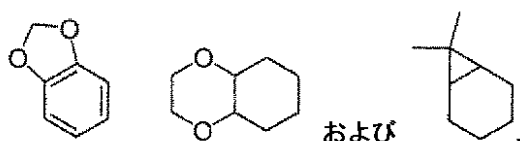
本発明の化合物は、1つまたは複数の環系置換基を有する1つまたは複数の環を含むことができる。「環系置換基」は、例えば、環系上の利用可能な水素に取って代わる芳香族または非芳香族の環系に結合している置換基を指す。環系置換基は、同一であっても異なってもよく、それぞれ本明細書に記載されている通りであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、—O—C(O)—アルキル、—O—C(O)—アリール、—O—C(O)—シクロアルキル、—C(=N—CN)—NH₂、—C(=NH)—NH₂、—C(=NH)—NH(アルキル)、Y₁Y₂N—、Y₁Y₂N—アルキル—、Y₁Y₂NC(O)—、Y₁Y₂NSO₂—および—SO₂NY₁Y₂からなる群から独立に選択され、Y₁およびY₂は、同一であっても異なってもよく、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびアラルキルからなる群から独立に選択される。「環系置換基」は、環系上の2つの隣接炭素原子上の2つの利用可能な水素（各炭素上の1つのH）に同時に取って代わる単一部分を指すこともできる。当該部分の例は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニル環などの環である。さらなる非限定的な例としては、例えば、

20

30

【0117】

【化36】



40

などの部分を形成するメチレンジオキシ、エチレンジオキシおよび—C(CH₃)₂—等が挙げられる。

【0118】

本明細書に用いられる、「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物

50

、ならびに特定の成分の特定の量の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図する。

【0119】

結合としての線

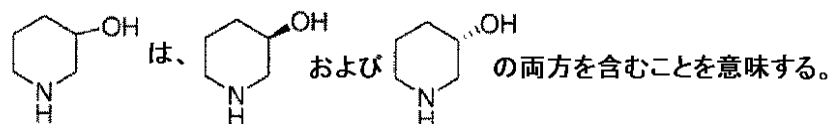
【0120】

【化37】

は、一般に、例えば（R）－および（S）－の立体化学構造を含む可能な異性体の混合物またはいずれかを指す。例えば、

【0121】

【化38】



本明細書に使用されている波線

【0122】

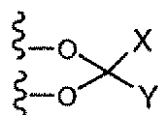
【化39】

~~~~~

は、化合物の残りに対する結合点を指す。例えば、以下の構造：

【0123】

【化40】



2

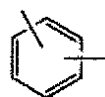
における各波線は、本明細書に記載されているコア構造の結合点を指す。

【0124】

例えば、

【0125】

【化41】



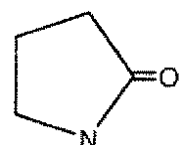
などの環系に引かれた線は、示された線（結合）が置換可能な環炭素原子のいずれかに結合できることを示す。

【0126】

「オキソ」は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは本明細書に記載の他の環における環炭素に二重結合されている酸素原子、例えば

【0127】

【化42】



として定義される。

【0128】

本明細書において、複数の酸素原子および／または硫黄原子が環系に存在する場合は、

10

20

30

40

50

前記環系には隣接する酸素および／または硫黄が存在し得ない。

【0129】

すべての原子価要件が満たされるのであれば、本発明の化合物の炭素原子を1から3個の珪素原子で置き換えてよいことを注記する。

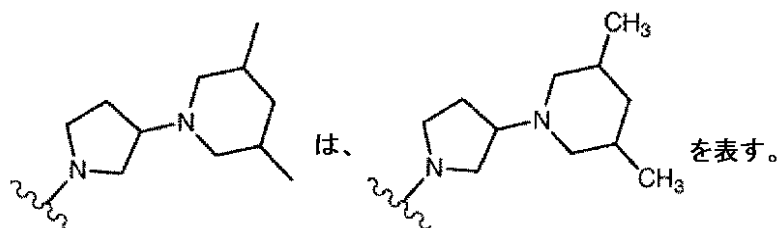
【0130】

当技術分野で周知のように、結合の終端に部分が示されていない、特定の原子から引かれた結合は、他に指定する場合を除いて、その結合を介して原子に結合しているメチル基を指す。例えば、

【0131】

【化43】

10



化合物についての「精製された」、「精製された形の」または「単離および精製された形の」という用語は、合成プロセス（例えば反応混合物）もしくは天然源またはそれらの組合せから単離された後の前記化合物の物理的状态を指す。したがって、化合物についての「精製された」、「精製された形の」または「単離および精製された形の」という用語は、本明細書に記載されているか、または当業者に周知の標準的な分析技術によって特徴づけられる十分な純度で、本明細書に記載されているか、または当業者に周知の1つまたは複数の精製プロセス（例えば、クロマトグラフィーおよび再結晶化等）から得られた後の前記化合物の物理的状态を指す。

20

【0132】

本明細書の本文、スキーム、実施例および表における、原子価が満たされていない任意の炭素原子ならびにヘテロ原子は、原子価を満たすための十分な数の水素原子（複数可）を有するものと想定されることにも留意されたい。

【0133】

30

化合物の官能基が「保護された」と記載される場合は、これは、該基が、化合物を反応させた際の保護された部位での望ましくない副反応を防止するための修飾された形であることを意味する。好適な保護基は、当業者によって認識されるとともに、例えばT. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis（1991年）、Wiley、New Yorkなどの標準的な教科書を参照することによって認識される。

【0134】

本明細書に使用されているように、「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図する。

40

【0135】

本明細書には本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も意図される。T. Higuchi and V. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems（1987年）the A. C. S. Symposium Seriesの14巻およびBioreversible Carriers in Drug Design、（1987年）Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressには、プロドラッグの説明が示されている。「プロドラッグ」という用語は、インビボで転換して、本発明の化合物または該化合物の医薬として許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物を与える化合物（例えば薬物前駆体）を指す。該転換

50

は、例えば、血液、胃腸管または肺における加水分解を介する（例えば代謝プロセスまたは化学的プロセスによる）などの様々な機構によって起こり得る。プロドラッグの使用の説明は、T. Higuchi and W. Stella、「Prodrugs as Novel Delivery Systems」、the A. C. S. Symposium Seriesの14巻およびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press（1987年）に示されている。

#### 【0136】

例えば、本発明の化合物または該化合物の医薬として許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合は、プロドラッグは、酸基の水素原子を、例えば、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$  アルカノイルオキシメチル、4から9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5から10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）エチル、3から6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4から7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5から8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3から9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4から10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N，N- $(C_1 \sim C_2)$  アルキルアミノ  $(C_2 \sim C_3)$  アルキル（ $\beta$ -ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$  アルキル、N，N-ジ  $(C_1 \sim C_2)$  アルキルカルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$  アルキルおよびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ  $(C_2 \sim C_3)$  アルキル等のような基で置き換えることによって形成されたエステルを含むことができる。

#### 【0137】

同様に、本発明の化合物がアルコール官能基を含む場合は、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1- $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシ）エチル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイル、 $\alpha$ -アミノ  $(C_1 \sim C_4)$  アルカニル、アリールアシルおよび $\alpha$ -アミノアシルまたは $\alpha$ -アミノアシル- $\alpha$ -アミノアシル（各 $\alpha$ -アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$  またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタールの形のヒドロキシル基の除去により得られる基）から独立に選択される）等のような基で置き換えることによって形成され得る。

#### 【0138】

本発明の化合物は、C-11位にヒドロキシル基を含む。本発明の化合物のいずれかの11-ケトプロドラッグを、C-11ヒドロキシからの出発コア部分に対応するC-11ケト化合物に変換し、次いで本明細書に記載されている手順に従うことによって得ることができる。本発明の化合物のプロドラッグの例を以下の表5に示す。

#### 【0139】

本発明の化合物がアミン官能基を含む場合は、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル（RおよびR'は、それぞれ独立に  $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、ベンジルであるか、またはR-カルボニルは、天然の $\alpha$ -アミノアシルもしくは天然の $\alpha$ -アミノアシルである）、 $-C(OH)C(O)OY^1$ （ $Y^1$ は、H、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたはベンジルである）、 $-C(OY^2)Y^3$ （ $Y^2$ は  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、 $Y^3$ は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、カルボキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アミノ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルまたはモノ-N-もしくはジ-N，N- $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノアルキルである）、 $-C(Y^4)Y^5$ （ $Y^4$ は、Hまたはメチルであり、 $Y^5$ は、モノ-N-

もしくはジ- $N$ 、 $N$ -( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノモルホリノである)、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イル等のような基で置き換えることによって形成され得る。

#### 【0140】

本発明の1つまたは複数の化合物は、非溶媒和の形、または水およびエタノール等の医薬として許容し得る溶媒との溶媒和の形で存在することができ、本発明は、溶媒和の形および非溶媒和の形の両方を包含することを意図する。「溶媒和」は、本発明の化合物と1つまたは複数の溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を含む。特定の場合において、溶媒和物は、例えば、1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に含まれるときは、単離が可能である。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレートおよびメタノレート等が挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が $H_2O$ である溶媒和物である。

#### 【0141】

本発明の1つまたは複数の化合物を場合により溶媒和物に変換することができる。溶媒和物の製造は、一般に公知である。したがって、例えば、M. Cairar、J. Pharmaceutical Sci.、93巻(3号)、601~611頁(2004年)には、酢酸エチル中でのならびに水からの抗真菌性フルコナゾールの溶媒和物の製造が記載されている。溶媒和物、半溶媒和物および水和物等の同様の製造が、E. C. van Tonderら、AAPS PharmSciTech.、5巻(1号)、12条(2004年)；およびA. L. Binghamら、Chem. Commun.、603~604頁(2001年)に記載されている。典型的な非限定的プロセスは、本発明の化合物を所望の量の所望の溶媒(有機溶媒もしくは水またはそれらの混合物)に室温より高い温度で溶解させ、結晶を形成するのに十分な速度で該溶液を冷却し、次いで結晶を標準的な方法によって単離する工程を含む。例えばI. R. 分光分析法などの分析技術によって、溶媒和物(または水和物)としての結晶中の溶媒(または水)の存在を確認する。

#### 【0142】

「有効量」または「治療有効量」は、上記疾患を抑制して、所望の治療、改善、抑制または予防の効果をもたらすのに有効な本発明の化合物または組成物の量を示すことを意味する。

#### 【0143】

本発明の化合物は、本発明の範囲内である塩を形成することができる。本明細書における本発明の化合物の言及は、他に指定する場合を除いて、その塩の言及を含むものと理解される。本明細書に採用されている「塩」という用語は、無機酸および/または有機酸を用いて形成された酸塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基を用いて形成された塩基塩を指す。加えて、本発明の化合物が、ピリジンまたはイミダゾールなどの(但し、それに限定されない)塩基部分およびカルボン酸などの(但し、それに限定されない)酸部分の両方を含む場合は、両性イオン(「分子内塩」)を形成することができ、本明細書に使用される「塩」という用語内に含められる。医薬として許容し得る(即ち無毒性の生理的に許容し得る)塩が好適であるが、他の塩も有用である。例えば、本発明の化合物と、当量などの量の酸または塩基とを、塩が析出する溶媒などの溶媒中、または水性溶媒中で反応させた後に凍結乾燥することによって、本発明の化合物の塩を形成することができる。

#### 【0144】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンズルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩およびトルエンス

ルホン酸塩（トシレートとして公知である）等が挙げられる。また、塩基性の医薬化合物からの医薬として有用な塩の形成に好適であると一般に考えられている酸が、例えば、P. Stahlら、Camille G.（編）Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.（2002年）Zurich: Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences（1977年）、66巻（1号）、1～19頁; P. Gould、International J. of Pharmaceutics（1986年）、33巻、201～217頁; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry（1996年）、Academic Press、New York; および The Orange Book（Food & Drug Administration、Washington, D. C. のウェブサイト）に記載されている。これらの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれている。

10

20

30

40

50

#### 【0145】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩およびマグネシウム塩など）、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンなどの有機塩基（例えば有機アミン）による塩、ならびにアルギンおよびリシン等のアミノ酸による塩が挙げられる。塩基性窒素含有基を、低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチルおよび硫酸ジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル）およびアラルキルハロゲン化物（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）等の薬剤を用いて四級化することができる。

#### 【0146】

すべての当該酸塩および塩基塩は、本発明の範囲内の医薬として許容し得る塩であることを意図し、すべての酸塩および塩基塩は、本発明の目的の対応する化合物の遊離形と同等であると見なされる。

#### 【0147】

本化合物の医薬として許容し得るエステルとしては、以下の群が挙げられる。（1）カルボン酸の水酸基のエステル化によって得られるカルボン酸エステルであって、そのエステル基のカルボン酸部の非カルボニル部分が、直鎖であるかまたは分枝鎖のアルキル（例えば、アセチル、*n*-プロピル、*t*-ブチルまたは*n*-ブチル）、アルコキシアルキル（例えばメトキシメチル）、アラルキル（例えばベンジル）、アリーロキシアルキル（例えばフェノキシメチル）、アリール（例えば、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  アルキルもしくは $C_1 \sim 4$  アルコキシまたはアミノで場合により置換されたフェニル）から選択される、エステル;（2）アルキル—またはアラルキルスルホニル（例えばメタンスルホニル）などのスルホン酸エステル;（3）アミノ酸エステル（例えば、*L*-バリルまたは*L*-イソロイシル）;（4）ホスホン酸エステルならびに（5）モノ、ジまたはトリリン酸エステル。リン酸エステルを、例えば、 $C_1 \sim 20$  アルコールもしくはその反応性誘導体、または2,3-ジ（ $C_6 \sim 24$ ）アシルグリセロールによってさらにエステル化することができる。

#### 【0148】

本発明の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグは、それらの互変異性体形で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在することができる。すべての当該互変異性体形は、本明細書において本発明の一部であることが意図される。

#### 【0149】

本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含むことができるため、異なる立体異性体形で存在することができる。本発明の化合物のすべての立体異性体、ならびにラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部を構成することを意図する。加えて、本発明は、すべての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、本発明の化合物が二重

結合または縮合環を含む場合は、シス形およびトランス形の両方ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。

#### 【0150】

ジアステレオマー混合物を、それらの物理化学的差異に基づいて、当業者に周知の方法、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化によってそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体混合物を適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物などのキラル助剤）との反応によってジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば加水分解）することによって、鏡像異性体を分離することができる。また、本発明の化合物のいくつかは、アトロブ異性体（例えば置換ビアリール）であってよく、それらは本発明の一部と見なされる。鏡像異性体をキラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

10

#### 【0151】

本発明の化合物は、異なる互変異性体形で存在することも可能であり、すべての当該互変異性体形が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、該化合物のすべてのケト-エノール形およびイミン-エナミン形が本発明に含まれる。

#### 【0152】

（不斉炭素が存在しなくても存在することができる）鏡像異性体形、回転異性体形、アトロブ異性体およびジアステレオマー形を含む、様々な置換基上の不斉炭素により存在することができるものなどの本発明の化合物のすべての立体異性体（例えば、幾何異性体および光学異性体等）（該化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびに該プロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルの立体異性体を含む）が、位置異性体（例えば、4-ピリジルと3-ピリジルなど）と同様に本発明の範囲内であることが意図される。（例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を含む場合は、シス形およびトランス形の両方ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、該化合物のすべてのケト-エノール形およびイミン-エナミン形が本発明に含まれる。）。

20

#### 【0153】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてよい、あるいは例えばラセミ体として存在し得るか、またはすべての他の立体異性体もしくは他の選択された立体異性体と混ざったものであり得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 勧告によって規定されているS構造（*configuration*）またはR構造を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」および「プロドラッグ」等の用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されることを意図する。

30

#### 【0154】

本発明は、また、1つまたは複数の原子が、通常自然に見いだされる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いては本明細書に記載のものと同一である本発明の同位体標識化合物を包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。

40

#### 【0155】

本発明の特定の同位体標識化合物（例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ で標識されたもの）は、化合物および／または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（即ち $^3\text{H}$ ）同位体および炭素-14（即ち $^{14}\text{C}$ ）同位体が、製造の容易さおよび検出性のために特に好適である。さらに、重水素（即ち $^2\text{H}$ ）などのより重い同位体による置換は、より高度な代謝安定性に起因する一定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増大または投与必要量の低減）をもたらすことができるため、状況によっては好適であり得る。本発明の同位体標識化合物を、一般には、非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を

50



使用して、本明細書の以下のスキームおよび／または実施例に開示されているものと類似の手順に従うことによって製造することができる。

【0156】

本発明の化合物、ならびに本発明の化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグの多形が本発明に含まれることを意図する。

【0157】

「医薬組成物」という用語は、また、例えば、任意の医薬として不活性な賦形剤とともに、本発明の化合物および本明細書に記載のさらなる薬剤のリストから選択されるさらなる薬剤などの1つ以上の（例えば2つ以上の）医薬として活性な薬剤で構成されるバルク組成物および個々の投与単位の両方を包含することを意図する。バルク組成物およびそれぞれの個々の投与単位は、一定量の前記「2つ以上の医薬として活性な薬剤」を含むことができる。バルク組成物は、まだ個々の投与単位に形成されていない材料である。例示的な投与単位は、錠剤、丸剤、エアロゾル剤および吸入に好適な他の剤形等の経口投与単位である。同様に、本発明の医薬組成物を投与することによって患者を治療する本明細書に記載の方法は、また、前記バルク組成物および個々の投与単位の投与を包含することを意図する。

10

【0158】

（「一実施形態において」として、または「別の実施形態において」として、または「他の実施形態において」等として記載される）以下の実施形態は、互いに独立している。異なる当該実施形態を独立に選択し、様々な組合せで組み合わせることができる。当該組合せは、本発明の一部と見なされるべきである。

20

【0159】

以下に示されるすべての実施形態において、2つ以上の記号に対する部分が同じ実施形態について記載されている場合は、各記号が互いに独立に選択されているものと見なされるべきである。

【0160】

本明細書に記載の様々な実施形態において、他に指定する場合を除いて、それぞれの式の文脈に明確に定義されていない一般式の各々の記号は、それらが指す式に定義されている通りである。

【0161】

一実施形態において、本発明は、上記式（I）に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

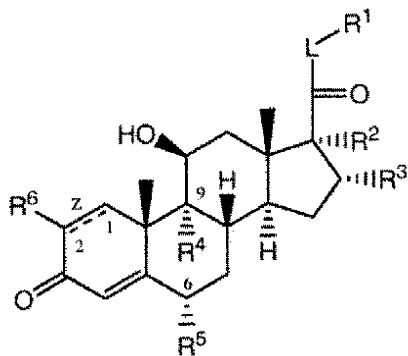
30

【0162】

一実施形態では、式（I）において、構造式：

【0163】

【化44】



40

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。式中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびzは、独立に選択され、式（I）に定義されている通りである。

50

## 【0164】

一実施形態では、式 (I) において、L は、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$  および  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$  から選択され、

L が  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$  または  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$  であるときは、 $\text{R}^3$  は、 $-\text{OH}$  であるか、または  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、一緒になって、式 2 または式 3 の部分を形成し、

但し、さらに、L が  $-\text{NH}-$  であるときは、 $\text{R}^1$  は、ヘテロシクロアルキルでも置換ヘテロシクロアルキルでもない。

## 【0165】

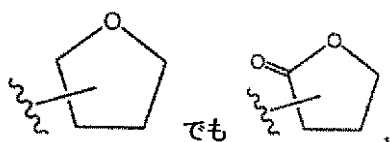
一実施形態では、式 (I) において、L は、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$  及び  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$  から選択され、

但し、L が  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})-$  又は  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$  であるときは、 $\text{R}^3$  は、 $-\text{OH}$  であるか、又は  $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、一緒になって、式 2 又は式 3 の部分を形成し、

但し、さらに、L が  $-\text{NH}-$  であるときは、 $\text{R}^1$  は、

## 【0166】

## 【化 45】



でもなく、さらに、但し、さらに、L が  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  であるときは、 $\text{R}^1$  は、アリールでも置換アリールでもない。

## 【0167】

一実施形態では、式 (I) において、L は、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  および  $-\text{NH}-$  から選択される。

## 【0168】

一実施形態では、式 (I) において、 $\text{R}^1$  は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクロアルケニル、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロアリール、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、および場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルから選択される。

## 【0169】

一実施形態では、式 (I) において、 $\text{R}^1$  は、アルキル、フェニル、ナフチル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合フェニル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4 から 6 員のシクロアルキル縮合フェニ

10

20

30

40

50

ル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリール、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリール、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキル、3から7員のシクロアルケニル、3から7員のシクロアルキルアルキル、3から7員のシクロアルケニルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルおよび4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

$R^1$ の各前記ヘテロ環含有部分および $R^1$ の各前記ヘテロ縮合含有部分は、独立に、N、OおよびSの任意の組合せから独立に選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 $R^1$ 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環の場合によりさらに縮合しており、

$R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

#### 【0170】

一実施形態では、式(I)において、 $R^1$ は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合に

10

20

30

40

50

より置換されている。

【0171】

一実施形態では、式（I）において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、スピロシクロプロピルで置換されている。

10

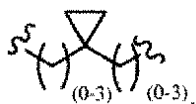
【0172】

一実施形態では、式（I）において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、式：

20

【0173】

【化46】



の部分である。

30

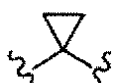
【0174】

一実施形態では、式（I）において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、式：

40

【0175】

【化47】



の部分である。

【0176】

一実施形態では、式（I）において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル

50

ル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、式：

【0177】

【化48】

10



の部分である。式中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方は、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択される。1つの当該実施形態において、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方はメチルおよび  $-CF_3$  から選択される。

【0178】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は非置換である。

20

【0179】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、1から4個の置換基で置換されている。

【0180】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、1から3個の置換基で置換されている。

【0181】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、1から2個の置換基で置換されている。

【0182】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、1個の置換基で置換されている。

【0183】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、および場合により置換されたアリールアルコキシからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で置換されている。

30

【0184】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されている。

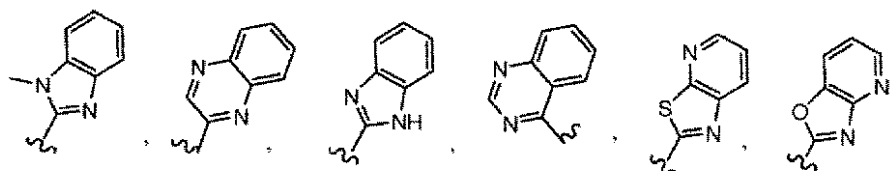
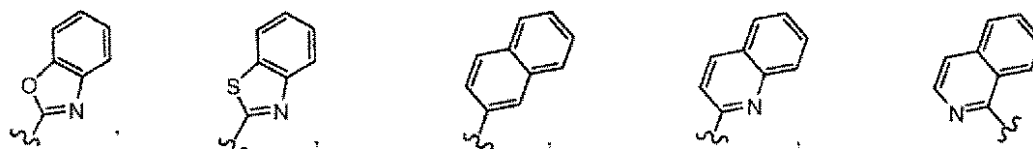
40

【0185】

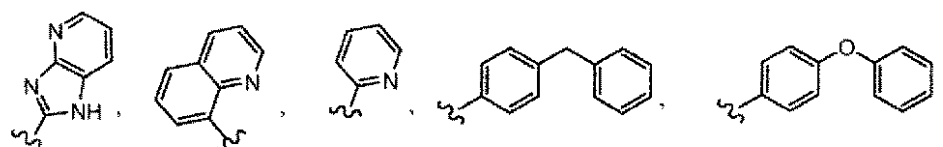
式 (I) における  $R^1$  の非限定的な例としては、

【0186】

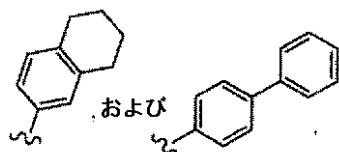
## 【化 4 9】



10



20



が挙げられる。

## 【0187】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  は、 $-OH$  および  $-OC(O)R^9$  から選択される。

## 【0188】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は非置換である。

## 【0189】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

30

## 【0190】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

## 【0191】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、1 個の置換基で置換されている。

## 【0192】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

## 【0193】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたヘテロシクロアルキルである。

40

## 【0194】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたヘテロシクロアルケニルである。

## 【0195】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

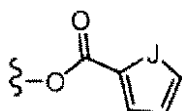
## 【0196】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  は、

50

【0197】

【化50】



である。

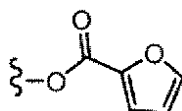
式中、Jは、O、SおよびNまたはそれらのオキシドから選択される。

【0198】

一実施形態では、式(I)において、 $R^2$ は、

【0199】

【化51】



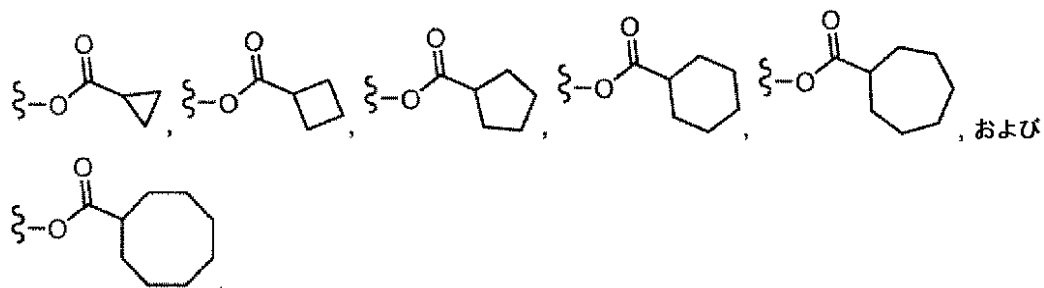
である。

【0200】

一実施形態では、式(I)において、 $R^2$ は、

【0201】

【化52】



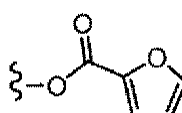
から選択される部分であり、前記部分のシクロアルキル部は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  およびCNから独立に選択される1から4個の置換基で置換されている。

【0202】

一実施形態では、式(I)において、 $R^2$ は、

【0203】

【化53】

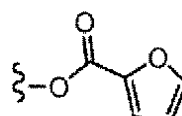
であり、 $R^3$ はHである。

【0204】

一実施形態では、式(I)において、 $R^2$ は、

【0205】

【化54】

であり、 $R^3$ はメチルである。

## 【0206】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  は、水素、ヒドロキシルおよびメチルから選択される。

## 【0207】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

## 【0208】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  は水素である。

## 【0209】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  はヒドロキシである。

## 【0210】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  はアルキルである。

## 【0211】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  はメチルである。

## 【0212】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  はエチルである。

## 【0213】

一実施形態では、式（I）において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

## 【0214】

一実施形態では、式（I）において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

## 【0215】

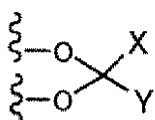
一実施形態では、式（I）において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

## 【0216】

一実施形態では、式（I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

## 【0217】

## 【化55】



2 ,

の部分形成する。式中、XおよびYは、それぞれアルキルである。1つの当該実施形態において、XおよびYは、それぞれメチルである。別の当該実施形態において、XおよびYは、それぞれエチルである。別の当該実施形態において、Xはメチルであり、Yはエチルである。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはメチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはエチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のプロピルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のブチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはハロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはシクロプロピルから選択される。

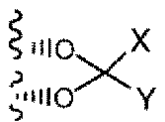
## 【0218】

一実施形態では、式（I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

## 【0219】



【化 5 6】



の部分形成する。

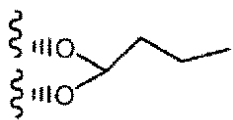
【0 2 2 0】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 2 2 1】

【化 5 7】

10



の部分形成する。

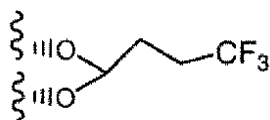
【0 2 2 2】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 2 2 3】

【化 5 8】

20



の部分形成する。

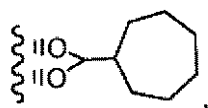
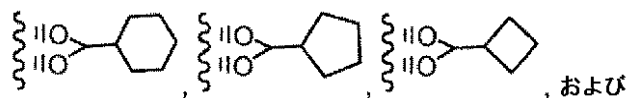
【0 2 2 4】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、

【0 2 2 5】

【化 5 9】

30



から選択される部分を形成し、前記シクロアルキル環は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および  $CN$  から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

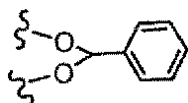
【0 2 2 6】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

40

【0 2 2 7】

【化 6 0】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および  $CN$  から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

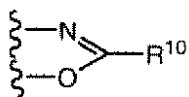
【0 2 2 8】

50

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 3 :

【0229】

【化61】



3

の部分形成する。

【0230】

10

1つの当該実施形態において、 $R^{10}$  はHである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はアルキルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はメチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はエチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0231】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素である。

【0232】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンである。

【0233】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はフルオロである。

20

【0234】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はクロロである。

【0235】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

【0236】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  はメチルである。

【0237】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  はエチルである。

【0238】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである

30

【0239】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  はハロゲンである。

【0240】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  はフルオロである。

【0241】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^5$  はクロロである。

【0242】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

【0243】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

40

【0244】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

【0245】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

【0246】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

【0247】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

【0248】

50

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

【0249】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0250】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

【0251】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0252】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0253】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0254】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【0255】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

【0256】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0257】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0258】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

【0259】

別の実施形態では、式 (I) において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、Hまたはハロゲンである。

【0260】

別の実施形態では、式 (I) において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  はHである。

【0261】

別の実施形態では、式 (I) において、 $R^6$  は、フルオロまたはクロロである。

【0262】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は  $-NR^{11}-$  であり、 $z$  は二重結合である。

【0263】

一実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は  $-NR^{11}-$  であり、 $z$  は二重結合である) の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0264】

一実施形態では、式 (I) において、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は  $-NR^{11}-$  であり、 $z$  は二重結合である。

10

20

30

40

50

## 【0265】

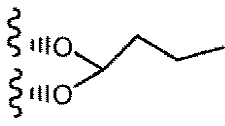
一実施形態において、本発明は、式（I）（式中、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は $-NR^{11}$  であり、 $z$  は二重結合である）の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

## 【0266】

一実施形態において、本発明は、式（I）（式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は水素であり、 $R^2$  および  $R^3$  は結合して、式

## 【0267】

## 【化62】



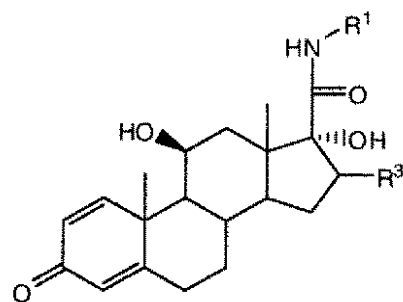
を有する部分を形成し、 $L$  は $-CH_2O-$ であり、 $z$  は二重結合である）の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。1つの当該実施形態において、 $R^1$  はベンゾ縮合アリールである。

## 【0268】

一実施形態では、式（I）において、式（Ia）に示される一般構造を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

## 【0269】

## 【化63】



(Ia)

式中、 $R^1$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^1$  は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており、

$R^3$  は、水素またはメチルから選択され、

但し、 $R^3$  がそれぞれHであるときは、 $R^1$  はベンジルではない。

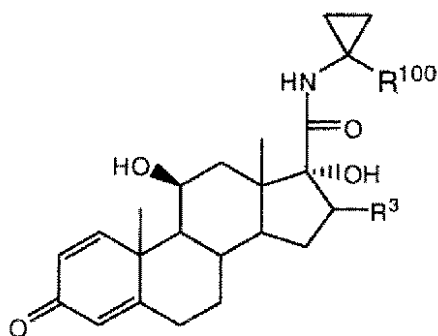
## 【0270】

一実施形態では、式（Ia）において、式（Ia.1）に示される一般構造を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異

性体である。

【0271】

【化64】



(Ia.1)

10

式中、 $R^{100}$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^{100}$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

20

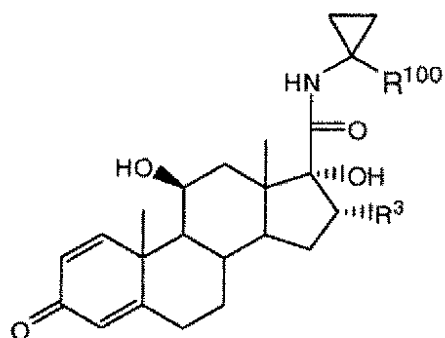
$R^3$  は、水素またはメチルから選択される。

【0272】

一実施形態では、式 (Ia. 1) において、一般構造：

【0273】

【化65】



(Ia.1).

30

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

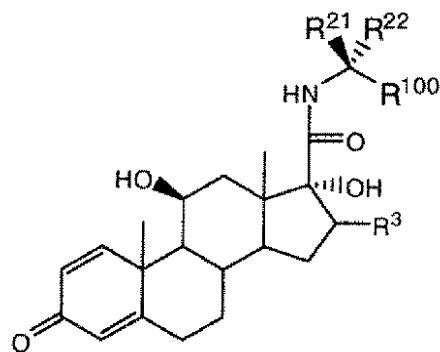
【0274】

40

一実施形態では、式 (Ia) において、式 (Ia. 2) に示される一般構造：

【0275】

## 【化 6 6】



(Ia.2)

10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^{100}$ 、 $R^3$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$ は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記 $R^{100}$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

20

$R^{21}$ および $R^{22}$ の一方は水素であり、他方は、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択され；

$R^3$ は、水素またはメチルから選択される。

## 【0276】

一実施形態では、式(I a. 2)において、 $R^{21}$ および $R^{22}$ の一方は水素であり、他方は、メチルおよび $-CF_3$ から選択される。

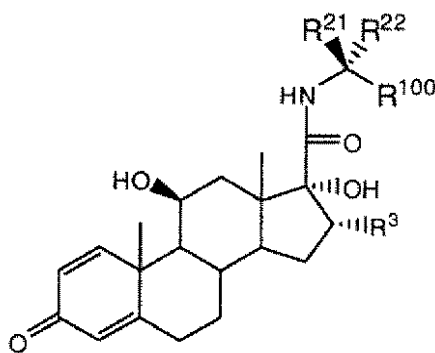
## 【0277】

一実施形態では、式(I a. 2)において、一般構造：

## 【0278】

30

## 【化 6 7】



(Ia.2).

40

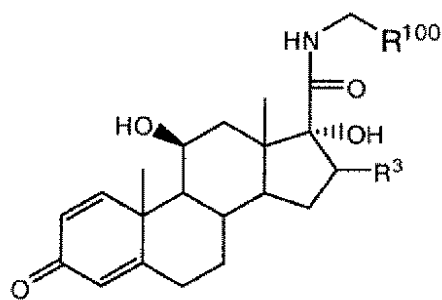
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

## 【0279】

一実施形態では、式(I a)において、式(I a. 3)に示される一般構造を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

## 【0280】

【化 6 8】



(Ia.3)

10

式中、 $R^{100}$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^{100}$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^3$  は、水素またはメチルから選択される。

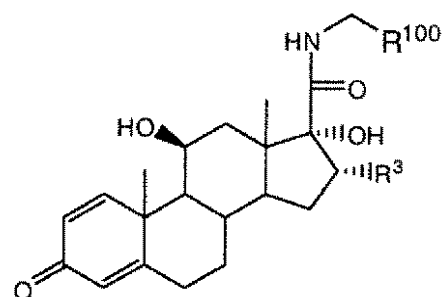
【0 2 8 1】

20

一実施形態では、式 (I a. 3) において、一般構造：

【0 2 8 2】

【化 6 9】



(Ia.3).

30

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

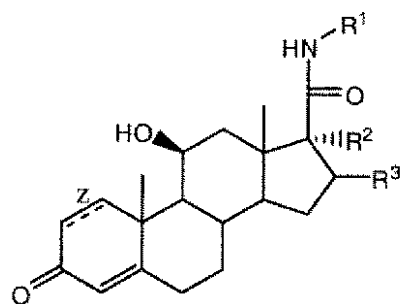
【0 2 8 3】

一実施形態では、式 (I) において、式 (I b) に示される一般構造：

【0 2 8 4】

【化 7 0】

40



(Ib)

50

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $z$  の各々は、独立に選択され、

$R^1$  は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

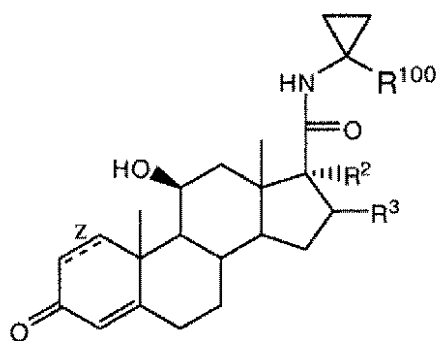
$z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【0285】

一実施形態では、式 (Ib) において、式 (Ib. 1) に示される一般構造：

【0286】

【化71】



(Ib.1)

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^{100}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $z$  の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

$z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【0287】

一実施形態では、式 (Ib. 1) において、一般構造：

【0288】

10

20

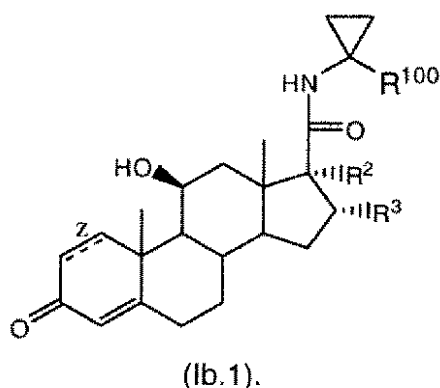
30

40

50



【化 7 2】



10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

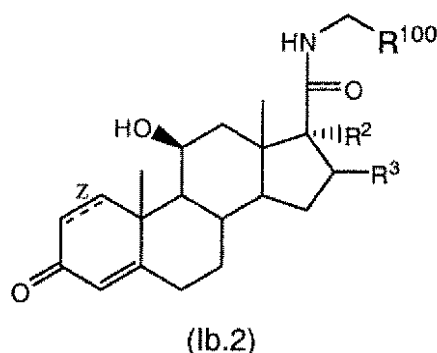
【0289】

一実施形態では、式 (I b) において、式 (I b. 2) に示される一般構造：

【0290】

【化 7 3】

20



を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

30

式中、 $R^{100}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Z$  の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

40

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

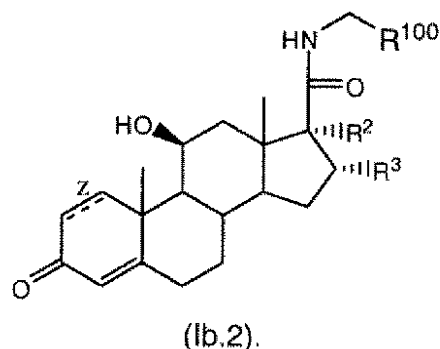
$Z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【0291】

一実施形態では、式 (I b. 2) において、一般構造：

【0292】

【化 7 4】



10

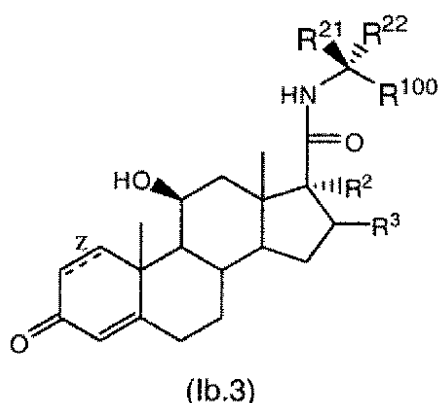
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

【0293】

一実施形態では、式 (Ib) において、式 (Ib. 3) に示される一般構造：

【0294】

【化 7 5】



20

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

30

式中、 $R^{100}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Z$  の各々は、独立に選択され、

$R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方は、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択され；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

40

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され；

$Z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

【0295】

一実施形態では、式 (Ib. 3) において、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方は、メチルおよび $-CF_3$ から選択される。

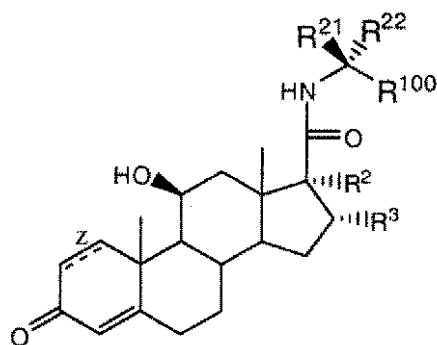
【0296】

一実施形態では、式 (Ib. 3) において、一般構造：

50

【 0 2 9 7 】

【 化 7 6 】



(Ib.3).

10

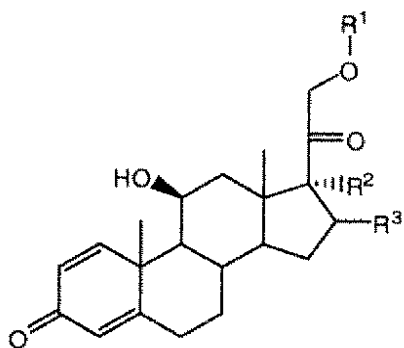
を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

【 0 2 9 8 】

一実施形態では、式 (I) において、式 (I c) に示される一般構造：

【 0 2 9 9 】

【 化 7 7 】



(Ic),

20

30

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

40

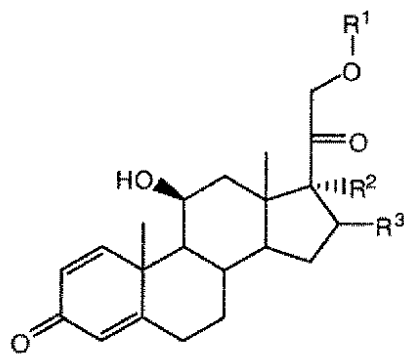
$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび  $-CN$  からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される。

【 0 3 0 0 】

一実施形態では、式 (I) において、式 (I d) に示される一般構造：

【 0 3 0 1 】

【化 7 8】



(Id),

10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合に

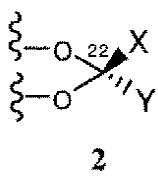
20

より置換されており；

$R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2：

【0302】

【化 7 9】



2

の部分形成し、

30

X および Y は、それぞれメチルであり；

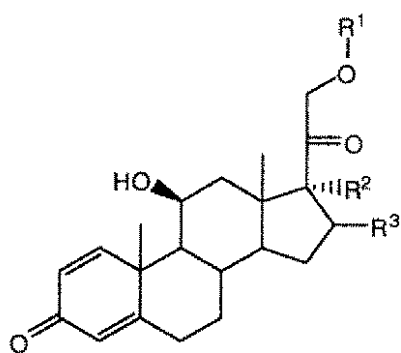
$R^1$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび  $-CN$  からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合に

【0303】

一実施形態では、式 (I) において、式 (Ie) に示される一般構造：

【0304】

【化 8 0】



(Ie),

40

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体

50

もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

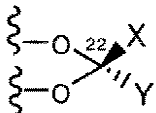
$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリールー、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているいてもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2：

【0305】

【化81】



2 ,

の部分形成し、

X は水素であり、Y は  $-CH_2CH_2CH_3$  であり；

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび  $-CN$  からなる群から独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される。

【0306】

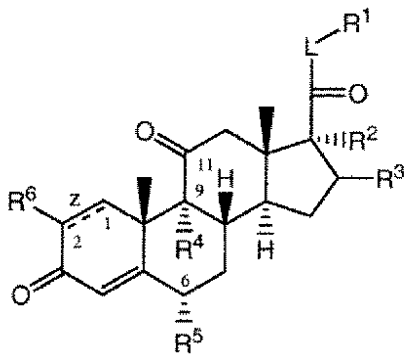
1 つの当該実施形態では、式 (I e) において、式 2 の C 22 の絶対立体配置 (absolute stereoconfiguration) は R である。

【0307】

一実施形態では、一般式：

【0308】

【化82】



を有する式 (I) の化合物の 11-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および Z は、互いに独立に選択され、式 (I) に定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式 (I)、式 (I a)、式 (I a. 1)、式 (I a. 2)、式 (I a. 3)、式 (I b)、式 (I b. 1)、式 (I b. 2)、式 (I b. 3)、式 (I c)、式 (I d) および／または式 (I e) の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

【0309】

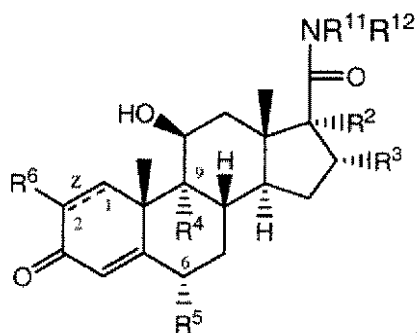
一実施形態において、本発明は、上記の式 (I I) に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

【0310】

一実施形態では、式（I I）において、構造式：

【 0 3 1 1 】

【化 8 3】



を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $z$  は、独立に選択され、式 (I I) に定義されている通りである。

【 0 3 1 2 】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、5 から 6 員のヘテロシクロアルキル環、5 から 6 員のヘテロシクロアルケニル環、5 から 6 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環または 5 から 6 員のベンゾ縮合ヘテロシクロアルキニル環を形成し、

各前記ヘテロ環は、 $-NR^{11}R^{12}$ の窒素に加えて、N、OおよびSからそれぞれ独立に選択される0から3個の環ヘテロ原子およびそれらのオキシドを含み、

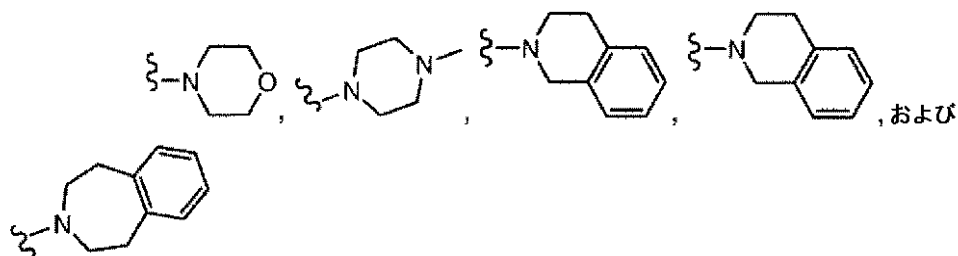
各前記環は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{CN}$ 、アルコキシ、アリール、ハロ置換アリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ アルキル $-\text{アリール}$ 、ヘテロアリール、アリールアルキル、 $-\text{アリールアルコキシ}$ 、ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$  および  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$  からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 4 個の置換基で置換されている。

【 0 3 1 3 】

—  $\mathbf{N} \mathbf{R}^{1 \ 1} \mathbf{R}^{1 \ 2}$  によって表される環の非限定的な例としては、

【 0 3 1 4 】

【化 8 4】



が挙げられる。

【 0 3 1 5 】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、 $-OH$  および  $-OC(O)R^9$  から選  
 択される。

【 0 3 1 6 】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は非置換である。

【 0 3 1 7 】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

【0318】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0319】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、1 個の置換基で置換されている。

【0320】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

10

【0321】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0322】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたヘテロシクロアルケニルである。

【0323】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^9$  は、非置換のヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

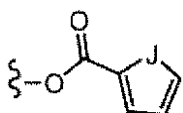
20

【0324】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、

【0325】

【化85】



である。式中、J は、O、S および N またはそれらのオキシドから選択される。

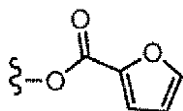
【0326】

30

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、

【0327】

【化86】



である。

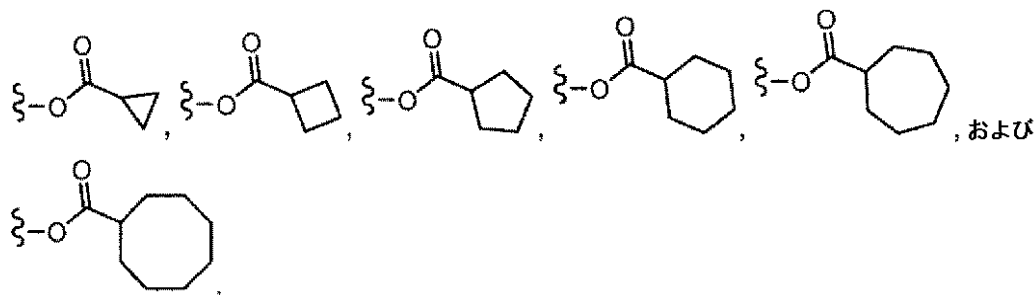
【0328】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、

40

【0329】

【化87】



50

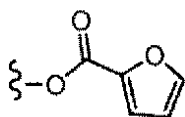
から選択される部分であり、前記部分のシクロアルキル部は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

【0330】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、

【0331】

【化88】



10

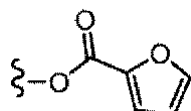
であり、 $R^3$  は H である。

【0332】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は、

【0333】

【化89】



20

であり、 $R^3$  はメチルである。

【0334】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  は水素である。

【0335】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

【0336】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0337】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  はメチルである。

【0338】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  はエチルである。

30

【0339】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0340】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

【0341】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

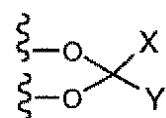
40

【0342】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

【0343】

【化90】



2

の部分を形成する。式中、X および Y は、それぞれアルキルである。1 つの当該実施形態

50



において、XおよびYは、それぞれメチルである。別の当該実施形態において、XおよびYは、それぞれエチルである。別の当該実施形態において、Xはメチルであり、Yはエチルである。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはメチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはエチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のプロピルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のブチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはハロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはシクロプロピルから選択される。

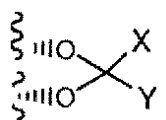
10

【0344】

一実施形態では、式（I I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0345】

【化91】



の部分形成する。

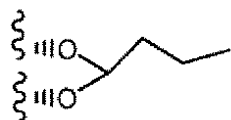
【0346】

20

一実施形態では、式（I I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0347】

【化92】



の部分形成する。

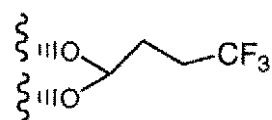
【0348】

一実施形態では、式（I I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

30

【0349】

【化93】



の部分形成する。

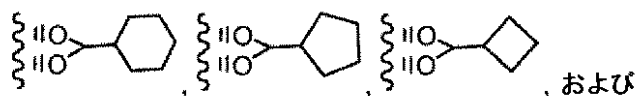
【0350】

一実施形態では、式（I I）において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、

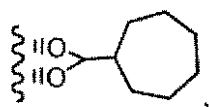
40

【0351】

【化94】



, および



から選択される部分を形成し、前記シクロアルキル環は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CNから独立に選択

50

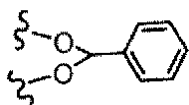
される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

【0352】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0353】

【化95】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

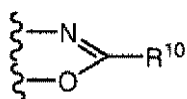
10

【0354】

一実施形態では、式 (I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 3：

【0355】

【化96】



3

20

の部分形成する。

【0356】

1 つの当該実施形態において、 $R^{10}$  は H である。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はアルキルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はメチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はエチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0357】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素である。

【0358】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンである。

30

【0359】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はフルオロである。

【0360】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はクロロである。

【0361】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

【0362】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  はメチルである。

40

【0363】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  はエチルである。

【0364】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0365】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  はハロゲンである。

【0366】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  はフルオロである。

【0367】

50

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^5$  はクロロである。

【0368】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  および  $R^5$  は水素である。

【0369】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

【0370】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0371】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

【0372】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

【0373】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

【0374】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

【0375】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

【0376】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0377】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

【0378】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0379】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0380】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0381】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【0382】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

【0383】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0384】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0385】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

【0386】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  はHである。

【0387】

別の実施形態では、式 (I I) において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、Hまたはハロゲンである。

10

20

30

40

50

別の実施形態では、式 (I I) において、R<sup>6</sup> は、フルオロまたはクロロである。

一実施形態では、一般式：

【化 9 7】



式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $z$  は、互いに独立に選択され、式 (I I) で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式 (I I) の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

20

一実施形態において、本発明は、上記の式（ⅠⅠⅠ）に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

一実施形態では、式 ( I I I ) において、構造式：

【化 9 8】



40

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^1$  は、非置換のシクロアルキルである。

一実施形態では、式 (I I I) において、 $R^1$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、 $-アルキル-CN$ 、アルコキシ、スピロシクロアルキル、アリール、ハロ置換アリール、 $-O-アリール$ 、 $-O-アルキル-アリール$ 、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ハロアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$  お

50

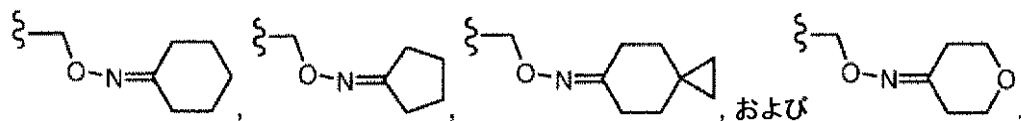
よび  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$  からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているもよい、1 から 5 個の基で置換されているシクロアルキルである。

【0396】

式 ( I I I ) の  $-\text{L}-\text{R}^1$  の非限定的な例としては、

【0397】

【化99】



10

が挙げられる。

【0398】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{OH}$  および  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$  から選択される。

【0399】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は非置換である。

【0400】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

【0401】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

20

【0402】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、1 個の置換基で置換されている。

【0403】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0404】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたものである。

30

【0405】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたものである。

【0406】

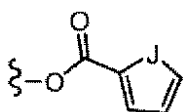
一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^9$  は、非置換のヘテロアリアルまたは置換されたものである。

【0407】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^2$  は、

【0408】

【化100】



である。式中、J は、O、S および N またはそれらのオキシドから選択される。

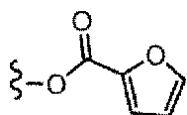
【0409】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $\text{R}^2$  は、

【0410】

40

【化 1 0 1】



である。

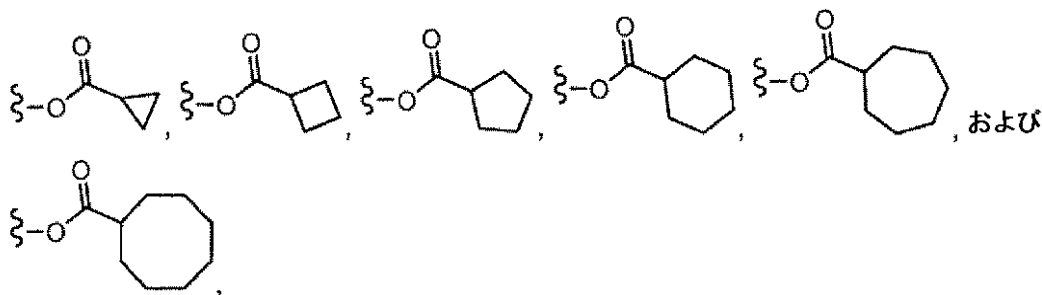
【0 4 1 1】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  は、

【0 4 1 2】

【化 1 0 2】

10



から選択される部分であり、前記部分のシクロアルキル部は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

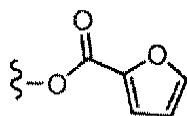
20

【0 4 1 3】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  は、

【0 4 1 4】

【化 1 0 3】

であり、 $R^3$  は H である。

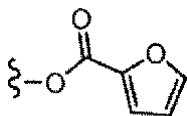
30

【0 4 1 5】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  は、

【0 4 1 6】

【化 1 0 4】

であり、 $R^3$  はメチルである。

40

【0 4 1 7】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  は水素である。

【0 4 1 8】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

【0 4 1 9】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0 4 2 0】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  はメチルである。

【0 4 2 1】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  はエチルである。

【0 4 2 2】

50

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【 0 4 2 3 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

【 0 4 2 4 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

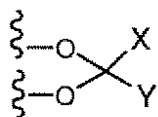
【 0 4 2 5 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

10

【 0 4 2 6 】

【 化 1 0 5 】



2 ,

の部分形成する。式中、XおよびYは、それぞれアルキルである。1つの当該実施形態において、XおよびYは、それぞれメチルである。別の当該実施形態において、XおよびYは、それぞれエチルである。別の当該実施形態において、Xはメチルであり、Yはエチルである。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはメチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはエチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のプロピルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、直鎖状または分枝状のブチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはハロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはシクロプロピルから選択される。

20

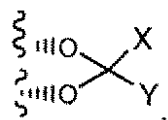
【 0 4 2 7 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

30

【 0 4 2 8 】

【 化 1 0 6 】



の部分形成する。

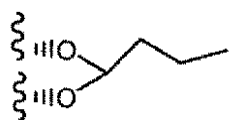
【 0 4 2 9 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【 0 4 3 0 】

40

【 化 1 0 7 】



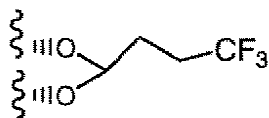
の部分形成する。

【 0 4 3 1 】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【 0 4 3 2 】

【化 1 0 8】



の部分形成する。

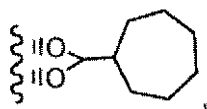
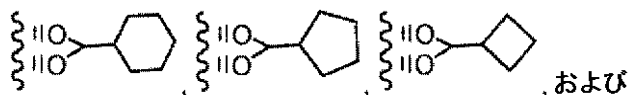
【 0 4 3 3】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、

【 0 4 3 4】

【化 1 0 9】

10



から選択される部分を形成し、前記シクロアルキル環は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

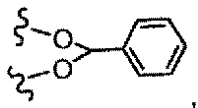
20

【 0 4 3 5】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【 0 4 3 6】

【化 1 1 0】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

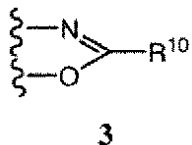
30

【 0 4 3 7】

一実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 3：

【 0 4 3 8】

【化 1 1 1】



40

の部分形成する。

【 0 4 3 9】

1 つの当該実施形態において、 $R^{10}$  は H である。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はアルキルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はメチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はエチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【 0 4 4 0】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素である。

【 0 4 4 1】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンである。

50



## 【0442】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はフルオロである。

## 【0443】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はクロロである。

## 【0444】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

## 【0445】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  はメチルである。

## 【0446】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  はエチルである。

10

## 【0447】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

## 【0448】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  はハロゲンである。

## 【0449】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  はフルオロである。

## 【0450】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^5$  はクロロである。

20

## 【0451】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  および  $R^5$  は水素である。

## 【0452】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

## 【0453】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

## 【0454】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

30

## 【0455】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

## 【0456】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

## 【0457】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

## 【0458】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

40

## 【0459】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

## 【0460】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

## 【0461】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

## 【0462】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロで

50

ある。

【 0 4 6 3 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである

【 0 4 6 4 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【 0 4 6 5 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

【 0 4 6 6 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【 0 4 6 7 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【 0 4 6 8 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、R<sup>4</sup> は、フルオロまたはクロロであり、R<sup>5</sup> はメチルである。

【 0 4 6 9 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  は H である。

【 0 4 7 0 】

別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、 $H$  またはハロゲンである。

【 0 4 7 1 】

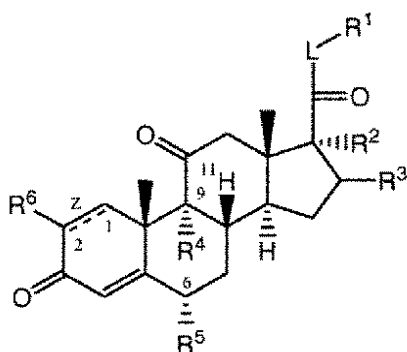
別の実施形態では、式 ( I I I ) において、 $R^6$  は、フルオロまたはクロロである。

【 0 4 7 2 】

一実施形態では、一般式：

【 0 4 7 3 】

【化 1 1 2】



10

20

30

40

を有する式 (I I I) の化合物の 1,1-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびzは、互いに独立に選択され、式（I I I）で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式（I I I）の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

【 0 4 7 4 】

一実施形態において、本発明は、上記の式（I V）に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

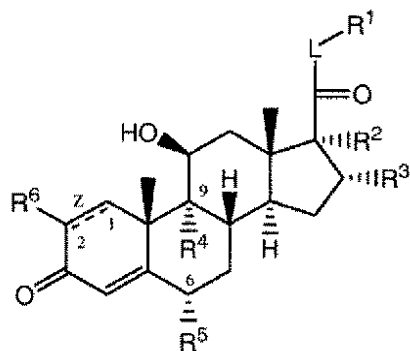
【 0 4 7 5 】

50

一実施形態では、式 (I V) において、構造式：

【0476】

【化113】



10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および Z は、独立に選択され、式 (I V) に定義されている通りである。

【0477】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクロアルケニル、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロアリール、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、および場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルから選択される。

20

【0478】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、アルキル、フェニル、ナフチル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合フェニル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4 から 6 員のシクロアルキル縮合フェニル、4 から 6 員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール、4 から 6 員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキル、3 から 7 員のシクロアルキル、3 から 7 員のシクロアルケニル、3 から 7 員のシクロアルキルアルキル、3 から 7 員のシクロアルケニルアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルケニル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルおよび 4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

30

40

$R^1$  の各前記ヘテロ環含有部分および  $R^1$  の各前記ヘテロ縮合含有部分は、独立に、N、O および S の任意の組合せから独立に選択される 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含み、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアリール、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された  $-O-$ アリール、場合により置換された  $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$  および  $-SO_2N(R^7)_2$  からそれぞれ独立に選択さ

50

れる、同一であっても異なっているいてもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なっているいてもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 $R^1$ 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

$R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルおよび4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

#### 【0479】

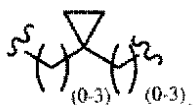
一実施形態では、式(IV)において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルおよび4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、スピロシクロプロピルである。

#### 【0480】

一実施形態では、式(IV)において、 $R^1$ の前記フェニルアルキル、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルおよび4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、式：

#### 【0481】

#### 【化114】



の部分である。

#### 【0482】

一実施形態では、式(IV)において、 $R^1$ は非置換である。

#### 【0483】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、1 から 4 個の置換基で置換されている。

【0484】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

【0485】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0486】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、1 個の置換基で置換されている。

10

【0487】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、および場合により置換されたアリールアルコキシからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0488】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^1$  は、アリール、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されている。

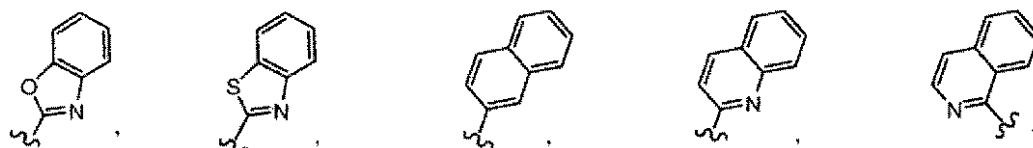
20

【0489】

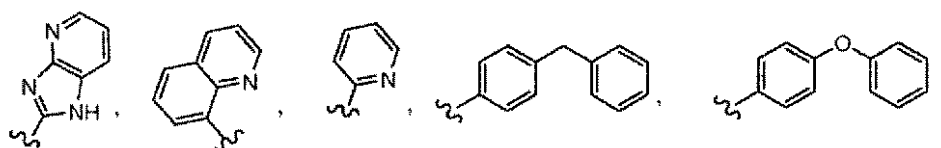
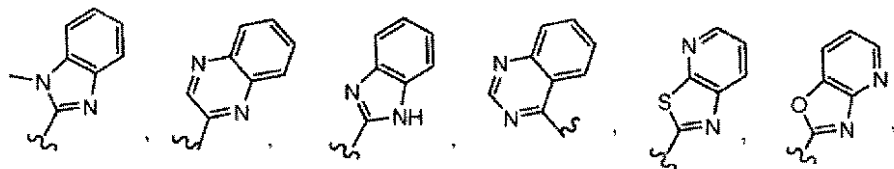
式 (I V) における  $R^1$  の非限定的な例としては、

【0490】

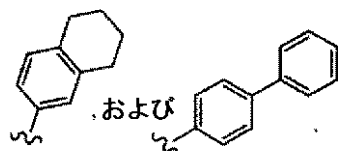
【化115】



30



40



が挙げられる。

50

## 【0491】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  である。

## 【0492】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^{11}$  は非置換である。

## 【0493】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^{11}$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

## 【0494】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

10

## 【0495】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、1 個の置換基で置換されている。

## 【0496】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

## 【0497】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたヘテロシクロアルキルである。

20

## 【0498】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたヘテロシクロアルケニルである。

## 【0499】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、非置換のヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

## 【0500】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は非置換である。

## 【0501】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

30

## 【0502】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

## 【0503】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、1 個の置換基で置換されている。

## 【0504】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

40

## 【0505】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたヘテロシクロアルキルである。

## 【0506】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたヘテロシクロアルケニルである。

## 【0507】

一実施形態では、式 (IV) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、

50

非置換のヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

【0508】

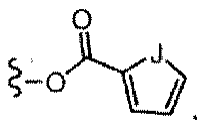
一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択され、前記アリール、前記ヘテロアリールおよび前記シクロアルキルの各々は、場合により置換されていないか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび  $-CN$  からなる群からそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で置換されている。

【0509】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は、

【0510】

【化116】



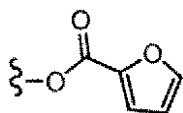
である。式中、Jは、O、SおよびNまたはそれらのオキシドから選択される。

【0511】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は、

【0512】

【化117】



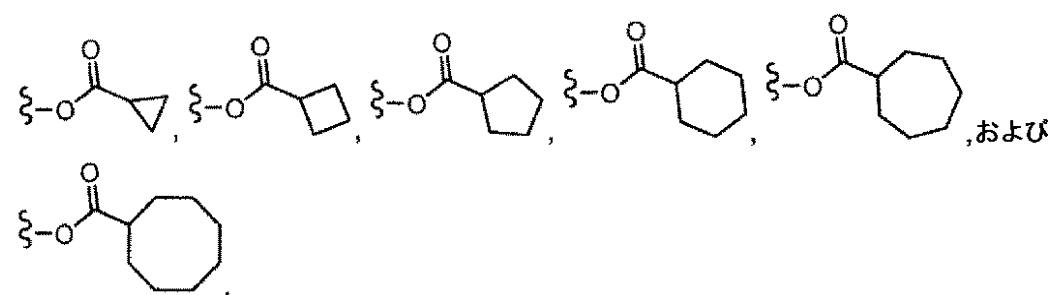
である。

【0513】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は、

【0514】

【化118】



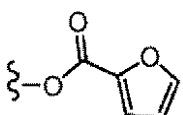
から選択される部分であり、前記部分のシクロアルキル部は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロシル、 $-N(R^7)_2$  および  $CN$  から独立に選択される1から4個の置換基で置換されている。

【0515】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は、

【0516】

【化119】



であり、 $R^3$  はHである。

【0517】

10

20

30

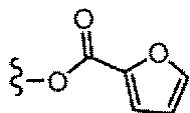
40

50

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^2$  は、

【0518】

【化120】



であり、 $R^3$  はメチルである。

【0519】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  は水素、ヒドロキシルおよびメチルから選  
 択される。 10

【0520】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  は水素およびメチルから選択される。

【0521】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  は水素である。

【0522】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

【0523】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0524】 20

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  はメチルである。

【0525】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  はエチルである。

【0526】

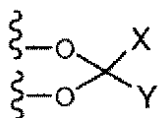
一実施形態では、式 (I V) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。  
 。

【0527】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

【0528】

【化121】 30



2 ,

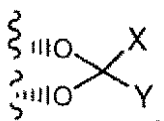
の部分形成する。式中、XまたはYの一方は、水素、非置換のアルキルまたは非置換の  
 アリールであり、他方は、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテ  
 ロアリールおよびハロ置換アリールから選択される。

【0529】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0530】 40

【化122】



の部分形成する。

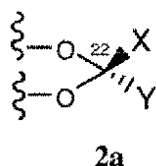
【0531】

一実施形態では、式 (I V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 a :

【0532】 50



【化 1 2 3】



の部分を形成する。

【0 5 3 3】

1つの当該実施形態では、式 2 a において、X および Y はそれぞれハロアルキルである。

10

【0 5 3 4】

別の当該実施形態では、式 2 a において、X および Y の一方は水素であり、他方はハロアルキルである。

【0 5 3 5】

別の当該実施形態では、式 2 a において、X は水素であり、Y はハロアルキルであり、式 2 a の C 2 2 炭素の絶対立体配置は R である。

【0 5 3 6】

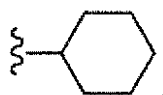
別の当該実施形態では、式 2 a において、X は水素であり、Y は、

式：

【0 5 3 7】

20

【化 1 2 4】



のシクロヘキシル部分である。

【0 5 3 8】

別の当該実施形態では、式 2 a において、X は水素であり、Y は、

式：

【0 5 3 9】

【化 1 2 5】

30



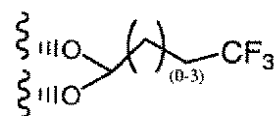
のシクロヘキシル部分であり、式 2 a の C 2 2 炭素の絶対立体配置は R である。

【0 5 4 0】

一実施形態では、式 ( I V ) において、R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、一緒になって、式：

【0 5 4 1】

【化 1 2 6】



40

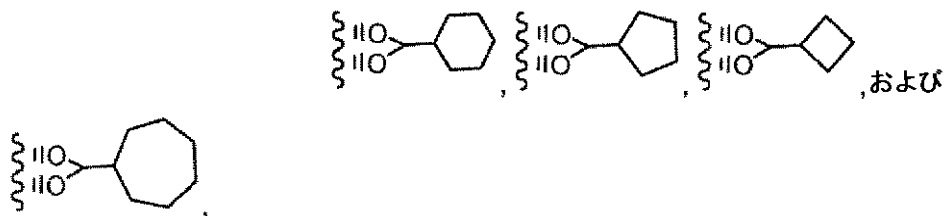
の部分を形成する。

【0 5 4 2】

一実施形態では、式 ( I V ) において、R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、一緒になって、

【0 5 4 3】

【化 1 2 7】



から選択される部分を形成し、前記シクロアルキル環は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$  および  $\text{CN}$  から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

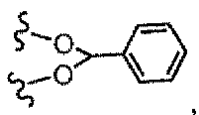
10

【0 5 4 4】

一実施形態では、式 (I V) において、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、一緒になって、式：

【0 5 4 5】

【化 1 2 8】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$  および  $\text{CN}$  から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

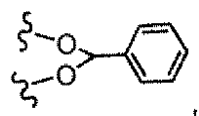
20

【0 5 4 6】

一実施形態では、式 (I V) において、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、一緒になって、式：

【0 5 4 7】

【化 1 2 9】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、ハロから独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

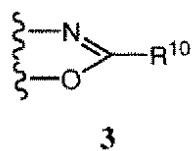
30

【0 5 4 8】

一実施形態では、式 (I V) において、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、一緒になって、式 3：

【0 5 4 9】

【化 1 3 0】



40

の部分形成する。

【0 5 5 0】

1 つの当該実施形態において、 $\text{R}^{10}$  は H である。別の当該実施形態において、 $\text{R}^{10}$  はアルキルである。別の当該実施形態において、 $\text{R}^{10}$  はメチルである。別の当該実施形態において、 $\text{R}^{10}$  はエチルである。別の当該実施形態において、 $\text{R}^{10}$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0 5 5 1】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $\text{R}^4$  は水素である。

【0 5 5 2】

50

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はハロゲンである。

【0553】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はフルオロである。

【0554】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はクロロである。

【0555】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

【0556】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  はメチルである。

10

【0557】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  はエチルである。

【0558】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0559】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  はハロゲンである。

【0560】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  はフルオロである。

【0561】

20

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^5$  はクロロである。

【0562】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

【0563】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0564】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

【0565】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

【0566】

30

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

【0567】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

【0568】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

【0569】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0570】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

40

【0571】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0572】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0573】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0574】

別の実施形態では、式 (I V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルであ

50

る。

【0575】

別の実施形態では、式（IV）において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

【0576】

別の実施形態では、式（IV）において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0577】

別の実施形態では、式（IV）において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

10

【0578】

別の実施形態では、式（IV）において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

【0579】

別の実施形態では、式（IV）において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、Hまたはハロゲンである。

【0580】

別の実施形態では、式（IV）において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  はHである。

【0581】

別の実施形態では、式（IV）において、 $R^6$  は、フルオロまたはクロロである。

20

【0582】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は二重結合である。

【0583】

一実施形態において、本発明は、式（IV）（式中、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は二重結合である）の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0584】

30

一実施形態において、本発明は、式（I）、（II）、（III）、（V）および／または（VI）（式中、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素である）のいずれかの化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0585】

一実施形態では、式（IV）において、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリアル、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアル縮合の5員または6員のヘテロアリアルおよびヘテロアリアル縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は二重結合である。

40

【0586】

一実施形態において、本発明は、式（IV）（式中、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリアル、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアル縮合の5員または6員のヘテロアリアルおよびヘテロアリアル縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は二重結合である）の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0587】

50

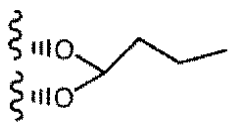
一実施形態において、本発明は、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（Ⅴ）および（ⅤⅠ）（式中、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合の5員または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  は水素である）であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および $R^5$  は、ともに水素である）のいずれかの化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0588】

一実施形態において、本発明は、式（ⅣⅤ）（式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および $R^6$  は水素であり、 $R^2$  および $R^3$  は結合して、式

【0589】

【化131】



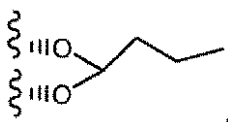
を有する部分を形成し、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は二重結合である）の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。1つの当該実施形態において、 $R^1$  はベンゾ縮合アリールおよびベンゾ縮合ヘテロアリールから選択される。

【0590】

一実施形態において、本発明は、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（Ⅴ）、（ⅤⅠ）および／または（ⅤⅠⅠⅠ）（式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および $R^6$  は水素であり、 $R^2$  および $R^3$  は結合して、式

【0591】

【化132】



を有する部分を形成する）のいずれか化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。1つの当該実施形態において、 $R^1$  はベンゾ縮合アリールおよびベンゾ縮合ヘテロアリールから選択される。

【0592】

一実施形態において、本発明は、式（ⅣⅤ）（式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および $R^6$  は水素であり、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  はフロエート（furoate）である）であり、 $R^3$  はHであり、 $L$  は $-CH_2S-$ であり、 $z$  は単結合である）の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。一つの当該実施形態において、 $R^1$  は5員または6員のベンゾ縮合アリールである。

【0593】

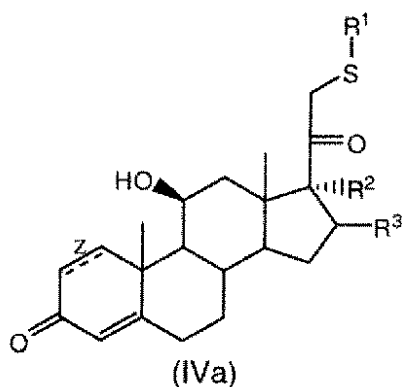
一実施形態において、本発明は、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（Ⅴ）および／または（ⅤⅠ）（式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および $R^6$  は水素であり、 $R^2$  は $-OR^8$ （ $R^8$  はフロエート（furoate）である）であり、 $R^3$  はHである）の任意の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。一つの当該実施形態において、 $R^1$  はベンゾ縮合アリールおよびベンゾ縮合の5員または6員のヘテロアリールから選択される。

【0594】

一実施形態では、式（ⅣⅤ）において、式（ⅣⅤa）：

【0595】

## 【化 1 3 3】



10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $z$  は、互いに独立に選択され、

$R^1$  は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

20

$R^2$  は  $-OC(O)R^{11}$  であり、 $R^{11}$  は、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択され、各前記アリール、前記ヘテロアリールおよび前記シクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび  $-CN$  からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択され；

$z$  は、単結合または二重結合である。

## 【0 5 9 6】

一実施形態では、式 (IVa) において、 $R^1$  はベンゾ縮合 5 員ヘテロアリールであり； $R^2$  は  $-OC(O)-$ ヘテロアリールであり、 $R^3$  は水素であり； $z$  は単結合である。

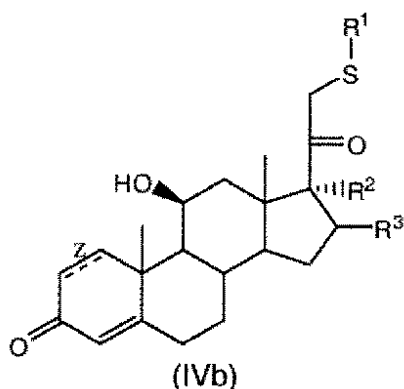
30

## 【0 5 9 7】

一実施形態では、式 (IV) において、式 (IVb)：

## 【0 5 9 8】

## 【化 1 3 4】



40

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $z$  は、互いに独立に選択され、

50

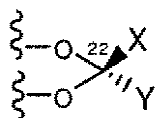
R<sup>1</sup> は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記 R<sup>1</sup> 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、-O-アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、一緒になって、式 2：

【0599】

【化135】



2

10

の部分形成し、

z は、単結合または二重結合であり；

X および Y は、互いに独立に式 (IV) に定義されている通りである。

【0600】

一実施形態では、式 (IVb) において、z は二重結合である。

【0601】

20

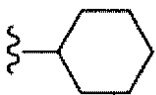
一実施形態では、式 (IVb) において、X および Y の一方は水素であり、他方はハロアルキルである。

【0602】

一実施形態では、式 (IVb) において、X は水素であり、Y は、式：

【0603】

【化136】



30

のシクロヘキシル部分である。

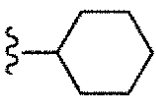
【0604】

一実施形態では、式 (IVb) において、X は水素であり、Y は、

式：

【0605】

【化137】



のシクロヘキシル部分であり、式 2a の C<sub>22</sub> 炭素の絶対立体配置は R である。

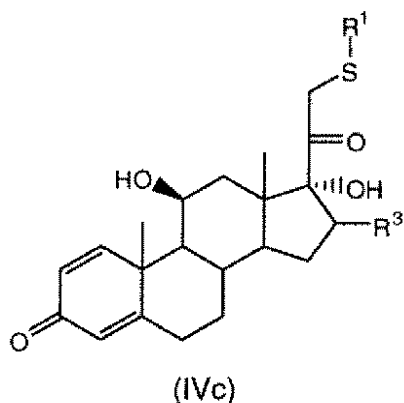
40

【0606】

一実施形態では、式 (IV) において、式 (IVc)：

【0607】

## 【化 1 3 8】



10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$  および  $R^3$  は、互いに独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合 6 員ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

20

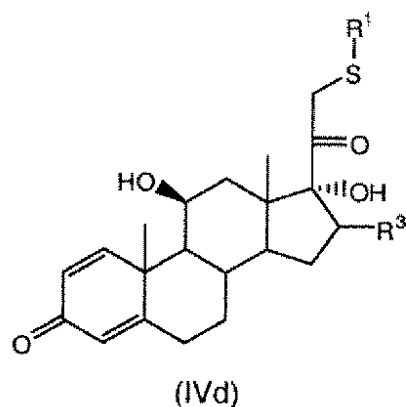
$R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

## 【0 6 0 8】

一実施形態では、式 (IV) において、式 (IVd)：

## 【0 6 0 9】

## 【化 1 3 9】



30

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

40

式中、 $R^1$  および  $R^3$  は、互いに独立に選択され、

$R^1$  は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはヒドロキシ、 $-CN$ 、ハロアルキル、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

## 【0 6 1 0】

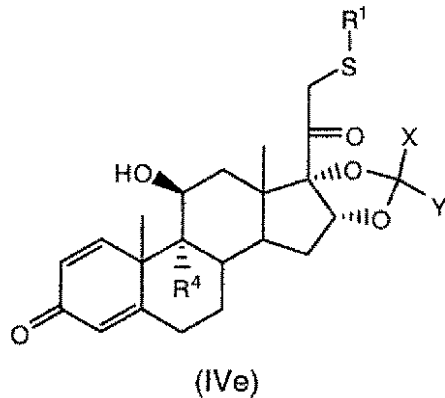
一実施形態では、式 (IV) において、式 (IVe)：

## 【0 6 1 1】

50



## 【化 1 4 0】



10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、XおよびYは、互いに独立に選択され、

$R^1$ は、アリール、ヘテロアリール縮合アリールーおよびヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールー、ヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

20

$R^4$ はハロゲンであり；

XおよびYは、それらが結合している炭素原子と一緒に、4から7員のシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、その環は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-N(R^7)_2$ および $-CN$ から独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されており、各 $R^7$ は、独立に選択され、式(IV)に定義されている通りである。

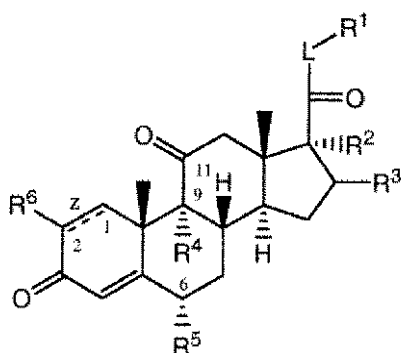
## 【0 6 1 2】

一実施形態では、一般式：

## 【0 6 1 3】

30

## 【化 1 4 1】



40

を有する式(IV)の化合物の11-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ およびZは、互いに独立に選択され、式(IV)で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)および／または式(IVe)の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

## 【0 6 1 4】

一実施形態において、本発明は、上記の式(V)に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグも

50

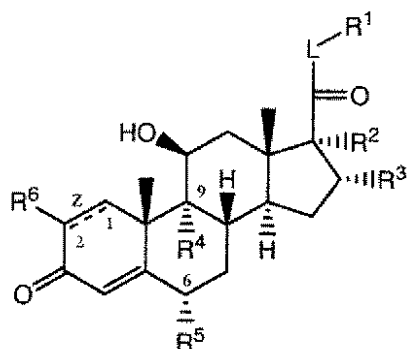
しくは異性体を提供する。

【0615】

一実施形態では、式（V）において、構造式：

【0616】

【化142】



10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびZは、独立に選択され、式（V）に定義されている通りである。

【0617】

一実施形態では、式（V）において、R<sup>1</sup>は、ヘテロシクロアルキルではない。

【0618】

一実施形態では、式（V）において、R<sup>1</sup>は、置換ヘテロシクロアルキルではない。

【0619】

一実施形態では、式（V）において、R<sup>1</sup>は、4から6員のヘテロアリール縮合フェニル、4から6員のヘテロアリール縮合ナフチル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニル、4から6員のシクロアルキル縮合ナフチル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロアリール、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリール、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のシクロアルキルアルキル、4から6員のシクロアルキルアルケニル、5員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合の6員ヘテロシクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルケニル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

30

R<sup>1</sup>の各前記ヘテロ環含有部分およびR<sup>1</sup>の各前記ヘテロ縮合含有部分は、独立に、O、NおよびSから独立に選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、

40

各前記R<sup>1</sup>基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された-O-アリール、場合により置換された-O-アルキル-アリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-アルキルN(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-NC(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>および-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく

50

、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 $R^1$ 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環の場合によりさらに縮合しており、

$R^1$ の前記4から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のシクロアルキルアルキル、4から6員のシクロアルキルアルケニル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される、1から3個の置換基で場合により置換されている。

#### 【0620】

一実施形態では、式(V)において、 $R^1$ は、5から6員のヘテロアリール縮合フェニル、5から6員のヘテロアリール縮合ナフチル、5から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニル、4から6員のシクロアルキル縮合ナフチル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロアリール、5から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の5から6員のヘテロアリールアルキル、5から6員のヘテロアリール縮合の5から6員のヘテロアリール、5から6員のヘテロアリール縮合の5から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のシクロアルキルアルキル、4から6員のシクロアルキルアルケニル、5員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルケニル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、5から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、および5から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

$R^1$ の各前記ヘテロ環含有部分および $R^1$ の各前記ヘテロ縮合含有部分は、独立に、O、NおよびSから独立に選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された $-O-$ アリール、場合により置換された $-O-$ アルキルアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、 $-N(R^7)_2$ 、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2N(R^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$ および $-N(R^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 $R^1$ 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環の場合によりさらに縮合しており、

$R^1$ の前記5から6員のヘテロアリール縮合フェニルアルキル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、5から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合

10

20

30

40

50

の 5 から 6 員のヘテロアリールアルキル、5 から 6 員のヘテロアリール縮合の 5 から 6 員のヘテロアリールアルキル、4 から 6 員のシクロアルキルアルキル、4 から 6 員のシクロアルキルアルケニル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキル、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルケニル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルおよび 5 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される 1 から 3 個の置換基で場合により置換されている。

【0621】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、スピロシクロプロピルで置換されている。

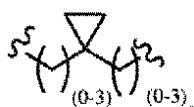
10

【0622】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、式：

【0623】

【化143】



の部分である。

20

【0624】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合 6 員ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されている。

【0625】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、ハロアルキルで置換されている。

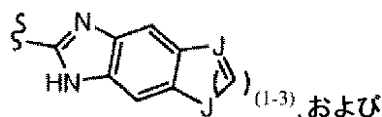
30

【0626】

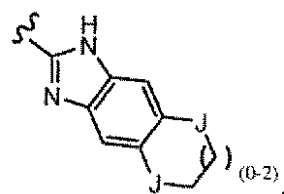
一実施形態では、式 (V) において、各前記ベンゾ縮合  $R^1$  基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環とさらに縮合している。当該  $R^1$  基の非限定的な例としては、

【0627】

【化144】



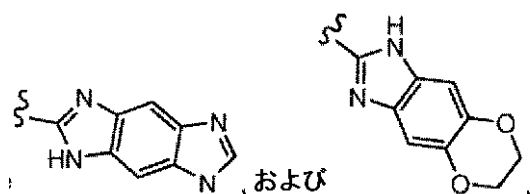
40



が挙げられる。式中、各  $J$  は、 $N$ 、 $O$  および  $S$  (またはそれらのオキシド) から独立して選択される。当該  $R^1$  基のさらなる非限定的な例としては、

【0628】

【化 1 4 5】



が挙げられる。

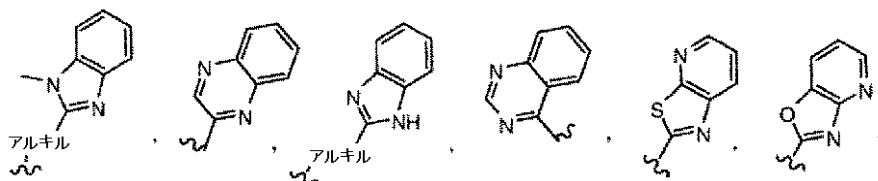
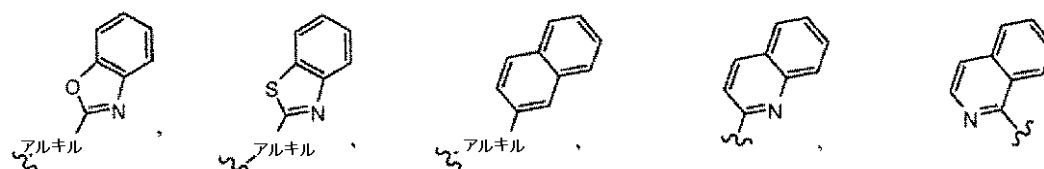
【0 6 2 9】

式 (V) における  $R^1$  のさらなる非限定的な例としては、

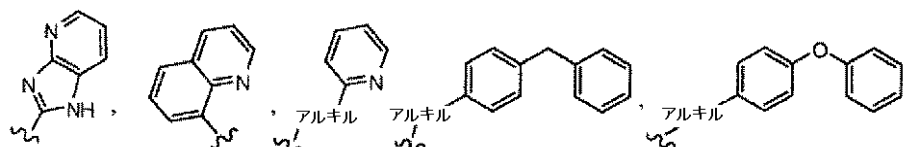
10

【0 6 3 0】

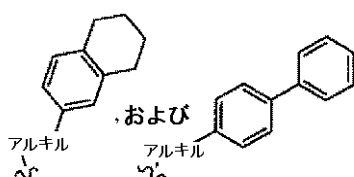
【化 1 4 6】



20



30



が挙げられる。

【0 6 3 1】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-OH$  である。

【0 6 3 2】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-O$  アルキル である。

【0 6 3 3】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-O$  メチル である。

40

【0 6 3 4】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-O$  エチル である。

【0 6 3 5】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-O$  プロピル である。

【0 6 3 6】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^9$  である。

【0 6 3 7】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^9$  は非置換 である。

【0 6 3 8】

50

一実施形態では、式 (V) において、 $R^9$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

【0639】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^9$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0640】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^9$  は、1 個の置換基で置換されている。

【0641】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^9$  は、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で置換されている。

【0642】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  は、水素、ヒドロキシルおよびメチルから選択される。

【0643】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

【0644】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  は水素である。

【0645】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

【0646】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0647】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  はメチルである。

【0648】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  はエチルである。

【0649】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0650】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

【0651】

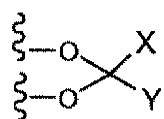
一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

【0652】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

【0653】

【化147】



2

の部分形成する。式中、X および Y は、水素、ヒドロキシルおよび直鎖状または分枝状のアルキルからそれぞれ独立に選択される。

【0654】

一実施形態では、式 2 において、X は水素であり、Y は直鎖状または分枝状のアルキルである。

【0655】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0656】

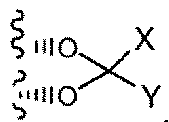
10

20

30

40

【化 1 4 8】



の部分形成する。

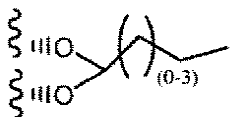
【0 6 5 7】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 6 5 8】

【化 1 4 9】

10



の部分形成する。

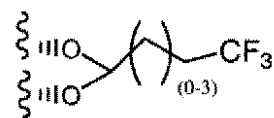
【0 6 5 9】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 6 6 0】

【化 1 5 0】

20



の部分形成する。

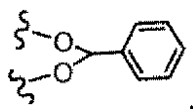
【0 6 6 1】

一実施形態では、式 (V) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 6 6 2】

【化 1 5 1】

30



の部分形成する。前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

【0 6 6 3】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素である。

【0 6 6 4】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンである。

【0 6 6 5】

40

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はフルオロである。

【0 6 6 6】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はクロロである。

【0 6 6 7】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

【0 6 6 8】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  はメチルである。

【0 6 6 9】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  はエチルである。

【0 6 7 0】

50

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0671】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  はハロゲンである。

【0672】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  はフルオロである。

【0673】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^5$  はクロロである。

【0674】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

10

【0675】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0676】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

【0677】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

【0678】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

【0679】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

20

【0680】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

【0681】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0682】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

【0683】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

30

【0684】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0685】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0686】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【0687】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

40

【0688】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0689】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0690】

別の実施形態では、式 (V) において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

【0691】

別の実施形態では、式 (V) において、 $Z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、 $H$  またはハロゲ

50



ンである。

【0692】

別の実施形態では、式(V)において、 $R^6$ は、フルオロまたはクロロである。

【0693】

別の実施形態では、式(V)において、 $z$ は単結合であり、 $R^6$ はHである。

【0694】

一実施形態では、式(V)において、 $R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素である)であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ および $R^5$ は、ともに水素であり、 $L$ は $-CH_2S-$ であり、 $z$ は二重結合である。

【0695】

10

一実施形態において、本発明は、式(V) (式中、 $R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素である)であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ および $R^5$ は、ともに水素であり、 $L$ は $-CH_2S-$ であり、 $z$ は二重結合である)の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

【0696】

一実施形態では、式(V)において、 $R^1$ は、ベンゾ縮合6員ヘテロアリールおよびベンゾ縮合6員ヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素である)であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ および $R^5$ は、ともに水素であり、 $L$ は $-CH_2S-$ であり、 $z$ は二重結合である。

【0697】

20

一実施形態において、本発明は、式(V) (式中、 $R^1$ は、ベンゾ縮合5員ヘテロアリール、ベンゾ縮合5または6員ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール縮合5または6員ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合5または6員ヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素である)であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ および $R^5$ は、ともに水素であり、 $L$ は $-CH_2S-$ であり、 $z$ は二重結合である)の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

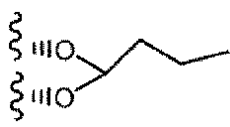
【0698】

一実施形態において、本発明は、式(V) (式中、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は水素であり、 $R^2$ および $R^3$ は結合して、式

【0699】

30

【化152】



を有する部分を形成し、 $L$ は $-CH_2S-$ であり、 $z$ は二重結合である)の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。

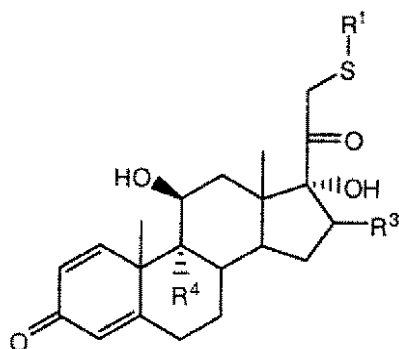
【0700】

一実施形態では、式(V)において、式(Va)：

【0701】

40

## 【化 1 5 3】



(Va)

10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、互いに独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合 6 員ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているいてもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

20

$R^3$  は、水素またはメチルから選択され；

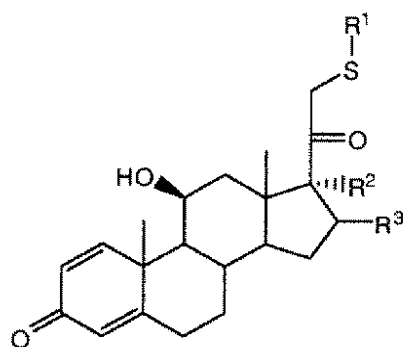
$R^4$  は水素である。

## 【0702】

一実施形態では、式 (V) において、式 (Vb)：

## 【0703】

## 【化 1 5 4】



(Vb)

30

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

40

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、互いに独立に選択され、

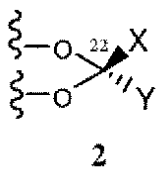
$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ベンゾ縮合 6 員ヘテロアリールーおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールーから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なっているいてもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2：

## 【0704】

【化 1 5 5】



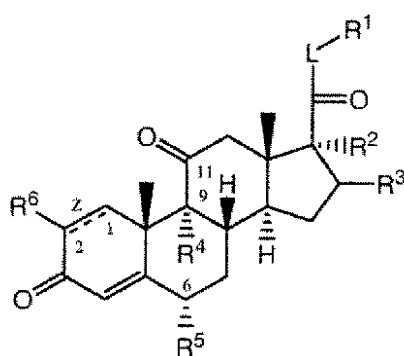
の部分形成し、式中、XおよびYの一方は水素であり、他方は $-CH_2CH_2CH_3$ であり、C 2 2の絶対立体配置はRである。

【0 7 0 5】

一実施形態では、一般式：

【0 7 0 6】

【化 1 5 6】



を有する式(V)の化合物の11-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ およびZは、互いに独立に選択され、式(V)で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式(V)および／または式(Va)の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

【0 7 0 7】

一実施形態において、本発明は、上記の式(VI)に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

【0 7 0 8】

一実施形態では、式(VI)において、 $R^1$ は、ヘテロシクロアルキルではない。

【0 7 0 9】

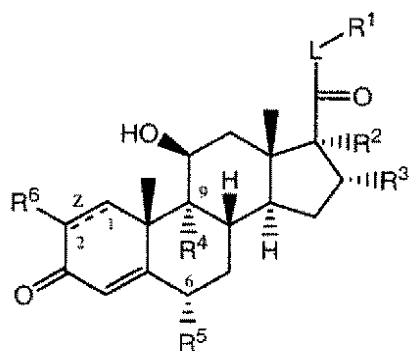
一実施形態では、式(VI)において、 $R^1$ は、置換ヘテロシクロアルキルではない。

【0 7 1 0】

一実施形態では、式(VI)において、構造式：

【0 7 1 1】

【化 1 5 7】



を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッ

10

20

30

40

50

グ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $z$  は、独立に選択され、式 (V I) に定義されている通りである。

#### 【0712】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^1$  は、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、5員ヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合5員ヘテロシクロアルケニル、5員ヘテロアリール、ベンゾ縮合5員ヘテロアリール、6員ヘテロシクロアルケニルおよび6員ヘテロアリールから選択され、

$R^1$  の各前記5員ヘテロ環は、N、OおよびS（ならびにそれらのオキシド）からそれぞれ独立に選択される1から3個の環ヘテロ原子を含み、

10

$R^1$  の各前記6員ヘテロ環は、N、OおよびS（ならびにそれらのオキシド）からそれぞれ独立に選択される1から4個の環ヘテロ原子を含み、

各前記 $R^1$ 基は、同一であっても異なってもよく、ヒドロキシ、 $-CN$ 、オキソ、オキシド、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、場合によって置換されたアリール、場合によって置換された $-O-$ アリール、場合によって置換された $-O-$ アルキル、場合によって置換されたヘテロアリール、場合によって置換されたアリールアルキル、場合によって置換されたアリールアルコキシ、 $-アルキルN(R^7)_2$ 、 $-NC(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$  および  $-SO_2N(R^7)_2$  からそれぞれ独立に選択される1から5個の置換基で置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-CN$  および  $-N(R^{11})_2$  からそれぞれ独立に選択され；

20

$R^1$  の前記アリールアルキルのアルキル部は、アルキル、ハロアルキルおよびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

#### 【0713】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^1$  は、アリール、5員ヘテロアリールおよびベンゾ縮合5員ヘテロアリールから選択され、各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、または同一であっても異なってもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されている。

30

#### 【0714】

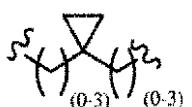
一実施形態では、式 (V I) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、スピロシクロプロピルで置換されている。

#### 【0715】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、式：

#### 【0716】

#### 【化158】



40

の部分である。

#### 【0717】

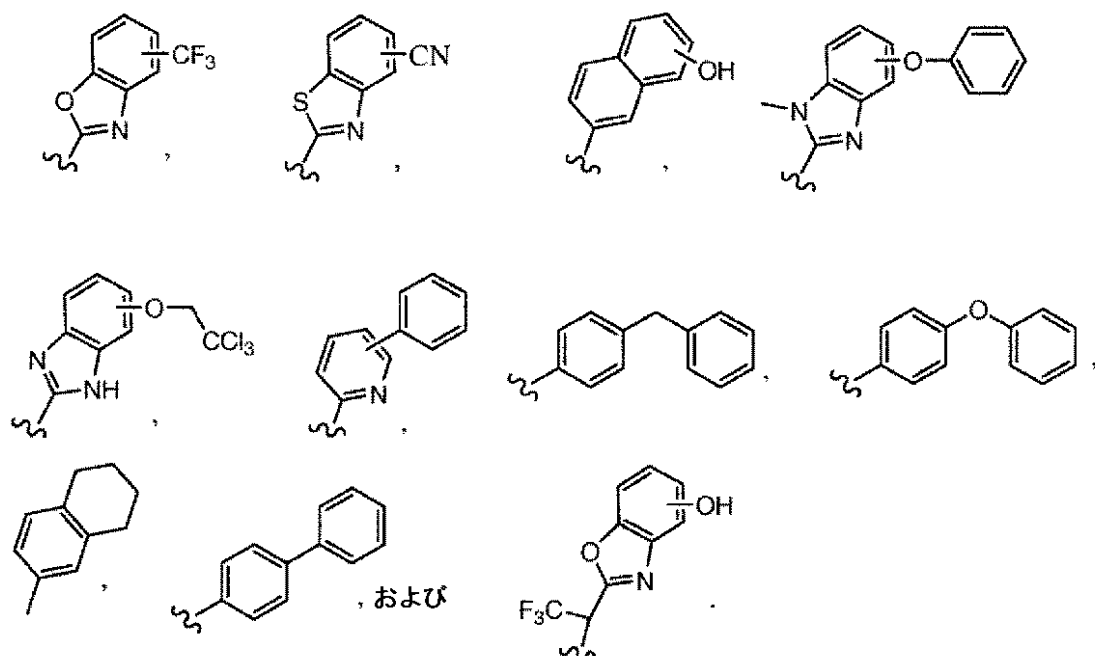
一実施形態では、式 (V I) において、 $R^1$  の前記アルキル部は、ハロアルキルで置換されている。

#### 【0718】

式 (V I) における $R^1$ のさらなる非限定的な例としては、

#### 【0719】

## 【化 1 5 9】



10

が挙げられる。

20

## 【0 7 2 0】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-OH$  である。

## 【0 7 2 1】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-O$  アルキルである。

## 【0 7 2 2】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-O$  メチルである。

## 【0 7 2 3】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-O$  エチルである。

## 【0 7 2 4】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-O$  プロピルである。

30

## 【0 7 2 5】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-OC(O)R^9$  である。

## 【0 7 2 6】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^9$  は非置換である。

## 【0 7 2 7】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^9$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

。

## 【0 7 2 8】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^9$  は、1 から 2 個の置換基で置換されている。

。

40

## 【0 7 2 9】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^9$  は、1 個の置換基で置換されている。

## 【0 7 3 0】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^9$  は、同一であっても異なってもよく、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される 1 から 2 個の置換基で置換されている。

## 【0 7 3 1】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  は、水素、ヒドロキシルおよびメチルから選択される。

## 【0 7 3 2】

50

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

【0733】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  は水素である。

【0734】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

【0735】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0736】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  はメチルである。

【0737】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  はエチルである。

【0738】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0739】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

【0740】

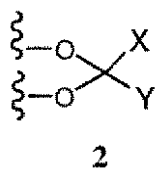
一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

【0741】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

【0742】

【化160】



の部分形成する。式中、XおよびYは、水素、ヒドロキシルおよび直鎖状または分枝状のアルキルからそれぞれ独立に選択される。

【0743】

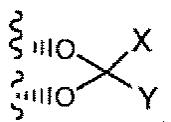
一実施形態では、式 2 において、Xは水素であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキルである。

【0744】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0745】

【化161】



の部分形成する。

【0746】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0747】

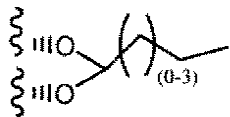
10

20

30

40

【化 1 6 2】



の部分形成する。

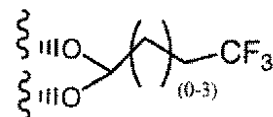
【0 7 4 8】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 7 4 9】

【化 1 6 3】

10



の部分形成する。

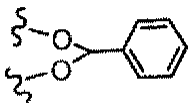
【0 7 5 0】

一実施形態では、式 (V I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 7 5 1】

【化 1 6 4】

20



の部分形成する。前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および  $CN$  から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

【0 7 5 2】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素である。

【0 7 5 3】

30

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンである。

【0 7 5 4】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はフルオロである。

【0 7 5 5】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はクロロである。

【0 7 5 6】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  は、水素およびアルキルから選択される。

【0 7 5 7】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  はメチルである。

40

【0 7 5 8】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  はエチルである。

【0 7 5 9】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0 7 6 0】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  はハロゲンである。

【0 7 6 1】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  はフルオロである。

【0 7 6 2】

50

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^5$  はクロロである。

【0763】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は水素である。

【0764】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0765】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はフルオロである。

【0766】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はクロロである。

【0767】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はアルキルである。

【0768】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

【0769】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  はエチルである。

【0770】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は水素であり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0771】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は水素である。

【0772】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はハロゲンである。

【0773】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0774】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0775】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【0776】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

【0777】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0778】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0779】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

【0780】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、Hまたはハロゲンである。

【0781】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $R^6$  は、フルオロまたはクロロである。

【0782】

別の実施形態では、式 (V I) において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  はHである。

10

20

30

40

50

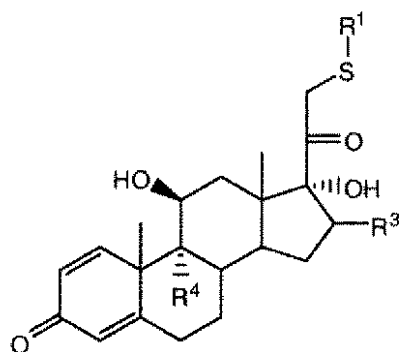


【0783】

一実施形態では、式(VI)において、式(VIa)：

【0784】

【化165】



(VIa)

10

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、互いに独立に選択され、

$R^1$ は、アリール、5または6員のヘテロアリールおよびベンゾ縮合5員ヘテロアリールから選択され、

20

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されており；

$R^3$ は、水素およびメチルから選択され；

$R^4$ は水素である。

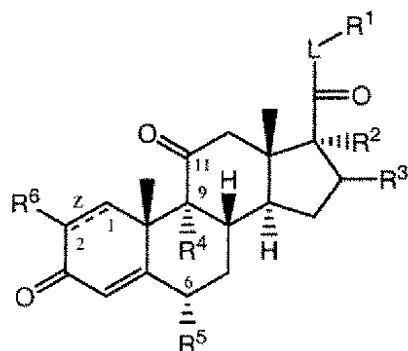
【0785】

一実施形態では、一般式：

【0786】

【化166】

30



40

を有する式(VI)の化合物の11-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $z$ は、互いに独立に選択され、式(VI)で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式(VI)および／または式(VIa)の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

【0787】

一実施形態において、本発明は、上記の式(VIII)に示されている一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは異性体を提供する。

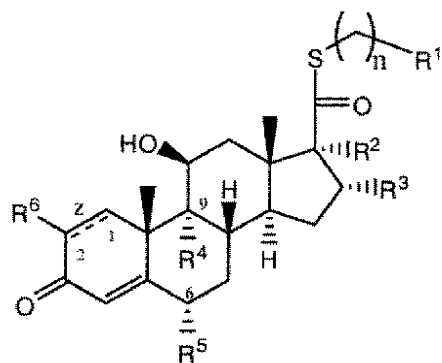
【0788】

50

一実施形態では、式 (V I I I) において、構造式：

【0789】

【化167】



10

を有する化合物、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体である。

式中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびZは、独立に選択され、式 (V I I I) に定義されている通りである。

【0790】

一実施形態では、式 (V I I I) において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたナフチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクロアルケニル、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロアリール、場合により置換されたベンゾ縮合ヘテロシクロアルケニル、および場合により置換されたヘテロアリール縮合ヘテロシクロアルケニルから選択される。

20

【0791】

一実施形態では、式 (V I I I) において、R<sup>1</sup>は、フェニル、ナフチル、ベンジルー、ナフチルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合フェニル、4から6員のヘテロアリール縮合ベンジルー、4から6員のシクロシクロアルキル縮合フェニル、4から6員のシクロアルキル縮合フェニルアルキル、4から6員のヘテロアリール、4から6員のヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリール、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリール、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル、3から7員のシクロアルキル、3から7員のシクロアルケニル、3から7員のシクロアルキルアルキル、3から7員のシクロアルケニルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニル、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキルから選択され、

30

40

R<sup>1</sup>の各前記ヘテロ環含有部分およびR<sup>1</sup>の各前記ヘテロ縮合含有部分は、独立に、N、OおよびSの任意の組合せから独立に選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、

各前記R<sup>1</sup>基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、オキソ、オキシド、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアリール、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、場合により置換されたアリール、場合により置換された-O-アリール、場合により置換された-O-アルキル-アリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-アルキルN(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-NC(O)R

50

$^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ からそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から5個の置換基で場合により置換されており、前記場合による置換基は、1から4回存在し、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ および $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ からそれぞれ独立に選択され；

各前記ベンゾ縮合 $\text{R}^1$ 基のベンゾ部は、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルから選択される別の環に場合によりさらに縮合しており、

$\text{R}^1$ の前記ベンジル-、ナフチルアルキル-、4から6員のヘテロアリール縮合ベンジル-、4から6員のシクロアルキル縮合ベンジル-、4から6員のヘテロアリールアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、3から7員のシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-のアルキル-部は、アルキル、ハロアルキル、およびスピロシクロアルキルから独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

#### 【0792】

一実施形態では、式(VIII)において、 $\text{R}^1$ は、フェニル、ナフチル、ベンジル-、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル-、ベンゾ縮合ヘテロアリール-、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール-およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキル-から選択され、

各前記 $\text{R}^1$ 基は、非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-\text{O}-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、または同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されている。

#### 【0793】

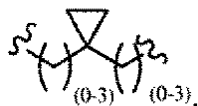
一実施形態では、式(VIII)において、 $\text{R}^1$ の前記ベンジル-、4から6員のヘテロアリール縮合ベンジル-、4から6員のシクロアルキル縮合ベンジル-、4から6員のヘテロアリールアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、3から7員のシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-のアルキル-部は、スピロシクロプロピルで置換されている。

#### 【0794】

一実施形態では、式(VIII)において、 $\text{R}^1$ の前記ベンジル-、ナフチルアルキル-、4から6員のヘテロアリール縮合ベンジル-、4から6員のシクロアルキル縮合ベンジル-、4から6員のヘテロアリールアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロアリールアルキル-、3から7員のシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルキルアルキル-、ベンゾ縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-、および4から6員のヘテロアリール縮合の4から6員のヘテロシクロアルケニルアルキル-のアルキル-部は、式：

#### 【0795】

## 【化 1 6 8】



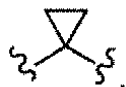
の部分である。

## 【0 7 9 6】

一実施形態では、式（V I I I）において、 $R^1$  の前記ベンジルー、ナフチルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合ベンジルー、4 から 6 員のシクロアルキル縮合ベンジルー、4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、3 から 7 員シのクロアルキルアルキルー、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキルー、4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルー、および 4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルーのアルキルー部は、式：

## 【0 7 9 7】

## 【化 1 6 9】



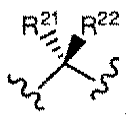
の部分である。

## 【0 7 9 8】

一実施形態では、式（V I I I）において、 $R^1$  の前記ベンジルー、ナフチルアルキル、4 から 6 員のヘテロアリール縮合ベンジルー、4 から 6 員のシクロアルキル縮合ベンジルー、4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロアリールアルキルー、3 から 7 員のシクロアルキルアルキルー、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキルー、4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニル、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルキルアルキルー、ベンゾ縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルー、および 4 から 6 員のヘテロアリール縮合の 4 から 6 員のヘテロシクロアルケニルアルキルーのアルキルー部は、式：

## 【0 7 9 9】

## 【化 1 7 0】



の部分である。式中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方は、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、フッ素およびヒドロキシルから選択される。1 つの当該実施形態において、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  の一方は水素であり、他方はメチルおよび  $-CF_3$  から選択される。

## 【0 8 0 0】

一実施形態では、式（V I I I）において、 $R^1$  は非置換である。

## 【0 8 0 1】

一実施形態では、式（V I I I）において、 $R^1$  は、1 から 4 個の置換基で置換されている。

## 【0 8 0 2】

一実施形態では、式（V I I I）において、 $R^1$  は、1 から 3 個の置換基で置換されている。

## 【0803】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^1$ は、1から2個の置換基で置換されている。

## 【0804】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^1$ は、1個の置換基で置換されている。

## 【0805】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^1$ は、同一であっても異なってもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリールおよび場合により置換されたアリールアルコキシからそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で置換されている。

10

## 【0806】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^1$ は、フェニル、ナフチル、ベンジル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール縮合アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールアルキルから選択され、

各前記 $R^1$ 基は、非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、または同一であっても異なってもよい、1から2個の置換基で場合により置換されている。

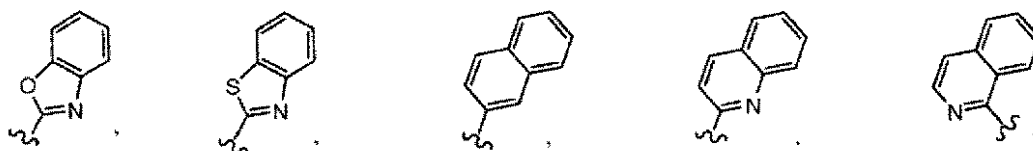
20

## 【0807】

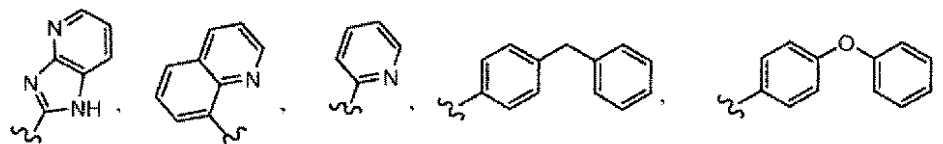
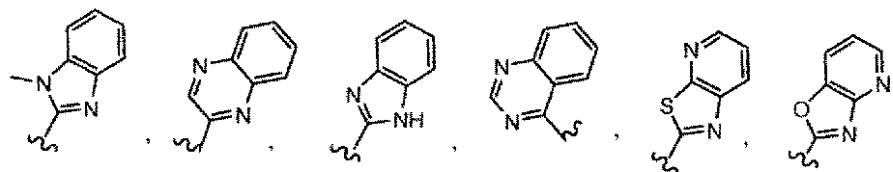
式(VIII)における $R^1$ の非限定的な例としては、

## 【0808】

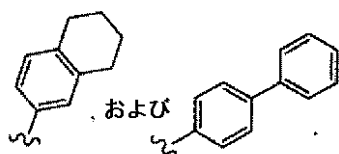
## 【化171】



30



40



が挙げられる。

## 【0809】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^2$ は、 $-OH$ および $-OC(O)R^9$ から選択される。

50

## 【0810】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は非置換である。

## 【0811】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、1から3個の置換基で置換されている。

## 【0812】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、1から2個の置換基で置換されている。

## 【0813】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、1個の置換基で置換されている。

10

## 【0814】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、同一であっても異なってもよく、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルからそれぞれ独立に選択される1から2個の置換基で置換されている。

## 【0815】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換されたヘテロシクロアルキルである。

## 【0816】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、非置換のヘテロシクロアルケニルまたは置換されたヘテロシクロアルケニルである。

20

## 【0817】

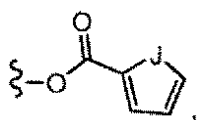
一実施形態では、式(VIII)において、 $R^9$ は、非置換のヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

## 【0818】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^2$ は、

## 【0819】

## 【化172】



30

である。

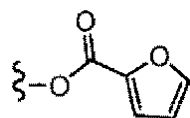
式中、Jは、O、SおよびNまたはそれらのオキシドから選択される。

## 【0820】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^2$ は、

## 【0821】

## 【化173】



40

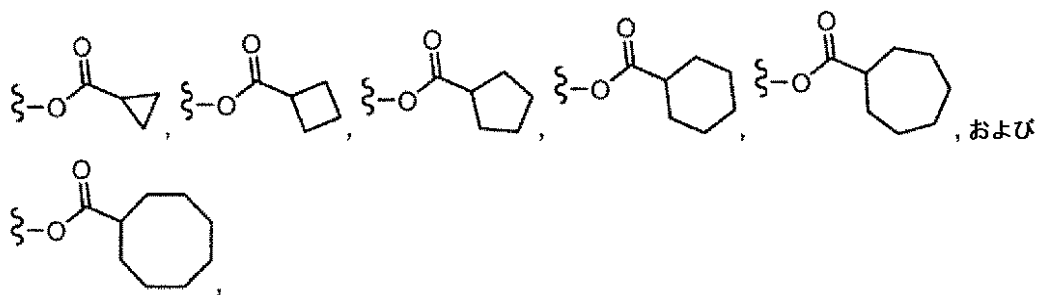
である。

## 【0822】

一実施形態では、式(VIII)において、 $R^2$ は、

## 【0823】

【化 1 7 4】



から選択される部分であり、前記部分のシクロアルキル部は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

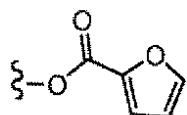
10

【0 8 2 4】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  は、

【0 8 2 5】

【化 1 7 5】



20

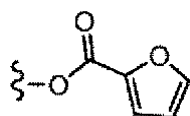
であり、 $R^3$  は H である。

【0 8 2 6】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  は、

【0 8 2 7】

【化 1 7 6】



であり、 $R^3$  はメチルである。

30

【0 8 2 8】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  は、水素、ヒドロキシルおよびメチルから選択される。

【0 8 2 9】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  は、水素およびメチルから選択される。

【0 8 3 0】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  は水素である。

【0 8 3 1】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  はヒドロキシである。

40

【0 8 3 2】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  はアルキルである。

【0 8 3 3】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  はメチルである。

【0 8 3 4】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  はエチルである。

【0 8 3 5】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^3$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0 8 3 6】

50

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  はメチルである。

【0837】

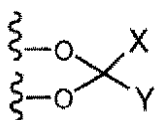
一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素である。

【0838】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2 :

【0839】

【化177】



2 ,

10

の部分形成する。式中、XおよびYは、それぞれアルキルである。1つの当該実施形態において、XおよびYは、それぞれメチルである。別の当該実施形態において、XおよびYは、それぞれエチルである。別の当該実施形態において、Xはメチルであり、Yはエチルである。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yは、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはメチルから選択される。別の当該実施形態において、Xは水素であり、Yはエチルから

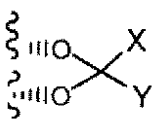
20

【0840】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0841】

【化178】



30

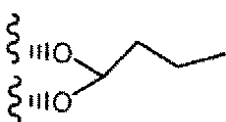
の部分形成する。

【0842】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0843】

【化179】



40

の部分形成する。

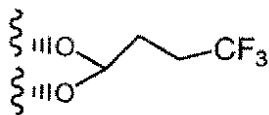
【0844】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 :

【0845】



【化 1 8 0】



の部分形成する。

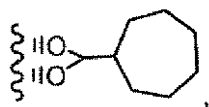
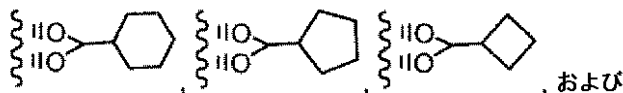
【0 8 4 6】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、

【0 8 4 7】

【化 1 8 1】

10



から選択される部分を形成し、前記シクロアルキル環は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

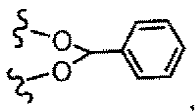
20

【0 8 4 8】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式：

【0 8 4 9】

【化 1 8 2】



の部分形成し、前記部分のフェニル基は、非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R^7)_2$  および CN から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。

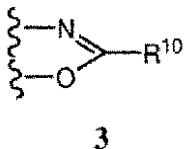
30

【0 8 5 0】

一実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 3：

【0 8 5 1】

【化 1 8 3】



40

の部分形成する。

【0 8 5 2】

1 つの当該実施形態において、 $R^{10}$  は H である。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はアルキルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はメチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  はエチルである。別の当該実施形態において、 $R^{10}$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0 8 5 3】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  は水素である。

【0 8 5 4】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はハロゲンである。

50

## 【0855】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ はフルオロである。

## 【0856】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ はクロロである。

## 【0857】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ は、水素およびアルキルから選択される。

## 【0858】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ はメチルである。

## 【0859】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ はエチルである。

10

## 【0860】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

## 【0861】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ はハロゲンである。

## 【0862】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ はフルオロである。

## 【0863】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^5$ はクロロである。

20

## 【0864】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ は水素である。

## 【0865】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はハロゲンである。

## 【0866】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はフルオロである。

## 【0867】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はクロロである。

30

## 【0868】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はアルキルである。

## 【0869】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はメチルである。

## 【0870】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ はエチルである。

40

## 【0871】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ は水素であり、 $R^5$ は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

## 【0872】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ はハロゲンであり、 $R^5$ は水素である。

## 【0873】

別の実施形態では、式(VIII)において、 $R^4$ はハロゲンであり、 $R^5$ はハロゲンである。

## 【0874】

50

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はフルオロであり、 $R^5$  はフルオロである。

【0875】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はクロロであり、 $R^5$  はクロロである。

【0876】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はアルキルである。

【0877】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はメチルである。

10

【0878】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  はエチルである。

【0879】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  はハロゲンであり、 $R^5$  は、直鎖状または分枝状のプロピルである。

【0880】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^4$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^5$  はメチルである。

20

【0881】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $z$  は二重結合であり、 $R^6$  は、Hまたはハロゲンである。

【0882】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $z$  は単結合であり、 $R^6$  はHである。

【0883】

別の実施形態では、式 (V I I I) において、 $R^6$  は、フルオロまたはクロロである。

【0884】

一実施形態において、本発明は、式 (V I I I) (式中、 $R^1$  は、ベンゾ縮合の5または6員のヘテロアリアル、ベンゾ縮合の5または6員のヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアル縮合の5または6員のヘテロアリアル、およびヘテロアリアル縮合の5または6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素である) であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  および  $R^5$  は、ともに水素であり、 $L$  は  $-NR^{11}$  であり、 $z$  は二重結合である) の化合物を含む、経口投与のために調合された医薬組成物を提供する。

30

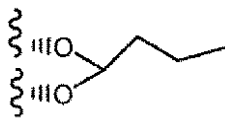
【0885】

一実施形態において、本発明は、式 (V I I I) (式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は水素であり、 $R^2$  および  $R^3$  は結合して、式

【0886】

【化184】

40



を有する部分を形成し、 $L$  は  $-CH_2O-$  であり、 $z$  は二重結合である) の化合物を含む、吸入投与のために調合された医薬組成物を提供する。1つの当該実施形態において、 $R^1$  はベンゾ縮合アリアルである。

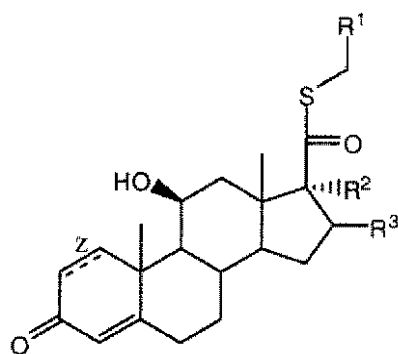
【0887】

一実施形態では、式 (V I I I) において、本発明は、式 (V I I I a) に示される一般構造：

50

【0888】

【化185】



(VIIIa)

10

を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $z$  は、互いに独立に選択され、

$R^1$  は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1から3個の置換基で場合により置換されており；

20

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素またはメチルから選択され；

$R^{11}$  は、それぞれ非置換であるか、またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシおよび $-CN$ からなる群から独立に選択される1から2個の置換基で場合により置換されたアリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択され；

$z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

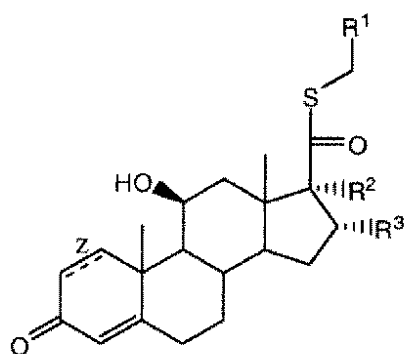
【0889】

一実施形態では、式(VIIIa)において、本発明は、式(VIIIa.1)に示される一般構造；

30

【0890】

【化186】



(VIIIa.1),

40

を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体を提供する。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の各々は、独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

50

各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される、同一であっても異なってもよい、1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

$R^2$  は、 $-OC(O)R^{11}$  であり；

$R^3$  は、水素またはメチルから選択され；

$R^{11}$  はヘテロアリールであり；

$z$  (点線) は、単結合または二重結合を表す。

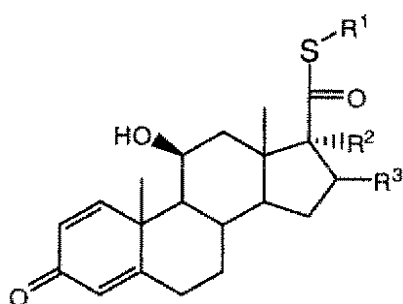
【0891】

一実施形態では、式 (VIII) において、式 (VIIIb)：

10

【0892】

【化187】



(VIIIb),

20

に示される一般構造を有する化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、各々独立に選択され、

$R^1$  は、ヘテロアリール縮合アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、およびヘテロアリール縮合ヘテロアリールから選択され、

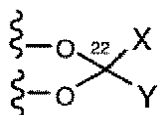
各前記  $R^1$  基は、非置換であるか、または同一であっても異なってもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、 $-O-$ アリールおよびヘテロアリールからそれぞれ独立に選択される 1 から 2 個の置換基で場合により置換されており；

30

$R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、式 2：

【0893】

【化188】



2 ,

の部分进行成し、

40

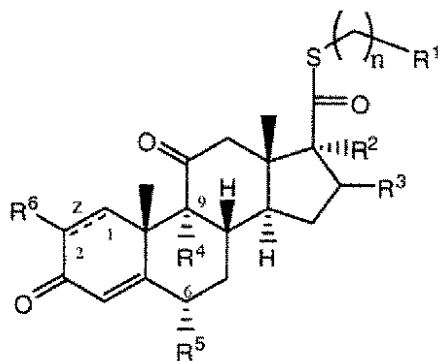
$X$  および  $Y$  の各々は、独立に式 I について記載されている様々な実施形態に定義されている通りである。

【0894】

一実施形態では、一般式：

【0895】

【化 1 8 9】



10

を有する式 (V I I I) の化合物の 1 1-ケト類似体、または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体もしくは異性体である。

式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $z$  は、互いに独立に選択され、式 (V I I I) で定義されているか、あるいは本明細書に記載されている式 (V I I I) ならびに／または式 (V I I I a) および (V I I I b) の様々な実施形態のいずれかに定義されている通りである。

【実施例】

【0 8 9 6】

製造実施例

20

一般に、本発明の化合物を、当業者に周知の様々な方法、例えば、以下に概説される方法によって製造することができる。本実施例は、本開示の範囲を限定するものと見なされるべきではない。代替的な機構経路および類似構造は、当業者に明らかである。

【0 8 9 7】

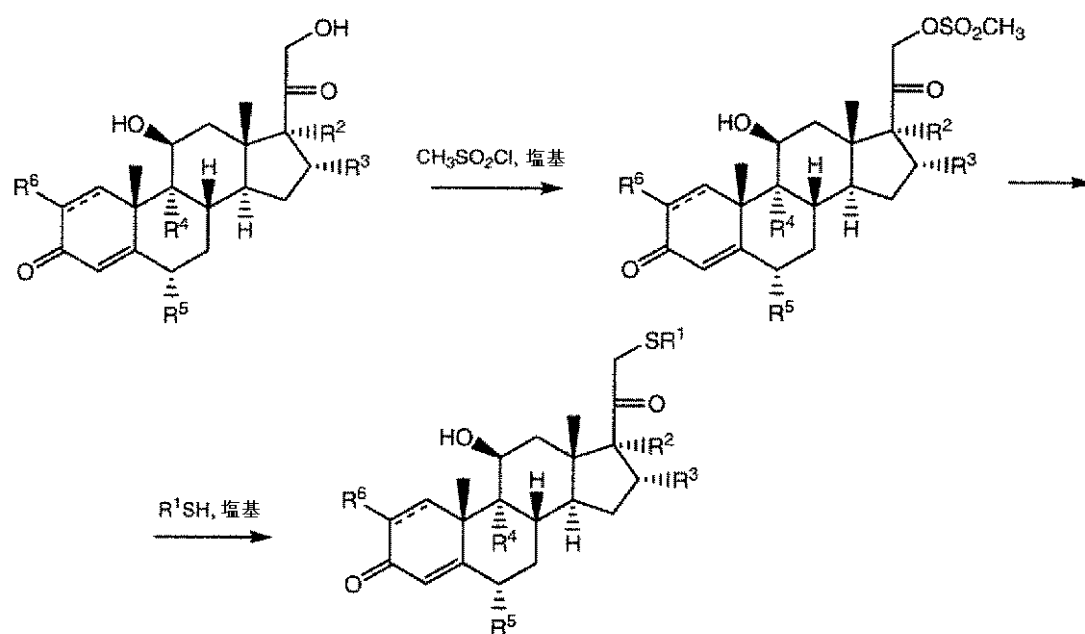
本発明の化合物は、最も一般的には、商業的に入手可能なステロイドコア上の C-21 ヒドロキシ基を脱離基（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート）に変換した後、適切な求核試薬（例えば、チオール、アルコールまたはアミン）と反応させることによって製造される（スキーム 1 参照）。L が  $-NH-$  または  $-NR^{14}R^{15}$  である場合は、アミドは、対応する C-21 アルコールの酸化により、直接（例えば過ヨウ素酸）または C-20、C-21 ジオールを介して得られる、対応する C-20 カルボン酸を介して入手できる（スキーム 2 参照）。続くアミドへの変換は、当業者に公知の標準的なアミド化法によって達成される。加えて、C-20 カルボン酸の対応する C-20 チオ酸への変換（スキーム 2 a 参照）は、例えば、その製造が詳述されている（国際公開第 2 0 0 2 1 2 2 6 5 号および国際公開第 2 0 0 7 1 4 4 3 6 3 号）フランカルボン酸フルチカゾンの場合のように十分な先例がある。次いで、チオ酸官能基をアルキルハロゲン化物、アリールアルキルハロゲン化物またはヘテロアリールアルキルハロゲン化物でアルキル化して、様々なチオエステルを得ることができる。第 1 の工程において硫化水素をメルカプトチオールのアニオンで置き換えることによって、硫黄とアリール基またはヘテロアリール基との間にアルキレン基を有さない類似体を製造することが可能である。スキーム 3 に示されるように、C-21 アミンおよびその誘導体を、C-21 アルデヒドおよび C-21 オキシムを介して得ることができる。あるいは、参照により本明細書に組み込まれている中国特許第 C N 1 4 1 4 0 0 8 号に記載されている手順と同様に、スキーム 1 に示される中間体の C-21 メシレート基をアジドアニオンで置き換え、次いでアジド基をアミノ基に還元することができる。以下の実施例に記載されるように、商業的に入手可能なステロイドコアを必要に応じて改変することができる。

30

40

【0 8 9 8】

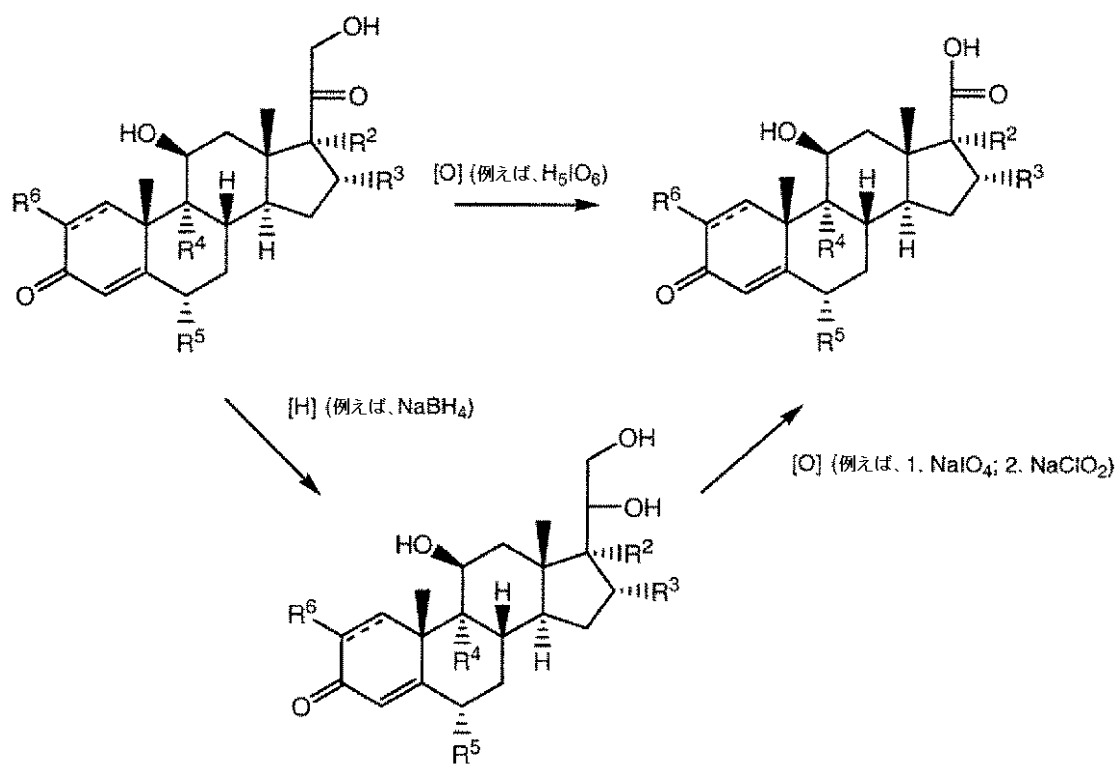
【化190】



スキーム1

【0899】

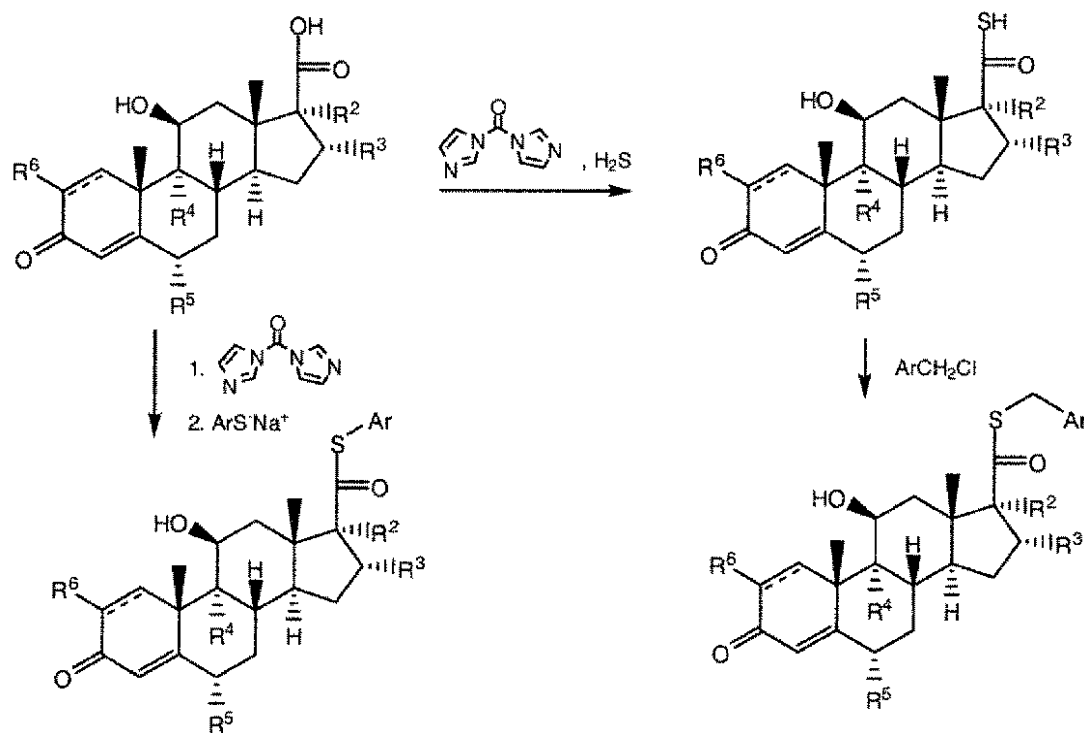
【化191】



スキーム2

【0900】

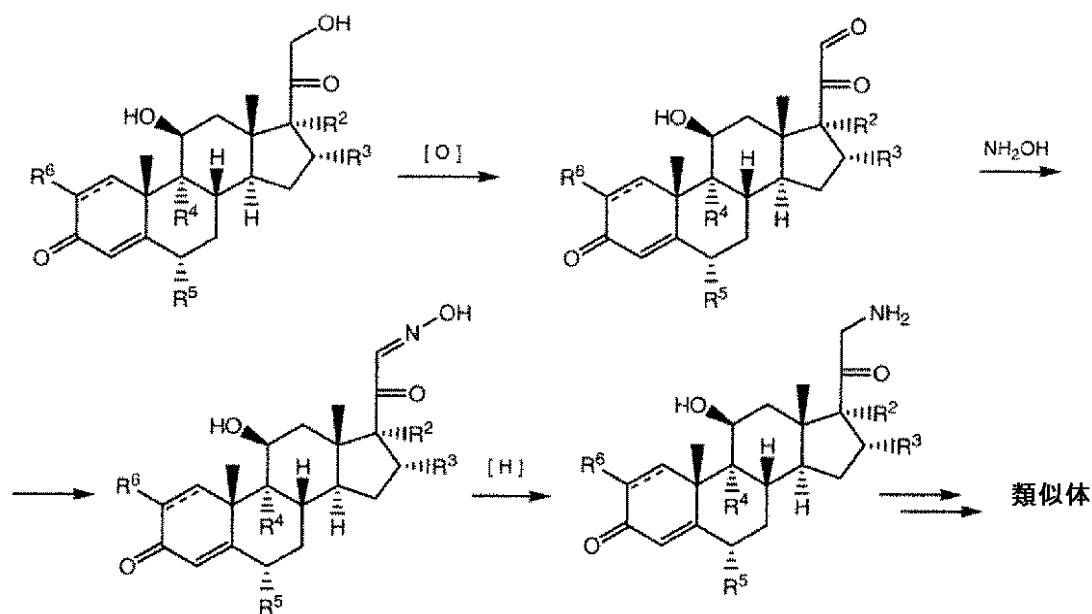
【化192】



スキーム2a

【0901】

【化193】



スキーム3

単にこれらの製造スキームの目的に即して、化合物の構造を示すために、単純化された名称を使用している。グルココルチコイドコアのC-10位およびC-13位におけるメチル基の立体化学は、明確に示されていないが、ヒドロコルチゾンと同一の「β」を指すものと理解される（図1参照）。同様に、C-8位およびC-14位における水素原子の立体化学は、それぞれ「β」および「α」を示すものと理解される。

【0902】



【化 1 9 4】

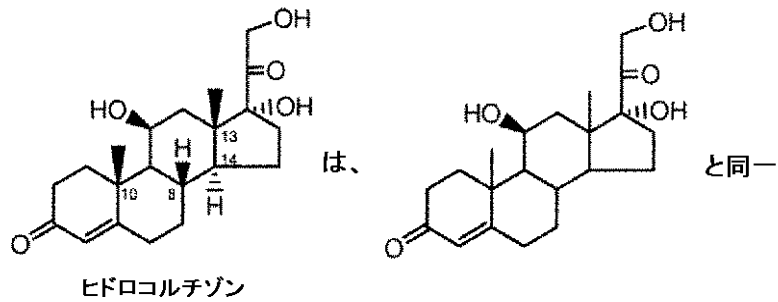


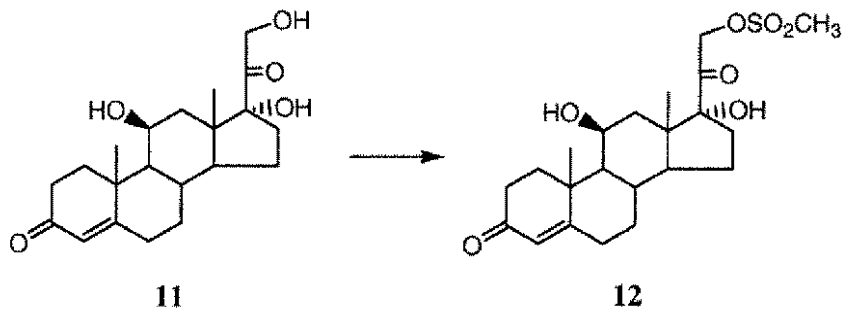
図1

(実施例 1)

工程 1

【0 9 0 3】

【化 1 9 5】



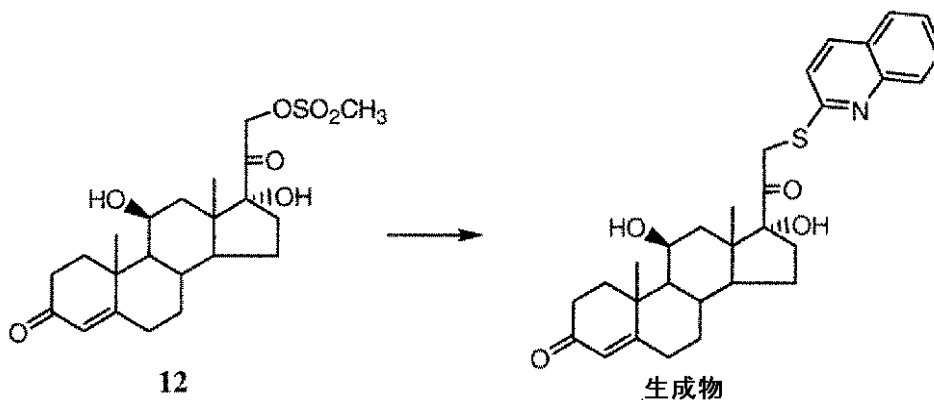
ヒドロコルチゾン 11 (5 g、0.0138 mol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を 0℃ にてジイソプロピルエチルアミン (8.9 g、0.0691 mol) で処理した。反応混合物を 5 分間攪拌させた。塩化メタンスルホニル (2.9 g、0.02486 mol) を 0℃ で滴下して加え、4～6 時間攪拌させた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、分別漏斗に入れ、希 HCl、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して粗メシレートを得て、それを、ジクロロメタンおよびメタノール (20 : 1) を使用するカラムクロマトグラフィーを使用することによって精製して、結晶性固体としてのメシレート 12 を得た。収量 = 5.5 g (82%)。

【0 9 0 4】

工程 2

【0 9 0 5】

【化 1 9 6】



ヒドロコルチゾン-21-メシレート 12 (0.25 g、0.000568 mol)、2-メルカプトキノリン (0.132 g、0.000909 mol) および炭酸カリウム (0.392 g、0.00284 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液を 12 時間にわ

たって還流させた。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗製物を、ジクロロメタンおよびメタノール（１０：１）を使用するカラムクロマトグラフィーまたは分取用薄層クロマトグラフィーによって精製した。収量＝０．２８ｇ（９７％）。 $MH^+ 506$ 。

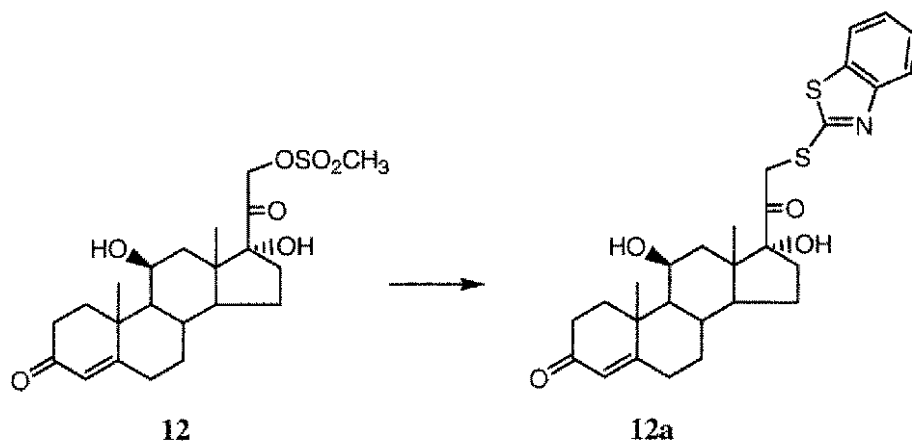
【０９０６】

（実施例２）

工程１

【０９０７】

【化１９７】



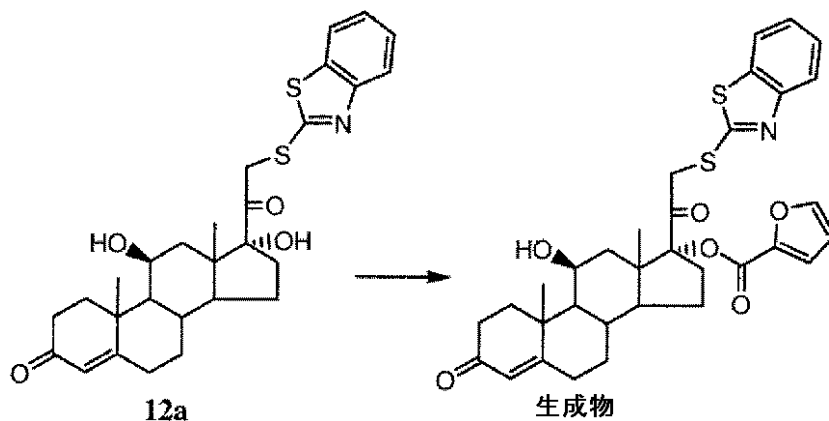
ヒドロコルチゾン-21-メシレート 12（１０ｇ、０．０２２７ｍｏｌ）のジクロロメタン溶液に、０℃でジイソプロピルエチルアミン（１４．６５ｇ、０．１１４ｍｏｌ）を滴下して加えた。次いで、反応混合物を２-メルカプトベンゾチアゾール（５．６９ｇ、０．０３４１ｍｏｌ）で処理し、攪拌を室温で６～１２時間継続した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、希塩酸、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒の除去によって粗製物を得て、それを、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒系（２０：１）を使用するカラムクロマトグラフィーまたは分取用薄層クロマトグラフィーを使用することによって精製して、白色結晶性固体としての化合物 12a を得た。収量＝８．６ｇ（７３％）。

【０９０８】

工程２

【０９０９】

【化１９８】



DMAP（４．５８ｇ、０．０３７５ｍｏｌ）の塩化メチレン（２０ｍｌ）溶液に、０℃で塩化フロイル（０．６７ｇ、０．００５１６ｍｏｌ）を滴下して加えた。次いで、該

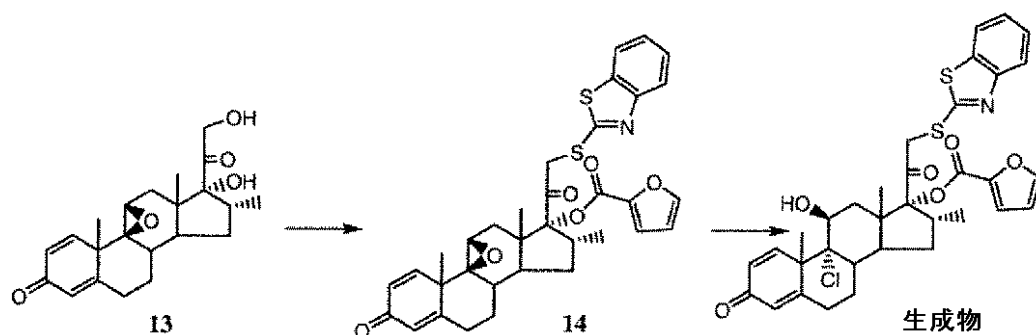
混合物を、化合物 12a (2.4 g、0.00469 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を滴下して処理した。反応混合物を 12 時間攪拌し、溶媒を除去し、粗製物を、ジクロロメタンおよびメタノール (20:1) を使用するカラムクロマトグラフィーまたは分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、白色結晶性固体としてのフロエート生成物を得た。収量 = 1.65 g (58%)  $\text{MH}^+ 606$ 。

【0910】

(実施例 3)

【0911】

【化199】



10

化合物 13 は、文献 (例えば、Fu、Xら、Organic Process Research and Development 2001、5 巻、376~382 頁) に記載されており、商業的に入手可能である。

20

【0912】

実施例 1 の工程 1 の手順を使用して、化合物 13 をベンゾチアゾール 14 に変換した後、実施例 2 の工程 1 および 2 の手順を実施した。

【0913】

エポキシ化合物 14 (5.0 g、0.00813 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に、HCl の酢酸 (1 M、16.26 mL) 溶液を 0°C で攪拌しながら添加し、3~5 時間攪拌しながら室温まで加温した。水を反応混合物に添加した。析出物を濾過によって回収し、乾燥させ、ジクロロメタンおよびメタノールから再結晶させて、化合物生成物を得た。収量 = 4.6 g (87%)  $\text{MH}^+ 652$ 。

30

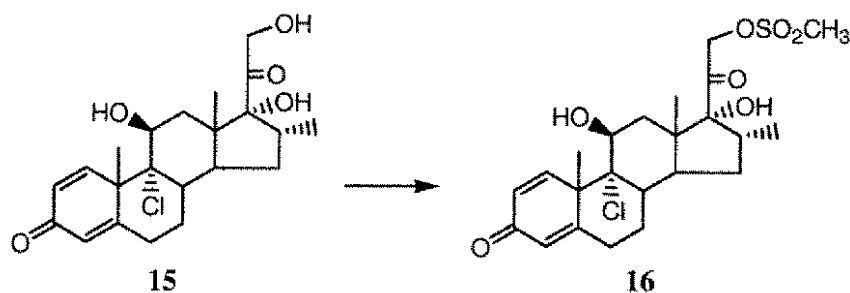
【0914】

(実施例 4)

工程 1

【0915】

【化200】



40

化合物 15 (即ちイコメンタゾン) は、文献 (例えば国際公開第 2001055171 号) に記載されている。

【0916】

実施例 1 の工程 1 と同じ手順を使用して、化合物 15 をメシレート 16 に変換した。

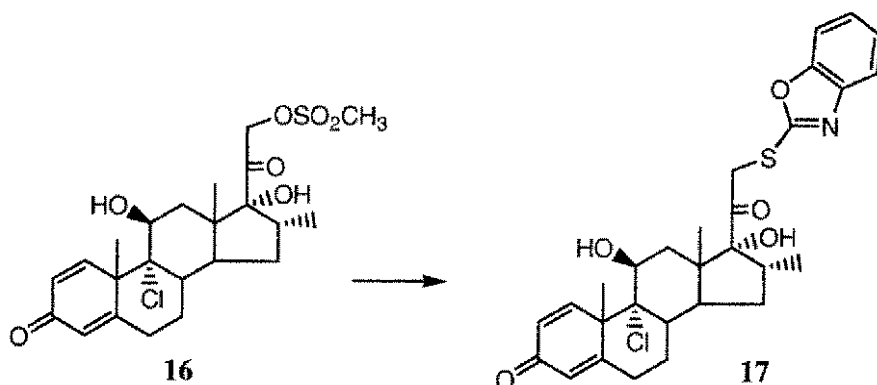
【0917】

工程 2

50

【0918】

【化201】



10

メシレート16 (0.3 g、0.0006172 mol)、2-メルカプトベンゾキサゾール (0.15 g、0.000987 mol) および炭酸カリウム (0.426 g、0.00308 mol) のアセトン溶液 (20 ml) を12時間還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗製物を、ジクロロメタンおよびメタノール (20:1) を使用するカラムクロマトグラフィーまたは分取用薄層クロマトグラフィーによって精製し、白色結晶性固体としての化合物17を得た。収量=0.15 g (45%)  $MH^+ 636$ 。

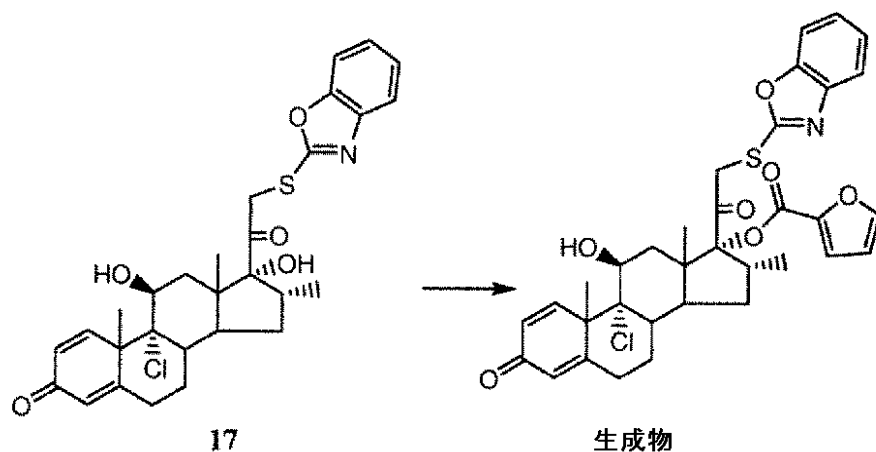
20

【0919】

工程3

【0920】

【化202】



30

DMAP (0.233 g、0.00191 mol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、塩化フロイル (0.034 g、0.0002638 mol) を0℃で滴下して加えた。次いで、該混合物を化合物17 (130 g、0.0002398 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液で滴下処理した。反応混合物を12時間攪拌し、溶媒を除去し、粗製物を、ジクロロメタンおよびメタノール (20:1) を使用する分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、白色結晶性固体としてのフロエート生成物を得た。収量=0.095 g (62%)  $MH^+ 636$ 。

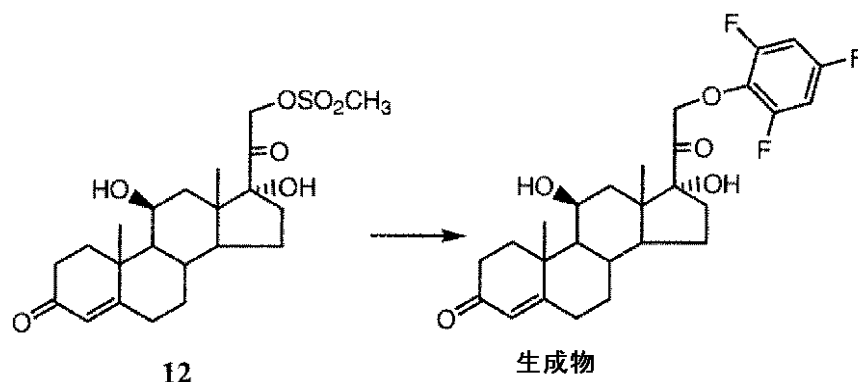
40

【0921】

(実施例5)

【0922】

【化 2 0 3】



10

化合物 12 を実施例 1 の工程 1 に記載されているように製造した。

【0923】

化合物 12 (0.05 g、0.11 mmol) および 2, 4, 6-トリフルオロフェノール (0.016 g、0.11 mmol) の 5 ml のアセトン溶液に、 $K_2CO_3$  (0.06 g、0.44 mmol) を添加した。60℃にて $N_2$ 下で20時間攪拌した後、溶媒を除去し、生成物をEtOAcおよび $H_2O$ で抽出し、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物化合物を得た。収率：92%。MH<sup>+</sup> 493。

20

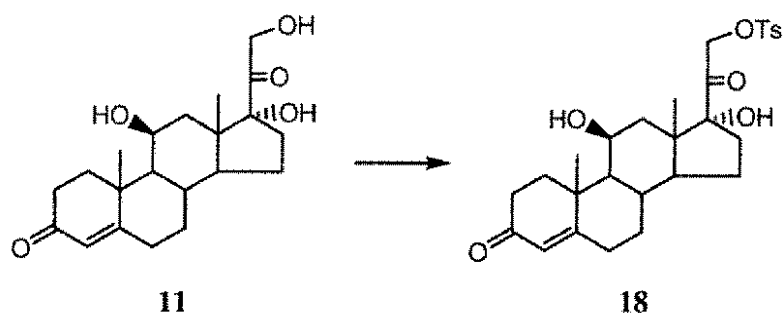
【0924】

(実施例 6)

工程 1

【0925】

【化 2 0 4】



30

化合物 11 (1.01 g、2.91 mmol) の 20 ml の $CH_2Cl_2$ 溶液に、 $Et_3N$  (1.2 ml、8.73 mmol)、TsCl (0.83 g、4.36 mmol) および DMAP (0.01 g) を添加した。室温にて $N_2$ 下で2時間攪拌した後、 $H_2O$ を添加することによって反応を停止させ、該混合物を $CH_2Cl_2$ で抽出し、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (25% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、化合物 18 を得た。収率：61%。

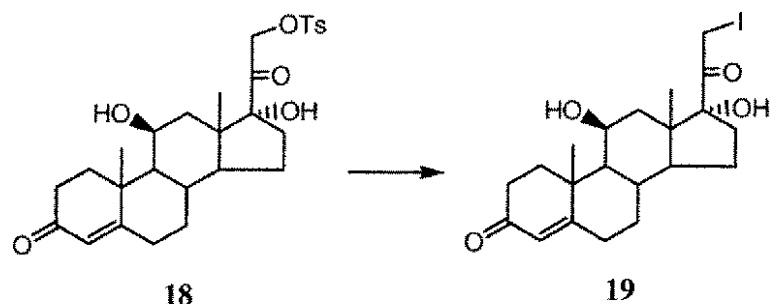
40

【0926】

工程 2

【0927】

【化 2 0 5】



10

化合物 18 (0.53 g、1.03 mmol) の 20 ml のアセトン溶液に、NaI (0.77 g、5.15 mmol) を添加した。N<sub>2</sub> 下で 20 時間還流させた後、該混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、EtOAc に溶解させ、H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して化合物 19 を得た。収率：88%。

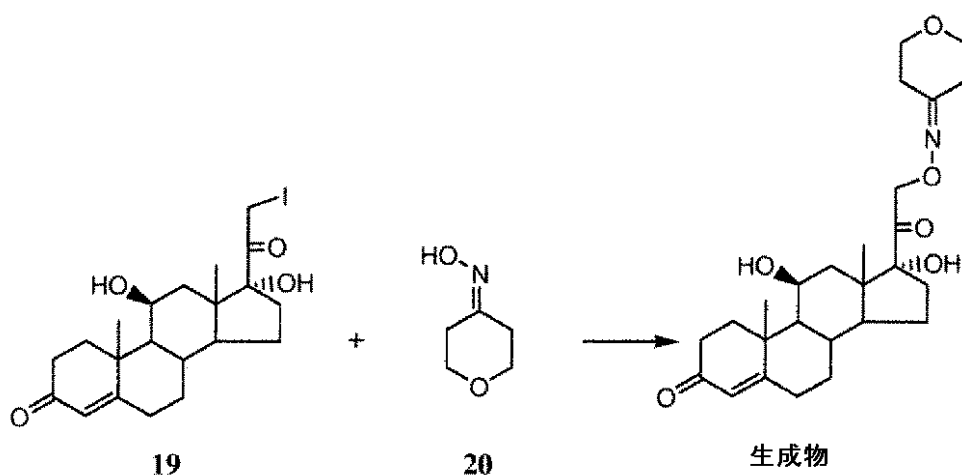
【0928】

工程 3

【0929】

【化 2 0 6】

20



30

テトラヒドロピラン-4-オン (0.50 g、5.00 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (282 mg、5.49 mmol) の EtOH (5 mL) 懸濁液にピリジン (0.75 mL、9.27 mmol) を添加することによって化合物 20 を製造した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。揮発物を除去し、粗混合物を、最初に 10% EtOAc / DCM で溶離し、次いで 30% EtOAc / DCM で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として化合物 20 (0.45 g、78%) を得た。

【0930】

化合物 20 (0.037 g、0.32 mmol) の 1 ml の DMF 溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.21 g、0.64 mmol) を添加した。60℃ にて N<sub>2</sub> 下で 2 時間攪拌した後、該混合物を氷-H<sub>2</sub>O 浴によって 0℃ まで冷却し、化合物 19 (0.075 g、0.16 mmol) を添加した。0℃ にて N<sub>2</sub> 下で 0.5 時間攪拌した後、該混合物を濾過し、濾液を逆相 HPLC によって精製して、生成物化合物を得た。収率：27%。MH<sup>+</sup> 460。

40

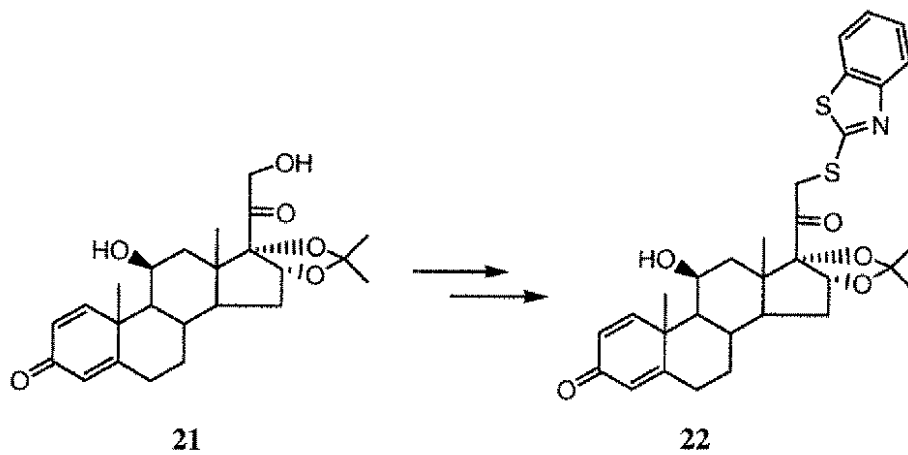
【0931】

(実施例 7)

工程 1 ~ 2

【0932】

【化 2 0 7】



10

実施例 1 の工程 1 および 2 の手順を使用する 2 つの工程でデソニド 2 1 から化合物 2 2 を製造した。

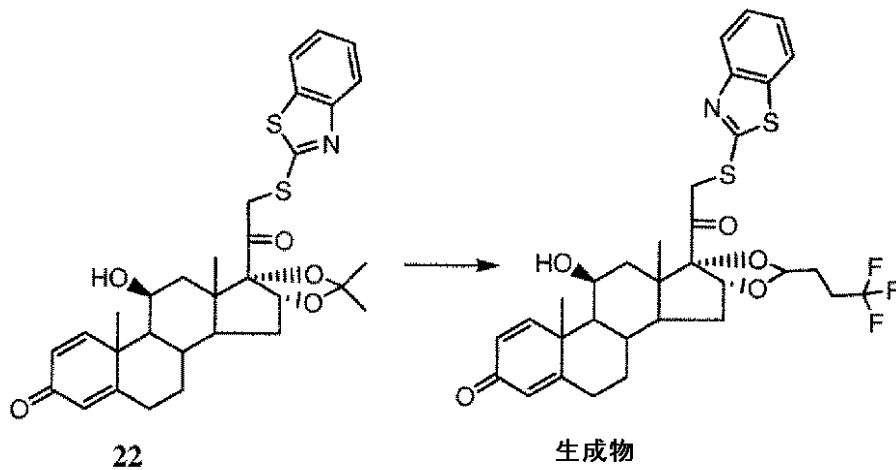
【0 9 3 3】

工程 3

【0 9 3 4】

【化 2 0 8】

20



30

化合物 2 2 (300 mg ; 0.53 mmol) の 7 mL のクロロホルム溶液 (0℃) に 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド (134 mg ; 1.06 mmol) および  $\text{HClO}_4$  (0.21 mL の 70 重量%水溶液 ; 2.39 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌し、徐々に室温まで加温した。NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加した後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を添加して、pH を 10 に調整した。生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機相を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5~1% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) して、121 mg の生成物化合物を黄色発泡体として得た。MH<sup>+</sup> 634。

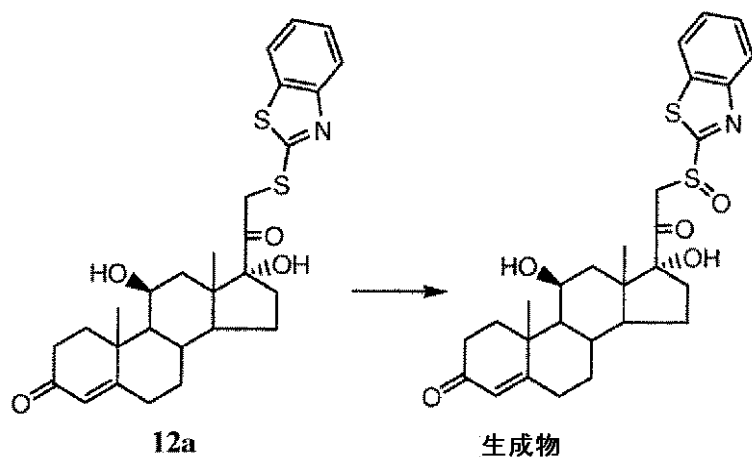
40

【0 9 3 5】

(実施例 8)

【0 9 3 6】

【化 2 0 9】



10

化合物 12a (100 mg ; 0.20 mmol) の 3 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0℃) に、*m*-クロロ過安息香酸 (51 mg ; 0.29 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。水を添加し、生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した (有機相中での部分析出)。有機相を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって精製して、75 mg の生成物化合物を黄色固体として得た。MH<sup>+</sup> 528。

20

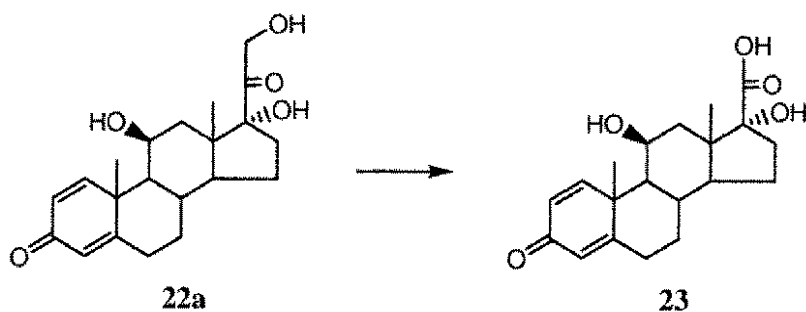
【0937】

(実施例 9)

工程 1

【0938】

【化 2 1 0】



30

プレドニゾン 22a (1.0 g ; 2.77 mmol) の 13 mL の THF 溶液に、過ヨウ素酸  $\text{H}_5\text{IO}_6$  の 4 mL 水溶液を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、5 mL の水を添加した。得られた白色析出物を濾過して、884 mg の酸 23 を白色固体として得た。

【0939】

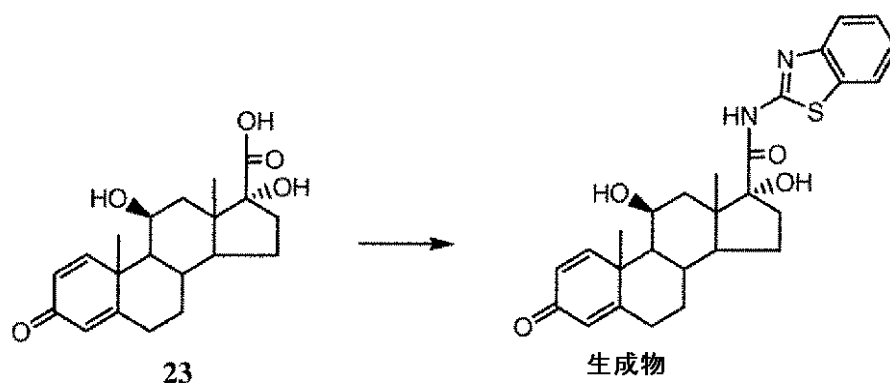
工程 2

【0940】

40



【化 2 1 1】



10

酸 2 3 (200 mg ; 0.58 mmol) の 10 mL の DMF 溶液に、2-アミノベンゾチアゾール (104 mg ; 0.69 mmol)、EDC (166 mg ; 0.87 mmol)、HOBT (117 mg ; 0.87 mmol) および Et<sub>3</sub>N (0.16 mL ; 1.15 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。DMF を真空下で除去した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させ、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および塩水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5~1.5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) して、57 mg の生成物アミドを黄色固体として製造した。MH<sup>+</sup> 479。

20

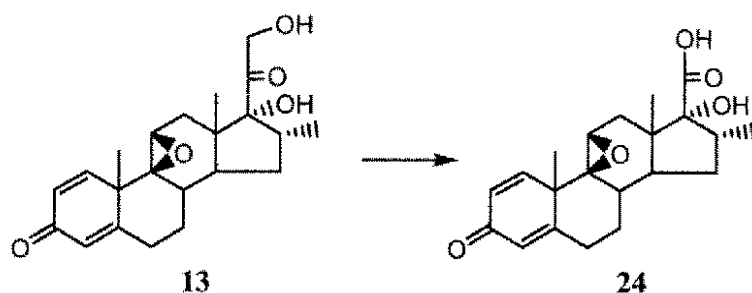
【0 9 4 1】

(実施例 10)

工程 1

【0 9 4 2】

【化 2 1 2】



30

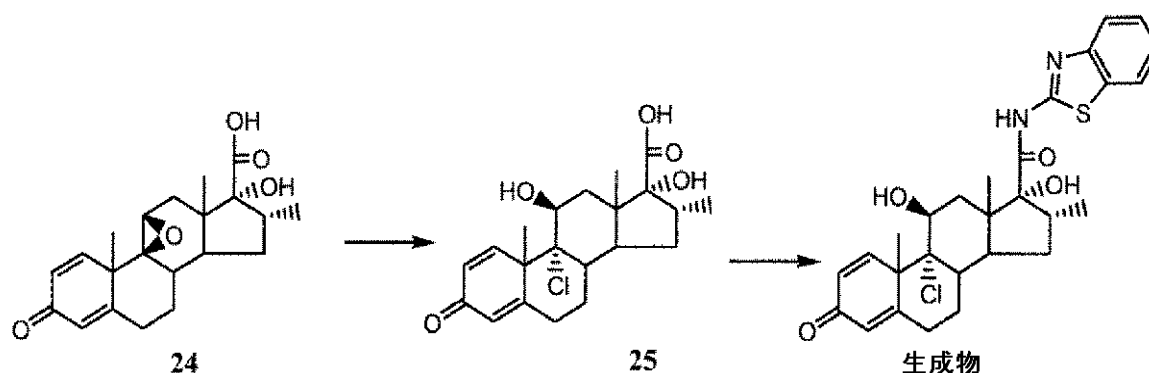
実施例 9 の工程 1 の手順を使用して、化合物 1 3 を酸 2 4 に変換した。

【0 9 4 3】

工程 2

【0 9 4 4】

【化 2 1 3】



40

エポキシド 2 4 (1.54 g ; 4.30 mmol) をジオキサン中 20 mL の 4 N の H

50

C 1 溶液中で室温にて終夜攪拌した。オフホワイトの析出物が形成し、それを濾別した。反応混合物を濃縮し、E t O A c で粉砕して 1. 3 3 g の酸 2 5 をオフホワイトの固体として得た。実施例 9 の工程 2 の手順を使用して、化合物 2 5 を生成物化合物に変換した。MH<sup>+</sup> 5 2 7。

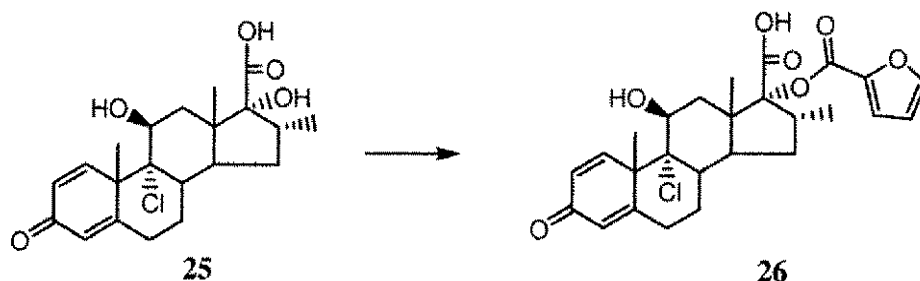
【0 9 4 5】

(実施例 1 1)

工程 1

【0 9 4 6】

【化 2 1 4】



実施例 1 0 の工程 2 に記載されているように化合物 2 5 を製造した。

【0 9 4 7】

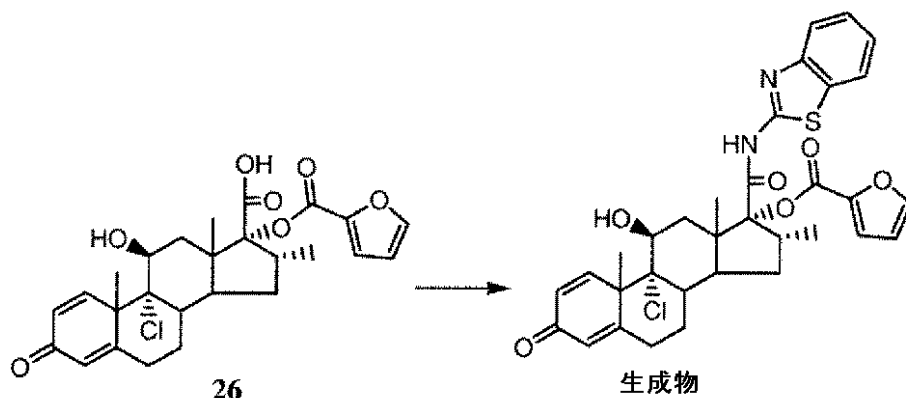
酸 2 5 ( 8 9 1 m g ; 2. 2 6 m m o l ) の 3. 5 m L のピリジン溶液に、塩化 2 - フロイルを滴下して加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。オフホワイトの析出物が形成した。過剰の 1 N の H C l 水溶液を添加し、得られた析出物を濾過し、エーテルで洗浄して、1. 1 0 g の酸 2 6 をオフホワイトの固体として得た。

【0 9 4 8】

工程 2

【0 9 4 9】

【化 2 1 5】



酸 2 6 ( 2 0 8 m g ; 0. 4 3 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 懸濁液 ( - 2 0 ° C ) に、1 4 0 μ L ( 0. 8 5 m m o l ) の無水トリフルオロメタンスルホン酸を添加し、該混合物を 1 時間にわたって室温まで加温した。得られた褐色溶液を - 2 0 ° C まで冷却し、2 - アミノベンゾチアゾール ( 3 8 4 m g ; 2. 5 6 m m o l ) および N a H ( 4 6 m g ; 1. 9 2 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で希釈し、N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( p H 7 ~ 8 ) で中和した。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出し、フラッシュクロマトグラフィー ( 0. 5 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) で精製し、次いで H P L C 精製を実施して、8 6 m g の生成物化合物を黄色固体として得た。MH<sup>+</sup> 6 2 1。

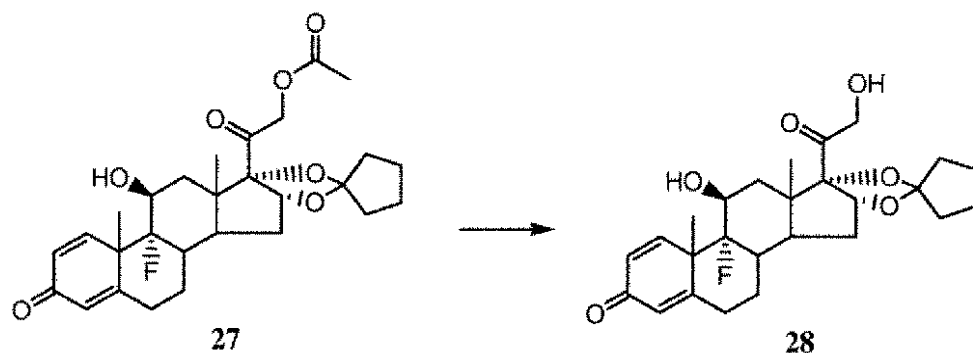
【0 9 5 0】

(実施例 1 1)

工程 1

【0 9 5 1】

【化 2 1 6】



10

25 mL の MeOH と 25 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  との混合物中アムシノイド 27 (Sigma から市販) (2.0 g ; 3.98 mmol) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (826 mg ; 5.97 mmol) を添加し、該混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水を添加した。生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、1.30 g の化合物 28 を白色固体として得た。

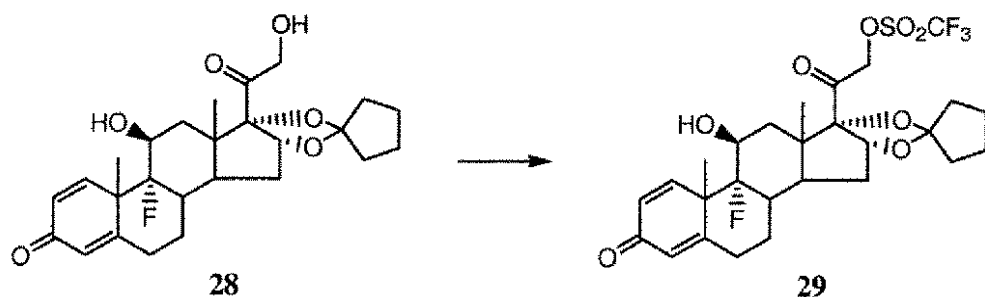
【0952】

工程 2

20

【0953】

【化 2 1 7】



30

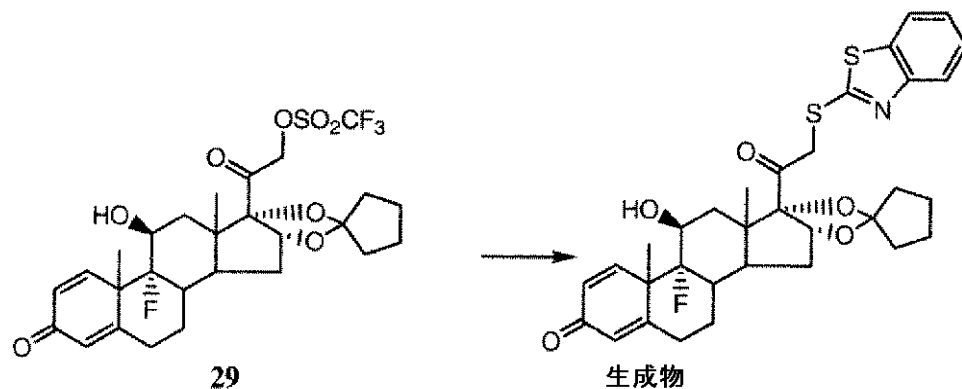
アルコール 28 (200 mg ; 0.43 mmol) の 5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0℃) に、ピリジン (42  $\mu\text{L}$  ; 0.52 mmol) を添加し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 (87  $\mu\text{L}$  ; 0.52 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、有機相を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。粗製物 29 の淡黄色溶液を次の工程にそのまま使用した。

【0954】

工程 3

【0955】

【化 2 1 8】



10

NaH (47 mg; 1.95 mmol) の 3 mL の THF 懸濁液に、2-メルカプトベンゾチアゾール (436 mg; 2.61 mmol) を添加し、該混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、工程 2 による粗製物 29 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、181 mg の生成物化合物を黄色固体として得た。MH<sup>+</sup> 610。

20

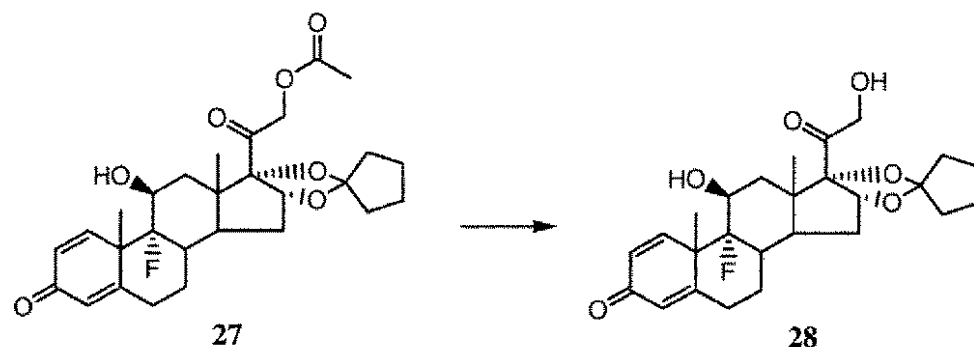
【0 9 5 6】

(実施例 1 2)

工程 1

【0 9 5 7】

【化 2 1 9】



30

25 mL の MeOH と 25 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  との混合物中アムシノニド 27 (Sigma から市販) (2.0 g; 3.98 mmol) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (826 mg; 5.97 mmol) を添加し、該混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水を添加した。生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、1.30 g

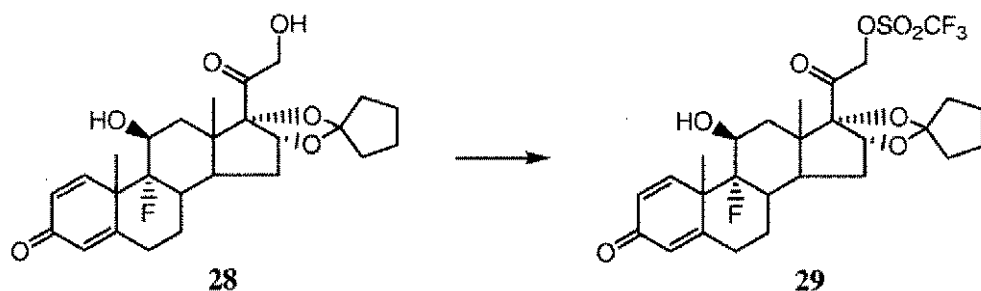
40

【0 9 5 8】

工程 2

【0 9 5 9】

【化 2 2 0】



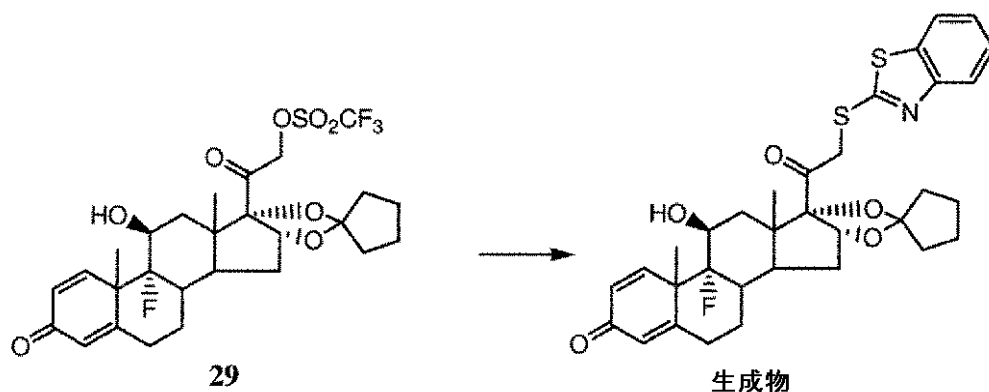
アルコール 28 (200 mg; 0.43 mmol) の 5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0℃) に、ピリジン (42  $\mu\text{L}$ ; 0.52 mmol) を添加し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 (87  $\mu\text{L}$ ; 0.52 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、有機相を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。粗製物 29 の淡黄色溶液を次の工程にそのまま使用した。

【0960】

工程 3

【0961】

【化 2 2 1】



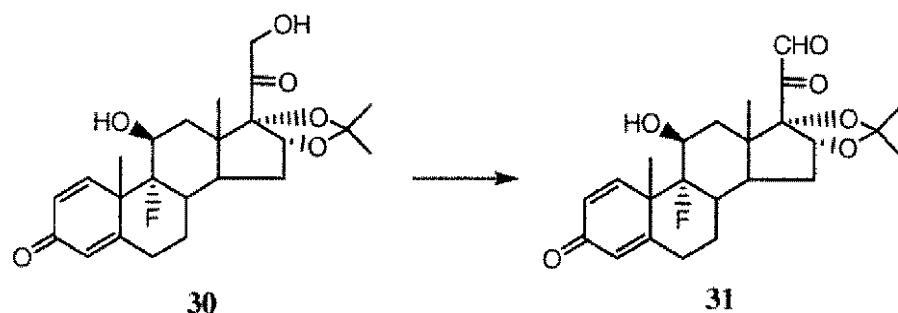
$\text{NaH}$  (47 mg; 1.95 mmol) の 3 mL の THF 懸濁液に、2-メルカプトベンゾチアゾール (436 mg; 2.61 mmol) を添加し、該混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、工程 2 による粗製物 29 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (0.5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、181 mg の生成物化合物を黄色固体として得た。MH<sup>+</sup> 610

(実施例 13)

工程 1

【0962】

【化 2 2 2】



3.0 g (6.90 mmol) のトリアムシノロンアセトニド 30 の 440 mL のメタ

ノール懸濁液に、0.63 g (3.45 mmol) の  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  の 120 mL のメタノール溶液を添加した。該混合物を室温で4時間攪拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を添加し、真空下でメタノールを蒸発させた。次いで、該混合物を塩化メチレンで抽出し、有機相を ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で) 乾燥させ、濃縮して2.99 g のアルデヒド31を白色固体として得た。

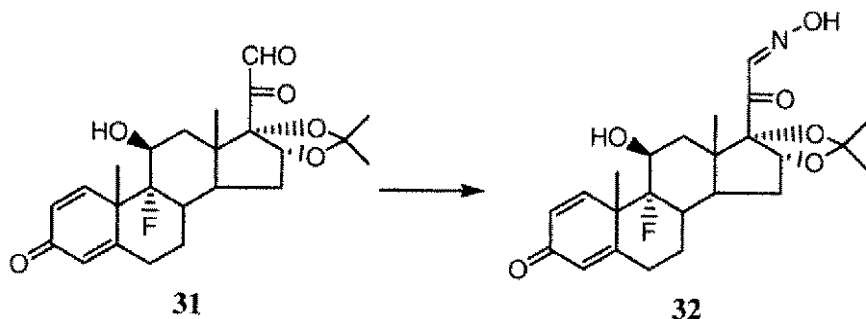
【0963】

工程2

【0964】

【化223】

10



95 mL の 75% エタノール水溶液中 2.99 g (6.90 mmol) のアルデヒド31の懸濁液に、0.55 g (7.94 mmol) の塩酸ヒドロキシルアミンおよび0.48 g (3.45 mmol) の  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を添加した。該混合物を室温で7時間攪拌した。氷冷水を添加し、白色沈殿を形成させ、濾過して、3.00 g のオキシム32 (異性体の混合物) を白色固体として得た。

20

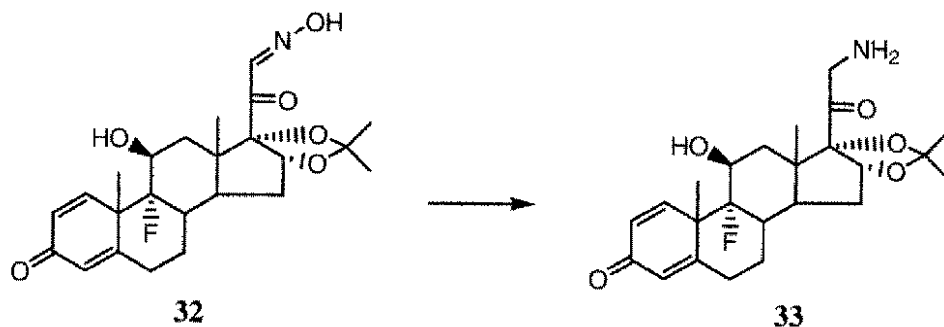
【0965】

工程3

【0966】

【化224】

30



3.0 g (6.70 mmol) のオキシム32の85 mL の酢酸懸濁液に、4.38 g (67.0 mmol) の垂鉛を分割して添加した。該混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸を真空下で除去した。残渣をシリカゲルに乾燥充填し (dry-loaded)、フラッシュクロマトグラフィー処理 (1.0~1.5% MeOH 中 2.3 M の  $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、1.39 g のアミン33を黄色固体として得た。

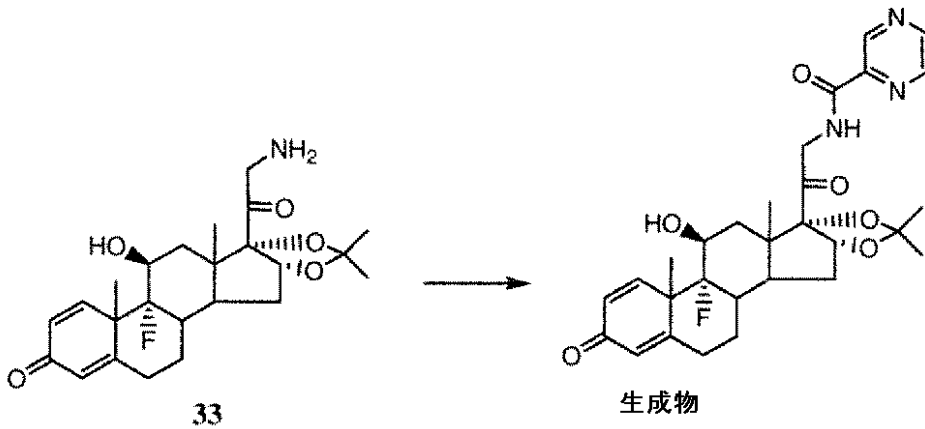
40

【0967】

工程4

【0968】

【化 2 2 5】



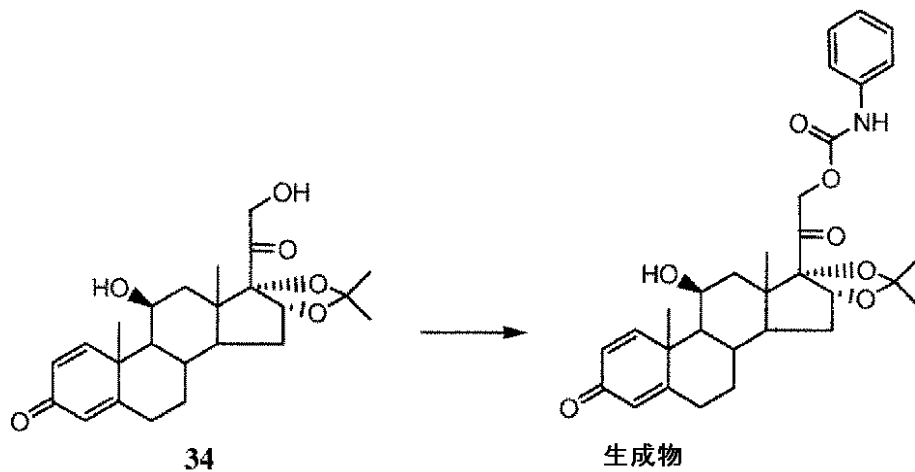
10

実施例 9 の工程 2 の手順を使用して、化合物 3 3 を生成物化合物に変換した。MH<sup>+</sup> 540

(実施例 1 4)

【0 9 6 9】

【化 2 2 6】



20

30

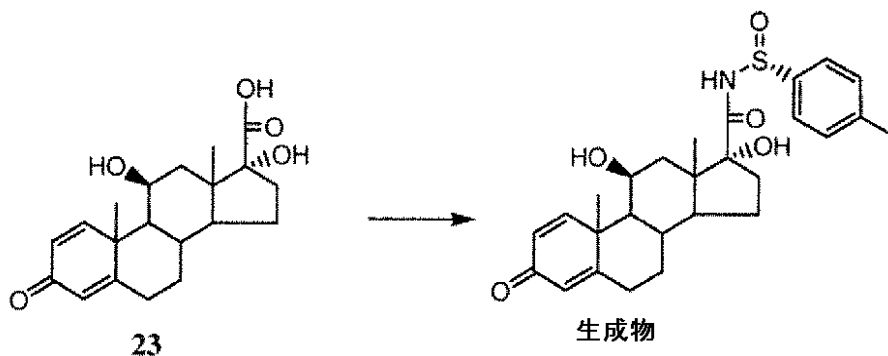
200 mg (0.48 mmol) のデソニド 3 4 の 5 mL の THF 溶液に、260  $\mu$ L (2.40 mmol) のフェニルイソシアネートおよび 330  $\mu$ L (2.40 mmol) の Et<sub>3</sub>N を添加した。該混合物を室温で終夜攪拌した。水を添加し、生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。フラッシュクロマトグラフィーにより、265 mg の生成物化合物を白色固体として得た。MH<sup>+</sup> 536。

【0 9 7 0】

(実施例 1 5)

【0 9 7 1】

【化 2 2 7】



40

50

化合物 23 を、実施例 9 の工程 1 に記載されているように製造した。

【0972】

200 mg (0.58 mmol) の酸 23 の 5 mL の THF 懸濁液に、112 mg (0.69 mmol) のカルボニルジイミダゾールを添加した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、[ヘキサン中 510  $\mu$ L の 2.5 M の BuLi (1.27 mmol) 溶液を 197 mg (1.27 mmol) のスルフィアミドの 5 mL の THF 溶液 ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) に添加し、得られた混合物を 30 分間にわたって  $0^{\circ}\text{C}$  まで加温することによって得られた] (R) - ( - ) - p - トルエンスルフィアミドの前形成リチウムアニオンの溶液 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) にカニュレ挿入した。該混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液処理を施し、酢酸エチルで抽出した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー処理 (1.0 ~ 1.5 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、20 mg の生成物化合物を白色固体として得た。MH<sup>+</sup> 484。

10

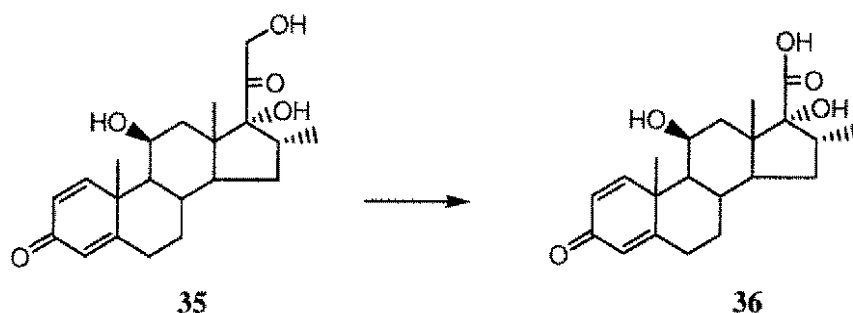
【0973】

(実施例 16)

工程 1

【0974】

【化 228】



20

実施例 9 の工程 1 の手順を使用して、16-メチルプレドニゾロン 35 (米国特許第 4353985 号、米国特許第 3054725 号参照) を対応するカルボン酸 36 に変換した。

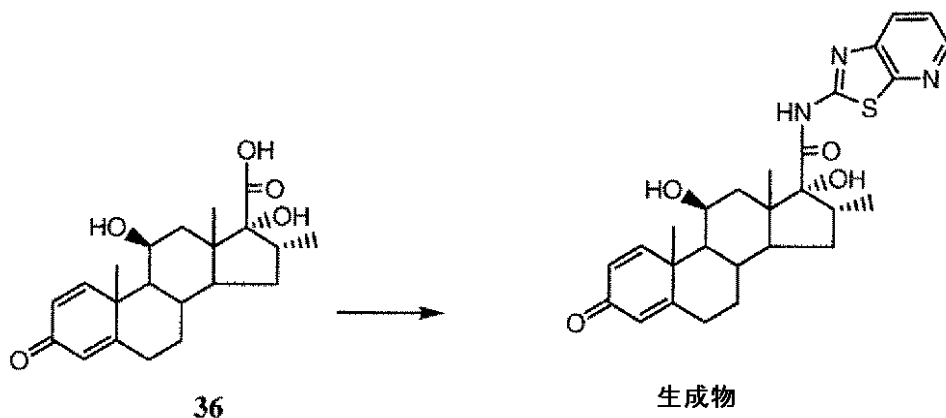
30

【0975】

工程 2

【0976】

【化 229】



40

実施例 15 に記載の手順と類似の手順で 2-アミノチアゾロ [5, 4-b] ピリジンのアニオンを使用して、化合物 36 を生成物化合物に変換した。

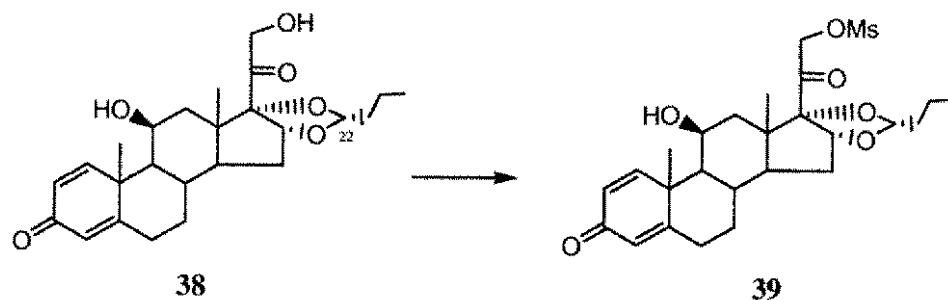
【0977】

(実施例 17)

50



工程 1  
【0978】  
【化230】

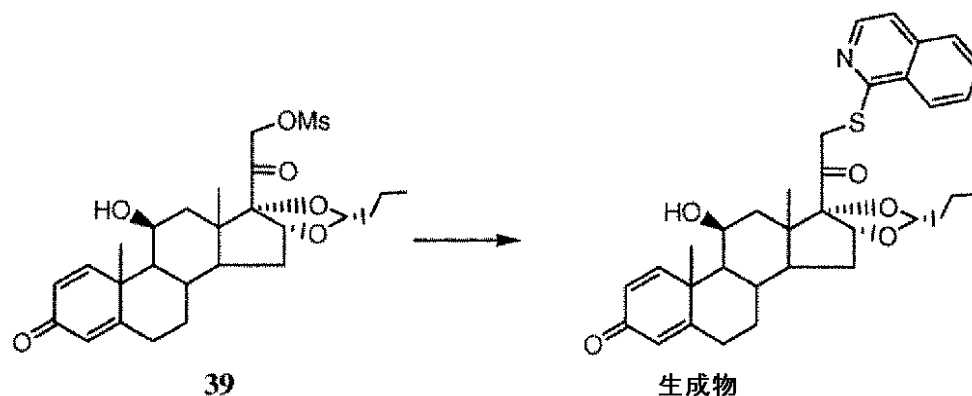


10

実施例 1 の工程 1 の手順を使用して、（市販のブデソニド C-22 の異性体混合物の S F C 分離から得られた）ブデソニド C-22 単一 R 異性体をメシレート 39 に変換した。

【0979】

工程 2  
【0980】  
【化231】



20

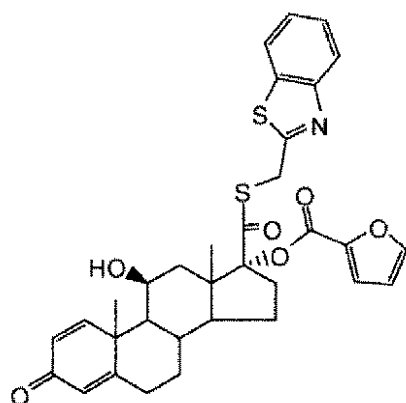
実施例 1 の工程 2 の手順を使用して、1-メルカプトイソキノリンとの反応を介して化合物 39 を生成物化合物に変換した（Phosphorus and Sulfur 1983 年、14 巻、131～138 頁参照）。MH<sup>+</sup> 574。

30

【0981】

（実施例 18）

【0982】  
【化232】



実施例18

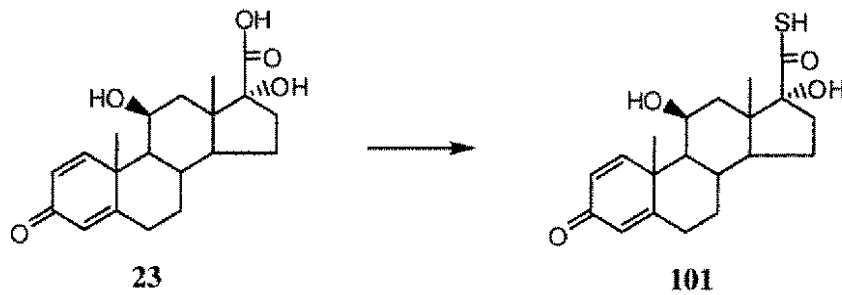
40

工程 1

50

【0983】

【化233】



10

〔実施例15に記載されているように製造された〕酸23（1.96g；5.65mmol）の50mLのDMF溶液にカルボニルジイミダゾール（1.83g；11.3mmol）を添加し、該混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、 $H_2S$ ガスを該溶液に30分間通し、該混合物をさらに30分間攪拌し、その間、色が黄色から緑色に変化した。反応混合物を2MのHCl-水混合物に注ぎ込み、得られた白色析出物を回収して、1.91gのチオ酸101を得た。

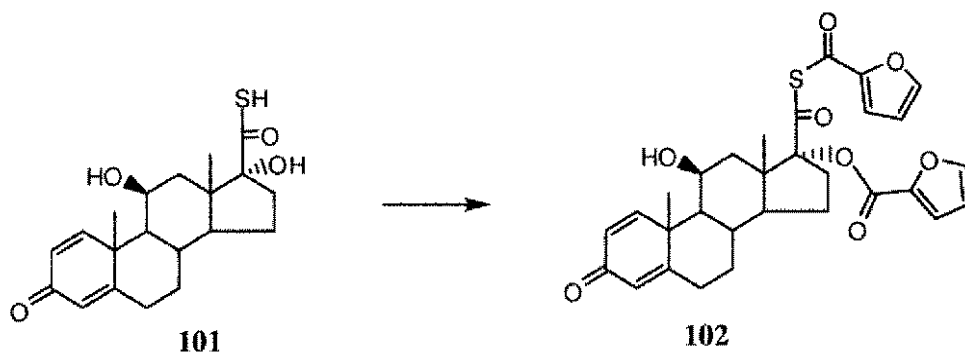
【0984】

工程2

【0985】

【化234】

20



30

チオ酸101（954mg；2.63mmol）の10mLのアセトン懸濁液（0℃）に、 $Et_3N$ （0.77mL；5.53mmol）を10分間にわたって滴下して加えた後、塩化2-フロイル（0.53mL；5.40mmol）を30分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。得られた析出物を濾別し、アセトンおよび水で洗浄し、真空下で乾燥させて、1.36gのジフロエート102を白色固体として得た。

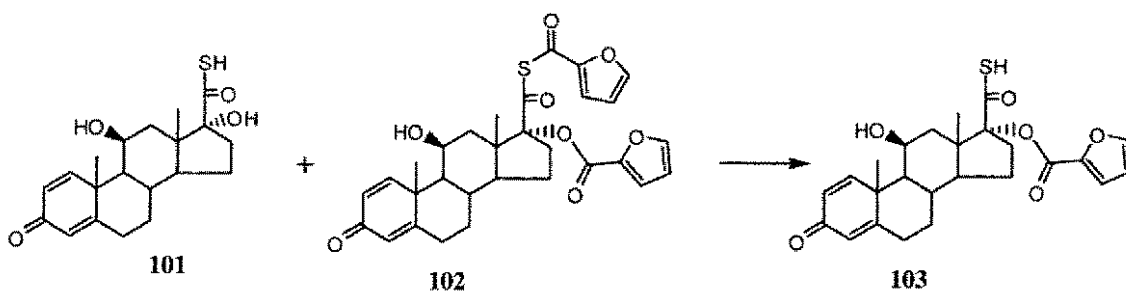
【0986】

工程3

【0987】

【化235】

40



ジフロエート102（1.36g；2.46mmol）およびチオ酸101（0.89

50

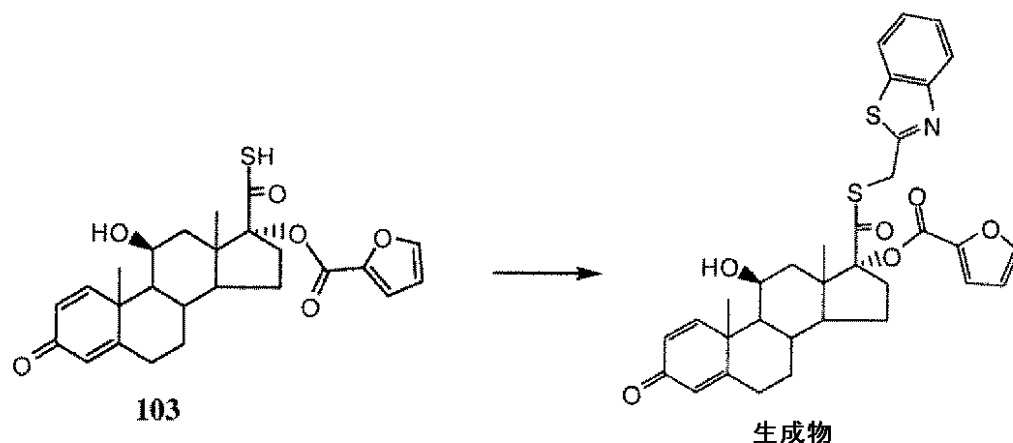
g ; 2.46 mmol) と 20 mL の DMF 中  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.72 mL ; 5.17 mmol) との 1 : 1 混合物を室温で 7 時間攪拌した。該混合物を 70 mL の氷冷 1 %  $\text{HCl}$  水溶液で希釈し、得られた白色析出物を濾過によって回収し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2.09 g のチオ酸 103 を得た。

【0988】

工程 4

【0989】

【化 236】



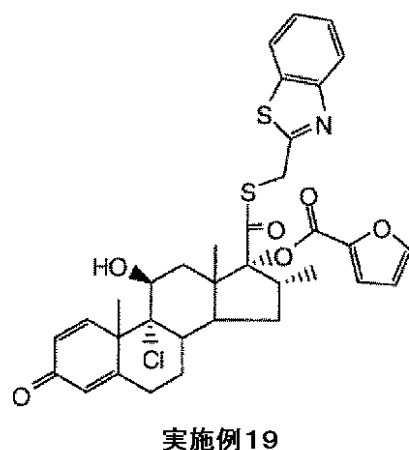
5 mL の酢酸エチルと 1 mL の水との混合物中チオ酸 103 (200 mg ; 0.44 mmol) および塩化トリブチルベンジルアンモニウム (14 mg ; 0.044 mmol) の懸濁液 (0 °C) に、2-(プロモメチル)-1,3-ベンゾチアゾール (120 mg ; 0.53 mmol) を添加し、該混合物を室温で終夜攪拌した。橙色のエマルジョンを水および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、有機相を分離し、塩化アンモニウム水溶液、重炭酸ナトリウム溶液および塩水の溶液で洗浄した。有機相を濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー処理 (0 ~ 1 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、172 mg の表題の化合物を白色固体として得た。 $\text{MH}^+ 604$ 。

【0990】

(実施例 19)

【0991】

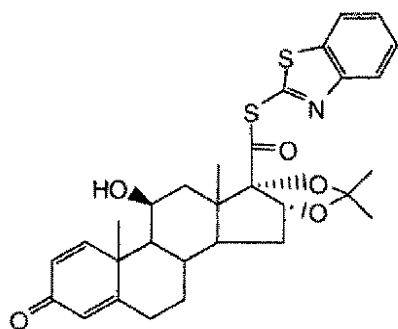
【化 237】



実施例 18 の工程 1 ~ 4 と同一の手順を使用して、酸 26 (実施例 11、工程 1 参照) から表題の化合物を合成した。 $\text{MH}^+ 652$ 。

【0992】

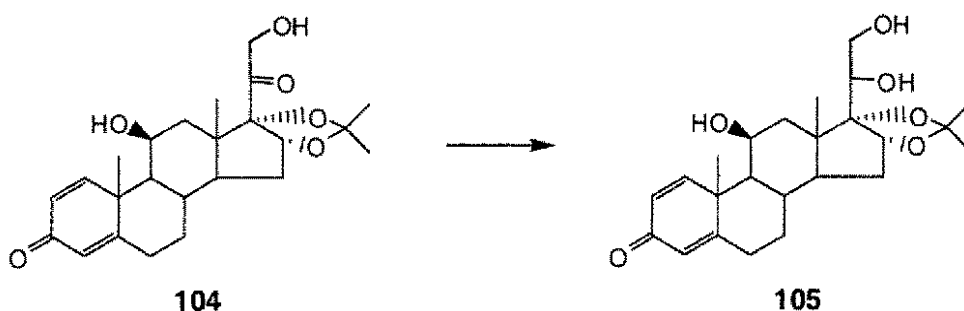
(実施例 20)  
【0993】  
【化238】



実施例20

10

工程 1  
【0994】  
【化239】

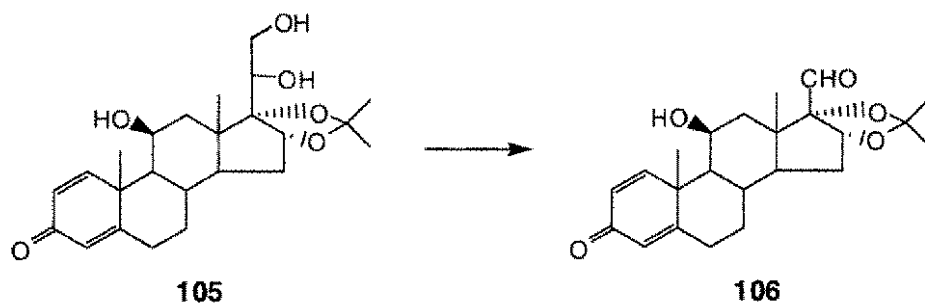


20

デソニド104 (2.0 g ; 4.8 mmol) の25 mLのTHF懸濁液に $\text{NaBH}_4$  (182 mg ; 4.8 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌し、塩化アンモニウム水溶液でクエンチさせた。得られた白色析出物を濾過によって単離して、1.94 gの化合物105を白色粉末として得た。

30

【0995】  
工程 2  
【0996】  
【化240】



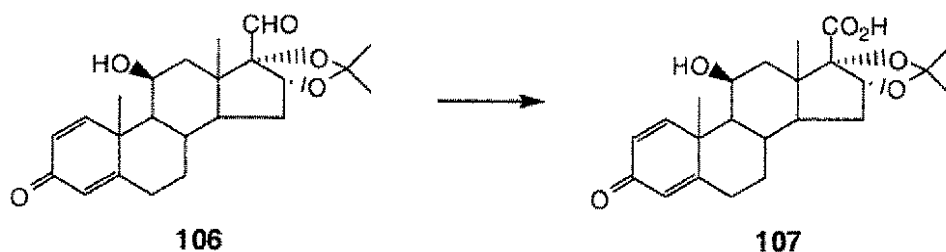
40

ジオール105 (714 mg ; 1.71 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、 $\text{NaIO}_4$  (658 mg ; 3.08 mmol) および水 (3 mL) を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。白色固体を濾過によって単離し、 $\text{EtOAc}$  で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を蒸発させ、白色残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。有機相を水、塩水で洗浄し、濃縮して、680 mgのアルデヒド106をオフホワイトの固体として得た。

【0997】

50

工程 3  
【0998】  
【化241】



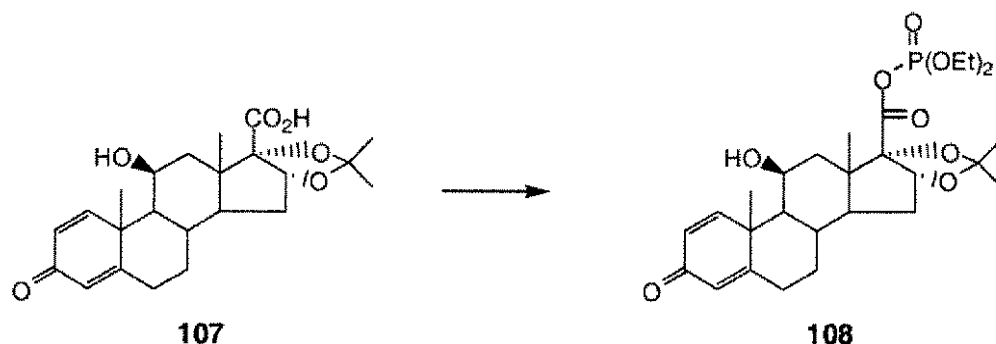
10

アルデヒド106 (2.0 g ; 5.17 mmol) の40 ml のtert-ブタノール溶液に、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (3.52 g ; 25.9 mmol) の飽和水溶液を添加し、次いで2-メチル-2-ブテン (3.29 ml ; 31.0 mmol) および $\text{NaClO}_2$  (1.87 g ; 20.7 mmol) を添加した、反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、シリカゲルで充填乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー処理 (25~30% MeOH中2.5 Mの $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して、1.46 gの酸107を黄色固体として得た。

【0999】

工程 4  
【1000】  
【化242】

20



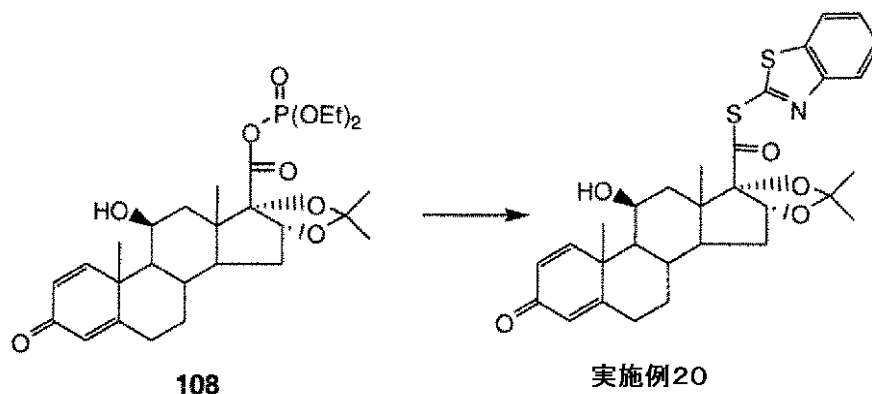
30

酸107 (353 mg ; 0.88 mmol) の10 mLのTHF溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.244 mL ; 1.75 mmol) を滴下して加え、次いで20分後にクロロリン酸ジエチル (0.25 mL ; 1.75 mmol) を20分間にわたって添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。溶媒を蒸発させて、473 mgの化合物108をベージュ色の固体として得た。

【1001】

工程 5  
【1002】

【化 2 4 3】



10

5 mL の THF 中 2-メルカプトベンゾチアゾール (117 mg ; 0.70 mmol) および NaH (18 mg ; 0.77 mmol) の攪拌溶液に化合物 108 (150 mg ; 0.28 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (0.5 ~ 1.0 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により、150 mg の表題の化合物を白色固体として得た。MH<sup>+</sup> 552。

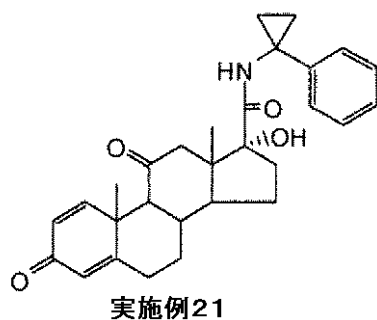
【1003】

(実施例 21)

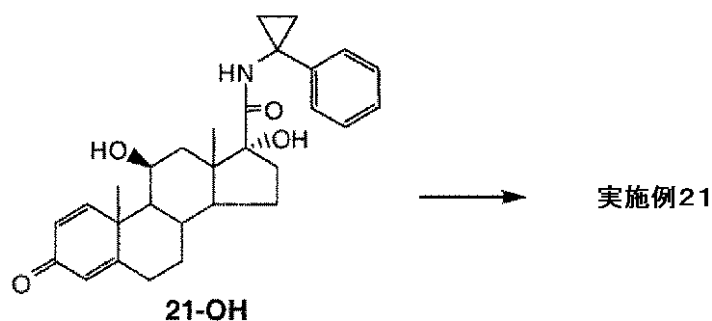
20

【1004】

【化 2 4 4】



30



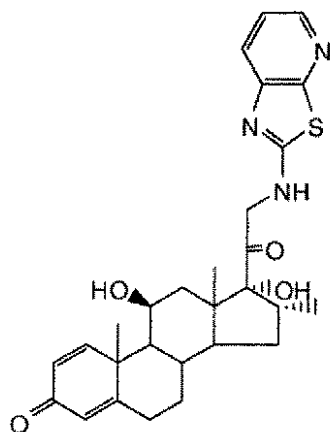
40

[実施例 9 の手順と同様の手順を使用して製造された] 化合物 21-OH (127 mg ; 0.27 mmol) の 4 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 懸濁液にクロクロム酸ピリジニウム (95 mg ; 0.44 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 ~ 1.5 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、90 mg の表題の化合物を白色発泡体として得た。MH<sup>+</sup> 460

(実施例 22)

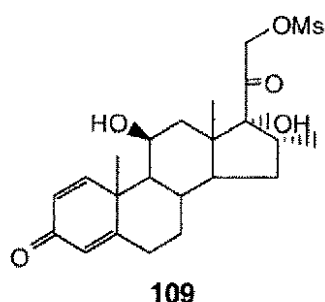
【1005】

【化 2 4 5】



実施例22

10



109



実施例22

20

実施例 1、工程 1 の手順を使用して、アルコール 35（例えば実施例 16）からメシレート 109 を製造した。

【1006】

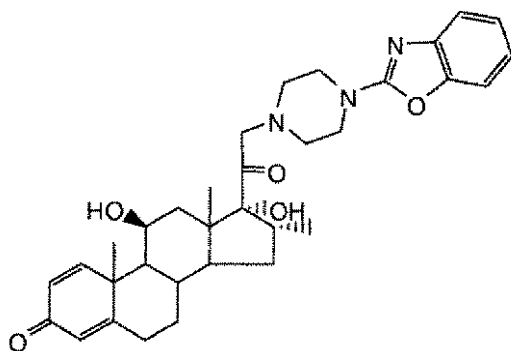
DMF（5 mL）中 2-アミノチアゾロ[5, 4-b]ピリジン（217.4 mg、1.43 mmol）の攪拌溶液に、NaH（鉱油中 60%、57.4 mg、1.43 mmol）を 0℃ で添加した。30 分後、化合物 109（217 mg、0.479 mmol）の DMF（0.5 mL）溶液を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで 1 N の HCl（水溶液）によってクエンチさせ、酸性化した。該水溶液をジクロロメタン（40 mL × 2）で抽出した。一緒にした有機層を H<sub>2</sub>O および塩水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）によって精製して 131 mg の表題の化合物を得た。MH<sup>+</sup> 506

30

（実施例 23）

【1007】

【化 2 4 6】



実施例23

40

DMF（4.4 mL）中メシレート 109（200 mg、0.44 mmol）の攪拌溶

50

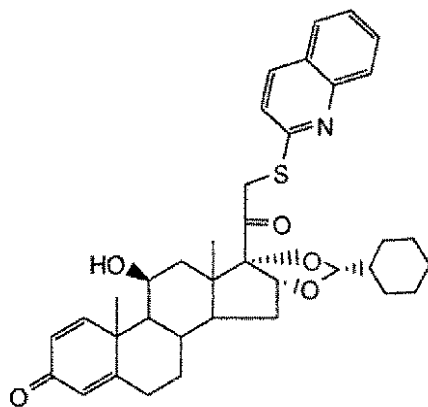
液に、2-ピペラジン-1-イルベンゾオキサゾール（128.4mg、0.63mmol）およびトリエチルアミン（0.198mL、1.42mmol）を室温で添加した。反応混合物を終夜70℃に加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>（水）溶液に注ぎ込み、ジクロロメタン（50mL×2）で抽出した。一緒にした有機層をH<sub>2</sub>Oおよび塩水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）によって精製して、122mgの表題の化合物を得た。MH<sup>+</sup>561

（実施例24）

【1008】

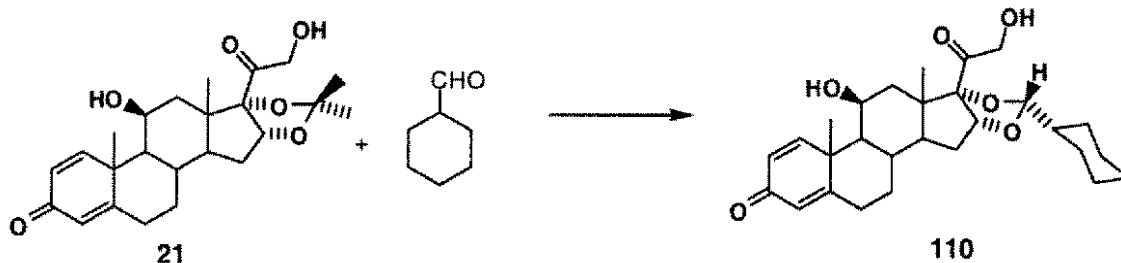
【化247】

10



実施例24

20



30

n-PrNO<sub>2</sub>（11mL）中デソニド21（3g、7.20mmol）の攪拌懸濁液に、70%過塩素酸（4.39mL、21.6mmol）およびシクロヘキサンカルボキサルデヒド（2.45mL、8.64mmol）を0℃で添加した。白濁溶液が透明になった。0℃で30分後、反応混合物を室温で3日間攪拌した。透明溶液が淡黄濁になった。析出物を濾過し、フィルタケーキをn-PrNO<sub>2</sub>（20mL×2）で洗浄した。フィルタケーキをジクロロメタンに再溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>（水溶液）およびH<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。白色固体をジクロロメタンおよびジエチルエーテルで再結晶させて、化合物110（2.36g）の白色結晶を得た。

【1009】

40

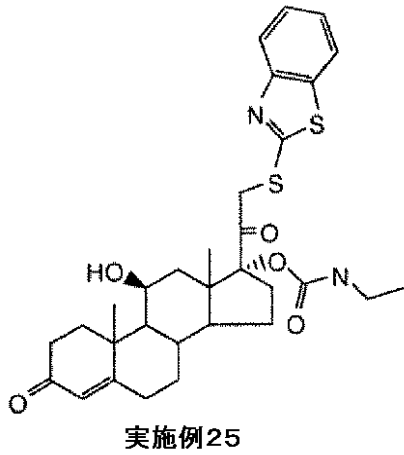
実施例1の工程1および2の手順を使用して、化合物110を表題の化合物（実施例26）に変換した。MH<sup>+</sup>614

（実施例25）

【1010】



【化 2 4 8】

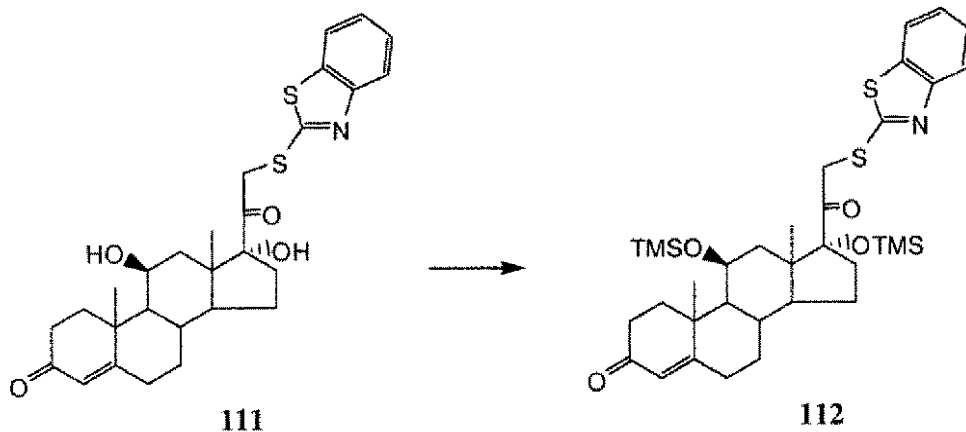


10

工程 1

【1 0 1 1】

【化 2 4 9】



20

30

実施例 1 の工程 2 の手順を使用して、化合物 1 1 1 をメシレート 1 2 （実施例 5 参照）から製造した。

【1 0 1 2】

化合物 1 1 1（10.0 g、19.54 mmol）およびイミダゾール（26.60 g、390.84 mmol）を DMF（100 ml）に溶解させた。次いで、TMSCl を滴下して加え、溶液を室温で 24 時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、水および塩水で順次洗浄した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾液を濃縮して生成物 1 1 2（11.87 g）を得た。

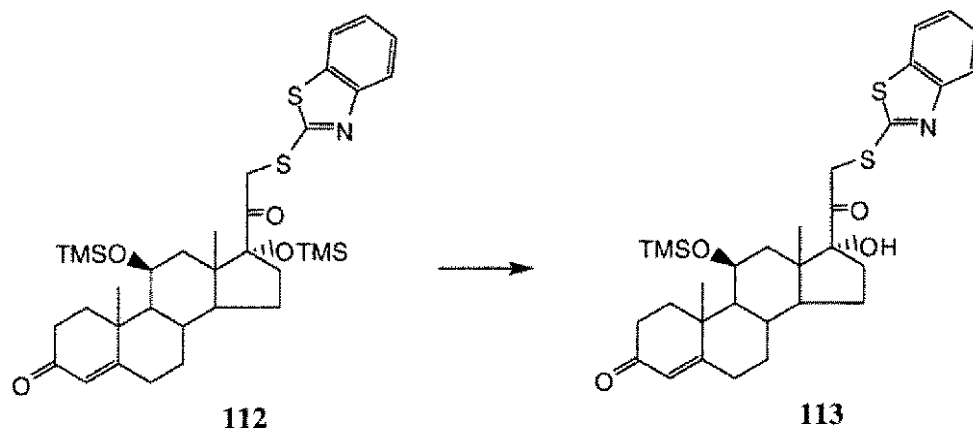
【1 0 1 3】

工程 2

【1 0 1 4】

40

【化 2 5 0】



10

化合物 112 (11.87 g、18.09 mmol) を THF (150 mL) に溶解させ、氷浴にて 0℃ まで冷却した。この溶液に酢酸 (2.07 mL、36.18 mmol) および TBAF (5.37 mL、18.09 mmol) を滴下して加えた。4 時間後、反応物を氷浴から除去し、室温で 20 時間撹拌した。次いで、該溶液を分別漏斗に入れ、酢酸エチル、水、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、水、飽和な  $\text{NaHCO}_3$ 、水および塩水で順次抽出した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾液を濃縮して、生成物 113 (9.93 g) を得た。

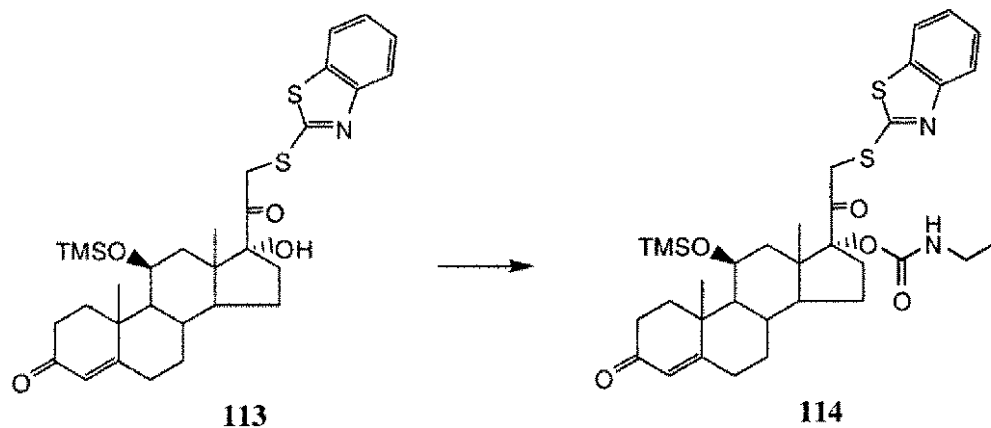
20

【1015】

工程 3

【1016】

【化 2 5 1】



30

化合物 113 (0.500 g、0.856 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、エチルイソシアネート (2.85 mL、36.05 mmol) を徐々に添加した。溶液を 110℃ で 3 日間還流させた。次いで、さらなるエチルイソシアネート (2.85 mL、36.05 mmol) を添加し、該混合物を終夜還流させた。該溶液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって精製して生成物 114 (0.500 g) を得た。

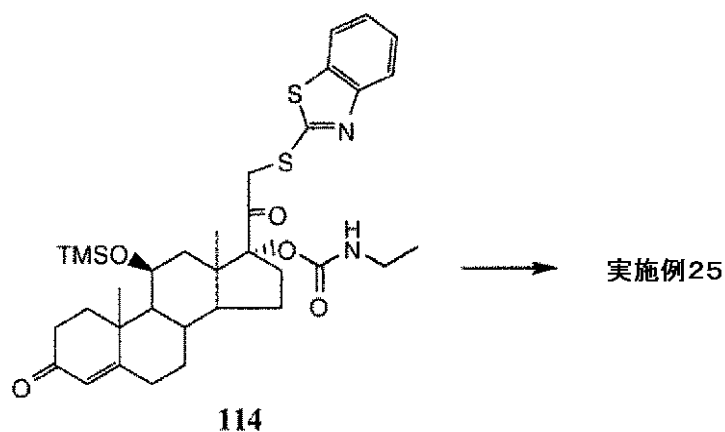
40

【1017】

工程 4

【1018】

【化 2 5 2】



10

化合物 114 (0.500 g、0.763 mmol) をそれぞれメタノールとクロロホルムと 6 N の HCl との 10 mL : 2 mL : 1 mL 混合物に溶解させ、室温で 3 時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、実施例 25 の表題の化合物 (132 g) を得た。MH<sup>+</sup> 583

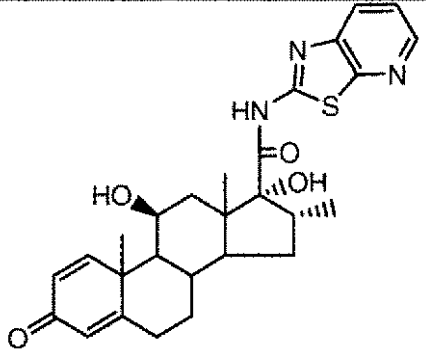
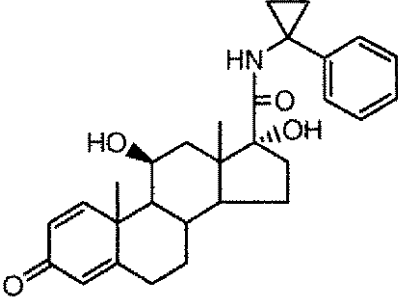
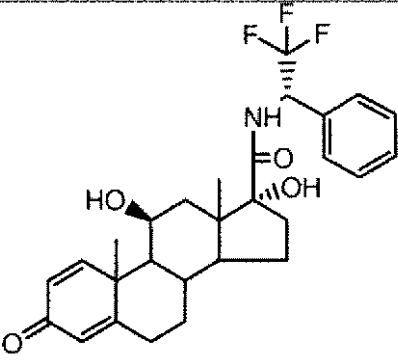
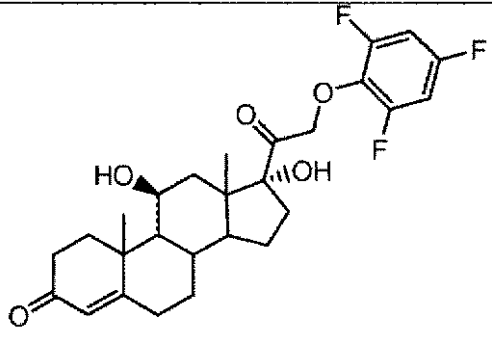
20

表 1 に示される化合物は、本明細書に記載されている手順 (またはそれらと同様の手順) を使用して合成された本発明の化合物の非限定的な例である。

【1019】

【表 1 - 1】

表1:

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 494 |
|    | 462 |
|  | 504 |
|  | 493 |

10

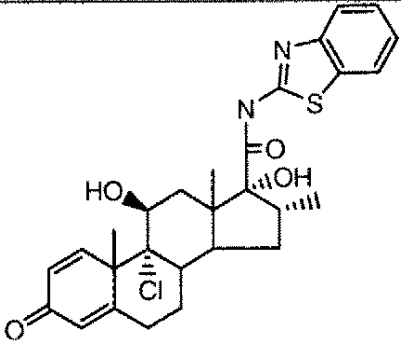
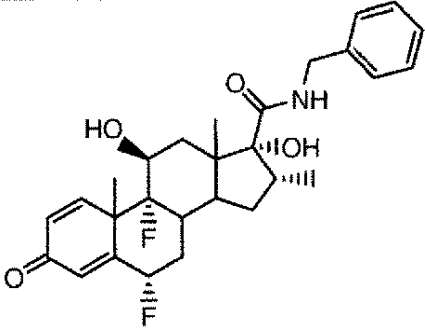
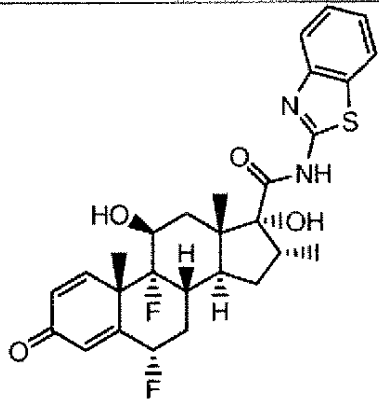
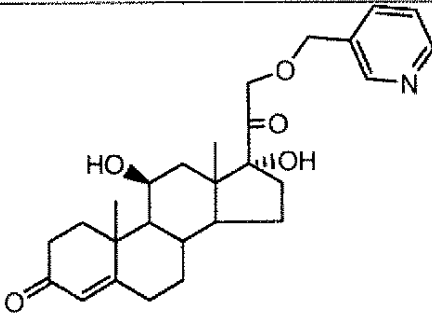
20

30

40

【1020】

【表 1 - 2】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 527 |
|    | 486 |
|   | 529 |
|  | 454 |

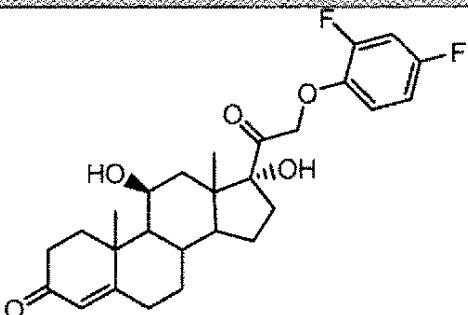
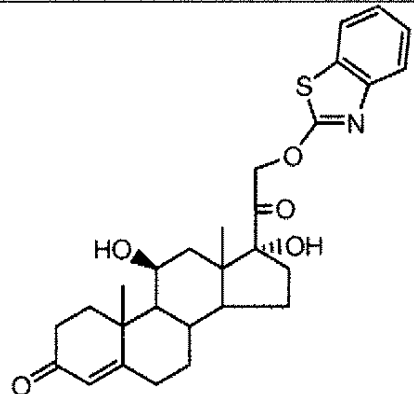
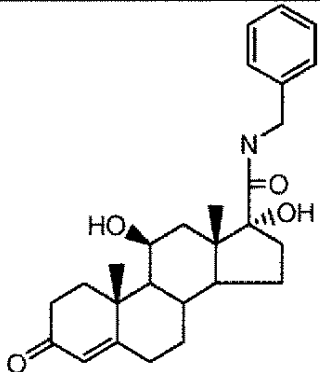
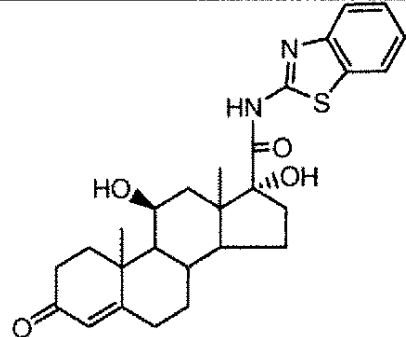
10

20

30

40

【表 1 - 3】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 475 |
|   | 496 |
|  | 438 |
|  | 481 |

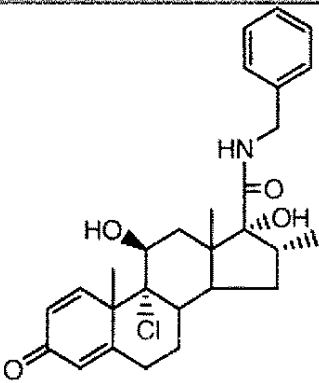
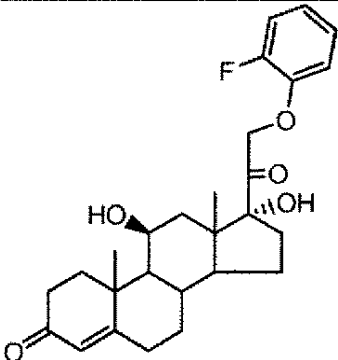
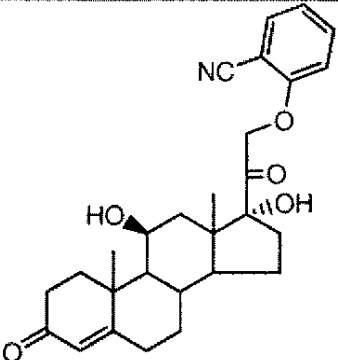
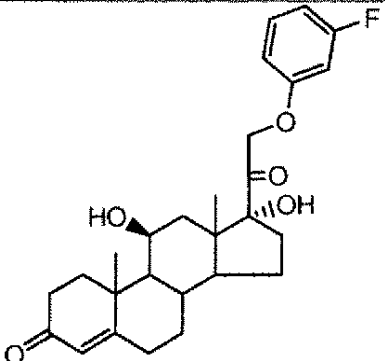
10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 484 |
|   | 457 |
|  | 464 |
|  | 457 |

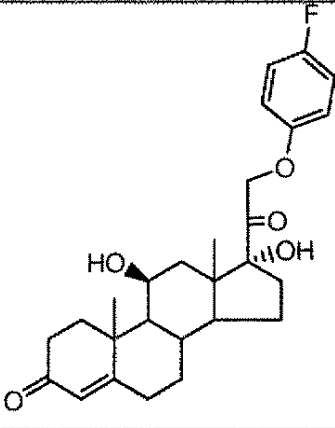
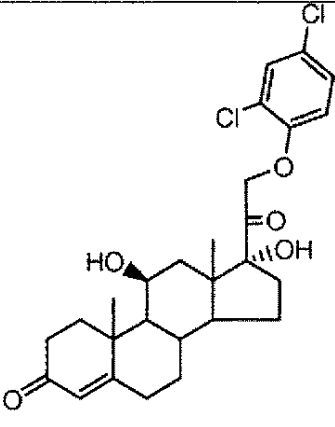
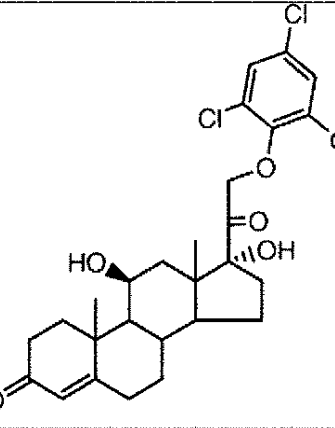
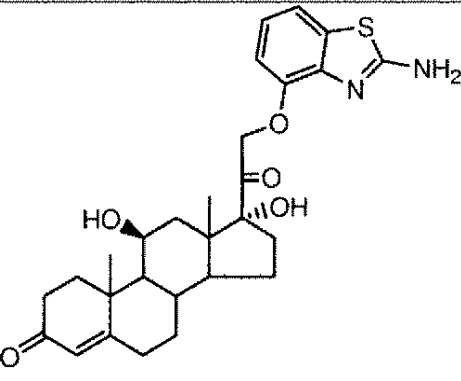
10

20

30

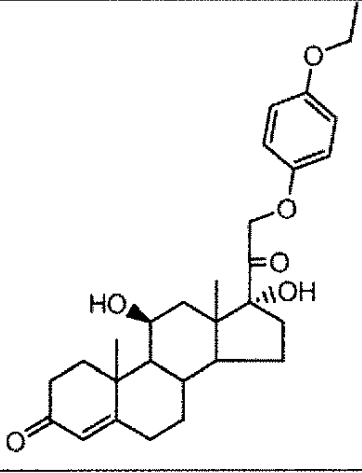
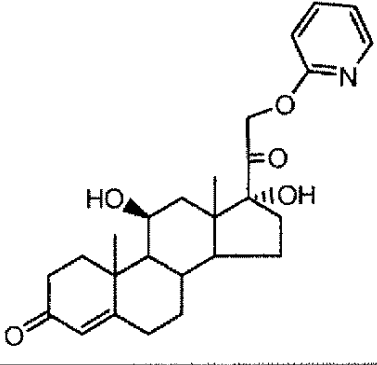
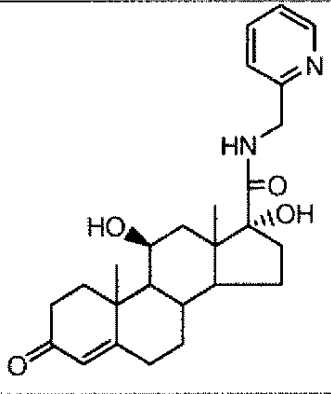
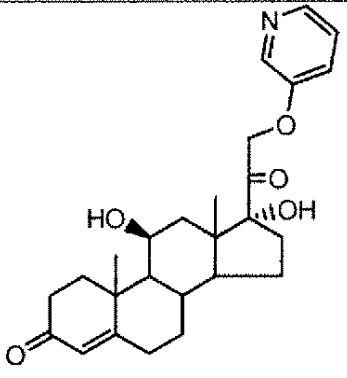
40

【表 1 - 5】

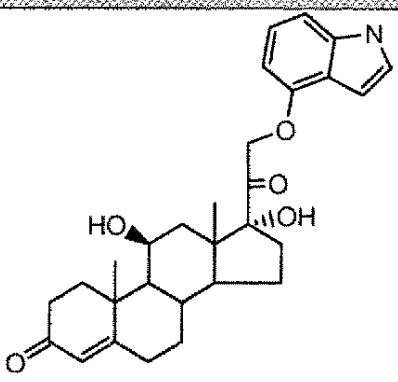
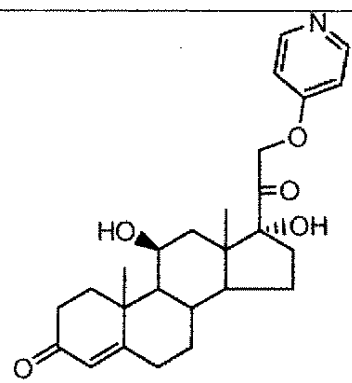
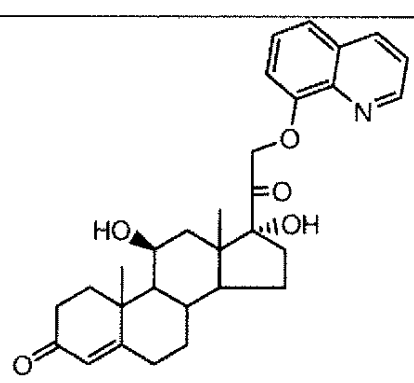
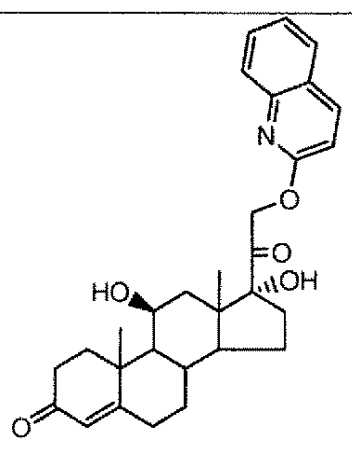
| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 457 |
|   | 507 |
|  | 541 |
|  | 511 |



【表 1 - 6】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 483 |
|   | 440 |
|  | 439 |
|  | 440 |

【表 1 - 7】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 478 |
|   | 440 |
|  | 490 |
|  | 490 |

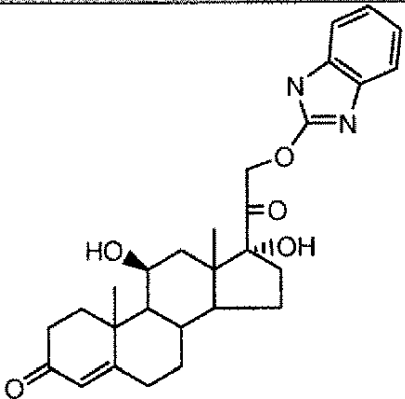
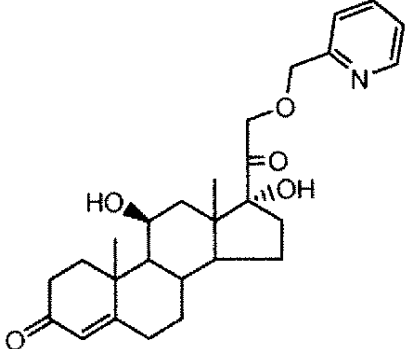
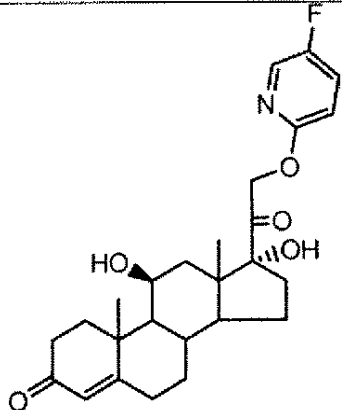
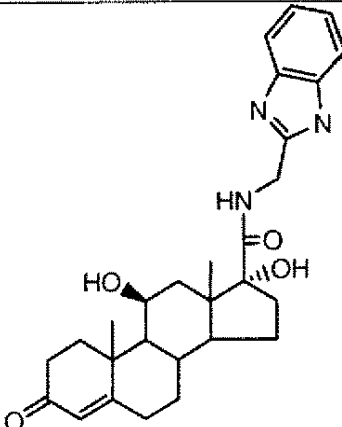
10

20

30

40

【表 1 - 8】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 479 |
|   | 454 |
|  | 458 |
|  | 478 |

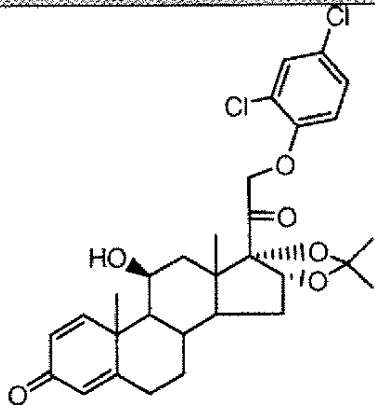
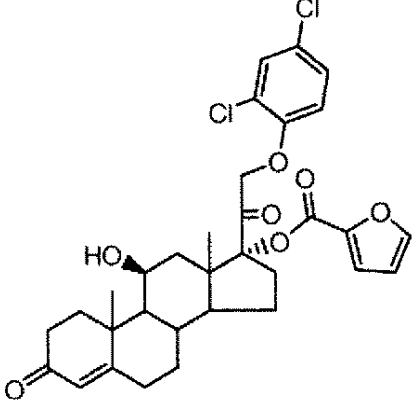
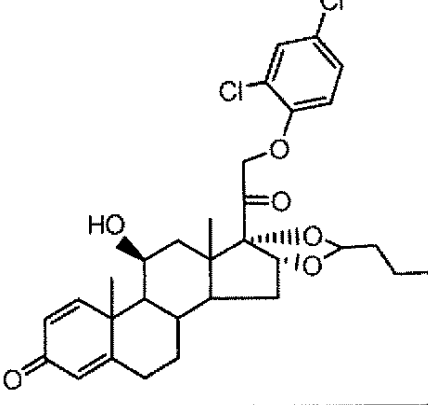
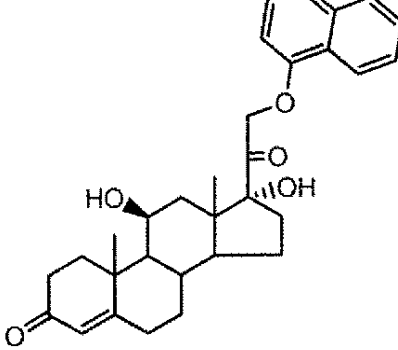
10

20

30

40

【表 1 - 9】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 561 |
|   | 601 |
|  | 575 |
|  | 489 |

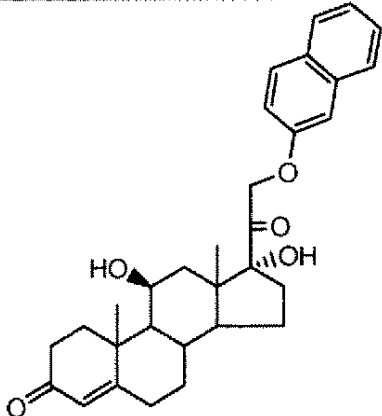
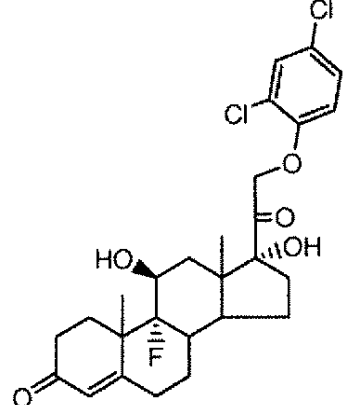
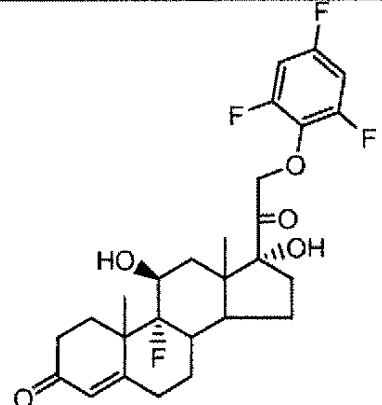
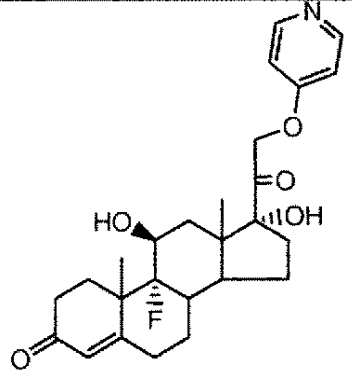
10

20

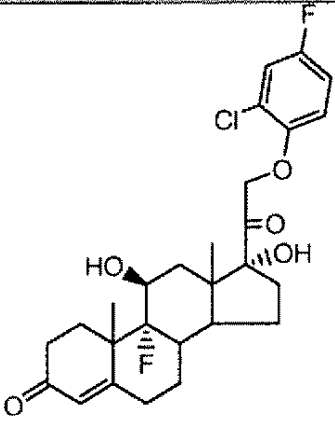
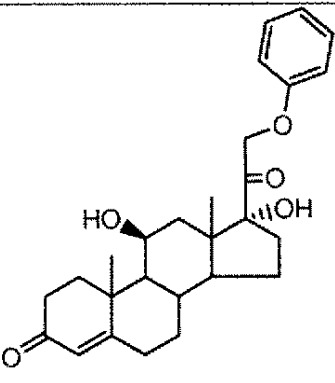
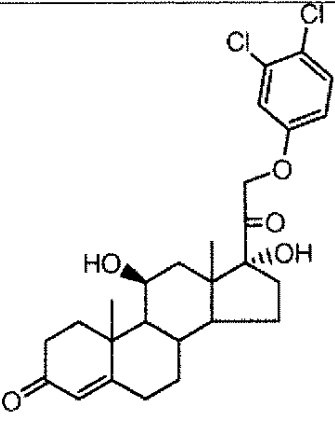
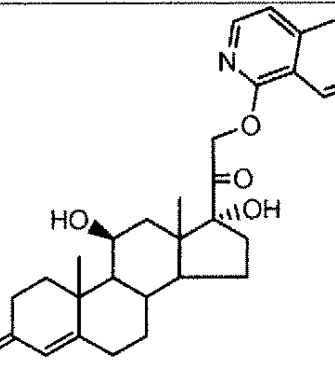
30

40

【表 1 - 1 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 489 |
|   | 525 |
|  | 511 |
|  | 458 |

【表 1 - 1 1】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 509 |
|   | 439 |
|  | 507 |
|  | 490 |

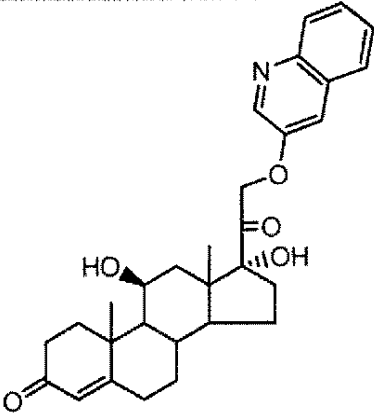
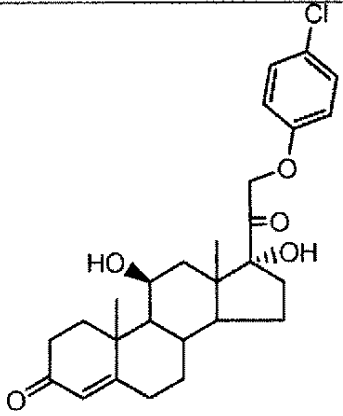
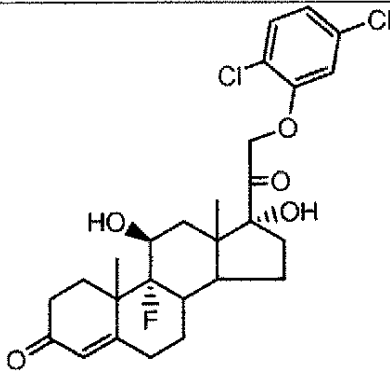
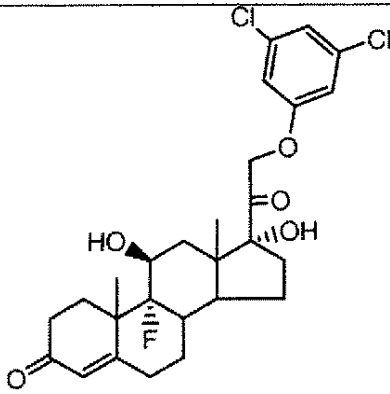
10

20

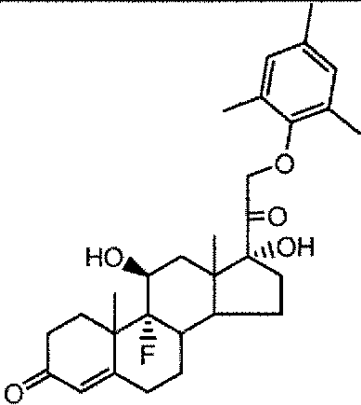
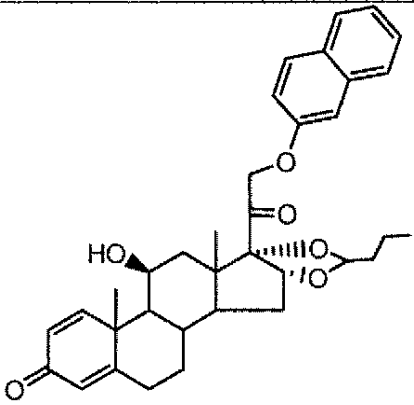
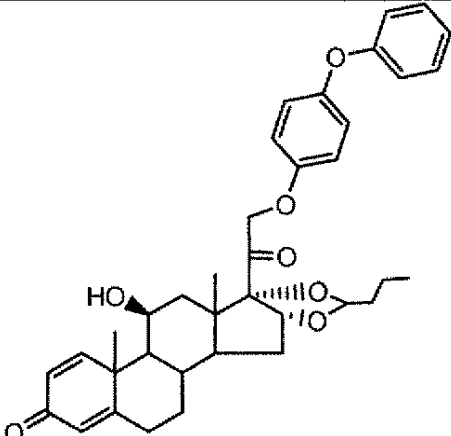
30

40

【表 1 - 1 2】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 490 |
|   | 473 |
|  | 525 |
|  | 525 |

【表 1 - 1 3】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 499 |
|   | 557 |
|  | 599 |

10

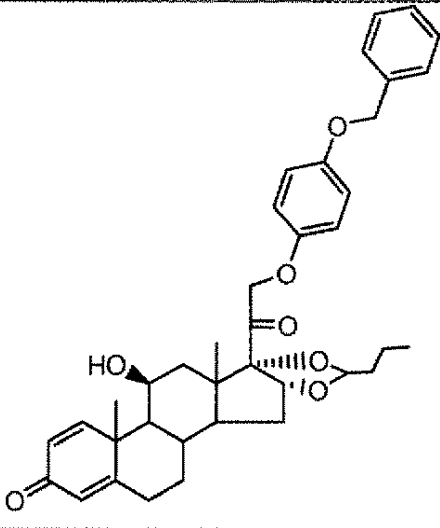
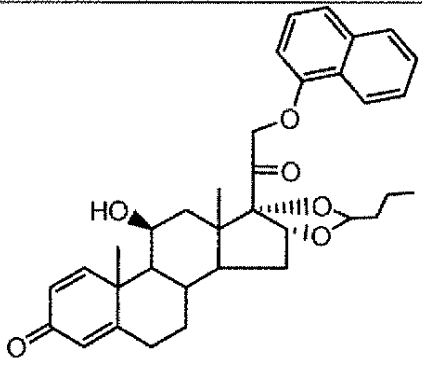
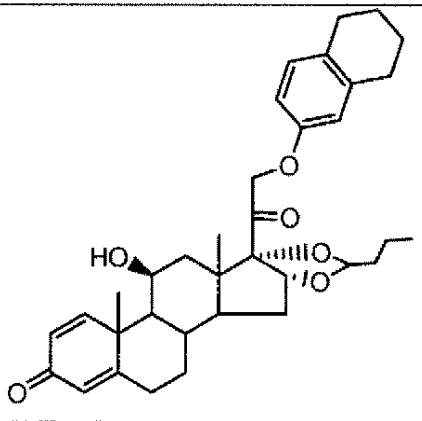
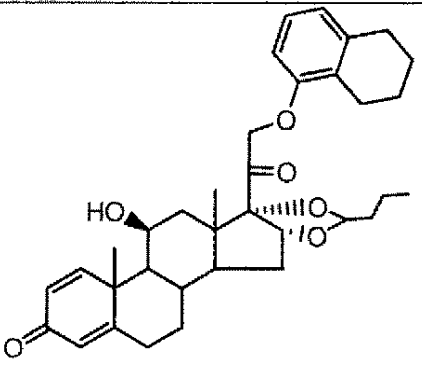
20

30

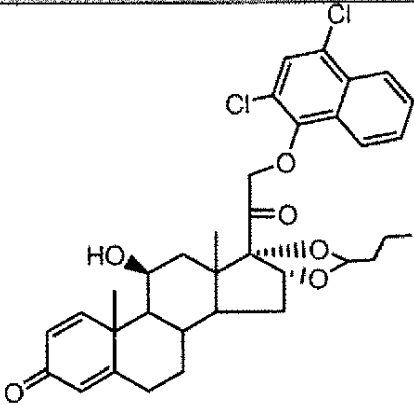
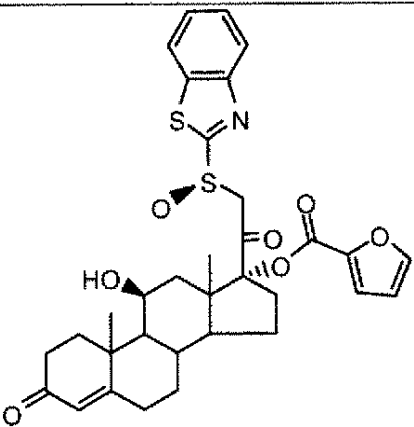
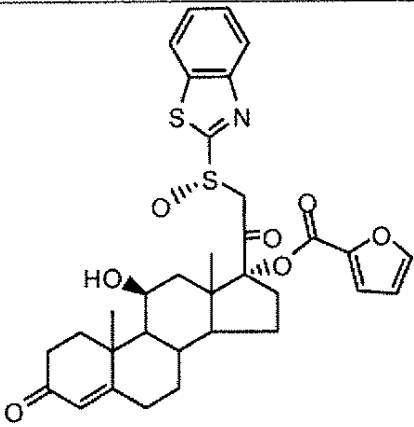
40



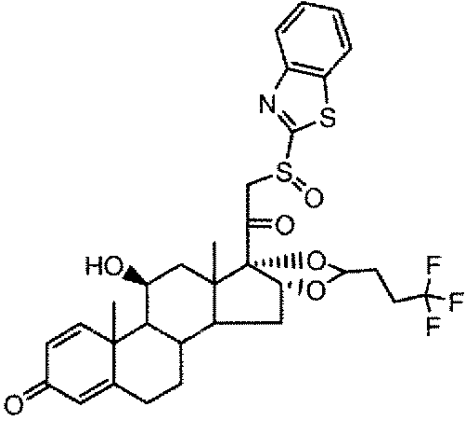
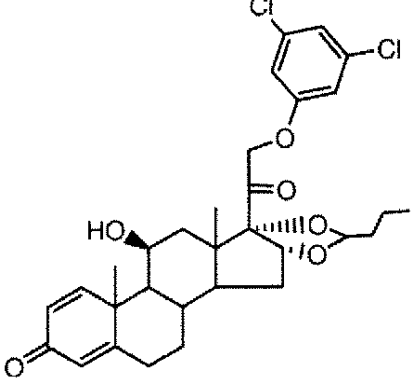
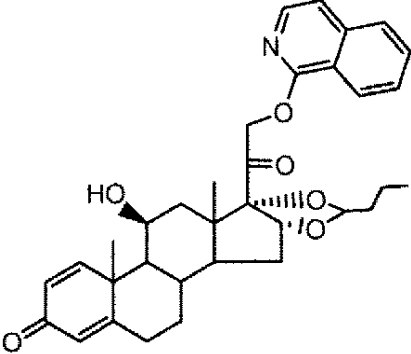
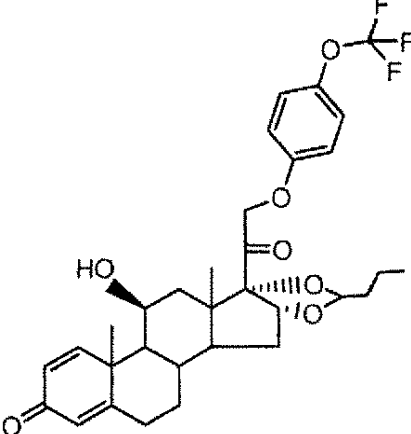
【表 1 - 1 4】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 613 |
|   | 557 |
|  | 561 |
|  | 561 |

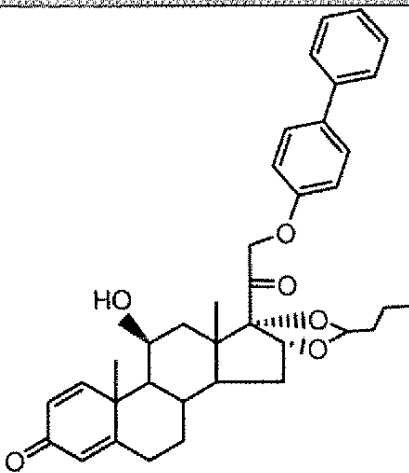
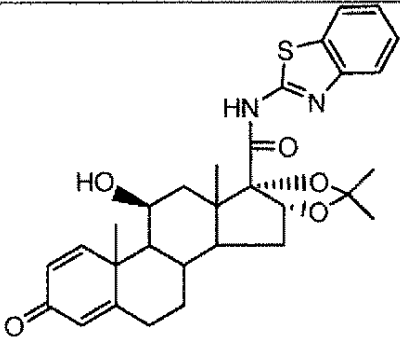
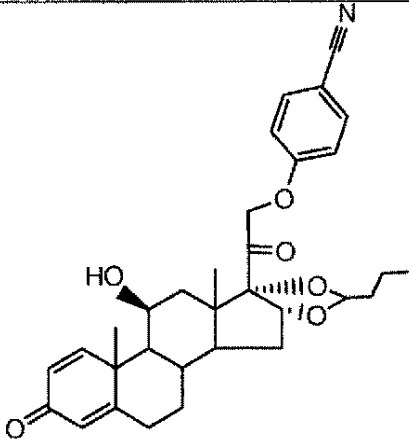
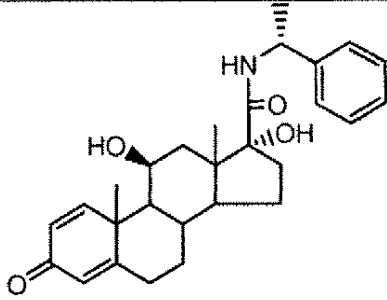
【表 1 - 1 5】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 625 |
|   | 622 |
|  | 622 |

【表 1 - 1 6】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a trifluoromethyl ether group at C17. At C20, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfonamide group, and a thiazole ring.</p> | 650 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an ethyl ether group at C17. At C20, there is a side chain consisting of a carbonyl group and a 2,4-dichlorophenyl ether group.</p>              | 575 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an ethyl ether group at C17. At C20, there is a side chain consisting of a carbonyl group and a quinoline ring system.</p>                      | 558 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an ethyl ether group at C17. At C20, there is a side chain consisting of a carbonyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl ether group.</p>     | 591 |

【表 1 - 1 7】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 583 |
|   | 535 |
|  | 532 |
|  | 450 |

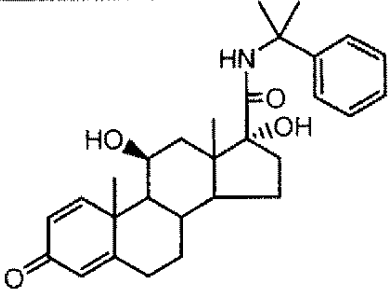
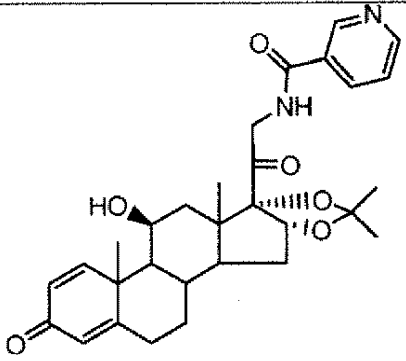
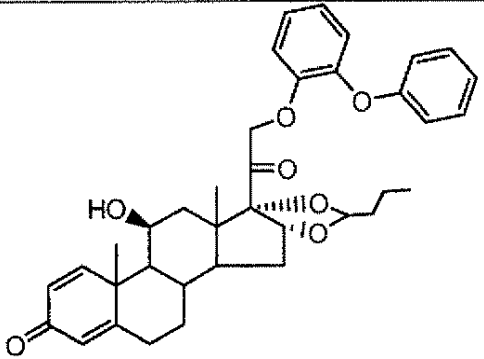
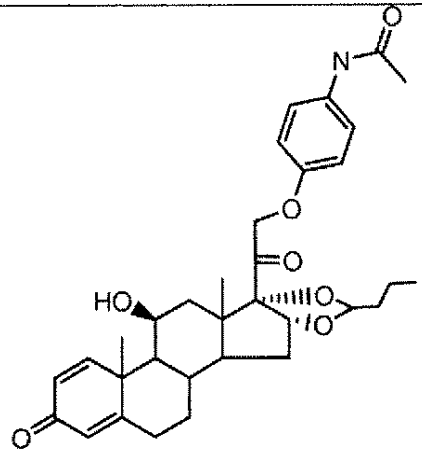
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 464 |
|    | 521 |
|   | 599 |
|  | 564 |

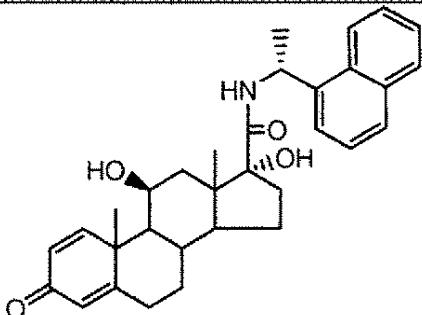
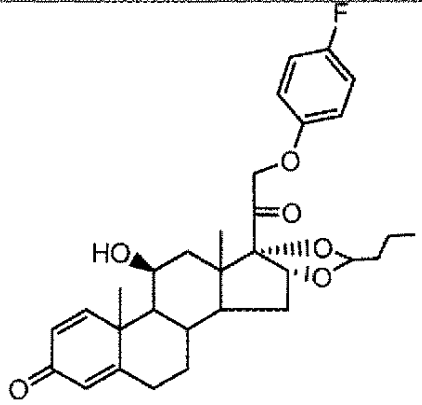
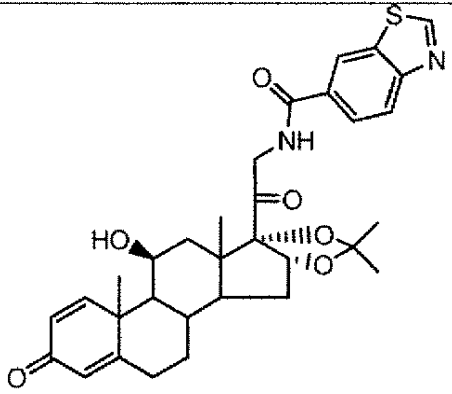
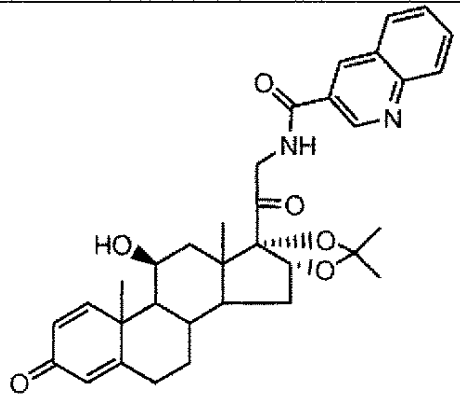
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 500 |
|   | 525 |
|  | 577 |
|  | 571 |

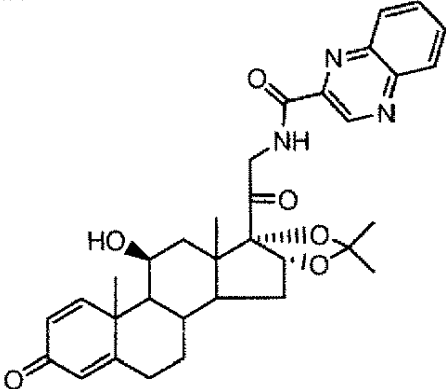
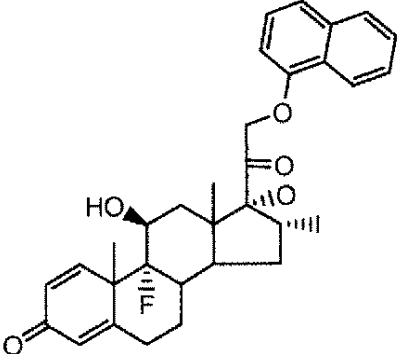
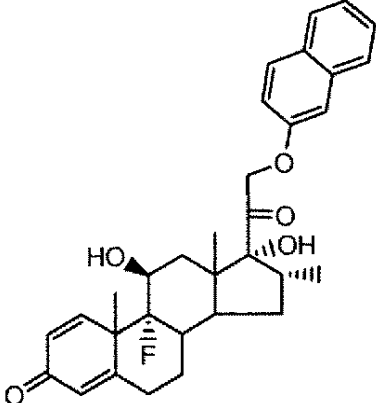
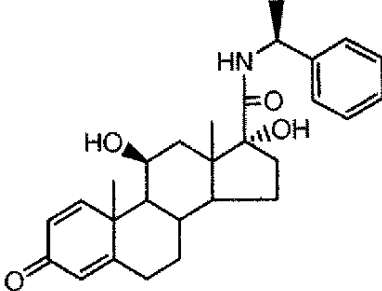
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 572 |
|   | 519 |
|  | 519 |
|  | 450 |

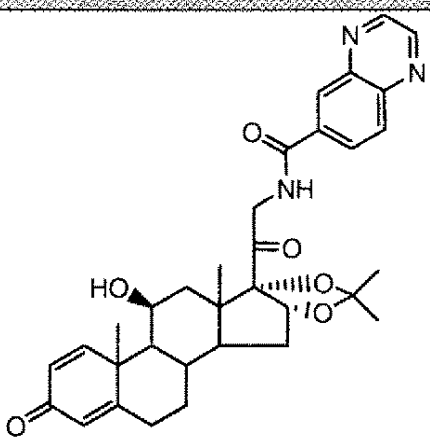
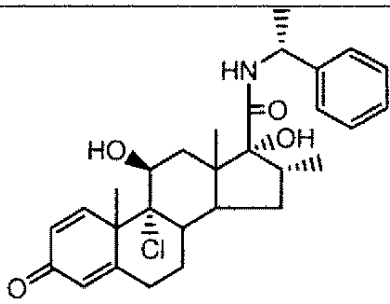
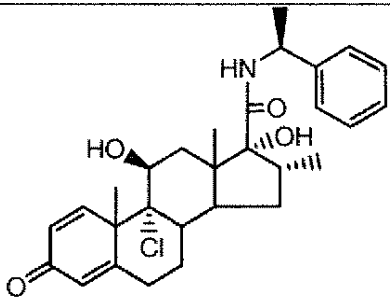
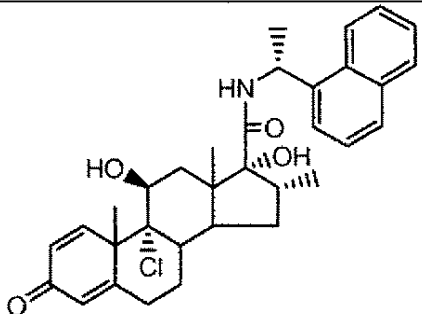
10

20

30

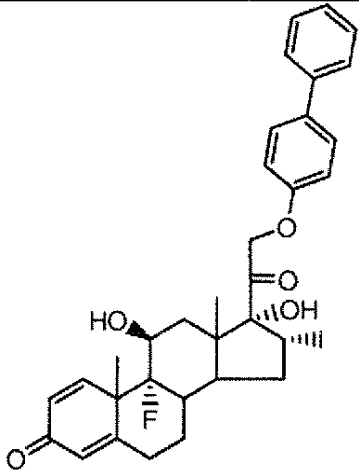
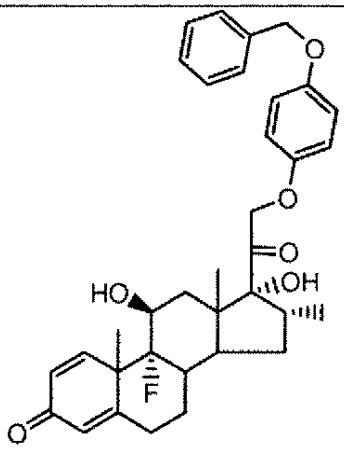
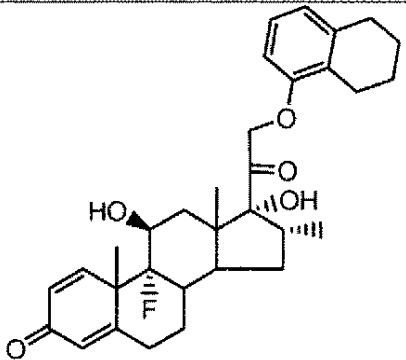
40

【表 1 - 2 1】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a tert-butyl ether group at C13. A side chain at C17 consists of a methylene group, an amide linkage to a pyridine ring, and a pyridine ring with a nitrogen at the 2-position.</p> | 572 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a chlorine atom at C15. A side chain at C17 consists of a methylene group, an amide linkage to a phenyl group, and a hydroxyl group at C13.</p>                                    | 498 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a chlorine atom at C15. A side chain at C17 consists of a methylene group, an amide linkage to a phenyl group, and a hydroxyl group at C13.</p>                                   | 498 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a chlorine atom at C15. A side chain at C17 consists of a methylene group, an amide linkage to a naphthalene ring, and a hydroxyl group at C13.</p>                               | 548 |



【表 1 - 2 2】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 545 |
|   | 575 |
|  | 523 |

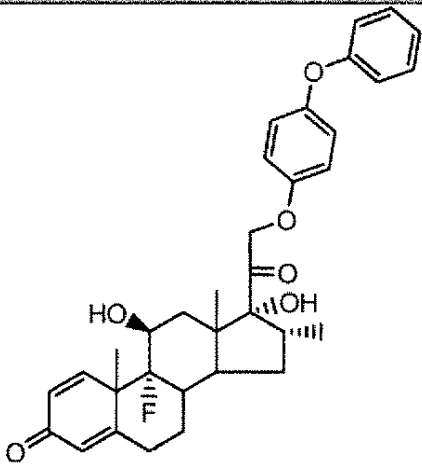
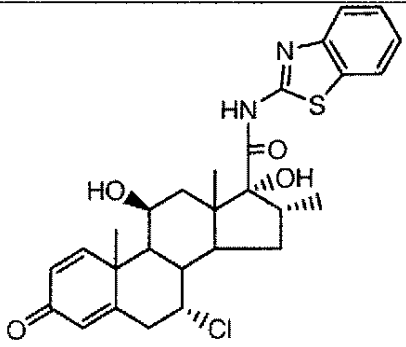
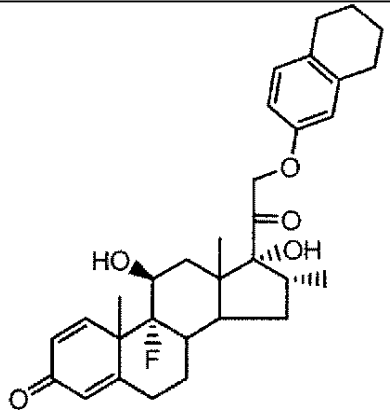
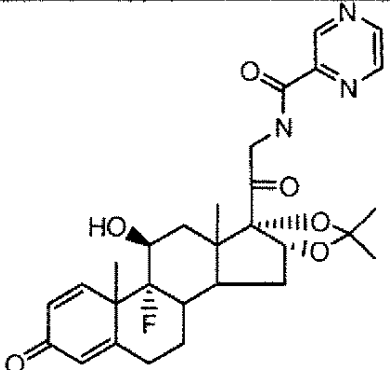
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 561 |
|   | 527 |
|  | 523 |
|  | 540 |

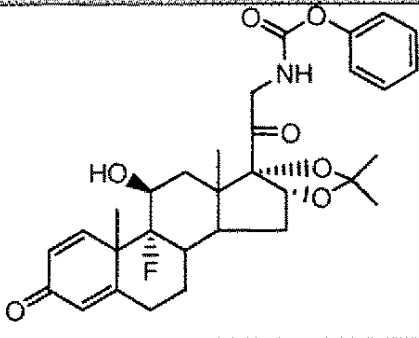
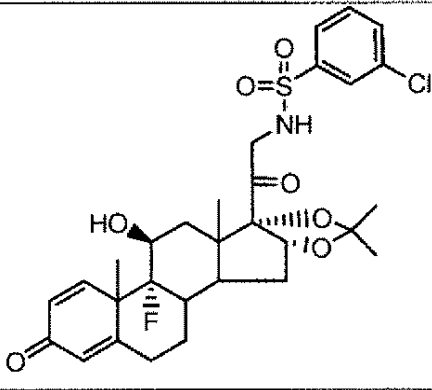
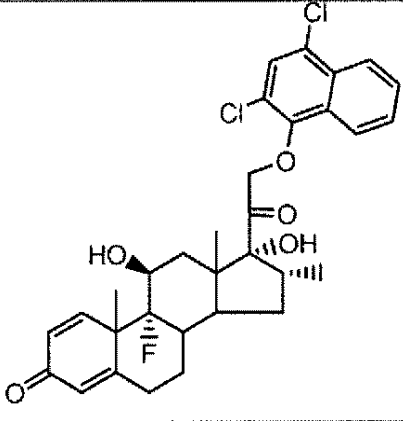
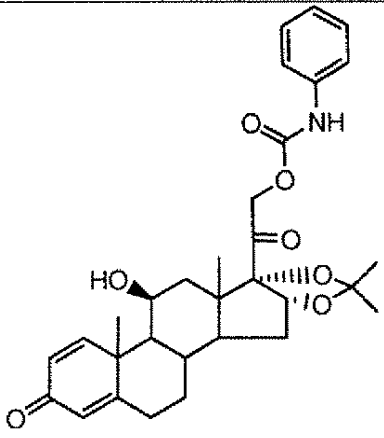
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 554 |
|   | 608 |
|  | 587 |
|  | 536 |

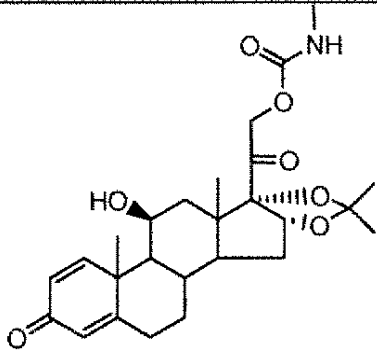
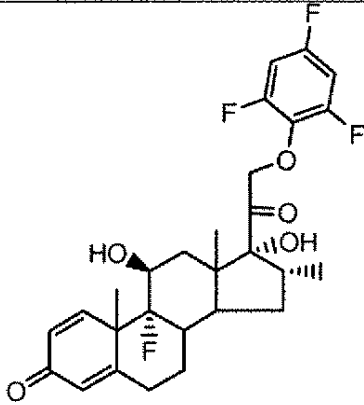
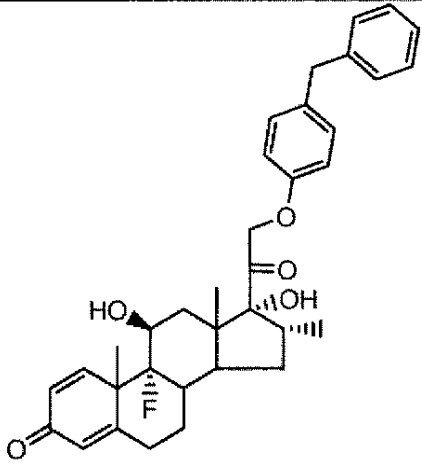
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 474 |
|   | 523 |
|  | 559 |

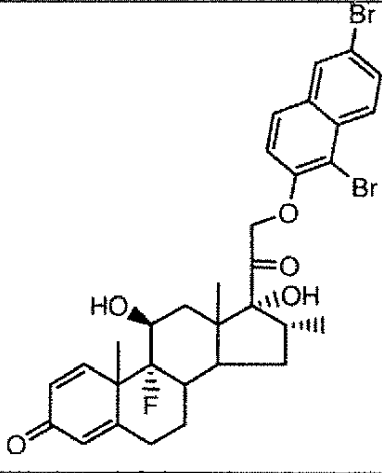
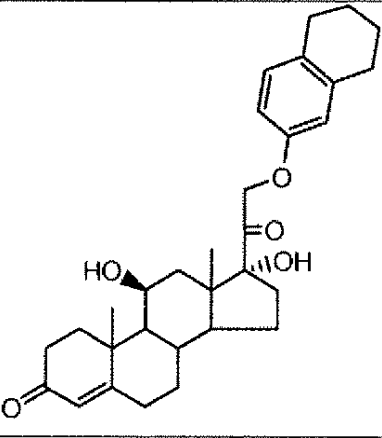
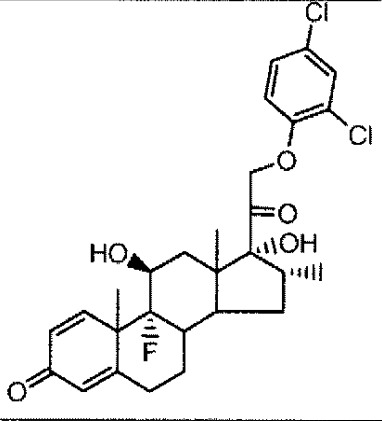
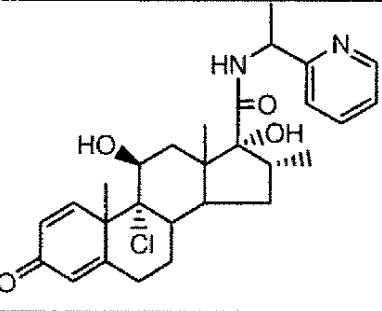
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 675 |
|   | 493 |
|  | 537 |
|  | 499 |

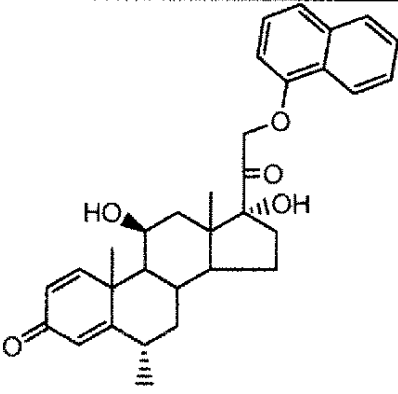
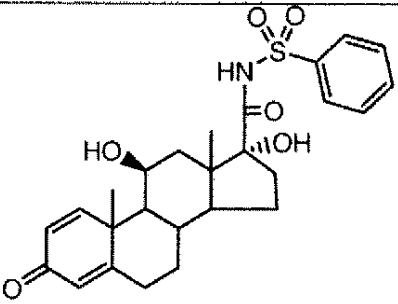
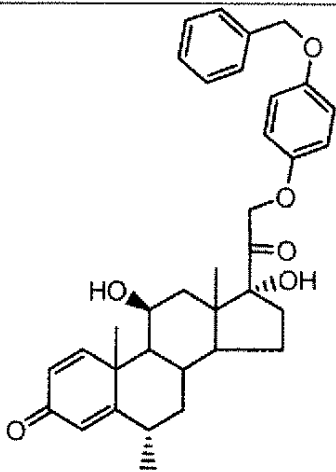
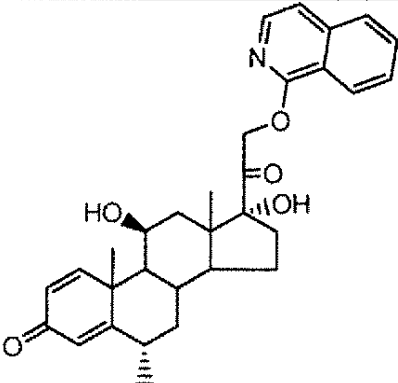
10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 501 |
|    | 486 |
|  | 557 |
|  | 502 |

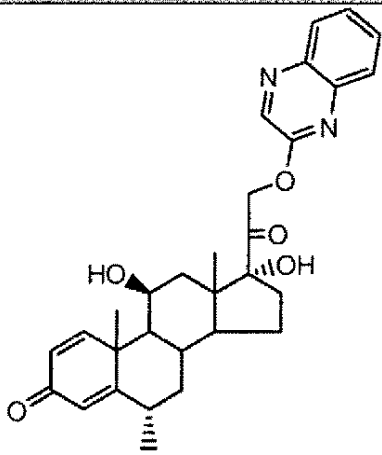
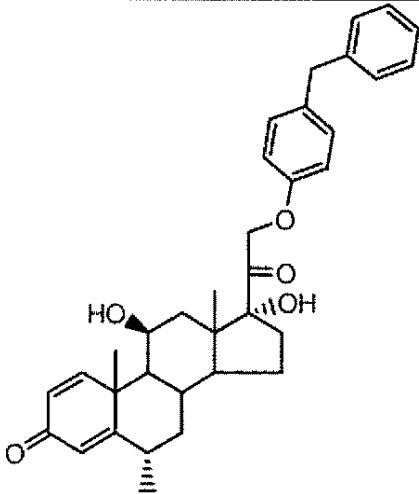
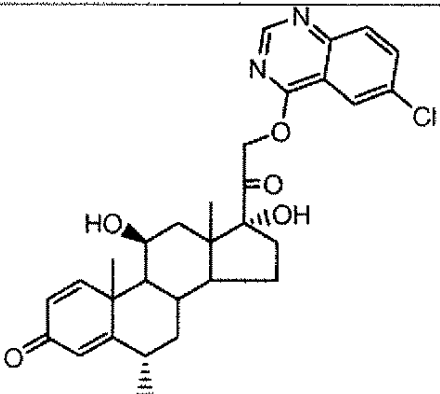
10

20

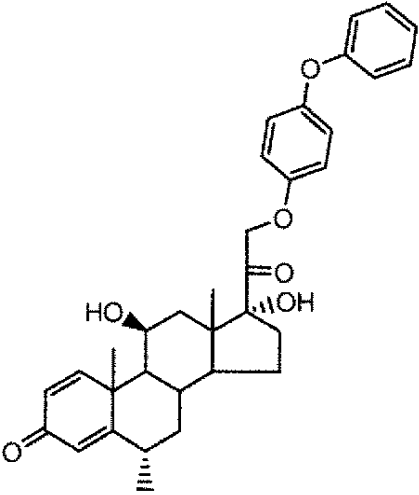
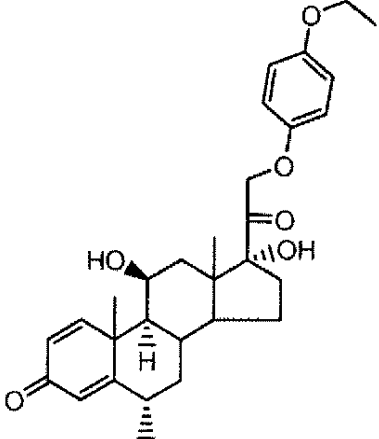
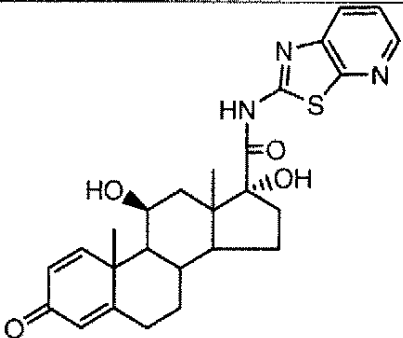
30

40

【表 1 - 2 8】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 503 |
|   | 541 |
|  | 537 |

【表 1 - 2 9】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 543 |
|   | 495 |
|  | 480 |

10

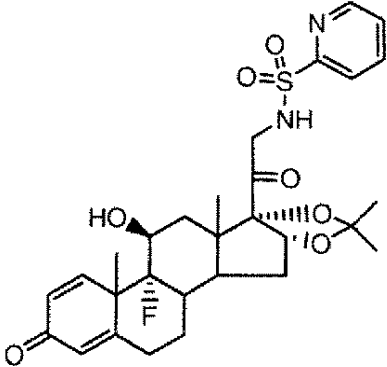
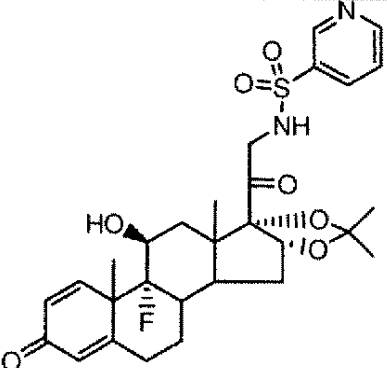
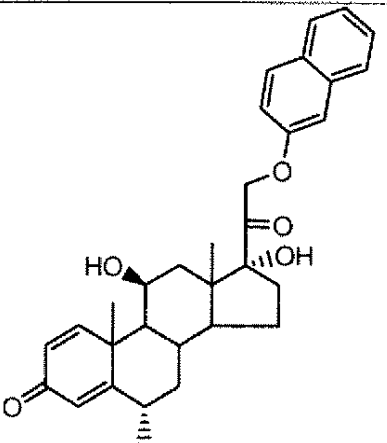
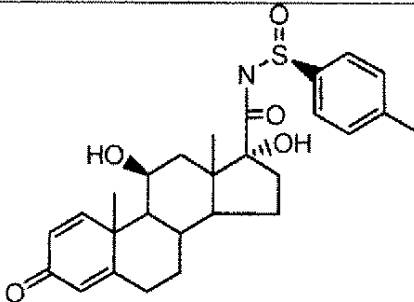
20

30

40



【表 1 - 3 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 575 |
|   | 575 |
|  | 501 |
|  | 484 |

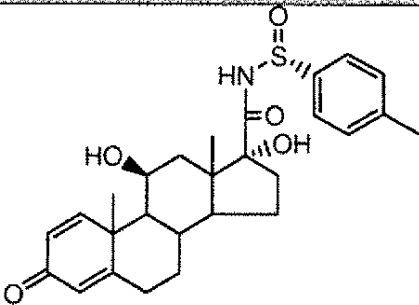
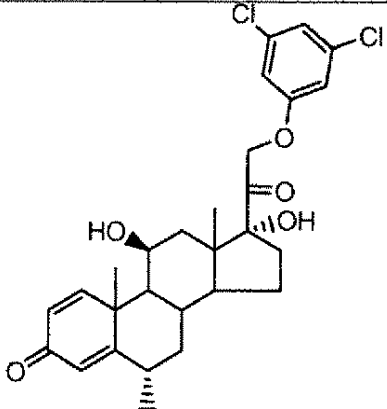
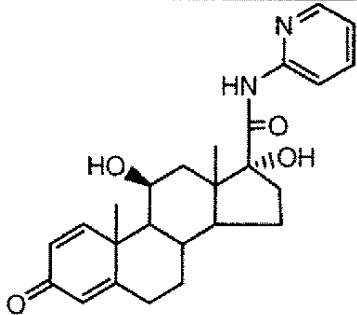
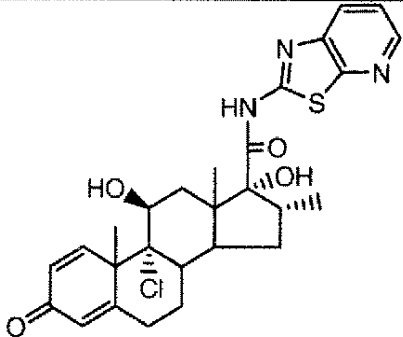
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 484 |
|   | 519 |
|  | 426 |
|  | 528 |

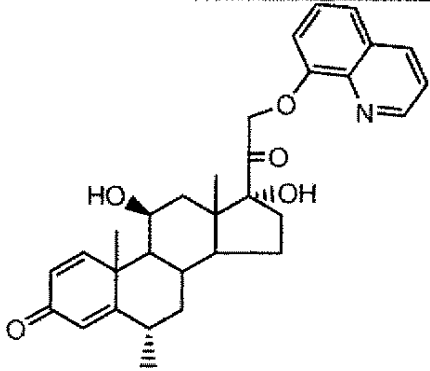
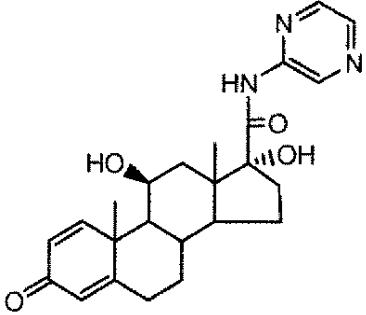
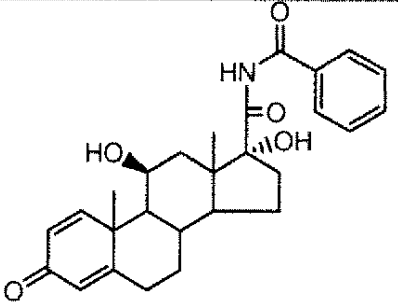
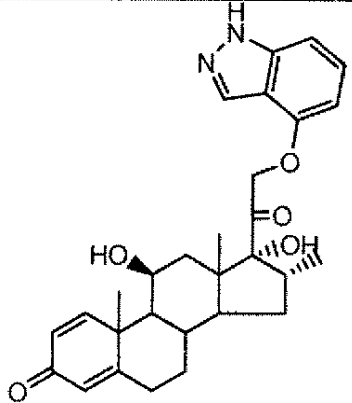
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 502 |
|    | 424 |
|  | 450 |
|  | 491 |

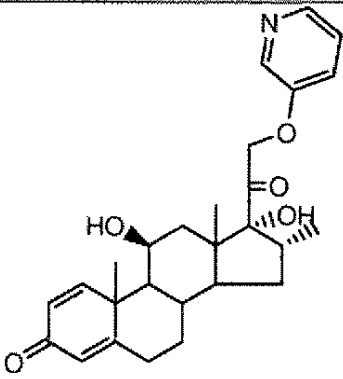
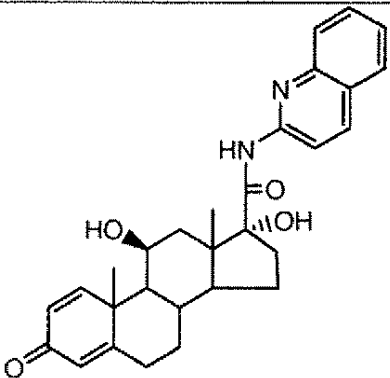
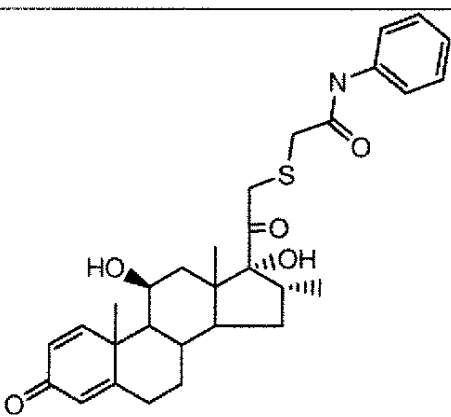
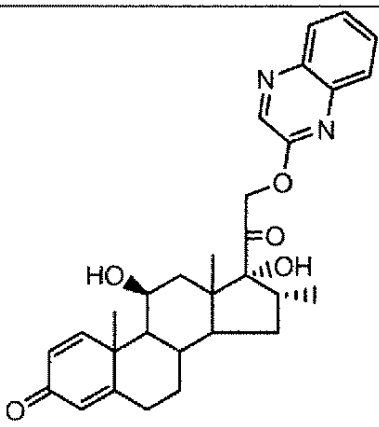
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 452 |
|   | 473 |
|  | 524 |
|  | 503 |

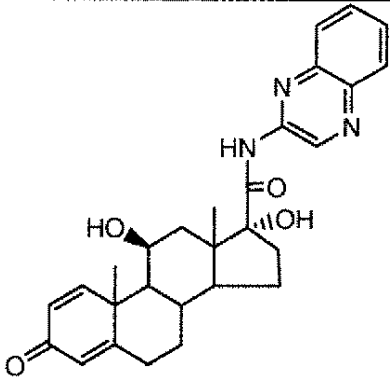
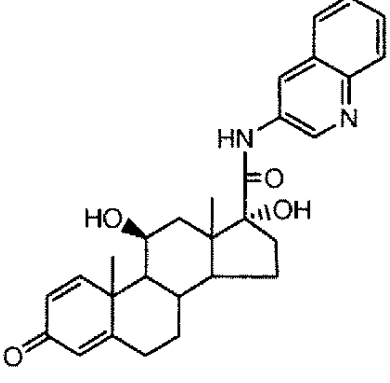
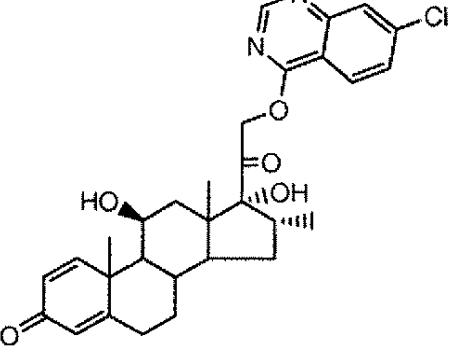
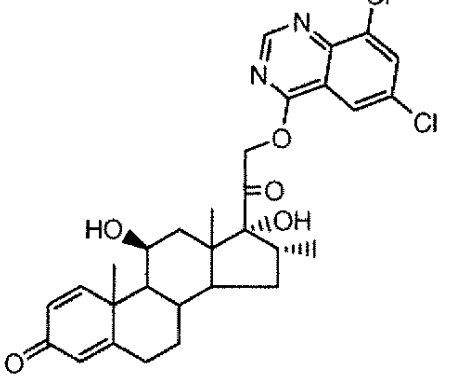
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 474 |
|   | 473 |
|  | 537 |
|  | 571 |

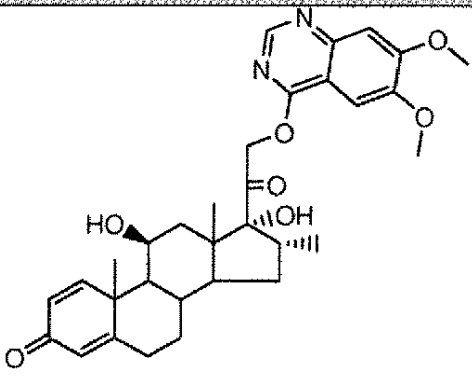
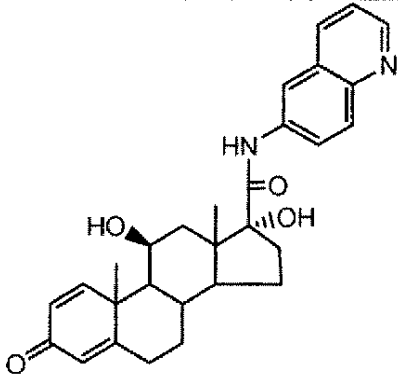
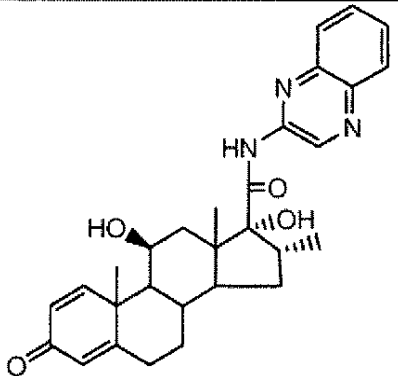
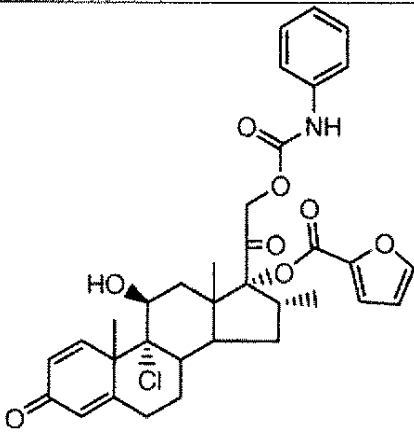
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 563 |
|   | 473 |
|  | 488 |
|  | 622 |

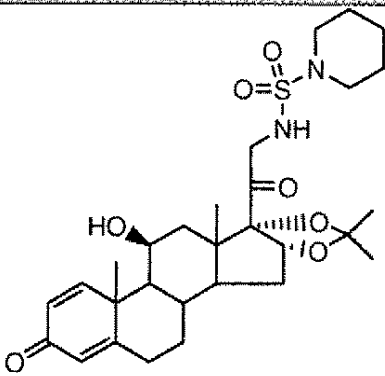
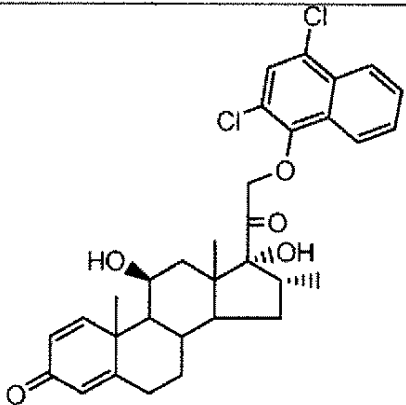
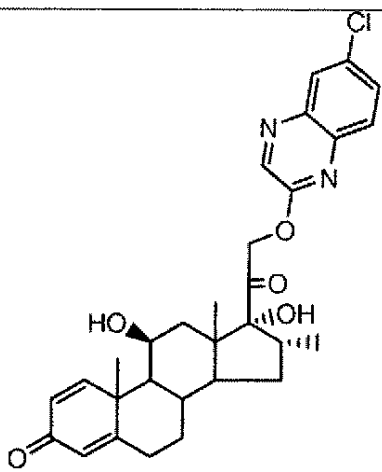
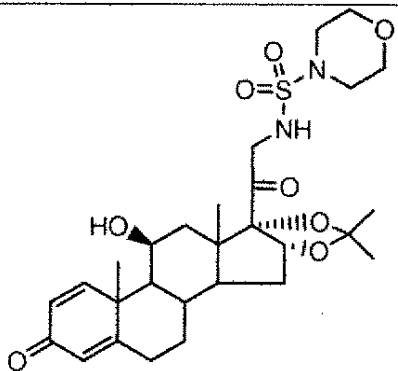
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 563 |
|   | 569 |
|  | 537 |
|  | 565 |

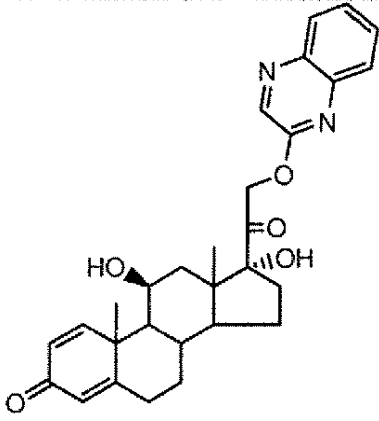
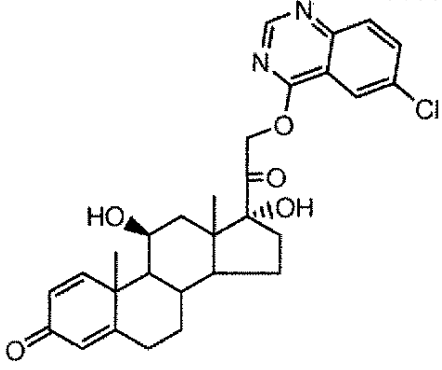
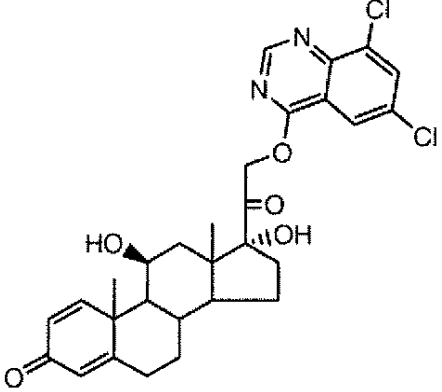
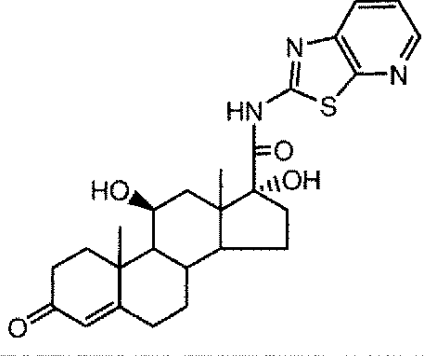
10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 489 |
|   | 523 |
|  | 557 |
|  | 482 |

10

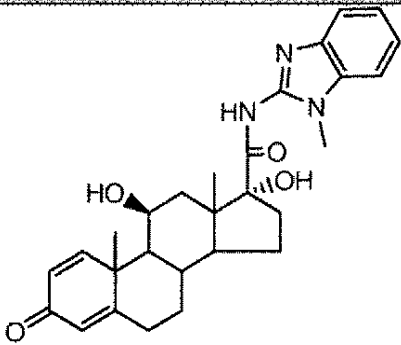
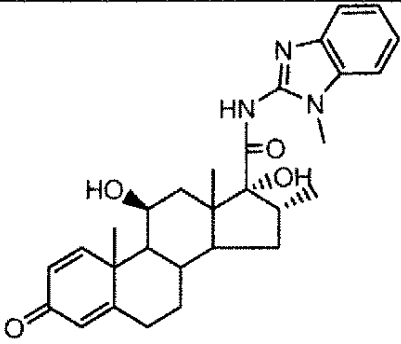
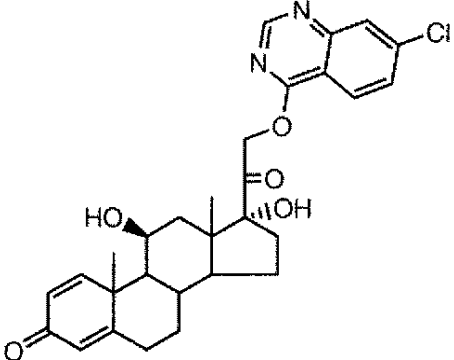
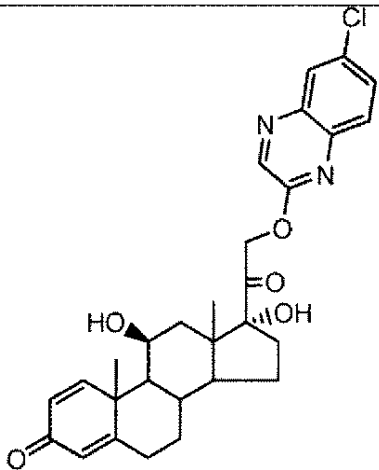
20

30

40



【表 1 - 3 8】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 476 |
|    | 490 |
|  | 523 |
|  | 523 |

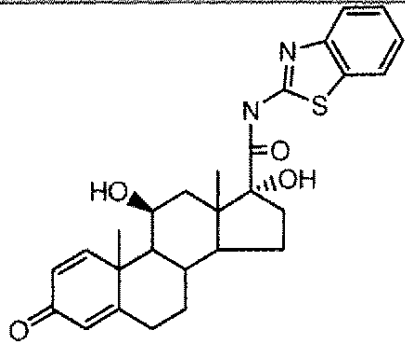
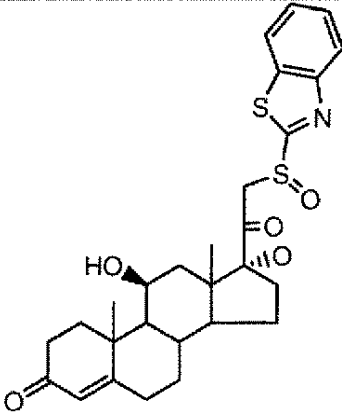
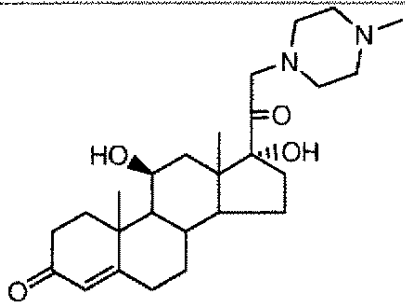
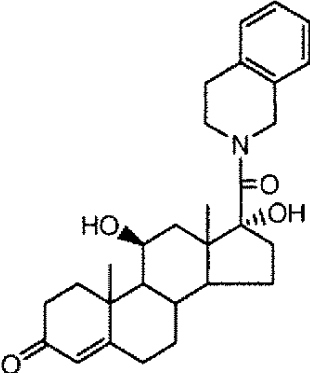
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 479 |
|   | 528 |
|  | 445 |
|  | 464 |

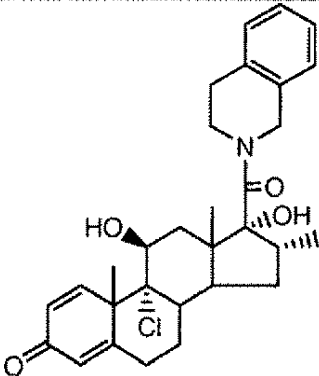
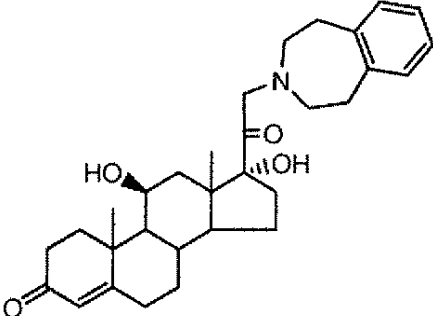
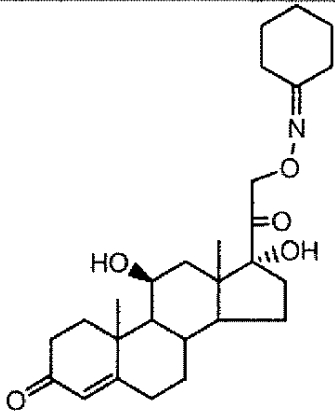
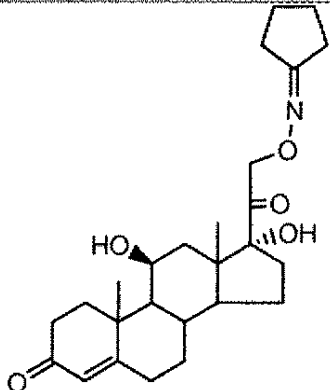
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 510 |
|   | 492 |
|  | 458 |
|  | 444 |

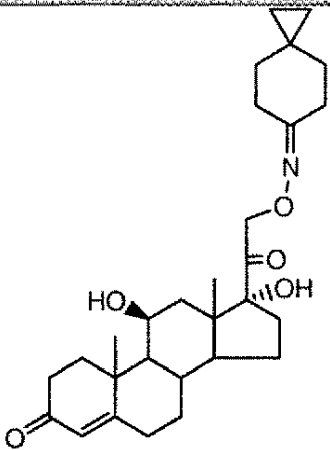
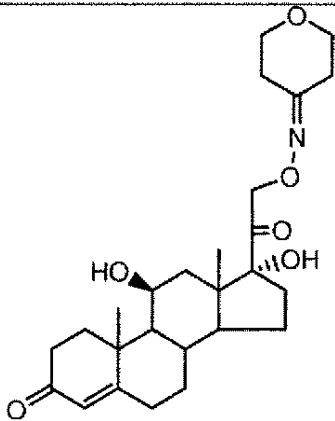
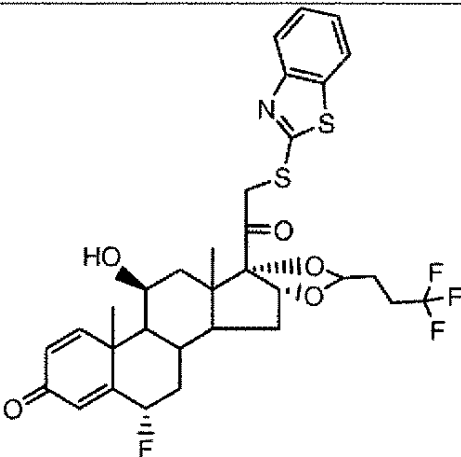
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 484 |
|   | 460 |
|  | 652 |

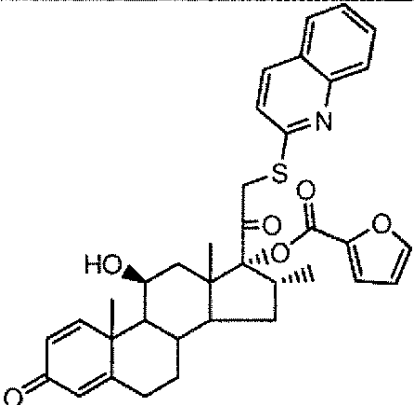
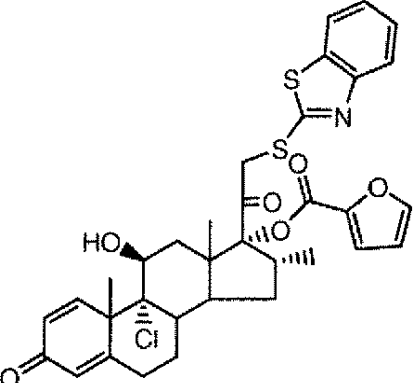
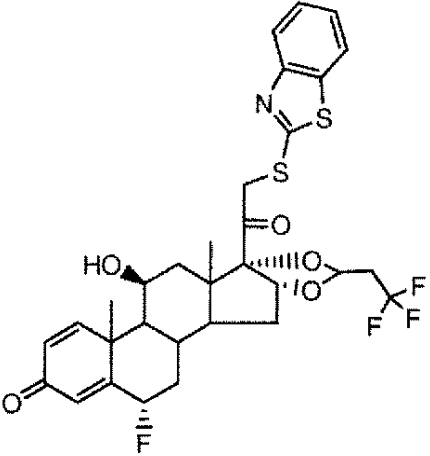
10

20

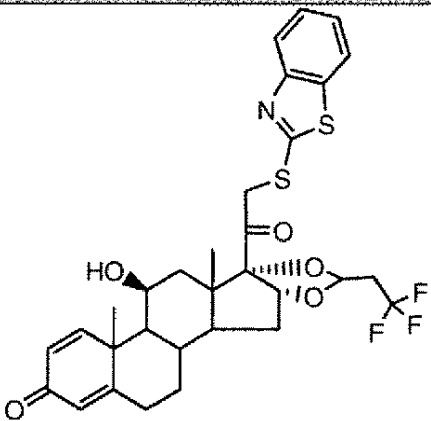
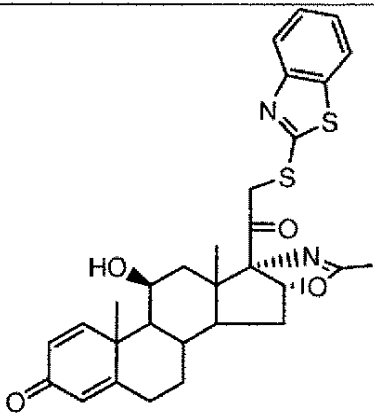
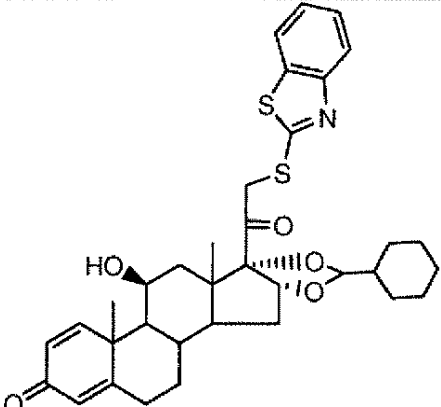
30

40

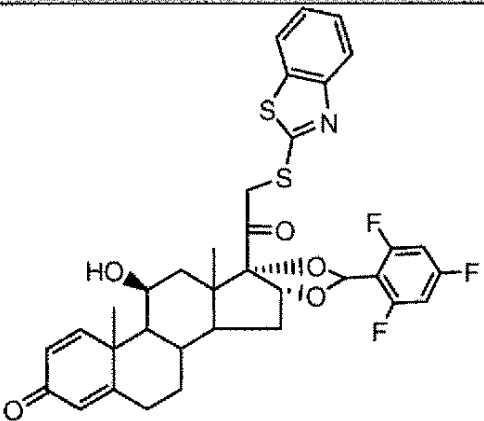
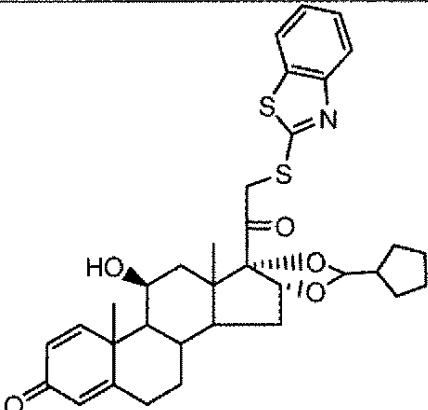
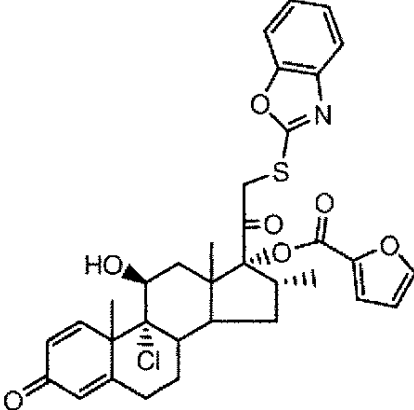
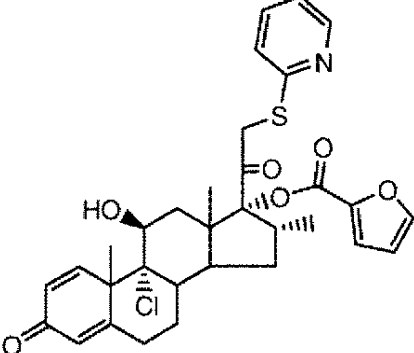
【表 1 - 4 2】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | M+H |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a pyridine ring attached to the D-ring via a thioether linkage. The pyridine ring is substituted with a furan ring at the 2-position. The steroid has a hydroxyl group at C-3 and a ketone at C-6.                                     | 612 |
| <br>A steroid molecule similar to the first one, but with a chlorine atom at C-14. The pyridine ring is attached to the D-ring via a thioether linkage, and the furan ring is at the 2-position. The steroid has a hydroxyl group at C-3 and a ketone at C-6.     | 652 |
| <br>A steroid molecule with a pyridine ring attached to the D-ring via a thioether linkage. The pyridine ring is substituted with a furan ring at the 2-position. The steroid has a hydroxyl group at C-3, a ketone at C-6, and a trifluoromethyl group at C-14. | 638 |

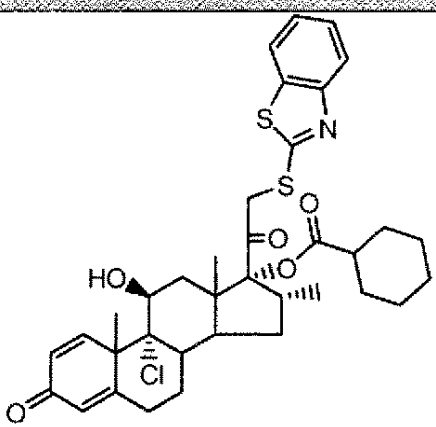
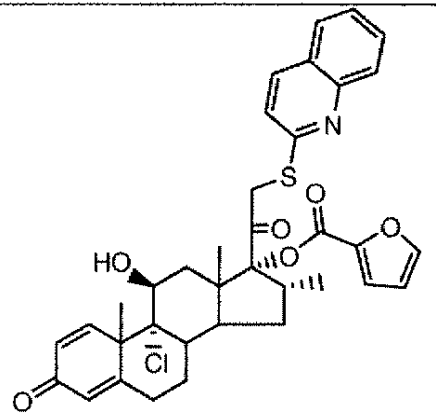
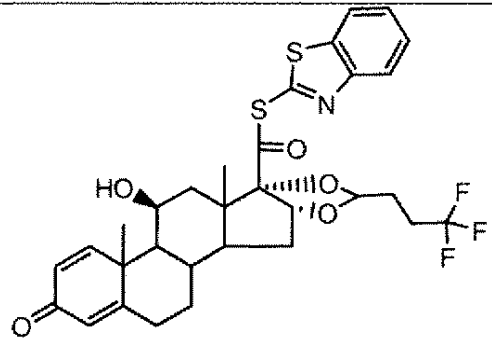
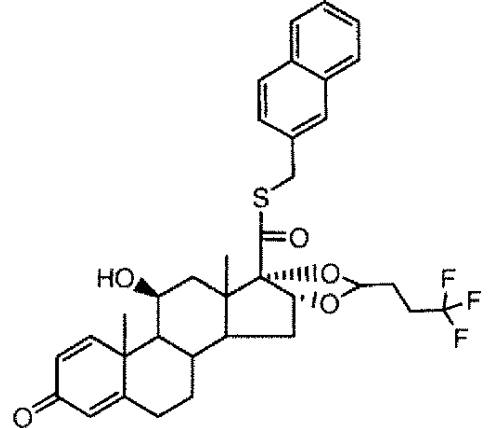
【表 1 - 4 3】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                   | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a thienothiazole group at C17. At C20, there is a trifluoromethyl ether group (-OCH2CF3).</p> | 620 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a thienothiazole group at C17. At C20, there is a methyl ether group (-OCH3).</p>            | 549 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a thienothiazole group at C17. At C20, there is a cyclohexyl ether group (-OC6H11).</p>     | 620 |

【表 1 - 4 4】

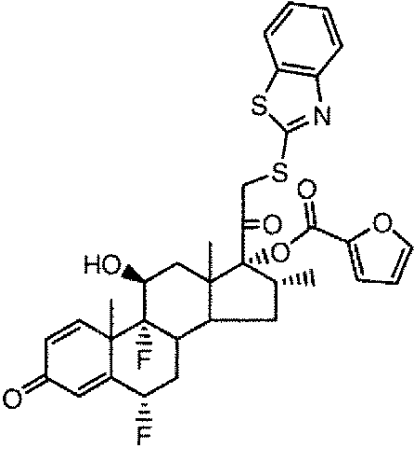
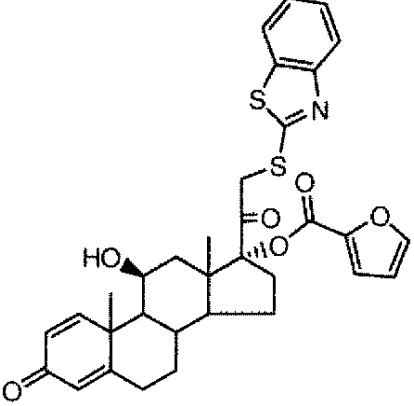
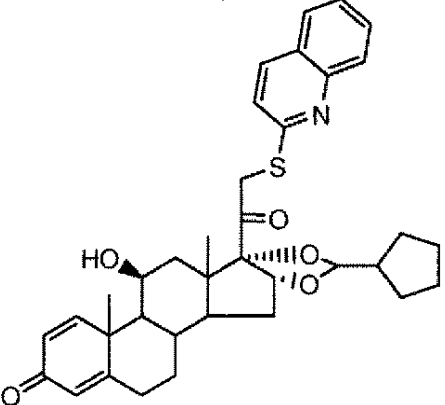
| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 668 |
|   | 606 |
|  | 636 |
|  | 596 |

【表 1 - 4 5】

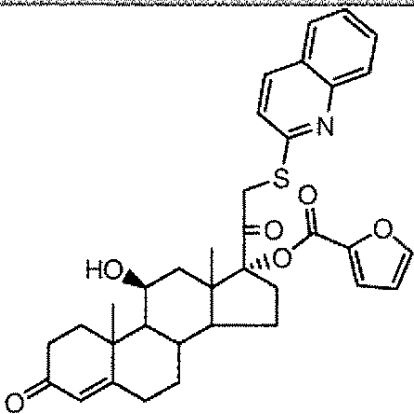
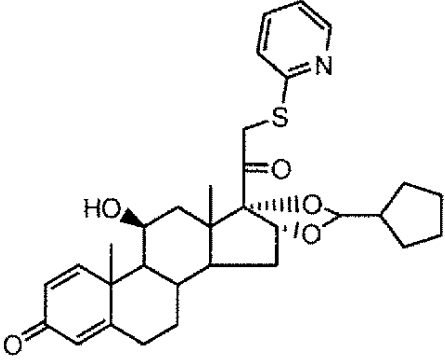
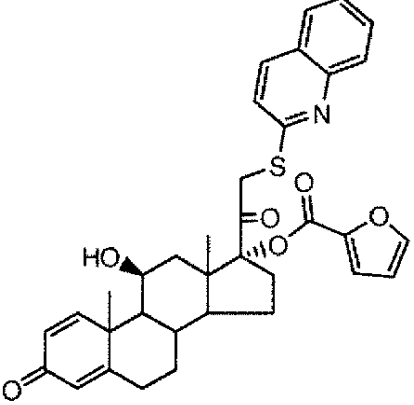
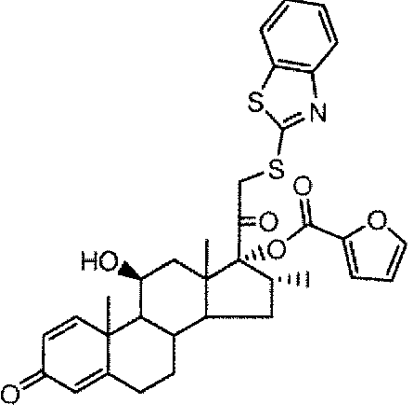
| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 668 |
|   | 646 |
|  | 620 |
|  | 627 |



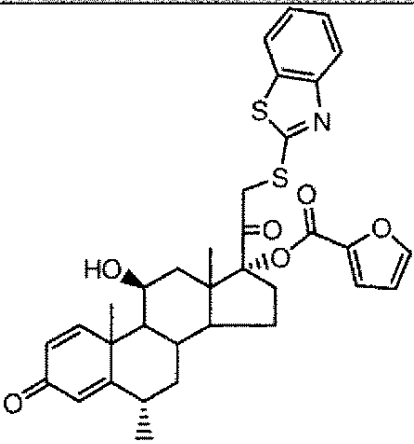
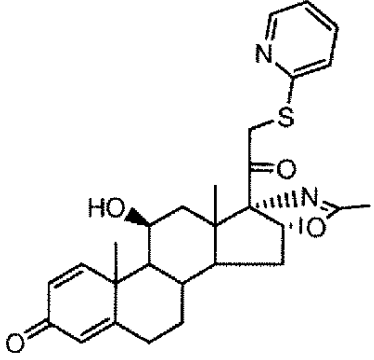
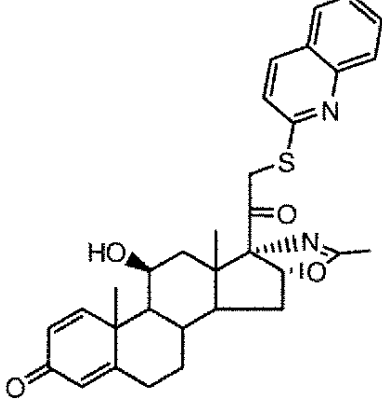
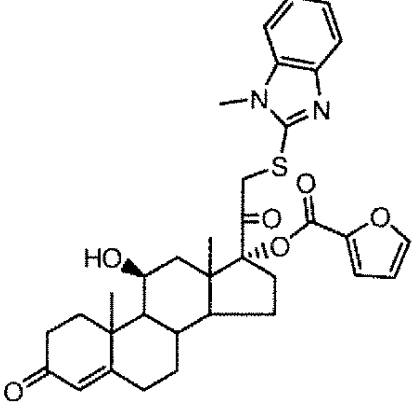
【表 1 - 4 6】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a fluorine atom at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom linked to a thiazole ring, and an ester group linked to a furan ring.          | 654 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a fluorine atom at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom linked to a thiazole ring, and an ester group linked to a furan ring.         | 604 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a fluorine atom at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom linked to a quinoline ring, and an ester group linked to a cyclopentyl ring. | 600 |

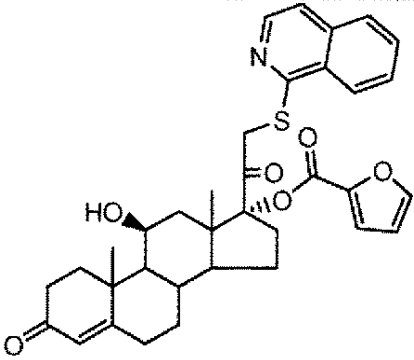
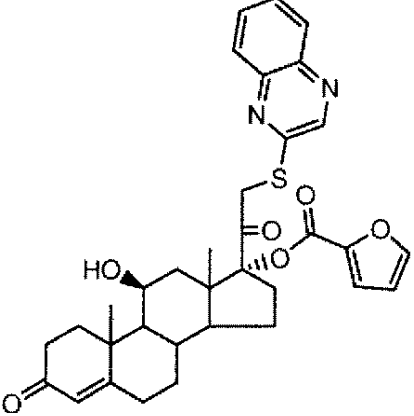
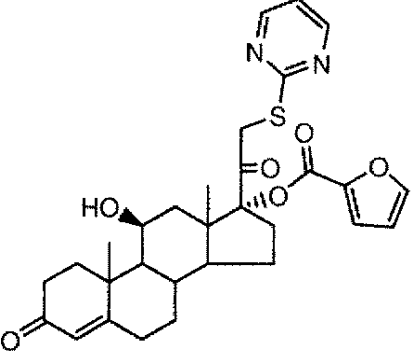
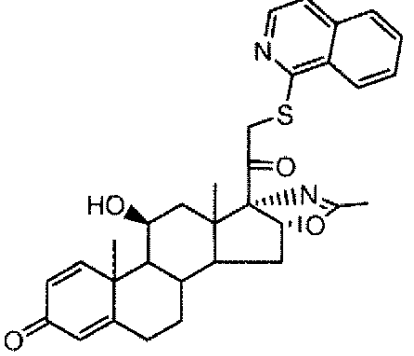
【表 1 - 4 7】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 600 |
|   | 550 |
|  | 598 |
|  | 618 |

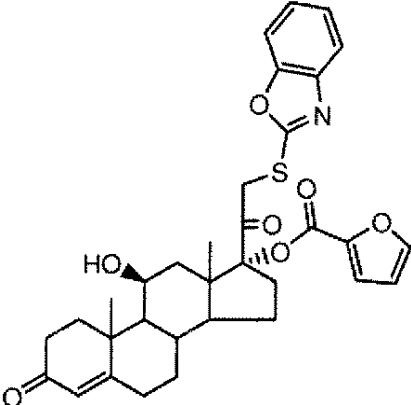
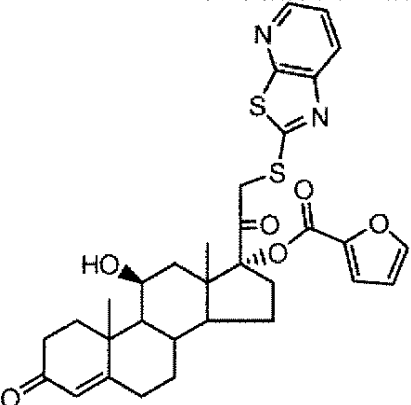
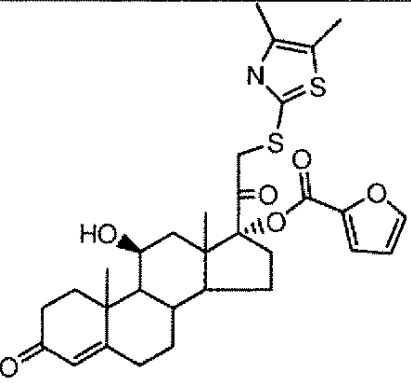
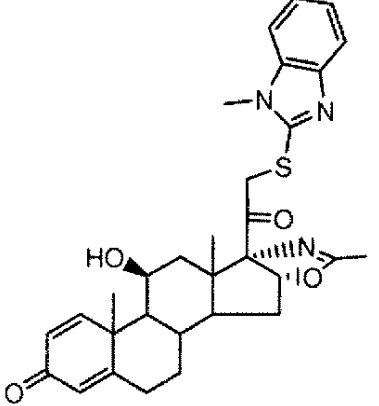
【表 1 - 4 8】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                   | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)OC(=O)C3C(C2)SC5=NC6=CC=CC=C6S5</chem>      | 618 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)OC(=O)C3C(C2)SC4=CC=CC=N4</chem>           | 493 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)OC(=O)C3C(C2)SC4=CC5=CC=CC=C5N=C4</chem>  | 543 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)OC(=O)C3C(C2)SC4=CN5C(=N)N(C)=C5S4</chem> | 603 |

【表 1 - 4 9】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 600 |
|   | 601 |
|  | 551 |
|  | 543 |

【表 1 - 5 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 590 |
|   | 607 |
|  | 584 |
|  | 546 |

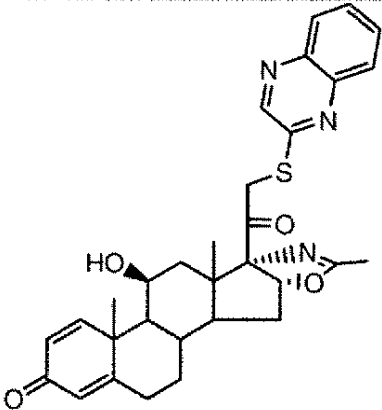
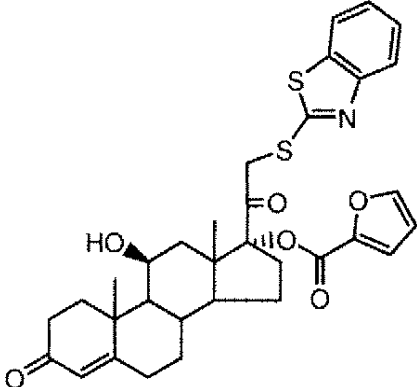
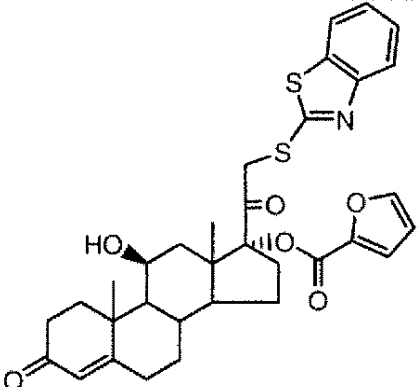
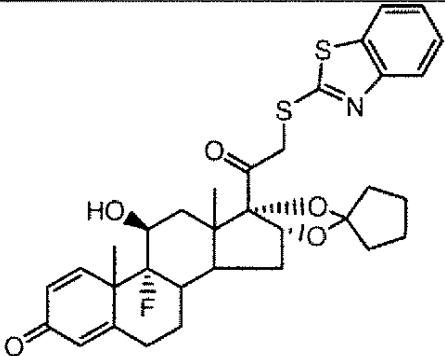
10

20

30

40

【表 1 - 5 1】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 544 |
|   | 606 |
|  | 606 |
|  | 610 |

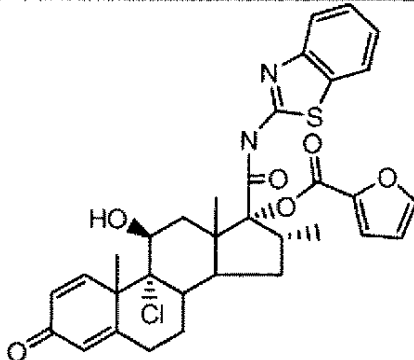
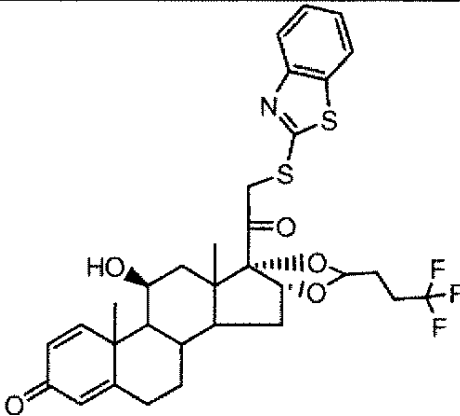
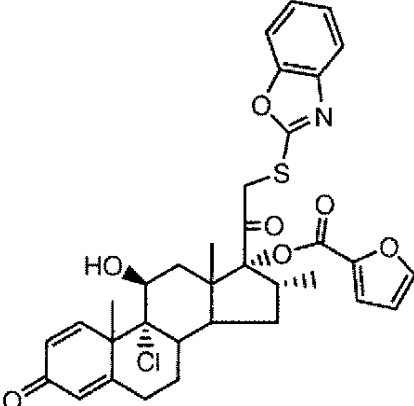
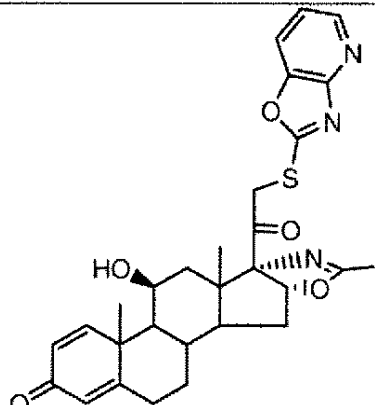
10

20

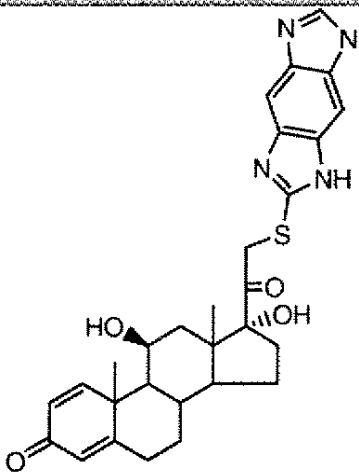
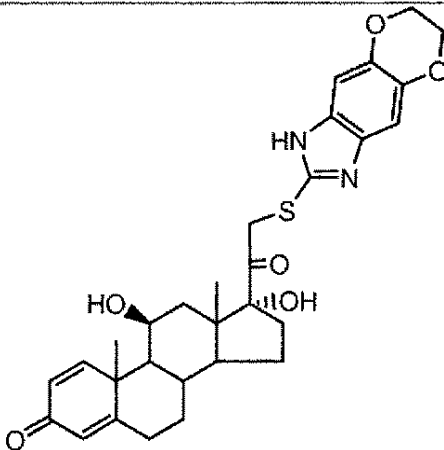
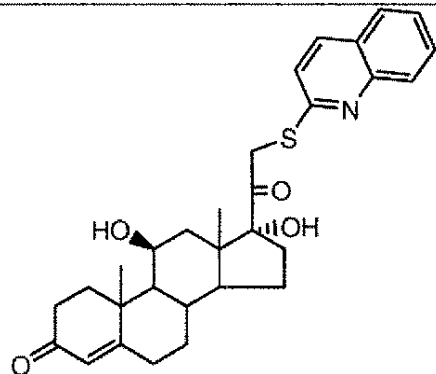
30

40

【表 1 - 5 2】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 621 |
|   | 634 |
|  | 636 |
|  | 537 |

【表 1 - 5 3】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                              | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)CC=C4)O)C(=O)C(C(C2)O)SC5=NC6=C(NC(=N5)N)N=C6</chem>                | 533 |
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)CC=C4)O)C(=O)C(C(C2)O)SC5=NC6=C(NC(=N5)N)C7=CC8=C(C=C7)OCO8</chem> | 551 |
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)CC=C4)O)C(=O)C(C(C2)O)SC5=NC6=CC=CC=C6N=C5</chem>                 | 506 |

10

20

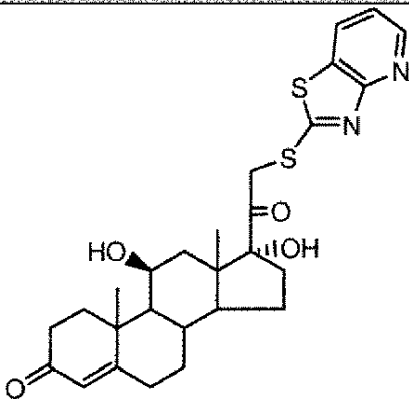
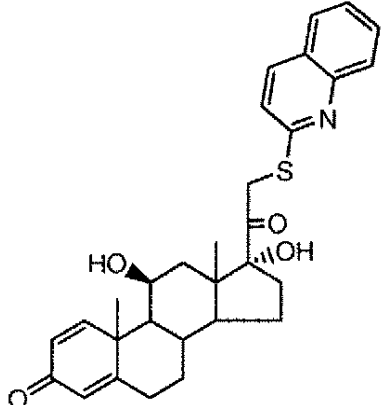
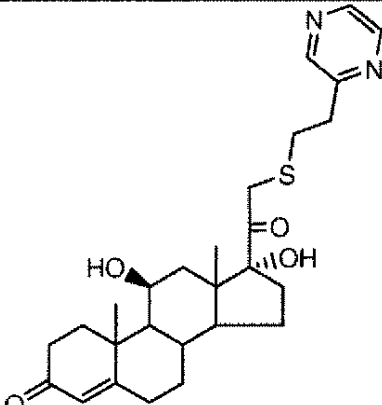
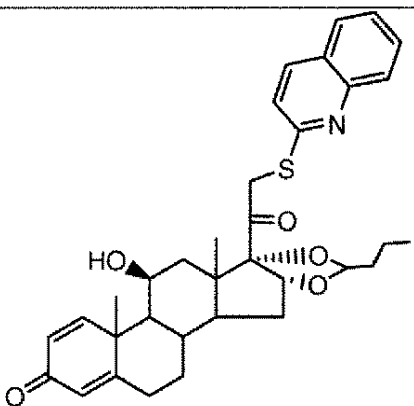
30

40

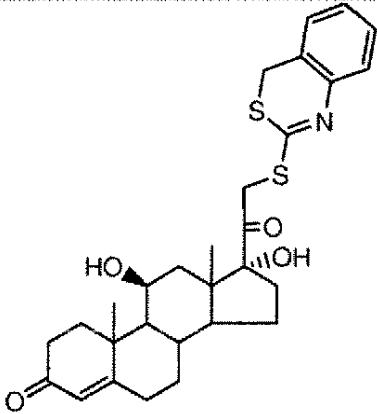
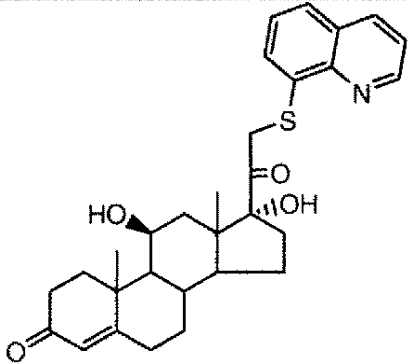
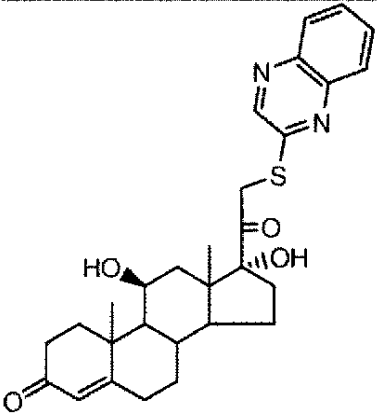
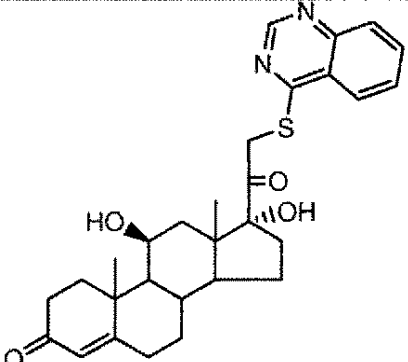
50



【表 1 - 5 4】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 513 |
|   | 504 |
|  | 485 |
|  | 574 |

【表 1 - 5 5】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 526 |
|   | 506 |
|  | 507 |
|  | 507 |

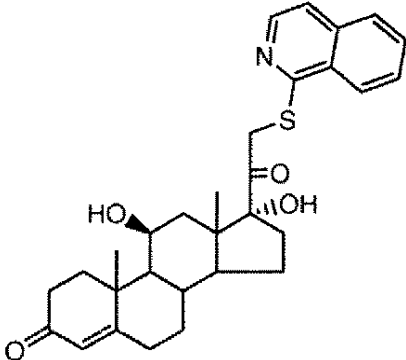
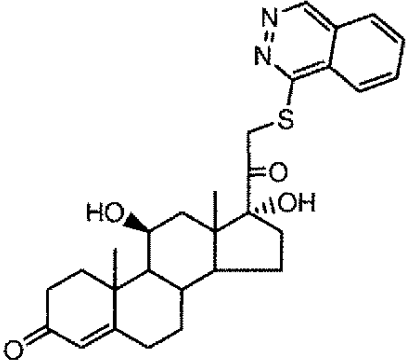
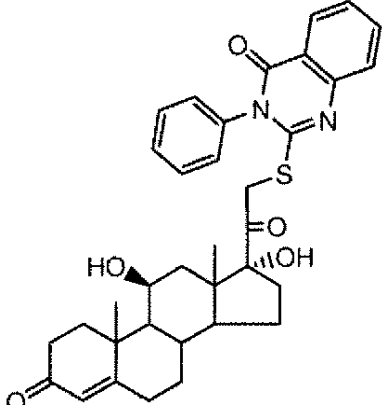
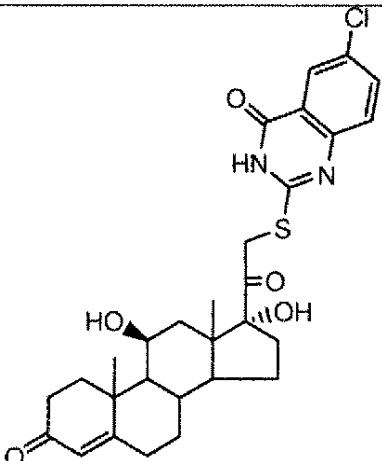
10

20

30

40

【表 1 - 5 6】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 506 |
|   | 507 |
|  | 599 |
|  | 557 |

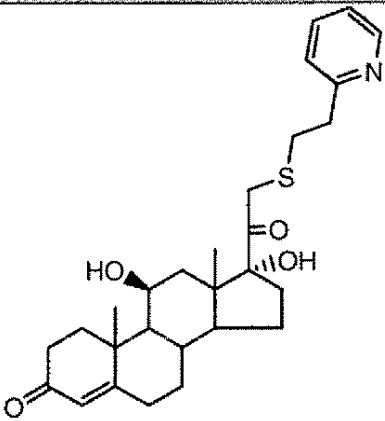
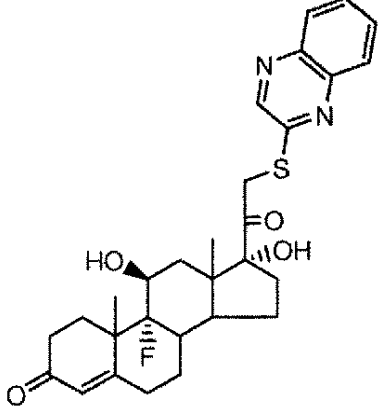
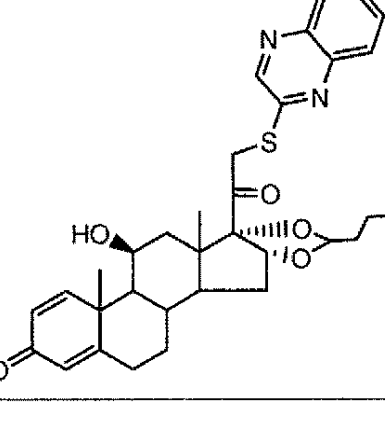
10

20

30

40

【表 1 - 5 7】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 484 |
|   | 525 |
|  | 575 |

10

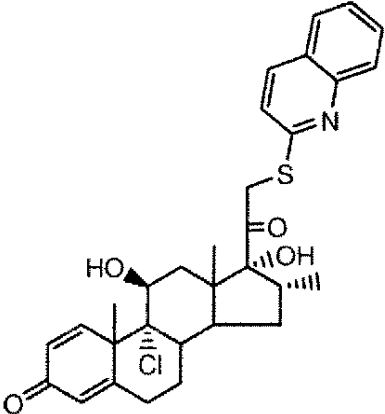
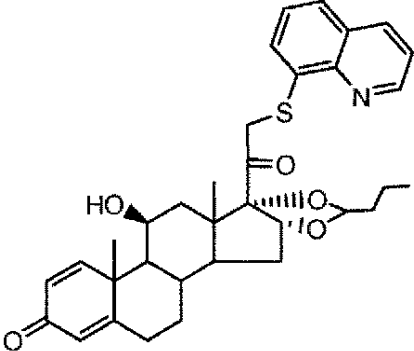
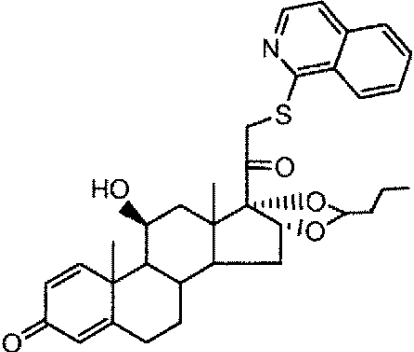
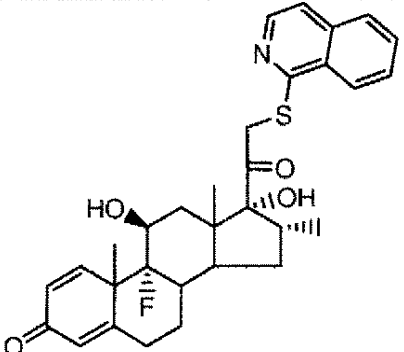
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 552 |
|   | 574 |
|  | 574 |
|  | 536 |

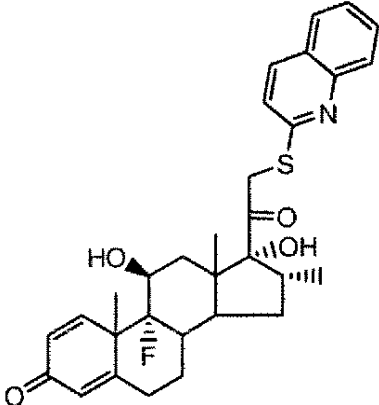
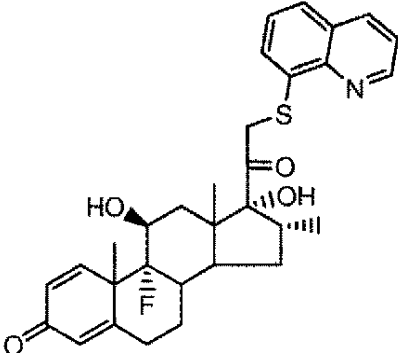
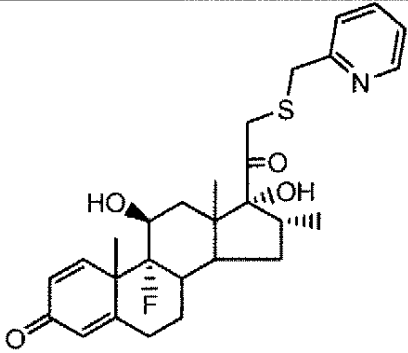
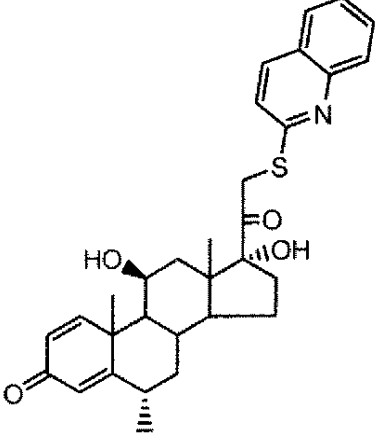
10

20

30

40

【表 1 - 5 9】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 536 |
|   | 536 |
|  | 500 |
|  | 518 |

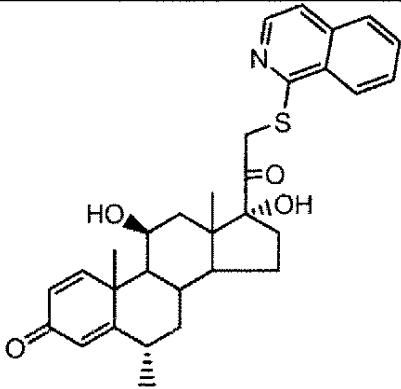
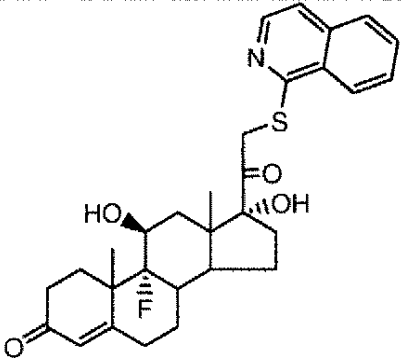
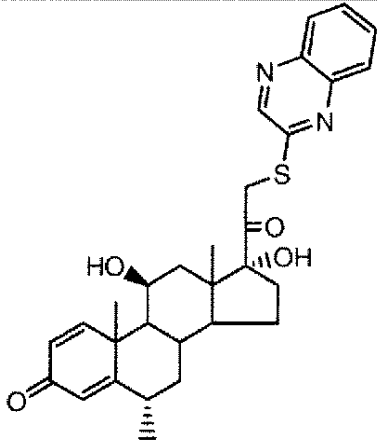
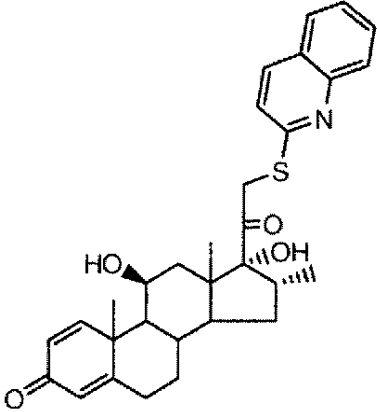
10

20

30

40

【表 1 - 6 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 518 |
|   | 524 |
|  | 519 |
|  | 518 |

10

20

30

40

【表 1-61】

| 表1:構造 | M+H |
|-------|-----|
|       | 518 |
|       | 511 |
|       | 525 |
|       | 525 |

10

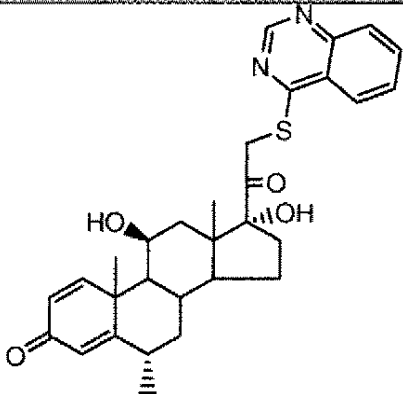
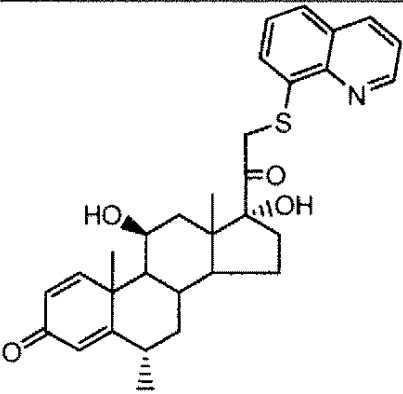
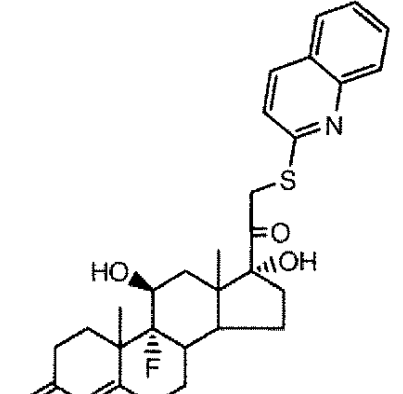
20

30

40



【表 1 - 6 2】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 519 |
|   | 518 |
|  | 524 |

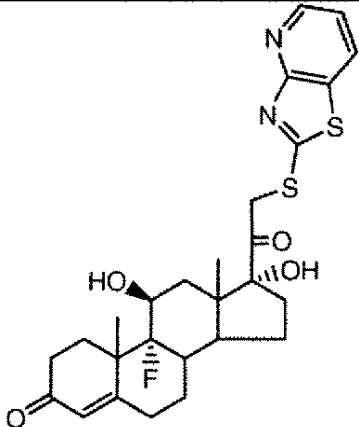
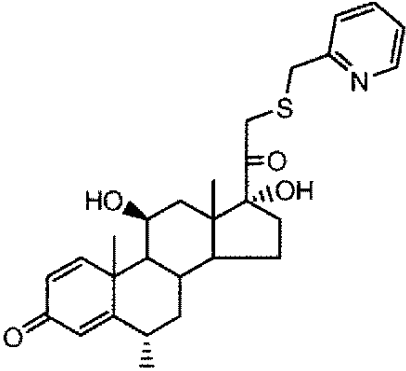
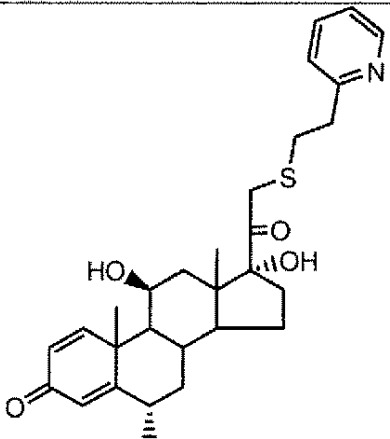
10

20

30

40

【表 1 - 6 3】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4, a methyl group at C10, a fluorine atom at C13, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C17. A side chain at C17 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a thiazole ring, which is further connected to a pyridine ring.</p> | 531 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4, a methyl group at C10, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C17. A side chain at C17 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a thiazole ring, which is further connected to a pyridine ring.</p>                        | 482 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4, a methyl group at C10, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C17. A side chain at C17 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a thiazole ring, which is further connected to a pyridine ring.</p>                       | 496 |

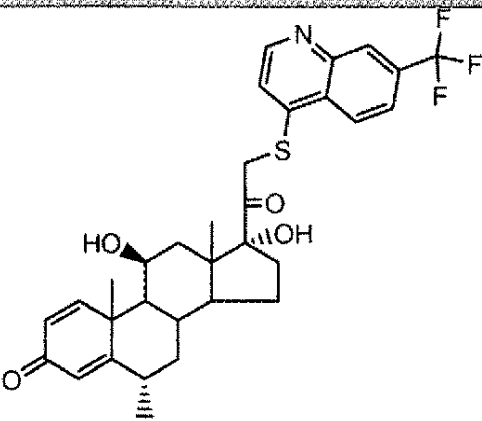
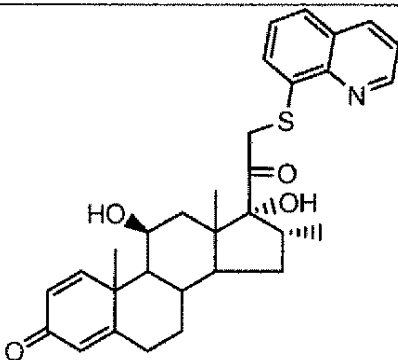
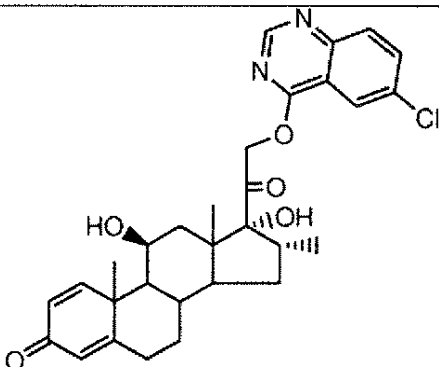
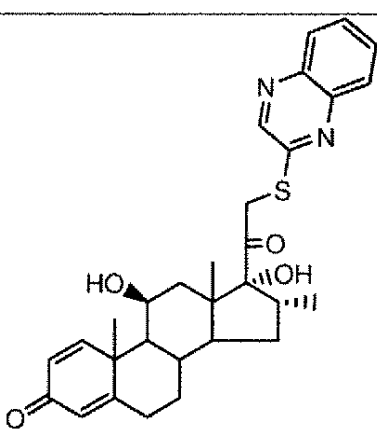
10

20

30

40

【表 1 - 6 4】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 586 |
|   | 518 |
|  | 537 |
|  | 519 |

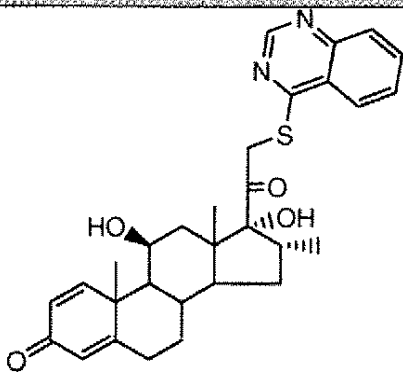
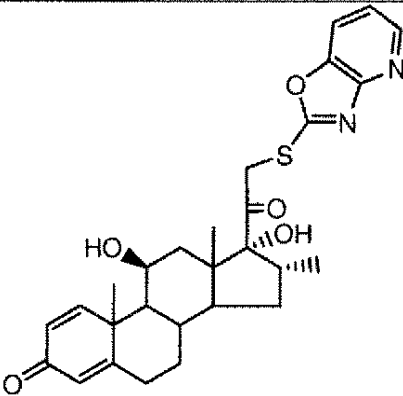
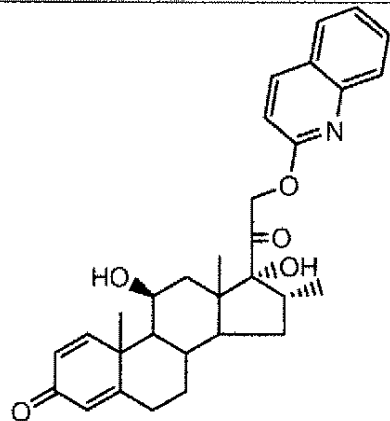
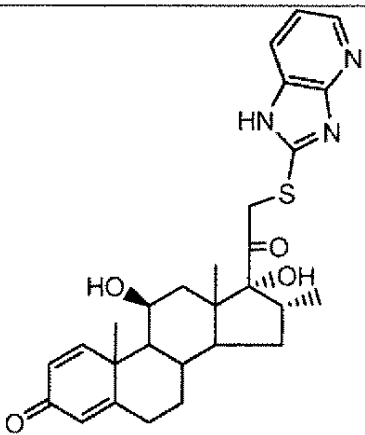
10

20

30

40

【表 1 - 6 5】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C14 and C15. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a thioether linkage to a benzimidazole moiety.</p> | 519 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the benzimidazole group is replaced by a benzoxazole group.</p>                                                                                                                                                         | 509 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the side chain at C17 features an ether linkage instead of a thioether, connecting to a quinoline moiety.</p>                                                                                                          | 502 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the benzimidazole group has a different substitution pattern, with an NH group at the 2-position.</p>                                                                                                                  | 508 |

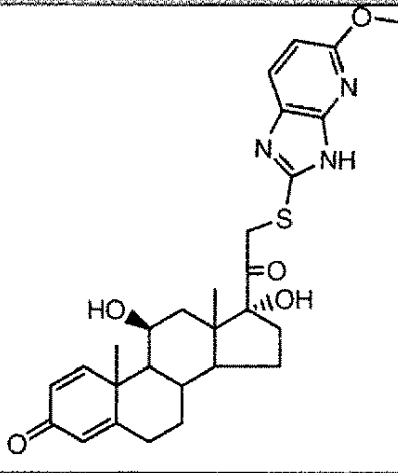
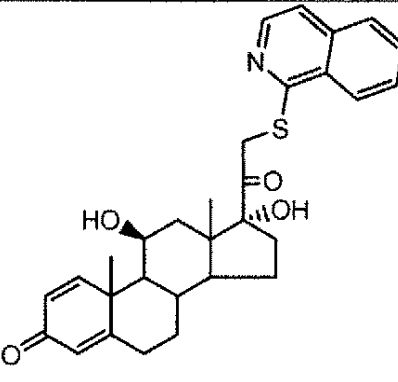
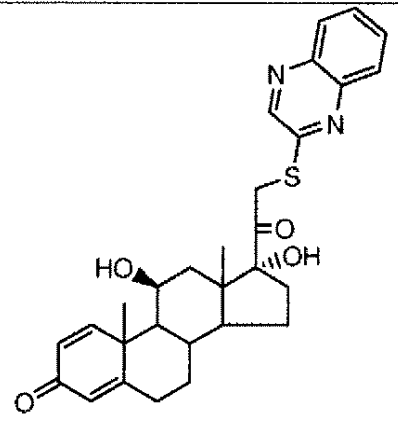
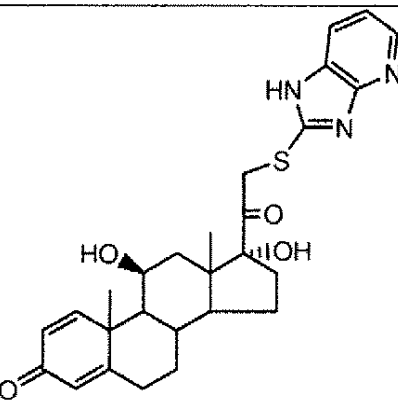
10

20

30

40

【表 1 - 6 6】

| 表1:構造                                                                               | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 524 |
|   | 504 |
|  | 505 |
|  | 494 |

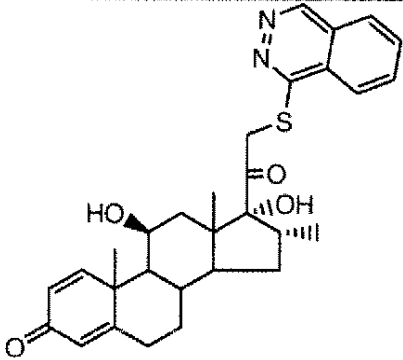
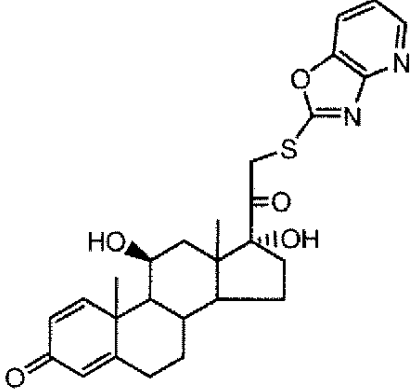
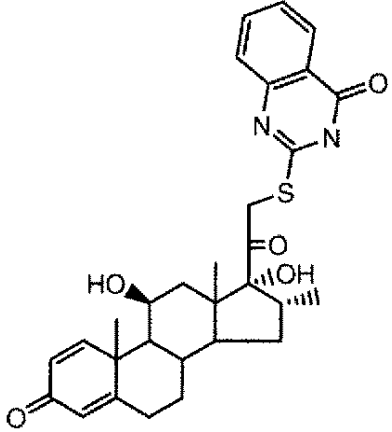
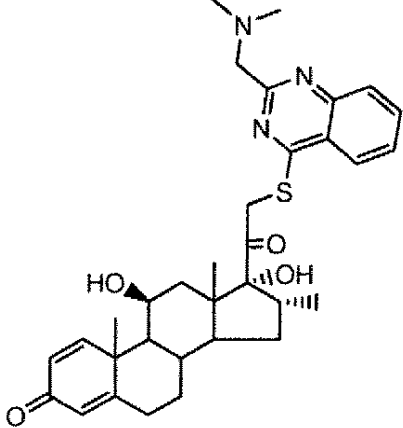
10

20

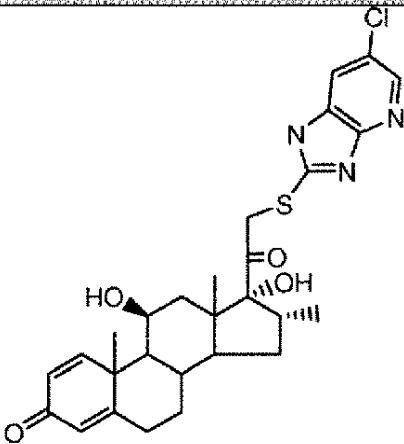
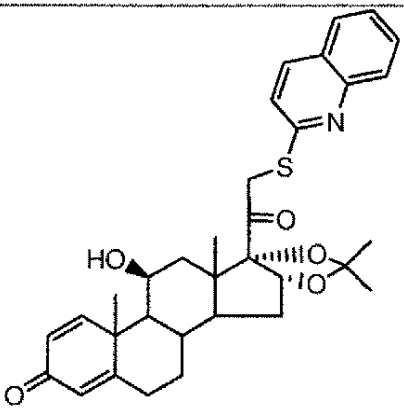
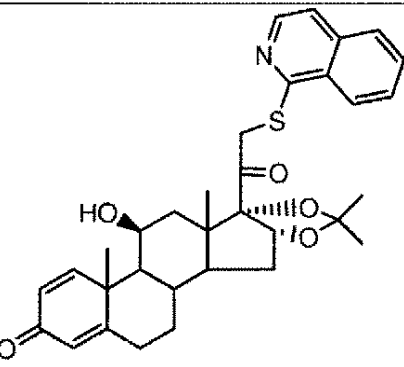
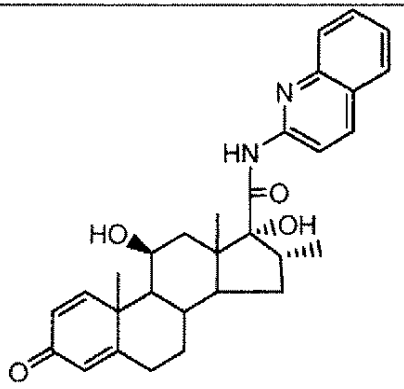
30

40

【表 1 - 6 7】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 519 |
|   | 495 |
|  | 535 |
|  | 576 |

【表 1 - 6 8】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 542 |
|   | 560 |
|  | 560 |
|  | 487 |

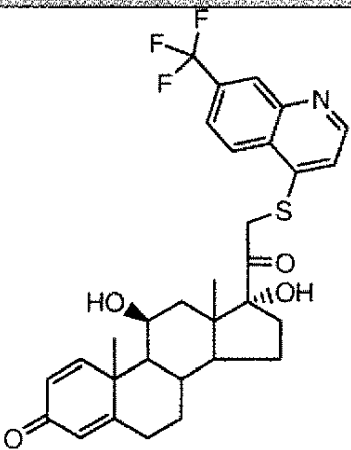
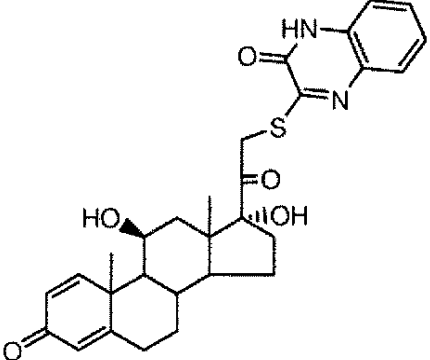
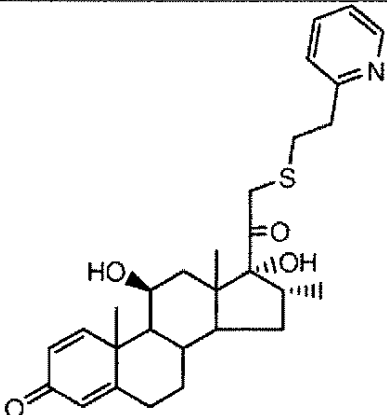
10

20

30

40

【表 1 - 6 9】

| 表 1: 構造                                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 572 |
|   | 521 |
|  | 496 |

10

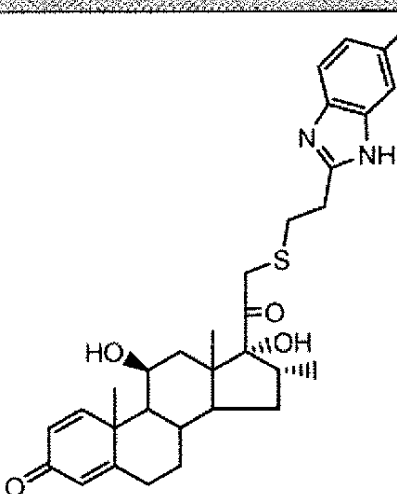
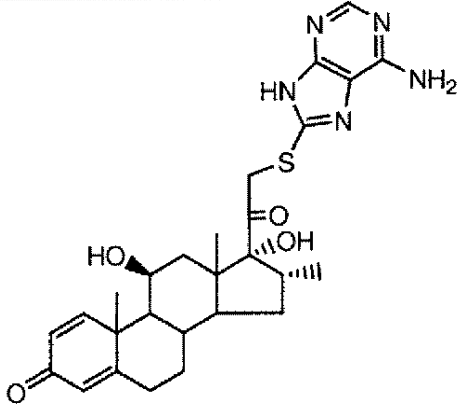
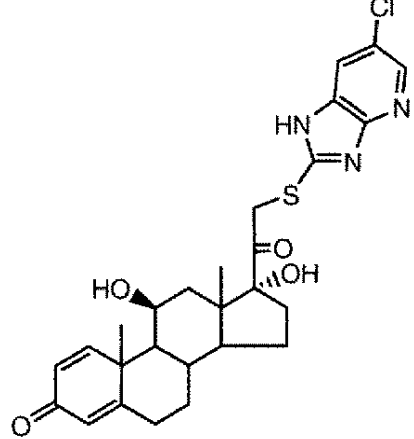
20

30

40



【表 1 - 7 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 569 |
|   | 524 |
|  | 528 |

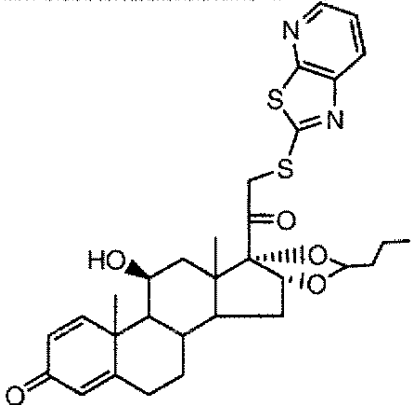
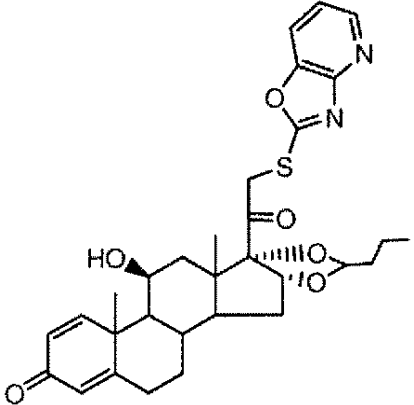
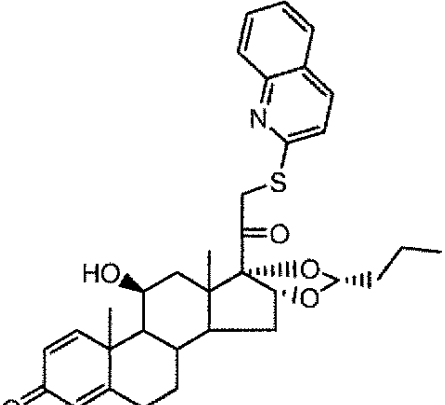
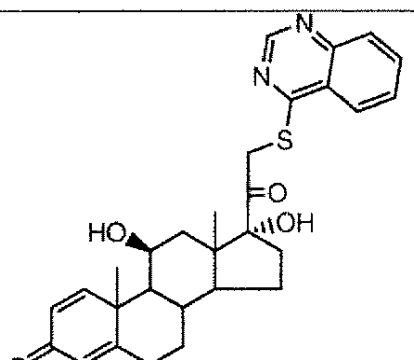
10

20

30

40

【表 1 - 7 1】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | M+H |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an acetal group at C13. The side chain at C17 consists of a carbonyl group, a thiazole ring, and a pyridine ring.</p>     | 581 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an acetal group at C13. The side chain at C17 consists of a carbonyl group, a furazane ring, and a pyridine ring.</p>    | 565 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an acetal group at C13. The side chain at C17 consists of a carbonyl group, a pyridine ring, and a quinoline ring.</p>  | 574 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C13. The side chain at C17 consists of a carbonyl group, a pyridine ring, and a quinoline ring.</p> | 505 |

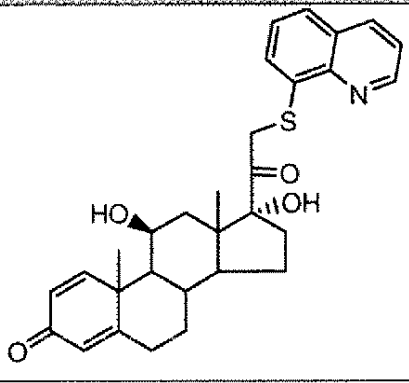
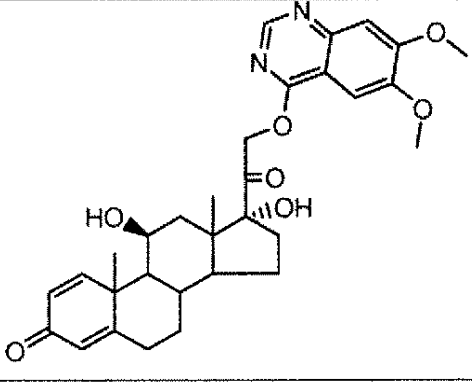
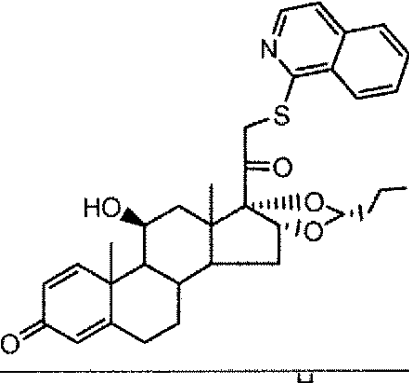
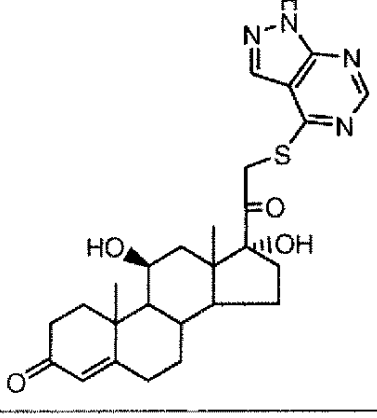
10

20

30

40

【表 1 - 7 2】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 504 |
|   | 549 |
|  | 574 |
|  | 497 |

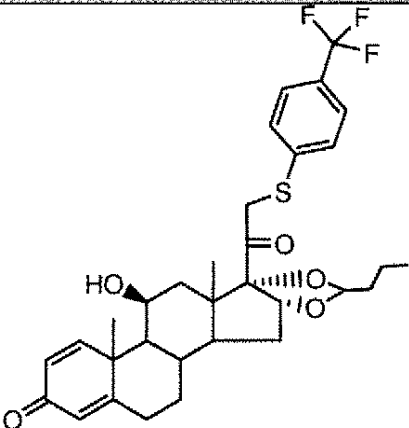
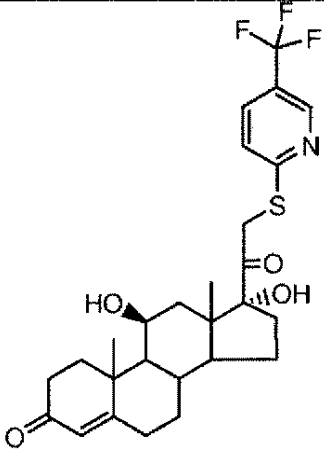
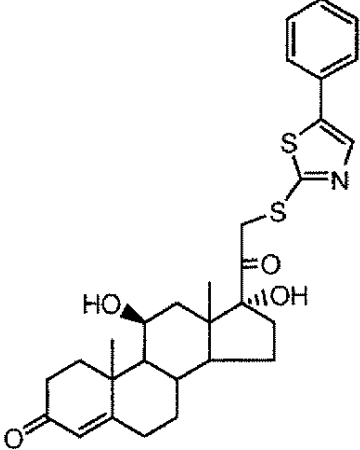
10

20

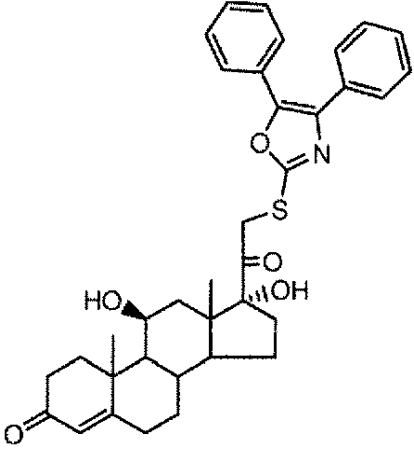
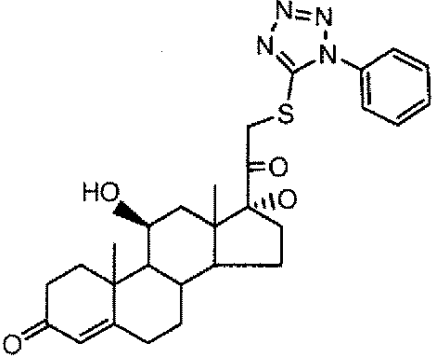
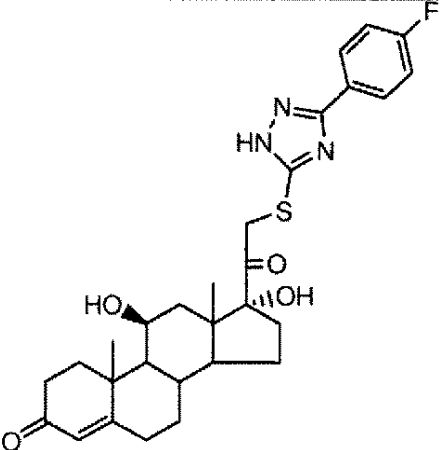
30

40

【表 1 - 7 3】

| 表 1: 構造                                                                                                                                                          | M+H |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><chem>CCOC1OC(=O)C(CSCc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C3C(=O)C=C4C3CC(=O)C4</chem>       | 591 |
| <br><chem>OC1C(=O)C=C2C1CC(=O)C2C3C(=O)C=C4C3CC(=O)C4SCc5ccncc5C(F)(F)F</chem> | 524 |
| <br><chem>OC1C(=O)C=C2C1CC(=O)C2C3C(=O)C=C4C3CC(=O)C4SCc5ccccc5</chem>        | 538 |

【表 1 - 7 4】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 598 |
|   | 523 |
|  | 540 |

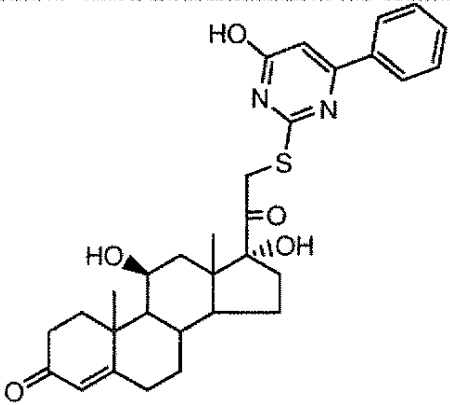
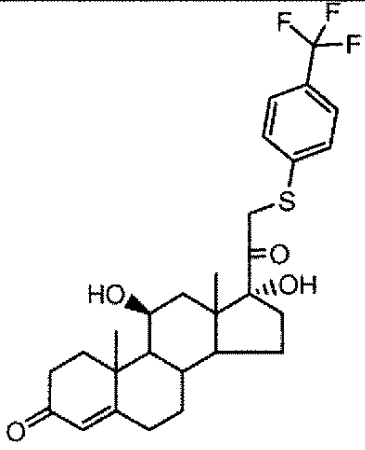
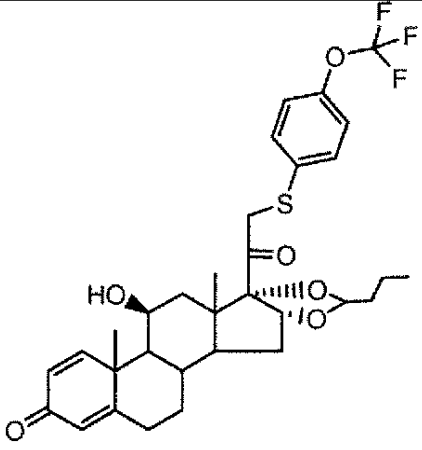
10

20

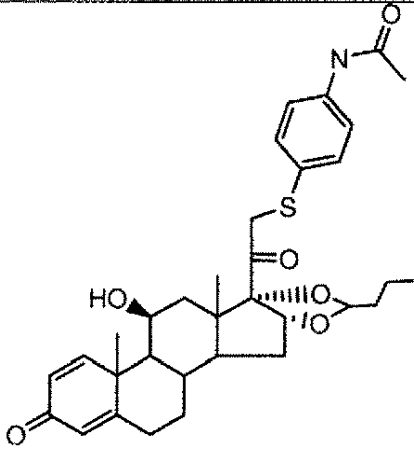
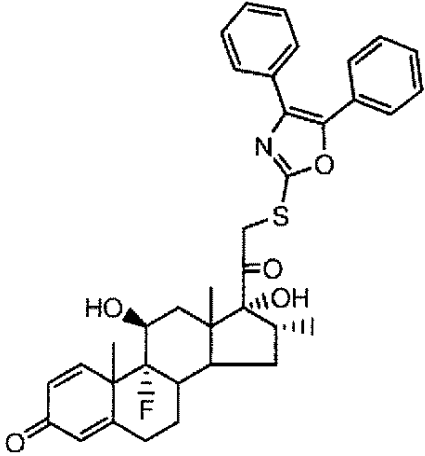
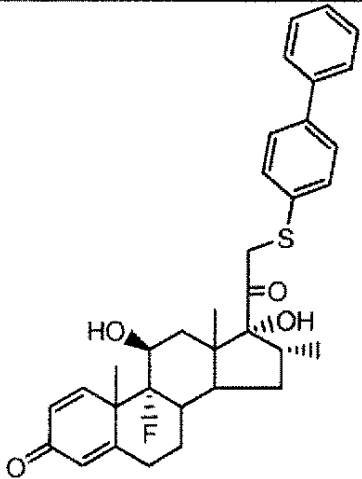
30

40

【表 1 - 7 5】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 549 |
|   | 523 |
|  | 607 |

【表 1 - 7 6】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 580 |
|   | 628 |
|  | 561 |

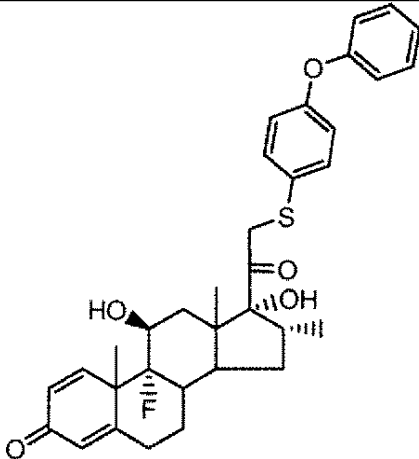
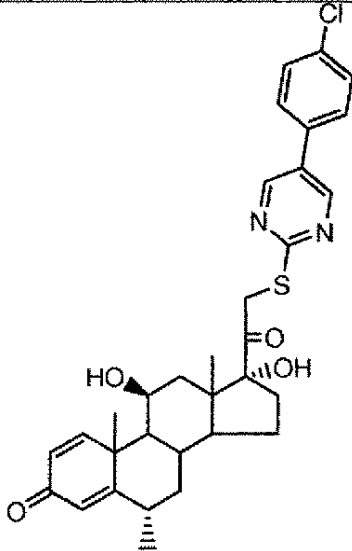
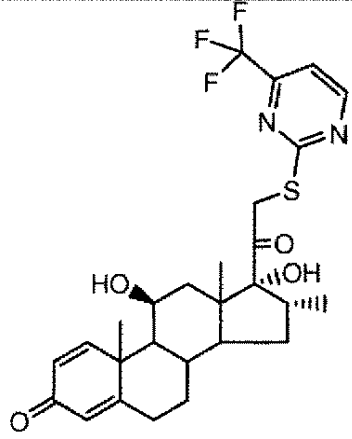
10

20

30

40

【表 1 - 7 7】

| 表 1 : 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-3, and a fluorine atom at C-14. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a hydroxyl group, and a thioether linkage to a 4-phenoxyphenyl group.</p>     | 577 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-3, and a methyl group at C-14. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a hydroxyl group, and a thioether linkage to a 4-chlorophenyl group.</p>      | 579 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-3, and a methyl group at C-14. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a hydroxyl group, and a thioether linkage to a 2,6-difluorophenyl group.</p> | 537 |

10

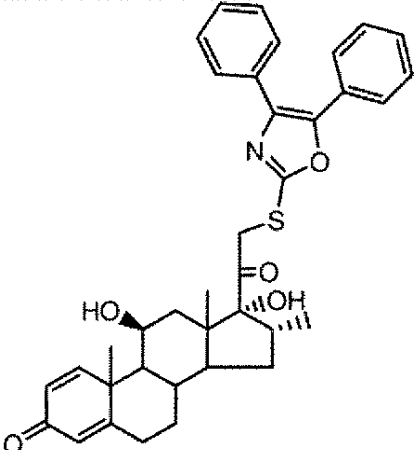
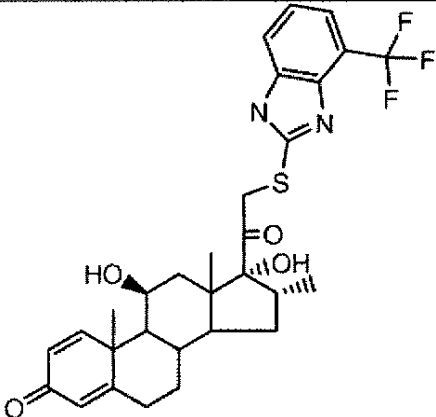
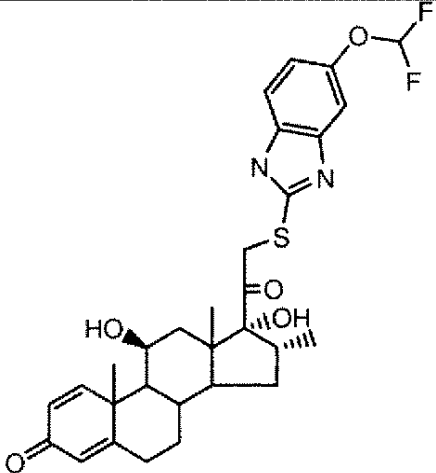
20

30

40



【表 1 - 7 8】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 610 |
|   | 575 |
|  | 573 |

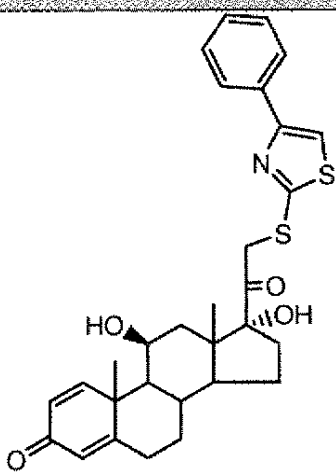
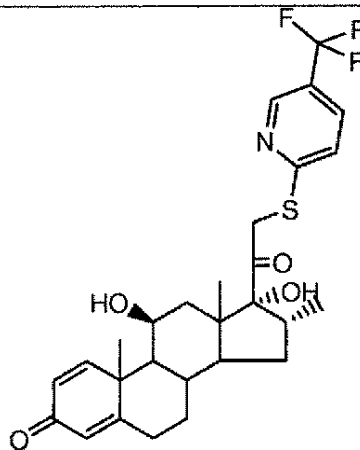
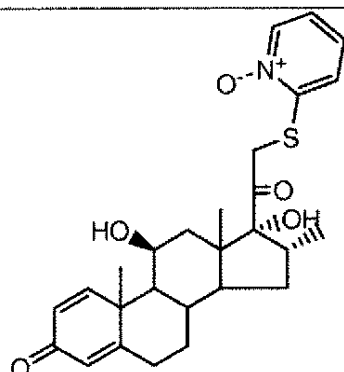
10

20

30

40

【表 1 - 7 9】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 536 |
|   | 536 |
|  | 484 |

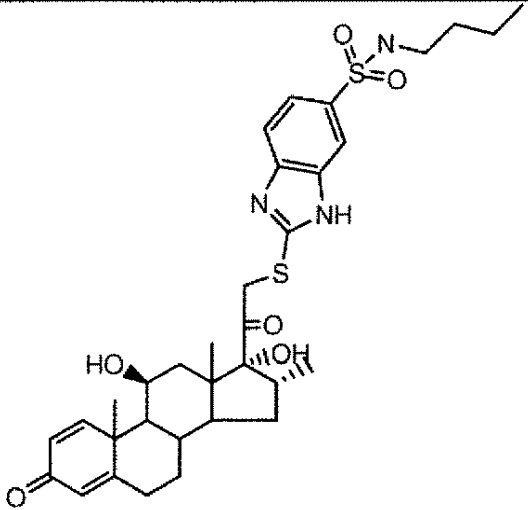
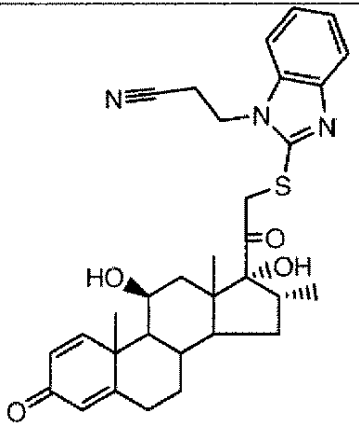
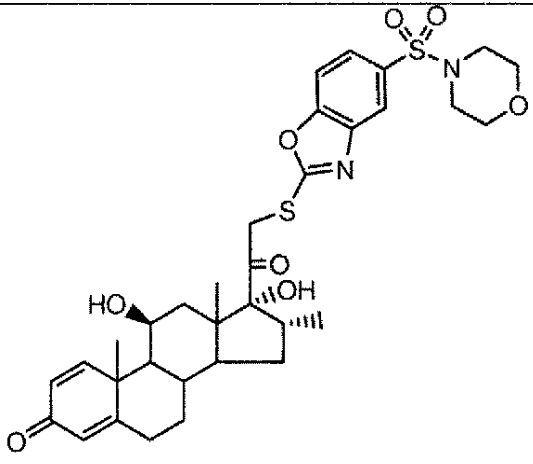
10

20

30

40

【表 1 - 8 0】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 642 |
|   | 560 |
|  | 657 |

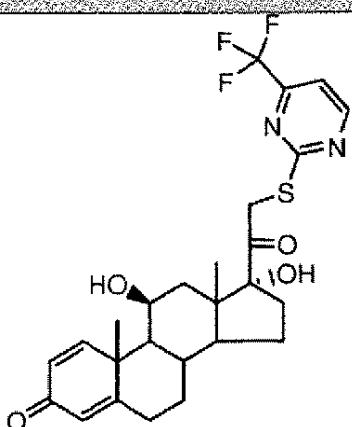
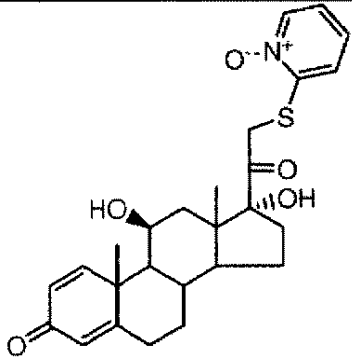
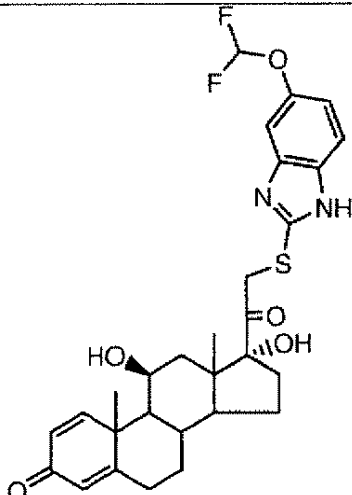
10

20

30

40

【表 1 - 8 1】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 523 |
|   | 470 |
|  | 559 |

10

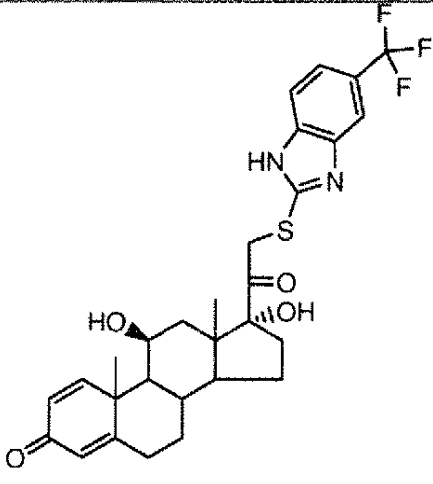
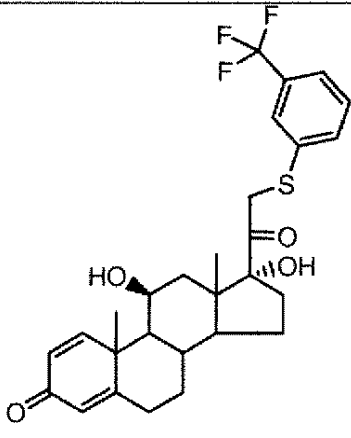
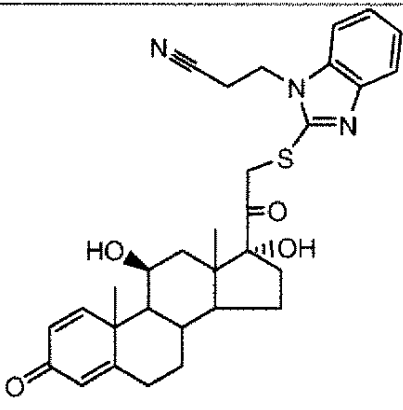
20

30

40

50

【表 1 - 8 2】

| 表1: 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C15. A side chain at C13 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a thiazole ring. The thiazole ring is further connected to a benzene ring, which has a trifluoromethyl group at the para position.</p> | 561 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C15. A side chain at C13 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a benzene ring. The benzene ring has a trifluoromethyl group at the para position.</p>                                                | 521 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C14, and a hydroxyl group at C15. A side chain at C13 consists of a carbonyl group, a methylene group, and a sulfur atom connected to a thiazole ring. The thiazole ring is further connected to a benzene ring, which has a nitrile group at the para position.</p>       | 546 |

10

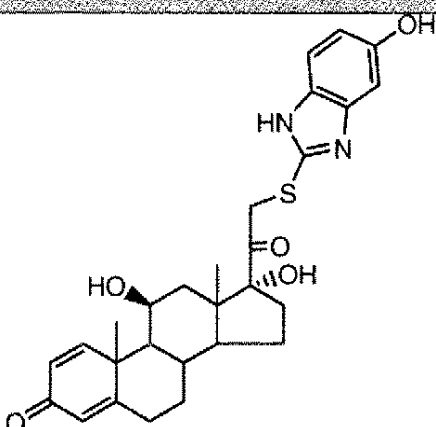
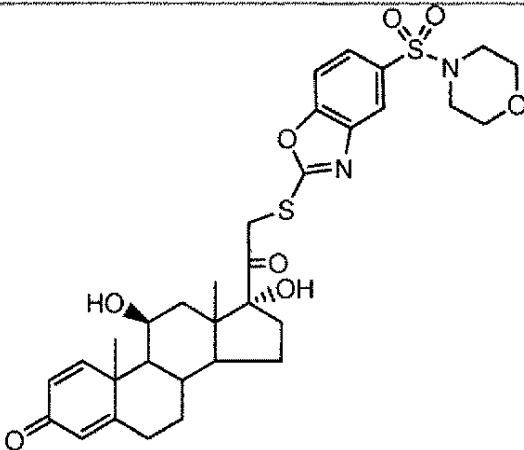
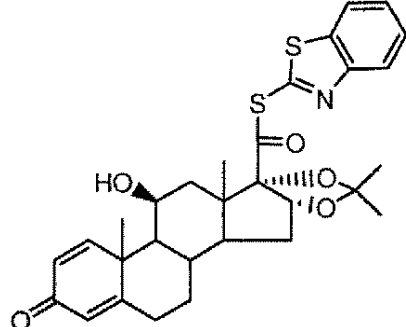
20

30

40

50

【表 1 - 8 3】

| 表 1 : 構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 509 |
|   | 643 |
|  | 552 |

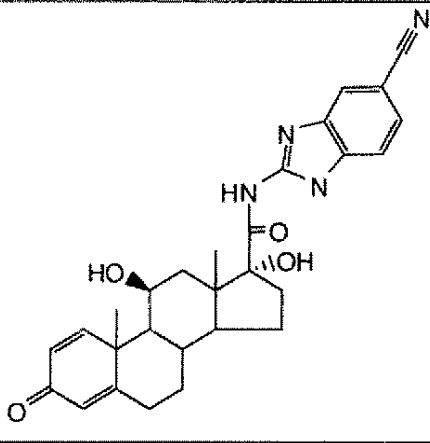
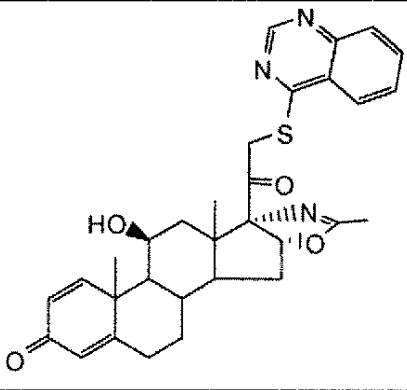
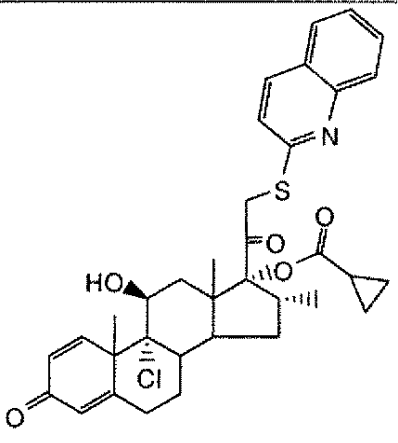
10

20

30

40

【表 1 - 8 4】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 487 |
|   | 544 |
|  | 620 |

10

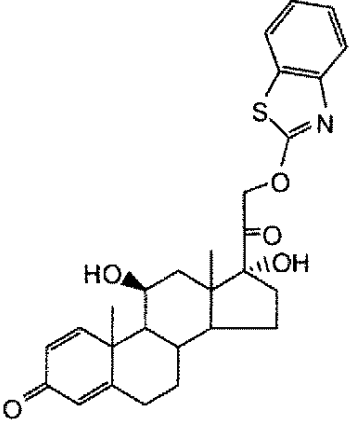
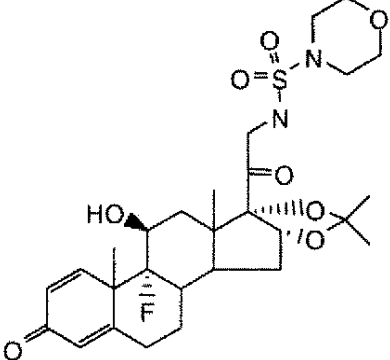
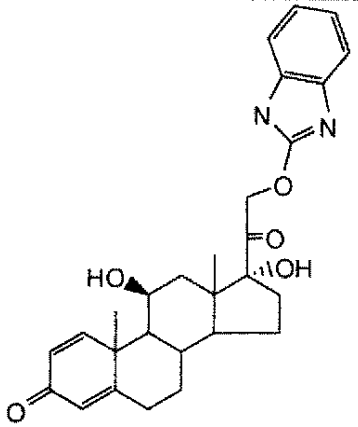
20

30

40

50

【表 1 - 8 5】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 494 |
|   | 583 |
|  | 477 |

10

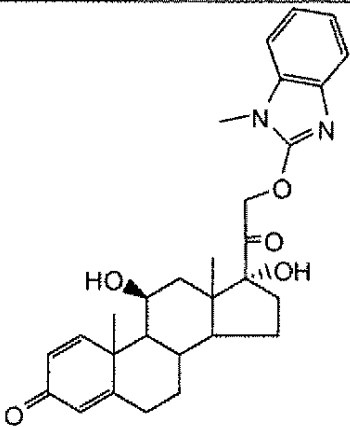
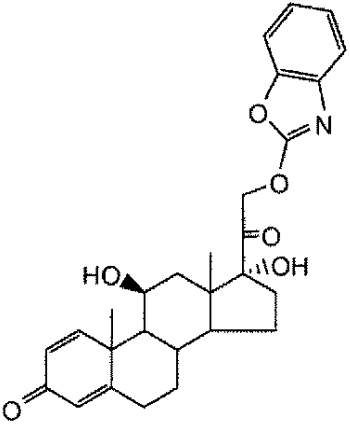
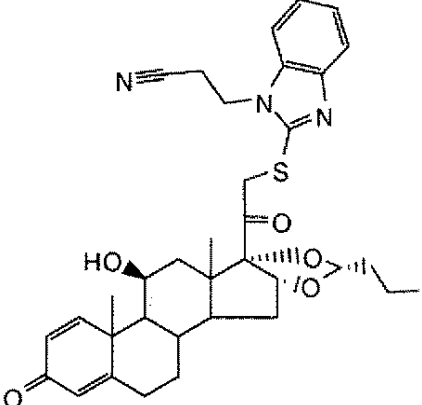
20

30

40



【表 1 - 8 6】

| 表1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a pyrazole ring attached to the D-ring via an ether linkage. The pyrazole ring has a methyl group at the 3-position. The steroid has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-17.      | 491 |
| <br>A steroid molecule with a pyrazole ring attached to the D-ring via an ether linkage. The pyrazole ring has a methyl group at the 3-position. The steroid has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-17.     | 478 |
| <br>A steroid molecule with a pyrazole ring attached to the D-ring via a thioether linkage. The pyrazole ring has a methyl group at the 3-position. The steroid has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-17. | 616 |

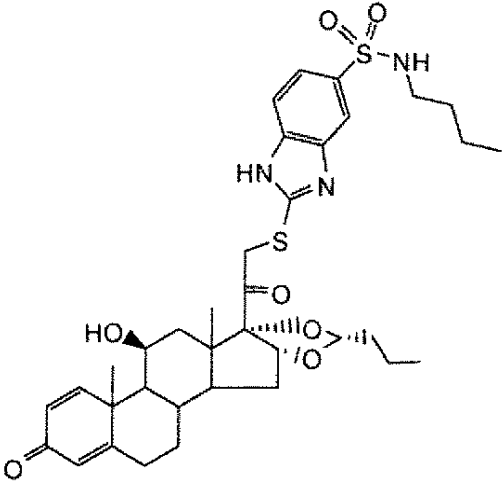
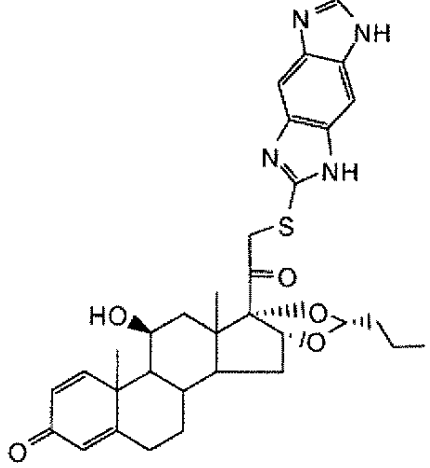
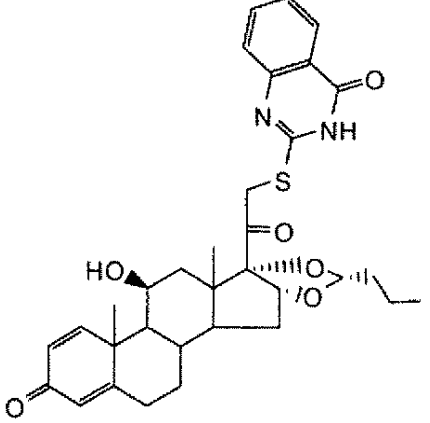
10

20

30

40

【表 1 - 8 7】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 698 |
|   | 603 |
|  | 591 |

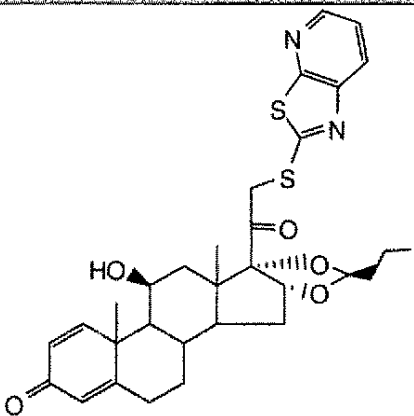
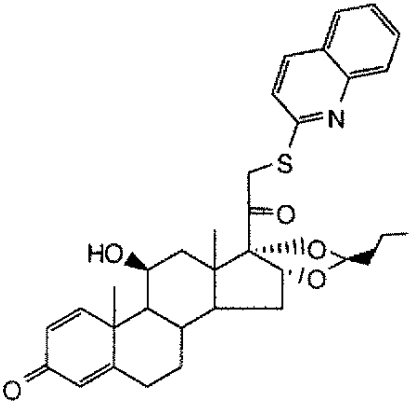
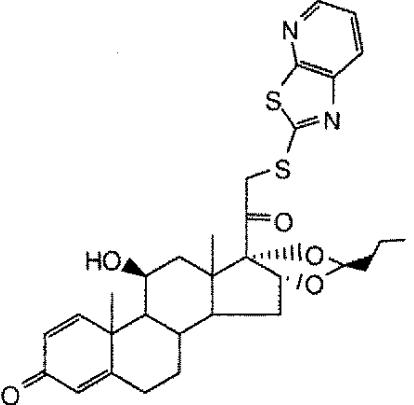
10

20

30

40

【表 1 - 8 8】

| 表1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a pyridine-thiazole side chain. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an acetal protecting group at C13. The side chain at C17 consists of a thiazole ring connected to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group.                                     | 581 |
| <br>A steroid molecule with a quinoline-thiazole side chain. The steroid core is identical to the first structure. The side chain at C17 consists of a quinoline ring connected to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group.                                                                                 | 574 |
| <br>A steroid molecule with a pyridine-thiazole side chain, identical to the first structure. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and an acetal protecting group at C13. The side chain at C17 consists of a thiazole ring connected to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group. | 581 |

10

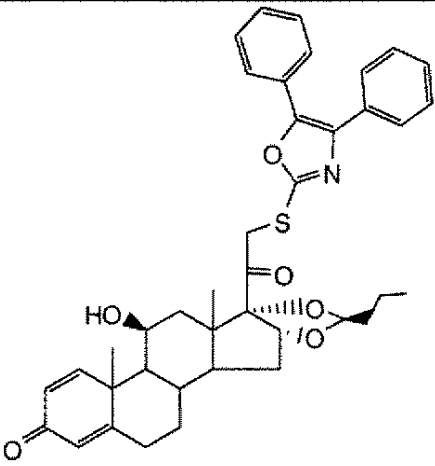
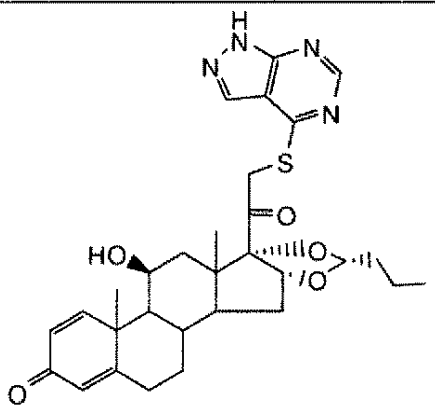
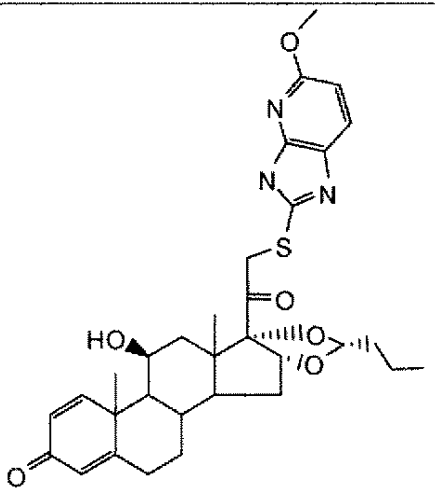
20

30

40

50

【表 1 - 8 9】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 666 |
|   | 565 |
|  | 594 |

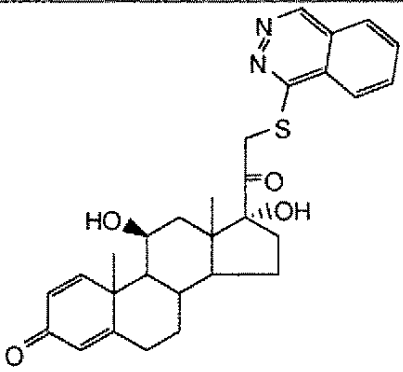
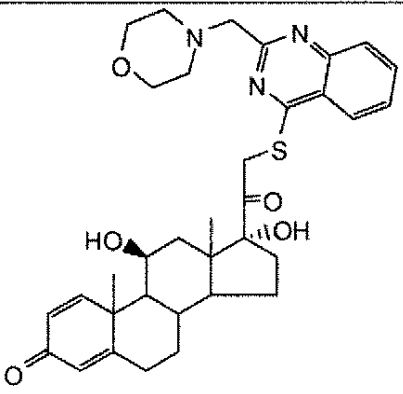
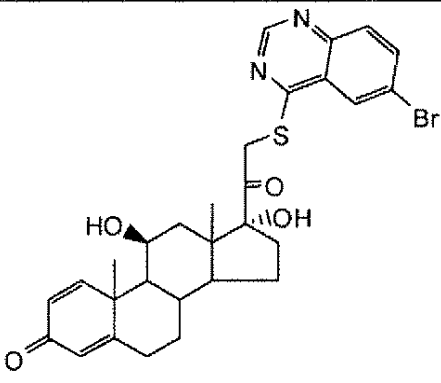
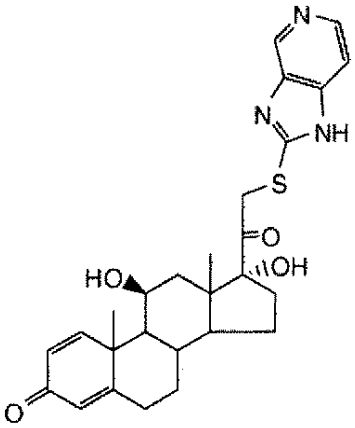
10

20

30

40

【表 1 - 9 0】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-20. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a quinoxaline ring system.</p>                                                     | 505 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-20. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a quinoxaline ring system substituted with a morpholine group.</p>                | 604 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-20. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a quinoxaline ring system substituted with a bromine atom at the 5-position.</p> | 583 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-6, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxyl group at C-20. At C-3, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a pyrimidine ring system.</p>                                                    | 494 |

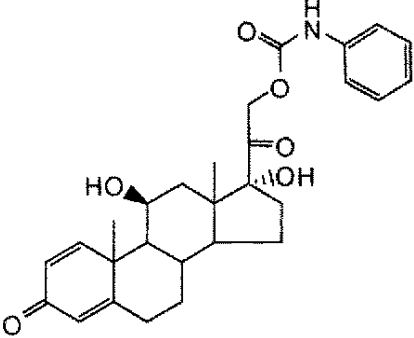
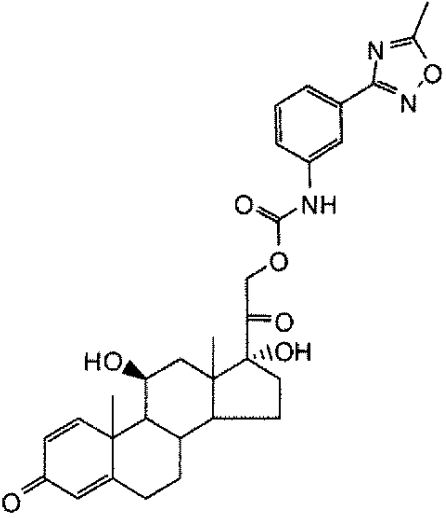
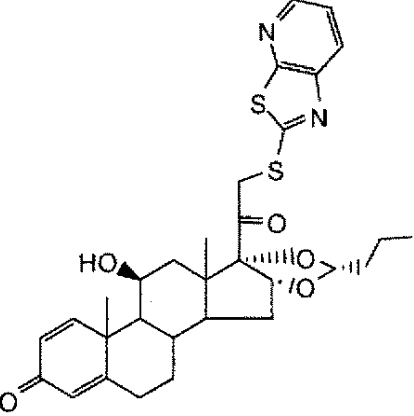
10

20

30

40

【表 1 - 9 1】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 480 |
|   | 562 |
|  | 581 |

10

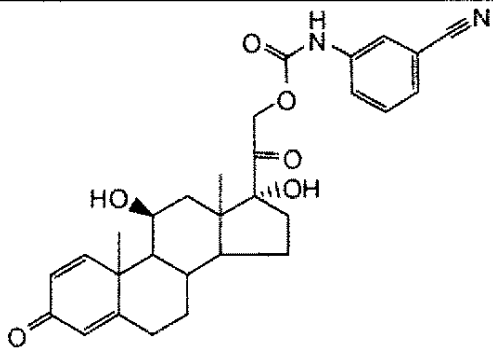
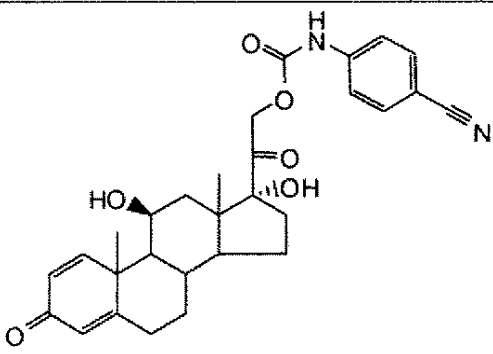
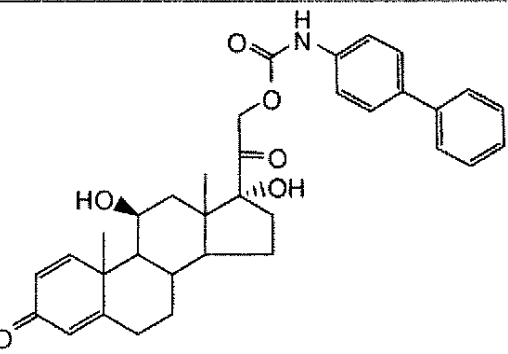
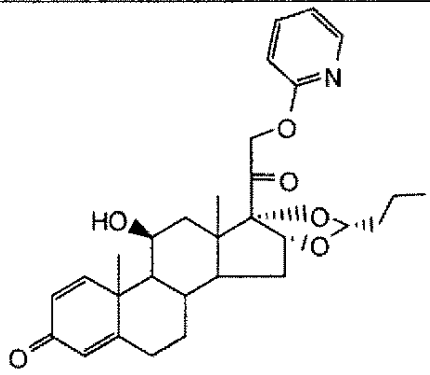
20

30

40

50

【表 1 - 9 2】

| 表 1、続き:構造                                                                           | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 505 |
|   | 505 |
|  | 556 |
|  | 508 |

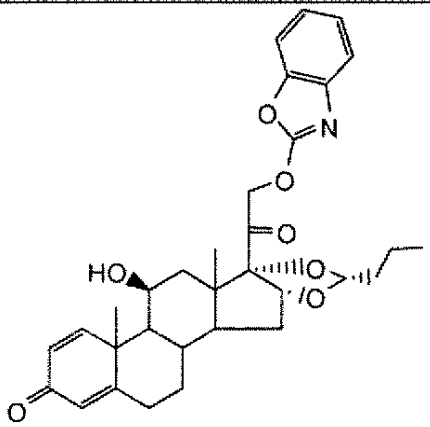
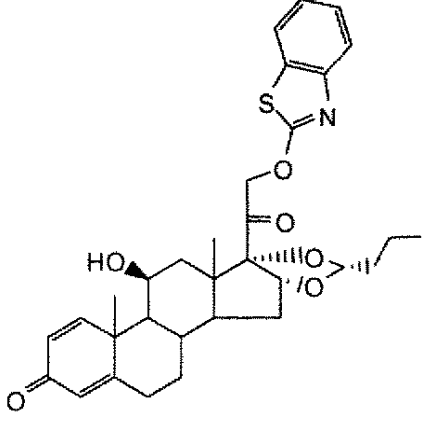
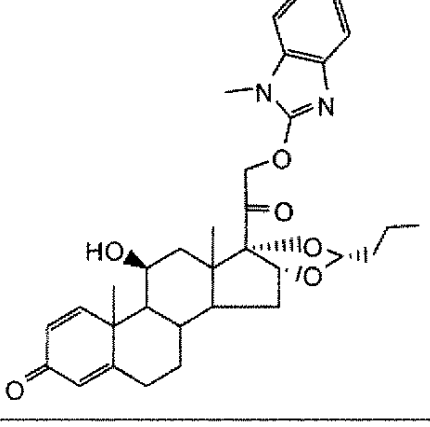
10

20

30

40

【表 1 - 9 3】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 548 |
|   | 564 |
|  | 561 |

10

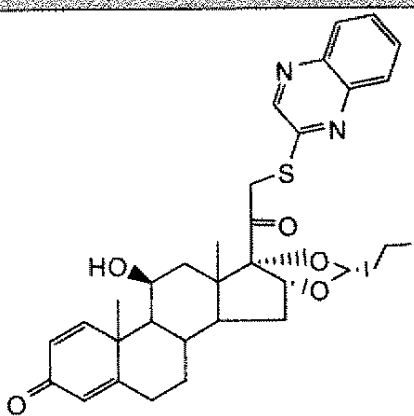
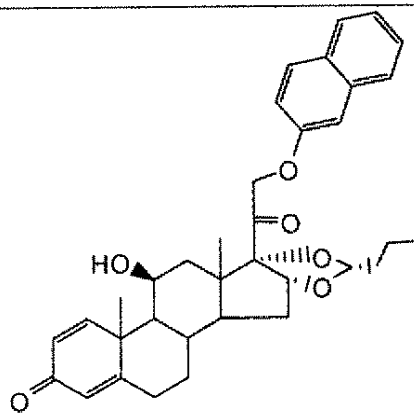
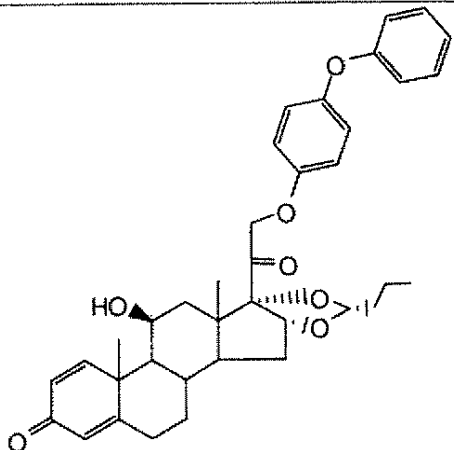
20

30

40



【表 1 - 9 4】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 575 |
|   | 557 |
|  | 599 |

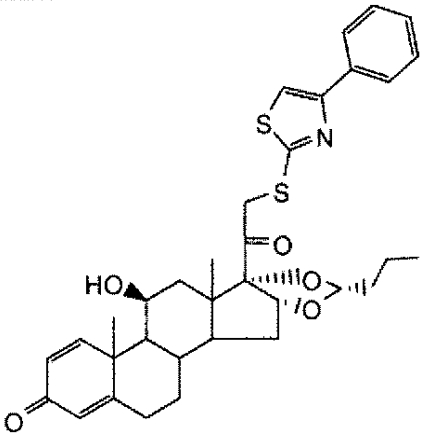
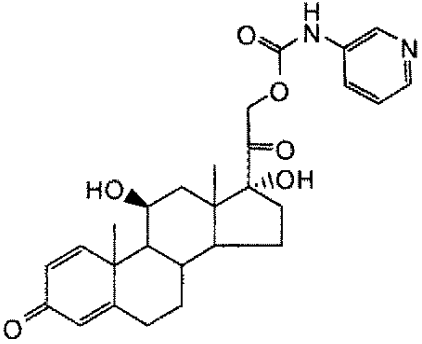
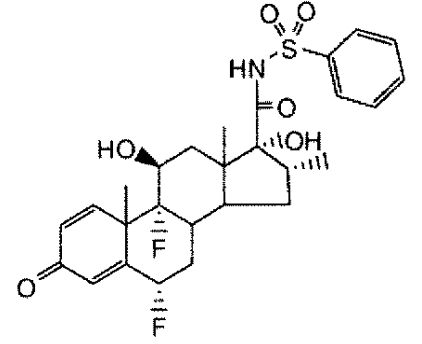
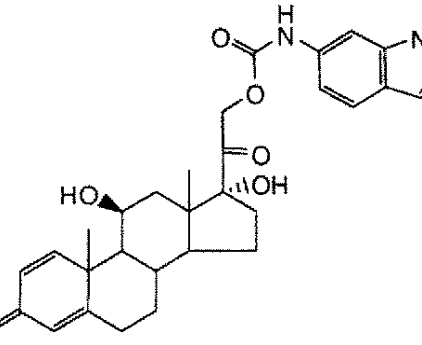
10

20

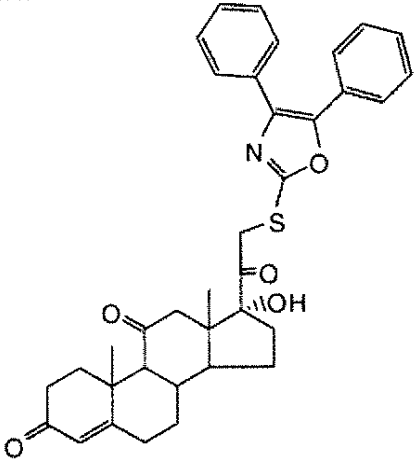
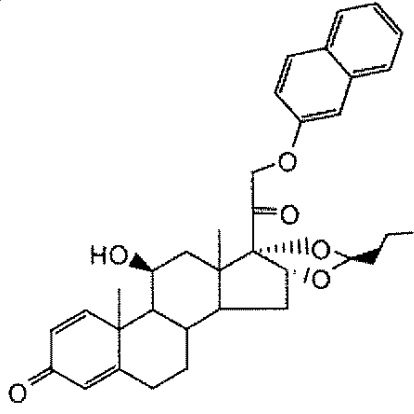
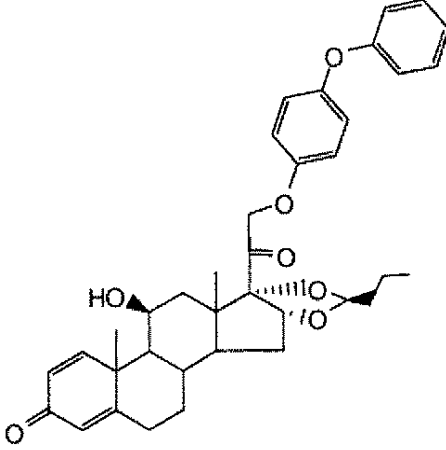
30

40

【表 1 - 9 5】

| 表1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain consists of a methylene group, a carbonyl group, and a thiazole ring substituted with a phenyl group.</p>      | 606 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain consists of a methylene group, a carbonyl group, and a pyridine ring.</p>                                     | 481 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain consists of a methylene group, a carbonyl group, and a sulfonamide group substituted with a phenyl ring.</p> | 536 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain consists of a methylene group, a carbonyl group, and an indole ring.</p>                                     | 533 |

【表 1 - 9 6】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and a hydroxyl group at C11. At C17, there is a thioether linkage (-S-) to a benzoxazole ring, which is substituted with two phenyl groups at the 2 and 4 positions.</p>                       | 596 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and a hydroxyl group at C11. At C17, there is an ether linkage (-O-) to a naphthyl group. At C13, there is a chiral center with a hydroxyl group and an isopropylidene protecting group.</p>  | 557 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and a hydroxyl group at C11. At C17, there is an ether linkage (-O-) to a biphenyl group. At C13, there is a chiral center with a hydroxyl group and an isopropylidene protecting group.</p> | 599 |

10

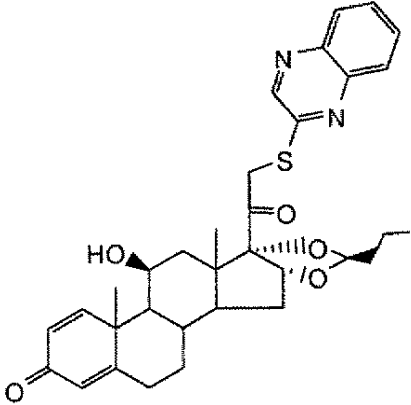
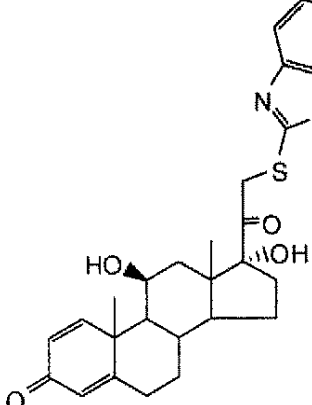
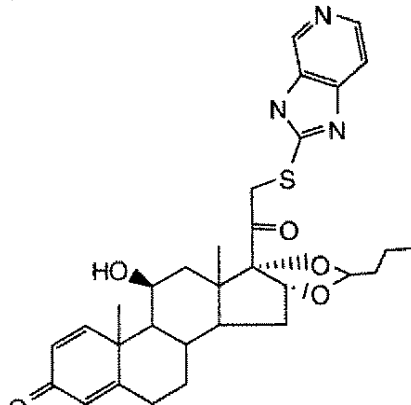
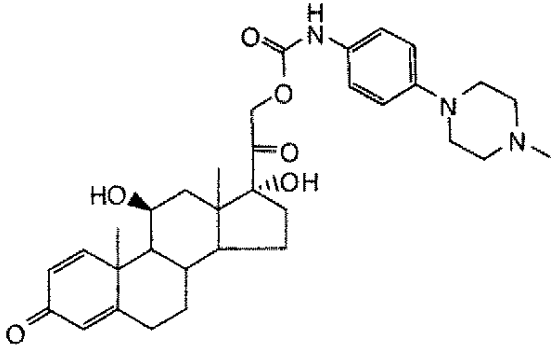
20

30

40

50

【表 1 - 9 7】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 575 |
|   | 494 |
|  | 564 |
|  | 578 |

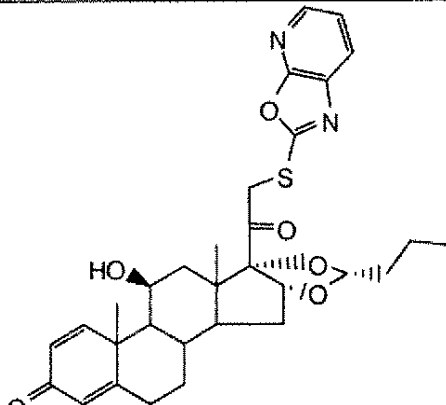
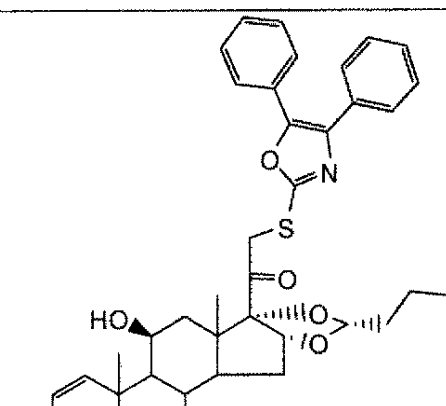
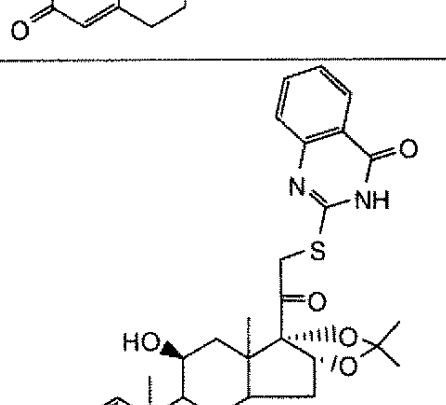
10

20

30

40

【表 1 - 9 8】

| 表 1、続き: 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                  | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain is a 2-ethyl-2H-benzofuran-3-ylthio group.</p>       | 565 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain is a 2-phenyl-2H-benzimidazole-3-ylthio group.</p>  | 666 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain is a 2-phenyl-2H-benzimidazole-3-ylthio group.</p> | 577 |

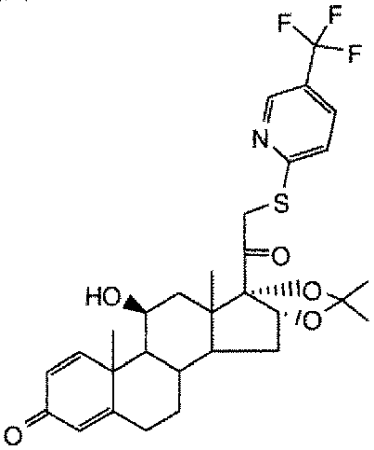
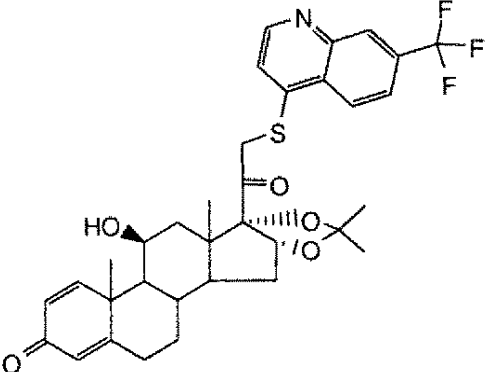
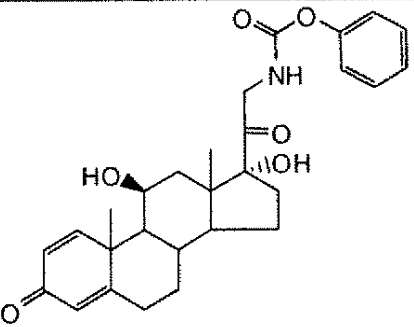
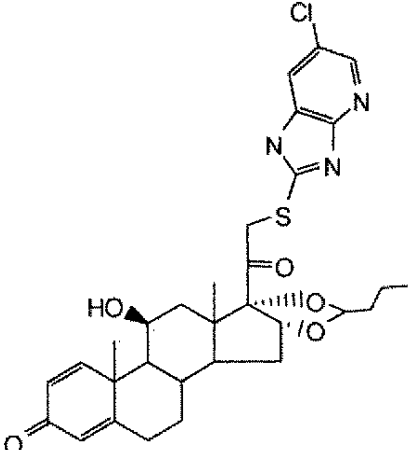
10

20

30

40

【表 1 - 9 9】

| 表 1、続き：構造                                                                           | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 578 |
|   | 628 |
|  | 480 |
|  | 598 |

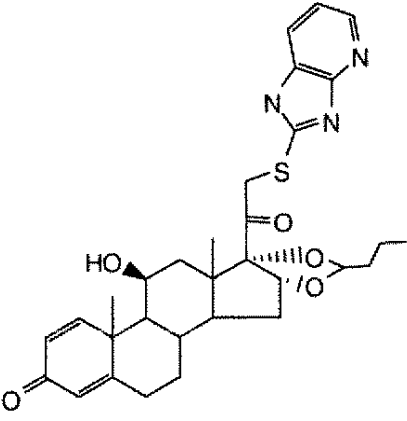
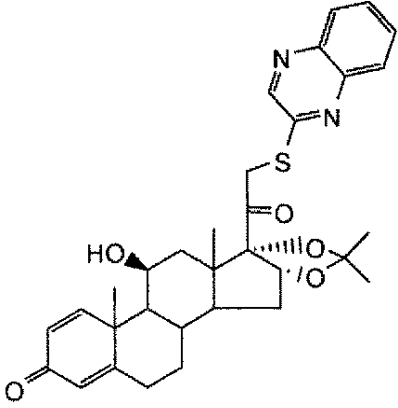
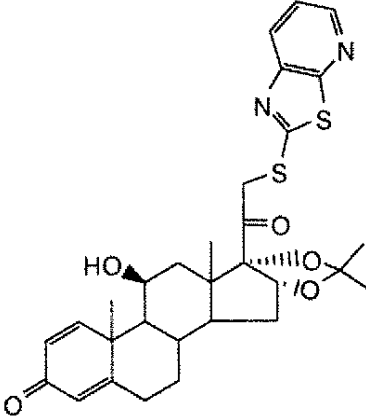
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 0】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 564 |
|   | 561 |
|  | 567 |

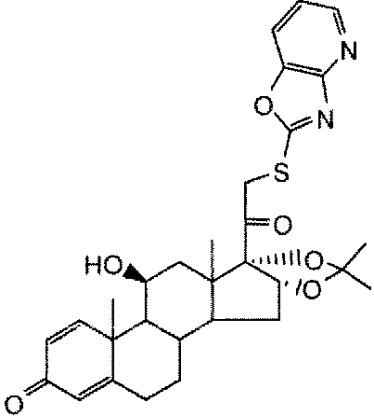
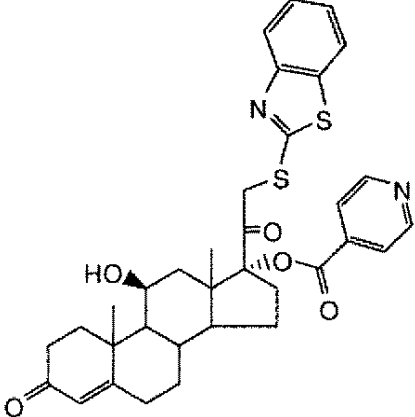
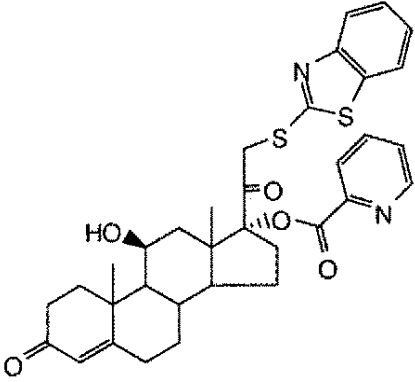
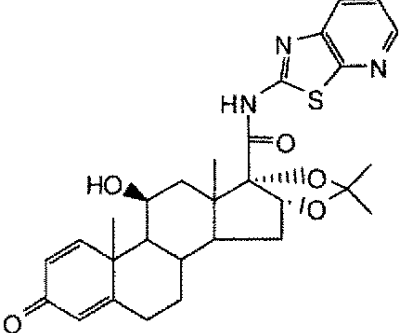
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 1】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 551 |
|   | 617 |
|  | 617 |
|  | 536 |

10

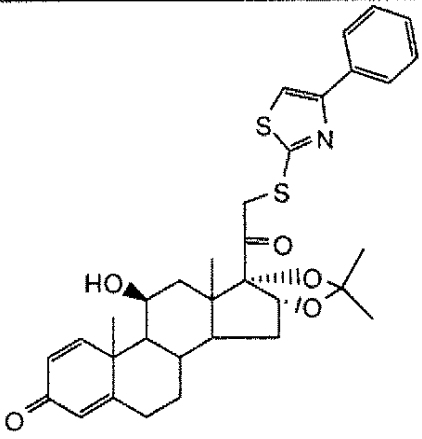
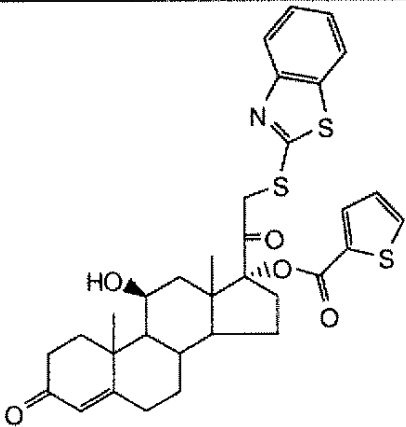
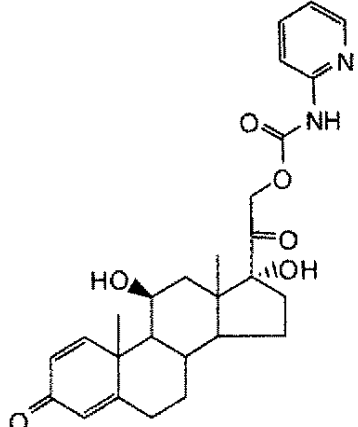
20

30

40



【表 1 - 1 0 2】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 592 |
|   | 622 |
|  | 481 |

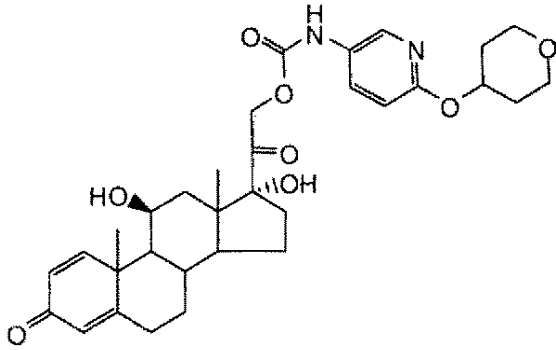
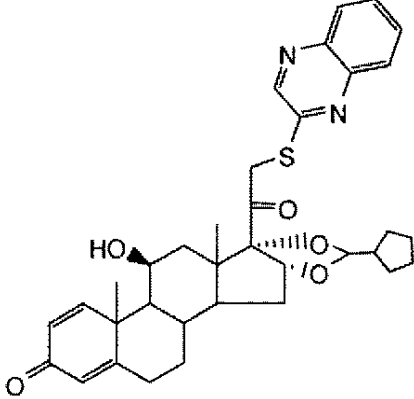
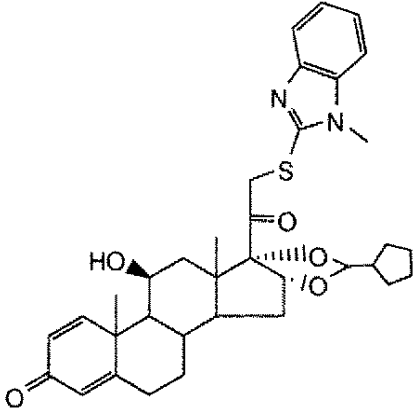
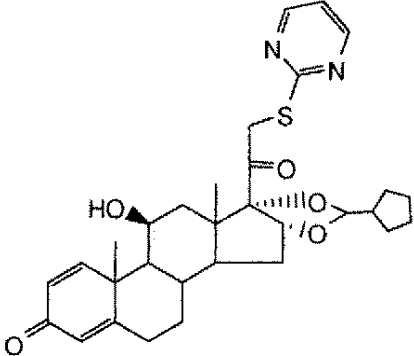
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 3】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 581 |
|   | 601 |
|  | 603 |
|  | 551 |

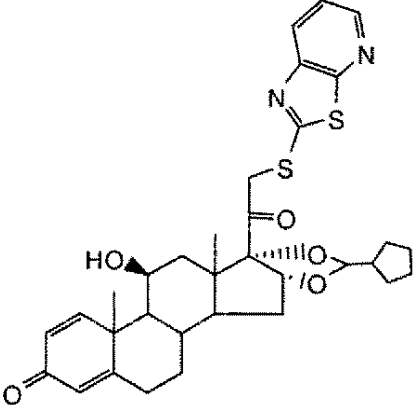
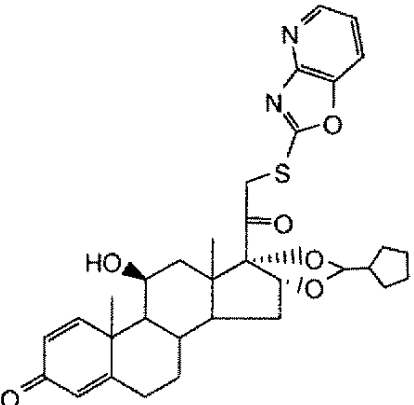
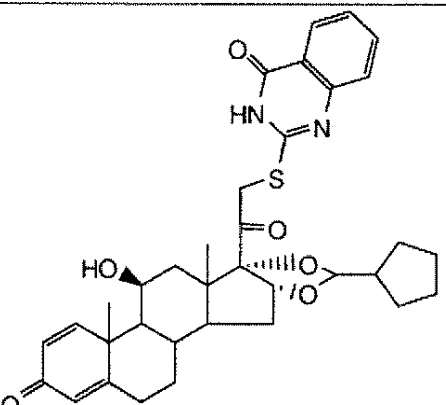
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 4】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | M+H |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a cyclopentyl ether group at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a thiazole ring substituted with a pyridine ring. | 607 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a cyclopentyl ether group at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a furan ring substituted with a pyridine ring.   | 591 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a cyclopentyl ether group at C13. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a benzimidazole ring.                           | 617 |

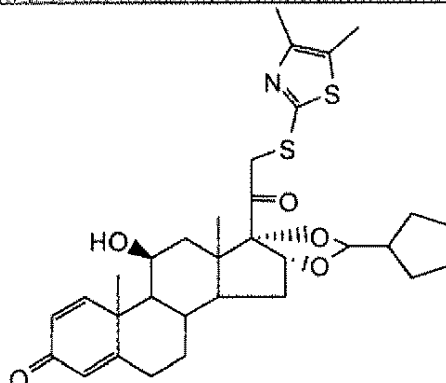
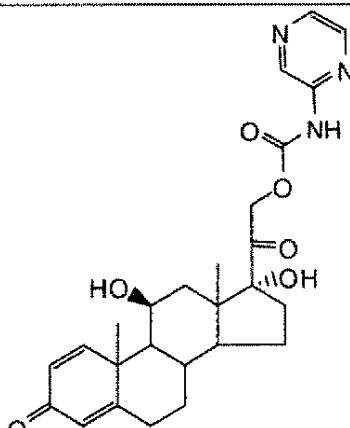
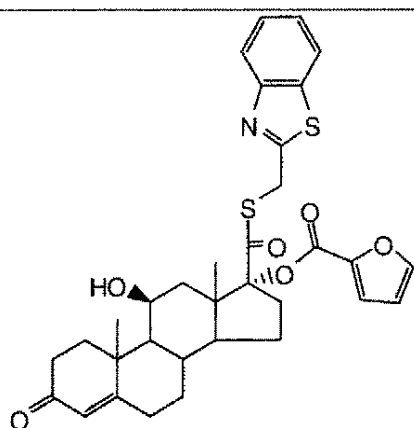
10

20

30

40

【表 1 - 1 0 5】

| 表1、続き：構造                                                                                                                                                                                                      | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><chem>CC1=C(C(=O)C=C2C3=C1C=C(C(=O)C3)C=C2)C(C)C(C(C)C4C(C)C(C)C(C)C4OC(=O)C5CCCC5)C5=C(C)C(C)C(C)C5</chem>              | 584 |
| <br><chem>CC1=C(C(=O)C=C2C3=C1C=C(C(=O)C3)C=C2)C(C)C(C(C)C4C(C)C(C)C(C)C4OC(=O)C5C(=O)NC6=CC=CC=N6)C5=C(C)C(C)C(C)C5</chem> | 482 |
| <br><chem>CC1=C(C(=O)C=C2C3=C1C=C(C(=O)C3)C=C2)C(C)C(C(C)C4C(C)C(C)C(C)C4OC(=O)C5=C(C)C(C)C(C)C5)C5=C(C)C(C)C(C)C5</chem>  | 606 |

10

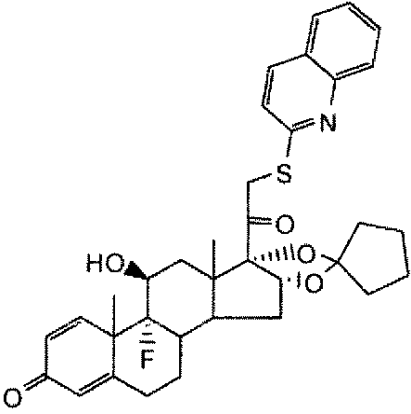
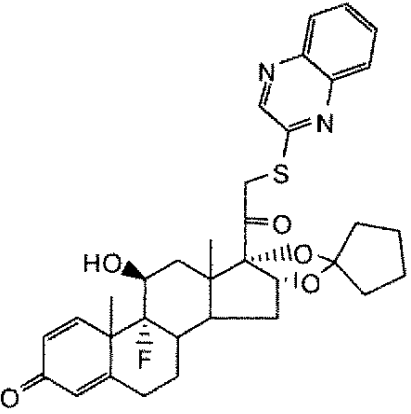
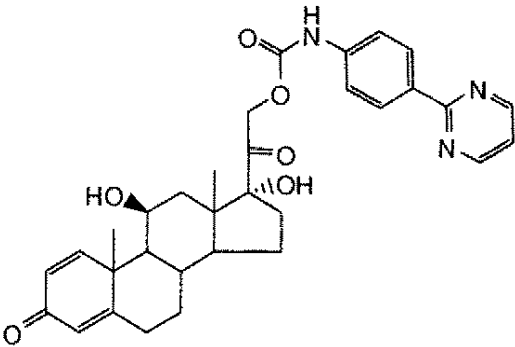
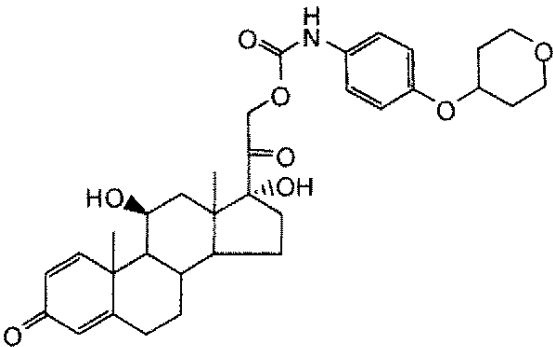
20

30

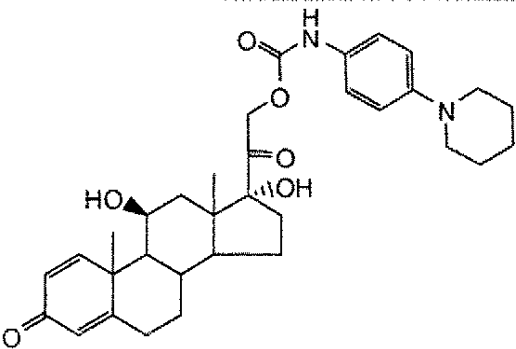
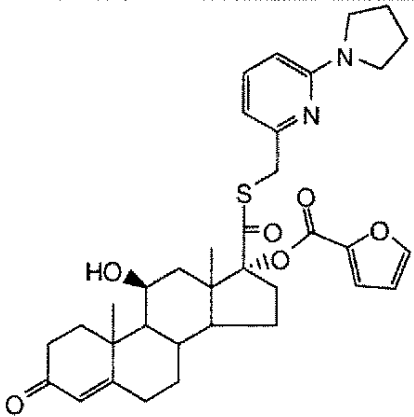
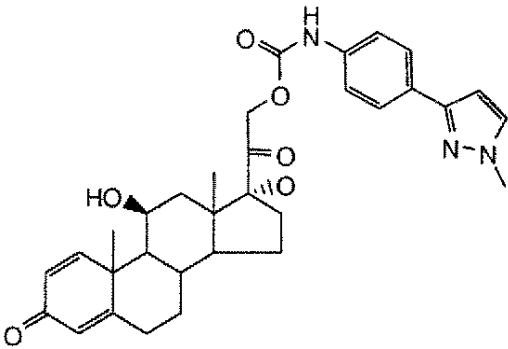
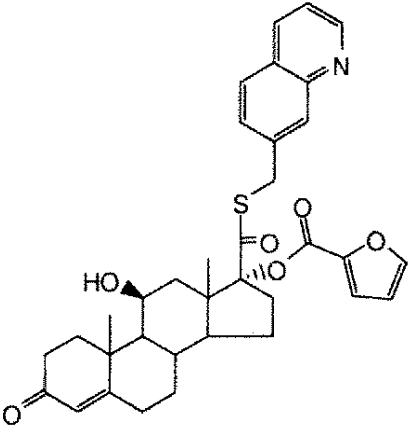
40

50

【表 1 - 1 0 6】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 604 |
|   | 605 |
|  | 558 |
|  | 580 |

【表 1 - 1 0 7】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 563 |
|   | 619 |
|  | 560 |
|  | 600 |

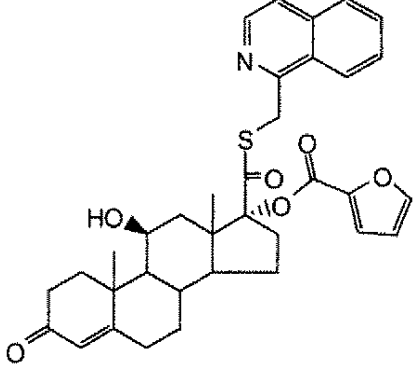
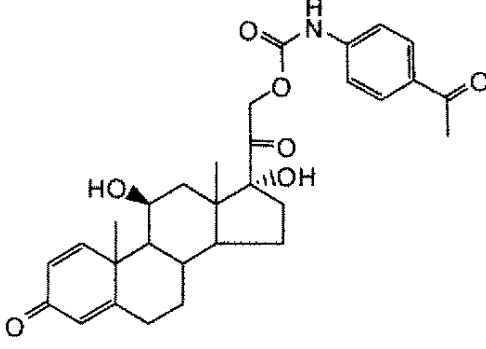
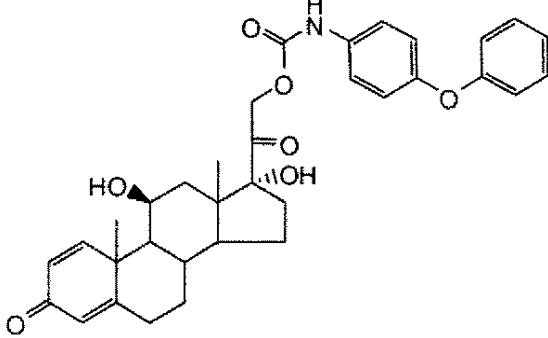
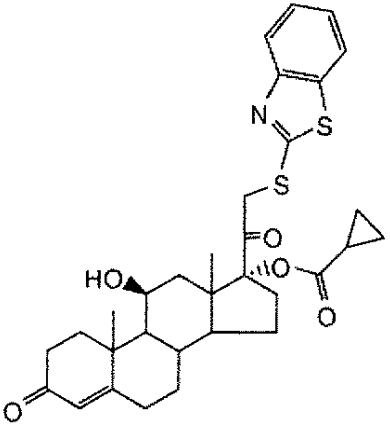
10

20

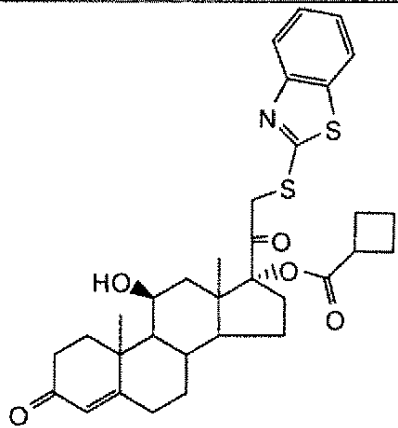
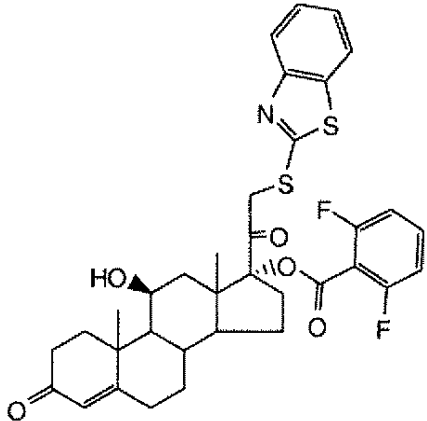
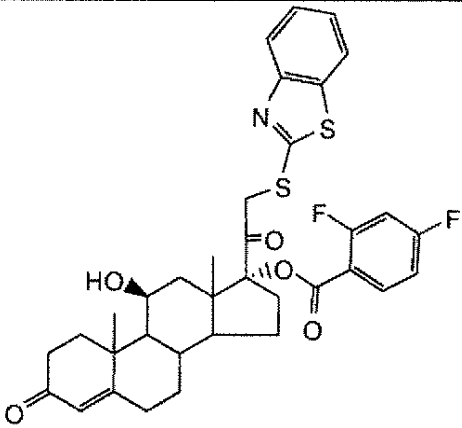
30

40

【表 1 - 1 0 8】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 600 |
|   | 522 |
|  | 572 |
|  | 580 |

【表 1 - 1 0 9】

| 表1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain includes a thiazole ring connected via a sulfur atom to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl is part of an ester linkage to a cyclobutyl ring.</p> | 594 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the ester group is attached to a 2,6-difluorophenyl ring instead of a cyclobutyl ring.</p>                                                                                                                                                                                | 652 |
|  <p>The structure is similar to the second one, but the ester group is attached to a 3,5-difluorophenyl ring instead of a 2,6-difluorophenyl ring.</p>                                                                                                                                                                      | 652 |

10

20

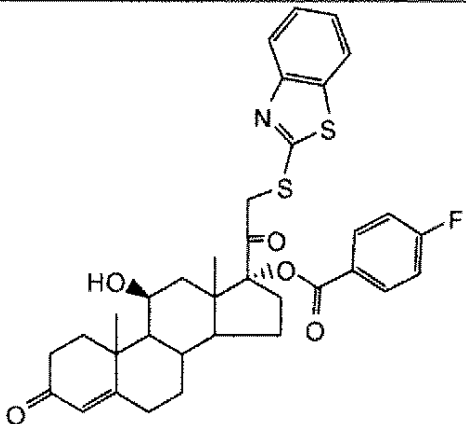
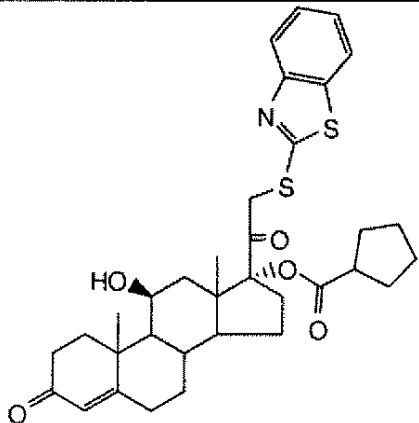
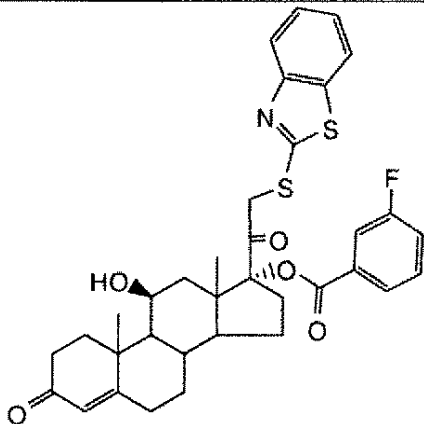
30

40

50



【表 1 - 1 1 0】

| 表 1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                              | M+H |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>   | 634 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>  | 608 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem><br><chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)CC=C3)C(=O)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem> | 634 |

10

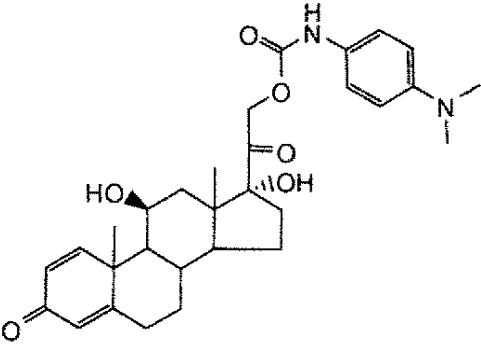
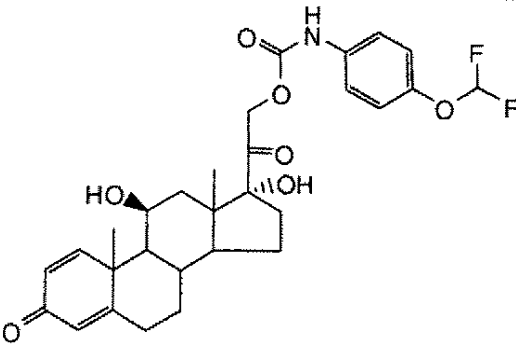
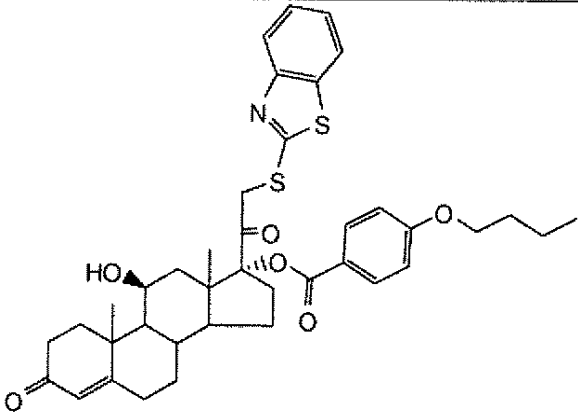
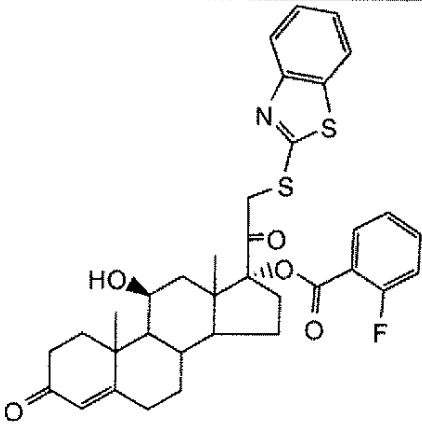
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 1】

| 表 1、続き: 構造                                                                          | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 523 |
|   | 546 |
|  | 688 |
|  | 634 |

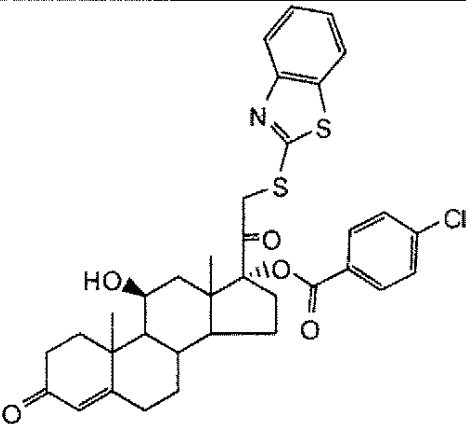
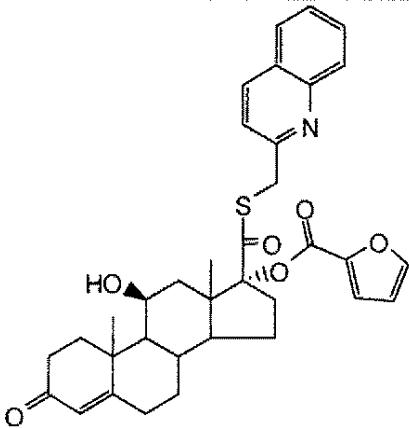
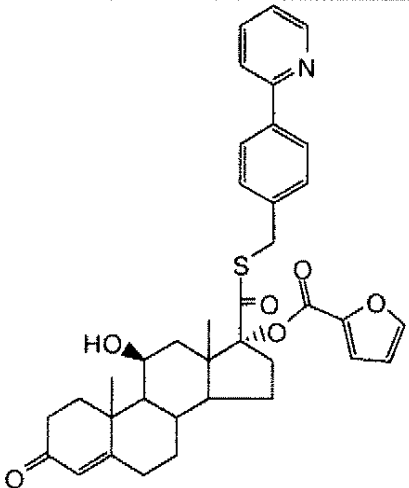
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 2】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a methyl group at C10. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a thiazole ring. A 4-chlorobenzoyl group is attached to the sulfur atom.</p>                                                                    | 650 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a methyl group at C10. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a quinoline ring. A furan-2-ylmethyl group is attached to the sulfur atom.</p>                                                                 | 600 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a methyl group at C10. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a sulfur atom, and a quinoline ring. A furan-2-ylmethyl group is attached to the sulfur atom. Additionally, a phenyl ring is attached to the quinoline ring.</p> | 626 |

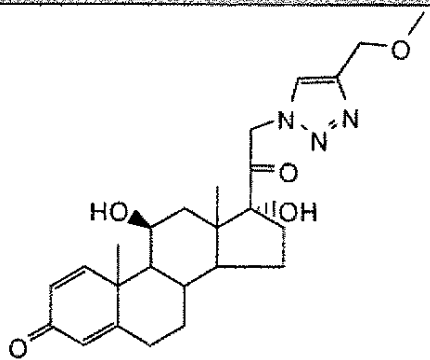
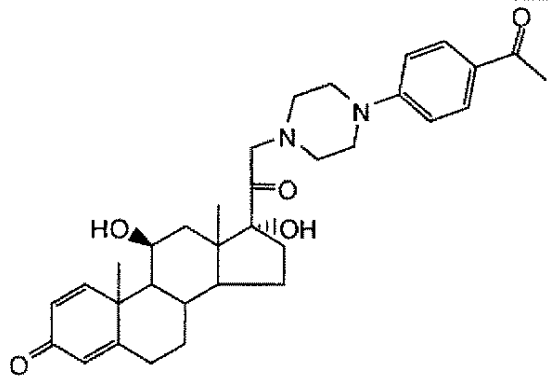
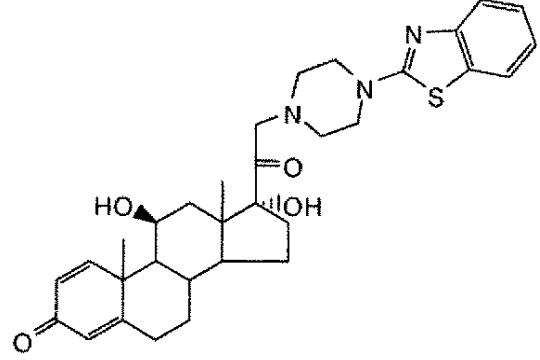
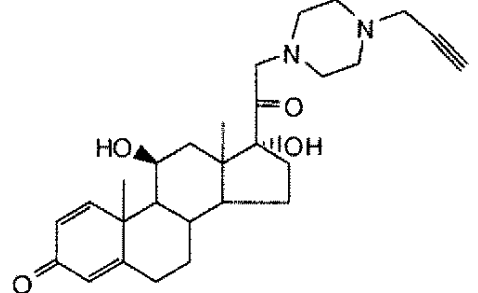
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 3】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 456 |
|   | 547 |
|  | 562 |
|  | 467 |

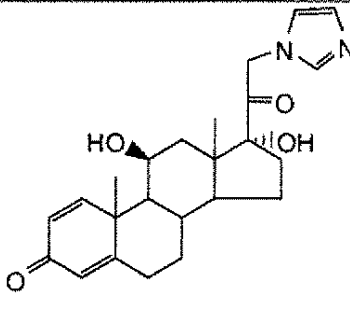
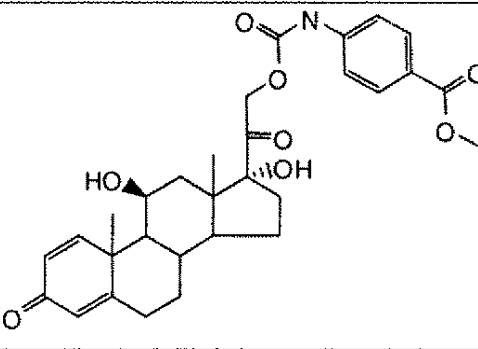
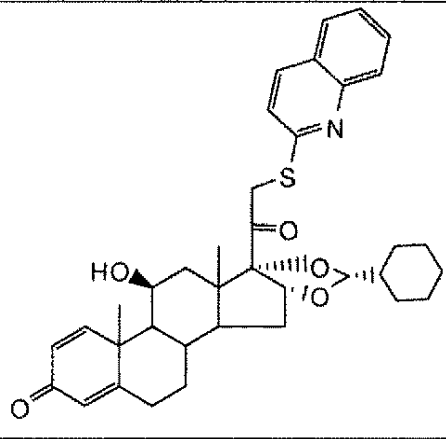
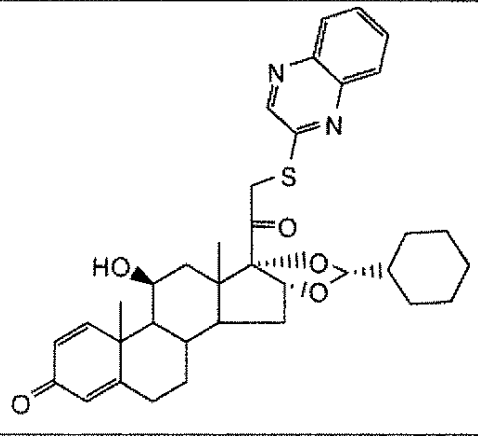
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 4】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 411 |
|    | 538 |
|   | 614 |
|  | 615 |

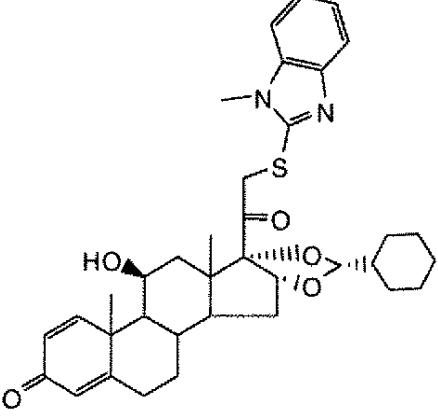
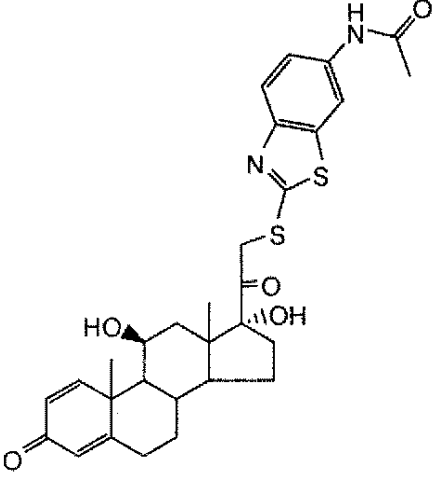
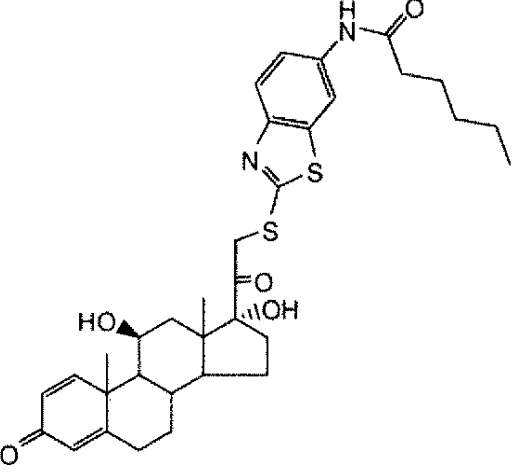
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 5】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a thioether linkage to a thiazole ring (with a methyl group at C2), and a cyclohexyl group attached to the thiazole ring via an oxygen atom.</p> | 617 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and hydroxyl groups at C14 and C17. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a thioether linkage to a thiazole ring, and an acetamido group attached to the thiazole ring.</p>                                        | 567 |
|  <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C3, a double bond at C4-C5, and hydroxyl groups at C14 and C17. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a thioether linkage to a thiazole ring, and a hexanoylamido group attached to the thiazole ring.</p>                                    | 623 |

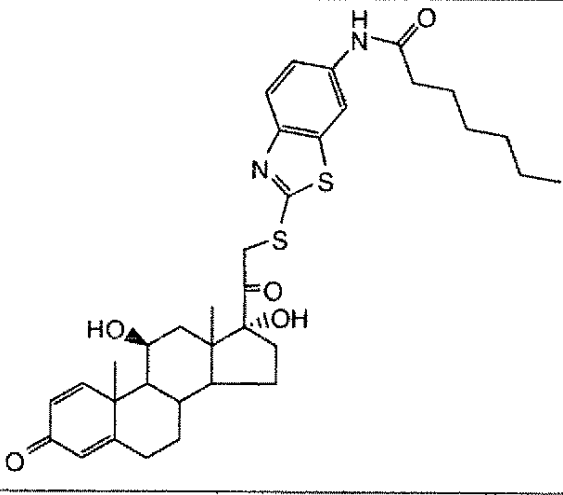
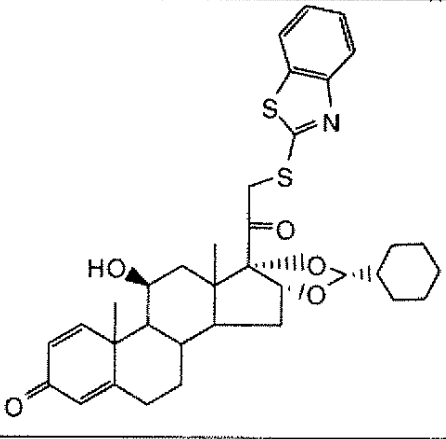
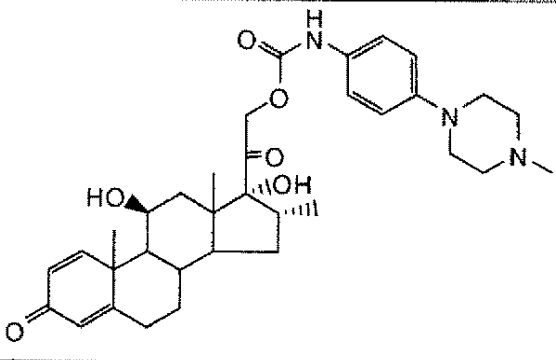
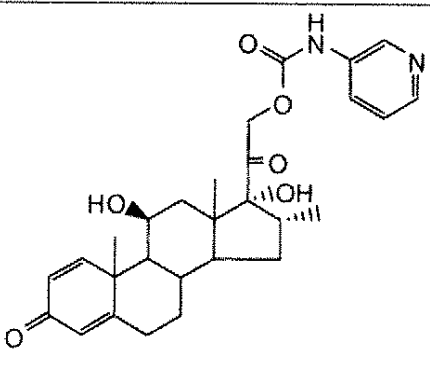
10

20

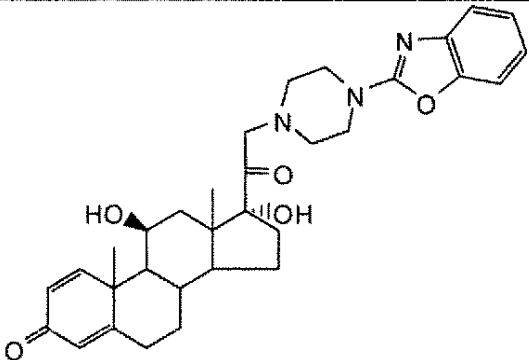
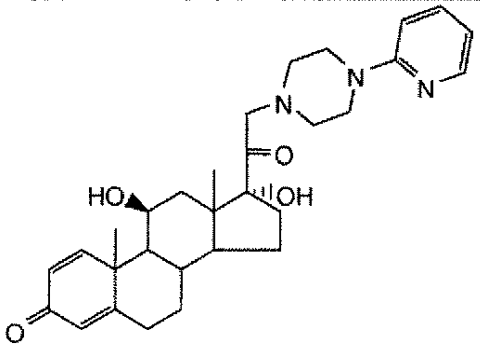
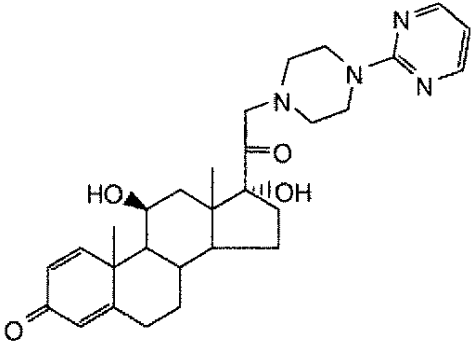
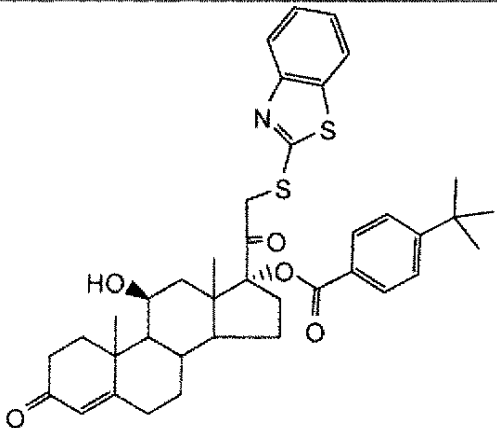
30

40

【表 1 - 1 1 6】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain contains a thiazole ring connected via a sulfur atom to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl is part of an amide linkage to a hexyl chain.</p>                                        | 637 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain contains a thiazole ring connected via a sulfur atom to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl is part of an acetal linkage to a cyclohexyl ring.</p>                                  | 620 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain contains a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to an oxygen atom. The oxygen atom is part of an ester linkage to a benzamide group, which is further connected to a piperidine ring.</p> | 592 |
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain contains a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to an oxygen atom. The oxygen atom is part of an ester linkage to a benzamide group, which is further connected to a pyridine ring.</p>   | 495 |

【表 1 - 1 1 7】

| 表1、続き: 構造                                                                           | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 546 |
|   | 506 |
|  | 507 |
|  | 672 |

10

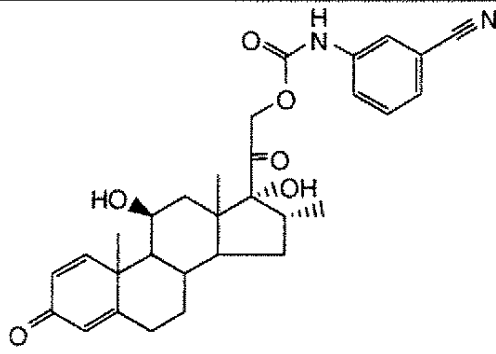
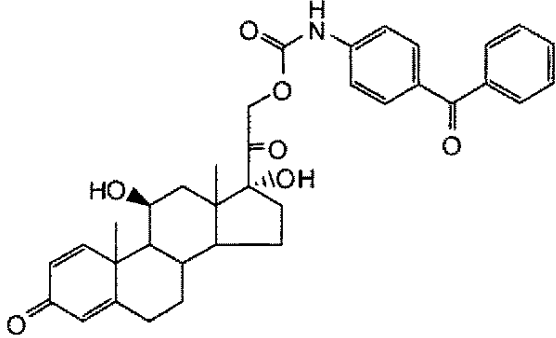
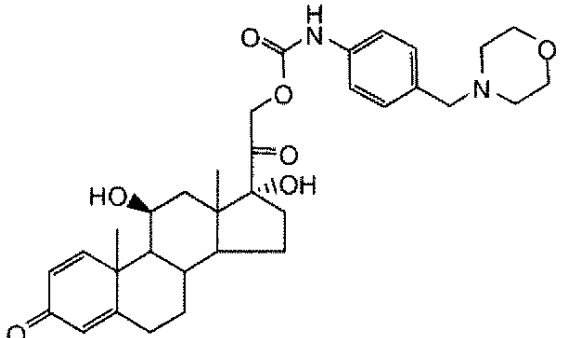
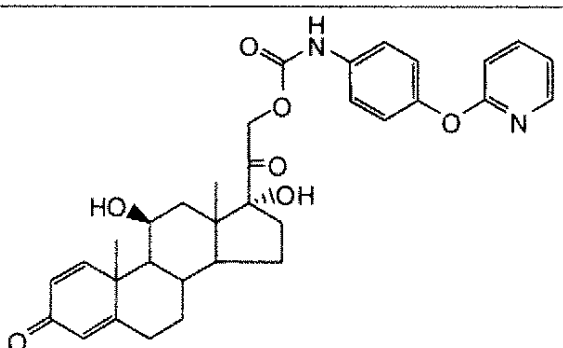
20

30

40



【表 1 - 1 1 8】

| 表 1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a 4-cyanophenyl group attached via an ester linkage to the side chain. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C14 and C15. The side chain at C13 includes a ketone and a hydroxyl group, and is terminated by an ester linkage to a 4-cyanophenyl group.                                   | 519 |
| <br>A steroid molecule with a 4-benzoylphenyl group attached via an ester linkage to the side chain. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C14 and C15. The side chain at C13 includes a ketone and a hydroxyl group, and is terminated by an ester linkage to a 4-benzoylphenyl group.                               | 584 |
| <br>A steroid molecule with a 4-(2-morpholinylmethyl)phenyl group attached via an ester linkage to the side chain. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C14 and C15. The side chain at C13 includes a ketone and a hydroxyl group, and is terminated by an ester linkage to a 4-(2-morpholinylmethyl)phenyl group. | 579 |
| <br>A steroid molecule with a 4-(2-pyridinyl)phenyl group attached via an ester linkage to the side chain. The steroid core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C14 and C15. The side chain at C13 includes a ketone and a hydroxyl group, and is terminated by an ester linkage to a 4-(2-pyridinyl)phenyl group.                 | 573 |

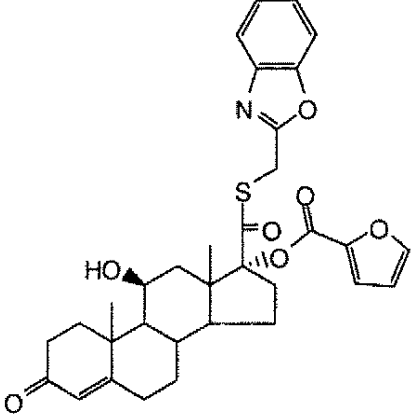
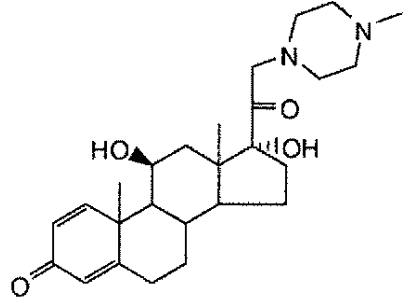
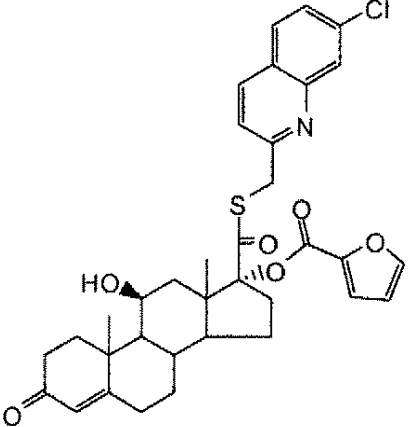
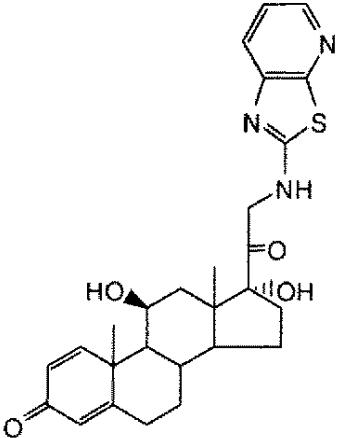
10

20

30

40

【表 1 - 1 1 9】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 590 |
|   | 443 |
|  | 634 |
|  | 494 |

【 1 1 3 8 】

10

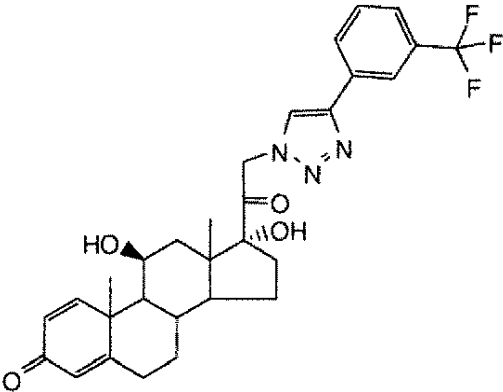
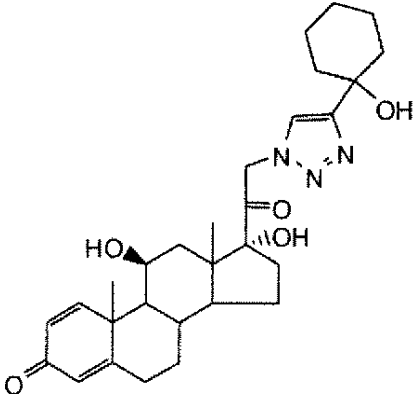
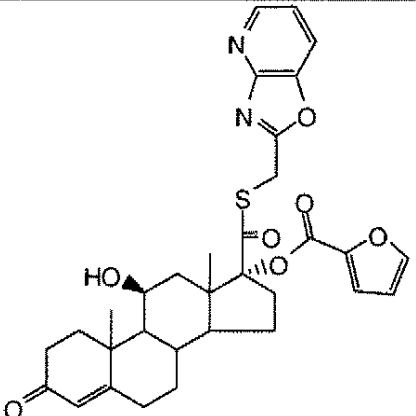
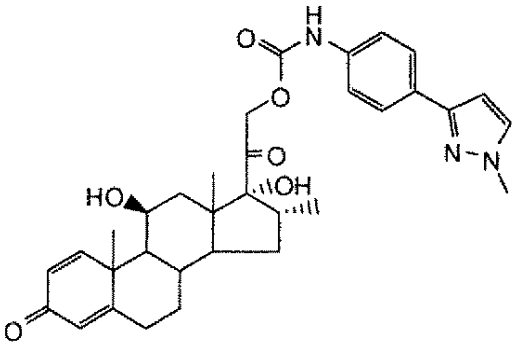
20

30

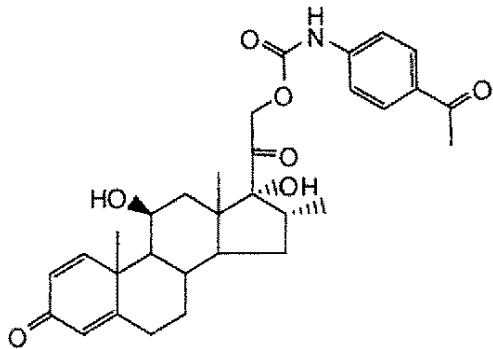
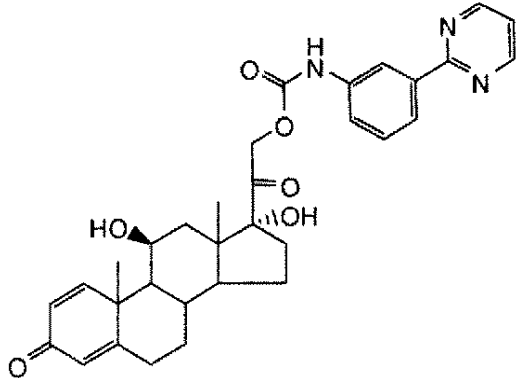
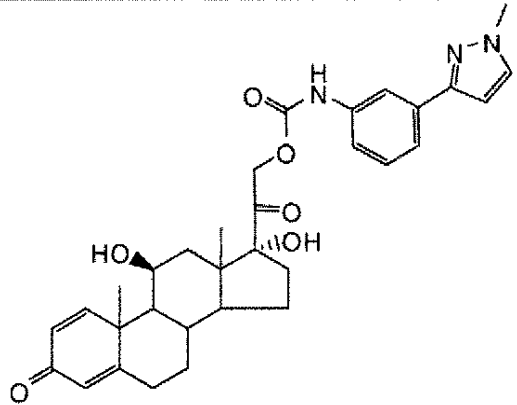
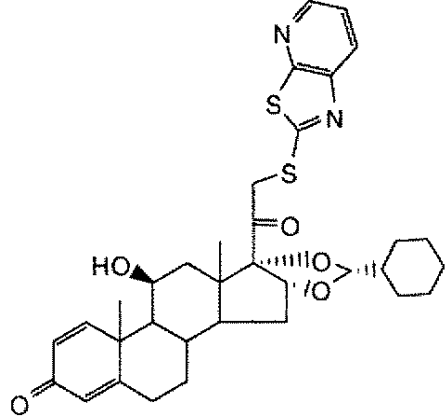
40

50

【表 1 - 1 2 0】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 556 |
|   | 510 |
|  | 591 |
|  | 574 |

【表 1 - 1 2 1】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 536 |
|   | 558 |
|  | 560 |
|  | 621 |

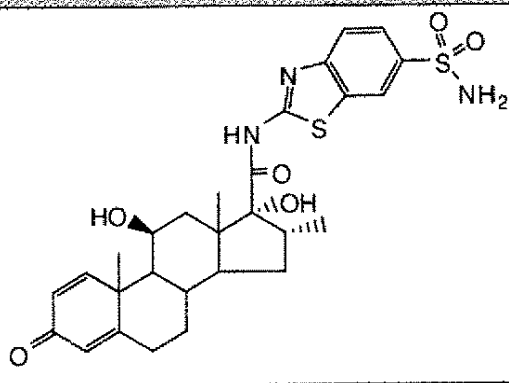
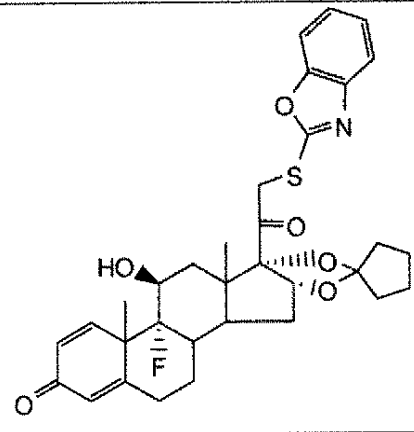
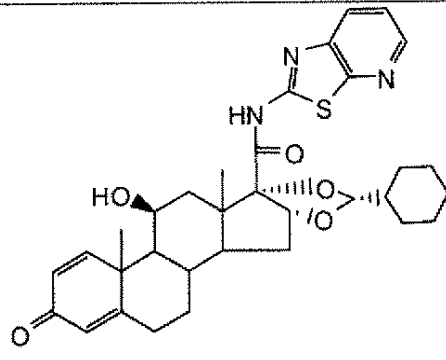
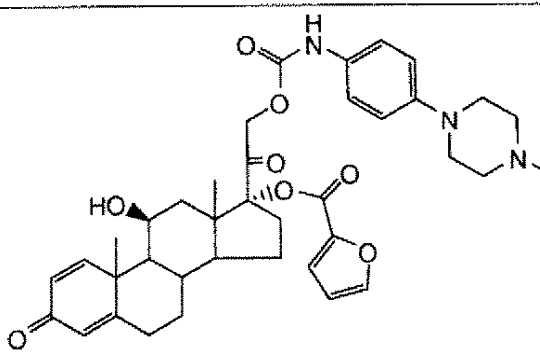
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 2】

| 表 1、続き：構造                                                                           | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 572 |
|   | 594 |
|  | 590 |
|  | 672 |

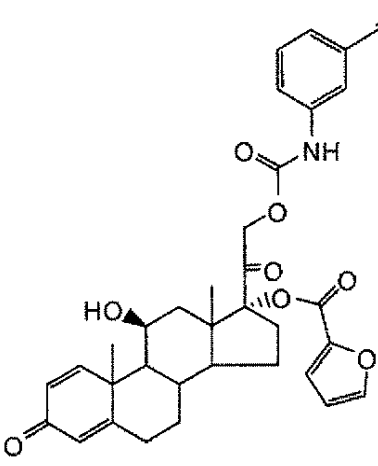
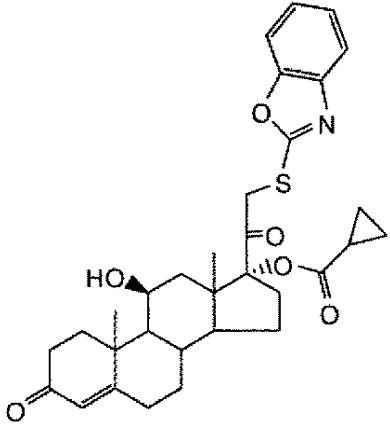
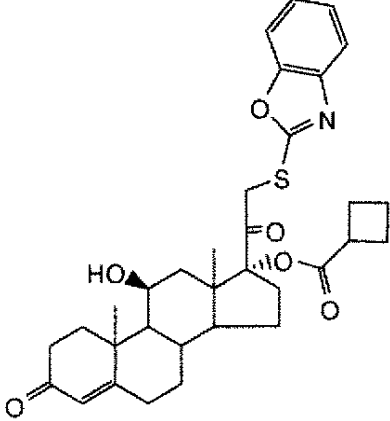
10

20

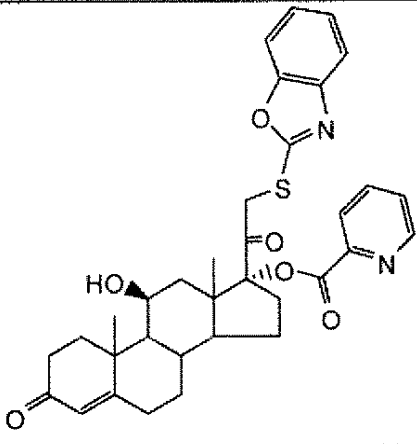
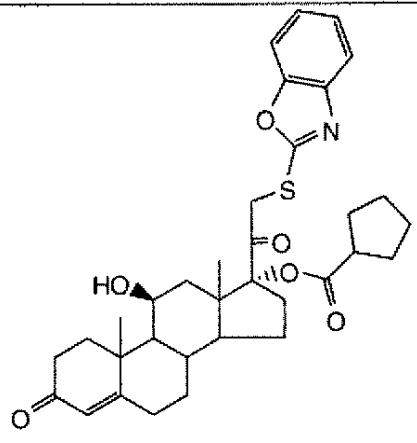
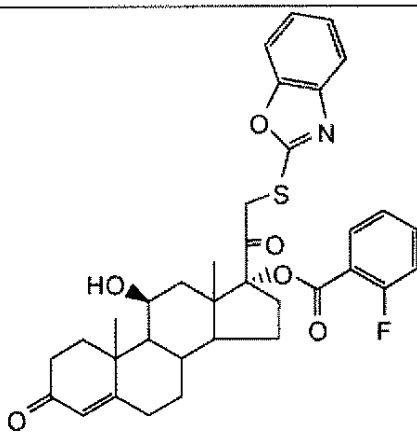
30

40

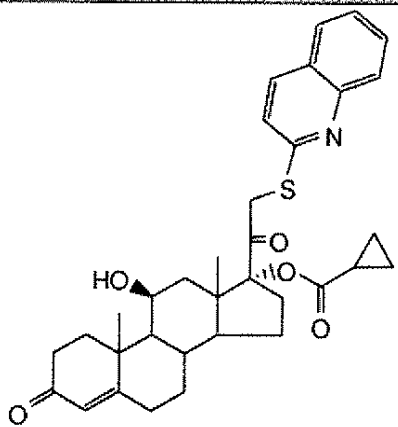
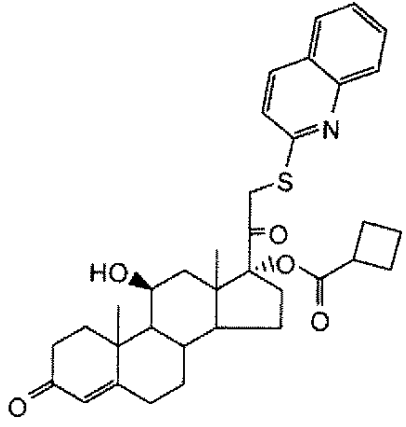
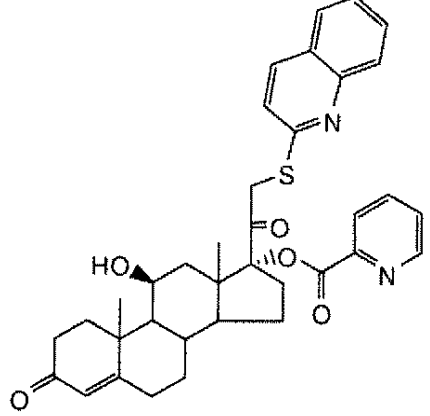
【表 1 - 1 2 3】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 599 |
|   | 564 |
|  | 578 |

【表 1 - 1 2 4】

| 表 1、続き：構造                                                                           | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 601 |
|   | 592 |
|  | 618 |

【表 1 - 1 2 5】

| 表 1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a side chain at C17. The side chain includes a thioether linkage to a quinoline ring and an ester linkage to a cyclopropyl group.</p> | 574 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the ester group is attached to a cyclobutyl ring instead of a cyclopropyl ring.</p>                                                                                           | 588 |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the ester group is attached to a pyridine ring at the 2-position.</p>                                                                                                        | 611 |

10

20

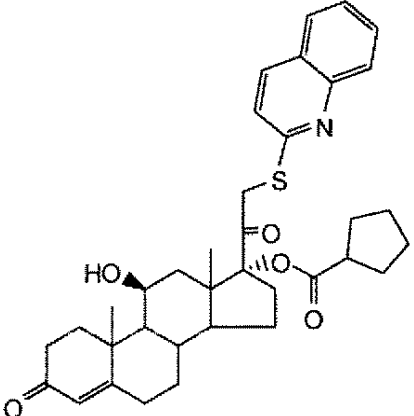
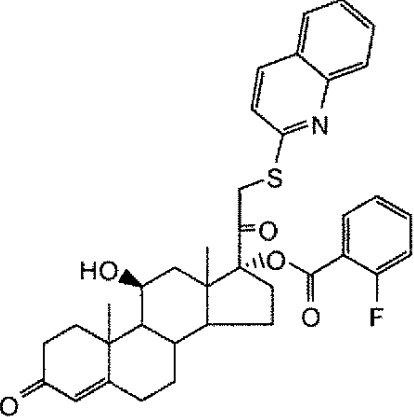
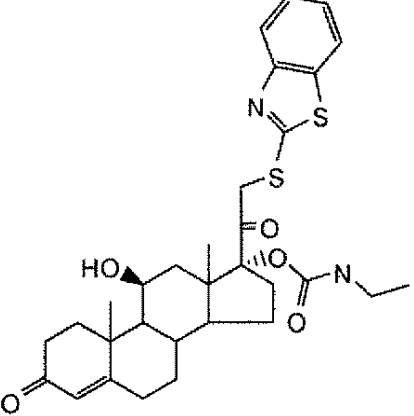
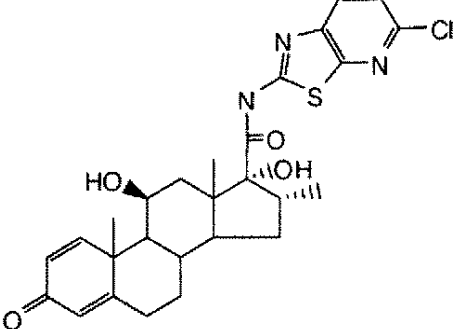
30

40

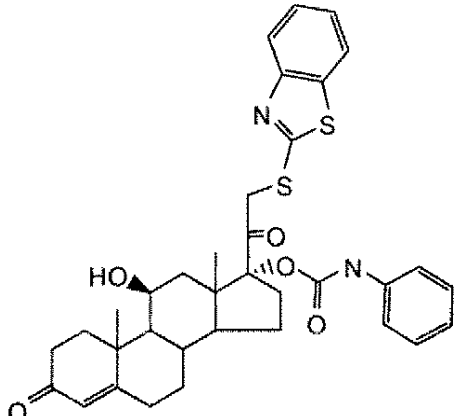
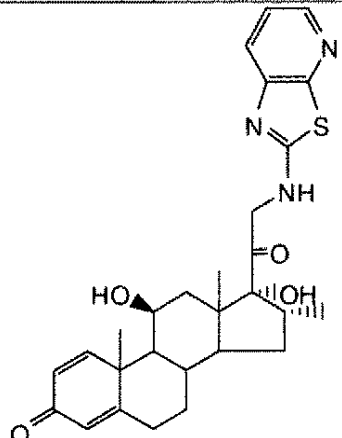
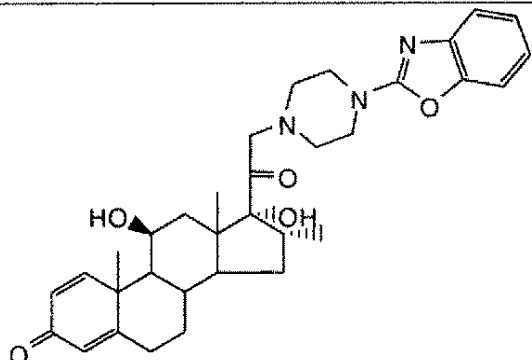
50



【表 1 - 1 2 6】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 602 |
|   | 628 |
|  | 583 |
|  | 528 |

【表 1 - 1 2 7】

| 表 1、続き：構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | M+H |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C4, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a benzamide group at the 2-position. | 631 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C4, and hydroxyl groups at C14 and C17. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a primary amine group. The primary amine is substituted with a thiazole ring.       | 508 |
| <br>A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C4, and hydroxyl groups at C14 and C17. At C17, there is a side chain consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a thiazole ring.        | 560 |

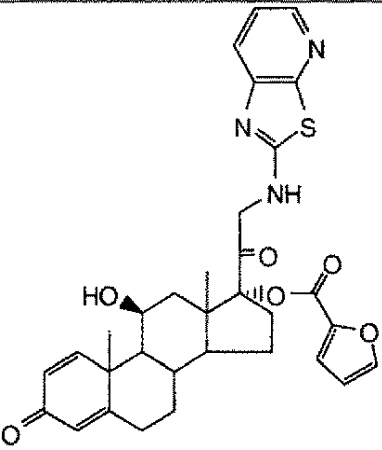
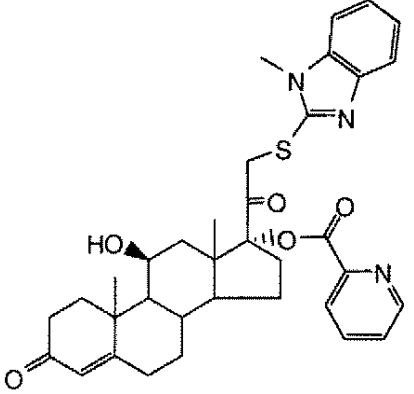
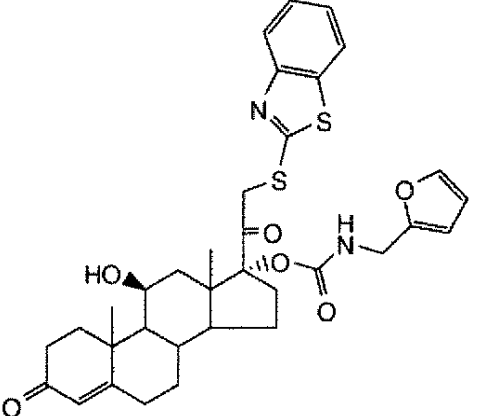
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 8】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                 | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)C(C2)C(=O)NCC5=NC6=CC=CC=C6S5</chem>   | 588 |
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)C(C2)C(=O)SC5=NC6=CC=CC=C6N5C</chem>  | 614 |
| <br><chem>CC12CCC3C(C1CC4=C(C(=O)O)CCC4(C)C)C(=O)C(C2)C(=O)NCC5=NC6=CC=CC=C6S5</chem> | 635 |

10

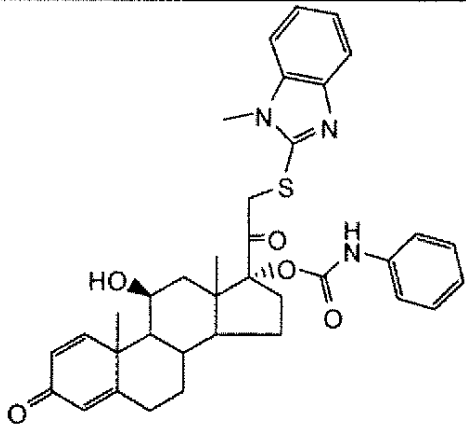
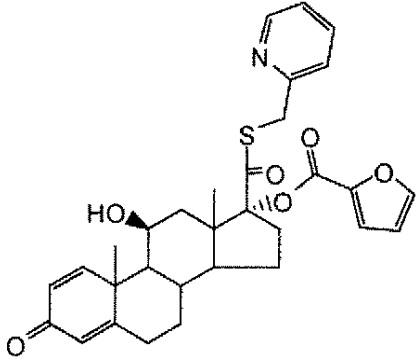
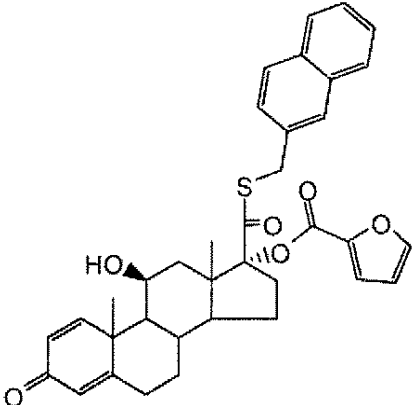
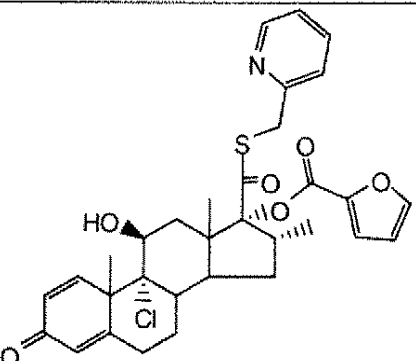
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 9】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 626 |
|   | 548 |
|  | 597 |
|  | 596 |

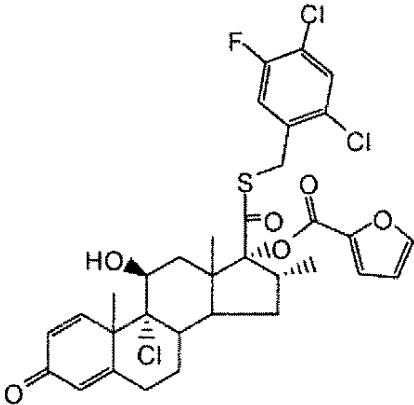
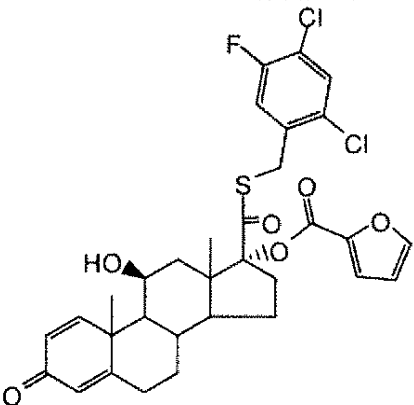
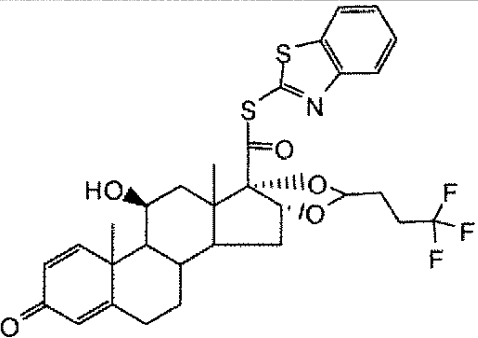
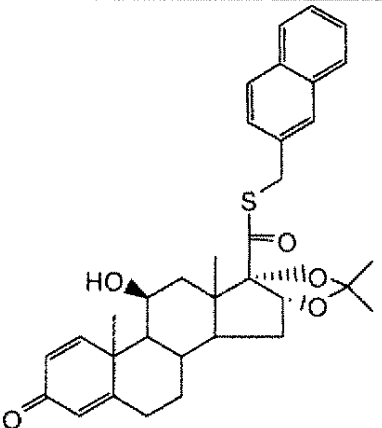
10

20

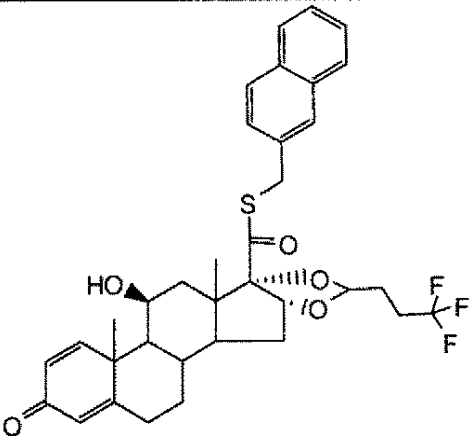
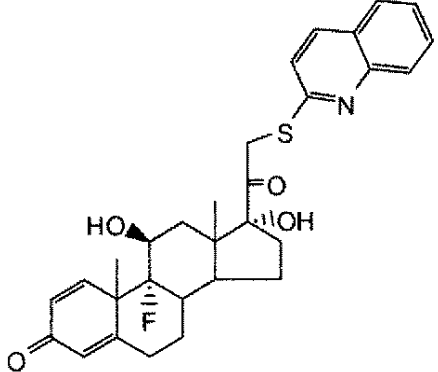
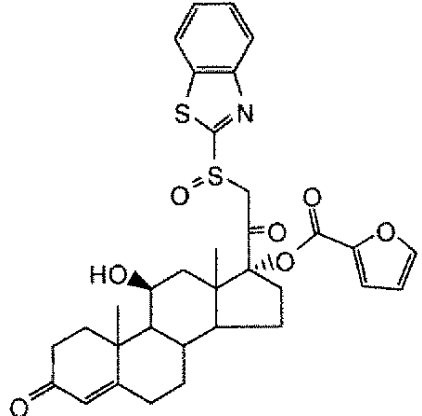
30

40

【表 1 - 1 3 0】

| 表1、続き：構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 681 |
|   | 633 |
|  | 620 |
|  | 559 |

【表 1 - 1 3 1】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 627 |
|   |     |
|  | 622 |

10

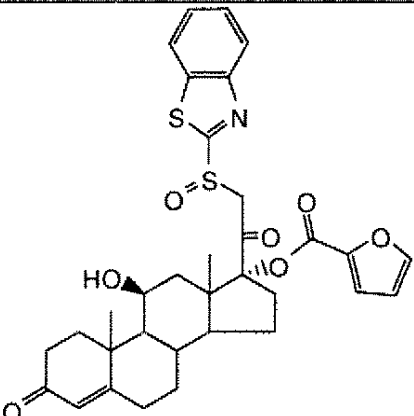
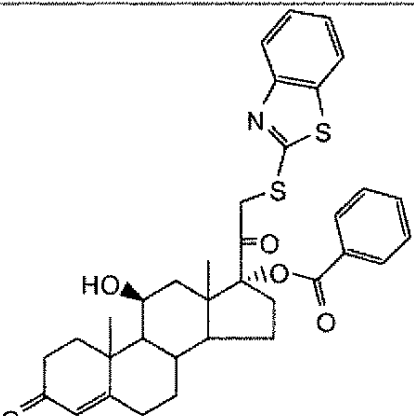
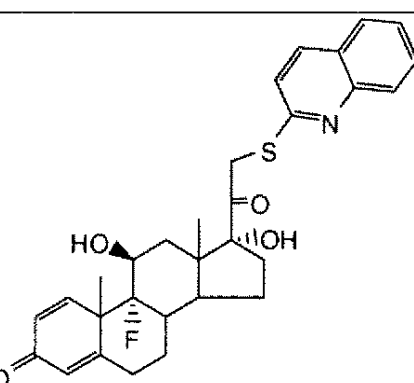
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 2】

| 表1、続き:構造                                                                                                                                                                                    | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><chem>O=C1CC[C@H]2[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)[C@H]2[C@@H](C)[C@H]1C(=O)OCC(=O)SC1=NC2=CC=CC=C2S1</chem>  | 622 |
| <br><chem>O=C1CC[C@H]2[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)[C@H]2[C@@H](C)[C@H]1C(=O)OCC(=O)SC1=NC2=CC=CC=C2S1</chem> | 616 |
| <br><chem>O=C1CC[C@H]2[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)[C@H]2[C@@H](C)[C@H]1C(=O)OCCSC1=NC2=CC=CC=C2N1</chem>    | 522 |

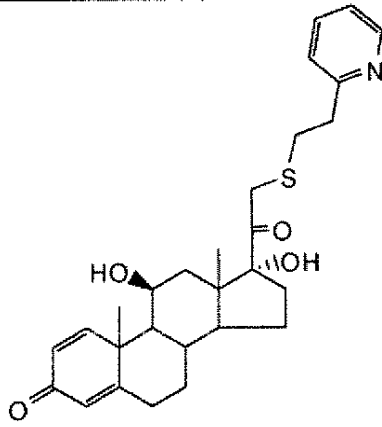
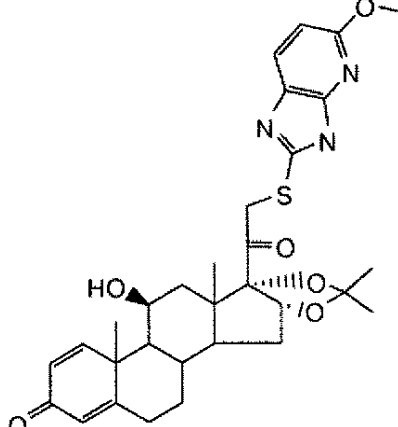
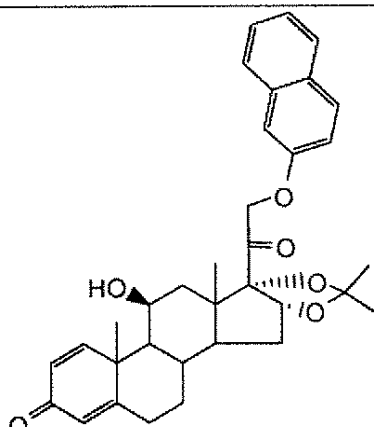
10

20

30

40

【表 1 - 1 3 3】

| 表1、続き:構造                                                                            | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 482 |
|   | 580 |
|  | 543 |

10

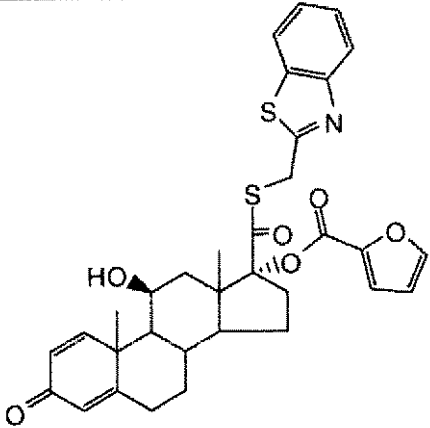
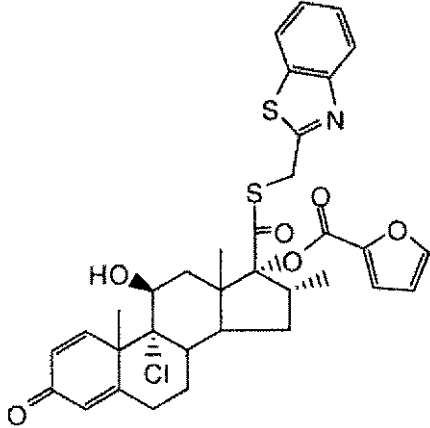
20

30

40



【表 1 - 1 3 4】

| 表1、続き:構造                                                                           | M+H |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | 604 |
|  | 652 |

10

20

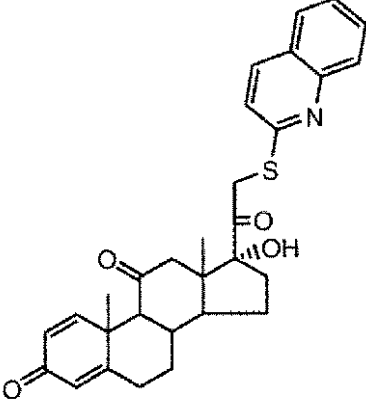
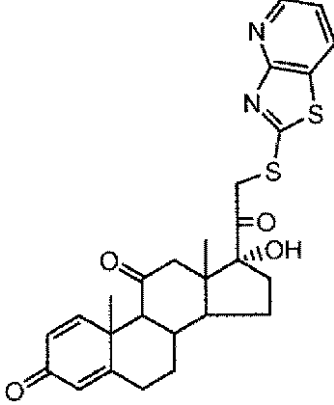
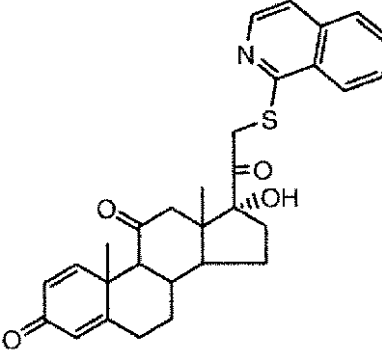
上記に記載したように、対応する C-11 ヒドロキシ化合物を代謝変換によってインビボで生成することが期待される本発明の化合物の C-11 ケト類似体も意図する。11 ケト基の 11-β-ヒドロキシ基へのインビボでの変換は、ヒトにおけるコルチゾンに対するその作用が文献に広く記載されている 11-β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型酵素によって媒介され得る。例えば、国際公開第 199707789 号およびその中の参考文献を参照されたい。当技術分野で公知の手順および／または本明細書に記載の手順に類似の手順によって製造される本発明の C-11 ケトプロドラッグの非限定的な例が表 2 に示される。

30

【1153】

【表 2 - 1】

表2

| 表2<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                                | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 502 |
|   | 509 |
|  | 502 |

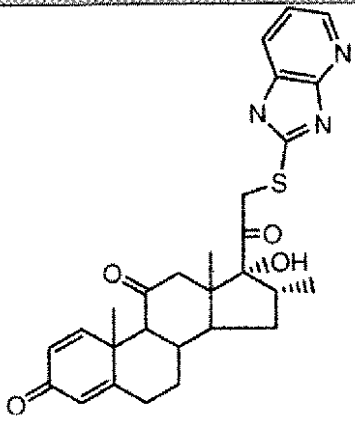
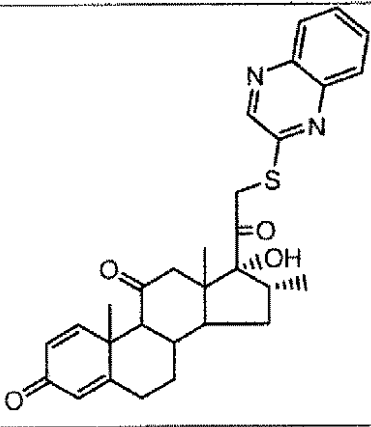
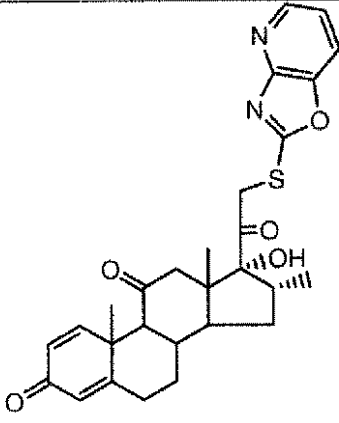
10

20

30

【 1 1 5 4 】

【表 2 - 2】

| 表2<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>Chemical structure of a C-11 ketone analog. The steroid core features a ketone at C-3 and a hydroxyl group at C-11. At C-17, there is a side chain consisting of a methylene group, a carbonyl group, and a thioether linkage to a pyrimidin-2-yl group.</p>     | 506 |
|  <p>Chemical structure of a C-11 ketone analog. The steroid core features a ketone at C-3 and a hydroxyl group at C-11. At C-17, there is a side chain consisting of a methylene group, a carbonyl group, and a thioether linkage to a benzimidazol-2-yl group.</p> | 517 |
|  <p>Chemical structure of a C-11 ketone analog. The steroid core features a ketone at C-3 and a hydroxyl group at C-11. At C-17, there is a side chain consisting of a methylene group, a carbonyl group, and a thioether linkage to a benzoxazol-2-yl group.</p>  | 507 |

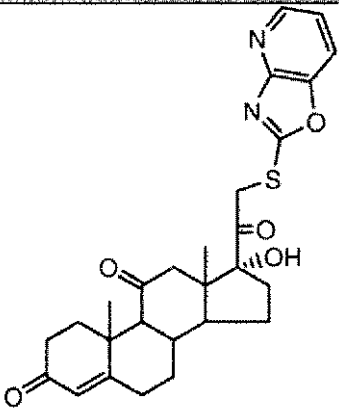
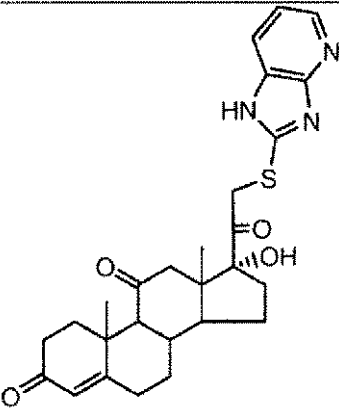
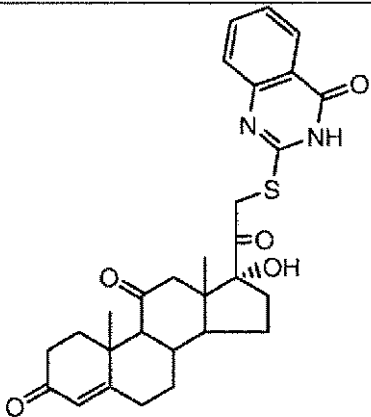
10

20

30

【 1 1 5 5 】

【表 2 - 3】

| 表2<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                                                                                                                      | M+H |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)C=C(C)CC3=O)C(=O)CC(C2)C(=O)CSC4=CN5C=CC=CC=C5N=C4</chem>       | 495 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)C=C(C)CC3=O)C(=O)CC(C2)C(=O)CSC4=NNC5=CC=CC=C5N=C4</chem>      | 494 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC(=O)C=C(C)CC3=O)C(=O)CC(C2)C(=O)CSC4=NC5=CC=C(C(=O)N5)N=C4</chem> | 521 |

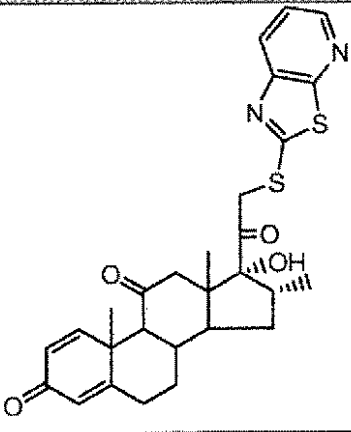
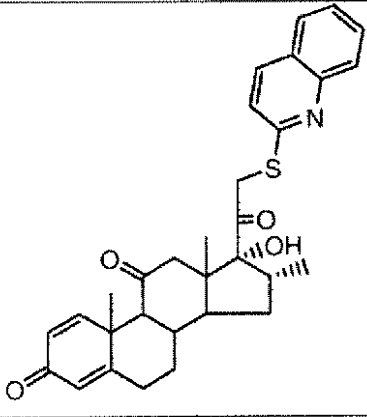
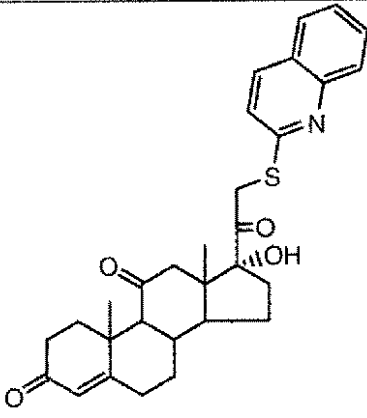
10

20

30

【1156】

【表 2 - 4】

| 表2<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                                | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 523 |
|   | 516 |
|  | 504 |

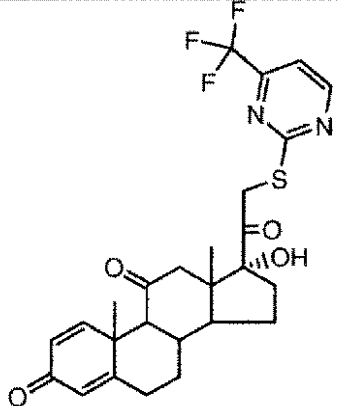
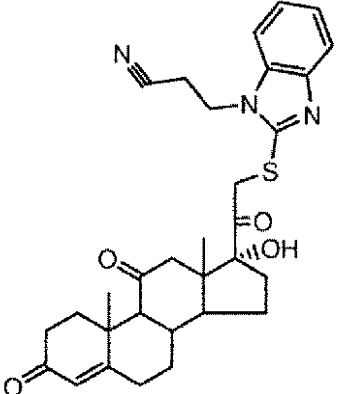
10

20

30

【 1 1 5 7 】

【表 2 - 5】

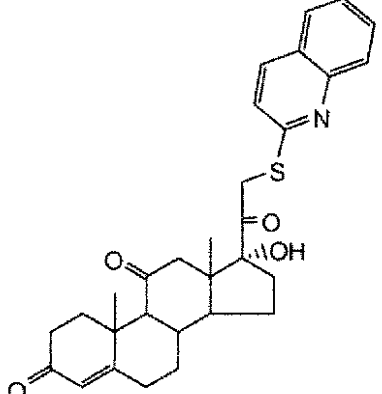
| 表2<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                               | M+H |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | 521 |
|  | 546 |

10

20

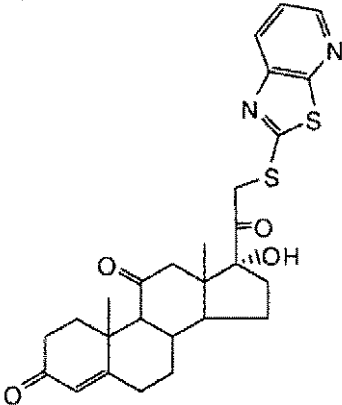
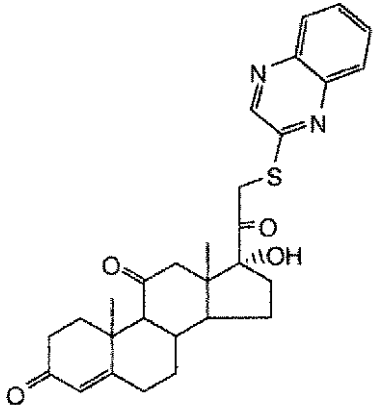
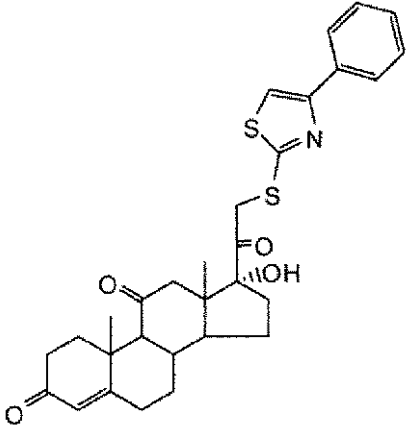
30

40

| 表2、続き<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 504 |

【1158】

【表 2 - 6】

| 表2、続き<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                                                                                                                  | M+H |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=CC(=O)CCC4C3=O)CC(=O)CC(C2)SCCSC5=NC6=CC=CC=C6N5</chem>          | 511 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=CC(=O)CCC4C3=O)CC(=O)CC(C2)SCCSC4=NC5=CC6=CC=CC=C6N=C5N4</chem> | 505 |
|  <chem>CC12CCC3C(C1CC4=CC(=O)CCC4C3=O)CC(=O)CC(C2)SCCSC4=NC5=CC=C(C=C5)S4</chem>      | 536 |

【 1 1 5 9 】

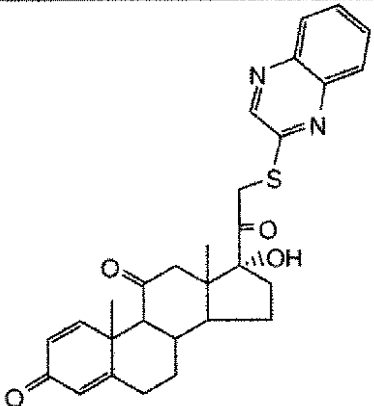
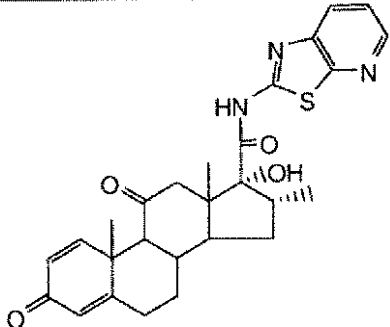
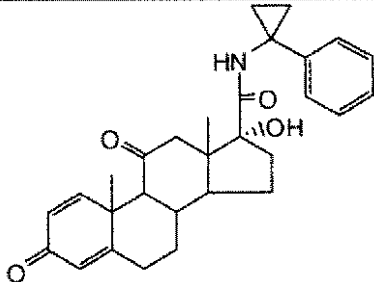
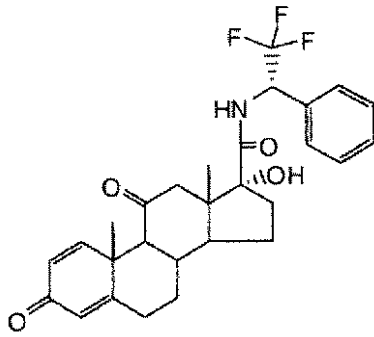
10

20

30

40

【表 2 - 7】

| 表2、続き<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                             | M+H |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 503 |
|   | 492 |
|  | 460 |
|  | 502 |

10

20

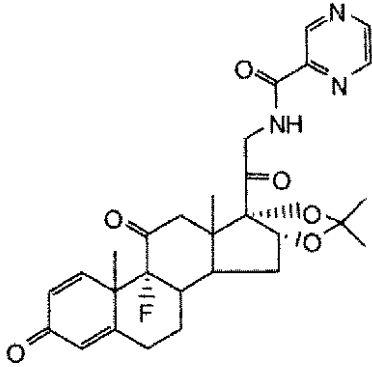
30

40

【 1 1 6 0 】



【表 2 - 8】

| 表2、続き<br>C-11-ケト類似体(構造)                                                           | M+H |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 538 |

10

## アッセイ

## グルココルチコイド受容体結合アッセイ

グルココルチコイド受容体競合アッセイキットを Invitrogen (製品# P2893) からのライセンスのもとで取得し、そのプロトコルに従った。アッセイは、試験化合物のヒトグルココルチコイド受容体に対する親和性を測定するのに使用される競合結合アッセイである。親和性は、蛍光グルココルチコイドを置換する試験化合物の能力に基づいて測定される。有効な競合物が存在すると、蛍光標識グルココルチコイドがグルココルチコイド受容体に結合して複合体を形成するのを防止して、その結果偏光値を低下させる。試験化合物の存在下での偏光値のシフトを用いて、グルココルチコイド受容体に対する試験化合物の相対的親和性を決定する。アッセイで試験された本発明の例示的な化合物は、約 2.3 nM から約 6100 nM の範囲の  $IC_{50}$  値を示した。試験された本発明の好適な化合物は、約 2.3 nM から約 16.1 nM の範囲の  $IC_{50}$  値を示した。試験されたより好適な化合物は、約 2.34 nM の  $IC_{50}$  を示した。

20

## 【1161】

## グルココルチコイドトランス抑制アッセイ

0.05% トリプシン / 0.53 mM EDTA を使用して、ヒト肺上皮細胞系 NC IH292 細胞をストックフラスコから分離した。細胞を完全培地に懸濁し、計数した。細胞を 0.2 ml / ウェルにて 20K 細胞 / ウェルで 96 ウェルの平底プレートに接種した。細胞が 75~90% コンフルエントになるまで、プレートを 24~48 時間インキュベートした。培地を吸引し、様々な濃度のステロイドまたはアンタゴニストを含む培地と取り換えた。37℃で1時間インキュベートした後、TNF $\alpha$  (0.2 ml 中 10 ng / ml の最終濃度) を添加し、細胞を終夜インキュベートした。TNFを含む対照ウェルおよび TNF を含まない対照ウェル、ならびに最大濃度 (10  $\mu$ M) のデキサメタゾンに加えて TNF を含むウェルを各プレート上に含めた。

30

## 【1162】

細胞培地をサンプリングし、MSD マルチスポットイムノアッセイを使用して IL-6 および IL-8 サイトカインの生成を測定した。

40

## 【1163】

このアッセイで試験された本発明の例示的な化合物は、約 0.36 nM から約 3700 nM の範囲の  $IC_{50}$  値を示した。試験された本発明の好適な化合物は、このアッセイにおいて、約 0.36 nM から約 58 nM の範囲の  $IC_{50}$  値を示した。このアッセイで試験された1つの化合物は、約 0.36 nM の  $IC_{50}$  を示した。

## 【1164】

## GRE トランス活性化アッセイ

HeLa 細胞を、ルシフェラーゼレポーター遺伝子とカップリングしたヒトグルココル

50

チコイド応答エレメントで安定的に形質移入した。

【1165】

細胞を、20K細胞／0.2ml完全培地において96ウェルパックカードビュープレート（黒色側面／透明底面）に接種した。プレートを37℃／5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートした。培地を吸引し、5%木炭処理FBSを含む150μl培地と取り換え、細胞を再び終夜インキュベートした。試験化合物を5%木炭処理FBS培地にて調製した。培地をプレートから吸引し、100μlの試験化合物または対照と取り換えた。プレートを、正確に24時間にわたってインキュベータに戻した。誘導ルシフェラーゼを測定するために、100μlのSteady-Gloルシフェラーゼアッセイ基質（Promega）を各ウェルに添加した。プレートをシールし、プレートシェーカーで5分間にわたって混合した。プレート底不透明シールを添加し、それらのプレートを60分間静置させた。Top-Count計測器（Perkin-Elmer）で発光を測定した。

10

【1166】

組成物および方法

本発明の化合物は、とりわけ、グルココルチコイド受容体を結合し、その受容体を介して応答を誘発するそれらの能力が有益である。したがって、本発明の化合物は、グルココルチコイドアゴニストが有用であるあらゆる場合に有用である。当該使用としては、広範な免疫疾患および状態、自己免疫疾患および状態および／または炎症疾患および状態を含む、ステロイド（または他のグルココルチコイドアゴニスト）が有用であると考えられるあらゆる疾患、状態または障害の治療が挙げられるが、それらに限定されない。例えば試験器具としての生体外の使用も意図する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、全身的活性をほとんどまたは全く有さないという利点を有する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、副作用プロファイルがよくない公知のグルココルチコイドより安全であり得る。

20

【1167】

本発明の化合物が有用である炎症疾患または状態、免疫疾患または状態、自己免疫疾患または状態および他の疾患または状態の非限定的な例としては、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、神経皮膚炎、そう痒症および過敏反応などの皮膚病；（アレルギー誘発喘息反応を含む）喘息、（枯草熱を含む）鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻ポリープ、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患および線維症などの鼻、喉または肺の炎症状態；潰瘍性大腸炎およびクローン病などの炎症性腸状態；ならびに関節リウマチなどの自己免疫疾患が挙げられる。CNSまたは末梢神経系障害に伴う炎症の治療も意図する。非限定的な例としては、CNS外傷（例えば脳外傷）が挙げられる。多発性硬化症の治療も意図する。本発明の化合物は、眼の疾患および状態の予防または治療にも有用であり得る。その非限定的な例としては、結膜炎ならびにアレルギー性および非アレルギー性結膜炎の治療が挙げられる。

30

【1168】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物が本明細書に記載の状態および／または症候の治療および予防の両方に有用であることを当業者なら理解するであろう。

40

【1169】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体の使用（および／または製造）、あるいは免疫疾患および／または状態、自己免疫疾患および／または状態および／または炎症疾患および／または状態を含む本明細書に記載の様々な疾患、状態および／または障害についての患者の治療または予防のための医薬品の製造を提供する。

【1170】

別の実施形態において、本発明の化合物を、上記のものなどの広範な免疫疾患および状態、自己免疫疾患および状態および炎症疾患および状態の急性治療に使用することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、標準的な長期ステロイド治療に伴

50

う1つまたは複数の副作用に関して軽減された副作用プロファイルを示す。標準的なステロイド治療に伴う副作用は、例えば、炭水化物代謝、カルシウム吸収、外来性コルチコステロイドの抑制ならびに下垂体、副腎皮質および胸腺の抑制を妨害する。当該実施形態において、本発明の化合物は、広範な慢性免疫疾患および状態、自己免疫疾患および状態ならびに炎症疾患および状態の長期的治療（ならびに短期的および中期的治療）に有用である。

#### 【1171】

別の実施形態において、本発明は、新生児敗血症、ALS、多発性硬化症、I型糖尿病、上気道および下気道のウイルス誘発感染症、ウイルス性髄膜炎、ならびに慢性髄膜脳炎、新生児エンテロウイルス疾患、ポリオおよび心筋炎などの生命を脅かす疾患の治療のための方法を提供する。本発明の化合物および組成物を、当該疾患に伴う症候の悪化を防ぐために予防的に使用することもできる。

10

#### 【1172】

別の実施形態において、本発明は、ウイルス関連障害の治療のための方法を提供する。一実施形態において、ウイルス障害は、感冒に関連する。本発明の化合物および組成物を、上気道および下気道の障害の悪化の予防にも利用することができる。上気道障害に関しては、例えば、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、真菌誘発副鼻腔炎、細菌に基づく副鼻腔炎およびポリープ症等に伴う鬱血および鼻閉塞。下気道の障害に関する例としては、下気道の障害（例えば、喘息、慢性閉塞性肺障害、アレルギー喘息および気腫）のためのレスキュー薬の使用の必要性を防ぐための本発明の組成物の投与が挙げられる。本発明の化合物および組成物は、鼻系（詰り／鬱血、鼻血、鼻そう痒、くしゃみ）および非鼻系（そう痒／眼痛（burning eye）、流涙／涙眼、眼充血、耳／口蓋のそう痒）の季節性および1年中続く症候の治療および予防にも有用であり得る。

20

#### 【1173】

別の実施形態において、本発明は、免疫疾患または状態、自己免疫疾患または状態または炎症疾患または状態の患者を治療するための方法であって、当該治療を必要とする患者に、本発明の化合物または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体の有効量を投与する工程を含む方法を提供する。本発明は、また、免疫疾患または状態、自己免疫疾患または状態および／または炎症疾患および状態の患者を治療するための本発明の化合物（または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体）の使用を提供する。

30

#### 【1174】

別の実施形態において、本発明は、気道および肺のコルチコステロイド応答性疾患を治療するための方法を提供する。当該疾患としては、コルチコステロイドを投与することによって治療可能な上気道もしくは下気道または肺のアレルギー疾患、非アレルギー疾患および／または炎症疾患が挙げられる。典型的なコルチコステロイド応答性疾患としては、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）ならびに気道および肺の非悪性増殖性疾患および／または炎症疾患が挙げられる。

#### 【1175】

別の実施形態において、本発明は、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎ならびに気道および肺の非悪性増殖性疾患および／または炎症疾患を治療するための方法を提供する。本発明の様々な実施形態に従って治療または軽減することができる上気道および下気道の例示的なアレルギー状態または炎症状態としては、季節性アレルギー性鼻炎、間欠性アレルギー性鼻炎、持続性アレルギー性鼻炎および／または1年中続くアレルギー性鼻炎ならびに中程度から重度の季節性アレルギー性鼻炎患者における鬱血などのアレルギー鼻炎に伴う鼻症候が挙げられる。治療または予防することができる他の状態としては、コルチコステロイド応答性疾患、鼻ポリープ、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ライノウイルス、急性鼻副鼻腔炎および慢性鼻副鼻腔炎を含む鼻副鼻腔炎、鬱血、全鼻系症候（詰り／鬱血、鼻血、鼻そう痒、くしゃみ）および非鼻系症候（そう痒／眼痛、流涙／涙眼、眼充血、耳／口蓋のそう痒）ならびに副鼻腔炎、真菌誘発副鼻腔炎、細菌に基づく副鼻腔

40

50

炎に伴う鼻閉塞が挙げられる。

【1176】

本明細書に使用されている「アレルギー性鼻炎」という用語は、鼻粘膜の任意のアレルギー反応を指し、季節性または多年性くしゃみ、鼻血、鼻鬱血、そう痒および眼の痒み、充血および流涙によって特徴づけられる枯草熱（季節性アレルギー性鼻炎）および通年性鼻炎（非季節性アレルギー性鼻炎）を含む。

【1177】

本明細書に使用されている「非アレルギー性鼻炎」という用語は、皮膚試験が陰性の患者および鼻分泌物に多くの好酸球を有する患者に見いだされる好酸球性非アレルギー性鼻炎を指す。

10

【1178】

本明細書に使用されている「喘息」という用語は、気管支の攣縮（所謂「気管支痙攣」）による喘鳴を伴う発作性呼吸困難の反復的発作（即ち「可逆的閉塞性気道疾患」）によって特徴づけられる任意の喘息状態を含む。本発明に従って治療または予防することができる喘息状態としては、運動、特に激しい運動（「運動誘発気管支痙攣」）、刺激性粒子（花粉、粉塵、綿、ネコ鱗屑）ならびに軽度または中程度喘息、慢性喘息、重度慢性喘息、重度および不安定喘息、夜間喘息および精神的ストレスを含む様々な要因によって誘発される、感作された人間における症状によって特徴づけられるアレルギー喘息および気管支アレルギーが挙げられる。本発明は、下気道および肺の可逆的閉塞性疾患ならびに運動誘発気管支痙攣にかかっている哺乳類、例えばヒトの喘息の発症を防止するのに特に有用である。

20

【1179】

肺系に関連して本明細書に使用されている「非悪性増殖および／または炎症疾患」という用語は、（１）外因性アレルギー肺炎などの肺炎、ならびに例えば細胞毒性剤および／またはアルキル化剤によって引き起こされるなどの薬物毒；（２）ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー肉芽腫症、肺血管腫症および特発性肺線維症、慢性好酸性肺炎、好酸性肉芽腫およびサルコイドーシスなどの血管炎の１種または複数種を指す。

【1180】

本発明の化合物を当業者に公知の任意の方法での投与のために調合することができるため、本発明は、また、望ましい場合、その範囲内で、本発明の化合物（または医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体）を、１つまたは複数の医薬として許容し得る希釈剤、賦形剤および／または担体を混合して含む医薬組成物を提供する。さらに、一実施形態において、本発明は、当該医薬組成物を製造するための方法であって、その成分を混合することを含む方法を提供する。

30

【1181】

本発明の化合物を、例えば、経口、頬、舌下、非経口、局所または直腸投与に向けて調合することができる。局所投与としては、吹入（*insufflation*）投与、吸入（*inhalation*）投与、皮膚投与が挙げられるが、それらに限定されない。局所投与のための様々な種類の製剤の例としては、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、泡剤、経皮貼付剤による送達のための製剤、粉剤、スプレー剤、エアロゾル剤、カプセル剤、または吸入器（*inhaler*）もしくは吹入器（*insufflator*）に使用されるカートリッジまたは滴剤（例えば眼もしくは鼻の滴剤）、噴霧化のための溶液剤もしくは懸濁剤、坐薬、膣坐薬、保持浣腸、および咀嚼性もしくは吸入性または高速溶解錠剤もしくは顆粒剤（例えば、アフタ性潰瘍の治療用）あるいはリポソーム製剤またはマイクロカプセル化製剤が挙げられる。例えば肺への局所投与のための組成物としては、乾燥粉末組成物およびスプレー組成物が挙げられる。

40

【1182】

肺への局所投与のための乾燥粉末組成物を、例えば、カプセル、および吸入器または吸入器に使用されるカートリッジ、例えばゼラチンにて製造することができる。製剤は、一般には、本発明の化合物（または複数の化合物）の吸入のための粉末混合物およびラクト

50

ースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤を含む。各カプセルまたはカートリッジは、一般には、20マイクログラムから10ミリグラムの本発明の化合物（または複数の化合物）を含むことができる。他の量の当該化合物も本発明の範囲内に含まれ、薬剤師または主治医などの当業者によって容易に決定され得る。あるいは、本発明の化合物を、賦形剤を用いずに投与することができる。製剤の梱包は、単位投与量送達または複数投与量送達に好適であり得る。複数投与送達の場合は、製剤を予め計量することができ（例えばDiskusで、英国特許第2242134号参照、またはDiskhalerで、英国特許第2178965号、第2129691号および第2169265号参照）、または使用の際に計量することができる（例えばTurbuhalerで、欧州特許第69715号参照）。単位投与量デバイスの例は、Rothalerである（英国特許第2064336号参照）。

10

#### 【1183】

スプレー組成物を、例えば、好適な液化噴霧剤を使用して計量投与吸入器などの加圧パックから送達される水溶液もしくは懸濁液またはエアロゾルとして調合することができる。吸入のための好適なエアロゾル組成物は、懸濁液または溶液であり、一般に、本発明の化合物、およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたは他の好適な噴霧剤または先述のいずれかの混合物などの好適な噴霧剤を含むことができる。エアロゾル組成物は、界面活性剤、例えば、オレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの、当技術分野で周知のさらなる製剤賦形剤を場合により含むことができる。1つの製剤例は、賦形剤を含まず、（場合により別の活性部分とともに）本発明の化合物ならびに1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパンおよびそれらの混合物から選択される噴霧剤から実質的になる（例えば構成される）。別の製剤例は、本発明の微粒子化合物、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、およびそれらの混合物から選択される噴霧剤、ならびに噴霧剤に可溶な懸濁剤、例えば、国際公開第94/21229号などに記載されているオリゴ乳酸またはその誘導体を含む。好適な噴霧剤は、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンである。加圧製剤は、一般に、弁（例えば計量弁）で閉鎖された缶（例えばアルミニウム缶）内に保持され、マウスピースが設けられたアクチュエータに取りつけられることになる。

20

#### 【1184】

吸入による投与のための医薬品も意図する。当業者に理解されるように、当該医薬品は、望ましくは粒径が制御されている。気管支系への吸入のための最適な粒径は、当業者に周知であり、典型的には1~10マイクロメートル、好ましくは2~5マイクロメートルの範囲である。20マイクロメートルを超える粒径を有する粒子は、一般に、小さい気道に到達するのに好適ではない。これらまたは他の所望の粒径を達成するために、製造される本発明の化合物の粒子の粒径を従来の手段、例えばマイクロカプセル化によって小さくすることができる。所望の画分を空気分級または篩などの任意の好適な手段によって分離することができる。好ましくは、粒子は、結晶性である。（例えばPCT/GB99/04368に記載されているように）結晶性粒子を、例えば、連続流動セルにて、超音波放射線の存在下にて、本発明の化合物の液体溶媒中の流動溶液と前記化合物のための流動液体逆溶剤とを混合することを含む方法によって結晶性粒子を製造することができる。あるいは、（例えば国際特許出願PCT/GB00/04327に記載されているように）液体溶媒中物質の溶液の流れとその物質のための液体逆溶剤の流れを、軸性アウトレットポートを有する円筒状混合チャンバに、それによってそれらの流れが、その物質の結晶性粒子の析出を引き起こす渦流の形成を介して接線方向に（tangentially）混合される工程を含む方法によって結晶性粒子を製造することができる。ラクトースなどの賦形剤が採用されるときは、一般に、賦形剤の粒径は、本発明の吸入化合物よりはるかに大きくなる。賦形剤がラクトースである場合は、それは、典型的には、約85%以下のラクトース粒子が60~90マイクロメートルのMMDを有し、約15%以上のラクトース粒子が15マイクロメートル未満のMMDを有することになる粉碎ラクトースとして存在す

30

40

50

ることになる。

【1185】

鼻に局所投与するための製剤も意図する。当該製剤としては、加圧ポンプによって鼻に投与される加圧エアロゾル製剤および水性製剤が挙げられる。

【1186】

肺または鼻への投与のための水性製剤に、緩衝剤および張度改質剤等の従来の賦形剤を設けることができる。噴霧化または当技術分野で公知の他の手段によって、水性製剤を鼻に投与することもできる。

【1187】

意図する投与形態の他の非限定的な例としては、好適な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を添加することによって水性または油性の基剤を用いて調合することができる軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤が挙げられる。当該基剤としては、例えば、水および／または液体パラフィンまたは植物油（落花生油もしくはヒマシ油など）、あるいはポリエチレングリコールなどの溶媒を挙げることができる。基剤の性質に応じて使用できる増粘剤およびゲル化剤としては、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロースの誘導体、および／またはモノステアリン酸グリセリルおよび／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

【1188】

ローション剤も考えられる。ローション剤を水性または油性の基剤で調合することができ、それは、一般に、1つまたは複数の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤または増粘剤も含む。

【1189】

外用のための粉剤を、任意の好適な粉末基剤、例えば、タルク、ラクトースまたはデンプンを利用して形成することができる。滴剤を、1つまたは複数の分散剤、可溶化剤、懸濁剤または防腐剤も含む水性または非水性の基剤で調合することができる。

【1190】

適切であれば、本発明の製剤を好適な緩衝剤の添加によって緩衝化することができる。

【1191】

本発明による組成物における本発明の活性化合物の割合は、製造される製剤の厳密な種類に応じて決まるが、一般には、0.001から50重量%の範囲内である。しかし、一般に、たいていの種類の製剤については、使用される割合は、0.005から1%、好ましくは0.01から0.5%の範囲内になる。しかし、吸入または吹入のための粉剤において、使用される割合は、通常、0.1から50%の範囲内になる。

【1192】

エアロゾル製剤が意図される。いくつかの実施形態において、エアロゾル製剤は、好ましくは、エアロゾルの各計量投与量または「パフ」が1マイクログラムから2000マイクログラム、例えば20マイクログラムから2000マイクログラム、あるいは約20マイクログラムから約1500マイクログラムの本発明の化合物を含む。投与は、例えば毎回1、2または3投与量として、毎日1回または数回、例えば2、3、4または8回であってよい。好ましくは、本発明の化合物は、1日1回または2回送達される。エアロゾルによる全日投与量は、典型的には、10マイクログラムから10ミリグラム、例えば、100マイクログラムから10ミリグラム、あるいは200マイクログラムから2000マイクログラムの範囲内、あるいは約1500マイクログラムになる。

【1193】

局所製剤を、1日当たり1回または複数回の塗布によって患部に投与することができる。皮膚の部分に対して、有利には閉鎖包帯を使用することができる。連続または長時間送達を、例えば、接着性リザーバ系によって達成することができる。

【1194】

内的投与では、本発明の化合物を、例えば、経口、非経口または直腸投与のための従来

10

20

30

40

50

の方法で調合することができる。経口投与のための製剤としては、典型的には、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、滑沢剤、懸濁剤、乳化剤、防腐剤、緩衝塩、香料、着色剤および／または甘味料などの従来の賦形剤を適宜含むシロップ剤、エリキシル剤、粉剤、顆粒剤、錠剤およびカプセル剤が挙げられる。しかし、本明細書に記載されているように単位剤形が好適である。

#### 【1195】

内的投与のための製剤の好適な形は、単位剤形、即ち錠剤およびカプセル剤である。当該単位剤形は、0.1mgから20mg、好ましくは2.5から10mgの本発明の化合物を含む。

#### 【1196】

全身副腎皮質治療が示される場合は、本発明による化合物を、概して、内的投与によって与えることができる。

#### 【1197】

全般的には、内的投与のための製剤は、必要とされる製剤の種類に応じて、0.05から10%の活性部分を含むことができる。日投与量は、治療される状態および所望の治療期間に応じて0.1mgから60mg、例えば5～30mgの範囲であってよい。

#### 【1198】

徐放または腸溶コーティング製剤が、特に炎症性腸障害の治療に有利であり得る。

#### 【1199】

いくつかの実施形態において、吸入デバイスを利用して投与を遂行することができる。当該デバイスの非限定的な例としては、噴霧器、計量ポンプスプレーデバイス、軟質ミスト吸入器および加圧式定量噴霧吸入器（pressurized metered dosing inhaler）が挙げられる。単一の加圧式定量噴霧吸入器を、単に鼻送達のために設計されたアクチュエータと経口送達のために設計されたアクチュエータとを切り換えることによって、経口吸入経路または経鼻吸入経路に合わせて構成することができる。

#### 【1200】

適切なデバイス（NASONEX（登録商標）Nasal Sprayを送達するのに使用される経鼻スプレーボトルおよびアクチュエータなど）を各鼻孔に挿入することによって鼻内投与することができる。次いで、本発明の少なくとも1つの化合物を含む活性薬を鼻スプレーデバイスから放出する。効力を、一般に、鼻および鼻以外の症候（例えば、くしゃみ、そう痒、鬱血および分泌）の軽減によって二重盲検法で評価することができる。他の客観的測定値（例えば、鼻最大流量および抵抗値）を効力の補助的尺度として使用することができる。Schering-Ploughによって販売されているNASONEX（登録商標）またはSchering-Ploughによって販売されているAFRIN（登録商標）に使用されるポンプスプレーなどの任意の好適なポンプスプレーを使用することができる。

#### 【1201】

加圧式定量噴霧吸入器（「MDI」）は、エアロゾルを鼻吸入することによって投与されて、鼻粘膜および／または洞腔（sinus cavity）を治療する、デバイスとともに含められる医薬品のエアロゾルの厳密な量を得るために、噴霧剤、例えばクロロフルオロカーボン噴霧剤（例えばCFC-11、CFC-12）、ハイドロフルオロカーボン噴霧剤（例えば、HFC-134A、HFC-227）またはそれらの組合せを含む。

#### 【1202】

好適なMDI製剤は、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3ヘプタフルオロプロパンなどの噴霧剤；アルコール、MIGLYOL（登録商標）812、MIGLYOL（登録商標）840、PEG-400、メントール、ラウログリコール、VERTREL（登録商標）—245、TRANSCUTOL（登録商標）、LABRAFLAC（登録商標）Hydro WL1219、パーフルオロシクロブタン、ユーカリ油、短鎖脂肪酸（short chain fatty acid）およびそれらの組合せを含むがそれらに限定されない賦形

10

20

30

40

50

剤；ステロイドおよび場合により界面活性剤を含む。MDIを低温充填または加圧充填などの従来の方法によって製造することができる。

#### 【1203】

「軟質ミスト」吸入器は、典型的には、経口吸入を介して水性溶液医薬品を肺に送達するのに使用される複数投与量（multi-dose）計量エアロゾル送達デバイスである。それらが生成するエアロゾルプルームは、速度が遅く、典型的なpMDIの約6倍（例えば、典型的には1～2秒対ミリ秒）持続する。当該デバイスの例は、臭化イパトロピウムを肺に送達するのに現在使用されているBoehringer Ingelheim（BI）のRESPIMAT（登録商標）である。

#### 【1204】

いくつかの実施形態において、噴霧デバイスを利用して、本発明の医薬製剤を投与することもできる。典型的な市販の噴霧デバイスは、2つの方法の1つによって気流中液滴の分散体を生成する。ジェット噴霧器は、圧縮した給気を使用して、ベンチュリ作用によって液体を管、そしてオリフィスに引き込み、そこに懸濁された液滴としてそれを流動気流に導入した後、流体を1つまたは複数の静止バッフルに衝突させて、過大な液滴を除去する。超音波噴霧器は、電気誘導変換器を使用して、流体を高周波数の振動に曝し、移動気流に乗った液滴の雲を生成する。これらのデバイスは、懸濁液を送達するのに比較的好適ではない。例えば、約2から約4mLのフランカルボン酸モメタゾン溶液をプラスチック噴霧器容器に入れることができ、患者は、1～30分にわたって吸入する。当該容器に入れられる全投与量を当業者は決定することができる。非限定的な例は、5から約100mcgの範囲である。

#### 【1205】

圧搾バルブ給気を用いて液体を霧化するハンドヘルド噴霧器も意図するが、より広く使用される装置は、電力圧縮機を含むか、または圧縮ガスのシリンダに接続する。それらのそれぞれの吸入性液滴の出力が全く同一ではないため、商業的に入手可能な様々なデバイスは、所定の医薬品に対するそれらの送達効率が大きく異なるが、処方者が、それぞれの特定のデバイスに充填される医薬製剤の正確な量を特定するときに本発明の医薬品の送達にいずれを使用してもよい。

#### 【1206】

本明細書に記載されているように、いくつかの実施形態において、本発明は、鼻スプレー投与に向けて調合された、本発明の少なくとも1つの化合物を（場合により1つまたは複数のさらなる活性部分とともに）含む組成物を提供する。好適な鼻スプレー製剤は、とりわけ、水、助剤および／または1つまたは複数の賦形剤、例えば懸濁剤、例えば、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；湿潤剤、例えばグリセリンおよびプロピレングリコール；pHを調整するための酸、塩基または緩衝物質、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウムならびにクエン酸緩衝剤とリン酸緩衝剤の混合物；界面活性剤、例えばポリソルベート80；抗微生物防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、フェニルエチルアルコールおよびソルビン酸カリウムを含むことができる。

#### 【1207】

意図する用途に応じて、約5重量パーセントまで、より典型的には約0.5から約5重量パーセントのさらなる流動調整剤、例えばポリマーまたは他の材料を含むことが望ましい場合もある。有用な材料としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン、カラゲナン、カルボマー、ガラクトマンナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルキチンナトリウム、カルボキシメチルデキストラナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウムおよびキサンタンゴムが挙げられるが、それらに限定されない。

前述の任意の2つまたはそれを超える組合せもまた有用である。

#### 【1208】



微結晶セルロースおよびアルカリ金属カルボキシアルキルセルロースの混合物は、商業的に入手可能であり、それらの非限定的な例は、A V I C E L（登録商標）R C - 5 9 1としてF M C C o r p o r a t i o n（米国ペンシルバニア州P h i l a d e l p h i a）が販売するものを含む。この材料は、約89重量パーセントの微結晶セルロースおよび約11重量パーセントのカルボキシメチルセルロースナトリウムを含み、様々な医薬懸濁液および医薬マルジョンを製造する際の懸濁剤としての使用が公知である。本発明の組成物は、少なくとも約1.0から約10重量パーセント、または約1から約4重量パーセントのセルロース／カルボキシアルキルセルロース化合物混合物の混合物を含むことができる。

#### 【1209】

密に関連する混合物は、P C - 5 9 1と同じバルク化学組成物を有するA V I C E L（登録商標）R C - 5 8 1と同様の供給源から入手可能であり、この材料も本発明に有用である。微結晶セルロースおよびアルカリ金属カルボキシアルキルセルロースは、個別に商業的に入手可能であり、本発明における使用のために所望の割合で混合することが可能であり、微結晶セルロースの量は、個別に混合された混合物および同時処理混合物の両方について、混合物の約85から約95重量パーセントであってよい。

#### 【1210】

本発明の組成物が敏感な粘膜への塗布を目的とする場合は、自然のpHが好適ではなくれば、酸または塩基を使用してpHを比較的中性の値に調整することが望ましい。概して、約3から約8のpH値が組織適合性に好適である。選択される正確な値は、また、該組成物の化学的および物理的安定性を促進すべきである。場合によっては、選択されたpH値の維持を支援するために緩衝剤を含むことになる。典型的な緩衝剤は、当技術分野で周知であり、リン酸塩系、クエン酸塩系およびホウ酸塩系を含むが、それらに限定されない。

#### 【1211】

該組成物は、湿潤剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート化剤および芳香物質などのいくつかの任意の構成要素を含むことができる。グリセリン、ポリエチレングリコールまたは他のグリコール、および炭水化物などの吸湿物質である湿潤剤は、組成物からの水の損失を防ぎ、保湿性を付与することができる。有用な芳香物質としては、樟脳、メントール、オイカリプトール等、香料および芳香剤が挙げられる。防腐剤は、典型的には、病原性生物が存在しない状態を確立・維持するために含まれる。代表的な構成要素としては、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、クロロブタノール、（芳香添加剤でもある）フェネチルアルコール、酢酸フェニル水銀および塩化ベンザルコニウムが挙げられる。

#### 【1212】

1つまたは複数の他の治療活性薬と併用される本発明の1つ（または複数の）化合物を含む医薬組成物も意図する。当該さらなる治療活性薬の非限定的な例としては、例えば、ベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬および抗コリン作用薬が挙げられる。また、さらなる薬剤が以下に記載される。当該組合せを個別に、または組合わせた医薬製剤で同時に、または順次投与することができる（本発明の化合物を用いて、他の活性成分（複数可）の前または後に投与される）。したがって、同時投与では、本発明は、別の実施形態において、本発明の化合物（またはその生理的に許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、エステル、互変異性体もしくは異性体）を、1つまたは複数の他の治療活性薬、例えば、ベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニスト、抗ヒスタミン薬または抗アレルギー薬とともに含む医薬組成物を提供する。さらなる活性薬の選択は、意図する使用に基づいて行われる。

#### 【1213】

長時間作用するベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニスト（L A B Aと称する場合もある）を含む組成物は、本発明の範囲内にあると意図される。24時間にわたって治療効果を与えることが可能なL A B Aの使用も意図される。別の非限定的な実施形態におい

10

20

30

40

50

て、本発明は、長時間作用するベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニストと組み合わせて本発明の化合物（またはその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体）を含む1日1回投与に好適な医薬組成物を提供する。

#### 【1214】

ベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニストの非限定的な例としては、（例えば、ラセミ体、R-鏡像異性体などの単一の鏡像異性体としての）サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメファモール、フェノテロール、インダカテロールまたはテルブタリンおよびそれらの塩、例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩もしくは遊離塩基またはホルモテロールのフマル酸塩が挙げられる。サルメテロールまたはホルモテロールまたはインダカテロールなどの長時間作用するベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニストが好適である。好適な、長時間作用するベータ<sub>2</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニストとしては、国際公開第266422A号に記載されているものが挙げられる。

10

#### 【1215】

さらなる活性薬としては、抗ヒスタミン薬が挙げられる。本発明の化合物との組合せに有用な抗ヒスタミン薬の非限定的な例としては、メタピリレン、ロラタジン、アクリバスチン、アステミゾール、セチリジン、ミゾラスチン、フェキソフェナジン、アゼラスチン、レボカバスチン、オロパタジン、レボセチリジンおよびデスロラタジンが挙げられる。

#### 【1216】

さらなる活性薬としては、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体アンタゴニストが挙げられる。ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト（本明細書では抗ヒスタミン薬とも称する）の例としては、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェミラミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスロラタジン、ドキシラミン、ジフェンヒドラミン、セチリジン、ジメンヒドリネート、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、レボセチリジン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノラステミゾール、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジン、トリプロリジンおよび先述の2種以上の混合物が挙げられるが、それらに限定されない。好適なヒスタミンH<sub>1</sub>受容体は、デスロラタジン、ロラタジン、フェキソフェナジンおよびセテラジンである。

20

30

#### 【1217】

デスロラタジンは、デスカルボエトキシロラチジンおよびDCLとも称する。DCLは、その技術的名称が8-クロロ-6, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン)-5H-ベンゾ[5, 6]シクロヘプタ[1, 2]ピリジンである非鎮静抗ヒスタミンである。この化合物は、Querciaら、Hosp. Formul.、28巻：137～53頁（1993年）、米国特許第4, 659, 716号および国際公開第96/20708号に記載されている。鬱血を治療するためのデスロラタジンの使用が米国特許第6, 432, 972号に開示されている。DCLは、H<sub>1</sub>ヒスタミン受容体タンパク質のアンタゴニストである。H<sub>1</sub>受容体は、従来の抗ヒスタミン薬によってアンタゴナイズされた応答を媒介する受容体である。H<sub>1</sub>受容体は、例えば、ヒトおよび他の哺乳類の回腸、皮膚および気管支平滑筋に存在する。当該組成物の単位（即ち単一）剤形に採用することができるDCLの量は、約2.5から約45mg、また約2.5から約20mg、また約5から約10mgの範囲であり得る。好適な投与量は、2.5mg、5.0mg、10.0mgおよび20.0mgを含む。

40

#### 【1218】

ロラタジンは、その技術的名称が11-(4-ピペリジリデン)-5H-ベンゾ[5, 6]-シクロヘプタ[1, 2-b]ピリジンである非鎮静抗ヒスタミン薬である。該化合物は、米国特許第4, 282, 233号に記載されている。ロラタジンは、徐放の強力な三環式の抗ヒスタミン性薬物であって、周辺性H<sub>1</sub>受容体活性を有する選択的アン

50

タゴニストである。

【1219】

フェキソフェナジンは、その技術的名称が4-[1-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル]ブチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジメチルーベンゼン酢酸である非鎮静抗ヒスタミン薬であることが報告されている。好ましくは、医薬として許容し得る塩は、塩酸フェキソフェナジンとしても公知の塩酸塩である。当該組成物の単位剤形に採用することができるフェキソフェナジンの量は、約40から200mg、また約60から約180ミリグラム、また120ミリグラムであり得る。

【1220】

塩酸セチリジンは、 $H_1$ 受容体アンタゴニストであることが報告されている。化学名は、(±)-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジル]エトキシ]酢酸、二塩酸塩である。塩酸セチリジンは、実験式が $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ のラセミ化合物である。塩酸セチリジンは、白色の結晶性粉末であり、水溶性である。塩酸セチリジンは、商品名ZYRTec（登録商標）でPfizer Inc.（ニューヨーク州New York）から入手可能である。当該組成物の単位剤形に採用することができるセチリジンの量は、約0から40mg、また約5から10ミリグラムの範囲であり得る。セチリジンのレボ異性体を本発明の製剤においてプレコナリルと組み合わせることもできる。本発明に使用されるセチリジンの別の形は、二硝酸セチリジンである。

【1221】

さらなる活性薬としては去痰薬が挙げられる。使用に好適な去痰薬の例は、当技術分野で公知であり、アンブロキシオール、グアイアフェネシン、テルピン水和物およびクアイコスルホン酸カリウムを含むが、それらに限定されない。アンブロキシオールは、去痰薬または促進性肺界面活性剤因子として20年を超える期間にわたって広く使用されてきた、トランス-4-(2-アミノ-3,5-ジプロモベンジル、アミン)シクロヘキサン塩酸塩として化学的に識別されるブロムヘキシン代謝物質である。該化合物は、米国特許第3,536,712号に記載されている。グアイアフェネシンは、その技術的名称が3-(2-メトキシフェノーキシ)-1,2-プロパンジオールである去痰薬である。該化合物は、米国特許第4,390,732号に記載されている。テルピン水和物は、その技術的名称が4-ヒドロキシ- $\alpha$ ， $\alpha$ ，4-トリメチルシクロヘキサンメタノールである去痰薬である。グアイコールスルホン酸カリウムは、その技術的名称が4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゼンスルホン酸-カリウムとの3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼンスルホン酸混合物である去痰薬である。

【1222】

さらなる活性薬としては鬱血除去薬が挙げられる。使用に好適な鬱血除去薬の例としては、経口および鼻の鬱血除去薬が挙げられる。本発明に有用な鼻の鬱血除去薬の例としては、限定することなく、交感神経作用性アミン鼻鬱血除去薬が挙げられる。米国において局所使用に現在承認されている鬱血除去薬としては、限定することなく、レブメタムフェタミン（1-デスオキシエフェドリンとしても公知である）、エフェドリン、塩酸エフェドリン、硫酸エフェドリン、塩酸ナファゾリン、オキシメタゾリンおよび医薬として許容し得るその塩、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニルエフリンおよびプロピルヘキセドリンが挙げられる。本発明に使用される経口鬱血除去薬としては、限定することなく、フェニルプロパノールアミン、フェニルエフリンおよびプソイドエフェドリンならびに医薬として許容し得るその塩が挙げられる。プソイドエフェドリンおよびその酸付加塩、例えば、HCl塩または $H_2SO_4$ 塩は、鼻鬱血を治療するのに安全かつ有効な交感神経作用性治療薬として当業者に認識されている。それらは、一般には、アレルギー性鼻炎に伴う鼻鬱血の治療のための抗ヒスタミン薬と同時に経口投与される。鼻鬱血除去薬として本発明に使用する場合は、毎日1から4回投与される約120mgの硫酸プソイドエフェドリンと同等の量でプソイドエフェドリンを使用するのが好適である。しかし、より少量の硫酸プソイドエフェドリンを使用することができる。

## 【1223】

さらなる活性薬としてはヒスタミンH<sub>3</sub>受容体アンタゴニストが挙げられる。本発明での使用に好適なヒスタミンH<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの例としては、チオペラミド、イムプロミジン、プリマミド、クロベンプロピト、イムペンタミン、ミフェチジン、S-ソプロミジン、R-ソプロミジン、3-(イミダゾール-4-イル)-プロピルグアニジン(SKF-91486)、3-(4-クロロフェニル)メチル-5-2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル1,2,3-オキサジアゾール(GR-175737)、4-(1-シクロヘキシルペンタノイル-4-ピペリジル)1H-イミダゾール(GT-2016)、2-{2-4(5)-イミダゾリルエチルチオ}-5-ニトロピリジン(UCI-1199)クロザピン、SCH497079およびSCH539858が挙げられるが、それらに限定されない。さらなる例は、いずれもSchering Corp.に与えられ、いずれも参照により本明細書に組み込まれている米国特許第6,720,328号および米国特許出願公開第20040097483A1号に開示・主張されている。他の好適な組成物は、参照により本明細書に組み込まれている、Schering Corp.に与えられた米国特許第5,869,479号に開示されているH<sub>1</sub>受容体アンタゴニストおよびH<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの両方をさらに含むことができる。いずれも米国特許第5,352,707号に記載されているモルモット脳膜アッセイおよびモルモット神経回腸収縮アッセイを含む公知の方法によってH<sub>3</sub>受容体での活性を測定するために、他の化合物を容易に評価することができる。別の有用なアッセイは、ラット脳膜を利用し、Westら、「Identification of Two H<sub>3</sub>-Histamine Receptor Subtypes」、Molecular Pharmacology、38巻、610~613頁(1990年)に記載されている。

## 【1224】

さらなる活性薬としては、抗コリン作用薬が挙げられる。本発明に使用される抗コリン作用薬の例としては、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、メタンテリン、プロバンテリン、ジシクロミン、スコポラミン、メトスコポラミン、テレンゼピン、ベンズトロピン、QNX-ヘミオキサレート、ヘキサヒドロシラージフェニドール塩酸塩およびピレンゼピンが挙げられるが、それらに限定されない。一実施形態において、本発明の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの抗コリン作用薬(および場合により他の活性薬)を含む当該組成物が、当業者に公知の量または当業者によって判断される量で経口または経鼻投与される。

## 【1225】

さらなる活性薬としては抗生物質が挙げられる。非限定的な例としては、マクロライド、セファロsporinおよび抗菌薬が挙げられる。好適な抗生物質の具体例としては、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ツラスロマイシン、セフロキシム、セフチブテン、セフチオフル、セファドロキシル、アモキシシリン、ペニシリン、クラブラン酸または他の好適なベータラクタマーゼ阻害薬を有するアモキシシリン、スルホンアミド、スルファセトアミド、スルファメチゾール、スルフィソキサゾール；ニトロフラゾンおよびプロピオン酸ナトリウムが挙げられるが、それらに限定されない。投与できる組成物の治療量は、当業者に公知である。

## 【1226】

さらなる活性薬としては、P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストが挙げられる。本発明に使用されるP2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストの非限定的な例としては、ジクアホソル(diquafosol)四ナトリウムが挙げられるが、それに限定されない。ジクアホソル四ナトリウムは、眼球面および眼瞼の内張上の受容体を活性化して、自然涙の主要構成要素である水、塩、ムチンおよび脂質の放出を刺激するP2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストである。ムチンは、特殊な細胞で作られ、表面を潤滑させるように作用する。眼における脂質は、涙膜の最外層を形成する油性物質であり、過剰な涙液の蒸発の防止に関与する。前臨床試験において、ジ

クアホソルは、自然涙成分の分泌を増大させることが報告されている。ジクアホソルは *Inspire* から入手可能である。P2Y<sub>2</sub> 受容体アゴニストは、慢性気管支炎および嚢胞性線維症 (CF) を含めて、粘膜線毛洗浄能 (MCC) が損なわれる様々な状態を治療するために開発されている化合物類である。他の粘液溶解薬としては、N-アセチルシステインおよび内在性リガンド化合物 UTP を挙げることができる。これらの組成物は、経口投与および経鼻投与を含めて、当業者に公知の経路によって投与され得る。

#### 【1227】

さらなる活性薬としては、ロイコトリエン<sub>4</sub> アンタゴニストおよび／または阻害薬が挙げられる。本発明での使用に好適なロイコトリエン<sub>4</sub> アンタゴニストおよび／または阻害薬の非限定的な例としては、ジロイトン、ドセベノン、ピリボスト、ICI-D2318、MK-591、MK-886、1-((R)-3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エチニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸ナトリウム (本明細書では便宜上「化合物Lアセテート」とも称する)；1-((R)-3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)-メチルシクロプロパン-酢酸 (本明細書では便宜上「化合物L酸」とも称する)、プラシルカスト、ザフィルルカストおよびモンテルカストならびに化合物[2-[2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸 (本明細書では便宜上「化合物FK011」または「FR150011」とも称する)が挙げられるが、それらに限定されない。モンテルカスト、プラシルカスト、ザフィルルカスト、化合物「FK011」、「Lアセテート」および「L酸」が好適である。これらの構成成分を含む組成物を、当業者に公知の量で、以下に記載されるように経口または経鼻投与することができる。

#### 【1228】

さらなる活性薬としては、ロイコトリエンD<sub>4</sub> アンタゴニストが挙げられる。好適なロイコトリエンD<sub>4</sub> アンタゴニストの非限定的な例としては、システニルロイコトリエンに対する受容体をアンタゴナイズすることが可能なロイコトリエンD<sub>4</sub> アンタゴニストであるモンテルカストが挙げられる。モンテルカストの技術的名称は、[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-クロロ-2-キノリニル)エテニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル]チオ]メチル]-シクロプロパン-酢酸である。この化合物は、欧州特許第480,717号に記載されている。モンテルカストの好適な医薬として許容し得る塩は、モンテルカストナトリウムとしても公知である一ナトリウム塩である。本発明の単位剤形に採用することができるモンテルカストの量は、約1から100ミリグラム、また約5から約20ミリグラム、好ましくは約10ミリグラムであり得る。

#### 【1229】

好適なロイコトリエンD<sub>4</sub> アンタゴニストのさらなる非限定的な例としては、国際公開第97/28797号および米国特許第5,270,324号に記載されている化合物1-((R)-3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸が挙げられる。この化合物の医薬として許容し得る塩は、1-((R)-3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)-メチルシクロプロパン-酢酸ナトリウムとしても公知であるナトリウム塩である。

#### 【1230】

好適なロイコトリエンD<sub>4</sub> アンタゴニストのさらなる非限定的な例としては、国際公開第97/28797号および米国特許第5,472,964号に記載されている化合物1-((1(R)-3-(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチル

エチル) フェニル) プロピル) ーチオ) メチル) シクロプロパン酢酸が挙げられる。この化合物の医薬として許容し得る塩は、1－((1(R)－3(3－(2－(2, 3－ジクロロチエノ[3, 2－b]ピリジン－5－イル)－(E)－エテニル)フェニル)－3－(2－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)フェニル)プロピル)ーチオ)メチル)シクロプロパン酢酸ナトリウムとしても公知であるナトリウム塩である。

#### 【1231】

好適なロイコトリエンD<sub>4</sub>アンタゴニストのさらなる非限定的な例としては、国際公開第97/28797号および欧州特許第173, 516号に記載されている化合物ブランルカストが挙げられる。この化合物の技術的名称は、N－[4－オキソ－2－(1H－テトラゾール－5－イル)－4H－1－ベンゾピラン－8－イル]－p－(4－フェニルブトキシ)ベンズアミドである。単位剤形に採用することができるブランルカストの量は、約100から約700mg、好ましくは約112から約675mg；また約225mgから約450mg；また約225から約300mgの範囲であり得る。

10

#### 【1232】

好適なロイコトリエンD<sub>4</sub>アンタゴニストのさらなる非限定的な例としては、国際公開第97/28797号および欧州特許第199, 543号に記載されている化合物が挙げられる。この化合物の技術的名称は、シクロペンチル－3－[2－メトキシ－4－[(オートリスルホニル)カルバモイル]ベンジル]－1－メチルインドール－5－カルバメートである。

#### 【1233】

好適なロイコトリエンD<sub>4</sub>アンタゴニストのさらなる非限定的な例としては、米国特許第5, 296, 495号および日本国特許特開平8－325265号公報に記載されている化合物[2－[[2－(4－tert－ブチル－2－チアゾリル)－5－ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸が挙げられる。この化合物の代替的名称は、2－[[[2－[4－(1, 1－ジメチルエチル)－2－チアゾリル]－5－ベンゾフラニル]オキシ]メチル]－ベンゼン酢酸である。この化合物の分類番号は、FK011またはFR150011である。

20

#### 【1234】

さらなる活性薬としては、感冒に対して有益な効果を有することが報告されている水溶性の塩を含む医薬として許容し得る亜鉛塩が挙げられる。典型的には、当該製剤は、粘膜に対する刺激をもたらす濃度未満の亜鉛イオン濃度の水溶液または塩水を含む。一般に、当該溶液における亜鉛イオンは、実質的に非キレート化亜鉛として存在し、遊離イオン溶液の形である。本発明に使用される亜鉛イオン溶液は、典型的には、実質的に非キレート化亜鉛イオンを約0.004から約0.12% (w/vol)の濃度で含むことになる。好ましくは、実質的に非キレート化亜鉛イオン化合物は、硫酸亜鉛、塩化亜鉛および酢酸亜鉛からなる群から選択される亜鉛の鉱酸塩を含むことができる。これらの組成物は、当業者に公知の量または当業者によって容易に決定される量で経口または経鼻投与され得る。

30

#### 【1235】

さらなる活性薬としては、SYKキナーゼ類似体が挙げられる。SYKキナーゼ類似体は、SYKキナーゼを遮断することによって作用する分子類である。Rigel Pharmaceuticals, Inc. から入手可能な化合物R112は、SYKキナーゼ類似体の一例である。最近の試験では、慢性鼻鬱血（例えば鼻詰り）に伴う症候についての偽薬と比較したR112の相対的改善が20%を超え（偽薬と比較して9%の絶対差）、（薬物吸入前の）ベースラインの測定値からのR112の改善が38%までであったことが報告されている。

40

#### 【1236】

さらなる活性薬としては、5－リボキシゲナーゼ阻害薬が挙げられる。本明細書に使用されているように、「5－リボキシゲナーゼ阻害薬」（「5－LO阻害薬」とも称する）という用語は、5－リボキシゲナーゼの酵素作用を阻害、抑制、妨害し、あるいは当該作

50

用と相互作用する任意の薬剤または化合物を含む。5-リボキシゲナーゼ阻害薬の例としては、ジロイトン、ドセベノンおよびピリポスト等が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に使用されているように、「5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質アンタゴニスト」または「FLAPアンタゴニスト」という関連用語は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質の作用または活性を阻害、抑制、妨害し、あるいは当該作用または活性と相互作用する任意の薬剤または化合物を含み、その例としては「FLAPアンタゴニスト」MK-591およびMK-886が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【1237】

さらなる活性薬としては、例えば、咽頭痛、単純疱疹またはアフタおよび歯肉痛を含む口咽頭不快を軽減する公知のものが挙げられる。当該活性薬としては、フェノール、ヘキシルレソルシノール、サリチルアルコール、ベンジルアルコール、ジクロニン、ジブカイン、ベンゾカイン、ブチカイン、塩化セチルピリジニウム、ジペリドン、チョウジ油、メントール、樟脳およびオイゲノール等の局所麻酔薬が挙げられる。皮膚への適用を目的とする本発明の医薬品としては、同様に、リドカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、ジブカイン、プラモキシシン、ジフェンヒドラミンおよびベンジルアルコールを含むが、それらに限定されない、皮膚の不快を軽減するための治療薬を挙げることができる。

#### 【1238】

本発明の化合物（複数可）との組合せに有用なさらなる活性薬としては、アスピリンなどのサリチレート、NSAID（インドメタシン、スリンダク、メフェナミク、メクロフェナミク、トルフェナミク、トルメチン、ケトロラク、ジコフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルビロフィンまたはオキサプロジンなどの非ステロイド性抗炎症薬）、エタネルセプトまたはインフリキシマブなどのTNF阻害薬、IL-1受容体アンタゴニスト、メトトレキセート、レフルノミド、アザチオルピンもしくはシクロスポリンなどの細胞傷害性薬または免疫抑制薬、金化合物、ヒドロキシクロロキンもしくはスルファサラジン、ペニシラミン、ダルブフェロン、およびp38キナーゼ阻害薬、ナトリウムクロモグリケート、ネドクロミルナトリウム、PDE<sub>4</sub>阻害薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、iNOS阻害薬、トリプターゼ阻害薬およびエラスターゼ阻害薬、ベーター2インテグリンアンタゴニスト、アデノシン2aアゴニスト；抗生物質、抗ウイルス薬などの抗感染症薬；（例えば臭化物としての）イプラトロピウム、（例えば臭化物としての）チオトロピウム、（例えば臭化物としての）グリコピロニウム、アトロピンおよびオキシトロピウムなどの抗コリン作用性化合物、または先述のいずれかの塩もしくは他の形が挙げられる。

#### 【1239】

本発明の1つまたは複数の化合物と組み合わせて使用するのに好適なさらなる活性薬としては、ステロイドの使用に伴う1つまたは複数の副作用に対処するのに有用なものが挙げられる。非限定的な例は、破骨細胞媒介骨吸収の1つまたは複数の阻害薬を含む。好適な破骨細胞媒介骨吸収阻害薬としては、パミドロネート（APD、Aredia（登録商標））、リセドロネート（Actonel（登録商標））、ネリドロネート、オルパドロネート、アレンドロネート（Fosamax（登録商標））、イバンドロネート（Boniva（登録商標））、リセドロネート（Actonel（登録商標））およびゾレドロネート（Zometa（登録商標））などのビスホスホネート（ジホスホネートとも呼ばれる）が挙げられる。

#### 【1240】

本発明の1つまたは複数の化合物と組み合わせて使用するのに好適なさらなる活性薬が、参照により本明細書に組み込まれている国際公開第03/035668号に記載されている。

#### 【1241】

本明細書に言及される組合せを、便宜上医薬製剤の形での使用に向けて提示することができるため、上記に定義されている組合せを医薬として許容し得る希釈剤または担体とともに含む医薬製剤は、本発明のさらなる実施形態を示す。公知の治療薬の適切な投与量は

、当業者によって容易に理解されるであろう。

【1242】

その幅広い発明の概念から逸脱することなく、上記実施形態に変更を加えることが可能であることを当業者なら理解するであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲に定義されている本発明の主旨および範囲内の修正を包含することを意図することが理解される。



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.              | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/57 (2006.01)  | A 6 1 K 31/57  |             |
| A 6 1 K 31/573 (2006.01) | A 6 1 K 31/573 |             |
| A 6 1 K 31/58 (2006.01)  | A 6 1 K 31/58  |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 3       |
| A 6 1 P 37/00 (2006.01)  | A 6 1 P 37/00  |             |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P 29/00  |             |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)  | A 6 1 P 17/00  |             |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)  | A 6 1 P 37/08  |             |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01)  | A 6 1 P 11/06  |             |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)  | A 6 1 P 11/00  |             |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01)   | A 6 1 P 1/00   |             |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P 29/00  | 1 0 1       |
|                          | A 6 1 P 27/02  |             |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,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,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンテス, ジョン シー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07016, クランフォード, オーク レーン 2

(72)発明者 マッコルミック, ケビン ディー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07920, バスキング リッジ, ブルックフィールド  
ドライブ 15

(72)発明者 ヘイ, ジョン エー.

アメリカ合衆国 オクラホマ 73083-8434, エドモンド, ピー. オー. ボックス  
8434

(72)発明者 アスラニアン, ロバート ジー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07866, ロックアウェイ, フィリップ ドライブ  
144

(72)発明者 ビジュ, プラッカットル ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08854, ピスカタウェイ, ウィンドハン ウェイ  
2

(72)発明者 ベルリン, マイケル ワイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08822, フレミングトン, ヘンドリック ロード  
14

(72)発明者 ソロモン, ダニエル エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エジソン, マーシャル ドライブ 9

(72)発明者 ワン, ホンウ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, マイケル ドライブ  
51

(72)発明者 リム, ヨン-ヒー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07095, ウッドブリッジ, フォックス ヒル ラン  
ドライブ 308

(72)発明者 リー, ユン チョー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレインズ, パーク アベニュー  
451, アpartment エー5

(72)発明者 ビター, レマ ダニエル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07013, クリフトン, セント フィリップス ドラ  
イブ 83

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA10 DA12 MA01 MA04 MA56 MA66 NA14  
NA15 ZA02 ZA33 ZA34 ZA59 ZA66 ZA89 ZB07 ZB08 ZB09  
ZB11 ZB13 ZB15  
4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 HH03  
JJ03 KK12 LL01 MM03 NN04 PA03 PA07 PA09 PA13 PB01  
QQ07 QQ18