

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-504707

(P2022-504707A)

(43)公表日 令和4年1月13日(2022.1.13)

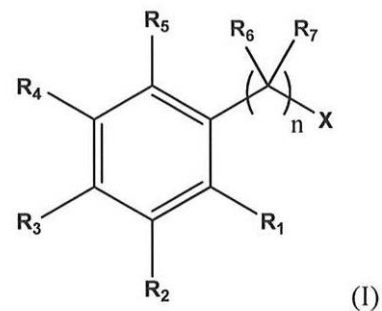
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	65/21 (2006.01)	C 0 7 C	65/21	D C S P	4 C 2 0 6
C 0 7 C	63/04 (2006.01)	C 0 7 C	63/04		4 H 0 0 6
C 0 7 C	233/46 (2006.01)	C 0 7 C	233/46		
C 0 7 C	43/23 (2006.01)	C 0 7 C	43/23	C	
C 0 7 C	59/64 (2006.01)	C 0 7 C	59/64		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全163頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-519840(P2021-519840)	(71)出願人	504453362		
(86)(22)出願日	令和1年10月10日(2019.10.10)		ビーエーエスエフ アーエス		
(85)翻訳文提出日	令和3年6月7日(2021.6.7)		ノルウェー国、0 2 8 3 オスロ、リリ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/001139		アケルヴェイエン 2ベ		
(87)国際公開番号	WO2020/074964	(74)代理人	230104019		
(87)国際公開日	令和2年4月16日(2020.4.16)		弁護士 大野 聖二		
(31)優先権主張番号	62/744,461	(74)代理人	100119183		
(32)優先日	平成30年10月11日(2018.10.11)		弁理士 松任谷 優子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100149076		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100173185		
			弁理士 森田 裕		
		(74)代理人	100162503		
			弁理士 今野 智介		
		(74)代理人	100144794		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 芳香族化合物およびその医薬用途

(57)【要約】

本開示は、一般式 (I) の化合物：[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇は、異なる置換基から選択され得；nは、0、1、または2であり；Xは、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体、例えばカルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、リン脂質、カルボキサミド、リン脂質、もしくはそれらのプロドラッグである]；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。本開示はまた、少なくとも1つの本開示による化合物を含む医薬組成物および脂質組成物に関し、医薬として使用するための、または治療において使用するための、特に、代謝性疾患および肝臓疾患に関連する疾患、例えば非アルコール性脂肪性肝疾患および胆汁うっ滞疾患の処置のためのそのような化合物に関する。

【化1】

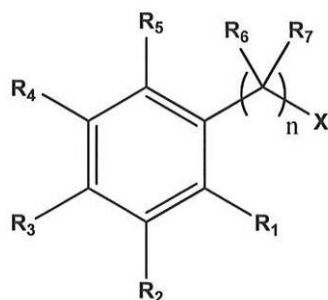


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

〔式中、

・ R_1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、 $3 \sim 12$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 4$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ アルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合および $5 \sim 12$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ ハロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ アルキニル基、 $C(O)R_8$ 基、 OR_8 基、 $S(O)_nR_8$ 基もしくは NR_8R_9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ R_2 、 R_3 および R_4 は、同一であるかまたは異なり、水素原子またはハロゲン原子から独立に選択され、

・ R_5 は、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、 $4 \sim 12$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 4$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合および $5 \sim 12$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の三重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルキニル基、 $C(O)R_{10}$ 基、 OR_{10} 基、 $S(O)_nR_{10}$ 基、または NR_9R_{10} 基であり、

・ R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および $C_1 \sim C_6$ アルキル基から独立に選択され、ここで、 R_6 および R_7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・ R_8 は、 $C_1 \sim C_{11}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_{11}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_{11}$ ハロアルキル基、 $4 \sim 11$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合および $5 \sim 11$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または $1 \sim 3$ 個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルキニル基であり、

・ R_9 は、水素原子または $C_1 \sim C_{11}$ アルキル基であり、

・ R_{10} は、 $C_3 \sim C_{11}$ アルキル基、 $C_3 \sim C_{11}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_3 \sim C_{11}$ ハロアルキル基、 $4 \sim 11$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合および $5 \sim 11$ 個の原子を有し、そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $1 \sim 3$ 個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ ハロアルケニル基、または $1 \sim 3$ 個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルキニル基であり、

・ R_{11} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

・ R_{12} および R_{13} は、水素原子および $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立に選択され、

・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または N R 1 2 R 1 3 基であり、

・ m は、3 または 4 であり、

・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

・ R 1 が、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

10

・ R 5 が、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

ここで、

20

・ R 1 4 が、C 3 ~ C 8 アルキル基、C 3 ~ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ~ C 8 ハロアルキル基、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 3 ~ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 3 ~ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ~ 2 個の三重結合を有する C 3 ~ C 8 アルキニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R 1 が、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または -O- (C 1 - C 4) アルキル基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

R 1 が、C 1 ~ C 2 アルキル基または -O- (C 1 ~ C 2) アルキル基である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R 5 が、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-S- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ~ 2 個の三重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アル

40

50

キニル基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R 5 が、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6 ～ C 8 アルケニル基、
 -O- (C 4 ～ C 6) アルキル基、-O- (C 4 ～ C 6) ヒドロキシアルキル基、-O-
 (C 4 ～ C 6) ハロアルキル基、4 ～ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子で
 あり、ヘテロ原子が O である -O- ヘテロアルキル基、1 個の二重結合を有する -O- (C
 5 ～ C 8) アルケニル基であり、いくつかの実施形態において、二重結合が ω -3 位に
 あり、いくつかの実施形態において、二重結合が Z 配置である、請求項 1 から 5 のいづれ
 か一項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R 2、R 3、および R 4 がそれぞれ、水素原子である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に
 記載の化合物。

【請求項 8】

・ R 1 が、C 1 ～ C 2 アルキル基、C 1 ～ C 2 ヒドロキシアルキル基、または -O- (C
 1 ～ C 2) アルキル基であり、
 ・ R 2、R 3、および R 4 がそれぞれ、水素原子であり、
 ・ R 5 が、C 4 ～ C 9 アルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子が
 ヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル
 基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテ
 ロ原子であるヘテロアルケニル基、-O- (C 3 ～ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ～ C
 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ～ C 8) ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有
 し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結
 合を有する -O- (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個
 がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二
 重結合を有する -O- (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、-S- (C 3 ～ C 8) アルキル
 基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキ
 ル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ～ C 8) アルケニル基、または 5 ～ 8 個
 の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテ
 ロアルケニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

・ R 1 が、C 1 ～ C 2 アルキル基または -O- (C 1 ～ C 2) アルキル基であり、
 ・ R 2、R 3、および R 4 がそれぞれ、水素原子であり、
 ・ R 5 が、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6 ～ C 8 アルケニル基
 、-O- (C 4 ～ C 6) アルキル基、-O- (C 4 ～ C 6) ヒドロキシアルキル基、-O-
 (C 4 ～ C 6) ハロアルキル基、4 ～ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子
 であり、ヘテロ原子が O である -O- ヘテロアルキル基、1 個の二重結合を有する -O-
 (C 5 ～ C 8) アルケニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

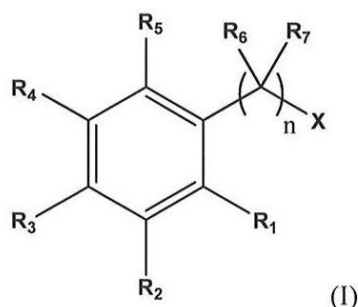
30

【請求項 10】

式 (I) の化合物：

【化 2】

40



(I)

50

[式中、

・ R 1 は、C 1 ~ C 1 2 アルキル基、C 1 ~ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 1 2 ハロアルキル基、3 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ R 2 は、C 4 ~ C 1 2 アルキル基、C 4 ~ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 1 2 ハロアルキル基、4 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 4 ~ C 1 2 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 4 ~ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 4 ~ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 1 0 基、O R 1 0 基、S (O) n R 1 0 基、または N R 9 R 1 0 基であり、

・ R 3、R 4 は、同一であるかまたは異なり、水素原子またはハロゲン原子から選択され得、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ C 1 2 アルキル基、C 1 ~ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 1 2 ハロアルキル基、3 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ 但し、R 1 が、O R 1 1 基であり、R 5 が、水素原子、ハロアルキル基、C 1 ~ C 4 アルキル基、O R 1 1 基、S R 1 1 基、または N R 1 2 R 1 3 基である場合、R 2 は、C 4 ~ C 6 アルキル基、C 4 ~ C 6 アルケニル基、C 4 ~ C 6 アルキニル基、または C 4 ~ C 6 アルキル - Y - 基ではなく、

・ R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択され、ここで、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・ R 8 は、C 1 ~ C 1 1 アルキル基、C 2 ~ C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 2 ~ C 1 1 ハロアルキル基、4 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または 1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルキニル基であり、

・ R 9 は、水素原子または C 1 ~ C 1 1 アルキル基であり、

・ R 1 0 は、C 3 ~ C 1 1 アルキル基、C 3 ~ C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 3 ~ C 1 1 ハロアルキル基、4 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 ハロアルケニル基、または 1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルキニル基であり、

・ R 1 1 は、C 1 ~ C 4 アルキル基であり、

・ R 1 2 および R 1 3 は、水素原子および C 1 ~ C 4 アルキル基から独立に選択され、

・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

- ・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または N R 1 2 R 1 3 基であり、
- ・ m は、3 または 4 であり、
- ・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、但し、式 (I) の化合物が、2-メチル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

・ R 1 が、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、または 3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

10

・ R 2 が、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 が、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、または 3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

20

ここで、

・ R 1 4 が、C 3 ~ C 8 アルキル基、C 3 ~ C 8 ヒドロキシアアルキル基、C 3 ~ C 8 ハロアルキル基、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 3 ~ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 3 ~ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ~ 2 個の三重結合を有する C 3 ~ C 8 アルキニル基である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

30

R 1 が、C 1 ~ C 3 アルキル基、C 1 ~ C 3 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 2 ハロアルキル基、またはフェニル基である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R 1 が、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはフェニル基である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

R 1 が、C 1 ~ C 3 アルキル基、C 1 ~ C 3 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 2 ハロアルキル基、またはフェニル基である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 15】

40

R 1 が、メチル基またはエチル基である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

R 1 が、メチル基である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

【請求項 17】

R 2 が、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアル

50

キル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する－O－（C3～C8）アルキニル基、－S－（C3～C8）アルキル基、－S－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－S－（C3～C8）ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S－ヘテロアルケニル基、－C（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）₂－（C3～C8）アルキル基、水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基、水素原子および（C1～C6）ケトン基を有するアミン基、またはC1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基である、請求項10、11、または12から16のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項18】

R2が、C4～C9アルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、－O－（C3～C8）アルキル基、O－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－O－（C3～C8）ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C4～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C4～C8）ハロアルケニル基、－S－（C3～C8）アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C4～C8）アルケニル基、または5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S－ヘテロアルケニル基である、請求項10、11、または12から16のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項19】

R2が、C5～C8直鎖アルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にあるC6～C8アルケニル基、－O－（C4～C6）直鎖アルキル基、または1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－（C5～C8）アルケニル基である、請求項10、11、または12から16のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項20】

R5が、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、または3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である、請求項10から19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R3、R4、およびR5がそれぞれ、水素原子である、請求項10から19のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項22】

R1が、メチル基またはエチル基であり、

・R2が、C5～C8直鎖アルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にあるC6～C8アルケニル基、－O－（C4～C6）直鎖アルキル基、または1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－（C5～C8）アルケニル基であり、

・R3、R4、およびR5がそれぞれ、水素原子であり、

・nが、0または1であり、

・R6およびR7が、同一であるかまたは異なり、水素原子およびメチル基から独立に選択され、

50

・ X が、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセート基から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 23】

R1 が、メチル基であり、

・ R2 が、C5～C8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある C6～C8 アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基であり、

・ R3、R4、および R5 がそれぞれ、水素原子であり、

・ n が、0 であり、

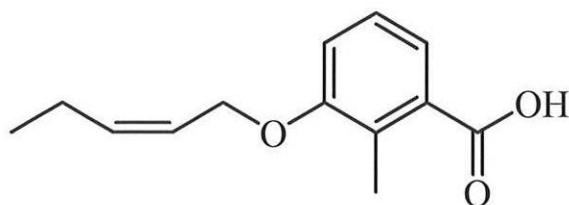
・ X が、カルボン酸である、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 24】

・

【化 3】



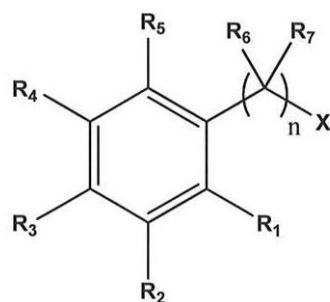
20

・ (Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 (I) の化合物：

【化 4】



(I)

30

【式中、

・ R1 は、C1～C12 アルキル基、C1～C12 ヒドロシアルキル基、C1～C12 ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C3～C12 アルキニル基、C(O)R8 基、OR8 基、S(O)nR8 基もしくは NR8R9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

40

・ R2 および R4 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびハロゲン原子から独立に選択され、

・ R3 は、C4～C12 アルキル基、C4～C12 ヒドロシアルキル基、C4～C12 ハロアルキル基、4～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C4～C12 アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C4～C12 ハロアルケニル基、1

50

～ 3 個の三重結合を有する C₄～C₁₂ アルキニル基、C(O)R₁₀基、OR₁₀基、S(O)_nR₁₀基、または NR₉R₁₀基であり、

・ R₅ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₁₂ アルキル基、C₁～C₁₂ ヒドロキシアルキル基、C₁～C₁₂ ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₂ アルキニル基、C(O)R₈基、OR₈基、S(O)_nR₈基もしくは NR₈R₉基、フェニル基、またはベンジル基であり、

10

・ 但し、R₁ が、ハロアルキル基、C₁～C₄ アルキル基、SR₁₁基または NR₁₂R₁₃基であり、R₅ が、水素原子または OR₁₁基である場合、R₃ は、C₄～C₆ アルキル基、C₄～C₆ アルケニル基、C₄～C₆ アルキニル基、または C₄～C₆ アルキル-Y-基ではなく、

・ 但し、R₁ が、OR₁₁基であり、R₅ が、水素原子、ハロアルキル基、C₁～C₄ アルキル基、OR₁₁基、SR₁₁基または NR₁₂R₁₃基である場合、R₃ は、C₄～C₆ アルキル基、C₄～C₆ アルケニル基、C₄～C₆ アルキニル基、または C₄～C₆ アルキル-Y-基ではなく、

・ R₆ および R₇ は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C₁～C₆ アルキル基から独立に選択され、ここで、R₆ および R₇ は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

20

・ R₈ は、C₁～C₁₁ アルキル基、C₂～C₁₁ ヒドロキシアルキル基、C₂～C₁₁ ハロアルキル基、4～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₁ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または 1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₁ アルキニル基であり、

・ R₉ は、水素原子または C₁～C₁₁ アルキル基であり、

・ R₁₀ は、C₃～C₁₁ アルキル基、C₃～C₁₁ ヒドロキシアルキル基、C₃～C₁₁ ハロアルキル基、4～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₁ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₁ ハロアルケニル基、または 1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₁ アルキニル基であり、

30

・ R₁₁ は、C₁～C₄ アルキル基であり、

・ R₁₂ および R₁₃ は、水素原子および C₁～C₄ アルキル基から独立に選択され、

・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

40

・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または NR₁₂R₁₃基であり、

・ m は、3 または 4 であり、

・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 26】

R₁ が、C₁～C₄ アルキル基、C₁～C₄ ヒドロキシアルキル基、C₁～C₄ ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または OR₁₁基であり、

・ R₃ が、C₄～C₉ アルキル基、C₄～C₉ ヒドロキシアルキル基、C₄～C₉ ハロア

50

ルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、C(O)R14基、OR14基、S(O)nR14基、またはNR9R14基であり、

・R5が、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはOR11基であり、

・但し、R1が、ハロアルキル基またはC1～C4アルキル基であり、R5が、水素原子またはOR11基である場合、R3が、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基またはC4～C6アルキル-Y-基ではなく、

・但し、R1が、OR11基であり、R5が、水素原子、ハロアルキル基、C1～C4アルキル基、またはOR11基である場合、R3が、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基、またはC4～C6アルキル-Y-基ではなく、ここで、

・R14が、C3～C8アルキル基、C3～C8ヒドロキシアルキル基、C3～C8ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基、1個の二重結合および4～8個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有するC3～C8アルキニル基である、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

・R1が、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・R3が、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、-O-(C3～C8)アルキル基、-O-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-O-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-O-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-O-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-O-(C3～C8)アルキニル基、-S-(C3～C8)アルキル基、-S-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-S-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-S-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-S-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有する-S-(C3～C8)アルキニル基であり、

・R5が、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である、請求項25に記載の化合物。

【請求項28】

R1が、3～4個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・R3が、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロア

10

20

30

40

50

ルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルキニル基であり、
 ・R5が、水素原子または $-O-(C1\sim C4)$ アルキル基である、請求項25に記載の化合物。

10

【請求項29】

・R1が、C1～C2アルキル基または $-O-(C1\sim C2)$ アルキル基であり、
 ・R3が、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-(C4\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-$ ヘテロアルケニル基であり、
 ・R5が、水素原子、C1～C2アルキル基、または $-O-(C1\sim C4)$ アルキル基である、請求項25に記載の化合物。

20

【請求項30】

R2およびR4がそれぞれ、水素原子である、請求項25から29のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項31】

・R1が、C1～C2アルキル基または $-O-(C1\sim C2)$ アルキル基であり、
 ・R3が、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-(C4\sim C8)$ アルケニル基であり、
 ・R2およびR4が、両方とも水素原子であり、
 ・R5が、水素原子、C1～C2アルキル基、または $-O-(C1\sim C4)$ アルキル基であり、
 ・nが、0であり、
 ・Xが、カルボン酸である、請求項25に記載の化合物。

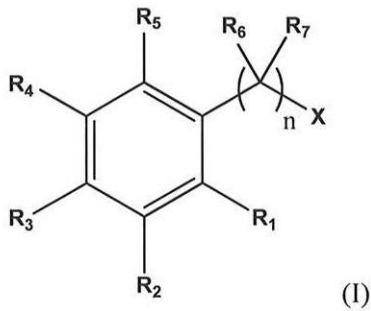
40

【請求項32】

式(I)の化合物：

50

【化 5】



10

〔式中、

・ R 1 は、C 1 ～ C 1 2 アルキル基、C 1 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 1 2 ハロアルキル基、3 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ R 2 および R 3 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびハロゲン原子から独立に選択され、

20

・ R 4 は、C 4 ～ C 1 2 アルキル基、C 4 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 1 2 ハロアルキル基、4 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 4 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 4 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 4 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 1 0 基、O R 1 0 基、S (O) n R 1 0 基、または N R 9 R 1 0 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 1 2 アルキル基、C 1 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 1 2 ハロアルキル基、3 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

30

・ 但し、R 1 が、ハロアルキル基、C 1 ～ C 4 アルキル基、O R 1 1 基、S R 1 1 基、または N R 1 2 R 1 3 基であり、R 5 が、水素原子または O R 1 1 基である場合、R 4 は、C 4 ～ C 6 アルキル基、C 4 ～ C 6 アルケニル基、C 4 ～ C 6 アルキニル基、または C 4 ～ C 6 アルキル-Y-基ではなく、

40

・ R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択され、ここで、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・ R 8 は、C 1 ～ C 1 1 アルキル基、C 2 ～ C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 2 ～ C 1 1 ハロアルキル基、4 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 1 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または 1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 1 アルキニル基であり、

50

- ・ R 9 は、水素原子または C 1 ～ C 1 1 アルキル基であり、
- ・ R 1 0 は、C 3 ～ C 1 1 アルキル基、C 3 ～ C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 1 1 ハロアルキル基、4 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 1 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 1 ハロアルケニル基、または 1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 1 アルキニル基であり、
- ・ R 1 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基であり、
- ・ R 1 2 および R 1 3 は、水素原子および C 1 ～ C 4 アルキル基から独立に選択され、
- ・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、
- ・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または N R 1 2 R 1 3 基であり、
- ・ m は、3 または 4 であり、
- ・ n は、0、1 または 2 である]

10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3 3】

R 1 が、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

20

・ R 4 が、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 が、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

30

・ 但し、R 1 が、ハロアルキル基、C 1 ～ C 4 アルキル基、または O R 1 1 基であり、R 5 が、水素原子または O R 1 1 基である場合、R 4 が、C 4 ～ C 6 アルキル基、C 4 ～ C 6 アルケニル基、C 4 ～ C 6 アルキニル基、または C 4 ～ C 6 アルキル - Y - 基ではなく、

ここで、

・ R 1 4 が、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である、請求項 3 2 に記載の化合物。

40

【請求項 3 4】

R 1 が、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、-O- (C 1 ～ C 4) アルキル基、またはフェニル基であり、

・ R 4 が、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアル

50

ケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-C(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、または $-S(O)_2-(C3\sim C8)$ アルキル基であり、

10

・R5が、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である、請求項32に記載の化合物。

【請求項35】

R1が、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはフェニル基であり、

20

・R4が、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-C(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、または $-S(O)_2-(C3\sim C8)$ アルキル基であり、

30

40

・R5が、水素原子、ハロゲン原子、または $-O-(C1\sim C4)$ アルキル基である、請求項32に記載の化合物。

【請求項36】

・R1が、C1～C4アルキル基、C1～C4ハロアルキル基、または $-O-(C1\sim C4)$ アルキル基であり、

・R4が、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、 $-O-(C3\sim C8)$

50

アルキル基、 $-O-$ (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 4 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基であり、

・ R 5 が、C 1 ~ C 4 アルキル基または C 1 ~ C 4 ハロアルキル基である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R 2 および R 3 がそれぞれ、水素原子である、請求項 3 2 から 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 3 8】

R 1 が、C 1 ~ C 2 アルキル基または $-O-$ (C 1 ~ C 2) アルキル基であり、

・ R 4 が、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-$ (C 4 ~ C 8) アルケニル基、または $-C(O)-$ (C 3 ~ C 8) アルキル基であり、

・ R 5 が、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ C 2 アルキル基、または $-O-$ (C 1 ~ C 2) アルキル基であり、

・ R 2 および R 3 がそれぞれ、水素原子であり、

・ n が、0 であり、

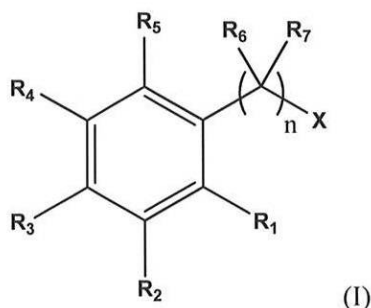
・ X が、カルボン酸である、請求項 3 2 に記載の化合物。

20

【請求項 3 9】

式 (I) の化合物：

【化 6】



30

【式中、

・ R 1 は、C 1 ~ C 12 アルキル基、C 1 ~ C 12 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 12 ハロアルキル基、3 ~ 12 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 12 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 12 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 12 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 12 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基、N R 8 R 9 基、またはフェニル基であり、

40

・ R 2 は、C 4 ~ C 12 アルキル基、C 4 ~ C 12 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 12 ハロアルキル基、4 ~ 12 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 4 ~ C 12 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 12 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 4 ~ C 12 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 4 ~ C 12 アルキニル基、C (O) R 10 基、O R 10 基、S (O) n R 10 基、または N R 9 R 10 基であり、

・ R 3 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

・ R 4 は、C 4 ~ C 12 アルキル基、C 4 ~ C 12 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 12 ハロアルキル基、4 ~ 12 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であ

50

るヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC₄～C₁₂アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC₄～C₁₂ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有するC₄～C₁₂アルキニル基、C(O)R₁₀基、OR₁₀基、S(O)_nR₁₀基、またはNR₉R₁₀基であり、

・R₅は、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₁₂アルキル基、C₁～C₁₂ヒドロキシアルキル基、C₁～C₁₂ハロアルキル基、3～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC₃～C₁₂アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC₃～C₁₂ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有するC₃～C₁₂アルキニル基、C(O)R₈基、OR₈基、S(O)_nR₈基、NR₈R₉基、またはフェニル基であり、

・R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁～C₆アルキル基から独立に選択され、ここで、R₆およびR₇は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・R₈は、C₁～C₁₁アルキル基、C₂～C₁₁ヒドロキシアルキル基、C₂～C₁₁ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC₃～C₁₁アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有するC₃～C₁₁アルキニル基であり、

・R₉は、水素原子またはC₁～C₁₁アルキル基であり、

・R₁₀は、C₃～C₁₁アルキル基、C₃～C₁₁ヒドロキシアルキル基、C₃～C₁₁ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC₃～C₁₁アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC₃～C₁₁ハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有するC₃～C₁₁アルキニル基であり、

・R₁₁は、C₁～C₄アルキル基であり、

・R₁₂およびR₁₃は、水素原子およびC₁～C₄アルキル基から独立に選択され、

・Xは、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド；無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・Yは、酸素原子、硫黄原子、またはNR₁₂R₁₃基であり、

・mは、3または4であり、

・nは、0、1または2である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項40】

・R₁が、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄ヒドロキシアルキル基、C₁～C₄ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはOR₁₁基であり、

・R₂が、C₄～C₉アルキル基、C₄～C₉ヒドロキシアルキル基、C₄～C₉ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC₄～C₉アルケニル基、5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であり、1～2個の二重結合を有するヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC₄～C₉ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC₄～C₉アルキニル基、C(O)R₁₄基、OR₁₄基、S(O)_nR₁₄基、またはNR₉R₁₄基であり、

・ R 4 が、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 が、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、
ここで、

・ R 1 4 が、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R 2 および R 4 が、同一であるかまたは異なり、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基から独立に選択される、請求項 3 9 または 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R 2 および R 4 が、同一であるかまたは異なり、C 4 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6 ～ C 8 アルケニル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) アルキル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) ハロアルキル基、4 ～ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基、または 1 個の二重結合を有する $-O-$ (C 5 ～ C 8) アルケニル基から独立に選択され、いくつかの実施形態において、二重結合が $\omega-3$ 位にある、請求項 3 9 または 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R 1 および R 5 が、同一であるかまたは異なり、 $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基から独立に選択される、請求項 3 9 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R 1 が、C 1 ～ C 4 アルキル基または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基であり、R 5 が、

10

20

30

40

50

水素原子である、請求項 39 から 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R 5 が、水素原子である、請求項 39 から 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

R 3 が、水素原子である、請求項 39 から 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

R 1 が、メチル基または $-OCH_3$ であり、

・ R 2 および R 4 が、同一であるかまたは異なり、C 4 ~ C 8 直鎖アルキル基、 $-O-$ (C 4 ~ C 6) アルキル基、および 4 ~ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基から独立に選択され、

・ R 3 が、水素原子であり、

・ R 5 が、水素原子、メチル基、または $-OCH_3$ であり、

・ n が、0 であり、

・ X が、カルボン酸である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 48】

X が、カルボキシレート、グリセリド、無水物、カルボキサミド、およびリン脂質から選択されるカルボン酸誘導体である、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

X が、カルボン酸エステルである、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

X が、N-メチルカルボキサミド、N, N-ジメチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミドおよび N, N-ジエチルカルボキサミドから選択されるカルボキサミドである、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

X が、トリグリセリド、1, 2-ジグリセリド、1, 3-ジグリセリド、1-モノグリセリド、または 2-モノグリセリドから選択されるグリセリドである、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

X が、カルボン酸、カルボキサミド、またはヒドロキシメチルである、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

X が、カルボン酸である、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

n が、1 または 2 であり、R 6 および R 7 が、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択される、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

n が、1 または 2 であり、R 6 および R 7 が、一緒になって、シクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンから選択されるシクロアルキル基を形成する、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

n が、0 である、請求項 1 から 21、25 から 30、32 から 37、または 39 から 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

化合物の塩が、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、または Ca^{2+} から選択される一価の

10

20

30

40

50

カチオンを含む、請求項 1、10、25、32、または 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

ジアステレオマーの混合物であるか、またはラセミ形態である、請求項 1 から 57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態である、請求項 1 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

その R 立体異性体の形態である、請求項 59 に記載の化合物。

10

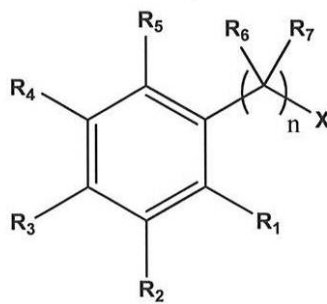
【請求項 61】

その S 立体異性体の形態である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 62】

式 (I) の化合物

【化 7】



20

【式中、

・ R1 は、C1～C12 アルキル基、C1～C12 ヒドロキシアルキル基、C1～C12 ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C3～C12 アルキニル基、C(O)R8 基、OR8 基、S(O)nR8 基もしくは NR8R9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

30

・ R2 は、C4～C12 アルキル基、C4～C12 ヒドロキシアルキル基、C4～C12 ハロアルキル基、4～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C4～C12 アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C4～C12 ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C4～C12 アルキニル基、C(O)R10 基、OR10 基、S(O)nR10 基、または NR9R10 基であり、

40

・ R3、R4 は、同一であるかまたは異なり、水素原子またはハロゲン原子から選択され得、

・ R5 は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C12 アルキル基、C1～C12 ヒドロキシアルキル基、C1～C12 ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C3～C12 ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C3～C12 アルキニル基、C(O)R8 基、OR8 基、S(O)nR8 基もしくは NR8R9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

50

・但し、R 1 が、OR 1 1 基であり、R 5 が、水素原子、ハロアルキル基、C 1 ～C 4 アルキル基、OR 1 1 基、SR 1 1 基、またはNR 1 2 R 1 3 基である場合、R 2 は、C 4 ～C 6 アルキル基、C 4 ～C 6 アルケニル基、C 4 ～C 6 アルキニル基、またはC 4 ～C 6 アルキル-Y-基ではなく、

・R 6 およびR 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC 1 ～C 6 アルキル基から独立に選択され、ここで、R 6 およびR 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・R 8 は、C 1 ～C 1 1 アルキル基、C 2 ～C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 2 ～C 1 1 ハロアルキル基、4 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または1 ～3 個の三重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルキニル基であり、

10

・R 9 は、水素原子またはC 1 ～C 1 1 アルキル基であり、

・R 1 0 は、C 3 ～C 1 1 アルキル基、C 3 ～C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～C 1 1 ハロアルキル基、4 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 ハロアルケニル基、または1 ～3 個の三重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルキニル基であり、

20

・R 1 1 は、C 1 ～C 4 アルキル基であり、

・R 1 2 およびR 1 3 は、水素原子およびC 1 ～C 4 アルキル基から独立に選択され、

・X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・Y は、酸素原子、硫黄原子、またはNR 1 2 R 1 3 基であり、

・m は、3 または4 であり、

・n は、0、1 または2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物。

30

【請求項 6 3】

R 1 が、C 1 ～C 4 アルキル基、C 1 ～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～C 4 ハロアルキル基、または3 ～4 個の原子を有し、そのうちの1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・R 2 が、C 4 ～C 9 アルキル基、C 4 ～C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～C 9 ハロアルキル基、4 ～9 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～2 個の二重結合を有するC 4 ～C 9 アルケニル基、1 ～2 個の二重結合および5 ～9 個の原子を有し、そのうちの1 ～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～2 個の二重結合を有するC 4 ～C 9 ハロアルケニル基、1 ～2 個の三重結合を有するC 4 ～C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、OR 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、またはNR 9 R 1 4 基であり、

40

・R 5 が、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～C 4 アルキル基、C 1 ～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～C 4 ハロアルキル基、または3 ～4 個の原子を有し、そのうちの1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

ここで、

・R 1 4 が、C 3 ～C 8 アルキル基、C 3 ～C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～C 8 ハロアルキル基、4 ～8 個の原子を有し、そのうちの1 ～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～2 個の二重結合を有するC 3 ～C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および5 ～8 個の原子を有し、そのうちの1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル

50

基、1～2個の二重結合を有するC3～C8ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有するC3～C8アルキニル基である、請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項64】

R1が、C1～C3アルキル基、C1～C3ヒドロキシアルキル基、C1～C2ハロアルキル基、またはフェニル基である、請求項62または63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

R1が、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはフェニル基である、請求項62または63に記載の医薬組成物。

【請求項66】

R1が、C1～C3アルキル基、C1～C3ヒドロキシアルキル基、C1～C2ハロアルキル基、またはフェニル基である、請求項62または63に記載の医薬組成物。

【請求項67】

R1が、メチル基またはエチル基である、請求項62または63に記載の医薬組成物。

【請求項68】

R1が、メチル基である、請求項62または63に記載の医薬組成物。

【請求項69】

R2が、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、 $-C(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)_2-(C3\sim C8)$ アルキル基、水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基、水素原子および(C1～C6)ケトン基を有するアミン基、またはC1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基である、請求項62から68のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項70】

R2が、C4～C9アルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C4\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C4\sim C8)$ ハロアルケニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C4\sim C8)$ アルケニル基、または5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロア

10

20

30

40

50

ルケニル基である、請求項 6 2 から 6 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

R 2 が、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある C 6 ～ C 8 アルケニル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ (C 5 ～ C 8) アルケニル基である、請求項 6 2 から 6 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

R 5 が、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、または 3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である、請求項 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7 3】

R 3、R 4、および R 5 がそれぞれ、水素原子である、請求項 6 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

R 1 が、メチル基またはエチル基であり、

- ・ R 2 が、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある C 6 ～ C 8 アルケニル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ (C 5 ～ C 8) アルケニル基であり、

20

- ・ R 3、R 4、および R 5 がそれぞれ、水素原子であり、

- ・ n が、0 または 1 であり、

- ・ R 6 および R 7 が、同一であるかまたは異なり、水素原子およびメチル基から独立に選択され、

- ・ X が、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

R 1 が、メチル基であり、

- ・ R 2 が、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある C 6 ～ C 8 アルケニル基、 $-O-$ (C 4 ～ C 6) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ (C 5 ～ C 8) アルケニル基であり、

30

- ・ R 3、R 4、および R 5 がそれぞれ、水素原子であり、

- ・ n が、0 であり、

- ・ X が、カルボン酸である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

X が、カルボキシレート、グリセリド、無水物、カルボキサミド、およびリン脂質から選択されるカルボン酸誘導体である、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

X が、カルボン酸エステルである、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

40

X が、N-メチルカルボキサミド、N, N-ジメチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミドおよび N, N-ジエチルカルボキサミドから選択されるカルボキサミドである、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

X が、トリグリセリド、1, 2-ジグリセリド、1, 3-ジグリセリド、1-モノグリセリド、または 2-モノグリセリドから選択されるグリセリドである、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

X が、カルボン酸、カルボキサミド、またはヒドロキシメチルである、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 8 1】

X が、カルボン酸である、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

n が、1 または 2 であり、R 6 および R 7 が、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択される、請求項 6 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 3】

n が、1 または 2 であり、R 6 および R 7 が、一緒になって、シクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンから選択されるシクロアルキル基を形成する、請求項 6 2 から 7 3 または 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

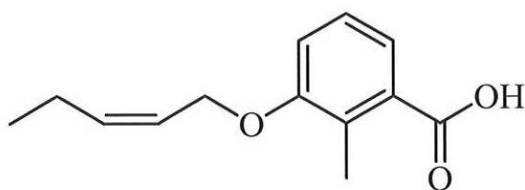
【請求項 8 4】

n が、0 である、請求項 6 2 から 7 3 または 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 5】

化合物が、

【化 8】



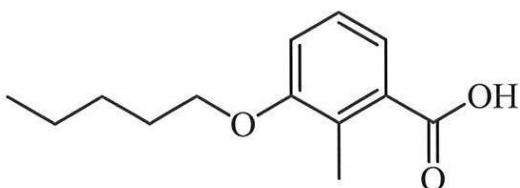
20

(Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 6】

化合物が、

【化 9】



30

2 - メチル - 3 - (ペンチルオキシ) 安息香酸である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 7】

化合物が、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、または Ca^{2+} から選択される一価のカチオンを含む塩である、請求項 6 2 から 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 8】

化合物が、ジアステレオマーの混合物であるか、またはラセミ形態である、請求項 6 2 から 8 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8 9】

化合物が、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態である、請求項 6 2 から 8 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 0】

化合物が、その R 立体異性体の形態である、請求項 8 9 に記載の医薬組成物。

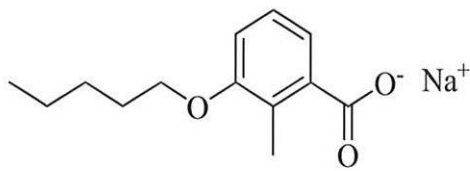
【請求項 9 1】

化合物が、その S 立体異性体の形態である、請求項 8 9 に記載の医薬組成物。

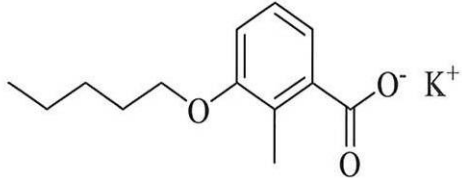
【請求項 9 2】

50

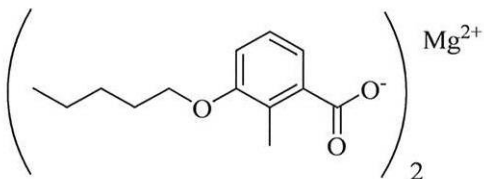
化合物が、
【化 10】



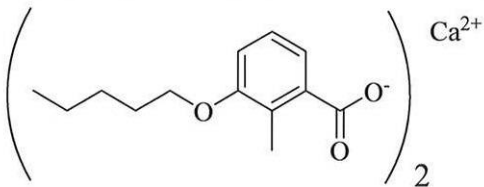
ナトリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート；



カリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート；



マグネシウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート；および



カルシウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート

から選択される塩である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 3】

請求項 1 から 1 1 または 2 5 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9 4】

薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤、またはそれらの任意の組合せをさらに含む、請求項 6 2 から 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 5】

薬学的に許容される抗酸化剤をさらに含む、請求項 6 2 から 9 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9 6】

経口投与のために製剤化されている、請求項 6 2 から 9 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 7】

ゼラチンカプセル剤、錠剤、またはサシェ剤の形態である、請求項 9 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 8】

非経口投与のために製剤化されている、請求項 6 2 から 9 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9 9】

静脈内投与のために製剤化されている、請求項 98 に記載の医薬組成物。

【請求項 100】

化合物が、5 mg ～ 2 g の範囲の 1 日用量で投与される、請求項 62 から 99 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

1 日用量が、25 mg ～ 750 g の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

1 日用量が、40 mg ～ 300 mg の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

1 日用量が、10 mg ～ 75 mg の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 104】

1 日用量が、30 mg ～ 70 mg の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 105】

1 日用量が、20 mg ～ 100 mg の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 106】

1 日用量が、25 mg ～ 75 mg の範囲である、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

医薬として使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 108】

血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させるのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 109】

使用が、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールが増加した個体におけるものである、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

脂質異常症状態を処置するのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

脂質異常症状態が、高トリグリセリド血症である、請求項 110 に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

脂質異常症状態が、高コレステロール血症である、請求項 110 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 113】

脂質異常症状態の処置が、予防的である、請求項 110 から 112 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

代謝症候群を処置するのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 115】

血漿インスリンレベルを低減させるのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 116】

空腹時血漿インスリンレベルを低減させるのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 117】

グルコース耐性を増加させるのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 118】

食後グルコースレベルを低減させるのに使用するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 119】

50

糖尿病状態を処置するのに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

糖尿病状態が、2 型糖尿病である、請求項 1 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 1】

糖尿病状態の処置が、予防的である、請求項 1 1 9 または 1 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 2】

空腹時血中グルコースレベルを低減させるのに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

体重を低減させるのに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

使用が、肥満または過体重の個体におけるものである、請求項 1 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

使用が、代謝症候群を有する個体におけるものである、請求項 1 2 3 または 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 6】

非アルコール性脂肪性肝疾患を処置するのに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 7】

非アルコール性脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項 1 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 8】

非アルコール性脂肪性肝炎の処置が、予防的である、請求項 1 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

使用が、肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝線維症を低減させる、請求項 1 2 7 または 1 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 0】

使用が、肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝臓炎症を低減させる、請求項 1 2 7 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 1】

使用が、肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝脂肪症を低減させる、請求項 1 2 6 から 1 3 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 2】

肝胆道障害を処置するのに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 3】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 1 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 4】

処置が、予防的である、請求項 1 3 2 または 1 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 5】

使用が、胆汁酸塩恒常性を改善する、請求項 1 3 2 から 1 3 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 6】

肝胆道障害における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置することに、または既存の肝臓炎症を低減させることに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 7】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 1 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 8】

非経口栄養関連肝疾患（P N A L D）を処置することに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 9】

処置が、予防的である、請求項 1 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 0】

P N A L D における胆汁酸塩恒常性を改善することに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 1】

P N A L D における肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置することに、または P N A L D における既存の肝脂肪症を低減させることに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 2】

P N A L D における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置することに、または P N A L D における既存の肝臓炎症を低減させることに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 3】

P N A L D における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置することに、または P N A L D における既存の肝線維症を低減させることに使用するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 4】

それを必要とする対象における血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4 5】

それを必要とする対象が、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを増加させている、請求項 1 4 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

それを必要とする対象における脂質異常症状態を処置する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4 7】

脂質異常症状態が、高トリグリセリド血症である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

脂質異常症状態が、高コレステロール血症である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

脂質異常症状態の処置が、予防的である、請求項 1 4 6 から 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

それを必要とする対象における代謝症候群を処置する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 1】

それを必要とする対象における血漿インスリンレベルを低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 2】

それを必要とする対象における空腹時血漿インスリンレベルを低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与すること

10

20

30

40

50

を含む、方法。

【請求項 1 5 3】

それを必要とする対象におけるグルコース耐性を増加させるための方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 4】

それを必要とする対象における食後グルコースレベルを低減させるための方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 5】

それを必要とする対象における空腹時血中グルコースレベルを低減させるための方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 6】

それを必要とする対象における糖尿病状態を処置する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 7】

糖尿病状態が、2 型糖尿病である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

糖尿病状態の処置が、予防的である、請求項 1 5 6 または 1 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

それを必要とする対象における体重を低減させるための方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 6 0】

対象が、肥満または過体重の個体におけるものである、請求項 1 5 9 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

対象が、代謝症候群を有する個体におけるものである、請求項 1 5 9 または 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

それを必要とする対象における非アルコール性脂肪性肝疾患を処置するための方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 6 3】

非アルコール性脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項 1 6 2 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

非アルコール性脂肪性肝炎の処置が、予防的である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

それを必要とする対象における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝線維症を低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 6 6】

肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝臓炎症を低減させる、請求項 1 6 3 から 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝脂肪症を低減させる、請求項 1 6 2 から 1 6 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6 8】

それを必要とする対象における肝胆道障害を処置する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 6 9】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 1 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

処置が、予防的である、請求項 1 6 8 または 1 6 9 に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

それを必要とする対象における胆汁酸塩恒常性を改善する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 7 2】

胆汁酸塩恒常性を改善する、請求項 1 6 8 から 1 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 7 3】

それを必要とする対象において肝胆道障害における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝臓炎症を低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 7 4】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 1 7 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 5】

それを必要とする対象における非経口栄養関連肝疾患（P N A L D）を処置する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

20

【請求項 1 7 6】

処置が、予防的である、請求項 1 7 5 に記載の方法。

【請求項 1 7 7】

それを必要とする対象において P N A L D における胆汁酸塩恒常性を改善する方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 7 8】

それを必要とする対象において P N A L D における肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または P N A L D における既存の肝脂肪症を低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

30

【請求項 1 7 9】

それを必要とする対象において P N A L D における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または P N A L D における既存の肝臓炎症を低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

【請求項 1 8 0】

それを必要とする対象において P N A L D における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または P N A L D における既存の肝線維症を低減させる方法であって、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、方法。

40

【請求項 1 8 1】

それを必要とする対象における血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させるための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、その薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 1 8 2】

それを必要とする対象が、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを増加させている、請求項 1 8 1 に記載の使用。

【請求項 1 8 3】

50

それを必要とする対象における脂質異常症状態を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 184】

脂質異常症状態が、高トリグリセリド血症である、請求項 183 に記載の使用。

【請求項 185】

脂質異常症状態が、高コレステロール血症である、請求項 183 に記載の使用。

【請求項 186】

脂質異常症状態の処置が、予防的である、請求項 183 から 185 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 187】

それを必要とする対象における代謝症候群を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 188】

それを必要とする対象における血漿インスリンレベルを低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 189】

それを必要とする対象における空腹時血漿インスリンレベルを低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 190】

それを必要とする対象におけるグルコース耐性を増加させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 191】

それを必要とする対象における食後グルコースレベルを低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 192】

それを必要とする対象における空腹時血中グルコースレベルを低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 193】

それを必要とする対象における糖尿病状態を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 194】

糖尿病状態が、2 型糖尿病である、請求項 193 に記載の使用。

【請求項 195】

糖尿病状態の処置が、予防的である、請求項 193 または 194 に記載の使用。

【請求項 196】

それを必要とする対象における体重を低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 197】

対象が、肥満または過体重の個体におけるものである、請求項 196 に記載の使用。

【請求項 198】

対象が、代謝症候群を有する個体におけるものである、請求項 196 または 197 に記載

10

20

30

40

50

の使用。

【請求項 199】

それを必要とする対象における非アルコール性脂肪性肝疾患を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 200】

非アルコール性脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項 199 に記載の使用。

【請求項 201】

非アルコール性脂肪性肝炎の処置が、予防的である、請求項 200 に記載の使用。

【請求項 202】

それを必要とする対象における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 203】

方法が、肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝臓炎症を低減させる、請求項 199 から 202 のいずれかに記載の使用。

【請求項 204】

方法が、肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置する、または既存の肝脂肪症を低減させる、請求項 199 から 203 のいずれかに記載の使用。

【請求項 205】

それを必要とする対象における肝胆道障害を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 206】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 205 に記載の使用。

【請求項 207】

処置が、予防的である、請求項 205 または 206 に記載の使用。

【請求項 208】

それを必要とする対象における胆汁酸塩恒常性を改善するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 209】

方法が、胆汁酸塩恒常性を改善する、請求項 205 から 208 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 210】

それを必要とする対象において肝胆道障害における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 211】

肝胆道障害が、硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎である、請求項 210 に記載の使用。

【請求項 212】

それを必要とする対象における非経口栄養関連肝疾患（PNALD）を処置するための、請求項 62 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 213】

10

20

30

40

50

処置が、予防的である、請求項 2 1 2 に記載の使用。

【請求項 2 1 4】

それを必要とする対象において P N A L D における胆汁酸塩恒常性を改善するための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【請求項 2 1 5】

それを必要とする対象において P N A L D における肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または P N A L D における既存の肝脂肪症を低減させるための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

10

【請求項 2 1 6】

それを必要とする対象において P N A L D における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または P N A L D における既存の肝臓炎症を低減させるための、請求項 6 2 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、医薬組成物の薬学的活性量を投与することを含む、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 8 年 1 0 月 1 1 日出願の米国仮出願第 6 2 / 7 4 4 , 4 6 1 号に対する優先権を主張するものであり、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0 0 0 2】

本発明は、置換芳香族化合物、その調製方法、それを含む医薬組成物、ならびにそれを必要とする対象における様々な疾患および状態の処置のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

肥満症ならびにその共存症、例えば 2 型糖尿病および高脂血症の世界的流行の高まりは、公衆衛生（死亡率および罹患率）、およびこれらの状態を処置するために必要とされる利用可能な公衆衛生資源の両方に多大な負担をかけている。

【0 0 0 4】

高脂血症を処置する現在の薬物（例えば、スタチン、オメガ-3 脂肪酸、フィブラート）は、大部分が血糖コントロールに対して中立的効果を有する一方、血糖コントロールを標的とする薬物、例えば、インスリン、チアゾリジンジオン（T Z D）は、体重に対する悪影響、および（T Z D について）それらの使用を制限するその他の望ましくない副作用を有する。

30

【0 0 0 5】

高脂血症および 2 型糖尿病に加えて、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）の有病率の著しい増加が起こっている。N A F L D は、肥満症および 2 型糖尿病流行に関連する、西洋人における最も一般的な慢性肝臓状態となっている。肝臓炎症および肝細胞の風船様腫大と関連する N A F L D の一形態である、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）の有病率は、米国において 2 0 1 5 年から 2 0 3 0 年の間に 6 3 % 増加すると予想され（E s t e s , H e p a t o l o g y , 2 0 1 8 ; 6 7 (1) : 1 2 3 ~ 1 3 3）、N A S H は、2 0 2 0 年までに肝臓移植の主要な原因となると予想される。炎症ではない肝線維症は、N A S H 患者における死亡率および罹患率と関連するため、線維症の進行を防止／後退を誘発する薬物もまた、生物医学的研究の焦点である。

40

【発明の概要】

【0 0 0 6】

したがって、インスリン感作薬物と典型的に関連する有害な副作用（例えば、体重増加）なしに高脂血症および血糖コントロールの両方を同時に標的とする新規化合物の開発が、望ましい目標である。そのような化合物は、追加的に肝線維症の進行を防止し／肝線維症

50

を逆転させ、肝脂肪症を低減させることができる場合に、より一層魅力的なものとなるであろう。本発明は、新しい処置方法、化合物、および医薬組成物に対するこれらのニーズに対処するものである。

【0007】

本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ、それらの化合物の医薬組成物、それらの調製方法、ならびに様々な疾患および状態の処置におけるそれらの化合物または医薬組成物の使用に関する。

【0008】

本発明の好ましい態様は、群（2）により記載される式（I）の化合物に関する。本発明の他の態様は、群（1）により記載される式（I）の化合物に関する。本発明の他の態様は、群（3）により記載される式（I）の化合物に関する。本発明の他の態様は、群（4）により記載される式（I）の化合物に関する。本発明のさらに他の態様は、群（5）により記載される式（I）の化合物に関する。

10

【0009】

本発明の態様は、群（1）、（2）、（3）、（4）、または（5）のいずれかにより記載される式（I）の化合物の薬学的に許容される塩に関する。塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムから選択され得る。

【0010】

本発明の態様は、群（1）、（2）、（3）、（4）、または（5）のいずれかにより記載される式（I）の化合物の医薬組成物に関する。本発明の好ましい態様は、群（2）により記載される式（I）の化合物の薬学的に許容される組成物に関する。

20

【0011】

本発明の態様は、代謝性疾患および肝臓疾患に関連する疾患の処置において使用するための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはそれらの化合物の医薬組成物の使用に関する。加えて、本発明は、

- ・肝臓炎症を処置すること；
- ・グルコース耐性を増加させることおよび／または食後グルコースレベルを低減させること；
- ・空腹時血中グルコースレベルを低減させること；
- ・空腹時血漿インスリンレベルを低減させることを含む、血漿インスリンレベルを低減させること；
- ・2型糖尿病などの糖尿病状態を処置すること；
- ・血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させること；
- ・体重増加を処置すること；
- ・代謝症候群を処置すること；
- ・高トリグリセリド血症および／または高コレステロール血症などの脂質異常症状態を処置すること；
- ・非アルコール性脂肪性肝炎を含む、非アルコール性脂肪性肝疾患を処置すること；
- ・非アルコール性脂肪性肝炎における肝線維症の発症を予防的に処置するもしくは低減させること、または既存の肝線維症を低減させること；
- ・脂肪症の発症を予防的に処置することもしくは低減させる、または肝脂肪症を低減させること；
- ・非経口栄養関連肝疾患（PNALD）を処置すること；
- ・硬化性胆管炎を処置すること；ならびに
- ・肝胆道障害を処置すること

30

40

において使用するための式（I）の化合物またはその塩の医薬組成物に関する。

【0012】

本発明はまた、上記に列挙した状態の処置のための方法であって、それを必要とする哺乳

50

動物に薬学的有効量の式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはそれらの化合物の医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】 o b / o b AMLNマウスにおける食後血中グルコースに対する化合物Bおよび化合物Aの効果を示す図である。

【図2】 o b / o b AMLNマウスにおける食後血中グルコースに対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図3】 o b / o b AMLNマウスにおける空腹時インスリンに対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。 10

【図4】 o b / o b AMLNマウスにおける空腹時血中グルコースに対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図5】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓コラーゲン1 a 1遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図6】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓S l c 1 0 a 2遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図7】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓S l c 5 1 b遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図8】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓A B C C 2遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。 20

【図9】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓C Y P 7 A 1遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図10】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓C D 6 8遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。

【図11】 o b / o b AMLNマウスにおける相対的体重に対する化合物Bおよび化合物Aおよびピオグリタゾンによる4週間処置の効果を示す図である。

【図12】 o b / o b AMLNマウスにおける肝臓低密度リポタンパク質受容体（L D L r）遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物Aによる4週間処置の効果を示す図である。 30

【図13】 C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、中鎖トリグリセリド（M C T）または化合物Aのいずれかと組み合わせた19日間の経口非経口栄養（P N）食の効果を示す図である。

【図14】 C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、M C T、オメガベン（商標）、化合物A、または化合物Bと組み合わせた19日間の経口P N食の効果を示す図である。ヘマトキシリンおよびエオシン（H & E）染色したマウス肝細胞を、（A）固形飼料食対照；および（B）口胃管栄養（o r o g a s t r i c g a v a g e）により生理食塩水を投与したP N給餌マウスについて400×で拡大した。矢印は脂質蓄積を示す。

【図15】 C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、M C T、オメガベン（商標）、化合物A、または化合物Bと組み合わせた19日間の経口P N食の効果を示す図である。ヘマトキシリンおよびエオシン（H & E）染色したマウス肝細胞を、（A）口胃管栄養により中鎖トリグリセリド（M C T）を投与したP N給餌マウス；および（B）口胃管栄養によりオメガベン（商標）を投与したP N給餌マウスについて400×で拡大した。矢印は脂質蓄積を示す。 40

【図16】 C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、M C T、オメガベン（商標）、化合物A、または化合物Bと組み合わせた19日間の経口P N食の効果を示す図である。ヘマトキシリンおよびエオシン（H & E）染色したマウス肝切片を、（A）口胃管栄養により0.3mmolの化合物Aで処置したP N給餌マウス；および（B）口胃管栄養により0.6mmolの化合物Aで処置したP N給餌マウス 50

について400×で拡大した。矢印は脂質蓄積を示す。

【図17】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCT、オメガベン（商標）、化合物A、または化合物Bと組み合わせた19日間の経口PN食の効果を示す図である。ヘモトキシリンおよびエオシン（H&E）染色したマウス肝切片を、（A）口胃管栄養により0.3mmolの化合物Bで処置したPN給餌マウス；および（B）口胃管栄養により0.6mmolの化合物Bで処置したPN給餌マウスについて400×で拡大した。矢印は脂質蓄積を示す。

【図18】C57BL/6マウスにおける（A）体質量；および（B）肝臓／体質量；および（C）脾臓／体質量に対する、固形飼料食対照と比較した、MCT、オメガベン（商標）、化合物A、または化合物Bと組み合わせた19日間の経口PN食の効果を示す図である。

【図19】（A）固形飼料食餌；（B）静脈内投与した生理食塩水および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食；（C）静脈内投与したイントラリピッド（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食；（D）静脈内投与したオメガベン（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食；（E）静脈内投与した生理食塩水および口胃管栄養の0.6mmolの化合物Aと組み合わせたPN食；（F）静脈内投与したイントラリピッド（商標）および口胃管栄養の0.6mmolの化合物Aと組み合わせたPN食；ならびに（G）静脈内投与したオメガベン（商標）および口胃管栄養の0.6mmolの化合物Aと組み合わせたPN食についての19日間にわたるC57BL/6マウスの体質量を示す図である。

【図20】（A）体質量の百分率変化；および（B）正規化肝臓質量についての、19日間にわたる、静脈内投与した生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）、および口胃管栄養により投与したMCTまたは化合物Aと組み合わせた、PN給餌C57BL/6マウスの効果を示す図である。

【図21】（A）正規化腎臓質量；および（B）正規化脾臓質量についての、19日間にわたる、静脈内投与した生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）、および口胃管栄養により投与したMCTまたは化合物Aと組み合わせた、PN給餌C57BL/6マウスの効果を示す図である。

【図22】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。ヘモトキシリンおよびエオシン（H&E）染色したマウス肝切片を、（A）固形飼料食対照；ならびに（B）静脈内生理食塩水および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図23】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。ヘモトキシリンおよびエオシン（H&E）染色したマウス肝切片を、（A）静脈内イントラリピッド（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食；ならびに（B）静脈内オメガベン（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図24】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。ヘモトキシリンおよびエオシン（H&E）染色したマウス肝切片を、（A）静脈内生理食塩水および口胃管栄養の0.6mmolの化合物Aと組み合わせたPN食；ならびに（B）静脈内イントラリピッド（商標）および口胃管栄養の0.6mmolの化合物Aと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図25】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水

10

20

30

40

50

、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。ヘモトキシリンおよびエオシン（H & E）染色したマウス肝切片を、静脈内オメガベン（商標）および口胃管栄養の0.6 mmolの化合物Aと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図26】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。オイルレッドO染色したマウス肝切片を、（A）固形飼料食対照；ならびに（B）静脈内生理食塩水および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

10

【図27】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。オイルレッドO染色したマウス肝切片を、（A）静脈内イントラリピッド（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食；ならびに（B）静脈内オメガベン（商標）および口胃管栄養のMCTと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図28】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。オイルレッドO染色したマウス肝切片を、（A）静脈内生理食塩水および口胃管栄養の0.6 mmolの化合物Aと組み合わせたPN食；ならびに（B）静脈内イントラリピッド（商標）および口胃管栄養の0.6 mmolの化合物Aと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

20

【図29】C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食の効果を示す図である。オイルレッドO染色したマウス肝切片を、静脈内オメガベン（商標）および口胃管栄養の0.6 mmolの化合物Aと組み合わせたPN食について400×で拡大した。

【図30】（A）固形飼料食について、C57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する、固形飼料食対照と比較した、MCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を伴う経口PN食についてのオイルレッドO組織構造定量化を示す図である。

30

【図31】APOE*3Leidenマウスにおける4週間にわたるトリグリセリドレベルに対する化合物A、化合物C、および参照化合物（参照1および参照2）の効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

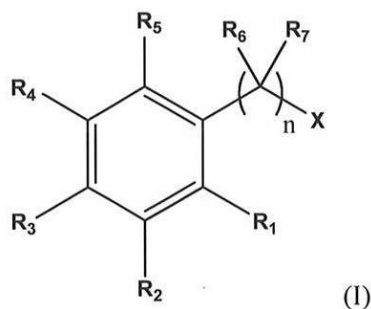
本発明の化合物

本開示は、一般式（I）：

【0015】

40

【化 1】



10

の芳香族化合物に関する。

【0016】

群 I

例えば、本開示は、群 (I) により記載される式 (I) の化合物

[式中、

・ R1 は、C1～C12アルキル基、C1～C12ヒドロキシアルキル基、C1～C12ハロアルキル基、3～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC3～C12アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC3～C12ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有するC3～C12アルキニル基、C(O)R8基、OR8基、S(O)nR8基もしくはNR8R9基、フェニル基、またはベンジル基であり、

20

・ R2、R3およびR4は、同一であるかまたは異なり、水素原子またはハロゲン原子から独立に選択され、

・ R5 は、C4～C12アルキル基、C4～C12ヒドロキシアルキル基、C4～C12ハロアルキル基、4～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC4～C12アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC4～C12ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有するC4～C12アルキニル基、C(O)R10基、OR10基、S(O)nR10基、またはNR9R10基であり、

30

・ R6およびR7は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC1～C6アルキル基から独立に選択され、ここで、R6およびR7は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・ R8 は、C1～C11アルキル基、C2～C11ヒドロキシアルキル基、C2～C11ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC3～C11アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有するC3～C11アルキニル基であり、

40

・ R9 は、水素原子またはC1～C11アルキル基であり、

・ R10 は、C3～C11アルキル基、C3～C11ヒドロキシアルキル基、C3～C11ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有するC3～C11アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するC3～C11ハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有するC3～C11アルキニル基であり、

・ R11 は、C1～C4アルキル基であり、

50

- ・ R 1 2 および R 1 3 は、水素原子および C 1 ～ C 4 アルキル基から独立に選択され、
- ・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、
- ・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または N R 1 2 R 1 3 基であり、
- ・ m は、3 または 4 であり、
- ・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0017】

10

群 2

本開示はまた、群 (2) により記載される式 (I) の化合物

[式中、

- ・ R 1 は、C 1 ～ C 1 2 アルキル基、C 1 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 1 2 ハロアルキル基、3 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、
- ・ R 2 は、C 4 ～ C 1 2 アルキル基、C 4 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 1 2 ハロアルキル基、4 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 4 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 4 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 4 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 1 0 基、O R 1 0 基、S (O) n R 1 0 基、または N R 9 R 1 0 基であり、
- ・ R 3、R 4 は、同一であるかまたは異なり、水素原子またはハロゲン原子から選択され得、

20

- ・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 1 2 アルキル基、C 1 ～ C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 1 2 ハロアルキル基、3 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～ 3 個の三重結合を有する C 3 ～ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

30

- ・ 但し、R 1 が、O R 1 1 基であり、R 5 が、水素原子、ハロアルキル基、C 1 ～ C 4 アルキル基、O R 1 1 基、S R 1 1 基、または N R 1 2 R 1 3 基である場合、R 2 は、C 4 ～ C 6 アルキル基、C 4 ～ C 6 アルケニル基、C 4 ～ C 6 アルキニル基、または C 4 ～ C 6 アルキル-Y-基ではなく、

40

- ・ R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択され、ここで、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

- ・ R 8 は、C 1 ～ C 1 1 アルキル基、C 2 ～ C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 2 ～ C 1 1 ハロアルキル基、4 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 3 個の二重結合を有する C 3 ～ C 1 1 アルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合および 5 ～ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または 1 ～ 3 個

50

の三重結合を有する C₃～C₁₁ アルキニル基であり、

- ・ R₉ は、水素原子または C₁～C₁₁ アルキル基であり、
- ・ R₁₀ は、C₃～C₁₁ アルキル基、C₃～C₁₁ ヒドロキシアルキル基、C₃～C₁₁ ハロアルキル基、4～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₁ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～11 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₁ ハロアルケニル基、または 1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₁ アルキニル基であり、
- ・ R₁₁ は、C₁～C₄ アルキル基であり、
- ・ R₁₂ および R₁₃ は、水素原子および C₁～C₄ アルキル基から独立に選択され、
- ・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、
- ・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または NR₁₂R₁₃ 基であり、
- ・ m は、3 または 4 であり、
- ・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0018】

群 3

本開示はまた、群 (3) により記載される式 (I) の化合物

[式中、

- ・ R₁ は、C₁～C₁₂ アルキル基、C₁～C₁₂ ヒドロキシアルキル基、C₁～C₁₂ ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₂ アルキニル基、C(O)R₈ 基、OR₈ 基、S(O)nR₈ 基もしくは NR₈R₉ 基、フェニル基、またはベンジル基であり、
- ・ R₂ および R₄ は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびハロゲン原子から独立に選択され、
- ・ R₃ は、C₄～C₁₂ アルキル基、C₄～C₁₂ ヒドロキシアルキル基、C₄～C₁₂ ハロアルキル基、4～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₄～C₁₂ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₄～C₁₂ ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C₄～C₁₂ アルキニル基、C(O)R₁₀ 基、OR₁₀ 基、S(O)nR₁₀ 基、または NR₉R₁₀ 基であり、
- ・ R₅ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₁₂ アルキル基、C₁～C₁₂ ヒドロキシアルキル基、C₁～C₁₂ ハロアルキル基、3～12 個の原子を有し、そのうちの 1～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ アルケニル基、1～3 個の二重結合および 5～12 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3 個の二重結合を有する C₃～C₁₂ ハロアルケニル基、1～3 個の三重結合を有する C₃～C₁₂ アルキニル基、C(O)R₈ 基、OR₈ 基、S(O)nR₈ 基もしくは NR₈R₉ 基、フェニル基、またはベンジル基であり、
- ・ 但し、R₁ が、ハロアルキル基、C₁～C₄ アルキル基、SR₁₁ 基または NR₁₂R₁₃ 基であり、R₅ が、水素原子または OR₁₁ 基である場合、R₃ は、C₄～C₆ アルキル基、C₄～C₆ アルケニル基、C₄～C₆ アルキニル基、または C₄～C₆ アルキル-Y-基ではなく、

・但し、R 1 が、OR 1 1 基であり、R 5 が、水素原子、ハロアルキル基、C 1 ～C 4 アルキル基、OR 1 1 基、SR 1 1 基またはNR 1 2 R 1 3 基である場合、R 3 は、C 4 ～C 6 アルキル基、C 4 ～C 6 アルケニル基、C 4 ～C 6 アルキニル基、またはC 4 ～C 6 アルキル-Y-基ではなく、

・R 6 およびR 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC 1 ～C 6 アルキル基から独立に選択され、ここで、R 6 およびR 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・R 8 は、C 1 ～C 1 1 アルキル基、C 2 ～C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 2 ～C 1 1 ハロアルキル基、4 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または1 ～3 個の三重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルキニル基であり、

10

・R 9 は、水素原子またはC 1 ～C 1 1 アルキル基であり、

・R 1 0 は、C 3 ～C 1 1 アルキル基、C 3 ～C 1 1 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～C 1 1 ハロアルキル基、4 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 1 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 1 ハロアルケニル基、または1 ～3 個の三重結合を有するC 3 ～C 1 1 アルキニル基であり、

20

・R 1 1 は、C 1 ～C 4 アルキル基であり、

・R 1 2 およびR 1 3 は、水素原子およびC 1 ～C 4 アルキル基から独立に選択され、

・X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・Y は、酸素原子、硫黄原子、またはNR 1 2 R 1 3 基であり、

・m は、3 または4 であり、

・n は、0、1 または2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

30

【0019】

群 4

本開示はまた、群 (4) により記載される式 (I) の化合物

[式中、

・R 1 は、C 1 ～C 1 2 アルキル基、C 1 ～C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～C 1 2 ハロアルキル基、3 ～1 2 個の原子を有し、そのうちの1 ～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 2 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 2 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 3 ～C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～3 個の三重結合を有するC 3 ～C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、OR 8 基、S (O) n R 8 基もしくはNR 8 R 9 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

40

・R 2 およびR 3 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびハロゲン原子から独立に選択され、

・R 4 は、C 4 ～C 1 2 アルキル基、C 4 ～C 1 2 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～C 1 2 ハロアルキル基、4 ～1 2 個の原子を有し、そのうちの1 ～4 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 4 ～C 1 2 アルケニル基、1 ～3 個の二重結合および5 ～1 2 個の原子を有し、そのうちの1 ～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～3 個の二重結合を有するC 4 ～C 1 2 ハロアルケニル基、1 ～3 個の三重結合を有するC 4 ～C 1 2 アルキニル基、C (O) R 1 0 基、OR 1 0 基、

50

S (O) n R 1 0 基、または N R 9 R 1 0 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ C 1 2 アルキル基、C 1 ~ C 1 2 ヒドロキシア
アルキル基、C 1 ~ C 1 2 ハロアルキル基、3 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4
個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1
2 アルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合および 5 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3
個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C
1 2 ハロアルケニル基、1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルキニル基、C (O)
R 8 基、O R 8 基、S (O) n R 8 基もしくは N R 8 R 9 基、フェニル基、またはベン
ジル基であり、

・但し、R 1 が、ハロアルキル基、C 1 ~ C 4 アルキル基、O R 1 1 基、S R 1 1 基、ま
たは N R 1 2 R 1 3 基であり、R 5 が、水素原子または O R 1 1 基である場合、R 4 は、
C 4 ~ C 6 アルキル基、C 4 ~ C 6 アルケニル基、C 4 ~ C 6 アルキニル基、または C 4
~ C 6 アルキル-Y-基ではなく、

・ R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基
から独立に選択され、ここで、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例
えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成する
ことができ、

・ R 8 は、C 1 ~ C 1 1 アルキル基、C 2 ~ C 1 1 ヒドロキシアアルキル基、C 2 ~ C 1 1
ハロアルキル基、4 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であ
るヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルケニル基、1 ~ 3 個
の二重結合および 5 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であ
るヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有するハロアルケニル基、または 1 ~ 3 個
の三重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルキニル基であり、

・ R 9 は、水素原子または C 1 ~ C 1 1 アルキル基であり、

・ R 1 0 は、C 3 ~ C 1 1 アルキル基、C 3 ~ C 1 1 ヒドロキシアアルキル基、C 3 ~ C 1
1 ハロアルキル基、4 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子で
あるヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルケニル基、1 ~ 3
個の二重結合および 5 ~ 1 1 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子で
あるヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 1 ハロアルケニル基、
または 1 ~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 1 アルキニル基であり、

・ R 1 1 は、C 1 ~ C 4 アルキル基であり、

・ R 1 2 および R 1 3 は、水素原子および C 1 ~ C 4 アルキル基から独立に選択され、

・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体
は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド、無水物、カルボキサミ
ド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または N R 1 2 R 1 3 基であり、

・ m は、3 または 4 であり、

・ n は、0、1 または 2 である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロド
ラッグに関する。

【0020】

群 5

本開示はまた、群 (5) により記載される式 (I) の化合物

[式中、

・ R 1 は、C 1 ~ C 1 2 アルキル基、C 1 ~ C 1 2 ヒドロキシアアルキル基、C 1 ~ C 1 2
ハロアルキル基、3 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 4 個の原子がヘテロ原子であ
るヘテロアルキル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルケニル基、1 ~ 3 個
の二重結合および 5 ~ 1 2 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であ
るヘテロアルケニル基、1 ~ 3 個の二重結合を有する C 3 ~ C 1 2 ハロアルケニル基、1
~ 3 個の三重結合を有する C 3 ~ C 1 2 アルキニル基、C (O) R 8 基、O R 8 基、S (

O) nR_8 基、 NR_8R_9 基、またはフェニル基であり、

・ R_2 は、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、4～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルキニル基、 $C(O)R_{10}$ 基、 OR_{10} 基、 $S(O)nR_{10}$ 基、または NR_9R_{10} 基であり、

・ R_3 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

・ R_4 は、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、4～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有する $C_4 \sim C_{12}$ アルキニル基、 $C(O)R_{10}$ 基、 OR_{10} 基、 $S(O)nR_{10}$ 基、または NR_9R_{10} 基であり、

・ R_5 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、3～12個の原子を有し、そのうちの1～4個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ アルケニル基、1～3個の二重結合および5～12個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ ハロアルケニル基、1～3個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{12}$ アルキニル基、 $C(O)R_8$ 基、 OR_8 基、 $S(O)nR_8$ 基、 NR_8R_9 基、またはフェニル基であり、

・ R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および $C_1 \sim C_6$ アルキル基から独立に選択され、ここで、 R_6 および R_7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができ、

・ R_8 は、 $C_1 \sim C_{11}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_{11}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_{11}$ ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有するハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルキニル基であり、

・ R_9 は、水素原子または $C_1 \sim C_{11}$ アルキル基であり、

・ R_{10} は、 $C_3 \sim C_{11}$ アルキル基、 $C_3 \sim C_{11}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_3 \sim C_{11}$ ハロアルキル基、4～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～3個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルケニル基、1～3個の二重結合および5～11個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～3個の二重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ ハロアルケニル基、または1～3個の三重結合を有する $C_3 \sim C_{11}$ アルキニル基であり、

・ R_{11} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

・ R_{12} および R_{13} は、水素原子および $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立に選択され、

・ X は、ヒドロキシメチルもしくはカルボン酸またはその誘導体であり、ここで、誘導体は、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステル、グリセリド；無水物、カルボキサミド、もしくはリン脂質、またはそれらのプロドラッグであり、

・ Y は、酸素原子、硫黄原子、または $NR_{12}R_{13}$ 基であり、

・ m は、3または4であり、

・ n は、0、1または2である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

10

20

30

40

50

【0021】

いくつかの実施形態において、一般式（I）の芳香族化合物は、群（I）、（II）、（III）、（IV）、または（V）の化合物の以下の実施形態により記載される。

【0022】

群 1

いくつかの実施形態において、群（1）により記載される式（I）の化合物について：

・R1は、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C(O)R11基、OR11基、S(O)nR11基、NR9R11基、フェニル基、またはベンジル基であり、

10

・R5は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、C(O)R14基、OR14基、S(O)nR14基、またはNR9R14基であり、

ここで、

・R14は、C3～C8アルキル基、C3～C8ヒドロキシアルキル基、C3～C8ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基、1個の二重結合および5～8個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有するC3～C8アルキニル基である。

20

【0023】

群 2

いくつかの実施形態において、群（2）により記載される式（I）の化合物について：

・R1は、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C(O)R11基、OR11基、S(O)nR11基もしくはNR9R11基、フェニル基、またはベンジル基であり、

30

・R2は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合及び5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、C(O)R14基、OR14基、S(O)nR14基、またはNR9R14基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C(O)R11基、OR11基、S(O)nR11基、NR9R11基、フェニル基、またはベンジル基であり、

40

・但し、R1が、OR11基であり、R5が、水素原子、ハロアルキル基、C1～C4アルキル基、OR11基、SR11基、またはNR12R13基である場合、R2は、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基、またはC4～C6アルキル-Y基ではなく、

ここで、

・R14は、C3～C8アルキル基、C3～C8ヒドロキシアルキル基、C3～C8ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基、1個の二重結合お

50

よび 5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する C 3～C 8 ハロアルケニル基、または 1～2 個の三重結合を有する C 3～C 8 アルキニル基である。

【0024】

群 3

いくつかの実施形態において、群 (3) により記載される式 (I) の化合物について：

・ R 1 は、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアリル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C (O) R 1 1 基、OR 1 1 基、S (O) n R 1 1 基、NR 9 R 1 1 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ R 3 は、C 4～C 9 アルキル基、C 4～C 9 ヒドロキシアリル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する C 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および 5～9 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する C 4～C 9 ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する C 4～C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、OR 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または NR 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアリル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C (O) R 1 1 基、OR 1 1 基、S (O) n R 1 1 基、NR 9 R 1 1 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ 但し、R 1 が、ハロアルキル基、C 1～C 4 アルキル基、SR 1 1 基または NR 1 2 R 1 3 基であり、R 5 が、水素原子または OR 1 1 基である場合、R 3 は、C 4～C 6 アルキル基、C 4～C 6 アルケニル基、C 4～C 6 アルキニル基、または C 4～C 6 アルキル基ではなく、

・ 但し、R 1 が、OR 1 1 基であり、R 5 が、水素原子、ハロアルキル基、C 1～C 4 アルキル基、OR 1 1 基、SR 1 1 基または NR 1 2 R 1 3 基である場合、R 3 は、C 4～C 6 アルキル基、C 4～C 6 アルケニル基、C 4～C 6 アルキニル基、または C 4～C 6 アルキル-Y-基ではなく、

ここで、

・ R 1 4 は、C 3～C 8 アルキル基、C 3～C 8 ヒドロキシアリル基、C 3～C 8 ハロアルキル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する C 3～C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する C 3～C 8 ハロアルケニル基、または 1～2 個の三重結合を有する C 3～C 8 アルキニル基である。

【0025】

群 4

いくつかの実施形態において、群 (4) により記載される式 (I) の化合物について：

・ R 1 は、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアリル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、C (O) R 1 1 基、OR 1 1 基、S (O) n R 1 1 基、NR 9 R 1 1 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ R 4 は、C 4～C 9 アルキル基、C 4～C 9 ヒドロキシアリル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する C 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および 5～9 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する C 4～C 9 ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する C 4～C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、OR 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または NR 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシア
ルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘ
テロ原子であるヘテロアルキル基、C (O) R 1 1 基、O R 1 1 基、S (O) n R 1 1 基
、N R 9 R 1 1 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

・ 但し、R 1 が、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、C 1 ～ C 4 アルキル基、O R 1 1 基、S R
1 1 基、または N R 1 2 R 1 3 基であり、R 5 が、水素原子または O R 1 1 基である場合
、R 4 は、C 4 ～ C 6 アルキル基、C 4 ～ C 6 アルケニル基、C 4 ～ C 6 アルキニル基、
または C 4 ～ C 6 アルキル-Y-基ではなく、

ここで、

・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシア
ルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテ
ロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合お
よび 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニ
ル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結
合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である。

10

【0026】

群 5

いくつかの実施形態において、群 (5) により記載される式 (I) の化合物について：

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシア
ルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアル
ルキル基、C (O) R 1 1 基、O R 1 1 基、S (O) n R 1 1 基、N R 9 R 1 1 基、または
フェニル基であり、

20

・ R 2 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシア
ルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロ
アルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合
および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアル
ケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結
合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4
基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 4 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシア
ルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロ
アルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合
および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケ
ニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有
する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、ま
たは N R 9 R 1 4 基であり、

30

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシア
ルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘ
テロ原子であるヘテロアルキル基、C (O) R 1 1 基、O R 1 1 基、S (O) n R 1 1 基
、N R 9 R 1 1 基、フェニル基、またはベンジル基であり、

40

ここで、

・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシア
ルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテ
ロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合お
よび 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニ
ル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有
する C 3 ～ C 8 アルキニル基である。

【0027】

いくつかの実施形態において、一般式 (I) の芳香族化合物は、群 (I)、(II)、(III)、(IV)、または (V) の化合物の以下の実施形態により記載される。

50

【0028】

群 1

いくつかの実施形態において、群（1）により記載される式（I）の化合物について：

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

・ R 5 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

ここで、

・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である。

【0029】

群 2

いくつかの実施形態において、群（2）により記載される式（I）の化合物について：

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、または 3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・ R 2 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、または 3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

ここで、

・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である。

【0030】

群 3

いくつかの実施形態において、群（3）により記載される式（I）の化合物について：

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

・ R 3 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロア

ルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、C(O)R14基、OR14基、S(O)nR14基、またはNR9R14基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはOR11基であり、

・但し、R1が、ハロアルキル基またはC1～C4アルキル基であり、R5が、水素原子またはOR11基である場合、R3は、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基またはC4～C6アルキル-Y-基ではなく、

・但し、R1が、OR11基であり、R5が、水素原子、ハロアルキル基、C1～C4アルキル基、またはOR11基である場合、R3は、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基、またはC4～C6アルキル-Y-基ではなく、ここで、

・R14は、C3～C8アルキル基、C3～C8ヒドロキシアルキル基、C3～C8ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基、1個の二重結合および4～8個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有するC3～C8アルキニル基である。

【0031】

群4

いくつかの実施形態において、群(4)により記載される式(I)の化合物について：

・R1は、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはOR11基であり、

・R4は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、C(O)R14基、OR14基、S(O)nR14基、またはNR9R14基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはOR11基であり、

・但し、R1が、ハロアルキル基、C1～C4アルキル基、またはOR11基であり、R5が、水素原子またはOR11基である場合、R4は、C4～C6アルキル基、C4～C6アルケニル基、C4～C6アルキニル基、またはC4～C6アルキル-Y-基ではなく、

ここで、

・R14は、C3～C8アルキル基、C3～C8ヒドロキシアルキル基、C3～C8ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基、1個の二重結合および5～8個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有するC3～C8ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有するC3～C8アルキニル基である。

【0032】

10

20

30

40

50

群 5

いくつかの実施形態において、群（５）により記載される式（Ⅰ）の化合物について：

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

・ R 2 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であり、1 ～ 2 個の二重結合を有するヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 4 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または O R 1 1 基であり、

ここで、

・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基である。

【 0 0 3 3 】

実施形態

以下の実施形態は、群（１）、（２）、（３）、（４）、または（５）のいずれかにより記載される式（Ⅰ）の化合物に関する。

【 0 0 3 4 】

「アルキル」は、直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基を指す。少なくともいくつかの実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、*n*-ペンチル、ヘキシル、*n*-ヘキシル、ヘプチル、*n*-ヘプチル、オクチル、*n*-オクチル、ノニル、*n*-ノニル、デシル、および *n*-デシルから選択され得る。

【 0 0 3 5 】

「アルケニル」は、直鎖または分岐鎖のアルケニル基を指す。少なくともいくつかの実施形態において、アルケニル基は、アリル、2-ブテニル、3-ヘキセニル、4-ヘプテニル、5-オクテニル、および 6-ノネニルから選択され得る。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、1 個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2 個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、3 個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 ω -3 二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は 1 個の二重結合を有し、これは ω -3 位にある。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 ω -3 位に 1 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 直鎖アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合は Z 配置である。

【0036】

いくつかの実施形態において、アルケニル基は1～3個の二重結合を有し、各二重結合はZ配置である。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 位に1個の二重結合を有するC5～C9直鎖アルケニル基であり、これはZ配置である。

【0037】

いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 位に1個の二重結合を有するC5直鎖アルケニル基である。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 位に1個の二重結合を有するC6直鎖アルケニル基である。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 位に1個の二重結合を有するC7直鎖アルケニル基である。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 位に1個の二重結合を有するC8直鎖アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合はZ配置である。

10

【0038】

「アルキニル」は、直鎖または分岐鎖のアルキニル基を指す。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、1～3個の三重結合を有するC4～C12アルキニル基から選択され得る。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、1個の三重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、1個の三重結合を有するC5～C10アルキニル基から選択され得る。いくつかの実施形態において、三重結合は $\omega-3$ 位にある。

【0039】

「ヒドロキシアルキル」は、直鎖または分岐鎖のアルキル基のヒドロキシ誘導体を指す。いくつかの実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、C1～C12ヒドロキシアルキル基、C2～C11ヒドロキシアルキル基、C1～C6ヒドロキシアルキル基、またはC1～C4ヒドロキシアルキル基から選択され得る。いくつかの実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、またはヒドロキシブチル基から選択され得る。

20

【0040】

「ヘテロアルキル」は、S、OおよびNから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基であって、アルキル鎖が、1つまたは複数のヒドロキシ基、1つまたは複数のハロゲン原子および／またはカルボニル基を場合により含有し得る、アルキル基を指す。

【0041】

ヘテロアルキル基は、芳香環に対して鎖の1位にヘテロ原子を含有し得ない。例えば、式-OC₆H₁₃を有する基は、この定義の下ではヘテロアルキル基ではない。

30

【0042】

ヒドロキシアルキル基は、この定義の下ではヘテロアルキル基とみなされない。例えば、式-C₆H₁₂OHを有する基は、この定義の下ではヘテロアルキル基ではない。式-C₄H₈OC₂H₄OHを有する基は、7個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子（酸素）であり、ヒドロキシ基をさらに含有するヘテロアルキル基とみなされる。

【0043】

いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、3～12個の原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、3～9個の原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、4～8個の原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、5または6個の原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～3個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は3～9個の原子を有し、そのうちの1～3個はヘテロ原子である。

40

【0044】

いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は4～8個の原子を有し、そのうちの1個はヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の2位にある。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の3位にある。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の4位にある。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は酸素である。いくつかの実施形態において、ヘ

50

テロ原子は硫黄である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基の式は、 $-CH_2OC_4H_9$ 、 $-C_2H_4OC_3H_7$ 、 $-C_2H_4OC_2H_3$ 、 $-C_3H_6OCH_3$ 、 $-CH_2OC_5H_{11}$ 、 $-CH_2OC_3H_7$ 、 $-C_2H_4OC_3H_7$ 、 $-C_3H_6OC_2H_7$ から選択され得る。

【0045】

「アルキル-Y」基は、芳香環に対して α 位に1個のヘテロ原子を有するヘテロアルキル基である。Yは、酸素原子、硫黄原子、およびNR₁₂NR₁₃基から選択され得、ここで、R₁₂およびR₁₃は、水素基およびC₁~C₄基から独立に選択される。例えば、いくつかの実施形態において、Yは酸素であってもよい。いくつかの実施形態において、C₄アルキル-Y基は、式 $-OC_4H_9$ または $-SC_4H_9$ を有する。いくつかの実施形態において、C₅アルキル-Y基は、式 $-OC_5H_{11}$ または $-SC_5H_{11}$ を有する。いくつかの実施形態において、C₆アルキル-Y基は、式 $-OC_6H_{13}$ または $-SC_6H_{13}$ を有する。

10

【0046】

「ヘテロアルケニル」は、主鎖中にS、OおよびNから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する直鎖または分岐鎖のアルケニル基であって、アルケニル鎖が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子および／またはカルボニル基を場合により含有し得る、アルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は硫黄である。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は酸素である。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、3個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、 $\omega-3$ 二重結合を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は1個の二重結合を有し、これは $\omega-3$ 位にある。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は3~9個の原子を有し、そのうちの1個の原子はヘテロ原子であり、ヘテロアルケニル基は1個の二重結合を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は6~9原子を有し、そのうちの1個の原子はヘテロ原子であり、ヘテロアルケニル基は1個の二重結合を有し、ここで、ヘテロ原子は酸素であり、ここで、二重結合は $\omega-3$ 位にある。いくつかの実施形態において、二重結合はZ配置である。

20

【0047】

ヘテロ原子は、ヘテロアルケニル基の1位または最終位に存在し得ない。例えば、ヘテロアルケニル基は、芳香環に対して鎖の1位にヘテロ原子を含有し得ない。例えば、式 $-OCH_2CH=CHCH_2CH_3$ を有する基は、この定義の下ではヘテロアルキル基ではない。

30

【0048】

「ハロアルキル」は、1つまたは複数の水素原子がハロゲン原子により置換されている、直鎖または分岐鎖のアルキル基を指す。例えば、ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択され得る。いくつかの実施形態において、ハロゲン原子は、Fである。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、 $-CF_3$ 基を含有する。

【0049】

いくつかの実施形態において、ハロアルキル基はまた、ヘテロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態において、ハロアルキルは、6~9個の原子を有し、そのうちの1~3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、1個のヘテロ原子を有するヘテロアルキル基である。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は、酸素原子である。いくつかの実施形態において、ハロゲン原子は、フッ素である。

40

【0050】

「ハロアルケニル」は、1つまたは複数の水素原子がハロゲン原子により置換されている、直鎖または分岐鎖のアルケニル基を指す。例えば、ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択され得る。

【0051】

50

いくつかの実施形態において、ハロアルケニル基はまた、ヘテロアルケニル基であってもよい。

【0052】

いくつかの実施形態において、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、Xは、カルボン酸誘導体である。いくつかの実施形態において、Xは、カルボキシレート、グリセリド、無水物、カルボキサミド、およびリン脂質から選択され得る。いくつかの実施形態において、Xは、カルボキシレート、例えばカルボン酸エステルである。いくつかの実施形態において、Xは、カルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、Xは、グリセリドであり、いくつかの実施形態において、グリセリドは、トリグリセリド、1, 2-ジグリセリド、1, 3-ジグリセリド、1-モノグリセリド、または2-モノグリセリドの形態であり得る。いくつかの実施形態において、Xは、無水物である。いくつかの実施形態において、Xは、カルボキサミドであり、いくつかの実施形態において、カルボキサミドは、N-メチルカルボキサミド、N, N-ジメチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミドおよびN, N-ジエチルカルボキサミドから選択され得る。いくつかの実施形態において、Xは、リン脂質である。

10

【0053】

いくつかの実施形態において、nは、0である。いくつかの実施形態において、Xは、カルボン酸、カルボキサミド、またはヒドロキシメチルである。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、式-C(O)NH₂を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、ヒドロキシメチルである。

20

【0054】

いくつかの実施形態において、nは、1または2である。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁~C₆アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R₆およびR₇は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、Xは、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボン酸エステル、またはカルボキサミドから選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁~C₂アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、R₆は、メチル基であり、R₇は、水素である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方とも水素原子であり、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方ともメチル基であり、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方とも水素原子であり、Xは、アセテート基である。

30

【0056】

いくつかの実施形態において、Xは、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボン酸エステル、およびカルボキサミドから選択され得る。

40

【0057】

群1実施形態

以下の実施形態は、群(1)により記載される式(I)の化合物に関する。

【0058】

いくつかの実施形態において、R₁は、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄ヒドロキシアルキル基、C₁~C₄ハロアルキル基、3~4個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または-O-(C₁~C₄)アルキル基である。

【0059】

50

いくつかの実施形態において、R5は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、-O-(C3～C8)アルキル基、-O-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-O-(C3～C8)ハロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-O-ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-O-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-O-(C3～C8)アルキニル基、-S-(C3～C8)アルキル基、-S-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-S-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-S-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-S-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-S-(C3～C8)アルキニル基、-C(O)-(C3～C8)アルキル基、-S(O)-(C3～C8)アルキル基、-S(O)2-(C3～C8)アルキル基、水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基、水素原子および(C1～C6)ケトン基を有するアミン基、またはC1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基である。

10

20

【0060】

いくつかの実施形態において、R5は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、-O-(C3～C8)アルキル基、-O-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-O-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-O-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-O-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-O-(C3～C8)アルキニル基、-S-(C3～C8)アルキル基、-S-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-S-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-S-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-S-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有する-S-(C3～C8)アルキニル基である。

30

40

【0061】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C2アルキル基、C1～C2ヒドロキシアルキル基、C1～C2ハロアルキル基、または-O-(C1～C2)アルキル基である。
いくつかの実施形態において、R5は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、-O-(C3～C8)アルキル基、-O-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-O-(C3～C8)ハロアルキル、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～

50

2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルキニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、または1～2個の三重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルキニル基である。

10

【0062】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C2アルキル基、C1～C2ヒドロキシアルキル基、または $-O-(C1\sim C2)$ アルキル基である。いくつかの実施形態において、R5は、C4～C9アルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルケニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基、または5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基である。

20

【0063】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C2アルキル基または $-O-(C1\sim C2)$ アルキル基である。いくつかの実施形態において、R5は、C5～C8直鎖アルキル基、1個の二重結合を有するC6～C8アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ アルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ハロアルキル基、4～6個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子がOである $-O-$ ヘテロアルキル基、1個の二重結合を有する $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合は $\omega-3$ 位にある。いくつかの実施形態において、二重結合はZ配置である。

30

【0064】

いくつかの実施形態において、R1は、メチル基である。いくつかの実施形態において、R1は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、R5は、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基であり、式 $-OC_3H_7$ 、 $-OC_4H_9$ 、 $-OC_5H_{11}$ 、 $-OC_6H_{13}$ 、 $-OC_7H_{15}$ 、または $-OC_8H_{17}$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R5は、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基であり、式 $-SC_3H_7$ 、 $-SC_4H_9$ 、 $-SC_5H_{11}$ 、 $-SC_6H_{13}$ 、 $-SC_7H_{15}$ 、または $-SC_8H_{17}$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R5は、1～2個の二重結合を有する $-O-(C3\sim C8)$ アルケニル基であり、式 $-OCH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH=CHCH_2CH_3$ 、または $-O(CH_2)_4CH=CHCH_2CH_3$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R5は、1～2個の二重結合を有する $-S-(C3\sim C8)$ アルケニル基であり、式 $-SCH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-S(CH_2)_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-S(CH_2)_3CH=CHCH_2CH_3$ 、または $-S(CH_2)_4CH=CHCH_2CH_3$ を有し得る。

40

【0065】

50

いくつかの実施形態において、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ、水素原子である。いくつかの実施形態において、R₂、R₃、およびR₄の1つまたは複数は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R₂、R₃、およびR₄の1つまたは複数は、フッ素原子である。

【0066】

いくつかの実施形態において、R₁は、メチル基、または-OCH₃であり；R₅は、C₄～C₈アルキル基、-O-(C₄～C₈)アルキル基、1個の二重結合を有するC₄～C₈アルケニル基、または1個の二重結合を有する-O-(C₄～C₈)アルケニル基であり；R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ、水素原子であり；nは、0であり；Xは、カルボン酸である。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、nは、0である。他の実施形態において、nは、1である。他の実施形態において、nは、2である。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁～C₆アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R₆およびR₇は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

【0068】

いくつかの実施形態において、nは、0である。いくつかの実施形態において、Xは、カルボン酸、カルボキサミド、ヒドロキシメチル、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、式-C(O)NH₂を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、nは、0であり、Xは、ヒドロキシメチルである。

20

【0069】

いくつかの実施形態において、nは、1または2である。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁～C₆アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R₆およびR₇は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、Xは、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

30

【0070】

いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC₁～C₂アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、R₆は、メチル基であり、R₇は、水素である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方とも水素原子であり、Xは、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、nは、1であり、R₆およびR₇は、両方ともメチル基であり、Xは、カルボン酸である。

40

【0071】

いくつかの実施形態において、Xは、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択され得る。

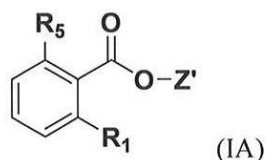
【0072】

いくつかの実施形態において、群(1)により記載される式(I)の化合物は、式(IA)：

【0073】

50

【化 2】



【式中、R 1 および R 5 はそれぞれ、群（１）についての前述の実施形態のいずれか 1 つにより定義される】

により記載される。いくつかの実施形態において、Z' は、H または C 1 ～ C 4 アルキル基である。

10

【0074】

いくつかの実施形態において、R 1 は、C 1 ～ C 2 アルキル基または $-O-(C 1 \sim C 2)$ アルキル基である。いくつかの実施形態において、R 5 は、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6 ～ C 8 アルケニル基、 $-O-(C 4 \sim C 6)$ アルキル基、 $-O-(C 4 \sim C 6)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C 4 \sim C 6)$ ハロアルキル基、4 ～ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 個の二重結合を有する $-O-(C 5 \sim C 8)$ アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合は $\omega-3$ 位にある。いくつかの実施形態において、二重結合は Z 配置である。いくつかの実施形態において、Z' は、H である。いくつかの実施形態において、Z' は、メチルまたはエチル基である。

20

【0075】

群 2 実施形態

以下の実施形態は、群（２）により記載される式（I）の化合物に関する。

【0076】

いくつかの実施形態において、R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはフェニル基である。

【0077】

いくつかの実施形態において、R 2 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、 $-O-(C 3 \sim C 8)$ アルキル基、 $-O-(C 3 \sim C 8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C 3 \sim C 8)$ ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-(C 3 \sim C 8)$ アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-(C 3 \sim C 8)$ ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-O-(C 3 \sim C 8)$ アルキニル基、 $-S-(C 3 \sim C 8)$ アルキル基、 $-S-(C 3 \sim C 8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-S-(C 3 \sim C 8)$ ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-(C 3 \sim C 8)$ アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-(C 3 \sim C 8)$ アルキニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-(C 3 \sim C 8)$ ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-(C 3 \sim C 8)$ アルキニル基、 $-C(O)-(C 3 \sim C 8)$ アルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-C(O)-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-C(O)-(C 3 \sim C 8)$ アルケニル基、 $-S(O)-(C 3 \sim C 8)$ アルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのう

30

40

50

ちの1～2個がヘテロ原子である－S（O）－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S（O）－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S（O）－ヘテロアルケニル基、－S（O）2－（C3～C8）アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S（O）2－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S（O）2－（C3～C8）アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S（O）2－ヘテロアルキル基；水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基；水素原子と、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基とを有するアミン基；水素原子およびケトン基を有するアミン基；C1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基；C1～C9アルキル基と、4～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基とを有するアミン基、またはC1～C9アルキル基と、1～2個の二重結合を有するC3～C8アルケニル基とを有するアミン基である。

10

【0078】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C3アルキル基、C1～C3ヒドロキシアルキル基、C1～C2ハロアルキル基、またはフェニル基である。いくつかの実施形態において、R1は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、－CF3基、－（CH2）3OH基、およびフェニル基から選択される。

【0079】

いくつかの実施形態において、R2は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、－O－（C3～C8）アルキル基、－O－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－O－（C3～C8）ハロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する－O－（C3～C8）アルキニル基、－S－（C3～C8）アルキル基、－S－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－S－（C3～C8）ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S－ヘテロアルケニル基、－C（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）2－（C3～C8）アルキル基、水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基、水素原子および（C1～C6）ケトン基を有するアミン基、またはC1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基である。

20

30

【0080】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C3アルキル基またはC1～C3ヒドロキシアルキル基である。いくつかの実施形態において、R2は、C4～C9アルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、－O－（C3～C8）アルキル基、－O－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－O－（C3～C8）ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C4～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C4～C8）ハ

40

50

ロアルケニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C4\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基； $-C(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-S(O)_2-(C3\sim C8)$ アルキル基、水素原子および $C3\sim C8$ アルキル基を有するアミン基、水素原子および $(C1\sim C6)$ ケトン基を有するアミン基； $C1\sim C9$ アルキル基および $C3\sim C8$ アルキル基を有するアミン基である。

【0081】

いくつかの実施形態において、 $R1$ は、 $C1\sim C2$ アルキル基または $C1\sim C2$ ヒドロキシアルキル基である。いくつかの実施形態において、 $R2$ は、 $C4\sim C9$ アルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $C4\sim C9$ アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-(C3\sim C8)$ アルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C3\sim C8)$ ハロアルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C4\sim C8)$ アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する $-O-(C4\sim C8)$ ハロアルケニル基、 $-S-(C3\sim C8)$ アルキル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する $-S-(C4\sim C8)$ アルケニル基、または5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基である。

【0082】

いくつかの実施形態において、 $R2$ は、 $C5\sim C8$ 直鎖アルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $C6\sim C8$ アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ 直鎖アルキル基、または1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基である。

【0083】

いくつかの実施形態において、 $R1$ は、 $C1\sim C2$ アルキル基または $C1\sim C2$ ヒドロキシアルキル基であり、 $R2$ は、 $C5\sim C8$ 直鎖アルキル基、1個の二重結合を有する $C6\sim C8$ アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ アルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ハロアルキル基、4～6個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基、1個の二重結合を有する $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基である。

【0084】

いくつかの実施形態において、 $R1$ は、メチル基またはエチル基であり、 $R2$ は、 $C5\sim C8$ 直鎖アルキル基、1個の二重結合を有する $C6\sim C8$ アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ 直鎖アルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ヒドロキシアルキル基、 $-O-(C4\sim C6)$ ハロアルキル基、4～6個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基、1個の二重結合を有する $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基である。

【0085】

いくつかの実施形態において、 $R1$ は、メチル基またはエチル基であり、 $R2$ は、 $C5\sim C8$ 直鎖アルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $C6\sim C8$ アルケニル基、 $-O-(C4\sim C6)$ 直鎖アルキル基、または1個の二重結合を有する $-O-(C5\sim C8)$ アルケニル基である。

【0086】

いくつかの実施形態において、 $R1$ は、メチル基であり、 $R2$ は、 $C5\sim C8$ 直鎖アルキル基、1個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $C6\sim C8$ アルケニル基、 $-O$

10

20

30

40

50

— (C 4 ~ C 6) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が ω - 3 位にある — O — (C 5 ~ C 8) アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合は Z 配置である。

【0087】

いくつかの実施形態において、R 1 は、メチル基である。いくつかの実施形態において、R 2 は、— O — (C 3 ~ C 8) アルキル基であり、式 — O C 3 H 7、— O C 4 H 9、— O C 5 H 1 1、— O C 6 H 1 3、— O C 7 H 1 5、または — O C 8 H 1 7 を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 は、— S — (C 3 ~ C 8) アルキル基であり、式 — S C 3 H 7、— S C 4 H 9、— S C 5 H 1 1、— S C 6 H 1 3、— S C 7 H 1 5、または — S C 8 H 1 7 を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 は、1 ~ 2 個の二重結合を有する — O — (C 3 ~ C 8) アルケニル基であり、式 — O C H 2 C H = C H C H 2 C H 3、— O (C H 2) 2 C H = C H C H 2 C H 3、— O (C H 2) 3 C H = C H C H 2 C H 3、または — O (C H 2) 4 C H = C H C H 2 C H 3 を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 は、1 ~ 2 個の二重結合を有する — S — (C 3 ~ C 8) アルケニル基であり、式 — S C H 2 C H = C H C H 2 C H 3、— S (C H 2) 2 C H = C H C H 2 C H 3、— S (C H 2) 3 C H = C H C H 2 C H 3、または — S (C H 2) 4 C H = C H C H 2 C H 3 を有し得る。

10

【0088】

いくつかの実施形態において、R 3、R 4、および R 5 はそれぞれ、水素原子である。いくつかの実施形態において、R 5 は、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、または 3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である。いくつかの実施形態において、R 3、R 4、および R 5 の 1 つまたは複数は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R 2、R 3、および R 4 の 1 つまたは複数は、フッ素原子である。いくつかの実施形態において、R 3 および R 5 はそれぞれ、水素原子であり、R 4 は、フッ素原子である。

20

【0089】

いくつかの実施形態において、n は、0 である。他の実施形態において、n は、1 である。他の実施形態において、n は、2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒に、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

30

【0090】

いくつかの実施形態において、n は、0 である。いくつかの実施形態において、X は、カルボン酸、カルボキサミド、ヒドロキシメチル、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、式 — C (O) N H 2 を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、ヒドロキシメチルである。

【0091】

いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒に、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

40

【0092】

いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 2 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形

50

態において、 n は、1 であり、 R_6 および R_7 は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、 n は、1 であり、 R_6 および R_7 は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、 R_6 は、メチル基であり、 R_7 は、水素である。いくつかの実施形態において、 n は、1 であり、 R_6 および R_7 は、両方とも水素原子であり、 X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、 n は、1 であり、 R_6 および R_7 は、両方ともメチル基であり、 X は、カルボン酸である。

【0093】

いくつかの実施形態において、 X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択され得る。

【0094】

いくつかの実施形態において：

- ・ R_1 は、メチル基またはエチル基であり、
- ・ R_2 は、 $C_5 \sim C_8$ 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $C_6 \sim C_8$ アルケニル基、 $-O-$ ($C_4 \sim C_6$) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ ($C_5 \sim C_8$) アルケニル基であり、
- ・ R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ、水素原子であり、
- ・ n は、0 または 1 であり、
- ・ R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびメチル基から独立に選択され、
- ・ X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

【0095】

いくつかの実施形態において：

- ・ R_1 は、メチル基であり、
- ・ R_2 は、 $C_5 \sim C_8$ 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $C_6 \sim C_8$ アルケニル基、 $-O-$ ($C_4 \sim C_6$) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ ($C_5 \sim C_8$) アルケニル基であり、
- ・ R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ、水素原子であり、
- ・ n は、0 であり、
- ・ X は、カルボン酸である。

【0096】

いくつかの実施形態において：

- ・ R_1 は、メチル基であり、
- ・ R_2 は、 $C_5 \sim C_8$ 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $C_6 \sim C_8$ アルケニル基、 $-O-$ ($C_4 \sim C_6$) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega - 3$ 位にある $-O-$ ($C_5 \sim C_8$) アルケニル基であり、
- ・ R_3 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ、水素原子であり、
- ・ n は、1 であり、
- ・ R_6 および R_7 はそれぞれ、水素原子であり、
- ・ X は、カルボン酸である。

【0097】

いくつかの実施形態において、群 (2) により記載される式 (I) の化合物は、式 (IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、または (IB-4)：

【0098】

10

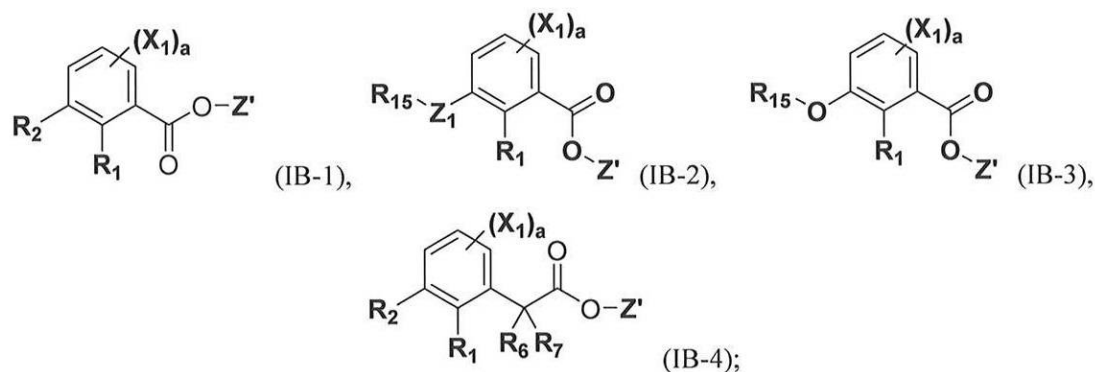
20

30

40

50

【化 3】



10

〔式中、R 1、R 2、R 6、および R 7 はそれぞれ、群（2）の前述の実施形態のいずれか 1 つにより定義され、

ここで、いくつかの実施形態において：

- ・ X 1 は、ハロゲン原子であり、
- ・ a は、0 または 1 であり、
- ・ Z ' は、H または C 1 ～ C 4 アルキル基であり、
- ・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基であり、
- ・ R 1 は、メチル基またはエチル基であり、
- ・ R 2 は、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が ω - 3 位にある C 6 ～ C 8 アルケニル基、- O - (C 4 ～ C 6) 直鎖アルキル基、または 1 個の二重結合を有し、二重結合が ω - 3 位にある - O - (C 5 ～ C 8) アルケニル基であり、
- ・ R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択され、

20

- ・ Z 1 は、- O -、- S (O) n -、または - N (R 1 4) - であり、
- ・ R 1 4 は、C 3 ～ C 8 アルキル基、C 3 ～ C 8 ヒドロキシアルキル基、C 3 ～ C 8 ハロアルキル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 アルケニル基、1 個の二重結合および 5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 3 ～ C 8 ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する C 3 ～ C 8 アルキニル基であり、
- ・ R 1 5 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、C (O) R 1 4 基、O R 1 4 基、S (O) n R 1 4 基、または N R 9 R 1 4 基であり、
- ・ R 9 は、水素原子または C 1 ～ C 1 1 アルキル基である

30

により記載される。

40

【0099】

いくつかの実施形態において、R 1 は、C 1 ～ C 2 アルキル基または - O - (C 1 ～ C 2) アルキル基である。いくつかの実施形態において、R 5 は、C 5 ～ C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6 ～ C 8 アルケニル基、- O - (C 4 ～ C 6) アルキル基、- O - (C 4 ～ C 6) ヒドロキシアルキル基、- O - (C 4 ～ C 6) ハロアルキル基、4 ～ 6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である - O - ヘテロアルキル基、1 個の二重結合を有する - O - (C 5 ～ C 8) アルケニル基である。いくつかの実施形態において、二重結合は ω - 3 位にある。いくつかの実施形態において、二重結合は Z 配置である。いくつかの実施形態において、Z ' は、H である。いくつか

50

の実施形態において、Z' は、メチルまたはエチル基である。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

【0100】

いくつかの実施形態において、R 2 は、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-S- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテロアルケニル基、-C (O)- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S (O)- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S (O) 2 - (C 3 ~ C 8) アルキル基、水素原子および C 3 ~ C 8 アルキル基を有するアミン基、水素原子および (C 1 ~ C 6) ケトン基を有するアミン基、または C 1 ~ C 9 アルキル基および C 3 ~ C 8 アルキル基を有するアミン基である。

【0101】

群 3 実施形態

以下の実施形態は、群 (3) により記載される式 (I) の化合物に関する。

【0102】

いくつかの実施形態において、R 3 は、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-S- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-C (O)- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S (O)- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S (O) 2 - (C 3 ~ C 8) アルキル基、水素原子および C 3 ~ C 8 アルキル基を有するアミン基、水素原子および (C 1 ~ C 6) ケトン基を有するアミン基、または C 1 ~ C

9 アルキル基および C 3 ~ C 8 アルキル基を有するアミン基である。

【0103】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・ R 3 は、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-S- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ~ 2 個の三重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルキニル基であり、

・ R 5 は、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1 ~ C 4 ハロアルキル基、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である。

【0104】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、3 ~ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・ R 3 は、C 4 ~ C 9 アルキル基、C 4 ~ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ~ C 9 ハロアルキル基、4 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する C 4 ~ C 9 アルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合および 5 ~ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する C 4 ~ C 9 アルキニル基、-O- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-O- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -O- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -O- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、1 ~ 2 個の三重結合を有する -O- (C 3 ~ C 8) アルキニル基、-S- (C 3 ~ C 8) アルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ヒドロキシアルキル基、-S- (C 3 ~ C 8) ハロアルキル、4 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ~ 2 個がヘテロ原子である -S- ヘテロアルキル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルケニル基、5 ~ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する -S- ヘテロアルケニル基、1 ~ 2 個の二重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ~ 2 個の三重結合を有する -S- (C 3 ~ C 8) アルキニル基であり、

・ R 5 は、水素原子または -O- (C 1 ~ C 4) アルキル基である。

【0105】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアシル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、または 3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基であり、

・ R 3 は、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアシル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルイル基である。

【0106】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、 $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基であり、

・ R 3 は、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、または 1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基であり、

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアシル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基である。

【0107】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、C 1 ～ C 2 アルキル基または $-O-$ (C 1 ～ C 2) アルキル基であり、

・ R 3 は、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-$ (C 4 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-$ ヘテロアルケニル基であり、

・ R 5 は、水素原子、C 1 ～ C 2 アルキル基、または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基である。

【0108】

いくつかの実施形態において、

- ・ R 1 は、C 1 ～ C 2 アルキル基または $-O-$ (C 1 ～ C 2) アルキル基であり、
- ・ R 3 は、1 個の二重結合を有し、二重結合が $\omega-3$ 位にある $-O-$ (C 4 ～ C 8) アルケニル基であり、
- ・ R 2 および R 4 は、両方とも水素原子であり、
- ・ R 5 は、水素原子、C 1 ～ C 2 アルキル基、または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基であり、
- ・ n は、0 であり、
- ・ X は、カルボン酸である。

【0109】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 はそれぞれ、水素原子である。いくつかの実施形態において、R 2、R 4 のいずれか 1 つ、または R 2 および R 4 の両方は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R 2 もしくは R 4 のいずれか 1 つ、または R 2 および R 4 の両方は、フッ素原子である。

10

【0110】

いくつかの実施形態において、n は、0 である。他の実施形態において、n は、1 である。他の実施形態において、n は、2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

20

【0111】

いくつかの実施形態において、n は、0 である。いくつかの実施形態において、X は、カルボン酸、カルボキサミド、ヒドロキシメチル、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、式 $-C(O)NH_2$ を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、ヒドロキシメチルである。

【0112】

いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

30

【0113】

いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ～ C 2 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、R 6 は、メチル基であり、R 7 は、水素である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方とも水素原子であり、X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方ともメチル基であり、X は、カルボン酸である。

40

【0114】

いくつかの実施形態において、X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択され得る。

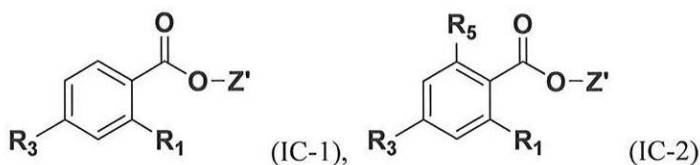
【0115】

いくつかの実施形態において、群 (3) により記載される式 (I) の化合物は、式 (IC-1) または (IC-2) :

50

【0116】

【化4】



【式中、R1、R3、およびR5はそれぞれ、群(3)についての前述の実施形態のいずれか1つにより定義される】
により記載される。

10

【0117】

いくつかの実施形態において、Z'は、HまたはC1～C4アルキルである。いくつかの実施形態において、Z'は、Hである。いくつかの実施形態において、Z'は、メチルまたはエチルである。

【0118】

いくつかの実施形態において、R1は、C1～C2アルキル基または-O-(C1～C2)アルキル基である。

【0119】

いくつかの実施形態において、R3は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、-O-(C3～C8)アルキル基、-O-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-O-(C3～C8)ハロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)アルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-O-ヘテロアルキル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-O-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-O-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-O-(C3～C8)アルキニル基、-S-(C3～C8)アルキル基、-S-(C3～C8)ヒドロキシアルキル基、-S-(C3～C8)ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である-S-ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する-S-ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する-S-(C3～C8)ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する-S-(C3～C8)アルキニル基、-C(O)-(C3～C8)アルキル基、-S(O)-(C3～C8)アルキル基、-S(O)2-(C3～C8)アルキル基、水素原子およびC3～C8アルキル基を有するアミン基、水素原子および(C1～C6)ケトン基を有するアミン基、またはC1～C9アルキル基およびC3～C8アルキル基を有するアミン基である。

20

30

40

【0120】

いくつかの実施形態において、R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または-O-(C1～C4)アルキル基である。

【0121】

群4実施形態

以下の実施形態は、群(4)により記載される式(I)の化合物に関する。

【0122】

いくつかの実施形態において、R4は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシア

50

ルキル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有するC 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および5～9 個の原子を有し、そのうちの1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有するC 4～C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-C(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S(O)_2-$ (C 3～C 8) アルキル基、水素原子およびC 3～C 8 アルキル基を有するアミン基、水素原子および(C 1～C 6) ケトン基を有するアミン基、またはC 1～C 9 アルキル基およびC 3～C 8 アルキル基を有するアミン基である。

10

20

【0123】

いくつかの実施形態において、

- ・R 1 は、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、 $-O-$ (C 1～C 4) アルキル基、またはフェニル基であり、
- ・R 4 は、C 4～C 9 アルキル基、C 4～C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有するC 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および5～9 個の原子を有し、そのうちの1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有するC 4～C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-C(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、または $-S(O)_2-$ (C 3～C 8) アルキル基であり、
- ・R 5 は、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル (heteroallyl) 基である。

30

40

【0124】

いくつかの実施形態において、

- ・R 1 は、3～4 個の原子を有し、そのうちの1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアル

50

キル基、またはフェニル基であり、

・ R 4 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3 ～ C 8) アルキニル基、 $-C(O)-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-S(O)-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、または $-S(O)_2-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基であり、

10

20

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基である。

【0125】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、フェニル基であり、

・ R 4 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 4 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基であり、

30

・ R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基；または $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基である。

【0126】

いくつかの実施形態において、

・ R 1 は、C 1 ～ C 4 アルキル基、C 1 ～ C 4 ハロアルキル基、 $-O-$ (C 1 ～ C 4) アルキル基、3 ～ 4 個の原子を有し、そのうちの 1 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、またはフェニル基であり、

40

・ R 4 は、C 4 ～ C 9 アルキル基、C 4 ～ C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4 ～ C 9 ハロアルキル基、4 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する C 4 ～ C 9 アルケニル基、1 ～ 2 個の二重結合および 5 ～ 9 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1 ～ 2 個の三重結合を有する C 4 ～ C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3 ～ C 8) ハロアルキル、4 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 ～ 2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1 ～ 2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3 ～ C 8) アルケニル基、5 ～ 8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロ

50

アルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する－O－（C3～C8）アルキニル基、－S－（C3～C8）アルキル基、－S－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－S－（C3～C8）ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する－S－（C3～C8）アルキニル基、－C（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）－（C3～C8）アルキル基、または－S（O）2－（C3～C8）アルキル基であり、

10

・R5は、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、または3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基である。

【0127】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C4アルキル基、C1～C4ハロアルキル基、または－O－（C1～C4）アルキル基であり、

・R4は、C4～C9アルキル基、C4～C9ヒドロキシアルキル基、C4～C9ハロアルキル基、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有するC4～C9アルケニル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2個の三重結合を有するC4～C9アルキニル基、－O－（C3～C8）アルキル基、－O－（C3～C8）ヒドロキシアルキル基、－O－（C3～C8）ハロアルキル、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C4～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基であり、

20

・R5は、C1～C4アルキル基またはC1～C4ハロアルキル基である。

【0128】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C4アルキル基または－O－（C1～C4）アルキル基であり、

・R4は、C4～C9アルキル基、－O－（C3～C8）アルキル基、または－C（O）－（C3～C8）アルキル基であり、

・R5は、C1～C4アルキル基またはC1～C4ハロアルキル基である。

30

【0129】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、－O－（C1～C4）アルキル基、またはフェニル基であり、

・R4は、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－O－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－O－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－O－（C3～C8）ハロアルケニル基、1～2個の三重結合を有する－O－（C3～C8）アルキニル基、4～8個の原子を有し、そのうちの1～2個がヘテロ原子である－S－ヘテロアルキル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有する－S－ヘテロアルケニル基、1～2個の二重結合を有する－S－（C3～C8）ハロアルケニル基、

40

50

1～2個の三重結合を有する－S－（C3～C8）アルキニル基、－C（O）－（C3～C8）アルキル基、－S（O）－（C3～C8）アルキル基、または－S（O）₂－（C3～C8）アルキル基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C4アルキル基、C1～C4ヒドロキシアルキル基、C1～C4ハロアルキル基、3～4個の原子を有し、そのうちの1個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル（heteroalkyl）基である。

【0130】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、－O－（C1～C2）アルキル基、またはフェニル基であり、

・R4は、4～9個の原子を有し、そのうちの1～3個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－（C4～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－ヘテロアルケニル基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C2アルキル基、または－O－（C1～C2）アルキル基である。

【0131】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C2アルキル基または－O－（C1～C2）アルキル基であり、

・R4は、1～2個の二重結合および5～9個の原子を有し、そのうちの1～2個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－（C4～C8）アルケニル基、5～8個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－ヘテロアルケニル基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C2アルキル基、または－O－（C1～C2）アルキル基である。

【0132】

いくつかの実施形態において、

・R1は、C1～C2アルキル基または－O－（C1～C2）アルキル基であり、

・R4は、1個の二重結合を有し、二重結合がω－3位にある－O－（C4～C8）アルケニル基、または－C（O）－（C3～C8）アルキル基であり、

・R5は、水素原子、ハロゲン原子、C1～C2アルキル基、または－O－（C1～C2）アルキル基であり、

・R2およびR3はそれぞれ、水素原子であり、

・nは、0であり、

・Xは、カルボン酸である。

【0133】

いくつかの実施形態において、R2およびR3はそれぞれ、水素原子である。いくつかの実施形態において、R2、R4のいずれか1つ、またはR2およびR4の両方は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R2、R4のいずれか1つ、またはR2およびR4の両方は、フッ素原子である。

【0134】

いくつかの実施形態において、nは、0である。他の実施形態において、nは、1である。他の実施形態において、nは、2である。いくつかの実施形態において、nは、1または2であり、R6およびR7は、同一であるかまたは異なり、水素原子およびC1～C6アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R6およびR7は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

【0135】

いくつかの実施形態において、 n は、0である。いくつかの実施形態において、 X は、カルボン酸、カルボキサミド、ヒドロキシメチル、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、 n は、0であり、 X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、 n は、0であり、 X は、式 $-C(O)NH_2$ を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、 n は、0であり、 X は、ヒドロキシメチルである。

【0136】

いくつかの実施形態において、 n は、1または2である。いくつかの実施形態において、 n は、1または2であり、 R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および $C_1 \sim C_6$ アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R_6 および R_7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、 n は、1または2であり、 X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

10

【0137】

いくつかの実施形態において、 n は、1であり、 R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および $C_1 \sim C_2$ アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、 n は、1であり、 R_6 および R_7 は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、 n は、1であり、 R_6 および R_7 は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、 R_6 は、メチル基であり、 R_7 は、水素である。いくつかの実施形態において、 n は、1であり、 R_6 および R_7 は、両方とも水素原子であり、 X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、 n は、1であり、 R_6 および R_7 は、両方ともメチル基であり、 X は、カルボン酸である。

20

【0138】

いくつかの実施形態において、 X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択され得る。

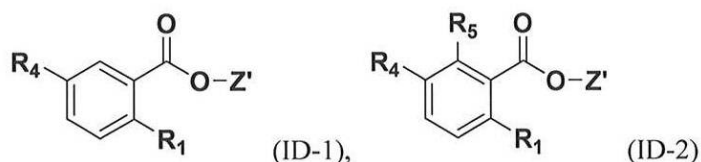
【0139】

いくつかの実施形態において、群(4)により記載される式(I)の化合物は、式(ID-1)または(ID-2)：

30

【0140】

【化5】



[式中、 R_1 、 R_4 、および R_5 はそれぞれ、群(4)についての前述の実施形態のいずれか1つにより定義される]

40

により記載される。

【0141】

いくつかの実施形態において、 Z' は、 H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 Z' は、 H である。いくつかの実施形態において、 Z' は、メチルまたはエチルである。

【0142】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル基、 $-O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル基、またはフェニル基である。

【0143】

いくつかの実施形態において、 R_4 は、 $C_4 \sim C_9$ アルキル基、 $C_4 \sim C_9$ ヒドロキシアル

50

ルキル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有するC 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および5～9 個の原子を有し、そのうちの1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有するC 4～C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 4～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基である。

【0144】

いくつかの実施形態において、R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1～C 2 アルキル基、または $-O-$ (C 1～C 2) アルキル基である。

【0145】

群5 実施形態

以下の実施形態は、群 (5) により記載される式 (I) の化合物に関する。

【0146】

いくつかの実施形態において、

- ・R 1 は、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または $-O-$ (C 1～C 4) アルキル基であり、

- ・いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 9 アルキル基、C 4～C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有するC 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および5～9 個の原子を有し、そのうちの1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有するC 4～C 9 アルキニル基、 $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの1～2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-C(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S(O)-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S(O)_2-$ (C 3～C 8) アルキル基、水素原子およびC 3～C 8 アルキル基を有するアミン基、水素原子および (C 1～C 6) ケトン基を有するアミン基、ならびにC 1～C 9 アルキル基およびC 3～C 8 アルキル基を有するアミン基から独立に選択され、

- ・R 5 は、水素原子、ハロゲン原子、C 1～C 4 アルキル基、C 1～C 4 ヒドロキシアルキル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または $-O-$ (C 1～C 4) アルキル基である。

【0147】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 9 アルキル基、C 4～C 9 ヒドロキシアルキル基、C 4～C 9 ハロアルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有するC 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および5～9 個の原子を有し、そのうちの1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-$ (

C 3～C 8) アルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、1～2 個の三重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルキニル基、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルキル、4～8 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、または 1～2 個の三重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルキニル基から独立に選択される。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 9 アルキル基、4～9 個の原子を有し、そのうちの 1～3 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する C 4～C 9 アルケニル基、1～2 個の二重結合および 5～9 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個の原子がヘテロ原子であるヘテロアルケニル基、 $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基、 $O-$ (C 3～C 8) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルキル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個がヘテロ原子である $-O-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基、5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-O-$ ヘテロアルケニル基、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) ハロアルケニル基、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基、4～8 個の原子を有し、そのうちの 1～2 個がヘテロ原子である $-S-$ ヘテロアルキル基、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基、または 5～8 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、1 個の二重結合を有する $-S-$ ヘテロアルケニル基から独立に選択される。

20

【0149】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 8 直鎖アルキル基、1 個の二重結合を有する C 6～C 8 アルケニル基、 $-O-$ (C 4～C 6) アルキル基、 $-O-$ (C 4～C 6) ヒドロキシアルキル基、 $-O-$ (C 4～C 6) ハロアルキル基、4～6 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子が O である $-O-$ ヘテロアルキル基、または 1 個の二重結合を有する $-O-$ (C 5～C 8) アルケニル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、二重結合は $\omega-3$ 位にある。いくつかの実施形態において、二重結合は Z 配置である。

30

【0150】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 8 アルキル基または $-O-$ (C 3～C 8) アルキル基から独立に選択され、式 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_7H_{15}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-OC_3H_7$ 、 $-OC_4H_9$ 、 $-OC_5H_{11}$ 、 $-OC_6H_{13}$ 、 $-OC_7H_{15}$ 、または $-OC_8H_{17}$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、 $-S-$ (C 3～C 8) アルキル基から独立に選択され、式 $-SC_3H_7$ 、 $-SC_4H_9$ 、 $-SC_5H_{11}$ 、 $-SC_6H_{13}$ 、 $-SC_7H_{15}$ 、または $-SC_8H_{17}$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、1～2 個の二重結合を有する $-O-$ (C 3～C 8) アルケニル基から独立に選択され、式 $-OCH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH=CHCH_2CH_3$ 、または $-O(CH_2)_4CH=CHCH_2CH_3$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、1～2 個の二重結合を有する $-S-$ (C 3～C 8) アルケニル基から独立に選択され、式 $-SCH$

40

50

$2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ を有し得る。

【0151】

いくつかの実施形態において、 R_2 および R_4 は、同一であるかまたは異なり、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ 直鎖アルキル基、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_4\sim\text{C}_6$)アルキル基、および4～6個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子がOである $-\text{O}-$ ヘテロアルキル基から独立に選択される；

【0152】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_5 は、同一であるかまたは異なり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R_1 および R_5 は、同一であるかまたは異なり、メチル基またはエチル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R_1 および R_5 は、同一であり、両方ともメチル基である。

10

【0153】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_5 は、同一であるかまたは異なり、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$)アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R_1 および R_5 は、両方とも $-\text{OCH}_3$ である。

【0154】

いくつかの実施形態において、 R_5 は、水素原子である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基または $-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$)アルキル基であり、 R_5 は、水素原子である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、メチル基またはエチル基であり、 R_5 は、水素原子である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、 $-\text{OCH}_3$ または $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_5 は、水素原子である。いくつかの実施形態において、 R_5 は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、 R_5 は、フッ素原子である。

20

【0155】

いくつかの実施形態において、 R_3 は、水素原子である。他の実施形態において、 R_3 は、ハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、 R_3 は、フッ素原子である。

【0156】

いくつかの実施形態において、

- ・ R_1 は、メチル基または $-\text{OCH}_3$ であり、
- ・ R_2 および R_4 は、同一であるかまたは異なり、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ 直鎖アルキル基、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_4\sim\text{C}_6$)アルキル基、および4～6個の原子を有し、そのうちの1個がヘテロ原子であり、ヘテロ原子がOである $-\text{O}-$ ヘテロアルキル基から独立に選択され、
- ・ R_3 は、水素原子であり、
- ・ R_5 は、水素原子、メチル基、または $-\text{OCH}_3$ であり、
- ・ n は、0であり、
- ・ X は、カルボン酸である。

30

【0157】

いくつかの実施形態において、

- ・ R_1 は、メチル基または $-\text{OCH}_3$ であり、
- ・ R_2 および R_4 は、同一であり、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ 直鎖アルキル基および $-\text{O}-$ ($\text{C}_4\sim\text{C}_6$)アルキル基から選択され、
- ・ R_3 は、水素原子であり、
- ・ R_5 は、水素原子、メチル基、または $-\text{OCH}_3$ であり、
- ・ n は、0であり、
- ・ X は、カルボン酸である。

40

【0158】

いくつかの実施形態において、 n は、0である。他の実施形態において、 n は、1である。他の実施形態において、 n は、2である。いくつかの実施形態において、 n は、1または2であり、 R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および $\text{C}_1\sim\text{C}_6$

50

アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。

【0159】

いくつかの実施形態において、n は、0 である。いくつかの実施形態において、X は、カルボン酸、カルボキサミド、ヒドロキシメチル、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、式 $-C(O)NH_2$ を有するカルボキサミドである。いくつかの実施形態において、n は、0 であり、X は、ヒドロキシメチルである。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 6 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、R 6 および R 7 は、一緒になって、シクロアルキル基、例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、またはシクロヘキサンを形成することができる。いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 であり、X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、またはカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択される。

【0161】

いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、同一であるかまたは異なり、水素原子および C 1 ~ C 2 アルキル基から独立に選択される。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方とも水素原子である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方ともメチル基である。いくつかの実施形態において、R 6 は、メチル基であり、R 7 は、水素である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方とも水素原子であり、X は、カルボン酸である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、R 6 および R 7 は、両方ともメチル基であり、X は、カルボン酸である。

20

【0162】

いくつかの実施形態において、X は、ヒドロキシメチル基、カルボン酸、カルボキサミド、およびカルボン酸エステル、例えばアセテート基から選択され得る。

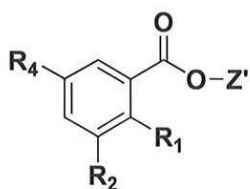
30

【0163】

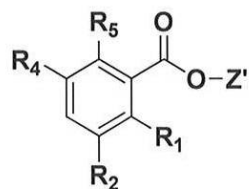
いくつかの実施形態において、群 (5) により記載される式 (I) の化合物は、式 (IE-1) または (IE-2) :

【0164】

【化6】



(ID-1),



(ID-2)

40

[式中、R 1、R 2、R 4、および R 5 はそれぞれ、群 (5) についての前述の実施形態のいずれか 1 つにより定義される]

により記載される。

【0165】

いくつかの実施形態において、Z' は、H または C 1 ~ C 4 アルキルである。いくつかの実施形態において、Z' は、H である。いくつかの実施形態において、Z' は、メチルまたはエチルである。

【0166】

いくつかの実施形態において、R 1 は、C 1 ~ C 4 アルキル基、C 1 ~ C 4 ヒドロキシア

50

ルキル基、C 1～C 4 ハロアルキル基、3～4 個の原子を有し、そのうちの 1 個がヘテロ原子であるヘテロアルキル基、または $-O-(C 1-C 4)$ アルキル基である。

【0167】

いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、C 4～C 8 アルキル基または $-O-(C 3-C 8)$ アルキル基から独立に選択され、式 $-C 4 H 9$ 、 $-C 5 H 1 1$ 、 $-C 6 H 1 3$ 、 $-C 7 H 1 5$ 、 $-C 8 H 1 7$ 、 $-O C 3 H 7$ 、 $-O C 4 H 9$ 、 $-O C 5 H 1 1$ 、 $-O C 6 H 1 3$ 、 $-O C 7 H 1 5$ 、または $-O C 8 H 1 7$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、 $-S-(C 3-C 8)$ アルキル基から独立に選択され、式 $-S C 3 H 7$ 、 $-S C 4 H 9$ 、 $-S C 5 H 1 1$ 、 $-S C 6 H 1 3$ 、 $-S C 7 H 1 5$ 、または $-S C 8 H 1 7$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、1～2 個の二重結合を有する $-O-(C 3-C 8)$ アルケニル基から独立に選択され、式 $-O C H 2 C H=C H C H 2 C H 3$ 、 $-O (C H 2) 2 C H=C H C H 2 C H 3$ 、 $-O (C H 2) 3 C H=C H C H 2 C H 3$ 、または $-O (C H 2) 4 C H=C H C H 2 C H 3$ を有し得る。いくつかの実施形態において、R 2 および R 4 は、同一であるかまたは異なり、1～2 個の二重結合を有する $-S-(C 3-C 8)$ アルケニル基から独立に選択され、式 $-S C H 2 C H=C H C H 2 C H 3$ 、 $-S (C H 2) 2 C H=C H C H 2 C H 3$ 、 $-S (C H 2) 3 C H=C H C H 2 C H 3$ 、または $-S (C H 2) 4 C H=C H C H 2 C H 3$ を有し得る。

10

【0168】

いくつかの実施形態において、R 5 は、水素原子、メチル基、または $-O C H 3$ である。いくつかの実施形態において、R 5 は、フッ素原子である。

20

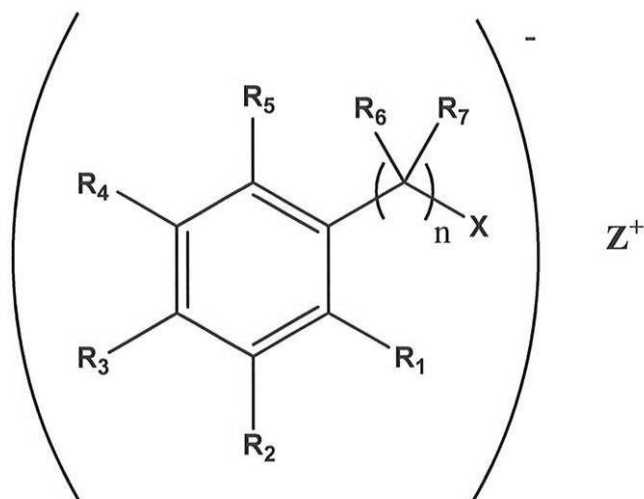
【0169】

塩

本開示はまた、式 (I) の化合物の塩に関する。そのような塩は、

【0170】

【化 7】



30

〔式中、X は、 COO^- であり、Z⁺ は、 NH_4^+ ；金属イオン、例えば Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、または Ca^{2+} ；プロトン化第 1 級アミン、例えば *tert*-ブチルアンモニウム、(3S, 5S, 7S)-アダマンタン-1-アンモニウム、1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アンモニウム、プロトン化アミノピリジン (例えば、ピリジン-2-アンモニウム)；プロトン化第 2 級アミン、例えばジエチルアンモニウム、2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシ-N-メチルヘキサン-1-アンモニウム、N-エチルナフタレン-1-アンモニウム、プロトン化第 3 級アミン、例えば 4-メチルモルホリン-4-イウム、第 4 級アミン、例えば 2-ヒドロキシ-N, N, N-トリメチルエタン-1-アミニウム、およびプロトン化グアニジン、例えばアミノ

40

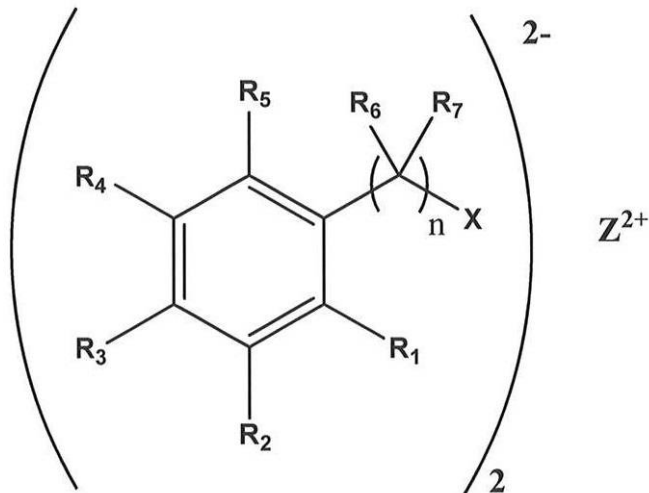
50

〔（４－アミノ－４－カルボキシブチル）アミノ）メタンイミニウム、またはプロトン化複素環、例えば１Ｈ－イミダゾール－３－イウムであり得る。好適な塩のさらなる例としては、ジプロトン化ジアミン、例えばエタン－１，２－ジアンモニウムまたはピペラジン－１，４－ジイウムの塩が挙げられる〕

により、または

【０１７１】

【化８】



10

20

〔式中、 $X = \text{COO}^-$ であり、 Z^{2+} は、 Mg^{2+} もしくは Ca^{2+} 、またはジプロトン化ジアミン、例えばエタン－１，２－ジアンモニウムもしくはピペラジン－１，４－ジイウムであり得る〕

により表すことができる。

【０１７２】

薬学的に許容される塩の例はまた、例えば、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、改定第２版、P. Heinrich Stahl（編者）、Camille G. Wermuth（編者）にも記載されている。

30

【０１７３】

本発明のある特定の化合物は、双性イオン形態で存在し得、本発明は、これらの化合物の双性イオン形態およびそれらの混合物を含む。

【０１７４】

本開示はまた、式（Ⅰ）の化合物のプロドラッグに関する。そのようなプロドラッグの例としては、アルコール、またはアミノ酸を含むアミンと、式Ⅰにより定義される遊離酸との反応の際に得られる薬学的に許容されるエステルまたはアミドが挙げられる。

【０１７５】

式（Ⅰ）の化合物は、立体異性体形態で存在することができる。本発明は、式（Ⅰ）の化合物のすべての光学異性体、およびそれらの混合物を包含することが理解されるであろう。したがって、ジアステレオマー、ラセミ体、およびエナンチオマーとして存在する式（Ⅰ）の化合物は、本開示の範囲内に含まれる。本開示はまた、医薬として使用するための少なくとも１つの式（Ⅰ）による脂質化合物に関する。

40

【０１７６】

式（Ⅰ）のある特定の化合物は、溶媒和および非溶媒和形態、例えば水和形態などで存在し得ることも理解されたい。本発明は、生物学的活性を有するすべてのそのような溶媒和形態を包含することを理解されたい。

【０１７７】

製剤

「医薬組成物」は、医療目的で使用するのに適した任意の形態の本発明による化合物であ

50

る。用語「薬学的に許容される」は、過度の毒性、不適合性、不安定性、刺激、アレルギー応答などなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な利益／リスク比に見合う、薬物、医薬、不活性成分等を指す。

【0178】

「薬学的に許容されるビヒクル」は、化合物がともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、または担体を指す。薬学的に許容されるビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、それらの好適な混合物、および植物油を含有する、溶媒または分散媒であり得る。薬学的に許容されるビヒクルのさらなる例としては、限定するものではないが：U S P 注射用水；水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースと塩化ナトリウムの注射液、および乳酸リンゲル注射液；水混和性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

10

【0179】

微生物の作用の防止は、抗菌剤および抗真菌剤の添加により達成することができる。そのような薬剤の例は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどである。等張剤が製剤中に含まれていてもよい。等張剤の例としては、組成物中の、糖、塩化ナトリウム、またはポリアルコール、例えばマンニトールおよびソルビトールが挙げられる。

20

【0180】

本発明の化合物は、利用可能な技術および手順を使用して、投与前に医薬組成物に製剤化され得る。例えば、医薬組成物は、局所、経口、静脈内（i v）、筋肉内（i m）、デポー i m、皮下（s c）、デポー s c、舌下、鼻腔内、くも膜下腔内局所または直腸経路による投与に適した様式で製剤化され得る。

【0181】

好ましくは、本発明の化合物を、経口投与または静脈内投与することができる。製剤は、単位剤形で好都合に提示してもよく、薬学の技術分野において周知の任意の方法により調製してもよい。そのような治療的に有用な組成物中の治療剤の量は、好適な投与量が得られるような量である。

30

【0182】

本発明の化合物および組成物は、従来の賦形剤、例えば、溶剤、希釈剤、結合剤、甘味料、芳香剤、p H調整剤、粘度調整剤、抗酸化剤（例えばトコフェロール）、トウモロコシデンプン、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、エタノール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロースもしくは脂肪性物質、例えば硬質脂肪、またはそれらの好適な混合物等を使用して、従来の経口投与形態、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤、スプレー剤等に製剤化してもよい。当技術分野において周知の従来の製剤技術を使用してもよい。

40

【0183】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが所定量の本発明の化合物を活性成分として含有する、カプセル剤（例えば、硬殻または軟殻ゼラチンカプセル剤）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤、散剤、顆粒剤、ペレット剤、糖衣剤、例えば、コーティング（例えば、腸溶コーティング）もしくは非コーティングされて、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠剤として、または洗口剤としてなどの形態であり得る。本発明の化合物はまた、ボラス、舐剤もしくはペースト剤とし

50

て投与されてもよく、または対象の食事に直接組み込まれてもよい。さらに、ある特定の
実施形態において、これらのペレット剤は、(a)即時のもしくは迅速な薬物放出を提供
する(すなわち、ペレット剤上にコーティングを有しない)；(b)例えば、経時的な持
続薬物放出を提供するためにコーティングされる；または(c)より良好な消化管忍容性
のために腸溶コーティングでコーティングされるように製剤化することができる。コー
ティングは、本発明の化合物が、所望の位置の近傍で、または所望の作用を延長させるた
めに様々な時点で放出されるような、典型的にはpHまたは時間依存性のコーティングを用
いる従来の方法により達成することができる。そのような剤形には、典型的に、限定する
ものではないが、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキ
シプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ワックス、およびシェラックの1つま
たは複数が含まれる。

10

【0184】

経口投与用の固形剤形において、本発明の化合物は、1つもしくは複数の薬学的に許容さ
れる担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、または以下のうちの
いずれかと混合され得る：充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロ
ース、グルコース、マンニトール、もしくはケイ酸；結合剤、例えば、カルボキシメチル
セルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースもしくはアカ
シアなど；保湿剤、例えばグリセロール；崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガ
イモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウ
ム；溶解遅延剤、例えばパラフィン；吸収促進剤、例えば第4級アンモニウム化合物；湿
潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；吸収剤、例
えばカオリンおよびベントナイト粘土；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム
、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、
およびそれらの混合物；ならびに着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成
物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、賦形剤、例えばラクト
ースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質
充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

20

【0185】

経口組成物には、液体液剤、乳剤、懸濁剤などが含まれる。そのような組成物の調製に適
した薬学的に許容されるビヒクルは、当技術分野において周知である。シロップ剤、エリ
キシル剤、乳剤および懸濁剤のための担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセ
ロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビト
ールおよび水が挙げられる。懸濁剤について、典型的な懸濁化剤としては、メチルセルロ
ース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、トラガカント、およびアルギン酸ナトリウ
ムを挙げられ；典型的な湿潤剤としては、レシチンおよびポリソルベート80が挙げられ
；典型的な保存剤としては、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。経
口液体組成物はまた、甘味料、香味剤および着色料などの1つまたは複数の成分も含有し
得る。

30

【0186】

注射用途(例えば、i.v.による)に適した医薬調製物は、滅菌水溶液(水溶性の場合
)または分散液、および滅菌注射溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末を含み得
る。分散液は、基本分散媒および上記に列挙したものからの必要とされる他の成分を含有
する滅菌ビヒクル中に、治療剤を組み込むことにより調製され得る。滅菌注射用溶液の調
製のための滅菌粉末の場合、調製方法は、任意の追加の所望の成分を添加した活性成分(
すなわち、治療剤)の粉末を、予め滅菌濾過されたその溶液から得る、真空乾燥および凍
結乾燥である。注射用組成物の吸収の延長は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステ
アリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含ませることによりもたらされ得る。

40

【0187】

注射用組成物は、滅菌でなければならず、容易なシリンジ通過性が存在する程度に流動性
でなければならない。これは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌お

50

よび真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。滅菌注射用溶液は、必要とされる量の治療剤を、必要に応じて、上記に列挙した成分の1つまたは組合せとともに適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することにより調製することができる。

【0188】

本発明による化合物は、非経口、腹腔内、脊髄内、または脳内に投与され得る。そのような組成物のために、本発明の化合物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中で、ならびに油中で調製することができる。通常の貯蔵および使用の条件下で、この調製物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有し得る。

【0189】

エアロゾルとして吸引により投与するのに適した医薬製剤もまた提供される。これらの製剤は、本明細書中の任意の式の所望の化合物の溶液もしくは懸濁液、またはそのような化合物の複数の固体粒子を含む。例えば、本発明の化合物の金属塩は、吸引による投与のための活性医薬成分（API）の微粒子の調製に適している物理的・化学的特性を有することが期待されるが、これらの化合物の遊離酸形態ではない。所望の製剤を小さいチャンバーに入れて噴霧してもよい。噴霧は、圧縮空気により、または超音波エネルギーにより達成され、薬剤または塩を含む複数の液滴または固形粒子を形成することができる。液滴または固形粒子は、約0.5～約5ミクロンの範囲の粒径を有するべきである。固形粒子は、本明細書に記載の任意の式の固形剤、またはその塩を、微粉化によるなど、当技術分野において公知の任意の適切な様式で処理することにより得ることができる。固体粒子または小滴のサイズは、例えば、約1～約2ミクロンとなる。この点において、この目的を達成するために市販の噴霧器が利用可能である。エアロゾルとしての投与に適した医薬製剤は、液体の形態であってもよく、製剤は、水を含む担体中に、本明細書に記載の任意の式の水溶性薬剤、またはその塩を含むことになる。噴霧に供した場合に所望のサイズ範囲内の小滴が形成されるように製剤の表面張力を十分に低下させる、界面活性剤が存在してもよい。

【0190】

本発明の組成物はまた、例えば、対象の表皮もしくは上皮組織上に組成物を直接塗るもしくは塗り広げることにより、または「パッチ」を介して経皮的に、対象に局所投与することもできる。そのような組成物には、例えば、ローション剤、クリーム剤、液剤、ゲル剤、乳剤および固形剤が含まれる。これらの局所組成物は、有効量、通常、約0.01%～約10%（w/w）、または約0.1%～約5%（w/w）、または約1%～約5%（w/w）の本発明の化合物を含み得る。局所投与に適した担体は、典型的には、連続フィルムとして皮膚上の所定位置に留まり、発汗または水中への浸漬による除去に抵抗する。一般的に、担体は、本質的に有機性であり、その中に治療剤を分散または溶解させることができる。担体は、薬学的に許容される軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶剤などを含み得る。担体は、胎脂を含み得る。局所製剤は、1つまたは複数の賦形剤、例えば、限定するものではないが、保護剤、吸着剤、粘滑薬、軟化剤、保存剤、抗酸化剤、保湿剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚浸透剤、および界面活性剤を含む。

【0191】

好適な保護剤および吸着剤としては、限定するものではないが、散布剤、ステアリン酸亜鉛、コロジオン、ジメチコン、シリコン、炭酸亜鉛、アロエベラゲルおよび他のアロエ製品、ビタミンE油、アラントイン、グリセリン、ワセリン、ならびに酸化亜鉛が挙げられる。好適な粘滑剤としては、限定するものではないが、ベンゾイン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルアルコールが挙げられる。

【0192】

好適な軟化剤としては、限定するものではないが、動物および植物の脂肪および油、ミリスチルアルコール、ミョウバン、ならびに酢酸アルミニウムが挙げられる。好適な保存剤としては、限定するものではないが、第4級アンモニウム化合物、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化デカリニウム、および塩化セチルピリジ

ニウム；水銀剤、例えば硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、およびチメロサル；アルコール剤、例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、およびベンジルアルコール；抗菌エステル、例えば、パラヒドロキシ安息香酸のエステル；ならびにその他の抗菌剤、例えばクロルヘキシジン、クロロクレゾール、安息香酸およびポリミキシンが挙げられる。

【0193】

好適な抗酸化剤としては、限定するものではないが、アスコルビン酸およびそのエステル、重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびにEDTAおよびクエン酸のようなキレート剤が挙げられる。

【0194】

好適な保湿剤としては、限定するものではないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが挙げられる。本発明での使用に適した緩衝剤としては、限定するものではないが、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、乳酸緩衝液、およびホウ酸緩衝液が挙げられる。

【0195】

好適な可溶化剤としては、限定するものではないが、第4級塩化アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、およびポリソルベートが挙げられる。

【0196】

好適な皮膚浸透剤としては、限定するものではないが、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセロール、およびモノオレイン酸プロピレングリコール）；ならびにN-メチルピロリドンが挙げられる。

【0197】

対象薬剤の全身送達を達成するのに有用な他の組成物には、舌下、頬側および経鼻剤形が含まれ得る。そのような組成物は、典型的には、可溶性充填剤物質、例えばスクロース、ソルビトールおよびマンニトール；ならびに結合剤、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのうちの1つまたは複数を含む。流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤および香味剤もまた含まれ得る。

【0198】

使用

式(I)の化合物およびその医薬製剤は、様々な疾患および障害の処置において使用され得る。特に、式(I)の化合物は、脂質異常症、代謝症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患、および胆汁うっ滞に関連する疾患および障害の処置において有用である。

【0199】

「処置」には、ヒトまたは非ヒト哺乳動物に利益を与え得る任意の治療的適用が含まれる。ヒト処置および獣医処置の両方が、本発明の範囲内である。処置は既存の状態に関するものであってもよいし、またはそれは予防的、すなわち防止的であってもよい。

【0200】

脂質異常症および代謝症候群

高LDL／非HDLコレステロール、高トリグリセリド血症（HTG）、および低HDLコレステロールなどの因子は、代謝起源の脂質および非脂質（例えば、高血圧）リスク因子の集合を表す代謝症候群の特徴である。代謝症候群は、インスリンの正常な作用が損なわれるインスリン抵抗性と呼ばれる全身性代謝障害と密接に関連している。異常に高い血中コレステロールおよび／または脂質値を特徴とする状態としては、高コレステロール血症、高脂血症（高リポタンパク血症）、HTG、および混合型脂質異常症が挙げられる。高脂血症を処置する現在の薬物（例えば、スタチン、オメガ-3脂肪酸、フィブラート）は、大部分が血糖コントロールに対して中立的効果を有する一方、血糖コントロールを標

10

20

30

40

50

的とする薬物、例えば、インスリン、チアゾリジンジオン（TZD）は、体重に対する悪影響、および（TZDについて）それらの使用を制限する他の望ましくない副作用を有する。

【0201】

式（I）の化合物は、驚くべきことに、高脂肪、高コレステロール食を給餌されたAPOE*3Leidenマウスにおいて血漿トリグリセリドおよび総コレステロールレベルを低減させることが見出されている。さらに、驚くべきことに、式（I）の化合物はまた、ob/obマウスモデルにおいて、食後総血漿グルコースレベルを低減させること、空腹時グルコースレベルを低減させること、および空腹時血漿インスリンレベルを低減させることにより、血糖コントロールを改善することが発見されている。驚くべきことに、血糖コントロールを標的とするために使用される現在の薬物（例えば、インスリン、チアゾリジンジオン）とは異なり、式（I）の化合物はまた、このモデルにおいて体重を低減させることも見出されている。

10

【0202】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、高トリグリセリド血症および／または高コレステロール血症などの脂質異常症状態を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、高トリグリセリド血症および／または高コレステロール血症などの脂質異常症状態の処置は、予防的であつてもよい。

20

【0203】

いくつかの実施形態は、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、高トリグリセリド血症および／または高コレステロール血症などの脂質異常症状態を処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。使用は、予防的であつてもよい。

【0204】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、血漿トリグリセリドおよび／または総コレステロールを低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、高トリグリセリド血症および／または高コレステロール血症などの脂質異常症状態を処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、使用または処置は、予防的であつてもよい。

30

【0205】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、血漿インスリンレベルを低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、空腹時血漿インスリンレベルを低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、グルコース耐性を増加させるために、および／または食後グルコースレベルを低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、空腹時血中グルコースレベルを低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、2型糖尿病などの糖尿病状態を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、2型糖尿病などの糖尿病状態の処置は、予防的であつてもよい。

40

【0206】

いくつかの実施形態は、血漿インスリンレベルを低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、空腹時血漿インスリンレベルを低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、耐性を増加させるための、および／または食後グルコースレベルを低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、空腹時血中グルコースレベルを低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、2型糖尿病などの糖尿病状態を処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態において、使用は、予防的であつてもよい。

50

【0207】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、血漿インスリンレベルを低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、空腹時血漿インスリンレベルを低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、グルコース耐性を増加させるための、および／または食後グルコースレベルを低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、空腹時血中グルコースレベルを低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、2型糖尿病などの糖尿病状態を処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、使用または処置は、予防的であってもよい。

10

【0208】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、体重を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、過体重の個体における体重を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、代謝症候群を有する個体における体重を低減させるために使用され得る。

【0209】

いくつかの実施形態は、体重を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、過体重の個体の体重を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、代謝症候群を有する個体における体重を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。

20

【0210】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、体重を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、過体重の個体における体重を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、代謝症候群を有する個体における体重を低減させるための医薬の製造において使用され得る。

【0211】

非アルコール性脂肪性肝疾患および脂肪性肝炎

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、アルコール消費に起因しない、孤立性肝脂肪症を含む肝臓における脂質蓄積（組織学的に肝細胞の＞5％）を特徴とする広範囲の肝疾患を包含する。NAFLD患者のサブグループは、肝脂肪症に加えて肝細胞傷害および炎症を有しており、これは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）として知られる状態である。NASHは、肝硬変、肝不全、および肝細胞癌（HCC）のリスクを劇的に増加させる。

30

【0212】

NASHの鍵となる組織学的要素は、脂肪症、肝細胞風船様腫大、および小葉炎症であり、線維症はNASHの組織学的定義の一部ではない。肝細胞風船様腫大は、細胞質が希薄化した、正常な肝細胞の直径に対して1.5～2倍の細胞の肥大として通常定義されており、線維症と相関することおよび肝臓傷害と関連することが示されている。しかし、肝生検における線維症の程度（ステージ）は予後を予測させるものであるのに対して、肝生検における炎症および壊死の程度（グレード）は予後を予測させるものではない。臨床転帰における線維症の重要性にもかかわらず、NASHの処置のための新規の有効な薬物の規制認可は、線維症の悪化がない臨床NAFLD活動性スコア（NASスコア）に関連する。NASスコアは、脂肪症、小葉炎症および肝細胞風船様腫大を扱う。

40

【0213】

o b／o b AMLN食マウスNASHモデルにおける新規知見は、式（I）の化合物が、処置の4週間後に、肝線維症に関与する鍵となる遺伝子であるアルファ-1 1型コラーゲン1の肝臓発現を有意に低減させることである。このモデルにおいて、式（I）の化合物は、肝マクロファージのマーカー、したがって炎症の徴候であるCD68の肝臓発現

50

を減少させることも見出された。式（I）の化合物はまた、高炭水化物、無脂肪食を給餌されたマウスにおいて肝脂肪症を有意に減少させることも見出された。

【0214】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NAFLDを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、NAFLDの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、NASHの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHにおける肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝線維症を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHにおける肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝臓炎症を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NAFLDまたはNASHにおける肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝脂肪症を低減させるために使用され得る。

10

【0215】

いくつかの実施形態は、NAFLDを処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、NASHを処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、NASHにおける肝線維症の発症を処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、NASHにおける肝臓炎症の発症を処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、NAFLDまたはNASHにおける肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝脂肪症を低減させるための式（I）の化合物の使用を含み得る。

20

【0216】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NAFLDを処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、NAFLDの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHを処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、NASHの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHにおける肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NASHにおける肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、NAFLDまたはNASHにおける肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝脂肪症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。

30

【0217】

胆汁うっ滞

胆汁うっ滞は、胆汁酸塩恒常性が損なわれる結果となる胆汁の流れの低減または停止である。肝胆道障害、例えば原発性胆汁性胆管炎および硬化性胆管炎、ならびに非経口栄養関連肝疾患（PNALD）を含む、いくつかの肝疾患が、胆汁うっ滞と関連している。NAFLDおよびNASHはまた、胆汁酸塩恒常性が損なわれることとも関連している。

40

【0218】

原発性胆汁性胆管炎は、胆汁酸の肝分泌閉止をもたらす、胆管の進行性の悪化を特徴とする。硬化性胆管炎は、通常は胆嚢からの胆汁の排出を可能にする胆管の狭窄をもたらす、肝内および肝外の胆管の炎症および線維症を特徴とする。これらの障害は、肝臓炎症、線維症、および肝硬変につながる可能性がある。

【0219】

非経口栄養（PN）は、経腸経路を介して栄養分を吸収できない腸不全を有する患者のための救命治療である。しかし、長期PN依存により、患者は、線維症および肝硬変、肝臓

50

移植を必要とする末期肝疾患に進行して処置しなければ死に至る可能性がある、肝脂肪症、炎症、および胆汁うっ滞を特徴とする、PN関連肝疾患（PNALD）を発症するリスクにさらされる。

【0220】

胆汁酸塩恒常性が損なわれることは、胆汁うっ滞の一因となっており、胆汁酸合成における律速ステップを媒介するCYP7A1の発現の増加、およびMrp2を介したビリルビンの小管排泄を調節するABBC2の肝臓発現の減少と関連することが示されている。CYP7A1およびABBC2の調節不全がPNALDモデルにおいて生じることが示されている。Zhanら、Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.、2016；310（2）：G93～G102；Koeifatら、Clin Nutr.、2017；36（5）：1403～1410。

10

【0221】

新規知見は、式（I）の化合物が、ob／ob AMLN食マウスモデルにおいて、胆汁酸塩恒常性に関与する遺伝子の肝臓発現に影響を及ぼしたことである。具体的には、式（I）の化合物は、CYP7A1発現を減少させると同時にABBC2発現を増加させたが、これは、胆汁うっ滞が関与するPNALDおよびその他の肝胆道障害の処置または予防において有利であり得る。

【0222】

別の知見は、式（I）の化合物が、経口PN食マウスモデルにおいて肝脂肪症を低減させることである。式（I）の化合物が、ob／ob AMLN食マウスモデルにおいてアルファー1 1型コラーゲン発現を低減させることも見出されており、これは、肝線維症を特徴とするPNALDおよび障害における線維症の低減もしくは予防的処置ならびに／または既存の線維症の低減において有利であり得る。

20

【0223】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、肝胆道障害を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、肝胆道障害の処置は、予防的である。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、硬化性胆管炎を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、硬化性胆管炎の処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、原発性胆汁性胆管炎を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、原発性胆汁性胆管炎の処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、胆汁酸塩恒常性を改善するために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における胆汁酸塩恒常性を改善するために使用され得る。

30

【0224】

いくつかの実施形態は、肝胆道障害を処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、硬化性胆管炎を処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、胆汁性胆管炎を処置するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、胆汁酸塩恒常性を改善するための式（I）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における胆汁酸塩恒常性を改善するための式（I）の化合物の使用を含み得る。

40

【0225】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、肝胆道障害を処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、肝胆道障害の処置は、予防的である。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、硬化性胆管炎を処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、硬化性胆管炎の処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、原発性胆汁性胆管炎を処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、原発性胆汁性胆管炎の処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態に

50

において、式（Ⅰ）の化合物は、胆汁酸塩恒常性を改善するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における胆汁酸塩恒常性を改善するための医薬の製造において使用され得る。

【0226】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝臓炎症を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝線維症を低減させるために使用され得る。

10

【0227】

いくつかの実施形態は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。

【0228】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、肝胆道障害、例えば硬化性胆管炎または原発性胆汁性胆管炎における肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。

20

【0229】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、PNALDの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける胆汁酸塩恒常性を改善するために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける肝脂肪症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝脂肪症を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝臓炎症を低減させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するために、または既存の肝線維症を低減させるために使用され得る。

30

【0230】

いくつかの実施形態は、PNALDを処置するための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、PNALDにおける胆汁酸塩恒常性を改善するための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、PNALDにおける肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。いくつかの実施形態は、PNALDにおける肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための式（Ⅰ）の化合物の使用を含み得る。

40

【0231】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDを処置するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、PNALDの処置は、予防的であってもよい。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける胆汁酸塩恒常性を改善するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、PNALDにおける肝脂肪症の発症を低減させるも

50

くは予防的に処置するための、または既存の肝脂肪症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、P N A L Dにおける肝臓炎症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝臓炎症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、P N A L Dにおける肝線維症の発症を低減させるもしくは予防的に処置するための、または既存の肝線維症を低減させるための医薬の製造において使用され得る。

【0232】

投薬および投与

開示した化合物、例えば式（I）の化合物の好適な1日投与量は、約5mg～約2g、例えば約25mg～約1gの範囲であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、1日用量は、約10mg～約1g、約25mg～約750mg、約30mg～約600mg、約35mg～約500mg、約40mg～約300mg、約45mg～約250mg、約50mg～約200mg、約20～約100mg、または約25～約75mgの範囲である。少なくとも1つの実施形態において、1日用量は、約30mg～約70mgの範囲である。少なくとも1つの実施形態において、1日用量は、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約175mg、約180mg、約190mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、または約900mgである。化合物は、例えば、1日当たり1回、2回、または3回投与され得る。少なくとも1つの実施形態において、式（I）の化合物は、1用量当たり約20mg～約300mgの範囲の量で投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、約25mg～約100mgの範囲の量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、式（I）の化合物は、1日当たり1回投与される。

10

20

30

【0233】

いくつかの実施形態において、用量は、1日当たり1用量で、または1日当たり複数用量で提供され得る。例えば、1日投与量は、1日当たり2用量、1日当たり3用量、または1日当たり4用量で提供され得る。いくつかの実施形態において、1日投与量は、1日当たり単一用量で提供される。

【0234】

いくつかの実施形態において、用量は、毎日投与されなくてもよい。いくつかの実施形態において、用量は、2日ごと、3日ごと、4日ごと、週2回、または週1回投与してもよい。

【0235】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、30mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、40mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、50mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、75mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、100mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、150mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、200mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、250mgの用量で1日当たり1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、300mgの用量で1日当たり1回投与される。

40

50

【0236】

「薬学的活性量」は、所望の薬理学的および／または治療的効果につながる量、すなわち、その意図された目的を達成するのに有効な組合せ生成物の量に関する。個々の患者のニーズは異なり得るが、組合せ生成物の有効量の最適範囲の決定は、当業者の技術の範囲内である。一般に、状態を本発明の組合せ生成物で処置するための投与レジメンは、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および医学的状态を含む様々な要因に従って選択される。

【0237】

別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される成分、反応条件、濃度、特性などの量を表すすべての数字は、すべての場合において用語「約」により修飾されているものと理解されたい。少なくとも、各数値パラメーターは、報告されている有効桁数を考慮し、且つ通常の丸め技術を適用することにより少なくとも解釈されるべきである。したがって、反対の指示がない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメーターは、得ようとする特性に応じて変動し得る近似値である。実施形態の広い範囲を記載している数値範囲およびパラメーターは近似値であるものの、特定の実施例に記載されている数値は可能な限り正確に報告されている。しかし、いずれの数値も、実験、試験測定、統計分析などの変動から生じるある一定の誤差を本質的に含む。

10

【0238】

本発明は、本明細書に示される実施形態に限定されることを意図したものではなく、本明細書に開示される原理および新規な特徴と一致する最も広い範囲を与えられるべきものである。当業者は、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載される特定の手順、実施形態、特許請求の範囲、および実施例に対する多くの均等物を認識するか、または確認し得るであろう。そのような均等物は、本発明の範囲内であるとみなされる。開示される本発明は、以下の例によりさらに説明されるが、これらは、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【0239】

式(I)の化合物の例

本開示は、式(I)の化合物の以下の非限定的な例に関する。

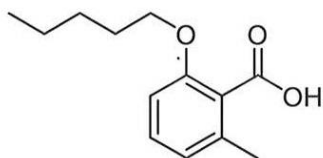
【0240】

群1

【0241】

【化9】

例1.



2-メチル-6-(ペンチルオキシ)安息香酸

30

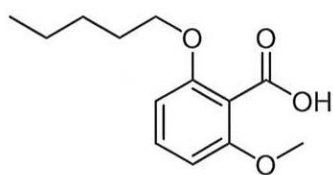
40

【0242】

50

【化 1 0】

例 2.



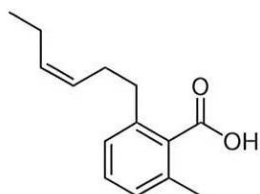
2-メトキシ-6-(ペンチルオキシ)安息香酸

【0 2 4 3】

10

【化 1 1】

例 3.



(Z)-2-(ヘキサ-3-エン-1-イル)-6-メチル安息香酸

20

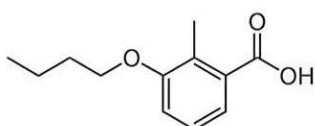
【0 2 4 4】

群 2

【0 2 4 5】

【化 1 2】

例 1.



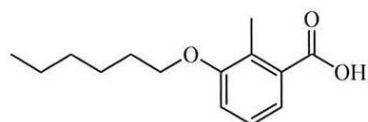
3-ブトキシ-2-メチル安息香酸

30

【0 2 4 6】

【化 1 3】

例 2.



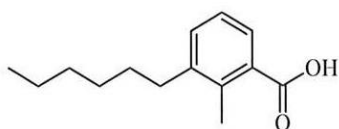
3-(ヘキシルオキシ)-2-メチル安息香酸

40

【0 2 4 7】

【化 1 4】

例 3.



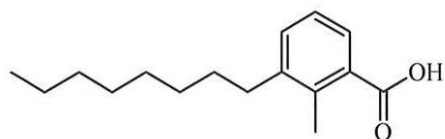
3-ヘキシル-2-メチル安息香酸

50

【 0 2 4 8 】

【 化 1 5 】

例 4.

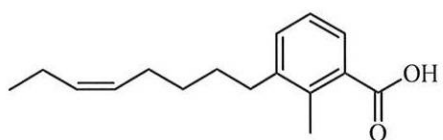


2-メチル-3-オクチル安息香酸

【 0 2 4 9 】

【 化 1 6 】

例 5.

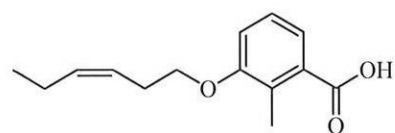


(Z)-2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イル)安息香酸

【 0 2 5 0 】

【 化 1 7 】

例 6.

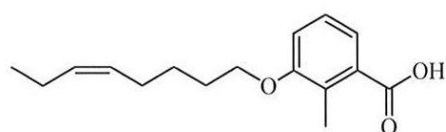


(Z)-3-(ヘキサ-3-エン-1-イルオキシ)-2-メチル安息香酸

【 0 2 5 1 】

【 化 1 8 】

例 7.

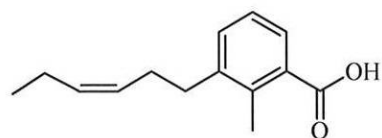


(Z)-2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イルオキシ)安息香酸

【 0 2 5 2 】

【 化 1 9 】

例 8.



(Z)-3-(ヘキサ-3-エン-1-イル)-2-メチル安息香酸

【 0 2 5 3 】

10

20

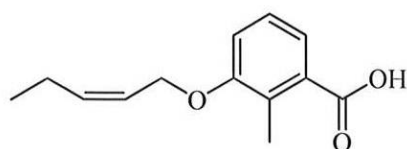
30

40

50

【化 2 0】

例 9.



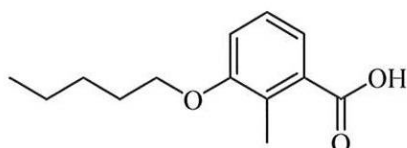
(Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸 (「化合物 B」)

【 0 2 5 4】

10

【化 2 1】

例 1 0.



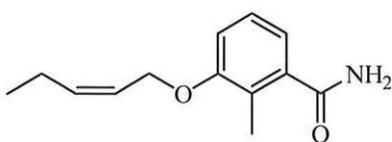
2 - メチル - 3 - (ペンチルオキシ) 安息香酸 (「化合物 A」)

【 0 2 5 5】

20

【化 2 2】

例 1 1.



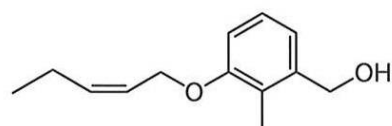
(Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド (「化合物 C」)

【 0 2 5 6】

30

【化 2 3】

例 1 2.



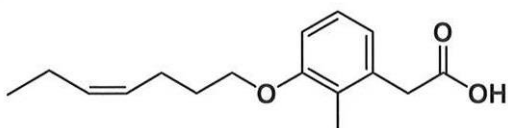
(Z) - (2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) メタノール

【 0 2 5 7】

【化 2 4】

40

例 1 3.



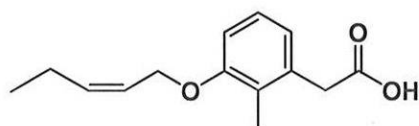
(Z) - 2 - (3 - (ヘプタ - 4 - エン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチルフェニル) 酢酸

【 0 2 5 8】

50

【化 2 5】

例 1 4.

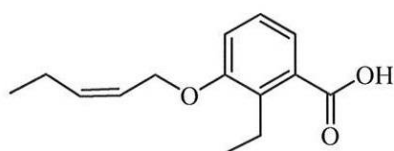


(Z) - 2 - (2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) 酢酸

【 0 2 5 9】

【化 2 6】

例 1 5.

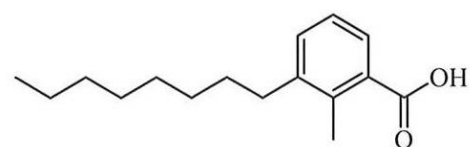


(Z) - 2 - エチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

【 0 2 6 0】

【化 2 7】

例 1 6.

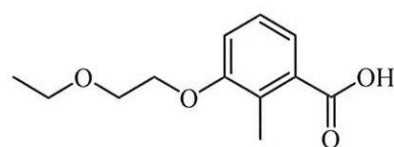


2 - メチル - 3 - オクチル安息香酸

【 0 2 6 1】

【化 2 8】

例 1 7.

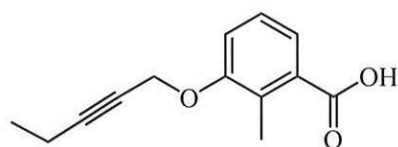


3 - (2 - エトキシエトキシ) - 2 - メチル安息香酸

【 0 2 6 2】

【化 2 9】

例 1 8.



2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

【 0 2 6 3】

10

20

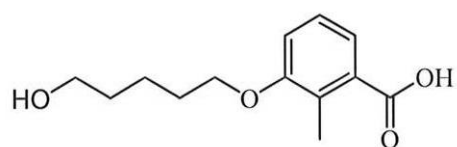
30

40

50

【化 3 0】

例 1 9.



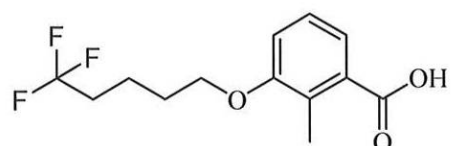
3 - ((5 - ヒドロキシペンチル) オキシ) - 2 - メチル安息香酸

【 0 2 6 4 】

10

【化 3 1】

例 2 0.



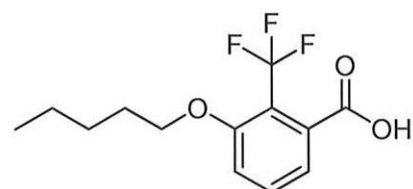
2 - メチル - 3 - ((5, 5, 5 - トリフルオロペンチル) オキシ) 安息香酸

【 0 2 6 5 】

20

【化 3 2】

例 2 1.



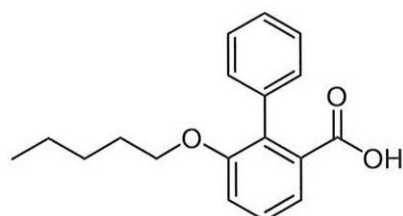
3 - (ペンチルオキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

30

【 0 2 6 6 】

【化 3 3】

例 2 2.



6 - (ペンチルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボン酸

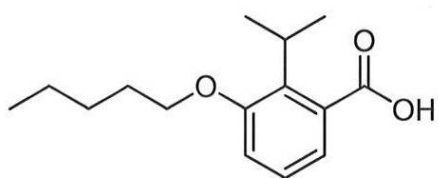
40

【 0 2 6 7 】

50

【化 3 4】

例 2 3.



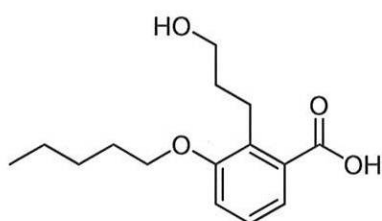
2-イソプロピル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸

【0 2 6 8】

10

【化 3 5】

例 2 4.



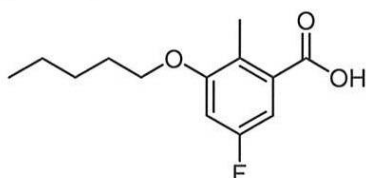
2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(ペンチルオキシ)安息香酸

20

【0 2 6 9】

【化 3 6】

例 2 5.



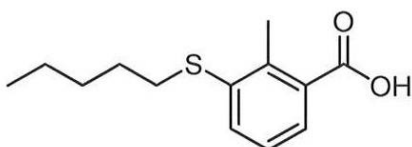
5-フルオロ-2-メチル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸

30

【0 2 7 0】

【化 3 7】

例 2 6.



2-メチル-3-(ペンチルチオ)安息香酸

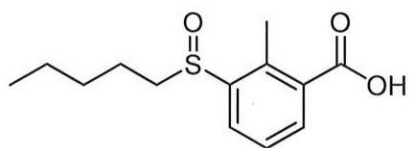
40

【0 2 7 1】

50

【化 3 8】

例 2 7.



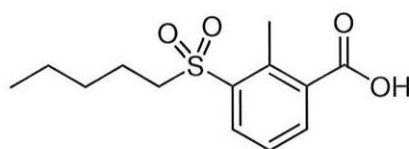
2-メチル-3-(ペンチルスルフィニル)安息香酸

10

【0 2 7 2】

【化 3 9】

例 2 8.



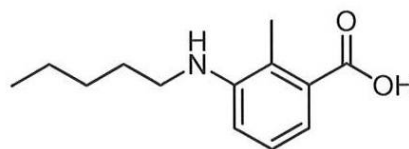
2-メチル-3-(ペンチルスルホニル)安息香酸

20

【0 2 7 3】

【化 4 0】

例 2 9.



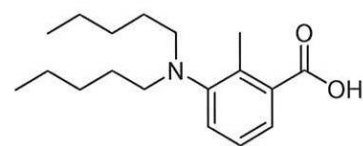
2-メチル-3-(ペンチルアミノ)安息香酸

30

【0 2 7 4】

【化 4 1】

例 3 0.



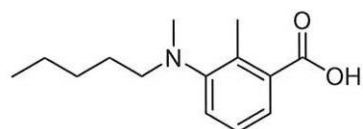
3-(ジペンチルアミノ)-2-メチル安息香酸

40

【0 2 7 5】

【化 4 2】

例 3 1.



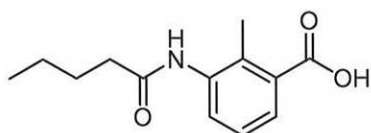
2-メチル-3-(メチル(ペンチル)アミノ)安息香酸

【0 2 7 6】

50

【化 4 3】

例 3 2.

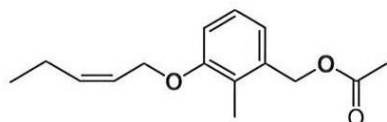


2-メチル-3-ペンタンアミド安息香酸

【0 2 7 7】

【化 4 4】

例 3 3.

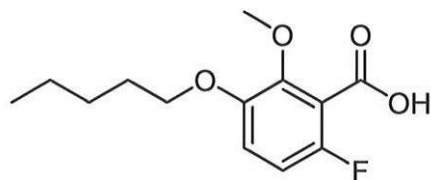


(Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンジルアセテート

【0 2 7 8】

【化 4 5】

例 3 4.

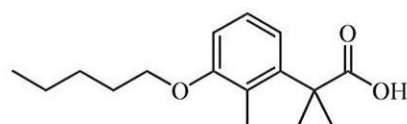


6-フルオロ-2-メトキシ-3-(ペンチルオキシ)安息香酸

【0 2 7 9】

【化 4 6】

例 3 5.

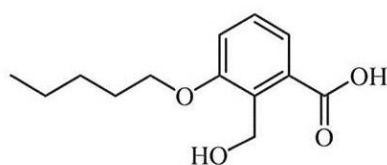


2-メチル-2-(2-メチル-3-(ペンチルオキシ)フェニル)プロパン酸

【0 2 8 0】

【化 4 7】

例 3 6.



2-(ヒドロキシメチル)-3-(ペンチルオキシ)安息香酸

【0 2 8 1】

10

20

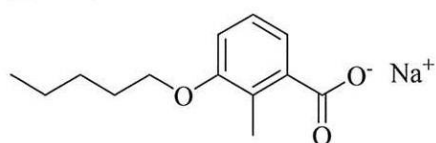
30

40

50

【化 4 8】

例 3 7.

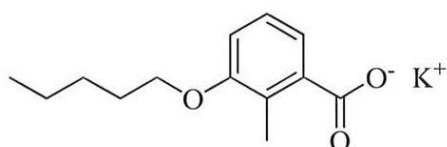


ナトリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート

【0 2 8 2】

【化 4 9】

例 3 8.

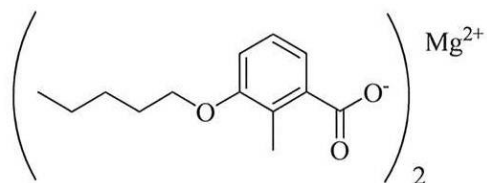


カリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート

【0 2 8 3】

【化 5 0】

例 3 9.

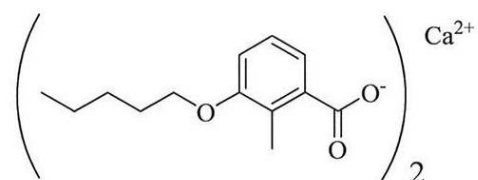


マグネシウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート

【0 2 8 4】

【化 5 1】

例 4 0.



カルシウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエート

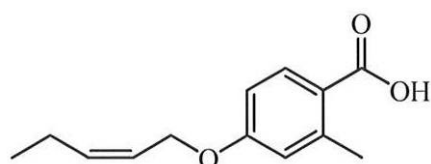
【0 2 8 5】

群 3

【0 2 8 6】

【化 5 2】

例 1.



(Z) - 2-メチル-4-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ) 安息香酸

10

20

30

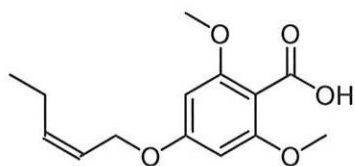
40

50

【 0 2 8 7 】

【 化 5 3 】

例 2.



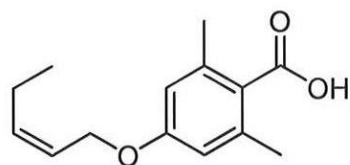
(Z) - 2, 6 - ジメトキシ - 4 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

10

【 0 2 8 8 】

【 化 5 4 】

例 3.



(Z) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

20

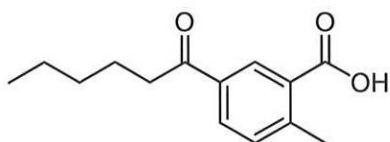
【 0 2 8 9 】

群 4

【 0 2 9 0 】

【 化 5 5 】

例 1.



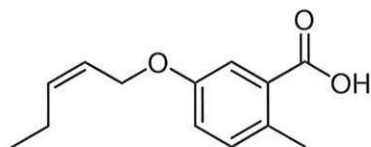
5 - ヘキサノイル - 2 - メチル安息香酸

30

【 0 2 9 1 】

【 化 5 6 】

例 2.



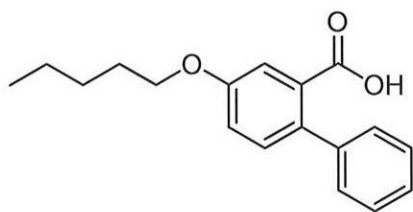
(Z) - 2 - メチル - 5 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

40

【 0 2 9 2 】

【化 5 7】

例 3.



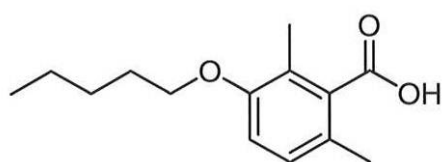
4 - (ペンチルオキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2 - カルボン酸

10

【0 2 9 3】

【化 5 8】

例 4.



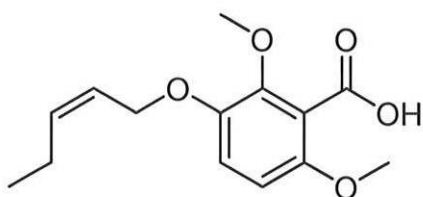
2, 6 - ジメチル - 3 - (ペンチルオキシ) 安息香酸

20

【0 2 9 4】

【化 5 9】

例 5.



(Z) - 2, 6 - ジメトキシ - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸

30

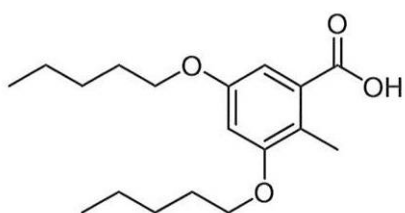
【0 2 9 5】

群 5

【0 2 9 6】

【化 6 0】

例 1.



2 - メチル - 3, 5 - ビス (ペンチルオキシ) 安息香酸

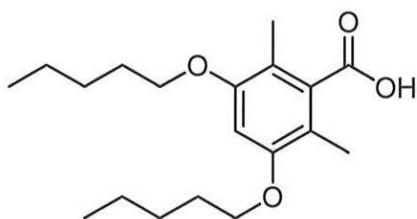
40

【0 2 9 7】

50

【化 6 1】

例 2.



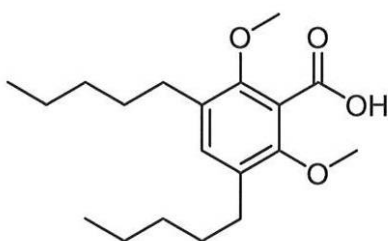
2, 6-ジメチル-3, 5-ビス (ペンチルオキシ) 安息香酸

10

【0 2 9 8】

【化 6 2】

例 3.



2, 6-ジメトキシ-3, 5-ジペンチル安息香酸

20

【0 2 9 9】

本明細書に記載の化合物のための一般的な合成方法

一般的に、本発明のすべての化合物は、容易に入手可能および／または従来から調製可能な出発物質、試薬ならびに従来の合成手順を使用して、従来の方法により調製され得る。鍵となる合成ステップには、クロスカップリング反応、光延型反応のようなエーテル形成反応、フリーデル・クラフツ反応、芳香族求核置換反応、および官能基相互変換 (F G I) 反応が含まれ得る。反応のいくつかにおいて、化合物中の任意の感受性基を保護することが必要である／望ましい場合があることも理解されるであろう。好適な保護基、ならびに異なる置換基を保護および脱保護するための方法は、当業者に周知である。従来保護基は、標準的な慣例に従って使用することができる。薬学的に許容される塩は、従来化学的方法により、酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。塩は、現場で、または別個のステップで調製され得る。

30

【0 3 0 0】

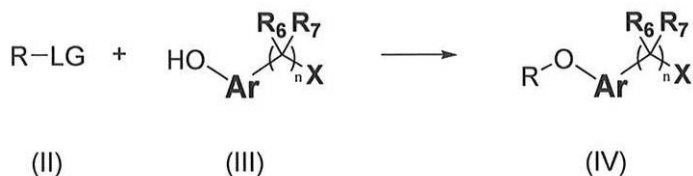
一般式 (I) の化合物は、以下の一般的な手順により調製することができる。

【0 3 0 1】

方法 I :

【0 3 0 2】

【化 6 3】



40

式 (I I) および (I I I) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製

50

される。式（ⅠⅠ）の化合物中に存在する脱離基（LG）は、例えば、メシレート、トシレート、または好適なハロゲン、例えば臭素もしくは塩素であり得る。Rは、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基である。Arは、R1、R2、R3、R4、およびR5から選択される4個の置換基を含むフェニル環である。置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、およびXはそれぞれ、式（Ⅰ）についての前述の実施形態のいずれか1つを含み、これらはそれぞれ、保護基の場合により含む。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な保護基を選択することができるであろう。

【0303】

方法Ⅰを使用して、式（ⅠⅠⅠ）のアルコールは、適切な溶媒または溶媒系中、塩基、例えば金属水素化物、例えばNaH、金属水酸化物、例えばNaOH、金属アルコキシド、例えばNaOEt、金属カルボアニオン、例えばn-ブチルリチウム、または金属炭酸塩、例えばK₂CO₃の存在下での、式（ⅠⅠ）の化合物との置換反応において反応することができる。好適な溶媒系には、二相混合物、ならびに場合により追加の熱の存在下での相間移動触媒の使用が含まれ得る。方法Ⅰはまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法Ⅰのいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式（ⅠⅤ）の化合物を得ることを含み得る。

10

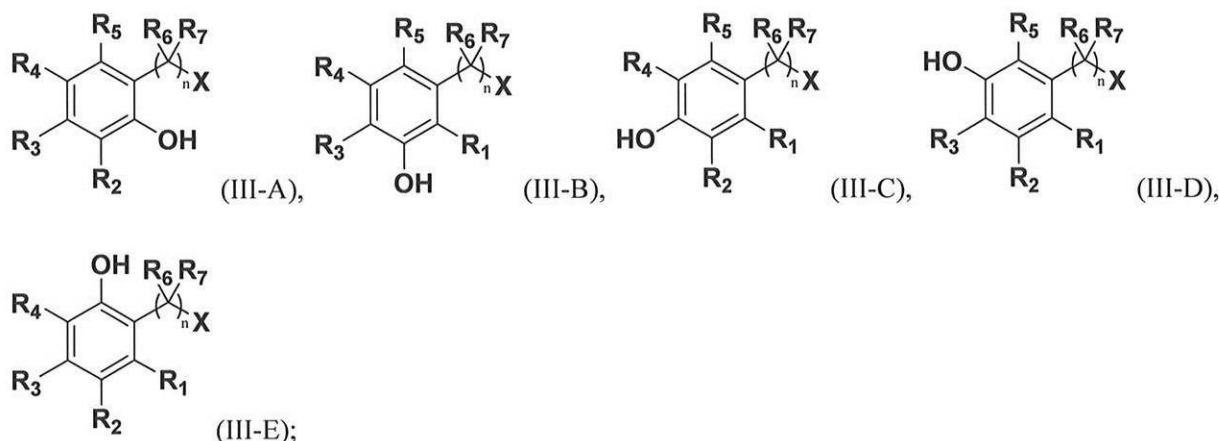
【0304】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、式（ⅠⅠⅠA）～（ⅠⅠⅠE）：

20

【0305】

【化64】



30

[式中、置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7およびXはそれぞれ、式（Ⅰ）についての前述の実施形態のいずれか1つを含む]

のいずれか1つにより記載され得る。

【0306】

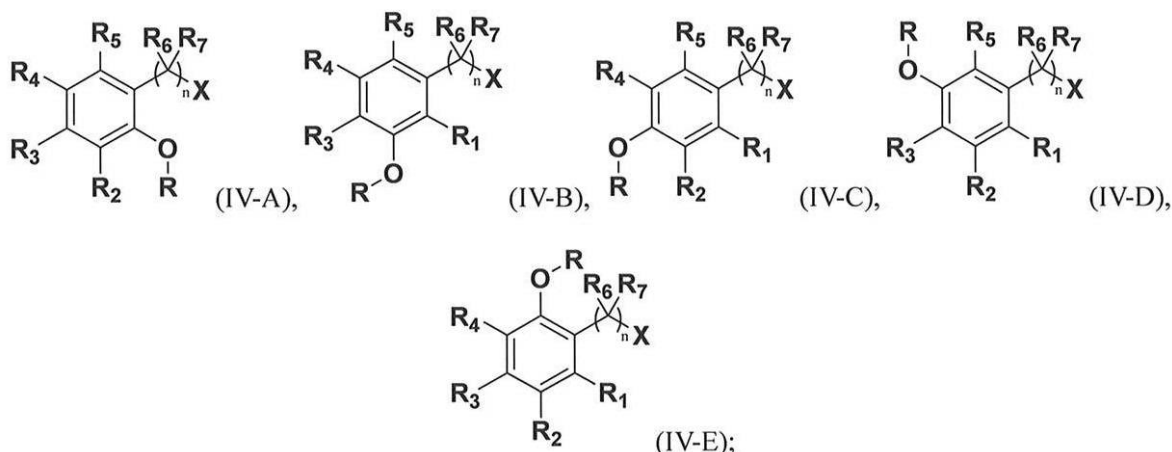
いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ）の化合物は、式（ⅠⅤ-A）～（ⅠⅤ-E）：

40

【0307】

50

【化 6 5】



10

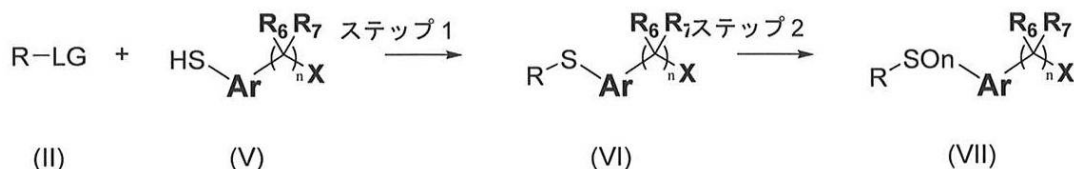
〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、R は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基である〕
のいずれか 1 つを含み得る。

【 0 3 0 8】

方法 I I :

【 0 3 0 9】

【化 6 6】



20

式 (I I) および (V) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (I I) の化合物中に存在する脱離基 (L G) は、例えば、メシレート、トシレート、または好適なハロゲン、例えば臭素もしくは塩素であり得る。R は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基である。A r は、R 1、R 2、R 3、R 4、および R 5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

30

【 0 3 1 0】

方法 I I を使用して、式 (V) のチオールは、適切な溶媒または溶媒系中、塩基、例えば金属水素化物、例えば N a H、金属水酸化物、例えば N a O H、金属炭酸塩、例えば K 2 C O 3、または有機塩基、例えば E t 3 N の存在下での、式 (I I) の化合物との置換反応において反応して、式 (V I) の化合物を形成することができる (ステップ 1)。好適な溶媒系には、二相混合物、ならびに場合により追加の熱の存在下での相間移動触媒の使用が含まれ得る。方法 I I はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 I I のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (V I I) の化合物を得ることを含み得る。

40

【 0 3 1 1】

化合物 (V I) の対応するスルホキシドおよびスルホンは、好適な酸化剤によるチオエーテルの酸化により調製することができる (ステップ 2)。酸化剤の例は、m-クロロ過安

50

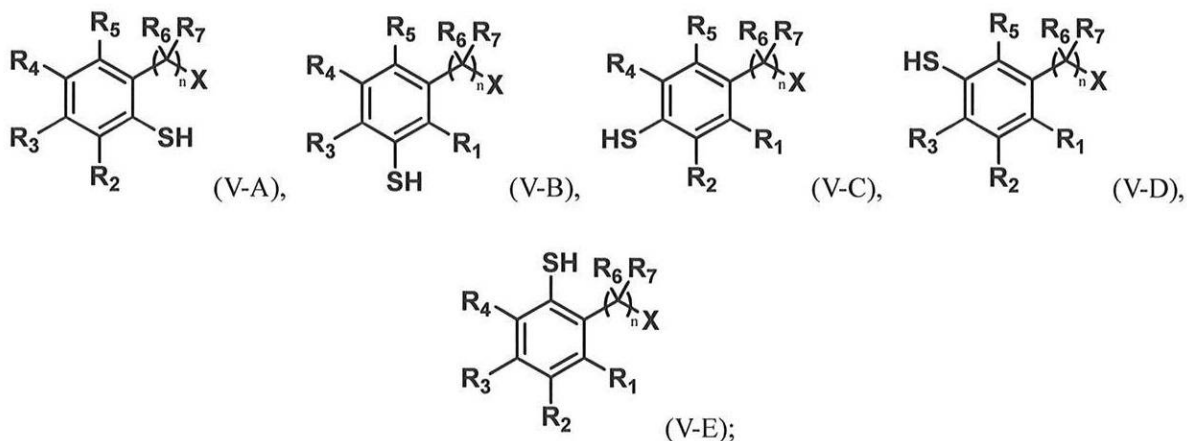
息香酸（MCPBA）、過酸化水素（H₂O₂）およびオキシソ（ペルオキシ硫酸カリウム）である。1当量以下の酸化剤を使用することにより、主生成物は典型的にはスルホキシドとなる（n = 1）。過剰の酸化剤を使用することにより、主生成物は典型的にはスルホンとなる（n = 2）。

【0312】

いくつかの実施形態において、式（V）の化合物は、式（V-A）～（V-E）：

【0313】

【化67】



〔式中、置換基 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ および X はそれぞれ、式（I）についての前述の実施形態のいずれか 1 つによる基を含む〕

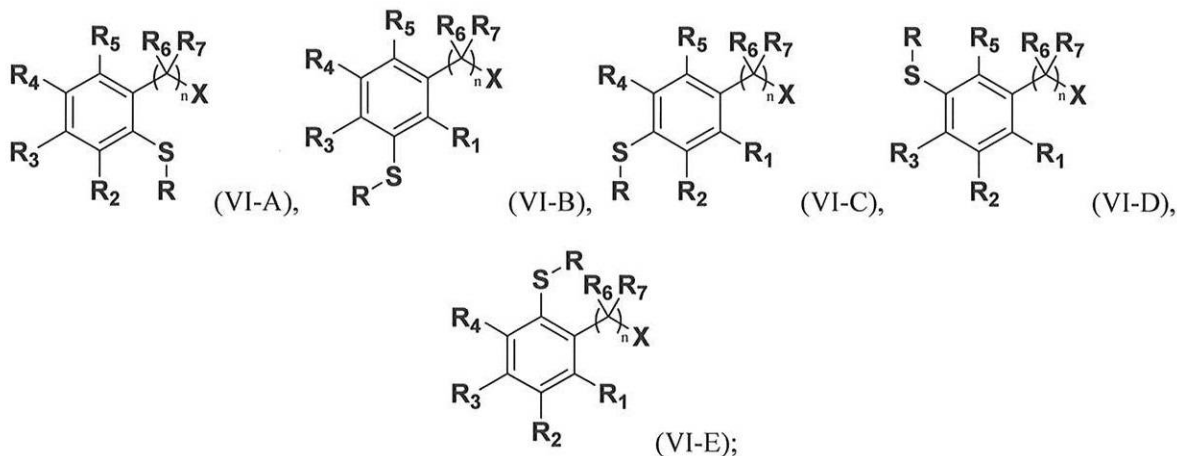
のいずれか 1 つにより記載され得る。

【0314】

いくつかの実施形態において、式（VI）の化合物は、式（VI-A）～（VI-E）：

【0315】

【化68】



〔式中、置換基 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ および X はそれぞれ、式（I）についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、R は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基である〕

のいずれか 1 つを含み得る。

【0316】

いくつかの実施形態において、式（VII）の化合物は、式（VII-A）～（VII-E）：

【0317】

10

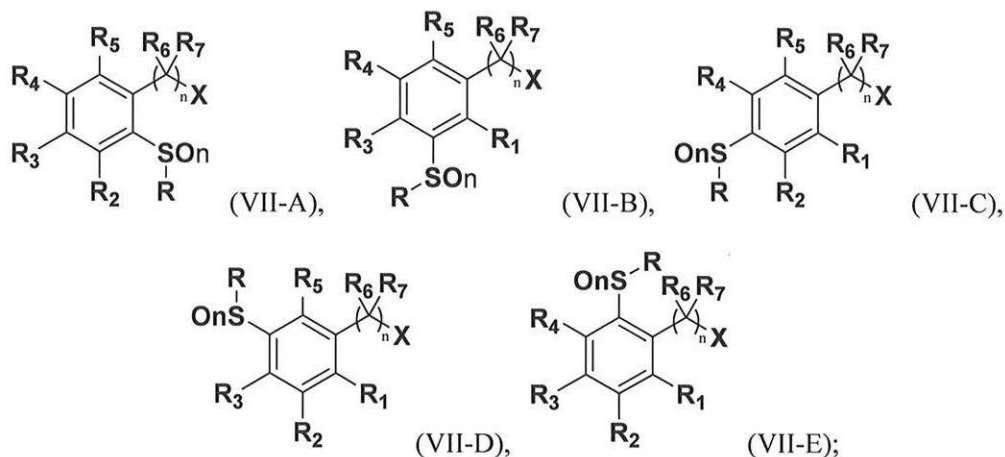
20

30

40

50

【化 6 9】



10

〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、R は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基であり、n は、1 または 2 である〕

のいずれか 1 つにより記載され得る。

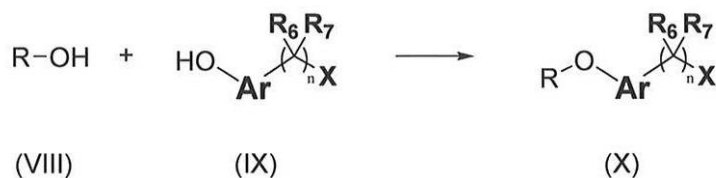
20

【0318】

方法 I I I :

【0319】

【化 7 0】



式 (V I I I) および (I X) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。R は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基、およびアリールのような芳香族基から選択される、場合により置換されている基である。Ar は、R 1、R 2、R 3、R 4、および R 5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

30

【0320】

方法 I I I を使用して、式 (I X) のアルコールは、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的な光延条件下で、式 (V I I I) の化合物と反応することができる。方法 I I I はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 I I I のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (X) の化合物を得ることを含み得る。

40

【0321】

いくつかの実施形態において、式 (I X) の化合物は、上記の通りの式 (I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I I I - D)、または (I I I - E) の化合物により記載され得る。

【0322】

いくつかの実施形態において、式 (X) の化合物は、上記の通りの式 (I V)、(I V - A)、(I V - B)、(I V - C)、(I V - D)、または (I V - E) の化合物により

50

【 0 3 2 3 】

【 0 3 2 4 】

【化 7 1】



20

【 0 3 2 5 】

30

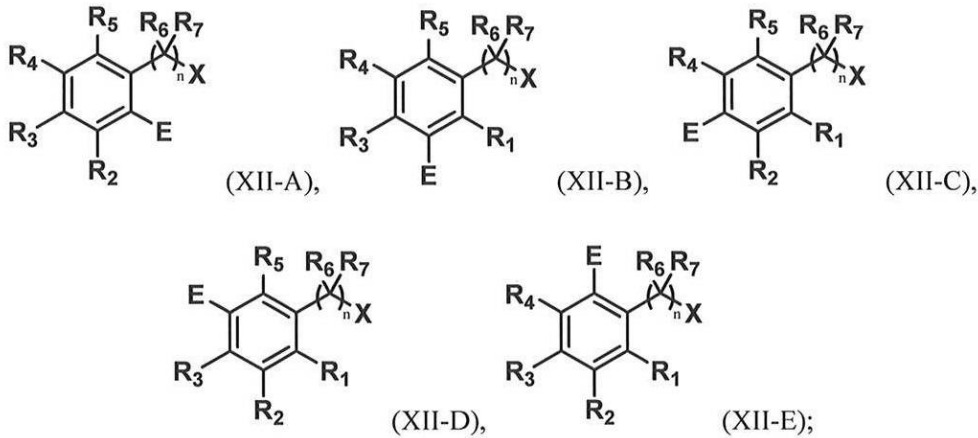
【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態において、式 (XII) の化合物は、式 (XII-A) ~ (XII-E) :

【 0 3 2 7 】

40

【化 7 2】



10

〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つによる基を含む〕
 のいずれか 1 つにより記載され得る。

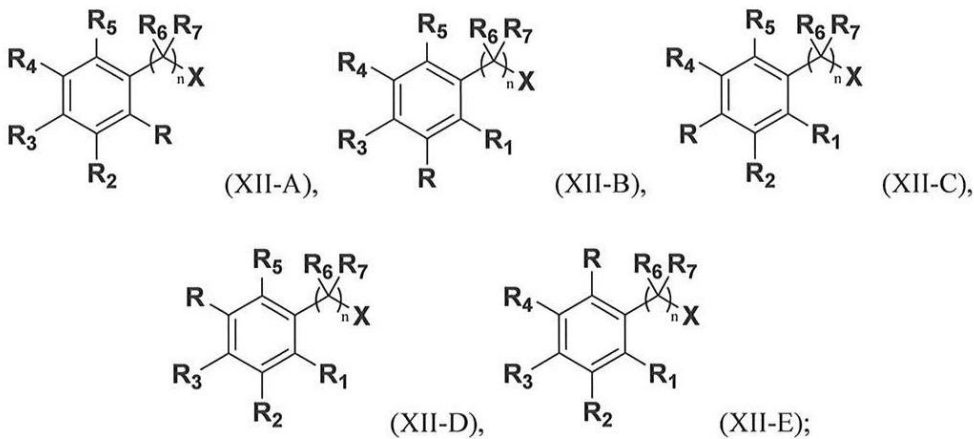
【0328】

いくつかの実施形態において、式 (X I I I) の化合物は、式 (X I I I - A) ~ (X I I I - E) :

20

【0329】

【化 7 3】



30

〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、R は、アルキル、アルケニル、アルキニル基、および芳香族基から選択される、場合により置換されている基である〕

40

のいずれか 1 つにより記載され得る。

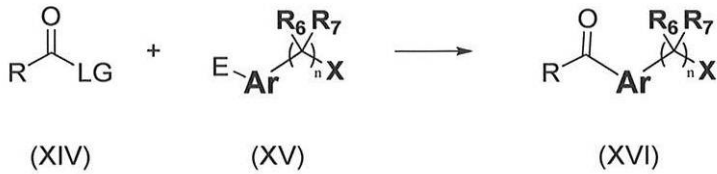
【0330】

方法 V :

【0331】

50

【化 7 4】



式 (XIV) および (XV) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (XIV) の化合物中に存在する LG 基は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、またはチオアルキル基 (SR') であり得る。式 (XV) の化合物中に存在する基 (E) は、Sn (アルキル) 3 基、または BR2 基 (すなわち、ボロン酸または環式もしくは非環式ボロン酸エステル基) であり得る。R は、アリル、アルケニル、またはアリール基である。Ar は、R1、R2、R3、R4、および R5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基の場合により含む。

10

【0332】

方法 V は、フラグメント (XIV) および (XV) が、金属触媒、例えばパラジウムまたは銅に基づく錯体を用いて一緒に連結される、クロスカップリング反応を表す。これらのクロスカップリング反応は、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的なスティルまたはリーベスカインド・スローグルカップリング条件下で行ってもよい。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な脱離基 (LG および E)、触媒および反応条件を選択することができるであろう。方法 V はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 V のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (XVI) の化合物を得ることを含み得る。

20

【0333】

式 (XVI) の化合物はまた、式 (XV) の化合物が、古典的または非古典的なスティル-カルボニル化クロスカップリング条件下、CO の存在下で、式 R-LG の化合物 [式中、LG 基は、例えば、トリフレート、またはハロゲン、例えば臭素、塩素もしくはヨウ素であり得る] と反応する際にも形成され得る。

30

【0334】

いくつかの実施形態において、式 (XV) の化合物は、上記の通りの式 (XII)、(XII-A)、(XII-B)、(XII-C)、(XII-D)、または (XII-E) の化合物により記載され得る。

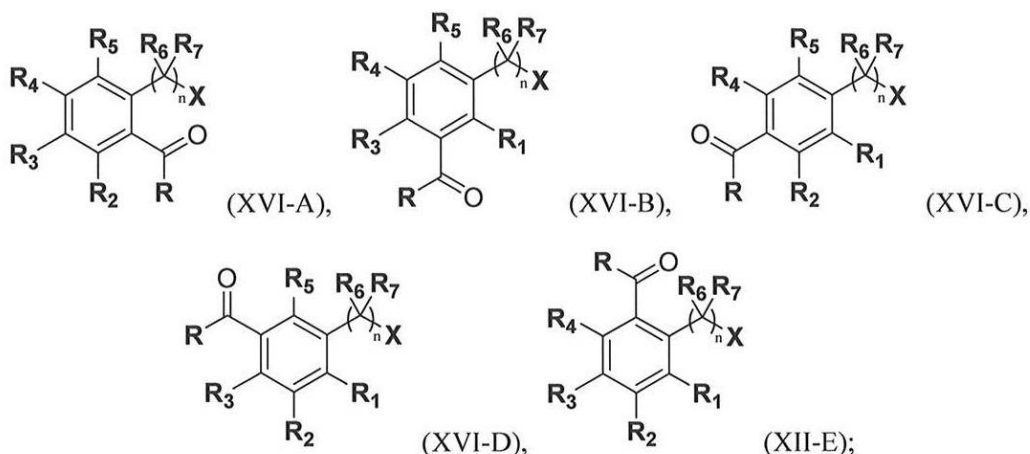
【0335】

いくつかの実施形態において、式 (XVI) の化合物は、式 (XVI-A) ~ (XVI-E) :

40

【0336】

【化 7 5】



10

〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、R は、アルキル、アルケニル、アルキニル基、および芳香族基から選択される、場合により置換されている基である〕

のいずれか 1 つにより記載され得る。

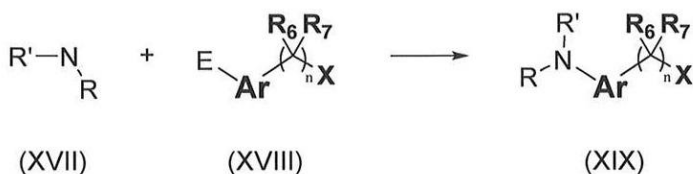
20

【0337】

方法 V I :

【0338】

【化 7 6】



式 (X V I I) および (X V I I I) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (X V I I) の化合物中に存在する R および R ' 基は、同一であっても異なってもよく、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、-C O R ' ' 基、または H 原子から選択される、場合により置換されている基であり得、但し、R および R ' の両方が同時に H 原子であることはない。R ' ' 基は、H 原子または -C O R 基の場合を除いて、R および R ' と同一であり得る。式 (X V I I I) の化合物中に存在する脱離基 (E) は、例えば、オートリフレート (O T f)、好適なハロゲン、例えば塩素、臭素もしくはヨウ化物、またはボロン酸であり得る。A r は、R 1、R 2、R 3、R 4、および R 5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

30

40

【0339】

方法 V I は、2 つのフラグメント (X V I I) および (X V I I I) が、金属触媒、例えばパラジウムまたは銅に基づく錯体を用いて一緒に連結される、クロスカップリング反応を表す。これらのクロスカップリング反応は、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的なバックワルド・ハートウィッグアミノ化またはチャン・ラムカップリング条件下で行ってもよい。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な脱離基 (L G)、触媒および反応条件を選択することができるであろう。方法 V I はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 V I のいくつかの実施形態は、触媒およ

50

び／または熱を使用して式 (XIX) の化合物を得ることを含み得る。

【0340】

いくつかの実施形態において、式 (XVII) の化合物は、上記の通りの式 (XV)、(XV-A)、(XV-B)、(XV-C)、(XV-D)、または (XV-E) の化合物により記載され得る。

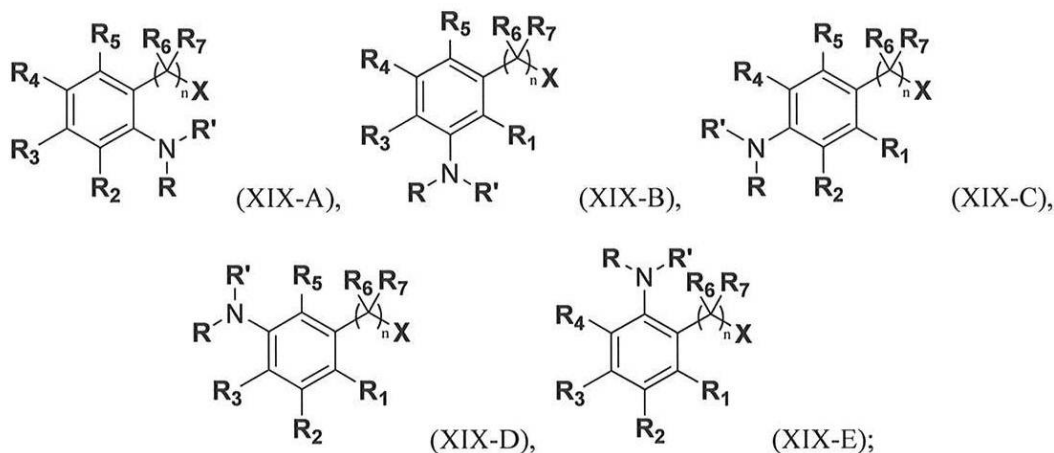
【0341】

いくつかの実施形態において、式 (XIX) の化合物は、式 (XIX-A) ~ (XIX-E) :

【0342】

【化77】

10



20

〔式中、置換基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、ここで、式 (XVII) の化合物中に存在する R および R' 基は、同一であっても異なってもよく、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、-COR' 基、または H 原子から選択される、場合により置換されている基であり得、但し、R および R' の両方が同時に H 原子であることはない。R' 基は、H 原子または -COR 基の場合を除いて、R および R' と同一であり得る〕

30

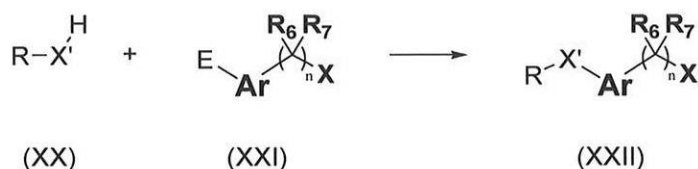
のいずれか 1 つにより記載され得る。

【0343】

方法VII:

【0344】

【化78】



40

式 (XX) および (XXI) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (XX) の化合物中に存在する R 基は、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアリール基から選択される、場合により置換されている基であり得る。X' は、O または S である。式 (XXI) の化合物中に存在する脱離基 (E) は、例えば、オトリフレート (OTf)、または好適なハロゲン、例えば塩素、臭素もしくはヨウ化物、またはボロン酸であり得る。Ar は、R1、R2、R3、R4、および R5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R1、R2、R3、R4、R

50

5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

【0345】

方法 V I I は、2 つのフラグメント (X X) および (X X I) が、金属触媒、例えばパラジウムまたは銅に基づく錯体を用いて一緒に連結される、クロスカップリング反応を表す。これらのクロスカップリング反応は、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的なバックワルド・ハートウィッグ反応、ウルマン縮合またはチャン・ラムカップリング型条件下で行ってもよい。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な脱離基 (E)、触媒および反応条件を選択することができるであろう。方法 V I I はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップも含み得、例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 V I I のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (X X I I) の化合物を得ることを含み得る。

10

【0346】

いくつかの実施形態において、式 (X X I) の化合物は、上記の通りの式 (X V)、(X V - A)、(X V - B)、(X V - C)、(X V - D)、または (X V - E) の化合物により記載され得る。

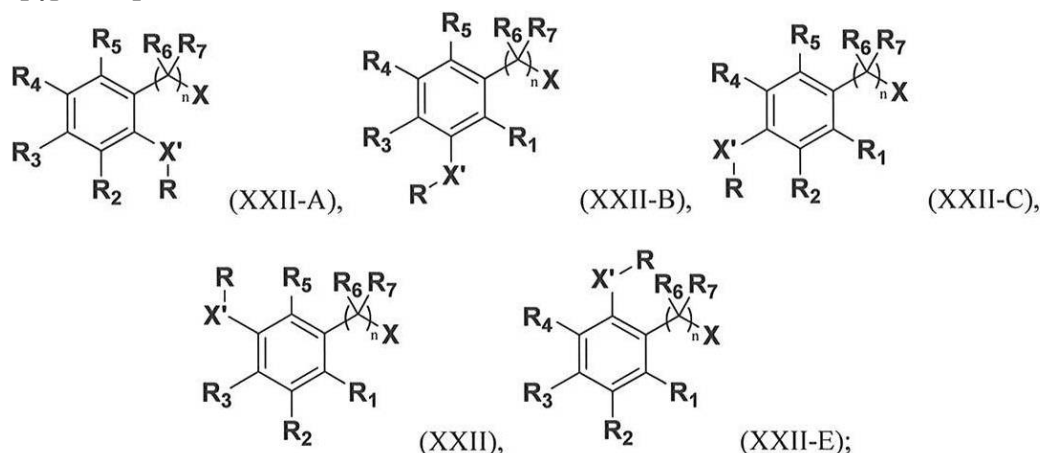
【0347】

いくつかの実施形態において、式 (X X I I) の化合物は、式 (X X I I - A) ~ (X X I I - E) :

【0348】

20

【化 7 9】



30

〔式中、置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7 および X はそれぞれ、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、n は、0、1、または 2 であり、R は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される、場合により置換されている基である〕

のいずれか 1 つにより記載され得る。

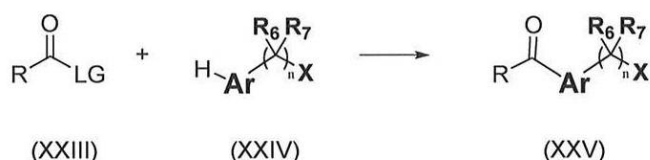
【0349】

40

方法 V I I I

【0350】

【化 8 0】



50

式 (X X I I I) および (X X I V) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (X X I I I) の化合物中に存在する L G 基は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、または R C O O - 基であり得る。R は、アリル、アルケニル、またはアリール基である。Ar は、R 1、R 2、R 3、R 4、および R 5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

【0351】

方法 V I I I は、フラグメント (X X I I I) および (X X I V) が、ルイス酸、例えばアルミニウム、鉄、亜鉛、ホウ素、またはチタンに基づく錯体を用いて一緒に連結される、求電子芳香族置換反応を表す。これらの反応は、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的なフリーデルクラフツアシル化カップリング条件下で行ってもよい。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な脱離基 (L G)、触媒および反応条件を選択することができるであろう。方法 V I I I はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 V I I I のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (X X V) の化合物を得ることを含み得る。

10

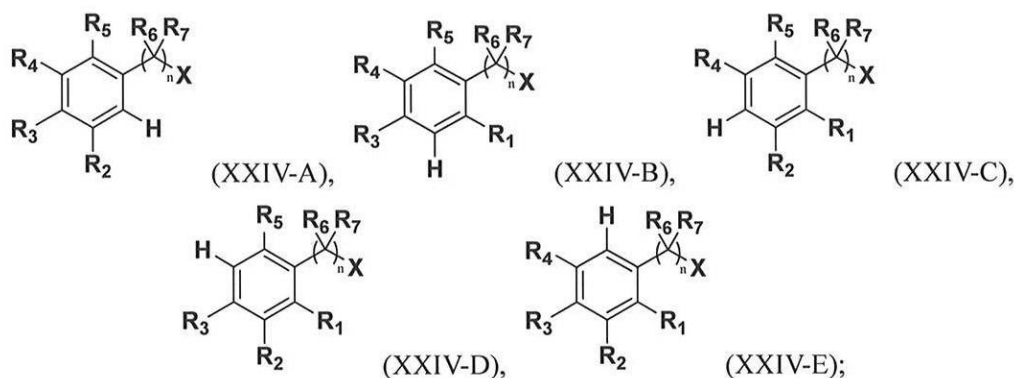
【0352】

いくつかの実施形態において、式 (X X I V) の化合物は、式 (X X I V - A) ~ (X X I V - E) :

20

【0353】

【化 8 1】



30

のいずれか 1 つにより記載され得る。

【0354】

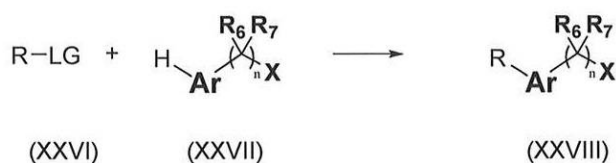
いくつかの実施形態において、式 (X X V) の化合物は、上記の通りの式 (X V I)、(X V I - A)、(X V I - B)、(X V I - C)、(X V I - D)、または (X V I - E) の化合物により記載され得る。

【0355】

方法 I X

【0356】

【化 8 2】



40

式 (X X V I) および (X X V I I) の化合物は、市販されているか、またはそれらは文

50

献において公知であるか、またはそれらは当技術分野において公知の標準的なプロセスにより調製される。式 (X X I I I) の化合物中に存在する L G 基は、例えば、ハロゲン、例えば塩素であり得る。R は、アリル、アルケニル、またはアリール基である。A r は、R 1、R 2、R 3、R 4、および R 5 から選択される 4 個の置換基を含むフェニル環である。置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、および X は、式 (I) についての前述の実施形態のいずれか 1 つを含み、これらはそれぞれ、保護基を場合により含む。

【0357】

方法 I X は、フラグメント (X X I I I) および (X X I V) が、ルイス酸、例えばアルミニウム、鉄、亜鉛、ホウ素、またはチタンに基づく錯体を用いて一緒に連結される、求電子芳香族置換反応を表す。これらの反応は、当業者によく知られている方法を使用して、古典的または非古典的なフリーデルクラフツアルキル化カップリング条件下で行ってもよい。当業者は、所望の結果に基づいて、好適な脱離基 (L G)、触媒および反応条件を選択することができるであろう。方法 I X はまた、保護基を添加および除去する任意選択のステップを含み得る。例えば、保護基の除去は、エステル基をカルボン酸に変換することを含み得る。方法 I X のいくつかの実施形態は、触媒および／または熱を使用して式 (X X V I I I) の化合物を得ることを含み得る。

10

【0358】

いくつかの実施形態において、式 (X X V I I) の化合物は、上記の通りの式 (X X I V)、(X X I V - A)、(X X I V - B)、(X X I V - C)、(X X I V - D)、または (X X I V - E) の化合物により記載され得る。

20

【0359】

いくつかの実施形態において、式 (X X V I I I) の化合物は、上記の通りの式 (X V I)、(X V I - A)、(X V I - B)、(X V I - C)、(X V I - D)、または (X V I - E) の化合物により記載され得る。

【0360】

以下の実施例セクションは、式 I の化合物の合成についての一般的なスキームおよび具体的であるが非限定的な実施例を提供する。

【実施例】

【0361】

合成実施例

本開示は、以下の非限定的な実施例によりさらに説明することができ、ここでは、適切な場合、熟練した化学者に公知の標準的な技術と、これらの実施例に記載の技術に類似の技術とが使用され得る。当業者は本明細書において提供される開示と一致する追加の実施形態を想定するであろうことが理解される。

30

【0362】

別段の記載がない限り、反応は、無水条件下、H P L C グレードの溶媒を用いて、典型的には 18 ~ 25 °C の範囲の室温で行った。蒸発は、真空中で回転蒸発により行った。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル上でのフラッシング手順により行った。核磁気共鳴 (NMR) シフト値を、B r u k e r A v a n c e D P X 200 もしくは 300、または A V I I 400 機器で記録し、ピーク多重度は、以下の通りに記載した：s、一重線；d、二重線；dd、二重の二重線；t、三重線；q、四重線；p、五重線；m、多重線；br、幅広。質量スペクトルは、正および負のイオン化モードを切り替える G l 9 5 6 A 質量分析計 (エレクトロスプレー、3000 V) を用いて記録した。報告される収率は、例示的なものであり、必ずしも到達可能な最大収率を表すものではない。

40

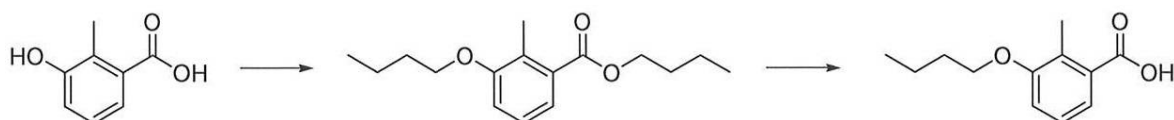
【0363】

例 1：3-ブトキシ-2-メチル安息香酸の調製：

【0364】

50

【化 8 3】



ステップ 1 :

DMF (30 ml) 中の 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (0.913 g、6 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (3.32 g、24.00 mmol) および 1-ヨードブタン (2.05 ml、18.01 mmol) を添加し、混合物を終夜撹拌した。水 (300 ml) を添加し、混合物をジエチルエーテル (200 ml) で抽出した。有機相をブライン (200 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、ブチル 3-ブトキシ-2-メチルベンゾエート (1.55 g、5.86 mmol、収率 98 %) を固体として得た。MS (エレクトロスプレー): 287.0 [M+Na]⁺.

10

【0365】

ステップ 2 :

THF (10 ml) 中のブチル 3-ブトキシ-2-メチルベンゾエート (1.6 g、6.0 mmol) の溶液に、H₂O (5 ml) 中の LiOH・H₂O (1.0 g、23.8 mmol) の溶液を添加し、混合物を 70 °C で終夜加熱した。TLC は、反応を示さなかった。EtOH (5 ml) を添加し、混合物を 70 °C で三晩加熱し、室温に冷却し、1 M HCl で pH 1~2 に酸性化した。混合物を EtOAc (100 ml) で抽出し、有機相をブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 5% HCOOH 含有 90/10) により、3-ブトキシ-2-メチル安息香酸 (0.81 g、3.85 mmol、収率 63.6 %) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.33-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 207.0 [M-H]⁻.

20

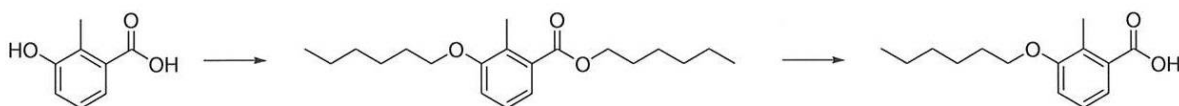
【0366】

例 2 : 3-(ヘキシルオキシ)-2-メチル安息香酸の調製 :

30

【0367】

【化 8 4】



ステップ 1 :

DMF (10 ml) 中の 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (0.913 g、6.00 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (2.49 g、18.02 mmol) を添加し、混合物を 5 分間撹拌した。1-ヨードヘキサン (3.6 ml、24.39 mmol) を添加し、混合物を終夜撹拌した。Et₂O (100 ml) を添加し、得られた混合物をブライン (2×25 ml) で洗浄した。相を分離し、有機層を真空中で濃縮して、ヘキシル 3-(ヘキシルオキシ)-2-メチルベンゾエート (1.92 g、5.99 mmol、収率 100 %) を得た。

40

【0368】

ステップ 2 :

THF (20 ml) 中のヘキシル 3-(ヘキシルオキシ)-2-メチルベンゾエート (1.92 g、5.99 mmol) の溶液に、水 (10 ml) 中の LiOH・H₂O (2.1 g、50.0 mmol) を添加し、混合物を室温で二晩、50 °C で一晩撹拌した。反応は

50

完了していなかった。混合物を真空中で濃縮し、ジオキサン（20.00 ml）および水（20.00 ml）に溶解し、3時間還流させた。混合物を冷却し、6 M HCl（15 ml）で酸性化し、Et₂O（2×50 ml）で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン：EtOAc＝0：100、10：90）により、3-（ヘキシルオキシ）-2-メチル安息香酸（0.33 g、1.41 mmol、収率23.6%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.00 - 0.86 (m, 3H). MS（エレクトロスプレー）: 235.1 [M-H]⁻.

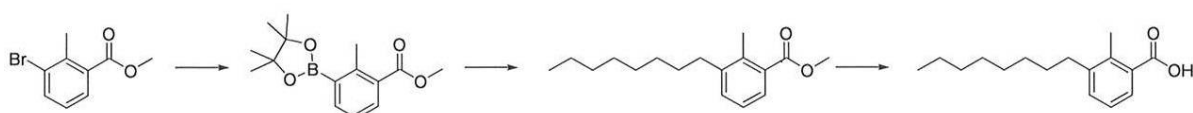
10

【0369】

例3：2-メチル-3-オクチル安息香酸の調製：

【0370】

【化85】



ステップ1：

DMSO（250 ml）中のメチル3-ブロモ-2-メチルベンゾエート（4.8 g、21 mmol）の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（5.3 g、21 mmol）、AcOK（6.17 g、62.9 mmol）およびPd（dppf）Cl₂（[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II））（0.613 g、0.838 mmol）をN₂雰囲気下、室温で添加した。混合物を120℃で終夜加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAc（300 ml）で希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、水（2×200 ml）で洗浄した。水相をEtOAc（150 ml）で抽出した。合わせた有機相をブライン（150 ml）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc 98／2～95／5）により、メチル2-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート（2.3 g、8.3 mmol、収率40%）を油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

20

30

【0371】

ステップ2：

DMF（25 ml）中のメチル2-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート（0.537 g、1.943 mmol）の溶液に、LiOtBu（0.311 g、3.89 mmol）、CuI（0.056 g、0.292 mmol）および1-ヨードオクタン（0.526 ml、2.92 mmol）をN₂雰囲気下で添加した。混合物を60℃で終夜攪拌し、室温に冷却した。混合物をEt₂O（150 ml）で希釈し、シリカのパッドに通して濾過し、これをEtOAc（150 ml）で洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシングして（ヘプタン／EtOAc 99／1、98／2）、メチル2-メチル-3-オクチルベンゾエート（320 mg、1.22 mmol、収率62.8%）を油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.14 (m, 10H), 0.80 (t, 3H).

40

【0372】

ステップ3：

N₂雰囲気下、エタノール（10 ml）中のメチル2-メチル-3-オクチルベンゾエー

50

ト (300 mg、1.143 mmol) の溶液に、水 (5 ml) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (384 mg、9.15 mmol) の溶液を添加し、混合物を 70℃ で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、1 M HCl (水溶液) で pH 1~2 に酸性化し、 EtOAc (2 × 50 ml) で抽出し、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc / HCOOH 90/10/0.1~88/12/0.1) により、2-メチル-3-オクチル安息香酸 (200 mg、0.767 mmol、収率 67.1%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 10H), 0.91 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 247.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

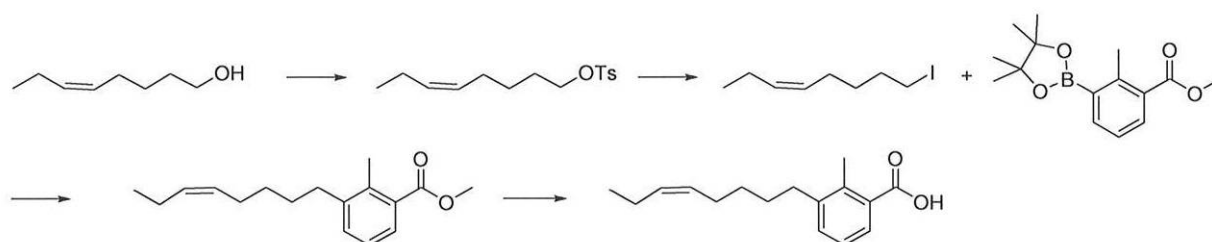
10

【0373】

例 4: (Z)-2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イル)安息香酸の調製:

【0374】

【化86】



20

ステップ 1:

N_2 雰囲気下、0℃ の CH_2Cl_2 (50 ml) 中の (Z)-オクタ-5-エン-1-オール (5.88 ml、39.0 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (14.87 g、78 mmol)、続いて TEA (7.89 g、78 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌し、氷水 (100 ml) 上に注ぎ、 CH_2Cl_2 (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。残留物に、ピリジン (13 ml) および水 (10 ml) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。ヘプタン (200 ml) を添加し、有機層を水 (100 ml)、1 M HCl (水溶液、100 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc 90/10) により、(Z)-オクタ-5-エン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (8.6 g、30.5 mmol、収率 78%) を油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24 - 5.08 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02 - 1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.15 (m, 2H), 0.98 - 0.75 (m, 3H). MS (エレクトロスプレー): 305.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

30

【0375】

ステップ 2:

アセトン (25 ml) 中の (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (2.0 g、7.1 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (1.7 g、11.3 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 2 晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。 Et_2O (100 ml) を添加し、得られた有機相を水 (2 × 100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、(Z)-8-ヨードオクタ-3-エン (1.1 g、4.6 mmol、収率 65.2%) を油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50-5.26 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

40

【0376】

50

ステップ 3 :

DMF (40 ml) 中のメチル 2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (0.8 g、2.9 mmol) の溶液に、リチウム t-ブトキシド (0.464 g、5.79 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.083 g、0.435 mmol) および (Z)-8-ヨードオクタ-3-エン (1.035 g、4.35 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を 60℃ で終夜攪拌し、室温に冷却した。混合物を Et₂O (150 ml) で希釈し、シリカのパッドに通して濾過し、これを EtOAc (150 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 99/1、98/2) により精製して、(Z)-メチル 2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イル)ベンゾエート (0.3 g、1.2 mmol、収率 40%) を油状物として得た。MS (エレクトロスプレー): 283.1 [M+Na]⁺.

10

【0377】

ステップ 4 :

N₂ 雰囲気下、EtOH (10 ml) 中の (Z)-メチル 2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イル)ベンゾエート (284 mg、1.09 mmol) の溶液に、水 (5 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (366 mg、8.73 mmol) の溶液を添加し、混合物を 50℃ で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、1 M HCl (水溶液) で pH 1~2 に酸性化し、EtOAc (2×50 ml) で抽出し、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc/HCOOH 80/10/0.1)、続いて分取 HPLC により、(Z)-2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イル)安息香酸 (125 mg、0.498 mmol、収率 45.6%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.39-5.16 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 245.1 [M-H]⁻.

20

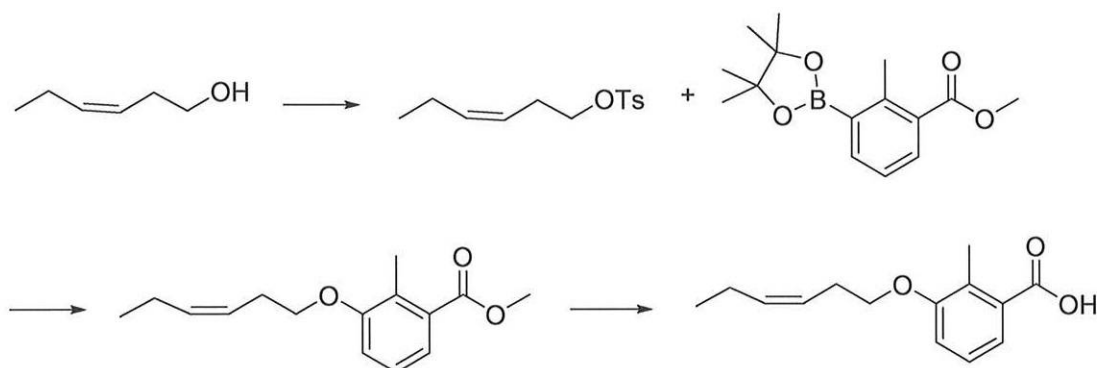
【0378】

例 5 : (Z)-3-(ヘキサ-3-エン-1-イルオキシ)-2-メチル安息香酸の調製 :

30

【0379】

【化 87】



40

ステップ 1 :

N₂ 雰囲気下、0℃ の CH₂Cl₂ (50 ml) 中の (Z)-ヘキサ-3-エン-1-オール (5.0 g、50 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (19.0 g、100 mmol)、続いて TEA (10.1 g、100 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 ml) 上に注ぎ、CH₂Cl₂ (2×100 ml) で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。残留物に、ピリジン (13 ml) および水 (10 ml) を添加し、混合物を室温で 30 分間

50

撈拌した。ヘプタン (200 ml) を添加し、有機層を水 (100 ml)、1 M HCl (水溶液、100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 90/10) により、(Z)-ヘキサ-3-エニル4-メチルベンゼンスルホネート (10.8 g、42.5 mmol、収率85%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 277.0 [M+Na]⁺.

【0380】

ステップ2:

DMF (35 ml) 中のメチル2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (0.77 g、2.79 mmol) の溶液に、LiOtBu (0.298 g、3.72 mmol)、CuI (0.035 g、0.186 mmol) および (Z)-ヘキサ-3-エニル4-メチルベンゼンスルホネート (0.473 g、1.859 mmol) をN₂雰囲気下で添加した。反応混合物を60℃で終夜撈拌し、室温に冷却した。反応混合物をEt₂O (100 ml) で希釈し、シリカのパッドに通して濾過し、これをEtOAc (100 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 100/1) により精製して、(Z)-メチル3-(ヘキサ-3-エン-1-イルオキシ)-2-メチルベンゾエート (0.35 g、1.409 mmol、収率76%) を油状物 (¹H NMRによれば不純) として得た。

【0381】

ステップ3:

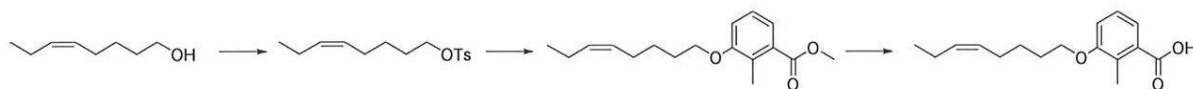
N₂雰囲気下、エタノール (20 ml) 中の (Z)-メチル3-(ヘキサ-3-エン-1-イルオキシ)-2-メチルベンゾエート (0.35 g、1.41 mmol) (不純) の溶液に、水 (10 ml) 中のLiOH・H₂O (0.472 g、11.28 mmol) の溶液を添加し、混合物を40℃で終夜撈拌した。混合物を室温に冷却し、2 M HCl (水溶液、3 ml) でpH約1~2に酸性化し、Et₂O (2×50 ml) で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 5% HCOOH含有 95/5~90/10) により、100 mgの不純な生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、(Z)-3-(ヘキサ-3-エン-1-イルオキシ)-2-メチル安息香酸 (0.10 g、0.42 mmol、収率30%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.65 - 5.44 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.03 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 233.0 [M-H]⁻.

【0382】

例6: (Z)-2-メチル-3-(オクタ-5-エン-1-イルオキシ)安息香酸の調製:

【0383】

【化88】



ステップ1:

N₂雰囲気下、0℃のCH₂Cl₂ (50 ml) 中の (Z)-オクタ-5-エン-1-オール (5.88 ml、39.0 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼン-1-ルスルホニルクロリド (14.87 g、78.0 mmol)、続いてTEA (7.89 g、78.0 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で3時間撈拌し、氷水 (100 ml) 上に注ぎ、CH₂Cl₂ (2×100 ml) で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。残

留物に、ピリジン（13 ml）および水（10 ml）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。ヘプタン（200 ml）を添加し、有機層を水（100 ml）、1 M HCl（水溶液、100 ml）、ブライン（100 ml）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc 90／10）により、（Z）-オクタ-5-エン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート（8.6 g、30.5 mmol、収率78%）を油状物として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24 - 5.08 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02 - 1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.15 (m, 2H), 0.98 - 0.75 (m, 3H). MS (エレクトロスプレー): 305.0 [M+Na]⁺.

10

【0384】

ステップ2:

DMF（30 ml）中のメチル2-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート（0.75 g、2.72 mmol）の溶液に、LiOtBu（0.290 g、3.62 mmol）、CuI（0.069 g、0.362 mmol）および（Z）-オクタ-5-エン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート（0.511 g、1.811 mmol）をN₂雰囲気下で添加した。反応混合物を60℃で終夜攪拌し、室温に冷却した。混合物をEt₂O（100 ml）で希釈し、シリカのパッドに通して濾過し、これをEtOAc（100 ml）で洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc 100／1）により精製して、（Z）-メチル2-メチル-3-（オクタ-5-エン-1-イルオキシ）ベンゾエート（0.22 g、0.78 mmol、収率44%）を油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.36 (d, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.48 - 5.24 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 - 1.95 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 3H).

20

【0385】

ステップ3:

N₂雰囲気下、EtOH（25 ml）中の（Z）-メチル2-メチル-3-（オクタ-5-エン-1-イルオキシ）ベンゾエート（220 mg、0.796 mmol）の溶液に、水（10 ml）中のLiOH・H₂O（267 mg、6.37 mmol）の溶液を添加し、混合物を40℃で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、3 M HCl（水溶液、1 ml）でpH 1～2に酸性化し、Et₂O（2×20 ml）で抽出し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc 5% HCOOH含有 95／5～90／10）により、150 mgの生成物を得た。分取HPLCにより精製して、（Z）-2-メチル-3-（オクタ-5-エン-1-イルオキシ）安息香酸（60 mg、0.228 mmol、収率28.6%）を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.51 - 5.29 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 261.1 [M-H]⁻.

30

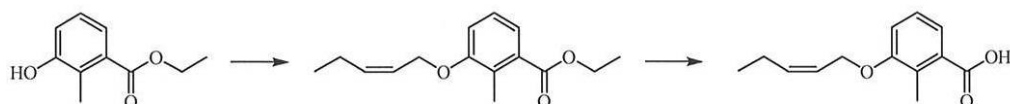
40

【0386】

例7:（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）安息香酸（「化合物B」）の調製:

【0387】

【化89】



50

ステップ 1 :

N₂ 雰囲気下、0℃の乾燥 THF (600 ml) 中のトリフェニルホスフィン (26.4 g、101 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (20.5 ml、105 mmol) を滴下添加した。得られた懸濁液を 30 分間攪拌した後、THF (200 ml) 中の (Z)-ペンター-2-エン-1-オール (7.89 g、92.0 mmol) およびエチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (16.5 g、92 mmol) の溶液を滴下添加した。冷却を除去し、反応混合物を周囲温度で終夜攪拌し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 97/3) により、エチル (Z)-2-メチル-3-(ペンター-2-エン-1-イルオキシ) ベンゾエート (16.5 g、66.4 mmol、収率 72.6%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

10

【0388】

ステップ 2 :

N₂ 雰囲気下、EtOH (200 ml) 中のエチル (Z)-2-メチル-3-(ペンター-2-エン-1-イルオキシ) ベンゾエート (16.4 g、66.0 mmol) の溶液に、水 (100 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (22.2 g、528 mmol) の溶液を添加し、混合物を 50℃で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、3M HCl (水溶液) で pH 約 1~2 に酸性化し、EtOAc (2×300 ml) で抽出し、ブライン (300 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、14.5 g の粗生成物を得た。粗生成物をヘプタン/EtOAc (およそ 90/10) から再結晶して、(Z)-2-メチル-3-(ペンター-2-エン-1-イルオキシ) 安息香酸 (12.6 g、55.9 mmol、収率 85%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 219.1 [M-H]⁻.

20

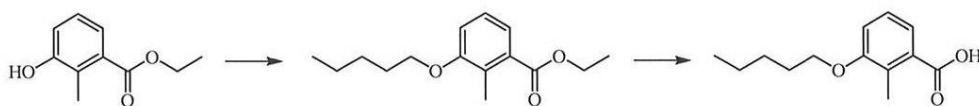
【0389】

例 8 : 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) 安息香酸 (「化合物 A」) の調製 :

【0390】

30

【化 90】



ステップ 1 :

N₂ 雰囲気下、0℃の THF (200 ml) 中のトリフェニルホスフィン (13.0 g、49.5 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (10.2 ml、51.8 mmol) を滴下添加した。懸濁液を 30 分間攪拌した後、THF (50 ml) 中の 1-ペンタノール (4.9 ml、45 mmol) およびエチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (8.1 g、45 mmol) の溶液を滴下添加した。冷却を除去し、反応混合物を周囲温度で終夜攪拌し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 98/2) により、エチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (8.9 g、35.6 mmol、収率 79%) を油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.28 (m, 7H), 0.92 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 273.2 [M+Na]⁺.

40

【0391】

ステップ 2 :

50

N₂ 雰囲気下、EtOH (100 ml) 中のエチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (8.9 g、35.6 mmol) の溶液に、水 (50 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (11.9 g、284 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を 3 M HCl (水溶液) で pH 約 1~2 に酸性化し、EtOAc (2×300 ml) で抽出し、水 (300 ml) およびブライン (300 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、2-メチル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸 (7.7 g、34.0 mmol、収率 96%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 4H), 0.93 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 221.1 [M-H]⁻.

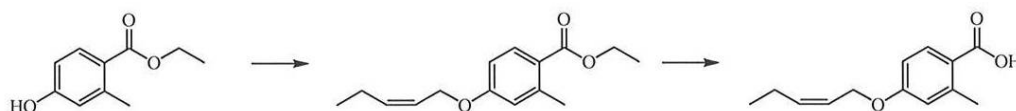
10

【0392】

例 9: (Z)-2-メチル-4-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)安息香酸の調製:

【0393】

【化91】



20

ステップ 1:

N₂ 雰囲気下、0℃のTHF (200 ml) 中のトリフェニルホスフィン (13.4 g、51.1 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (10.4 ml、53.4 mmol) を滴下添加した。得られた懸濁液を 30 分間撹拌した後、THF (50 ml) 中の cis-2-ペンテン-1-オール (4 g、46 mmol) およびエチル 4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (8.37 g、46.4 mmol) の溶液を滴下添加した。冷却を除去し、黄色反応混合物を周囲温度で終夜撹拌し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc 98/2~95/5) により、エチル (Z)-2-メチル-4-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (9.5 g、38.3 mmol、収率 82%) を油状物として得た。

30

【0394】

ステップ 2:

N₂ 雰囲気下、エタノール (100 ml) 中のエチル (Z)-2-メチル-4-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (9.5 g、38.3 mmol) の溶液に、水 (50 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (12.8 g、306 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を 3 M HCl (水溶液) で pH 約 1~2 に酸性化し、EtOAc (2×150 ml) で抽出し、水 (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc/HCOOH 90/10/0.5~85/15/0.5) により、(Z)-2-メチル-4-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)安息香酸 (4.9 g、22 mmol、収率 57%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 7.99 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.79 - 5.49 (m, 2H), 4.61 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.15 (p, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 219.1 [M-H]⁻.

40

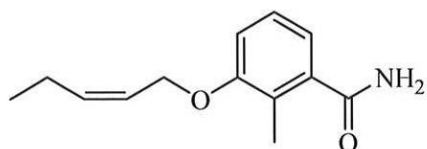
【0395】

例 10: (Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンズアミド (「化合物 C」) の調製:

【0396】

50

【化 9 2】



DCM (50 ml) 中の (Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸 (2.0 g、9.1 mmol) の溶液に、HBTU (4.13 g、10.90 mmol)、続いて TEA (1.58 ml、11.35 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌し、アンモニア (水中 28%) (3.14 ml、45.4 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、1 M HCl (100 ml) および tert - ブチルメチルエーテル (200 ml) を添加した。相を分離し、有機相を飽和 NaHCO₃ (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc / HCOOH - 65 / 35 / 0.5) により、(Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド (1.4 g、6.3 mmol、収率 69.3%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.68 - 5.54 (m, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 220.1 [M+H]⁺.

10

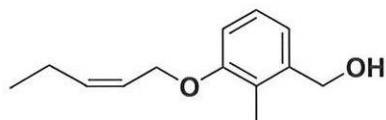
20

【0397】

例 11: (Z) - (2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) メタノールの調製:

【0398】

【化 9 3】



30

乾燥 THF (25 ml) 中の水素化アルミニウムリチウム (0.564 ml、13.66 mmol) の懸濁液を、N₂ 雰囲気下で 0 °C に冷却した後、エチル (Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) ベンゾエート (3.08 g、12.40 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。水 40 ml を滴下添加し、次いで 1 M HCl (80 ml) を添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を 5 分間攪拌した。反応混合物を tert - ブチルメチルエーテル (2 × 200 ml) で抽出し、有機相を 1 M HCl (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン ~ ヘプタン: EtOAc (90:10) で溶出するシリカゲル (80 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、(Z) - (2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) メタノール (2.39 g、11.48 mmol、収率 92%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.76 - 5.49 (m, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 - 1.92 (m, 2H), 1.50 (t, 1H), 1.01 (dd, 3H). MS (エレクトロスプレー): 229.1 [M+Na]⁺.

40

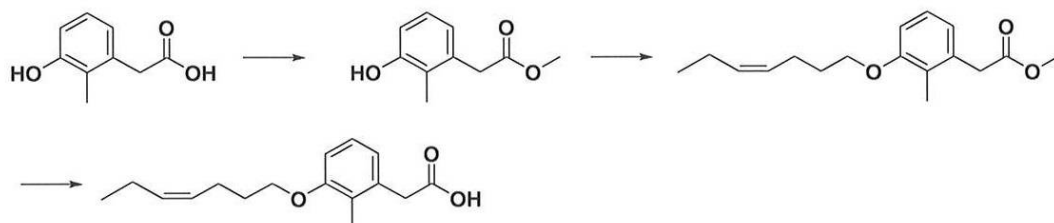
【0399】

例 12: (Z) - 2 - (3 - (ヘプタ - 4 - エン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチルフェニル) 酢酸の調製:

【0400】

50

【化 9 4】



ステップ 1 :

メタノール (100 ml) 中の 2-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)酢酸 (2.7 g、16.7 mmol) の混合物に、硫酸 (1 ml、16.7 mmol) を添加した。反応混合物を 60 時間攪拌還流した。メタノールを減圧下で部分的に蒸発させた。EtOAc (1000 ml) を残留物に添加した。混合物を NaHCO₃ (300 ml) およびブライン (300 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン〜ヘプタン: EtOAc (80:20) で溶出するシリカゲル (500 g) 上での乾燥フラッシュクロマトグラフィーにより、メチル 2-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセテート (13.15 g、73.0 mmol、収率 43.8%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

10

【0401】

20

ステップ 2 :

N₂ 雰囲気下、0 °C の乾燥 THF (125 ml) 中のトリフェニルホスフィン (6.41 g、24.44 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (5 ml、25.4 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 0 °C で 35 分間攪拌した後、乾燥 THF (45 ml) 中のメチル 2-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセテート (4 g、22.2 mmol) および cis-4-ヘプテン-1-オール (3 ml、22.3 mmol) の溶液を滴下添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で 17.5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。ヘプタン〜ヘプタン: EtOAc (98:2) で溶出するシリカゲル (200 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、メチル (Z)-2-(3-(ヘプタ-4-エン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル)アセテート (4.18 g、15.12 mmol、収率 68.1%) を油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.76 (dd, 2H), 5.52 - 5.19 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (dd, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 299.2 [M+Na]⁺.

30

【0402】

ステップ 3 :

エタノール (55 ml) 中のメチル (Z)-2-(3-(ヘプタ-4-エン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル)アセテート (4.15 g、15.02 mmol) の溶液に、水 (55 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (5.04 g、120 mmol) の溶液を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングし、室温で 20 時間攪拌した。6 M HCl を pH 1 になるまで添加した。混合物を EtOAc (200 ml × 2) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン〜ヘプタン: EtOAc (80:20) で溶出するシリカゲル (80 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、(Z)-2-(3-(ヘプタ-4-エン-1-イルオキシ)-2-メチルフェニル)酢酸 (3.69 g、13.22 mmol、収率 88%) を油状物として得、これは静置すると固化した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.77 (t, 2H), 5.37 (dt, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

40

【0403】

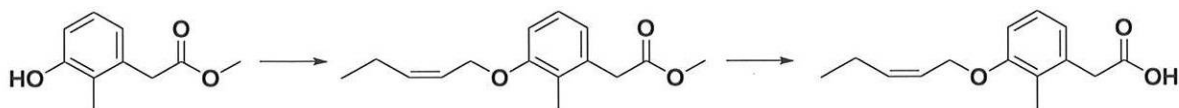
例 13 : (Z)-2-(2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)

50

ル) 酢酸の調製:

【0404】

【化95】



ステップ1:

N₂ 雰囲気下、0℃の乾燥THF (125 ml) 中のトリフェニルホスフィン (6.40 g、24.42 mmol) の溶液に、(E)-ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (5 ml、25.4 mmol) を滴下添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、乾燥THF (45 ml) 中のメチル2-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセテート (4 g、22.2 mmol) および(Z)-ペンタ-2-エン-1-オール (2.24 ml、22.20 mmol) の溶液を滴下添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で67.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン~ヘプタン: EtOAc (98:2) で溶出するシリカゲル (80 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、メチル(Z)-2-(2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)アセテート (3.67 g、14.78 mmol、収率66.6%) を油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.79 (t, 2H), 5.72 - 5.41 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 5H), 1.00 (t, 3H). MS (エレクトロスプレー): 271.2 [M+Na]⁺.

10

20

【0405】

ステップ2:

エタノール (55 ml) 中のメチル(Z)-2-(2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)アセテート (3.67 g、14.78 mmol) の溶液に、水 (55 ml) 中の水酸化リチウム-水和物 (4.96 g、118 mmol) の溶液を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシングし、室温で20時間攪拌した。6M HCl をpH1になるまで添加した。混合物をMTBE (200 ml × 2) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン~ヘプタン: EtOAc (80:20) で溶出するシリカゲル (80 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、(Z)-2-(2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)酢酸 (2.96 g、12.33 mmol、収率83%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (t, 1H), 6.80 (dd, 2H), 5.77 - 5.45 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 5H), 1.01 (t, 3H).

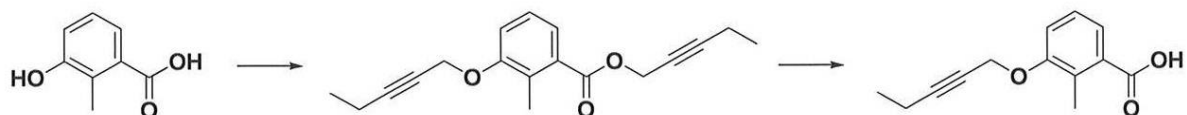
30

【0406】

例14: 2-メチル-3-(ペンタ-2-イン-1-イルオキシ)安息香酸の調製:

【0407】

【化96】



40

ステップ1:

5 mL のジメチルホルムアミド中の3-ヒドロキシ-オ-トルイル酸 (0.20 g、1.32 mmol)、1-ブロモ-2-ペンチン (0.49 g、3.3 mmol) および炭酸カリウム (0.64 g、4.6 mmol) を含む混合物を、窒素下、室温で終夜攪拌した

50

。分液漏斗に移した後、水を添加し（50 mL）、混合物を50 mLのジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機相を25 mLの水、続いて25 mLの飽和NaCl（水溶液）で2回洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、粗生成物を、*n*-ヘプタン中4%酢酸エチルで溶出するシリカカラム上で精製した。純粋な画分から溶媒を蒸発させた後、0.33 gのペンター2-イン-1-イル2-メチル-3-（ペンター2-イン-1-イルオキシ）ベンゾエートを油状物（収率88%）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.46 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.86 (t, 2H), 4.67 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 4H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H). ¹³C NMR（100 MHz, クロロホルム-*d*） δ 167.50, 156.59, 131.49, 129.63, 126.07, 123.07, 116.01, 89.80, 89.13, 74.44, 73.64, 57.46, 53.36, 13.80, 13.79, 13.13, 12.70, 12.69. MS (ESI, 陽モード) m/z 307.1 [M+Na]⁺.

10

【0408】

ステップ2:

40 mLの1:1 テトラヒドロフラン／水中のペンター2-イン-1-イル2-メチル-3-（ペンター2-イン-1-イルオキシ）ベンゾエート（0.32 g、1.13 mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物（2.02 g、48 mmol）を添加し、混合物を60℃で3日間攪拌した。完全な変換がTLC上で観察された後、混合物を100 mLの0.5 M HCl（水溶液）で弱酸性pHに中和した。生成物を2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、その後、飽和NaCl（水溶液）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去して、固体を得、これを、50 mLの1:1 メタノール／水からの再結晶により精製した。生成物を濾別し、真空下で乾燥させて、0.19 g（収率77%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.62 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (qt, 2H), 1.12 (t, 3H). ¹³C NMR（100 MHz, クロロホルム-*d*） δ 173.76, 156.70, 130.70, 130.50, 126.12, 123.94, 116.84, 89.90, 74.39, 57.54, 13.80, 13.28, 12.70. MS (ESI, 陰モード) m/z 217.1 [M-H]⁻.

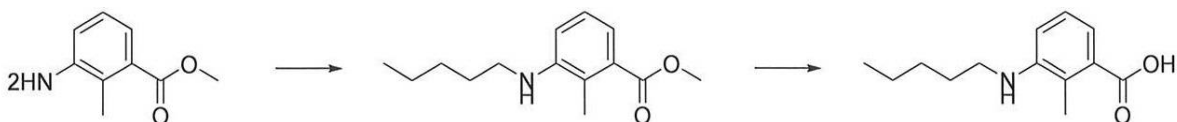
20

【0409】

例15: 2-メチル-3-（ペンチルアミノ）安息香酸の調製:

【0410】

【化97】



30

ステップ1:

10 mLのジメチルホルムアミド中のメチル3-アミノ-2-メチルベンゾエート（0.41 g、2.46 mmol）、1-ヨードペンタン（0.4 mL、3.1 mmol）および炭酸カリウム（0.83 g、6.01 mmol）の混合物を、100℃で2時間攪拌し、100 mLの水で希釈し、2×100 mLのジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を50 mLの水で、および50 mLの飽和NaCl（水溶液）で2回洗浄した。MgSO₄で乾燥させ、その後、濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、粗生成物を、*n*-ヘプタン中5%酢酸エチルで溶出するシリカカラム上で精製した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて、0.31 gのメチル2-メチル-3-（ペンチルアミノ）ベンゾエートを油状物（収率60%）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.14-7.08 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H), 0.91 (t, 3H). ¹³C NMR（100 MHz, クロロホルム-*d*） δ 169.70, 147.22, 131.51, 126.49, 122.34, 118.15, 112.78, 52.11, 44.36, 29.60, 29.39, 22.73, 14.25, 13.77. MS (ESI, 陽モード) m/z 258.1 [M+Na]⁺.

40

50

【0411】

ステップ2:

40 mL の 1 : 1 テトラヒドロフラン／水中のメチル 2-メチル-3-(ペンチルアミノ)ベンゾエート (0.30 g、1.27 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (1.92 g、46 mmol) を添加し、混合物を 60 °C で 2 日間撹拌した。反応の進行が遅いため、温度を上昇させて還流させ、さらに水酸化リチウム水和物 (1.01 g、24 mmol) を添加した。数時間後、混合物を 140 mL の 0.5 M HCl (水溶液) で弱酸性 pH に中和した。生成物を 2 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、その後、飽和 NaCl (水溶液) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、n-ヘプタン中 25 % 酢酸エチルで溶出するシリカカラム上で精製した。純粋な画分を合わせた後、溶媒を減圧下で除去して、0.15 g の表題化合物を固体 (収率 53 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.30 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) δ 174.63, 147.34, 130.04, 126.55, 123.50, 119.25, 113.80, 44.43, 29.61, 29.39, 22.73, 14.26, 13.84. MS (ESI, 陰モード) m/z 220.1 [M-H]⁻.

10

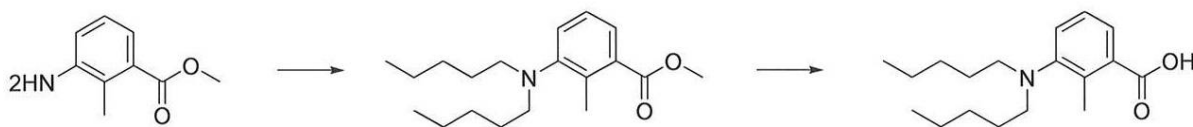
【0412】

例 16 : 3-(ジペンチルアミノ)-2-メチル安息香酸の調製:

【0413】

【化 98】

20



ステップ1:

5 mL のジメチルホルムアミド中のメチル 3-アミノ-2-メチルベンゾエート (0.37 g、2.23 mmol)、1-ヨードペンタン (0.9 mL、6.9 mmol) および炭酸カリウム (0.70 g、5.1 mmol) の混合物を、100 °C で撹拌した。1 日間の反応時間後に変換が完了していなかったため、さらに 1-ヨードペンタン (0.9 mL、6.9 mmol) を添加し、混合物を 100 °C でさらに 3 時間撹拌した。混合物を、100 mL の水を用いて分液漏斗に移し、2 × 100 mL のジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を 50 mL の水、続いて 50 mL の飽和 NaCl (水溶液) で 2 回洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、その後、濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、粗生成物を、n-ヘプタン中 3 % 酢酸エチルで溶出するシリカカラム上で精製した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて、0.49 g のメチル 3-(ジペンチルアミノ)-2-メチルベンゾエートを油状物 (収率 72 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.29-1.14 (m, 8H), 0.83 (t, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) δ 169.31, 151.73, 136.64, 132.17, 126.10, 125.53, 124.97, 54.17, 52.08, 29.71, 26.92, 22.75, 15.71, 14.30. MS (ESI, 陽モード) m/z 306.2 [M+H]⁺, 328.2 [M+Na]⁺.

30

40

【0414】

ステップ2:

40 mL の 1 : 1 テトラヒドロフラン／水中のメチル 3-(ジペンチルアミノ)-2-メチルベンゾエート (0.48 g、1.57 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (2.23 g、53 mmol) を添加し、混合物を 60 °C で 4 日間撹拌した。次いで、反応混合物を 110 mL の 0.5 M HCl (水溶液) で弱酸性 pH に中和した。生成物を 2 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、その後、飽和 NaCl (水溶液) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、n-ヘプタン

50

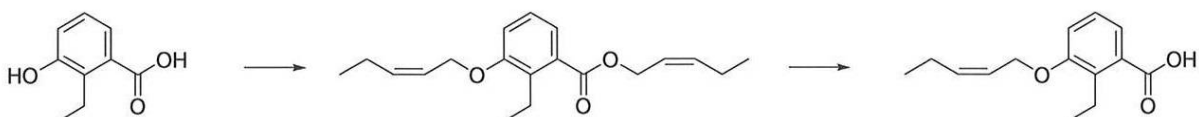
中 5 % ~ 1 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカカラム上で精製した。合わせた純粋な画分から溶媒を減圧下で除去して、0.33 g の表題化合物を油状物として得、これは静置すると固化した (収率 72 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.34-1.19 (m, 8H), 0.88 (t, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) δ 174.25, 151.87, 137.86, 130.98, 127.04, 126.08, 125.58, 54.20, 29.71, 26.92, 22.76, 15.93, 14.31. MS (ESI, 陰モード) m/z 290.2 [M-H]⁻.
【0415】

例 17 : (Z) - 2 - メチル - 3 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸の調製 :

10

【0416】

【化99】



ステップ 1 :

DMF (10 ml) 中の 2 - エチル - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (166 mg、1.0 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.55 g、4.0 mmol)、続いて (Z) - 1 - ブロモペンタ - 2 - エン (0.59 g、4.0 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、300 mg (収率 99 %) の (Z) - ペンタ - 2 - エン - 1 - イル 2 - エチル - 3 - ((Z) - ペンタ - 2 - エン - 1 - イル) オキシ) ベンゾエートを油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.74 - 5.52 (m, 4H), 4.82 (d, 2H), 4.58 (d, 2H), 2.89 (dd, 3H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.18 - 1.10 (m, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 6H). MS (ESI, 陽モード) m/z 325.1 [M+Na]⁺.
【0417】

20

30

ステップ 2 :

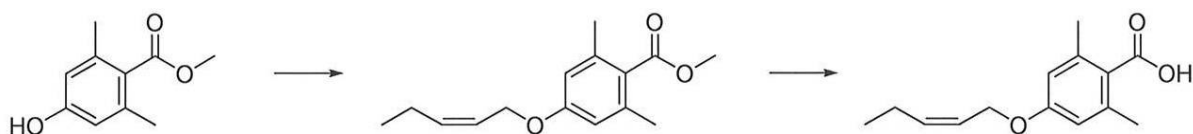
エタノール (10 ml) 中の (Z) - ペンタ - 2 - エン - 1 - イル 2 - エチル - 3 - ((Z) - ペンタ - 2 - エン - 1 - イル) オキシ) ベンゾエート (300 mg、0.92 mmol) の溶液に、10 M NaOH (10 ml) を添加し、反応混合物を 90 °C で 3 日間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールを除去し、1 M HCl を添加した。水相を EtOAc (×2) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン : EtOAc - 80 : 20) により、122 mg (収率 57 %) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.65 (dd, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 233.1 [M-H]⁻.
【0418】

40

例 18 : (Z) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (ペンタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸の調製 :

【0419】

【化100】



50

ステップ 1 :

DMF (5 ml) 中のメチル 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゾエート (100 mg、0.55 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (167 mg、1.22 mmol)、続いて (Z)-1-プロモペンター-2-エン (182 mg、1.22 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、130 mg (収率 95%) のメチル (Z)-2, 6-ジメチル-4-(ペンター-2-エン-1-イルオキシ) ベンゾエートを油状物として得た。

【0420】

ステップ 2 :

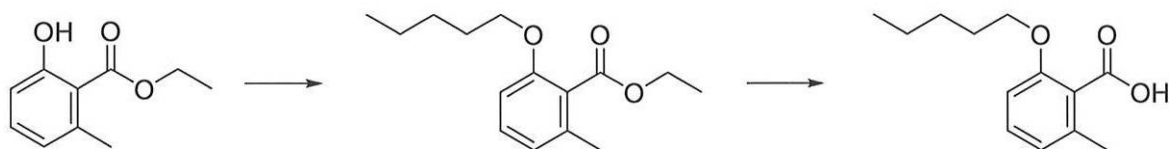
エタノール (10 ml) 中のメチル (Z)-2, 6-ジメチル-4-(ペンター-2-エン-1-イルオキシ) ベンゾエート (130 mg、0.52 mmol) の溶液に、10 M NaOH (10 ml) を添加し、反応混合物を 90℃ で 3 日間撹拌した。室温に冷却した後、エタノールを除去し、1 M HCl を添加した。水相を EtOAc (×2) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、113 mg (収率 93%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 2H), 5.70-5.58 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 233.1 [M-H]⁻.

【0421】

例 19 : 2-メチル-6-(ペンチルオキシ) 安息香酸の調製 :

【0422】

【化101】



ステップ 1 :

DMF (10 ml) 中の 6-メチルサリチル酸エチルエステル (0.73 g、4.05 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.12 g、8.10 mmol)、続いて 1-ヨードペンタン (1.0 ml、8.10 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、1.00 g (収率 99%) のエチル 2-メチル-6-(ペンチルオキシ) ベンゾエートを黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, 1H), 6.73 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (dd, 2H), 1.48 - 1.23 (m, 8H), 0.89 (t, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 273.1 [M+Na]⁺.

【0423】

ステップ 2 :

THF (10 ml) および水 (10 ml) 中のエチル 2-メチル-6-(ペンチルオキシ) ベンゾエート (1.00 g、3.99 mmol) の溶液に、LiOH·H₂O (0.83 g、2.0 mmol) を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。TLC は、変換を示さなかった。5 M NaOH (10 ml) およびエタノール (10 ml) を添加し、反応混合物を終夜加熱還流した。室温に冷却した後、エタノールおよび THF をロータリーエバポレーター上で除去し、1 M HCl を添加し、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 95:5 ~ 90:10 ~ 80:20 ~ 70:30) により、0.154 g (収率 17%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, 1H), 6.85 (dd, 2H), 4.09 (t, 2H),

10

20

30

40

50

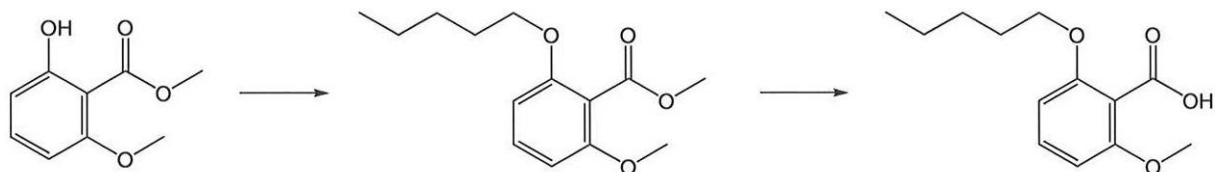
2.52 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.51 - 1.27 (m, 4H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 221.1 [M-H]⁻.

【0424】

例20：2-メトキシ-6-(ペンチルオキシ)安息香酸の調製：

【0425】

【化102】



10

ステップ1：

DMF (10 ml) 中のメチル2-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾエート (0.74 g、4.05 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.12 g、8.10 mmol)、続いて1-ヨードペンタン (1.0 ml、8.10 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、1.00 g (98%) のメチル2-メトキシ-6-(ペンチルオキシ)ベンゾエートを油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 6.52 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 275.1 [M+Na]⁺.

20

【0426】

ステップ2：

THF (10 ml) および水 (10 ml) 中のメチル2-メトキシ-6-(ペンチルオキシ)ベンゾエート (1.00 g、3.96 mmol) の溶液に、LiOH・H₂O (0.83 g、2.0 mmol) を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。TLCは、変換を示さなかった。5M NaOH (10 ml) およびエタノール (10 ml) を添加し、反応混合物を終夜加熱還流した。室温に冷却した後、エタノールおよびTHFをロータリーエバポレーター上で除去し、1M HClを添加し、水相をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン：EtOAc 95：5～90：10～80：20～70：30) により、0.22 g (収率23%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, 1H), 6.51 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 4H), 0.85 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 237.1 [M-H]⁻.

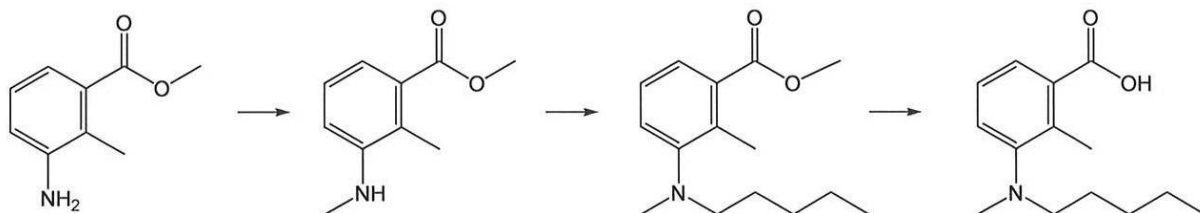
30

【0427】

例21：2-メチル-3-(メチル(ペンチル)アミノ)安息香酸の調製：

【0428】

【化103】



40

ステップ1：

DMF (16 ml) 中のメチル3-アミノ-2-メチルベンゾエート (1.00 g、6.

50

0.2 mmol) の溶液に、DIPEA (2.3 ml、13.2 mmol) およびヨードメタン (0.83 ml、13.3 mmol) を添加した。反応混合物を密閉容器内にて 70 °C で 6.5 時間加熱し、室温に冷却した。NaOH (50 ml、1 M) を添加し、水相を EtOAc (×2) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 85:15) により、0.52 g (収率 49%) のメチル 2-メチル-3-(メチルアミノ) ベンゾエートを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 180.1 [M+H]⁺.
【0429】

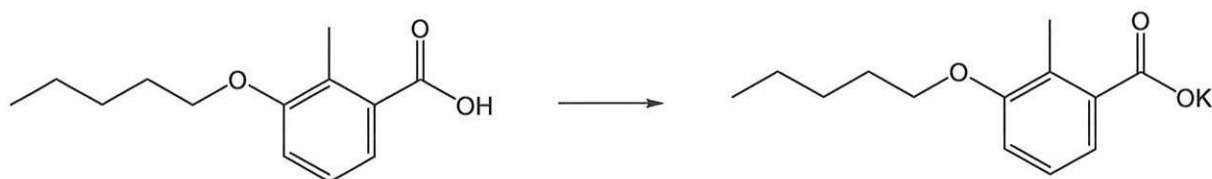
ステップ 2:

DMF (5 ml) 中のメチル 2-メチル-3-(メチルアミノ) ベンゾエート (0.51 g、2.85 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.47 g、3.41 mmol)、続いて 1-ヨードペンタン (0.74 ml、5.7 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で終夜加熱した。反応が遅いため、新しい分量 (0.7 ml および 1 ml) の 1-ヨードペンタンを 2 時間以内に添加し、加熱を 2 時間続けた。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。アルキル化後の粗生成物を、エタノール (10 ml) および 5 M NaOH (10 ml) 中にて 100 °C で 1 時間加熱することにより、直接加水分解した。エタノールを除去した後、1 M HCl を添加し、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 80:20 ~ 70:30) により、0.29 g (収率 43%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.49 (dd, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 3H), 0.86 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 234.1 [M-H]⁻.
【0430】

例 22: カリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエートの調製:

【0431】

【化104】



水酸化カリウム (0.33 g、5 mmol) を、超音波処理しながらエタノール (無水 30 ml) に溶解した。この溶液に、2-メチル-3-(ペンチルオキシ) 安息香酸 (1.11 g、5 mmol) を添加し、得られた溶液を 2 時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。生成物カリウム塩を水 (10 ml) に再溶解し、終夜凍結乾燥して、1.28 g (収率 98.5%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.01 - 6.83 (m, 2H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (dd, 2H), 1.50 - 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.46, 156.46, 146.05, 124.89, 122.28, 119.55, 109.12, 67.54, 28.63, 27.94, 21.92, 14.00, 12.99.
【0432】

例 23: ナトリウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ) ベンゾエートの調製:

【0433】

10

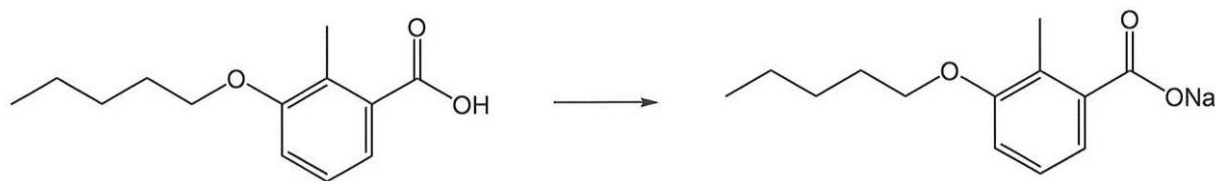
20

30

40

50

【化 1 0 5】



水酸化ナトリウム（0.20 g、5 mmol）を、超音波処理しながらエタノール（無水 20 mL）に溶解した。この溶液に、2-メチル-3-（ペンチルオキシ）安息香酸（1.11 g、5 mmol）を添加し、得られた溶液を2時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。生成物ナトリウム塩を水（10 mL）中に懸濁させ、終夜凍結乾燥して、1.18 g（収率97%）の表題化合物を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 6.97（q, 2H）, 6.75（dd, 1H）, 3.91（t, 2H）, 2.23（s, 3H）, 1.71（dd, 2H）, 1.56 - 1.24（m, 4H）, 0.90（t, 3H）。¹³C NMR（101 MHz, DMSO） δ 172.92, 156.56, 143.74, 125.11, 123.06, 119.91, 110.03, 67.63, 28.61, 27.93, 21.92, 14.00, 12.95。

10

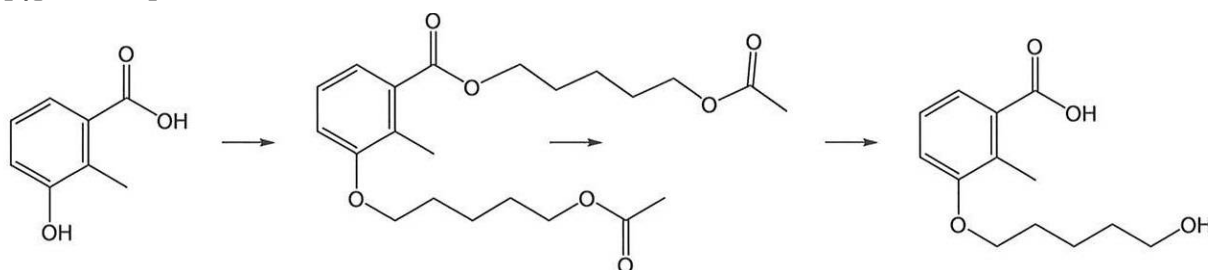
【0 4 3 4】

例 2 4：3-（（5-ヒドロキシペンチル）オキシ）-2-メチル安息香酸の調製：

【0 4 3 5】

【化 1 0 6】

20



DMF（20 mL）中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸（1.52 g、10.0 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（3.00 g、22.0 mmol）およびヨウ化カリウム（1.6 g、10 mmol）、続いて5-ブロモペンチルアセテート（4.60 g、22.0 mmol）を添加した。反応混合物を100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc（ $\times 3$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残留物を、エタノール（10 mL）および5 M NaOH（10 mL）中にて100℃で1.5時間加熱することにより、直接加水分解した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：EtOAc 80：20～70：30～50：50～EtOAc）により、0.98 g（収率41%）の表題生成物を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.28（d, 1H）, 7.20（t, 1H）, 7.09（d, 1H）, 3.97（t, 2H）, 3.41（t, 2H）, 2.32（s, 3H）, 1.85 - 1.61（m, 2H）, 1.57 - 1.32（m, 4H）。MS（ESI, 陰モード） m/z 237.1 [M-H]⁻。

30

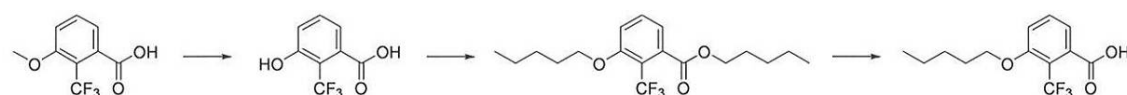
【0 4 3 6】

例 2 5：3-（ペンチルオキシ）-2-（トリフルオロメチル）安息香酸の調製：

【0 4 3 7】

【化 1 0 7】

40



ステップ 1：

窒素雰囲気下、10 mL のジクロロメタン中の3-メトキシ-（2-トリフルオロメチル

50

安息香酸 (0.51 g、2.3 mmol) の氷冷懸濁液に、ニートの三臭化ホウ素 (2 mL、21 mmol) を添加した。2 時間の反応時間後、反応物を 5 mL の水の滴下添加により慎重にクエンチした。混合物を、50 mL の水を使用して分液漏斗に移し、酸中間体を 50 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。その後、合わせた有機相を 50 mL の飽和 NaCl (水溶液) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、粗酸中間体を 10 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、その後、炭酸カリウム (1.06 g、7.67 mmol) および 1-ヨードペンタン (0.71 mL、5.4 mmol) を添加した。生成物の形成が、室温にて 1 時間の時点で TLC により観察されたのに対して、完全な変換は、50 °C にさらに 1 時間穏やかに加熱することにより達成することができた。反応混合物を、100 mL の水を用いて分液漏斗に移し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機相を 50 mL の水、続いて 50 mL の飽和 NaCl (水溶液) で 2 回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、95 : 5 n-ヘプタン / 酢酸エチルで溶出するシリカカラム上で精製して、溶媒の除去後に 0.40 g のペンチル 3- (ペンチルオキシ) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾエート (2 ステップにわたって 50 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 8H), 0.93-0.87 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) δ 168.74, 157.87 (q, J_{C-F} = 2 Hz), 134.77 (q, J_{C-F} = 3 Hz), 133.08, 123.48 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 119.47, 115.92 (q, J_{C-F} = 31 Hz), 114.59, 69.49, 66.46, 28.88, 28.25, 28.16, 28.14, 22.50, 22.48, 14.17, 14.14. MS (ESI, 陽モード) m/z 369.1 [M+Na]⁺, 111.1 (「ベースピーク」).

10

20

30

40

50

【0438】

ステップ 2 :

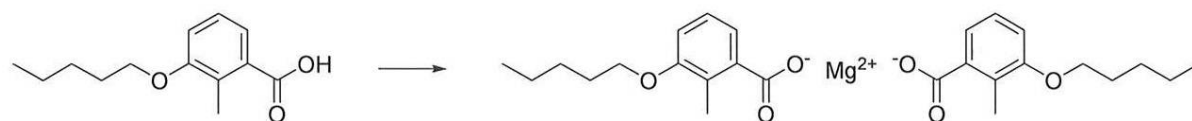
10 mL の無水エタノール中のペンチル 3- (ペンチルオキシ) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾエート (0.20 g、0.58 mmol) の溶液に、10 mL の 10 M 水酸化カリウム (水溶液) を添加した。2.5 時間の還流後、反応混合物を氷浴上に置き、110 mL の 1.0 M HCl (水溶液) でクエンチした。粗生成物を、2 × 100 mL の酢酸エチルを使用して抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl (水溶液) で洗浄し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を固体として得た。40 : 60 n-ヘプタン / 酢酸エチルで定組成溶出するシリカカラム上で精製して、0.06 g の表題生成物を固体 (収率 37 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.89 (br s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) δ 173.74, 158.00 (q, J_{C-F} = 1 Hz), 133.29 (q, J_{C-F} = 3 Hz), 133.19, 123.32 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 119.56, 116.04 (q, J_{C-F} = 31 Hz), 115.32, 69.59, 28.87, 28.16, 22.50, 14.18. MS (ESI, 陰モード) m/z 275.0 [M-H]⁻.

【0439】

例 26 : マグネシウム 2-メチル-3- (ペンチルオキシ) ベンゾエートの調製 :

【0440】

【化108】



エタノール (無水 50 mL) および水 (50 mL) 中の 2-メチル-3- (ペンチルオキシ) 安息香酸 (111 mg、0.50 mmol) の溶液に、水酸化マグネシウム (15 mg、0.25 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 1 時間攪拌し、次いで蒸発乾固さ

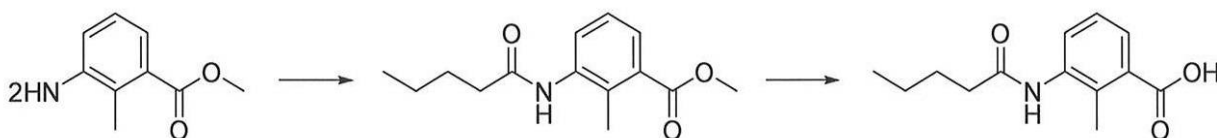
せた (116 mg、ほぼ定量的収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.78, 156.67, 139.43, 125.30, 124.88, 120.87, 111.77, 67.77, 28.53, 27.89, 21.89, 13.96, 12.81.

【0441】

例27：2-メチル-3-ペンタンアミド安息香酸の調製：

【0442】

【化109】



10

ステップ1：

0℃のEtOAc (10 ml) 中のメチル 3-アミノ-2-メチルベンゾエート (0.5 g、3.0 mmol) の攪拌溶液に、Et3N (0.44 ml、3.15 mmol)、続いてバレルクロリド (0.37 ml、3.15 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で終夜攪拌放置し、ブラインに注ぎ入れ、水相をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濾過し、濃縮して、0.4 g (収率58%) のメチル 2-メチル-3-ペンタンアミドベンゾエートを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 5H), 1.71 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 272.1 [M+Na]+.

20

【0443】

ステップ2：

エタノール (20 ml) 中のメチル 2-メチル-3-ペンタンアミドベンゾエート (0.41 g、1.64 mmol) の溶液に、2.5 M NaOH (20 ml) を添加し、反応混合物を95℃で30分間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去し、1 M HCl を添加し、水相をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濾過し、濃縮して、0.30 g (収率78%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 2.43 - 2.23 (m, 5H), 1.58 (tt, 2H), 1.35 (tq, 2H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 234.1 [M-H]-.

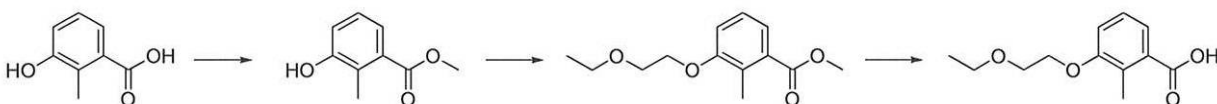
30

【0444】

例28：3-(2-エトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸の調製：

【0445】

【化110】



40

ステップ1：

3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (3.0 g、19.7 mmol) を、0.5 ml の H2SO4 の存在下、メタノール (30 ml) 中にて90℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、メタノールをロータリーエバポレーター上で除去し、1 M HCl を添加した (100 ml)。水相をEtOAc (×3) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濾過し、濃縮して、3.2 g (収率98%) のメチル 3-

50

ヒドロキシ-2-メチルベンゾエートを固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

【0446】

ステップ2:

DMF (10 ml) 中のメチル3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (0.83 g、5.00 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.38 g、10.0 mmol) およびヨウ化カリウム (0.83 g、5.00 mmol)、続いて2-ブロモエチルエチルエーテル (0.7 ml、6.00 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌しながら100℃で加熱した。30分後、さらに2-ブロモエチルエチルエーテル (0.5 ml、4.3 mmol) を添加し、加熱をさらに45分間続けた。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 95:5~90:10~80:20) により、0.85 g (収率71%) のメチル3-(2-エトキシエトキシ)-2-メチルベンゾエートを固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 261.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10

【0447】

ステップ3:

エタノール (25 ml) 中のメチル3-(2-エトキシエトキシ)-2-メチルベンゾエート (0.85 g、3.57 mmol) の溶液に、2.5 M NaOH (25 ml) を添加し、反応混合物を95℃で15分間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去し、1 M HCl を添加し、水相をEtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、0.73 g (91%) の表題化合物を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.25 (s, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.29 (t, 3H). MS (ESI, 陰モード) m/z 223.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

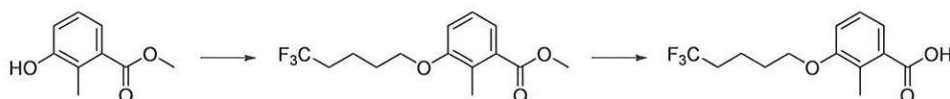
【0448】

例29: 2-メチル-3-((5,5,5-トリフルオロペンチル)オキシ)安息香酸の調製:

30

【0449】

【化111】



ステップ1:

DMF (10 ml) 中のメチル3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (0.50 g、3.00 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.83 g、6.00 mmol) およびヨウ化カリウム (0.50 g、3.00 mmol)、続いて5-ブロモ-1,1,1-トリフルオロペンタン (1.00 g、4.80 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌しながら100℃で1.5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 95:5~90:10) により、0.67 g (収率77%) のメチル2-メチル-3-((5,5,5-トリフルオロペンチル)オキシ)ベンゾエートを固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (

40

50

t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H). MS (ESI, 陽モード) m/z 313.1 [M+Na]⁺.

【0450】

ステップ2:

エタノール (25 ml) 中のメチル 2-メチル-3-((5, 5, 5-トリフルオロペンチル)オキシ)ベンゾエート (0.66 g、2.27 mmol) の溶液に、2.5 M NaOH (25 ml) を添加し、反応混合物を 95 °C で 30 分間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去し、1 M HCl を添加し、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、0.57 g (収率 90%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.04 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 4H). MS (ESI, 陰モード) m/z 275.1 [M-H]⁻.

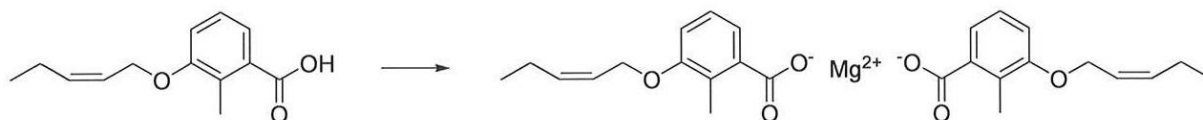
10

【0451】

例 30: マグネシウム (Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエートの調製:

【0452】

【化112】



20

水酸化マグネシウム (15 mg、0.25 mmol) を、エタノール (無水 50 ml) および水 (50 ml) 中の (Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)安息香酸 (110 mg、0.50 mmol) の溶液に添加した。反応物を 50 °C で 1 時間攪拌し、次いで蒸発乾固させて、定量的収率の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.57 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

【0453】

30

例 31: マグネシウム (Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)ベンジルアセテートの調製:

【0454】

【化113】



0 °C の DCM (20 ml) 中の (Z)-2-メチル-3-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル)メタノール (206 mg、1.00 mmol) の溶液に、Et₃N (0.16 ml、1.2 mmol)、続いて塩化アセチル (85 μl、1.2 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を乾燥カラム真空クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc 勾配) により精製して、235 mg (収率 95%) の表題化合物を液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76 - 5.54 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (t, 3H). MS (ESI, 陽モード) m/z 271.1 [M+Na]⁺.

40

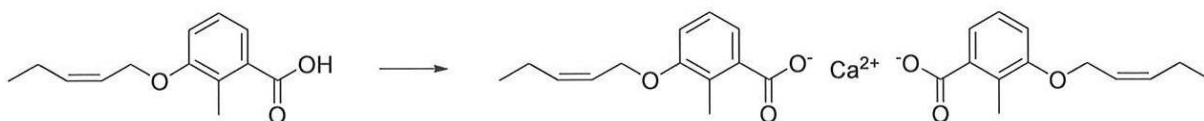
50

【0455】

例32：カルシウム（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）ベンゾエートの調製：

【0456】

【化114】



10

水酸化カルシウム（19 mg、0.25 mmol）を、エタノール（無水50 ml）および水（50 ml）中の（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）安息香酸（110 mg、0.50 mmol）の溶液に添加した。反応物を50℃で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固させて、定量的収率の表題化合物を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.16 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). ¹³C NMR（101 MHz, DMSO） δ 174.92, 156.30, 135.20, 125.11, 124.84, 124.43, 120.89, 111.51, 63.92, 20.63, 14.01, 13.02.

【0457】

例33：カリウム（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）ベンゾエートの調製：

20

【0458】

【化115】



水酸化カリウム（0.33 g、5 mmol）を、超音波処理しながらエタノール（無水30 ml）に溶解した。この溶液に、（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）安息香酸（1.10 g、5 mmol）を添加し、混合物を、完全に溶解するまで超音波処理した。反応混合物を2時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。生成物カリウム塩を水（10 ml）に再溶解し、終夜凍結乾燥して、1.28 g（収率99%）の表題化合物を固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.10 - 6.88 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 0.98 (t, 3H). ¹³C NMR（101 MHz, DMSO） δ 173.10, 156.22, 145.50, 134.99, 125.08, 124.90, 122.85, 120.07, 109.85, 63.85, 20.70, 14.05, 13.18.

30

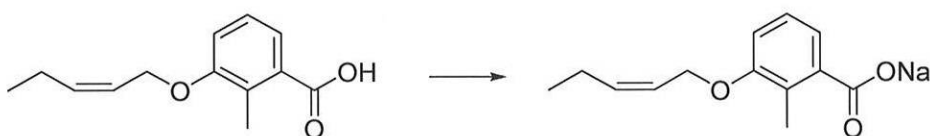
【0459】

例34：ナトリウム（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1-イルオキシ）ベンゾエートの調製：

40

【0460】

【化116】



水酸化ナトリウム（0.20 g、5 mmol）を、超音波処理しながらエタノール（無水20 ml）に溶解した。この溶液に、（Z）-2-メチル-3-（ペンタ-2-エン-1

50

ーイルオキシ)安息香酸(1.10g、5mmol)を添加し、混合物を、完全に溶解するまで超音波処理した。反応混合物を2時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。生成物ナトリウム塩を水(10ml)に再溶解し、終夜凍結乾燥して、1.20g(収率99%)の表題化合物を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.00-6.94 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO) δ 173.29, 156.19, 144.80, 135.03, 125.02, 124.92, 122.95, 120.06, 110.06, 63.81, 20.64, 14.02, 13.07.

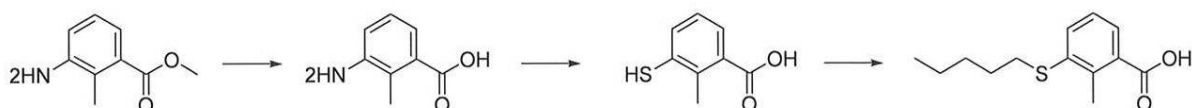
【0461】

例35: 2-メチル-3-(ペンチルチオ)安息香酸の調製:

10

【0462】

【化117】



ステップ1:

THF(50ml)中のメチル3-アミノ-2-メチルベンゾエート(2.30g、13.9mmol)の溶液に、水(50ml)中の水酸化リチウム(6.24g、150mmol)の溶液を添加した。反応混合物を攪拌しながら95℃に2.5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を3M HClで酸性化し、水相をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、1.00g(収率48%)の3-アミノ-2-メチル安息香酸を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.10 - 6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS(ESI, 陰モード) m/z 150.1 [M-H]⁻.

20

【0463】

ステップ2:

3-アミノ-2-メチル安息香酸(0.60g、3.96mmol)を、氷(1.62g)および濃塩酸(0.80g)とともに反応フラスコに入れ、0℃に冷却した。水(1.62g)中の亜硝酸ナトリウム(0.27g、3.91mmol)の溶液を滴下添加した。別個のフラスコ内で、炭酸ナトリウム(0.50g、4.72mmol)およびエチルキサンテン酸カリウム(0.63g、3.96mmol)を水(2.7g)に溶解し、懸濁液を70℃に加熱した。次いで、予め形成したジアゾニウム溶液を慎重に添加し、加熱を1時間続けた後、水(1.62g)中の水酸化ナトリウム(0.63g、15.8mmol)を添加した。反応混合物を2時間加熱し、冷却し、塩酸で酸性化した。沈殿した生成物を濾別し、乾燥させて、0.55g(収率83%)の3-メルカプト-2-メチル安息香酸を固体として得た。MS(ESI, 陰モード) m/z 167.1 [M-H]⁻.

30

【0464】

ステップ3:

DMF(2ml)中の3-メルカプト-2-メチル安息香酸(168mg、1.00mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.69g、5.00mmol)、続いてヨードペンタン(0.50ml、4.00mmol)を0℃で添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc 勾配)により、80mg(収率34%)の表題化合物を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.22 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). MS(ESI, 陰モード) m/z 237.1 [M-H]⁻.

40

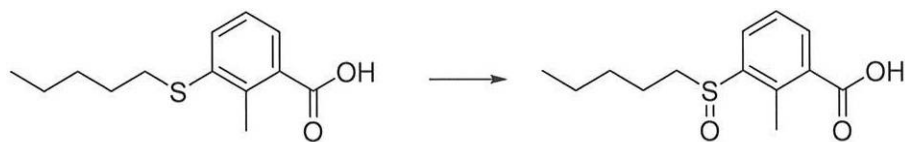
【0465】

50

例 3 6 : 2-メチル-3-(ペンチルスルフィニル)安息香酸の調製:

【0466】

【化118】



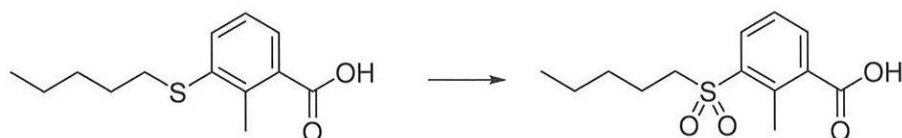
2-メチル-3-(ペンチルチオ)安息香酸(119.1mg、0.500mmol)を10mLのメタノールに溶解し、氷浴上で冷却した。2mLの水中のメタ過ヨウ素酸ナトリウム(124.6mg、0.583mmol)の溶液を5分間かけて滴下添加し、その後、氷浴を取り外し、混合物を室温で1日間攪拌した。反応混合物を、1M HCl(水溶液)と飽和NaCl(水溶液)との1:1混合物を使用して分液漏斗に移し、生成物を、2×100mLの酢酸エチルを使用して抽出した。合わせた有機相を50mLの飽和NaCl(水溶液)で洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させた後、濾過し、溶媒を減圧下で除去した後に粗生成物を得た。n-ヘプタン中75%~100%酢酸エチルの勾配溶出を使用するシリカカラム上で精製した後、純粋な生成物を達成した。純粋な画分から溶媒を除去した後、表題化合物を油状物として得、これは静置すると固化した(40.2mg、収率32%)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.98 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, クロロホルム-d) δ 171.19, 144.23, 136.92, 133.76, 130.61, 128.48, 127.26, 55.49, 30.92, 22.48, 22.27, 16.77, 14.02. MS (ESI, 陰モード) m/z 253.1 [M-H]⁻.

【0467】

例 3 7 : 2-メチル-3-(ペンチルスルホニル)安息香酸の調製:

【0468】

【化119】



2-メチル-3-(ペンチルチオ)安息香酸(125.5mg、0.527mmol)および過マンガン酸カリウム(332mg、2.10mmol)をそれぞれ、10mLの水に懸濁および溶解させ、続いて5滴の10% NaOH(水溶液)を添加した。混合物を1時間加熱還流した。氷浴上で冷却した後、希H₂SO₄(水溶液)をpH約2になるまで添加し、固体NaHSO₃を、過マンガン酸塩をクエンチするために添加した。混合物を、追加の50mLの水を使用して分液漏斗に移し、各抽出の間に希H₂SO₄(水溶液)で酸性化しながら3×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を50mLの飽和NaCl(水溶液)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物の精製を、n-ヘプタン中酢酸エチル、50%~100%の勾配で溶出するシリカカラムを使用して行った。目的の画分から溶媒を除去して、表題化合物を固体(15.6mg、収率11%)として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, クロロホルム-d) δ 172.11, 140.32, 139.75, 136.16, 134.56, 132.48, 126.56, 55.76, 30.56, 22.30(おそらく2個の共鳴), 17.66, 13.88. MS (ESI, 陰モード) m/z 269.0 [M-H]⁻.

【0469】

10

20

30

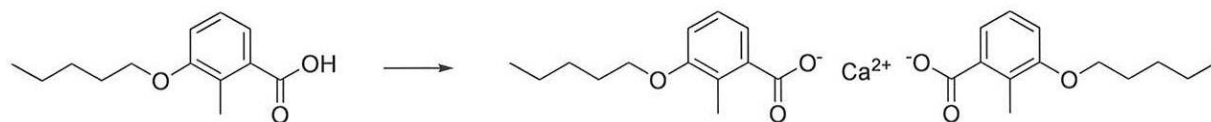
40

50

例 38：カルシウム 2-メチル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸の調製：

【0470】

【化120】



水酸化カルシウム (19 mg、0.25 mmol) を、エタノール (無水 50 ml) および水 (50 ml) 中の 2-メチル-3-(ペンチルオキシ)安息香酸 (111 mg、0.50 mmol) の溶液に添加した。反応物を 50℃で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた (定量的収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.61, 125.10, 124.15, 120.63, 110.90, 67.67, 28.56, 27.89, 21.89, 13.96, 12.90 (2個の共鳴はシグナルの過度な広幅化のため同定されなかった)。

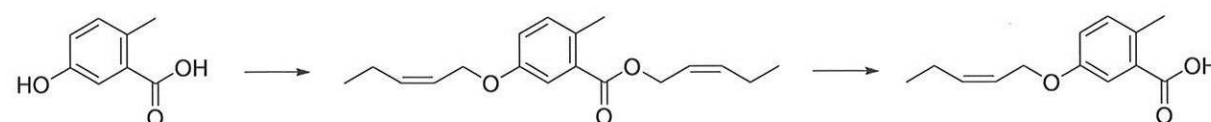
10

【0471】

例 39：(Z)-2-メチル-5-(ペンタ-2-エン-1-イルオキシ)安息香酸の調製：

【0472】

【化121】



20

ステップ 1：

DMF (10 ml) 中の 5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (278 mg、1.82 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.80 g、13.0 mmol)、続いて (Z)-1-ブロモペンタ-2-エン (1.93 g、13.0 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、500 mg (収率 95%) の (Z)-ペンタ-2-エン-1-イル 2-メチル-5-((Z)-ペンタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゾエートを油状物として得た。MS (ESI, 陽モード) m/z 311.1 [M+Na]⁺。

30

【0473】

ステップ 2：

エタノール (25 ml) 中の (Z)-ペンタ-2-エン-1-イル 2-メチル-5-((Z)-ペンタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゾエート (500 mg、1.73 mmol) の溶液に、2.5 M NaOH (10 ml) を添加し、反応混合物を 95℃で40分間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールを除去し、1 M HCl を添加した。水相を EtOAc (×2) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン：EtOAc 70：30) により、350 mg (収率 92%) の表題化合物を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 12.35 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.93-5.86 (m, 0.30H), 5.71-5.59 (m, 1.7H), 4.59 (d, 1.4H), 4.49 (d, 0.60H), 2.57 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). (1HNMRは生成物の一部が(E)配置であることを示した)。MS (ESI, 陰モード) m/z 219.1 [M-H]⁻。

40

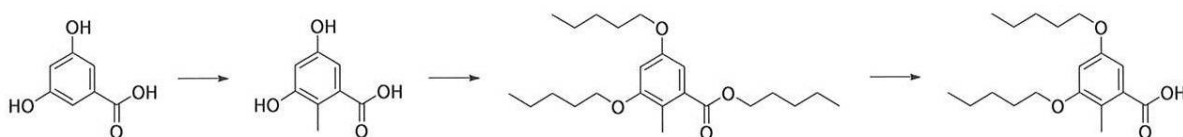
【0474】

50

例 40：2-メチル-3,5-ビス(ペンチルオキシ)安息香酸の調製：

【0475】

【化122】



ステップ1：

ピペリジン(7.6ml、77mmol)を、酢酸(4.5ml)中のCH₂O(37%、5.43ml、72.6mmol)の攪拌溶液にゆっくりと添加した。温度を、氷浴で時々冷却することにより18~25℃の間に保った。攪拌を30分間続けた。別個のフラスコ内で、38%EtOH水溶液(23ml)中の3,5-ジヒドロキシ安息香酸(10g、65.0mmol)の溶液を調製した。この溶液に、上記マンニツヒ溶液の1/3を室温で添加した。30分間攪拌した後、残りの溶液を添加し、攪拌を終夜続けた。沈殿物を濾過により収集し、EtOAcで洗浄し、乾燥させて、15.59g(収率96%)の中間体、3,5-ジヒドロキシ-2-(ピペリジン-1-イルメチル)安息香酸を得た。MeOH(20ml)、水(1.5ml)およびピペリジン(1ml)中のこの化合物(2g、7.96mmol)を、Pd/C(0.2g)の存在下で終夜水素化して(バルーン)、360mg(収率27%)の3,5-ジヒドロキシ-2-メチル安息香酸を固体として得た。

10

20

【0476】

ステップ2：

DMF(10ml)中の3,5-ジヒドロキシ-2-メチル安息香酸(360mg、2.14mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.38g、10.0mmol)、続いて1-ヨードペンタン(1.3ml、10.5mmol)を添加した。反応混合物を90℃で9時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、中間体であるペンチル2-メチル-3,5-ビス(ペンチルオキシ)ベンゾエートを油状物として得た。この化合物をエタノール(20ml)に溶解し、20mlの2.5NaOHとともに4時間加熱した。室温に冷却した後、エタノールを除去し、1MHClを添加した。水相をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン：EtOAc 70：30)により、200mg(収率30%)の表題化合物を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07(d, 1H), 6.61(d, 1H), 3.99-3.91(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.84-1.74(m, 4H), 1.49-1.33(m, 8H), 0.94-0.91(m, 6H). MS(ESI, 陰モード) m/z 307.2[M-H]⁻.

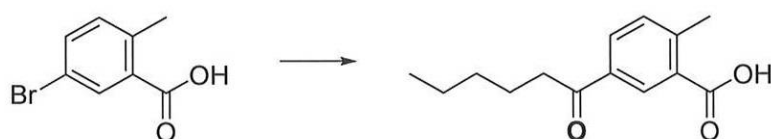
30

【0477】

例 41：5-ヘキサノイル-2-メチル安息香酸の調製：

【0478】

【化123】



乾燥THF(10ml)中の5-ブロモ-2-メチル安息香酸(215mg、1.00mmol)の溶液に、BuLi(ヘキサン中2.5M、0.84ml、2.10mmol)を-78℃で添加した。5分後、乾燥THF(2ml)中のヘキサノイルクロリド(0.35ml、2.45mmol)を添加し、得られた混合物を-78℃で45分間攪拌した

50

。反応混合物を 1 M H C L に注ぎ入れ、E t O A c (× 2) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a 2 S O 4)、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン : E t O A c、0 ~ 5 0 % E t o A C) により精製して、3 7 m g (収率 1 6 %) の表題化合物を固体として得た。MS (ESI, 陰モード) m / z 2 3 3 . 1 [M - H] -。

【 0 4 7 9 】

生物学の実施例

高脂肪食給餌 A P O E * 3 L e i d e n . マウスにおける血漿脂質に対する化合物 B および化合物 A の効果の評価

A P O E * 3 L e i d e n マウスは、ヒトアポリポタンパク質 C 1 (A P O C 1) に加えて、ヒトアポリポタンパク質 E 3 (A P O E 3) の変異体、A P O E * 3 L e i d e n を発現する。A P O E * 3 L e i d e n マウスは、主に V L D L / L D L サイズのリポタンパク分画に限定される、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの上昇を示す。

【 0 4 8 0 】

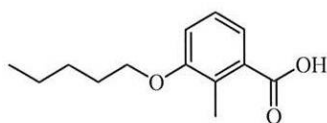
研究は、0 . 2 5 % コレステロール w / w を含む半合成の高脂肪食 (2 4 % 脂肪 w / w) で飼育された A P O E * 3 L e i d e n マウス (1 3 ~ 1 5 週齢) において実施した。4 週間の導入期間後、マウスを各群 5 匹のマウスの群に細分し、化合物 A、化合物 B、またはビヒクル単独の投与を開始した。化合物 B および化合物 A の両方を、食餌により 0 . 3 m m o l / k g 体重 / 日の用量で投与した。ヒマワリ油 (1 0 m l v / w) を、混合を促進するためのビヒクルとして使用した。4 週間の処置後、マウスを C O 2 窒息により殺し、血漿コレステロールおよびトリグリセリドを、市販されているキット (R o c h e (商標) / H i t a c h i (商標)) を使用して測定した。

【 0 4 8 1 】

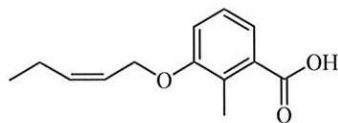
上記の通りに実施したさらなる研究において、化合物 A、化合物 B、および化合物 C の効果を、トリグリセリドレベルに対する参照化合物 1 ((Z) - 3 - (ペンター 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸) および参照化合物 2 ((Z) - 4 - (ペンター 2 - エン - 1 - イルオキシ) 安息香酸) の効果と比較した。すべての化合物を 0 . 3 m m o l / k g 体重 / 日の用量で投与した。この研究の結果を実施例 1 7 に記載する。

【 0 4 8 2 】

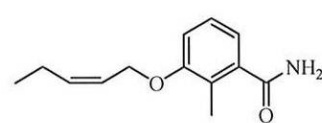
【 化 1 2 4 】



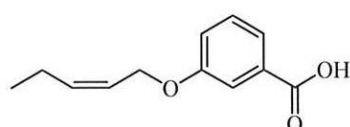
化合物 A



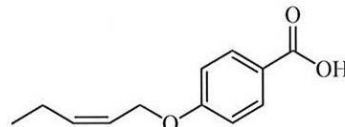
化合物 B



化合物 C



参照 1



参照 2

【 0 4 8 3 】

o b / o b A M L N マウスにおける血糖コントロールおよび肝臓標的遺伝子発現に対する化合物 B および化合物 A の効果の評価

コレステロール (2 %) および 4 0 % の脂肪 (1 8 % のトランス脂肪酸を含有) および 2 0 % のフルクトースを高カロリー食 (すなわち、A M L N 食) に添加した場合、o b / o b マウスは一貫して線維症 (肝臓) にかかりやすくなる。A M L N 食の o b / o b マウス

(「ob／ob AMLNマウス」と称する)は、同じ食餌を給餌された野生型C57BL／6マウス(AMLNマウス)と比較して、より短い時間枠(≦12週間)内に脂肪性肝炎および線維症を発症する。ob／ob AMLNマウスは、血糖コントロールに対する効果の研究も可能になるNASHの肥満食誘導モデルを提供する。

【0484】

30匹の雄性ob／obマウス(5週齢)に、AMLN食を15週間給餌し、次いで、さらに4週間、化合物Bまたは化合物A(両方とも0.3mmol/kg体重/日)または無処置(ビヒクル)を与える、10匹のマウス/群の3群に無作為化した。血漿脂質濃度(LDL_r)、肝線維症(coll1A1)、胆汁酸輸送/再取り込み(Slc51bおよびSlc10a2)および炎症(CD68)を調節する鍵となる遺伝子の肝臓発現の査定を、4週目にRNA配列決定により行った。血糖コントロールに対する化合物Bおよび化合物Aの効果を査定するために、経口グルコース負荷試験(OGTT)も3週目に実施した。マウス(n=5)の追加の群もPPAR-γアゴニスト(ピオグリタゾン、30mg/kg体重/日)で処置し、この群も体重に対する効果を比較するために含めた。

10

【0485】

経口非経口栄養(PN)食給餌C57BL／6マウスにおける肝脂肪症に対する化合物Aおよび化合物Bの効果の評価

実験の開始時点で6～8週齢の雄性C57BL／6マウスを、すべての実験群に使用した。マウスに、標準的なげっ歯類用固形飼料(カロリー組成:26%のタンパク質、14%の脂肪、60%の炭水化物)および水の自由食、または新生児集中治療室で使用されるPN食を模倣する非経口栄養(PN)溶液のいずれかを給餌した。PN溶液は、無脂肪、高炭水化物液体食(1リットル当たり20%のデキストロース、2%の必須および非必須アミノ酸、0.2%の小児用微量元素、0.5%の小児用総合ビタミン、30meqのナトリウム、20meqのカリウム、15meqのカルシウム(グルコン酸カルシウムとして)、10meqのマグネシウム、10meqのリン酸塩、5meqの酢酸塩、ならびに30meqの塩化物)であり、1ケージ当たり単一50mLボトルとして投与され、マウスはこれを自由に消費した。PN食自由給餌は、マウスにおいて、より重度の肝臓損傷の前駆症状である肝脂肪症をもたらすことが実証されており、PNALDについてのモデルを提供する。Princeら、JPEN J Parenter Enteral Nutr.、2014;38(5):608～616。

20

【0486】

初期の実験において、化合物Aのみを試験した。この実験の結果を実施例14に記載する。

30

【0487】

実験の開始時点で6週齢の雄性C57BL／6マウスを、3群(1群当たり10匹のマウス)に分けた。1つの群に、標準的なげっ歯類用固形飼料および水の自由食を給餌した。標準的なげっ歯類用固形飼料を給餌された群は、実験期間中に追加の処置を受けず、陰性対照群としての役割を果たした。他の2つの群には、上記のPN食を給餌した。

【0488】

PN食を与えた2つの群のうち、一方の群に、口胃管栄養により2日ごとに7.4gの脂肪/kg体重の用量で中鎖トリグリセリド油(MCT)(Nestle(商標)HealthCare Nutrition、Florham Park、NJ)を与えた。他方の群について、MCTは、口胃管栄養による化合物A(0.3mmol/kg体重/日)の送達のためのビヒクルとしての役割を果たした。

40

【0489】

19日間の処置後、肝臓を入手し、ドライアイス上で固定および凍結させ、次いでオイルレッドO分析のために-80℃で貯蔵した。

【0490】

その後の実験において、化合物Aおよび化合物Bの両方を2つの投与量で試験した。この実験の結果を実施例15に記載する。

50

【0491】

実験の開始時点で6～8週齢の雄性C57BL/6マウスを、すべての実験群に使用した。1つの群に、標準的なげっ歯類用固形飼料および水の自由食を給餌した。標準的なげっ歯類用固形飼料を給餌された群は、実験期間中に追加の処置を受けず、陰性対照群としての役割を果たした。他の7つの群（1群当たり10匹のマウス）には、上記のPN溶液を自由給餌した。

【0492】

PN食を与えた7つの群の各群に、19日間にわたって2日ごとに投与される以下の口胃管プロトコルのうちの1つを与えた：

（1）生理食塩水：オメガベン（商標）群と等容で投与される生理食塩水溶液；

（2）MCT：7.4gの脂肪/kg体重の用量の中鎖トリグリセリド油（MCT）（Nestle（商標）HealthCare Nutrition、Florham Park、NJ）；

（3）オメガベン（商標）：2.4gの脂肪/kg体重の用量のオメガベン（商標）（市販の魚油脂質乳剤）；

（4）化合物A低：0.3mmol/kg体重/日の用量の化合物A（MCT中に0.0375mmol/mLまで希釈し、7.4gのMCT/kg体重の投与とした）；

（5）化合物A高：0.6mmol/kg体重/日の用量の化合物A（MCT中に0.075mmol/mLまで希釈し、7.4gのMCT/kg体重の投与とした）；

（6）化合物B低：0.3mmol/kg体重/日の用量の化合物B（MCT中に0.0375mmol/mLまで希釈し、7.4gのMCT/kg体重の投与とした）；および

（7）化合物B高：0.6mmol/kg体重/日の用量の化合物B（MCT中に0.075mmol/mLまで希釈し、7.4gのMCT/kg体重の投与とした）。

【0493】

19日間の処置後、肝臓、腎臓、および脾臓を含む臓器を摘出し、これらを各群間の相対重量について分析した。肝臓はまた、ドライアイス上で固定および凍結させ、次いでヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）染色分析ならびにオイルレッドO分析のために-80℃で貯蔵した。

【0494】

生理食塩水、イントラリピッド（商標）、またはオメガベン（商標）を静脈内投与されたC57BL/6マウスにおける肝脂肪症に対する化合物Aの効果の評価

実験の開始時点で6～8週齢の雄性C57BL/6マウスを、すべての実験に使用した。1つの群に、標準的なげっ歯類用固形飼料および水の自由食を給餌した。他の6つの群（1群当たり10匹のマウス）には、上記の通りに非経口栄養（PN）溶液を自由給餌した。

【0495】

PN給餌群に、生理食塩水、2.4g/kg/日で投与するオメガベン（商標）、または2.4g/kg/日で投与するイントラリピッド（商標）（市販の大豆油脂質乳剤）の2日ごとの尾静脈注射を行い、0.6mmol/kg体重で投与するMCTまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与（2日ごと）で処置した。静脈内生理食塩水は、イントラリピッド（商標）群と等容とした。MCT口胃管栄養は、化合物A処置（200μl）と等容とした。6つの実験PN食群を以下に列挙する：

（1）生理食塩水（静脈内）+PN+MCT（胃管栄養）

（2）イントラリピッド（商標）（静脈内）+PN+MCT（胃管栄養）

（3）オメガベン（商標）（静脈内）+PN+MCT（胃管栄養）

（4）生理食塩水（静脈内）+PN+化合物A（胃管栄養）

（5）イントラリピッド（商標）（静脈内）+PN+化合物A（胃管栄養）

（6）オメガベン（商標）（静脈内）+PN+化合物A（胃管栄養）

【0496】

静脈内脂質は、非タンパク質、非炭水化物のカロリー源としてPN食において使用される

。しかし、植物ベースの静脈内脂質乳剤、例えば大豆ベースの *Interlipid* (商標) は、非経口栄養関連肝疾患 (PNALD) の一因になることが示されている。Jav idら、*J. Pediatr. Surg.*、2005; 40: 1446~1453。オメガベン (商標) の静脈内投与は、マウスにおいてPN食に起因する肝脂肪症を寛解させることが示されている。Meiselら、*J. Pediatr. Surg.*、2011; 46: 666~667。

【0497】

例1.

o b / o b AMLNマウスにおける食後血中グルコース (AUC0~240分) に対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) の効果: 化合物Bおよび化合物Aは両方とも、3週間処置後、ビヒクルに対して、経口グルコース負荷に
応答する総血漿グルコース (0~240分の曲線下面積) を有意に低減させる (図1)。

10

【0498】

例2.

o b / o b AMLNマウスにおける食後血中グルコースに対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Bおよび化合物Aは両方とも、3週間処置後、ビヒクルに対して、経口グルコース負荷に
応答する30および60分の時点における血漿グルコースを有意に低減させる (図2)。

【0499】

例3.

o b / o b AMLNマウスにおける空腹時インスリンに対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Bおよび化合物A (p<0.05) は両方とも、4週間処置後、ビヒクルに対して、空腹時血漿インスリン (0~240分の曲線下面積) を低減させる (図3)。

20

【0500】

例4.

o b / o b AMLNマウスにおける空腹時血中グルコースに対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Bおよび化合物Aは両方とも、4週間処置後、ビヒクルに対して、空腹時血漿グルコース (0~240分の曲線下面積) を有意に低減させる (図4)。

30

【0501】

例5.

o b / o b AMLNマウスにおける肝臓コラーゲン1a1遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Bおよび化合物Aは両方とも、4週間処置後、ビヒクルに対して、Col1a1 (肝線維症に関与する鍵となる遺伝子) の肝臓発現を有意に低減させる (図5)。

【0502】

例6.

o b / o b AMLNマウスにおける肝臓Slc10a2遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Aは、4週間処置後、ビヒクルに対して、Slc10a2 (回腸における抱合胆汁酸の再吸収を調節する頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体 [ASBT] をコードする) の肝臓発現を有意に減少させる (図6)。

40

【0503】

例7.

o b / o b AMLNマウスにおける肝臓Slc51b遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物A (両方とも0.3mmol/kg体重/日) による4週間処置の効果: 化合物Aは、4週間処置後、ビヒクルに対して、Slc51b (胆汁酸の再吸収を調節する有機溶質輸送体ベータ [OSTb] をコードする) の肝臓発現を有意に減少させる (図7)。

50

【0504】

例 8.

o b / o b A M L Nマウスにおける肝臓 A B C C 2 遺伝子発現に対する化合物 B および化合物 A (両方とも 0.3 mmol/kg 体重/日) による 4 週間処置の効果: 化合物 A は、4 週間処置後、ビヒクルに対して、A B C C 2 (ビリルビンの小管排出を調節する Mr p 2 をコードする) の肝臓発現を有意に増加させる (図 8)。

【0505】

例 9.

o b / o b A M L Nマウスにおける肝臓 C Y P 7 A 1 遺伝子発現に対する化合物 B および化合物 A (両方とも 0.3 mmol/kg 体重/日) による 4 週間処置の効果: 化合物 A は、4 週間処置後、C Y P 7 A 1 の肝臓発現を低減させる。C Y P 7 A 1 は、肝胆汁酸合成における律速酵素である (図 9)。

【0506】

例 10.

o b / o b A M L Nマウスにおける肝臓 C D 6 8 遺伝子発現に対する化合物 B および化合物 A (両方とも 0.3 mmol/kg 体重/日) による 4 週間処置の効果: 化合物 A は、4 週間処置後、ビヒクルに対して、C D 6 8 (肝マクロファージのマーカー) の肝臓発現を有意に減少させる (図 10)。

【0507】

例 11.

高脂肪、高コレステロール食を給餌された A P O E * 3 L e i d e n マウスにおける血漿トリグリセリド (T G) および総コレステロールに対する化合物 B および化合物 A による 4 週間処置の効果: 化合物 B (2 用量の) および化合物 A は両方とも、4 週間処置後、ビヒクルに対して、応答における総血漿コレステロールおよび T G を有意に低減させる (表 1)。

【0508】

【表 1】

表 1

化合物	用量(mmol/kg 体重 /日)	対照に対する血漿 TG の低減(%)	対照に対する血漿コレ ステロールの低減(%)
化合物 B	0.1	45**	24**
化合物 B	0.3	63**	27**
化合物 A	0.1	79***	30***

対照に対して P<0.01, *対照に対して P<0.005

【0509】

例 12.

o b / o b A M L Nマウスにおける相対的体重に対する化合物 B および化合物 A (両方とも 0.3 mmol/kg 体重/日) およびピオグリタゾンによる 4 週間処置の効果: 4 週間処置後、ビヒクルに対して、ピオグリタゾン (30 mg/kg 体重/日) は体重を有意に増加させた一方、化合物 B は効果がなく、化合物 A は体重を有意に減少させた (図

11)。

【0510】

例13.

o b / o b A M L Nマウスにおける肝臓低密度リポタンパク質受容体 (L D L r) 遺伝子発現に対する化合物Bおよび化合物A (両方とも 0.3 mmol / kg 体重 / 日) による4週間処置の効果: 化合物Bおよび化合物Aは両方とも、4週間処置後、ビヒクルに対して、肝臓L D L r (血漿アテローム生成リポタンパク質の肝臓取り込みを調節する鍵となる遺伝子) の発現を有意に増加させる (図12)。

【0511】

例14.

C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する中鎖トリグリセリド (M C T) または化合物Aのいずれかと組み合わせた19日間の経口P N食の効果: M C Tではなく、化合物Aが、単離された肝切片においてレッドオイルO染色により実証される、経口P N食により誘導される脂肪症の発症を防止した (図13)。正常な肝臓構造が、固形飼料給餌マウスおよび化合物A給餌マウスの両方において観察された。

【0512】

例15.

C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、生理食塩水、中鎖トリグリセリド (M C T)、オメガベン (商標)、化合物A、または化合物Bのいずれかの口胃管栄養処置と組み合わせた19日間の経口P N食の効果: M C Tではなく、化合物Aおよび化合物Bが、単離された肝切片においてH & E染色により実証される、経口P N食により誘導される脂肪症の発症を防止した (図14~17)。正常な肝臓構造が、すべてのマウスにおいて観察された。矢印を使用して脂質蓄積を示す。

【0513】

体質量、肝臓 / 体質量、および脾臓 / 体質量もすべての群について分析し (図18)、これにより、高および低投与量にて化合物AおよびBで処置されたマウスの体質量、肝臓 / 体質量、および脾臓 / 体質量は、固形飼料給餌またはP N給餌生理食塩水群と有意差がないことが実証された。

【0514】

例16.

C 5 7 B L / 6マウスにおける肝脂肪症に対する、M C Tまたは化合物Aのいずれかの口胃管栄養投与と組み合わせた、静脈内生理食塩水、イントラリピッド (商標)、またはオメガベン (商標) を伴う固形飼料対経口P N食による処置の効果: 化合物Aによる処置は、単離された肝切片においてH & E染色により実証された通り、すべての群 (静脈内生理食塩水、イントラリピッド (商標)、またはオメガベン (商標)) について、経口P N食により誘導される脂肪症の発症を防止した (図22~25)。矢印を使用して脂質蓄積を示す。

【0515】

単離された肝切片におけるオイルレッドO染色もまた、化合物Aによる処置がすべての群 (静脈内生理食塩水、イントラリピッド (商標)、またはオメガベン (商標)) について脂肪症の発症を防止することを実証した (図26~29)。矢印を使用して脂質蓄積を示す。脂質蓄積の定量化により、化合物Aは固形飼料給餌対照と比較して脂肪症の発症を防止することが確認された (図30)。

【0516】

体質量を19日間にわたって分析した (図19~21)。正規化した体、肝臓、腎臓、および脾臓質量値も分析し、これにより、化合物Aで処置されたマウスについてのこれらの値は、他のあらゆる実験群と有意差がないことが実証された (図20~21)。

【0517】

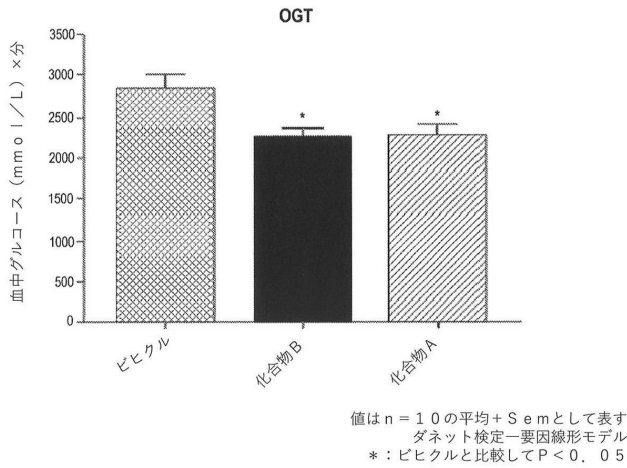
例17.

A P O E * 3 L e i d e nマウスにおける4週間の処置にわたるトリグリセリドレベル

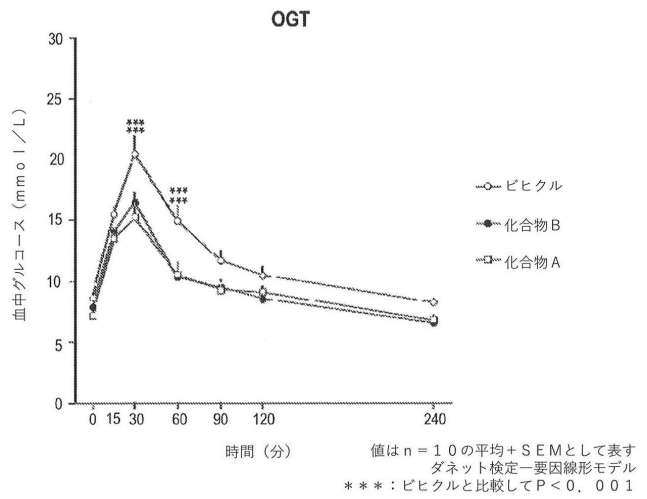
に対する化合物 A の効果：化合物 A は、4 週間にわたってトリグリセリドレベルを有意に低減させた（図 3 1）。参照化合物 1 および 2 は、トリグリセリドレベルに影響を及ぼした。

【図面】

【図 1】



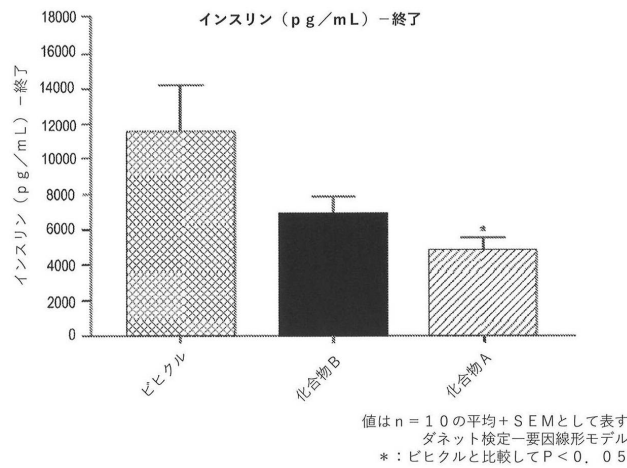
【図 2】



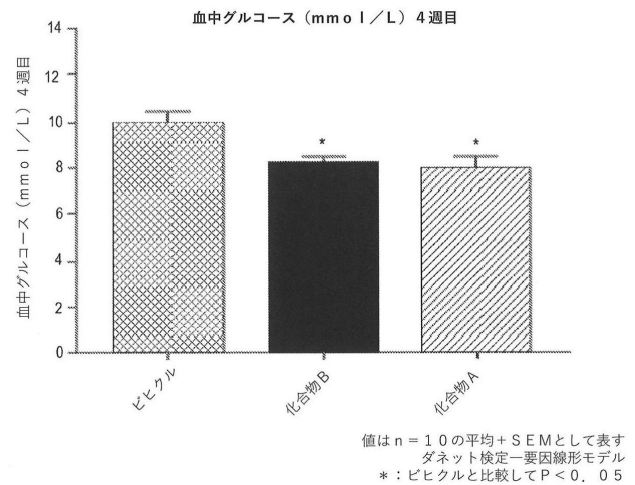
10

20

【図 3】



【図 4】

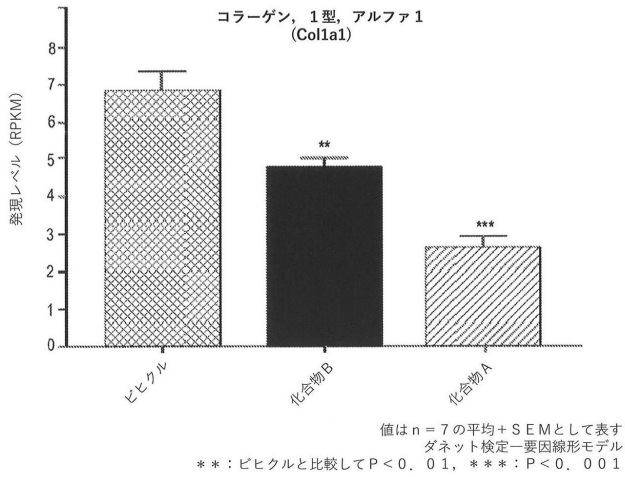


30

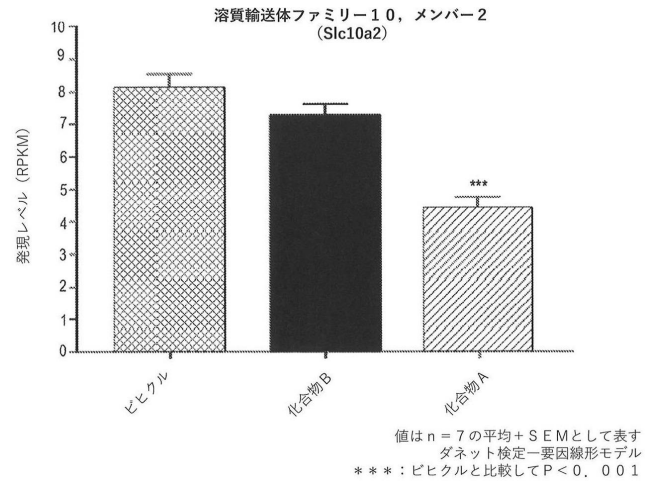
40

50

【図 5】

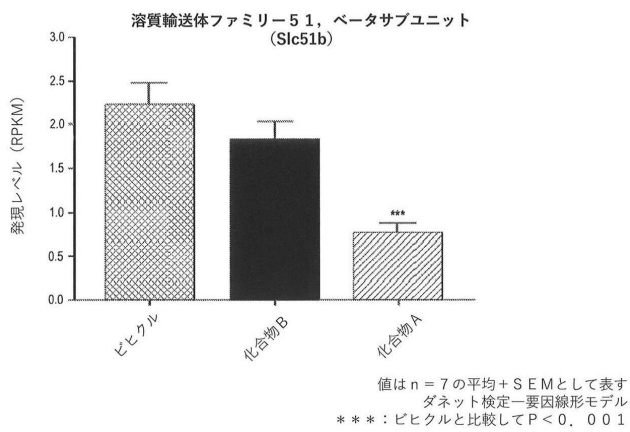


【図 6】

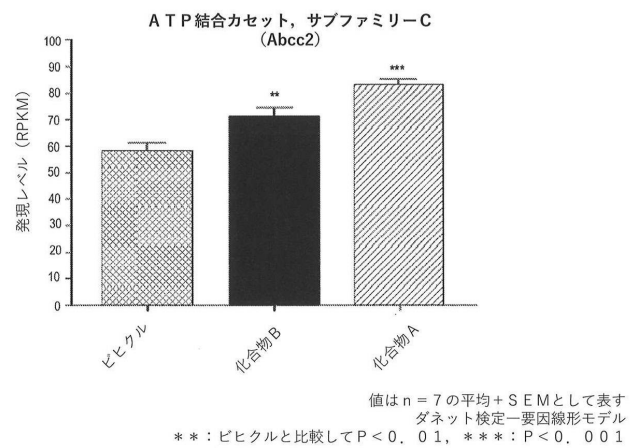


10

【図 7】



【図 8】



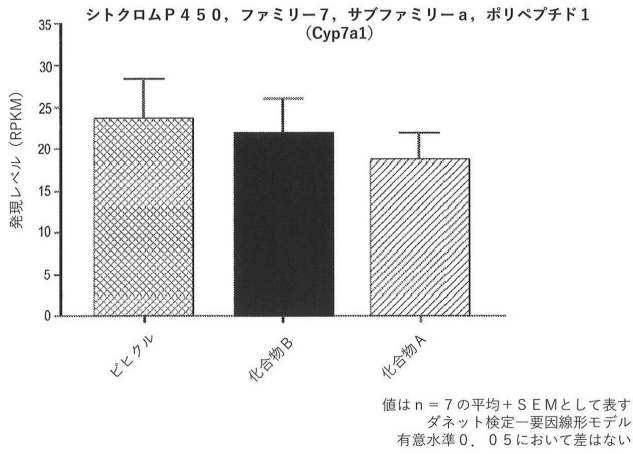
20

30

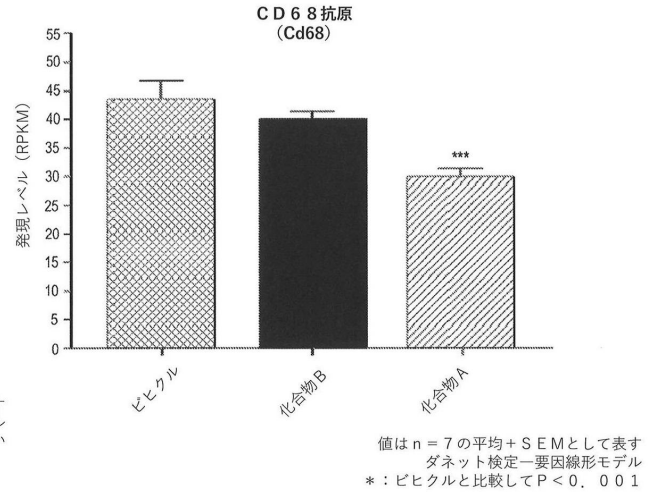
40

50

【図 9】

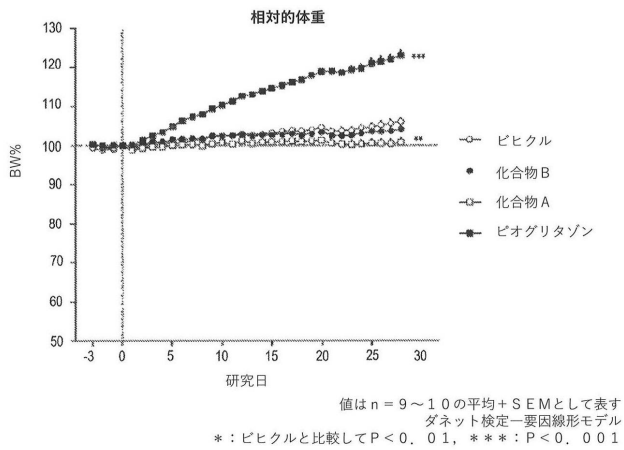


【図 1 0】

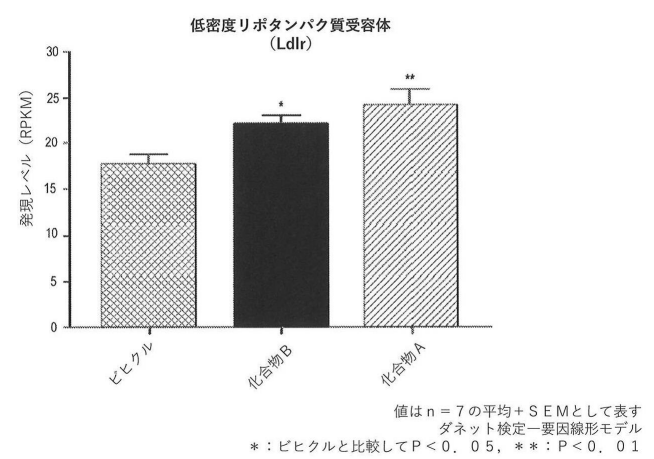


10

【図 1 1】



【図 1 2】



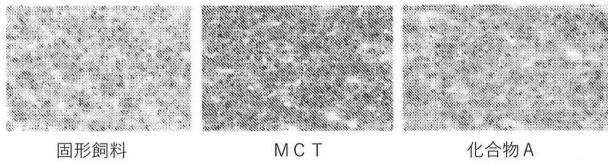
20

30

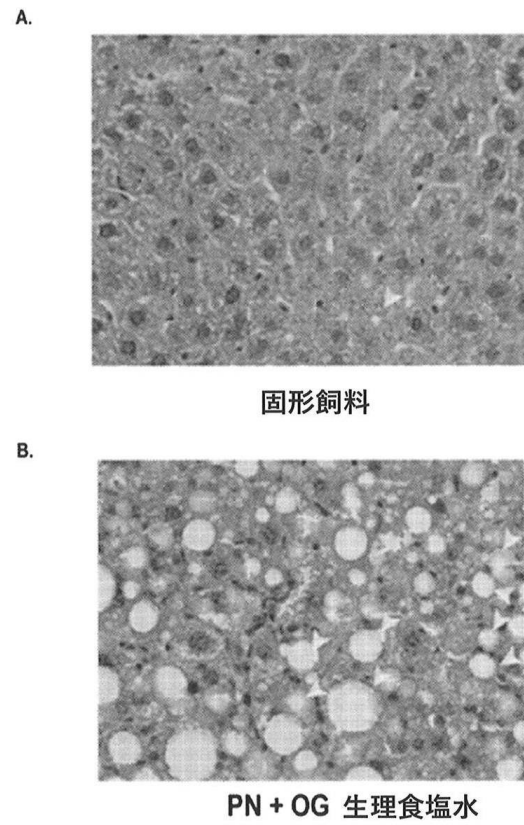
40

50

【図 1 3】



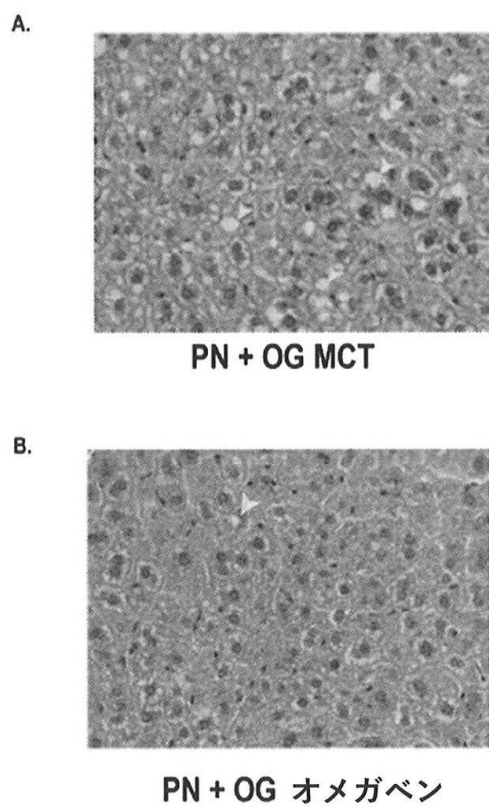
【図 1 4】



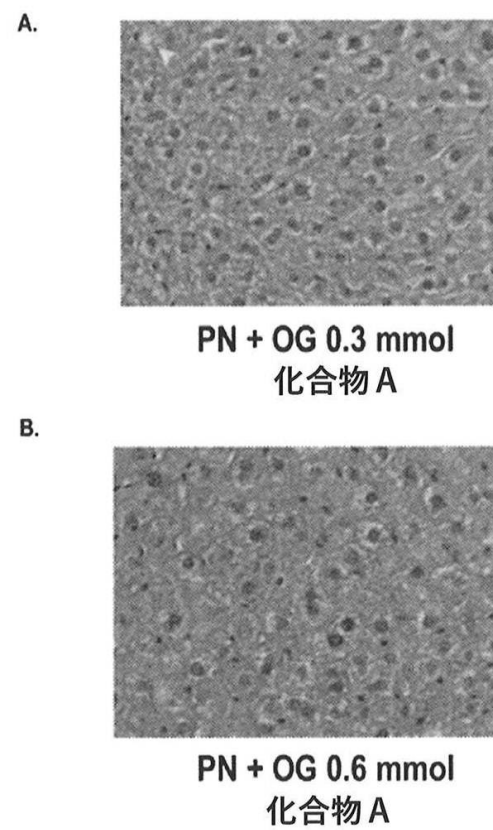
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

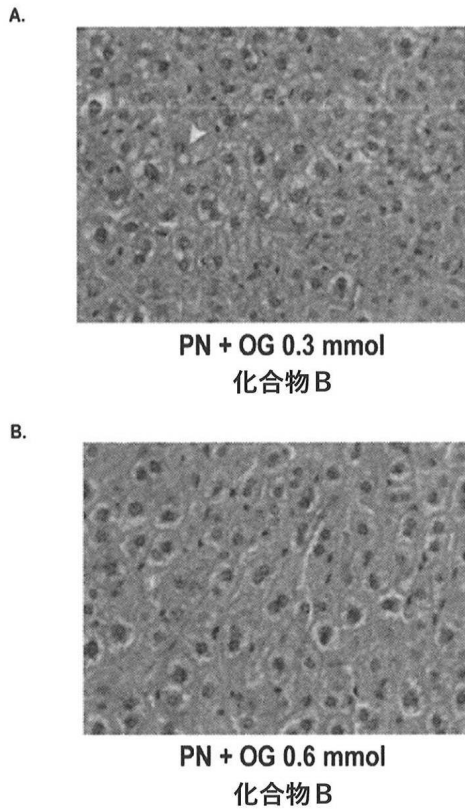


30

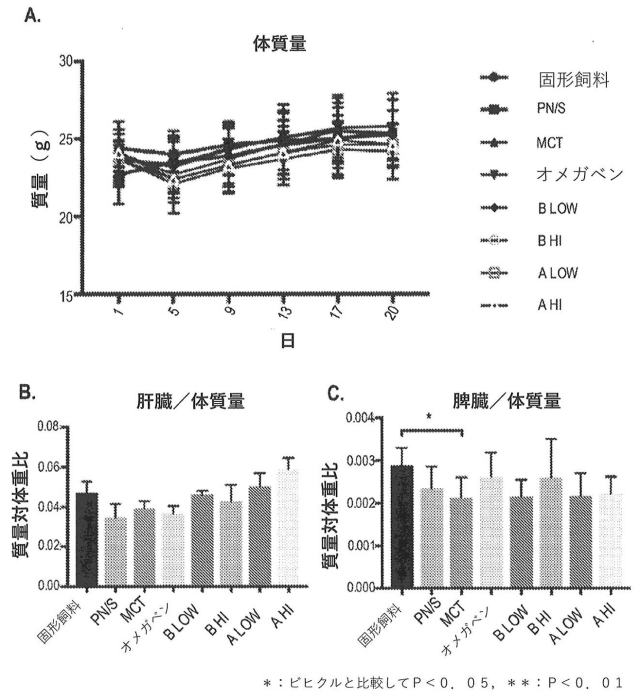
40

50

【図 17】



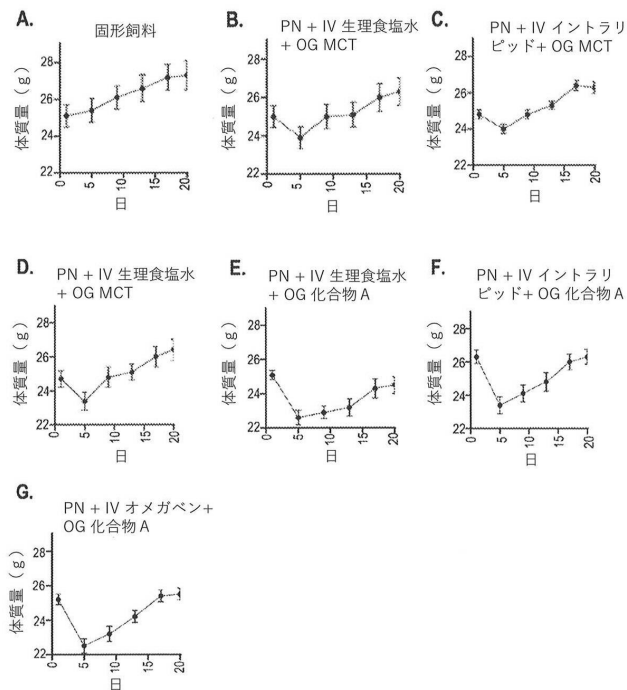
【図 18】



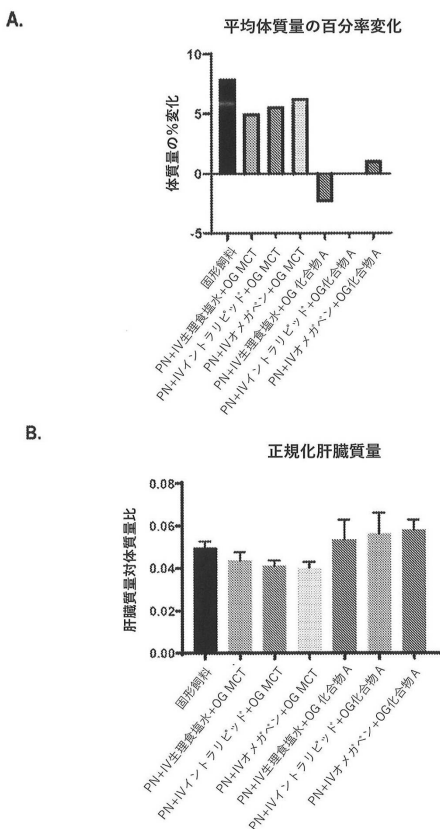
10

20

【図 19】



【図 20】

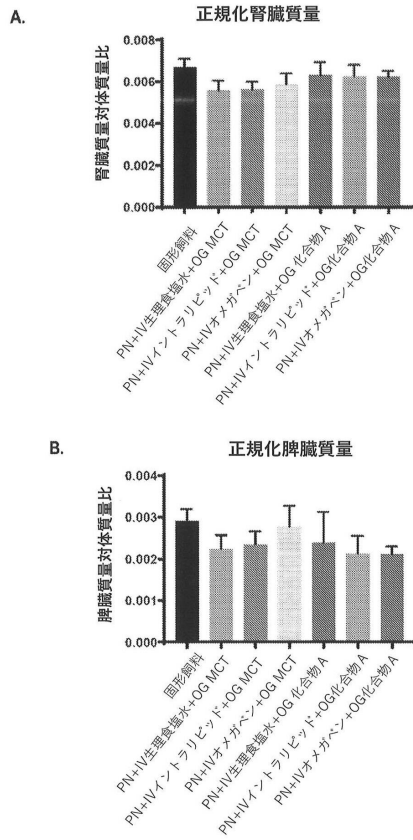


30

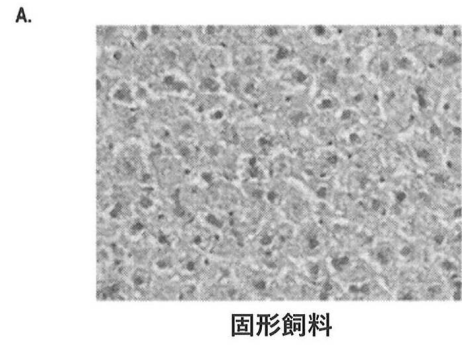
40

50

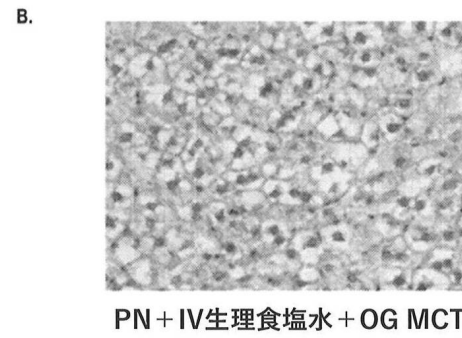
【図 2 1】



【図 2 2】

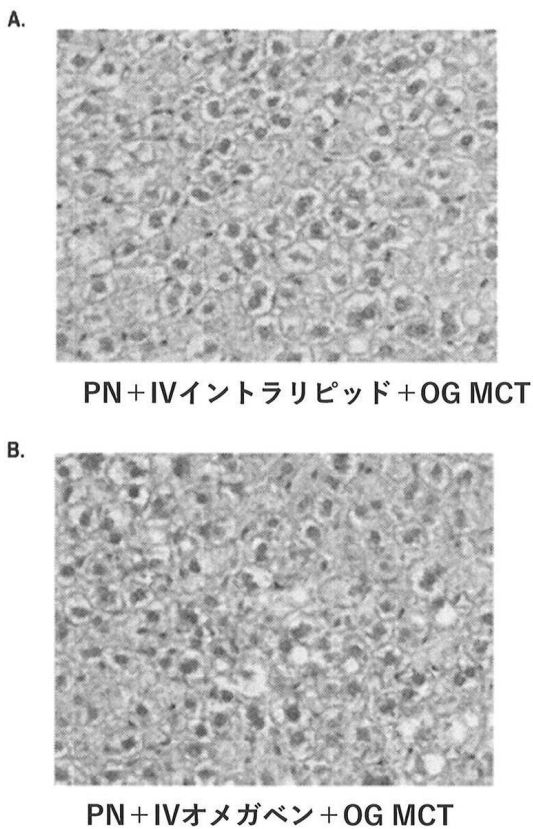


10

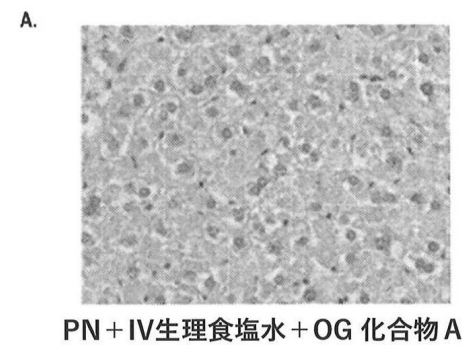


20

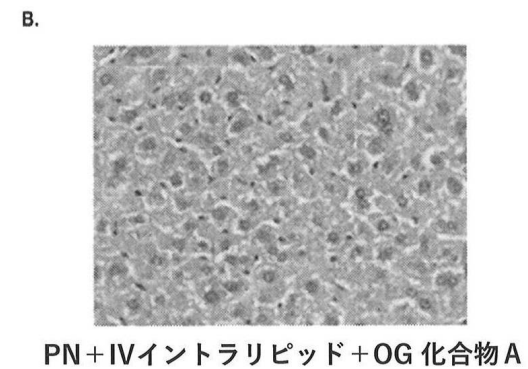
【図 2 3】



【図 2 4】



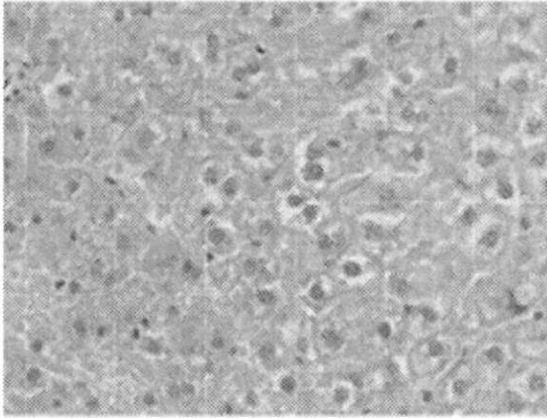
30



40

50

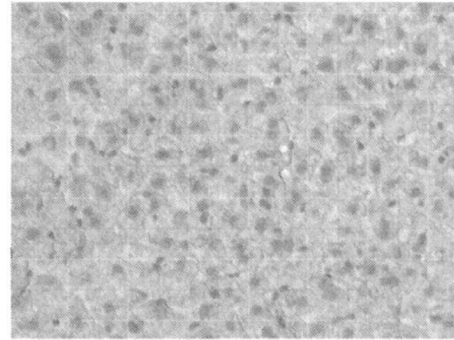
【図 2 5】



PN + IVオメガベン + OG 化合物 A

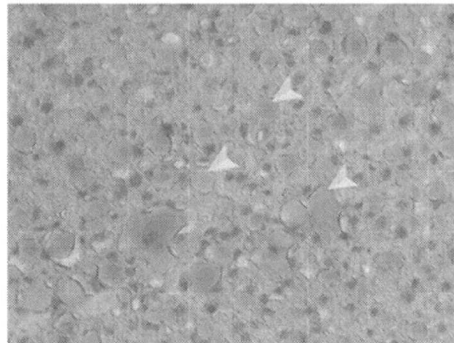
【図 2 6】

A.



固形飼料

B.



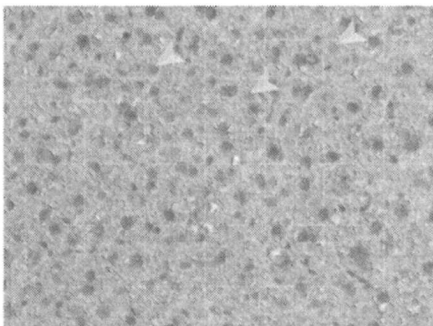
PN + IV生理食塩水 + OG MCT

10

20

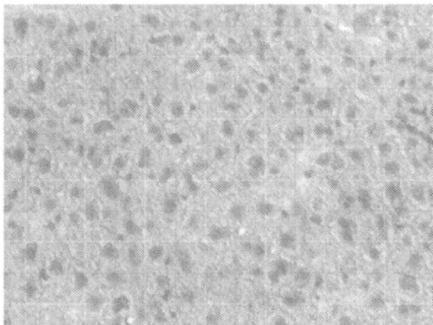
【図 2 7】

A.



PN + IVイントラリピッド + OG MCT

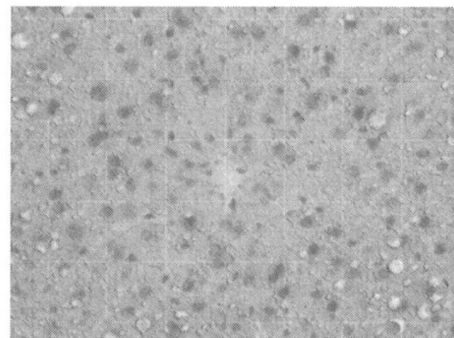
B.



PN + IVオメガベン + OG MCT

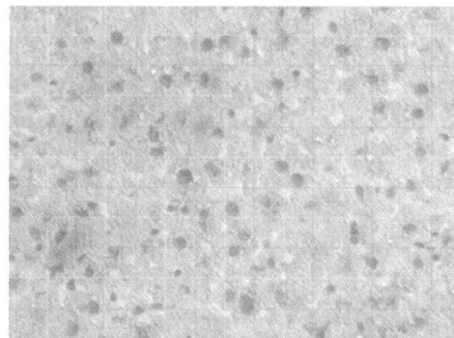
【図 2 8】

A.



PN + IV生理食塩水 + 化合物 A

B.



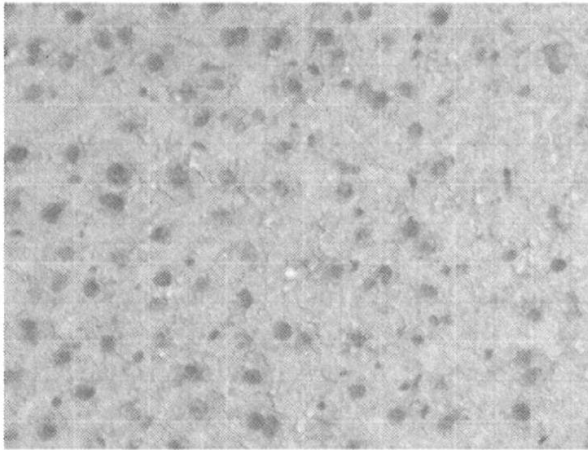
PN + IVイントラリピッド + OG 化合物 A

30

40

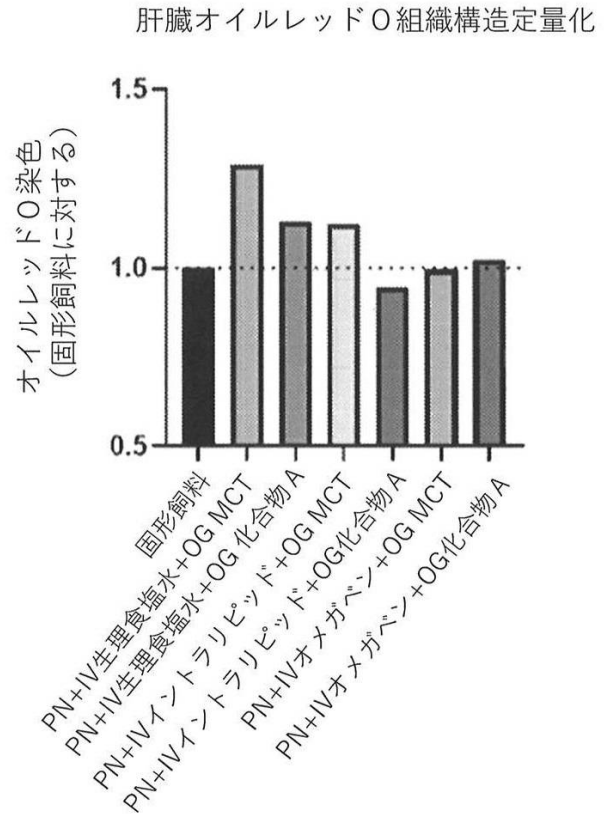
50

【図 29】

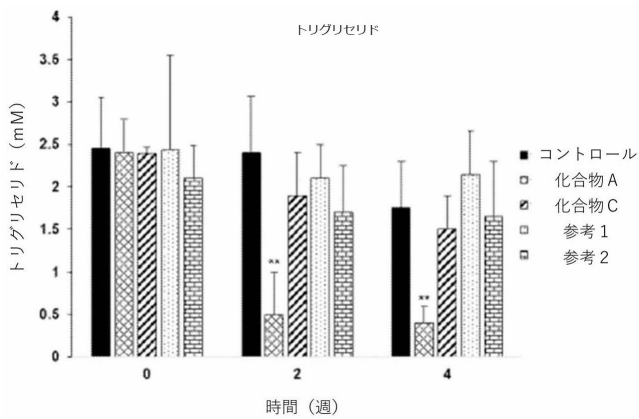


PN+IVオメガベン+OG 化合物 A

【図 30】



【図 31】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/001139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C59/64 C07C63/04 C07C63/64 C07C65/21 C07C65/28 C07C65/32 C07C229/54 C07C233/54 C07C235/46 C07C317/44 C07C323/62 A61P1/16 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PETER S. THUY-BOUN ET AL: "Ligand-Accelerated ortho -C-H Alkylation of Arylcarboxylic Acids using Alkyl Boron Reagents", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 135, no. 46, 8 November 2013 (2013-11-08), pages 17508-17513, XP055660450, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja409014v page 17509; compounds 3a, 3e, 3i ----- -/--	1-8, 52-54
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 January 2020		12/02/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dunet, Guillaume

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/001139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIAO-QIANG HU ET AL: "Carboxylate-directed C-H allylation with allyl alcohols or ethers", CHEMICAL SCIENCE, vol. 9, no. 23, 21 May 2018 (2018-05-21), pages 5289-5294, XP055656790, United Kingdom ISSN: 2041-6520, DOI: 10.1039/C8SC01741G page 5290; compounds 3aa, 3at page 5291; compounds 3aa, 3ab, 3ac, 4aa, 4ad page 5292; compounds 3ba, 3ca, 3ea, 3fa, 3aa -----	1-9,48, 49,52, 53,56
X	LE THI NGOC CHUC ET AL: "Long-Range Olefin Isomerization Catalyzed by Palladium(0) Nanoparticles", ACS OMEGA, vol. 2, no. 2, 27 February 2017 (2017-02-27), pages 698-711, XP055656794, ISSN: 2470-1343, DOI: 10.1021/acsomega.6b00509 * scheme 1 *; page 698 page 699; table 2; compounds 5a, 12a, 5b, 12b * scheme 4 *; page 703; compounds 35, 36 -----	1-9,52, 53,56
X	QUAN CHEN ET AL: "Cobalt-Catalyzed ortho -Alkylation of Secondary Benzamide with Alkyl Chloride through Directed C-H Bond Activation", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 133, no. 3, 26 January 2011 (2011-01-26), pages 428-429, XP055660442, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja1099853 page 428; compound 6 * entry 4 *; page 428; table 1 -----	1-3,5,7, 48,50,56
X	J I Degraw ET AL: "Potential Antileprotic Agents. 3. Inhibition of Mycobacterial Dihydrofolic Reductase by 2,4-Diamino-5-methyl-6-alkylquinazolines", Journal of Medicinal Chemistry, January 1974 (1974-01), XP055656815, Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/j m00253a026 page 763; compounds IVc-IVg ----- -/--	10-19, 21-23, 52,53,56

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/001139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIROAKI OKAMOTO ET AL: "Synthesis and Thermal Properties for 4-(4-Alkoxyphenoxy-carbonyl)phenyl 3-Alkoxy-2-X-benzoates", MOLECULAR CRYSTALS AND LIQUID CRYSTALS, vol. 439, no. 1, 31 August 2006 (2006-08-31), pages 221-227, XP055656809, UK ISSN: 1542-1406, DOI: 10.1080/15421400590957071 page 222; compounds 5, 6 * scheme 1 *; page 223 * scheme 3 *; page 224	10-19, 21-23, 48,49, 52,53,56
X	YONG-ZHOU HU ET AL: "Synthesis of the aromatic unit of calicheamicin [gamma]11", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, vol. 1, no. 9, January 1997 (1997-01), pages 1421-1424, XP055659033, GB ISSN: 0300-922X, DOI: 10.1039/a605837j * scheme 2 *; page 1421; compound 19	10,17, 20,32, 33,37, 48,49,56
X	ROTH J ET AL: "Synthesis of small molecule inhibitors of the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1 (NR5A1) based on isoquinolinone scaffolds", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 8, 15 April 2008 (2008-04-15), pages 2628-2632, XP022606361, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.03.027 [retrieved on 2008-03-14] page 2629; compound 11	10, 17-19, 21,52, 53,56
X	CHANG L L ET AL: "Substituted Imidazoles as Glucagon Receptor Antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 11, no. 18, 17 September 2001 (2001-09-17), pages 2549-2553, XP002222313, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00498-X page 2550; compound 41	25-28, 30,48,56

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/001139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/093364 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; SCHWINK LOTHAR [DE] ET AL.) 23 August 2007 (2007-08-23) * methods C1 and C2 *; page 102	25-28, 30,52, 53,56
X	----- ERKKI HONKANEN ET AL: "Synthesis of Dialkylaminoalkyl Esters of Sterically Hindered 4-Alkoxybenzoic Acids.", ACTA CHEMICA SCANDINAVICA., vol. 13, January 1959 (1959-01), pages 1189-1192, XP055656850, DK ISSN: 0904-213X, DOI: 10.3891/acta.chem.scand.13-1189 page 1190; table 1 page 1191; table 3	25-27, 29,30, 48,49, 52,53,56
X	----- PETRA FUCHS ET AL: "A Thermotropic Mesophase Comprised of Closed Micellar Aggregates of the Normal Type", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 41, no. 4, 15 February 2002 (2002-02-15), pages 628-631, XP055656847, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/1521-3773(20020215)41:4<628::AID-A NIE628>3.0.CO;2-I * scheme 1 *; page 629; compounds 7, 9	25,30, 48,49, 52,53, 56,57
X	----- S. SANTRA ET AL: "Role of polar solvents for the synthesis of pillar[6]arenes", RSC ADVANCES, vol. 5, no. 126, January 2015 (2015-01), pages 104284-104288, XP055659140, DOI: 10.1039/C5RA19569A * scheme 3 *; page 104285; compound 4b page 104286; table 1	32,33, 35,37, 52,56
X	----- RAIBER ET AL: "Novel heparin/heparan sulfate mimics as inhibitors of HGF/SF-induced MET activation", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 22, 12 October 2007 (2007-10-12), pages 6321-6325, XP022297151, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.08.074 * scheme 1 *; page 6323; compounds 5, 10	32,37, 48,49, 52,53, 56,57
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 4 of 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/001139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/042557 A1 (MANCHESTER METROPOLITAN UNIV [GB]) 16 March 2017 (2017-03-16) page 63; compound 6 page 64; compound 9 -----	32,37, 48,49, 52,53, 56,57
X	PEI-PEI KUNG ET AL: "Design and Synthesis of Pyridone-Containing 3,4-Dihydroisoquinoline-1(2H)-ones as a Novel Class of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors", J MED CHEM,, vol. 59, no. 18, 11 August 2016 (2016-08-11), pages 8306-8325, XP002788021, DOI: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B00515 * scheme 3 *; page 8314; compounds 36, 37 * penultimate paragraph *; page 9314, left-hand column -----	32-34, 48,49,56
X	PETR NOVAK ET AL: "Synergistic Palladium-Catalyzed C(sp ³)-H Activation/C(sp ³)-O Bond Formation: A Direct, Step-Economical Route to Benzolactones", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 50, no. 51, 31 October 2011 (2011-10-31), pages 12236-12239, XP055101303, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201105894 * scheme 2 *; page 12237; compounds 1za, 2za -----	32,33, 37,38, 52,53,56
X	KEN TANAKA ET AL: "Synthesis of Perfluoroalkylated Benzenes and Pyridines through Cationic Rh(I)/Modified BINAP-Catalyzed Chemo- and Regioselective [2 + 2 + 2] Cycloaddition", ORGANIC LETTERS, vol. 9, no. 10, 14 April 2007 (2007-04-14), pages 1907-1910, XP055659109, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1070456m page 1909, left-hand column; compounds 13, 14 ----- -/--	32, 39-42, 44-46, 48,49,56

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/001139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/270470 A1 (JONASSON CATRIN [SE] ET AL) 29 October 2009 (2009-10-29) example 5 paragraphs [0080] - [0083], [0084] - [0092] claims 1-56	39-41, 43,46, 48,52, 53,56, 93-99, 107
X	NIS HALLAND ET AL: "Small Macrocycles As Highly Active Integrin [alpha]2[beta]1 Antagonists", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 2, 10 January 2014 (2014-01-10), pages 193-198, XP055452023, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml4004556 * scheme 1 *; page 194 * entries 2, 3, 8, 10 *; page 195; table 2	1-5,7,8, 25,26, 30,32, 33,37, 52,53,56
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 25 February 2014 (2014-02-25), XP002797212, retrieved from STN Database accession no. 1555822-28-0 abstract	1-216
A	WO 2006/066894 A1 (METABONO S A [CH]; SCHERRER URS [CH]; SPARATORE ANNA [IT]) 29 June 2006 (2006-06-29) abstract examples 1-9 claims 1-15	1-216
A	WO 2011/064350 A1 (GENFIT [FR]; DARTEIL RAPHAEL [FR]; HANF REMY [FR]; HUM DEAN [FR]) 3 June 2011 (2011-06-03) abstract figures 1-14 examples 1-3 claims 1-11	1-216
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/001139

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/281413 A1 (MIAN ALEC [ES] ET AL) 24 October 2013 (2013-10-24) abstract paragraphs [0287], [0296], [0304], [0325], [0339], [0353] examples 1-21 claims 1-18 -----	1-216
A	WO 02/100341 A2 (WELLSTAT THERAPEUTICS CORP [US]; SHARMA SHALINI [US] ET AL.) 19 December 2002 (2002-12-19) abstract examples 1-52 examples A-M claims 1-161 -----	1-216
A	WO 2007/051995 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB] ET AL.) 10 May 2007 (2007-05-10) pages 1-3 examples 1, 2 claims 1, 2 -----	1-216

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/001139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007093364 A1	23-08-2007	AR 059458 A1 AU 2007214709 A1 BR PI0707872 A2 CA 2636873 A1 CN 101384583 A CR 10160 A EC SP088680 A EP 1987020 A1 JP 5175228 B2 JP 2009526793 A KR 20080095877 A MA 30221 B1 NZ 570503 A TN SN08326 A1 TW 200800908 A US 2009264403 A1 UY 30166 A1 WO 2007093364 A1 ZA 200805939 B	09-04-2008 23-08-2007 10-05-2011 23-08-2007 11-03-2009 06-10-2008 29-09-2008 05-11-2008 03-04-2013 23-07-2009 29-10-2008 02-02-2009 30-07-2010 29-12-2009 01-01-2008 22-10-2009 28-09-2007 23-08-2007 30-12-2009
WO 2017042557 A1	16-03-2017	GB 2543478 A WO 2017042557 A1	26-04-2017 16-03-2017
US 2009270470 A1	29-10-2009	CN 101218199 A EP 1881950 A1 JP 2008543741 A US 2009270470 A1 WO 2006121391 A1	09-07-2008 30-01-2008 04-12-2008 29-10-2009 16-11-2006
WO 2006066894 A1	29-06-2006	EP 1836160 A1 WO 2006066894 A1	26-09-2007 29-06-2006
WO 2011064350 A1	03-06-2011	AU 2010323066 A1 BR 112012012815 A2 CA 2781451 A1 CN 102647982 A CN 104434891 A CY 1116548 T1 CY 1120444 T1 DK 2504005 T3 DK 2641596 T3 EA 201290389 A1 EP 2504005 A1 EP 2641596 A1 ES 2441665 T3 ES 2681794 T3 HK 1175716 A1 HU E039731 T2 IL 219914 A JP 5833016 B2 JP 6594400 B2 JP 2013512228 A JP 2016074670 A JP 2018070642 A KR 20120101472 A KR 20180031825 A LT 2641596 T NZ 600439 A	07-06-2012 12-12-2017 03-06-2011 22-08-2012 25-03-2015 15-03-2017 10-07-2019 13-01-2014 06-08-2018 30-01-2013 03-10-2012 25-09-2013 05-02-2014 17-09-2018 22-08-2014 28-01-2019 29-10-2015 16-12-2015 23-10-2019 11-04-2013 12-05-2016 10-05-2018 13-09-2012 28-03-2018 10-08-2018 27-06-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/001139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		PL 2504005 T3	31-03-2014	
		PL 2641596 T3	31-10-2018	
		PT 2504005 E	10-01-2014	
		PT 2641596 T	31-07-2018	
		SI 2504005 T1	30-04-2014	
		SI 2641596 T1	28-09-2018	
		TR 201810393 T4	27-08-2018	
		US 2012252725 A1	04-10-2012	
		US 2014309165 A1	16-10-2014	
		WO 2011064350 A1	03-06-2011	
		ZA 201204658 B	29-05-2013	

US 2013281413	A1	24-10-2013	AU 2009248057 A1	19-11-2009
			BR PI0912716 A2	13-10-2015
			CA 2724023 A1	19-11-2009
			CN 102088965 A	08-06-2011
			CN 103251631 A	21-08-2013
			EP 2291182 A1	09-03-2011
			JP 5669729 B2	12-02-2015
			JP 2011520836 A	21-07-2011
			US 2009298923 A1	03-12-2009
			US 2013281413 A1	24-10-2013
			WO 2009138437 A1	19-11-2009

WO 02100341	A2	19-12-2002	AU 2007203009 A1	19-07-2007
			AU 2011201016 A1	31-03-2011
			BR 0210383 A	04-04-2006
			CA 2450221 A1	19-12-2002
			CN 1608055 A	20-04-2005
			CN 101444496 A	03-06-2009
			CN 102140064 A	03-08-2011
			CN 102151262 A	17-08-2011
			CZ 20033394 A3	16-03-2005
			EP 1461323 A2	29-09-2004
			ES 2441874 T3	06-02-2014
			HK 1076805 A1	25-01-2008
			HK 1126987 A1	17-06-2011
			HU 230352 B1	29-02-2016
			IL 159320 A	30-05-2013
			IL 219397 A	31-10-2013
			JP 4711621 B2	29-06-2011
			JP 5477893 B2	23-04-2014
			JP 2005501012 A	13-01-2005
			JP 2009221232 A	01-10-2009
			JP 2009227690 A	08-10-2009
			JP 2013129665 A	04-07-2013
			KR 20050030089 A	29-03-2005
			KR 20090061080 A	15-06-2009
			KR 20100031549 A	22-03-2010
			KR 20100110902 A	13-10-2010
			MX PA03011558 A	26-03-2004
			NO 333355 B1	13-05-2013
			NZ 530051 A	22-12-2006
			PL 367078 A1	21-02-2005
			RU 2341513 C2	20-12-2008
			UA 82831 C2	26-05-2008
			UA 104987 C2	10-04-2014
			US 2003149107 A1	07-08-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/001139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		US 2004077896 A1	22-04-2004	
		US 2004092516 A1	13-05-2004	
		US 2004092518 A1	13-05-2004	
		US 2004097585 A1	20-05-2004	
		US 2004236100 A1	25-11-2004	
		US 2004242692 A1	02-12-2004	
		US 2004267025 A1	30-12-2004	
		US 2005004115 A1	06-01-2005	
		US 2005090555 A1	28-04-2005	
		US 2005256333 A1	17-11-2005	
		US 2007105958 A1	10-05-2007	
		US 2007244141 A1	18-10-2007	
		US 2007244171 A1	18-10-2007	
		US 2007244172 A1	18-10-2007	
		US 2007249696 A1	25-10-2007	
		US 2007249719 A1	25-10-2007	
		US 2007265322 A1	15-11-2007	
		US 2007265323 A1	15-11-2007	
		US 2008015209 A1	17-01-2008	
		US 2008021109 A1	24-01-2008	
		US 2008027229 A1	31-01-2008	
		US 2013281705 A1	24-10-2013	
		WO 02100341 A2	19-12-2002	
		ZA 200309627 B	31-08-2005	

WO 2007051995	A2	10-05-2007	TW 200800864 A	01-01-2008
			WO 2007051995 A2	10-05-2007

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C	229/60 (2006.01)	C 0 7 C	229/60
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/166 (2006.01)	A 6 1 K	31/166
A 6 1 K	31/085 (2006.01)	A 6 1 K	31/085
A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K	31/196
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 大木 信人

(72)発明者 スクジェレット, トーレ

ノルウェー王国 0 5 8 6 オスロ, ローズヴェイエン 4ア

(72)発明者 フレーザー, デヴィッド アラン

ノルウェー王国 1 3 6 5 ブロンメンホルム, オクセホヴェドヴェイエン 1 2

(72)発明者 スタインガー, ヒルデ ハーマンセン

ノルウェー王国 0 7 8 1 オスロ, スコルグリッグヴェイエン 3 5

F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 CA27 DA17 DA18 DA19 DA23 FA32 GA01
GA07 GA22 GA32 JA19 JA43 KA01 KA12 KA17 MA01 MA04 MA37
MA55 MA57 MA72 MA86 NA14 ZA70 ZA75 ZC33 ZC35
4H006 AA01 AB20

【要約の続き】

