

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6630364号  
(P6630364)

(45) 発行日 令和2年1月15日 (2020.1.15)

(24) 登録日 令和1年12月13日 (2019.12.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 307/92 (2006.01)

C O 7 D 307/92 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 21 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-549601 (P2017-549601)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月25日 (2016.3.25)  
 (65) 公表番号 特表2018-509441 (P2018-509441A)  
 (43) 公表日 平成30年4月5日 (2018.4.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/051706  
 (87) 国際公開番号 W02016/157052  
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)  
 審査請求日 平成30年12月27日 (2018.12.27)  
 (31) 優先権主張番号 62/139,077  
 (32) 優先日 平成27年3月27日 (2015.3.27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 510055334  
 ボストン バイオメディカル、 インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 1 3 9, ケンブリッジ, メモリアル  
 ドライブ 6 4 0  
 (73) 特許権者 000002912  
 大日本住友製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100118371  
 弁理士 ▲駒▼谷 剛志

最終頁に続く

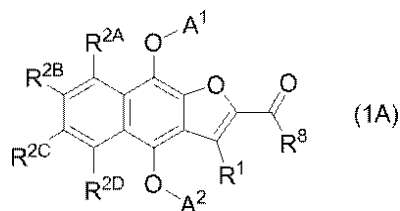
(54) 【発明の名称】 水溶性プロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (1A) で表される化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物

【化1】



(1A)

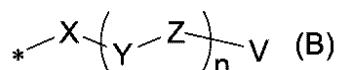
[ 式中、

A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、同一又は異なって、各々独立して、-C(=O)B、-C(=O)C  
 R<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B、-CO<sub>2</sub>B、-C(=S)OB、-CONR<sup>3C</sup>B、-C(=S)NR<sup>3C</sup>  
 B、-SO<sub>2</sub>B、-SO<sub>2</sub>CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B、-SO<sub>2</sub>(OB)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3C</sup>  
 B、-P(=O)(B)<sub>2</sub>、-P(=O)(CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B)<sub>2</sub>、-P(=O)(OB)  
 )<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>3C</sup>B)<sub>2</sub>、又は水素原子であり、ここにおいて、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup>  
 は同時には水素原子ではなく

(ここにおいて、

Bは、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、又は下記式(B)

【化2】



で表される基

(式(B)において、式中\*は結合位置を表し、

Xは、単結合、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンであり、

Yは、単結合、酸素原子、 $-OCO-$ 、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OSO_2NR^{4A}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2O-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$ 、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基であり、

$R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基であり、

Zは、単結合、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンであり、

nは、0、1又は2であり、

Vは、 $-NHR^5$ 、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^5$ は、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基である。)

であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 及び $R^{3C}$ は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基である。) ;

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置

10

20

30

40

50

換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールチオ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルホニル基であり；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールチオ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルホニル基であり；

$R^8$  は、置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である。】

【請求項 2】

$A^1$  及び  $A^2$  は、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)C$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3C$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、

10

20

30

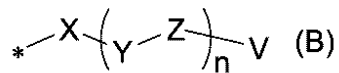
40

50

A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は同時には水素原子ではなく、  
(ここにおいて、

B は、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されても  
よい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、又は下記式 (B)

【化 3】



で表される基

10

(式 (B) において、式中 \* は結合位置を表し、

X は、単結合、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン、又は置換されてもよい C<sub>3-10</sub> シクロアルキレンであり、

Y は、単結合、酸素原子、又は -NR<sup>4A</sup> - であり、

R<sup>4A</sup> は、水素原子であり、

Z は、単結合、又は置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレンであり、

n は、0、又は 1 であり、

V は、-NHR<sup>5</sup>、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1  
つ以上の 2 級の窒素原子を有し、及び

20

R<sup>5</sup> は、水素原子、又は置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基である。) )

であり、

R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup> 及び R<sup>3C</sup> は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基である。) ;

R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup> 及び R<sup>2D</sup> は、水素原子であり ;

R<sup>8</sup> は、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

B、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、X、Z 及び V における、置換されてもよい  
3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状ア  
ミノ基、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン  
、及び置換されてもよい C<sub>3-10</sub> シクロアルキレンの置換基が、各々独立して、

30

(1) ハロゲン原子、

(9) 置換されてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、

(17) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(18) -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、

(20) -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(21) -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、

(22) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

40

(24) -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、

(25) -OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、及び

(26) -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 5 個の置換  
基で置換されてもよい基であり、

ここにおいて、前記 (9) における置換基は、各々独立して、

(a) ハロゲン原子、

(b) 水酸基、

(c) C<sub>1-6</sub> アルキル基、

(d) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、

(e) シアノ基、

50

(f) カルボキシ基、  
 (g) スルフィン酸基、  
 (h) スルホン酸基、  
 (i) リン酸基、  
 (j)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、  
 (k)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、  
 (l)  $-NR^6R^7$ 、  
 (m)  $-CO_2R^6$ 、  
 (n) グアニジン基、  
 (o)  $-CONR^6R^7$ 、  
 (p)  $-SO_2R^6$ 、  
 (q)  $-SO_2NR^6R^7$ 、  
 (r)  $C_{6-10}$  アリール基、  
 (s)  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、  
 (t) 1～3個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、及び

10

(u) 1～3個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

20

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はカルボキシ基からなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～12員の環状アミノ基を形成していてもよい、

請求項1又は2に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

$A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3C^4B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではない、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項5】

$A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CONR^3C^4B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではない、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項6】

$A^1$  及び  $A^2$  が、 $-CONR^3C^4B$  である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項7】

Vが、 $-NHR^5$  である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項8】

$R^8$  が、メチル基である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項9】

$A^1$  及び  $A^2$  が、 $-CONHB$

(ここにおいて、

Bが、3員～6員の単環式の複素環基、又は式(B)で表される基

50

(式(B)において、

Xが、カルボキシ基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキレンであり、

nが、0であり、

Vが、-NHR<sup>5</sup>又は3員~6員の単環式の複素環基であり、ここにおいて、3員~6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、

R<sup>5</sup>が、水素原子又は1~2個のカルボキシ基で置換されてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基であり、及び

R<sup>6</sup>が、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基である。) )

であり、

ここにおいて、3員~6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。)である、

請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項10】

以下の化合物から選択される、請求項1又は2に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物：

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル ビス((3-アミノプロピル)カルバメート)、

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル ビス((2-アミノエチル)カルバメート)、

(2S,2'S)-4,4'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(2-(メチルアミノ)ブタン酸)、

2,2'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(アザンジイル)ジ酢酸、

3,3'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(アザンジイル)ジプロピオン酸、

(2S,2'S)-3,3'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(2-アミノプロピオン酸)、

ジメチル 4,4'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)(2S,2'S)-ビス(2-アミノプロピオン酸)、

ジメチル 3,3'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)(2S,2'S)-ビス(2-アミノプロピオン酸)、

2,2'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル)ビス(アザンジイル)ジ酢酸、

2,2'-(2,2'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ)ビス(カルボニル)ビス(アザンジイル)ビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(アセチル)ビス(アザンジイル)ジ酢酸、

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル ビス((2-(2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート、

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル ビス((2-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート、

10

20

30

40

50

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( イソプロピルスルホニル ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 , 2 ' - ( ( 2 , 2 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( プロパン - 3 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( アセチル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( カルバモイルオキシ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( カルバモイルオキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート、

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート、

( 3 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ) オキシ ) カルボニル ) アミノ ) プロピル ) グリシルグリシン、

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート、

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( カルバモイルオキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート、

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート、及び

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート。

#### 【請求項 1】

以下の化合物から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物：

2 , 2 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸、

3 , 3 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -

10

20

30

40

50

ジイル))ピス(アザンジイル))ジプロピオン酸、

ジメチル 4, 4' - (( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ピス(2 - アミノブタノエート)、

2, 2' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))ピス(プロパン - 3, 1 - ジイル))ピス(アザンジイル))ジ酢酸、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - (N, N - ジメチルスルファモイル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - (イソプロピルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - (メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - (カルバモイルオキシ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - ((メトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、及び

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ピス((2 - ((2 - ((メトキシカルボニル)オキシ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)。

#### 【請求項 1 2】

以下の化合物から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物：

2, 2' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))ピス(エタン - 2, 1 - ジイル))ピス(アザンジイル))ジ酢酸、

3, 3' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))ピス(エタン - 2, 1 - ジイル))ピス(アザンジイル))ジプロピオン酸、及び

ジメチル 4, 4' - (( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ピス(2 - アミノブタノエート)。

#### 【請求項 1 3】

2, 2' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))ピス(エタン - 2, 1 - ジイル))ピス(アザンジイル))ジ酢酸である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 1 4】

2, 2' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ピス(オキシ))ピス(カルボニル))ピス(アザンジイル))ピス(エタン - 2, 1 - ジイル))ピス(アザンジイル))ジ酢酸 一塩酸塩 二水和物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

#### 【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、癌の治療剤及び/又は予防剤。

#### 【請求項 1 7】

10

20

30

40

50



癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、および軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 16 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項 18】

癌を治療及び／又は予防するための組成物であって、治療及び／又は予防上の有効量の請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含む、組成物。

10

【請求項 19】

癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、および軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 18 に記載の組成物。

20

【請求項 20】

癌の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 21】

癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、および軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 20 に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な 2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの新規水溶性プロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物に関する。また、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの新規水溶性プロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含む医薬組成物に関する。更に、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの新規水溶性プロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含む、癌を治療するための治療剤もしくは予防剤、又はそれらを用いる治療方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

がんは、放射線、紫外線、発がん物質、ウイルス等の作用により遺伝子に異常がおこることにより発生する。がんによる死亡者数は年々増加し、がんは今や日本におけるトップの死因となっている。かかるがん治療の手段としては、抗腫瘍剤、外科手術、放射線療法、免疫療法等が行われているが、このうち、抗腫瘍剤による治療は内科的治療手段として最も重要である。主な抗腫瘍剤としては、核酸前駆物質の代謝、DNA 合成、RNA 合成又はタンパク合成のいずれかに作用するものである。ところがこのような代謝過程は、がん細胞だけでなく正常細胞においてもおこっていることである。したがって、多くの抗腫

50

瘍剤はがん細胞だけでなく、正常細胞に対しても作用してしまい、種々の副作用が発現することになる。

【 0 0 0 3 】

近年、分子標的薬という新しいタイプの抗腫瘍剤が導入されている。この分子標的薬は、それぞれのがんに特異的に発現する分子を標的にして設計された薬剤である。そのため、分子標的薬は、従来の抗腫瘍剤よりもがんに対する特異性が高く、副作用が少ないと考えられている。しかしながら、分子標的薬では、従来の副作用は軽減されたものの、新たな副作用の出現と薬剤の選択肢が限られるという問題点がある。上記抗腫瘍剤はがん治療やがん患者延命のために臨床的に使用されてきたが、上記のような副作用などの問題を含め未解決の問題は少なくない。したがって、今後も新規抗腫瘍剤の開発は重要な課題といえる。

10

【 0 0 0 4 】

近年の研究で、自己複製能を有するがん幹細胞 (CSC: Cancer Stem Cell) の存在が明らかになっており、CSCはがんの悪性化に密接に関わっている。乳がん、結腸がん、肺がん、血液悪性腫瘍など、ヒトの主要ながん種のほぼすべてにおいてCSCが同定されている。CSCとCSCから分化した通常のがん細胞ではその生物学的特性が著しく異なる。CSCは悪性腫瘍の持続的増殖、がんの転移、再発及び抗腫瘍剤への耐性に重要であることが示されている。腫瘍塊の大部分を占める通常のがん細胞を標的とする従来の治療法では、腫瘍の大きさを縮小できても、CSCも同時に標的としない限り、意味のある生存効果は期待できない。したがって、CSCを標的とすることは、がんの新しい治療法として非常に有望である (非特許文献1)。CSCの特性の一つは自己複製能を有することである。細胞の自己複製能の測定法として確立され信頼できる手法として、血清非存在下、非接着状態でのがん細胞スフィア形成能測定があげられる (非特許文献2)。非CSCのがん細胞の増殖だけでなく、がん細胞スフィア形成能をも抑制する化合物は、新規抗腫瘍剤として非常に有用である可能性がある。

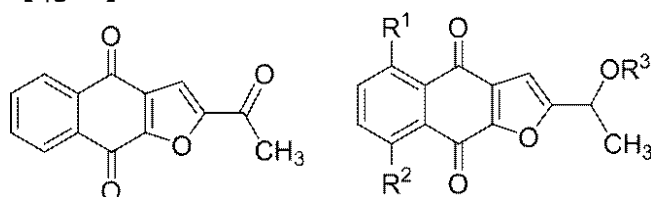
20

【 0 0 0 5 】

(1) 非特許文献3には、ノウゼンカズラ科 (Bignoniaceae) タベブイア (Tabebuia) 属植物の抽出物から単離された下記キノン誘導体

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



30

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子； $R^1$  及び  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  がヒドロキシル基； $R^1$  がヒドロキシル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子； $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  が  $\text{COCH}_3$ ；又は  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子であり、 $R^3$  が  $\text{COC}(\text{CF}_3)(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$  である。]

40

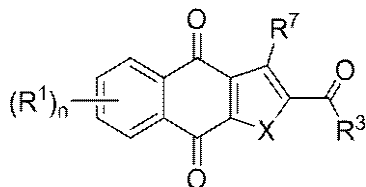
が抗腫瘍活性を有することが開示されている。

【 0 0 0 7 】

(2) 特許文献1には、抗腫瘍活性を有し、かつがん細胞スフィア形成能を抑制する下記化合物が記載されている。

【 0 0 0 8 】

## 【化2】



## 【0009】

[式中、XはO又はSであり、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、又は置換されてもよいアルキル基等であり、R<sup>3</sup>は、水素原子、シアノ基、又は置換されてもよいアルキル基等であり、R<sup>7</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、又は置換されてもよいアルキル基等であり、nは、1～4であり、ただし、R<sup>3</sup>がアミノ基でない場合には、R<sup>7</sup>は水素原子ではなく、R<sup>1</sup>及びR<sup>7</sup>の少なくとも1つがハロゲン原子、アリール基、又は置換されてもよいアリール基である。]

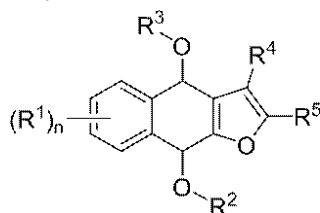
10

## 【0010】

(3) 特許文献2には、非結晶化合物として投与される疎水性の経口投与用プロドラッグとして、下記化合物が記載されている。

## 【0011】

## 【化3】



20

## 【0012】

[式中、nは0～4であり、各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、水素原子、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-P(=O)OR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、-C(=O)R<sup>c</sup>であり、各R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、独立して、水素原子、ナトリウム、カリウム、アミンカチオン、又はC<sub>1-12</sub>脂肪族等であり、R<sup>c</sup>は水素原子、-N(R)<sub>2</sub>、-OR、-SR、又はC<sub>1-12</sub>脂肪族等であり、R<sup>4</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、R<sup>5</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各Rは、独立して、水素原子、又はC<sub>1-12</sub>脂肪族、3～14員の炭素環又は3～14員の複素環、6～14員のアリール環、もしくは5～14員のヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であるが、但し、(a) R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が各々アセチルである場合、R<sup>1</sup>はアセトキシではなく、(b) R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が各々アセチルであり、R<sup>4</sup>がエトキシカルボニルである場合、R<sup>5</sup>が2-オキソ-プロピルではなく、(c) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>が各々アセチルである場合、R<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>のいずれかは水素でない。]

30

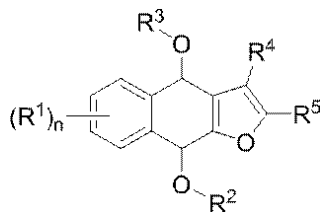
40

## 【0013】

(4) 特許文献3には、薬剤耐性を示す様々ながん細胞に対して抗腫瘍活性を示す下記化合物が記載されている。

## 【0014】

## 【化 4】



## 【0015】

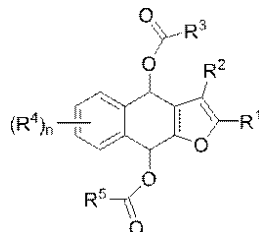
[ 式中、nは0～4であり、各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、水素原子、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-P(=O)OR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、-C(=O)R<sup>c</sup>であり、各R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、独立して、水素原子、ナトリウム、カリウム、アミンカチオン、又はC<sub>1</sub>～12脂肪族等であり、R<sup>c</sup>は水素原子、-N(R)<sub>2</sub>、-OR、-SR、又はC<sub>1</sub>～12脂肪族等であり、R<sup>4</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、R<sup>5</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各Rは、独立して、水素原子、又はC<sub>1</sub>～12脂肪族、3～14員の炭素環又は3～14員の複素環、6～14員のアリール環、もしくは5～14員のヘテロアリール環から選択される任意に置換された基である。]

## 【0016】

(5) 特許文献4には、ナノ粒子水性懸濁液として投与される疎水性の非経口投与用プロドラッグとして、以下化合物が記載されている。

## 【0017】

## 【化 5】



## 【0018】

[ 式中、nは0～4であり、各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、R<sup>2</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立して、置換されていても良いC<sub>1</sub>～21脂肪族であり、R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、又はCO<sub>2</sub>R等であり、各Rは、独立して、水素原子、又はC<sub>1</sub>～12脂肪族、3～14員の炭素環又は3～14員の複素環、6～14員のアリール環、もしくは5～14員のヘテロアリール環から選択される任意に置換された基である。]

## 【0019】

一般に、酵素により活性化体に変換される疎水性プロドラッグの多くは、活性化体への変換に種間差や個体差が認められるため、臨床での薬物濃度予測に問題が生じる(非特許文献4)。特許文献2に記載の経口投与用プロドラッグは、投与後、種間差の原因となる小腸や肝臓での初回通過効果の影響を受ける。特許文献4に記載の静脈内投与が可能な非経口投与用プロドラッグの場合であっても、小腸や肝臓での初回通過効果の影響は受けないものの、生体内酵素であるエステラーゼにより活性化体へと変換されるため、活性化体への変換に種間差や個体差が認められる可能性がある。

## 【先行技術文献】

10

20

30

40

50

## 【特許文献】

【0020】

【特許文献1】：国際公開第2009/036059号

【特許文献2】：国際公開第2012/119265号

【特許文献3】：国際公開第2013/166618号

【特許文献4】：国際公開第2013/120229号

## 【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】：Ponti et al. Cancer Res 65(13): 5506-11. (2005)

【非特許文献2】：Lodo et al. Annu Rev Cell Dev Biol 23: 675-99. (2007) 10

【非特許文献3】：Rao et al. J Nat Prod 45(5): 600-4. (1982)

【非特許文献4】：Kumpulainen et al. Nature Reviews Drug Discovery 7(3): 255-270. (2008)

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明は、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンは、通常のがん細胞に加え、がん幹細胞をも標的とすることから、新規な抗がん剤として期待されているものの、その高い結晶性のための経口投与での吸収、非経口投与での使用が制限されていることに関連する課題を解決する。 20

本発明は、公知の非結晶化合物として投与される疎水性の経口投与用プロドラッグや、ナノ粒子水性懸濁液として投与される疎水性の非経口投与用プロドラッグに対する改良を提供する。

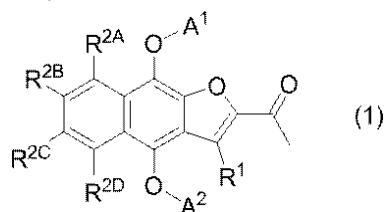
詳細には、公知の経口投与用プロドラッグは、投与後、種間差の原因となる小腸や肝臓での初回通過効果を受ける。また、公知の非経口投与用プロドラッグは静脈内投与が可能であるため小腸や肝臓での初回通過効果の影響は受けないものの、生体内でエステラーゼにより代謝され、活性化体へと変換されるため、種間差及び個体差の問題が懸念される。よって、酵素的変換による影響を受けにくく、種間差及び個体差の少ないプロドラッグ化合物の開発における改良を本発明は提供する。 30

本発明は、生体内で酵素以外の経路によって活性化体へと変換される、経口投与及び静脈内投与が可能な2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの水溶性プロドラッグを提供し、新規な抗癌剤として非常に有用な化合物を提供する。

本発明は、高い水溶性を有し、酵素によらず活性化体に変換されるプロドラッグに関するものである。本願発明のプロドラッグを経口で投与した場合、プロドラッグは胃で溶解した後、続く消化管でpHに依存して活性化体へと変換されるため、種間差や個体差の原因となる生体内酵素の影響を受けない。一方、静脈内に投与した場合、種間差や個体差の原因となる小腸や肝臓での初回通過効果を受けず、かつ、酵素によらず血漿中のpHに依存して活性化体へと変換される。

従って、非特許文献1、2及び3並びに特許文献1～4には、下記式(1)で表される化合物は、一切開示も示唆もない。 40

## 【化6】



【0023】

本発明者らは、改良を提供すべく鋭意研究を行った結果、特定構造の可溶性側鎖を有す 50

る化合物が、経口投与及び静脈内投与に適した高い水溶性を示し、しかも化学的変換によって活性体に変換されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 2 4 】

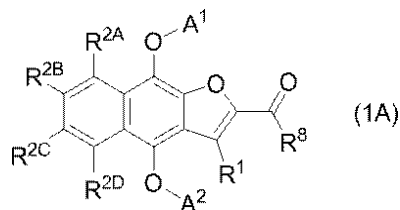
すなわち、本発明は、以下の通りである。

【 0 0 2 5 】

[ 項 1 ] 式 ( 1 A ) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 6 】

【 化 7 】



10

[ 式中、

A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、同一又は異なって、各々独立して、-C(=O)B、-C(=O)C R<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B、-CO<sub>2</sub>B、-C(=S)OB、-CONR<sup>3C</sup>B、-C(=S)NR<sup>3C</sup>B、-SO<sub>2</sub>B、-SO<sub>2</sub>CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B、-SO<sub>2</sub>(OB)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3C</sup>B、-P(=O)(B)<sub>2</sub>、-P(=O)(CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B)<sub>2</sub>、-P(=O)(OB)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>3C</sup>B)<sub>2</sub>、又は水素原子であり、ここにおいて、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は同時には水素原子ではなく、

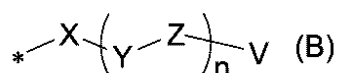
20

(ここにおいて、

B は、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、又は下記式 ( B )

【 0 0 2 7 】

【 化 8 】



30

で表される基

( 式 ( B ) において、式中 \* は結合位置を表し、

X は、単結合、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン、置換されてもよい C<sub>3-10</sub> シクロアルキレン、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい C<sub>2-10</sub> アルケニレン、置換されてもよい C<sub>2-10</sub> アルキニレン、置換されてもよい C<sub>6-10</sub> アリーレン、又は置換されてもよい C<sub>5-10</sub> ヘテロアリーレンであり、

Y は、単結合、酸素原子、-OCO-、-OCO<sub>2</sub>-、-OCONR<sup>4A</sup>-、-OSO<sub>2</sub>-、-OSO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-CONR<sup>4A</sup>-、-NR<sup>4A</sup>-、-NR<sup>4A</sup>CO-、-NR<sup>4A</sup>CO<sub>2</sub>-、-NR<sup>4A</sup>CONR<sup>4B</sup>-、-NR<sup>4A</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>4A</sup>SO<sub>2</sub>O-、-NR<sup>4A</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4B</sup>-、硫黄原子、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>O-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>-、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノリンカー基であり、

40

R<sup>4A</sup> 及び R<sup>4B</sup> は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基、置換されてもよい C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい C<sub>2-10</sub> アルケニル基、置換されてもよい C<sub>2-10</sub> アルキニル基、置換されてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、又は置換されてもよい C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール基であり、

Z は、単結合、置換されてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン、置換されてもよい C<sub>3-</sub>

50

$_{10}$  シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリーレン、又は置換されてもよい $C_{5-10}$  ヘテロアリーレンであり、

$n$ は、0、1又は2であり、

$V$ は、 $-NHR^5$ 、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^5$ は、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$  アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$  ヘテロアリール基である。) 10

であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$  アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$  アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$  ヘテロアリール基である。) ; 20

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリールチオ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリールスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルホニル基であり； 30

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換 40 50

されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシ基、カルボキシル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールチオ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノスルホニル基であり；

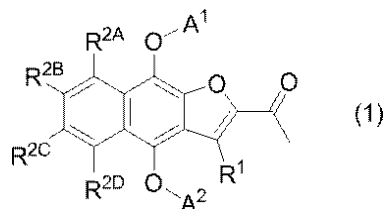
$R^8$  が、置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である。]

【0028】

[ 項 2 ] 式 ( 1 ) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0029】

【化 9】



[ 式中、

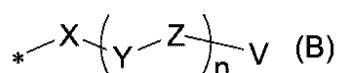
$A^1$  及び  $A^2$  は、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)C R^3 A R^3 B B$ 、 $-CO_2 B$ 、 $-C(=S)OB$ 、 $-CONR^3 C B$ 、 $-C(=S)NR^3 C B$ 、 $-SO_2 B$ 、 $-SO_2 C R^3 A R^3 B B$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2 NR^3 C B$ 、 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(C R^3 A R^3 B B)_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^3 C B)_2$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

$B$  は、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、又は下記式 ( B )

【0030】

【化 10】



で表される基

( 式 ( B ) において、式中 \* は結合位置を表し、



Xは、単結合、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンであり、

Yは、単結合、酸素原子、 $-OCO-$ 、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OSO_2NR^{4A}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2O-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$ 、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基であり、

10

$R^{4A}$ 及び $R^{4B}$ は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基であり、

Zは、単結合、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンであり、

20

nは、0、1又は2であり、

Vは、 $-NHR^5$ 、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^5$ は、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基である。) )

30

であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 及び $R^{3C}$ は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、又は置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基である。) ) ;

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換

40

50

されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールチオ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルホニル基であり；

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>及びR<sup>2D</sup>は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールチオ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基、スルフィン酸基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルフィニル基、スルホン酸基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、又は置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルホニル基である。】

#### 【0031】

〔項3〕B、R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>2D</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、X、Y、Z及びVにおける、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルケニル基、置換されてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルキニル基、置換されてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複

素環カルボニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールチオ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルフィニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルホニル基、置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、及び置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンの置換基が、各々独立して

10

20

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシ基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、
- (8) 置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、
- (9) 置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、
- (10) 置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基、
- (11) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (12) 置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、
- (13) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、
- (14) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、
- (15) 置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、
- (16) 置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、
- (17)  $-NR^6R^7$ 、
- (18)  $-CO_2R^6$ 、
- (19) グアニジン基、
- (20)  $-CONR^6R^7$ 、
- (21)  $-SO_2R^6$ 、
- (22)  $-SO_2NR^6R^7$ 、
- (23) シアノ基、
- (24)  $-OCO_2R^6$ 、
- (25)  $-OCONR^6R^7$ 、及び
- (26)  $-NR^6CO_2R^7$

30

40

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

ここにおいて、前記(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)及び(16)における置換基は、各々独立して、

50

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (d)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (e) シアノ基、
- (f) カルボキシ基、
- (g) スルフィン酸基、
- (h) スルホン酸基、
- (i) リン酸基、
- (j)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、
- (k)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、
- (l)  $-NR^6R^7$ 、
- (m)  $-CO_2R^6$ 、
- (n) グアニジン基、
- (o)  $-CONR^6R^7$ 、
- (p)  $-SO_2R^6$ 、
- (q)  $-SO_2NR^6R^7$
- (r)  $C_{6-10}$  アリール基、
- (s)  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、
- (t) 1～3個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、及び

(u) 1～3個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシ基からなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～12員の環状アミノ基を形成していてもよい、

項1又は項2のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

#### 【0032】

[項4]  $B$ 、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  及び  $V$  における、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノカルボニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリールチオ基、置換されてもよい

3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルスルフィニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基、置換されてもよいアミノスルフィニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルフィニル基、置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルスルホニル基、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基、置換されてもよいアミノスルホニル基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノスルホニル基、置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基、置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニレン、置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニレン、置換されてもよい $C_{6-10}$ アリーレン、及び置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリーレンの置換基が、各々独立して、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシ基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、
- (8) 置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、
- (9) 置換されてもよい $C_{6-10}$ アリール基、
- (10) 置換されてもよい $C_{5-10}$ ヘテロアリール基、
- (11) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (12) 置換されてもよい $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、
- (13) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、
- (14) 置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、
- (15) 置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環基、
- (16) 置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、
- (17)  $-NR^6R^7$ 、
- (18)  $-CO_2R^6$ 、
- (19) グアニジン基、
- (20)  $-CONR^6R^7$ 、
- (21)  $-SO_2R^6$ 、
- (22)  $-SO_2NR^6R^7$ 、及び
- (23) シアノ基

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

ここにおいて、前記(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)及び(16)における置換基は、各々独立して、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c)  $C_{1-6}$ アルキル基、
- (d)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (e) シアノ基、
- (f) カルボキシ基、
- (g) スルフィン酸基、
- (h) スルホン酸基、
- (i) リン酸基、

(j)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、  
 (k)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、  
 (l)  $-NR^6R^7$ 、  
 (m)  $-CO_2R^6$ 、  
 (n) グアニジン基、  
 (o)  $-CONR^6R^7$ 、  
 (p)  $-SO_2R^6$ 、  
 (q)  $-SO_2NR^6R^7$ 、  
 (r)  $C_{6-10}$  アリール基、  
 (s)  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、  
 (t) 1～3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい 3 員～12 員の環状アミノ基、及び

10

(u) 1～3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基  
 からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されてもよい基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される 1～2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員～12 員の環状アミノ基を形成していてもよい、

20

項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

#### 【0033】

[項 5]  $B$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  及び  $V$  における置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい 3 員～10 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、置換されてもよい 3 員～10 員の環状アミノ基、置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキレン、置換されてもよい 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい 3 員～12 員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルケニレン、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルキニレン、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリーレン、及び置換されてもよい  $C_{5-10}$  ヘテロアリーレンの置換基が、各々独立して、

30

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシル基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、
- (9) 置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、
- (10) 置換されてもよい  $C_{5-10}$  ヘテロアリーレン基、
- (11)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (12)  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、
- (13)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、
- (14)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、
- (15) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基、

40

50

(16) 3員～12員の環状アミノ基

(17) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(18) -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、

(19) グアニジン基、

(20) -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(21) -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、及び

(22) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

ここにおいて、前記(9)及び(10)における置換基は、各々独立して、

10

(a) ハロゲン原子、

(b) 水酸基、

(c) C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(d) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(e) シアノ基、

(f) カルボキシル基、

(g) スルフィン酸基、

(h) スルホン酸基、

(i) リン酸基、

(j) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、

20

(k) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、

(l) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(m) -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、

(n) グアニジン基、

(o) -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、

(p) -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、及び

(q) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよい基であり、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基であり、ここにおいて、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が共に置換されてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～12員の環状アミノ基を形成していてもよい、

30

項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0034】

[項6] B、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>5</sup>、X、Y、Z及びVにおける置換されてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、置換されてもよい3員～10員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルケニル基、置換されてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルキニル基、置換されてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されてもよいC<sub>5-10</sub>ヘテロアリール基、置換されてもよい3員～12員の環状アミノ基、置換されてもよいC<sub>1-10</sub>アルキレン、置換されてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキレン、置換されてもよい3員～12員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい3員～12員の環状アミノリンカー基、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルケニレン、置換されてもよいC<sub>2-10</sub>アルキニレン、置換されてもよいC<sub>6-10</sub>アリーレン、及び置換されてもよいC<sub>5-10</sub>ヘテロアリーレンの置換基が、各々独立して、

40

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

50

- (3) カルボキシ基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (8)  $-NR^6R^7$ 、
- (9)  $-CO_2R^6$ 、
- (10) グアニジン基、
- (11)  $-CONR^6R^7$ 、及び
- (12)  $-SO_2NR^6R^7$

10

からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 5 個の置換基で置換されてもよい基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシ基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員 ~ 12 員の環状アミノ基を形成していてもよい、

項 1 ~ 項 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

#### 【0035】

[項 7]  $B$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  及び  $V$  における置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい 3 員 ~ 10 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換されてもよい  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキレン、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノリンカー基、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルケニレン、置換されてもよい  $C_{2-10}$  アルキニレン、置換されてもよい  $C_{6-10}$  アリーレン、及び置換されてもよい  $C_{5-10}$  ヘテロアリーレンの置換基が、各々独立して、

20

30

- (1) ハロゲン原子、
- (2) カルボキシ基、
- (3)  $C_{6-10}$  アリール基
- (4)  $-NR^6R^7$ 、
- (5)  $-CO_2R^6$ 、
- (6)  $-CONR^6R^7$ 、
- (7)  $-SO_2R^6$ 、
- (8)  $-SO_2NR^6R^7$ 、
- (9)  $-OCO_2R^6$ 、
- (10)  $-OCONR^6R^7$ 、及び
- (11)  $-NR^6CO_2R^7$

40

からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 5 個の置換基で置換されてもよい基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシ基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員 ~ 6 員の環状アミノ基を形成していてもよい、

項 1 ~ 項 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

50



## 【 0 0 3 6 】

[ 項 8 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3AR^3BB$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3CB$ 、 $-SO_2B$ 、 $-SO_2CR^3AR^3BB$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2NR^3CB$ 、 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(CR^3AR^3BB)_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^3CB)_2$ 、又は水素原子である、

項 1 ~ 項 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 7 】

[ 項 9 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3AR^3BB$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3CB$ 、又は水素原子である、

10

項 1 ~ 項 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 8 】

[ 項 10 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3CB$ 、又は水素原子である、

項 1 ~ 項 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 9 】

[ 項 11 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-SO_2B$ 、 $-SO_2CR^3AR^3BB$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2NR^3CB$ 、又は水素原子である、

項 1 ~ 項 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 0 】

20

[ 項 12 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(CR^3AR^3BB)_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^3CB)_2$ 、又は水素原子である、

項 1 ~ 項 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 1 】

[ 項 13 ]  $n$  が、0 又は 1 である、

項 1 ~ 項 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 2 】

[ 項 14 ]  $R^1$  が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換されてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、置換されてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基、又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基である、

30

項 1 ~ 項 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 3 】

40

[ 項 15 ]  $R^1$  が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子

(3) シアノ基、

(4) 水酸基、

(5) 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(6)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基からなる群から選

50

置換される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(7)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(8) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(9)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(10) カルボキシル基、

(11) アミノカルボニル基 (該アミノは、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、又は

(12) 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基 (該環状アミノは、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)である、

項 1 ~ 項 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0044】

[項 16]  $R^1$  が、

(1) 水素原子、

(2) 水酸基、

(3)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(5)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、又は

(6) カルボキシル基である、

項 1 ~ 項 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0045】

[項 17]  $R^1$  が、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、又はカルボキシル基である、

項 1 ~ 項 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0046】

[項 18]  $R^1$  が、水素原子である、

項 1 ~ 項 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0047】

[項 19]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、

10

20

30

40

50

- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ基、
- (4) 水酸基、
- (5) アミノ基 (該アミノ基は、
- (a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。) からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (b)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。) からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (c)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、及び
- (d) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)) からなる群から選択される1又は2個の基で置換されてもよい。)、
- (6) 3員～12員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)、
- (7)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (9)  $C_{6-10}$  アリール基 (該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (10) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (11)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (12)  $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基 (該シクロアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (13)  $C_{6-10}$  アリールオキシ基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (14) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、
- (15) カルボキシル基、
- (16)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。))

、  
 ( 17 )  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基 (該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 18 )  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 19 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 20 )  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基 (該アルコキシは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 21 )  $C_{3-10}$  シクロアルコキシカルボニル基 (該シクロアルコキシは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 22 )  $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 23 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

( 24 ) アミノカルボニル基 (該アミノは、

( a )  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 ( 1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。 ) からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、

( b )  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、及び

( c ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。 )、

( 25 ) 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基 (該環状アミノは、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。 )

( 26 )  $C_{1-6}$  アルキルチオ基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、

( 27 )  $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基 (該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、

( 28 )  $C_{6-10}$  アリールチオ基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、

( 29 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環チオ基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。 )、

( 30 ) スルフィン酸基、

10

20

30

40

50

(31)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(32)  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルフィニル基 (該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(33)  $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(34) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(35) アミノスルフィニル基 (該アミノは、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)) からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される1又は2個の基で置換されてもよい。)、

(36) 3員～12員の環状アミノスルフィニル基 (該環状アミノは、1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)

(37) スルホン酸基、

(38)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)

(39)  $C_{3-10}$  シクロアルキルスルホニル基 (該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(40)  $C_{6-10}$  アリールスルホニル基 (該アリールは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(41) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(42) アミノスルホニル基 (該アミノは、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (1～3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)) からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、

10

20

30

40

50

水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、又は

(43) 3員 ~ 12員の環状アミノスルホニル基(該環状アミノは、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)である、

項 1 ~ 項 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

#### 【0048】

[項 20]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

(4) 水酸基、

(5) アミノ基(該アミノ基は、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基(該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(c)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(d) 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、

(6) 3員 ~ 12員の環状アミノ基(該環状アミノ基は、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)、

(7)  $C_{1-6}$  アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(9)  $C_{1-6}$  アルコキシ基(該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(10) 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(11)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基(該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基及び 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(12)  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基(該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(13) カルボキシシル基

(14) アミノカルボニル基(該アミノは、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基(1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。))からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。

10

20

30

40

50

)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、又は

(15) スルホン酸基である、

項 1 ~ 項 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

10

【0049】

[項 21]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) アミノ基 (該アミノ基は、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、

(5)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(6)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

20

(7)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(8) カルボキシル基、又は

(9) アミノカルボニル基 (該アミノは、 $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)

、である

項 1 ~ 項 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0050】

[項 22]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、又はカルボキシル基である、

30

項 1 ~ 項 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0051】

[項 23]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、すべて水素原子である、

項 1 ~ 項 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0052】

[項 24]  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、

40

項 1 ~ 項 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0053】

[項 25]  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、

項 1 ~ 項 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0054】

[項 26]  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、すべて水素原子である、

項 1 ~ 項 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0055】

50

〔項 27〕 $R^8$  が、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基及び 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、

項 1～項 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0056】

〔項 28〕 $R^8$  が、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、

項 1～項 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

10

【0057】

〔項 29〕 $R^8$  が、1～3 個のハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である、項 1～項 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0058】

〔項 30〕 $R^8$  が、メチル基である、項 1～項 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0059】

〔項 31〕B が、

(1) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。）、

20

(2) 3 員～12 員の環状アミノ基（該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。）、又は

(3) 式 (B) で表される基であり、

ここにおいて、3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員～12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する、

30

項 1～項 30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0060】

〔項 32〕B が、フッ素原子、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されてもよい 3 員～6 員の単環式の複素環基、又は式 (B) で表される基であり、ここにおいて、3 員～6 員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する、

項 1～項 30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0061】

〔項 33〕B が、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されてもよい 3 員～6 員の単環式の複素環基、又は式 (B) で表される基であり、ここにおいて、3 員～6 員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する、

40

項 1～項 30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0062】

〔項 34〕B が、3 員～6 員の単環式の複素環基、3 員～6 員の環状アミノ基、又は式 (B) で表される基であり、ここにおいて、3 員～6 員の単環式の複素環基及び 3 員～6 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する、

項 1～項 30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0063】

50



[ 項 3 5 ] X が、

( 1 ) 単結合、

( 2 )  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

( 3 )  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

( 4 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

( 5 ) 3 員 ~ 12 員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)である、

項 1 ~ 項 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 4 】

[ 項 3 6 ] X が、

( 1 ) 単結合、

( 2 )  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

( 3 )  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

( 4 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

( 5 ) 3 員 ~ 12 員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)である、

項 1 ~ 項 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 5 】

[ 項 3 7 ] X が、

( 1 ) 単結合、

( 2 )  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

( 3 )  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)である、

項 1 ~ 項 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

〔項 38〕X が、単結合、又はフッ素原子、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンである、  
項 1 ~ 項 34 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0067】

〔項 39〕Y が、単結合、酸素原子、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$  又は置換されてもよい 3 員 ~ 12 員の環状アミノリンカー基である、  
項 1 ~ 項 38 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0068】

〔項 40〕Y が、単結合、酸素原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$  又は硫黄原子である、  
項 1 ~ 項 38 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0069】

〔項 41〕Y が、単結合、酸素原子、又は  $-NR^{4A}-$  である、  
項 1 ~ 項 38 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0070】

〔項 42〕 $R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、  
項 1 ~ 項 41 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0071】

〔項 43〕 $R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  が、水素原子である、  
項 1 ~ 項 41 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0072】

〔項 44〕Z が、

(1) 単結合

(2)  $C_{1-10}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(5) 3 員 ~ 12 員の環状アミノリンカー基 (該環状アミノリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(6)  $C_{6-10}$  アリーレン (該アリーレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロ

10

20

30

40

50

アルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

(7)  $C_{5-10}$  ヘテロアリーレン (該ヘテロアリーレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) である、

項 1～項 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0073】

10

[項 45] Z が、

(1) 単結合

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

(4) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

20

(5) 3 員～12 員の環状アミノリンカー基 (該環状アミノリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) である、

項 1～項 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0074】

[項 46] Z が、単結合、又はフッ素原子、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンである、

項 1～項 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

30

【0075】

[項 47] Z が、単結合、又はカルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンである、

項 1～項 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0076】

[項 48] V が、

(1)  $-NHR^5$  、

(2) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

40

(3) 3 員～12 員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、ここにおいて、3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員～12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する、

項 1～項 47 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0077】

50

〔項 49〕V が、 $-NHR^5$ 、3員～6員の単環式の複素環基、又は3員～6員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基及び3員～6員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する、

項1～項47のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0078】

〔項 50〕 $R^5$  が、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$  及び  $-NR^6CO_2R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

10

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

20

(5)  $C_{6-10}$  アリール基 (該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(6)  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)である、

30

項1～項3、及び項7～項49のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0079】

〔項 51〕 $R^5$  が、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

40

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換さ

50

れてもよい。)、

(5)  $C_{6-10}$  アリール基 (該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(6)  $C_{5-10}$  ヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。) である、

10

項 1~項 49 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0080】

[項 52]  $R^5$  が、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

20

(4) 3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。) である、

項 1~項 49 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0081】

[項 53]  $R^5$  が、

(1) 水素原子、又は

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$  及び  $-NR^6CO_2R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。) である、

30

項 1~項 3、及び項 7~項 49 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0082】

[項 54]  $R^6$  及び  $R^7$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される 1~2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員~12 員の環状アミノ基を形成していてもよい、

40

項 1~項 53 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0083】

[項 55]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3A^3R^3B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3C^3B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

B が、

(1) 3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、

50

水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

(2) 3員~12員の環状アミノ基(該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(3) 式(B)で表される基

10

(式(B)において、

Xが、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

20

(4) 3員~12員の単環式又は多環式の複素環(該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員~12員の環状アミニルリンカー基(該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)であり、

30

Yが、単結合、酸素原子、 $-CONR^4A-$ 、 $-NR^4ACO-$ 、又は硫黄原子であり、

$R^4A$ が、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 及び $-CONR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、

Zが、

(1) 単結合、

40

(2)  $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員~12員の単環式又は多環式の複素環(該複素環は、ハロゲン原子、水

50

酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 又は

(5) 3 員～12 員の環状アミノリンカー基 (該環状アミノリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、

$n$  が、0 又は 1 であり、

$V$  が、

(1)  $-NHR^5$ 、

(2) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 又は

(3) 3 員～12 員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、ここにおいて、3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員～12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、

$R^5$  が、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 及び

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) 又は

(4) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、及び

$R^6$  及び  $R^7$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される 1～2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員～12 員の環状アミノ基を形成していてもよい。) であり、

ここにおいて、3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員～12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、及び

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される

10

20

30

40

50

1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である。) ;

$R^1$  が、水素原子であり ;

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、すべて水素原子である、

項 1 または 2 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0084】

[ 項 56 ]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではなく、

( ここにおいて、

B が、

( 1 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 ( 該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

( 2 ) 式 ( B ) で表される基

( 式 ( B ) において、

X が、

( 1 ) 単結合、

( 2 )  $C_{1-6}$  アルキレン ( 該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

( 3 )  $C_{3-10}$  シクロアルキレン ( 該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

( 4 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環 ( 該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

( 5 ) 3 員 ~ 12 員の環状アミニルリンカー基 ( 該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、

Y が、単結合又は酸素原子であり、

Z が、

( 1 ) 単結合

( 2 )  $C_{1-6}$  アルキレン ( 該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

( 3 )  $C_{3-10}$  シクロアルキレン ( 該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、

( 4 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環 ( 該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

( 5 ) 3 員 ~ 12 員の環状アミニルリンカー基 ( 該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、

n が、0 又は 1 であり、

V が、

( 1 )  $-NHR^5$ 、

( 2 ) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 ( 該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。) 、又は

10

20

30

40

50



(3) 3員～12員の環状アミノ基(該環状アミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、

$R^5$ が、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-6}$ アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、及び

$R^6$ 及び $R^7$ が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ が共に置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～6員の環状アミノ基を形成していてもよい。)

であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

$R^{3C}$ が、水素原子、又はカルボキシル基及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である。);

$R^1$ が、水素原子であり;

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ が、すべて水素原子である、  
項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0085】

[項57]  $A^1$ 及び $A^2$ が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$ 及び $A^2$ は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

Bが、

(1) 3員～6員の単環式又は多環式の複素環基、

(2) 3員～6員の環状アミノ基、又は

(3) 式(B)で表される基

(式(B)において、

Xが、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、カルボキシル基、及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキレン、

Yが、単結合、酸素原子、又は $-NR^{4A}-$ であり、

$R^{4A}$ が、水素原子であり、

Zが、

(1) 単結合、又は

(2)  $C_{1-6}$ アルキレンであり、

nが、0又は1であり、

10

20

30

40

50

Vが、

(1) -NHR<sup>5</sup>、

(2) 3員～6員の単環式又は多環式の複素環基、又は

(3) 3員～6員の環状アミノ基であり、

ここにおいて、3員～6員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～6員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、

R<sup>5</sup>が、

(1) 水素原子、又は

(2) C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルコキシ基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、及び

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は1～2個のカルボキシル基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基であり、ここにおいて、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が共に置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒に、3員～12員の環状アミノ基を形成していてもよい。)であり、

ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基及び3員～6員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

R<sup>3C</sup>が、水素原子である。)；

R<sup>1</sup>が、水素原子であり；

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>及びR<sup>2D</sup>が、すべて水素原子であり；

R<sup>8</sup>が、メチル基である、

項1に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0086】

[項58] Xが、単結合、又はカルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレンである、

項1～項57のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0087】

[項59] Bが、3員～6員の単環式の複素環基、又は式(B)で表される基であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する、

項1～項58のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0088】

[項60] Vが、-NHR<sup>5</sup>である、

項1～項59のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0089】

[項61] R<sup>5</sup>が、水素原子、又はフッ素原子、カルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である、

項1～項60のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0090】

[項62] R<sup>5</sup>が、水素原子、又はカルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、

項1～項60のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0091】

[項63] R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、1～2個のカルボキシル基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である、

項1～項62のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0092】

10

20

30

40

50

[項64]  $R^6$  及び  $R^7$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基である、  
項1～項62のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0093】

[項65]  $n$  が、1である、  
項1～項64のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0094】

[項66]  $n$  が、0である、  
項1～項64のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0095】

[項67]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CO_2B$ 、又は水素原子である、  
項1～項66のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。 10

【0096】

[項68]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CONR^{3C}B$ 、又は水素原子である、  
項1～項66のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0097】

[項69]  $A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CONHB$ 、又は水素原子である、  
項1～項66のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。 20

【0098】

[項70]  $A^1$  及び  $A^2$  が、 $-CONHB$  であり、  
(ここにおいて、  
B が、3員～6員の単環式の複素環基、又は式(B)で表される基  
(式(B)において、  
X が、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンであり、  
 $n$  が、0であり、  
V が、 $-NHR^5$  又は3員～6員の単環式の複素環基であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、  
 $R^5$  が、水素原子又は1～2個のカルボキシル基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、及び  
 $R^6$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基である。)

であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。)；

$R^1$  が、水素原子であり；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、すべて水素原子である、  
項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0099】

[項71] 以下の化合物から選択される、項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩： 40

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイルビス((3-アミノプロピル)カルバメート)、

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイルビス((2-アミノエチル)カルバメート)、

(2S,2'S)-4,4'-(((2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(2-(メチルアミノ)ブタン酸)、

2,2'-(((2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1- 50

ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸、

3, 3' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸、

( 2 S, 2' S ) - 3, 3' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(2 - アミノプロピオン酸)、

ジメチル 4, 4' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))( 2 S, 2' S ) - ビス(2 - アミノブタノエート)、

ジメチル 3, 3' - (( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))( 2 S, 2' S ) - ビス(2 - アミノプロパノエート)、

2, 2' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(プロパン - 3, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸、

2, 2' - (( 2, 2' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(アセチル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (N, N - ジメチルスルファモイル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (イソプロピルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 3 - (( 2 - (N, N - ジメチルスルファモイル)エチル)アミノ)プロピル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 3 - (( 2 - (メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 3 - (( 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)アミノ)プロピル)カルバメート)、

2, 2' - (( 2, 2' - (( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(プロパン - 3, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(アセチル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (カルバモイルオキシ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 3 - (( 2 - (カルバモイルオキシ)エチル)アミノ)プロピル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (メトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 3 - (( 2 - (メトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)プロピル)カルバメート)、

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ビス(( 2 - (( 2 - (メトキシカルボニル)オキシ)エチル)アミノ)エチル)カルバメート)、

10

20

30

40

50

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ) 、  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート 、  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート 、  
 ( 3 - ( ( ( 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ) オキシ ) カルボニル ) アミノ ) プロピル ) グリシルグリシン 、  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート 、  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( カルバモイルオキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート 、  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート 、及び  
 2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート ( 。

10

【 0 1 0 0 】

[ 項 7 2 ] 以下の化合物から選択される、項 1 または 2 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2 , 2 ' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸、

20

3 , 3 ' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸、

ジメチル 4 , 4 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ( 2 S , 2 ' S ) - ビス ( 2 - アミノブタノエート ) 、

2 , 2 ' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( プロパン - 3 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸、

30

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( イソプロピルスルホニル ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( カルバモイルオキシ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、

40

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 、及び

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 2 - ( ( 2 - ( ( メトキシカルボニル ) オキシ ) エチル ) アミノ ) エチル ) カルバメート ) 。

【 0 1 0 1 】

[ 項 7 3 ] 以下の化合物から選択される、項 1 または 2 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2 , 2 ' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -

50

ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸、

3, 3' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸、及び

ジメチル 4, 4' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ビス(2 - アミノブタノエート)。

【0102】

[項74] 2, 2' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸である、項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

10

【0103】

[項75] 3, 3' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸である、項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0104】

[項76] ジメチル 4, 4' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ビス(2 - アミノブタノエート)である、項1または2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

20

【0105】

[項77] ジメチル 4, 4' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ビス(2 - アミノブタノエート) 二塩酸塩である、項1または2に記載の化合物。

【0106】

[項78] 2, 2' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸 二塩酸塩である、項1または2に記載の化合物。

30

【0107】

[項79] 3, 3' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸 二塩酸塩である、項1または2に記載の化合物。

【0108】

[項80] 2, 2' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸 一塩酸塩 二水和物である、項1または2に記載の化合物。

40

【0109】

[項81] 2, 2' - [(2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシカルボニルイミノエタン - 2, 1 - ジイルイミノ)]ジ酢酸 ニメタンスルホン酸塩 一水和物である、項1または2に記載の化合物。

【0110】

[項82] ジメチル 4, 4' - (( (( (2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S) - ビス(2 - アミノブタノエート) ニメタンスルホン酸塩である、項1また

50

は 2 に記載の化合物。

【 0 1 1 1 】

〔 項 8 3 〕 ジメチル 4 , 4 ' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ( 2 S , 2 ' S ) - ビス ( 2 - アミノブタノエート ) ニトルエンスルホン酸塩 一水和物である、項 1 または 2 に記載の化合物。

【 0 1 1 2 】

〔 項 8 4 〕 ジメチル 4 , 4 ' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ( 2 S , 2 ' S ) - ビス ( 2 - アミノブタノエート ) ニベンゼンスルホン酸塩である、項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【 0 1 1 3 】

〔 項 8 5 〕 3 , 3 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 ニメタンスルホン酸塩 一水和物である、項 1 または 2 に記載の化合物。

【 0 1 1 4 】

〔 項 8 6 〕 3 , 3 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 ニトルエンスルホン酸塩 一水和物である、項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【 0 1 1 5 】

〔 項 8 7 〕 3 , 3 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 ニベンゼンスルホン酸塩である、項 1 または 2 に記載の化合物。

【 0 1 1 6 】

〔 項 8 8 〕 項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【 0 1 1 7 】

〔 項 8 9 〕 項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として、或いは項 8 8 に記載の医薬組成物を含有する、癌の治療剤及び / 又は予防剤。

30

【 0 1 1 8 】

〔 項 9 0 〕 癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 8 9 に記載の治療剤及び / 又は予防剤。

40

【 0 1 1 9 】

〔 項 9 1 〕 治療及び / 又は予防が必要な患者に、治療及び / 又は予防上の有効量の項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、項 8 8 に記載の医薬組成物、或いは項 8 9 又は 9 0 に記載の治療剤及び / 又は予防剤を投与することを特徴とする、癌の治療及び / 又は予防するための方法。

【 0 1 2 0 】

〔 項 9 2 〕 癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛

50

上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 1 に記載の治療及び／又は予防するための方法。

【 0 1 2 1 】

〔項 9 3〕癌の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項 1 ～ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 8 8 に記載の医薬組成物の使用。

【 0 1 2 2 】

〔項 9 4〕癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 3 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の使用。

【 0 1 2 3 】

〔項 9 5〕癌の治療及び／又は予防に使用するための、項 1 ～ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 8 8 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 4 】

〔項 9 6〕癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 5 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、

或いは組成物。

【 0 1 2 5 】

〔項 9 7〕

( a ) 項 1 ～ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質を含む組成物と、

( b ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質を含む組成物とを含む、癌を治療及び／又は予防するための医薬組成物。

【 0 1 2 6 】

〔項 9 8〕( a ) 項 1 ～ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質を含む、癌を治療及び／又は予防するための医薬組成物であって、前記第 1 の作用物質は、( b ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質

と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【 0 1 2 7 】

〔項 9 9〕( a ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質を含む、癌を治療及び／又は予防するための医薬組成物であって、前記第 2 の作用物質は、( b ) 項 1 ～ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質

と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【 0 1 2 8 】



〔項 1 0 0〕キットであることを特徴とする、項 9 7～項 9 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 9 】

〔項 1 0 1〕前記第 1 の作用物質と前記第 2 の作用物質を同時に、別々に、逐次又は経時的に併用投与することを特徴とする、項 9 7～項 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 0 】

〔項 1 0 2〕前記化学療法剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害薬、DNA インターカレータ、抗有糸分裂剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤、エピゲノム薬、免疫調節薬、分子標的治療薬、新脈管形成阻害剤又はその他の化学療法剤である、項 9 7～項 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 1 】

〔項 1 0 3〕前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブシル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インブロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピポプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、メクロルエタミン、ウラシルマスタード、ストレプトゾシン、サトラプラチン、トラベクテジン、ベカテカリン、クロルメチン、ペンダムスチン、ウラムスチン、セムスチン、四硝酸トリプラチン、マンノスルファン、トリアジコン、プロカルバシン、カンホスファミド、及びニトロソウレアからなる群から選択される、項 9 7～項 1 0 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 2 】

〔項 1 0 4〕前記代謝拮抗剤が、葉酸代謝拮抗薬、ピリミジン代謝阻害薬、プリン代謝阻害薬、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬、又はヌクレオチドアナログである、項 9 7～項 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 3 】

〔項 1 0 5〕前記代謝拮抗剤が、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシタピン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフル、カペシタピン、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ペンダムスチン、フロクスウリジン、ネララビン、ロイコボリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、アスパラギナーゼ、ボルテゾミブ、ラルチトレキセド、クロファラビン、エノシタピン、サパシタピン、アザシチジン、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、及びトリメトプリムからなる群から選択される、項 9 7～項 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 4 】

〔項 1 0 6〕前記トポイソメラーゼ阻害薬が、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アントラセンジオン、ミトキサントロン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、イリノテカン、カンプトテシン、ルビテカン、ベロテカン、エトポシド、テニポシド、トポテカン、及びアムサクリンからなる群から選択される、項 9 7～項 1 0 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 5 】

〔項 107〕前記 DNA インターカレータが、プロフラビン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、及びサリドマイドからなる群から選択される、項 97～項 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0136】

〔項 108〕前記抗有糸分裂剤が、パクリタキセル、DHA パクリタキセル、ポリグルタメート化パクリタキセル、ナブパクリタキセル、パクリタキセルミセル、7-グルコシルオキシアセチルパクリタキセル、BMS-275183、ドセタキセル、ピノレルビン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン、エトポシド、テニポシド、イクサベピロン、ラロタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、イスピネシブ、コルヒチン、及びピンフルニンからなる群から選択される、項 97～項 107 のいずれか

10

【0137】

〔項 109〕前記抗癌性抗生物質が、アクチノマイシン D、アクチノマイシン C、マイトマイシン C、クロモマイシン A3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、及びミトラマイシンからなる群から選択される、項 97～項 108 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0138】

20

〔項 110〕前記植物由来抗癌剤が、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、DJ-927、ピノレルビン、イリノテカン、及びトポテカンからなる群から選択される、項 97～項 109 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0139】

〔項 111〕前記エピゲノム薬が、ポリノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、ロミデプシン、アザシチジン、及びデシタピンからなる群から選択される、項 97～項 110 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0140】

〔項 112〕前記免疫調節薬が、サリドマイド、レナリドマイド、及びボマリドマイドからなる群から選択される、項 97～項 111 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【0141】

〔項 113〕前記分子標的治療薬が、キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体、mTOR 阻害剤、TNF 阻害薬、及び T 細胞阻害薬からなる群から選択される、項 97～項 112 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0142】

〔項 114〕前記キナーゼ阻害剤が、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、Raf キナーゼ阻害剤、CDK 阻害剤、又は MEK 阻害剤である、項 97～項 113 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0143】

40

〔項 115〕前記キナーゼ阻害剤が、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニンテダニブ、ニロチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ルキソリチニブ、トファシチニブ、イブルチニブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、パルボシクリブ、トラメチニブ、レゴラフェニブ、セジラニブ、レスタウルチニブ、バンデチニブ、バタラニブ、セリシクリブ、チバンチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、テセバチニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、フォレチニブ、カボザンチニブ、セルメチニブ、ネラチニブ、ボラセルチニブ、サラカチニブ、エンザスタウリン、タンデュチニブ、セマキサニブ、アルボシジブ、ICR-62、AEE788、PD0325901、PD153035、TK787、及び BBI503 からなる群か

50

ら選択される、項 9 7 ~ 項 1 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 4 4 】

[ 項 1 1 6 ] 前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、及びカルフィルゾミブからなる群から選択される、項 9 7 ~ 項 1 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 4 5 】

[ 項 1 1 7 ] 前記モノクローナル抗体が、抗 C D 2 2 抗体、抗 C D 2 0 抗体、抗 C D 2 5 抗体、抗 C D 3 0 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 C D 5 抗体、抗 C D 5 2 抗体、抗上皮成長因子受容体抗体、抗血管内皮細胞増殖因子抗体、抗 T N F - 抗体、抗 I L - 1 レセプター抗体、抗 I L - 2 レセプター抗体、抗 I L - 5 レセプター抗体、抗 I L - 6 レセプター抗体、抗 H E R 2 抗体、抗 I g E 抗体、抗 I g G 抗体、抗 R S ウイルス抗体、抗 C C R 4 抗体、抗 C T L A - 4 抗体、抗 P D - 1 抗体、抗 R A N K L 抗体、又は抗 c - M e t 抗体である、項 9 7 ~ 項 1 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【 0 1 4 6 】

[ 項 1 1 8 ] 前記モノクローナル抗体が、イブリツモマブ、チウキセタン、リツキシマブ、セツキシマブ、インフリキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブ、ベドチン、トシリズマブ、トラスツズマブ、ペバシズマブ、オマリズマブ、メボリズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、パリビズマブ、ラニビズマブ、セルトリズマブ、オクレリズマブ、モガムリズマブ、エクリズマブ、ペルツズマブ、アレムツズマブ、イノツズマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、ゴリムマブ、アダリムマブ、ラムシルマブ、ニボルマブ、インフリキシマブ、アナキンラ、デノスマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、及びマツズマブからなる群から選択される、項 9 7 ~ 項 1 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【 0 1 4 7 】

[ 項 1 1 9 ] 前記 m T O R 阻害剤が、エベロリムス、ラパマイシン、及びテムシロリムスからなる群から選択される、項 9 7 ~ 項 1 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 4 8 】

[ 項 1 2 0 ] 前記 T N F 阻害薬が、エタネルセプトである、項 9 7 ~ 項 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 4 9 】

[ 項 1 2 1 ] 前記 T 細胞阻害薬が、アバタセプトである、項 9 7 ~ 項 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【 0 1 5 0 】

[ 項 1 2 2 ] 前記新脈管形成阻害剤が、C M 1 0 1、I F N - 、I L - 1 2、血小板因子 - 4、スラミン、セマキサニブ、トロンボスポンジン、V E G F R アンタゴニスト、新脈管形成抑制ステロイドプラスヘパリン、軟骨由来新脈管形成阻止因子、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、バチマスタット、マリマスタット、アンギオスタチン、エンドスタチン、2 - メトキシエストラジオール、テコガラシ、トロンボスポンジン、V 3 阻害剤、リノミド、及び A D H - 1 からなる群から選択される、項 9 7 ~ 項 1 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 5 1 】

[ 項 1 2 3 ] 前記その他の化学療法剤が、ソブゾキサシ、オパトクラックス、エファプロキシラル、チピファルニブ、及びロナファルニブからなる群から選択される、項 9 7 ~ 項 1 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【 0 1 5 2 】

[ 項 1 2 4 ] 「ホルモン療法剤」が、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、フルオキシメステロン、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジエノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノメゲストロール、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、イドキシフェン、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレ

50

リン、ロイプロリド、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、テトラゾール、ケトコナゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、エキセメスタン、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、エンザルタミド、ミフェプリストン、フィナステリド、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、アピラテロン、リアロゾール、ベキサロテン、及びD N 1 0 1からなる群から選択される、項97～項123のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【0153】

〔項125〕前記免疫療法剤が、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体、PD-1抗体、及びToll-like Receptors作動薬からなる群から選択される、項97～項124のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

#### 【0154】

〔項126〕前記生物剤が、インターロイキン-2、インターフェロン-、インターフェロン-、インターフェロン-、エリスロポイエチン、フィルグラスチム、顆粒球、サルグラモスチム、IL13-PE38QQR、パチルスカルメット-ゲラン、レバミゾール、オクトレオチド、CPG7909、Provence、GVAX、Myvac、Favld、レナリドマイド、トラスツズマブ、リツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、エンドスタチン、イブリツモマブ、チウキセタン、トシツモマブ、セツキシマブ、ザノリムマブ、オファツムマブ、HGS-ETR1、ペルツズマブ、MDX-060、ニモツズマブ、MORAb-003、Vitaxin、MDX-101、MDX-010、DPC4抗体、NF-1抗体、NF-2抗体、Rb抗体、p53抗体、WT1抗体、BRCA1抗体、BRCA2抗体、ガングリオシド、前立腺特異抗原、-フェトプロテイン、癌胎児性抗原、黒色腫関連抗原、並びに乳頭腫ウイルスE6及びE7断片からなる群から選択される、項97～項125のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

#### 【0155】

〔項127〕前記細胞増殖因子阻害剤が、上皮成長因子阻害剤、インスリン様成長因子阻害剤、神経成長因子阻害剤、脳由来神経栄養因子阻害剤、血管内皮細胞増殖因子阻害剤、コロニー刺激因子阻害剤、血小板由来成長因子阻害剤、エリスロポエチン阻害剤、線維芽細胞増殖因子阻害剤、肝細胞増殖因子阻害剤、ヘレグリン阻害剤、及びアンジオポエチン阻害剤からなる群から選択される、項97～項126のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

#### 【0156】

〔項128〕前記細胞増殖因子受容体阻害剤が、上皮成長因子受容体阻害剤、インスリン様成長因子受容体阻害剤、神経成長因子受容体阻害剤、脳由来神経栄養因子受容体阻害剤、血管内皮細胞増殖因子阻害剤、コロニー刺激因子阻害剤、血小板由来成長因子受容体阻害剤、エリスロポエチン受容体阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体阻害剤、肝細胞増殖因子受容体阻害剤、ヘレグリン受容体阻害剤、及びアンジオポエチン受容体阻害剤からなる群から選択される、項97～項127のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

#### 【0157】

〔項129〕前記第2の作用物質が、化学療法剤、又はホルモン療法剤である、項97～項128のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【0158】

〔項130〕前記第2の作用物質が、シスプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ペメトレキセド、フルオロウラシル、カベシタピン、ゲムシタピン、ロイコボリン、ボルテゾミブ、イリノテカン、パクリタキセル、イマチニブ、イブルチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ボルテゾミブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボル

50

マブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、及びデキサメタゾンからなる群から選択される、項 97～項 101 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0159】

〔項 131〕癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 97～項 130 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【0160】

〔項 132〕

前記第 2 の作用物質の前に前記第 1 の作用物質が投与される、又は前記第 1 の作用物質の前に前記第 2 の作用物質が投与される、項 97～項 131 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0161】

〔項 133〕前記第 1 の作用物質又は第 2 の作用物質の投与の間に、それぞれ、前記第 2 の作用物質又は前記第 1 の作用物質が投与されることを特徴とする、項 97～項 131 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0162】

20

〔項 134〕その治療及び／又は予防を必要とする被験体における癌を治療及び／又は予防するための方法であって、

(a) 項 1～87 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質を該被験体に投与する工程と、

(b) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質を該被験体に投与する工程とを包含する、方法。

【0163】

〔項 135〕その治療及び／又は予防を必要とする被験体における癌を治療及び／又は予防するための方法であって、

30

(a) 項 1～87 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質と (b) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質とを組み合わせる該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【0164】

〔項 136〕前記第 1 の作用物質と前記第 2 の作用物質を同時に、別々に、又は経時的に前記被験体に併用投与することを特徴とする、項 134 または項 135 に記載の方法。

【0165】

〔項 137〕前記第 2 の作用物質の前に前記第 1 の作用物質が投与される、又は前記第 1 の作用物質の前に前記第 2 の作用物質が投与される、項 134～項 136 のいずれか一項に記載の方法。

40

【0166】

〔項 138〕前記第 1 の作用物質の投与と第 2 の作用物質の投与とが同時になされる、項 134～項 136 のいずれか一項に記載の方法。

【0167】

〔項 139〕前記第 1 の作用物質および前記第 2 の作用物質は、治療及び／又は予防上の有効量で投与される、項 134～138 のいずれか一項に記載の方法。

【0168】

〔項 140〕前記第 1 の作用物質の投与量および／または前記第 2 の作用物質の投与量は、単独では治療及び／又は予防上の有効量未満であるが、両者が組み合わせられると治療

50

及び／又は予防上の有効量で投与される、項 1 3 4 ~ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 6 9 】

[ 項 1 4 1 ] 項 1 0 2 ~ 項 1 3 3 のいずれか一項または複数の項における特徴をさらに有する、項 1 3 4 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 7 0 】

[ 項 1 4 2 ] 医薬として使用するための項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 1 7 1 】

[ 項 1 4 3 ] 癌の治療及び／又は予防のための、項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

10

【 0 1 7 2 】

[ 項 1 4 4 ] 癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 1 4 3 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

20

【 0 1 7 3 】

[ 項 1 4 5 ]

( a ) 項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質と、

( b ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質とを含む、癌を治療及び／又は予防するための組合せ。

【 0 1 7 4 】

[ 項 1 4 6 ] ( a ) 癌を治療及び／又は予防するための、項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質であって、前記第 1 の作用物質は、( b ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質と組み合わせて投与されることを特徴とする、第 1 の作用物質。

30

【 0 1 7 5 】

[ 項 1 4 7 ] ( a ) 癌を治療及び／又は予防するための、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質であって、前記第 2 の作用物質は、( b ) 項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質と組み合わせて投与されることを特徴とする、第 2 の作用物質。

【 0 1 7 6 】

[ 項 1 4 8 ] 項 1 0 0 ~ 1 3 3 のいずれか一項または複数の項に記載される特徴をさらに有する、項 1 4 5 に記載の組合せ、項 1 4 6 に記載の第 1 の作用物質または項 1 4 7 に記載の第 2 の採用物質。

40

【 0 1 7 7 】

[ 項 1 4 9 ]

( a ) 項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第 1 の作用物質と、

( b ) 化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第 2 の作用物質とを含む組合せの、癌を治療及び／又は予防するための医薬の製造における使用。

【 0 1 7 8 】

50

【項150】(a)項1～87のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第1の作用物質の、癌を治療及び/又は予防するための医薬の製造における使用であって、前記第1の作用物質は、(b)化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第2の作用物質と組み合わせて投与されることを特徴とする、使用。

【0179】

【項151】(a)ホルモン療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、及び細胞増殖因子受容体阻害剤からなる群から選択される第2の作用物質の、癌を治療及び/又は予防するための医薬の製造における使用であって、前記第2の作用物質は、(b)項1～87のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩からなる第1の作用物質と組み合わせて投与されることを特徴とする、使用。

10

【0180】

【項152】項100～133のいずれか一項または複数の項に記載される特徴をさらに有する、項149～151のいずれか一項に記載の使用。

【0181】

本発明はまた、上記以外にも本発明の化合物、その製薬学的に許容される塩、医薬組成物、治療剤または予防剤を用いた治療方法、予防方法、使用等を提供し、それらの方法や使用のさらなる詳細や実施形態は本明細書の記載から当業者が理解することができる。

【0182】

上述の特徴は、1または複数をさらに組み合わせて用いることができることが理解される。これらの本発明のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

20

【発明の効果】

【0183】

2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンは、通常のがん細胞に加え、がん幹細胞をも標的とすることから、新規な抗がん剤として期待されている。しかしながら、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンは、高い結晶性を有するため、経口投与での吸収が課題となるとともに、非経口投与での使用も制限されている。式(1A)若しくは(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩(本発明化合物と称する場合もある。)は、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの水溶性プロドラッグである。その高い水溶性から、経口剤及び静脈内投与剤として、癌の予防及び/又は治療に奏功する医薬として有用である。

30

【発明を実施するための形態】

【0184】

本発明の化合物は、水和物及び/又は溶媒和物の形で存在することもあるので、式(1A)若しくは(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩の水和物及び/又は溶媒和物もまた本発明化合物に包含される。

【0185】

式(1A)又は(1)で表される化合物は、1個又は場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があります、また幾何異性や軸性キラリティーを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本発明においては、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体も本発明化合物に包含される。

40

【0186】

また、式(1A)又は(1)で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の<sup>1</sup>Hを<sup>2</sup>H(D)に変換した重水素変換体も式(1A)又は(1)で表される化合物に包含される。

【0187】

結晶として得られる式(1A)若しくは(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、結晶多型が存在する場合があります、本発明化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

50

## 【0188】

つぎに、本明細書における用語について以下に説明する。

## 【0189】

本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換されている」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1又は複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

本発明における置換基としては、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、グアニジン基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルスルフィニル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールカルボニル基、ヘテロアリール基、複素環基、アミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環オキシカルボニル基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、複素環カルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基が挙げられる。上記置換基は、上述の置換基でさらに置換されていても良い。

## 【0190】

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。さらに好ましくは、フッ素原子である。

## 【0191】

「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、「 $C_{1-4}$ アルキル基」又は「 $C_{6}$ アルキル基」とは炭素原子数が1～4又は6のアルキル基を意味する。他の数字の場合も同様である。

「 $C_{1-10}$ アルキル基」としては、好ましくは「 $C_{1-6}$ アルキル基」が挙げられ、更に好ましくは「 $C_{1-4}$ アルキル基」が挙げられる。「 $C_{1-10}$ アルキル基」の具体例として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキル基」の具体例としては、「 $C_{1-10}$ アルキル基」の具体例における炭素数1～6個の例示が挙げられる。「 $C_{1-4}$ アルキル基」の具体例としては、「 $C_{1-10}$ アルキル基」の具体例における炭素数1～4個の例示が挙げられる。

## 【0192】

「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」、「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」及び「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」の「 $C_{1-6}$ アルキル」部分は、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」と同義である。「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」の具体例としては、例えば、メチルチオ基等が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルフィニル基等が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル基等が挙げられる。

## 【0193】

「 $C_{2-10}$ アルケニル基」は、炭素数2～10個を有し、1～5個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「 $C_{2-10}$ アルケニル基」としては、好ましくは「 $C_{2-6}$ アルケニル基」が挙げられる。「 $C_{2-10}$ アルケニル基」の具体例として、例えば、ビニル基、プロペニル基、メチルプロペニル基、ブテニル基、メチルブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル



基、又はデセニル基等が挙げられる。

【0194】

「 $C_{2-10}$  アルキニル基」は、炭素数2～10個を有し、三重結合を1個含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「 $C_{2-10}$  アルキニル基」として、好ましくは「 $C_{2-6}$  アルキニル基」が挙げられる。「 $C_{2-10}$  アルキニル基」の具体例としては、例えば、プロピニル、メチルプロピニル、ブチニル、メチルブチニル、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、又はデシニル基等が挙げられる。

【0195】

「 $C_{1-10}$  アルキレン」は、炭素数1～10個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素を意味する。「 $C_{1-10}$  アルキレン」として好ましくは、「 $C_{1-6}$  アルキレン」が挙げられる。「 $C_{1-10}$  アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、2-メチルプロピレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、ペンチレン、3-メチルブチレン、2-メチルブチレン、2,2-ジメチルプロピレン、1-エチルプロピレン、1,1-ジメチルプロピレン、ヘキシレン、4-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、又は1-メチルペンチレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、又はデシレン等が挙げられる。

【0196】

「 $C_{2-10}$  アルケニレン」は、炭素数2～10個を有し、1～5個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素を意味する。「 $C_{2-10}$  アルケニレン」として好ましくは、「 $C_{2-6}$  アルケニレン」が挙げられる。「 $C_{2-10}$  アルケニレン」の具体例として、例えば、ビニレン、プロペニレン、メチルプロペニレン、ブテニレン、メチルブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、又はデセニレン等が挙げられる。

【0197】

「 $C_{2-10}$  アルキニレン」は、炭素数2～10個を有し、三重結合を1個含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素を意味する。「 $C_{2-10}$  アルキニレン」として、好ましくは「 $C_{2-6}$  アルキニレン」が挙げられる。「 $C_{2-10}$  アルキニレン」の具体例としては、例えば、プロピニレン、メチルプロピニレン、ブチニレン、メチルブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、又はデシニレン等が挙げられる。

【0198】

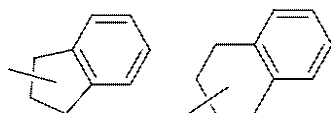
「 $C_{3-10}$  シクロアルキル基」とは炭素原子数が3～10の環状アルキルを意味し、一部架橋された構造のものも含まれる。「 $C_{3-10}$  シクロアルキル基」として、好ましくは「 $C_{3-7}$  シクロアルキル基」、より好ましくは、「 $C_{4-6}$  シクロアルキル基」が挙げられる。「 $C_{3-10}$  シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基等が挙げられる。「 $C_{3-7}$  シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0199】

前記「 $C_{3-10}$  シクロアルキル基」には、芳香環と縮環した化合物も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

【0200】

【化11】



【0201】

10

20

30

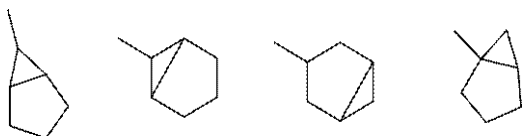
40

50

前記「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」には、飽和ビスシクロ環も包含される。具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。

【0202】

【化12】



【0203】

「 $C_{3-10}$ シクロアルキルカルボニル基」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルフィニル基」及び「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルホニル基」の「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」部分は、前記「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」と同義である。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルカルボニル基」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルフィニル基」及び「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルホニル基」としては、好ましくは「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」部分が「 $C_{3-7}$ シクロアルキル基」である基が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルカルボニル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピルカルボニル基等が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基」の具体例としては、例えば、シクロプロピルチオ基等が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルフィニル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピルスルフィニル基等が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピルスルホニル基等が挙げられる。

【0204】

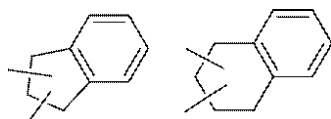
「 $C_{3-10}$ シクロアルキレン」とは炭素原子数が3～10の環状アルキレンを意味し、一部架橋された構造のものも含まれる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキレン」としては、好ましくは、「 $C_{4-7}$ シクロアルキレン」が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキレン」の具体例としては、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン、アダマンチレン等が挙げられる。「 $C_{4-7}$ シクロアルキレン」の具体例としては、例えば、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン等が挙げられる。

【0205】

前記「 $C_{3-10}$ シクロアルキレン」及び「 $C_{4-7}$ シクロアルキレン」には、芳香環と縮環した化合物も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

【0206】

【化13】

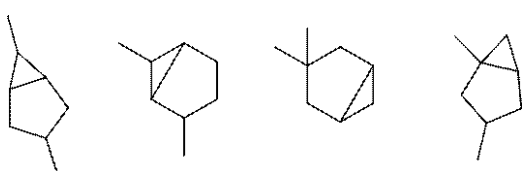


【0207】

前記「 $C_{3-10}$ シクロアルキレン」及び「 $C_{4-7}$ シクロアルキレン」には、飽和ビスシクロ環も包含される。具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。

【0208】

【化14】



【0209】

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは「 $C_{1-6}$ アルキルオキシ基」のことであり、「 $C_{1-6}$

「 $C_{1-6}$ アルキル」部分は、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」と同義である。「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、好ましくは、「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」等が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」の具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1,1-ジメチルエトキシ基、ペンチロキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシロキシ基、4-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、1-メチルペンチロキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基又は1,2-ジメチルブトキシ基等が挙げられる。

10

#### 【0210】

「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基」とは「 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基」のことであり、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」部分は、前記「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」と同義である。「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基」として好ましくは「 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ基」が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基、シクロヘプチロキシ基、シクロオクチロキシ基、アダマンチロキシ基等が挙げられる。「 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ基」の具体例としては、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基、シクロヘプチロキシ基等が挙げられる。

20

#### 【0211】

「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシカルボニル基」の「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ」部分は、前記「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基」と同義である。「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシカルボニル基」として好ましくは「 $C_{3-7}$ シクロアルコキシカルボニル基」が挙げられる。「 $C_{3-10}$ シクロアルコキシカルボニル基」の具体例としては、シクロプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0212】

「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」の「 $C_{1-6}$ アルコキシ」部分は、前記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」と同義である。「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」としては、好ましくは、「 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基」が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」の具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

30

#### 【0213】

「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基」の「 $C_{1-6}$ アルキル」部分は、前記の「 $C_{1-6}$ アルキル基」と同義である。「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基」としては、好ましくは、「 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基」が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基」の具体例としては、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、1-メチルエチルカルボニル基、ブチルカルボニル基、2-メチルプロピルカルボニル基、1-メチルプロピルカルボニル基又は、1,1-ジメチルエチルカルボニル基等が挙げられる。

40

#### 【0214】

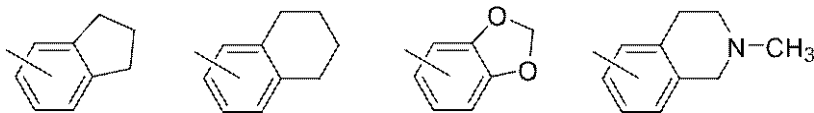
「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素原子数が6～10の芳香族炭化水素を意味する。「 $C_{6-10}$ アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基等が挙げられる。中でも好ましくは、フェニル基が挙げられる。

該「 $C_{6-10}$ アリール」には、芳香環と $C_{4-6}$ シクロアルキルが縮環した8員～14員の多環式の基、あるいは、芳香環と例えば、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同種又は異種の原子を1～3個有する5員～6員の複素環基が縮環した9員～14員の多環式の基も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

#### 【0215】

50

## 【化 1 5】



## 【0 2 1 6】

「 $C_{6-10}$  アリールカルボニル基」、「 $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基」、「 $C_{6-10}$  アリールチオ基」、「 $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基」、「 $C_{6-10}$  アリールスルホニル基」及び「 $C_{6-10}$  アリールオキシ基」の「 $C_{6-10}$  アリール」部分は、前記「 $C_{6-10}$  アリール基」と同義である。該「 $C_{6-10}$  アリール」部分は、フェニル基が好ましい。「 $C_{6-10}$  アリールカルボニル基」としては、具体例として、フェニルカルボニル基等が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基」としては、具体例として、フェニルオキシカルボニル基等が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリールチオ基」としては、具体例として、フェニルチオ基等が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリールスルフィニル基」としては、具体例として、フェニルスルフィニル基等が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリールスルホニル基」としては、具体例として、フェニスルホニル基等が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリールオキシ基」としては、具体例として、フェニルオキシ基等が挙げられる。

10

## 【0 2 1 7】

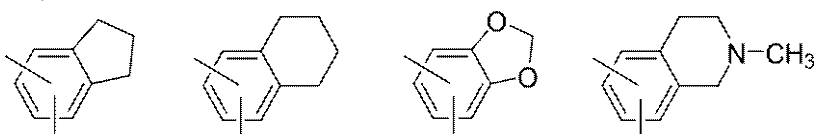
「アリーレン」とは、芳香族炭化水素を意味する。「アリーレン」として好ましくは、「 $C_{6-10}$  アリーレン」が挙げられる。「 $C_{6-10}$  アリーレン」としては、フェニレンが好ましい。「 $C_{6-10}$  アリーレン」の具体例としては、例えば、フェニレン、1-ナフチレン又は2-ナフチレン等が挙げられる。

20

該「 $C_{6-10}$  アリーレン」には、芳香環と $C_{4-6}$  シクロアルキルが縮環した8員～14員の多環式の基、あるいは、芳香環と例えば、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同種又は異種の原子を1～3個有する5員～6員の複素環基が縮環した9員～14員の多環式の基も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

## 【0 2 1 8】

## 【化 1 6】



30

## 【0 2 1 9】

「 $C_{5-10}$  ヘテロアリール基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1から4個の原子を含み、単環の5～7員環の芳香族複素環基（「 $C_{5-7}$  ヘテロアリール基」）及び2環の8～10員の芳香族複素環基（「 $C_{8-10}$  ヘテロアリール基」）を含む。「 $C_{5-10}$  ヘテロアリール基」として好ましくは、単環の5～7員環の芳香族複素環基（「 $C_{5-7}$  ヘテロアリール基」）が挙げられ、さらに好ましくは、5員もしくは6員の単環の芳香族複素環基（「 $C_{5-6}$  ヘテロアリール基」）が挙げられる。

40

「 $C_{5-10}$  ヘテロアリール」として具体的にはピリジル基、ピリダジニル基、イソチアゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラジニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリジニル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、又は6, 11-ジヒドロジベンゾ[*b*, *e*]チエピニル基等が挙げられる。好ましくは、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、及びイソキノ

50

リル基であり、さらに好ましくは、ピリジル基である。

#### 【0220】

「 $C_{5-10}$ ヘテロアリーレン」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1から4個の原子を含む、単環の5～7員環の芳香族複素環、又は2環の8～10員の芳香族複素環が挙げられる。「 $C_{5-10}$ ヘテロアリーレン」として好ましくは、「 $C_{5-7}$ ヘテロアリーレン」が挙げられる。具体的にはピリジレン、ピリダジニレン、イソチアゾリレン、ピロリレン、フリレン、チエニレン、チアゾリレン、イミダゾリレン、ピリミジニレン、チアジアゾリレン、ピラゾリレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、ピラジニレン、トリアジニレン、トリアゾリレン、イミダゾリジニレン、オキサジアゾリレン、トリアゾリレン、テトラゾリレン、インドリレン、インダゾリレン、キノリレン、イソキノリレン、ベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンズイソオキサゾリレン、ベンズイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンズイミダゾリレン、6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピニレン等が挙げられる。好ましくは、ピリジレン、ピリミジニレン、キノリレン、及びイソキノリレンであり、さらに好ましくは、ピリジレンである。

10

#### 【0221】

「3員～12員の単環式又は多環式の複素環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1から4個の原子を含む、単環式又は多環式の複素環基等が挙げられる。好ましくは、3員～10員の基であり、より好ましくは3員～8員であり、さらに好ましくは3員～6員の基である。前記窒素原子、酸素原子、硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。該複素環基は、飽和又は部分不飽和のいずれであってもよく、飽和複素環基がより好ましい。「複素環基」の具体例としては、エボキシ基、アジリジン基、アゼチジン基、ピラニル基、テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキソチオモルホリニル基、ヘキサメチレンイミニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキソイミダゾリジニル基、ジオキソイミダゾリジニル基、オキソオキサゾリジニル基、ジオキソオキサゾリジニル基、ジオキソチアゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピリジニル基、オキセタニル基、又はテトラヒドロピラニル基等が挙げられる。尚、該基には架橋構造を有する複素環基も含まれる。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合の手となることはない。すなわち、該基には、例えば、1-ピロリジノ基等の概念は包含されない。

20

30

#### 【0222】

前記「3員～12員の単環式又は多環式の複素環基」は、6員の芳香族炭化水素又は6員のヘテロアリールと縮合環を形成してもよい。例えば、前掲の5員もしくは6員の「複素環基」と6員の芳香族炭化水素又は6員のヘテロアリールが縮合した、9もしくは10個の環構成原子を有する二環式の「複素環」が挙げられる。6員の芳香族炭化水素としては、ベンゼン等が挙げられる。6員の不飽和ヘテロ環としては、ピリジン基、ピリミジン基又はピリダジン基等が挙げられる。該縮合環の具体例としては、ジヒドロインドリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロプリニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ジヒドロベンゾジオキサニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル基又はテトラヒドロピリドアゼピニル基等が挙げられる。

40

#### 【0223】

「置換されてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ、モノ-もしくはジ-置換されたアミノが挙げられる。

#### 【0224】

「モノ-もしくはジ-置換されたアミノ」の置換基としては、例えば、「 $C_{1-6}$ アルキル」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル」、「 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル」、「 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル」、「 $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル」、「3員～8員の飽和複素環」、「

50

3員～8員の飽和複素環 $C_{1-4}$ アルキル」、「3員～8員の飽和複素環カルボニル」、「3員～8員の飽和複素環オキシカルボニル」、「3員～8員の飽和複素環 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル」、「 $C_{6-10}$ アリール」、「 $C_{7-14}$ アラルキル」、「 $C_{6-10}$ アリールカルボニル」、「 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル」、「 $C_{5-6}$ ヘテロアリール」、「 $C_{5-6}$ ヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル」等が挙げられる。

ここにおいて、「3員～8員の飽和複素環 $C_{1-4}$ アルキル」は、「 $C_{1-4}$ アルキル基」に「3員～8員の飽和複素環」が置換した基を意味する。「3員～8員の飽和複素環 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル」は、「 $C_{1-4}$ アルキル基」に「3員～8員の飽和複素環」が置換した基を意味する。「 $C_{7-14}$ アラルキル」は、「 $C_{1-4}$ アルキル基」に「 $C_{6-10}$ アリール基」が置換した基を意味する。「 $C_{5-6}$ ヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル」は、「 $C_{1-4}$ アルキル基」に「 $C_{5-6}$ ヘテロアリール」が置換した基を意味する。

10

#### 【0225】

「モノ-置換されたアミノ」の具体例としては、例えば、

「 $C_{1-6}$ アルキルアミノ」(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、1-メチルエチルアミノ、ブチルアミノ、2-メチルプロピルアミノ、1-メチルプロピルアミノ、1,1-ジメチルエチルアミノ等)、

「 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ」(例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ等)、

「( $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル)アミノ」(例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロヘプチルメチルアミノ等)、

20

「( $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル)アミノ」(例えば、シクロプロボキシカルボニルアミノ、シクロブトキシカルボニルアミノ、シクロペントキシカルボニルアミノ、シクロヘキシルオキシカルボニルアミノ、シクロヘプチルオキシカルボニルアミノ等)、

「( $C_{1-4}$ アルキルカルボニル)アミノ」(例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、1-メチルプロピルカルボニルアミノ、2-メチルプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、2,2-ジメチルエチルカルボニルアミノ等)、

30

「( $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル)アミノ」(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロボキシカルボニルアミノ、1-メチルプロボキシカルボニルアミノ、2-メチルプロボキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、2,2-ジメチルエトキシカルボニルアミノ等)、

「 $C_{5-10}$ アリールアミノ」(例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、

「 $C_{7-14}$ アラルキルアミノ」(例えば、ベンジルアミノ、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ等)、

「 $C_{6-10}$ アリールカルボニルアミノ」(例えば、フェニルカルボニルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ等)、

40

「 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニルアミノ」(例えば、フェノキシカルボニルアミノ、1-ナフトキシカルボニルアミノ、2-ナフトキシカルボニルアミノ等)、

「3員～8員の飽和複素環アミノ」(例えば、テトラヒドロピラニルアミノ、テトラヒドロピリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、オキソピロリジニルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピペリジニルアミノ等)、

「(3員～8員の飽和複素環 $C_{1-4}$ アルキル)アミノ」(例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、テトラヒドロピリジニルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、テトラヒドロフラニルメチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ、モルホリニルメチルアミノ等)、

「3員～8員の飽和複素環カルボニルアミノ」(例えば、テトラヒドロピラニルカルボ

50

ニルアミノ、テトラヒドロピリジニルカルボニルアミノ、ピロリジニルカルボニルアミノ、オキソピロリジニルカルボニルアミノ、テトラヒドロフラニルカルボニルアミノ、ピペリジニルカルボニルアミノ等)、

「3員～8員の飽和複素環オキシカルボニルアミノ」(例えば、テトラヒドロピラニルオキシカルボニルアミノ、テトラヒドロピリジニルオキシカルボニルアミノ、ピロリジニルオキシカルボニルアミノ、オキソピロリジニルオキシカルボニルアミノ、テトラヒドロフラニルオキシカルボニルアミノ、ピペリジニルオキシカルボニルアミノ等)、

「(C<sub>5</sub>～6ヘテロアリール)アミノ」(例えば、ピロリルアミノ、チエニルアミノ、フリルアミノ、オキサゾリルアミノ、チアゾリルアミノ、イソオキサゾリルアミノ、イソチアゾリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ピラゾリルアミノ、トリアゾリルアミノ、オキサジアゾリルアミノ、チアジアゾリルアミノ、テトラゾリルアミノ、ピリジルアミノ、ピラジルアミノ、ピリミジルアミノ、ピリダジルアミノ、トリアジルアミノ等)、

「(C<sub>5</sub>～6ヘテロアリールC<sub>1</sub>～4アルキル)アミノ」(例えば、ピロリルメチルアミノ、チエニルメチルアミノ、フリルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソオキサゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、トリアゾリルメチルアミノ、オキサジアゾリルメチルアミノ、チアジアゾリルメチルアミノ、テトラゾリルメチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、ピラジルメチルアミノ、ピリミジルメチルアミノ、ピリダジルメチルアミノ、トリアジルメチルアミノ等)等が挙げられる。

#### 【0226】

「ジ-置換されたアミノ」の具体例としては、例えば、

「ジ-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ」(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジ-1-メチルエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジ-2-メチルプロピルアミノ、ジ-1-メチルプロピルアミノ、ジ-1,1-ジメチルエチルアミノ等)、

「N-(C<sub>1</sub>～6アルキル)-N-(C<sub>3</sub>～10シクロアルキル)アミノ」(例えば、メチルシクロプロピルアミノ、メチルシクロブチルアミノ、メチルシクロペンチルアミノ、メチルシクロヘキシルアミノ、メチルシクロヘプチルアミノ等)、

「N-(C<sub>1</sub>～6アルキル)-N-(3員～8員の飽和複素環)アミノ」(例えば、メチルテトラヒドロピラニルアミノ、メチルテトラヒドロピリジニルアミノ、メチルピロリジニルアミノ、メチルオキソピロリジニルアミノ、メチルテトラヒドロフラニルアミノ、メチルピペリジニルアミノ等)等が挙げられる。

#### 【0227】

「アミノカルボニル基」とは、前記「アミノ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。ここにおいて、「アミノ」は、無置換のアミノ、モノ-置換されたアミノ、ジ-置換されたアミノ又は3員～12員の環状アミノを意味する。具体例としては、例えば、メチルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジシクロプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0228】

「アミノスルフィニル基」とは、前記「アミノ基」がスルフィニル基に結合した基を意味する。ここにおいて、「アミノ」は、無置換のアミノ、モノ-置換されたアミノ、ジ-置換されたアミノ又は3員～12員の環状アミノを意味する。具体例としては、例えば、メチルアミノスルフィニル基、シクロプロピルアミノスルフィニル基、ジメチルアミノスルフィニル基、ジシクロプロピルアミノスルフィニル基等が挙げられる。

#### 【0229】

「アミノスルホニル基」とは、前記「アミノ基」がスルホニル基に結合した基を意味する。ここにおいて、「アミノ」は、無置換のアミノ、モノ-置換されたアミノ、ジ-置換されたアミノ又は3員～12員の環状アミノを意味する。具体例としては、例えば、メチルアミノスルホニル基、シクロプロピルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジシクロプロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0230】

「3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基」、「3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基」、「3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基」、「3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基」、「3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基」及び「3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基」の「3員～12員の単環式又は多環式の複素環」部分は、前記「3員～12員の単環式又は多環式の複素環基」と同義である。好ましくは、3員～10員の基であり、より好ましくは3員～8員の基であり、更に好ましくは、3員～6員の基である。

「3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシ基」の具体例としては、例えば、ピリジルオキシ基等が挙げられる。「3員～12員の単環式又は多環式の複素環チオ基」の具体例としては、例えば、ピリジルチオ基等が挙げられる。「3員～12員の単環式又は多環式の複素環オキシカルボニル基」の具体例としては、例えば、ピリジルオキシカルボニル基等が挙げられる。「3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルフィニル基」の具体例としては、例えば、ピリジルスルフィニル基等が挙げられる。「3員～12員の単環式又は多環式の複素環スルホニル基」の具体例としては、例えば、ピリジルスルホニル基等が挙げられる。「3員～12員の単環式又は多環式の複素環カルボニル基」の具体例としては、例えば、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

10

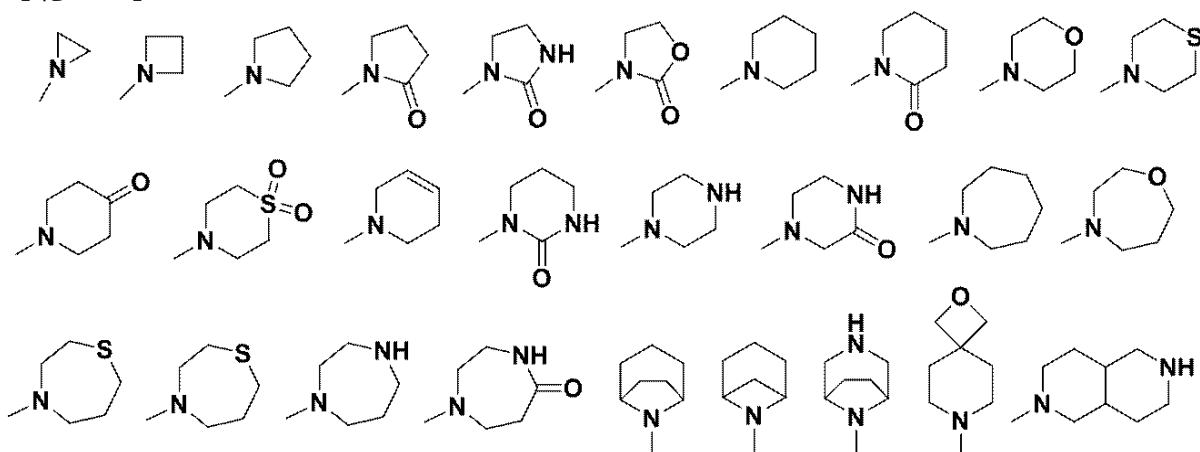
## 【0231】

「3員～12員の環状アミノ基」とは、該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる3員～12員の環状のアミノ基を意味し、一部架橋された構造のものも含まれる。好ましくは、3員～8員であり、更に好ましくは3員～7員である。最も好ましくは、3員～6員

20

## 【0232】

## 【化17】



30

## 【0233】

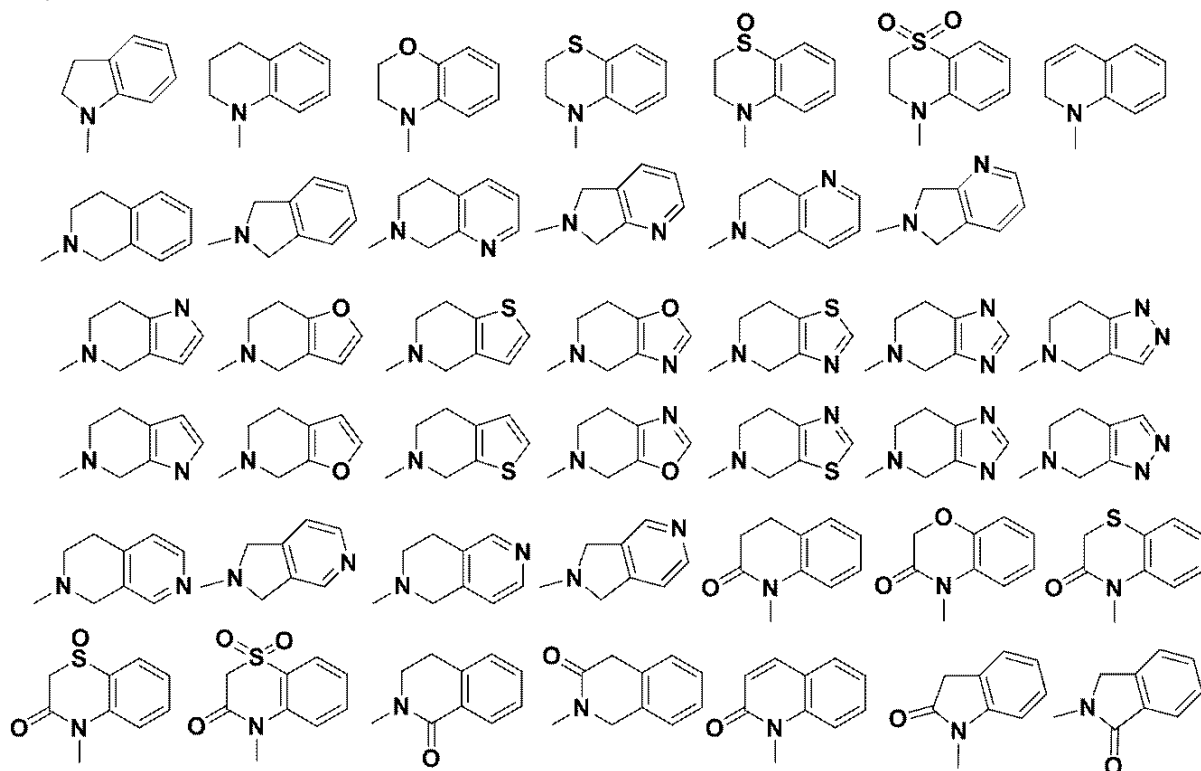
「3員～12員の環状アミノ基」は、6員の芳香族炭化水素又は5員もしくは6員のヘテロアリアルと縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記で表される「基」等が挙げられる。

40

## 【0234】



## 【化 18】



## 【0235】

「3員～12員の環状アミノカルボニル基」、「3員～12員の環状アミノスルフィニル基」及び「3員～12員の環状アミノスルホニル基」の「3員～12員の環状アミノ」部分は、前記「3員～12員の環状アミノ基」と同義である。好ましくは、3員～8員であり、更に好ましくは3員～7員である。最も好ましくは、3員～6員である。「3員～12員の環状アミノカルボニル基」の具体例としては、例えば、1-ピペリジニルカルボニル基等が挙げられる。「3員～12員の環状アミノスルフィニル基」の具体例としては、例えば、1-ピペリジニルスルフィニル基等が挙げられる。「3員～12員の環状アミノスルホニル基」の具体例としては、例えば、1-ピペリジニルスルホニル基等が挙げられる。

## 【0236】

「3員～12員の環状アミニルリンカー基」とは、該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる3員～12員の環状のアミノを意味し、一部架橋された構造のものも含まれる。好ましくは、3員～8員であり、更に好ましくは3員～7員である。最も好ましくは、3員～6員である。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。尚、該基には、部分不飽和環を含む環状アミノ基も含まれる。

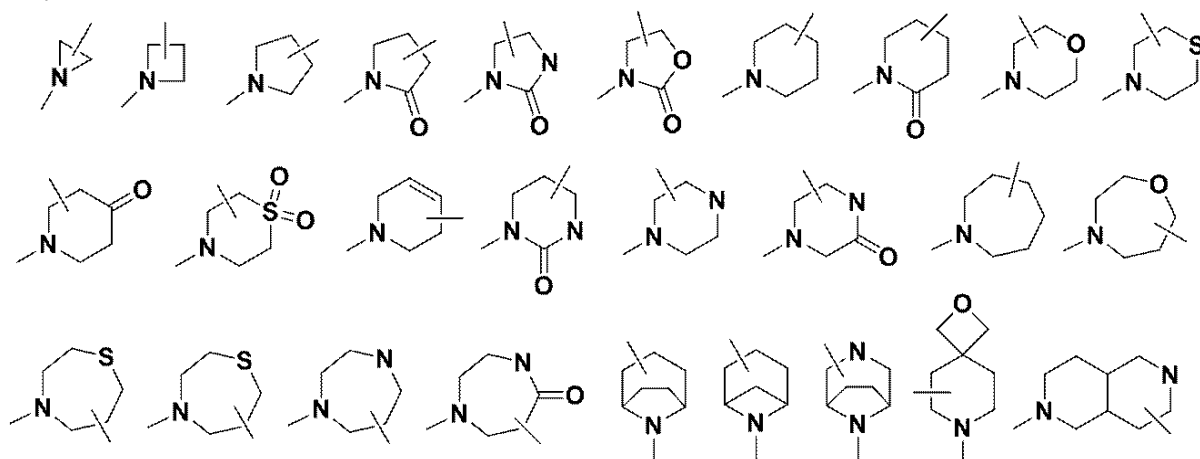
## 【0237】

10

20

30

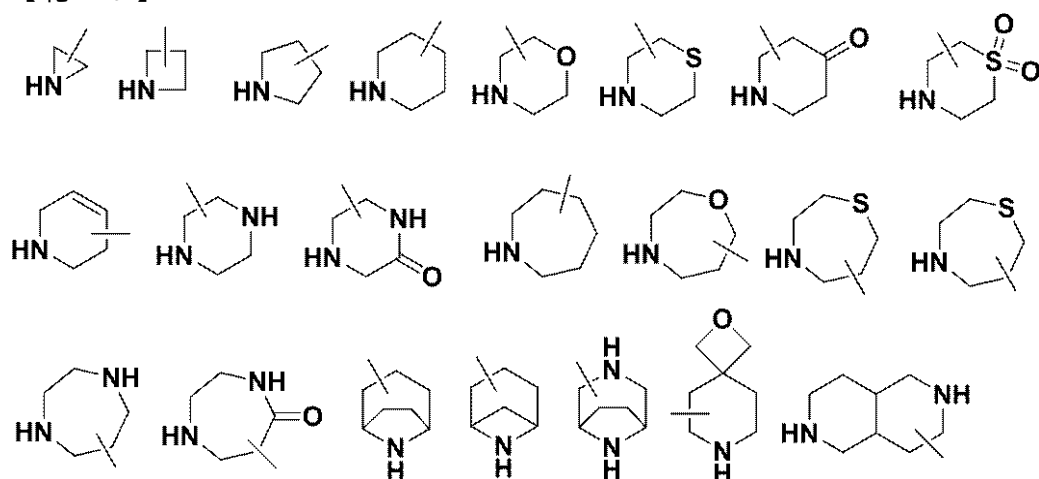
## 【化 19】



10

環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する3員～12員の単環式又は多環式の複素環基は、具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

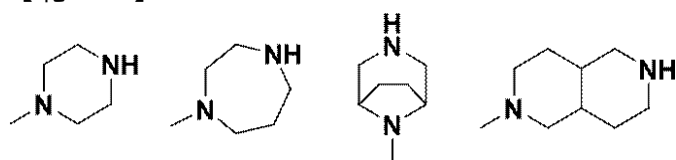
## 【化 20】



20

環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する3員～12員の環状アミノ基は、具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

## 【化 21】



## 【0238】

式(1A)又は(1)で表される本発明の化合物の中でも、 $A^1$ 、 $A^2$ 、B、 $R^1$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、Y、Z、V及びnで、好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

40

## 【0239】

$A^1$ 及び $A^2$ として好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3AR^3BB$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3CB$ 、又は水素原子が挙げられる。

$A^1$ 及び $A^2$ としてより好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^3CB$ 、又は水素原子が挙げられる。

$A^1$ 及び $A^2$ として更に好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、 $-CONR^3$

50

<sup>c</sup> B、又は水素原子である。

A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> として最も好ましくは、-CONR<sup>3</sup> <sup>c</sup> B が挙げられる。

【0240】

B として好ましくは、

(1) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>3</sub>～8シクロアルコキシ基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 及び -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。）、

(2) 3員～12員の環状アミノ基（該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>3</sub>～8シクロアルコキシ基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 及び -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。）、又は

(3) 式(B)で表される基が挙げられる。

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。

【0241】

B としてより好ましくは、

(1) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及び -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。）、又は

(2) 式(B)で表される基であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。

【0242】

B としてさらに好ましくは、フッ素原子、カルボキシル基及び -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい3員～6員の単環式の複素環基、又は式(B)で表される基であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。

【0243】

B として最も好ましくは、3員～6員の単環式の複素環基、又は式(B)で表される基が挙げられる。ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有する。

【0244】

R<sup>1</sup> として好ましくは、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子

(3) シアノ基、

(4) 水酸基、

(5) 3員～12員の環状アミノ基（該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>～6アルキル基及びC<sub>1</sub>～6アルコキシ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。）、

(6) C<sub>1</sub>～6アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル基及び3員～12員の環状アミノ基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。）、

(7) C<sub>1</sub>～6アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基及びC<sub>3</sub>～10シクロアルキル基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい。）、

(8) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、水

10

20

30

40

50

酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(9)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(10) カルボキシル基、

(11) アミノカルボニル基 (該アミノは、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、又は

(12) 3 員 ~ 12 員の環状アミノカルボニル基 (該環状アミノは、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)が挙げられる。

【0245】

$R^1$  としてより好ましくは、

(1) 水素原子、

(2) 水酸基、

(3)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(5)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、又は

(6) カルボキシル基、が挙げられる。

【0246】

$R^1$  としてさらに好ましくは、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、又はカルボキシル基が挙げられる。

【0247】

$R^1$  として最も好ましくは、水素原子が挙げられる。

【0248】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  として好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

(4) 水酸基、

(5) アミノ基 (該アミノ基は、

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

10

20

30

40

50

(c)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(d) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、

(6) 3 員 ~ 12 員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)、

(7)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

10

(8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(9)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(10) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

20

(11)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(12)  $C_{3-10}$  シクロアルキルカルボニル基 (該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(13) カルボキシル基

(14) アミノカルボニル基 (該アミノは、

30

(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及び 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)) からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(b)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、及び

(c) 3 員 ~ 12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)

40

からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、又は

(15) スルホン酸基、が挙げられる。

【0249】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  としてより好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) アミノ基 (該アミノ基は、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されてもよい。)、

50

(5)  $C_{1-6}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(6)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

(7)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。)、

(8) カルボキシル基、又は

(9) アミノカルボニル基 (該アミノは、 $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよい。)、  
、が挙げられる。

#### 【0250】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  としてさらに好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、又はカルボキシル基が挙げられる。

10

#### 【0251】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  として最も好ましくは、すべて水素原子が挙げられる。

#### 【0252】

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  として好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

20

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  としてより好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  としてさらに好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はカルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基が挙げられる。

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  として最も好ましくは、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、すべて水素原子が挙げられる。

30

#### 【0253】

$R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  として好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

$R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  としてより好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$  及び  $-CONR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

40

$R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  としてさらに好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はカルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基が挙げられる。

$R^{4A}$  及び  $R^{4B}$  として最も好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は  $C_{1-6}$  アルキル基が挙げられる。

#### 【0254】

$R^5$  として好ましくは、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコ

50

キシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 及び $-NR^6CO_2R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(4) 3員~12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。)、が挙げられる。

10

#### 【0255】

$R^5$ としてより好ましくは、

(1) 水素原子、又は

(2)  $C_{1-6}$ アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 及び $-NR^6CO_2R^7$ からなる群から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。))が挙げられる。

20

#### 【0256】

$R^5$ としてさらに好ましくは、水素原子、又はフッ素原子、カルボキシル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 及び $-NR^6CO_2R^7$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。

#### 【0257】

$R^5$ として最も好ましくは、水素原子又は1~2個のカルボキシル基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。

30

#### 【0258】

$R^6$ 及び $R^7$ として好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1~2個の基で置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基が挙げられる。ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ が共に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員~12員の環状アミノ基を形成していてもよい。

$R^6$ 及び $R^7$ としてより好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1~2個の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ が共に置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員~12員の環状アミノ基を形成していてもよい。

40

$R^6$ 及び $R^7$ としてさらに好ましくは、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又はカルボキシル基からなる群から選択される1~2個の基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ が共に置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員~6員の環状アミノ基を形成していてもよい。

$R^6$ 及び $R^7$ として最も好ましくは、1~2個のカルボキシル基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。

#### 【0259】

$R^8$ として好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ基

50

、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基及び3員～12員の単環式又は多環式の複素環基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

$R^8$  としてより好ましくは、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、及び $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される1～3個の基で置換されてもよい $C_{1-10}$  アルキル基が挙げられる。

$R^8$  として更に好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキル基が挙げられる。

$R^8$  として更に好ましくは、メチル基が挙げられる。

#### 【0260】

Xとして好ましくは、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員～12員の環状アミニルリンカー基環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。) が挙げられる。

#### 【0261】

Xとしてより好ましくは、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員～12員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。) が挙げられる。

#### 【0262】

Xとしてさらに好ましくは、単結合、又はフッ素原子、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$  アルキレンが挙げられる。



## 【0263】

Xとして最も好ましくは、単結合又はカルボキシル基及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキレンが挙げられる。

## 【0264】

Yとして好ましくは、単結合、酸素原子、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$ 又は置換されてもよい3員～12員の環状アミニルリンカー基が挙げられる。

Yとしてより好ましくは、単結合、酸素原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 又は硫黄原子が挙げられる。

10

Yとして最も好ましくは、単結合又は酸素原子が挙げられる。

## 【0265】

Zとして好ましくは、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

20

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環(該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員～12員の環状アミニルリンカー基(該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^6R^7$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)が挙げられる。

30

## 【0266】

Zとしてより好ましくは、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

40

(3)  $C_{3-10}$ シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環(該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員～12員の環状アミニルリンカー基(該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$ 及び $-CO_2R^6$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)が挙げられる。

## 【0267】

50

Zとしてさらに好ましくは、単結合又はフッ素原子、カルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンが挙げられる。

【0268】

Zとして最も好ましくは、単結合又はカルボキシル基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンが挙げられる。

【0269】

Vとして好ましくは、

(1)  $-NHR^5$ 、

(2) 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。）

(3) 3員 ~ 12員の環状アミノ基（該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。）が挙げられる。ここにおいて、3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基及び 3員 ~ 12員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する。

【0270】

Vとしてより好ましくは、

(1)  $-NHR^5$ 、

(2) 3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基（該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。）又は

(3) 3員 ~ 12員の環状アミノ基（該環状アミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい。）が挙げられる。ここにおいて、3員 ~ 12員の単環式又は多環式の複素環基及び 3員 ~ 12員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する。

【0271】

Vとしてさらに好ましくは、 $-NHR^5$ 、3員 ~ 6員の単環式の複素環基、又は 3員 ~ 6員の環状アミノ基が挙げられる。ここにおいて、3員 ~ 6員の単環式の複素環基及び 3員 ~ 6員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する。

【0272】

Vとして最も好ましくは、 $-NHR^5$  又は 3員 ~ 6員の単環式の複素環基が挙げられる。ここにおいて、3員 ~ 6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有する。

【0273】

nとして好ましくは、0、1又は2が挙げられる。nとしてより好ましくは、0又は1が挙げられる。nとして最も好ましくは、0が挙げられる。

【0274】

式(1A)で表される化合物のうちで、好ましい化合物としては、以下のような化合物又はその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0275】

式(1A)で表される化合物のうちで、好ましい態様としては、以下の(A)が挙げられる。

(A)

$A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)C$

$R^3 A R^3 B$ 、 $-CO_2 B$ 、 $-CONR^3 C B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

$B$  が、

(1) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(2) 3員～12員の環状アミノ基(該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(3) 式(B)で表される基

(式(B)において、

$X$  が、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環(該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3員～12員の環状アミニルリンカー基(該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、

$Y$  が、単結合、酸素原子、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^4 A-$ 、 $-CONR^4 A-$ 、 $-NR^4 A-$ 、 $-NR^4 ACO-$ 、 $-NR^4 ACO_2-$ 、 $-NR^4 ACONR^4 B-$ 、 $-NR^4 ASO_2-$ 、 $-NR^4 ASO_2 NR^4 B-$ 、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2 NR^4 A-$  又は置換されてもよい3員～12員の環状アミニルリンカー基であり、

$R^4 A$  及び  $R^4 B$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はカルボキシル基及び  $-CO_2 R^6$  からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$Z$  が、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6 R^7$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONR^6 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$  及び  $-SO_2 NR^6 R^7$  からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3 員~12 員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)であり、

$n$  が、0、1 又は 2 であり、

$V$  が、

(1)  $-NHR^5$ 、

(2) 3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環基 (該複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(3) 3 員~12 員の環状アミノ基 (該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$  及び  $-SO_2NR^6R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)であり、ここにおいて、3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員~12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、

$R^5$  が、

(1) 水素原子、又は

(2)  $C_{1-10}$  アルキル基 (該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$  及び  $-NR^6CO_2R^7$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい。)、であり、及び

$R^6$  及び  $R^7$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される 1~2 個の基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  が共に置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 員~12 員の環状アミノ基を形成していてもよい。)

であり、

ここにおいて、3 員~12 員の単環式又は多環式の複素環基及び 3 員~12 員の環状アミノ基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、及び

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はハロゲン原子、カルボキシル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である。);

$R^1$  が、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、又はカルボキシル基であり;

10

20

30

40

50

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、又はカルボキシ基であり；

$R^8$  が、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル基からなる群から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0276】

式 (1A) で表される化合物のうちで、より好ましい態様としては、以下の (B) が挙げられる。

(B)

$A^1$  及び  $A^2$  が、同一又は異なって、各々独立して、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、又は水素原子であり、ここにおいて、 $A^1$  及び  $A^2$  は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

B が、フッ素原子、カルボキシ基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されてもよい 3 員～6 員の単環式の複素環基、又は式 (B) で表される基

(式 (B) において、

X が、

(1) 単結合、

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3 員～12 員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、

Y が、単結合、酸素原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$  又は硫黄原子であり；

$R^{4A}$  が、水素原子、又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、

Z が、

(1) 単結合

(2)  $C_{1-6}$  アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(3)  $C_{3-10}$  シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、

(4) 3 員～12 員の単環式又は多環式の複素環 (該複素環は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(5) 3 員～12 員の環状アミニルリンカー基 (該環状アミニルリンカー基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $-NR^6R^7$  及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されてもよい。) であり、

n が、0 又は 1 であり、

10

20

30

40

50

Vが、

(1) -NHR<sup>5</sup>、

(2) 3員～12員の単環式又は多環式の複素環基(該複素環基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)、又は

(3) 3員～12員の環状アミノ基(該環状アミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、

ここにおいて、3員～12員の単環式又は多環式の複素環基及び3員～12員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、

R<sup>5</sup>が、

(1) 水素原子、又は

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。)であり、及び

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又はカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、ここにおいて、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が共に置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～6員の環状アミノ基を形成していてもよい。)

であり、

ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、及び

R<sup>3C</sup>が、水素原子、又はカルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である。);

R<sup>1</sup>が、水素原子であり;

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>及びR<sup>2D</sup>が、すべて水素原子であり;

R<sup>8</sup>が、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0277】

式(1A)で表される化合物のうちで、さらに好ましい態様としては、以下の(C)が挙げられる。

(C)

A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>が、同一又は異なって、各々独立して、-CONR<sup>3C</sup>B、又は水素原子であり、ここにおいて、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は同時には水素原子ではなく、

(ここにおいて、

Bが、3員～6員の単環式の複素環基又は式(B)で表される基

(式(B)において、

Xが、単結合又はフッ素原子、カルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、

Yが、単結合又は酸素原子であり、

Zが、単結合又はフッ素原子、カルボキシル基及び-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、

nが、0又は1であり、

Vが、-NHR<sup>5</sup>、3員～6員の単環式の複素環基、又は3員～6員の環状アミノ基であり、ここにおいて、3員～6員の単環式の複素環基及び3員～6員の環状アミノ基は環内に少なくとも1つ以上の2級の窒素原子を有し、

$R^5$  が、水素原子又はフッ素原子、カルボキシ基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$  及び  $-NR^6CO_2R^7$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、及び

$R^6$  が、1 ~ 2 個のカルボキシ基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である。  
。）  
であり、

ここにおいて、3 員 ~ 6 員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、及び

$R^{3C}$  が、水素原子である。）；

10

$R^1$  が、水素原子であり；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、すべて水素原子であり；

$R^8$  が、メチル基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0278】

式 (1A) で表される化合物のうちで、最も好ましい態様としては、以下の (D) が挙げられる。

(D)

$A^1$  及び  $A^2$  が、 $-CONR^{3C}B$  であり、

(ここにおいて、

20

$B$  が、3 員 ~ 6 員の単環式の複素環基、又は式 (B) で表される基

(式 (B) において、

$X$  が、単結合又はカルボキシ基及び  $-CO_2R^6$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキレンであり、

$V$  が、 $-NHR^5$  又は 3 員 ~ 6 員の単環式の複素環基であり、ここにおいて、3 員 ~ 6 員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、

$R^5$  が、水素原子又は 1 ~ 2 個のカルボキシ基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、及び

$R^6$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基である。)

であり、

30

ここにおいて、3 員 ~ 6 員の単環式の複素環基は環内に少なくとも 1 つ以上の 2 級の窒素原子を有し、及び

$R^{3C}$  が、水素原子である。);

$R^1$  が、水素原子であり；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  が、すべて水素原子であり；

$R^8$  が、メチル基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0279】

本発明の好ましい態様には、以下の式 (1-1a) ~ (3-4c) で表される化合物が包含される。

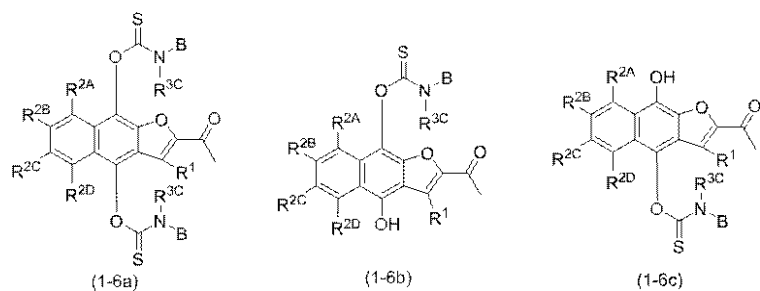
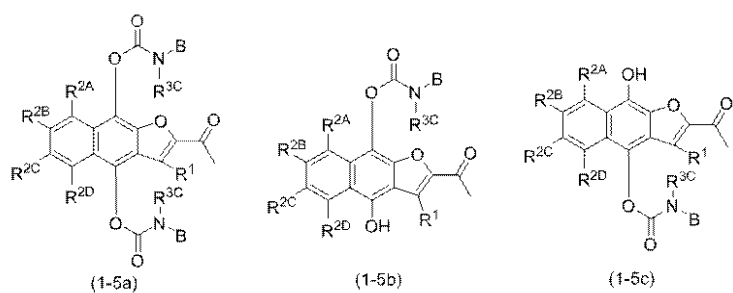
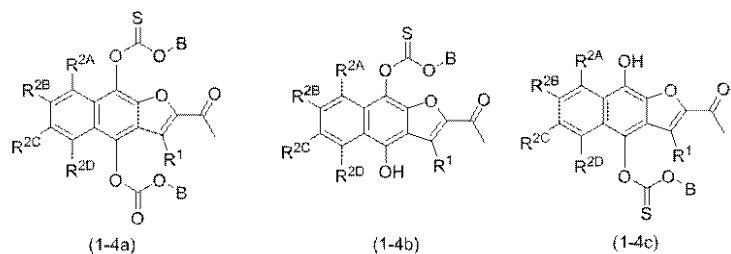
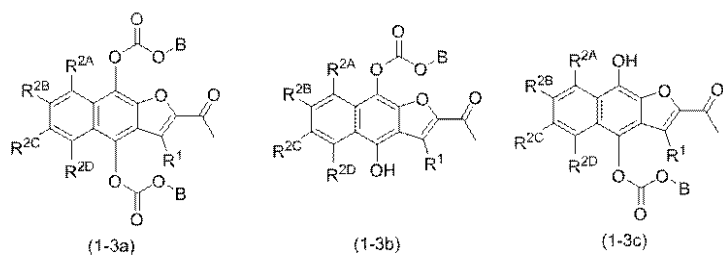
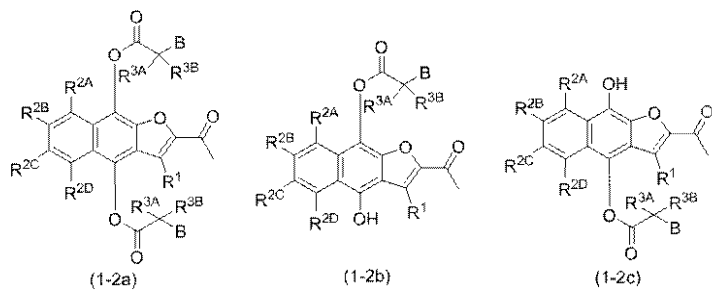
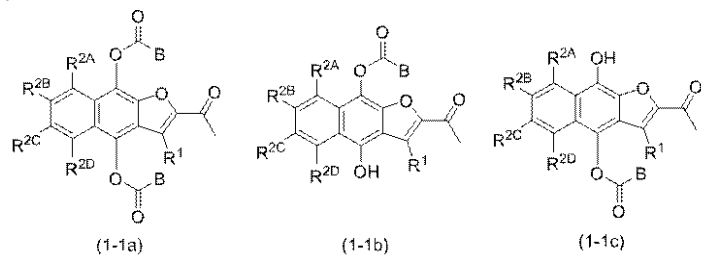
40

【0280】

下記式 (1-1a)、(1-1b)、(1-1c)、(1-2a)、(1-2b)、(1-2c)、(1-3a)、(1-3b)、(1-3c)、(1-4a)、(1-4b)、(1-4c)、(1-5a)、(1-5b)、(1-5c)、(1-6a)、(1-6b) 又は (1-6c) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0281】

## 【化 2 2】



## 【 0 2 8 2 】

[ 式中の各記号は、項 1 又は 2 と同義である。 ]

前記式 ( 1 - 1 a )、( 1 - 1 b )、( 1 - 1 c )、( 1 - 2 a )、( 1 - 2 b )、(

10

20

30

40

50



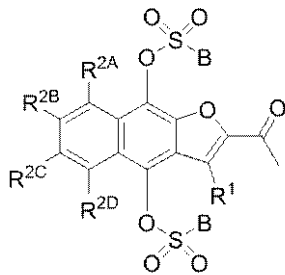
1 - 2 c)、(1 - 3 a)、(1 - 3 b)、(1 - 3 c)、(1 - 4 a)、(1 - 4 b)、(1 - 4 c)、(1 - 5 a)、(1 - 5 b)、(1 - 5 c)、(1 - 6 a)、(1 - 6 b) 及び (1 - 6 c) で表される化合物における、各記号の好ましい態様は、式 (1 A) 又は (1) で表される化合物における好ましい態様と同じである。

【0283】

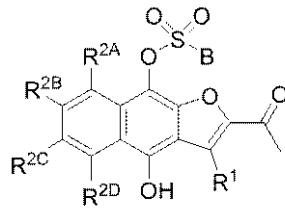
下記式 (2 - 1 a)、(2 - 1 b)、(2 - 1 c)、(2 - 2 a)、(2 - 2 b)、(2 - 2 c)、(2 - 3 a)、(2 - 3 b)、(2 - 3 c)、(2 - 4 a)、(2 - 4 b) 又は (2 - 4 c) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0284】

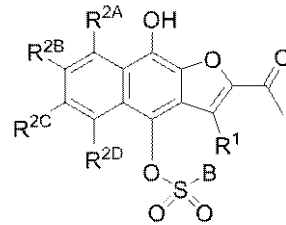
【化23】



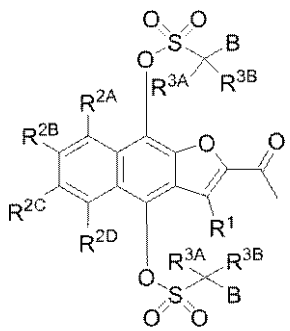
(2-1a)



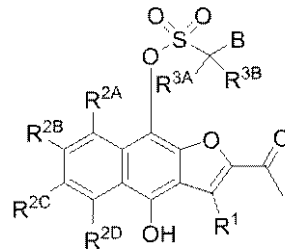
(2-1b)



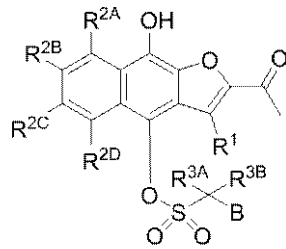
(2-1c)



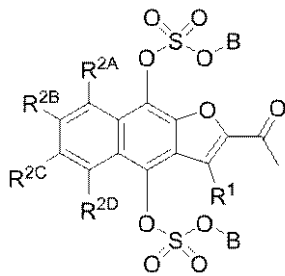
(2-2a)



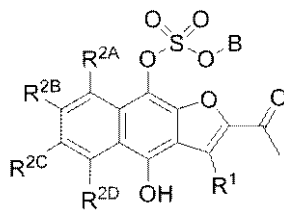
(2-2b)



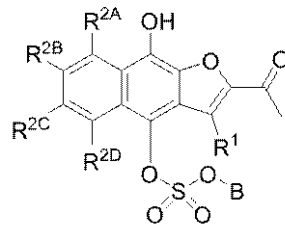
(2-2c)



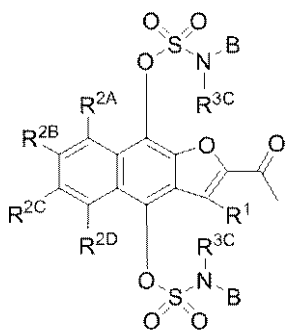
(2-3a)



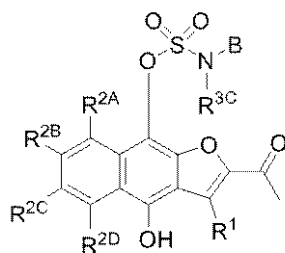
(2-3b)



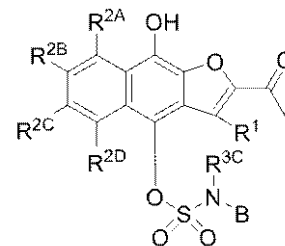
(2-3c)



(2-4a)



(2-4b)



(2-4c)

10

20

30

40

50

## 【 0 2 8 5 】

[ 式中の各記号は、項 1 又は 2 と同義である。 ]

前記式 ( 2 - 1 a )、( 2 - 1 b )、( 2 - 1 c )、( 2 - 2 a )、( 2 - 2 b )、( 2 - 2 c )、( 2 - 3 a )、( 2 - 3 b )、( 2 - 3 c )、( 2 - 4 a )、( 2 - 4 b ) 及び ( 2 - 4 c ) で表される化合物における、各記号の好ましい態様は、式 ( 1 A ) 又は ( 1 ) で表される化合物における好ましい態様と同じである。

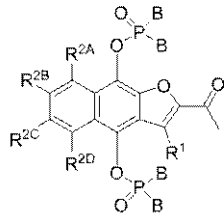
## 【 0 2 8 6 】

下記式 ( 3 - 1 a )、( 3 - 1 b )、( 3 - 1 c )、( 3 - 2 a )、( 3 - 2 b )、( 3 - 2 c )、( 3 - 3 a )、( 3 - 3 b )、( 3 - 3 c )、( 3 - 4 a )、( 3 - 4 b ) 又は ( 3 - 4 c ) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

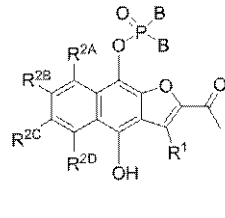
10

## 【 0 2 8 7 】

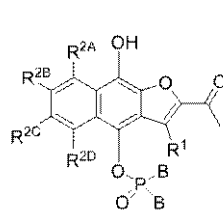
## 【 化 2 4 】



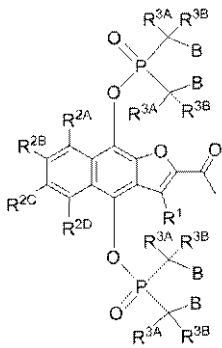
(3-1a)



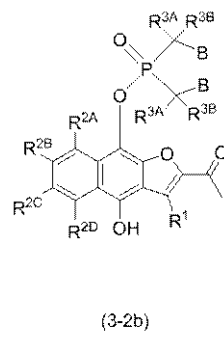
(3-1b)



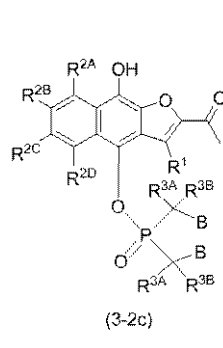
(3-1c)



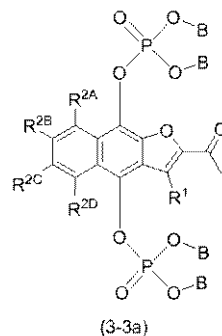
(3-2a)



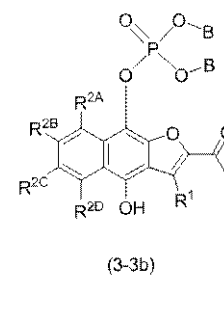
(3-2b)



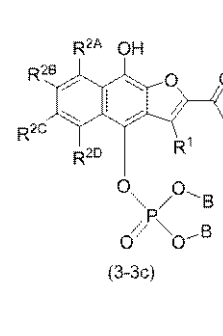
(3-2c)



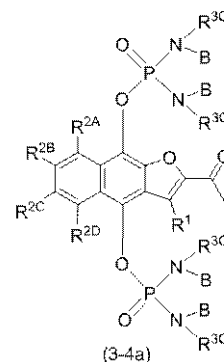
(3-3a)



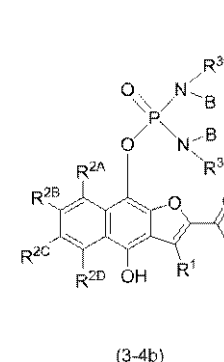
(3-3b)



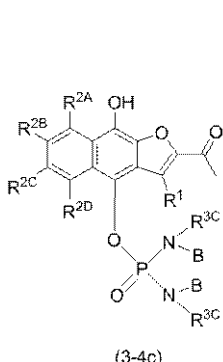
(3-3c)



(3-4a)



(3-4b)



(3-4c)

## 【 0 2 8 8 】

20

30

40

50

[ 式中の各記号は、項 1 又は 2 と同義である。 ]

前記式 ( 3 - 1 a )、( 3 - 1 b )、( 3 - 1 c )、( 3 - 2 a )、( 3 - 2 b )、( 3 - 2 c )、( 3 - 3 a )、( 3 - 3 b )、( 3 - 3 c )、( 3 - 4 a )、( 3 - 4 b ) 及び ( 3 - 4 c ) で表される化合物における、各記号の好ましい態様は、式 ( 1 A ) 又は ( 1 ) で表される化合物における好ましい態様と同じである。

【 0 2 8 9 】

「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラ - トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6 - ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [ トリス ( ヒドロキシメチル ) メチルアミン ]、tert - ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N - ジベンジルエチルアミン、の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。

出発化合物及び目的化合物の好適な塩及び製薬学的に許容される塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩 ( 例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩又はパラ - トルエンスルホン酸塩など ) 及び無機酸塩 ( 例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩又はリン酸塩など ) のような酸付加塩、アミノ酸 ( 例えばアルギニン、アスパラギン酸又はグルタミン酸など ) との塩、アルカリ金属塩 ( 例えばナトリウム塩又はカリウム塩など ) 及びアルカリ土類金属塩 ( 例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩など ) などの金属塩、アンモニウム塩、又は有機塩基塩 ( 例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又は N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など ) などの他、当業者が適宜選択することができる。

【 0 2 9 0 】

本発明化合物の塩を取得したいとき、本発明化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

【 0 2 9 1 】

また、本発明には、式 ( 1 A ) 若しくは ( 1 ) で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、これらの水和物又はエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、本発明化合物 ( 1 A ) 又は ( 1 ) のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、及びあらゆる様態の結晶形のものも含まれる。

【 0 2 9 2 】

本発明化合物 ( 1 A ) 又は ( 1 ) の中には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロブ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、及び幾何異性体などが存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【 0 2 9 3 】

特に光学異性体やアトロブ異性体は、ラセミ体として、又は光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性力

ラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離方法によって、物理的に又は化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体から2種のジアステレオマーを形成する。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化などの公知の方法によって分割することができる。

#### 【0294】

本発明にかかわる化合物の製造方法について以下に述べる。式(1A)若しくは(1)で表される本発明にかかわる化合物又はその製薬学的に許容される塩は、公知化合物から、例えば以下の製造法A、B、C、D、E、F、G、H、I及びJの方法及びそれに準じた方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせることで製造することができる。

なお、反応中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば化合物(1A)又は(1)における塩と同様のものなどが用いられる。

また、各工程で得られた化合物は反応液のまま組成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って、反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

以下の反応における化合物の各記号は、特に記載のない限り、前記と同意義を示す。

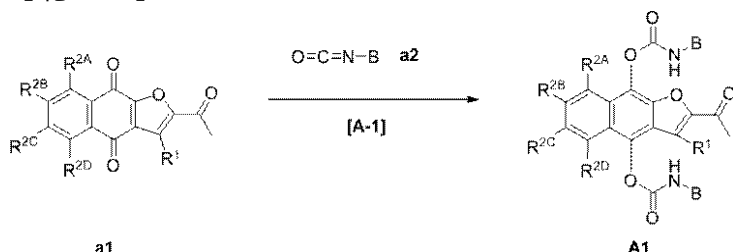
#### 【0295】

##### 製造法A

式(1)で表される化合物のうち、 $A^1$ 及び $A^2$ が、 $-CONHB$ である式[A1]で表される化合物A1は、例えば下記の製法により製造することができる。

#### 【0296】

##### 【化25】



#### 【0297】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ は項1又は2に定義されるとおりであり、Bは項31に定義されるとおりである。)

#### 【0298】

化合物a1は、特許文献(例えばWO2009/036059等)に記載されている方法により製造できる。

#### 【0299】

##### [A-1工程]

本工程は化合物a1に、添加剤、塩基及び還元剤存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物a2を反応させることにより化合物A1を得る工程である。添加剤としては、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード等が挙げられ、好ましくは、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミドが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等を用いることができ、中でもトリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。還元剤としては鉄(II)イオン、スズ(II)イオン、ナトリウム、亜鉛、ギ酸、シュウ酸、亜ジチオン酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは、亜鉛と亜ジチオン酸ナ

トリウムとの混合還元剤が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル等の非プロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、水又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、N, N - ジメチルホルムアミドが挙げられる。還元剤の使用量は、1 等量の化合物 a 1 に対して、通常、2 等量 ~ 20 等量、好ましくは4 等量 ~ 8 等量である。反応時間は、通常、約 0.5 時間 ~ 約 4 8 時間であり、好ましくは約 0.5 時間 ~ 約 2 時間である。反応温度は、通常、約 - 20 ~ 約 180、好ましくは、約 0 ~ 約 50 である。

10

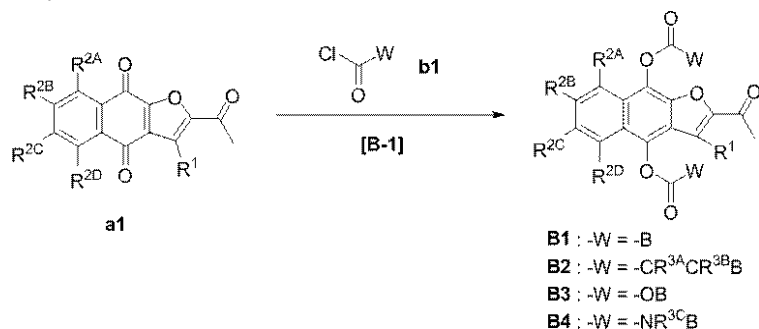
## 【0300】

## 製造法 B

式(1)で表される化合物のうち、 $A^1$  及び  $A^2$  が、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-CO_2B$  又は  $-CONR^{3C}B$  である式[B1]、[B2]、[B3] 及び [B4] で表される化合物 B1、B2、B3 又は B4 は、例えば下記の製法により製造することができる。

## 【0301】

## 【化26】



20

## 【0302】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  及び  $R^{3C}$  は項1又は2に定義されるとおりであり、Bは項31に定義されるとおりであり、Wは  $-B$ 、 $-CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-OB$  又は  $-NR^{3C}B$  を意味する。)

30

## 【0303】

## [B-1工程]

本工程は化合物 a 1 に、下記の製造法により得られる化合物 b 1 を、上記 A - 1 工程に準じた条件で反応させて、化合物 B 1、B 2、B 3 又は B 4 を得る工程である。

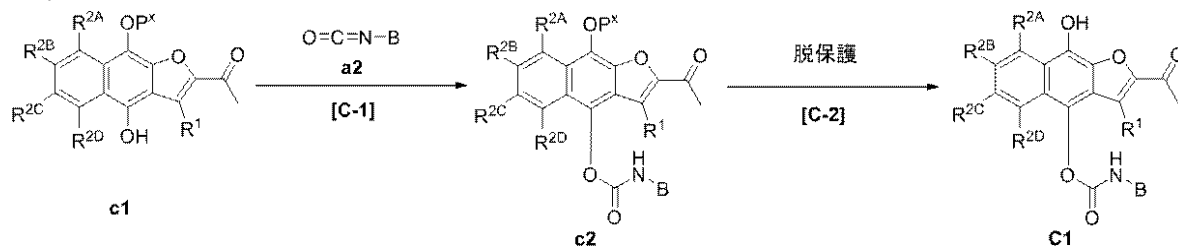
## 【0304】

## 製造法 C

式(1)で表される化合物のうち、 $A^1$  が水素原子であり、 $A^2$  が  $-CONHB$  である式[C1]で表される化合物 C 1 は、例えば下記の製法によって製造することができる。

## 【0305】

## 【化27】



40

## 【0306】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  は項1又は2に定義されるとおりであ

50

り、Bは項31に定義されるとおりであり、 $P^X$ はフェノール性水酸基の保護基を意味する。)

#### 【0307】

保護基 $P^X$ は、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年) にフェノール性水酸基の保護基として記載されている。

#### 【0308】

化合物c1は、特許文献(例えばWO2012/119265、WO2013/120229、WO2013/128037等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物a1より製造することができる。

10

#### 【0309】

##### [C-1工程]

本工程は化合物c1に、塩基存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物a2を反応させることにより化合物c2を得る工程である。反応に用いられる溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等を単独で又はそれらを混合して用いることができ、中でもテトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等を用いることができ、中でもトリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

20

反応温度は、通常、0 から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~80 である。反応時間は、通常、0.5~24時間であり、好ましくは約0.5時間~約2時間である。

#### 【0310】

##### [C-2工程]

本工程は上記製造法C-1で得られた化合物c2のフェノール性水酸基の保護基 $P^X$ を、脱保護することにより、化合物C1を得る工程である。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

30

#### 【0311】

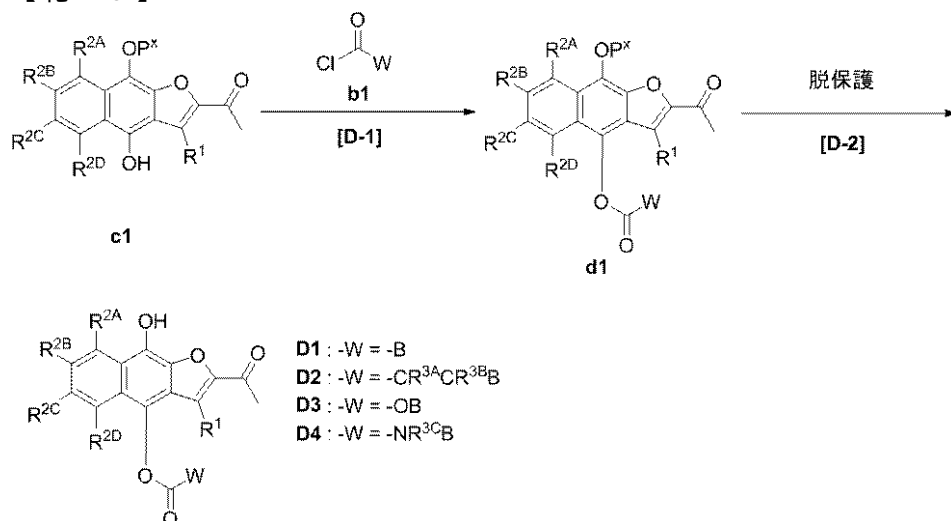
##### 製造法D

式(1)で表される化合物のうち、 $A^1$ が水素原子であり、 $A^2$ が、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3A^3R^3B$ 、 $-CO_2B$ 又は $-CONR^3C^3B$ である式[D1]、[D2]、[D3]又は[D4]で表される化合物D1、D2、D3又はD4は、例えば下記の製法により製造することができる。

40

#### 【0312】

## 【化 28】



10

## 【0313】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>2D</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>及びR<sup>3C</sup>は項1又は2に定義されるとおりであり、Bは項1又は2に定義されるとおりであり、Wは-B、-CR<sup>3A</sup>CR<sup>3B</sup>B、-OB又は-NR<sup>3C</sup>Bを意味する。)

## 【0314】

20

保護基P<sup>x</sup>は、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年) にフェノール性水酸基の保護基として記載されている。

## 【0315】

化合物c1は、特許文献(例えばWO2012/119265、WO2013/120229、WO2013/128037等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物1より製造することができる。

## 【0316】

## [D-1工程]

本工程は化合物c1に、下記の製造法により得られる化合物b1を、上記C-1工程に準じた条件で反応させて、化合物d1を得る工程である。

30

## 【0317】

## [D-2工程]

本工程は上記製造法D-1で得られた化合物d1のフェノール性水酸基の保護基P<sup>x</sup>を、上記C-2工程に準じた条件で脱保護することにより、化合物D1、D2、D3又はD4を得る工程である。

## 【0318】

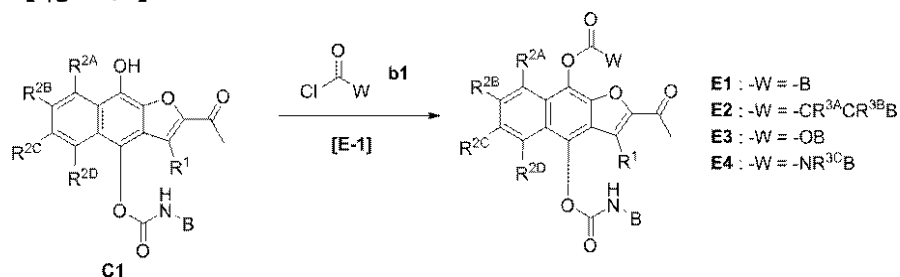
## 製造法E

式(1)で表される化合物のうち、A<sup>1</sup>が-C(=O)B、-C(=O)CR<sup>3A</sup>CR<sup>3B</sup>B、-CO<sub>2</sub>B又は-CONR<sup>3C</sup>Bであり、A<sup>2</sup>が、-CONHBである式[E1]、[E2]、[E3]又は[E4]で表される化合物E1、E2、E3又はE4は、例えば下記の製法により製造することができる。

40

## 【0319】

## 【化 2 9】



## 【0320】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 及び $R^{3C}$ は項1又は2に定義されるとおりであり、Bは項1又は2に定義されるとおりであり、Wは-B、-CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>B、-OB又は-NR<sup>3C</sup>Bを意味する。) 10

## 【0321】

## [E-1工程]

本工程は上記C-2工程で得られた化合物C1に、下記の製造法により得られる化合物b1を、上記C-1工程に準じた条件で反応させて、化合物E1、E2、E3又はE4を得る工程である。

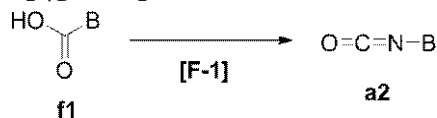
## 【0322】

## 製造法F(合成中間体の製法)

上記a2で表される合成中間体は、例えば下記の製法によって製造することができる。 20

## 【0323】

## 【化30】



## 【0324】

(式中、Bは項31に定義されるとおりである。)

## 【0325】

## [F-1工程]

本工程は化合物f1を、化合物a2に変換する工程である。 30

化合物a2は、非特許文献{例えば、J. Am. Chem. Soc., 6203, vol. 94, (1972)、Tetrahedron, 2151, vol. 30, (1974)等}に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物f1から製造することができる。

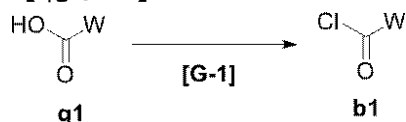
## 【0326】

## 製造法G(合成中間体の製法)

上記b1で表される合成中間体は、例えば下記の製法によって製造することができる。

## 【0327】

## 【化31】



## 【0328】

(式中、Wは-B又は-CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>Bを意味し、ここにおいてBは項31に定義されるとおりである。)

## 【0329】

## [G-1工程]

本工程は化合物g1を、化合物b1に変換する工程である。

化合物b1は、文献{例えば、J. Am. Chem. Soc., 7442, vol. 135, (2013)、J. Org. Chem., 4506, vol. 68, (2003)} 50



、J. Med. Chem., 3582, vol. 44, (2001) 等}に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 f 1 から製造することができる。

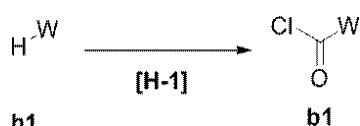
【0330】

製造法 H (合成中間体の製法)

上記 b 1 で表される合成中間体は、例えば下記の製法によって製造することができる。

【0331】

【化32】



10

【0332】

(式中、Wは -OB または -NR<sup>3</sup>CB を意味し、ここにおいて B は項 31 に定義されるとおりである。)

【0333】

[H-1 工程]

本工程は化合物 h 1 を、化合物 b 1 に変換する工程である。

化合物 b 1 は、文献 {例えば、J. Am. Chem. Soc., 5505, vol. 106, (1984)、J. Org. Chem., 5342, vol. 72, (2007)、Tetrahedron, 9153, vol. 63, (2007)、J. Org. Chem., 5325, vol. 45, (1980)、J. Org. Chem., 3787, vol. 69, (2004) 等}に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 h 1 から製造することができる。

20

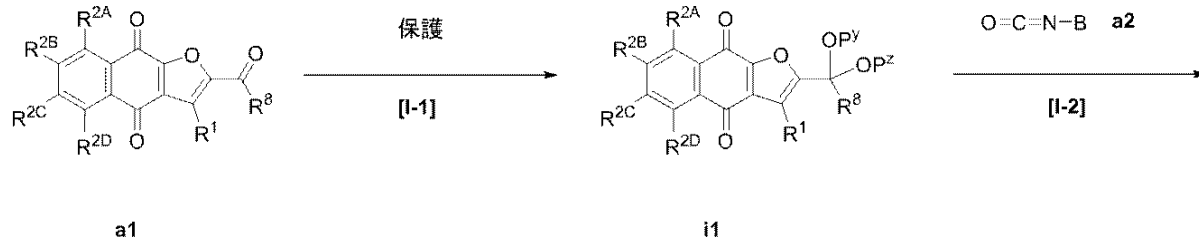
【0334】

製造法 I

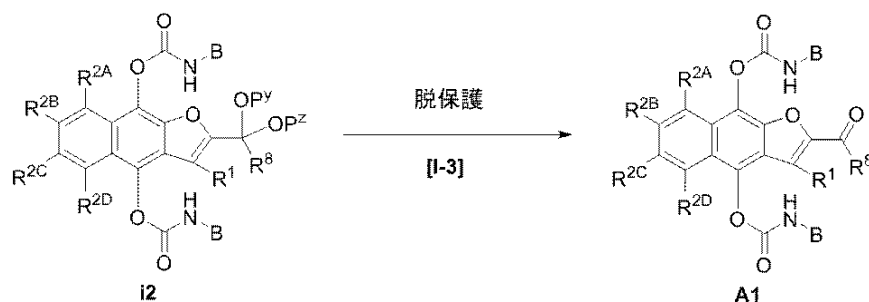
式 (1A) で表される化合物のうち、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> が、-CONHB である式 [A1] で表される化合物 A 1 は、例えば下記の製法により製造することができる。

【0335】

【化33】



30



40

【0336】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>2D</sup>、及び R<sup>8</sup> は項 1 又は 2 に定義されるとおりであり、B は項 31 に定義されるとおりである。)

【0337】

保護基 P<sup>y</sup> 及び P<sup>z</sup> は、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に

50

【 0 3 3 8 】

【 0 3 3 9 】

本工程は化合物 a 1 のケトン基を、アセタールによって保護することにより、化合物 i 1 を得る工程である。本工程は Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【 0 3 4 0 】

本工程は上記製造法 I - 1 で得られた化合物 i 1 に、上記の製造法により得られる化合物 a 2 を、上記 A - 1 工程に準じた条件で反応させて、化合物 i 2 を得る工程である。

【 0 3 4 1 】

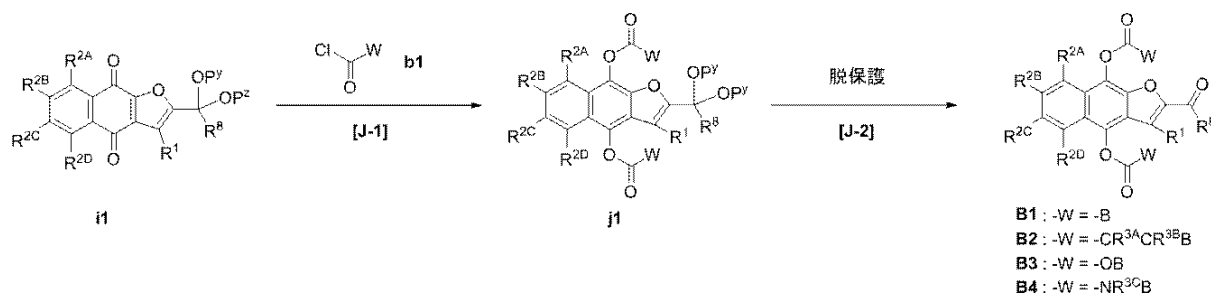
本工程は上記製造法 I - 2 で得られた化合物 i 2 のケトン基の保護基 P<sup>Y</sup> 及び P<sup>Z</sup> を、脱保護することにより、化合物 A 1 を得る工程である。本工程は Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【 0 3 4 2 】

式(1A)で表される化合物のうち、 $A^1$ 及び $A^2$ が、 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^3A^3R^3B$ 、 $-CO_2B$ 又は $-CONR^3CB$ である式[B1]、[B2]、[B3]及び[B4]で表される化合物B1、B2、B3又はB4は、例えば下記の製法により製造することができる。

【 0 3 4 3 】

【化 3 4】



【 0 3 4 4 】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、及び $R^8$ は項1又は2に定義されるとおりであり、 $B$ は項31に定義されるとおりであり、 $W$ は $-B$ 、 $-CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-OB$ 又は $-NR^{3C}B$ を意味する。)

【 0 3 4 5 】

保護基 P<sup>y</sup> 及び P<sup>z</sup> は、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) にケトン基の保護基として記載されている。

【 0 3 4 6 】

本工程は上記の製造法により得られる化合物 i 1 に、上記の製造法により得られる化合物 b 1 を、上記 A - 1 工程に準じた条件で反応させて、化合物 j 1 を得る工程である。

【 0 3 4 7 】

[ J - 2 工程 ]

本工程は上記製造法 J - 1 で得られた化合物 j 1 のケトン基の保護基 P<sup>y</sup> 及び P<sup>z</sup> を、脱保護することにより、化合物 B 1、B 2、B 3 又は B 4 を得る工程である。本工程は Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

#### 【0348】

上記において説明した製造法の各反応において、具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化する、もしくは、説明した方法を実施するのに不適切な場合には、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

10

#### 【0349】

保護基としては、文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等) に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル又はベンジル等を、また水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル又は tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル基、アセチル又はベンジル等を、それぞれ挙げることができる。

保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法 (例えば前述の Protective Groups in Organic Synthesis 参照) 又はそれらに準じた方法により行うことができる。

20

#### 【0350】

上記の各工程において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ類、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウム tert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (DBU) のような有機塩基類が挙げられる。

30

#### 【0351】

上記の各工程において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、エチルメチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド類、ジメチルスルホキシド (DMSO) のようなスルホキシド類、アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられ、これらの溶媒は単独あるいは2種類以上混合して用いることができる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

40

#### 【0352】

式 (1A) 若しくは (1) で表される本発明化合物又はその中間体は、当業者に公知の方法で分離、精製することができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、カラムクロマトグラフィー (例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー) もしくは分取液体クロマトグラフィー) 又は再結晶などが挙げられる。

再結晶溶媒としては例えば、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトンなどのケトン

50

系溶媒、ジクロロメタンもしくはクロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。その他の精製方法としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）1巻などに記載された方法などを用いることができる。また、本発明化合物の分子構造の決定は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法、円二色性スペクトル分析法などの分光学的手法、及び質量分析法により容易に行える。

#### 【0353】

また、上記製造方法における中間体又は最終生成物は、その官能基を適宜変換すること、また特に、アミノ基、水酸基、カルボニル基、ハロゲン基などを足がかりに種々の側鎖を伸張すること、及び、その際に必要に応じて上記の保護、脱保護を行うことによって、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換及び側鎖の伸張は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)等を参照）によって行うことができる。

#### 【0354】

式(1A)若しくは(1)で表される本発明化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩には、不斉が生じる場合又は不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれ、通常の方法に従って製造することができる。製造方法としては例えば、不斉点を有する原料を用いる方法か、又は途中の段階で不斉を導入する方法が挙げられる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで、光学異性体を得ることができる。光学分割法としては例えば、式(1A)若しくは(1)で表される化合物又はその中間体が、塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノールもしくは2-プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、又はこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニンもしくは乳酸などのモノカルボン酸、酒石酸、オルト-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸などのジカルボン酸、カンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸などのスルホン酸）を用いて塩を形成させるジアステレオマー法が挙げられる。

式(1A)又は(1)で表される本発明化合物の中間体が、カルボキシルなどの酸性官能基を有する場合には、光学活性なアミン（例えば1-フェニルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニンもしくはストリキニーネなどの有機アミン）を用いて、塩を形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

#### 【0355】

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノールもしくは2-プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、又はこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理し、フリー体として得ることもできる。

#### 【0356】

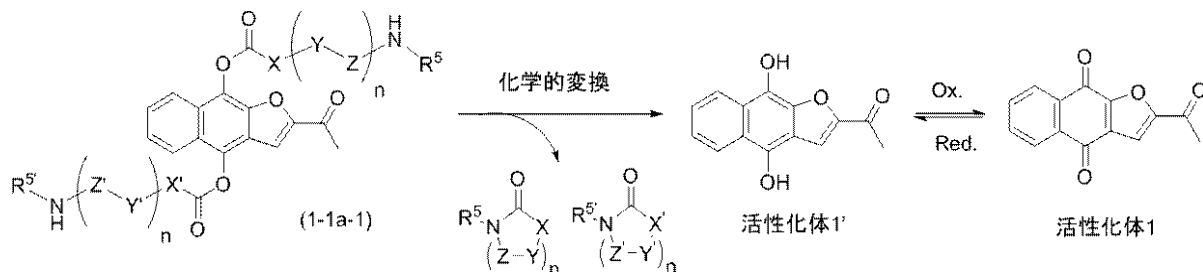
以上説明した各々の製造法における原料、中間体のうち、特にあらためてその製造法を記載しなかったものについては、市販化合物であるか、又は市販化合物から当業者に公知の方法、もしくはそれに準じた方法によって合成することができる。

## 【0357】

式(1A)、(1)及び(1-1a)～(3-4c)で表される化合物及びその製薬学的に許容される塩は、経口投与及び非経口投与に適した高い水溶性を示し、末端に少なくとも1つ以上の1級又は2級の窒素原子を有する。本構造的特徴より、式(1A)、(1)及び(1-1a)～(3-4c)は化学的変換によって活性体へと変換されるプロドラッグとして作用する。ここにおいて、化学的変換とは、生体内で酵素以外の経路によって活性化体へと変換されることを意味する。例えば、下記式：

## 【0358】

## 【化35】



10

(式中の各記号は、項1又は2と同義である。)

で表されるように、 $A^1$ 及び $A^2$ が $-COB$ であり、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ が水素原子であり、 $B$ が式(B)であり、 $V$ が $-NHR^5$ である式(1-1a-1)で表される式(1A)又は(1)の代表化合物は、生体内において末端の $R^5$ 及び $R^{5'}$ それぞれに結合する窒素原子が対応するカルボニル炭素を攻撃することにより、化学的に活性化体1で表される活性体へと変換される。

20

なお、活性化体1は活性化体1'と平衡状態を取り得る酸化体及び還元体の関係にある異性体であり、同義とみなすことができる。

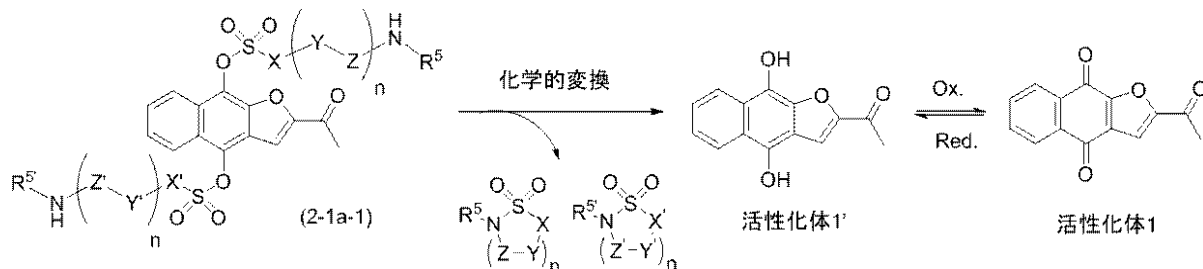
## 【0359】

上記と同様に、下記の通り、 $A^1$ 及び $A^2$ が $-SO_2B$ であり、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ が水素原子であり、 $B$ が式(B)であり、 $V$ が $-NHR^5$ である式(2-1a-1)で表される化合物は、生体内において、末端の $R^5$ 及び $R^{5'}$ それぞれに結合する窒素原子が対応する硫黄原子を攻撃することにより、化学的に活性化体1で表される活性体へと変換される。なお、式中の各記号は、項1又は2と同義である。

30

## 【0360】

## 【化36】



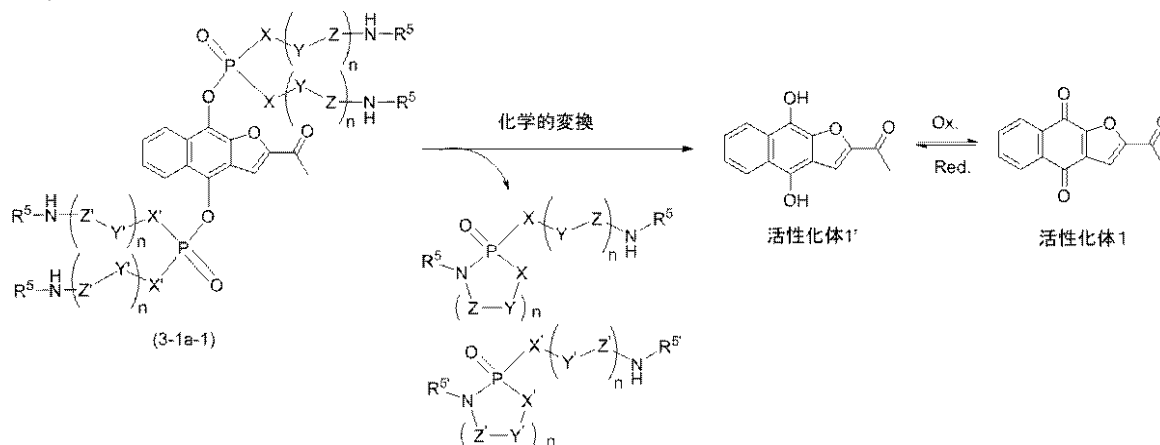
40

## 【0361】

上記と同様に、下記の通り、 $A^1$ 及び $A^2$ が $-P(=O)B_2$ であり、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ が水素原子であり、 $B$ が式(B)であり、 $V$ が $-NHR^5$ である式(3-1a-1)で表される化合物は、生体内において、末端の $R^5$ 及び $R^{5'}$ それぞれに結合する窒素原子が対応するリン原子を攻撃することにより、化学的に活性化体1で表される活性体へと変換される。なお、式中の各記号は、項1又は2と同義である。

## 【0362】

## 【化 3 7】



10

## 【0363】

上記、式(1-1a-1)、(2-1a-1)及び(3-1a-1)と同様に、式(1A)、(1)、(1-1a)、(1-1b)、(1-1c)、(1-2a)、(1-2b)、(1-2c)、(1-3a)、(1-3b)、(1-3c)、(1-4a)、(1-4b)、(1-4c)、(1-5a)、(1-5b)、(1-5c)、(1-6a)、(1-6b)、(1-6c)、(2-1a)、(2-1b)、(2-1c)、(2-2a)、(2-2b)、(2-2c)、(2-3a)、(2-3b)、(2-3c)、(2-4a)、(2-4b)、(2-4c)、(3-1a)、(3-1b)、(3-1c)、(3-2a)、(3-2b)、(3-2c)、(3-3a)、(3-3b)、(3-3c)、(3-4a)、(3-4b)及び(3-4c)に関しても、上記と同様に、末端の1級又は2級の窒素原子が、対応する炭素、硫黄又はリン原子を攻撃することにより、化学的変換を経て活性化体1を生成する。

20

## 【0364】

本発明化合物は、例えば抗癌剤として提供され、その適応される癌種は問わないが、具体例としては急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、絨毛上皮腫、絨毛芽腫、絨毛がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、軟部肉腫を挙げることができる。本発明において血液癌とは、リンパ腫、白血病を含む概念であり、癌を予防及び/又は治療する目的で、癌腫を縮小若しくは消滅させるか又は癌腫を増大させない効果を有するものである。なお、本発明において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人(患者)に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること、癌腫を増大させないこと又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止又は癌腫の増大防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

30

40

## 【0365】

本発明化合物を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、静脈内注射の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01mg(好ましくは0.1mg)、上限として、1000mg(好ましくは30mg)を、1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。その投与スケジュールとしては、例えば単回投与、1日1回3日間連日投与等を挙げることができる。さらに同各投与を、約7日間~約60日間の間隔をあけて繰り返すこともできる。

経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01mg(好ましくは1mg)、上限として、5000mg(好ましくは500mg)を、1回又は数回に

50

分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0366】

本発明化合物は、非経口投与又は経口投与により、適当な剤形を用いて製剤にし、投与できる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、ハップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、製薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、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、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリンナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

【0367】

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水 - プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでもよい、ポリエチレングリコール又は / 及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、製薬学的に許容される天然又は合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース又は公知の懸濁化剤等が挙げられる。

【0368】

(1) 本発明化合物の有効量を投与することと、(2) (i) 他の抗癌剤の有効量を投与すること、(ii) ホルモン療法剤の有効量を投与すること、及び (iii) 非薬剤療法からなる群からなる群から選ばれる 1 ないし 3 種とを組み合わせることにより、より効果的に癌を予防治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子治療、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが挙げられ、これらを 2 種以上組み合わせることでもある。

【0369】

一つの実施形態では、本発明で使用する第 1 の作用物質および第 2 の作用物質は、治療及び / 又は予防上の有効量で投与されるが、別の実施形態では、第 1 の作用物質の投与量および / または第 2 の作用物質の投与量は、単独では治療及び / 又は予防上の有効量未満であるが、両者が組み合わされると治療及び / 又は予防上の有効量で投与されてもよい。本発明の第 1 の作用物質または本発明の化合物もしくはその製薬学的に許容される塩は、第 2 の作用物質として使用される抗がん剤等とは作用機序が異なることから、通常の抗がん剤の併用を上回る相乗作用が期待されるからである。

【0370】

本発明化合物は、その効果の増強を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、生物剤、細胞増殖因子阻害剤、細胞増殖因子受容体阻害剤、放射線療法剤、アジュバント剤、及び補助剤からなる群から選択される薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つ又は幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強又は患者のQOLを改善させることができる。

【0371】

「ホルモン療法剤」としては、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、ステロイド系抗炎症薬、エストロゲン製剤、プロゲステロン製剤、アンドロゲン製剤など）、抗エストロゲン

10

20

30

40

50

剤、エストロゲン調整剤、エストロゲン合成阻害剤、抗アンドロゲン剤、アンドロゲン調整剤、アンドロゲン合成阻害剤、LH-RHアゴニスト製剤、LH-RHアンタゴニスト製剤、アロマターゼ阻害剤、ステロイドラクトナーゼ阻害剤、ピル製剤、及びレチノイド及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤などが挙げられる。

#### 【0372】

「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、フルオキシメステロン、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジエノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノメゲストロール、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、イドキシフェン、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリン、ロイプロリド、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、テトラゾール、ケトコナゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン、エキセメスタン、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、エンザルタミド、ミフェプリストン、フィナステリド、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、アビラテロン、及びリアロゾール、ベキサロテン、DN101などが挙げられる。

#### 【0373】

「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害薬、DNAインターカレータ、抗有糸分裂剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤、エピゲノム薬、免疫調節薬、分子標的治療薬、新脈管形成阻害剤及びその他の化学療法剤などが用いられる。代表的な例を次に記載する。

#### 【0374】

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブシル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、メクロルエタミン、ウラシルマスタード、ストレプトゾジン、サトラプラチン、トラベクテジン、ベカテカリン、クロルメチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、セムスチン、四硝酸トリプラチン、マンノスルファン、トリアジコン、プロカルバシン、カンホスファミド、ニトロソウレア及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

#### 【0375】

「代謝拮抗剤」としては、「葉酸代謝拮抗薬」、「ピリミジン代謝阻害薬」、「プリン代謝阻害薬」、「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬」、及び「ヌクレオチドアナログ」が挙げられる。

#### 【0376】

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフル、カペシタピンなど）、アミノプテリン、ネルザラピン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラピン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムス

10

20

30

40

50



チン、ベンダムスチン、フロクスウリジン、ネララビン、ロイコボリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、アスパラギナーゼ、ボルテゾミブ、ラルチトレキセド、クロファラビン、エノシタビン、サパシタビン、アザシチジン、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、トリメトプリム及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

【０３７７】

トポイソメラーゼ阻害薬としては、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アントラセンジオン、ミトキサントロン、マイトマイシンＣ、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、イリノテカン、カンプトテシン、ルピテカン、ペロテカン、エトポシド、テニポシド、トポテカン、アムサクリン及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

10

【０３７８】

ＤＮＡインターカレータとしては、例えば、プロフラビン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、サリドマイド及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

【０３７９】

抗有糸分裂剤としては、例えば、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体（例えば、ＤＨＡパクリタキセル、ポリグルタメート化パクリタキセル、ナブパクリタキセル、パクリタキセルミセル、７-グルコシルオキシアセチルパクリタキセル、ＢＭＳ-２７５１８３など）、ドセタキセル、ビノルレピン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン、エトポシド、テニポシド、イクサベピロン、ラロタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、イスピネシブ、コルヒチン、ピンフルニン及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

20

【０３８０】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ３、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、ミトラマイシン及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

【０３８１】

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ＤＪ-９２７、ビノレルピン、イリノテカン、トポテカン及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

30

【０３８２】

「エピゲノム薬」としては、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、お及びＤＮＡメチル基転移酵素（ＤＮＭＴ）阻害剤などが挙げられる。

【０３８３】

「エピゲノム薬」としては、例えば、ボリノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、ロミデプシン、アザシチジン、デシタビン及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

40

【０３８４】

「免疫調節薬」としては、例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイド及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

【０３８５】

「分子標的治療薬」は、低分子化合物であっても抗体であってもよい。「分子標的治療薬」としては、キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体、ｍＴＯＲ阻害剤、ＴＮＦ阻害薬、及びＴ細胞阻害薬などが挙げられる。

【０３８６】

「キナーゼ阻害剤」としては、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／スレオニンキナーゼ

50

阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、CDK（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、及びMEK（分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ）阻害剤などが挙げられる。

【0387】

「キナーゼ阻害剤」としては、例えば、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、バゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニンテダニブ、ニロチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ルキソリチニブ、トファシチニブ、イブルチニブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、パルボシクリブ、トラメチニブ、レゴラフェニブ、セジパニブ、レスタウルチニブ、バンデチニブ、パタラニブ、セリシクリブ、チパンチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、テセバチニブ、セジラニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、フォレチニブ、カボザンチニブ、セルメチニブ、ネラチニブ、ボラセルチブ、サラカチニブ、エンザスタウリン、タンデュチニブ、セマキサニブ、アルボシジブ、ICR-62、AEE788、PD0325901、PD153035、TK787、BBI503及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

10

【0388】

「プロテアソーム阻害剤」としては、例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0389】

「モノクローナル抗体」としては、抗CD22抗体、抗CD20抗体、抗CD25抗体、抗CD30抗体、抗CD33抗体、抗CD5抗体、抗CD52抗体、抗上皮成長因子受容体抗体（EGFR抗体）、抗血管内皮細胞増殖因子抗体（VEGF抗体）、抗TNF-抗体、抗IL-1レセプター抗体、抗IL-2レセプター抗体、抗IL-5レセプター抗体、抗IL-6レセプター抗体、抗HER2抗体、抗IgE抗体、抗IgG抗体、抗RSウイルス抗体、抗CCR4抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4、CD152）抗体、抗PD-1抗体、抗RANKL（receptor activator of nuclear factor B ligand）抗体、抗c-Met抗体などが挙げられる。

20

【0390】

「モノクローナル抗体」としては、例えば、イブリツモマブ、チウキセタン、リツキシマブ、セツキシマブ、インフリキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブ、ベドチン、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、オマリズマブ、メボリズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、パリビズマブ、ラニビズマブ、セルトリズマブ、オクレリズマブ、モガムリズマブ、エクリズマブ、ベルツズマブ、アレムツズマブ、イノツズマブ、パニツムマブ、オフアツムマブ、ゴリムマブ、アダリムマブ、ラムシルマブ、ニボルマブ、インフリキシマブ、アナキンラ、デノスマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、マツズマブ及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

30

【0391】

「mTOR阻害剤」として、例えば、エベロリムス、ラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムス及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0392】

「TNF阻害薬」として、例えば、エタネルセプトなどが挙げられる。

40

【0393】

「T細胞阻害薬」として、例えば、アバタセプトなどが挙げられる。

【0394】

「新脈管形成阻害剤」として、例えば、CM101、IFN-、IL-12、血小板因子-4、スラミン、セマキサニブ、トロンボスポンジン、VEGFRアンタゴニスト、新脈管形成抑制ステロイドプラスヘパリン、軟骨由来新脈管形成阻止因子、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、バチマスタット、マリマスタット、アンギオスタチン、エンドスタチン、2-メトキシエストラジオール、テコガラシ、トロンボスポンジン、V3阻害剤、リノミド、ADH-1及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

50

## 【0395】

「その他の化学療法剤」としては、例えば、ソブゾキサン、オパトクラックス、エファプロキシラル、チピファルニブ、ロナファルニブなどが挙げられる。

## 【0396】

「免疫療法剤 (BRM)」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体、PD-1抗体、Toll-like Receptor 作動薬 (例えば、TLR7作動薬、TLR8作動薬、TLR9作動薬など) が挙げられる。

10

## 【0397】

「生物剤」としては、例えば、インターロイキン-2 (Aldesleukin)、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、エリスロポイエチン (EPO)、顆粒球CSF (フィルグラスチム)、顆粒球、マクロファージCSF (サルグラモスチム)、IL13-PE38QQR、バチルスカルメット-ゲラン、レバミゾール、オクトレオチド、CPG7909、Provenge、GVAX、Myvac、Favld、レナリドマイド、トラスツズマブ、リツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、エンドスタチン、イブリツモマブ、チウキセタン、トシツモマブ、セツキシマブ、ザノリムマブ、オフアツムマブ、HGS-ETR1、ペルツズマブ、M200、SGN-30、マツズマブ、アデカツムマブ、デノスマブ、ザルツムマブ、MDX-060、ニモツズマブ、MORAb-003、Vitaxin、MDX-101、MDX-010、DPC4抗体、NF-1抗体、NF-2抗体、Rb抗体、p53抗体、WT1抗体、BRCA1抗体、BRCA2抗体、ガングリオシド (GM2)、前立腺特異抗原 (PSA)、 $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP)、癌胎児性抗原 (CEA)、黒色腫関連抗原 (MART-1、gap100、MAGE1, 3チロシン)、乳頭腫ウイルスE6及びE7断片、並びにそれらのDDS製剤などが挙げられる。

20

## 【0398】

細胞増殖因子としては、細胞増殖を促進する物質であれば、どのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子があげられる。「細胞増殖因子」として、例えば、上皮成長因子 (Epidermal growth factor: EGF)、インスリン様成長因子 (Insulin-like growth factor: IGF (例えば、インスリン、IGF-1、IGF-2など))、トランスフォーミング成長因子 (Transforming growth factor: TGF (例えば、TGFA $\alpha$ 、TGF- $\beta$ ))、神経成長因子 (Nerve growth factor: NGF)、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF)、血管内皮細胞増殖因子 (Vesicular endothelial growth factor: VEGF)、コロニー刺激因子 (colony stimulating factor: CSF (例えば、顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF))、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor: GM-CSF))、血小板由来成長因子 (Platelet-derived growth factor: PDGF)、エリスロポエチン (Erythropoietin: EPO)、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF、(例えば、酸性FGF、塩基性FGF、KGK (keratinocyte growth factor)、FGF-10など))、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor: HGF) ヘレグリン、及びアンジオポエチンなどが挙げられる。なお、細胞増殖因子は、成長因子と同義である。

30

40

50

## 【 0 3 9 9 】

「細胞増殖因子阻害剤」としては、上皮成長因子阻害剤（EGF阻害剤）、インスリン様成長因子阻害剤（IGF阻害剤）、神経成長因子阻害剤（NGF阻害剤）、脳由来神経栄養因子阻害剤（NGF阻害剤）、血管内皮細胞増殖因子阻害剤（VEGF阻害剤）、コロニー刺激因子阻害剤（CSF阻害剤）、血小板由来成長因子阻害剤（PDGF阻害剤）、エリスロポエチン阻害剤（EPO阻害剤）、線維芽細胞増殖因子阻害剤（FGF阻害剤）、肝細胞増殖因子阻害剤（HGF阻害剤）、ヘレグリン阻害剤、及びアンジオポエチン阻害剤などが挙げられる。なお、細胞増殖因子阻害剤は、成長因子阻害剤と同義である。

## 【 0 4 0 0 】

「細胞増殖因子受容体阻害剤」としては、上皮成長因子受容体阻害剤（EGFR阻害剤）、インスリン様成長因子受容体阻害剤（IGFR阻害剤）、神経成長因子受容体阻害剤（NGFR阻害剤）、脳由来神経栄養因子受容体阻害剤（NGFR阻害剤）、血管内皮細胞増殖因子受容体阻害剤（VEGFR阻害剤）、コロニー刺激因子受容体阻害剤（CSFR阻害剤）、血小板由来成長因子受容体阻害剤（PDGFR阻害剤）、エリスロポエチン受容体阻害剤（EPOR阻害剤）、線維芽細胞増殖因子受容体阻害剤（FGFR阻害剤）、肝細胞増殖因子受容体阻害剤（HGR阻害剤）、ヘレグリン受容体阻害剤、及びアンジオポエチン受容体阻害剤などが挙げられる。なお、細胞増殖因子受容体阻害剤は、成長因子受容体阻害剤と同義である。

10

## 【 0 4 0 1 】

「放射線療法剤」として、放射性物質及び放射性増感剤などが挙げられる。

20

## 【 0 4 0 2 】

「補助剤」として、アプレピタント、オndanセトロン、ロラゼパム、デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、ラニチジン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、シメチジン、プロクリット、エポエチンアルファ、フィルグラスチム、オブレルベキン、ロイコボリン及び顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子などが挙げられる。

## 【 0 4 0 3 】

別の態様として、本発明化合物は、デシタビン、カンホスファミド、エファプロキシラル、チピファルニブ、ロナファルニブ、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、フィナステリド、メタロプロテアーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能阻害剤、成長因子阻害剤、成長因子受容体阻害剤、ベバシズマブ、セツキシマブ、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、メトトレキサート、フルオロウラシル、プリン及びアデノシン類似体、シタラビン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、チオテパ、ピンクリスチン、ビノレルビン、ピンブラスチン、ピンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン類似体、ディスコデルモリド類似体、エロイテロピン類似体、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、アルボシジブ、プロテアソーム阻害剤、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、LH-RH誘導体、LH-RHアンタゴニスト、タキサン類似体、エストロゲン受容体アンタゴニスト並びにそれらのDDS製剤などと併用して用いることができる。

30

40

## 【 0 4 0 4 】

本発明化合物の併用薬物として、好ましくは、シスプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ペメトレキセド、フルオロウラシル、カペシタビン、ゲムシタビン、ロイコボリン、ボルテゾミブ、イリノテカン、パクリタキセル、イマチニブ、イブルチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ボルテゾミブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、ペンブロリスマブ、及びデキサメタゾンが挙げられる。

## 【 0 4 0 5 】

50

本発明化合物及び併用薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。

#### 【0406】

以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計；LC-MS、IRスペクトル、NMRスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により行った。

#### 【0407】

以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略語を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

本明細書において次の略号を使用することもある。

参考例ならびに実施例のNMR、MSデータにおいては以下の略号を使用する。

#### 【0408】

Me：メチル基

Et：エチル基

Ns：2-ニトロベンゼンスルホニル基

Ts：パラ-トルエンスルホニル基

tert：ターシャリー

t Bu：tert ブチル基

Boc：tert - ブトキシカルボニル基

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

HATU：O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HOBt：1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMP：N - メチルピロリドン

THF：テトラヒドロフラン

WSC・HCl：1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

s：シングレット (singlet)

brs：ブロードシングレット (broad singlet)

d：ダブルット (doublet)

dd：ダブルダブルット (double doublet)

t：トリプレット (triplet)

q：カルテット (quartet)

m：マルチプレット (multiplet)

br：ブロード (broad)

J：カップリング定数 (coupling constant)

Hz：ヘルツ (Hertz)

CDCl<sub>3</sub>：重クロロホルム

DMSO - d<sub>6</sub>：重ジメチルスルホキシド

#### 【0409】

高速液体クロマト質量分析計；LC-MSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値 $[MS(m/z)]$ を $[M+H]^+$ 、 $[M+2H]^{2+}$ 、 $[M+Na]^+$ 又は $[M+2Na]^{2+}$ 、保持時間を $Rt$ (分、min)で示す。

【0410】

測定条件

検出機器：ACQUITY(登録商標) SQ deteceter (Waters社)

HPLC：ACQUITY UPLC(登録商標) system

Column：Waters ACQUITY UPLC(登録商標) BEH C18(1.7 $\mu$ m, 2.1mm X 30mm)

Solvent：A液：0.06% 酢酸/H<sub>2</sub>O, B液：0.06% 酢酸/MeCN

Gradient condition：0.0-1.3 min Linear gradient from B 2% to 96%

Flow rate：0.8 mL/min

UV：220nm and 254nm

10

【実施例】

【0411】

参考例 1

tert - ブチル ( 3 - イソシアナトプロピル ) カルバメート

【0412】

【化38】



20

参考例 1

【0413】

4 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブタン酸 ( 4 . 23 g ) のトルエン ( 41 . 6 mL ) 溶液にジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 35 mL ) とジフェニルホスホリルアジド ( 4 . 71 mL ) を加え、室温にて15分間撹拌した。さらに80 にて1時間撹拌した後、室温に冷却し参考例1のトルエン溶液を得た。得られた溶液をそのまま次の反応に用いた。

【0414】

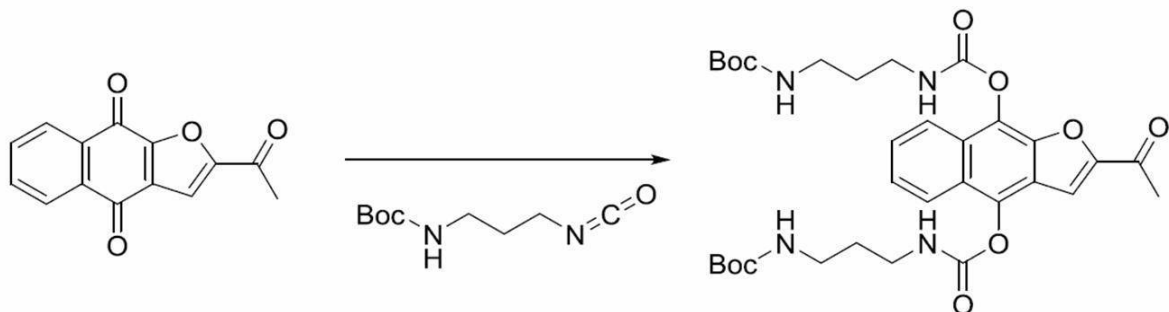
実施例 1 A

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( ( 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート )

30

【0415】

【化39】



40

実施例 1A

【0416】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 1 . 00 g )、亜鉛 ( 1 . 09 g )、亜ジチオン酸ナトリウム ( 3 . 62 g )、ジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 25 mL )、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 134 mg ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 59 . 5 mL ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0 に冷却し、参考例1で調製した tert - ブチル ( 3 - イソシアナトプロピル

50

カルバメートのトルエン溶液を15分間かけて滴下した。さらに室温にて1時間撹拌した後に、反応溶液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物をセライトろ過した後ろ液を有機層と水層に分配した。水層を酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 4）により精製し、実施例1A（560mg）を得た。

(LC-MS: [M-t-Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=587/1.05

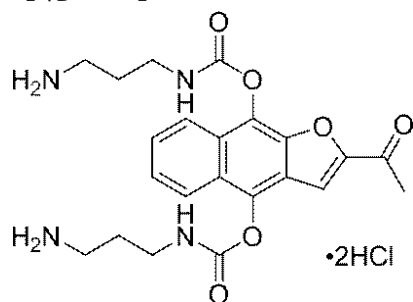
【0417】

#### 実施例 1

2 - アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイルビス((3-アミノプロピル)カルバメート)2塩酸塩

【0418】

【化40】



実施例 1

【0419】

実施例1A（733mg）に4mol/L塩酸/ジオキサン溶液（20.0mL）を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例1（568mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）: 1.80-1.91（4H, m）, 2.63（3H, s）, 2.86-2.95（4H, m）, 3.21-3.29（4H, m）, 7.60-7.70（2H, m）, 7.87-7.99（6H, m）, 7.99-8.07（2H, m）, 8.07（1H, s）, 8.44-8.50（2H, m）.

(LC-MS: [M+2H]<sup>2+</sup>/Rt(min))=222/0.36

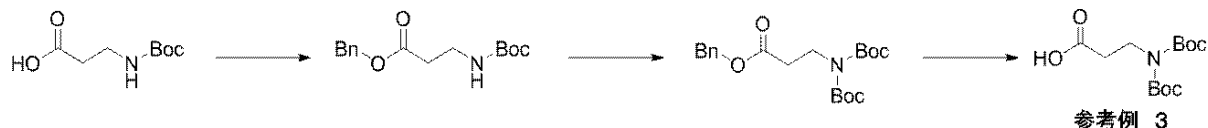
【0420】

#### 参考例 3

3 - (ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピオン酸

【0421】

【化41】



参考例 3

【0422】

3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピオン酸（1.00g）のメタノール（24.0mL）、水（2.40mL）溶液に炭酸セシウム（861mg）を加え室温にて5分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（18.0mL）に溶解させた。ベンジルブロミド（0.62mL）を滴下した後に室温にて16時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチルにて1回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去し、ベンジル-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピオネート（1.50g）を得た。これをアセトニトリル（26.0mL）に溶解させ、ジ-tert-ブチル-ジカーボネート（2.31g）、N,N-ジメチルアミノピリジン（65.0mg）を加えた後に21時間室温にて撹拌した。反応溶

液を水で希釈した後に酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝1：0～4：1）により精製し、ベンジル-3-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピオネート（1.74 g）を得た。これをメタノール（23.0 mL）に溶解させ10%パラジウム炭素（500 mg）を加えた後、水素雰囲気下で室温にて1.5時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトをメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し参考例3（1.25 g）を得た。

(LC-MS: [M-*t*-Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=234/0.86

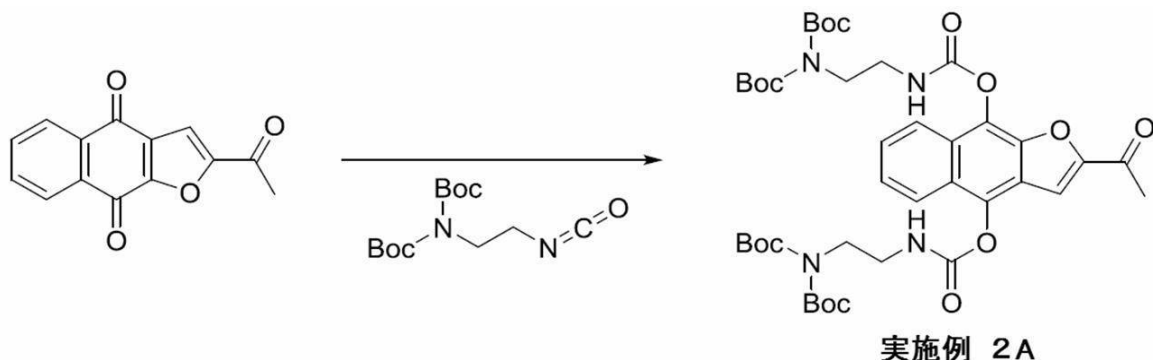
【0423】

#### 実施例 2 A

*tert*-ブチル（2-（（（2-アセチル-4-（（（2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）オキシ）ナフト[2,3-*b*]フラン-9-イル）オキシ）カルボニル）アミノ）エチル）（*tert*-ブトキシカルボニル）カルバメート

【0424】

【化42】



【0425】

2-アセチルナフト[2,3-*b*]フラン-4,9-ジオン（100 mg）、亜鉛（109 mg）、亜ジチオン酸ナトリウム（362 mg）、ジイソプロピルエチルアミン（0.73 mL）、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド（13.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5.90 mL）懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0℃に冷却し、参考例3（482 mg）から参考例1と同様の方法で調製した*tert*-ブチル N-（（*tert*-ブトキシ）カルボニル）-N-（2-イソシアナトエチル）カルバメートのトルエン溶液を7分間かけて滴下した。0℃にて30分間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて1回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝4：1-3：2）により精製し、実施例2A（97.0 mg）を得た。

(LC-MS: [M+Na]<sup>+</sup>/Rt(min))=837/1.32

【0426】

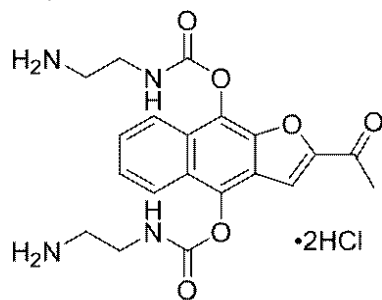
#### 実施例 2

2-アセチルナフト[2,3-*b*]フラン-4,9-ジイル ビス（（2-アミノエチル）カルバメート） 2塩酸塩

【0427】



## 【化 4 3】



## 実施例 2

10

## 【0 4 2 8】

実施例 2 A (40.0 mg) に 4 mol/L 塩酸 / ジオキサン溶液 (2.00 mL) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 2 (20.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.62 (3H, s), 2.98-3.07 (4H, m), 3.39-3.47 (4H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 7.89-8.07 (6H, br), 8.07-8.20 (3H, m), 8.43-8.53 (2H, m).

(LC-MS: [M+2H]<sup>2+</sup>/Rt(min))=208/0.33

## 【0 4 2 9】

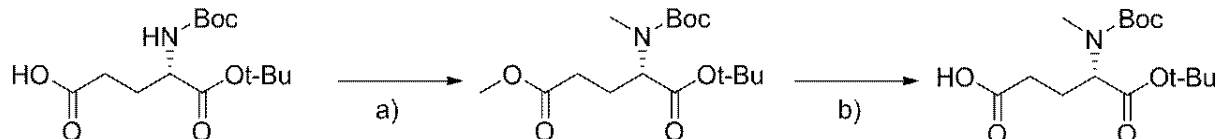
20

## 参考例 5

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-オキソペンタン酸

## 【0 4 3 0】

## 【化 4 4】



## 参考例 5

30

## 【0 4 3 1】

a) 水素化ナトリウム (330 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (8.00 mL) 懸濁液を 0 に冷却し、(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸 (1.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (8.00 mL) 溶液を滴下した。0 にて 30 分間撹拌した後に、ヨウ化メチル (0.51 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 溶液を滴下した。0 にて 10 分間撹拌した後にさらに室温にて 3 時間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈した後に酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去し 1-(tert-ブチル)-5-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-グルタメート (1.05 g) を得た。

40

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=332/1.07

## 【0 4 3 2】

b) 1-(tert-ブチル)-5-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-グルタメート (1.05 g) のテトラヒドロフラン (14.0 mL)、水 (2.40 mL) 溶液に水酸化リチウム・1水和物 (138 mg) を加え、50 にて 8 時間撹拌した。反応溶液を濃縮した後にメタノールに懸濁させた。懸濁液をシリカゲルショートカラムにて精製し参考例 5 (1.20 g) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=318/0.90

## 【0 4 3 3】

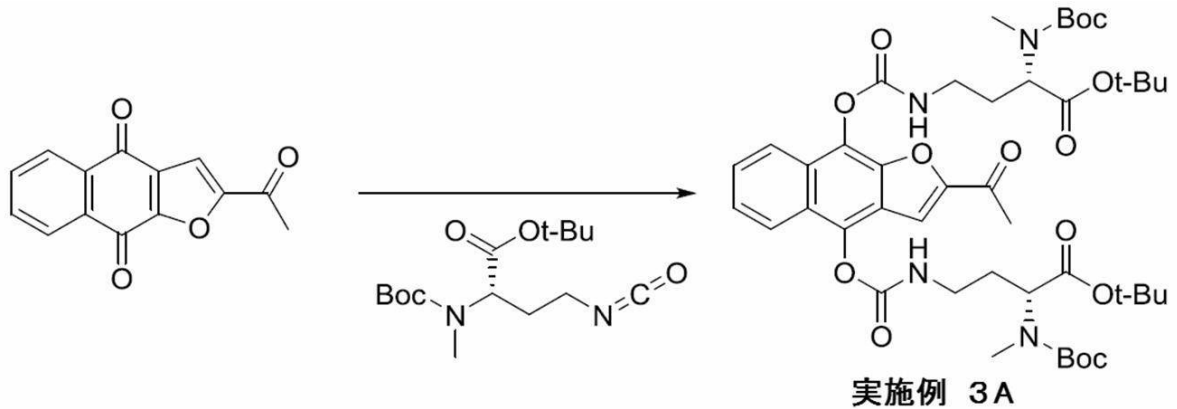
50

実施例 3 A

tert - ブチル (S) - 4 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 4 - ( ( ( ( R ) - 4 - ( tert - ブトキシ ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキソブチル ) カルバモイル ) オキシ ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ) オキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) ) ブタノエート

【 0 4 3 4 】

【 化 4 5 】



【 0 4 3 5 】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 1 0 0 m g ) 、 亜鉛 ( 1 0 9 m g ) 、 亜ジチオン酸ナトリウム ( 3 6 2 m g ) 、 ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 7 2 5 m L ) 、 テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 1 3 . 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 . 9 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0 に冷却し、参考例 5 ( 3 9 6 m g ) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert - ブチル (S) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - イソシアナトブタノエートのトルエン溶液を5分間かけて滴下した。0 にて1時間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて1回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 2 - 2 : 3 ) により精製し、実施例 3 A ( 1 4 1 m g ) を得た。

(LC-MS: [M-Boc-t Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=715/1.34

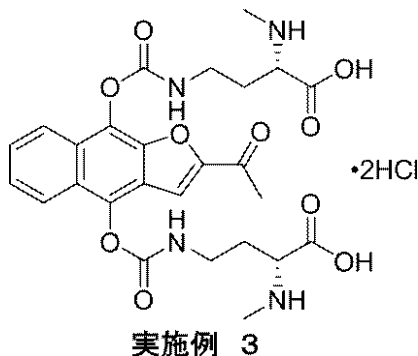
【 0 4 3 6 】

実施例 3

(S) - 4 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 4 - ( ( ( ( R ) - 3 - カルボキシ - 3 - ( メチルアミノ ) プロピル ) カルバモイル ) オキシ ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ) オキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 2 - ( メチルアミノ ) ブタン酸 2 塩酸塩

【 0 4 3 7 】

【 化 4 6 】



【 0 4 3 8 】

実施例 3 A ( 1 4 0 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン溶液 ( 1 0 . 0 m L ) を加え、5 0 で 1 . 5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 3 ( 1 0 2 m g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  ) : 2.11-2.25 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.68 (6H, s), 3.31-3.50 (4H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 7.50-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.95-8.03 (2H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.38$ )

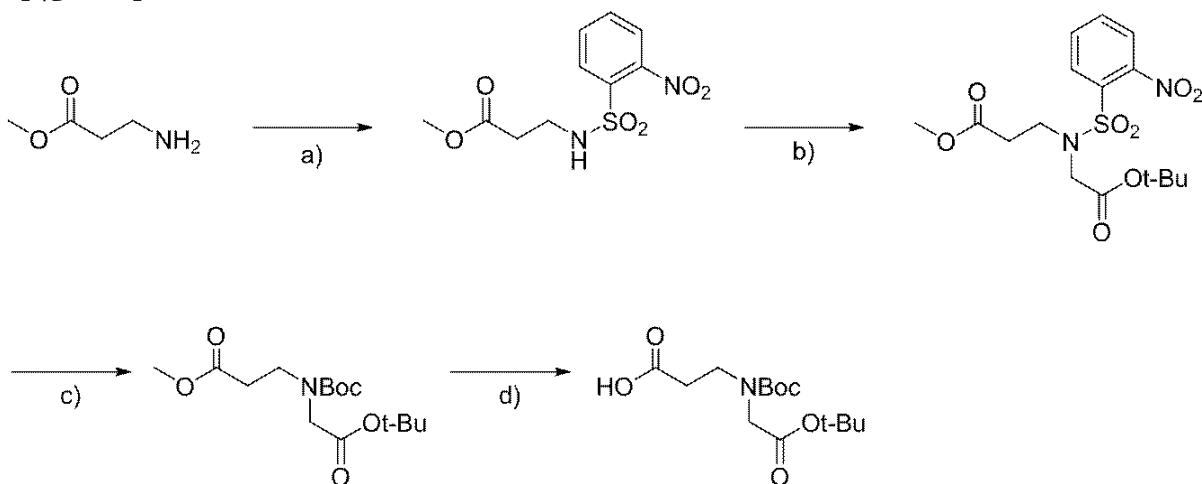
【 0 4 3 9 】

参考例 7

メチル 3 - ( ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロピオネート

【 0 4 4 0 】

【 化 4 7 】



参考例 7

【 0 4 4 1 】

a) メチル 3 - アミノプロピオネート ( 2 . 0 0 g ) の塩化メチレン ( 5 0 . 0 m L ) 溶液にトリエチルアミン ( 9 . 9 0 m L ) 、 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド ( 4 . 1 0 g ) を 0 にて加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチルにて 1 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去し 4 - ( ( 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 4 . 3 0 g ) を得た。

【 0 4 4 2 】

b) 4 - ( ( 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 4 . 3 0 g ) 、 t e r t - ブチル 2 - プロモアセテート ( 2 . 1 0 m L ) 、 炭酸セシウム ( 9 . 3 0 g ) のアセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 懸濁液を室温にて 1 0 時間撹拌した。反応溶液を水で希釈した後に酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 2 ) により精製し、4 - ( ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) ( 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 5 . 0 0 g ) を得た。

【 0 4 4 3 】

c) 4 - ( ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) ( 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 5 . 0 0 g ) 、 ベンゼンチオール ( 2 . 1 0 m L ) 、 炭酸セシウム ( 1 1 . 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて 2 時間撹拌した。ジ - t e r t - ブチル - ジカーボネート ( 1 0 . 0 g ) を加え、さらに室温にて 2 時間撹拌した。反応溶液をセ

10

20

30

40

50

ライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：０～１：２）により精製し、メチル ３－（（２－（*tert*-ブトキシ）－２－オキシエチル）（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピオネート（２．４０ｇ）を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=318/1.06

d) メチル ３－（（２－（*tert*-ブトキシ）－２－オキシエチル）（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピオネート（２．４０ｇ）、カリウムトリメチルシリノレート（１．８９ｇ）のテトラヒドロフラン（５０．０ｍＬ）懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて１０時間撹拌した。反応溶液を水で希釈した後に酢酸エチルにて２回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製し、参考例 ７（４５０ｍｇ）を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=304/0.90

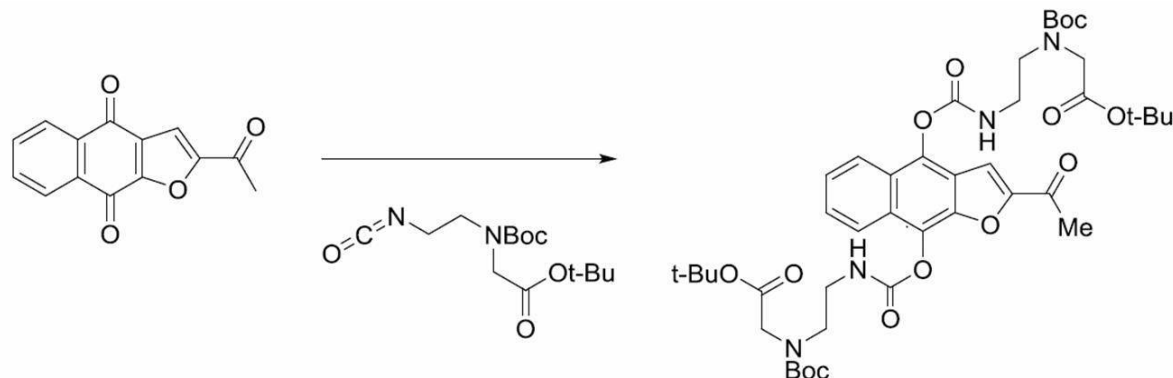
【０４４４】

#### 実施例 ４ A

ジ-*tert*-ブチル ２，２'-（（（（（（２-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジイル）ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビス（アザンジイル））ビス（エタン-２，１-ジイル））ビス（（*tert*-ブトキシカルボニル）アザンジイル））ジアセテート

【０４４５】

【化 ４ ８】



実施例 ４ A

【０４４６】

２-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジオン（５０．０ｍｇ）、亜鉛（５４．０ｍｇ）、亜ジチオン酸ナトリウム（１８１ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３６ｍＬ）、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド（７．００ｍｇ）の $N,N$ -ジメチルホルムアミド（３．００ｍＬ）懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。その後、０℃に冷却し、参考例 ７（２５３ｍｇ）から参考例 １と同様の方法で調製した *tert*-ブチル  $N$ -（*tert*-ブトキシカルボニル）- $N$ -（２-イソシアナトエチル）グリシナートのトルエン溶液を５分間かけて滴下した。０℃にて３０分間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて１回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：１～３：７）により精製し、実施例 ４ A（１０２ｍｇ）を得た。

(LC-MS: [M-Boc+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=743/1.37

【０４４７】

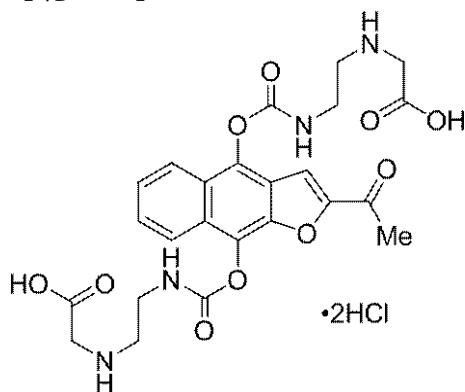
#### 実施例 ４

２，２'-（（（（（（２-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジイル）

ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸 2塩酸塩

【0448】

【化49】



10

#### 実施例 4

【0449】

実施例 4 A (101 mg) に 4 mol/L 塩酸 / ジオキサン溶液 (10.0 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 4 (59.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.62 (3H, s), 3.13-3.22 (4H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.96 (4H, s), 7.59-7.71 (2H, m), 8.04-8.18 (3H, m), 8.47-8.57 (2H, m), 9.15 (4H, br).

20

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=266/0.37$ )

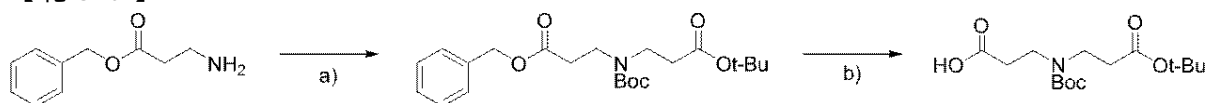
【0450】

#### 参考例 9

3 - ((3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピオン酸

【0451】

【化50】



30

参考例 9

【0452】

a) ベンジル 3 - アミノプロピオネート (2.00 g) のエタノール (20.0 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (3.24 mL)、tert - ブチル アクリレート (1.35 mL) を加え、室温にて 10 時間攪拌した。ジ - tert - ブチル - ジカーボネート (5.00 g) を加え、さらに室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) により精製し、ベンジル 3 - ((3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピオネート (2.00 g) を得た。

40

(LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min})=408/1.10$ )

【0453】

b) ベンジル 3 - ((3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピオネート (2.00 g)、10%パラジウム炭素 (500 mg)、ギ酸アンモニウム (1.54 g) のメタノール (20.0 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、50 にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトをメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) により精製し、参考例 9 (1.10 g) を得た

50

。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=318/0.94

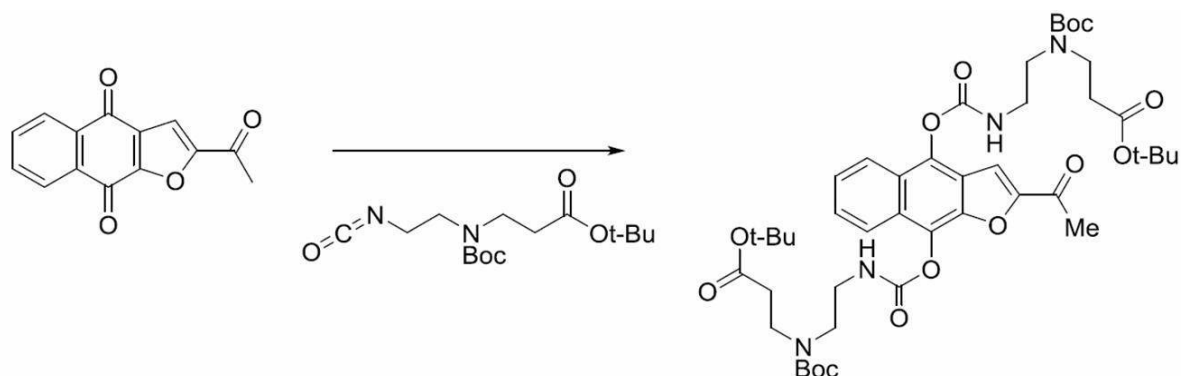
【 0 4 5 4 】

実施例 5 A

ジ - tert - ブチル 3, 3' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2, 1 - ジイル ) ) ビス ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アザンジイル ) ) ジプロピオネート

【 0 4 5 5 】

【 化 5 1 】



実施例 5A

【 0 4 5 6 】

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジオン ( 59.0 mg )、亜鉛 ( 64.0 mg )、亜ジチオン酸ナトリウム ( 214 mg )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.43 mL )、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 8.00 mg ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 3.50 mL ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0 に冷却し、参考例 9 ( 312 mg ) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert - ブチル 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( 2 - イソシアナトエチル ) アミノ ) プロパノエートのトルエン溶液を5分間かけて滴下した。0 にて30分間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて1回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1 - 3 : 7 ) により精製し、実施例 5 A ( 105 mg ) を得た。

(LC-MS: [M-t Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=815/1.36

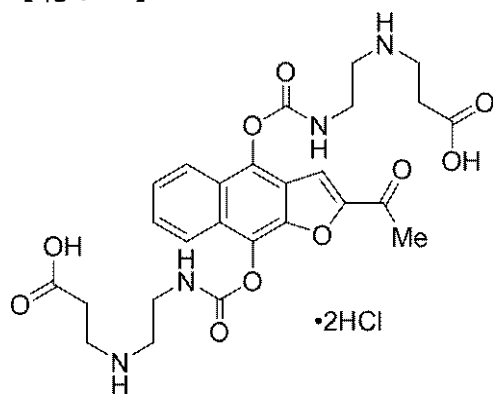
【 0 4 5 7 】

実施例 5

3, 3' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2, 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 2 塩酸塩

【 0 4 5 8 】

## 【化 5 2】



10

## 実施例 5

## 【 0 4 5 9 】

実施例 5 A ( 1 0 3 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン溶液 ( 1 0 . 0 m L ) を加え、 5 0 で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 5 ( 6 5 m g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.62 (3H, s), 2.68-2.81 (4H, m), 3.10-3.24 (8H, m), 3.43-3.54 (4H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.21-8.29 (1H, m), 8.46-8.58 (2H, m), 8.75-9.16 (4H, m), 12.71 (2H, br).

20

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.37$ )

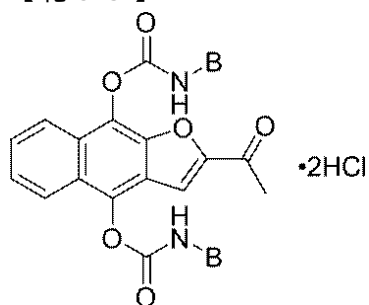
## 【 0 4 6 0 】

実施例 6 ~ 1 3 ( 実施例 1 類似化合物 )

対応する原料化合物を用いて、参考例 1、実施例 1 A 及び実施例 1 で記載された反応・処理を行い表 1 に示す化合物を得た。

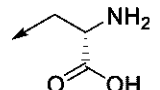
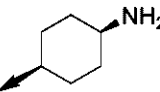
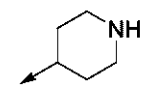
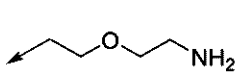
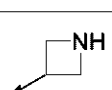
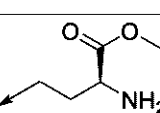
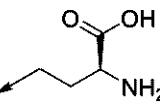
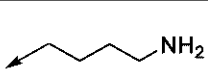
## 【 0 4 6 1 】

## 【化 5 3】



30

【表 1】

実施例	B	(LC-MS:[M+2H] <sup>2+</sup> / Rt (min) )
6		252 / 0.32
7		262 / 0.41
8		248 / 0.36
9		252 / 0.43
10		220 / 0.36
11		280 / 0.38
12		266 / 0.37
13		236 / 0.43

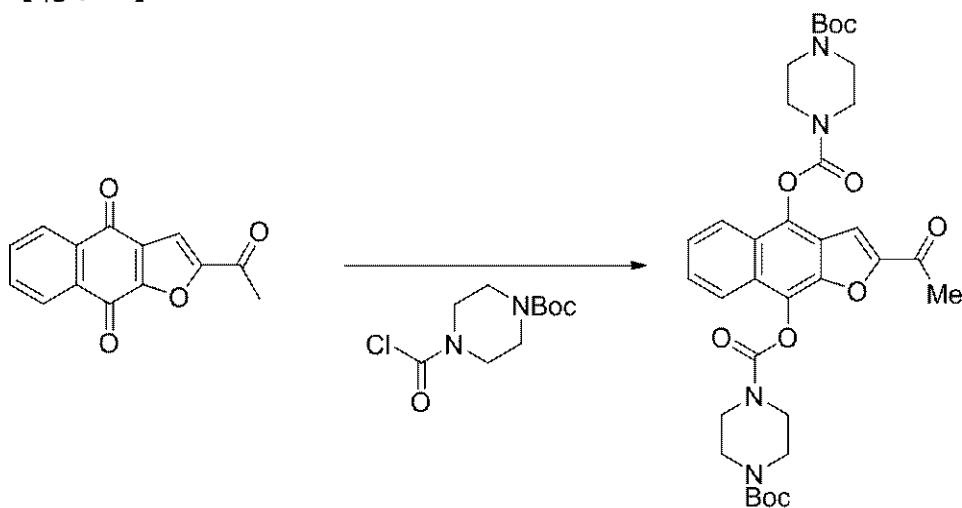
【0462】

## 参考例 11

1 - (2 - アセチル - 4 - (4 - ((tert - ブトキシ)カルボニル)ピペラジン - 1 - カルボニルオキシ)ナフト[2,3-b]フラン - 9 - イル) 4 - tert - ブチルピペラジン - 1,4 - ジカルボキシレート

【0463】

【化54】



参考例 11

【0464】

2 - アセチルナフト[2,3-b]フラン - 4,9 - ジオン (100 mg)、亜鉛 (109 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (362 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0

10

20

30

40

50



、36 mL)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド(13.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.20 mL)懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて10分間撹拌した。その後、*tert*-ブチル4-(クロロカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(259 mg)を加え70℃にて4.5時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて1回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:2-2:3)により精製し、参考例11(55 mg)を得た。

(LC-MS: [M-t Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=611/1.24

10

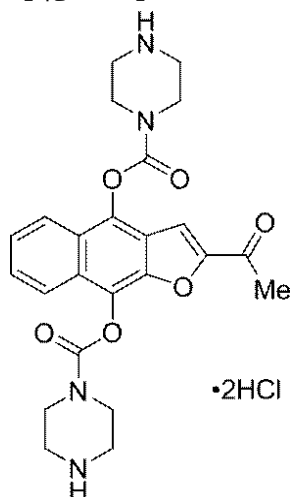
【0465】

#### 実施例 14

2-アセチルナフト[2,3-*b*]フラン-4,9-ジイルビス(ピペラジン-1-カルボキシレート) 2塩酸塩

【0466】

【化55】



20

#### 実施例 14

30

【0467】

参考例11(55.0 mg)に4 mol/L塩酸/ジオキサン溶液(5.00 mL)を加え、60℃で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例14(41.0 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.63 (3H, s), 3.24-3.30 (4H, br), 3.34-3.41 (4H, br), 3.70-3.78 (4H, br), 4.04-4.13 (4H, br), 7.60-7.71 (2H, m), 8.12 (2H, t, J = 8.9 Hz), 8.19 (1H, s), 9.18 (4H, br).

(LC-MS: [M+2H]<sup>2+</sup>/Rt(min))=234/0.35

【0468】

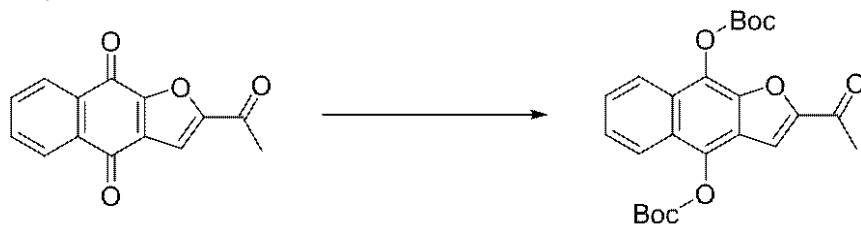
40

#### 参考例 12

2-アセチルナフト[2,3-*b*]フラン-4,9-ジイルジ-*tert*-ブチルビス(カルボネート)

【0469】

## 【化56】



参考例 12

## 【0470】

2 - アセチルナフト[2,3-b]フラン - 4,9 - ジオン (300 mg)、亜鉛 (327 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (1.09 g)、ジイソプロピルエチルアミン (2.18 mL)、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド (40.0 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (12.5 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0℃に冷却し、ジ - tert - ブチル - ジカーボネート (3.69 g) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (8.30 mL) を5分間かけて滴下した。室温にて3.5時間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液を有機層と水層に分配した後に、水層を酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、参考例12 (370 mg) を得た。

(LC-MS: [M-t Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=387/1.28

## 【0471】

## 参考例 13

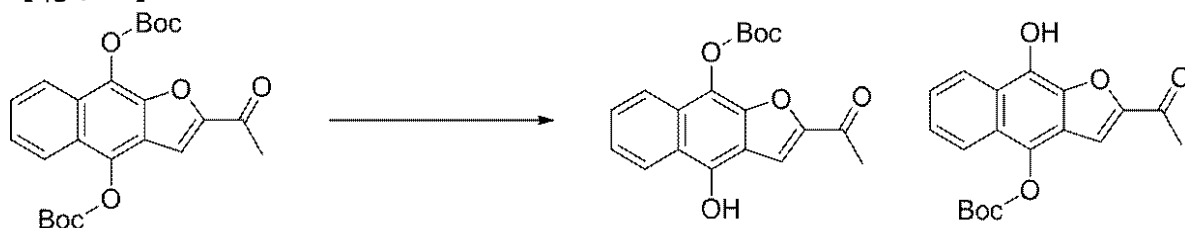
2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン - 9 - イル tert - ブチル カルボネート

## 参考例 14

2 - アセチル - 9 - ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン - 4 - イル tert - ブチル カルボネート

## 【0472】

## 【化57】



参考例 13

参考例 14

## 【0473】

参考例12 (360 mg)、炭酸カリウム (562 mg) のメタノール (35.0 mL)、テトラヒドロフラン (18.0 mL) 懸濁液を室温にて85分間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 2) により精製し、参考例13 (157 mg) と参考例14 (68.0 mg) を得た。

参考例13: (LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=343/1.04

参考例14: (LC-MS: [M-t Bu]<sup>+</sup>/Rt(min))=287/1.03

## 【0474】

## 参考例 15

2 - アセチル - 9 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) ナフト[2,3-b]フラン - 4 - イル tert - ブチル プロパン - 1,3 - ジイルジカルバメート

10

20

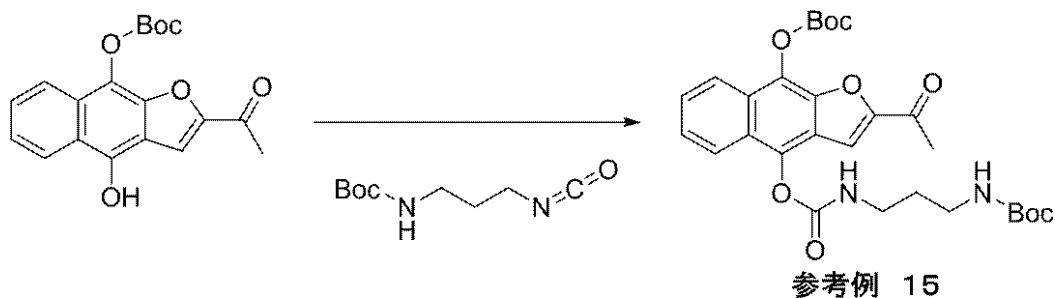
30

40

50

【 0 4 7 5 】

【 化 5 8 】



10

【 0 4 7 6 】

4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プタン酸 ( 1 1 9 m g ) から参考例 1 と同様の方法で調製した t e r t - ブチル ( 3 - イソシアナトプロピル ) カルバメートのトルエン溶液 ( 2 . 9 0 m L ) に対して、参考例 1 3 ( 5 0 . 0 m g ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 3 m L ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 9 0 m L ) 溶液を窒素雰囲気下、0 °C にて滴下し、2 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ) により精製し、参考例 1 5 ( 6 4 . 0 m g ) を得た。

20

(LC-MS: [M-Boc+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=443/1.15

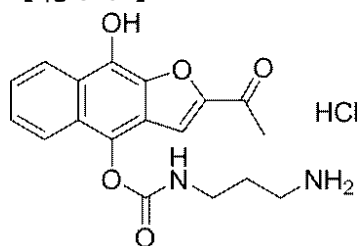
【 0 4 7 7 】

実施例 1 5

2 - アセチル - 9 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル ( 3 - アミノプロピル ) カルバメート 塩酸塩

【 0 4 7 8 】

【 化 5 9 】



30

実施例 1 5

【 0 4 7 9 】

参考例 1 5 ( 6 2 . 0 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン溶液 ( 3 . 0 0 m L ) を加え、5 0 °C で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 1 5 ( 3 7 . 0 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1.79-1.87 ( 2 H , m ) , 2.63 ( 3 H , s ) , 2.85-2.92 ( 2 H , m ) , 3.19-3.25 ( 2 H , m ) , 7.48-7.53 ( 2 H , m ) , 7.73-7.82 ( 2 H , br ) , 7.87-7.91 ( 2 H , m ) , 8.24-8.29 ( 1 H , m ) , 8.29-8.34 ( 1 H , m ) , 10.78 ( 1 H , s ) .

40

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=343/0.53

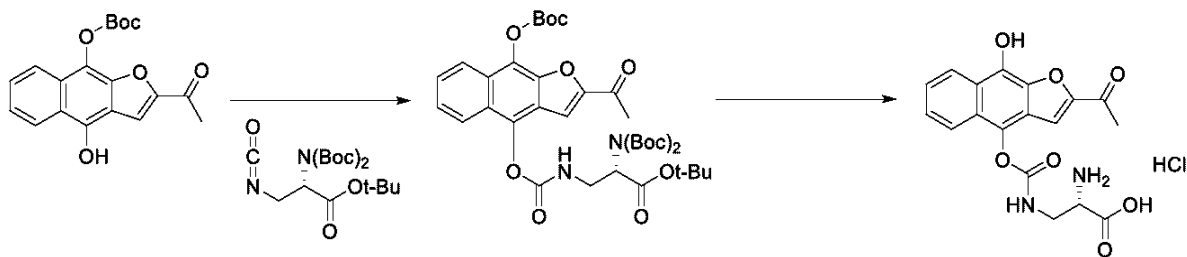
【 0 4 8 0 】

実施例 1 6

( S ) - 3 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 9 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 2 - アミノプロピオン酸 塩酸塩

【 0 4 8 1 】

## 【化 6 0】



実施例 16

## 【 0 4 8 2 】

(3S)-3-(bis((tert-butyl)carbonyl)amino)-4-(tert-butyl)-4-oxobutanoic acid (228 mg) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert-butyl (2S)-2-(bis((tert-butyl)carbonyl)amino)-3-isosianatopropionate のトルエン溶液に対して、参考例 13 (50.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.90 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0℃ にて滴下し、2 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9 : 1 ~ 7 : 3) により精製し、tert-butyl (5S)-3-(((2-acetyl-9-((tert-butyl)carbonyl)oxy)naphtho[2,3-b]furan-4-yl)oxy)carbonyl)amino)-2-(bis((tert-butyl)carbonyl)amino)propionate (100 mg) を得た。続いて上述の化合物に 4 mol/L 塩酸/ジオキサン溶液 (1.5 mL) を加え、50℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 16 (37.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.63 (3H, s), 3.60-3.72 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.95-8.02 (2H, m), 8.28-8.34 (1H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.54 (3H, br), 10.78 (1H, br).

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=373/0.48

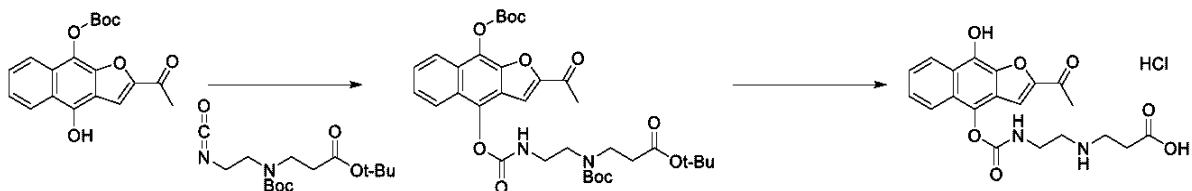
## 【 0 4 8 3 】

## 実施例 17

3-(((2-(((2-acetyl-9-hydroxynaphtho[2,3-b]furan-4-yl)oxy)carbonyl)amino)ethyl)amino)propionic acid 塩酸塩

## 【 0 4 8 4 】

## 【化 6 1】



実施例 17

## 【 0 4 8 5 】

3-(((3-((tert-butyl)-3-oxopropyl)(tert-butyl)carbonyl)amino)propionic acid (185 mg) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert-butyl 3-((tert-butyl)carbonyl)(2-isocyanatopropionate) のトルエン溶液に対して、参考例 13 (50.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (3.70 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0℃ にて滴下し、3 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝7：3～1：1）により精製し、tert-ブチル 3-（（2-（（（2-アセチル-9-（（tert-ブトキシカルボニル）オキシ）ナフト〔2，3-b〕フラン-4-イル）オキシ）カルボニル）アミノ）エチル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピオネート（42.0mg）を得た。続いて上述の化合物に4mol/L塩酸／ジオキサン溶液（5.00mL）を加え、50℃で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例17（28.0mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.60-2.65 (3H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.11-3.24 (4H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.91-8.04 (2H, m), 8.26-8.35 (2H, m), 8.79 (1H, br), 10.79 (1H, br).

(LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min})=401/0.50$ )

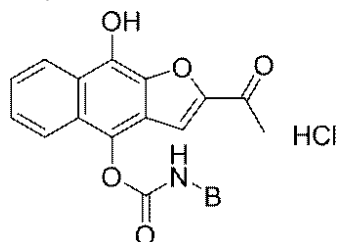
【0486】

実施例18～19（実施例15類似化合物）

対応する原料化合物を用いて、参考例15及び実施例15で記載された反応・処理を行い表2に示す化合物を得た。

【0487】

【化62】



【0488】

【表2】

実施例	B	(LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}(\text{min})$ )
<u>18</u>		329/0.48
<u>19</u>		387/0.51

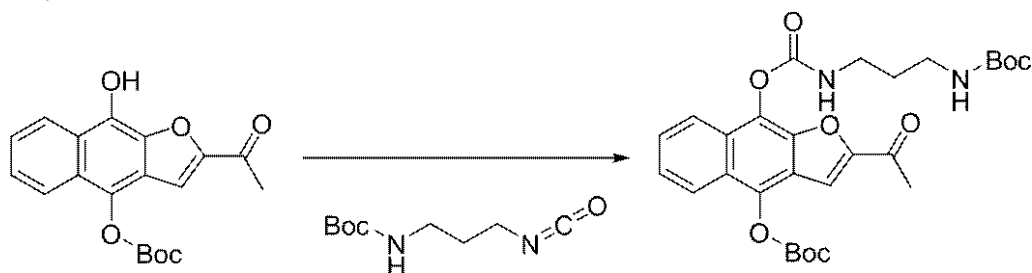
【0489】

参考例16

2-アセチル-4-（（tert-ブトキシカルボニル）オキシ）ナフト〔2，3-b〕フラン-9-イル tert-ブチル プロパン-1，3-ジイルジカルバメート

【0490】

【化63】



参考例 16

## 【0491】

4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) 酪酸 ( 1 0 4 m g ) から参考例 1 と同様の方法で調製した t e r t - ブチル ( 3 - イソシアナトプロピル ) カルバメートのトルエン溶液 ( 2 . 5 0 m L ) に対して、参考例 1 4 ( 4 4 . 0 m g ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 1 m L ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 5 0 m L ) 溶液を窒素雰囲気下 0 ° にて滴下した後に、0 ° にて 3 . 5 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ) により精製し、参考例 1 6 ( 4 9 . 0 m g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=543/1.15

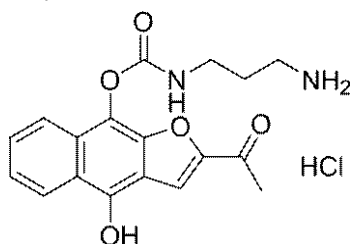
## 【0492】

実施例 2 0

2 - アセチル - 4 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 9 - イル ( 3 - アミノプロピル ) カルバメート 塩酸塩

## 【0493】

## 【化 6 4】

**実施例 20**

## 【0494】

参考例 1 6 ( 4 8 . 0 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン溶液 ( 3 . 0 0 m L ) を加え、50 ° で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 2 0 ( 2 0 . 0 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.79-1.88 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.85-2.94 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.81-7.92 (4H, m), 8.25 (1H, s), 8.27-8.34 (2H, m), 11.31 (1H, s).

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=343/0.54

## 【0495】

参考例 1 7

4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブチル カルボノクロリデート

## 【化 6 5】

**参考例 17**

## 【0496】

t e r t - ブチル ( 4 - ヒドロキシブチル ) カルバメート ( 7 8 8 m g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 m L ) 溶液にジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 2 6 m L ) とトリフォスゲン ( 4 3 2 m g ) を 0 ° にて加え、室温で 1 時間撹拌することで、参考例 1 7 のテトラヒドロフラン溶液を得た。得られた溶液をそのまま次の反応に用いた。

## 【0497】

参考例 1 8

ジ - t e r t - ブチル ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ビス ( カルボニル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( ブタン - 4 , 1 - ジ

10

20

30

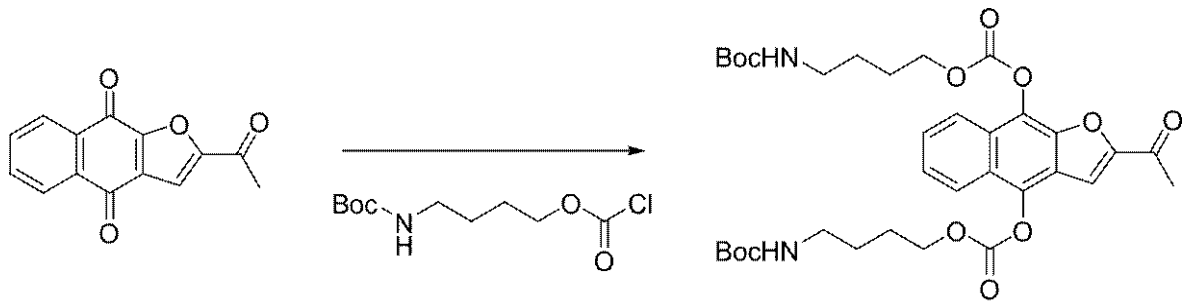
40

50

イル) ) ジカーバメート

【 0 4 9 8 】

【 化 6 6 】



10

### 参考例 18

【 0 4 9 9 】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 1 0 0 m g )、亜鉛 ( 1 0 8 m g )、亜ジチオン酸ナトリウム ( 3 6 2 m g )、ジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 2 5 m L )、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 1 3 . 5 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0 に冷却し、参考例 1 7 で調製した 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブチル カルボノクロリデートのテトラヒドロフラン溶液を 1 5 分間かけて滴下した。さらに 0 にて1時間撹拌した後に、反応溶液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物をセライトろ過した後にろ液を有機層と水層に分配した後に、水層を酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 4 ) により精製し、参考例 1 8 ( 1 0 3 m g ) を得た。

20

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=673/1.39

【 0 5 0 0 】

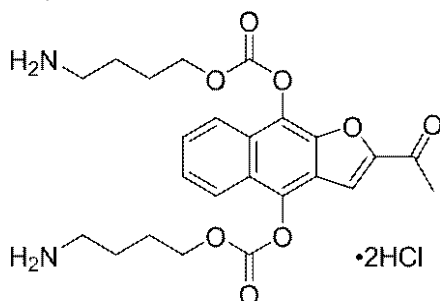
### 実施例 2 1

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ビス ( 4 - アミノブチル ) ビス ( カーボネート ) 2 塩酸塩

30

【 0 5 0 1 】

【 化 6 7 】



40

### 実施例 21

【 0 5 0 2 】

参考例 1 8 ( 1 0 3 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン ( 1 0 m L ) 溶液を加え、50 で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 2 1 ( 3 9 . 0 m g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=473/0.44

【 0 5 0 3 】

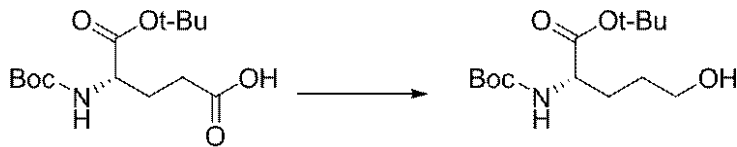
### 参考例 1 9

t e r t - ブチル ( S ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 5 - ヒドロキシペンタノエート

50

【 0 5 0 4 】

【 化 6 8 】



参考例 19

【 0 5 0 5 】

(S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxopentanoic acid (3.00 g) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) solution. 2.0 mol/L dimethylsulfide borane tetrahydrofuran solution (5.40 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. Ethyl acetate and saturated brine were added to the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1:0 ~ 1:1) to give Reference Example 19 (450 mg).

(LC-MS:  $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 290 / 0.86$ )

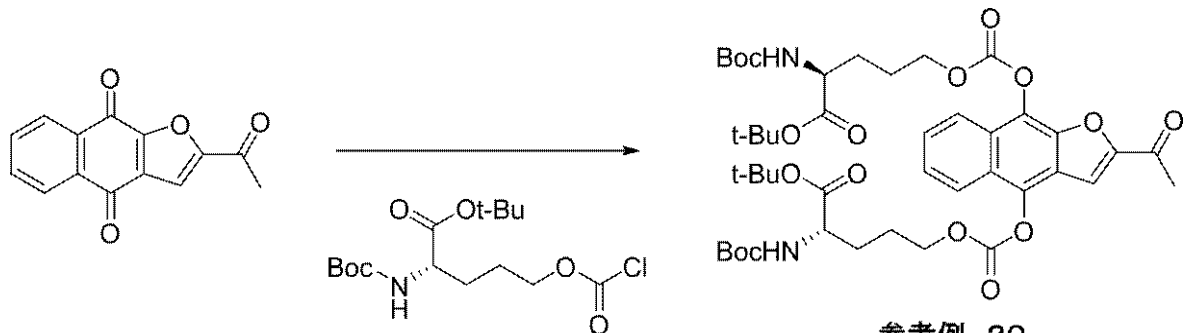
【 0 5 0 6 】

参考例 20

ジ-tert-ブチル 5,5'-(((2-acetyl-1-naphthyl)-4,9-diyl)bis(oxy))bis(carbonyl))bis(oxy)) (2S, 2S')-bis(2-(tert-butoxycarbonylamino)pentanoate)

【 0 5 0 7 】

【 化 6 9 】



参考例 20

【 0 5 0 8 】

2-acetyl-1-naphthyl-4,9-dione (62.0 mg), lead (68.0 mg), lead acetate sodium salt (221 mg), diisopropylethylamine (451  $\mu$ L), tetra-n-butylammonium bromide (8.30 mg) in N,N-dimethylformamide (10.0 mL) were stirred at room temperature for 1 hour. After cooling to 0 °C, tert-butyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-hydroxypentanoate (450 mg) was added. The mixture was stirred for 1 hour, then ethyl acetate and saturated ammonium chloride solution were added. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1:0 ~ 1:2) to give Reference Example 20 (71.0 mg).

(LC-MS:  $[M+Na]^+ / R_t(\text{min}) = 895 / 1.43$ )

10

20

30

40

50



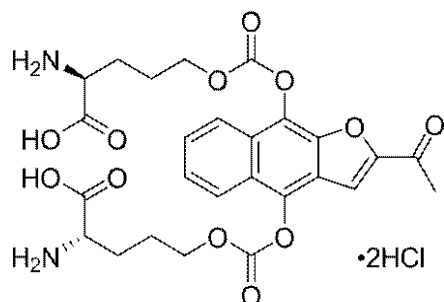
【 0 5 0 9 】

実施例 2 2

( 2 S , 2 S ' ) - 5 , 5 ' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( 2 - アミノペンタン酸 ) 2 塩酸塩

【 0 5 1 0 】

【 化 7 0 】

**実施例 22**

【 0 5 1 1 】

参考例 2 0 ( 7 1 . 0 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン ( 1 0 . 0 m L ) 溶液を加え、60 で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 2 2 ( 2 9 . 0 m g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=561/0.49

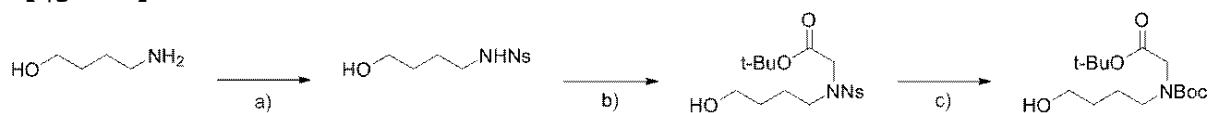
【 0 5 1 2 】

参考例 2 1

t e r t - ブチル N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシブチル ) グリシネート

【 0 5 1 3 】

【 化 7 1 】

**参考例 21**

【 0 5 1 4 】

a) 4 - アミノブタン - 1 - オール ( 2 . 2 1 g ) のアセトニトリル ( 5 0 . 0 m L ) 溶液にトリエチルアミン ( 1 0 . 3 m L ) 、 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド ( 6 . 0 4 g ) を 0 にて加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチルにて 1 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去し 4 - ( ( 4 - ヒドロキシブチル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 2 . 7 0 g ) を得た。得られた化合物はそのまま次の反応に用いた。

【 0 5 1 5 】

b) 4 - ( ( 4 - ヒドロキシブチル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 7 . 0 0 g ) 、 t e r t - ブチル 2 - プロモアセテート ( 4 . 1 0 m L ) 、 炭酸カリウム ( 1 0 . 0 g ) のアセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 溶液を室温にて 1 0 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1 ) により精製し、4 - ( ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキシエチル ) ( 4 - ヒドロキシブチル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 6 . 0 0 g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=389/0.90

## 【 0 5 1 6 】

c) 4 - ( ( 2 - ( tert - ブトキシ ) - 2 - オキシエチル ) ( 4 - ヒドロキシブチル ) アミノ ) - 3 - ニトロベンゼンスルホン酸 ( 6 . 0 0 g )、ベンゼンチオール ( 1 . 9 0 m L )、炭酸セシウム ( 1 0 . 0 g ) のアセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。ジ - tert - ブチル - ジカーボネート ( 6 . 8 0 g ) を加え、さらに室温にて2時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1 ) により精製し、参考例 2 1 ( 3 . 1 0 g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=304/0.93

## 【 0 5 1 7 】

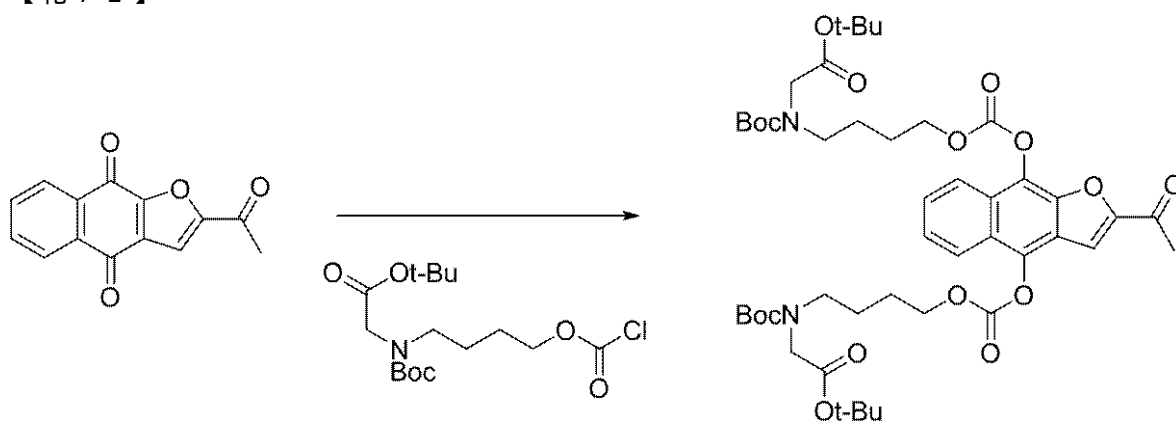
10

参考例 2 2

ジ - tert - ブチル 2, 2' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( ブタン - 4, 1 - ジイル ) ) ビス ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アザンジイル ) ) ジ酢酸

## 【 0 5 1 8 】

## 【 化 7 2 】



20

## 参考例 22

## 【 0 5 1 9 】

30

2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジオン ( 1 1 8 m g )、亜鉛 ( 1 2 5 m g )、亜ジチオン酸ナトリウム ( 4 3 2 m g )、ジイソプロピルエチルアミン ( 8 6 0 μ L )、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 1 6 . 0 m g ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 . 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0℃に冷却し、tert - ブチル N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシブチル ) グリシネート ( 9 0 0 m g ) から参考例 1 7 と同様にして調製した tert - ブチル N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - N - ( ( クロロカルボニル ) オキシ ) ブチル ) グリシネートのテトラヒドロフラン溶液を15分間かけて滴下した。さらに0℃にて1時間撹拌した後に、反応溶液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物をセライトろ過した後にろ液を有機層と水層に分配した後に、水層を酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1 ) により精製し、参考例 2 2 ( 1 1 1 m g ) を得た。

40

(LC-MS: [M+Na]<sup>+</sup>/Rt(min))=923/1.47

## 【 0 5 2 0 】

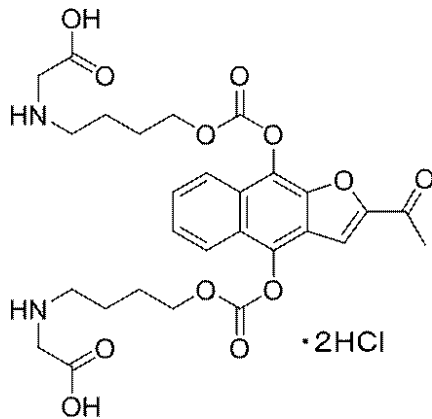
実施例 2 3

2, 2' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( ブタン - 4, 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ジ酢酸 2 塩酸塩

50

【 0 5 2 1 】

【 化 7 3 】



10

**実施例 23**

【 0 5 2 2 】

参考例 2 2 ( 1 1 1 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン ( 1 0 . 0 m L ) 溶液を加え、 7 0 ° で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 2 3 ( 5 6 . 8 m g ) を得た。

(LC-MS:  $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min})=295/0.55$ )

20

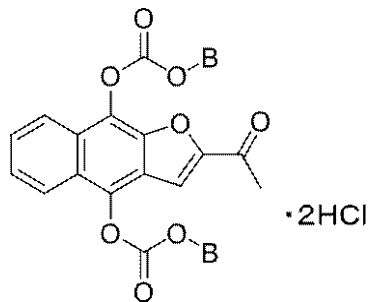
【 0 5 2 3 】

実施例 2 4 ~ 2 8 ( 実施例 2 1 類似化合物 )

対応する原料化合物を用いて、参考例 1 7、参考例 1 8 及び実施例 2 1 で記載された反応及び処理を行い表 3 に示す化合物を得た。

【 0 5 2 4 】

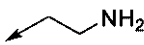
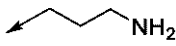
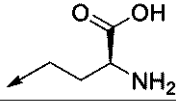
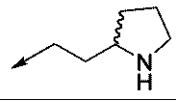
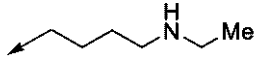
【 化 7 4 】



30

【 0 5 2 5 】

【表 3】

実施例	B	(LC-MS:[M+2H] <sup>2+</sup> / Rt (min) )
<u>24</u>		209/0.32
<u>25</u>		223/0.32
<u>26</u>		267/0.32
<u>27</u>		263/0.53
<u>28</u>		265/0.32

10

【0526】

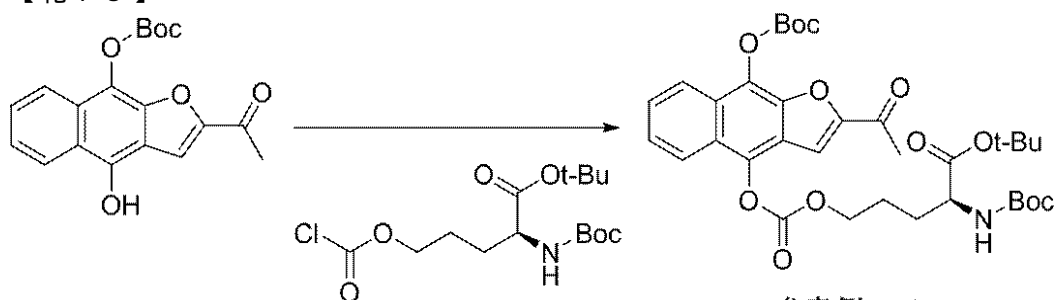
## 参考例 23

tert - ブチル (S) - 5 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 9 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) オキシ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタノエート

20

【0527】

【化 75】



30

【0528】

tert - ブチル (S) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ヒドロキシペンタノエート (500 mg) から参考例 17 と同様の方法で調製した tert - ブチル (S) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ( (クロロカルボニル) オキシ) ペンタノエートのテトラヒドロフラン溶液 (10.0 mL) に対して、参考例 13 (70.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.50 mL) の N , N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0 にて滴下し、2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、参考例 23 (101 mg) を得た。

40

(LC-MS:[M+Na]<sup>+</sup>/Rt(min))=680/1.37

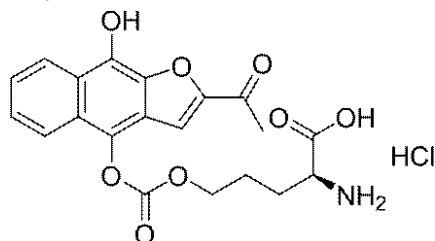
【0529】

## 実施例 29

(S) - 5 - ( ( ( ( 2 - アセチル - 9 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - アミノペンタン酸 塩酸塩

【0530】

【化 76】

**実施例 29**

【0531】

参考例 23 (101 mg) に 4 mol/L 塩酸 / ジオキサン (10.0 mL) 溶液を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 29 (41.0 mg) を得た。

(LC-MS:  $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 402 / 0.60$ )

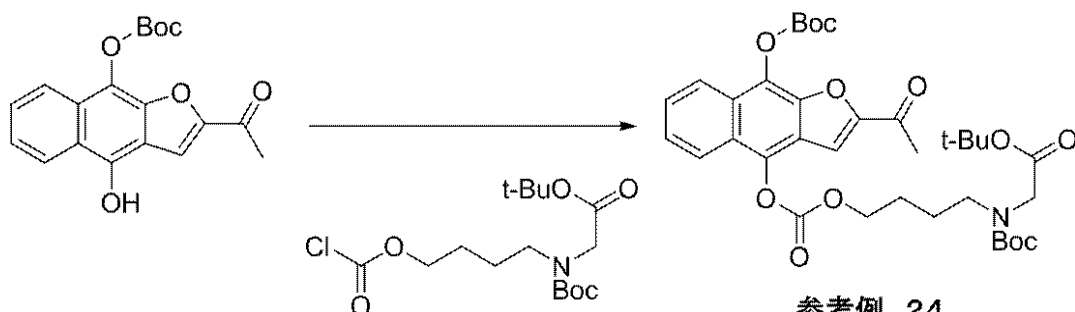
【0532】

参考例 24

tert - ブチル N - ( 4 - ( ( ( 2 - アセチル - 9 - ( tert - ブトキシカルボニル) オキシ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) プチル) - N - ( tert - ブトキシカルボニル) グリシネート

【0533】

【化 77】

**参考例 24**

【0534】

tert - ブチル N - ( tert - ブトキシカルボニル) - N - ( 4 - ヒドロキシブチル) グリシネート (600 mg) から参考例 17 と同様の方法で調製した tert - ブチル N - ( tert - ブトキシカルボニル) - N - ( (クロロカルボニル) オキシ) プチル) グリシネートのテトラヒドロフラン溶液 (10.0 mL) に対して、参考例 13 (81.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.50 mL) の N, N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0 にて滴下し、2 時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、参考例 24 (98.0 mg) を得た。

(LC-MS:  $[M+Na]^+ / R_t(\text{min}) = 694 / 1.42$ )

【0535】

実施例 30

( 4 - ( ( ( 2 - アセチル - 9 - ヒドロキシナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) プチル) グリシン 塩酸塩

【0536】

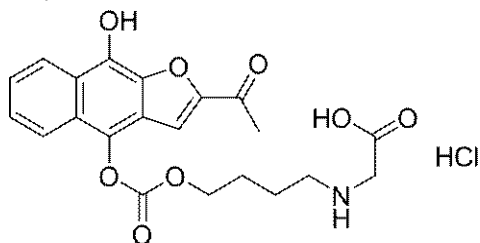
10

20

30

40

【化 7 8】



## 実施例 30

【 0 5 3 7】

参考例 2 4 ( 9 8 . 0 m g ) に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン ( 1 0 . 0 m L ) 溶液を加え、5 0 で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 3 0 ( 5 1 . 0 m g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=416/0.64

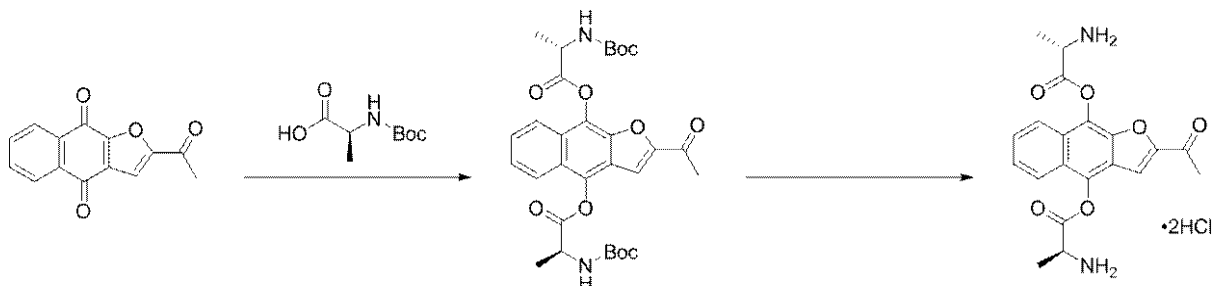
【 0 5 3 8】

## 実施例 3 1

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ( 2 S , 2 ' S ) - ビス ( 2 - アミノプロパノエート ) 2 塩酸塩

【 0 5 3 9】

【化 7 9】



実施例 31

【 0 5 4 0】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 5 0 . 0 m g ) 、 亜ジチオン酸ナトリウム ( 1 0 9 m g ) 、 テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 7 . 0 0 m g ) の THF ( 1 . 3 0 m L ) 、 水 ( 0 . 7 0 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて 4 0 分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した。得られた有機層を濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン ( 2 . 0 0 m L ) に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 8 m L ) 、 ジメチルアミノピリジン ( 4 . 0 0 m g ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 1 6 0 m g ) 、 t e r t - ブトキシカルボニル - L - アラニン ( 1 5 8 m g ) を加え、室温にて 1 6 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルにて 3 回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1 ) により精製し、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ( 2 S , 2 ' S ) - ビス ( 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロパノエート ) ( 7 . 0 0 m g ) を得た。続いて上述の化合物に 4 m o l / L 塩酸 / ジオキサン ( 5 . 0 0 m L ) 溶液を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し実施例 3 1 ( 3 . 0 0 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.99 ( 6H, d, J = 6.7 Hz ), 2.66 ( 3H, s ), 3.56-3.75 ( 2H, m ), 7.66-7.76 ( 2H, m ), 7.89 ( 1H, s ), 8.15 ( 2H, t, J = 8.9 Hz ).

【 0 5 4 1】

10

20

30

40

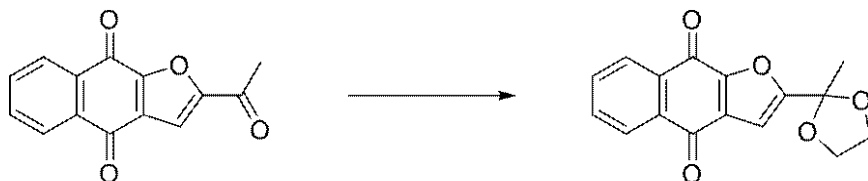
50

## 参考例 2 5

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 0 5 4 2 】

【 化 8 0 】



## 参考例 25

【 0 5 4 3 】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 6 . 0 g )、トシル酸水和物 ( 0 . 4 8 g )、及びエチレングリコール ( 7 0 m L ) のトルエン溶液 ( 0 . 2 5 L ) を 3 . 5 時間加熱還流した後に水と酢酸エチルを加え有機層を分離した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣を再結晶操作 ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製し参考例 2 5 ( 5 . 4 g ) を得た。

(LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=285/0.92

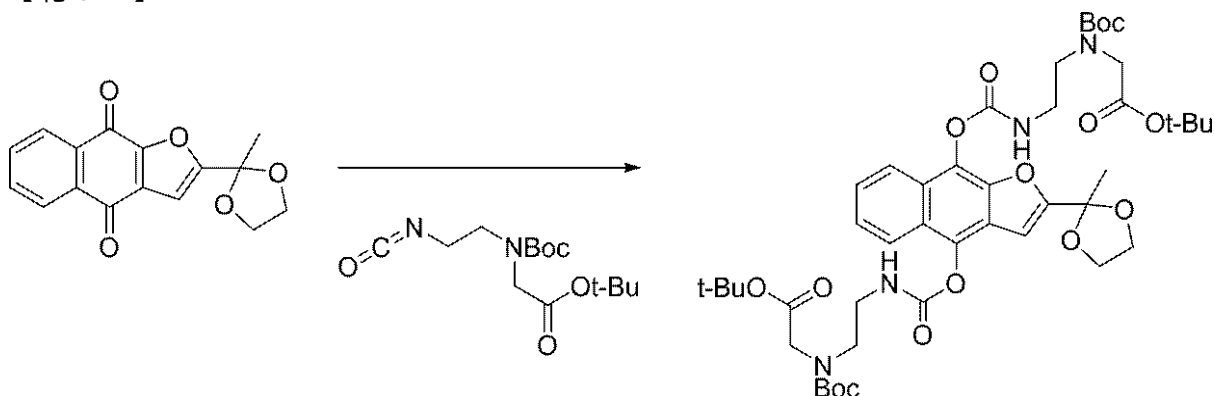
【 0 5 4 4 】

## 参考例 2 6

ジ - tert - ブチル 2 , 2 ' - ( ( ( ( ( ( 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アザンジイル ) ) ジ酢酸

【 0 5 4 5 】

【 化 8 1 】



## 参考例 26

【 0 5 4 6 】

参考例 2 5 ( 2 . 1 3 g )、亜鉛 ( 0 . 4 6 0 g )、アジチオン酸ナトリウム ( 1 . 2 3 g )、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 2 3 m L )、及びテトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ( 5 7 . 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 7 . 6 m L ) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて 2 時間撹拌した。その後、0 に冷却し、N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル ) - b - アラニン ( 0 . 5 0 0 g ) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert - ブチル N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - N - ( 2 - イソシアネートエチル ) グリシナートのトルエン溶液を 6 分間かけて滴下した。0 にて 1 時間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に 0 . 1 m o l / L 塩酸を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて 1 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１：１－２：３）により精製し、参考例２６（１．２２ｇ）を得た。

(LC-MS: [M-Boc+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=787/1.38

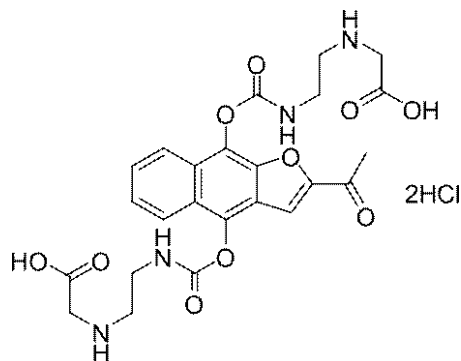
【０５４７】

#### 実施例４

２，２'-（（（（（（２-アセチルナフト〔２，３-b〕フラン-４，９-ジイル）ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビス（アザンジイル））ビス（エタン-２，１-ジイル））ビス（アザンジイル）ジ酢酸 ２塩酸塩

【０５４８】

【化８２】



実施例 ４

【０５４９】

参考例２６（０．５０ｇ）に４ｍｏｌ／Ｌ塩酸／ジオキサン溶液（７．０ｍＬ）、水（２０μＬ）、アセトニトリル（７．０ｍＬ）を加え、７０℃で１．５時間撹拌した。析出した固体をアセトニトリル及びジエチルエーテルで洗浄し実施例４（０．３３ｇ）を得た。

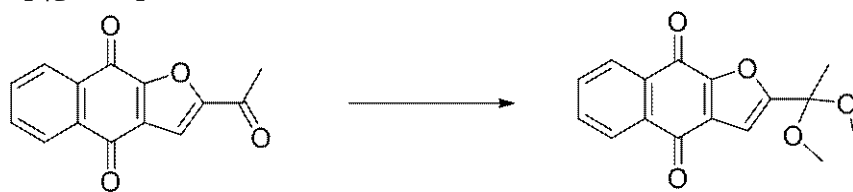
【０５５０】

#### 参考例２７

２-（１，１-ジメトキシエチル）ナフト〔２，３-b〕フラン-４，９-ジオン

【０５５１】

【化８３】



参考例 ２７

【０５５２】

２-アセチルナフト〔２，３-b〕フラン-４，９-ジオン（０．５０ｇ）、トシル酸水和物（０．４０ｇ）、及びオルトギ酸トリメチル（０．６４ｍＬ）のメタノール溶液（３０ｍＬ）を３．５時間加熱還流した後酢酸エチルを加え、溶液を飽和食塩水及び水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し参考例２７（０．５３ｇ）を得た。

(LC-MS: [M-OMe+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=255/1.00

【０５５３】

#### 参考例２８

ジ-tert-ブチル ２，２'-（（（（（（２-（１，１-ジメトキシエチル）ナフト〔２，３-b〕フラン-４，９-ジイル）ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビ

10

20

30

40

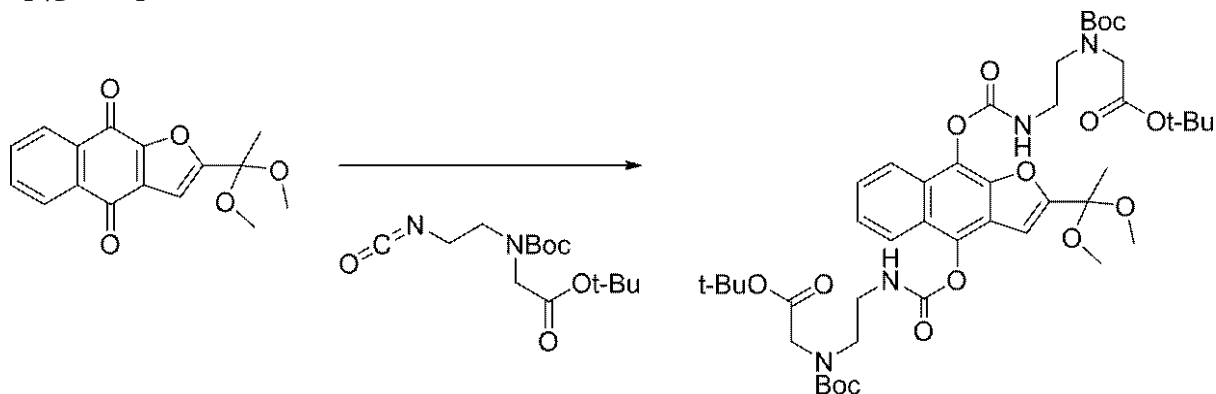
50



ス（アザンジイル））ビス（エタン - 2 , 1 - ジイル））ビス（（tert - ブトキシカルボニル）アザンジイル））ジ酢酸

【 0 5 5 4 】

【 化 8 4 】



10

参考例 28

【 0 5 5 5 】

参考例 27 (0.10 g)、亜鉛 (0.18 g)、アジチオン酸ナトリウム (0.30 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.24 mL)、及びテトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド (0.011 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (6.0 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて 2 時間撹拌した。その後、0 に冷却し、N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - b - アラニン (0.37 g) から参考例 1 と同様の方法で調製した tert - ブチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (2 - イソシアネートエチル) グリシナートのトルエン溶液を 10 分間かけて滴下した。0 にて 1 時間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に水を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて 1 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 2）により精製し、参考例 28 (0.23 g) を得た。

20

(LC-MS: [M-OMe+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=857/1.42

【 0 5 5 6 】

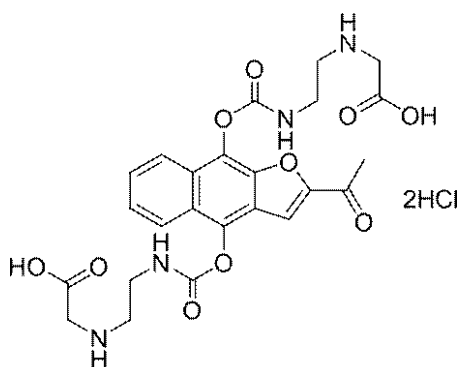
30

#### 実施例 4

2, 2' - (((((((2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジイル) ビス(オキシ)) ビス(カルボニル)) ビス(アザンジイル)) ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)) ビス(アザンジイル)) ジ酢酸 2 塩酸塩

【 0 5 5 7 】

【 化 8 5 】



40

実施例 4

【 0 5 5 8 】

参考例 28 (0.50 g) に 4 mol / L 塩酸 / ジオキサン溶液 (7.0 mL)、水 (20 μL)、アセトニトリル (7.0 mL) を加え、70 で 1.5 時間撹拌した。析出

50

した固体をアセトニトリル及びジエチルエーテルで洗浄し実施例 4 ( 0 . 3 3 g ) を得た。

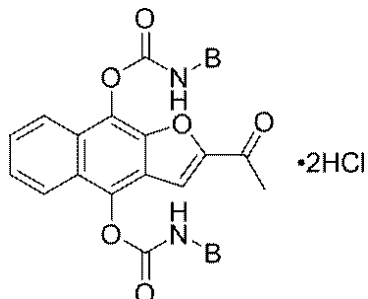
【 0 5 5 9 】

実施例 3 2 ~ 7 0 ( 実施例 1 類似化合物 )

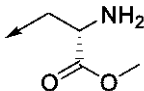
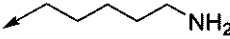
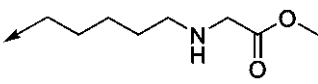
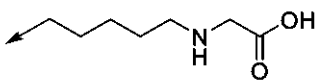
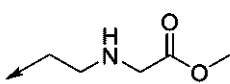
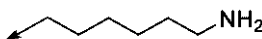

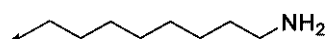
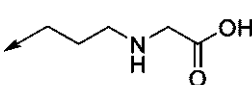
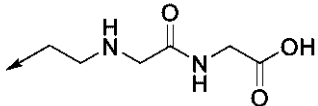
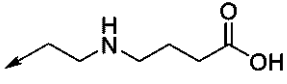
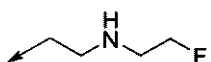
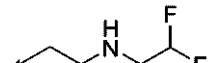
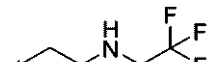
参考例 7 及び参考例 9 で記載された反応・処理を行い調製された対応する原料化合物を用いて、参考例 1、参考例 2 及び実施例 1 で記載された反応・処理を行い表 4 に示す化合物を得た。

【 0 5 6 0 】

【 化 8 6 】



【表 4 - 1】

実施例	B	(LC-MS:[M+2H] <sup>2+</sup> / Rt (min) )
32		266 / 0.44
33		450 / 0.44
34		321 / 0.50
35		308 / 0.50
36		280 / 0.54
37		264 / 0.50
38		278 / 0.55
39		292 / 0.90
40		280 / 0.40
41		323 / 0.40
42		294 / 0.35
43		254 / 0.32
44		272 / 0.34
45		290 / 0.69

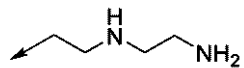
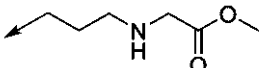
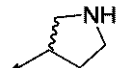
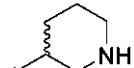
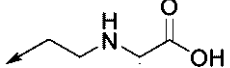
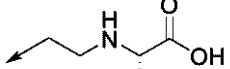
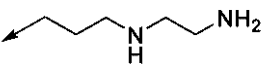
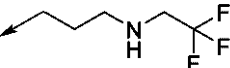
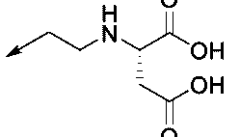
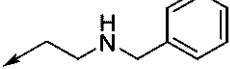
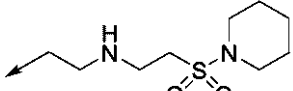
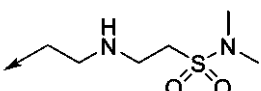
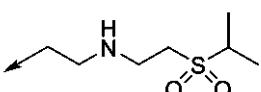
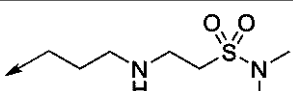
10

20

30

40

【表 4 - 2】

46		251/0.19
47		294/0.37
48		234/0.34
49		248/0.37
50		280/0.37
51		294/0.39
52		265/0.22
53		304/0.51
54		324/0.37
55		298/0.50
56		383/0.67
57		343/0.52
58		342/0.60
59		357/0.52

10

20

30

40

【表 4 - 3】

60		328 / 0.39
61		314 / 0.39
62		305 / 0.38
63		319 / 0.40
64		337 / 0.38
65		295 / 0.33
66		309 / 0.37
67		309 / 0.37
68		323 / 0.39
69		296 / 0.33
70		324 / 0.42

10

20

30

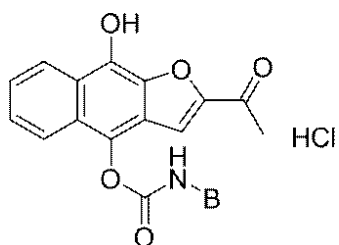
【 0 5 6 1 】

実施例 71 ~ 77 ( 実施例 15 類似化合物 )

参考例 7 及び参考例 9 で記載された反応・処理を行い調製された対応する原料化合物を用いて、参考例 15 及び実施例 15 で記載された反応・処理を行い表 5 に示す化合物を得た。

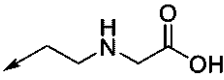
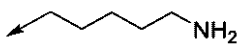
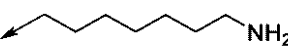
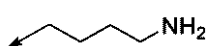
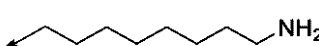
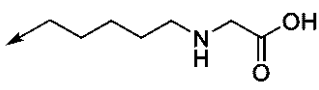
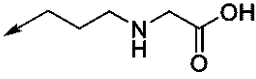
【 0 5 6 2 】

【化 8 7】



【 0 5 6 3 】

【 表 5 】

実施例	B	(LC-MS:[M+H] <sup>+</sup> / Rt (min) )
71		387 / 0.51
72		371 / 0.54
73		399 / 0.61
74		357 / 0.52
75		413 / 0.70
76		429 / 0.57
77		401 / 0.52

10

20

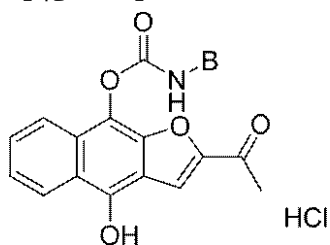
【 0 5 6 4 】

実施例 7 8 ~ 9 2 ( 実施例 2 0 類似化合物 )

参考例 7 及び参考例 9 で記載された反応・処理を行い調製された対応する原料化合物を用いて、参考例 1 6 及び実施例 2 0 で記載された反応・処理を行い表 6 に示す化合物を得た。

【 0 5 6 5 】

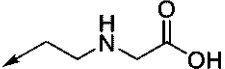
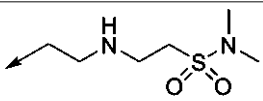
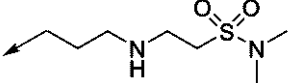
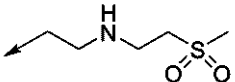
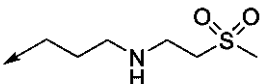
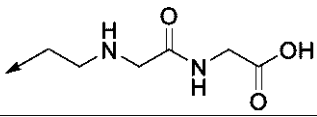
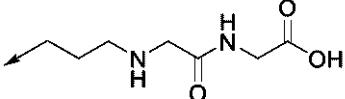
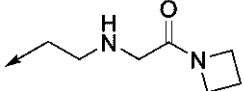
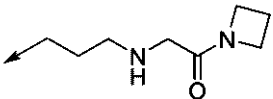
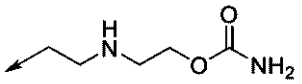
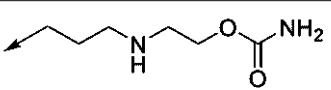
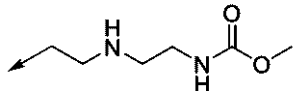
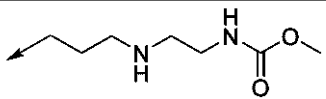
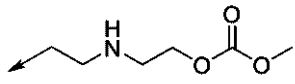
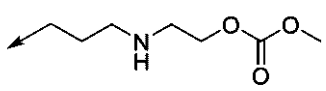
【 化 8 8 】



【 0 5 6 6 】

30

【表 6】

实施例	B	(LC-MS: [M+H] <sup>+</sup> / Rt (min) )
78		387 / 0.51
79		464 / 0.55
80		478 / 0.56
81		435 / 0.50
82		449 / 0.53
83		444 / 0.55
84		458 / 0.51
85		426 / 0.51
86		440 / 0.50
87		416 / 0.48
88		430 / 0.50
89		430 / 0.52
90		440 / 0.54
91		431 / 0.58
92		445 / 0.56

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

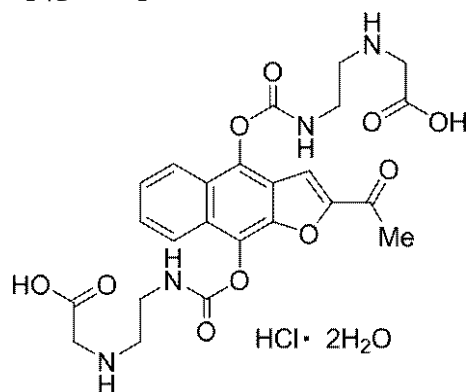
### 实施例 9 3

2, 2' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル )  
ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2, 1 -

ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸 一塩酸塩 二水和物

【0568】

【化89】



### 実施例 93

【0569】

実施例 4 (1.00 g) を 0.1% 塩酸水溶液 (5.00 mL) から、再結晶することにより、実施例 93 (689 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 0.1M DCl) 2.45 (3H, s), 3.35 (4H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.64 (4H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.99 (4H, s), 7.52-7.55 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.97 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz).

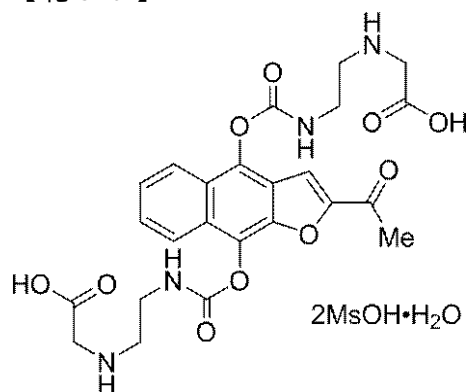
【0570】

### 実施例 94

2, 2' - (((((((2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル))ジ酢酸 ニメタンスルホン酸塩 一水和物

【0571】

【化90】



### 実施例 94

【0572】

実施例 4 A (0.30 g) 及びメタンスルホン酸 (0.23 mL) の THF (3.0 mL) - 水 (0.20 mL) の溶液を 70 で 1.5 時間攪拌した後に室温で終夜攪拌した。析出した固体を THF で洗浄し実施例 94 (0.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.29 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.20 (4H, m), 3.53 (4H, m), 4.02 (4H, m), 7.11 (4H, d), 7.48 (4H, d), 7.67 (2H, m), 8.11 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.51 (2H, m), 9.05 (4H, m), 13.87 (2H, br).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 266/0.39$ )

【0573】

### 実施例 95

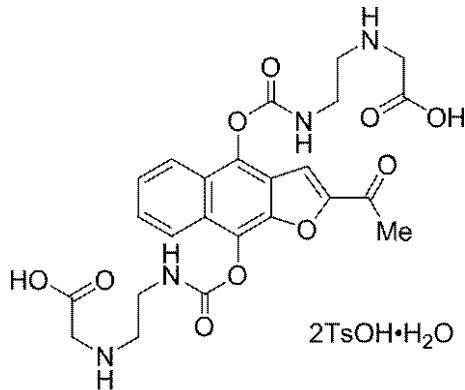
2, 2' - (((((((2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジイル) 50



ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビス（アザンジイル））ビス（エタン - 2 , 1 - ジイル））ビス（アザンジイル））ジ酢酸 ニトルエンスルホン酸塩 一水和物

【 0 5 7 4 】

【 化 9 1 】



10

### 実施例 95

【 0 5 7 5 】

実施例 4 A ( 0 . 1 0 g ) 及びトルエンスルホン酸 ( 0 . 1 1 g ) のアセトニトリル ( 1 . 0 m L ) - 水 ( 0 . 0 6 4 m L ) の溶液を 7 0 で 4 時間攪拌した後に、酢酸エチルで希釈し室温で 1 5 分間攪拌した。酢酸エチルを除去した後に残渣をさらに酢酸エチルで 2 回洗浄し実施例 9 5 ( 0 . 0 9 9 g ) を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 2.29 ( 6H, s ), 2.63 ( 3H, s ), 3.20 ( 4H, m ), 3.53 ( 4H, m ), 4.02 ( 4H, m ), 7.11 ( 4H, d ), 7.48 ( 4H, d ), 7.67 ( 2H, m ), 8.11 ( 2H, m ), 8.12 ( 1H, s ), 8.51 ( 2H, m ), 9.05 ( 4H, m ), 13 . 87 ( 2H, br ).

( LC-MS: [ M+2H ] <sup>2+</sup> / R<sub>t</sub> ( min ) ) = 266 / 0.36

【 0 5 7 6 】

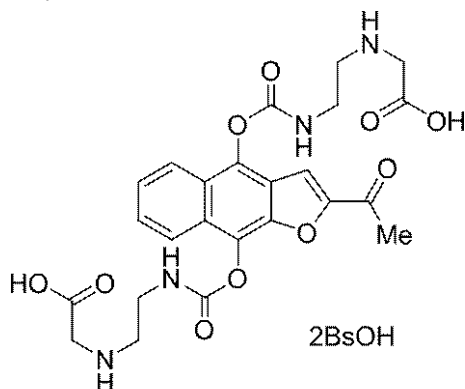
### 実施例 9 6

2 , 2 ' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビス（アザンジイル））ビス（エタン - 2 , 1 - ジイル））ビス（アザンジイル））ジ酢酸 ニベンゼンスルホン酸塩

30

【 0 5 7 7 】

【 化 9 2 】



40

### 実施例 96

【 0 5 7 8 】

実施例 4 A ( 0 . 1 0 g ) 及びベンゼンスルホン酸 ( 0 . 3 8 g ) の T H F ( 3 . 0 m L ) - 水 ( 0 . 1 0 m L ) の溶液を 7 0 で 2 . 5 時間攪拌した後に酢酸エチルで希釈し室温で 2 0 分間攪拌した。酢酸エチルを除去し残渣をさらに酢酸エチルで 2 回洗浄し実施例 9 6 ( 0 . 0 8 0 g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 2.63 ( 3H, s ), 3.20 ( 4H, m ), 3.53 ( 4H, m ), 4.02 ( 4H, m ), 7.31 ( 4H, m ), 7.60 ( 4H, m ), 7.67 ( 2H, m ), 8.11 (

50

2H, m), 8.12 (1H, s), 8.52 (2H, m), 9.05 (4H, m), 13.87 (2H, br).

(LC-MS:  $[M+2H]^{2+}/Rt(min)$ )=266/0.36

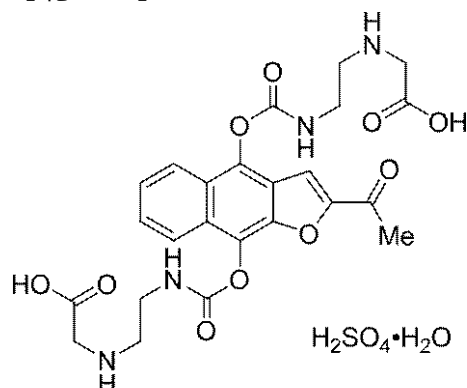
【0579】

#### 実施例 97

2, 2' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル )  
ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -  
ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸 一硫酸塩 一水和物

【0580】

【化93】



10

#### 実施例 97

【0581】

70 に加熱した実施例 4 A ( 0 . 2 1 g ) のアセトニトリル ( 3 . 0 m L ) 溶液に 1  
mol / L 硫酸 ( 1 . 0 m L ) を加え 90 で 3 時間攪拌した。反応溶液を T H F ( 2 0  
m L ) で希釈した後に室温で 3 0 分間攪拌した。析出した固体を T H F で洗浄し、実施例  
97 ( 0 . 1 5 g ) を得た。

$^1H$ -NMR ( 400 MHz,  $D_2O$  ) : 2.62 ( 3H, s ), 3.39 ( 4H, m ), 3.71 ( 4H, m ),  
3.85 ( 4H, m ), 7.67 ( 2H, m ), 7.92 ( 1H, s ), 8.12 ( 2H, m ).

(LC-MS:  $[M+2H]^{2+}/Rt(min)$ )= 266/0.38

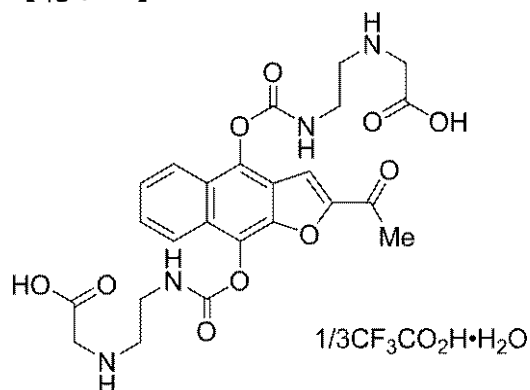
【0582】

#### 実施例 98

2, 2' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル )  
ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -  
ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジ酢酸 1 / 3 トリフルオロ酢酸塩 一水和物

【0583】

【化94】



40

#### 実施例 98

【0584】

70 に加熱した実施例 4 A ( 0 . 2 0 g ) のトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 0 m L ) - 水  
( 0 . 1 0 m L ) 溶液を 70 で 2 時間攪拌した。反応溶液にトリフルオロ酢酸 ( 0 . 2  
5 m L ) 、水 ( 0 . 0 5 m L ) を加えさらに 70 で 1 . 5 時間攪拌した。反応溶液を T

50

H F ( 2 0 m L ) で希釈した後に 0 で 3 0 分間攪拌した。析出した固体を T H F で洗浄し実施例 9 8 ( 0 . 1 0 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2.57 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.68 (4H, m), 4.02 (4H, m), 7.62 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=266/0.36$ )

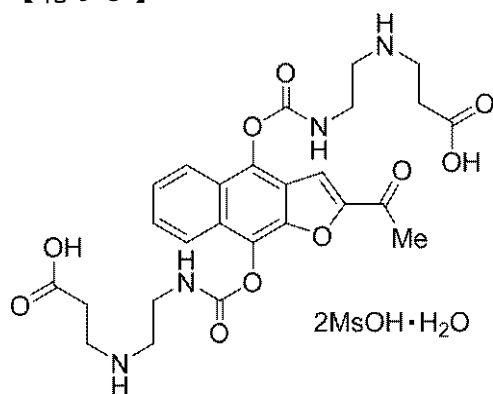
【 0 5 8 5 】

#### 実施例 9 9

3, 3' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル )  
ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -  
ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 ニメタンスルホン酸塩 一水和物

【 0 5 8 6 】

【 化 9 5 】



実施例 99

【 0 5 8 7 】

実施例 5 A ( 0 . 1 7 g ) 及びメタンスルホン酸 ( 0 . 1 3 m L ) のアセトニトリル ( 3 . 0 m L ) - 水 ( 0 . 1 m L ) の溶液を 7 0 で 2 時間攪拌した後に、酢酸エチルで希釈し室温にて 1 時間攪拌した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し実施例 9 9 ( 0 . 1 3 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.34 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.71 (4H, m), 3.15-3.28 (8H, m), 3.51 (4H, m), 7.62-7.72 (2H, m), 8.11 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.50 (2H, m), 8.61 (4H, br), 12.74 (2H, br).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.39$ )

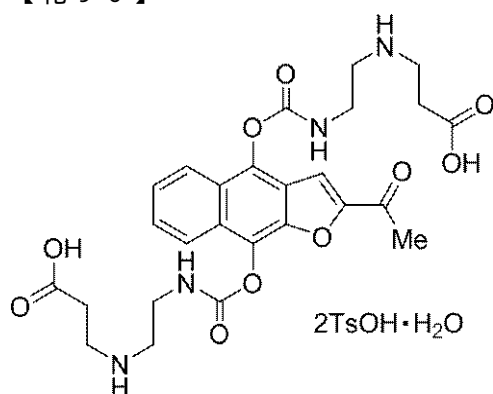
【 0 5 8 8 】

#### 実施例 1 0 0

3, 3' - ( ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル )  
ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 -  
ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 ニトルエンスルホン酸塩 一水和物

【 0 5 8 9 】

【 化 9 6 】



実施例 100

## 10

## 【化 9 7】



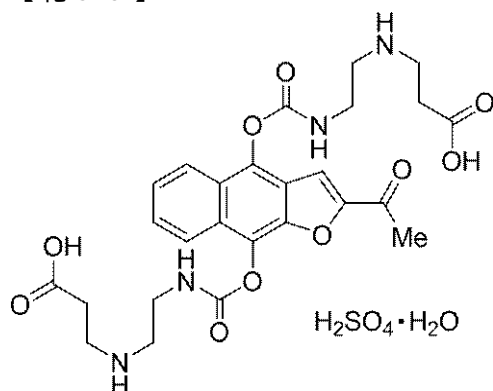
### 实施例 101

## 30

40

【 0 5 9 5 】

## 【化 9 8】



## 実施例 102

## 【0596】

70 に加熱した実施例 5 A (0.15 g) のアセトニトリル (3.0 mL) 溶液に 1 mol/L 硫酸 (0.70 mL) を加え 90 で 2 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後に室温で 1 時間撹拌した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、実施例 102 (0.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 2.50 (3H, s), 2.75 (4H, t), 3.25-3.32 (8H, m), 3.58 (4H, t), 7.49-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.00 (2H, d).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.48$ )

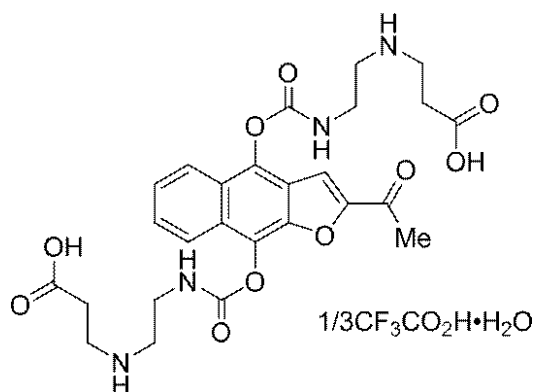
## 【0597】

## 実施例 103

3, 3' - ( ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジイル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ジプロピオン酸 1 / 3 トリフルオロ酢酸塩 一水和物

## 【0598】

## 【化 9 9】



## 実施例 103

## 【0599】

実施例 5 A (0.15 g) のトリフルオロ酢酸 (0.40 mL) - 水 (0.080 mL) 溶液を 70 で 50 分間撹拌した。反応溶液を THF (XX mL) で希釈した後に室温で 30 分間撹拌した。析出した固体を THF で洗浄し実施例 103 (0.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 2.54 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.25-3.31 (8H, m), 3.59 (4H, t), 7.51-7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.02 (2H, d).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.39$ )

## 【0600】

## 実施例 104 A

ジメチル 4, 4' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジ

10

20

30

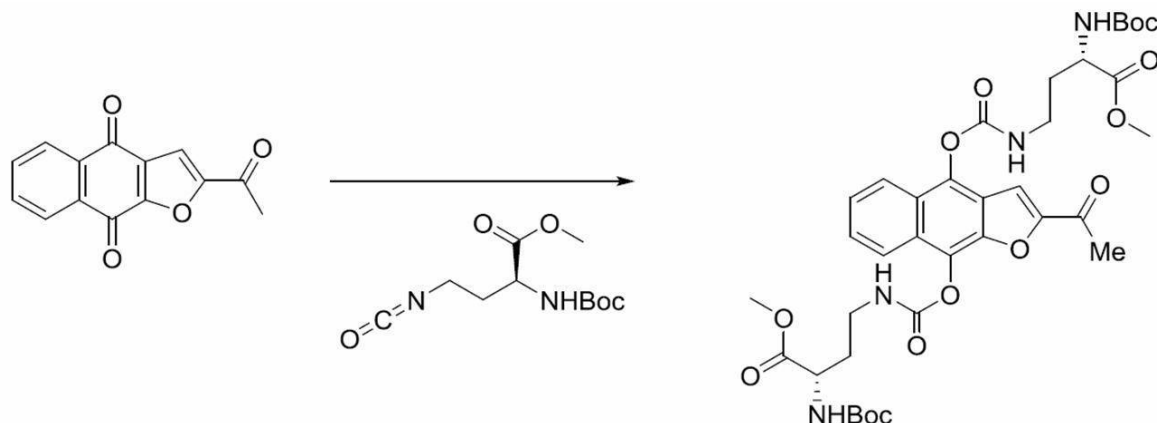
40

50

イル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S)  
-ビス(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート

【0601】

【化100】



実施例 104A

【0602】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(200mg)、亜鉛(218mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(725mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.45mL)、及びテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド(27mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(11.9mL)懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、0℃に冷却し、(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸(653mg)から参考例1と同様の方法で調製したメチル(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-イソシアナトブタノエートのトルエン溶液を15分間かけて滴下した。0℃にて40分間撹拌した後に、反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分離した後に、水層をさらに酢酸エチルにて2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1-3:7)により精製し、実施例104A(256mg)を得た。

(LC-MS: [M-Boc+H]<sup>+</sup>/Rt(min))=659/1.04

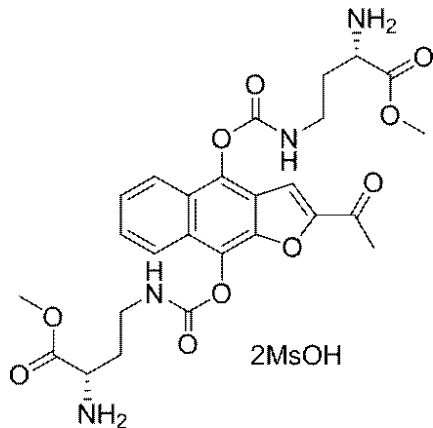
【0603】

#### 実施例 104

ジメチル 4,4'-(2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイル)ビス(オキシ))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))(2S, 2'S)-ビス(2-アミノブタノエート) ニメタンスルホン酸塩

【0604】

## 【化 1 0 1】



10

## 実施例 104

## 【 0 6 0 5】

実施例 104 A (0.052 g) とメタンスルホン酸 (0.018 mL) のアセトニトリル (0.50 mL) 溶液を 90 で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し室温にて 10 分間攪拌した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し実施例 104 (0.046 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.02-2.19 (4H, m), 2.31 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.25-3.42 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.04 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.36-8.52 (6H, m).  
(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.46$ )

20

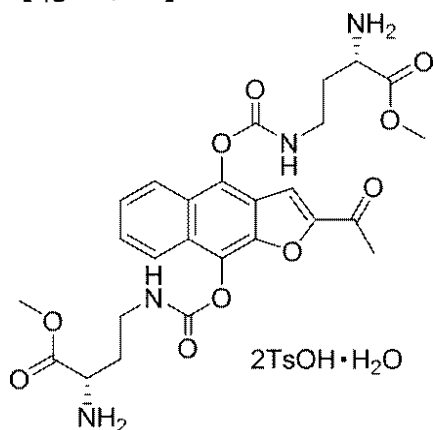
## 【 0 6 0 6】

## 実施例 105

ジメチル 4, 4' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2, 3 - b ] フラン - 4, 9 - ジイル) ビス (オキシ) ) ビス (カルボニル) ) ビス (アザンジイル) ) ( 2 S, 2' S ) - ビス ( 2 - アミノブタノエート ) ニトルエンスルホン酸塩 一水和物

## 【 0 6 0 7】

## 【化 1 0 2】



30

## 実施例 105

## 【 0 6 0 8】

実施例 104 A (0.10 g) 及びトルエンスルホン酸 (0.26 g) の THF (3.0 mL) - 水 (0.073 mL) の溶液を 80 で 1.5 時間攪拌した後に、室温で終夜攪拌した。析出した固体を THF とクロロホルムで洗浄し実施例 105 (0.10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.00-2.21 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.27-3.41 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, m), 7.11 (4H, d), 7.47 (4H, d), 7.66 (2H, m), 8.04 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.38-8.52 (6H, m).

50

(LC-MS:  $[M+2H]^{2+}/Rt(min)$ )=280/0.42

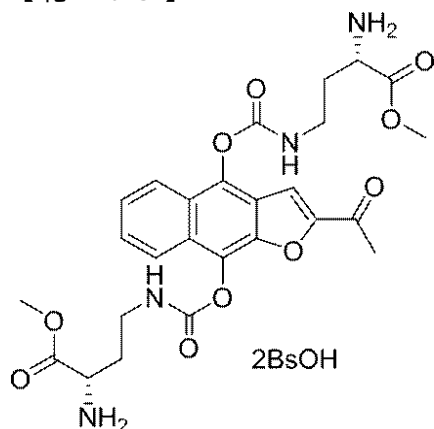
【0609】

実施例 106

ジメチル 4, 4' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジ  
イル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ( 2 S , 2 ' S )  
- ビス ( 2 - アミノブタノエート ) ニベンゼンスルホン酸塩

【0610】

【化103】



10

**実施例 106**

20

【0611】

実施例 104 A ( 0 . 0 7 8 g ) とベンゼンスルホン酸 ( 0 . 1 6 g ) の T H F ( 2 .  
5 m L ) - 水 ( 0 . 0 5 5 m L ) の溶液を 8 0 で 1 時間攪拌した。析出した固体を T H  
F、クロロホルムで洗浄し実施例 106 ( 0 . 1 0 g ) を得た。

$^1H$ -NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 2.01-2.20 ( 4H, m ), 2.63 ( 3H, s ), 3.26-3.  
41 ( 4H, m ), 3.80 ( 3H, s ), 3.81 ( 3H, s ), 4.22 ( 2H, m ), 7.27-7.34 ( 6H,  
m ), 7.58-7.71 ( 6H, m ), 8.04 ( 2H, m ), 8.07 ( 1H, s ), 8.38-8.51 ( 6H,  
m ).

(LC-MS:  $[M+2H]^{2+}/Rt(min)$ )=280/0.48

【0612】

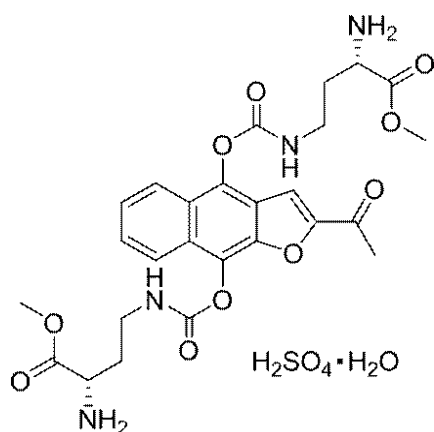
30

実施例 107

ジメチル 4, 4' - ( ( ( ( 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジ  
イル ) ビス ( オキシ ) ) ビス ( カルボニル ) ) ビス ( アザンジイル ) ) ( 2 S , 2 ' S )  
- ビス ( 2 - アミノブタノエート ) 一硫酸塩 一水和物

【0613】

【化104】



40

**実施例 107**

【0614】

5 0 に加熱した実施例 104 A ( 0 . 0 7 0 g ) のアセトニトリル ( 3 . 0 m L ) 溶

50



液に濃硫酸（１滴）を加え、５０ で３０分間撹拌した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、実施例１０７（０．０６６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ） ２．０８-２．２７（４H, m), ２．５０（３H, s), ３．３７-３．４３（４H, m), ３．７６（３H, s), ３．７８（３H, s), ４．１５-４．２１（２H, m), ７．４８-７．５９（２H, m), ７．７２-７．７５（１H, br), ７．９３-７．９８（２H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.48$ )

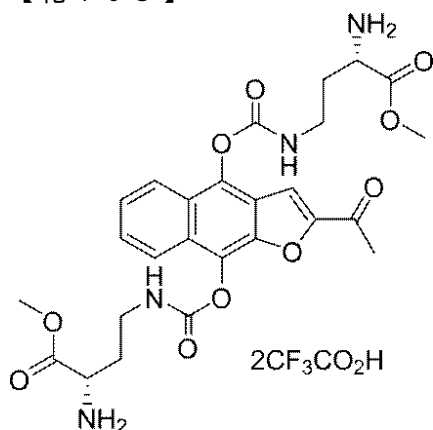
【０６１５】

#### 実施例 108

ジメチル ４，４'-（（（（２-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジイル）ビス（オキシ））ビス（カルボニル））ビス（アザンジイル））（２*S*，２'*S*）  
-ビス（２-アミノプタノエート） ニトリフルオロ酢酸塩

【０６１６】

【化１０５】



実施例 108

【０６１７】

実施例１０４Ａ（０．１１ｇ）のトリフルオロ酢酸（１．０mL）溶液を室温で３０分間撹拌した後に濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、室温にて３０分間撹拌した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄し実施例１０８（０．０７６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ） ２．１１-２．２８（４H, m), ２．５３（３H, s), ３．３７-３．４４（４H, m), ３．７７（３H, s), ３．７８（３H, s), ４．１８（２H, m), ７．５０-７．６０（２H, m), ７．７９（１H, s), ７．９６-８．００（２H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min})=280/0.49$ )

【０６１８】

#### 試験例

以下に、本発明の代表的化合物について試験結果を示し、該化合物についての化学的特徴及び薬物動態を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

【０６１９】

#### 試験例 1. 2-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジオンへの変換率評価

試験化合物について、ヒト血漿、CD１マウス血漿及びpH 7.4のリン酸緩衝液中における試験化合物の減少率及び２-アセチルナフト〔２，３-*b*〕フラン-４，９-ジオンへの変換率を測定した。

試験化合物を、ヒト血漿（cat. no. 12250210、コスモバイオ）、CD１マウス血漿（cat. no. AP3054、KAC）及びリン酸緩衝液中、 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ の濃度で、３７ でインキュベートし、所定の時間（０、５、１０、３０、６０及び１２０分）に取り出し、除タンパク処理を実施した後、LC-MSにて解析した。なお、除タンパク処理には、 $1\text{ mol/L}$ 塩酸を１０％量、４６％クエン酸を１％量、内部標準としてフェニトインをそれぞれ含むアセトニトリルを用いた。

【０６２０】

LC-MSの測定条件は下記の通りである。

10

20

30

40

50

LC - MS 条件 カラム：K i n e t e x 2 . 6 u P F P 1 0 0 A 5 0 x 2 . 1 m m

カラム温度：4 0

移動相：A：0 . 1 % ぎ酸含有水

B：0 . 1 % ぎ酸含有アセトニトリル

A / B ( m i n ) : 9 5 / 5 ( 0 ) 5 / 9 5 ( 3 ) 5 / 9 5 ( 4 ) 9 5 / 5 ( 4 . 1 ) 9 5 / 5 ( 6 )

流速：0 . 4 m L / m i n

検出：E S I ( p o s i t i v e m o d e )

注入量：1 0 u L

10

#### 【 0 6 2 1 】

結果を表 7 に示す。実施例 6 で代表される本発明化合物の分解は、ヒト血漿、C D 1 マウス血漿及び p H 7 . 4 のリン酸緩衝液いずれの条件においても速やかに進行し、種間差がないことが確認された。

変換率に関しても、酵素を含まない p H 7 . 4 のリン酸緩衝液中で、ヒト血漿及び C D 1 マウス血漿と同等に、活性化体である 2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオン ( 活性化体 1 ) が速やかに生成していることが確認された。本結果は、試験化合物が酵素以外の経路によって活性化体へと変換される種間差の少ないプロドラッグであることを示している。

#### 【 0 6 2 2 】

20

#### 【 表 7 】

(測定値%)

インキュベーション時間(分)		0	5	10	30	60	120
ヒト血漿	実施例 6	100	0	0	0	0	0
	活性化体	0	24	31	48	64	71
CD1マウス血漿	実施例 6	100	0	0	0	0	0
	活性化体	0	23	31	63	67	76
リン酸緩衝液 (pH7.4)	実施例 6	100	0	0	0	0	0
	活性化体	0	20	29	55	61	78

30

測定値は、内部標準物質であるフェニトインと活性化体である 2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオンとの LC - MS におけるピークエリア比より算出しており、%で表される。

#### 【 0 6 2 3 】

実施例 6 と同様にして、各種試験化合物それぞれについて、インキュベーション時間を 1 2 0 分後として、ヒト血漿、C D 1 マウス血漿及び p H 7 . 4 のリン酸緩衝液中での 2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオンへの変換率を測定した。結果を表 8 に示す。一連の本発明化合物は、ヒト血漿及び C D 1 マウス血漿に加えて、p H 7 . 4 のリン酸緩衝液中においても、2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオンへと変換されることが確認された。よって、本発明の一連の試験化合物が酵素以外の経路によって活性化体へと変換されることが確認された。

40

#### 【 0 6 2 4 】

【表 8 - 1】

(測定値%)

インキュベーション時間 (120分)	ヒト血漿	CD1マウス 血漿	リン酸緩衝液 (pH7. 4)
実施例1	74	100	79
実施例2	87	76	59
実施例3	82	72	40
実施例4	93	79	53
実施例5	96	80	70
実施例7	69	51	41
実施例8	79	79	49
実施例9	65	81	50
実施例10	89	59	58
実施例11	100	100	58
実施例12	63	78	63
実施例13	95	50	13
実施例15	89	93	100
実施例17	80	81	80
実施例18	81	73	80
実施例20	65	73	57
実施例21	40	44	24
実施例22	37	56	22
実施例28	73	85	34
実施例32	81	74	46
実施例33	100	100	47
実施例34	41	52	24
実施例35	78	70	38
実施例36	73	66	46
実施例37	35	33	17
実施例38	85	72	39
実施例39	80	62	31
実施例40	89	86	50
実施例41	86	81	52
実施例42	69	N. T.	54
実施例43	81	N. T.	63
実施例44	88	N. T.	48
実施例45	84	N. T.	48
実施例46	59	N. T.	54
実施例47	92	N. T.	65
実施例48	71	N. T.	59
実施例49	77	N. T.	58
実施例50	96	N. T.	61
実施例51	70	N. T.	55

10

20

30

40

【表 8 - 2】

实施例52	78	N. T.	55
实施例53	100	N. T.	41
实施例54	N. T.	N. T.	N. T.
实施例55	86	N. T.	63
实施例56	63	N. T.	30
实施例57	68	N. T.	34
实施例58	81	N. T.	40
实施例59	81	N. T.	66
实施例60	68	N. T.	39
实施例61	87	N. T.	55
实施例62	65	N. T.	37
实施例63	59	N. T.	51
实施例64	57	N. T.	40
实施例65	81	N. T.	73
实施例66	59	N. T.	44
实施例67	78	N. T.	60
实施例68	73	N. T.	59
实施例69	90	N. T.	71
实施例70	66	N. T.	48
实施例71	61	68	70
实施例72	53	42	38
实施例73	88	63	66
实施例74	70	62	82
实施例75	79	60	45
实施例76	68	71	57
实施例77	68	70	66
实施例78	54	66	43
实施例79	71	N. T.	39
实施例80	54	N. T.	32
实施例81	74	N. T.	27
实施例82	74	N. T.	25
实施例83	67	67	31
实施例84	42	N. T.	31
实施例85	38	N. T.	37
实施例86	55	N. T.	38
实施例87	38	N. T.	36
实施例88	27	N. T.	26
实施例89	63	N. T.	58
实施例90	34	N. T.	26
实施例91	61	N. T.	45
实施例92	34	N. T.	26
实施例93	95	N. T.	72
实施例94	75	N. T.	53

10

20

30

40

【表 8 - 3】

実施例95	70	N. T.	54
実施例97	81	N. T.	61
実施例98	90	N. T.	66
実施例99	83	N. T.	60
実施例100	100	N. T.	76
実施例101	71	N. T.	56
実施例102	79	N. T.	59
実施例103	77	N. T.	53
実施例104	82	N. T.	57
実施例105	99	N. T.	65
実施例106	86	N. T.	55
実施例107	81	N. T.	50
実施例108	77	N. T.	44

10

測定値は、内部標準物質であるフェニトインと活性体である 2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオンとの LC - MS におけるピークエリア比より算出しており、% で表される。N . T . は試験未実施を意味する。

20

## 【 0 6 2 5 】

## 試験例 2 . 溶液安定性試験

実施例 6 、実施例 1 1 及び実施例 2 2 について各 pH における安定性を測定した。試験化合物を各 pH 2 . 0 、 3 . 0 、 5 . 0 、 7 . 4 及び 9 . 0 に調製した緩衝液中に 2 5  $\mu$ mol / L の濃度で、2 5 で放置し、0、3、6、9、1 2、2 4 時間後に、HPLC にて測定した。

## 【 0 6 2 6 】

各 pH で用いた緩衝液は下記の通りである。

pH 2 . 0 : 5 0 mmol / L グリシン緩衝液

pH 3 . 0 : 5 0 mmol / L クエン酸緩衝液

pH 5 . 0 : 5 0 mmol / L クエン酸緩衝液

pH 7 . 4 : 5 0 mmol / L リン酸緩衝液

pH 9 . 0 : 5 0 mmol / L グリシン緩衝液

30

## 【 0 6 2 7 】

HPLC の測定条件は下記の通りである。

HPLC 条件 カラム : Acquity UPLC BEH C18 , 1 . 7  $\mu$ m , 5 0  $\times$  2 . 1 mm

カラム温度 : 4 0

移動相 : A : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有水

B : アセトニトリル

40

A / B ( min ) : 9 5 / 5 ( 0 ) 0 / 1 0 0 ( 3 . 5 ) 0 / 1 0 0 ( 4 ) 9 5 / 5 ( 4 . 0 1 ) 9 5 / 5 ( 5 )

流速 : 0 . 8 mL / min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 2 5 4 nm

注入量 : 5  $\mu$ L

## 【 0 6 2 8 】

試験結果を表 9 、 1 0 及び 1 1 に示す。

## 【 0 6 2 9 】

実施例 6 及び実施例 1 1 は、pH 2 . 0 では極めて安定であり、pH 3 では十分な安定

50

性を有することが確認された。pH 5.0 の場合は、12 時間後においては残存率 0 % であり、pH 7.4 及び pH 9.0 では 3 時間後には、既に残存率 0 % であることが確認された。

実施例 22 については、pH 2.0 及び pH 3.0 では若干の分解が見られるものの十分な安定性を有することが確認された。pH 5.0 の場合は、24 時間後においては残存率 24.5 % であり、pH 7.4 及び pH 9.0 では、3 時間後には、既に残存率 0 % であることが確認された。

以上の結果より、実施例 6、実施例 11 及び実施例 22 で代表される一連の本発明化合物は、pH 依存性的かつ化学的に分解が進行していることが確認された。本試験結果より、一連の本発明化合物は、pH 2.0 又は pH 3.0 の投与液として調製されることで、十分な安定性を有する静脈内投与用のプロドラッグとなりうることを示された。

【0630】

【表 9】

(実施例6の残存率%)

時間(hr)	0	3	6	9	12	24
pH2.0	100	100	100	100	100	99.8
pH3.0	100	99.0	98.2	97.5	96.6	93.6
pH5.0	100	27.3	10.8	3.6	0	0
pH7.4	100	0	0	0	0	0
pH9.0	100	0	0	0	0	0

【表 10】

(実施例11の残存率%)

時間(hr)	0	3	6	9	12	24
pH2.0	100	100	102	102	104	102
pH3.0	100	98.6	97.3	98.8	94.5	90.7
pH5.0	100	36.0	14.0	5.2	0	0
pH7.4	100	0	0	0	0	0
pH9.0	100	0	0	0	0	0

【表 11】

(実施例22の残存率%)

時間(hr)	0	3	6	9	12	24
pH2.0	100	97.0	96.3	97.8	97.1	91.8
pH3.0	100	98.6	97.8	96.9	96.0	92.6
pH5.0	100	81.2	69.4	58.8	49.7	24.5
pH7.4	100	0	0	0	0	0
pH9.0	100	0	0	0	0	0

【0631】

試験例 3 . 溶解度試験

実施例に記載の水溶性プロドラッグについて溶解度を測定した。50 mmol/L グリシン緩衝液 (pH 2.0) 中に、水溶性プロドラッグを加え、室温で 24 時間振とうした後、メンブランフィルターにてろ過し、ろ液を HPLC にて測定した。

【0632】

HPLCの測定条件は下記の通りである。

HPLC条件 カラム：Acquity UPLC BEH C18, 1.7  $\mu$ m, 50  $\times$  2.1 mm

カラム温度：40

移動相：A：0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B：アセトニトリル

A/B (min)：95/5 (0) 0/100 (3.5) 0/100 (4) 95/5 (4.01) 95/5 (9)

流速：0.4 mL/min

検出：紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量：5  $\mu$ L

10

【0633】

試験結果を表12に示す。本発明に係る一連の水溶性プロドラッグは、静脈内投与が可能な高い溶解度を示すことが明らかとなった。なお、WO2012/119265に記載の経口投与用プロドラッグである2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイルピス(2,2-ジメチルプロパノエート)及びWO2013/120229に記載の非経口投与用プロドラッグである2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジイルジオクタノエートそれぞれは、一連の本発明化合物とは全く異なり、極めて低い溶解度を示す。

【0634】

20

【表 1 2 - 1】

実施例番号又は化合物名	pH2.0緩衝液中溶解度
4	>5.0mg/mL
5	>5.0mg/mL
6	2.8mg/mL
10	>5.0mg/mL
11	>5.0mg/mL
22	>5.0mg/mL
23	>5.0mg/mL
32	>5.0mg/mL
33	>5.0mg/mL
34	>5.0mg/mL
35	>5.0mg/mL
36	>5.0mg/mL
37	>5.0mg/mL
38	>5.0mg/mL
39	>5.0mg/mL
40	>5.0mg/mL
41	>5.0mg/mL
42	>5.0mg/mL
43	>5.0mg/mL
44	>5.0mg/mL
45	>5.0mg/mL
46	>5.0mg/mL
47	>5.0mg/mL
48	>5.0mg/mL
49	>5.0mg/mL
50	0.1mg/mL
51	0.1mg/mL
52	>5.0mg/mL
53	>5.0mg/mL
55	>5.0mg/mL
56	3.3mg/mL
57	>5.0mg/mL
58	1.5mg/mL
59	>5.0mg/mL
60	>5.0mg/mL
61	2.5mg/mL
62	>5.0mg/mL
63	>5.0mg/mL
64	>5.0mg/mL
65	>5.0mg/mL
66	>5.0mg/mL
67	>5.0mg/mL
68	>5.0mg/mL
69	>5.0mg/mL

10

20

30

40



【表 1 2 - 2】

70	>5. 0mg/mL
71	0. 1mg/mL
72	2. 4mg/mL
73	0. 1mg/mL
74	4. 9mg/mL
75	0. 1mg/mL
76	0. 4mg/mL
77	0. 5mg/mL
78	0. 1mg/mL
79	0. 3mg/mL
80	1. 0mg/mL
81	0. 9mg/mL
82	0. 1mg/mL
83	>5. 0mg/mL
84	>5. 0mg/mL
85	4. 1mg/mL
86	>5. 0mg/mL
87	4. 0mg/mL
88	3. 2mg/mL
89	>5. 0mg/mL
90	>5. 0mg/mL
91	3. 6mg/mL
92	>5. 0mg/mL
93	3. 5mg/mL
94	>5. 0mg/mL
95	>5. 0mg/mL
97	2. 9mg/mL
98	>5. 0mg/mL
99	>5. 0mg/mL
100	>5. 0mg/mL
101	>5. 0mg/mL
102	>5. 0mg/mL
103	>5. 0mg/mL
104	>5. 0mg/mL
105	>5. 0mg/mL
106	>5. 0mg/mL
107	>5. 0mg/mL
108	>5. 0mg/mL
2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジイル ビス(2, 2-ジメチルプロパノエート)	<0. 0001mg/mL
2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジイル ジオクタノエート	<0. 0001mg/mL

10

20

30

40

## 【0 6 3 5】

## 試験例 4 . 薬物動態試験

実施例に記載の水溶性プロドラッグについて血漿中における 2 - アセチルナフト[ 2 , 3 - b ]フラン - 4 , 9 - ジオン ( 活性化体 1 ) の濃度測定を行った。動物種、投与方法、標準溶液の作製法及び血漿中濃度測定法については下記の通りである。

## 【0 6 3 6】

50

動物：実験動物には7週齢、雄のCD1(ICR)マウスを用いた。

投与方法：被験物質を秤量後、50 mmol/L グリシン緩衝生理食塩水(pH 2.0)に溶解し、投与溶液とした。マウスの体重を測定し、調製した投与溶液を静脈内投与した。

採血方法：ヘパリンを採血管に添加し、マウスより血液を採取した。得られた血液に46%クエン酸を1%量添加し、遠心して血漿を得た。採取した血漿に1 mol/L HClを10%量添加し、血漿試料とした。ブランク試料はブランク血漿に1 mol/L HClを10%量添加したものをを用いた。

標準溶液の作製：被験物質1 mgを秤量し、メスフラスコを用いてアセトニトリル10 mLに溶解させ、100 µg/mLの標準溶液を作製した。

血漿中濃度測定：100 µg/mLの標準溶液を50%アセトニトリル溶液にて希釈し、目的の濃度の検量線サンプルを作製した。検量線サンプル18 µLにブランク試料20 µLを添加して、血漿検量線サンプルを作製した。投与した血漿試料20 µLに50%アセトニトリル溶液18 µLを添加して、血漿分析用サンプルを作製した。血漿検量線サンプル及び血漿分析用サンプルそれぞれに100 µLの内部標準入りアセトニトリル(10 mol/L HCl 1%量含有)を添加した。なお、内部標準にはフェニトインを使用し、濃度は100 nmol/Lとした。各々のサンプル10 µLをLC-MSで分析した。MSにおける被験物質のピークエリアを内部標準物質のピークエリアで除した値(ピーク比)と血漿検量線サンプルの濃度から検量線を作製した。各サンプルのピーク比と検量線からサンプル中の濃度を算出した。

#### 【0637】

試験結果を表13、14、15、16及び17に示す。実施例4、5、6、11及び23をそれぞれ静脈内投与することにより、各々の実施例化合物から2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(活性化体1)が速やかに生成することが確認された。

#### 【0638】

試験例4の結果に加え、試験例1の結果を考慮することにより、一連の本発明化合物は、ヒトにおいてもマウスの場合と同様に、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの生成が期待できることから、非経口投与での使用が制限されている2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの使用拡大が期待でき、極めて有用である。

#### 【0639】

#### 【表13】

血漿	実施例4 化合物濃度 (µmol/L)				
	1	2	3	mean	S. D.
10.0 mg/kg (i. v.)					
0.083 hr	5.87	4.62	6.37	5.62	0.90
0.5 hr	1.04	2.05	1.14	1.41	0.56
1.0 hr	0.53	0.75	1.37	0.88	0.44
2.0 hr	0.17	0.14	0.14	0.15	0.02

#### 【0640】

【表 1 4】

血漿	実施例5 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
10. 5mg/kg (i. v. )	1	2	3	mean	S. D.
0. 083hr	6. 16	7. 37	4. 20	5. 91	1. 60
0. 5hr	1. 82	2. 59	2. 04	2. 15	0. 39
1. 0hr	0. 83	0. 55	0. 39	0. 59	0. 22
2. 0hr	0. 20	0. 67	0. 12	0. 33	0. 30

10

【 0 6 4 1】

【表 1 5】

血漿	実施例6 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
9. 6mg/kg (i. v. )	1	2	3	mean	S. D.
0. 083hr	4. 95	5. 87	5. 79	5. 54	0. 51
0. 5hr	1. 17	1. 07	1. 66	1. 30	0. 32
1. 0hr	0. 53	0. 28	0. 38	0. 40	0. 12
2. 0hr	0. 25	0. 50	0. 41	0. 39	0. 13

20

【 0 6 4 2】

【表 1 6】

血漿	実施例11 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
10. 5mg/kg (i. v. )	1	2	3	mean	S. D.
0. 083hr	3. 74	4. 41	5. 29	4. 48	0. 78
0. 5hr	0. 69	1. 17	1. 39	1. 08	0. 36
1. 0hr	0. 42	0. 62	0. 63	0. 56	0. 12
2. 0hr	0. 36	0. 28	0. 08	0. 24	0. 15

30

【 0 6 4 3】

【表 1 7】

血漿	実施例23 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
11. 0mg/kg (i. v. )	1	2	3	mean	S. D.
0. 083hr	6. 87	8. 20	8. 49	7. 85	0. 87
0. 5hr	1. 12	0. 85	1. 67	1. 22	0. 42
1. 0hr	0. 47	0. 29	0. 36	0. 37	0. 09
2. 0hr	0. 08	0. 06	0. 12	0. 09	0. 03

40

50

## 【 0 6 4 4 】

動物：実験動物には7週齢、雄のCD1 (ICR) マウスを用いた。

投与方法：被験物質を秤量後、0.5%メチルセルロースを含む50 mmol/L グリシン緩衝液 (pH 2.0) に溶解し、投与溶液とした。マウスの体重を測定し、調製した投与溶液を経口投与した。

採血方法：ヘパリンを採血管に添加し、マウスより血液を採取した。得られた血液に46%クエン酸を1%量添加し、遠心して血漿を得た。採取した血漿に1 mol/L HCl を10%量添加し、血漿試料とした。ブランク試料はブランク血漿に1 mol/L HCl を10%量添加したものをを用いた。

標準溶液の作製：被験物質1 mgを秤量し、メスフラスコを用いてアセトニトリル10 mLに溶解させ、100 µg/mLの標準溶液を作製した。

血漿中濃度測定：100 µg/mLの標準溶液を50%アセトニトリル溶液にて希釈し、目的の濃度の検量線サンプルを作製した。検量線サンプル18 µLにブランク試料20 µLを添加して、血漿検量線サンプルを作製した。投与した血漿試料20 µLに50%アセトニトリル溶液18 µLを添加して、血漿分析用サンプルを作製した。血漿検量線サンプル及び血漿分析用サンプルそれぞれに100 µLの内部標準入りアセトニトリル (10 mol/L HCl 1%量含有) を添加した。なお、内部標準にはフェニトインを使用し、濃度は100 nmol/Lとした。各々のサンプル10 µLをLC-MSで分析した。MSにおける被験物質のピークエリアを内部標準物質のピークエリアで除した値 (ピーク比) と血漿検量線サンプルの濃度から検量線を作製した。各サンプルのピーク比と検量線からサンプル中の濃度を算出した。

## 【 0 6 4 5 】

試験結果を表18、19及び20に示す。実施例4、5及び11をそれぞれ経口投与することにより、各々の実施例化合物から2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオン (活性化体1) が高濃度で観測されることが確認された。

## 【 0 6 4 6 】

試験例4の結果に加え、試験例3の結果を考慮することにより、一連の本発明化合物は、その高い結晶性のため、経口投与での吸収が課題となる2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの水溶性を高めることで、経口吸収性を改善することが期待できることから、極めて有用である。

## 【 0 6 4 7 】

## 【表18】

血漿	実施例4 化合物濃度 (µmol/L)				
	1	2	3	mean	S. D.
251.2mg/kg (p. o.)					
0.25hr	2.74	2.17	2.88	2.60	0.37
0.5hr	5.70	2.58	2.99	3.76	1.70
1.0hr	10.91	3.01	3.82	5.91	4.35
2.0hr	8.95	3.02	1.14	4.37	4.08
4.0hr	6.00	9.28	4.70	6.66	2.36
6.0hr	5.33	5.83	3.80	4.98	1.06
24.0hr	0.06	0.24	0.08	0.13	0.10

## 【 0 6 4 8 】

【表 19】

血漿	実施例5 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
	1	2	3	mean	S. D.
262.9mg/kg (p. o.)					
0.25hr	4.62	4.25	3.98	4.28	0.32
0.5hr	4.66	3.20	2.23	3.36	1.23
1.0hr	14.74	7.58	10.28	10.87	3.62
2.0hr	10.37	7.99	8.70	9.02	1.22
4.0hr	8.37	8.20	7.99	8.19	0.19
6.0hr	1.24	1.28	0.50	1.01	0.44
24.0hr	ND	ND	0.03	0.01	0.02

10

【0649】

【表 20】

血漿	実施例11 化合物濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
	1	2	3	mean	S. D.
232.5mg/kg (p. o.)					
0.25hr	18.86	19.65	25.31	21.27	3.52
0.5hr	17.48	11.45	17.11	15.35	3.38
1.0hr	10.87	18.98	15.93	15.26	4.10
2.0hr	13.53	6.62	13.57	11.24	4.00
4.0hr	6.12	3.73	11.49	7.11	3.98
6.0hr	2.37	0.60	0.75	1.24	0.98
24.0hr	ND	ND	0.04	0.01	0.02

20

30

【産業上の利用可能性】

【0650】

本発明に係る2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの新規水溶性プロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物、又はこれらを水溶液中に含有する溶液状製剤は、求核性を有するアミンを含む特定構造のカルバメート鎖又はカルボネート鎖を有することで、優れた溶解性を示す。さらに、pH依存性的かつ化学的な変換により、速やかに活性化体である2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを生成することで、臨床で問題となる種間差や個体差が小さくなる。よって本発明化合物は、その高い結晶性のため、経口投与での吸収が課題となるとともに、非経口投与での使用も制限されている2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの使用拡大を行うことができるため極めて有用である。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/343 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/343  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/4025  
 A 6 1 P 43/00 1 2 3

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 坂 仁志

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 上岡 正児

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 澤山 裕介

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 リー, チャン チア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, ミュージアム ウェイ 8  
 , ユニット 1606

審査官 石井 徹

(56)参考文献 特表2014-511384(JP,A)

特表2015-506990(JP,A)

国際公開第2013/166618(WO,A1)

VIG BALVINDER S ET AL, Amino acids as promoieties in prodrug design and development, A  
 DVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2012年10月22日, Vol.65, No.10, PP.1370-1385

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )