

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6545177号
(P6545177)

(45) 発行日 令和1年7月17日 (2019.7.17)

(24) 登録日 令和1年6月28日 (2019.6.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 493/04 (2006.01)

C O 7 D 493/04 1 O 6 Z

A 6 1 K 31/357 (2006.01)

C O 7 D 493/04 C S P

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/381

請求項の数 31 (全 232 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-545270 (P2016-545270)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月29日 (2014.9.29)
 (65) 公表番号 特表2016-535075 (P2016-535075A)
 (43) 公表日 平成28年11月10日 (2016.11.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/058137
 (87) 国際公開番号 W02015/048692
 (87) 国際公開日 平成27年4月2日 (2015.4.2)
 審査請求日 平成29年9月27日 (2017.9.27)
 (31) 優先権主張番号 61/884,085
 (32) 優先日 平成25年9月29日 (2013.9.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 516092670
 セント ジュード チルドレンズ リサー
 チ ホスピタル インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 テネシー州 38105
 メンフィス、ダニー トーマス プレイ
 ス 262
 (74) 代理人 110001656
 特許業務法人谷川国際特許事務所
 (72) 発明者 リー, リチャード, イー.
 アメリカ合衆国 テネシー州 38018
 コルドバ、バイル ホロー コーブ 8
 233

最終頁に続く

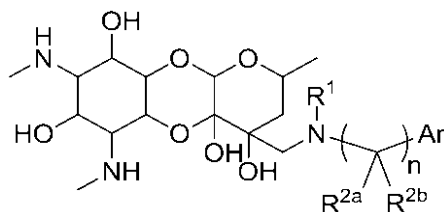
(54) 【発明の名称】 抗菌薬としてのアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(式中、nは、1、2、及び3から選択される整数であり；

R¹は、水素及びC1～C4アルキルから選択され；R^{2a}及びR^{2b}の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択され；及び

Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

R⁹の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択され；

R^{10a} 及び R^{10b} の各存在は、存在するとき、水素及び C1～C3 アルキルから独立して選択される)

により表される構造を有する化合物またはその薬剂的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R^1 が、水素及びメチルから選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^{2a} 及び R^{2b} の各存在が、水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

A r が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3 アルキル、C1～C3 モノアルキル、C1～C3 ポリハロアルキル、C1～C3 アルコキシ、C1～C3 モノハロアルコキシ、C1～C3 ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される 0～3 個の基により置換されているフェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

A r が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される 0～3 個の基により置換されているフェニルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

A r が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3 アルキル、C1～C3 モノアルキル、C1～C3 ポリハロアルキル、C1～C3 アルコキシ、C1～C3 モノハロアルコキシ、C1～C3 ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される 0～3 個の基により置換されているヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

A r が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される 0～3 個の基により置換されているヘテロアリールである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

A r が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾリル、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、キノリニル、及び 1H-ベンゾ [d] イミダゾリルであり；及び A r が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3 アルキル、C1～C3 モノアルキル、C1～C3 ポリハロアルキル、C1～C3 アルコキ

10

20

30

40

50

シ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されている、請求項1記載の化合物。

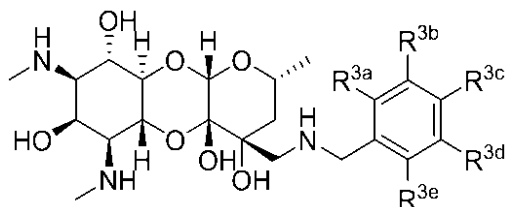
【請求項9】

Arが、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルであり；及びArが、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されている、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

式：

【化2】



(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である)により表される構造を有する、請求項1記載の化合物。

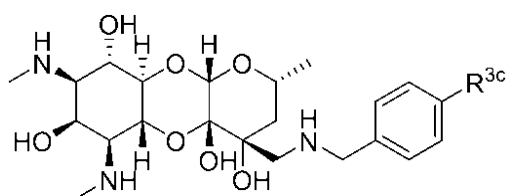
【請求項11】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

式：

【化 3】



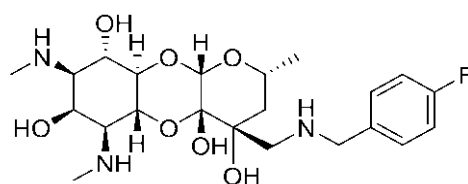
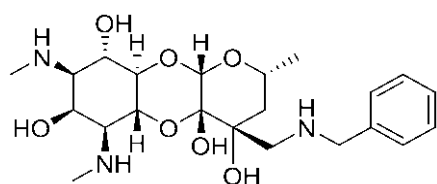
(式中、 R^{3c} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ポリハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ モノハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される)

10

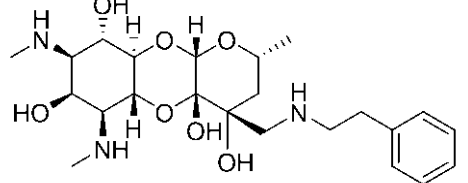
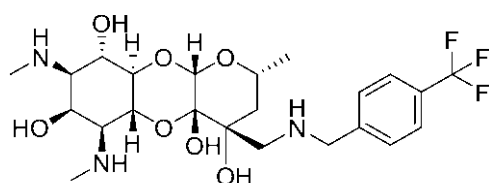
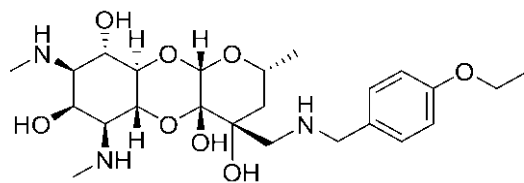
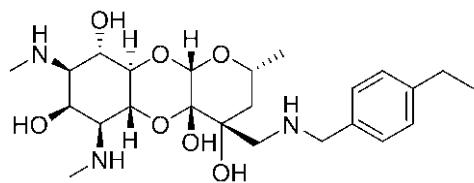
により表される構造を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

【化 4-1】

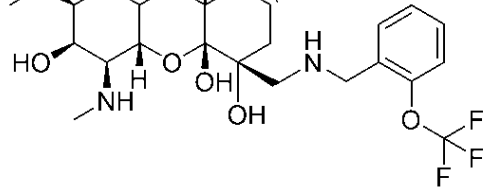
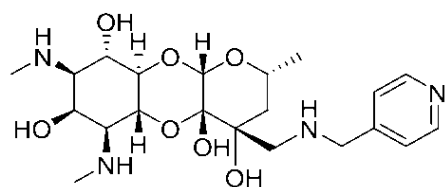
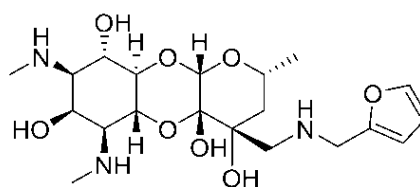
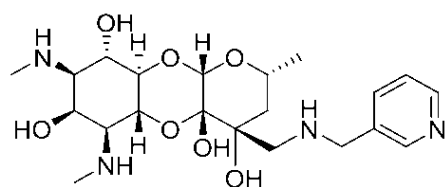


20

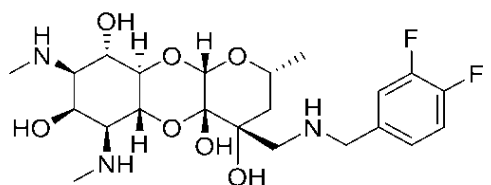
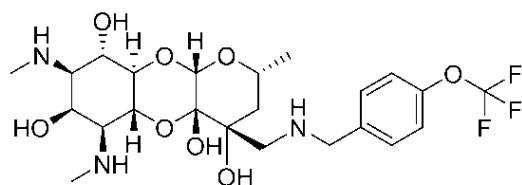


30

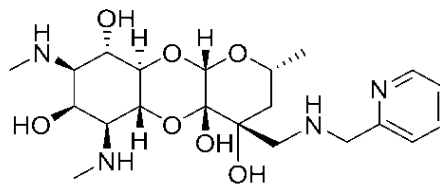
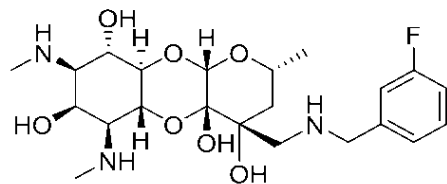
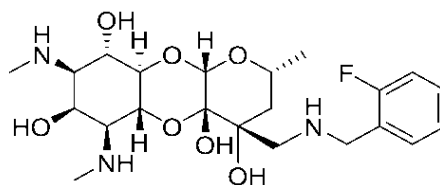
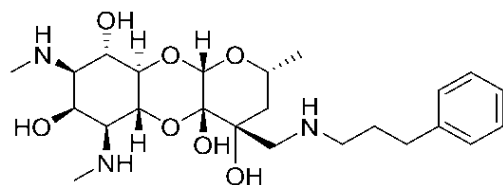
【化 4 - 2】



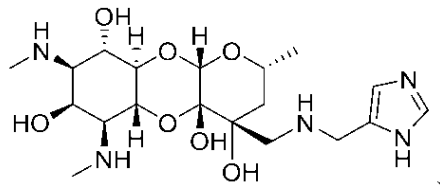
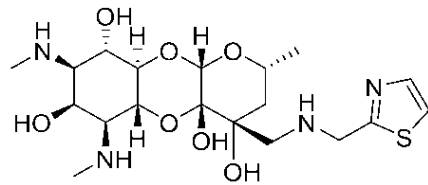
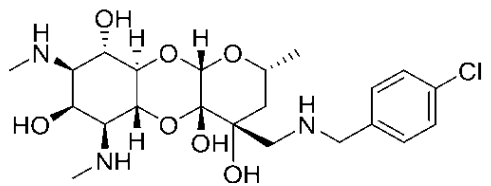
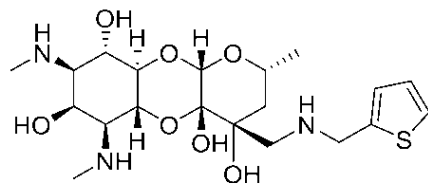
10



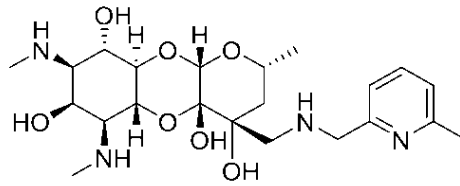
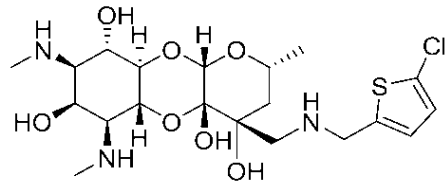
20



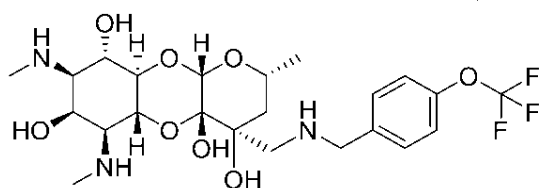
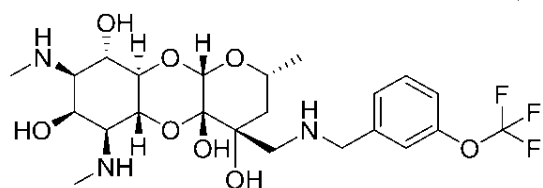
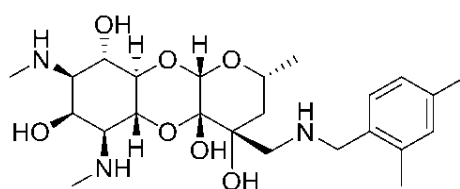
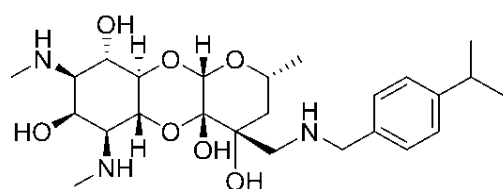
30



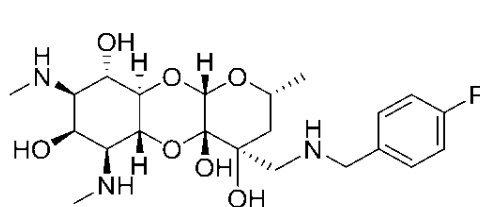
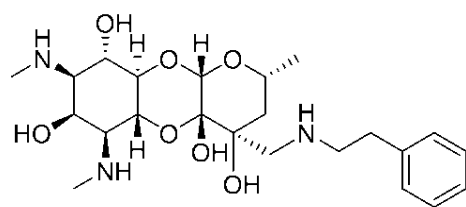
40



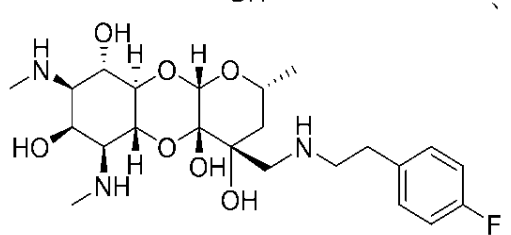
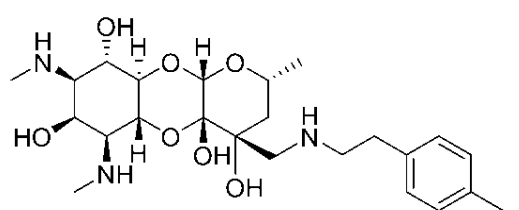
【化 4 - 3】



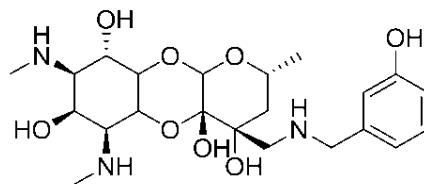
10



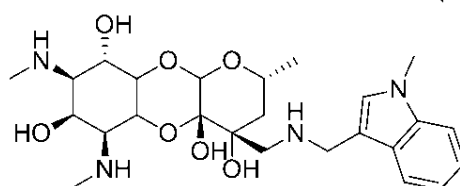
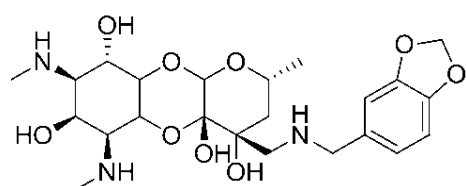
20



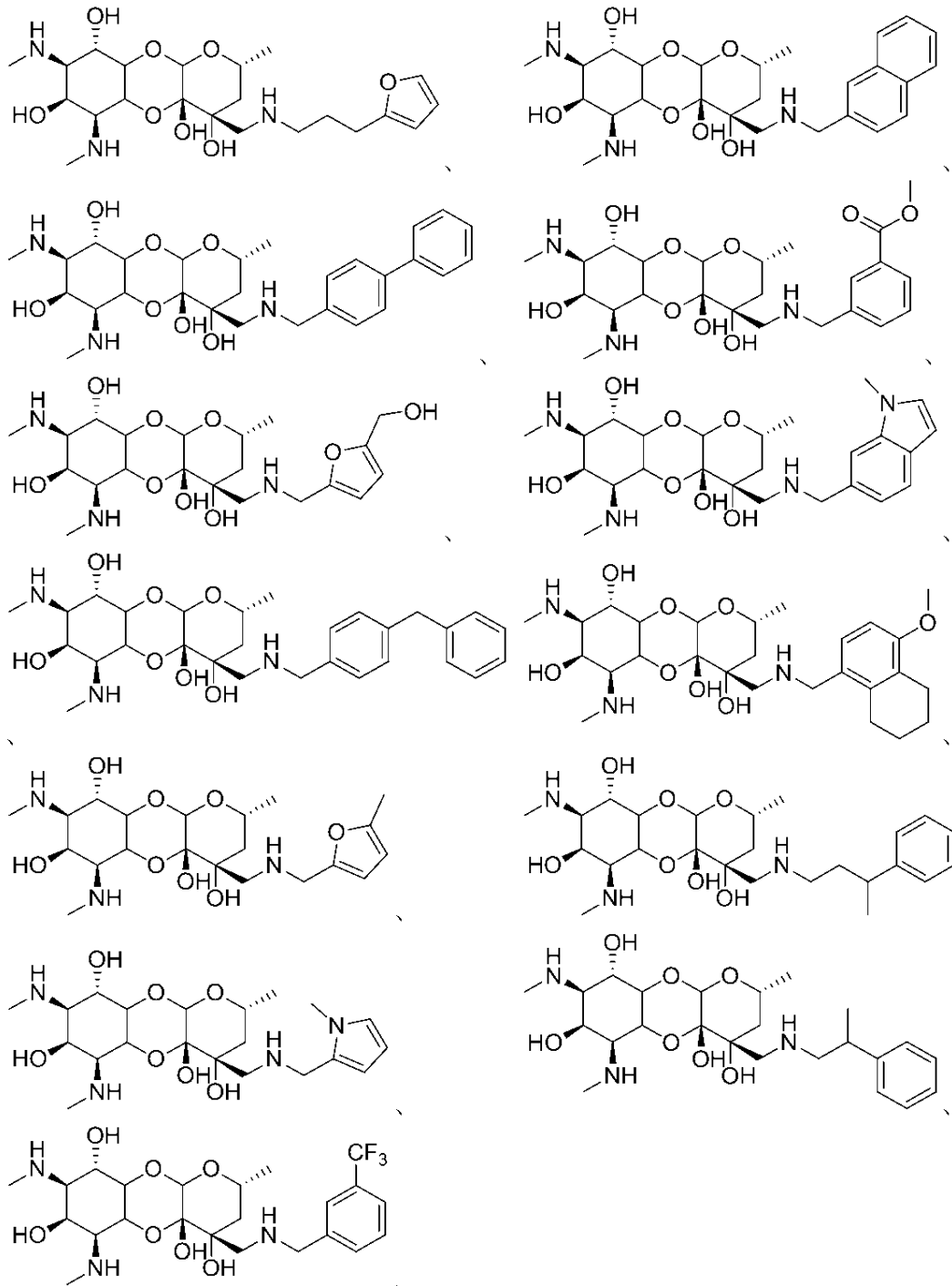
、または



30



【化 4 - 4】



10

20

30

40

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

医薬組成物であって、請求項 1 記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、及び薬剂的に許容可能な担体を含む前記医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記医薬組成物が、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、発泡顆粒剤、ゲル剤、ペースト剤、トローチ剤、及びパステル剤 (pastille) から選択される固体剤形である、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記医薬組成物が、乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤から選択され

50

る液体剤形である、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

第 2 の活性薬をさらに含む、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記第 2 の活性薬が、抗菌薬である、請求項 1 7 記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

ヒト対象の細菌感染症の治療薬であって、請求項 1 記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を有効成分として含む治療薬。

【請求項 2 0】

前記治療薬が、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、スプレー剤、または石鹸として製剤される、請求項 1 9 記載の治療薬。 10

【請求項 2 1】

前記治療薬が、固体剤形として製剤される、請求項 1 9 記載の治療薬。

【請求項 2 2】

前記治療薬が、液体剤形として製剤される、請求項 1 9 記載の治療薬。

【請求項 2 3】

前記液体剤形が、静脈内投与用に製剤される、請求項 2 2 記載の治療薬。

【請求項 2 4】

前記細菌感染症が、グラム陽性細菌感染症と関連する、請求項 1 9 記載の治療薬。

【請求項 2 5】

前記グラム陽性細菌が、バチルス属 (*Bacillus* sp.)、クロストリジウム属 (*Clostridium* sp.)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus* sp.)、コリネバクテリウム属 (*Corynebacterium* sp.)、及びスタフィロコッカス属 (*Staphylococcus* sp.)、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus* sp.) から選択される、請求項 2 4 記載の治療薬。 20

【請求項 2 6】

前記細菌感染症が、グラム陰性細菌感染症と関連する、請求項 1 9 記載の治療薬。

【請求項 2 7】

前記グラム陰性細菌が、アシネトバクター属 (*Acinetobacter* sp.)、アエロモナス属 (*Aeromonas* sp.)、バークホルデリア属 (*Burkholderia* sp.)、ボルデテラ属 (*Bordetella* sp.)、シトロバクター属 (*Citrobacter* sp.)、エンテロバクター属 (*Enterobacter* sp.)、エシェリキア属 (*Escherichia* sp.)、フランシセラ属 (*Francisella* sp.)、ヘモフィルス属 (*Haemophilus* sp.)、クレブシエラ属 (*Klebsiella* sp.)、レジオネラ属 (*Legionella* sp.)、モラクセラ属 (*Moraxella* sp.)、ナイセリア属 (*Neisseria* sp.)、プロテウス属 (*Proteus* sp.)、シュードモナス属 (*Pseudomonas* sp.)、サルモネラ属 (*Salmonella* sp.)、シゲラ属 (*Shigella* sp.)、ステノトロフォモナス属 (*Stenotrophomonas* sp.)、ビブリオ属 (*Vibrio* sp.)、及びエルシニア属 (*Yersinia* sp.) から選択される、請求項 2 6 記載の治療薬。 30

【請求項 2 8】

第 2 の活性薬を有効成分としてさらに含む、請求項 1 9 記載の治療薬。

【請求項 2 9】

前記第 2 の活性薬が、少なくとも 1 つの抗菌薬を含む、請求項 2 8 記載の治療薬。 40

【請求項 3 0】

脊椎動物の細菌感染症の治療薬であって、請求項 1 記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を有効成分として含む治療薬。

【請求項 3 1】

バイオディフェンス病原体への暴露に関連するヒト対象の疾患の治療薬であって、請求項 1 記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を有効成分として含む治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本願は、2013年9月29日に出願された米国特許仮出願第61/884,085号（参照することにより本明細書に組み入れられるものとする）の優先権を主張する。

【0002】

連邦支援研究に関する声明

本発明は、米国国立衛生研究所（NIH）により認められた助成金A1090810を受けて、政府支援により行われた。政府は本発明について一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

細菌中の抗菌耐性蔓延の激増に対して、これらの生物体による感染症治療のため、新規な抗菌薬の発見及び開発を必要とされる。メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（MRSA）、バンコマイシン耐性エンテロコッカス（*Enterococcus*）、多剤耐性のストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococci pneumoniae*）、ナイセリア・ゴノレア（*Neisseria gonorrhoeae*）及びマイコバクテリウム・ツベルクローシス（*Mycobacterium tuberculosis*）、汎薬剤耐性（pan-resistant）クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、シュードモナス・エルジノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）及びアシネトバクター・バウマンニ（*Acinetobacter baumannii*）が主な健康上の心配事である（Fischbach et al. *Science* 2009, 325 (5944), 1089-1093; Goldston et al. *Suicide Life Threat. Behav.* 2010, 40(3), 245-256; Nicasio et al. *Pharmacotherapy* 2008, 28 (2), 235-249）。バイオディフェンス病原体を治療する新規な治療薬も必要とされている。

【0004】

新規な抗菌薬の開発のパイプラインが希薄になった時に、これらの生物体が増加する（Fattori et al. *Drugs R. D.* 2008, 9 (4), 217-227; Ejiri et al. *Org. Lett.* 2010, 12 (8), 1692-1695）。さらに、高スループットスクリーニング技術と結合した細菌ゲノミクスの応用は、ある程度の成果しか得られていない（Lange, et al. *Curr. Pharm. Design* 2007 13, 3140-3154; Mills, *Biochem. Pharmacol.* 2006 71, 1096-1102; 及びPayne, et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2007 6, 29-40）。これに関連して、抗菌薬発見で、何が最も成功した戦略、すなわち、新規な半合成抗菌薬を産生する天然物の合成的修飾かを考えることは賢明である（Fischbach et al. *Science* 2009, 325 (5944), 1089-1093; Wright et al. *Trends Mol. Med.* 2007, 13 (6), 260-270; Nakasako et al. *J. Mol. Biol.* 1999, 291 (1), 117-134）。

【0005】

スペクチノマイシンは、細菌病原体を通して高度に保存されている特異部位における30Sリボソームとの結合により、細菌タンパク質合成を特異的に阻害するアミノシクリトール抗菌薬である（Carter et al. *Nature* 2000, 407(6802), 340-348; Borovinskaya et al. *ACS Chem. Biol.* 2007, 2 (8), 545-552; Wirmer et al. *Meth. Enzymol.* 2006, 415, 180-202）。スペクチノマイシンは、無細胞アッセイに強力であるが、その臨床用途は、淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）感染症用のセカンドライン治療に限られている（McCormack et al. *Annals of internal medicine* 1976, 84 (6), 712-716; Reyn et al. *Br. J. Vener. Dis.* 1973, 49 (1), 54-59; Zenilman et al. *J. Infect. Dis.* 1987, 156 (6), 1002-1004）。25年以上前、スペクチノマイシン類似体の開発の試みは、Upjohnにより放棄される前に後期臨床試験に進んだトロスペクチノマイシンの発見をもたらした。

【0006】

天然物の半合成類似体に向けられた抗菌薬研究の進歩にもかかわらず、グラム陽性及びグラム陰性細菌感染に関連した感染症治療に強力、効果的、及び効率的である抗菌化合物、特に、広域抗菌薬及び耐性細菌種に対する使用の必要性が依然として高い。本発明により、これらの必要性及び他の必要性が満足される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0007】

本発明の目的に従えば、本明細書に具体的に、広く記載されたように、本発明は、1つの態様では、抗菌薬として有用なアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体、その製造方法、それを含む医薬組成物、及びそれを使用した細菌感染症の治療方法に関する。

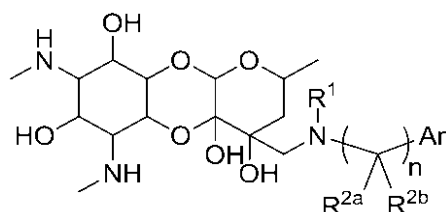
【課題を解決するための手段】

【0008】

式 I により表される構造を有する化合物を開示する：

【0009】

【化1】



【0010】

式中、 n は、0、1、2、及び3から選択される整数であり； R^1 は、水素及びC1～C4アルキルであり； R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択され；及び Ar は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノハロアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているアリールまたはヘテロアリールであり； R^9 の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択され； R^{10a} 及び R^{10b} の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択され；またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体である。

【0011】

1つ以上の式 I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体、及び薬剂的に許容可能な担体を含む組成物も開示する。少なくとも1つの式 I に記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の効果量、及び薬剂的に許容可能な担体を含む医薬組成物も開示する。好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式 I の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の治療効果量、及び薬剂的に許容可能な担体を含む。

【0012】

少なくとも1つの式 I に記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の治療効果量を、ヒト対象に投与する工程を含む、感染症、特に、該ヒト対象の細菌感染症の治療方法も開示する。

【0013】

少なくとも1つの式 I の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の治療効果量を、脊椎動物に投与する工程を含む、感染症、特に、該脊椎動物の細菌感染症の治療方法も開示する。

【0014】

少なくとも1つの式 I に記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の治療効果量を、ヒト対象に投与する工程を含む、バイオディフェンス病原体への暴露に関連する障害について該ヒト対象の治療方法も開示する。

【0015】

細菌細胞を、少なくとも1つの式 I に記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体の効果量と接触させる工程を含む、少なくとも1つの該細菌細

10

20

30

40

50

胞のタンパク質合成の阻害方法も開示する。

【0016】

少なくとも1つの式Iに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形体；及び1つ以上の：（a）微生物リボソーム活性を阻害することが公知の少なくとも1つの薬物；（b）抗菌作用を有することが公知の少なくとも1つの薬物；（c）感染症を治療することが公知の少なくとも1つの薬物；（d）感染症治療のための説明書；（e）細菌感染症治療に関する化合物投与のための説明書；または（f）感染症を治療することが公知の少なくとも1つの薬物と一緒に該化合物を投与するための説明書を含むキットも開示する。

【0017】

本発明の態様を、体系法定分類などの特定の法定分類で記載し主張するが、これは、便宜のためにすぎず、当業者は、いかなる法定分類においても、本発明の各態様を記載し主張できることを理解するだろう。明示的に別段の定めがない限り、本明細書に記載のいかなる方法または態様も、その工程を特定の順で実施する必要があると解釈されることを意図するものではない。従って、工程を特定の順に限定すべき請求の範囲または明細書中で、方法の請求範囲が、特に記載していない場合、順序が推定されることを、いかなる点でも意図するものではない。このことは、工程の配置もしくは作業の流れに関する論理的事項、文法的構成または句読点から導かれる明白な意味、または明細書中に記載された態様の数もしくは種類を含む、解釈についてのいかなる可能性のある明示的でない基準にも当てはまる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

本明細書に組み入れられ、その部分を構成する添付図は、いくつかの態様を例示し、明細書と共に、本発明の原理を説明する役割を果たす。

【図1】スペクチノマイシン及びスペクチノマイシン類似体、特に、（A）一般に認められた環番号及び命名法システムも示す、スペクチノマイシン；（B）トロスペクトマイシン；及び（C）US 2011/0118272に開示されたスペクチナミドの化学構造を示す。

【図2】バクテリアRNA及びリボソームタンパク質と本発明の化合物との相互作用を示すコンピューター生成モデルである。パネルA、B、及びCの各々は、30SリボソームサブユニットのRNAらせん34における細菌リボソーム中にドッキングした化合物2、及び化合物2のアリール側鎖の結合部位であるリボソームタンパク質RspEの相互作用ループを示す。図は、アミノ酸差及び化合物2が、異なる細菌種、すなわち、（A）大腸菌（*E. coli*）、（B）結核菌（*M. tuberculosis*）または（C）肺炎球菌（*S. pneumonia*）のリボソームとドッキングした結果を示す。相同な（homologous）大腸菌RspE位置は、パネルB及びCの括弧で示される。

【図3】肺感染症のマウスモデルの代表的化合物の抗肺炎球菌活性を示しているデータを示す。（パネルA）グラフは、鼻腔内細菌チャレンジ（肺炎球菌D39x）後の様々な時間における全体的生存時間を示す。マウスを、5mg/kg用量（1日2回）のスペクチノマイシン（図中、「SPC」で示す）もしくは化合物2（化合物番号は、表1に示す化合物番号及び関連構造を表す）、または媒体で処置した。（パネルB）肺炎球菌D39xでチャレンジ後18時間におけるマウスの細菌による創部への負担。（パネルC）チャレンジ後72時間におけるマウスの代表的生物発光画像。

【0019】

本発明のさらなる優位性は、以下の明細書の部分に記載され、部分的に、明細書から明白になるだろう、または本発明の実践により知ることができる。本発明の優位性を、添付の請求の範囲に特に示した要素及び組合せの手段により理解及び達成するだろう。前述の概要及び以下の詳細な説明の両方は例となるもので、説明するためだけのものであり、主張するように、本発明を限定するものではないことを理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明を、本明細書に含まれる本発明の次の詳細な説明及び実施例を参照することにより、より容易に理解できる。

【0021】

本化合物、組成物、物品、システム、装置、及び／または方法を開示及び説明する前に、それらは、もちろん、それ自体変わり得るが、別段の定めがない限り、特定の合成方法、または別段の定めがない限り、特定の試薬に限定されないことを理解すべきである。また、本明細書に記載の用語法は、特定の態様を説明する目的だけのためであり、限定することを意図していない。本明細書に記載のものと類似または均等ないかなる方法及び材料も、本発明の実践または試験で利用できるが、実施例の方法及び材料を、次に記載する。

10

【0022】

別段に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により共通に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書及びその後の請求の範囲では、本明細書で定義される多数の用語を参照するだろう。

【0023】

A. 定義

本明細書及び添付の請求の範囲で使用されるとき、単数形「1つ(a)」、「1つ(an)」及び「その(the)」は、文脈上、明白に別段の指示がない限り、複数の指示対象を含む。従って、例えば、「官能基(単数)」、「アルキル(単数)」、または「残基(単数)」という表現は、2つ以上のかかる官能基(複数)、アルキル(複数)、または残基(複数)などを含む。

20

【0024】

本明細書及び添付の請求の範囲で使用されるとき、「含む(comprising)」は、「から成る」及び「本質的にから成る」態様を含み得る。

【0025】

範囲は、「約」1つの特定の値から、及び／または「約」別の特定の値までとして、本明細書で表現され得る。かかる範囲を表現するとき、別の態様は、1つの特定の値から、及び／または別の特定の値までを含む。同様に、先行詞「約」を使用して近似値として、値を表現するとき、特定の値は、別の態様を形成することを理解するだろう。該範囲の各々の終点は、他方の終点に対しても、及び独立して、他方の終点の両方意味があることをさらに理解するだろう。本明細書に開示の多くの値があり、各値も、該値それ自体に加えて、「約」その特定の値として、本明細書に開示されることも理解される。例えば、もし、値「10」が開示されるならば、「約10」も開示される。2つの特定の単位間の各单位も開示されることも理解される。例えば、もし、10及び15が開示されるならば、11、12、13、及び14も開示される。

30

【0026】

本明細書で使用されるとき、「約」及び「においてまたは約(at or about)」という語は、問題の量または値が、いくつかの他の値をおおよそ示すまたはほぼ同じ値であり得る。本明細書で使用されるとき、それは、別段の指示または推測がない限り、±10%の変動を示す基準値であることと、一般に理解される。該用語は、同様な値が、請求の範囲で列挙された均等な結果または効果を促進することを伝えることを意図される。すなわち、量、大きさ、処方、パラメーター、及び他の量及び特徴は、正確でなく、正確である必要がないが、近似値、及び／またはより大きくまたはより小さく、要望通り、許容度、換算係数、丸め(端数計算)、測定誤差など、及び当業者に公知の他の因子を反映し得ることが理解される。一般に、量、大きさ、処方、パラメーターもしくは他の量または特徴は、そのようであることを明示的に規定するかしないかにかかわらず、「約(about)」、または「約(approximate)」である。定量的値の前に「約」を使用するとき、該パラメーターも、別段の指示がない限り、該特定の定量値それ自体を含む。

40

【0027】

本明細書及び結びの請求の範囲中の組成物中の特定の要素または成分の重量部の表示は

50

、重量部が表現される該組成物または物品中の該要素または成分及びその他の要素または成分の間の重量関係を示す。従って、2重量部の成分X及び5重量部の成分Yを含む組成物では、X及びYは、2：5の重量比で存在し、追加の成分が該化合物に含まれるどうかに関係なく、かかる比で存在する。

【0028】

具体的に反対に明記しない限り、成分の重量パーセント（重量%）は、該成分が含まれる製剤または組成物の総重量基準である。

【0029】

本明細書で使用されるとき、「随意の（optional）」または「随意に（optionally）」という語は、順次に記載される現象または環境が起こり得るまたは起こり得ないこと、及び本明細書が前記現象または環境が起こる場合及び起こらない場合を含むことを意味する。

10

【0030】

本明細書で使用されるとき、「対象」という語は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類などの脊椎動物であり得る。従って、本明細書に開示の方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、モルモットまたはげっ歯類であり得る。該用語は、特定の年齢及び性別を示さない。従って、雄または雌にかかわらず、成体及び若年対象を包含することが意図される。1つの態様では、該対象は哺乳類である。患者は、疾病または傷害に悩む対象をいう。「患者」という語は、ヒト及び獣医対象を含む。

20

【0031】

「抗菌作用」、「殺菌性」、及び「静菌性」という語は、例えば、静止状態、または他の性状で、複製、栄養生長、毒素産生、生存期間、生存率に、少なくとも部分的に影響を及ぼすように、標的微生物の機能または代謝過程を修飾する、本明細書に記載のスペクチノマイシン類似体または誘導体の能力をいう。本明細書に記載の組成物及び方法を用いて阻害または死滅させる細菌は、マイコプラズマ属及びアコレプラズマ属の種などのモリキューテス綱などの順で分類された生物に加えて、グラム陰性及びグラム陽性細菌を含み得る。グラム陽性細菌の例としては、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、スタフィロコッカス・エピデルミデス（*Staphylococcus epidermis*）、ストレプトコッカス・アガラクチア（*Streptococcus agalactiae*）、グループAストレプトコッカス（Group A streptococcus）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*）、グループBグラム陽性ストレプトコッカス（Group B gram-positive streptococcus）、コリネバクテリウム・ゼロシス（*Corynebacterium xerosis*）、及びリステリア・モノサイトゲネス（*Listeria monocytogenes*）が挙げられるが、これに限定されない。グラム陰性細菌の具体例としては、エシェリキア・コリ（*Escherichia coli*）、アシネトバクター・バウマンニ（*Acinetobacter baumannii*）、シュードモナス・エルジノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、サルモネラ（*Salmonella*）、ヘモフィルス・インフルエンザエ（*Hemophilus influenza*）、ナイセリア・ゴノレア（*Neisseria gonorrhoeae*）、クラミジア・トラコマチス（*Chlamydia trachomatis*）、ビブリオ・コレラエ（*Vibrio cholerae*）、ビブリオ・パラヘモリチカス（*Vibrio parahaemolyticus*）及びヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）が挙げられるが、これに限定されない。真菌の例には、カンジダ・アルビカンズ（*Candida albicans*）などの酵母を含み得る。ウイルスの例としては、麻疹、単純ヘルペスウイルス（HSV-1及び-2）、ヘルペスファミリーメンバー（HIV、C型肝炎、小胞性、口内炎ウイルス（VSV）、ピスナウイルス、及びサイトメガロウイルス（CMV）を挙げることができる。原生動物の例としては、ジアルジア属を挙げることができる。

30

40

【0032】

本明細書で使用されるとき、互換的に使用できる「多剤耐性結核菌」、「多剤耐性TB」、及び「MDR TB」という語は、結核の治療に使用される2つ以上の初回の薬物（

50

イソニアジド及びリファンピン) に対する耐性のある結核菌の形態をいう。これらの用語は、結核のこの特定のタイプだけでなく、該疾病に関連するマイコバクテリウム・ツベルクローシスも表す。

【0033】

本明細書で使用されるとき、互換的に使用できる「広範囲薬剤耐性結核菌」、「広範囲薬剤耐性TB」、及び「XDR TB」という語は、ファーストライン抗TB薬の内、少なくとも、イソニアジド及びリファンピンに耐性のあり、いずれものフルオロキノロン系薬及び3つのセカンドライン注射薬の内少なくとも1つに耐性のある結核菌の形態をいう。これらの用語は、該結核病のこの特定のタイプだけでなく、該疾病に関連するマイコバクテリウム・ツベルクローシスも表す。

10

【0034】

本明細書で使用されるとき、「治療」という語は、疾病、病的状態、または障害を、治療、寛解、安定化、または予防する意図を有する患者の医学的管理を表す。この用語は、積極療法、すなわち、具体的に、疾病、病的状態、または障害の改善に向けた治療を含み、原因療法、すなわち、関連する疾病、病的状態、または障害の原因の排除に向けた治療も含む。加えて、この用語は、対症療法、すなわち、該疾病、病的状態、または障害の治療よりも症状の緩和のために計画された治療；予防療法、すなわち、関連する疾病、病的状態、または障害の発症を最小化または部分的もしくは完全に阻害するための治療；及び支持療法、すなわち、関連する疾病、病的状態、または障害の改善に向けた別の特異療法を補うために利用される治療を含む。様々な態様では、該用語は、哺乳類（例えば、ヒト）を含む対象のいずれもの治療を包含し、(i) 該疾病に罹患し得るが、それに罹っているとまだ診断されていない対象で、該疾病が起こるのを予防すること；(ii) 該疾病の抑制、すなわち、その発症を停止すること；または(iii) 該疾病の緩和、すなわち、該疾病の退行を引き起こすことを含む。1つの態様では、該対象は、霊長類などの哺乳類であり、さらなる態様では、該対象はヒトである。「対象」という語は、家畜(domesticated animals)（例えば、ネコ、イヌ、その他）、家畜(livestock)（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、シチメンチョウ、その他）、及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ショウジョウバエ、その他）も含む。

20

【0035】

本明細書で使用されるとき、「細菌感染症の治療または阻害」という言い回しは、該感染症の原因となる特定微生物の複製を阻害、該微生物の感染を阻害、または該微生物が、その宿主中に定着するのを予防、及び該感染症により引き起こされる疾病の症状を寛解または軽減することを意味する。もし、微生物負荷、微生物複製、微生物数または細胞数の減少、死亡率の減少、熱などの感染症の症状、及び／または対象の罹患率の低減があるならば、該治療は、治療効果があると見なされる。

30

【0036】

本明細書で使用されるとき、「予防する」または「予防すること」という語は、特に、先の作用により、何かが起こるのを防止、回避、除去、未然に防止、停止、または邪魔することを表す。特に別段の指示がない限り、軽減、阻害または予防が、本明細書で 사용되는場合、他の2つの使用も明示的開示されることが理解される。

40

【0037】

本明細書で使用されるとき、「診断された」という語は、当業者、例えば、医師により身体検査を行い、本明細書に開示の化合物、組成物、または方法により、診断または治療できる病状を有すると分かったことを意味する。

【0038】

本明細書で使用されるとき、「投与すること」及び「投与」という語は、対象に、医薬品を提供するいずれかの方法をいう。かかる方法は、当業者に周知であり、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、点眼投与、耳内投与、脳内投与、直腸内投与、舌下投与、口腔投与、及び、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注射を含む非経口投与が挙げられるが、これに限定されない。投与は、

50

連続的または断続的であり得る。様々な態様では、製剤を、治療的に投与；すなわち、現存の疾病または病状を治療するために投与できる。さらに様々な態様では、製剤は、予防的に投与；すなわち、疾病または病状を予防するために投与できる。

【0039】

本明細書で使用されるとき、「効果量」及び「効果的な量」という語は、所望の結果を達成または望ましくない病状に対して効果を有するのに十分である量をいう。例えば、「治療効果量」は、所望の治療結果を達成または望ましくない病状に対して効果を有するのに十分であるが、一般に、有害な副作用を引き起こすには十分でない量を表す。いずれかの特定の患者に対する具体的な治療効果のある用量値は、治療される障害及び該障害の重症度；使用される具体的な組成物；該患者の年齢、体重、健康状態、性別及び食事；投与回数；投与経路；使用される具体的な化合物の排泄速度；治療期間；使用される具体的な化合物と併用または同時に使用される薬物及び医術分野で周知の因子などを含む様々な因子に依存するだろう。例えば、所望の治療効果を達成するために要するものより低いレベルで、化合物の用量を開始して、所望の効果を達成するまで、投薬量を徐々に増加させることは、十分、当業者の範囲である。必要ならば、効果的な毎日の用量を、投与の目的で複数の用量に分割できる。従って、単回用量組成物は、毎日の用量を用意するために、かかる量またはその分数倍を含み得る。該投薬量を、いずれかの禁忌症の場合、個別の医師により調節できる。投薬量は変わる得、1日または数日間、毎日、1つ以上の用量で投与できる。医薬品の所与の分類の適切な投薬量について、文献でガイダンスを見ることができる。さらに様々な態様では、製剤を、「予防効果量」；すなわち、疾病または病状の防止に効果的な量で投与できる。

【0040】

本明細書で使用されるとき、「剤形」は、媒質、担体、媒体、または対象への投与に適切な装置中の薬剤的に活性な物質を意味する。適切な剤形は、防腐剤、緩衝剤、生理食塩水、またはリン酸塩緩衝生理食塩水などの薬剤的に許容可能な賦形剤と組合せて、式Iに記載の化合物、開示された製造方法の製品、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形体を含み得る。剤形を、従来の医薬製造及び配合技術を用いて製造できる。剤形は、無機または有機緩衝剤（例えば、リン酸、炭酸、酢酸、またはクエン酸のナトリウムまたはカリウム塩）及びpH調節剤（例えば、塩化水素酸、水酸化ナトリウムまたはカリウム、クエン酸または酢酸の塩、アミノ酸及びその塩）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、 α -トコフェロール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン9~10ノニルフェノール、デソキシコール酸ナトリウム）、液剤及び／または冷凍／溶解（cryo/lyo）安定化剤（例えば、ショ糖、ラクトース、マンニトール、トレハロース）、浸透圧調節剤（例えば、塩類または糖類）、抗菌剤（例えば、安息香酸、フェノール、ゲンタマイシン）、消泡剤（例えば、ポリジメチルシロゾン（polydimethylsiloxane））、防腐剤（例えば、チメロサル、2-フェノキシエタノール、EDTA）、高分子安定剤及び粘度調節剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー488、カルボキシメチルセルロース）及び共溶媒（例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、エタノール）を含み得る。注射用途に製剤された剤形は、防腐剤と一緒に含む注射用滅菌生理食塩水溶液中に懸濁された、式Iに記載の開示化合物、開示された製造方法の製品、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形体を含み得る。

【0041】

本明細書で使用されるとき、「ナノ担体中にカプセル化する」または「合成ナノ担体中にカプセル化する」の両方は、合成ナノ担体内に、物質の少なくとも一部を封入することを表す。例えば、該物質を、合成ナノ担体内に完全に封入できる。あるいは、封入する物質のほとんどまたは全部は、該合成ナノ担体の外部の局所環境に暴露されない。物質のいくらかが該合成ナノ担体の外部の局所環境に暴露されない関連で、このことは、50%、40%、30%、20%、10%または5%以下が該局所環境に暴露されることを意味し得る。カプセル化は、物質のほとんどまたは全部が合成ナノ担体表面上に存在して、該物質が、該合成ナノ担体の外部の局所環境に暴露される吸着とは異なる。

【0042】

本明細書で使用されるとき、「合成ナノ担体」は、自然では見られず、5ミクロン以下の大きさの少なくとも1つの寸法を有する個々の物体を表す。合成ナノ担体は、1つまたは複数の液体系ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤系エマルジョン、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤー、ペプチドまたはタンパク質系粒子（アルブミンナノ粒子など）及び／または液-ポリマーナノ粒子などのナノ材料の組合せを用いて開発されたナノ粒子であり得るが、これに限定されない。合成ナノ担体は、球状、立方体状、錐体、長方形、円柱状、環状などを含む様々な異なる形状であってもよく、これに限定されない。本発明に従った合成ナノ担体は、1つ以上の表面を含む。事例となる合成ナノ担体としては：（1）米国特許第5,543,158号（Grefら）で開示された生分解性ナノ粒子、（2）公開された米国特許出願第20060002852号（Saltzmanら）のポリマーナノ粒子、（3）公開された米国特許出願第20090028910号（DeSimonenら）の印刷で作成されたナノ粒子、（4）第WO2009/051837号（von Andrianら）の開示、または（5）公開された米国特許出願第2008/0145441号（Penadesら）で開示されたナノ粒子、（6）公開された米国特許出願第20090226525号（de los Riosら）で開示されたタンパク質ナノ粒子、（7）公開された米国特許出願第20060222652号（Sebbelら）で開示されたウイルス様粒子、（8）公開された米国特許出願第20060251677号（Bachmannら）で公開された核酸結合ウイルス様粒子、（9）第WO2010047839A1号または第WO2009106999A2号で開示されたウイルス様粒子、または（10）P.Paolicelliら「Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles」Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)で開示されたナノ沈殿させたナノ粒子が挙げられる。実施形態では、合成ナノ担体は、1:1、1:1、2、1:1、5、1:2、1:3、1:5、1:7より大きい、または1:10より大きいアスペクト比を有し得る。

10

20

【0043】

本明細書で使用されるとき、「キット」は、該キットを構成する少なくとも2つの構成要素の集合を意味する。一緒に、該構成要素は、所与の目的のための機能単位を構成する。個別メンバー構成要素は、一緒にまたは別々に物理的に包装される。例えば、キットの使用説明書を含む該キットは、他のそれぞれのメンバー構成要素の説明書を物理的に含んでも含まなくてもよい。代わりに、紙の形態またはコンピューター可読記憶デバイスで供給もしくはインターネットウェブサイトから、または記録したプレゼンテーションとしてダウンロードしてもよい電子形態のいずれかで、該説明書を、別々のメンバー構成要素として供給できる。

30

【0044】

本明細書で使用されるとき、「説明書」は、関連資料またはキットに関係する方法論を記載している文書を意味する。これらの資料は、次のもののいずれかの組合せを含んでもよい：基礎的情報、構成要素の一覧及びその在庫情報（購入情報、その他）、該キット使用のための簡単または詳細なプロトコル、トラブルシューティング、文献、技術サポート、及びその他の関連文書。説明書を、該キットと一緒に、または別々のメンバー構成要素として、紙の形態またはコンピューター可読記憶デバイスで供給もしくはインターネットウェブサイトから、または記録したプレゼンテーションとしてダウンロードしてもよい電子形態のいずれかとして供給できる。説明書は、1つまたは複数の文書を含むことができ、将来のアップデートを含むことを意図されている。

40

【0045】

本明細書で使用されるとき、「治療薬」という語は、生物（ヒトまたは非ヒト動物）に投与されるとき、局所及び／または全身作用による所望の薬理的、免疫的、及び／または生理的作用を含むいずれかの合成または天然の生物活性化合物または物質の組成物を含む。従って、該用語は、タンパク質、ホルモン類、核酸、遺伝子構築物及び同様のものなどの分子を含む薬物、ワクチン類、及びバイオ医薬品と伝統的に見なされる化合物または化

50

学品を包含する。治療薬の例は、Merck Index (14th edition)、Physicians' Desk Reference (64th edition)、及びPharmacological Basis of Therapeutics (12th edition)などの周知の文献に記載されており、それらとしては、薬物；ビタミン類；ミネラルサプリメント；疾病または病気の治療、予防、診断、治癒または緩和に使用される物質；身体の構造または機能に作用する物質、または生理環境に置かれた後に生物活性またはより活性になるプロドラッグが挙げられるが、これに限定されない。例えば、「治療薬」という語は、これに限定されないが、アジュバント；抗菌薬及び抗ウイルス薬などの感染症治療薬；鎮痛薬及び鎮痛薬の組合せ、食欲抑制薬、抗炎症薬、抗てんかん薬、局所及び全身麻酔薬、睡眠薬、鎮痛薬、統合失調症治療薬、神経遮断薬、抗うつ薬、抗不安薬、アンタゴニスト、ニューロン遮断薬、抗コリン薬及びコリン作用薬、抗ムスカリン薬及びムスカリン性薬物、抗アドレナリン薬、抗不整脈薬、降圧薬、ホルモン類、及び栄養剤、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、鎮吐薬、抗悪性腫瘍薬、鎮痒薬、解熱薬；鎮痙薬、循環器官用薬（カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬、βアゴニスト及び抗不整脈薬を含む）、降圧薬、利尿薬、血管拡張薬；中枢神経刺激薬；感冒薬；うっ血除去薬；診断薬；ホルモン類；骨成長刺激薬及び骨吸収抑制薬；免疫抑制薬；筋弛緩薬；精神刺激薬；鎮静薬；精神安定薬；タンパク質、ペプチド類、及びそのフラグメント（天然、化学合成あるいは組換え製造にかかわらず）；及び核酸分子（2つ以上のヌクレオチドの重合体、二本鎖及び一本鎖分子の両方を含むリボヌクレオチド（RNA）あるいはデオキシリボヌクレオチド（DNA）のいずれか、遺伝子構築物、発現ベクター、アンチセンス分子など）、小分子（例えば、ドキシソルビシン）及び、例えば、タンパク質及び酵素などの他の生物活性巨大分子を含む。該薬物は、獣医用途を含む医療、植物などの農業、ならびに他の分野で使用される生物活性薬であり得る。治療薬という語は、これに限定されないが、薬物；ビタミン類；ミネラルサプリメント；疾病または病気の治療、予防、診断、治癒または緩和に使用される物質；または身体の構造または機能に作用する物質；または生理環境に置かれた後に生物活性またはより活性になるプロドラッグを含む。

【0046】

「薬剤的に許容可能」という語は、生物的またはその他の点で望ましくなくならない、すなわち、望ましくない生物作用の許容できない原因にも有害に相互作用することもない物質を述べている。

【0047】

本明細書で使用されるとき、「誘導体」という語は、親化合物（例えば、本明細書に開示の化合物）の構造から誘導された構造を有する化合物を表し、その構造は、本明細書に開示のものと十分に類似しており、その類似性に基づいて、請求の範囲の化合物と同じまたは類似の活性及び有用性を示す、または前駆体として、請求の範囲の化合物と同じまたは類似の活性及び有用性を誘発すると、当業者により期待されるはずである。事例となる誘導体としては、塩類、エステル類、アミド類、エステルまたはアミドの塩類、及び親化合物のNオキシド類が挙げられる。

【0048】

本明細書で使用されるとき、「薬剤的に許容可能な担体」という語は、水性または非水性液剤、分散剤、懸濁剤または乳剤、ならびに、使用直前に注射可能な液剤または分散剤に再構成するための散剤をいう。好ましくは、薬剤的に許容可能な担体を、例えば、医薬組成物が注射用目的である場合、無菌であるまたは滅菌するだろう。該薬剤的に許容可能な担体を、活性成分を有意に減少または中和しないように、有利に選択する。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶剤または媒体の例としては、水、エタノール、ポリオール類（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及び同様なものなど）、カルボキシメチルセルロース及びその適切な混合物、植物油（オリーブ油など）及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステル類が挙げられる。適切な流動性を、例えば、レクチンなどのコーティング物質の使用により、分散剤の場合、必要な粒径の維持により及び界面活性剤の使用により維持できる。これらの組成物は、防腐剤、乳化剤及び分散剤などのアジュバントも含み得る。微生物作用の防止を、パラベン、クロロブタノール、

フェノール、ソルビン酸及び同様のものなどの様々な抗菌剤及び抗真菌剤の含有により保証できる。糖類、塩化ナトリウム及び同様のものなどの等張剤を含有することも望ましい場合がある。該注射可能な医薬品の持続的吸収を、吸収を遅延させるモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの薬剤の含有によりもたらすことができる。注射可能なデポー剤を、ポリ乳酸-ポリグリコール酸、ポリオルトエステル類及びポリ酸無水物などの生物分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造する。ポリマーに対する薬物の比及び使用する特定のポリマーの性質に依存して、薬物の放出速度を制御できる。注射可能なデポー製剤を、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を封入することによっても製剤する。注射可能な製剤を、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、または使用直前に、滅菌水または他の滅菌注射可能媒体に溶解または分散できる滅菌固体組成物の形態で、滅菌剤を組み入れることにより滅菌できる。適切な不活性単体には、ラクトースなどの糖類を含み得る。望ましく、活性成分の粒子の少なくとも95重量%は、0.01~10マイクロメートルの範囲の効果的粒径を有する。

【0049】

本明細書で使用されるとき、「細菌」という語は、細菌の全ての変異体、例えば、原核生物及びシアノバクテリアを包含するものとする。従って、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、治療される細菌感染症としては、これに限定されないが、バチルス・セレウス、バチルス・アントラシス、バチルス・セレウス、バチルス・アントラシス、クロストリジウム・ボツリヌム、クロストリジウム・ディフィシル、クロストリジウム・テタニ、クロストリジウム・パーフリンジェンス、コリネバクテリウム・ジフテリエ、エンテロコッカス（ストレプトコッカスD）、リステリア・モノサイトゲネス、肺炎球菌感染症（ストレプトコッカス・ニューモニエ）、ブドウ球菌感染症及び連鎖球菌感染症などのグラム陽性細菌が原因の感染症；これに限定されないが、バクテロイド属、ボルデテラ・パータシス、ブルセラ属、クラミジア・トラコマチス、クラミジア属、カンピロバクター感染症、腸管出血性大腸菌（EHEC/E. coli 0157:17）、腸管組織侵入性大腸菌（EIEC）、毒素原性大腸菌（ETEC）、ヘモフィルス・インフルエンザエ、ヘリコバクター・ピロリ、クレブシエラ・ニューモニエ、レジオネラ属、モラキセラ・カタラリス、ナイセリア・ゴノレア、ナイセリア・メニンギティディス、プロテウス属、シュードモナス・エルジノーサ、サルモネラ属、シゲラ属、ビブリオ・コレラエ及びエルシニアなどのグラム陰性細菌が原因の感染症；これに限定されないが、マイコバクテリウム・ツベルクローシス、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ（Mycobacterium avium-intracellular）、Mycobacterium johnei、らい菌（Mycobacterium leprae）、異型細菌、マイコプラズマ属（Mycoplasma）、リケッチア属（Rickettsia）、スピロヘータ属（Spirochetes）、梅毒トレポネーマ（Treponema pallidum）、ボレリア・レカレンチス（Borrelia recurrentis）、ボレリア・ブルグドルフェリ（Borrelia burgdorferi）及びレプトスピラ・イクテロヘモラジア（Leptospira icterohemorrhagiae）及びアクチノマイセス属（Actinomyces sp.）及びノカルジア属（Nocardia sp.）を含む他の種々の細菌を含む抗酸菌が原因の感染症が挙げられるが、これに限定されない。

【0050】

特定の細菌種に対して必ずしも特異的でないが、本明細書で使用されるとき、「細菌感染症」という語に包含される細菌感染症及びかかる感染症が起こり得る状況の例としては、熱傷創患者などの細菌性創傷感染症；特に獣医学診療における粘膜感染症、腸管感染症、菌血症及び敗血症、肺炎、トラコーマ、鳥類病、トリコモナス症及びサルモネラ症；尿路感染症；侵襲デバイスのまたは原因の術後感染症；汚染薬液の静脈内投与による心内膜炎；後天性免疫不全症候、がん化学療法、ステロイド療法、造血器腫瘍、臓器移植、腎置換療法、及び重症な好中球減を有する他の状況を有する患者の細菌感染症；市中感染の気道感染症；髄膜炎；汚染水が原因の毛包炎及び外耳道の感染症；高齢者及び糖尿病の悪性耳炎；小児の踵骨の骨髓炎；汚染したコンタクトレンズに通常関連する眼感染症；頻繁に手を水にさらす人々の爪感染症などの皮膚感染症；胃腸管感染症；及び筋骨格系感染症が

挙げられる。

【0051】

本明細書で使用されるとき、「生物試料」という語は、細胞または細胞集団または組織量または対象の体液または、例えば、環境源または食物源などの源を表す。いくつかの実施形態では、該試料を、対象から単離または切り離すが、いくつかの実施形態では、「生物試料」という語は、インビボ、すなわち、対象から切り離さないで、分析された細胞または組織も表す。しばしば、「生物試料」は、動物からの細胞を含むだろうが、該用語は、非細胞生物物質も表す。該生物試料という語は、これに限定されないが、皮膚、血漿、血清、骨髓、リンパ液、滑液、尿、涙、血液細胞、臓器、腫瘍、及びインビトロ細胞培養構成成分（これに限定されないが、細胞培養培地の細胞（原核及び真核細胞を含む）の成長から得られるならし培地、組換え細胞、及び細胞成分を含む）の試料までも含む細胞、組織または体液抽出物を包含する。試料は、外科手法または生検などの医療処置またはインターベンション中に、個体または生物から得られた細胞または組織外植片を含み得る。環境源からの試料は、本明細書に記載の組成物及び方法が適用できる「試料」中のものも含まれる。

10

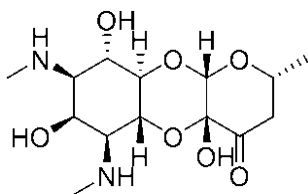
【0052】

本明細書で使用されるとき、「スペクチノマイシン」及び「SPC」を互換的に使用でき、式：

【0053】

【化2】

20



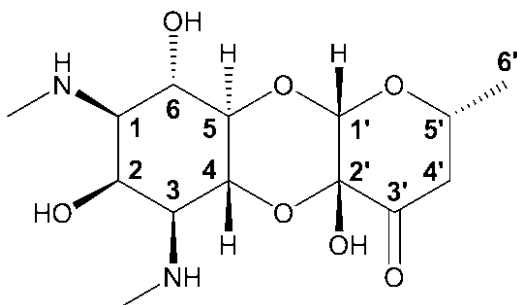
【0054】

により表される構造を有する化合物を表し、ストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) により産生される抗菌薬である。あるいは、スペクチノマイシンは、(2R, 4aR, 5aR, 6S, 7S, 8R, 9S, 9aR, 10aS) - 4a, 7, 9-トリヒドロキシ-2-メチル-6, 8-ビス(メチルアミノ)デカヒドロ-4H-ベンゾ[b]ピラノ[2,3-e][1,4]ジオキシン-4-オン、アクチノスペクタシン、トロビシン、トガマイシン (Togamycin)、スペクタム (Spectam)、エスペクチノミシナ (espectinomycin)、及びアクチノスペクタシナ (actinospectacin) と呼ばれる。コアとなるスペクチノマイシン三環式環構造は、次のナンバリング慣習を有すると分かる：

30

【0055】

【化3】



40

【0056】

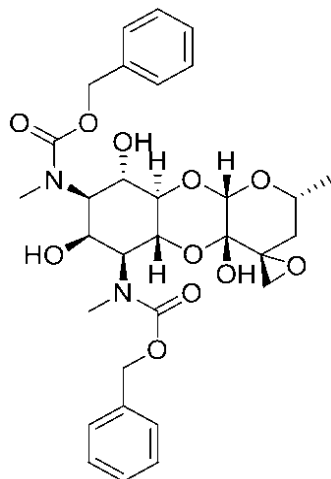
本明細書で使用されるとき、「3'-アミノメチル-3'-ヒドロキシスペクチノマイシン」、「3'-アミノメチル-3'-ヒドロキシスペクチノマイシン」、及び「mSPC」を、互換的に使用でき、式：

50

－ (R)－m S P C オキシド」は、式：

【0063】

【化7】



10

【0064】

により表される構造を有する化合物をいう。

本明細書及び結びの請求の範囲で使用されるとき、化学種の残基は、部分が、該化学種から実際に得られるかどうかにかかわらず、特定の反応スキームもしくはそれに続く式または化学生成物の化学種の得られた生成物である部分を表す。従って、ポリエステルのエチレングリコール残基は、エチレングリコールが、該ポリエステルの合成に使用されたかどうかにかかわらず、該ポリエステルの1つ以上の $-OCH_2CH_2O-$ 単位を表す。同様に、ポリエステルのセバシン酸残基は、該残基が、該ポリエステルを得るためにセバシン酸またはそのエステル反応により得られるかどうかにかかわらず、該ポリエステルの1つ以上の $-OCO(CH_2)_8OCO-$ 部分を表す。

20

【0065】

本明細書で使用されるとき、「置換された」という語は、有機化合物の全ての許容できる置換基を含むと考えられる。広範な態様では、該許容できる置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分鎖及び非分鎖、炭素環式及び複素環式、ならびに芳香族及び非芳香族置換基が挙げられる。実例となる置換基としては、例えば、以下のものが挙げられる。該許容できる置換基は、適切な有機化合物に対して、1つ以上及び同じまたは異なり得る。本開示の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／または該ヘテロ原子の原子価を満足する、本明細書に記載の有機化合物のいずれかの許容できる置換基を有し得る。本開示は、該有機化合物の許容できる置換基により、いかなる方法によっても限定されるものではない。また、「置換」または「により置換された」という語は、かかる置換が置換される原子及び該置換基の許容結合価に従っており、該置換により安定な化合物をもたらす、例えば、転位、環化、脱離、その他などにより、自然に変換しないという暗黙の条件も含む。特定の態様では、明示的に反対に指示しない限り、個別の置換基は、さらに置換されていてもよい（すなわち、さらに置換または非置換）ことも考えられる。

30

40

【0066】

様々な用語の定義では、「 A^1 」、「 A^2 」、「 A^3 」、及び「 A^4 」を、様々な具体的な置換基を表すために包括記号として、本明細書で使用する。これらの記号は、いずれかの置換基であり、本明細書に開示のものに限定されず、一例として、それらが特定の置換基であると定義されるとき、別の例では、それらはいくつかの他の置換基と定義され得る。

【0067】

本明細書で使用されるとき、「脂肪族」または「脂肪族基」という語は、直鎖（すなわち、非分鎖）、分鎖、または環式（縮合、架橋、及びスピロ縮合多環式を含む）であり得、完全に飽和であってもよく、または1つ以上の不飽和単位を含んでもよいが、芳香族で

50

はない炭化水素部分を示す。特に指定しない限り、脂肪族基は、1～20個の炭素原子を含む。脂肪族基としては、直鎖または分鎖のアルキル、アルケニル、及びアルキニル基、及び（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどのその複合型が挙げられるが、これに限定されない。

【0068】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」という語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル、及び同類のものなど、1～24個の炭素原子の分鎖または非分鎖飽和炭化水素基である。該アルキル基は、環式または非環式であり得る。該アルキル基は、分鎖または非分鎖であり得る。該アルキル基は、置換または非置換でもあり得る。例えば、該アルキル基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。「低級アルキル」基は、1～4個の炭素原子を含むアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルである。該用語アルキル基は、C1アルキル、C1～C2アルキル、C1～C3アルキル、C1～C4アルキル、C1～C5アルキル、C1～C6アルキル、C1～C7アルキル、C1～C8アルキル、C1～C9アルキル、C1～C10アルキル、及びC1～C24アルキルまで及び含む同類のものでもあり得る。

【0069】

本明細書の初めから終わりまで、「アルキル」を、一般に、非置換アルキル基及び置換アルキルの両方を表すために使用する；しかしながら、置換アルキル基は、該アルキル基に対する具体的な置換基の同定により、本明細書中で、具体的にも表される。例えば、「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」という語は、1つ以上のハロゲン化物、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素により置換されたアルキル基を具体的に表す。あるいは、「モノハロアルキル」という語は、1つのハロゲン化物、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素により置換されたアルキル基を具体的に表す。「ポリハロアルキル」という語は、2つ以上のハロゲン化物により独立して置換されたアルキル基を具体的に表す、すなわち、各ハロゲン化物置換基は、別のハロゲン化物置換基と同じハロゲン化物である必要がなく、ハロゲン化物置換基の多数の例も、同じ炭素上にある必要はない。「アルコキシアルキル」という語は、下記の1つ以上のアルコキシ基により置換されたアルキル基を具体的に表す。「アミノアルキル」という語は、1つ以上のアミノ基により置換されたアルキル基を具体的に表す。「ヒドロキシアルキル」という語は、1つ以上のヒドロキシ基により置換されたアルキル基を具体的に表す。「アルキル」を一例として使用し、「ヒドロキシアルキル」などの具体的用語を別の例で使用する時、「アルキル」という語は、「ヒドロキシアルキル」及び同類のものなど、具体的用語を表さないことを意味すると意図したものではない。

【0070】

本実践は、本明細書に記載の他の群のためにも使用する。すなわち、「シクロアルキル」などの語が、非置換及び置換シクロアルキル部分を表す一方、該置換部分を、加えて、本明細書で具体的に同定できる；例えば、特定の置換シクロアルキルを、例えば、「アルキルシクロアルキル」と呼ぶことができる。同様に、置換アルコキシを、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」と具体的に呼ぶことができ、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」などであり得る。また、「シクロアルキル」などの一般用語及び「アルキルシクロアルキル」などの具体用語を使用することは、該一般用語が、該具体用語を含まないことを意味すると意図したものではない。

【0071】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」という語は、少なくとも3個の炭素原子から成る非芳香族炭素系環である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、

シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられるが、これに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」という語は、上記のシクロアルキルの1つのタイプであり、該環の少なくとも1つの炭素原子が、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子により置換されている「シクロアルキル」という語の意味の範囲内に含まれる。該シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。該シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。

【0072】

本明細書で使用されるとき、「ポリアルキレン基」という語は、互いに結合した2つ以上の CH_2 基を有する基である。該ポリアルキレン基は、式 $-(\text{CH}_2)_a-$ （式中、「a」は2～500の整数である）により表され得る。

【0073】

本明細書で使用されるとき、「アルコキシ」及び「アルコキシル」という語は、エーテル結合により結合したアルキルまたはシクロアルキル基を表す；すなわち、「アルコキシ」基を、 $-\text{OA}^1$ （式中、 A^1 は、上記アルキルまたはシクロアルキルである）と定義できる。「アルコキシ」は、このようなアルコキシ基のポリマーも含む；すなわち、アルコキシは、 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ または $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ （式中、「a」は1～200の整数であり、 A^1 、 A^2 、及び A^3 はアルキル及び／またはシクロアルキル基である）などのポリエーテルであり得る。

【0074】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」という語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む構造式を有する2～24個の炭素原子の炭化水素基である。 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ などの非対称構造は、E及びZ異性体の両方を含むことを意図される。非対称アルケンが存在する場合、本明細書の構造式で、このことを推定できる。該アルケニル基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。

【0075】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルケニル」という語は、少なくとも3つの炭素原子から成り、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、すなわち、 $\text{C}=\text{C}$ を含む非芳香族炭素系環である。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニルなどが挙げられるが、これに限定されない。「ヘテロシクロアルケニル」という語は、上記シクロアルケニルの1タイプであり、該環の少なくとも1つの炭素原子が、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子により置換されている「シクロアルケニル」という語の意味の範囲内に含まれる。該シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、置換または非置換であり得る。該シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。

【0076】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」という語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む構造式を有する2～24個の炭素原子の炭化水素基である。該アルキニル基は、非置換または、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキ

ル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。

【0077】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキニル」という語は、少なくとも7個の炭素原子から成り、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む非芳香族炭素系環である。シクロアルキニル基の例としては、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニルなどが挙げられるが、これに限定されない。「ヘテロシクロアルキニル」という語は、上記シクロアルケニルの1タイプであり、該環の少なくとも1つの炭素原子が、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子により置換されている「シクロアルキニル」という語の意味の範囲内に含まれる。該シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、置換または非置換であり得る。該シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。

10

【0078】

本明細書で使用されるとき、「芳香族基」という語は、 π 電子雲が $(4n+2)\pi$ 電子を含む、分子面の上下の非局在化した π 電子の環状電子雲を有する環構造を表す。芳香族性のさらなる考察は、Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987)、“Aromaticity”と題された13章、477~497頁（参照することにより、本明細書に組み入れられる）で見られる。「芳香族基」という語は、アリーール及びヘテロアリーール基の両方を含む。

20

【0079】

本明細書で使用されるとき、「アリーール」という語は、これに限定されないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、アントラセンなどを含むいずれかの炭素系芳香族基を含む基である。該アリーール基は、置換または非置換であり得る。該アリーール基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、アルデヒド、 $-NH_2$ 、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。「ビアリーール」という語は、アリーール基の1つの特定のタイプであり、「アリーール」の定義に含まれる。加えて、該アリーール基は、1つの環構造である、または縮合環構造あるいは炭素-炭素結合などの1つ以上の架橋基により結合する多環構造を含み得る。例えば、ビアリーールは、ナフタレンのように縮合環構造により一緒になって結合する、またはビフェニルのように1つ以上の炭素-炭素結合により結合する2つのアリーール基であり得る。

30

【0080】

本明細書で使用されるとき、「アルデヒド」という語は、式 $-C(O)H$ により表される。本明細書の全般にわたって、「 $C(O)$ 」は、カルボニル、すなわち、 $C=O$ の簡単な表記法である。

40

【0081】

本明細書で使用されるとき、「アミン」または「アミノ」という語は、式 $-NA^1A^2$ （式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、水素、または本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリーール、またはヘテロアリーール基であり得る）により表される。アミノの具体例は、 $-NH_2$ である。

【0082】

50

本明細書で使用されるとき、「アルキルアミノ」という語は、式 $-NH$ （ $-$ アルキル）（式中、アルキルは本明細書に記載されている）により表される。代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、（*sec*-ブチル）アミノ基、（*tert*-ブチル）アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、（*tert*-ペンチル）アミノ基、ヘキシルアミノ基などが挙げられるが、これに限定されない。

【0083】

本明細書で使用されるとき、「ジアルキルアミノ」という語は、式 $-N$ （ $-$ アルキル）₂（式中、アルキルは本明細書に記載されている）により表される。代表例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ（*sec*-ブチル）アミノ基、ジ（*tert*-ブチル）アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ（*tert*-ペンチル）アミノ基、ジヘキシルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ基、*N*-エチル-*N*-プロピルアミノ基などが挙げられるが、これに限定されない。

【0084】

本明細書で使用されるとき、「カルボン酸」という語は、式 $-C(O)OH$ により表される。

【0085】

本明細書で使用されるとき、「エステル」という語は、式 $-OC(O)A^1$ または $-C(O)OA^1$ （式中、 A^1 は、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る）により表される。本明細書で使用されるとき、「ポリエステル」という語は、式 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ または $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ （式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、 a は、1～500の整数である）により表される。「ポリエステル」は、少なくとも2つのカルボン酸基を有する化合物と少なくとも2つのヒドロキシル基を有する化合物との反応により生成される基を記述するために使用される用語である。

【0086】

本明細書で使用されるとき、「エーテル」という語は、式 A^1OA^2 （式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る）により表される。本明細書で使用されるとき、「ポリエーテル」という語は、式 $-(A^1O-A^2O)_a-$ （式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、 a は、1～500の整数である）により表される。ポリエーテル基の例としては、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、及びポリブチレンオキシドが挙げられる。

【0087】

本明細書で使用されるとき、「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハロゲン化物」という語は、互換的に使用され、F、Cl、Br、またはIを表す。

【0088】

本明細書で使用されるとき、「擬ハロゲン化物」、「擬ハロゲン」、または「擬ハロ」という語は、互換的に使用され、実質的にハロゲン化物と同様に挙動する官能基をいう。かかる官能基としては、例として、シアノ、チオシアナト、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルキル、及びペルフルオロアルコキシ基が挙げられる。

【0089】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアルキル」という語は、少なくとも1つのヘテロ原子を含むアルキル基をいう。適切なヘテロ原子としては、O、N、S、P及びSiが挙げられるが、これに限定されず、該窒素、リン及び硫黄原子は酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロアルキルは、上記アルキル基のように置換され得る。

【0090】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」という語は、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基をいう。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、及びリンが挙げられるが、これに限定されず、N-オキシド、硫黄酸化物、及び二酸化物は許容できるヘテロ原子置換である。該ヘテロアリール基は、置換または非置換であり得る。該ヘテロアリール基は、これに限定されないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、またはチオールを含む1つ以上の基により置換され得る。ヘテロアリール基は、単環式、あるいは縮合環構造であり得る。ヘテロアリール基としては、フリル、イミダゾリル、ピリミジル、テトラゾリル、チエニル、ピリジニル、ピロリル、N-メチルピロリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、及びピラゾロピリミジニルが挙げられるが、これに限定されない。ヘテロアリール基のさらなる限定されない例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、及びピリド[2, 3-b]ピラジニルが挙げられるが、これに限定されない。

【0091】

本明細書で使用されるとき、「複素環」または「ヘテロシクリル」という語は、互換的に使用され得、少なくとも1つの環員が炭素以外である単環式及び多環式芳香族または非芳香族環構造をいう。従って、該用語は、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「二環式複素環」及び「多環式複素環」を含むが、これに限定されない。複素環としては、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール及び1, 3, 4-オキサジアゾールを含むオキサゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、及び1, 3, 4-チアジアゾールを含むチアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾールを含むトリアゾール、1, 2, 3, 4-テトラゾール及び1, 2, 4, 5-テトラゾールを含むテトラゾール、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 4-トリアジン及び1, 3, 5-トリアジンを含むトリアジン、1, 2, 4, 5-テトラジンを含むテトラジン、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、モルホリン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。ヘテロシクリル基という語は、C₂ヘテロシクリル、C₂~C₃ヘテロシクリル、C₂~C₄ヘテロシクリル、C₂~C₅ヘテロシクリル、C₂~C₆ヘテロシクリル、C₂~C₇ヘテロシクリル、C₂~C₈ヘテロシクリル、C₂~C₉ヘテロシクリル、C₂~C₁₀ヘテロシクリル、C₂~C₁₁ヘテロシクリル、及びC₂~C₁₈ヘテロシクリルまで及び含む同類のものでもあり得る。例えば、C₂ヘテロシクリルは、これに限定されないが、アジリジニル、ジアゼチジニル、ジヒドロジアゼチル、オキシラニル、チイラニルなどを含む、2個の炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子を有する基を含む。あるいは、例えば、C₅ヘテロシクリルは、これに限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル、ピリジニルなどを含む、5個の炭素原子及び少なくとも1個のヘ

10

20

30

40

50

テロ原子を有する基を含む。ヘテロシクリル基は、化学的に可能な該環のヘテロ原子、または該ヘテロシクリル環を含む炭素の1つのいずれかにより結合してもよいことは理解される。

【0092】

本明細書で使用されるとき、「二環式複素環」または「二環式ヘテロシクリル」という語は、該環員の少なくとも1つが炭素以外である環構造をいう。二環式ヘテロシクリルは、芳香族環が別の芳香族環と縮合する、または芳香族環が非芳香族環と縮合する環構造を包含する。二環式ヘテロシクリルは、ベンゼン環が、1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合している、またはピリジン環が、1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合している環構造を包含する。二環式ヘテロシクリル基としては、インドリル、インダゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメニル、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル; 1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル; 及び1H-ピラゾロ[3, 2-b]ピリジン-3-イルが挙げられるが、これに限定されない。

10

【0093】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキル」という語は、3~8個の原子の単環ならびに二環式及び三環式環構造を含む脂肪族、部分的に不飽和または完全に飽和な3~14員環構造を表す。該ヘテロシクロアルキル環構造は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、置換されていてもよい。代表的ヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、及びテトラヒドロフリルが挙げられるが、これに限定されない。

20

【0094】

本明細書で使用されるとき、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル」という語は、式-OHにより表される。

【0095】

本明細書で使用されるとき、「ケトン」という語は、式 $A^1C(O)A^2$ （式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る）により表される。

30

【0096】

本明細書で使用されるとき、「アジ化物」または「アジド」という語は、式 $-N_3$ により表される。

【0097】

本明細書で使用されるとき、「ニトロ」という語は、式 $-NO_2$ により表される。

【0098】

本明細書で使用されるとき、「ニトリル」または「シアノ」という語は、式 $-CN$ により表される。

40

【0099】

本明細書で使用されるとき、「シリル」という語は、式 $-SiA^1A^2A^3$ （式中、 A^1 、 A^2 、及び A^3 は、独立して、水素または本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る）により表される。

【0100】

本明細書で使用されるとき、「スルホオキソ」という語は、式 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 、または $-OS(O)_2OA^1$ （式中、 A^1 は、水素ま

50

たは本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る)により表される。本明細書の全般にわたって、「S(O)」をS=Oの略記号である。「スルホニル」という語は、式 $-S(O)_2A^1$ (式中、 A^1 は、水素または本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る)により表されるスルホオキソ基を表すために本明細書で使用される。本明細書で使用されるとき、「スルホン」という語は、式 $A^1S(O)_2A^2$ (式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る)により表される。本明細書で使用されるとき、「スルホキシド」という語は、式 $A^1S(O)A^2$ (式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る)により表される。

10

【0101】

本明細書で使用されるとき、「チオール」という語は、式 $-SH$ により表される。

【0102】

本明細書で使用されるとき、「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、「 R^n 」(式中、 n は整数である)は、独立して、上記リストされた1つ以上の基を有する。例えば、もし、 R^1 が、直鎖アルキル基であるならば、該アルキル基の水素原子の1つが、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物などにより置換されていてもよい。選択された基に依存して、第一の基は、第二の基内に組み入れられ得る、あるいは、第一の基が、第二の基の側基(すなわち結合)になり得る。例えば、「アミノ基ういふくむアルキル基」という言い回しでは、該アミノ基は、該アルキル基の骨格内に組み込まれ得る。あるいは、該アミノ基は、該アルキル基の骨格と結合し得る。選択された基の性質は、第一の基が、第二の基に埋め込まれているか結合しているかどうかを決定するだろう。

20

【0103】

本明細書で使用されるとき、本発明の化合物は、「置換されていてもよい」部分を含んでもよい。一般に、「随意に」という語が前にあるかないかにかかわらず、「置換された」という語は、指定部分の1つ以上の水素が、適切な置換基により置換されていることを意味する。特に指示がない限り、「置換されていてもよい」基は、該基の各置換可能な位置において、適切な置換基を有し得、いずれかの所与の構造中の1つより多い位置が、特定の基から選択された1つより多い置換基により置換され得るとき、該置換基は、各位置において、同じであっても異なってもよい。本発明により考えられる置換基の組合せは、好ましくは、安定または化学的にあり得る化合物の生成をもたらすものである。特定の態様では、明示的に反対に指示しない限り、個別の置換基が、さらに置換されていてもよい(すなわち、さらに置換または非置換)ことも考えられる。

30

【0104】

本明細書で使用されるとき、「安定な」という語は、それらの生産、検出、特定の態様では、それらの回収、精製、及び本明細書に記載の1つ以上の目的のための使用を可能とする条件に施されたとき、実質的に変化しない化合物をいう。

40

【0105】

「置換されていてもよい」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^0$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^0$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^0$ ， $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^0$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^0)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^0$ ； R^0 により置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R^0 により置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R^0 により置換され得る $-CH=CHPh$ ； R^0 により置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)C(O)R^0$ ； $-N(R^0)C(S)R^0$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)$

50

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SR}$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分鎖アルキレン})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; または $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ (式中、各 R° は、以下の定義で置換されていてもよく、独立して、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5～6 員ヘテロアリール環)、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員飽和、部分的不飽和、またはアリール環であり、または上記定義にもかかわらず、 R° の 2 つの独立した存在は、以下の定義で置換されていてもよい、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員飽和、部分的不飽和、またはアリール単環式または二環式環を形成する) である。

10

20

【0106】

R° (または R° の 2 つの独立した存在がそれらの介在原子と一緒に形成された環) 上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、または $-\text{SSR}^\bullet$ (式中、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換または「ハロ」が前にある場合、1 つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員飽和、部分的不飽和、またはアリール環から独立して選択される) である。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=\text{O}$ 及び $=\text{S}$ が挙げられる。

30

【0107】

「置換されていてもよい」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、次のもの: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2\sim 3}\text{O}-$ 、または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2\sim 3}\text{S}-$ (R^* の各独立した存在は、水素、以下の定義で置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員飽和、部分的不飽和、またはアリール環から選択される) が挙げられる。「置換されていてもよい」基の隣接する置換可能な炭素と結合する適切な二価置換基としては: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2\sim 3}\text{O}-$ (R^* の各独立した存在は、水素、以下の定義で置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員飽和、部分的不飽和、またはアリール環から選択される) が挙げられる。

40

【0108】

50

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ （式中、各 $R^\bullet$ は、非置換または「ハロ」が前にある場合、1つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和、またはアリール環である）が挙げられる。

【0109】

「置換されていてもよい」基の置換可能な窒素上の適切な二価置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ （各 R^+ は、独立して、水素、以下の定義で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和、またはアリール環であり、または上記定義にもかかわらず、 R^+ の2つの独立した存在は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分的不飽和、またはアリール単環式または二環式環を形成する）が挙げられる。

10

【0110】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ （式中、各 $R^\bullet$ は、非置換または「ハロ」が前にある場合、1つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和、またはアリール環である）である。

20

【0111】

「脱離基」という語は、それと一緒に結合電子を受け取って、安定な化学種として置換され得る電子求引性能力を有する原子（または原子の群）をいう。適切な脱離基の例としては、ハロゲン化物及び、これに限定されないが、トリフレート、メシレート、トシレート、及びプロシレートを含むスルホン酸エステルが挙げられる。

30

【0112】

「加水分解性基」及び「加水分解性部分」という語は、例えば、塩基性または酸性条件下、加水分解可能な官能基をいう。加水分解性残基の例としては、酸ハロゲン化物、活性カルボン酸、及び当技術分野で公知の様々な保護基（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999参照）が挙げられるが、これに限定されない。

【0113】

「有機残基」という語は、残基、すなわち、少なくとも1つの炭素原子を含む残基を含む炭素と定義され、炭素含有の基、残基、または上記明細書中で定義されたラジカルが挙げられるが、これに限定されない。有機残基は、様々なヘテロ原子を含み、酸素、窒素、硫黄、リン、または同類のものを含むヘテロ原子により別の分子と結合し得る。有機残基の例としては、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、一または二置換アミノ、アミド基、その他が挙げられるが、これに限定されない。有機残基は、好ましくは、1～18個の炭素原子、1～15個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含み得る。さらなる態様では、有機残基は、2～18個の炭素原子、2～15個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を含み得る。

40

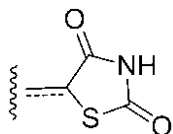
【0114】

50

「残基」という語の非常に近い同義語は、「ラジカル」という語であり、本明細書及び結びの請求の範囲で使用されるとき、分子をいかに合成したどうかにかかわらず、本明細書に記載の分子のフラグメント基、または下部構造を表す。特定の化合物の2, 4-チアゾリジンジオンラジカルは、チアゾリジンジオンが該化合物を合成するために使用されたかどうかにかかわらず、構造：

【0115】

【化8】



10

【0116】

を有する。いくつかの実施形態では、該ラジカル（例えば、アルキル）は、1つ以上の「置換基ラジカル」を結合することにより、さらに修飾（すなわち、置換アルキル）され得る。所与のラジカルの原子数は、本明細書の他で、反対に明記しない限り、本発明に重要ではない。

【0117】

該用語を定義し、本明細書で使用する時、「有機ラジカル」は、1つ以上の炭素原子を含む。有機ラジカルは、例えば、1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有し得る。さらなる態様では、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し得る。有機ラジカルは、しばしば、該有機ラジカルの少なくともいくつかの炭素原子と水素結合を有する。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態では、有機ラジカルは、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リンなどを含むそれと、またはその中で結合する1～10個の無機ヘテロ原子を含み得る。有機ラジカルの例としては、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環式、または置換複素環式ラジカル（これらの語は、本明細書中他で定義される）が挙げられるが、これに限定されない。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの限定されない例としては、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが挙げられる。

20

30

【0118】

該用語を定義し、本明細書で使用する時、「無機ラジカル」は、炭素原子を含まず、従って、炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレンウム、及びフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を含むハロゲンから選択される原子の結合された組合せを含み、それらの化学的に安定な組合せの中で個別に、または一緒に結合して存在し得る。無機ラジカルは、一緒に結合した、上記に列挙された、10個以下、または好ましくは、1～6個または1～4個の無機原子を有する。無機ラジカルの例としては、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、スルホン酸、リン酸、及び一般に公知の無機ラジカルなどが挙げられるが、これに限定されない。かかる金属イオンが、時々、硫酸、リン酸、またはアニオン性無機ラジカルなどのアニオン性無機ラジカルに対する薬剂的に許容可能なカチオンとして役割を果たし得るが、該無機ラジカルは、周期表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属など）と結合しない。無機ラジカルは、本明細書の他で、特に指定がない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、もしくは

40

50

はテルリウム、または貴ガス元素などのメタロイド元素を含まない。

【0119】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の二重結合を含み得、従って、シス／トランス（E／Z）異性体、ならびに、他の配座異性体を潜在的に生じる。反対に指示しない限り、本発明としては、かかる異性体混合物だけでなく、全ての可能な異性体が挙げられる。

【0120】

反対に明記しない限り、楔でも破線でもなく、実線としてのみ示される化学結合を有する式は、各可能な異性体、例えば、各鏡像異性体及びジアステレオマー、及びラセミまたはスカレミック（scalemic）混合物などの異性体混合物を意図している。本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、従って、ジアステレオマー及び光学異性体を潜在的に生じる。反対に明記しない限り、本発明は、それらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割された鏡像異性体、全ての可能な幾何異性体、及びその薬剤的に許容可能な塩だけでなく、全てのかかる可能性のあるジアステレオマーを含む。単離された特定の立体異性体だけでなく、立体異性体混合物も含む。かかる化合物の合成に使用される合成方法の経路中、または当業者に公知のラセミ化またはエピマー化方法の使用、かかる方法の生成物は、立体異性体混合物であり得る。

【0121】

多くの有機化合物は、平面偏光の面を回転する能力を有する光学活性体で存在する。光学活性化合物の説明では、接頭語D及びLまたはR及びSを、そのキラル中心に対する分子の絶対配置を示すために使用する。接頭語d及びlまたは（+）及び（-）を、（-）を有するまたは化合物が左旋性であることを意味する該化合物により、平面偏光の回転の符号を命名するために使用する。（+）またはdの接頭語を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造のため、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、互いに重ねることができない鏡像であることを除いて、同じである。特定の立体異性体は、鏡像異性体とも呼ばれ、かかる異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の50：50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。本明細書に記載の化合物の多くは、1つ以上のキラル中心を有し、従って、種々の鏡像異性体で存在し得る。必要に応じて、不斉炭素を、星印マーク（*）で示すことができる。不斉炭素との結合が、開示された式中、直線で描写されるとき、該不斉炭素の（R）及び（S）配置の両方、従って、鏡像異性体及びその混合物の両方が、式内に包含されると理解される。当技術分野で使用されるとき、不斉炭素に対する絶対配置を特定することが望ましいとき、該不斉炭素との結合の1つを、楔として描写でき（該平面上の原子と結合）、他を連続または短い平行線の楔として描写できる（該平面下の原子と結合）。カーン・インゴルド・プレローグ・システムを、不斉炭素に対する（R）または（S）配置を示すために使用できる。

【0122】

本明細書に記載の化合物は、それらの天然同位体存在率及び非天然存在率の両方で原子を含む。1つ以上の原子が、自然で通常に発見される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により置換されるという事実を別にすれば、本発明の開示化合物は、記載のものと同一、同位体標識化または同位体置換化合物であり得る。本発明の化合物に組み入れられ得る同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素が挙げられる。化合物は、そのプロドラッグ、及び前述の同位体を含む前記化合物または前記プロドラッグの薬剤的に許容可能な塩をさらに含み、及び／または他の原子の他の同位体は、本発明の範囲内である。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、及び炭素 ^{14} 、すなわち、 ^{14}C 、同位体は、合成の場合及び検出性能について特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より良好な代謝安定性、例えば、インビボ半減期を増加または投薬必要量を減少させ、それ故、いくつかの環境で好ましくなり得ることから得られる特定の治療上の利点を得ることができる。本発明の同

10

20

30

40

50

位体標識化合物及びそのプロドラッグを、一般に、非同位体標識化試薬を、容易に入手可能な同位体標識化試薬と置き換えることにより、下記方法の実行により合成できる。

【0123】

本発明に記載の化合物は、溶媒和物として存在し得る。場合によって、該溶媒和物の合成に使用する溶媒は、水性溶液であり、該溶媒和物は、しばしば、水和物と呼ばれる。該化合物は、水和物として存在し得、例えば、溶媒または水性溶液から結晶化により得ることができる。この関連で、溶媒または水分子の1つ、2つ、3つまたはいずれかの任意の数が、本発明に記載の化合物と結合し、溶媒和物及び水和物を生成できる。反対に明記しない限り、本発明は、全てのかかる可能な溶媒和物を含む。

【0124】

「共結晶」という語は、非共有結合によりそれらの安定性を有する2つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子複合体の1つ以上の構成成分は、結晶格子中に安定なフレーム構造を提供する。特定の例では、ゲスト分子は、無水物または溶媒和物として、結晶格子中に組み込まれている（例えば、“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004参照）。共結晶の例としては、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。

【0125】

本明細書に記載の特定の化合物は、互変異性体の平衡として存在し得ることも理解される。例えば、 α 水素を有するケトン類は、ケト体及びエノール体の平衡で存在できる。

【0126】

【化9】



ケト体

エノール体

【0127】

【化10】



アミド体

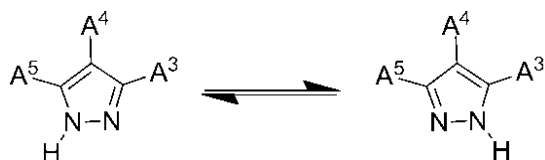
イミド酸体

【0128】

同様に、N-水素を有するアミド類は、アミド体及びイミド酸体の平衡で存在できる。別の例として、ピラゾールは、以下に示す2つの互変異性体、N¹-非置換3-A³及びN¹-非置換5-A³で存在できる。

【0129】

【化11】



【0130】

10

20

30

40

50

反対に明記しない限り、本発明は、全てのかかる可能な互変異性体を含む。

【0131】

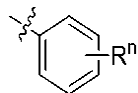
化学物質は、多形体または変態と呼ばれる順の異なる状態で存在する固体を生成することは公知である。多形物質の異なる変態は、それらの物理的特性で大きく異なり得る。本発明に記載の化合物は、特定の変態が、準安定になることが可能である異なる多形体で存在し得る。反対に明記しない限り、本発明は、全てのかかる可能な多形体を含む。

【0132】

いくつかの態様では、化合物の構造を、式：

【0133】

【化12】



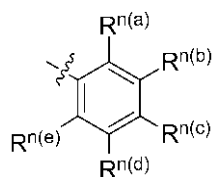
10

【0134】

により表すことができ、式：

【0135】

【化13】



20

【0136】

と均等であると理解される。式中、 n は、通常、整数である。すなわち、 R^n は、5つの独立した置換基、 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ であると理解される。「独立した置換基」は、各 R 置換基を、独立して定義できることを意図している。例えば、ある場合として、もし、 $R^{n(a)}$ がハロゲンであるならば、その場合、 $R^{n(b)}$ は必ずしもハロゲンである必要はない。

【0137】

本明細書に記載の特定の物質、化合物、組成物、及び構成成分を市販から得るまたは当業者に一般に公知の技術を用いて容易に合成できる。例えば、本発明の開示の化合物及び組成物の製法で使用される出発物質及び試薬は、Aldrich Chemical Co.(ウイスコンシン州ミルウォーキー)、Acros Organics (ニュージャージー州モリスプレインズ)、Fisher Scientific (ペンシルベニア州ピッツバーグ)、またはSigma (ミズーリ州セントルイス)などの商業サプライヤーから入手可能あるいはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); 及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)などの文献に記載の方法に従う当業者に公知の方法により合成する。

30

40

【0138】

明示的に別段の明記がない限り、本明細書に記載のいかなる方法も、その工程を特定の順で実施すべき必要があると解釈する意図は全くない。従って、方法の請求の範囲が、その工程が続く順を実際に列挙しない、または該工程が特定の順に限定されるべきことを、請求の範囲または明細書中で、具体的に別段に明記されない場合、いかなる点でも、順を推測されるべきと全く意図していない。このことは：工程またはオペレーショナルフローの配列に関する論理；文法構成または句読点由来の平易な意味；及び明細書中に記載の実施形態の数またはタイプを含む解釈のいかなる可能性のある黙示原則にもあてはまる。

【0139】

50

本明細書に開示の方法内で使用される組成物それ自体だけでなく、本発明の組成物を製剤するために使用される構成成分も開示する。これら及び他の物質を、本明細書で開示し、これらの物質の組合せ、小集団、相互作用、グループ、その他を開示するとき、これらの化合物の様々な個別及び集団的組合せ及び順列の具体的表現を例証的に開示できない一方では、各々は、具体的に考えられ、本明細書に記載されることは理解される。例えば、もし、特定の化合物が開示及び考察され、該化合物を含む多くの分子に製造できる多くの修飾物を考察するならば、具体的に反対に指定しない限り、該化合物及び可能である該修飾物の各々及び全ての組合せ及び順列は具体的に考えられる。従って、もし、分子D、E、及びFならびに組合せ分子の例の分類だけでなく、分子A、B、及びCの分類を開示するならば、たとえ、各々が個別に列挙されなくても、各々は、組合せA-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E、及びC-Fが、開示されたものと見なされることを意味すると個別に及び集団的に考えられる。同様に、これらのいずれもの小集団または組合せも開示する。従って、例えば、A-E、B-F、及びC-Eの小グループも開示されたものと見なされるはずである。この概念は、これに限定されないが、本発明の組成物の製造及び使用方法の工程を含む本願の全ての態様に適用する。従って、もし、実施できる様々な追加の工程があるならば、これらの追加の工程の各々を、本発明の方法のいずれもの具体的実施形態または実施形態の組合せを用いて実施できると理解される。

10

【0140】

本明細書に開示の組成物は、特定の機能を有すると理解される。開示された機能の実施のための特定の構造的要件を本明細書に開示し、開示された構造に関連する同じ機能を実施できる様々な構造があること、及びこれらの構造が、通常、同じ結果を達成するだろうことは理解される。

20

【0141】

B. 化合物

1つの態様では、本発明は、抗菌薬として有用な式Iに記載の化合物に関する。より具体的に、1つの態様では、本発明は、細菌性感染症の治療に使用するアリール置換アミノメチルスpekチノマイシン類似体である化合物に関する。

【0142】

各開示された誘導体は、さらに置換されていてもよいと考えられる。いずれかの1つ以上の誘導体は、本発明から省かれてもよいとも考えられる。本発明の開示された化合物を、開示された方法により提供できると理解される。本発明の開示された化合物を、開示された使用方法で使用できるとも理解される。

30

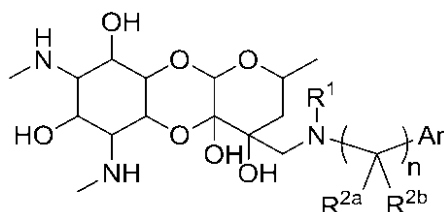
【0143】

1. 構造

一態様において、本発明は式I

【0144】

【化14】



40

で表される構造を有する化合物に関する：

【0145】

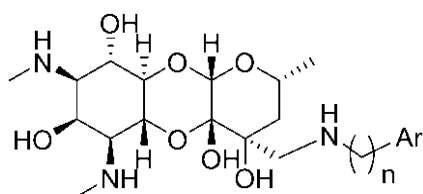
式中、nは、0、1、2、及び3から選択される整数であり；R¹は、水素及びC1～C4アルキルから選択され、；R^{2a}及びR^{2b}の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択され、；及びArは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換さ

50

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0154】

【化18】



で表される構造を有し得る。

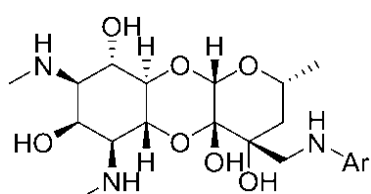
10

【0155】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0156】

【化19】



20

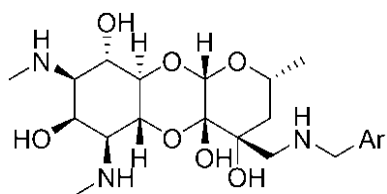
で表される構造を有し得る。

【0157】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0158】

【化20】



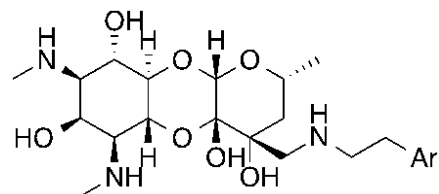
30

で表される構造を有し得る。

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0159】

【化21】



40

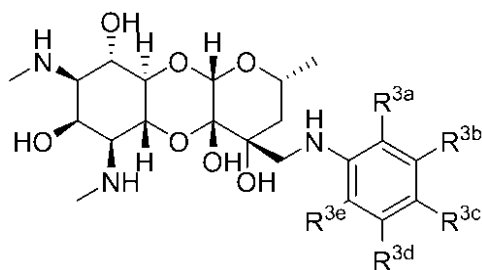
で表される構造を有し得る。

【0160】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0161】

【化 2 2】



で表される構造を有し得る。

10

【0162】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 -(C=O)OR^9 、 $\text{-(C=O)NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 -SR^9 、及び $\text{-SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

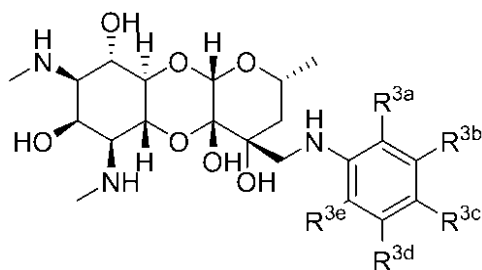
【0163】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0164】

20

【化 2 3】



で表される構造を有し得る。

30

【0165】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、 -F 、 -Cl 、 -Br 、シアノ、ヒドロキシル、 -NH_2 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 -CHF_2 、 -CF_3 、 $\text{-CH}_2\text{Cl}$ 、 -CHCl_2 、 -CCl_3 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CCl}_3$ 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-OCH}_2\text{F}$ 、 -OCHF_2 、 -OCF_3 、 $\text{-OCH}_2\text{Cl}$ 、 -OCHCl_2 、 -OCCl_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $\text{-(C=O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-(C=O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -(C=O)OCH_3 、 -(C=O)OH 、 $\text{-(C=O)NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 -(C=O)NHCH_3 、 -(C=O)NH_2 、 $\text{-SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{-SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

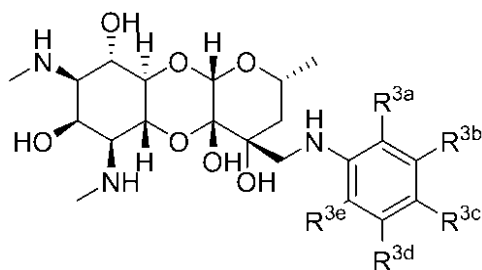
40

【0166】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0167】

【化 2 4】



で表される構造を有し得る。

10

【0168】

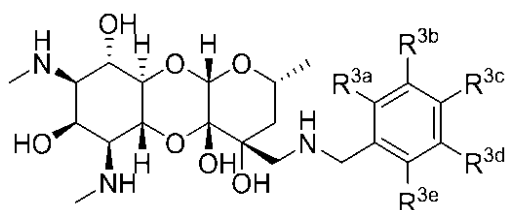
式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

【0169】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0170】

【化 2 5】



20

で表される構造を有し得る。

【0171】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

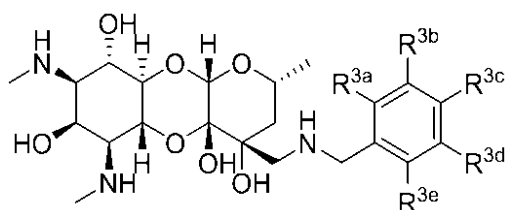
30

【0172】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0173】

【化 2 6】



40

で表される構造を有し得る。

【0174】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂

50

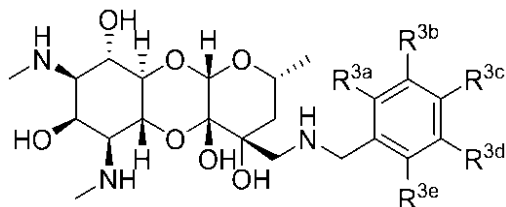
CH₃、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

【0175】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0176】

【化27】



10

で表される構造を有し得る。

【0177】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

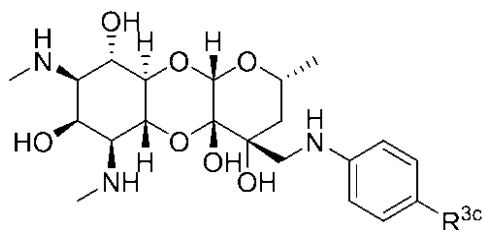
20

【0178】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0179】

【化28】



30

で表される構造を有し得る。

【0180】

式中、R^{3c}は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

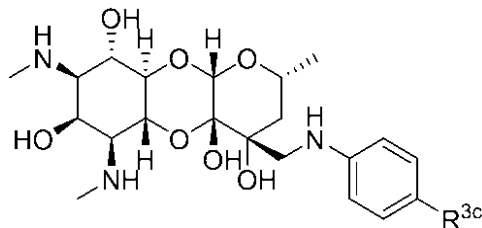
【0181】

さまざまな態様において、化合物は、式：

40

【0182】

【化29】



で表される構造を有し得る。

50

【0183】

式中、 R^{3c} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHC_2H_5$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

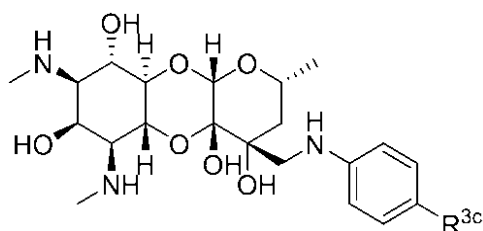
【0184】

さまざまな態様において、化合物は、式：

10

【0185】

【化30】



で表される構造を有し得る。

20

【0186】

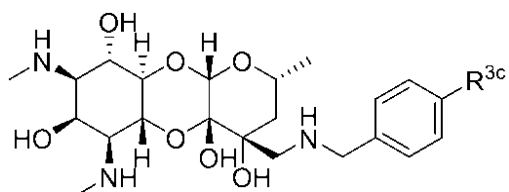
式中、 R^{3c} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0187】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0188】

【化31】



30

で表される構造を有し得る。

【0189】

式中、 R^{3c} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

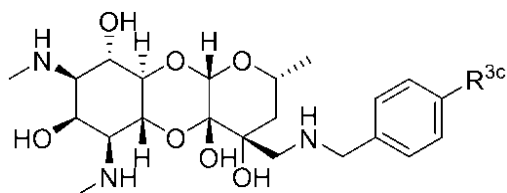
40

【0190】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0191】

【化 3 2】



で表される構造を有し得る。

【0192】

式中、R^{3c}は、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHC₂H₅、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

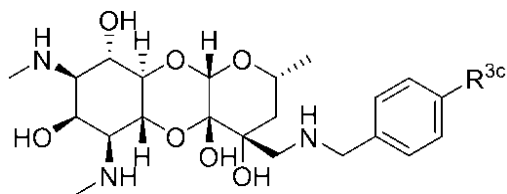
10

【0193】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0194】

【化 3 3】



で表される構造を有し得る。

【0195】

式中、R^{3c}は、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

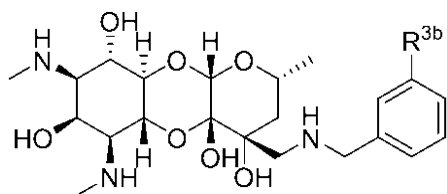
30

【0196】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0197】

【化 3 4】



で表される構造を有し得る。

【0198】

式中、R^{3b}は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される。

40

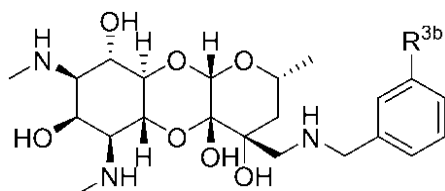
【0199】

さまざまな態様において、化合物は、式：

50

【0200】

【化35】



で表される構造を有し得る。

【0201】

10

式中、R^{3b}は、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHC₂H₅、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

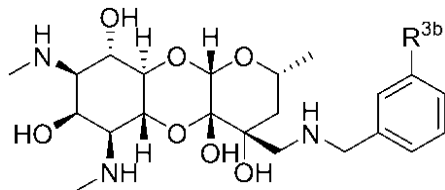
【0202】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0203】

20

【化36】



で表される構造を有し得る。

【0204】

式中、R^{3b}は、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

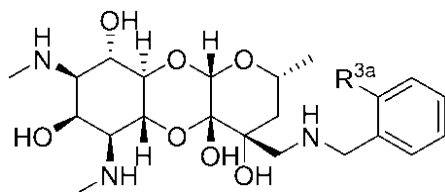
30

【0205】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0206】

【化37】



40

で表される構造を有し得る。

【0207】

式中、R^{3a}は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される。

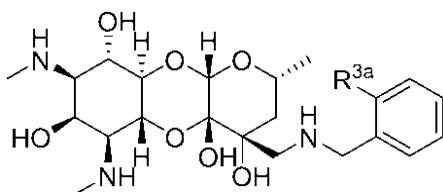
【0208】

50

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0209】

【化38】



で表される構造を有し得る。

10

【0210】

式中、R^{3a}は、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHC₂H₅、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

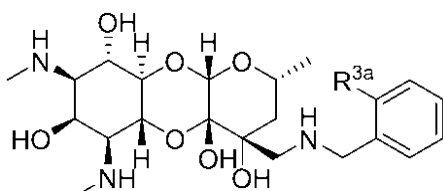
【0211】

さまざまな態様において、化合物は、式：

20

【0212】

【化39】



で表される構造を有し得る。

30

【0213】

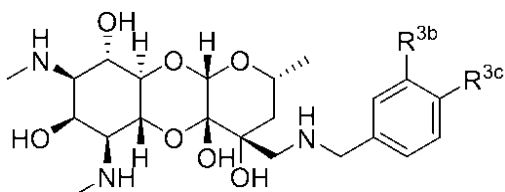
式中、R^{3a}は、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される。

【0214】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0215】

【化40】



40

で表される構造を有し得る。

【0216】

式中、R^{3b}及びR^{3c}の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される。

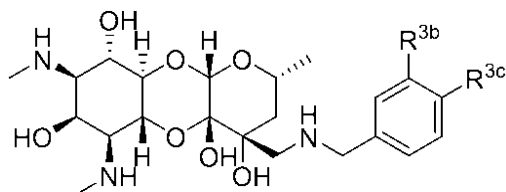
50

【0217】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0218】

【化41】



10

で表される構造を有し得る。

【0219】

式中、 R^{3b} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)NHCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)NHCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2F$ 、 $-SO_2NHCH_2CF_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-SO_2NHCH_2CHCl_2$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

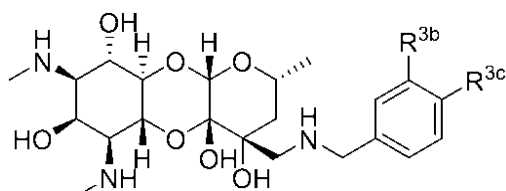
【0220】

20

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0221】

【化42】



で表される構造を有し得る。

30

【0222】

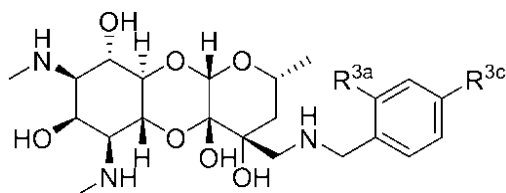
式中、 R^{3b} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0223】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0224】

【化43】



40

で表される構造を有し得る。

【0225】

式中、 R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び

50

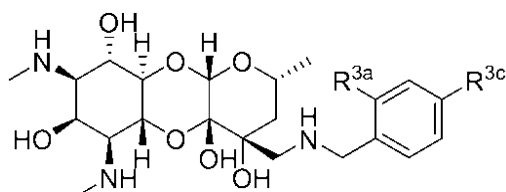
—SO₂R⁹から選択される。

【 0 2 2 6 】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【 0 2 2 7 】

【化 4 4】



10

で表される構造を有し得る。

【 0 2 2 8 】

式中、 R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2CH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2CH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2CH_2CH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2F$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2CF_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

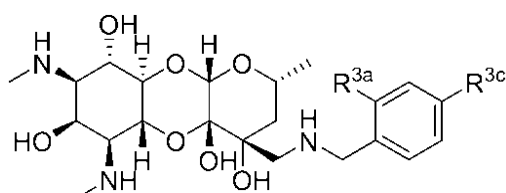
20

【 0 2 2 9 】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【 0 2 3 0 】

【化 4 5】



30

で表される構造を有し得る。

【 0 2 3 1 】

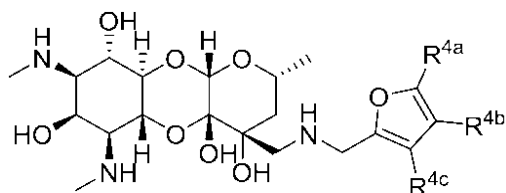
式中、 R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【 0 2 3 2 】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【 0 2 3 3 】

【化 4 6】



40

で表される構造を有し得る。

【 0 2 3 4 】

式中、R^{4a}、R^{4b}、及びR^{4c}の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコ

50

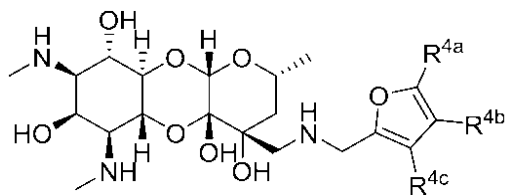
キシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

【0235】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0236】

【化47】



10

で表される構造を有し得る。

【0237】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

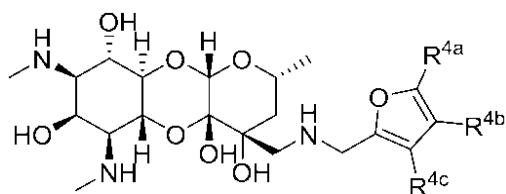
20

【0238】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0239】

【化48】



30

で表される構造を有し得る。

【0240】

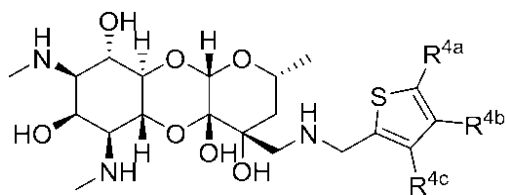
式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0241】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0242】

【化49】



40

で表される構造を有し得る。

【0243】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モ

50

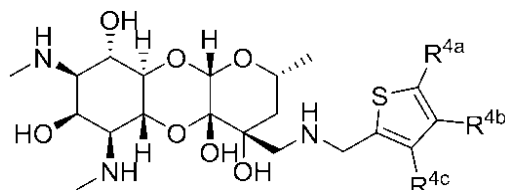
ノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

【0244】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0245】

【化50】



10

で表される構造を有し得る。

【0246】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)OCH_2CHF_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)NHCH_2CHF_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)NHCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2F$ 、 $-SO_2NHCH_2CHF_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CF_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-SO_2NHCH_2CHCl_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CCl_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

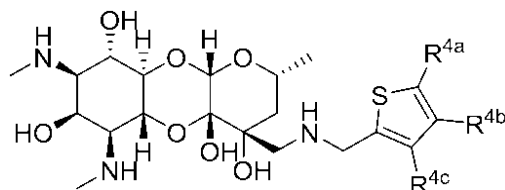
20

【0247】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0248】

【化51】



30

で表される構造を有し得る。

【0249】

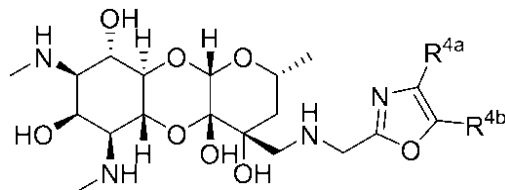
式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0250】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0251】

【化52】



40

で表される構造を有し得る。

【0252】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキ

50

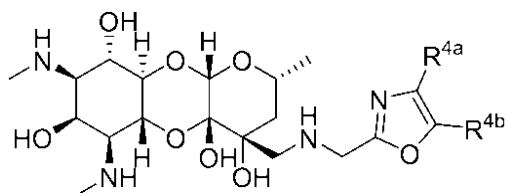
ル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

【0253】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0254】

【化53】



10

で表される構造を有し得る。

【0255】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

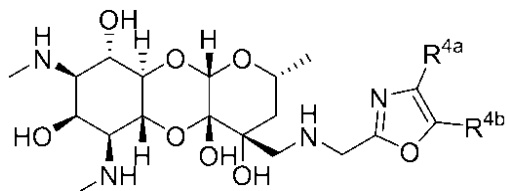
20

【0256】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0257】

【化54】



30

で表される構造を有し得る。

【0258】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

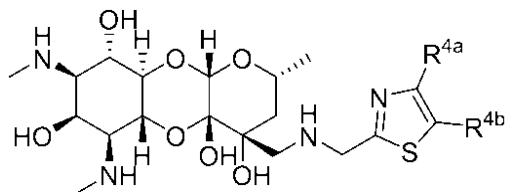
【0259】

さまざまな態様において、化合物は、式：

40

【0260】

【化55】



で表される構造を有し得る。

【0261】

50

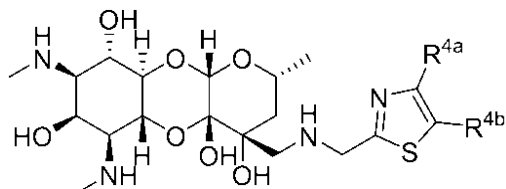
式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

【0262】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0263】

【化56】



10

で表される構造を有し得る。

【0264】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

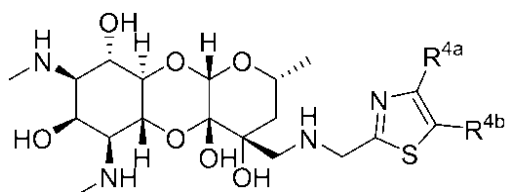
20

【0265】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0266】

【化57】



30

で表される構造を有し得る。

【0267】

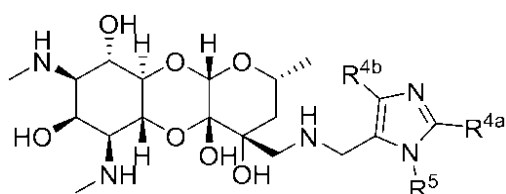
式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0268】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0269】

【化58】



で表される構造を有し得る。

50

【0270】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択され、；及び R^5 は、水素及びC1～C3アルキルから選択される。

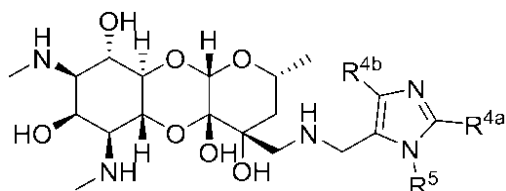
【0271】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0272】

【化59】

10



で表される構造を有し得る。

【0273】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択され、；及び R^5 は、水素及びメチルから選択される。

20

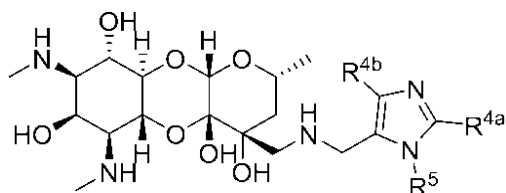
【0274】

さまざまな態様において、化合物は、式：

【0275】

【化60】

30



で表される構造を有し得る。

【0276】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択され、；及び R^5 は、水素及びメチルから選択される。

40

【0277】

さらなる態様において、化合物は本明細書に挙げた構造を有し得る。さらなる態様において、化合物は本明細書に挙げた構造の2つ以上から選択され得る。

【0278】

適切な置換基は、以下のものが挙げられる。

【0279】

a. R^1 基

一態様において、 R^1 は、水素及びC1～C4アルキルから選択される。さらなる態様にお

50

いて、 R^1 は、水素及びメチルから選択される。なおさらなる態様において、 R^1 は、水素、エチル、及びメチルから選択される。またさらなる態様において、 R^1 は、メチルである。なおもさらなる態様において、 R^1 は、水素である。

【0280】

b. R^{2a} 及び R^{2b} 基

一態様において、 R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択される。さらなる態様において、 R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、水素である。

【0281】

さらなる態様において、 n は、0であり R^{2a} であり R^{2b} 存在しない。なおさらなる態様において、 n は、1であり R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、水素である。またさらなる態様において、 n は、2であり R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、水素である。なおもさらなる態様において、 n は、3であり R^{2a} 及び R^{2b} の各存在は、水素である。

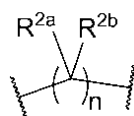
10

【0282】

さまざまなさらなる態様において、 R^{2a} 及び R^{2b} と標識された置換基の複数の使用は、そのような置換基のそれぞれが、独立して選択されたさまざまな選択された置換基の複数の出現に参与することが理解される。例えば、そのような場合、本発明は式：

【0283】

【化61】



20

で表される構造に関する。

【0284】

式中、 n は、0～3(すなわち、 $n=0$ 、 $n=1$ 、 $n=2$ 、または $n=3$)であり；各 R^{2a} は、存在するとき、水素、メチル、及びエチルから選択され、；及び各 R^{2b} は、存在するとき、水素、メチル、及びエチルから選択される。例えば、部分 $n=1$ に関して、 R^{2a1} と R^{2b1} で置換された、そのような置換基のそれぞれが、独立して、水素、メチル、またはエチルである部分を含み、及び開示することが理解される。また、部分 $n=2$ に関して、 R^{2a2} と R^{2b2} で置換され、そのような置換基のそれぞれが R^{2a1} と R^{2b1} の選択に関係なく、独立して、水素、メチル、またはエチルである部分を含み、及び開示する。

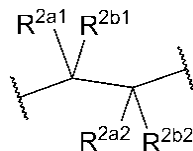
30

【0285】

そのような構造(例えば、式中、 $n=2$)はまた、式：

【0286】

【化62】



40

によって代替的に表される構造を有する部分を指すことが理解され、

【0287】

式中、 R^{2a1} 、 R^{2b1} 、 R^{2a2} 、及び R^{2b2} の各々は、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。(この場合もやはり、他の選択に関係しない)。

【0288】

c. R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} 基

一態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$

50

【 0 2 8 9 】

10

【 0 2 9 0 】

20

【 0 2 9 1 】

30

50

さまざまな態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3c} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3c} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。なおさらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3c} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0293】

さまざまな態様において、 R^{3a} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3b} 及び R^{3c} の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3b} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。なおさらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3b} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

【0294】

さまざまな態様において、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。なおさらなる態様において、 R^{3b} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素であり； R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される。

一態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}$ 、 R^{10b} 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の少なくとも3つは、水素である。さらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素である。

さまざまなさらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の少なくとも3つは、水素である。さらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の少なくとも3つは、水素である。

さまざまな態様において、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3a} は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。なおさらなる態様において、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3a} は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

さまざまな態様において、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3b} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3b} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH$

【 0 2 9 9 】

10

【 0 3 0 0 】

20

【 0 3 0 1 】

30

40

50

$-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。なおさらなる態様において、 R^{3b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の各々は、水素であり； R^{3a} 及び R^{3c} の各々は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

【0302】

d. R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} 基

一態様において、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、
 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコ
 キシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、及
 び $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{4a} 、 R^{4b} 、
 及び R^{4c} の各々は、水素である。

【0303】

さまざまな態様において、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シア
 ノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、
 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、
 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から
 選択される。さらなる態様において、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、
 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

【0304】

さまざまな態様において、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、
 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコ
 キシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、及
 び $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から選択される。さらなる態様において、 R^{4a} 及
 び R^{4b} の各々は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチ
 ル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。なおさらなる態様において、
 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、
 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

【0305】

e. R^5 基

一態様において、 R^5 は、水素及び $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキルから選択される。さらなる態様におい
 て、 R^5 は、水素、メチル、及びエチルから選択される。なおさらなる態様において、 R^5 は
 、水素及びメチルから選択される。またさらなる態様において、 R^5 は、メチルである。
 なおもさらなる態様において、 R^5 は、水素である。

【0306】

10

20

30

40

50

f. R⁹基

一態様において、R⁹の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択される。さらなる態様において、R⁹の各存在は、存在するとき、水素である。

【0307】

さまざまな態様において、R⁹の各存在は、存在するとき、水素、エチル、及びメチルから選択される。さらなる態様において、R⁹の各存在は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。なおさらなる態様において、R⁹の各存在は、存在するとき、メチルである。

【0308】

g. R^{10a}及びR^{10b}基

10

一態様において、R^{10a}及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから独立して選択される。さらなる態様において、R^{10a}及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素である。

【0309】

さまざまな態様において、R^{10a}及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素、エチル、及びメチルから独立して選択される。さらなる態様において、R^{10a}及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素及びメチルから独立して選択される。なおさらなる態様において、R^{10a}及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、メチルである。

【0310】

さらなる態様において、R^{10a}の各存在は、存在するとき、水素であり；及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択される。なおさらなる態様において、R^{10a}の各存在は、存在するとき、水素であり；及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素、エチル、及びメチルから選択される。またさらなる態様において、R^{10a}の各存在は、存在するとき、水素であり；及びR^{10b}の各存在は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。

20

【0311】

h. Ar基

一態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換されているアリールまたはヘテロアリールである。さらなる態様において、Arは、アリールまたはヘテロアリールであり、非置換である。

30

【0312】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換されているアリールである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₂F、-(C=O)OCH₂CH₂CF₃、-(C=O)OCH₂CH₂Cl、-(C=O)OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CCl₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0～3個の基により置換されているアリールである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独

40

50

【 0 3 1 3 】

10

【 0 3 1 4 】

20

【 0 3 1 5 】

30

40

50

CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0～3個の基により置換されているフェニルである。

【0316】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される基により一置換されているフェニルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているフェニルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているフェニルである。

10

【0317】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される2個の基により置換されているフェニルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されているフェニルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されているフェニルである。

20

30

【0318】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換されているヘテロアリールである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0～3個の基により置換されているヘテロアリールである。またさらなる態様において

40

50

、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0～3個の基により置換されているヘテロアリールである。

【0319】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される基により一置換されているヘテロアリールである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているヘテロアリールである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているヘテロアリールである。

【0320】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される2個の基により置換されているヘテロアリールである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されているヘテロアリールである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されているヘテロアリールである。

【0321】

さらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0～3個の基により置換されている。なおさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒド

ロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されている。またさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されている。

【0322】

さらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から選択される基により一置換されている。なおさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される基により一置換されている。またさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される基により一置換されている。

【0323】

さらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルキル、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ アルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ モノハロアルコキシ、 $\text{C1}\sim\text{C3}$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択される2個の基により置換されている。なおさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル

10

20

30

40

50

ル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されている。またさらなる態様において、Arは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジニル、キノリニル、及び1H-ベンゾ[d]イミダゾリルから選択され、；及びArは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されている。

10

【0324】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0~3個の基により置換されているピリジニルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0~3個の基により置換されているピリジニルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0~3個の基により置換されているピリジニルである。

20

30

【0325】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から選択される基により一置換されているピリジニルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているピリジニルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から選択される基により一置換されているピリジニルである。

40

【0326】

50

10

20

30

40

50

【 0 3 3 2 】

10

【 0 3 3 3 】

20

【 0 3 3 4 】

30

40

50

、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているチオフェニルである。

【0335】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される2個の基により置換されているチオフェニルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているチオフェニルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているチオフェニルである。

【0336】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾリルである。

【0337】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される基により一置換されているオキサゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているオキサゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、

【 0 3 3 8 】

20

【 0 3 3 9 】

30

【 0 3 4 0 】

50

チアゾリルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂ から選択される基により一置換されているチアゾリルである。

【0341】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹ から独立して選択される2個の基により置換されているチアゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂ から独立して選択される2個の基により置換されているチアゾリルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂ から独立して選択される2個の基により置換されているチアゾリルである。

【0342】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹から独立して選択される0~3個の基により置換されているイミダゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0~3個の基により置換されているイミダゾリルである。またさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0~3個の基により置換されているイミダゾリルである。

【0343】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、-(C=O)OR⁹、-(C=O)NR^{10a}R^{10b}、及び-SO₂NR^{10a}R^{10b}、-SR⁹、及び-SO₂R⁹ から選択される基により一置換されているイミダゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される0~3個の基により置換されているイミダゾリルである。

【 0 3 4 4 】

20

30

40

50

)OCH₃、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているピロリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているピロリルである。

【0347】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される2個の基により置換されているピロリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているピロリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているピロリルである。

【0348】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。

【0349】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される基により一置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH$

3、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。

【0350】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]チアゾリルである。

【0351】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。

【0352】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される基により一置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである

。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。

10

【0353】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているベンゾ[d]オキサゾリルである。

20

【0354】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。

30

40

【0355】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロア

50

ルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される基により一置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から選択される基により一置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。

10

【0356】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される2個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される2個の基により置換されているオキサゾロ[4, 5-c]ピリジニルである。

20

30

【0357】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、及び $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているキノリニルである。なおさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているキノリニルである。またさらなる態様において、Arは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される0～3個の基により置換されているキノリニルである。

40

50

—SO₂NHCH₃、及び—SO₂NH₂から独立して選択される0～3個の基により置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。

【0361】

さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、—NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、—(C=O)OR⁹、—(C=O)NR^{10a}R^{10b}、—SO₂NR^{10a}R^{10b}、—SR⁹、及び—SO₂R⁹から選択される基により一置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、—F、—Cl、—Br、シアノ、ヒドロキシル、—NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CH₂Cl、—CHCl₂、—CCl₃、—CH₂CH₂F、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—OCH₂F、—OCHF₂、—OCF₃、—OCH₂Cl、—OCHCl₂、—OCCl₃、—OCH₂CH₂F、—OCH₂CHF₂、—OCH₂CF₃、—OCH₂CH₂Cl、—OCH₂CHCl₂、—(C=O)OCH₂CH₃、—(C=O)OCH₂CH₃、—(C=O)OCH₃、—(C=O)OH、—(C=O)NHCH₂CH₃、—(C=O)NHCH₃、—(C=O)NH₂、—SO₂N(CH₃)₂、—SO₂NHCH₂CH₃、—SO₂NHCH₃、及び—SO₂NH₂から選択される基により一置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。またさらなる態様において、Arは、—F、—Cl、—Br、メチル、エチル、イソプロピル、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CH₂CF₃、—OCH₃、—OCF₃、—OCH₂CF₃、—(C=O)OH、—(C=O)NH₂、—SO₂NHCH₃、及び—SO₂NH₂から選択される基により一置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。

【0362】

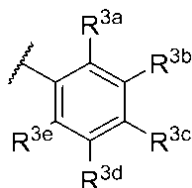
さらなる態様において、Arは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、—NH₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、—(C=O)OR⁹、—(C=O)NR^{10a}R^{10b}、—SO₂NR^{10a}R^{10b}、—SR⁹、及び—SO₂R⁹から独立して選択される2個の基により置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。なおさらなる態様において、Arは、—F、—Cl、—Br、シアノ、ヒドロキシル、—NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CH₂Cl、—CHCl₂、—CCl₃、—CH₂CH₂F、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—OCH₂F、—OCHF₂、—OCF₃、—OCH₂Cl、—OCHCl₂、—OCCl₃、—OCH₂CH₂F、—OCH₂CHF₂、—OCH₂CF₃、—OCH₂CH₂Cl、—OCH₂CHCl₂、—(C=O)OCH₂CH₃、—(C=O)OCH₂CH₃、—(C=O)OCH₃、—(C=O)OH、—(C=O)NHCH₂CH₃、—(C=O)NHCH₃、—(C=O)NH₂、—SO₂N(CH₃)₂、—SO₂NHCH₂CH₃、—SO₂NHCH₃、及び—SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。またさらなる態様において、Arは、—F、—Cl、—Br、メチル、エチル、イソプロピル、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CH₂CF₃、—OCH₃、—OCF₃、—OCH₂CF₃、—(C=O)OH、—(C=O)NH₂、—SO₂NHCH₃、及び—SO₂NH₂から独立して選択される2個の基により置換されている1H—ベンゾ[d]イミダゾリルである。

【0363】

さらなる態様において、Arは、式：

【0364】

【化63】



で表される構造を有する部分である。

【0365】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、—N

10

20

30

40

50

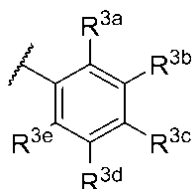
H₂、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

【0366】

さらなる態様において、Arは、式：

【0367】

【化64】



10

で表される構造を有する部分である。

【0368】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)OCH_2CHF_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

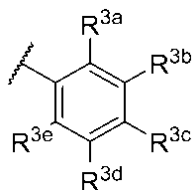
20

【0369】

さらなる態様において、Arは、式：

【0370】

【化65】



30

で表される構造を有する部分である。

【0371】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

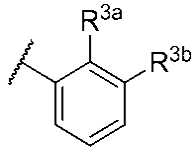
40

【0372】

さらなる態様において、Arは、式：

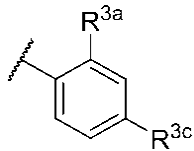
【0373】

【化 6 6】



【 0 3 7 4】

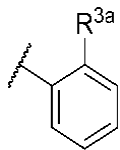
【化 6 7】



10

【 0 3 7 5】

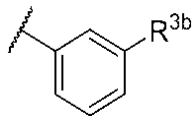
【化 6 8】



20

【 0 3 7 6】

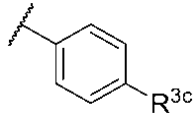
【化 6 9】



、または

【 0 3 7 7】

【化 7 0】



30

で表される構造を有する部分である。

【 0 3 7 8】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

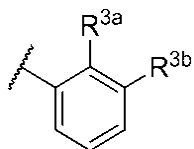
40

【 0 3 7 9】

さらなる態様において、Arは、式：

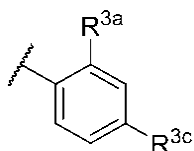
【 0 3 8 0】

【化 7 1】



【 0 3 8 1】

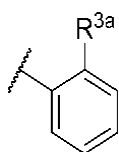
【化 7 2】



10

【 0 3 8 2】

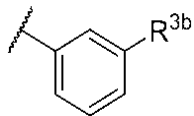
【化 7 3】



20

【 0 3 8 3】

【化 7 4】

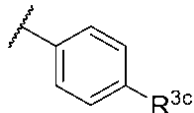


、または

30

【 0 3 8 4】

【化 7 5】



で表される構造を有する部分である。

【 0 3 8 5】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である。

40

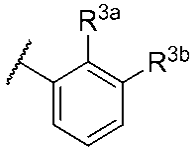
【 0 3 8 6】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 3 8 7】

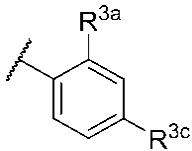
50

【化 7 6】



【 0 3 8 8】

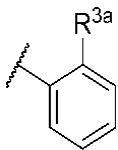
【化 7 7】



10

【 0 3 8 9】

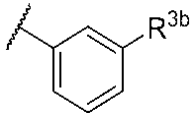
【化 7 8】



20

【 0 3 9 0】

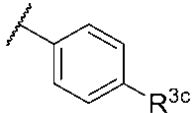
【化 7 9】



、または

【 0 3 9 1】

【化 8 0】



30

で表される構造を有する部分である。

【 0 3 9 2】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である。

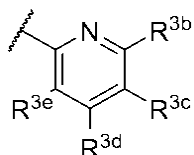
40

【 0 3 9 3】

さらなる態様において、Arは、式：

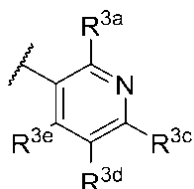
【 0 3 9 4】

【化 8 1】



【 0 3 9 5】

【化 8 2】

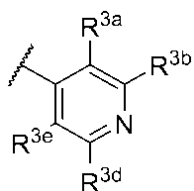


10

、または

【 0 3 9 6】

【化 8 3】



20

で表される構造を有する部分である。

【 0 3 9 7】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも1つは、水素である。

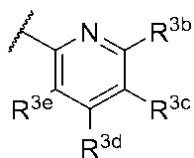
30

【 0 3 9 8】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 3 9 9】

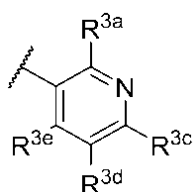
【化 8 4】



40

【 0 4 0 0】

【化 8 5】

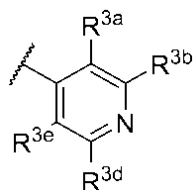


50

、または

【0401】

【化86】



で表される構造を有する部分である。

10

【0402】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)OCH_2CHF_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2F$ 、 $-(C=O)NHCH_2CHF_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-(C=O)NHCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)NHCH_2CCl_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2F$ 、 $-SO_2NHCH_2CHF_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CF_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2Cl$ 、 $-SO_2NHCH_2CHCl_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CCl_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも1つは、水素である。

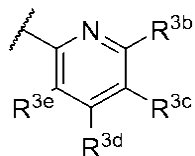
20

【0403】

さらなる態様において、Arは、式：

【0404】

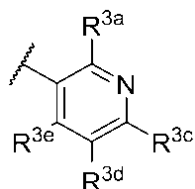
【化87】



、

【0405】

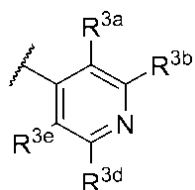
【化88】



、または

【0406】

【化89】



で表される構造を有する部分である。

【0407】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の各々は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチ

40

50

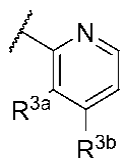
ル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも1つは、水素である。

【0408】

さらなる態様において、Arは、式：

【0409】

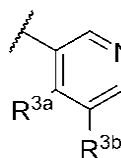
【化90】



10

【0410】

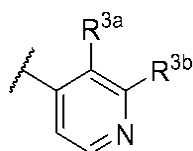
【化91】



20

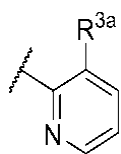
【0411】

【化92】



【0412】

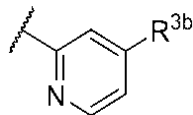
【化93】



30

【0413】

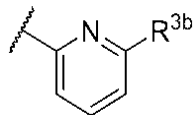
【化94】



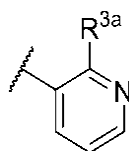
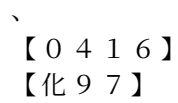
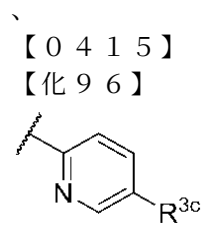
40

【0414】

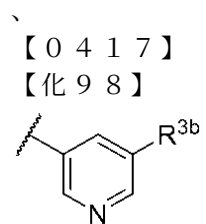
【化95】



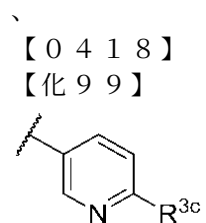
50



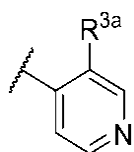
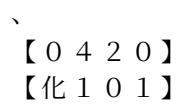
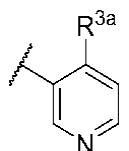
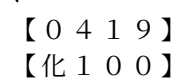
10



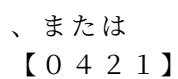
20



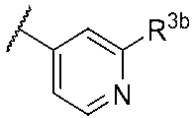
30



40



【化 1 0 2】



で表される構造を有する部分である。

【 0 4 2 2】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

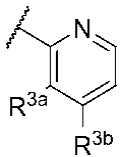
10

【 0 4 2 3】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 4 2 4】

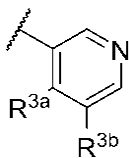
【化 1 0 3】



20

【 0 4 2 5】

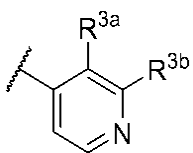
【化 1 0 4】



30

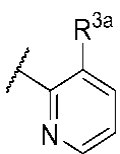
【 0 4 2 6】

【化 1 0 5】



【 0 4 2 7】

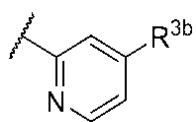
【化 1 0 6】



40

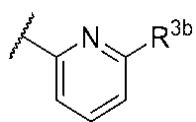
【 0 4 2 8】

【化 1 0 7】



【 0 4 2 9】

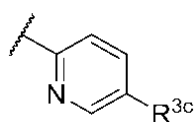
【化 1 0 8】



10

【 0 4 3 0】

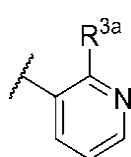
【化 1 0 9】



20

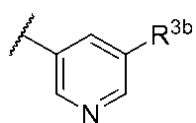
【 0 4 3 1】

【化 1 1 0】



【 0 4 3 2】

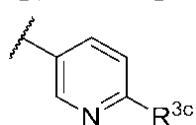
【化 1 1 1】



30

【 0 4 3 3】

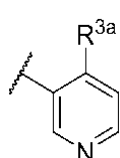
【化 1 1 2】



40

【 0 4 3 4】

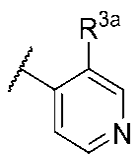
【化 1 1 3】



50

【0435】

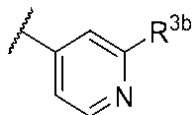
【化114】



、または

【0436】

【化115】



で表される構造を有する部分である。

【0437】

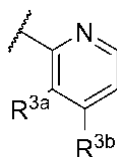
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である。

【0438】

さらなる態様において、Arは、式：

【0439】

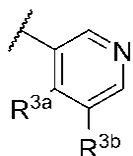
【化116】



、

【0440】

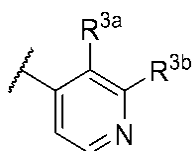
【化117】



、

【0441】

【化118】



10

20

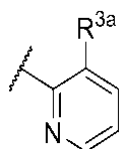
30

40

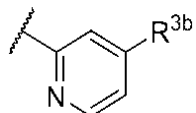
50

、
【 0 4 4 2 】

【 化 1 1 9 】

、
【 0 4 4 3 】

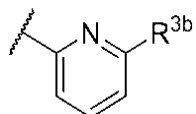
【 化 1 2 0 】



10

、
【 0 4 4 4 】

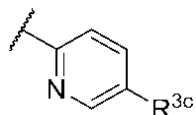
【 化 1 2 1 】



20

、
【 0 4 4 5 】

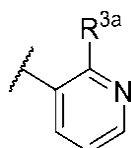
【 化 1 2 2 】



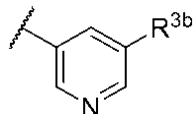
30

、
【 0 4 4 6 】

【 化 1 2 3 】

、
【 0 4 4 7 】

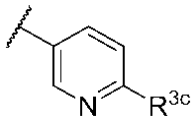
【 化 1 2 4 】



40

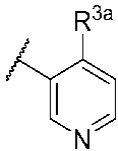
、
【 0 4 4 8 】

【化 1 2 5】



【 0 4 4 9】

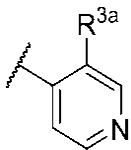
【化 1 2 6】



10

【 0 4 5 0】

【化 1 2 7】

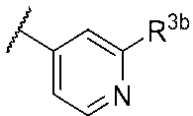


20

、または

【 0 4 5 1】

【化 1 2 8】



で表される構造を有する部分である。

【 0 4 5 2】

30

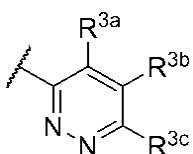
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である。

【 0 4 5 3】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 4 5 4】

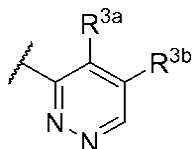
【化 1 2 9】



40

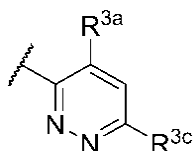
【 0 4 5 5】

【化 1 3 0】



【 0 4 5 6】

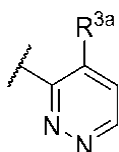
【化 1 3 1】



10

【 0 4 5 7】

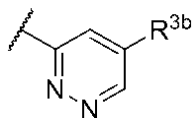
【化 1 3 2】



20

【 0 4 5 8】

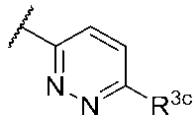
【化 1 3 3】



、または

【 0 4 5 9】

【化 1 3 4】



30

で表される構造を有する部分である。

【 0 4 6 0】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

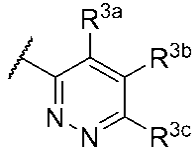
40

【 0 4 6 1】

さらなる態様において、Arは、式：

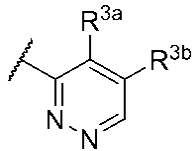
【 0 4 6 2】

【化 1 3 5】



【 0 4 6 3】

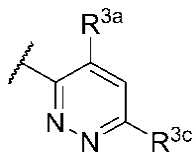
【化 1 3 6】



10

【 0 4 6 4】

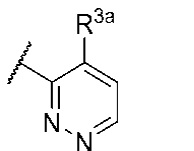
【化 1 3 7】



20

【 0 4 6 5】

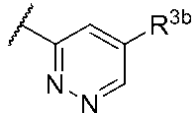
【化 1 3 8】



30

【 0 4 6 6】

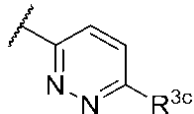
【化 1 3 9】



、または

【 0 4 6 7】

【化 1 4 0】



40

で表される構造を有する部分である。

【 0 4 6 8】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OC$

50

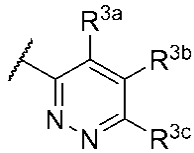
Cl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}の少なくとも2つは、水素である。

【0469】

さらなる態様において、Arは、式：

【0470】

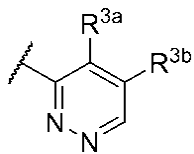
【化141】



10

【0471】

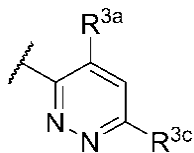
【化142】



20

【0472】

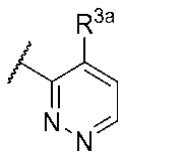
【化143】



30

【0473】

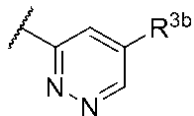
【化144】



40

【0474】

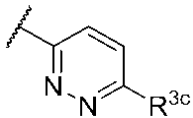
【化145】



、または

【0475】

【化 1 4 6】



で表される構造を有する部分である。

【0 4 7 6】

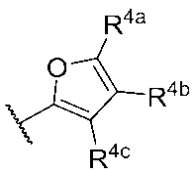
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} の各存在は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} の少なくとも2つは、水素である。

【0 4 7 7】

さらなる態様において、Arは、式：

【0 4 7 8】

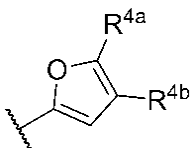
【化 1 4 7】



20

【0 4 7 9】

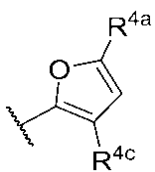
【化 1 4 8】



【0 4 8 0】

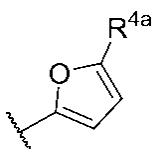
30

【化 1 4 9】



【0 4 8 1】

【化 1 5 0】

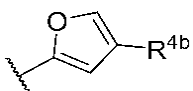


40

、または

【0 4 8 2】

【化 1 5 1】



50

で表される構造を有する部分である。

【0483】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

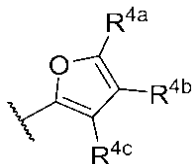
【0484】

さらなる態様において、Arは、式：

【0485】

10

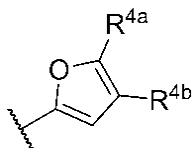
【化152】



【0486】

【化153】

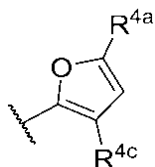
20



【0487】

【化154】

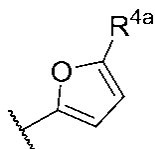
30



【0488】

【化155】

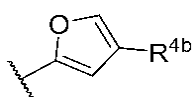
40



、または

【0489】

【化156】



で表される構造を有する部分である。

【0490】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C$

50

F₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される。

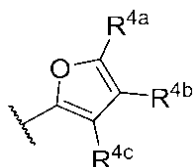
【0491】

さらなる態様において、Arは、式：

【0492】

【化157】

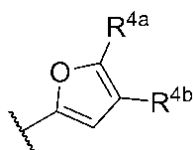
10



【0493】

【化158】

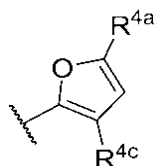
20



【0494】

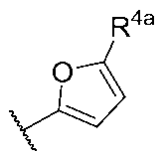
【化159】

30



【0495】

【化160】

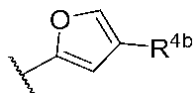


、または

40

【0496】

【化161】



で表される構造を有する部分である。

【0497】

式中、R^{4a}、R^{4b}、及びR^{4c}の各存在は、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される。

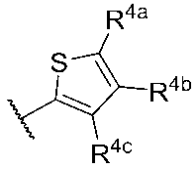
50

【0498】

さらなる態様において、Arは、式：

【0499】

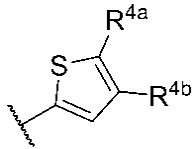
【化162】



、

【0500】

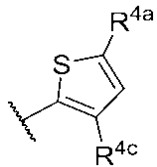
【化163】



、

【0501】

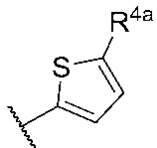
【化164】



、

【0502】

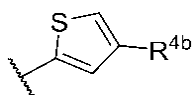
【化165】



、または

【0503】

【化166】



で表される構造を有する部分である。

【0504】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

【0505】

さらなる態様において、Arは、式：

【0506】

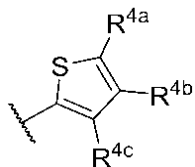
10

20

30

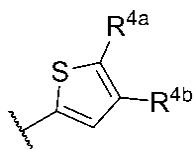
40

【化 1 6 7】



【 0 5 0 7】

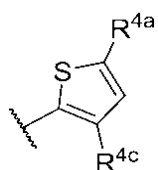
【化 1 6 8】



10

【 0 5 0 8】

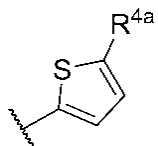
【化 1 6 9】



20

【 0 5 0 9】

【化 1 7 0】

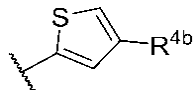


30

、または

【 0 5 1 0】

【化 1 7 1】



で表される構造を有する部分である。

【 0 5 1 1】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

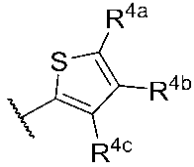
40

【 0 5 1 2】

さらなる態様において、Arは、式：

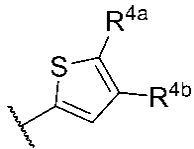
【 0 5 1 3】

【化 1 7 2】



【 0 5 1 4】

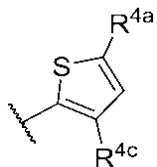
【化 1 7 3】



10

【 0 5 1 5】

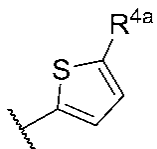
【化 1 7 4】



20

【 0 5 1 6】

【化 1 7 5】

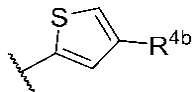


30

、または

【 0 5 1 7】

【化 1 7 6】



で表される構造を有する部分である。

【 0 5 1 8】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

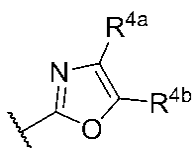
40

【 0 5 1 9】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 5 2 0】

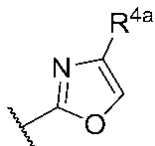
【化 1 7 7】



50

、
【0521】

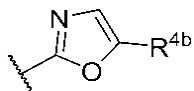
【化178】



、または

【0522】

【化179】



で表される構造を有する部分である。

【0523】

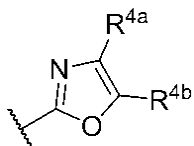
式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2N$ 20
 $R^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

【0524】

さらなる態様において、Arは、式：

【0525】

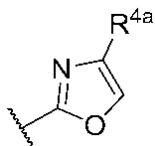
【化180】



30

、
【0526】

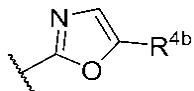
【化181】



、または

【0527】

【化182】



で表される構造を有する部分である。

【0528】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} 、の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OC$ 50

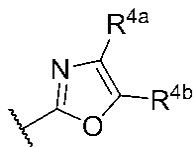
Cl_3 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択される。

【0529】

さらなる態様において、Arは、式：

【0530】

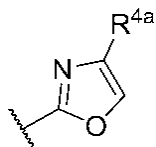
【化183】



10

【0531】

【化184】

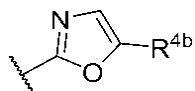


20

、または

【0532】

【化185】



で表される構造を有する部分である。

【0533】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択される。

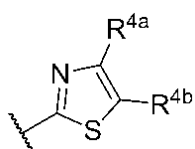
30

【0534】

さらなる態様において、Arは、式：

【0535】

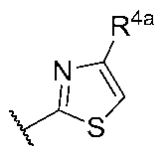
【化186】



40

【0536】

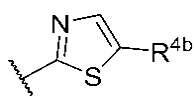
【化187】



、または

50

【化 1 8 8】

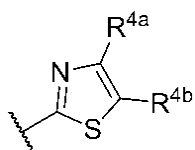


【 0 5 3 8 】

10

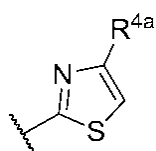
さらなる態様において、A r は、式：

【化 1 8 9】



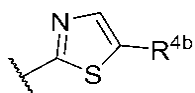
20

【化 1 9 0】



30

【化 1 9 1】



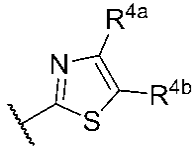
【 0 5 4 3 】

40

さらなる態様において、A r は、式：

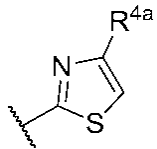
【 0 5 4 5 】

【化 1 9 2】



【 0 5 4 6】

【化 1 9 3】

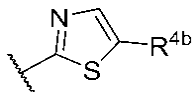


10

、または

【 0 5 4 7】

【化 1 9 4】



20

で表される構造を有する部分である。

【 0 5 4 8】

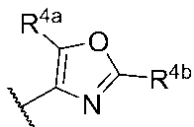
式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

【 0 5 4 9】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 5 5 0】

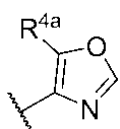
【化 1 9 5】



30

【 0 5 5 1】

【化 1 9 6】

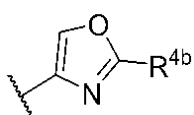


40

、または

【 0 5 5 2】

【化 1 9 7】



で表される構造を有する部分である。

【 0 5 5 3】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH$

50

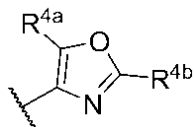
2、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

【0554】

さらなる態様において、Arは、式：

【0555】

【化198】

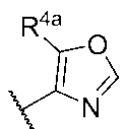


10

、

【0556】

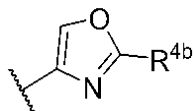
【化199】



、または

【0557】

【化200】



20

で表される構造を有する部分である。

【0558】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

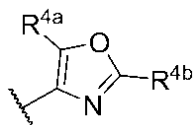
30

【0559】

さらなる態様において、Arは、式：

【0560】

【化201】

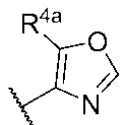


40

、

【0561】

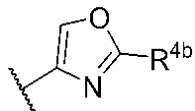
【化 2 0 2】



、または

【0 5 6 2】

【化 2 0 3】



10

で表される構造を有する部分である。

【0 5 6 3】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

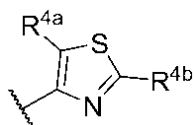
【0 5 6 4】

さらなる態様において、 Ar は、式：

【0 5 6 5】

20

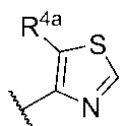
【化 2 0 4】



、

【0 5 6 6】

【化 2 0 5】

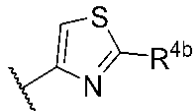


30

、または

【0 5 6 7】

【化 2 0 6】



で表される構造を有する部分である。

40

【0 5 6 8】

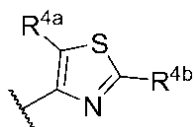
式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ モノアルキル、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C1\sim C3$ モノハロアルコキシ、 $C1\sim C3$ ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

【0 5 6 9】

さらなる態様において、 Ar は、式：

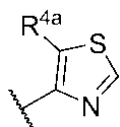
【0 5 7 0】

【化 2 0 7】



【 0 5 7 1】

【化 2 0 8】

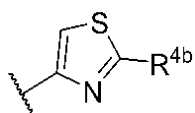


10

、または

【 0 5 7 2】

【化 2 0 9】



で表される構造を有する部分である。

20

【 0 5 7 3】

式中、R^{4a}及びR^{4b}の各々は、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される。

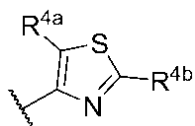
【 0 5 7 4】

30

さらなる態様において、A r は、式：

【 0 5 7 5】

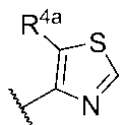
【化 2 1 0】



【 0 5 7 6】

【化 2 1 1】

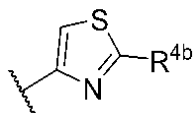
40



、または

【 0 5 7 7】

【化 2 1 2】



で表される構造を有する部分である。

【0 5 7 8】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択される。

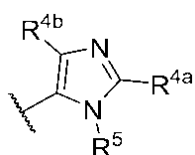
10

【0 5 7 9】

さらなる態様において、Arは、式：

【0 5 8 0】

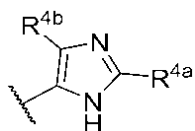
【化 2 1 3】



20

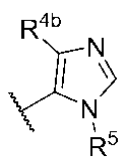
【0 5 8 1】

【化 2 1 4】



【0 5 8 2】

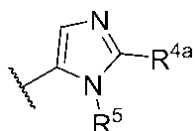
【化 2 1 5】



30

【0 5 8 3】

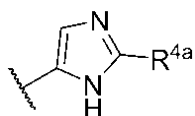
【化 2 1 6】



40

【0 5 8 4】

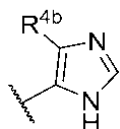
【化 2 1 7】



【0 5 8 5】

50

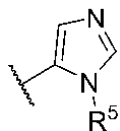
【化 2 1 8】



、または

【0 5 8 6】

【化 2 1 9】



10

で表される構造を有する部分である。

【0 5 8 7】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、；及び R^5 は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択される。

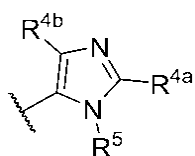
20

【0 5 8 8】

さらなる態様において、Arは、式：

【0 5 8 9】

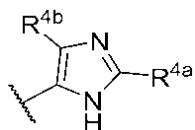
【化 2 2 0】



30

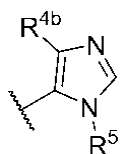
【0 5 9 0】

【化 2 2 1】



【0 5 9 1】

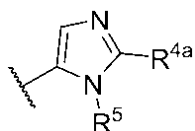
【化 2 2 2】



40

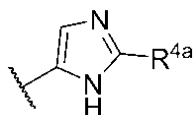
【0 5 9 2】

【化 2 2 3】



【 0 5 9 3】

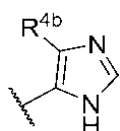
【化 2 2 4】



10

【 0 5 9 4】

【化 2 2 5】

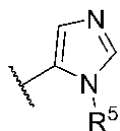


、または

20

【 0 5 9 5】

【化 2 2 6】



で表される構造を有する部分である。

【 0 5 9 6】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、；及び R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。

30

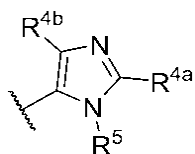
【 0 5 9 7】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 5 9 8】

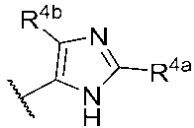
【化 2 2 7】

40



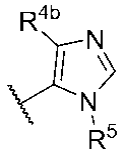
【 0 5 9 9】

【化 2 2 8】



【 0 6 0 0】

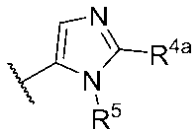
【化 2 2 9】



10

【 0 6 0 1】

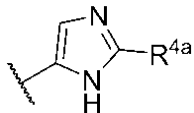
【化 2 3 0】



20

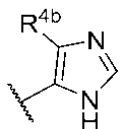
【 0 6 0 2】

【化 2 3 1】



【 0 6 0 3】

【化 2 3 2】

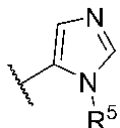


30

、または

【 0 6 0 4】

【化 2 3 3】



40

で表される構造を有する部分である。

【 0 6 0 5】

式中、 R^{4a} 及び R^{4b} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、；及び R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。

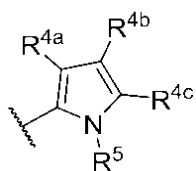
【 0 6 0 6】

さらなる態様において、 Ar は、式：

【 0 6 0 7】

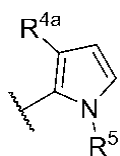
50

【化 2 3 4】



【 0 6 0 8】

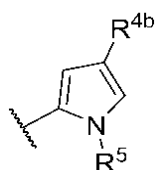
【化 2 3 5】



10

【 0 6 0 9】

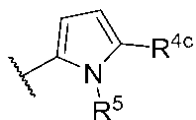
【化 2 3 6】



20

【 0 6 1 0】

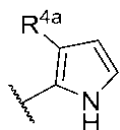
【化 2 3 7】



30

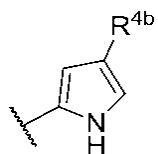
【 0 6 1 1】

【化 2 3 8】



【 0 6 1 2】

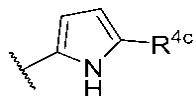
【化 2 3 9】



40

【 0 6 1 3】

【化 2 4 0】

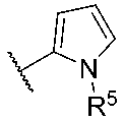


50

、または

【0614】

【化241】



で表される構造を有する部分である。

【0615】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、；及び R^5 は、存在するとき、水素及びC1～C3アルキルから選択される。

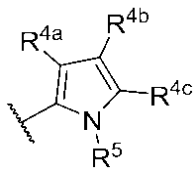
10

【0616】

さらなる態様において、Arは、式：

【0617】

【化242】

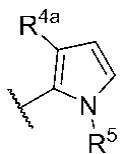


20

、

【0618】

【化243】

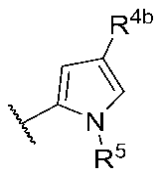


30

、

【0619】

【化244】



40

、

【0620】

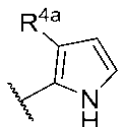
【化245】



、

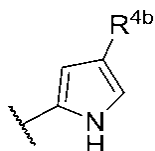
【0621】

【化 2 4 6】



【 0 6 2 2】

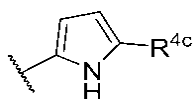
【化 2 4 7】



10

【 0 6 2 3】

【化 2 4 8】

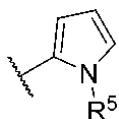


、または

20

【 0 6 2 4】

【化 2 4 9】



で表される構造を有する部分である。

【 0 6 2 5】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、；及び R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。

30

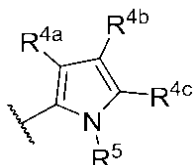
【 0 6 2 6】

さらなる態様において、Arは、式：

【 0 6 2 7】

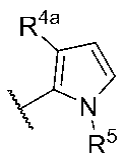
【化 2 5 0】

40



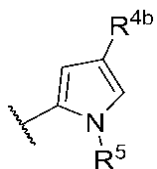
【 0 6 2 8】

【化 2 5 1】



【 0 6 2 9】

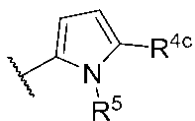
【化 2 5 2】



10

【 0 6 3 0】

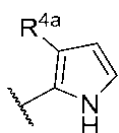
【化 2 5 3】



20

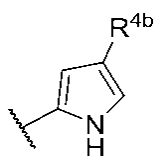
【 0 6 3 1】

【化 2 5 4】



【 0 6 3 2】

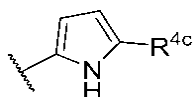
【化 2 5 5】



30

【 0 6 3 3】

【化 2 5 6】

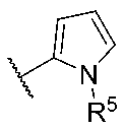


40

、または

【 0 6 3 4】

【化 2 5 7】



で表される構造を有する部分である。

50

【0635】

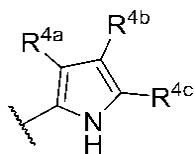
式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各々は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、 R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択される。

【0636】

さらなる態様において、Arは、式：

【0637】

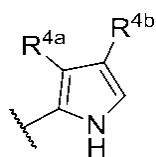
【化258】



10

【0638】

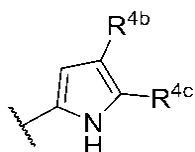
【化259】



20

【0639】

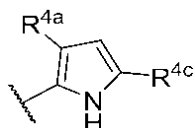
【化260】



30

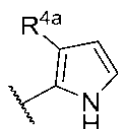
【0640】

【化261】



【0641】

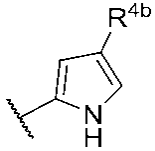
【化262】



40

【0642】

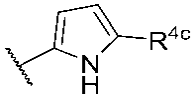
【化 2 6 3】



、または

【0 6 4 3】

【化 2 6 4】



10

で表される構造を有する部分である。

【0 6 4 4】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、及び R^{4c} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択される。

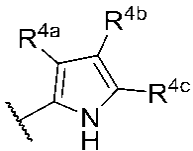
【0 6 4 5】

20

さらなる態様において、Arは、式：

【0 6 4 6】

【化 2 6 5】

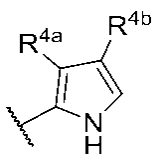


、

【0 6 4 7】

30

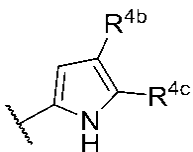
【化 2 6 6】



、

【0 6 4 8】

【化 2 6 7】

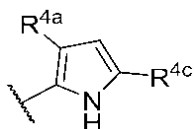


40

、

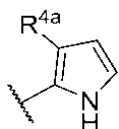
【0 6 4 9】

【化 2 6 8】



【 0 6 5 0】

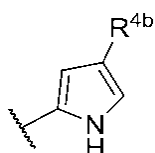
【化 2 6 9】



10

【 0 6 5 1】

【化 2 7 0】

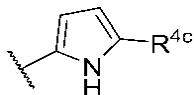


20

、または

【 0 6 5 2】

【化 2 7 1】



で表される構造を有する部分である。

【 0 6 5 3】

式中、R^{4a}、R^{4b}、及びR^{4c}の各々は、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、
 -CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、
 -CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、
 -OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OC
 H₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH
 3、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立し
 て選択される。

30

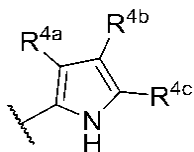
【 0 6 5 4】

さらなる態様において、A r は、式：

【 0 6 5 5】

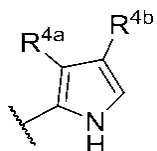
【化 2 7 2】

40



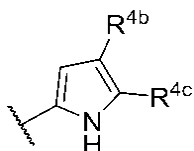
【 0 6 5 6】

【化 2 7 3】



【 0 6 5 7】

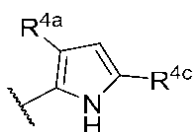
【化 2 7 4】



10

【 0 6 5 8】

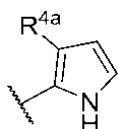
【化 2 7 5】



20

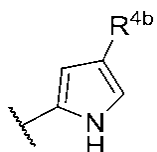
【 0 6 5 9】

【化 2 7 6】



【 0 6 6 0】

【化 2 7 7】

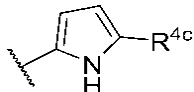


30

、または

【 0 6 6 1】

【化 2 7 8】



40

で表される構造を有する部分である。

【 0 6 6 2】

式中、R^{4a}、R^{4b}、及びR^{4c}の各々は、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-(C=O)OH、-(C=O)NH₂、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択される。

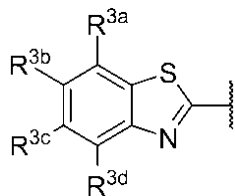
【 0 6 6 3】

さらなる態様において、A r は、式：

【 0 6 6 4】

50

【化 2 7 9】



で表される構造を有する部分である。

【0 6 6 5】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}$ 、 R^{10b} 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

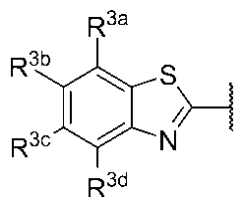
10

【0 6 6 6】

さらなる態様において、Arは、式：

【0 6 6 7】

【化 2 8 0】



20

で表される構造を有する部分である。

【0 6 6 8】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

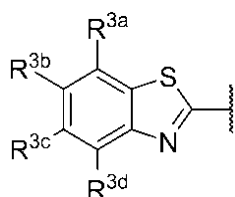
30

【0 6 6 9】

さらなる態様において、Arは、式：

【0 6 7 0】

【化 2 8 1】



40

で表される構造を有する部分である。

【0 6 7 1】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、

50

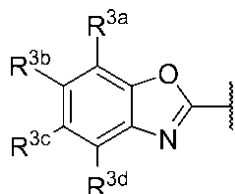
但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

【0672】

さらなる態様において、Arは、式：

【0673】

【化282】



10

で表される構造を有する部分である。

【0674】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}$ 、 R^{10b} 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

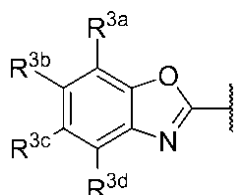
【0675】

20

さらなる態様において、Arは、式：

【0676】

【化283】



で表される構造を有する部分である。

30

【0677】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

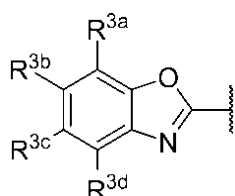
【0678】

40

さらなる態様において、Arは、式：

【0679】

【化284】



で表される構造を有する部分である。

50

【0680】

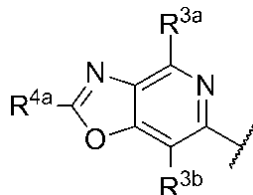
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の少なくとも1つは、水素である。

【0681】

さらなる態様において、Arは、式：

【0682】

【化285】



10

で表される構造を有する部分である。

【0683】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から独立して選択され、；及び R^{4a} は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、C1～C3アルキル、C1～C3モノアルキル、C1～C3ポリハロアルキル、C1～C3アルコキシ、C1～C3モノハロアルコキシ、C1～C3ポリハロアルコキシ、 $-(C=O)OR^9$ 、 $-(C=O)NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SO_2NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-SR^9$ 、及び $-SO_2R^9$ から選択される。

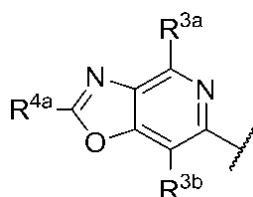
20

【0684】

さらなる態様において、Arは、式：

【0685】

【化286】



30

で表される構造を有する部分である。

【0686】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、；及び R^{4a} は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OC$

40

50

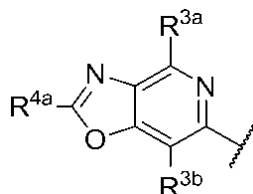
H_2CH_3 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

【0687】

さらなる態様において、Arは、式：

【0688】

【化287】



10

で表される構造を有する部分である。

【0689】

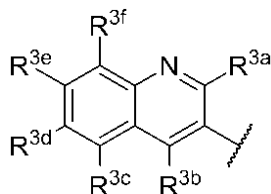
式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及びR^{3d}の各存在は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、
；及びR^{4a}は、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})$ 20
 NH_2 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選択される。

【0690】

さらなる態様において、Arは、式：

【0691】

【化288】

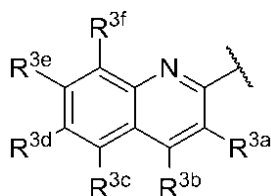


30

または

【0692】

【化289】



40

で表される構造を有する部分である。

【0693】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、及びR^{3f}の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、C1~C3アルキル、C1~C3モノアルキル、C1~C3ポリハロアルキル、C1~C3アルコキシ、C1~C3モノハロアルコキシ、C1~C3ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、及びR^{3f}の少なくとも3つは、水素である。

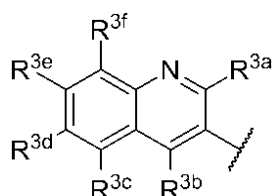
【0694】

さらなる態様において、Arは、式：

50

【 0 6 9 5 】

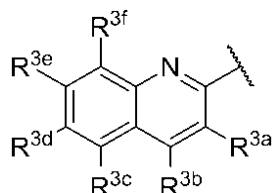
【 化 2 9 0 】



または

【 0 6 9 6 】

【 化 2 9 1 】



で表される構造を有する部分である。

【 0 6 9 7 】

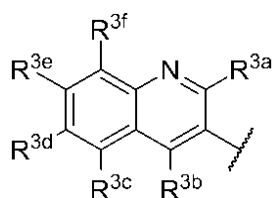
式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、及びR^{3f}の各存在は、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂Cl、-OCHCl₂、-OCCl₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CHCl₂、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₂CH₃、-(C=O)OCH₃、-(C=O)OH、-(C=O)NHCH₂CH₃、-(C=O)NHCH₃、-(C=O)NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NHCH₂CH₃、-SO₂NHCH₃、及び-SO₂NH₂から独立して選択され、但し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、及びR^{3f}の少なくとも3つは、水素である。

【 0 6 9 8 】

さらなる態様において、A r は、式：

【 0 6 9 9 】

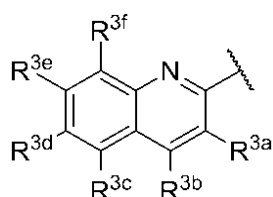
【 化 2 9 2 】



または

【 0 7 0 0 】

【 化 2 9 3 】



で表される構造を有する部分である。

【 0 7 0 1 】

式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、及びR^{3f}の各存在は、存在するとき、水素、-F、-Cl

10

20

30

40

50

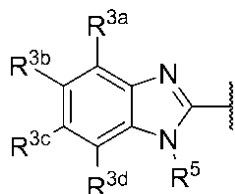
、 $-\text{Br}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から独立して選択され、但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} の少なくとも3つは、水素である。

【0702】

さらなる態様において、Arは、式：

【0703】

【化294】

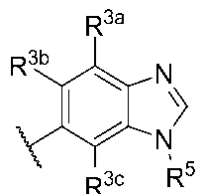


10

または

【0704】

【化295】



20

で表される構造を有する部分である。

【0705】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ モノアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ ポリハロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルコキシ、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ モノハロアルコキシ、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ ポリハロアルコキシ、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{10a}$ 、 R^{10b} 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{SR}^9$ 、及び $-\text{SO}_2\text{R}^9$ から独立して選択され、 R^5 は、存在するとき、水素及び $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキルから選択され、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^5 の少なくとも1つは、水素である。

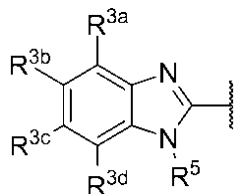
30

【0706】

さらなる態様において、Arは、式：

【0707】

【化296】

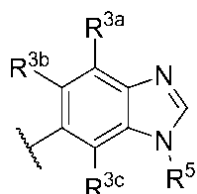


40

または

【0708】

【化297】



50

で表される構造を有する部分である。

【0709】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、 R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択され、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^5 の少なくとも1つは、水素である。

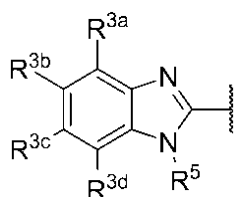
10

【0710】

さらなる態様において、Arは、式：

【0711】

【化298】

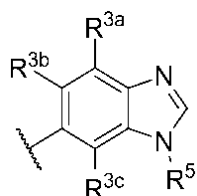


20

または

【0712】

【化299】



30

で表される構造を有する部分である。

【0713】

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^{3d} の各存在は、存在するとき、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、及び $-SO_2NH_2$ から独立して選択され、 R^5 は、存在するとき、水素及びメチルから選択され、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及び R^5 の少なくとも1つは、水素である。

【0714】

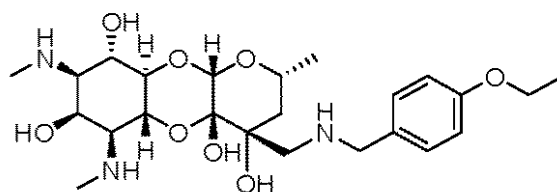
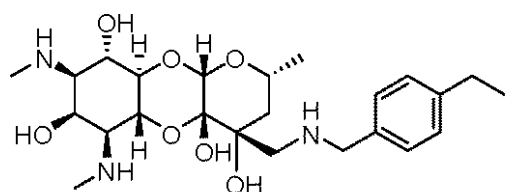
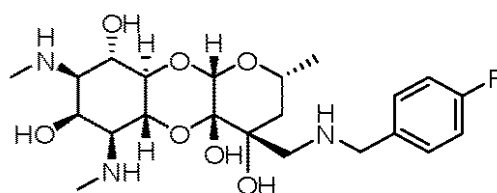
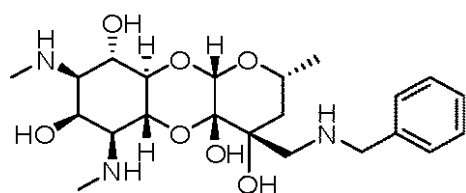
2. 典型的な化合物

一態様において、化合物は、

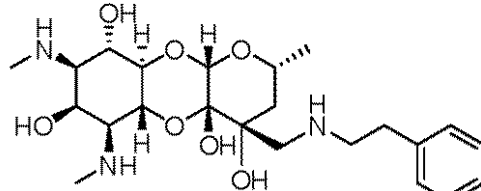
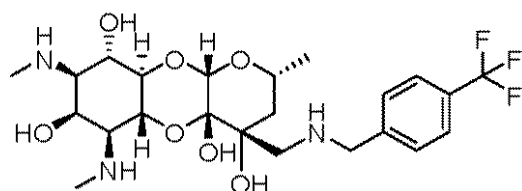
40

【0715】

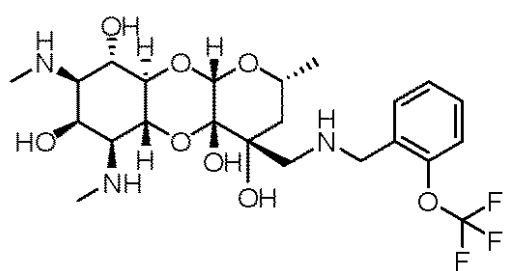
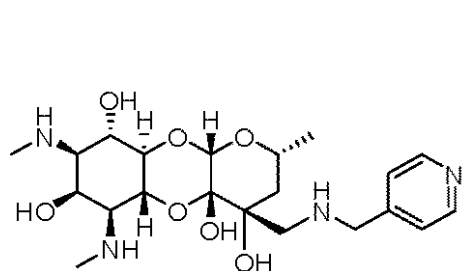
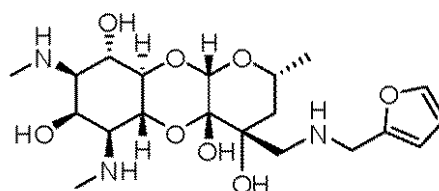
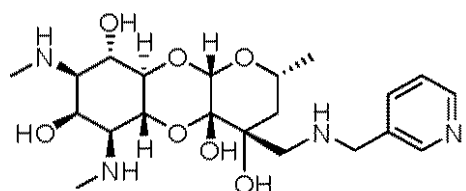
【表 1】



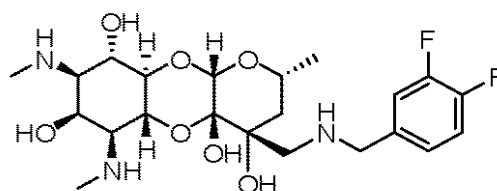
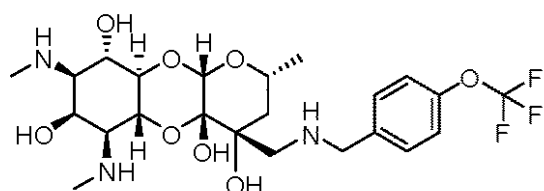
10



20



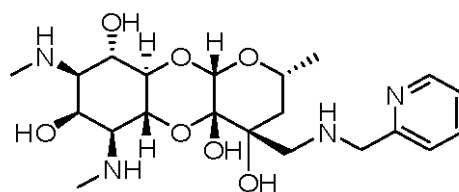
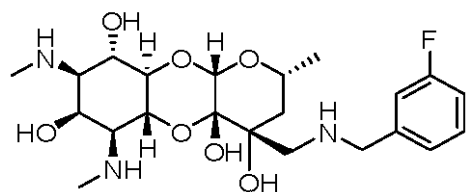
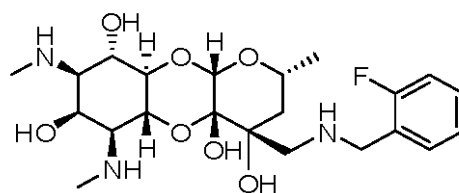
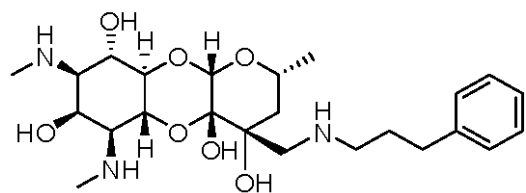
30



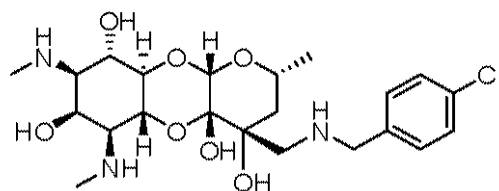
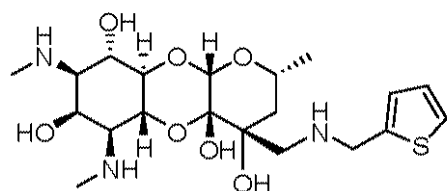
40

【0716】

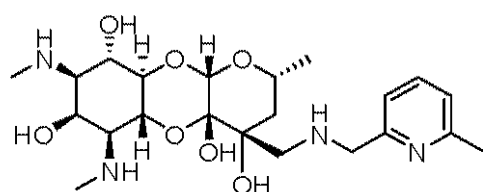
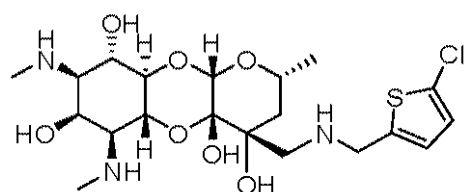
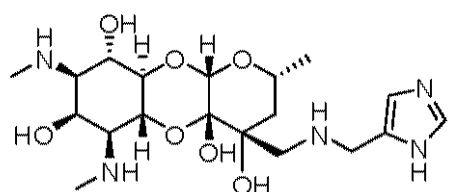
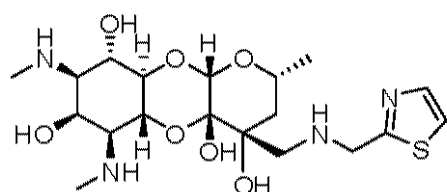
【表 2】



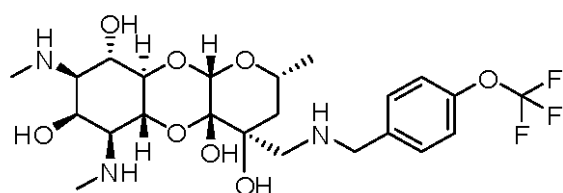
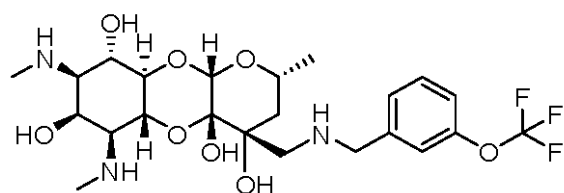
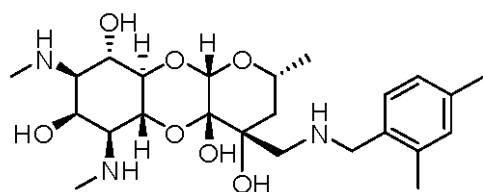
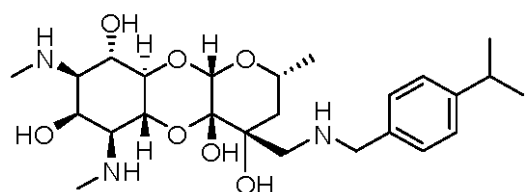
10



20



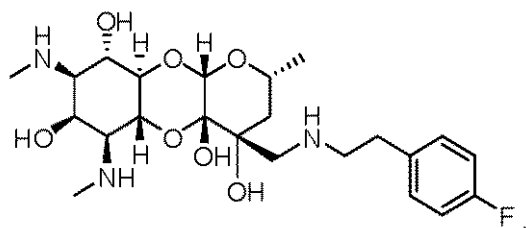
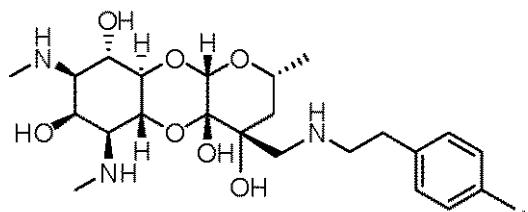
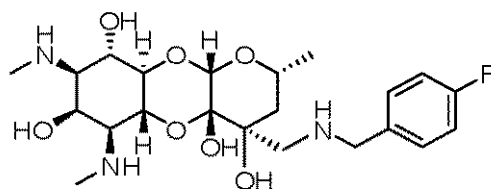
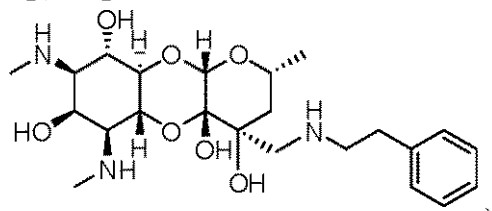
30



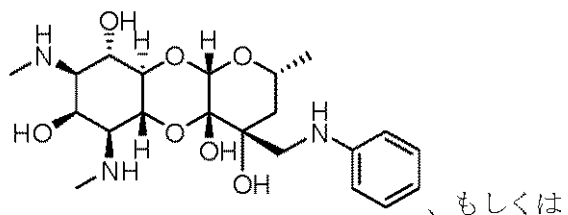
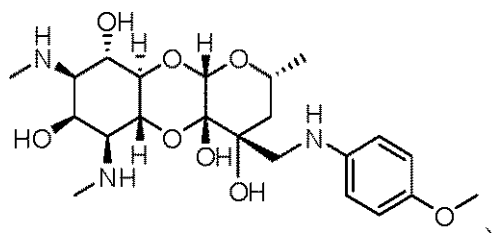
40

【 0 7 1 7 】

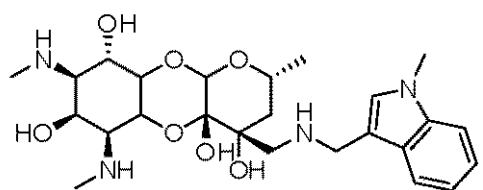
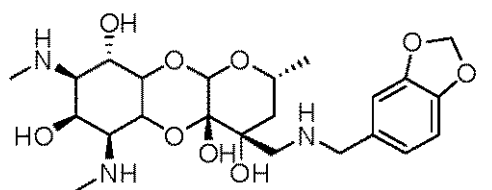
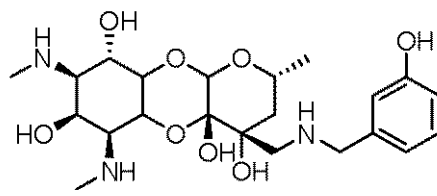
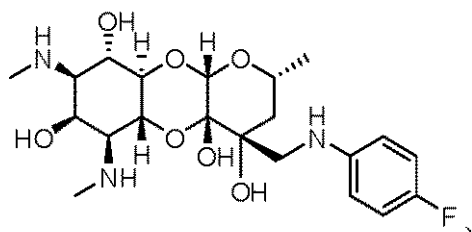
【表 3】



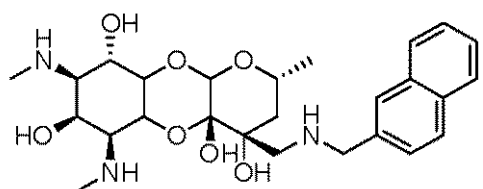
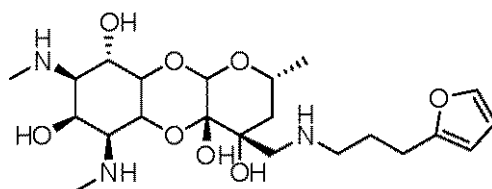
10



20

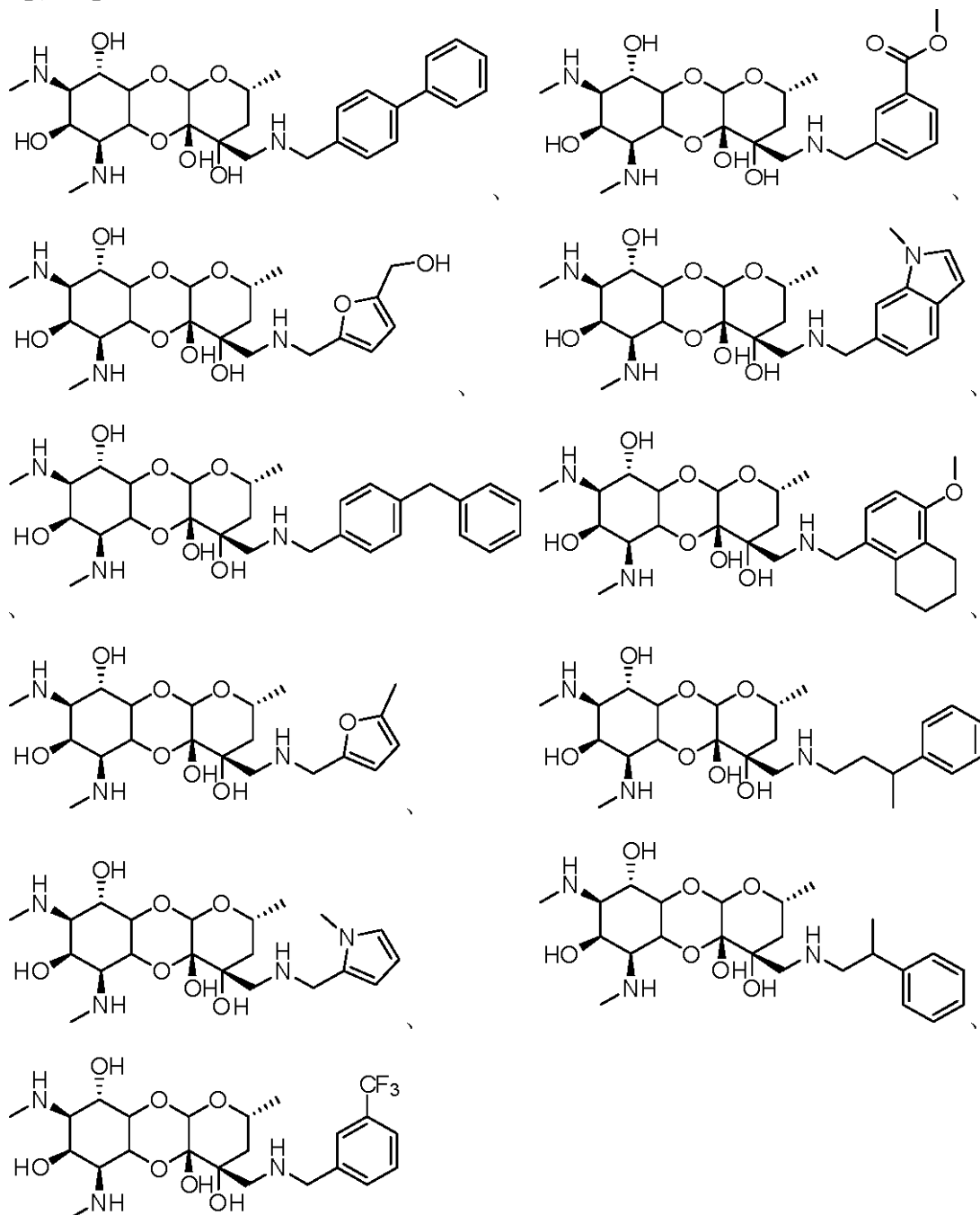


30



【 0 7 1 8 】

【表 4】



10

20

30

【0719】

またはそのサブグループから選択される。

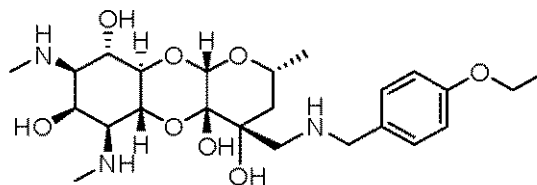
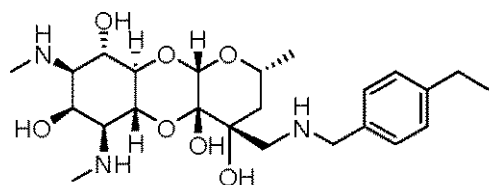
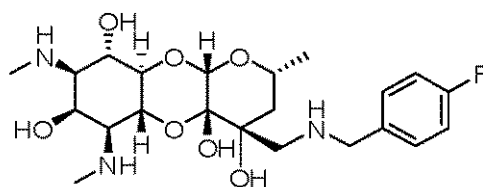
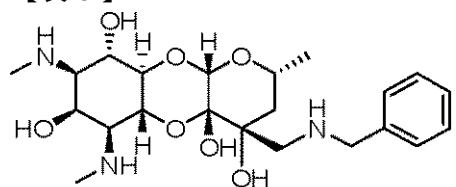
【0720】

一態様において、化合物は、

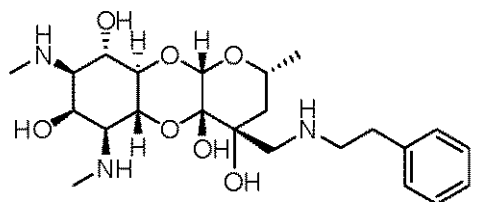
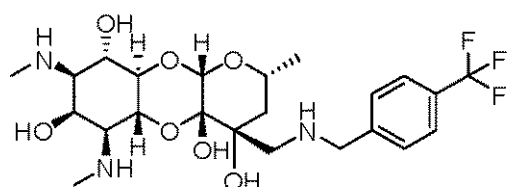
【0721】

40

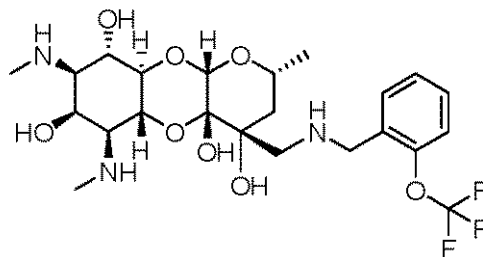
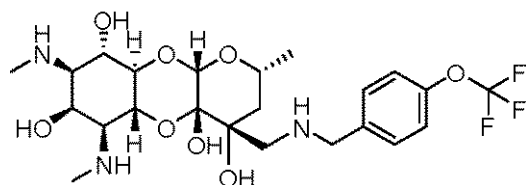
【表 5】



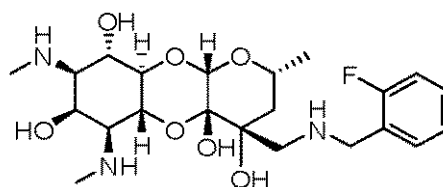
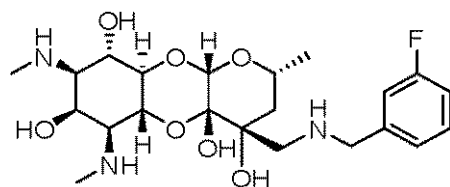
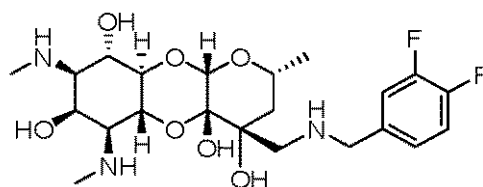
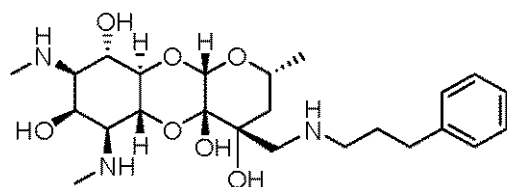
10



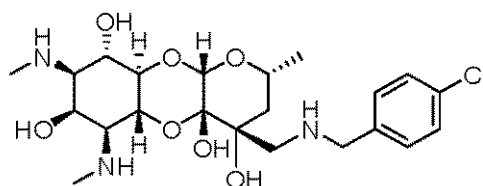
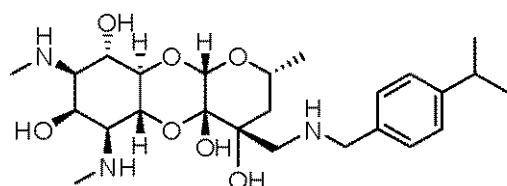
20



30

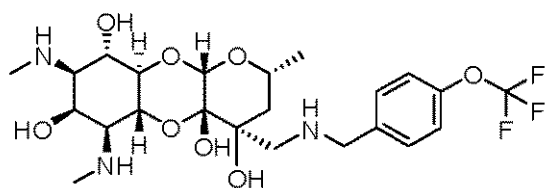
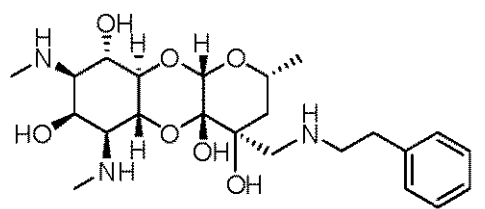
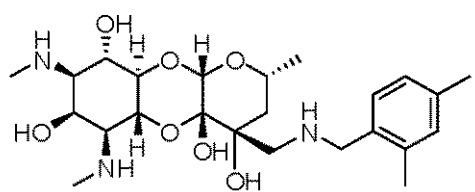
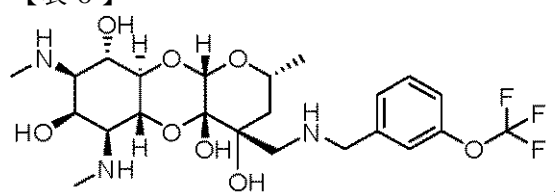


40

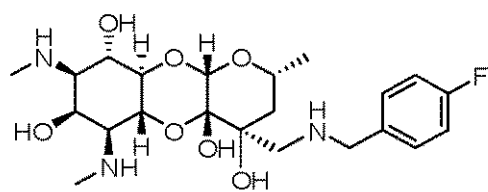
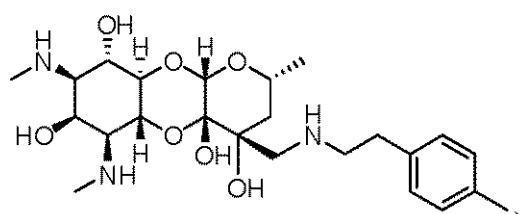


【 0 7 2 2 】

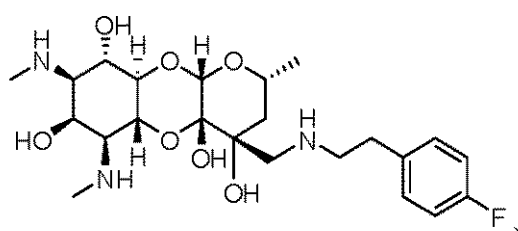
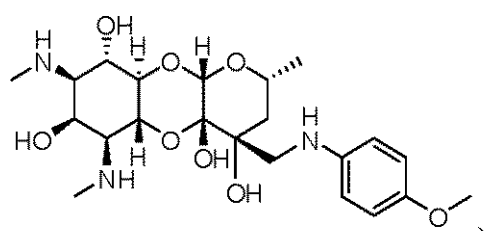
【表 6】



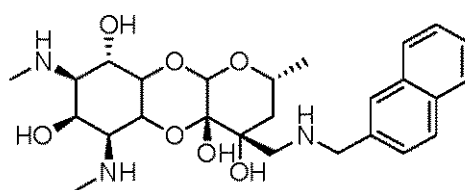
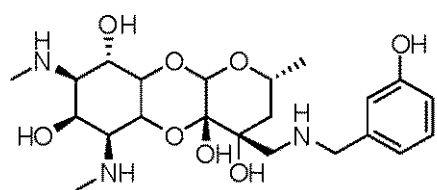
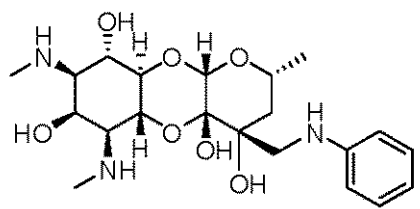
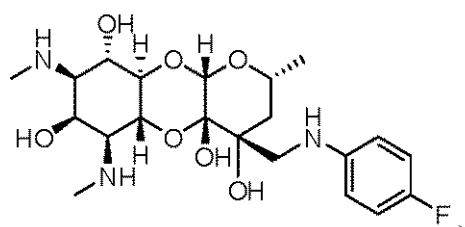
10



20

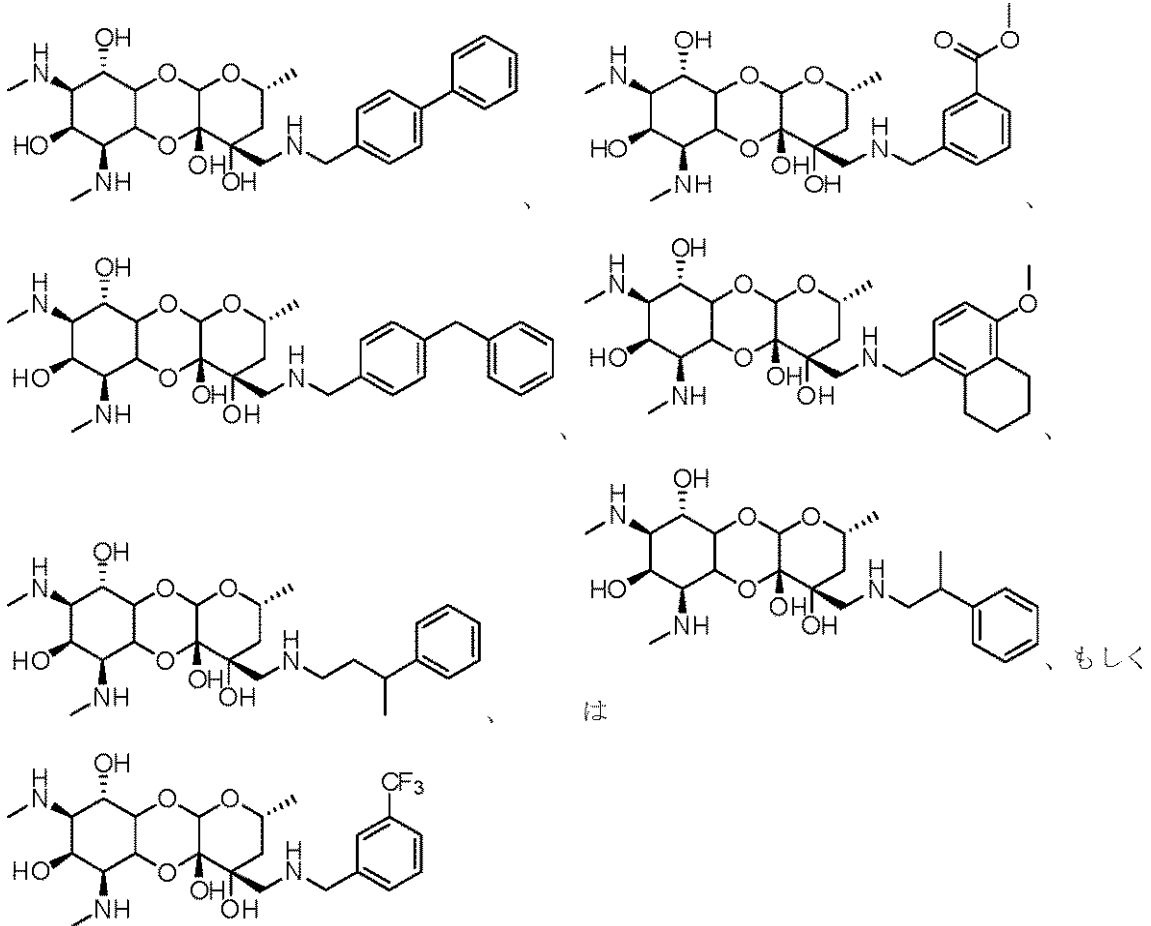


30



【 0 7 2 3 】

【表 7】



【0724】

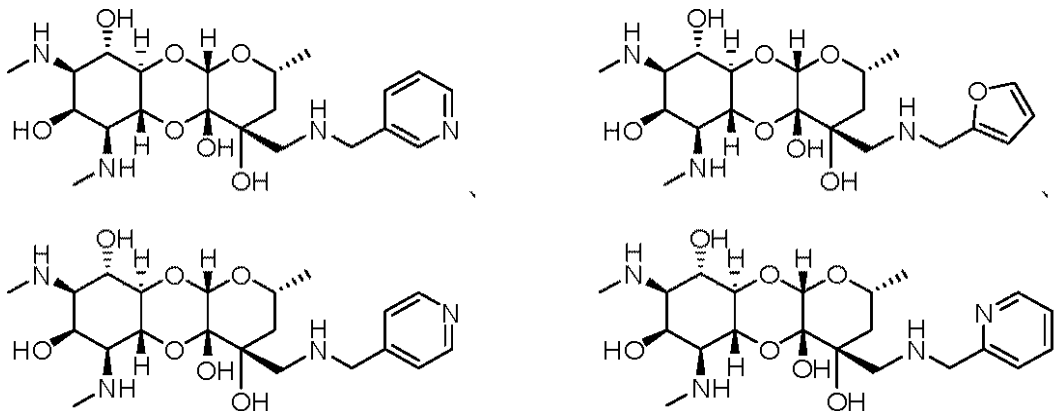
またはそのサブグループから選択される。

【0725】

一態様において、化合物は、

【0726】

【表 8】



【0727】

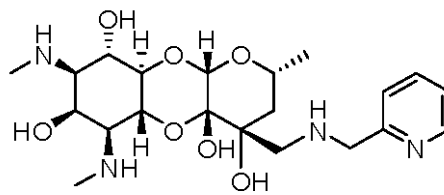
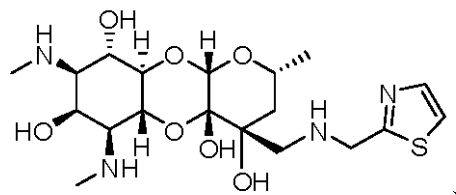
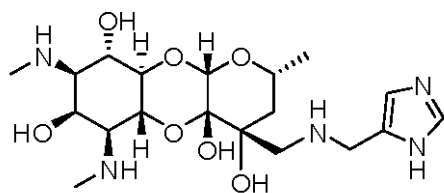
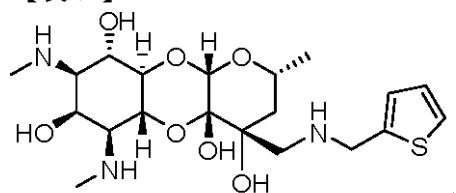
10

20

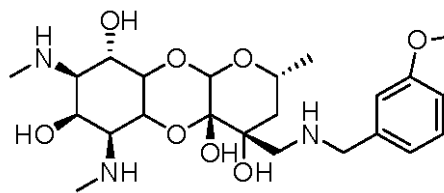
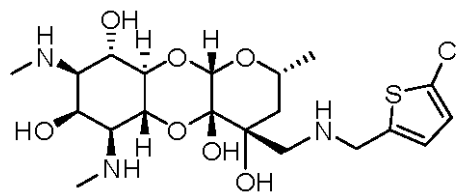
30

40

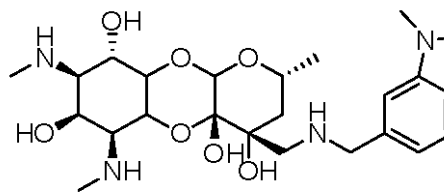
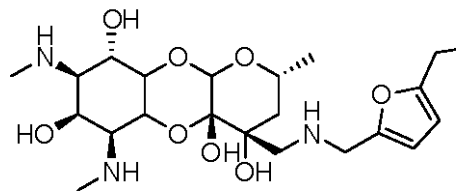
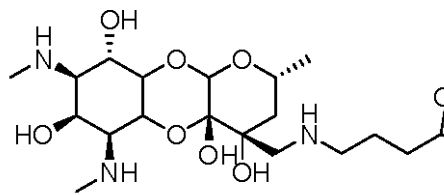
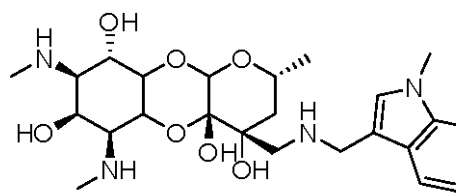
【表 9】



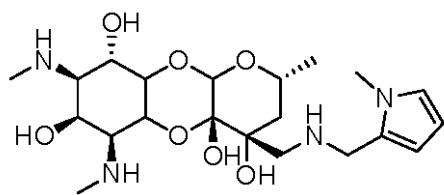
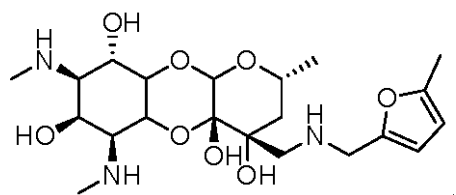
10



20



30



、もしくは

【0728】

またはそのサブグループから選択される。

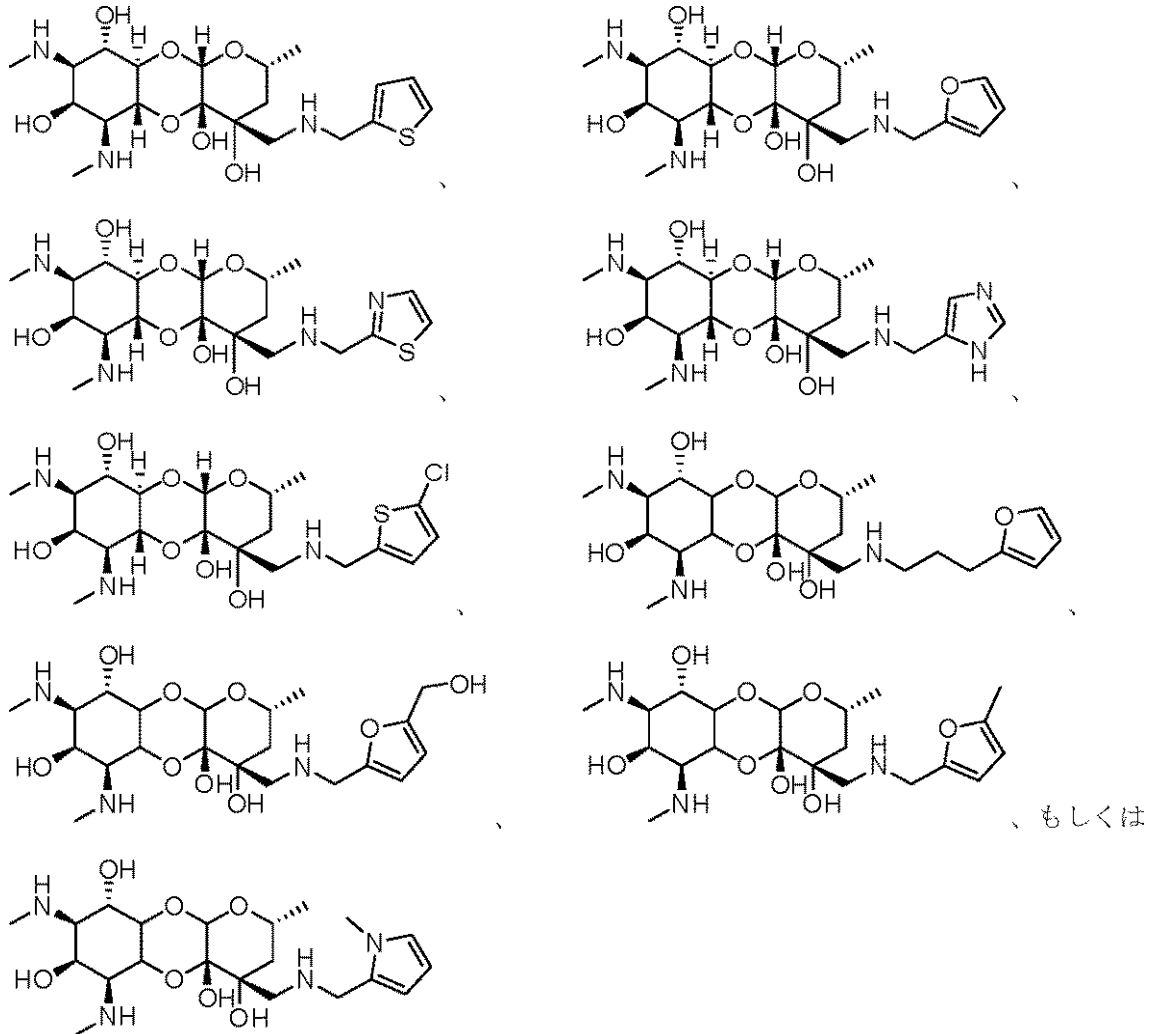
【0729】

一態様において、化合物は、

【0730】

40

【表 10】



【0731】

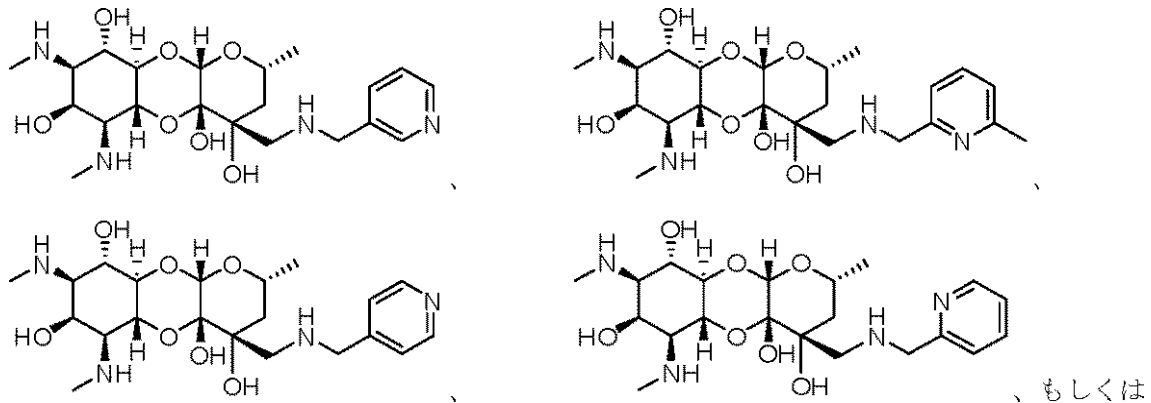
またはそのサブグループから選択される。

【0732】

一態様において、化合物は、

【0733】

【表 11】



【0734】

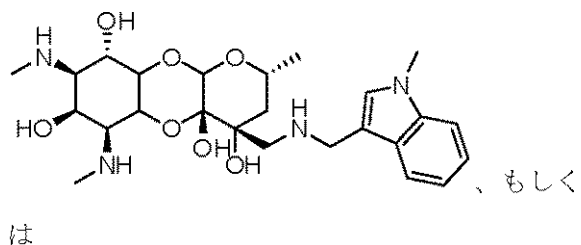
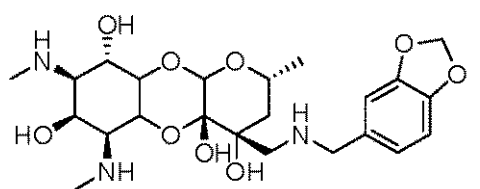
またはそのサブグループから選択される。

【0735】

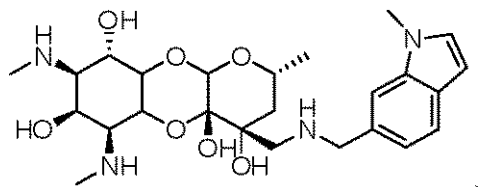
一態様において、化合物は、

【0736】

【表 1 2】



は



10

【0 7 3 7】

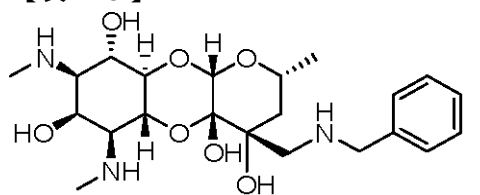
またはそのサブグループから選択される。

【0 7 3 8】

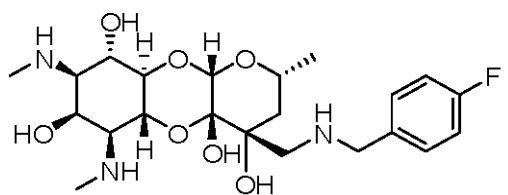
一態様において、化合物は、

【0 7 3 9】

【表 1 3】

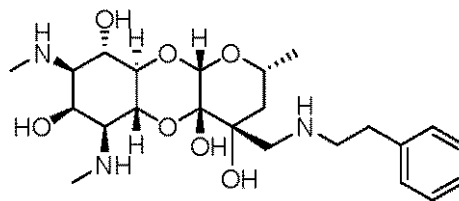
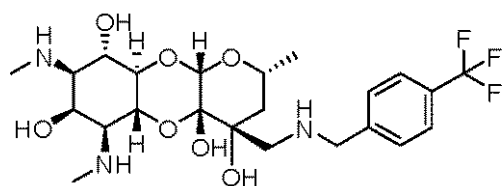
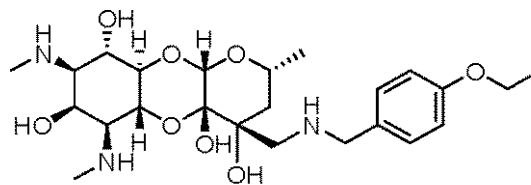
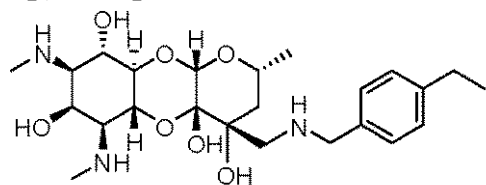


【0 7 4 0】

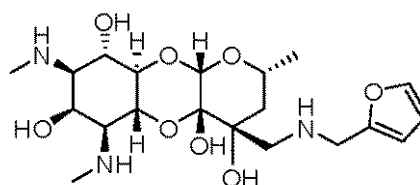
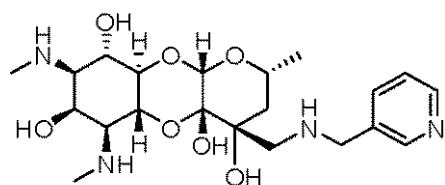


20

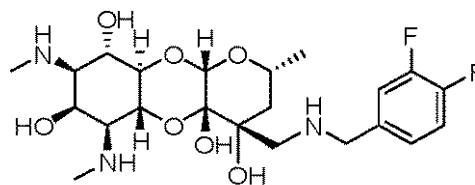
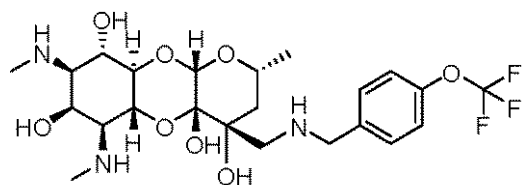
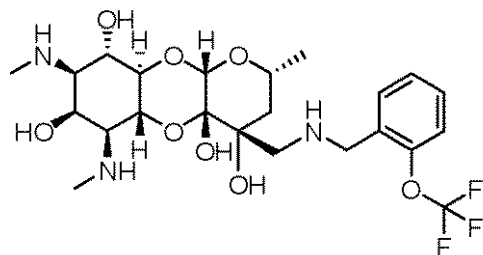
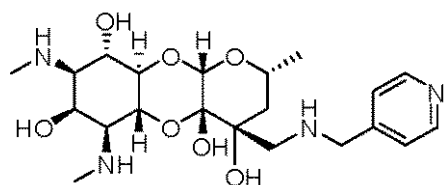
【表 1 4】



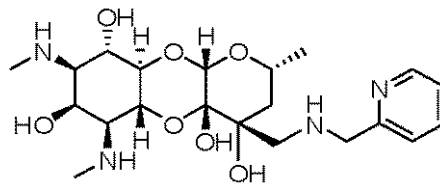
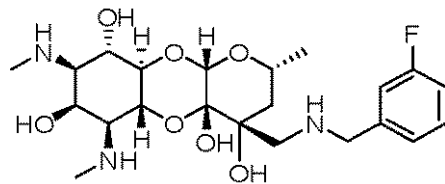
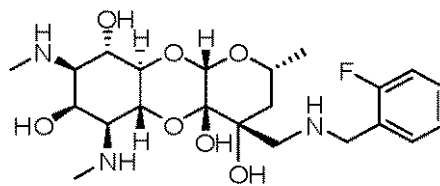
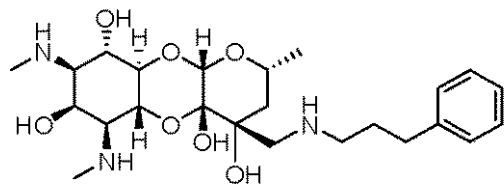
10



20



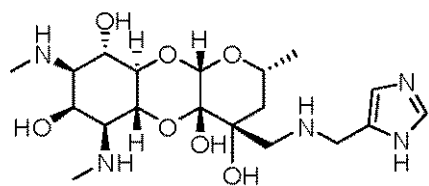
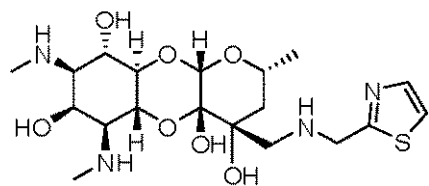
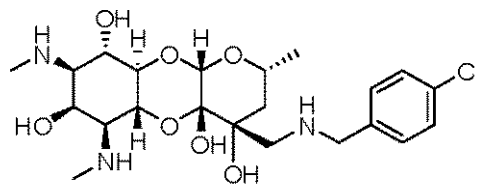
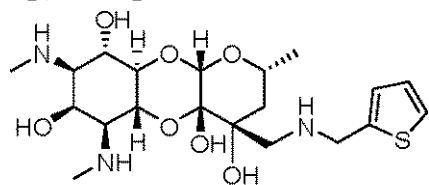
30



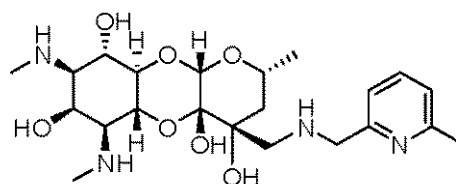
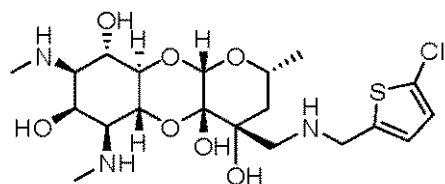
40

【 0 7 4 1 】

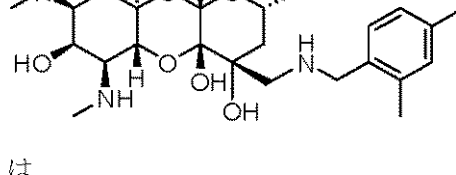
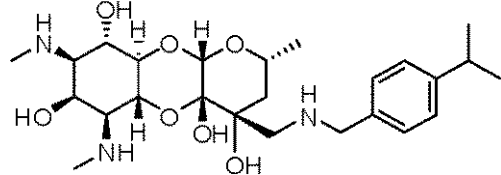
【表 15】



10

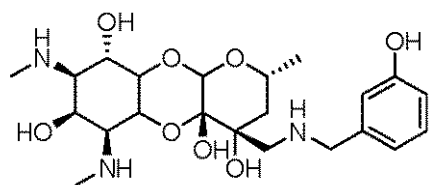
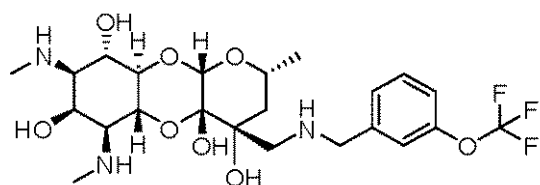


20

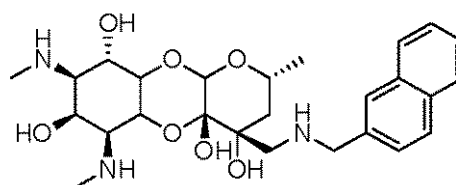
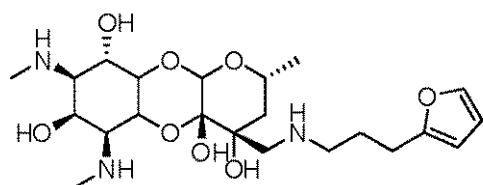
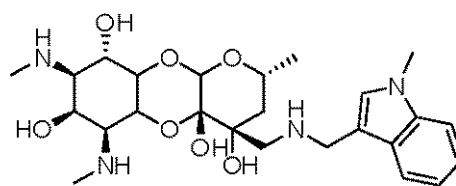
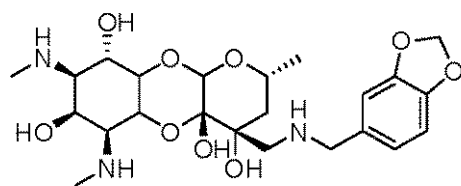


、もしくは

は



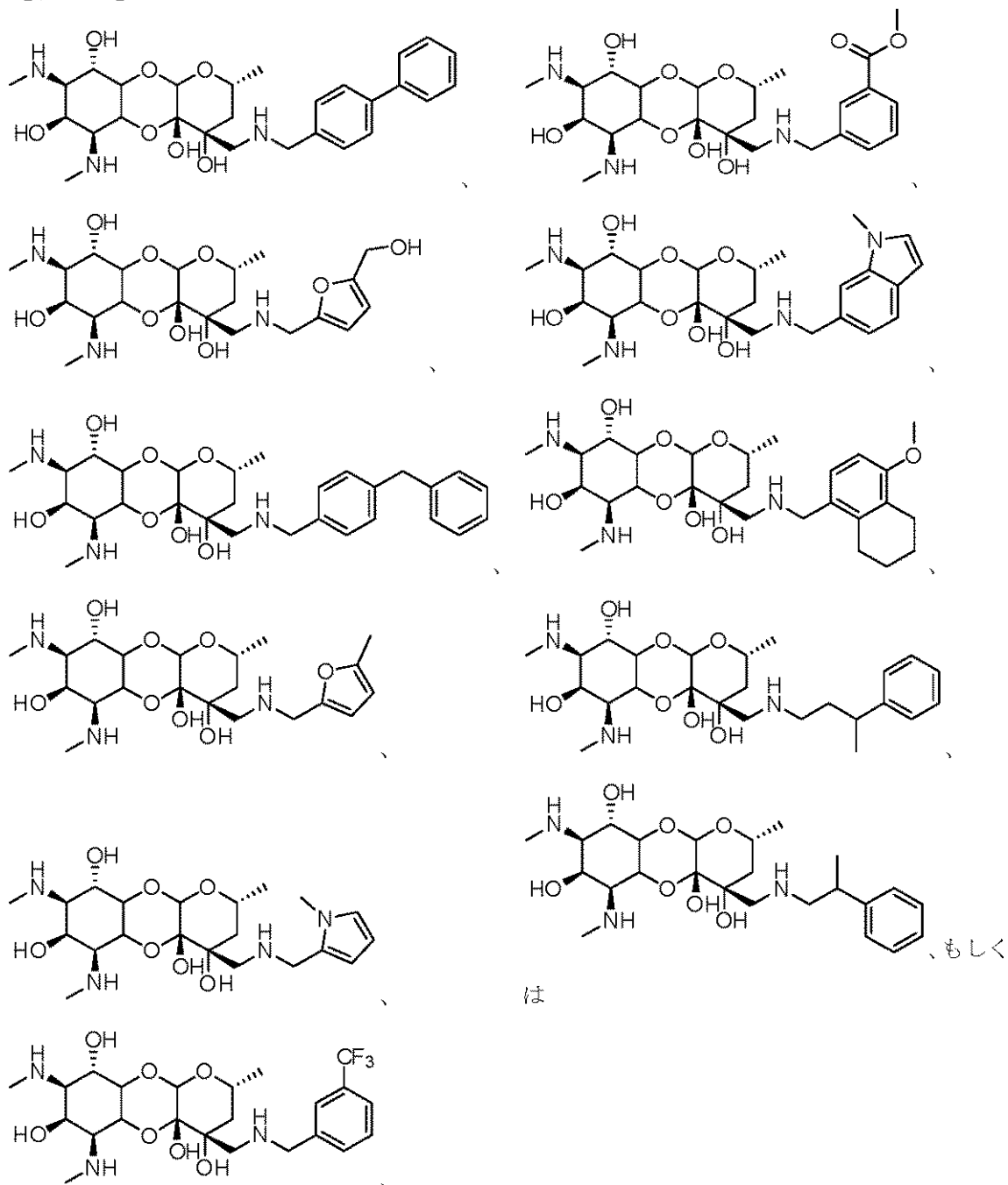
30



40

【0742】

【表 16】



【0743】

またはそのサブグループから選択される。

【0744】

一態様において、化合物は、

【0745】

10

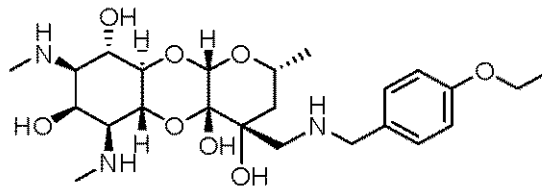
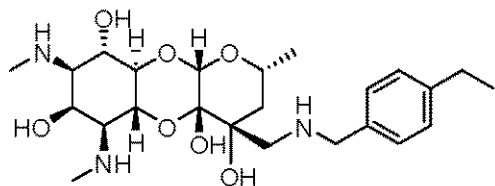
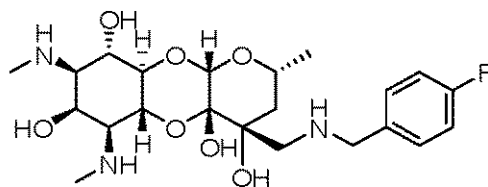
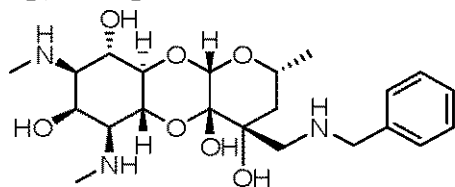
20

は

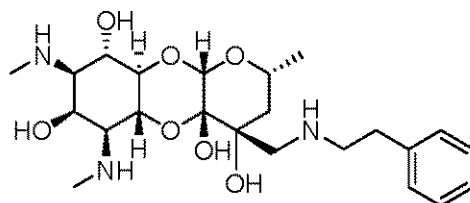
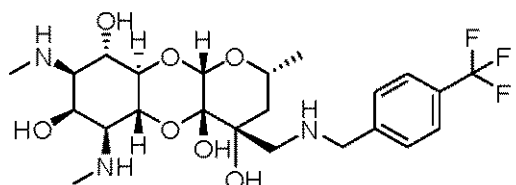
30

40

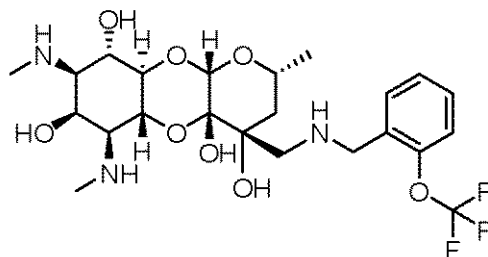
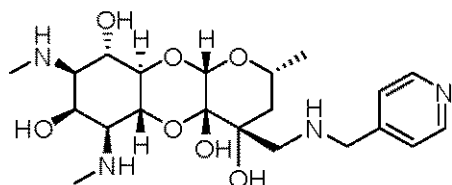
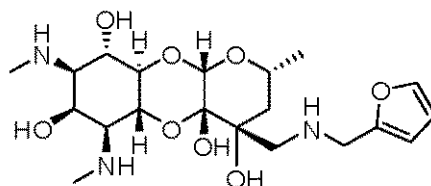
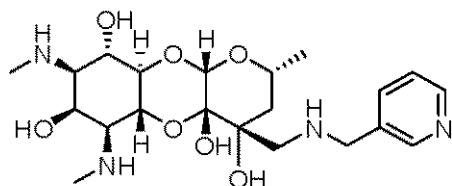
【表 17】



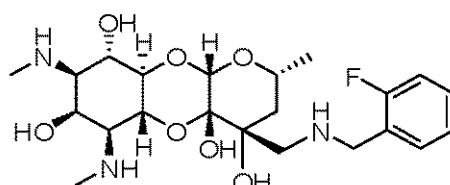
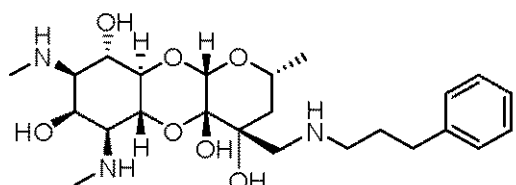
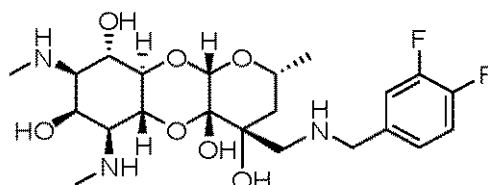
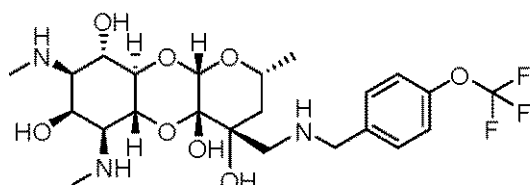
10



20



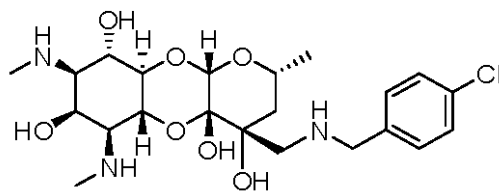
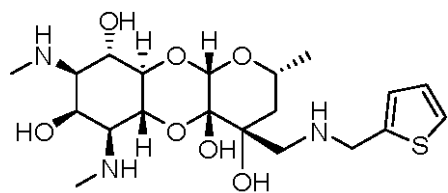
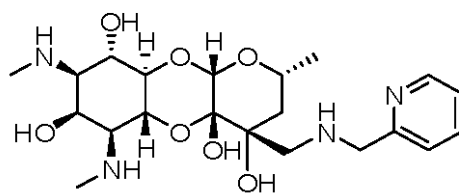
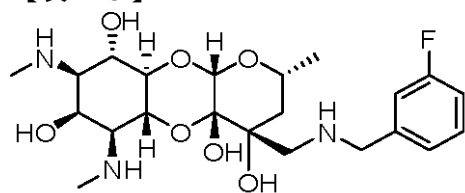
30



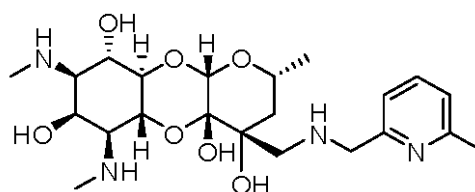
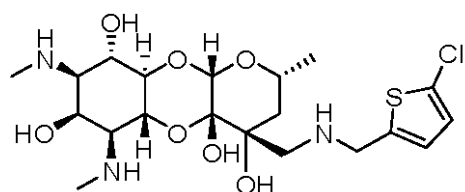
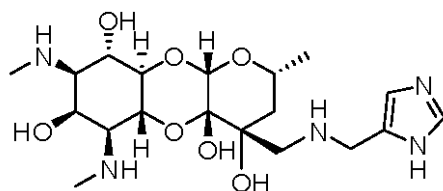
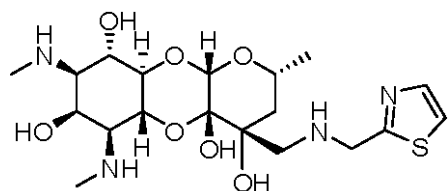
40

【0746】

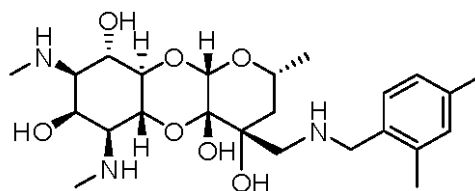
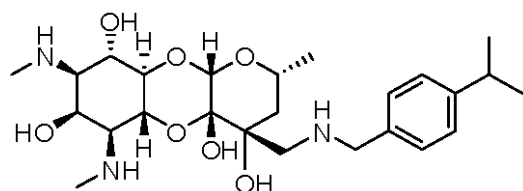
【表 18】



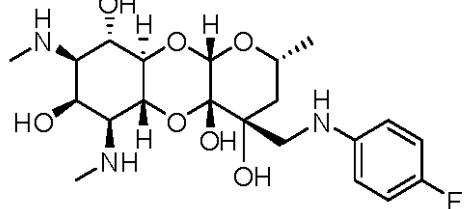
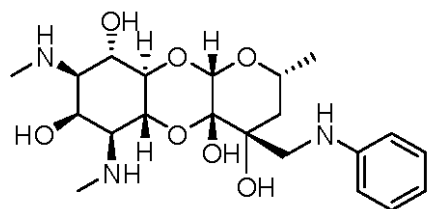
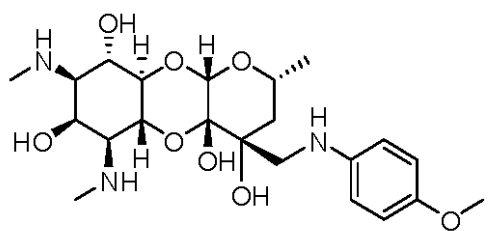
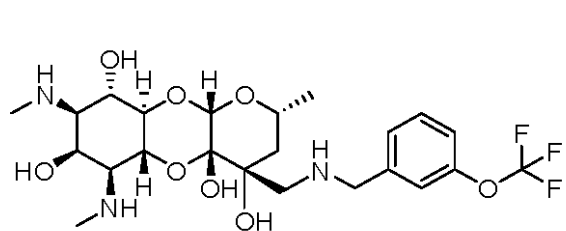
10



20



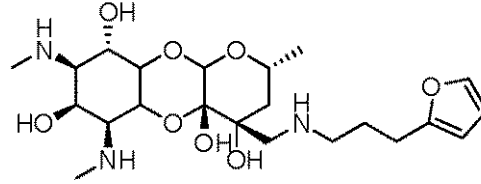
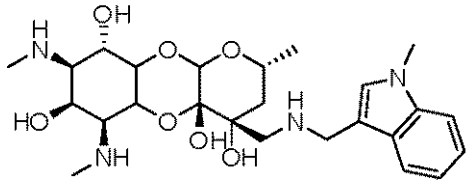
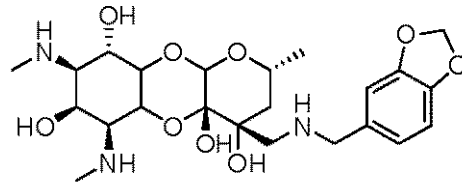
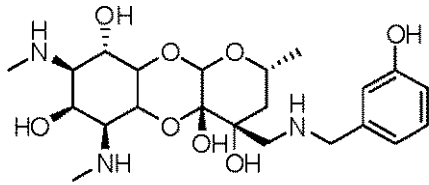
30



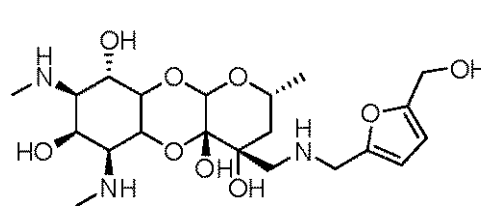
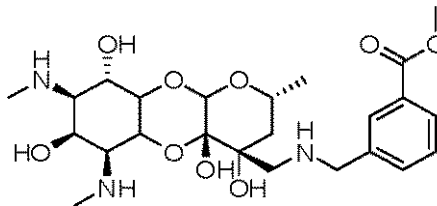
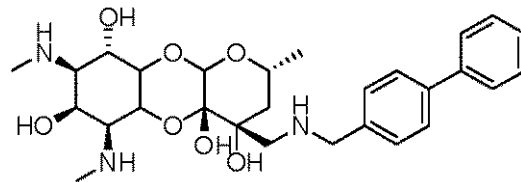
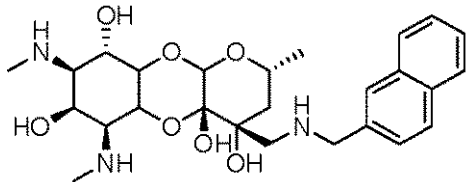
40

【0747】

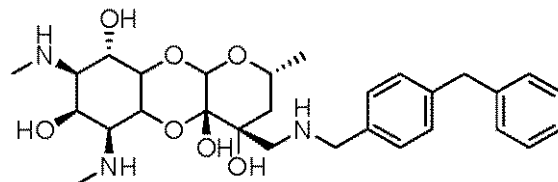
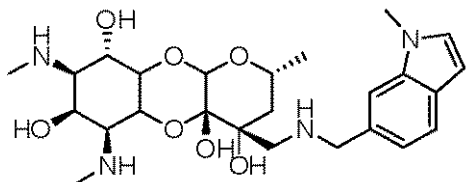
【表 19】



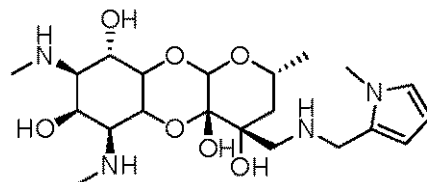
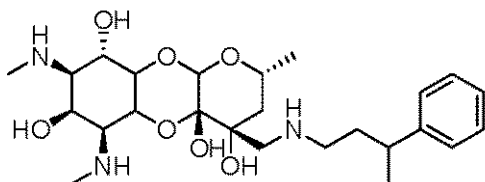
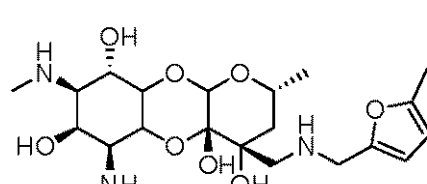
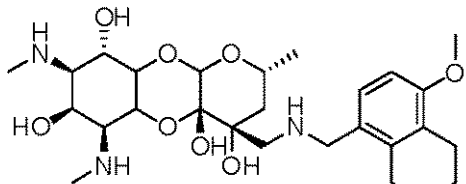
10



20



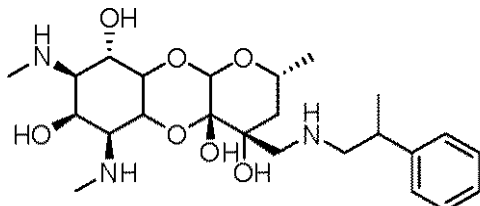
30



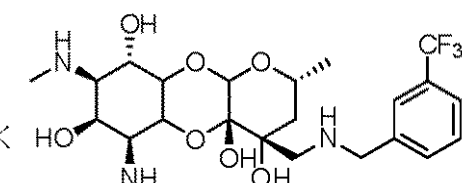
40

【0748】

【表 20】



、もしくは



は

【0749】

50

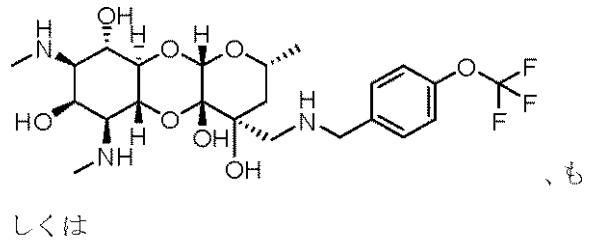
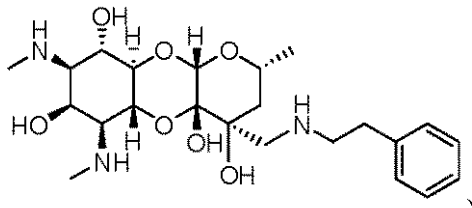
またはそのサブグループから選択される。

【0750】

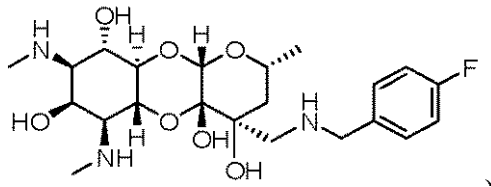
一態様において、化合物は、

【0751】

【表21】



10



【0752】

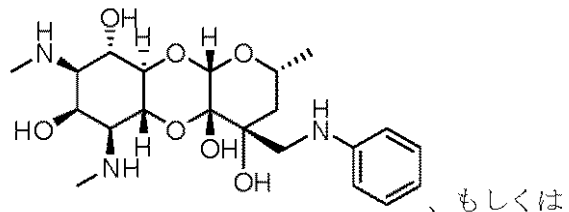
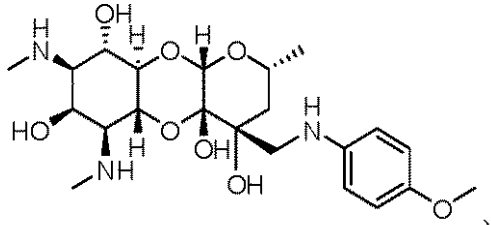
またはそのサブグループから選択される。

【0753】

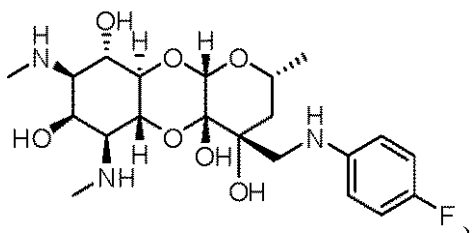
一態様において、化合物は、

【0754】

【表22】



20



【0755】

またはそのサブグループから選択される。

【0756】

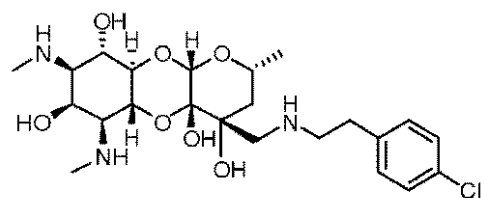
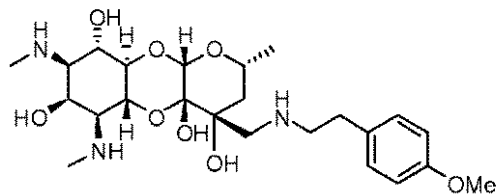
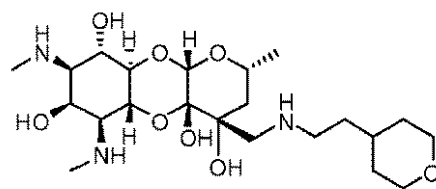
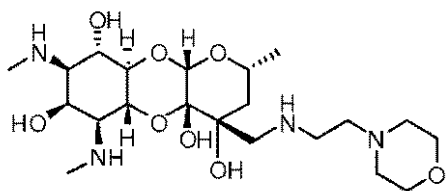
別の態様において、化合物は、

【0757】

30

40

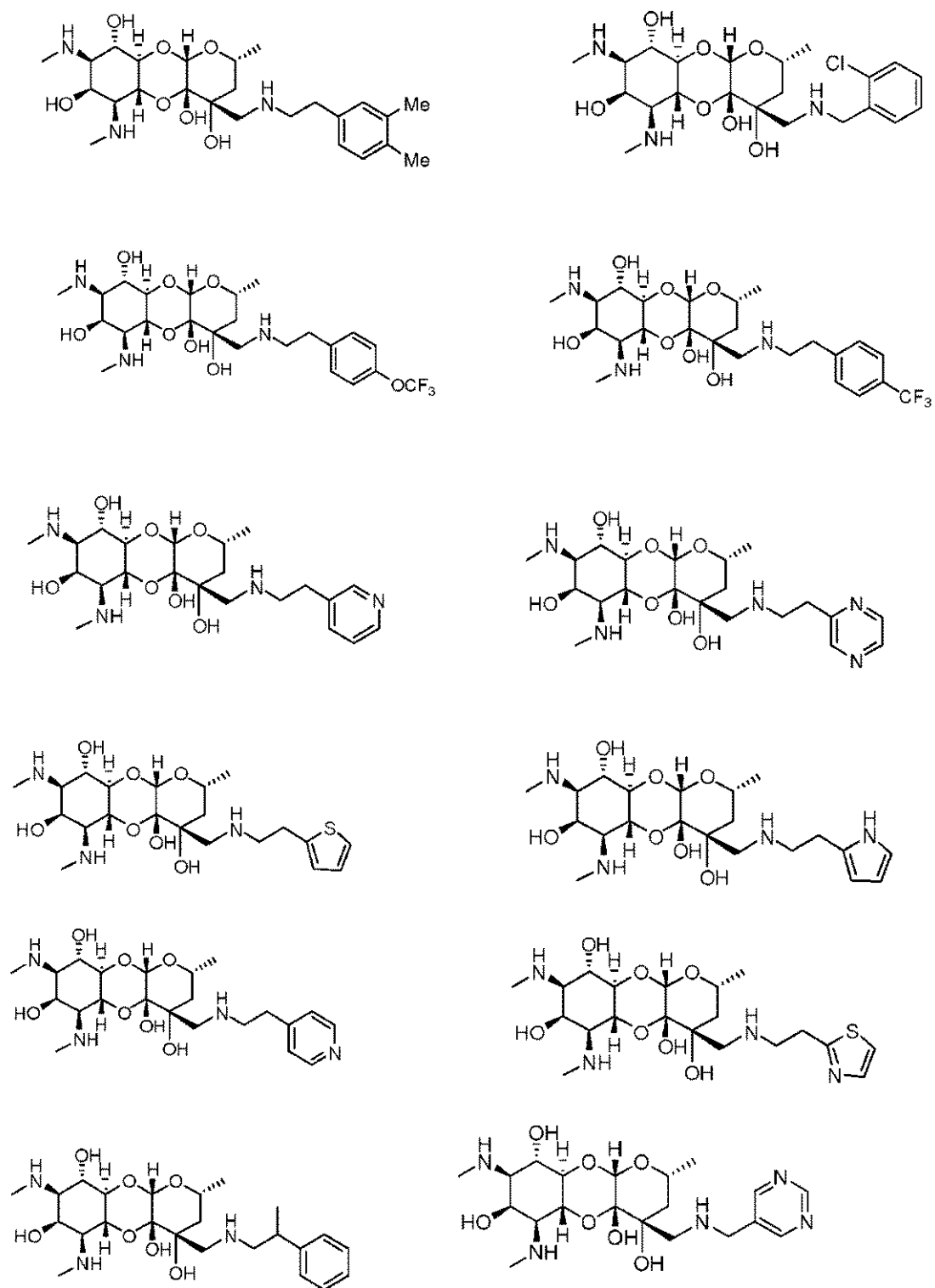
【表 2 3】



10

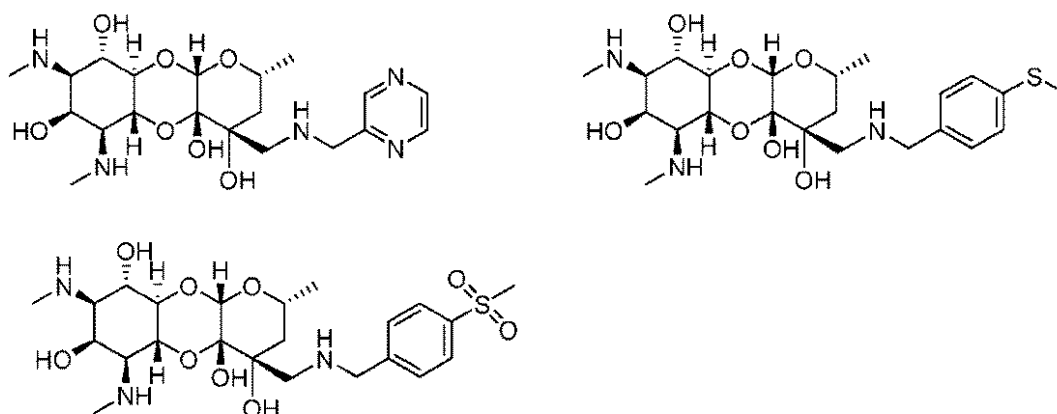
【 0 7 5 8 】

【表 2 4】



【 0 7 5 9 】

【表 25】



10

【0760】

またはそのサブグループから選択される。

【0761】

一つ以上の化合物は、本開示発明から除外されていてもよいことが考えられる。

【0762】

なお、本発明の開示化合物は、開示された方法、組成物、キット、及び使用との関連で用いられると理解される。

20

【0763】

式Iの開示化合物の薬剂的に許容可能な誘導体は、開示された方法、組成物、キット、及び使用との関連でも用いられるとも理解される。化合物の薬剂的に許容可能な誘導体には、以下に記載の薬剂的に許容される塩、異性体、放射標識類似体、互変異性体、などのいずれか適切な誘導体が挙げられる。

【0764】

1. スペクチノマイシン

数値的には、抗菌薬の発見で最も成功した戦略は、新しい半合成抗生物質を生産する天然物の合成修飾であった(Fischbach et al. Science 2009、325 (5944)、1089-1093; Wright et al. Trends Mol. Med. 2007、13 (6)、260-270; Nakasako et al. J. Mol. Biol. 1999、291 (1)、117-134)。しかしながら、このアプローチは、わずかな選択スキャフォールドにのみ性的に適用されていた。このアプローチを再考し、低分子量の抗生物質スペクチノマイシン(図1、パネル(A)を参照されたい)を試験したが、それはその安全な薬理学的プロファイルにも関わらず、無視されたと見られる(Carter et al. Nature 1988、332 (6164)、564-568; Wilcox et al. Br. J. Clin. Pract. 1975、29 (2)、34-36; Sykes et al. Nature 1981、291 (5815)、489-491)。スペクチノマイシンは細菌性病原体間で高度に保存されているユニークな場所で30Sリボソームに結合することにより、特に細菌のタンパク質合成を阻害するアミノシクリトール抗生物質である(Carter et al. Nature 2000、407(6802)、340-348; Borovinskaya et al. ACS Chem. Biol. 2007、2 (8)、545-552; Wirmer et al. Methods in enzymology 2006、415、180-202)。スペクチノマイシンは、無細胞アッセイにおいて強力であるが、その臨床使用は、淋菌感染症の二次治療に限定されている(McCormack et al. Annals of internal medicine 1976、84 (6)、712-716; Reyn et al. Br. J. Vener. Dis. 1973、49 (1)、54-59; Zenilman et al. J. Infect. Dis. 1987、156 (6)、1002-1004。1980年代にスペクチノマイシン類似体を開発する前の試みはトロスペクチノマイシンの発見をもたらしたが(図1、パネル(B)を参照されたい)、それは異なる病原菌に対する改善された活性を示し、商業的理由で取り消される前に後期臨床試験に進んだ。この証拠は、スペクチノマイシンのコアへの変更は、潜在的に、薬物のより強力な世代を生成することができることを検証する(Montiel et al. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1991、14 (3)、259-164; Barry et al. AntiM I

30

40

50

Crob. Agents Chemother. 1989、33 (4)、569-572 ; Zurenko et al. AntiM I Crob. Agents Chemother. 1988、32 (2)、216-223 ; Zurenko et al. Drugs Exp. Clin. Res. 1988、14 (6)、403-409)。

【0765】

より最近では、3'-ジヒドロ-3'-デオキシ-(R)-アシルアミノスペクチノマイシンの非常に特異的なセット、または、代わりにスペクチナミドと称される(図1、パネル(C)を参照されたい)は、結核感染の急性および慢性モデルにおいて優れた有効性を示した(米国特許2011/0118272号を参照されたい)。140を超える類似体上の合成により示されるようにタイトな構造活性相関を有する化合物のこのクラスは、結核菌に対して高度に選択的である。

10

【0766】

驚くべきことに、本発明の開示された化合物、つまり、アリール置換3'-アミノメチル-3'-ヒドロキシスペクチノマイシンはグラム陰性およびグラム陽性病原体の多様性に対する抗菌活性を提供し、薬剤耐性病原体および生体防御病原体、以前に米国特許2011/0118272号に記載されたスペクチナミドを得た結果と非常に対照的な結果を含む。

【0767】

*E. coli*由来の細菌リボソームに結合したSPCの結晶構造が入手可能であり、本発明の開示された化合物の構造に基づく設計のために使用した。SPCの結合部位は、RNAヘリックス34とRSPETタンパク質からの小ループの近くに位置している。SPCは、その優れたリボソーム抑制に大きく寄与するリボソームとの複雑な水素結合ネットワークを形成する。*M. tuberculosis*および*S. pneumoniae* リボソームの両方の相同性モデルは、単一のRNA残留物変化のみ(A1081G)を観察し、これらの種の中に高度に保存されるSPC結合部位で中心にある15 Å球体のために構築された。より多くの構造の違いはRSPETタンパク質ループについて観察された(図2および本明細書に記載のアミノ酸の差異を参照されたい)。RspEループが3'側鎖との近い接触をするとともに、この部位でのタンパク質変化は、本発明の開示された化合物にとって特に重要である(例えば、化合物2のメチレン基を含む結合物)。本発明の開示された化合物の結合を調査するために、ドッキングおよび短い分子動力学シミュレーションを*E. coli*、*M. tuberculosis* および*S. pneumoniae*リボソーム上で行った。化合物2は実施例として使用されるであろう。ドッキング研究は、この代表的な化合物がSPCの活性立体配座を保持し、修飾3'側鎖は、核酸とタンパク質の両方によって間に挟まれた拡張結合ポケットにもよく収まることを示す。加えて、明確に定義された結合様式は、3つ全てのリボソームに対する優れたリボソーム阻害を示唆する異なる種の間で見られた。

20

30

【0768】

2. 細菌のタンパク質合成の阻害

様々な態様において、開示された式Iに従った化合物は抗菌作用の機能を有してもよく、および／または1つ以上の細菌の標的分子もしくは細菌の標的分子を含有する巨大分子複合体に結合ならびに／もしくは阻害してもよい。作用のメカニズムとしては、阻害または細菌の生物学的または生化学的経路との干渉を挙げてもよい。例示的な経路としては、タンパク質合成、細胞壁合成、DNA複製、転写、および細胞分裂が挙げられるが、これらに限定されない。生物学的および生化学的経路は相互に排他的ではなく、いくつかの生物学的または生化学的経路は、サブセットまたは他の生物学的または生化学的経路のサブ経路であると考えられることが理解されるであろう。作用機序としては、タンパク質合成の阻害(例えば、リボソームRNAまたはタンパク質の結合、リボソーム-mRNA複合体へ結合するのtRNAの遮断、ペプチジルトランスフェラーゼの阻害)、阻害または細胞壁成分の合成の阻害(例えば、ペプチドグリカン合成、ペプチドグリカン架橋の破壊、ペプチドグリカン前駆体の動きの破壊、ミコール酸またはアラビノガラクトサン合成の破壊の抑制)、細胞膜破壊、処理の核酸合成の阻害または干渉、「代謝拮抗剤」として機能し、いずれかの本質的な細菌酵素を阻害するか、または本質的な細菌酵素の基質と競合し、阻

40

50

害または細胞分裂に干渉、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0769】

抗生物質の標的で有り得る、それらを含む分子、または巨大分子複合体としてペプチドグリカン、ペニシリン結合タンパク質、リポ多糖、リボソームまたはリボソームサブユニットまたはRNAまたはそれらのタンパク質成分（23S rRNA、16S rRNA、30Sまたは50Sサブユニットのタンパク質）、DNA依存性DNAポリメラーゼ、DNA依存性RNAポリメラーゼ、微生物トポイソメラーゼI、微生物トポイソメラーゼII（例えば、トポイソメラーゼIVまたはジャイレース）、FtsZのような細胞分裂関与する酵素、などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0770】

様々な態様において、本発明の開示された化合物は細菌のタンパク質合成を阻害する。細菌種は1つ以上の任意の型、例えば、グラム陰性細菌、グラム陽性細菌、異型細菌、および／または抗酸菌で有り得る。好適な生物として以下の属のメンバーが挙げられ得るが、これらに限定されない：Actinomyces、Staphylococcus、Streptococcus、Enterococcus、Erysipelothrix、Neisseria、Branhamella、Listeria、Bacillus、Corynebacterium、Erysipelothrix、Gardnerella、Mycobacterium、Nocardia、Enterobacteriaceae、Escherichia、Salmonella、Shigella、Yersinia、Enterobacter、Klebsiella、Citrobacter、Serratia、Providencia、Proteus、Morganella、Edwardsiella、Erwinia、Vibrio、Aeromonas、Helicobacter、Campylobacter、Eikenell Pasturella、Pseudomonas、Burkholderia、Stenotrophomonas、Acinetobacter、Ralstonia、Alcaligenes、Moraxella、Mycoplasma、Legionella、Francisella、Brucella、Haemophilus、Bordetella、Clostridium、Bacteroides、Porphyromonas、Prevotella、Fusobacterium、Borrelia、Chlamydia、Rickettsia、Ehrlichia、Bartonella、Trichomonas、およびTreponema。

【0771】

本発明の様々な態様において、細菌は、ヒトおよび／または動物における疾患の原因物質である種である。例としてAcinetobacter baumannii、Aeromonas hydrophila、Bacillus anthracis、Bacillus anthracis Sterne、Bacillus subtilis、Burkholderia cepacia、Escherichia coli、Enterobacter cloacae、Enterococcus faecalis、Francisella tularensis、Campylobacter jejuni、Haemophilus influenzae、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella oxytoca、Legionella pneumophila、Pasteurella multocida、Proteus mirabilis、Proteus vulgaris、Mycobacterium tuberculosis、Morganella morganii、Helicobacter pylori、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Chlamydia trachomatis、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella enterica、Salmonella typhimurium、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Stenotrophomonas maltophilia、Streptococcus agalactiae、and Yersinia pestisが挙げられるが、これらに限定されない。

【0772】

1態様において、本発明の開示された化合物は細菌のタンパク質合成を阻害する。細菌のタンパク質合成の阻害は当業者に公知の方法により証明することができる。例えば、細菌のタンパク質合成の阻害はアンタゴニストに応じ細胞増殖を測定することにより決定することができる。さらなる態様において、細胞増殖はIC₅₀アンタゴニスト応答における濃度依存性低下として分析される（つまり、最大応答の50%を生じるアンタゴニストの濃度でのリボソーム反応）。

【0773】

1態様において、本発明の開示された化合物は細菌のタンパク質合成の阻害を示す。例えば、化合物は10 μg/mL未満、5 μg/mL未満、1 μg/mL未満、0.5 μg/mL未満、または0.25 μg/mL未満のIC₅₀を伴う細菌のタンパク質合成の阻害を示し得る。

【0774】

3. 化合物の製造方法

1 態様において、本発明は細菌感染の治療に有用で有り得る、抗菌剤として有用である式Iに記載の化合物の製造方法に関する、細菌感染の治療に関する。1 態様において、本発明は開示された合成操作に関する。さらなる態様において、本発明の開示された化合物は本明細書に記載の合成法の生成物を含む。

【0775】

さらなる態様において、本発明の開示された化合物は本明細書に記載の合成法により製造される化合物を含む。よりさらなる態様において、本発明は開示される方法および薬剤的に許容される担体の生成物を含む。よりさらなる態様において、本発明は薬剤的に許容される担体または希釈剤を伴う開示される方法の少なくとも1つの生成物を組み合わせることを含む薬剤の製造方法を含む。よりさらなる態様において、本発明は開示される方法の生成物の治療有効量および薬剤的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。

【0776】

本発明の化合物は、実験セクションにおいて例示されるまたは当業者に明らかである、文献において知られる他の標準的な操作に加え、開示されたスキームに示される反応を用いることによって調製できる。明確にするため、より少ない置換基を有する例は、複数の置換基が本明細書に開示した定義下で許可されている場合に示すことができる。従って、以下の実施例を本発明がより十分に理解されるよう例示するのみで提供し、限定するものとみなされるべきではない。

【0777】

各開示された方法は、さらに追加の工程、操作、および／または成分を含み得ることが企図される。また、1つ以上の工程、操作、および／または成分が必要に応じて本発明から除外され得ることも企図される。開示された方法は、本発明の開示された化合物を提供するために使用できることが理解される。また、開示される方法の生成物は、開示された組成物、キット、および使用に用いることができることも理解される。

【0778】

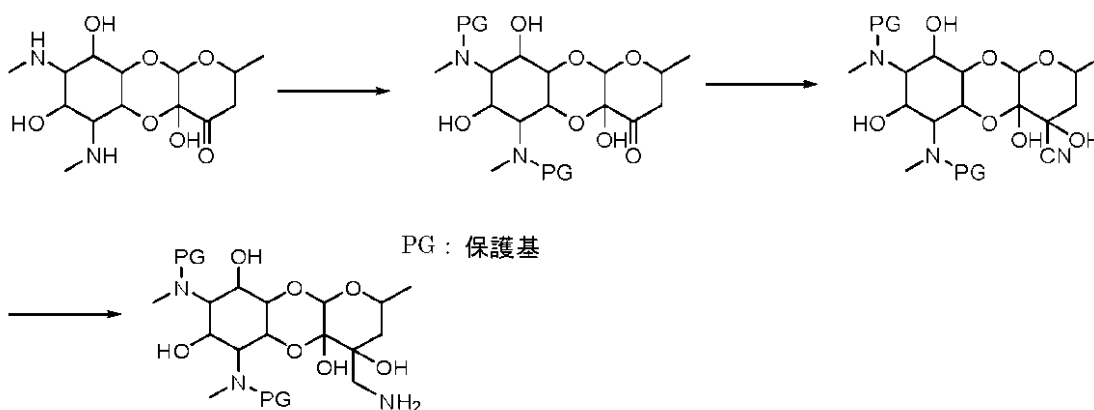
a. 合成経路 1

1 態様において、本発明のアリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体の調製に有用な中間体は以下に示す合成スキームにより一般的に調製できる。全ての位置は、本明細書に定義される。

スキーム 1 A

【0779】

【化300】



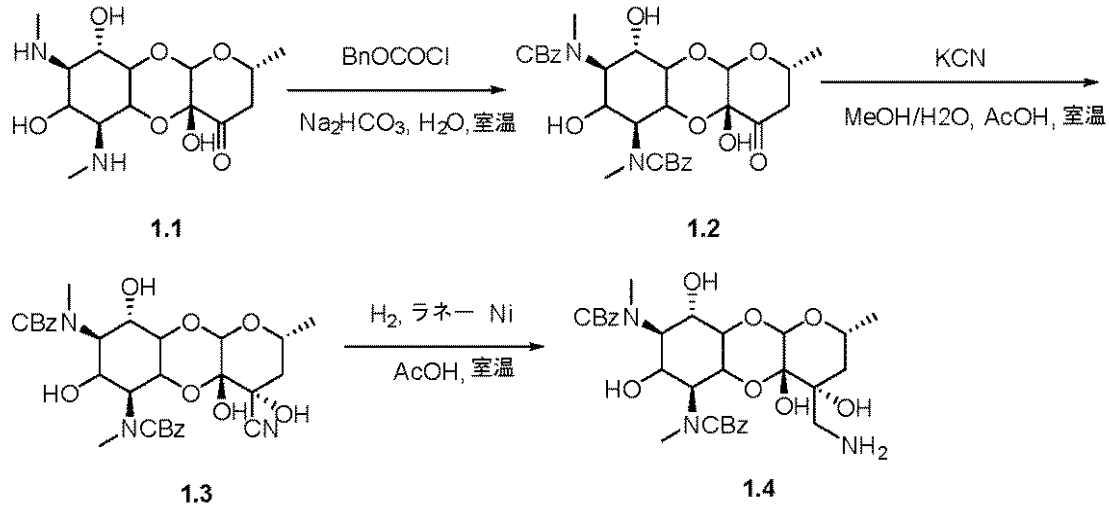
【0780】

本明細書の他の箇所の化合物の説明で述べられる置換基を伴い、化合物は包括的な記載で表現される。より具体的な実施例を以下に記載する。

スキーム 1B

【0781】

【化 3 0 1】

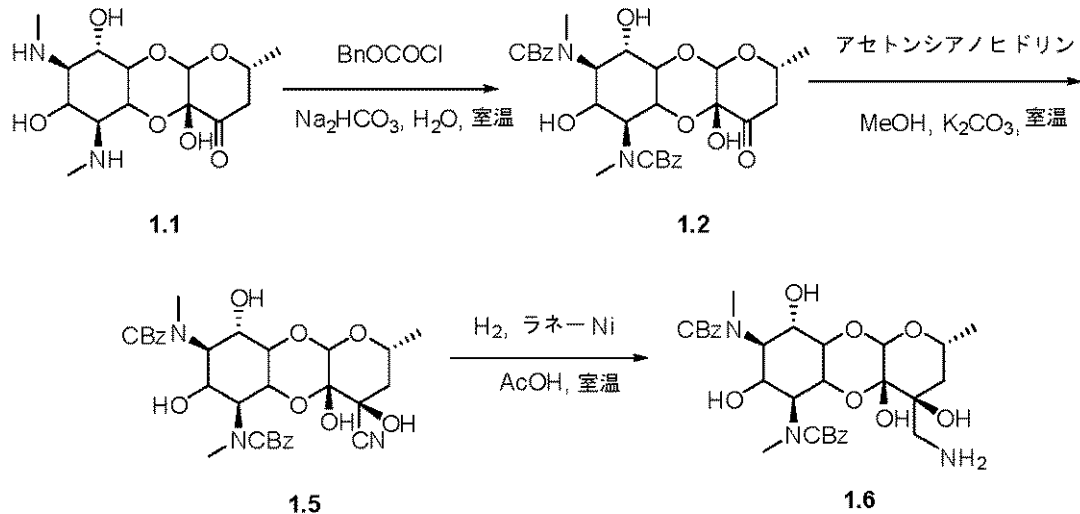


10

スキーム 1C

【 0 7 8 2】

【化 3 0 2】



20

30

【 0 7 8 3】

3'-ヒドロキシ-3'-メチルアミノ誘導体、つまり上記の反応スキーム 1 B 中の化合物 1. 4 および関連化合物を、スペクチノマイシン、1. 1 で開始し調製できる。最初の工程で、1-および3-アミノメチル基が保護される。上述の特定の反応は好適な塩基、例えば Na_2HCO_3 、好適な溶媒、例えば水の存在下で実施される反応、および好適な温度、例えば約 20～30℃、反応を完了するのに好適な時間、例えば 10～18 時間で実施される反応を伴うベンジルクロロ炭酸塩を伴う反応に続き、CBz 保護、1. 2、を生成する。シアノヒドリン、1. 3、は好適なシアノ求核剤、例えば KCN、好適な酸、例えば、酢酸の存在下、好適な溶媒系、例えばメタノール／水、好適な温度、例えば、約 20～30℃、反応を終わるまでに要する好適な時間、例えば 4～5 時間を伴う 1. 2 の反応により調製される。最終工程は、対応するアミンを生成するニトリルの還元である。反応は好適な水素源、例えば、水素ガス、好適な還元剤、例えば、ラネー Ni、および好適な酸、例えば、酢酸の存在下、好適な温度、例えば、約 20～30℃、反応を終わるまでに要する好適な時間、例えば約 4～12 時間で実施され得る。当業者によって理解されるように、所望のアミンを得るためのニトリルの還元のために代替の条件を用いることができる。

40

【 0 7 8 4】

50

(S)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルアミノ誘導体、つまり上記の反応スキーム1C中の化合物1. 6、および関連化合物を、スペクチノマイシン、1. 1で開始し調製できる。最初の工程で、1-および3'-アミノメチル基が保護される。上述の特定の反応は好適な塩基、例えば NaHCO_3 、好適な溶媒、例えば水の存在下で実施される反応、および好適な温度、例えば約20~30℃、反応を完了するのに好適な時間、例えば10~18時間で実施される反応を伴うベンジルクロロ炭酸塩を伴う反応に続き、CBz保護、1. 2、を生成する。シアノヒドリン、1. 5、は好適なシアノ求核剤、例えばアセトンシアノヒドリン、好適な塩基、例えば、 K_2CO_3 の存在下、好適な溶媒系、例えばメタノール/水、好適な温度、例えば、約20~30℃、反応を終わるまでに要する好適な時間、例えば15~60分を伴う1. 2の反応により調製される。最終工程は、対応するアミンを生成するニトリルの還元である。反応は好適な水素源、例えば水素ガス、好適な還元剤、例えばラネーNi、および好適な酸、例えば酢酸の存在下、好適な温度、例えば約20~30℃、反応を終わるまでに要する好適な時間、例えば約4~12時間で実施され得る。当業者によって理解されるように、所望のアミンを得るためのニトリルの還元のために代替の条件を用いることができる。

10

b. 合成経路2

【0785】

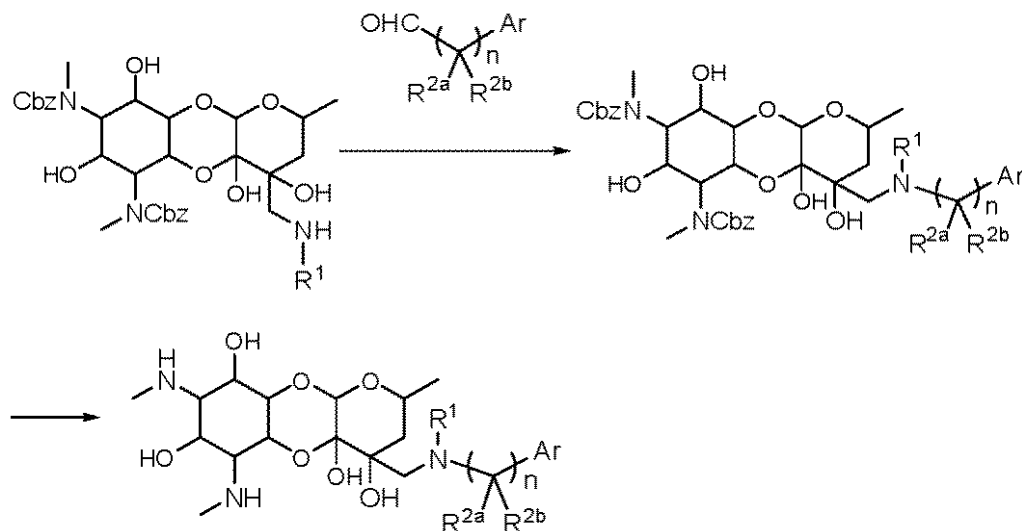
1つの態様において、本発明の置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体を以下に示すように、調製することができる。全ての位置は、本明細書に定義される。

スキーム2A

20

【0786】

【化303】



30

【0787】

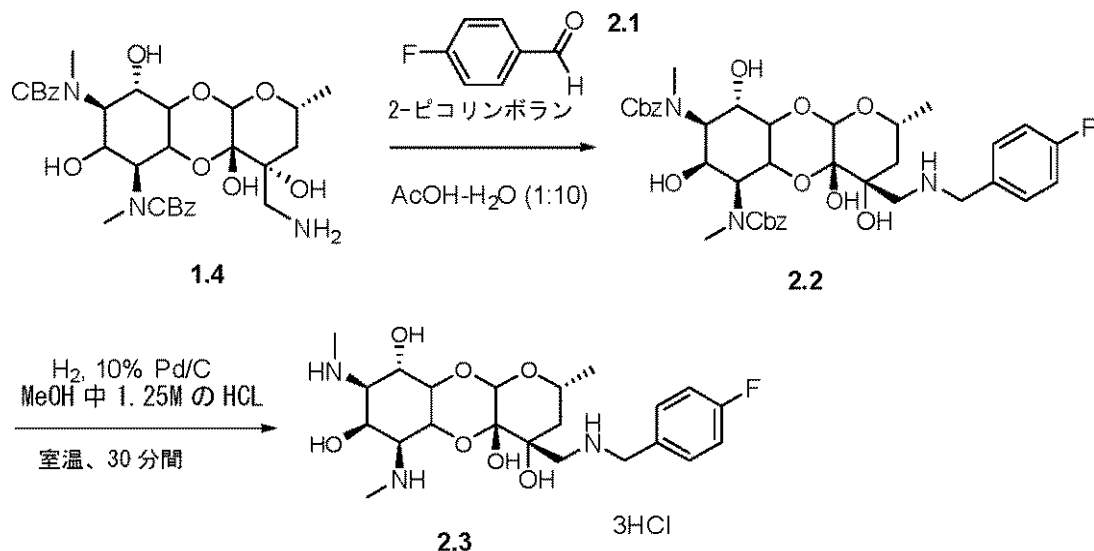
本明細書の他の箇所の化合物の説明で述べられる置換基を伴い、化合物は包括的な記載で表現される。より具体的な実施例を以下に記載する。

40

スキーム2B

【0788】

【化 3 0 4】

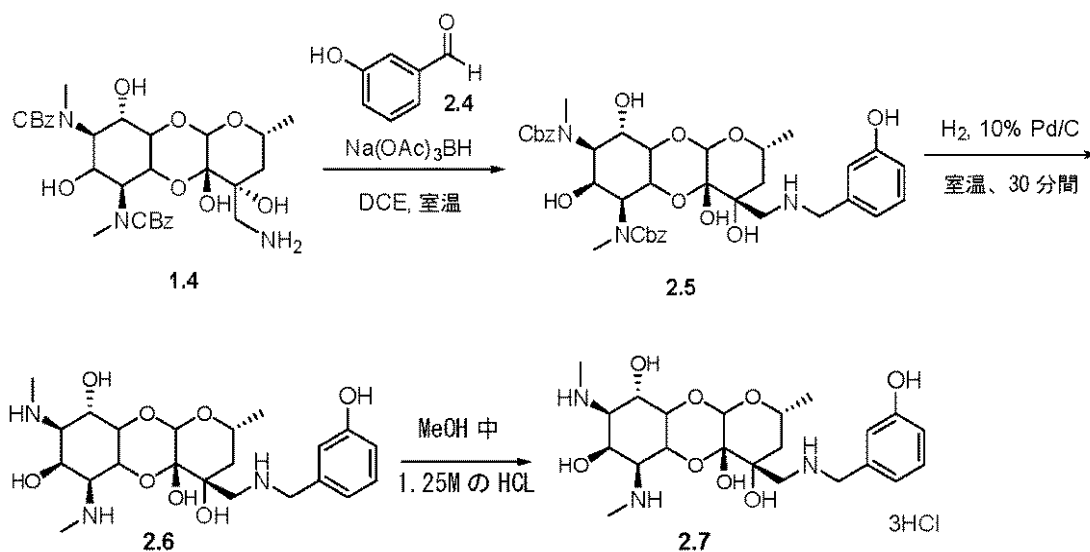


10

スキーム 2 C

【 0 7 8 9】

【化 3 0 5】



20

30

【 0 7 9 0】

1 態様において、タイプ 2. 2 の化合物、および類似化合物は上述の反応スキーム 2 B に従い調製できる。従って、タイプ 2. 2 の化合物は、上記の経路 1 に関して論じたものと同様の方法により調製できる上記のような適切なアミンの還元的アミノ化、例えば、ジベンジル（（2 R, 4 R, 4 a S, 6 S, 7 S, 8 R, 9 S）-4-（アミノメチル）-4, 4 a, 7, 9-テトラヒドロキシー-2-メチルデカヒドロ-2 H-ベンゾ [b] ピラノ [2, 3-e] [1, 4] ダイオキシシ-6, 8-ジイル）ビス（メチルカルバミン酸）（1. 4）により調製することができる。反応は適切な溶媒系、例えば、酢酸およびメタノールを用い、好適なボラン試薬、例えば、上記の 2-ピコリンボラン、および好適なアルデヒド、例えば、上記の 4-フルオロベンズアルデヒド（化合物 2. 1）の存在下で実施される。反応において使用され得る好適なアルデヒドは市販されているか、または当業者に公知の方法により調製できる。タイプ 2. 3 の化合物は水素化反応を介して、タイプ 2. 3 の化合物を脱保護することにより製造できる。例えば、上記のように、このような水素化反応は好適な水素源、例えば水素ガスを用い、好適な触媒、例えば 10 % Pd/C で、好適なプロトン溶媒、例えばメタノールで、酸、例えば 1. 25 M HCl の存在下で、好適な温度、例えば約 20 ~ 30 °C、好適な時間、例えば約 15 から約 120

40

50

分間で達成され得る。当業者によって理解されるように、上記の反応は上記の特定の反応物（タイプ 1. 4、2. 1 および 2. 2 の化合物に類似した化合物）に構造で同様な化合物であり、式 2. 3 と同様のアリアル置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を提供する反応で置換される一般化されたアプローチの例を提供する。

【0791】

1 態様において、タイプ 2. 7 の化合物、および類似化合物は上述の反応スキーム 2 C に従い調製できる。従って、タイプ 2. 5 の化合物は、上記の経路 1 に関して論じたものと同様の方法により調製できる上記のような適切なアミンの還元的アミノ化、例えば、ジベンジル（（2 R, 4 R, 4 a S, 6 S, 7 S, 8 R, 9 S）-4-（アミノメチル）-4, 4 a, 7, 9-テトラヒドロキシ-2-メチルデカヒドロ-2 H-ベンゾ [b] ピラノ [2, 3-e] [1, 4] ダイオキシシ-6, 8-ジイル）ビス（メチルカルバミン酸）（1. 4）により調製することができる。反応は、好適な還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、好適な溶媒、例えば、ジクロロエタンで、好適な温度、例えば、約 20～30℃で、好適な時間、例えば約 1～3 時間で、好適なアルデヒド、例えば、上記の 3-ヒドロキシベンズアルデヒド（化合物 2. 4）で、実施される。該反応で有用なアルデヒドは市販されているか、または当業者に公知の方法により調製できる。タイプ 2. 7 の化合物をメタノール性 HCl での処置が後続する水素化反応を介して、タイプ 2. 5 の化合物を脱保護することにより調製できる。例えば、上記のように、このような水素化反応は好適な水素源、例えば水素ガスを用い、好適な触媒、例えば 10% の Pd/C で、好適なプロトン溶媒、例えばメタノールで、好適な温度、例えば約 20～30℃、好適な時間、例えば約 15 から約 120 分間で達成され得、無水酸の追加、例えば、メタノール性 HCl が後続する。当業者によって理解されるように、上記の反応は上記の特定の反応物（タイプ 1. 4、2. 4 および 2. 5 の化合物に類似した化合物）に構造で同様な化合物であり、式 2. 7 と同様のアリアル置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を提供する反応で置換される一般化されたアプローチの例を提供する。

【0792】

理解できるように、還元的アミノ化工程で使用されるアルデヒドの特定の性質に依存し、代替の条件は還元的アミノ化工程に使用されてもよい。例えば、還元的アミノ化反応工程は好適な還元剤、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、好適な溶媒、例えば、メタノール、好適な pH、例えば、約 pH 4、好適な温度、例えば、約 20～30℃、好適な時間、例えば、約 1～3 時間、好適なアルデヒドを伴い実行され得る。この反応において有用なアルデヒドは市販されている、または当業者に公知の方法により調製できる。

【0793】

様々な態様において、タイプ 2. 1 の化合物に類似する化合物の脱保護は多様な代替的なアプローチにより達成することができる。例えば、脱保護は好適な酸、例えば、48% の HBr 水溶液を使用し、所望の生成物を伴い、2. 2 に類似の化合物を得るように好適な温度、例えば約 20～30℃、反応を完了するのに好適な時間、例えば、約 15～120 分で実施される反応を用い達成することができる。

【0794】

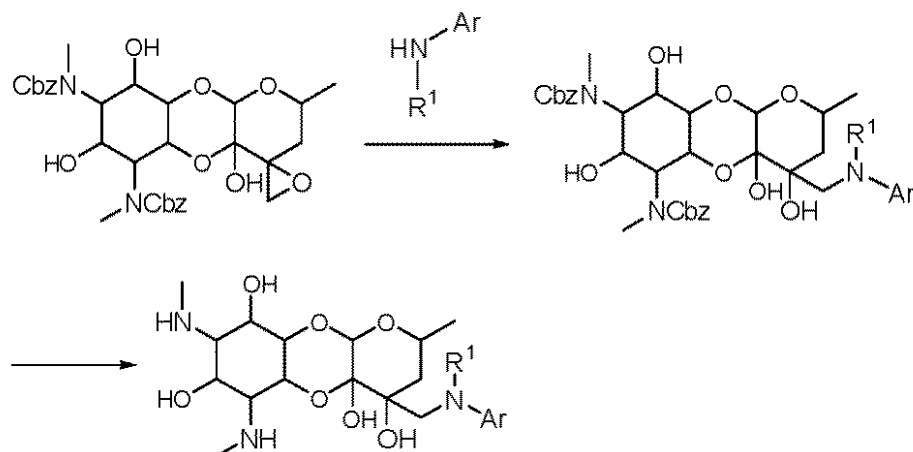
c. 合成経路 3

1 つの態様において、本発明の置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を以下に示すように、調製することができる。全ての位置は、本明細書に定義される。

スキーム 3 A

【0795】

【化 3 0 6】



10

【 0 7 9 6】

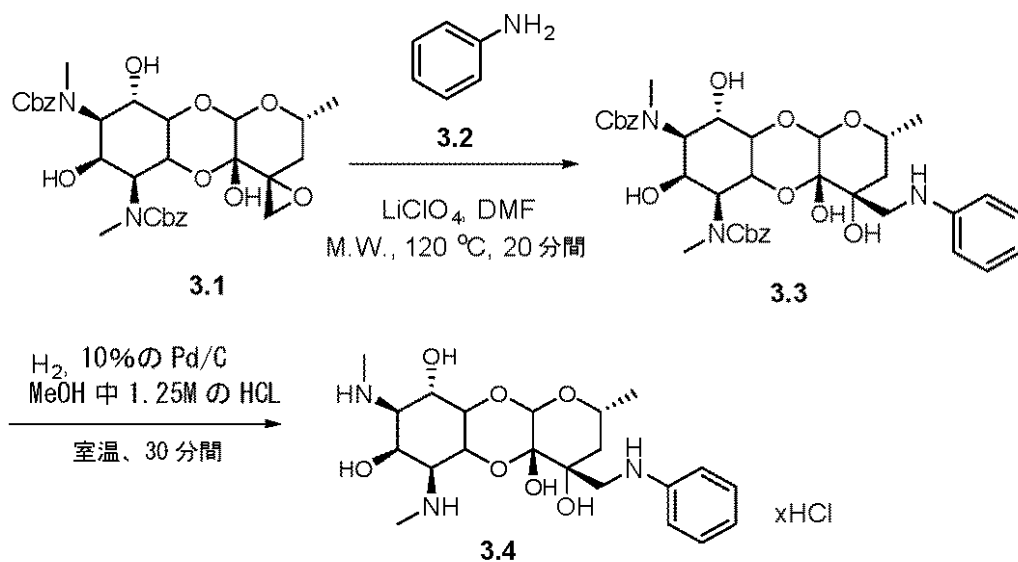
本明細書の他の箇所の化合物の説明で述べられる置換基を伴い、化合物は包括的な記載で表現される。より具体的な実施例を以下に記載する。

スキーム 3 B

【 0 7 9 7】

【化 3 0 7】

20



30

【 0 7 9 8】

1 態様において、タイプ 3. 4 の化合物、および類似化合物は上述の反応スキーム 3 b に従い調製できる。従って、タイプ 3. 3 の化合物は適切なエポキシド誘導体の塩基促進開環、例えば、上記のジベンジル（（2 R, 2' R, 4 a S, 6 S, 7 S, 8 R, 9 S）-4 a, 7, 9-トリヒドロキシ-2-メチルデカヒドロスピロ [ベンゾ [b] ピラノ [2, 3-e] [1, 4] ダイオキシシ-4, 2'-オキシラン]-6, 8-ジイル）ビス（メチルカルバミン酸）（3. 1）により調製できる。エポキシド誘導体、つまり 3. 1、および関連化合物は一般に、Thomas および Fritzen (J. Antibiot. (Tokyo) 41:1445-1451, (1988)) により以前記載された方法により調製できる。適切なアミン誘導体は市販されているか、または当業者に公知の方法により調製できる。反応は好適な塩基、例えば、過塩素酸リチウムの存在下、好適な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドで、好適な温度、例えば約 100 °C から約 150 °C、好適な時間、例えば約 10 から約 30 分間で、好適なアリールアミン、例えばスキーム 3B に示すアニリンで実施される。上記に示す反応で有用な、置換アニリンを含む好適なアリールアミンは市販されているか、または当業者に

40

50

公知の方法により調製できる。タイプ 3. 3 の化合物は、タイプ 3. 2 の化合物を脱保護することにより製造できる。例えば、上記のように、このような水素化反応は好適な水素源、例えば水素ガスを用い、好適な触媒、例えば 10% の Pd/C で、好適なプロトン溶媒、例えばメタノールで、酸、例えば 1. 25 M の HCl の存在下で、好適な温度、例えば約 20 ~ 30 °C、好適な時間、例えば約 15 から約 60 分間で達成され得る。当業者によって理解されるように、上記の反応は上記の特定の反応物（タイプ 3. 1、3. 2 および 3. 3 の化合物に類似した化合物）に構造で同様な化合物であり、式 3. 4 と同様のアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を提供する反応で置換される一般化されたアプローチの例を提供する。

【0799】

10

様々な態様において、タイプ 3. 3 の化合物に類似する化合物の脱保護は多様な代替的なアプローチにより達成することができる。例えば、脱保護は好適な酸、例えば、48 % HBr 水溶液を使用し、所望の生成物を伴い、3. 4 に類似の化合物を得るように好適な温度、例えば約 20 ~ 30 °C、反応を完了するのに好適な時間、例えば、約 15 ~ 120 分で実施される反応を用い達成することができる。加えて、理解できるように、アリールアミンによるエポキシドの塩基促進開環、つまり 3. 1 と同様の化合物リールアミンおよび特定の反応の要件に応じて、他の反応条件を用いて達成することができる。

【0800】

各開示された方法は、さらに追加の工程、操作、および／または成分を含み得ることが企図される。また、1 つ以上の工程、操作、および／または成分が必要に応じて本発明から除外され得ることも企図される。開示された方法は、本発明の開示された化合物を提供するために使用できることが理解される。また、開示される方法の生成物は、開示された使用方法に用いることができることも理解される。

20

【0801】

A. 医薬組成物

1 態様において、本発明は式 I に従った 1 つ以上の化合物またはそれらの薬剂的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体、および薬剂的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。つまり、医薬組成物は本発明の少なくとも 1 つの開示された化合物、開示された方法の少なくとも 1 つの生成物、またはそれらの薬剂的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体、および薬剂的に許容される担体を含む提供されてもよい。1 態様において、本発明は薬剂的に許容される担体および式 I に従った少なくとも 1 つの化合物またはその薬剂的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形体を含む医薬組成物に関する。

30

【0802】

本発明の 1 態様において、医薬組成物は有効量の式 I に従った少なくとも 1 つの化合物またはそれらの薬剂的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体、および薬剂的に許容される担体を含むであろう。さらなる態様において、有効量は治療的に有効な量である。よりさらなる態様において、有効量は予防的に有効な量である。よりさらなる態様において、医薬組成物は開示された製造方法の生成物である化合物を含む。

【0803】

40

さらなる態様において、医薬組成物は哺乳類を治療するために使用される。さらなる態様において該哺乳類はヒトである。さらなる態様において、該哺乳類は細菌感染症と診断される。よりさらなる態様において、該哺乳類は細菌感染症の治療が必要であると診断される。さらなる態様において、該哺乳類はヒトである。

【0804】

さらなる態様において、医薬組成物はカプセル、錠剤、丸薬、粉薬、粒剤、泡立ち粒剤、ゲル、ペースト、トロッチ剤、および練香から選択される固体剤形である。よりさらなる態様において、医薬組成物は乳液、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤から選択される液体剤形である。

【0805】

50

様々な態様において、本発明の医薬組成物は薬剤的に許容される担体；有効量の本発明の少なくとも1つの開示された化合物；またはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体；ならびに抗菌剤を含み、および第2活性剤をさらに含む。さらなる態様において、第2活性剤は抗菌剤である。よりさらなる態様において、抗菌剤はアモキシシリン、アンピシリン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフトアジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クロファジミン、クロキサシリン、コリスチン、サイクロセリン、ダルババシン、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンロフロキサシン、エノキサシン、エンピオマイシン、エルタペネム、エタンブトール、エチオナミド、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ナリジクス酸、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オリタバンシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシン B、ピラジナミド、キヌプリスチン、レタパムリン、リファブチン、リファンピン、リファペンチン、ロキシスロマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スルバクタム、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコプラニテリスロマイシンテラバンシンテマフロキサシントラサイクリン、チオアセタゾン、チオリダジン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシントレゾリド、トスフロキサシントリメトプリム、トロレアンドマイシントロバフロキサシン、およびバンコマイシン、またはそれらの組み合わせから選択される化合物を含む。

【0806】

特定の態様において、開示された医薬組成物は活性成分として式Iに従った開示された化合物（その薬剤的に許容される塩（類）を含む）、薬剤的に許容される担体、および必要に応じて、他の治療成分または補助剤を含む。いずれかの所定の場合における最も適した経路は特定の宿主、および有効成分がそのために投与されている条件の性質および深刻度に依存するが、本組成物は経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口（皮下、筋肉、静脈を含む）投与に好適なものを含む。医薬組成物は好都合には単位剤形で存在することができ、製剤業者に公知の任意の方法により調製できる。

【0807】

本明細書で使用する場合、用語「薬剤的に許容される塩」は薬剤的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は都合よく無機塩基および有機塩基を含む薬剤的に許容される非毒性塩基から調製できる。このような無機塩基から誘導される塩として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（銅のおよび銅性の）、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（マンガンのおよびマンガン性の）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が挙げられる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬剤的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、および環状アミンおよび自然発生および合成置換アミンといった置換アミンと同様に第1、第2、および第3アミンの塩を含む。塩を形成することができる他の薬剤的に許容される有機非毒性塩基は、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミ

ン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン体、テオブロミントリエチルアミントリメチルアミントリプロピルアミントロメタミンなどのイオン交換樹脂を含む。

【0808】

本明細書で使用する場合、用語「薬剂的に許容される非毒性酸」は、無機酸、有機酸、およびそこから調製される塩、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを含む。好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。

10

【0809】

実際には、本発明の化合物、または本発明のその薬剂的に許容される塩を従来の医薬配合技術に従った医薬担体との密接な混合における活性成分として組み合わせてもよい。担体は、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）投与に望ましい製剤の形態に応じて広範な形態をとることができます。従って、本発明の医薬組成物を各々活性成分の所定量を含有するカプセル、オブラートまたは錠剤などの経口投与に好適な離散単位として提示することができる。さらに、組成物を水性液体中の懸濁液として、溶液として、顆粒として、粉末として、非水性液体として、水中油型乳液として、または油中水型乳剤として提供することができる。上記の一般的な剤形に加え、本発明の化合物、および/またはその薬剂的に許容される塩(複数可)を、制御放出手段および/または送達装置によって投与することもできる。組成物を薬学のいずれかの方法により調製できる。一般に、そのような方法は1つ以上の必要な成分を校正する担体と活性成分を会合させる工程を含む。一般に、組成物は液体担体または微粉固体担体もしくは両方を伴う活性成分を均一かつ密接に混合することにより調製される。次いで、生成物を簡便に所望の形態に成形してもよい。

20

【0810】

従って、本発明の医薬組成物は薬剂的に許容される担体および化合物または本発明の化合物の薬剂的に許容される塩を含んでもよい。本発明の化合物、またはその薬剂的に許容される塩は1つ以上の他の治療活性化合物と組み合わせる医薬組成物に含めることができる。

30

【0811】

用いられる医薬担体は、例えば固体、液体、または気体である。固体担体の例として、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が挙げられる。液体担体の例として、液糖、ピーナッツ油、オリーブ油、および水が挙げられる。気体担体の例として、二酸化炭素および窒素が挙げられる。

【0812】

経口剤形用組成物の調製において、任意の好都合な医薬媒体を用いてもよい。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などを懸濁液、エリキシルおよび溶液などの経口液剤を形成するのに使用できる；一方で、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を粉末、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成するために使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤は、固体医薬担体を使用される好ましい経口単位剤形である。必要に応じて、錠剤を標準的な水性または非水性技術によりコーティングしてもよい。

40

【0813】

本発明の組成物を含有する錠剤は、1種以上の補助成分またはアジュバントと共に、必要に応じて、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠剤は好適な機械で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤と混合した粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を圧縮することにより調製できる。成形錠剤は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより製造することができる。

50

【0814】

本発明の医薬組成物は活性成分としての本発明の化合物(またはその薬剂的に許容される塩)、薬剂的に許容される担体、および必要に応じて1つ以上の追加の治療剤およびアジュバントを含む。いずれかの所定の場合における最も適した経路は特定の宿主、および有効成分がそのために投与されている条件の性質および深刻度に依存するが、本組成物は経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口(皮下、筋肉、静脈を含む)投与に好適な組成物を含む。医薬組成物は好都合には単位剤形で存在することができ、製剤業者に公知の任意の方法により調製できる。

【0815】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製できる。好適な界面活性剤は例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどを含んでもよい。分散液はまた、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中で調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を防ぐために保存剤を含めてもよい。

10

【0816】

注射用途に好適な本発明の医薬組成物として、滅菌水溶液または分散液が挙げられる。さらに、組成物はそのような無菌の注射可能な溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末の形態で有り得る。いずれの場合も、最終注射剤形態は無菌でなければならず、容易に注射するために効果的に流動性でなければならない。医薬組成物は生成および保存の条件下で安定性を有さねばならない;従って、好ましくは細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されるべきである。担体は例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、植物油、およびそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒で有り得る。

20

【0817】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、洗口剤、うがい薬などの局所使用に好適な形態で有り得る。さらに、組成物は経皮装置での使用に適した形態で有り得る。これらの製剤は、本発明の化合物またはその薬剂的に許容される塩を用い、従来の処理方法によって調製することができる。1例として、所望の濃度を有するクリームまたは軟膏を生成するために、クリームまたは軟膏を約5重量%から約10重量%の化合物とともに親水性物質および水を混合することにより調製する。

30

【0818】

担体が固体である本発明の医薬組成物は、直腸投与に適した形態であってもよい。混合物が単位用量坐剤を形成することは好ましい。好適な担体として、ココアバターおよび当技術分野で一般に使用される他の材料が挙げられる。坐剤は、金型で冷却し成形することが後続する、軟化または融解した担体(複数可)を最初に混合することにより好都合に形成することができる。

【0819】

前記の担体成分に加え、上記の医薬製剤は、適切なこととして、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、防腐剤(抗酸化剤を含む)などの1つ以上の追加の担体成分を含んでもよい。さらに、他のアジュバントを、意図されるレシピエントの血液を伴う製剤を等張にするために含んでもよい。本発明の化合物、および/またはその薬剂的に許容される塩を含有する組成物はまた、粉末もしくは液体濃縮形態で調製することができる。

40

【0820】

本発明はさらに、1つ以上の本発明の開示された化合物、生成物、または、薬剂的に許容される担体もしくは希釈剤を伴う組成物を組み合わせることを含む哺乳類(例えば、ヒト)における細菌感染のための薬剤の製造方法を対象とする。従って、1態様において、本発明は、本発明に従った少なくとも1つの開示された化合物または薬剂的に許容される担体もしくは希釈剤を伴う少なくとも1つの開示された生成物を組み合わせることを含む薬剤の製造方法に関する。

50

【0821】

開示された医薬組成物は、通常、上記の状態の治療に適用される他の化合物をさらに含むことができる。別の実施形態において、開示された医薬組成物は、通常、上記の状態の治療に適用される他の治療的活性化化合物をさらに含むことができる。

【0822】

開示された組成物が本発明の開示された化合物から調製されることが理解される。また、開示される使用方法において開示された組成物を使用されることも理解される。

C. 化合物および組成物の使用方法

【0823】

式Iに従った開示された化合物、組成物、または薬剤の使用方法も提供される。1 態様において、使用方法は疾患の治療を対象とする。さらなる態様において、本発明の開示された化合物は単剤または治療、予防、制御、改善、または上記の疾患、障害、および薬剤の一緒の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも安全もしくはより効果的である場合に、化合物もしくは他の薬剤が有用である状態の危険性の低減における1つ以上の他の薬剤との組み合わせとして使用してもよい。他の薬物は、(複数の)経路により、また一般的に従って使用される量で、同時にまたは連続的に投与することができる。開示された本発明の化合物は、1つ以上の他の薬剤と同時にしようされる場合、そのような薬剤および本発明の開示された化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は重複スケジュールにおいても投与される。また、1つ以上の活性成分および開示された本発明の化合物の組み合わせは、どちらでもより単剤としより有効で有り得ることが

10

20

【0824】

上記の病的症状の治療に通常適用される本明細書に記載の医薬組成物および本発明の方法は、他の治療上活性化化合物を含んでもよい。

【0825】

1. 治療方法

本明細書に記載の式Iに従った化合物は治療、予防、改善、管理または患者または対象が抗菌剤から恩恵を受けるであろう、グラム陽性またはグラム陰性細菌に関連する感染症を含む細菌感染の様々な危険性を低減するのに有用である。例えば、治療は細菌リボソームに結合することにより、細菌中のタンパク質合成活性を阻害することを含んでもよい。1 態様において、本発明の少なくとも1つの開示された化合物；少なくとも1つの開示された医薬組成物；および／または投与量および対象における障害を治療するのに有効な量における少なくとも1つの開示された生成物を対象に投与する工程を含む、対象における感染症を治療または予防する方法が提供される。

30

【0826】

また、細菌のタンパク質合成の阻害が、本発明の少なくとも1つの開示された化合物；少なくとも1つの開示された医薬組成物；および／または投与量および対象における障害を治療するのに有効な量における少なくとも1つの開示された生成物を対象に投与する工程を含む、対象における病原菌の存在を殺菌または減少させることができる、病原菌による感染症に関連する1つ以上の障害の治療方法も提供する。

40

【0827】

また、本発明の少なくとも1つの開示された化合物；少なくとも1つの開示された医薬組成物；および／または投与量および対象における障害を治療するのに有効な量における少なくとも1つの開示された生成物を対象に投与する工程を含む、対象における1つ以上の細菌感染の治療方法も提供する。

【0828】

本発明の少なくとも1つの開示された化合物、組成物、または薬剤を哺乳類に投与する工程を含む哺乳類における細菌感染の治療方法も提供される。

【0829】

化合物は本発明書に記載の細菌感染の危険性を予防、治療、制御、改善、または低減す

50

る方法において有用である。化合物は他の薬剤と組み合わせて、前述の細菌感染の危険性の予防、治療、制御、改善、または低減する方法において有用である。

【0830】

1 態様において、式Iに従った化合物は単剤または治療、予防、制御、改善、または上記の疾患、障害、および薬剤の一緒の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも安全もしくはより効果的である場合に、本発明の開示された化合物もしくは他の薬剤が有用である細菌感染症の危険性の低減における1つ以上の他の薬剤との組み合わせとして使用してもよい。このような他の薬物(複数可)は経路により、および本発明の化合物と同時にまたは連続的に、そのために一般的に使用される量で投与され得る。本発明の開示された化合物は、1つ以上の他の薬剤と同時に使用する場合、そのような他の薬物を含有する単位剤形の医薬組成物および本発明の開示された化合物が好ましい。しかしながら、併用療法はまた、本発明の開示された化合物および1つ以上の他の薬剤を異なる重複スケジュールで投与する療法を含んでもよい。また、1つ以上の他の活性成分と組み合わせて使用する場合、単独で用いた場合よりも本発明の開示された化合物および他の活性成分は低用量で使用できると考えられる。

10

【0831】

従って、医薬組成物は、本発明の化合物に加え、1つ以上の他の活性成分を含有するものが挙げられる。

【0832】

上記の組み合わせは1つの他の活性化合物とだけでなく、2つ以上の他の活性化合物との開示された本発明の化合物の組み合わせも含む。同様に、本発明の開示された化合物は、予防、治療、制御、改善、または本発明で開示された化合物が有用である細菌感染の危険性の低減にしようされる他の薬剤と組み合わせて使用される。このような他の薬物は、経路により、および本発明の化合物と同時にまたは連続的に、そのために一般的に使用される量で投与され得る。本発明の化合物は、1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の開示された化合物に加えてそのような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、医薬組成物は、本発明の化合物に加え、1つ以上の他の活性成分も含有するものが挙げられる。

20

【0833】

第2の活性成分に対する本発明の開示された化合物の重量比は変動し得、各成分の有効用量に依存するであろう。一般に、それぞれの有効用量が使用される。従って、例えば、本発明の化合物を別の薬剤と組み合わせる場合、他の薬剤に対する本発明の開示された化合物の重量比は一般に約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200である。本発明の化合物の組み合わせおよび他の活性成分は一般的にも、上記の範囲内であるが、いずれの場合も各活性成分の有効用量を使用すべきである。

30

【0834】

このような組み合わせにおいて、開示された本発明の化合物および他の活性剤は、別々にまたは一緒に投与することができる。さらに、1つの要素の投与は他の薬剤の投与の前、同時、または後であってもよい。

【0835】

従って、対象化合物は単独で、または対象の兆候において有益である他の薬剤、または受容体に作用する他の薬剤もしくは有効性、安全性、利便性を高めるか、または本発明の開示された化合物の望ましくない副作用もしくは毒性を低下させる酵素と組み合わせて使っても良い。対象化合物および他の薬剤は併用療法で、または固定された組み合わせのいずれかで、同時投与することができる。

40

【0836】

1 態様において、化合物は抗菌剤(antibacterial agents)もしくは抗菌剤(antiMicrobial agents)、およびそれらの組み合わせ等と組み合わせて使用してもよく、または対象化合物を創傷または感染組織の創面切除のように物理的方法の使用と併せて投与してもよい。

50

【0837】

感染症状態の治療において、適切な投与レベルは単回または複数回で投与されてもよく、一般に1日あたり患者の体重1kgあたり約0.01から500mgであろう。好ましくは、投与レベルは1日あたり約0.01から250mg/kgであり；より好ましくは1日あたり約0.5から100mg/kgである。好適な投与レベルは1日あたり約0.01から250mg/kg、1日あたり約0.05から100mg/kg、または1日あたり約0.1から50mg/kgで有り得る。この範囲内で、1日あたりの投与量は0.05～0.5、0.5～5または5～50mg/kgであってもよい。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療される患者の対症調整のために、投与量の1.0から1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。化合物は1日あたり1～4回、好ましくは1日あたり1回または2回の投与計画で投与されてもよい。この投与計画は、最適な治療応答を提供するように調整することができる。しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルおよび投薬の頻度は変化し得、使用される特定の化合物の活性、その化合物の退社安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、および治療を受ける宿主を含む種々の要因に依存することが理解されるであろう。

10

【0838】

20

従って、1態様において、本発明は少なくとも1つの細胞での反応を変更するのに効果的な量において、少なくとも1つの本発明の化合物と少なくとも1つの細胞を接触させる工程を含む、少なくとも1つの細胞における細菌感染の治療方法に関する。さらなる態様において細胞は哺乳類、例えばヒトである。さらなる態様において、細胞は接触工程の前に対象から単離されている。さらなる態様において、接触は対象への投与を介す。

【0839】

a. ヒト対象における感染症の治療

1態様において、本発明は治療有効量の式Iに従った少なくとも1つの化合物またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体をヒト対象に投与する工程を含む、ヒト対象の感染症、特に細菌感染の治療方法に関する。さらなる態様において、ヒト対象は、投与工程の前に、感染症の治療のために必要であると診断されている。

30

【0840】

さらなる態様において、本発明は治療有効量の開示された化合物の製造方法の生成物である少なくとも1つの化合物；またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体をヒト対象に投与する工程を含む、ヒト対象における感染症の治療方法；またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体に関する。

【0841】

さらなる態様において、本発明は感染症の治療が必要なヒト対象を同定する工程をさらに含む、ヒト対象における感染症の治療方法に関する。

【0842】

40

さらなる態様において、本発明は治療有効量の式Iに従った少なくとも1つの化合物またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形体をヒト対象に投与する工程を含む、ヒト対象における感染症の治療方法に関し；ここで該化合物は、ローション、クリーム、軟膏、スプレー、または石鹸として製剤化される。

【0843】

さらなる態様において、化合物は固体剤形として製剤化される。よりさらなる態様において、該固体剤形はカプセル、錠剤、丸薬、粉薬、粒剤、泡立ち粒剤、ゲル、ペースト、トローチ剤、および練香から選択される。さらなる態様において、固体剤形形態は経口投与のために製剤化される。

【0844】

50

さらなる態様において、化合物を液体剤形として製剤化する。よりさらなる態様において、液体剤形乳液、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤から選択される。さらなる態様において、液体剤形は静脈内投与のために製剤化される。

【0845】

さらなる態様において、感染症はMycobacterium tuberculosis感染と関連する。よりさらなる態様において、Mycobacterium tuberculosis感染はMycobacterium tuberculosisの多剤耐性株による感染に関連する。さらなる態様において、Mycobacterium tuberculosis感染はMycobacterium tuberculosisのXDR株による感染に関連する。

【0846】

さらなる態様において、感染症はグラム陽性細菌感染と関連する。よりさらなる態様において、グラム陽性細菌はBacillus sp. Clostridium sp.、Corynebacterium sp.、Enterococcus sp.、Mycoplasma sp.、Staphylococcus sp.、およびStreptococcus spから選択される。さらなる態様において、グラム陽性細菌はバンコマイシン耐性Enterococcus sp. (VRE)である。さらなる態様において、グラム陽性細菌はメチシリン耐性Staphylococcus sp. (MRS)である。よりさらなる態様において、グラム陽性細菌はBacillus anthracis、Bacillus cereus、Bacillus subtilis、Clostridium difficile、Clostridium tetani、Clostridium botulinum、Clostridium perfringens、Corynebacterium diphtheria、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、Listeria monocytogenes、Listeria ivanovi i、Mycobacterium luteus、Mycoplasma genitalium、Mycoplasma pneumoniae、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus saprophyticus、Staphylococcus hyicus、Staphylococcus intermedius、Streptococcus pneumoniae、およびStreptococcus pyogenesから選択される。さらなる態様において、グラム陽性細菌はBacillus anthracis、Bacillus subtilis、Enterococcus faecalis、Staphylococcus aureus、Streptococcus pneumoniae、およびStreptococcus pyogenesから選択される。さらなる態様において、グラム陽性細菌はバンコマイシン耐性Enterococcus faecalis、バンコマイシン耐性メチシリン耐性Enterococcus faecium、Staphylococcus aureus (MRSA)、メチシリン耐性Staphylococcus epidermidis (MRSE)、マクロライド耐性Streptococcus pneumoniae (Mac-R SPN)およびペニシリン耐性Streptococcus pneumoniae (PRSP)から選択される。

【0847】

さらなる態様において、感染症はグラム陰性細菌感染と関連する。よりさらなる態様において、グラム陰性細菌はAcinetobacter sp.、Aeromonas sp.、Burkholderia sp.、Bordetella sp.、Citrobacter sp.、Chlamydia sp.、Enterobacter sp.、Escherichia sp.、Francisella sp.、Haemophilus sp.、Klebsiella sp.、Legionella sp.、Moraxella sp.、Neisseria sp.、Proteus sp.、Pseudomonas sp.、Rickettsia sp.、Salmonella sp.、Shigella sp.、Stenotrophomonas sp.、Vibrio sp.、およびYersinia spから選択される。さらなる態様において、グラム陰性細菌はAcinetobacter baumannii、Aeromonas hydrophila、Bordetella pertussis、Bordetella parapertussis、Bordetella bronchiseptica、Burkholderia cepacia、Citrobacter freundii、Chlamydia pneumoniae、Chlamydia trachomatis、Chlamydia psittaci、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Enterobacter sakazakii、Escherichia coli、Francisella tularensis、Haemophilus influenzae、Haemophilus aegypticus、Haemophilus ducreyi、Klebsiella edwardsii、Klebsiella pneumoniae、Legionella pneumophila、Moraxella catarrhalis、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Proteus mirabilis、Proteus vulgaris、Pseudomonas aeruginosa、Rickettsia rickettsii、Rickettsia akari、Rickettsia conorii、Rickettsia sibirica、Rickettsia australis、Rickettsia felis、Rickettsia japonica、Rickettsia africae、Rickettsia prowazekii、Rickettsia typhi、Salmonella enterica、Shigella boydii、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Stenotrophomonas maltophilia、Vibrio cholerae、Vibrio parahaemolyticus、Vibrio vulnificus、Vibrio fluvialis、Yersinia pestis、Yersinia enterocolitica、およびYersinia pseudotuberculosisから選択される。

【0848】

さらなる態様において、グラム陰性細菌は多剤耐性グラム陰性菌株 (MDR-GNB) である。よりさらなる態様において、多剤耐性グラム陰性細菌株 (MDR-GNB) はアミカシン、トブラマイシン、セフェピム、セフトジジム、イミペネム、メロペネム、ピペラシリン-タゾバクタム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、チゲサイクリン、およびポリミキシンBから選択される少なくとも1つの抗微生物剤に耐性である。さらなる態様において、多剤耐性グラム陰性細菌株 (MDR-GNB) は *Acinetobacter* sp.、*Enterobacter* sp.、*Klebsiella* sp.、および *Pseudomonas* sp から選択される。さらなる態様において、多剤耐性グラム陰性細菌株 (MDR-GNB) は *Acinetobacter baumannii*、*Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae*、および *Pseudomonas aeruginosa* から選択される。よりさらなる態様において、多剤耐性グラム陰性細菌株 (MDR-GNB) は *Enterobacter* sp である。

10

【0849】

さらなる態様において、感染症は異型肺炎、細菌性髄膜炎、気管支炎、コレラ、菌性感染症、皮膚炎、下痢、ジフテリア、赤痢、耳感染症、心内膜炎、胃炎、胃腸炎、性器感染症、泌尿生殖器感染、留置具に関連する感染、腸管感染症、ハンセン病、リステリア症、肺感染、院内感染、眼感染、経口感染、耳炎、骨関節感染症、骨髄炎、咽頭炎、丘疹、咽頭炎、肺炎、肺炎 結膜炎、そう痒症、膿疱、膿皮症、膿胸、呼吸器感染症、サルモネラ感染症、敗血症、性行為疾患、副鼻腔炎、皮膚感染症、皮膚および軟部組織感染症 ("SSTI")、軟部組織感染症、破傷風、結核、発疹チフス、潰瘍、尿路感染症、および創傷感染症から選択される。よりさらなる態様において、感染症は心内膜炎、骨髄炎、皮膚および軟部組織感染症 ("SSTI")、および留置具に関連する感染から選択される。さらなる態様において、感染症は心内膜炎である。さらなる態様において、感染症は骨髄炎である。よりさらなる態様において、感染症はSSTIである。さらなる態様において、SSTIは複雑なSSTI (cSSTI) である。さらなる態様において、感染症は留置具と関連する。

20

【0850】

さらなる態様において、本発明は治療有効量の第2活性剤をヒト対象に投与することを含む、ヒト対象における感染症の治療方法に関する。よりさらなる態様において、第2活性剤は少なくとも1つの抗菌剤を含む。さらなる態様において、抗菌剤はアモキシシリン、アンピシリン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフトジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クロファジミン、クロキサシリン、コリスチン、サイクロセリン、ダルババシン、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンロフロキサシン、エノキサシン、エンビオマイシン、エルタペネム、エタンブトール、エチオナミド、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ナリジクス酸、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オリタバンシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシン B、ピラジナミド、キヌプリスチン、レタパムリン、リファブチン、リファンピン、リファペンチン、ロキシスロマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スルバクタム、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコブラニンテリスロマイシンテラバンシンテマフロキサシントラサイクリン、チオアセタゾン、チオリダジン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシントレゾリド、トスフロキサシントリメトプリム、トロレアンドマイシントロバフロキサシン、およびバンコマイ

30

40

50

シン、またはそれらの組み合わせから選択される化合物を含む。

【0851】

さらなる態様において、投与は化合物および抗菌剤の同時投与である。よりさらなる態様において、同時投与は実質的に同時に投与される。さらなる態様において、同時投与は実質的に連続的に投与される。

【0852】

さらなる態様において、実質的に同時にされる投与は一定比率の化合物および抗菌剤を含む単一剤形を含む。よりさらなる態様において、単回投与形態はカプセルまたは錠剤である。さらなる態様において、単回投与形態は単回静脈内投与用アンプルである。

b. 脊椎動物における感染症の治療

10

【0853】

1 態様において、本発明は感染症、特に、治療有効量の式Iに従った少なくとも1つの化合物、またはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体を脊椎動物に投与する工程を含む、脊椎動物における細菌感染の治療方法に関する。

【0854】

さらなる態様において、本発明は治療有効量の開示された化合物の製造方法の生成物である少なくとも1つの化合物;またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体を脊椎動物に投与する工程を含む、脊椎動物における感染症の治療方法に関する。

【0855】

20

さらなる態様において、脊椎動物は魚、鳥、または哺乳類である。よりさらなる態様において、脊椎動物は家畜動物である。さらなる態様において、脊椎動物は伴侶動物である。さらなる態様において、脊椎動物は家畜である。よりさらなる態様において、脊椎動物は動物園の動物である。さらなる態様において、脊椎動物は実験動物である。さらなる態様において、脊椎動物は養殖魚である。よりさらなる態様において、脊椎動物はBison sp.、Bos sp.、Canis sp.、Capra sp.、Equus sp.、Felis sp.、Gallus sp.、Lama sp.、Meleagris sp.、Oryctolagus sp.、Ovis sp.、およびSus sp.から選択される。

【0856】

さらなる態様において、脊椎動物は投与工程の前に、感染症の治療のために必要であると診断されている。

30

【0857】

さらなる態様において、本発明は感染症の治療に必要な脊椎動物を同定する工程をさらに含む、脊椎動物における感染症の治療方法に関する。

【0858】

さらなる態様において、投与は脊椎動物の食品に有効量の化合物を混合することを含む。よりさらなる態様において、脊椎動物の食物と共に化合物の有効量を経腸投与する。さらなる態様において、投与は脊椎動物の食物と共に有効量の化合物の経口ボラスの投与を含む。

【0859】

さらなる態様において、感染症はグラム陽性細菌感染と関連する。よりさらなる態様において、グラム陽性細菌はBacillus sp. Clostridium sp.、Enterococcus sp.、Corynebacterium sp.、およびStaphylococcus sp.、Streptococcus spから選択される。さらなる態様において、グラム陽性細菌はMycoplasma gallisepticum、Mycoplasma meleagridis、およびMycoplasma synoviaeから選択される。

40

【0860】

さらなる態様において、感染症はグラム陰性細菌感染に関連する。よりさらなる態様において、グラム陰性細菌はAcinetobacter sp.、Bacteroides sp.、Brucella sp.、Citrobacter sp.、Escherichia sp.、Enterobacter sp.、Haemophilus sp.、Klebsiella sp.、Mannheimia sp.、Neisseria sp.、Pasteurella sp.、Proteus sp.、Pseudomonas sp.、Salmonella sp.、Shigella sp.、およびSerratia spから選択される。さらなる態様において

50

、グラム陰性細菌は*Escherichia coli*、*Haemophilus somnus*、*Mannheimia haemolytic*、*Pasturella multocida*、*Salmonella infantis*、および*Salmonella typhimurium*から選択される。

【0861】

さらなる態様において、感染症は菌性感染症、皮膚炎、下痢、耳感染症、胃炎、胃腸炎、泌尿生殖器感染、腸管感染症、肺感染、眼感染、経口感染、耳炎、骨関節感染症、咽頭炎、丘疹、肺炎 結膜炎、そう痒症、膿疱、膿皮症、膿胸、呼吸器感染症、サルモネラ感染症、敗血症、皮膚感染症、軟部組織感染症、潰瘍、尿路感染症、および創傷感染症から選択される。

【0862】

さらなる態様において、本発明はさらに治療有効量の第2 活性剤を脊椎動物に投与することを含む、脊椎動物中の感染症の治療方法に関する。よりさらなる態様において、第2 活性剤は抗菌剤である。さらなる態様において、抗菌剤はペニシリン、セファロsporin、スルホンアミド、テトラサイクリン、リンコサミド、アミノグリコシド、またはフルオロキノロン、またはこれらの組み合わせが挙げられる。さらなる態様において、抗菌剤は、アモキシシリン、アンピシリン、アジスロマイシン、セフォベシン、セファレキシン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、クラブラン酸、クロキサシリン、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エンロフロキサシン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、イバフロキサシン、カナマイシン、リンコマイシン、マルボフロキサシン、メトロニダゾール、ミノサイクリン、ネオマイシン、ノボビオシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン G、リファンピン、スルファジメトキシ、スルファジアジン、テトラサイクリン、チアムリン、チカルシリントリメトプリム、およびタイロシン、またはそれらの組み合わせから選択される化合物を含む。

【0863】

さらなる態様において、第2 活性剤の投与は化合物および抗菌剤の同時投与である。よりさらなる態様において、同時投与は実質的に同時に投与される投与である。さらなる態様において、同時投与は実質的に連続的に投与される投与である。

【0864】

さらなる態様において、実質的に同時の様式での投与は、一定比率の化合物および抗菌剤を含有する単一剤形を含む。よりさらなる態様において、単回投与形態はカプセルまたは錠剤である。さらなる態様において、単回投与形態は単回静脈内投与用アンプルである。

【0865】

c. 生体防御病原体に対する曝露に関連する疾患のヒト対象の治療

1 態様において、本発明は式Iに従った治療有効量の少なくとも1つの化合物、またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体をヒト対象に投与する工程を含む生体防御病原体への曝露に関連する障害のヒト対象における治療方法に関する。

【0866】

さらなる態様において、本発明は開示された化合物の製造方法の生成物である治療有効量の少なくとも1つの化合物;またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体をヒト対象に投与する工程を含む生体防御病原体への曝露に関連する障害のヒト対象における治療方法に関する。

【0867】

さらなる態様において、ヒト対象は、投与工程の前に生体防御病原体への曝露に関連する障害の治療のために必要であると診断されている。

【0868】

さらなる態様において、本発明は、さらに生体防御病原体への曝露に関連する障害の治療を必要とするヒト対象を同定する工程を含む、生体防御病原体への曝露に関連する障害のヒト対象における治療方法に関する。

【0869】

さらなる態様において、化合物は固体剤形として製剤化される。よりさらなる態様において、該固体剤形はカプセル、錠剤、丸薬、粉薬、粒剤、泡立ち粒剤、ゲル、ペースト、トローチ剤、および練香から選択される。さらなる態様において、固体剤形携帯は経口投与のために製剤化される。

【0870】

さらなる態様において、化合物は液体剤形として製剤化される。よりさらなる態様において、該液体剤形は乳液、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤から選択される。さらなる態様において、液体剤形は静脈内投与のために製剤化される。

【0871】

さらなる態様において、感染症はカテゴリ-Aの生体防御病原体に関連する。よりさらなる態様において、カテゴリ-Aの生体防御病原体は*Bacillus anthracis*、*Clostridium botulinum*、*Yersinia pestis*、および*Francisella tularensis*から選択される。

10

【0872】

さらなる態様において、感染症はカテゴリ-Bの生体防御病原体と関連する。よりさらなる態様において、カテゴリ-Bの生体防御病原体は*Burkholderia cepacia*、*Burkholderia mallei*、*Burkholderia pseudomallei*、*Chlamydia psittaci*、*Coxiella burnetii*、*Rickettsia prowazekii*、*Brucella* sp.、*Escherichia coli*、*Shigella* sp.、*Salmonella* sp.、*Vibrio cholera*、*Listeria monocytogenes*、*Campylobacter jejuni*、および*Yersinia enterocolitica*から選択される。さらなる態様において、*Escherichia coli*は下痢原性菌株、腸管毒素原性株 (ETEC)、または腸管病原性株 (EPEC) である。さらなる態様において、*Escherichia coli*は血清型0157:H7、血清型026:H11、血清型 0111:H8、および血清型 STEC 0104:H4から選択される。よりさらなる態様において、*Shigella* sp.は*Shigella sonnei*、*Shigella dysenteriae*、*Shigella flexneri*、および*Shigella boydii*から選択される。さらなる態様において、*Salmonella* sp.は*Salmonella typhimurium*および*Salmonella enteritidis*から選択される。

20

【0873】

さらなる態様において、障害は炭疽、ボツリヌス、疫病、野兎病、鼻疽、類鼻疽、呼吸オウム病、Q熱、腸チフス、ブルセラ症、細菌性赤痢、サルモネラ感染症、コレラ、リステリア症、胃腸炎、およびエルジニア症から選択される。

【0874】

30

d. 少なくとも1つの細菌細胞におけるタンパク質合成の阻害

1態様において、本発明は有効量の式Iに従った少なくとも1つの化合物またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体と少なくとも1つの細菌細胞を接触させる工程を含む、少なくとも1つの細菌細胞におけるタンパク質合成の阻害法に関する。

【0875】

さらなる態様において、本発明は開示された化合物の製造方法の生成物である、本発明に従った有効量の少なくとも1つの開示された化合物;またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体と少なくとも1つの細菌細胞を接触させる工程を含む、少なくとも1つの細菌細胞におけるタンパク質合成の阻害法に関する。

40

【0876】

さらなる態様において、細菌細胞はグラム陽性細菌細胞である。よりさらなる態様において、細菌細胞はグラム陰性細菌細胞である。

【0877】

さらなる態様において、接触は哺乳類への投与を介す。

【0878】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与工程の前に、感染症の治療の必要があると診断されている。よりさらなる態様において、哺乳動物は、投与工程の前に細菌細胞におけるタンパク質合成を阻害が必要であると診断されている。

【0879】

50

さらなる態様において、化合物は約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。よりさらなる態様において、化合物は約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。さらなる態様において、化合物は約 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。さらなる態様において、化合物は約 $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。よりさらなる態様において、化合物は約 $6.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。さらなる態様において、化合物は約 $3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。さらなる態様において、化合物は約 $1.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の最小抑制濃度 (MIC) を示す。

【0880】

さらなる態様において、MICを臨床・検査標準協会 (Clinical Laboratory Standards Institute) の承認する標準的な方法M7～A7に従った微量液体希釈法により決定した。よりさらなる態様において、MICをBacillus anthracis、Sterne 34F₂株を用い決定する。さらなる態様において、MICをBacillus subtilis、ATCC 23857を用い決定する。さらなる態様において、MICをEnterococcus faecalis、ATCC 33186を用い決定する。よりさらなる態様において、MICをStaphylococcus aureus、NRS70を用い決定する。さらなる態様において、MICをStreptococcus pneumoniae、R6を用い決定する。さらなる態様において、MICをStreptococcus pyogenes、ATCC 700294を用い決定する。よりさらなる態様において、MICをAcinetobacter baumannii、ATCC 19606を用い決定する。さらなる態様において、MICをBurkholderia cepacia、ATCC 25416を用い決定する。さらなる態様において、MICをEscherichia coli、ATCC 700926を用い決定する。よりさらなる態様において、MICをKlebsiella pneumoniae、ATCC 33495を用い決定する。さらなる態様において、MICをPseudomonas aeruginosa、PA01を用い決定する。さらなる態様において、MICをProteus mirabilis、ATCC 25933を用い決定する。よりさらなる態様において、MICをProteus vulgaris、ATCC 33420を用い決定する。さらなる態様において、MICをStenotrophomonas maltophilia、ATCC 13637を用い決定する。

【0881】

さらなる態様において、化合物は、約 $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のタンパク質合成の阻害のための IC_{50} を示す。よりさらなる態様において、化合物は、約 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のタンパク質合成の阻害のための IC_{50} を示す。さらなる態様において、化合物は、約 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のタンパク質合成の阻害のための IC_{50} を示す。さらなる態様において、化合物は、約 $0.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のタンパク質合成の阻害のための IC_{50} を示す。よりさらなる態様において、化合物は、約 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のタンパク質合成の阻害のための IC_{50} を示す。

【0882】

2. 薬剤の製造

1 態様において、本発明は式Iに記載の1つ以上の化合物を含む薬剤またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形体に関する。さらなる態様において、1つ以上の化合物は開示された製造方法の生成物である。

【0883】

様々な態様において、本発明は1つ以上の本発明の開示された化合物、生成物、もしくは組成物または薬剤的に許容される担体を有するそれらの薬剤的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体を組み合わせることを含む、哺乳類(例えば、ヒト)中の細菌のタンパク質合成(例えば、1つ以上の細菌感染の治療)の阻害のための薬剤の製造方法に関する。本発明の開示された化合物、生成物、および医薬組成物を用いて行うことができることが理解される。また、開示される方法は開示される使用方法に関連して使用することも理解される。

【0884】

化合物の使用

式Iに記載の化合物および生成物の使用も提供される。1 態様において、本発明は式Iの少なくとも1つの化合物またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは

10

20

30

40

50

は多形体の使用に関する。さらなる態様において、使用される化合物は開示される製造方法の生成物である。

【0885】

1 態様において、本発明は感染症の治療のための薬剤の製造における化合物の使用に関し、ここで該化合物は式Iの化合物またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体である。

【0886】

さらなる態様において、本発明は感染症の治療のための薬剤の製造における化合物の使用に関し、ここで該化合物は開示された製造方法の生成物である化合物；またはその薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体である。

10

【0887】

さらなる態様において、使用は薬剤として使用するための式Iまたは開示された製造方法の化合物、もしくはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体を含む医薬組成物の調製手順に関する。別の態様において、使用は薬剤として使用するための治療有効量の式Iの化合物または開示された製造方法の生成物、もしくはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体を含む医薬組成物の調製手順に関する。

【0888】

さらなる態様において、使用は式Iの化合物または開示された方法の生成物、もしくはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体を含む医薬組成物の調製手順に関し、ここで薬剤的に許容される担体は、化合物または製造の開示された方法の生成物と密に混合されている。別の態様において、使用は治療有効量の式Iの化合物もしくは開示された製造方法の生成物、またはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体を含む医薬組成物の調製手順に関し、ここで薬学的に許容される担体は、治療有効量の化合物または開示された製造方法の生成物と密に混合されている。

20

【0889】

様々な態様において、使用は、脊椎動物における感染症の治療に関する。さらなる態様において、使用は、ヒト対象における感染症の治療に関する。

【0890】

さらなる態様において、使用は感染症の治療である。よりさらなる態様において、感染症はグラム陽性細菌感染と関連する。さらなる態様において感染症はグラム陰性細菌感染と関連する。

30

【0891】

開示された用途は、式Iの化合物、方法、組成物、およびキットの化合物に関連して使用できることが理解される。さらなる態様において、本発明は開示された本発明の化合物または哺乳類における細菌感染症の治療のための薬剤の製造において開示される生成物に関する。

【0892】

さらなる態様において、本発明は、新型肺炎、細菌性髄膜炎、気管支炎、コレラ、菌性感染症、皮膚炎、下痢、ジフテリア、赤痢、耳感染症、心内膜炎、胃炎、胃腸炎、性器感染症、泌尿生殖器感染、留置具に関連する感染、腸管感染症、ハンセン病、リステリア症、肺感染、院内感染、眼感染、経口感染、耳炎、骨関節感染症、骨髄炎、咽頭炎、丘疹、咽頭炎、肺炎、肺炎 結膜炎、そう痒症、膿疱、膿皮症、膿胸、呼吸器感染症、サルモネラ感染症、敗血症、性行為感染 疾患、副鼻腔炎、皮膚感染症、皮膚および軟部組織感染症（「S S T I」）、軟部組織感染症、破傷風、結核、発疹チフス、潰瘍、尿路感染症、および創傷感染症から選択される感染症の治療の薬剤の製造において開示される生成物の使用に関する。

40

【0893】

さらなる態様において、本発明は開示された本発明の化合物または結核の治療のための薬剤の製造において開示される生成物の使用に関する。

【0894】

50

さらなる態様において、本発明は*Bacillus* sp. *Clostridium* sp.、*Corynebacterium* sp.、*Enterococcus* sp.、*Mycoplasma* sp.、*Staphylococcus* sp.、および*Streptococcus* sp.から選択される細菌種による感染症と関連する細菌感染の治療のための薬剤の製造において開示される化合物の使用に関する。

【0895】

さらなる態様において、本発明は*Bacillus anthracis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus subtilis*、*Clostridium difficile*、*Clostridium tetani*、*Clostridium botulinum*、*Clostridium perfringens*、*Corynebacterium diphtheria*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Listeria monocytogenes*、*Listeria ivanovii*、*Micrococcus luteus*、*Mycoplasma genitalium*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Staphylococcus hyicus*、*Staphylococcus intermedius*、*Streptococcus pneumoniae*、および*Streptococcus pyogenes*から選択される細菌種による感染と関連する細菌感染の治療のための薬剤の製造における、開示された本発明の化合物または開示された生成物の使用に関する。

【0896】

さらなる態様において、本発明は*Acinetobacter* sp.、*Aeromonas* sp.、*Burkholderia* sp.、*Bordetella* sp.、*Citrobacter* sp.、*Chlamydia* sp.、*Enterobacter* sp.、*Escherichia* sp.、*Francisella* sp.、*Haemophilus* sp.、*Klebsiella* sp.、*Legionella* sp.、*Moraxella* sp.、*Neisseria* sp.、*Proteus* sp.、*Pseudomonas* sp.、*Rickettsia* sp.、*Salmonella* sp.、*Shigella* sp.、*Stenotrophomonas* sp.、*Vibrio* sp.、および*Yersinia* sp.から選択される細菌種による感染に関連する細菌感染の治療のための薬剤の製造における開示される化合物または開示される生成物の使用に関する。

【0897】

さらなる態様において、本発明は*Acinetobacter baumannii*、*Aeromonas hydrophila*、*Bordetella pertussis*、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella bronchiseptica*、*Burkholderia cepacia*、*Citrobacter freundii*、*Chlamydia pneumoniae*、*Chlamydia trachomatis*、*Chlamydia psittaci*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter sakazakii*、*Escherichia coli*、*Francisella tularensis*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus aegypticus*、*Haemophilus ducreyi*、*Klebsiella edwardsii*、*Klebsiella pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Moraxella catarrhalis*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Rickettsia rickettsii*、*Rickettsia akari*、*Rickettsia conorii*、*Rickettsia sibirica*、*Rickettsia australis*、*Rickettsia felis*、*Rickettsia japonica*、*Rickettsia africae*、*Rickettsia prowazekii*、*Rickettsia typhi*、*Salmonella enterica*、*Shigella boydii*、*Shigella dysenteriae*、*Shigella flexneri*、*Shigella sonnei*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Vibrio cholerae*、*Vibrio parahaemolyticus*、*Vibrio vulnificus*、*Vibrio fluvialis*、*Yersinia pestis*、*Yersinia enterocolitica*、および*Yersinia pseudotuberculosis*から選択される細菌種による感染に関連する細菌感染の治療のための薬剤の製造における開示される化合物または開示される生成物の使用に関する。

4. キット

【0898】

1態様において、本発明は式Iに従った少なくとも1つの化合物、またはその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、多形体；および1つ以上の：

- a) 微生物リボソーム活性を阻害することが公知の少なくとも1つの薬剤；
- b) 抗菌活性を有することが公知の少なくとも1つの薬剤；
- c) 感染症を治療することが公知の少なくとも1つの薬剤；
- d) 感染症を治療するための指令；
- e) 微生物感染の治療に関連して化合物の投与するための指示；または
- f) 感染症を治療することが知られている少なくとも一つの薬剤と化合物を投与するための指示

を含むキットに関する。

【0899】

さらなる態様において、本発明は開示された製造方法の少なくとも1つの生成物および感染症を治療することが公知の少なくとも1つの薬剤を含むキットに関する。さらなる態様において、キットは開示された本発明の化合物または開示される方法の生成物を含む。

【0900】

さらなる態様において、少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの薬剤は同時処方される。よりさらなる態様において、少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの薬剤は同梱される。

【0901】

キットはまた、化合物および／または同梱、同時処方、ならびに／もしくは他の成分と共送達される生成物を含んでもよい。例えば、製薬会社、薬の販売代理店、医師、配合店、または薬剤師は開示された本発明の化合物および／または生成物ならびに患者に送達するための別の成分を含むキットを提供することができる。

【0902】

さらなる態様において、キットはさらに複数の剤形を含み、複数の1つ以上の用量を含み；ここで各用量は化合物の量および抗菌活性を有することが知られる薬剤を含む。別の態様において、キットはさらに複数の剤形を含み、複数の1つ以上の用量を含み；ここで各用量は有効量の化合物および抗菌活性を有することが知られる薬剤を含む。

【0903】

さらなる態様において、有効量は治療有効量である。よりさらなる態様において、有効量は予防的に有効な量である。

【0904】

さらなる態様において、化合物および抗菌活性を有することが知られる薬剤の各投与量は、同時処方される。よりさらなる態様において、化合物および抗菌活性を有することが知られている薬剤の各投与量は、同梱されている。

【0905】

さらなる態様において、剤形は経口投与および／または静脈内投与のために処方される。よりさらなる態様において、剤形は経口投与用に処方される。さらなる態様において、剤形は静脈内投与用に処方される。さらなる態様において、化合物の剤形は、経口投与用に処方され、抗菌活性を有することが公知の薬剤のための剤形は、静脈内投与用に処方される。よりさらなる態様において、化合物についての投与形態は、静脈内投与のために処方され、抗菌活性を有することが知られる薬剤の剤形は、経口投与のために処方される。

【0906】

さらなる態様において、抗菌活性を有すると公知の薬剤はアモキシシリン、アンピシリン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフトアジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クロファジミン、クロキサシリン、コリスチン、サイクロセリン、ダルバシン、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンロフロキサシン、エノキサシン、エンビオマイシン、エルタペネム、エタンブトール、エチオナミド、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ナリジクス酸、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オリタバンシン、オキシテト

10

20

30

40

50

ラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシン B、ピラジナミド、キヌプリスチン、レタパムリン、リファブチン、リファンピン、リファベンチン、ロキシスロマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スルバクタム、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコプラニンテリスロマイシンテラバンシンテマフロキサシントトラサイクリン、チオアセタゾン、チオリダジン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシントレゾリド、トスフロキサシントリメトプリム、トロレアンドマイシントロバフロキサシン、およびバンコマイシン、または組み合わせから選択される。

【0907】

さらなる態様において、感染症の治療手順はグラム陽性細菌感染の治療を提供する。よりさらなる態様において、感染症の治療手順はグラム陰性細菌感染の治療を提供する。

10

【0908】

さらなる態様において、感染症の治療手順は細菌性髄膜炎、コレラ、菌性感染症、皮膚炎、下痢、ジフテリア、赤痢、耳感染症、心内膜炎、胃炎、胃腸炎、性器感染症、泌尿生殖器感染、留置具に関連する感染、腸管感染症、ハンセン病、リステリア症、肺感染、院内感染、眼感染、経口感染、耳炎、骨関節感染症、骨髄炎、咽頭炎、丘疹、咽頭炎、肺炎結膜炎、そう痒症、膿疱、膿皮症、膿胸、呼吸器感染症、サルモネラ感染症、敗血症、性行為感染疾患、副鼻腔炎、皮膚感染症、皮膚および軟部組織感染症 ("SSTI")、軟部組織感染症、破傷風、結核、潰瘍、尿路感染症、および創傷感染症から選択される感染症の治療を提供する。よりさらなる態様において、感染症の治療手順は心内膜炎、骨髄炎、皮膚および軟部組織感染症 (SSTI)、および留置具に関連する感染から選択される感染症の治療を提供する。

20

【0909】

さらなる態様において、感染症は心内膜炎である。よりさらなる態様において、感染症は骨髄炎である。さらなる態様において、感染症はSSTIである。さらなる態様において、SSTIは複雑なSSTI(cSSTI)である。よりさらなる態様において、感染症は留置具と関連する。

【0910】

さらなる態様において、感染性疾患を治療することが知られている少なくとも1つの薬剤との化合物を投与するための指示は、化合物および薬剤の同時投与を提供する。よりさらなる態様において、同時投与は実質的に同時の様式での投与である。さらなる態様において、同時投与は実質的に連続的な様式である投与である。

30

【0911】

さらなる態様において、実質的に同時の様式での投与は、一定の比率の化合物および抗菌剤を含む単一の剤形を含む。よりさらなる態様において、単回投与形態はカプセルまたは錠剤である。よりさらなる態様において、単回投与形態は単回静脈内投与用アンプルである。

【0912】

開示されたキットは、本発明の製品、及び医薬組成物の開示された化合物から調製することができることが理解される。また、開示されたキットは、使用の開示された使用方法に関連して使用できることが理解される。

40

【0913】

5. 対象

本明細書に開示する方法の対象は、哺乳動物、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類などの脊椎動物であってもよい。従って、本明細書で開示される方法の対象はヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモットまたはげっ歯類であってもよい。この用語は、特定の年齢や性別を意味しない。従って、成人および若年の対象は男性であれ女性であれ対象とすべく意図される。さらに、出生前または新生治療は本発明の化合物を用いて行われてもよく、出生前の治療の場合、治療は、典型的には、母親に本発明の化合物を投与することによって達成されることも企図される。患者は

50

、疾患または障害に罹患している対象を指す。「患者」という用語は、ヒトおよび動物の対象を含む。

【0914】

開示される方法のいくつかの態様において、対象は投与肯定の前治療が必要であると診断された。開示される方法のいくつかの態様において、対象は投与工程の前に、細菌のタンパク質合成の活性を阻害することによって治療可能な障害であると診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は投与工程の前に、感染症と診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は投与工程の前処理が必要であると同定されている。1態様において、本明細書の他の箇所説明するように、対象は本明細書に開示される化合物または組成物で予防的に治療することができる。

10

D. 実施例

【0915】

以下の実施例は完全な開示およびどのように本明細書で請求される化合物、組成物、物品、デバイスおよび／または方法が製造され評価されるかの記載を当業者に提供するために記載され、および純粋に例示的であることが意図され、開示を限定するものではない。数字（例えば、量、温度など）に関して正確さを保証するための努力がなされたが、いくらかの誤差および偏差が考慮されるべきである。別段の定めがない限り、部は重量部であり、温度は℃であるか周囲温度であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。

【0916】

1. 一般的方法

20

全ての物質および試薬は特に明記しない限りそのまま使用した。空気または水分に敏感な反応は、窒素雰囲気で行った。THF、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドおよび CH_2Cl_2 を使用前に蒸留した。全ての化合物をBiotage(登録商標)予重鎮シリカゲルカラムで精製した。TLC分析をガラスTLCプレート(0.25 mm、60 F-254 シリカゲル)を用いて行った。開発されたプレートの可視化は、ホットプレート(120℃)上での加熱が後続するエタノール性チンモリブデン酸、モリブデン酸アンモニウムセリウム、またはエタノールニンヒドリンでの染色により達成した。全ての試験化合物は固定相を伴う勾配溶離: BEH C18、1.7 mm、溶媒: A:水中の0.1%ギ酸、B:アセトニトリル中の0.1%ギ酸を使用したBEH C18 2.1 x 50 mmカラムを伴い実施したWaters Acquity UPLC/PDA/ELSD/MS系上の超高压液体クロマトグラフィーにより95%を超えると測定された純度を有する。NMRスペクトルを、Bruker Avance II 400 MHzで得た。値 d_H 7.26および d_C 77.0 ppmを CDCl_3 中のNMR分光法についての参照として使用した。 ^1H NMRデータの場合に推定される結合定数は、1次結合分析により得られた。分析および分取SFC(超臨界流体クロマトグラフィー)系(AD-H)を、分析および精製に使用した。IRスペクトルを、ニコレットIR 100 (FT IR)を用いて収集した。FT IR分析をKB r プレート上のきれいなおよびきれいなフィルムとして調製し、特に指定しない限りデータを波数(CM^{-1})に報告する。融点(mp)をBuchi装置上で取得し、補正していない。Illinois Mass Spectroscopy Laboratoriesの大学およびSt. Jude Children's Research HospitalのHigh Throughput Analytical Centerは高解像度質量スペクトルデータを収集した。

30

【0917】

40

2. アナログ経路I

2-ピコリンボラン(0.475 mmol)を $\text{MeOH}:\text{CH}_3\text{COOH}$ (10:1) (4.0 mL)および選択したアルデヒド(0.475 mmol)中のジベンジルオキシカルボニル-3'- (R) - mSPC (0.475 mmol)の攪拌溶液に加え、一晚室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 x 5 mL)。合一させた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を保護された MeOH 中のアミン及び10%の Pd/C を伴う MeOH 中1.25 Mの HCl の溶解によって達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

【0918】

50

3. アナログ経路II

2-ピコリンボラン(0.475 mmol)をMeOH:CH₃COOH (10:1) (4.0 mL)および選択したアルデヒド(0.475 mmol)中のジベンジルオキシカルボニル-3'- (R) - mSPC (0.475 mmol)の攪拌溶液に加え、一晚室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 5 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製しCH₃CN/MeOH勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を、(水中で) 48%のHBrで保護されたアミンを溶解することにより達成した。混合物を2時間室温で攪拌し、次いでガラス棒で穏やかに攪拌しながら該溶液をアセトン300mL中に注いだ。アセトンをデカントし、得られた固体をアセトンで洗浄した(4 x 50 mL)。残渣をメタノールで溶解し、減圧下で濃縮させ、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

10

【0919】

4. アナログ経路III

NaCNBH₃(0.108 mmol)をジベンジルオキシカルボニル-3'- (R) - mSPC (0.317 mmol)およびMeOH (5.0 mL)中の選択されたアルデヒド(0.380 mmol)の攪拌溶液に加えた。次いで、溶液のpHを、メタノール中の1.25MのHClを用いpH4に調整し、pHを維持しながら2時間室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 5 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製しCH₃CN/MeOH勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護をメタノール中の保護アミンおよび10%のPd-Cを有するMeOH中の1.25MのHClの溶解により達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

20

【0920】

5. アナログ経路IV

ジベンジルオキシカルボニル-3'- (R) - mSPC (0.317 mmol)およびMeOH (5.0 mL)中の選択したアルデヒド(0.380 mmol)の攪拌溶液に、NaCNBH₃(0.108 mmol)を加えた。次いで、溶液のpHを、メタノール中の1.25MのHClを用いpH4に調整し、pHを維持しながら2時間室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 5 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製しCH₃CN/MeOH勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を、(水中で) 48%のHBrで保護されたアミンを溶解することにより達成した。混合物を2時間室温で攪拌し、次いでガラス棒で穏やかに攪拌しながら該溶液をアセトン300mL中に注いだ。アセトンをデカントし、得られた固体をアセトンで洗浄した(3x50)。残渣をメタノールで溶解し、減圧下で濃縮させ、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

30

【0921】

6. アナログ経路V

ジベンジルオキシカルボニル-3'-デオキソ-3'- (R) - mSPCオキシド(0.488 mmol)、LiClO₄ (0.976 mmol)、およびDMF(10.0 mL)中の選択アニリン(0.586 mmol)の混合物を、120℃で20分間マイクロ波で照射した。DMFを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 10 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc/ヘキサン勾配溶離系を使用し対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護をメタノール中の保護アミンおよび10%のPd-Cを有するMeOH中の1.25MのHClの溶解により達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

40

【0922】

7. アナログ経路VI

2-ピコリンボラン(0.475 mmol)をMeOH:CH₃COOH (10:1) (4.0 mL)および選択したアルデヒド(0.475 mmol)中のジベンジルオキシカルボニル-3'- (S) - mSPC (0.475 mmol)の

50

攪拌溶液に加え、一晚室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 5 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し CH₃CN/MeOH勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を保護されたMeOH中のアミン及び10%のPd/Cを伴うMeOH中1.25 MのHClの溶解によって達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

【0923】

アナログ経路VII

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.237 mmol)をジクロロエタン(4.0 mL)中のジベンジルオキシカルボニル-3'-(R)-メチレン mSPC (0.158 mmol)および選択したアルデヒド(0.317 mmol)の攪拌溶液に加え、約1~3時間室温で攪拌した。メタノールを除去し、残渣をEtOAcおよび水の間で分配し、2相混合物をEtOAcで抽出した(2 × 5 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し CH₃CN/MeOH勾配溶離系を用い、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を10%のPd/Cを有するMeOH中の保護アミンの溶解により達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させた。得られた化合物をメタノール(2.0 mL)に溶解し、1.25 Mのメタノール性溶液(0.190 mL)で処置し、標的3'-メチレンmSPC塩酸塩を得た。

【0924】

9. アナログ経路VIII

ジベンジルオキシカルボニル-3'-デオキソ-3'-(R)-mSPCオキシド(0.325 mmol)、LiClO₄ (0.976 mmol)、およびMeOH (10.0 mL)中の選択したアミン(1.627 mmol)の混合物を24時間40℃で熱した。MeOHを除去し、残渣をCHCl₃および水の間で分配し、2相混合物をCHCl₃で抽出した(2 × 10 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し、CHCl₃/MeOH勾配溶離剤系を使用し、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護を、(水中で)48%のHBrで保護されたアミンを溶解することにより達成した。混合物を2時間室温で攪拌し、次いでガラス棒で穏やかに攪拌しながら該溶液をアセトン300mL中に注いだ。アセトンをデカントし、得られた固体をアセトンで洗浄した(3x50)。残渣をメタノールで溶解し、減圧下で濃縮させ、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

【0925】

10. アナログ経路IX

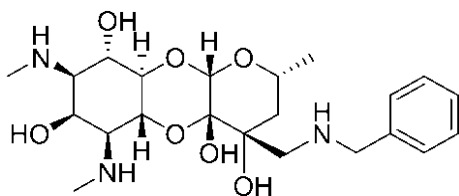
ジベンジルオキシカルボニル-3'-デオキソ-3'-(R)-mSPCオキシド(0.325 mmol)、LiClO₄ (0.976 mmol)、およびMeOH (10.0 mL)中の選択したアミン(1.627 mmol)の混合物を24時間40℃で熱した。MeOHを除去し、残渣をCHCl₃および水の間で分配し、2相混合物をCHCl₃で抽出した(2 × 10 mL)。合一させた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し、CHCl₃/MeOH勾配溶離剤系を使用し、対応する保護アミンを得た。アミノ保護基の脱保護をメタノール中の保護アミンおよび10%のPd-Cを有するMeOH中の1.25MのHClの溶解により達成した。混合物を1時間室温で1気圧下で水素化し、濾過し、真空中で乾燥させ、標的3'-メチレンmSPCを得た。

【0926】

11. 3'-(R)-3'-(ベンジルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(1)の調製

【0927】

【化 3 0 8】



【 0 9 2 8】

化合物1をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(97 mg、52%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.53 (s、5H)、4.72 (t、J = 2.9 Hz、1H)、4.40 - 4.24 (m、3H)、4.05 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.97 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.79 (dd、J = 10.9、9.4 Hz、1H)、3.62 - 3.56 (m、1H)、3.46 - 3.38 (m、1H)、3.31 - 3.20 (m、3H)、2.85 - 2.83 (m、6H)、1.92 - 1.76 (m、2H)、1.23 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 454.29 [M+H]⁺.

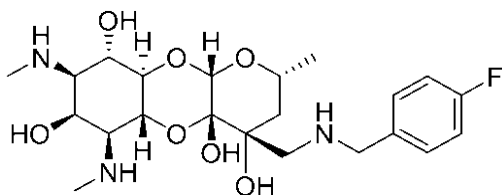
10

【 0 9 2 9】

12.3'-(R)-3'-[(4-フルオロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(2)の調製

【 0 9 3 0】

【化 3 0 9】



20

【 0 9 3 1】

化合物2をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(361 mg、64%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.34 (dd、J = 10.3、3.6 Hz、2H)、7.12 - 7.07 (m、2H)、4.51 (s、1H)、4.48 (s、1H)、3.98 (t、J = 10.5 Hz、1H)、3.90 (d、J = 13.4 Hz、1H)、3.86 - 3.76 (m、2H)、3.73 - 3.63 (m、2H)、2.99 (d、J = 13.5 Hz、1H)、2.88 - 2.79 (m、3H)、2.57 (s、3H)、2.42 (s、3H)、1.75 - 1.60 (m、2H)、1.13 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 472.32 [M+H]⁺.

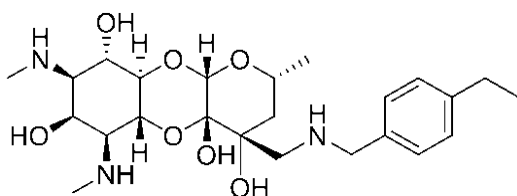
30

【 0 9 3 2】

13.3'-(R)-3'-[(4-ethyl)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(3)の調製

【 0 9 3 3】

【化 3 1 0】



40

【 0 9 3 4】

化合物3をアナログ経路IIIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(89 mg、59%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.26 (q、J = 8.4 Hz、4H)、4.58 (s、2H)、4.17 - 4.04 (m、3H)、3.85 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.77 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.57 - 3.50 (m、1H)、3.28 - 3.19 (m、2H)、3.07 - 2.98 (m、2H)、2.62 (d、J = 22.1 Hz、6H)、2.55 - 2.49 (m、2H)、1.72 - 1.58 (m、2H)、1.08 - 1.03 (m、6H) ; MS-ESI m/z = 482.30 [M+H]⁺.

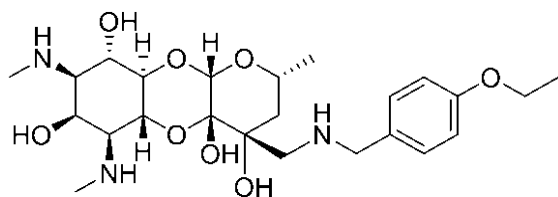
50

【0935】

14.3'-(R)-3'-[(4-エトキシル)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(4)の調製

【0936】

【化311】



10

【0937】

化合物4をアナログ経路IIIを介して調製し(本明細書で上述したよに)、表題化合物(59 mg、38%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.47 (d、J = 8.7 Hz、2H)、7.09 (d、J = 8.8 Hz、2H)、4.77 (m、1H)、4.33 - 4.23 (m、3H)、4.17 (q、J = 7.0 Hz、2H)、4.05 (t、J = 9.7 Hz、1H)、3.97 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.73 (dq、J = 12.5、6.0 Hz、1H)、3.56 (d、J = 11.4 Hz、1H)、3.40 (d、J = 14.3 Hz、1H)、3.35 (d、J = 1.5 Hz、1H)、3.27 (dd、J = 9.6、2.2 Hz、1H)、3.20 (d、J = 13.7 Hz、1H)、2.83 (dd、J = 3.0、1.5 Hz、6H)、1.81 (dd、J = 27.6、12.2 Hz、2H)、1.40 (t、J = 7.0 Hz、3H)、1.22 (d、J = 6.1 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 498.45[M+H]⁺.

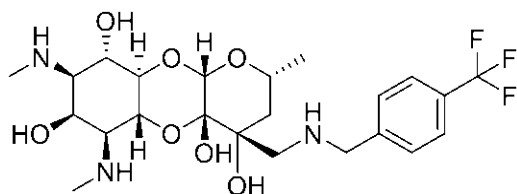
20

【0938】

15.3'-(R)-3'-[(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(5)の調製

【0939】

【化312】



30

【0940】

化合物5をアナログ経路IIIを介して調製しアナログ経路III(本明細書で上述したように)、表題化合物(166 mg、46%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.84 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.70 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.82 (s、1H)、4.72 (q、J = 3.3、2.9 Hz、1H)、4.43 (q、J = 13.6 Hz、2H)、4.32 - 4.25 (m、1H)、4.07 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.97 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.82 - 3.75 (m、2H)、3.63 - 3.57 (m、1H)、3.46 - 3.42 (m、1H)、3.30 - 3.24 (m、1H)、2.84 (d、J = 2.0 Hz、6H)、1.93 - 1.77 (m、2H)、1.24 (d、J = 6.1 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 522.30 [M+H]⁺.

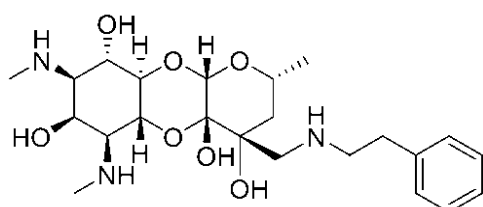
【0941】

40

16.3'-(R)-3'-[(フェネチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(6)の調製

【0942】

【化313】



50

【0943】

化合物6をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(520 mg、57%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.36 (d、J = 7.2 Hz、2H)、7.29 (d、J = 8.1 Hz、3H)、4.82 (s、1H)、4.21 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.99 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.90 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.76 (q、J = 5.1、4.2 Hz、1H)、3.52 - 3.41 (m、2H)、3.40 - 3.31 (m、2H)、3.28 (s、1H)、3.26 - 3.16 (m、2H)、3.03 (td、J = 7.9、7.5、3.7 Hz、2H)、2.77 (s、6H)、1.82 - 1.73 (m、2H)、1.19 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 468.42 [M+H]⁺.

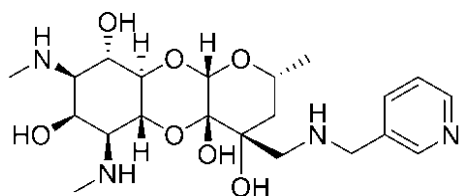
【0944】

17.3'-(R)-3'-(3-ピリジルメチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(7)の調製

10

【0945】

【化314】



【0946】

化合物7をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(49 mg、31%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 9.07 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.93 (d、J = 5.9 Hz、1H)、8.83 (dt、J = 8.3、1.8 Hz、1H)、8.20 (dd、J = 8.2、5.8 Hz、1H)、4.97 (s、1H)、4.82 (d、J = 3.0 Hz、1H)、4.67 (s、2H)、4.35 - 4.28 (m、1H)、4.10 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.99 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.96 - 3.87 (m、1H)、3.66 - 3.59 (m、2H)、3.49 (d、J = 13.4 Hz、1H)、3.32 (dd、J = 10.3、3.0 Hz、1H)、2.87 - 2.85 (m、6H)、1.98 - 1.86 (m、2H)、1.27 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 455.39 [M+H]⁺.

20

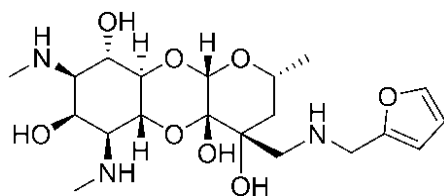
【0947】

18.3'-(R)-3'-(2-フリニルメチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(8)の調製

30

【0948】

【化315】



【0949】

化合物8をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(45 mg、21%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.65 (dd、J = 1.9、0.9 Hz、1H)、6.71 (d、J = 3.4 Hz、1H)、6.55 (dd、J = 3.3、1.9 Hz、1H)、4.88 (s、1H)、4.81 (s、1H)、4.40 (d、J = 2.3 Hz、2H)、4.36 - 4.28 (m、1H)、4.03 (dt、J = 32.9、10.0 Hz、2H)、3.82 (ddd、J = 11.4、6.1、2.4 Hz、1H)、3.57 (dd、J = 11.0、2.8 Hz、1H)、3.48 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.30 - 3.23 (m、2H)、2.85 (d、J = 1.4 Hz、6H)、1.97 - 1.79 (m、2H)、1.26 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 444.41 [M+H]⁺.

40

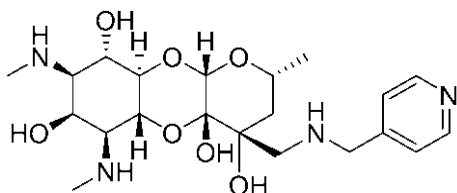
【0950】

19.3'-(R)-3'-(4-ピリジルメチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(9)の調製

50

【0951】

【化316】



【0952】

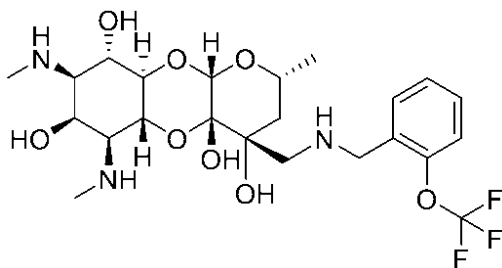
化合物9をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(11 3 mg、39%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 8.93 - 8.86 (m、2H)、8.18 (d、J = 5.4 Hz、2H)、4.94 (s、1H)、4.70 (s、2H)、4.34 - 4.27 (m、1H)、4.07 (t、J = 10.0 Hz、1H)、4.00 - 3.93 (m、1H)、3.91 (s、1H)、3.69 (s、1H)、3.63 - 3.57 (m、2H)、3.45 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.28 (dd、J = 10.3、2.8 Hz、1H)、2.83 (d、J = 2.6 Hz、6H)、1.90 (d、J = 10.4 Hz、2H)、1.25 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 455.31 [M+H]⁺.

【0953】

20.3'-(R)-3'-[(4-トリフルオロメトキシル)ベンジルアミノメチル]]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(10)の調製

【0954】

【化317】



【0955】

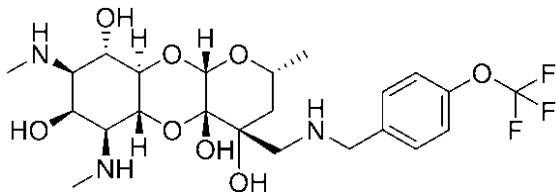
化合物10をアナログ経路IIIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(140 mg、51%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.39 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.35 - 7.28 (m、3H)、4.53 (s、1H)、4.46 - 4.42 (m、1H)、3.96 - 3.88 (m、2H)、3.83 - 3.78 (m、2H)、3.69 - 3.63 (m、2H)、2.92 (d、J = 13.5 Hz、1H)、2.81 (dtd、J = 21.8、11.3、5.6 Hz、3H)、2.53 (s、3H)、2.39 (s、3H)、1.70 - 1.57 (m、2H)、1.10 (t、J = 6.3 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 538.34 [M+H]⁺.

【0956】

21.3'-(R)-3'-[(4-トリフルオロメトキシル)ベンジルアミノメチル]]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(11)の調製

【0957】

【化318】



【0958】

化合物11をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(52 2 mg、50%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz): δ 7.47 (d、J = 8.6 Hz、2

10

20

30

40

50

H)、7.37 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.59 (s、1H)、4.54 (s、1H)、4.05 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.97 - 3.90 (m、2H)、3.88 - 3.81 (m、1H)、3.74 (t、J = 10.0 Hz、2H)、3.01 (d、J = 13.4 Hz、1H)、2.89 (d、J = 13.1 Hz、2H)、2.80 (d、J = 12.8 Hz、1H)、2.61 (d、J = 2.5 Hz、3H)、2.47 (s、3H)、1.81 - 1.69 (m、2H)、1.21 (d、J = 6.0 Hz、3H) . MS-ESI m/z = 538.34 [M+H]⁺.

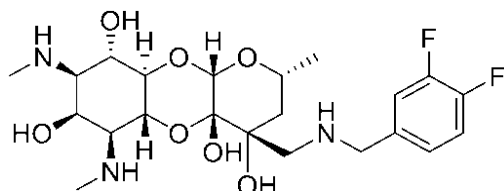
【0959】

22.3'-(R)-3'-[(3,4-ジフルオロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩 (12) の調製

【0960】

【化319】

10



【0961】

化合物12をアナログ経路IIIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(51 mg、42%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz、D₂O) δ 7.23 (ddd、J = 13.1、9.8、7.1 Hz、2H)、7.13 - 7.09 (m、1H)、4.60 (s、1H)、4.55 (t、J = 2.7 Hz、1H)、4.07 - 3.91 (m、3H)、3.85 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.75 (d、J = 10.0 Hz、1H)、3.64 (dd d、J = 11.4、6.0、2.2 Hz、1H)、3.14 - 3.08 (m、2H)、3.02 - 2.92 (m、2H)、2.64 (s、3H)、2.52 (s、3H)、1.74 - 1.60 (m、2H)、1.09 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 490.30 [M+H]⁺.

20

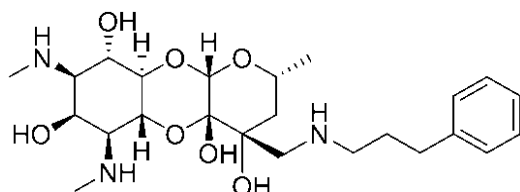
【0962】

23.3'-(R)-3'-(フェニルプロピルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩 (13) の調製

【0963】

【化320】

30



【0964】

化合物13をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(30 mg、41%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.34 - 7.29 (m、2H)、7.23 (d、J = 7.4 Hz、3H)、4.80 (s、1H)、4.59 (t、J = 2.8 Hz、1H)、4.07 (t、J = 10.5 Hz、1H)、3.92 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.81 (m、2H)、3.73 (s、1H)、3.34 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.14 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.07 - 2.98 (m、3H)、2.67 (d、J = 11.7 Hz、6H)、2.54 (s、2H)、1.97 (dq、J = 12.9、7.6 Hz、2H)、1.78 (d、J = 11.5 Hz、1H)、1.73 - 1.67 (m、1H)、1.17 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 482.32 [M+H]⁺.

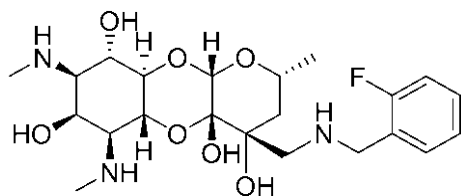
40

【0965】

24.3'-(R)-3'-[(2-フルオロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩 (14) の調製

【0966】

【化 3 2 1】



【0 9 6 7】

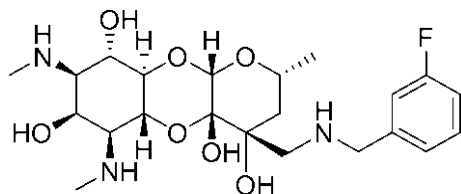
化合物14をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(47 mg、31%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.46 - 7.39 (m、2H)、7.2 10
7 - 7.14 (m、2H)、4.68 (s、1H)、4.63 (t、J = 3.0 Hz、1H)、4.22 (q、J = 13.4 Hz、2H)、4.11 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.92 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.83 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.69 (ddd、J = 12.4、8.7、4.6 Hz、1H)、3.33 - 3.22 (m、2H)、3.15 - 3.07 (m、2H)、2.71 (s、3H)、2.62 (s、3H)、1.69 (d、J = 13.6 Hz、2H)、1.14 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 472.32 [M+H]⁺.

【0 9 6 8】

25.3'-(R)-3'-[(3-フルオロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(15)の調製

【0 9 6 9】

【化 3 2 2】



【0 9 7 0】

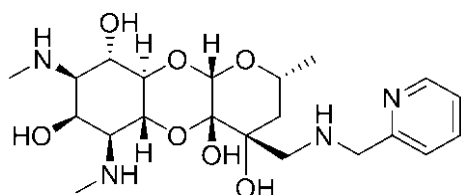
化合物15をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(63 mg、42%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.46 - 7.41 (m、1H)、7.2 30
6 - 7.14 (m、3H)、4.78 (s、1H)、4.30 - 4.13 (m、3H)、3.98 - 3.83 (m、2H)、3.68 (dt、J = 11.7、4.5 Hz、1H)、3.39 (dq、J = 10.2、2.9 Hz、1H)、3.31 (dd、J = 13.8、5.9 Hz、1H)、3.18 - 3.09 (m、2H)、2.72 (dd、J = 13.5、6.5 Hz、7H)、1.74 (ddd、J = 23.7、12.8、7.7 Hz、2H)、1.14 (t、J = 6.3 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 472.32 [M+H]⁺.

【0 9 7 1】

26.3'-(R)-3'-(2-ピリジルメチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(16)の調製

【0 9 7 2】

【化 3 2 3】



【0 9 7 3】

化合物16をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(80 mg、34%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 8.81 - 8.71 (m、1H)、8.24 (d、J = 21.8 Hz、1H)、7.82 (d、J = 29.0 Hz、2H)、4.93 (s、1H)、4.62 (s、2H)、4.35 - 4.27 (m、1H)、4.08 (t、J = 9.9 Hz、1H)、4.02 - 3.94 (m、1H)、3.87 (td、J = 6.8、6.3、3.0 Hz、1H)、3.67 - 3.56 (m、2H)、3.47 - 3.39 (m、1H)、3.3 50

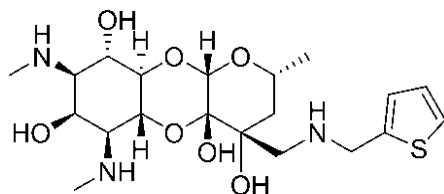
6 - 3.22 (m, 2H)、2.85 (t, $J = 1.6$ Hz, 6H)、1.91 (dd, $J = 10.4$ 、 3.0 Hz, 2H)、1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) ; MS-ESI $m/z = 455.31$ $[M+H]^+$.

【0974】

27.3'-(R)-3'-(2-チオフェニルメチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(17)の調製

【0975】

【化324】



10

【0976】

化合物17をアナログ経路IVを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(73 mg、40%)を3塩酸塩として得た。 ^1H NMR (D_2O 、400 MHz): δ 7.57 (dd, $J = 3.0$ 、 1.4 Hz, 1H)、7.50 (dd, $J = 5.0$ 、 2.9 Hz, 1H)、7.16 (dd, $J = 5.0$ 、 1.4 Hz, 1H)、4.33 - 4.26 (m, 2H)、4.24 - 4.17 (m, 1H)、3.97 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H)、3.88 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)、3.70 (dd, $J = 10.8$ 、 9.4 Hz, 2H)、3.52 - 3.47 (m, 1H)、3.37 - 3.30 (m, 1H)、3.22 - 3.11 (m, 3H)、2.76 - 2.74 (m, 6H)、1.85 - 1.68 (m, 2H)、1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS-ESI $m/z = 460.24$ $[M+H]^+$.

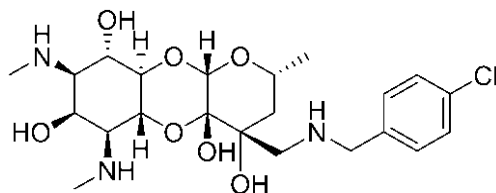
20

【0977】

28.3'-(R)-3'-(4-クロロベンジルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシントリ臭化水素酸(18)の調製

【0978】

【化325】



30

【0979】

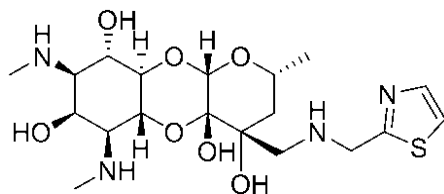
化合物18をアナログ経路IVを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(11 mg、34%)を3塩酸塩として得た。 ^1H NMR (D_2O 、400 MHz) δ 7.48 - 7.37 (m, 4H)、4.30 - 4.16 (m, 3H)、3.97 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H)、3.88 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)、3.73 - 3.62 (m, 1H)、3.50 - 3.45 (m, 1H)、3.33 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)、3.26 (s, 2H)、3.21 - 3.12 (m, 2H)、2.75 (s, 6H)、1.83 - 1.67 (m, 2H)、1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ; MS-ESI $m/z = 488.20$ $[M+H]^+$.

【0980】

29.3'-(R)-3'-(2-チアゾリルメチル)アミノメチルジヒドロスペクチノマイシントラ臭化水素酸(19)の調製

【0981】

【化326】



50

【0982】

化合物19をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(54 mg、29%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.84 (dd、J = 3.4、0.8 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 3.3、0.9 Hz、1H)、4.81 (s、1H)、4.71 (s、1H)、4.65 (t、J = 5.6 Hz、2H)、4.24 - 4.17 (m、1H)、3.99 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.89 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.76 (ddd、J = 11.4、6.0、2.6 Hz、1H)、3.57 - 3.48 (m、2H)、3.31 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.20 (dd、J = 10.2、2.9 Hz、1H)、2.75 (s、6H)、1.89 - 1.72 (m、2H)、1.17 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 461.29 [M+H]⁺.

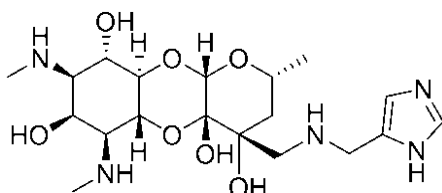
【0983】

30.3'-(R)-3'-(2-イミダゾリルメチル)アミノメチルジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(20)の調製

10

【0984】

【化327】



【0985】

化合物20をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(21 mg、29%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.71 (d、J = 1.2 Hz、1H)、7.21 (d、J = 1.2 Hz、1H)、4.66 (s、1H)、4.56 - 4.53 (m、1H)、4.14 - 4.06 (m、2H)、4.05 - 3.97 (m、1H)、3.86 (d、J = 9.9 Hz、1H)、3.79 - 3.74 (m、2H)、3.67 (dd、J = 11.1、5.0 Hz、1H)、3.31 (d、J = 13.4 Hz、1H)、3.08 - 2.97 (m、2H)、2.64 (q、J = 1.5 Hz、6H)、1.78 - 1.62 (m、2H)、1.12 (d、J = 6.0 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 444.29 [M+H]⁺.

20

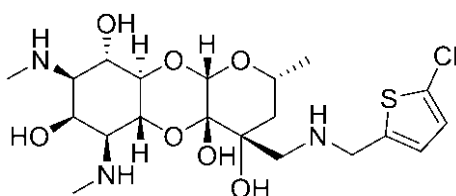
【0986】

31.3'-(R)-3'-[(5-クロロ)-2-チオフェニルメチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシントリ臭化水素酸(21)の調製

30

【0987】

【化328】



【0988】

化合物21をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(78 mg、33%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.16 (d、J = 3.9 Hz、1H)、7.04 (d、J = 3.8 Hz、1H)、4.85 (s、1H)、4.71 (t、J = 2.8 Hz、1H)、4.48 (d、J = 7.1 Hz、1H)、4.32 - 4.26 (m、1H)、4.06 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.98 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.79 (dd、J = 10.9、9.4 Hz、2H)、3.57 (dd、J = 11.0、2.8 Hz、1H)、3.29 - 3.22 (m、3H)、2.86 - 2.81 (m、6H)、1.93 - 1.79 (m、2H)、1.25 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 494.20 [M+H]⁺.

40

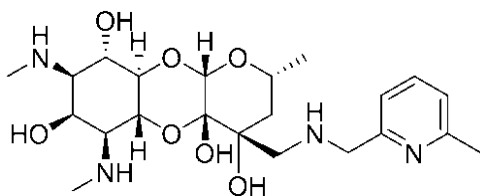
【0989】

32.3'-(R)-3'-[(6-メチル)-2-ピリジニルメチルアミノ]ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(22)の調製

【0990】

50

【化 3 2 9】



【0 9 9 1】

化合物22をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(63 mg、28%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 8.25 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.74 (dd、J = 19.8、7.8 Hz、2H)、4.87 (s、1H)、4.57 (s、2H)、4.30 - 4.20 (m、2H)、4.01 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.90 (t、J = 10.2 Hz、1H)、3.81 (tt、J = 9.7、6.1 Hz、1H)、3.58 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.52 (dd、J = 11.0、2.7 Hz、1H)、3.39 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.21 (dd、J = 10.3、2.9 Hz、1H)、2.77 (d、J = 1.6 Hz、6H)、2.68 (s、3H)、1.89 - 1.78 (m、2H)、1.19 (d、J = 5.9 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 469.30 [M+H]⁺.

10

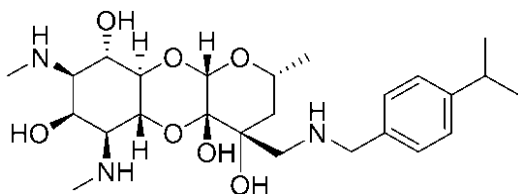
【0 9 9 2】

33.3'-(R)-3'-[(4-イソプロピル)ベンジルアミノメチル)]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩(23)の調製

【0 9 9 3】

20

【化 3 3 0】



【0 9 9 4】

化合物23をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(67 mg、34%)を3 塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.36 (s、4H)、4.67 (d、J = 1.1 Hz、1H)、4.25 - 4.15 (m、3H)、3.94 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.87 (dd、J = 10.6、9.3 Hz、1H)、3.44 (dd、J = 11.0、2.7 Hz、1H)、3.31 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.16 (dd、J = 10.1、2.9 Hz、1H)、3.10 (d、J = 13.8 Hz、1H)、2.91 - 2.86 (m、2H)、2.74 (d、J = 5.1 Hz、6H)、2.69 - 2.64 (m、1H)、1.79 - 1.63 (m、2H)、1.14 (dd、J = 14.3、6.6 Hz、9H) ; MS-ESI m/z = 496.40 [M+H]⁺.

30

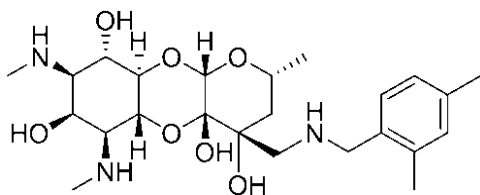
【0 9 9 5】

34.3'-(R)-3'-[(2,4-ジメチル)ベンジルアミノメチル)]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩(24)の調製

【0 9 9 6】

【化 3 3 1】

40



【0 9 9 7】

化合物24をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(29 mg、58%)を3 塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.32 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.23 (s、1H)、7.18 (d、J = 7.8 Hz、1H)、4.78 (s、1H)、4.76 (d、J = 3.0 Hz、1H)

50

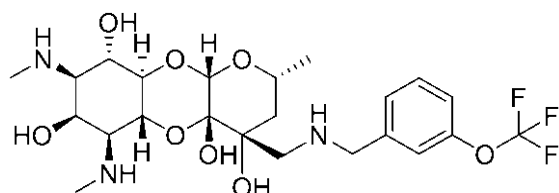
、4.39 - 4.31 (m, 2H)、4.30 - 4.22 (m, 1H)、4.03 (t, J = 9.9 Hz, 1H)、3.96 (t, J = 10.0 Hz, 1H)、3.79 - 3.71 (m, 1H)、3.51 (dd, J = 11.0、2.7 Hz, 1H)、3.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、3.30 - 3.21 (m, 2H)、2.82 (d, J = 7.9 Hz, 6H)、2.37 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、1.91 - 1.76 (m, 2H)、1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ; MS-ESI m/z = 482.40 [M+H]⁺.

【0998】

35.3'-(R)-3'-[(3-トリフルオロメトキシル)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(25)の調製

【0999】

【化332】



【1000】

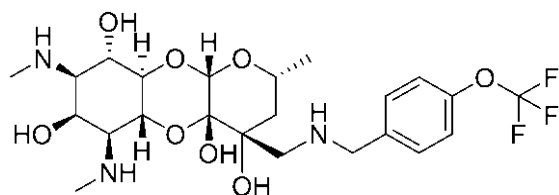
化合物25をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(81 mg、38%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.50 - 7.40 (m, 3H)、4.73 (d, J = 3.4 Hz, 2H)、4.32 - 4.18 (m, 3H)、4.00 (t, J = 9.9 Hz, 1H)、3.92 (t, J = 10.0 Hz, 1H)、3.77 - 3.68 (m, 1H)、3.35 (dd, J = 14.4、10.5 Hz, 2H)、3.22 - 3.13 (m, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.73 (s, 3H)、1.88 - 1.73 (m, 2H)、1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ; MS-ESI m/z = 538.31 [M+H]⁺.

【1001】

36.3'-(S)-3'-[(4-トリフルオロメトキシル)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(26)の調製

【1002】

【化333】



【1003】

化合物26をアナログ経路VIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(26 mg、22%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.99 (s, 1H)、4.73 (t, J = 2.8 Hz, 1H)、4.38 - 4.30 (m, 3H)、4.20 - 4.14 (m, 1H)、4.04 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、3.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、3.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、3.46 (dd, J = 11.0、2.7 Hz, 1H)、3.24 (dd, J = 10.2、2.9 Hz, 1H)、3.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、2.83 (d, J = 2.1 Hz, 4H)、2.74 (s, 2H)、1.77 - 1.64 (m, 2H)、1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ; MS-ESI m/z = 538.34 [M+H]⁺.

【1004】

37.3'-(S)-3'-[(フェネチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(27)の調製

【1005】

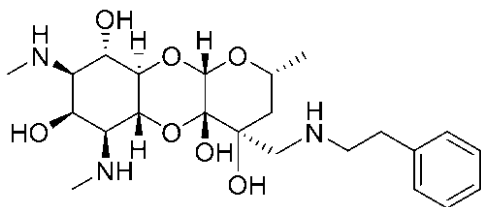
10

20

30

40

【化 3 3 4】



【1 0 0 6】

化合物27をアナログ経路VIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(80 mg、48%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.42 (t、J = 7.2 Hz、2H)、7.34 (t、J = 7.6 Hz、3H)、4.92 (s、1H)、4.57 (s、1H)、4.19 - 4.09 (m、1H)、4.06 (t、J = 10.3 Hz、1H)、3.95 (t、J = 9.8 Hz、1H)、3.84 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.54 (d、J = 13.3 Hz、1H)、3.32 (td、J = 12.2、5.0 Hz、2H)、3.16 - 2.97 (m、5H)、2.74 (s、3H)、2.54 (s、3H)、1.75 - 1.60 (m、2H)、1.23 (d、J = 6.0 Hz、3H)；MS-ESI m/z = 468.30 [M+H]⁺.

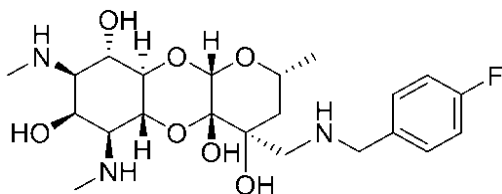
10

【1 0 0 7】

38.3'-(S)-3'-[(4-フルオロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(28)の調製

【1 0 0 8】

【化 3 3 5】



20

【1 0 0 9】

化合物28をアナログ経路VIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(61 mg、60%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.51 (dt、J = 8.3、4.4 Hz、2H)、7.23 (td、J = 8.8、3.4 Hz、2H)、4.96 (d、J = 3.4 Hz、1H)、4.63 (q、J = 2.9 Hz、1H)、4.33 - 4.13 (m、4H)、3.99 (dt、J = 10.0、5.2 Hz、1H)、3.96 - 3.83 (m、1H)、3.47 (dd、J = 13.3、3.3 Hz、1H)、3.26 - 3.12 (m、2H)、3.08 - 3.01 (m、1H)、2.78 (d、J = 3.3 Hz、3H)、2.61 (d、J = 3.0 Hz、3H)、1.68 (tt、J = 13.0、6.5 Hz、2H)、1.23 (dd、J = 6.1、3.4 Hz、3H)；MS-ESI m/z = 472.32 [M+H]⁺.

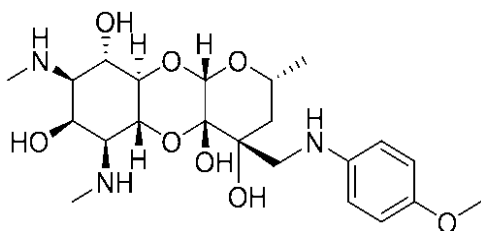
30

【1 0 1 0】

39.3'-(R)-3'-[(4-メトキシ)フェニルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(29)の調製

【1 0 1 1】

【化 3 3 6】



40

【1 0 1 2】

化合物29をアナログ経路Vを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(18 mg、51%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 6.95 - 6.88 (m、4H)、4.96 (s、1H)、4.54 (t、J = 2.6 Hz、1H)、4.23 (s、1H)、4.19 - 4.14 (m、1H)、3.99 (s

50

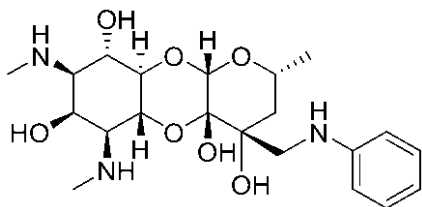
、1H)、3.85 (t、J = 10.1 Hz、2H)、3.79 (s、3H)、3.47 (d、J = 13.4 Hz、1H)、3.25 (d、J = 13.4 Hz、1H)、3.04 (d、J = 2.8 Hz、1H)、2.71 (s、3H)、2.58 (s、3H)、1.77 - 1.69 (m、2H)、1.25 (d、J = 6.3 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 470.40 [M+H]⁺.

【1013】

40.3'-(R)-3'-(フェニルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩(30)の調製

【1014】

【化337】



10

【1015】

化合物30をアナログ経路Vを介して調製し (本明細書で上述したように)、表題化合物(29 mg、44%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.23 - 7.17 (m、2H)、6.80 (dd、J = 12.4、8.0 Hz、3H)、4.88 (s、1H)、4.48 (s、1H)、4.17 (t、J = 10.5 Hz、1H)、4.11 - 4.06 (m、1H)、3.92 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.78 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.43 (d、J = 13.7 Hz、1H)、3.00 (dd、J = 24.4、10.8 Hz、3H)、2.64 (s、3H)、2.54 (s、3H)、1.68 (t、J = 13.2 Hz、2H)、1.15 (s、3H) ; MS-ESI m/z = 440.39 [M+H]⁺.

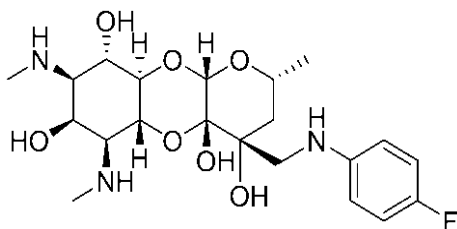
20

【1016】

41.3'-(R)-3'-[(4-フルオロ)フェニルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩(31)の調製

【1017】

【化338】



30

【1018】

化合物31をアナログ経路Vを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(24 mg、36%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 6.97 - 6.90 (m、2H)、6.82 - 6.76 (m、2H)、4.87 (d、J = 1.5 Hz、1H)、4.47 (t、J = 2.8 Hz、1H)、4.16 (t、J = 10.5 Hz、1H)、4.12 - 4.03 (m、1H)、3.91 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.77 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.39 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.19 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.03 - 2.95 (m、2H)、2.63 (s、3H)、2.52 (s、3H)、1.75 - 1.59 (m、2H)、1.16 (d、J = 6.1 Hz、3H) ; MS-ESI m/z = 458.59 [M+H]⁺.

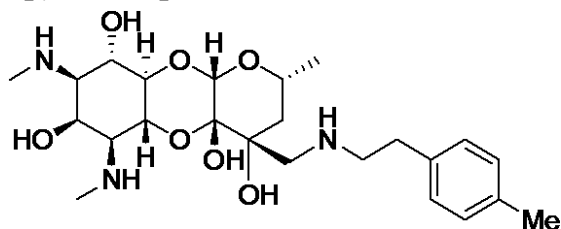
40

【1019】

42.3'-(R)-3'-[(4-メチル)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン 3 塩酸塩(32)の調製

【1020】

【化 3 3 9】



【1 0 2 1】

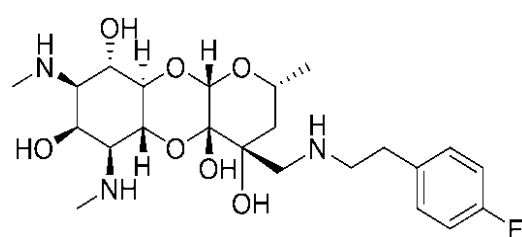
化合物32をアナログ経路Iを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(1 2.6 mg46%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz,) δ 7.27 - 7.09 (m、4H)、4 10 .79 (s、1H)、4.20 (t、J = 9.9 Hz、1H)、4.12 (d、J = 9.6 Hz、1H)、4.00 - 3.85 (m、2H)、3.73 (t、J = 7.4 Hz、1H)、3.64 - 3.54 (m、1H)、3.50 - 3.33 (m、2H)、3.33 - 3.24 (m、2H)、3.23 - 3.13 (m、2H)、2.96 (dq、J = 12.1、7.1、6.1 Hz、1H)、2.75 (d、J = 3.4 Hz、6H)、2.24 (s、3H)、1.77 (dt、J = 22.5、12.9 Hz、2H)、1.17 (s、3H)。MS-ESI m/z = 482.40 [M+H]⁺。

【1 0 2 2】

43.3'-(R)-3'-(4-フルオロフェネチルアミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(33)の調製

【1 0 2 3】

【化 3 4 0】



【1 0 2 4】

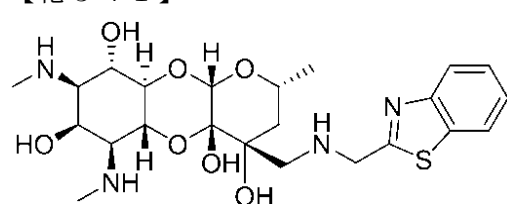
化合物33をアナログ経路Iを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(32 mg、34 %)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 7.28 - 7.21 (m、2H)、7. 30 09 - 7.02 (m、2H)、4.76 (s、1H)、4.54 (p、J = 3.8、3.3 Hz、1H)、4.00 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.89 (t、J = 9.9 Hz、1H)、3.81 - 3.70 (m、2H)、3.34 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.21 (td、J = 7.6、7.2、5.8 Hz、2H)、3.13 (d、J = 13.5 Hz、1H)、2.97 (dddd、J = 18.6、9.7、4.6、2.2 Hz、4H)、2.65 (s、3H)、2.47 (s、3H)、1.79 - 1.63 (m、2H)、1.16 (d、J = 6.1 Hz、3H)。; MS-ESI m/z = 486.20 [M+H]⁺。

【1 0 2 5】

44.3'-(R)-3'-(ベンゾ[d]チアゾリルメチル)アミノメチルジヒドロスペクチノマイシントリ臭化水素酸(34)の調製

【1 0 2 6】

【化 3 4 1】



【1 0 2 7】

化合物34をアナログ経路IIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(3 7 mg、29%)をトリ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 8.02 (ddd、J = 7.6、4.0、1.1 Hz、2H)、7.56 (ddd、J = 8.2、7.3、1.3 Hz、1H)、7.49 (ddd、J = 8.4 50

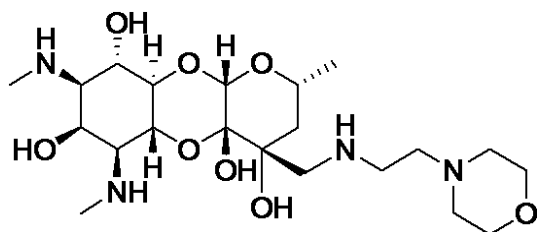
、7.3、1.2 Hz、1H)、4.86 (s, 1H)、4.77 (d, J = 4.1 Hz、2H)、4.77 (s, 1H)、4.26 - 4.19 (m, 1H)、4.00 (t, J = 9.9 Hz、1H)、3.90 (t, J = 10.1 Hz、1H)、3.79 (tt, J = 9.5、6.0 Hz、1H)、3.67 (d, J = 13.5 Hz、1H)、3.52 (dd, J = 11.0、2.7 Hz、1H)、3.42 (d, J = 13.5 Hz、1H)、3.21 (dd, J = 10.3、2.9 Hz、1H)、2.76 (d, J = 2.5 Hz、6H)、1.89 - 1.79 (m, 2H)、1.18 (d, J = 6.0 Hz、3H). ; MS-ESI m/z = 511.30 [M+H]⁺.

【1028】

45.3'-(R)-3'-[(2-モルホリノエチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン4塩酸塩(51)の調製

【1029】

【化342】



【1030】

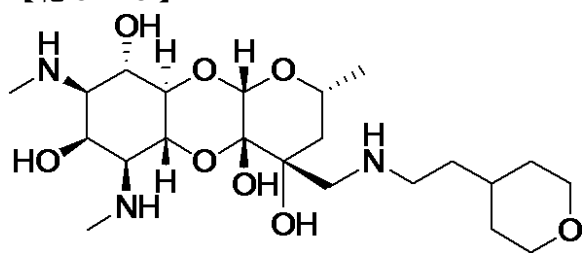
化合物51をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(68 mg、23%)を4塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 4.88 (s, 1H)、4.77 (m、4H)、4.21 (t, J = 10.4 Hz、1H)、3.98 (td, J = 9.8、3.4 Hz、1H)、3.94 - 3.73 (m、4H)、3.69 (dt, J = 13.5、5.0 Hz、1H)、3.65 - 3.56 (m, 1H)、3.50 - 3.37 (m, 3H)、3.23 - 3.09 (m, 3H)、2.79 - 2.56 (m, 9H)、1.84 - 1.72 (m, 2H)、1.18 (d, J = 6.2 Hz、3H). MS-ESI m/z = 477.28 [M+H]⁺

【1031】

46.3'-(R)-3'-[(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(52)の調製

【1032】

【化343】



【1033】

化合物52をアナログ経路Iを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(70 mg、31%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、400 MHz) δ 4.87 (s, 1H)、4.26 - 4.21 (m, 1H)、3.98 (t, J = 9.9 Hz、1H)、3.92 - 3.86 (m, 3H)、3.81 (ddd, J = 10.0、6.1、3.6 Hz、1H)、3.48 (dd, J = 11.0、2.8 Hz、1H)、3.42 - 3.35 (m, 3H)、3.25 - 3.17 (m, 2H)、3.10 - 3.05 (m, 2H)、2.75 (s, 6H)、1.84 - 1.75 (m, 2H)、1.60 (t, J = 11.2 Hz、5H)、1.28 - 1.20 (m, 3H)、1.19 (d, J = 6.0 Hz、3H). MS-ESI m/z = 476.28 [M+H]⁺

【1034】

47.3'-(R)-3'-[(4-メトキシ)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(53)の調製

【1035】

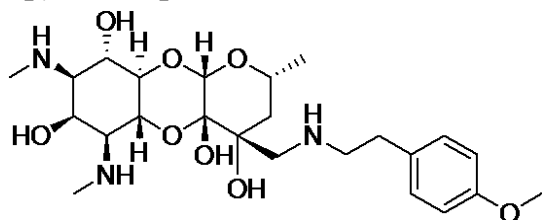
10

20

30

40

【化 3 4 4】



【1 0 3 6】

化合物53をアナログ経路Iを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(7 2 mg、25%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.21 (d、J = 8.7 Hz、2H)、6.93 (d、J = 8.6 Hz、2H)、4.78 (s、1H)、4.13 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.94 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.85 (t、J = 10.1 Hz、2H)、3.77 (s、1H)、3.75 (s、3H)、3.72 (dd、J = 7.0、3.3 Hz、2H)、3.38 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.29 - 3.27 (m、1H)、3.18 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.12 (dd、J = 10.3、3.0 Hz、1H)、2.94 (q、J = 6.7 Hz、2H)、2.73 (d、J = 3.9 Hz、6H)、1.74 (dd、J = 28.6、11.6 Hz、2H)、1.16 (d、J = 6.0 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 498.28 [M+H]⁺

10

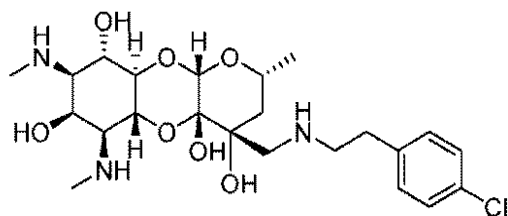
【1 0 3 7】

48.3'-(R)-3'-[(4-クロロ)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシントリ臭化水素酸(54)の調製

【1 0 3 8】

20

【化 3 4 5】



【1 0 3 9】

化合物54をアナログ経路VIIIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(30 mg、26%)をトリ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.34 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.22 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.91 (s、1H)、4.28 - 4.21 (m、1H)、4.11 (dd、J = 10.8、6.3、2.9 Hz、1H)、3.99 - 3.94 (m、1H)、3.88 (td、J = 10.1、4.2 Hz、1H)、3.53 (d、J = 13.3 Hz、1H)、3.50 - 3.42 (m、2H)、3.31 - 3.26 (m、2H)、3.20 - 3.14 (m、2H)、2.98 (dd、J = 9.3、6.6 Hz、2H)、2.75 (d、J = 2.2 Hz、6H)、1.69 - 1.62 (m、2H)、1.18 (d、J = 6.0 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 502.40 [M+H]⁺

30

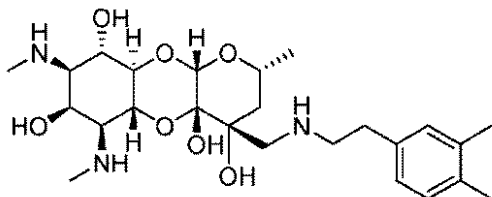
【1 0 4 0】

49.3'-(R)-3'-[(3,4-ジメチル)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(55)の調製

【1 0 4 1】

40

【化 3 4 6】



【1 0 4 2】

化合物55をアナログ経路IXを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(38 mg、37%)を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.13 (d、J = 7.6 Hz、1

50

H)、7.07 - 7.04 (m, 1H)、6.99 (dd, $J = 7.7, 2.1$ Hz, 1H)、4.92 (s, 1H)、4.25 (q, $J = 10.6$ Hz, 1H)、4.10 (ddd, $J = 10.1, 6.3, 3.2$ Hz, 1H)、3.97 (td, $J = 10.1, 3.9$ Hz, 1H)、3.91 - 3.85 (m, 2H)、3.83 - 3.78 (m, 1H)、3.52 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)、3.44 (td, $J = 10.4, 9.7, 2.6$ Hz, 1H)、3.26 - 3.14 (m, 4H)、2.92 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H)、2.76 - 2.73 (m, 6H)、2.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)、1.68 - 1.61 (m, 2H)、1.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS-ESI $m/z = 496.40$ $[M+H]^+$

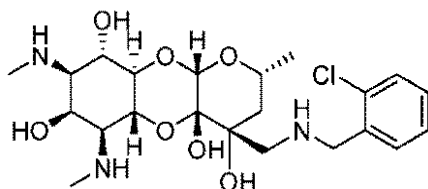
【1043】

50.3'-(R)-3'-[(2-クロロ)ベンジルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシントリ臭化水素酸(56)の調製

【1044】

10

【化347】



【1045】

化合物56をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(123 mg、26%)をトリ臭化水素酸塩として得た。 ^1H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.53 - 7.46 (m, 2H)、7.45 - 7.34 (m, 2H)、4.92 (s, 1H)、4.41 (h, $J = 10.8$ Hz, 2H)、4.29 - 4.22 (m, 1H)、4.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、3.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、3.92 - 3.84 (m, 1H)、3.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)、3.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)、3.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)、3.19 - 3.08 (m, 2H)、2.72 (dd, $J = 21.0, 3.3$ Hz, 6H)、1.69 - 1.59 (m, 2H)、1.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H). MS-ESI $m/z = 488.20$ $[M+H]^+$

20

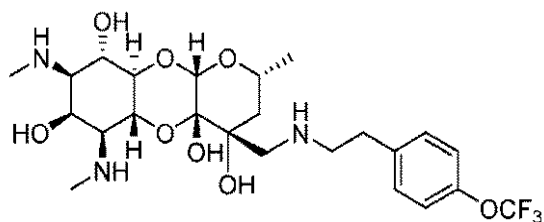
【1046】

51.3'-(R)-3'-[(4-トリフルオロメトキシ)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(57)の調製

【1047】

30

【化348】



【1048】

化合物56をアナログ経路IXを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(39 mg、19%)を3塩酸塩として得た。 ^1H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、4.48 - 4.43 (m, 2H)、4.06 - 4.00 (m, 1H)、3.97 - 3.90 (m, 2H)、3.85 - 3.80 (m, 1H)、3.72 - 3.67 (m, 2H)、2.97 - 2.90 (m, 2H)、2.85 - 2.78 (m, 4H)、2.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)、1.65 (m, 2H)、1.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H). MS-ESI $m/z = 552.51$ $[M+H]^+$

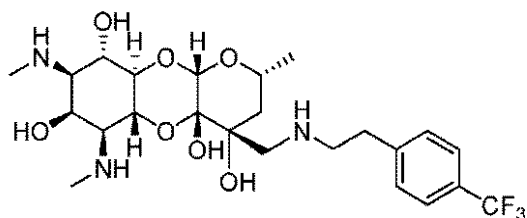
40

【1049】

52.3'-(R)-3'-[(4-トリフルオロメチル)フェネチルアミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン3塩酸塩(58)の調製

【1050】

【化 3 4 9】



【1 0 5 1】

10

化合物58をアナログ経路IXを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物（80 mg、36%）を3塩酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.62 (d、J = 7.9 Hz、2H)、7.39 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.50 (m、2H)、3.97 (t、J = 10.4 Hz、1H)、3.86 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.79 - 3.66 (m、2H)、3.26 - 2.88 (m、8H)、2.52 (d、J = 93.6 Hz、6H)、1.69 (dd、J = 42.6、13.0 Hz、2H)、1.14 (d、J = 6.2 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 536.51 [M+H]⁺

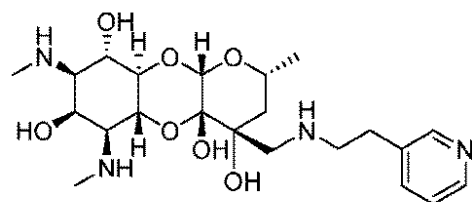
【1 0 5 2】

53.3'-(R)-3'-[((2-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(59)の調製

【1 0 5 3】

20

【化 3 5 0】



【1 0 5 4】

30

化合物59をアナログ経路VIIIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物（53 mg、26%）をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 8.64 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.60 (dd、J = 5.6、1.4 Hz、1H)、8.35 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.87 (dd、J = 8.1、5.7 Hz、1H)、4.89 (s、1H)、4.25 - 4.21 (m、1H)、4.00 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.90 (t、J = 10.1 Hz、1H)、3.86 - 3.81 (m、1H)、3.53 - 3.48 (m、2H)、3.42 - 3.31 (m、3H)、3.27 - 3.17 (m、3H)、2.76 (d、J = 1.8 Hz、6H)、1.85 - 1.78 (m、2H)、1.20 (d、J = 6.0 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 469.30 [M+H]⁺

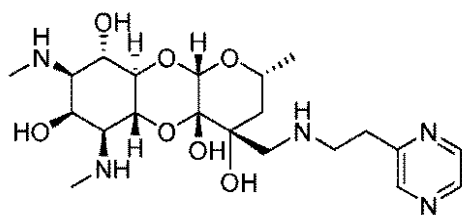
【1 0 5 5】

54.3'-(R)-3'-[((2-(ピラジン-2-イル)エチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(60)の調製

【1 0 5 6】

40

【化 3 5 1】



【1 0 5 7】

化合物60をアナログ経路VIIIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物

50

物(91 mg、28%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。 ^1H NMR (D_2O 、500 MHz) δ 8.64 (s、1H)、7.87 (d、 $J = 4.8$ Hz、2H)、4.94 (t、 $J = 2.7$ Hz、1H)、4.28 (td、 $J = 11.4$ 、10.6、2.8 Hz、1H)、4.15 - 4.09 (m、1H)、4.01 - 3.96 (m、1H)、3.92 - 3.86 (m、1H)、3.60 - 3.56 (m、1H)、3.52 - 3.41 (m、3H)、3.34 (d、 $J = 9.2$ Hz、2H)、3.26 (t、 $J = 2.7$ Hz、2H)、3.18 (d、 $J = 11.0$ Hz、1H)、2.75 (d、 $J = 3.0$ Hz、6H)、1.71 (d、 $J = 11.0$ Hz、2H)、1.19 (d、 $J = 5.2$ Hz、3H). MS-ESI $m/z = 470.30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

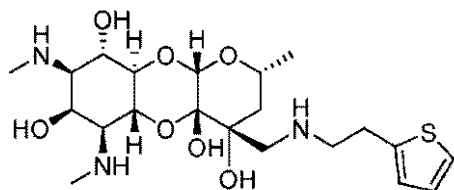
【1058】

55.3'-(R)-3'-[((2-(チオフェン-2-イル)エチル)アミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン]トリ臭化水素酸(61)の調製

【1059】

10

【化352】



【1060】

化合物61をアナログ経路VIIIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(29 mg、24%)をトリ臭化水素酸塩として得た。 ^1H NMR (D_2O 、500 MHz) δ 7.31 (dd、 $J = 4.9$ 、1.4 Hz、1H)、7.02 - 6.94 (m、2H)、4.83 (s、1H)、4.19 (t、 $J = 10.5$ Hz、1H)、3.98 (t、 $J = 9.9$ Hz、1H)、3.89 (t、 $J = 10.1$ Hz、1H)、3.77 (ddd、 $J = 11.4$ 、6.1、2.3 Hz、1H)、3.71 - 3.66 (m、1H)、3.51 - 3.42 (m、2H)、3.39 - 3.33 (m、2H)、3.27 - 3.13 (m、4H)、2.75 (q、 $J = 3.8$ 、3.2 Hz、6H)、1.83 - 1.71 (m、2H)、1.18 (d、 $J = 6.1$ Hz、3H). MS-ESI $m/z = 474.40$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

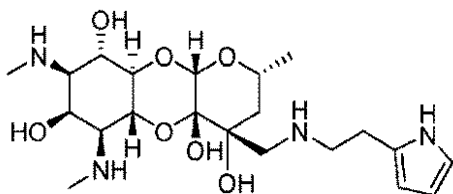
【1061】

56.3'-(R)-3'-[((2-(1H-ピロール-2-イル)エチル)アミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン]テトラ臭化水素酸(62)の調製

【1062】

30

【化353】



【1063】

化合物62をアナログ経路VIIIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(33 mg、21%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。 ^1H NMR (D_2O 、500 MHz) δ 7.31 (dd、 $J = 4.9$ 、1.4 Hz、1H)、7.02 - 6.95 (m、2H)、4.83 (s、1H)、4.18 (d、 $J = 10.5$ Hz、1H)、3.98 (t、 $J = 9.9$ Hz、1H)、3.89 (t、 $J = 10.0$ Hz、1H)、3.77 (ddt、 $J = 11.4$ 、6.3、3.1 Hz、1H)、3.69 (dd、 $J = 10.8$ 、9.4 Hz、1H)、3.48 (dd、 $J = 11.0$ 、2.8 Hz、1H)、3.44 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、3.39 - 3.33 (m、2H)、3.27 - 3.14 (m、4H)、2.75 (q、 $J = 3.8$ 、3.2 Hz、6H)、1.83 - 1.71 (m、2H)、1.18 (d、 $J = 6.1$ Hz、3H). MS-ESI $m/z = 457.30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

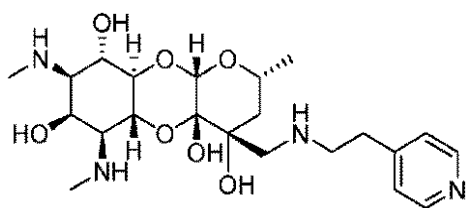
【1064】

57.3'-(R)-3'-[((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン]テトラ臭化水素酸(63)の調製

50

【1065】

【化354】



【1066】

10

化合物63をアナログ経路VIIIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(32 mg、25%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 8.64 (s、2H)、7.87 (s、2H)、4.94 (s、1H)、4.28 (td、J = 11.4、10.6、2.8 Hz、1H)、4.16 - 4.10 (m、1H)、4.02 - 3.96 (m、1H)、3.93 - 3.85 (m、1H)、3.61 - 3.56 (m、1H)、3.51 - 3.40 (m、3H)、3.34 (d、J = 9.2 Hz、2H)、3.26 (t、J = 2.7 Hz、2H)、3.18 (d、J = 11.0 Hz、1H)、2.75 (d、J = 2.9 Hz、6H)、1.74 - 1.62 (m、2H)、1.19 (d、J = 5.2 Hz、3H). MS-ESI m/z = 469.30 [M+H]⁺

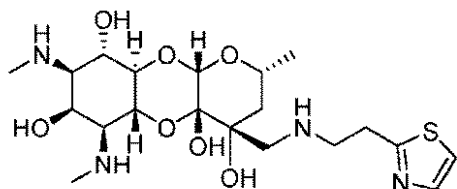
【1067】

58.3'-*(R)*-3'-[((2-(チアゾール-2-イル)エチル)アミノメチル)ジヒドロスペクチノマイシン]テトラ臭化水素酸(64)の調製

20

【1068】

【化355】



【1069】

30

化合物64をアナログ経路VIIIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(77 mg、30%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz) δ 7.78 (d、J = 3.5 Hz、1H)、7.58 (d、J = 3.5 Hz、1H)、4.89 (s、1H)、4.22 (dd、J = 11.0、10.1 Hz、1H)、3.99 (t、J = 10.0 Hz、1H)、3.89 (d、J = 10.2 Hz、1H)、3.81 (ddt、J = 12.0、6.0、3.0 Hz、1H)、3.56 - 3.49 (m、6H)、3.42 (d、J = 7.2 Hz、1H)、3.30 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.20 (dd、J = 10.4、3.0 Hz、1H)、2.76 (d、J = 1.8 Hz、6H)、1.85 - 1.76 (m、2H)、1.19 (d、J = 6.1 Hz、3H). MS-ESI m/z = 475.40 [M+H]⁺

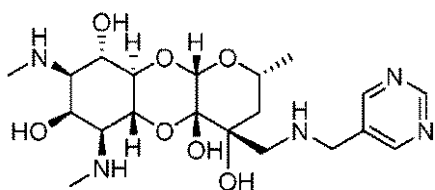
【1070】

59.3'-*(R)*-3'-[(ピリミジン-5-イルメチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシンテトラ臭化水素酸(66)の調製

【1071】

40

【化356】



【1072】

化合物66をアナログ経路IIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(5

50

2 mg 37%)51%をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz,) δ 9.14 (d、J = 5.0 Hz、1H)、8.91 (t、J = 2.9 Hz、2H)、4.83 (s、1H)、4.39 (d、J = 3.8 Hz、2H)、4.22 (t、J = 11.3 Hz、1H)、3.98 (t、J = 9.2 Hz、1H)、3.89 (td、J = 10.0、4.8 Hz、1H)、3.79 (q、J = 7.9、6.9 Hz、1H)、3.52 - 3.44 (m、2H)、3.33 (dt、J = 13.6、2.9 Hz、1H)、3.27 - 3.24 (m、1H)、3.19 (d、J = 10.6 Hz、1H)、2.75 (d、J = 3.1 Hz、6H)、1.79 (m、2H)、1.18 (d、J = 5.2 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 456.54 [M+H]⁺

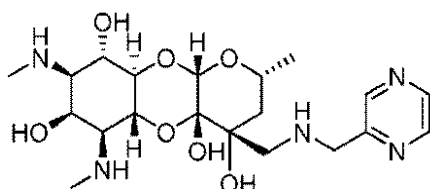
【1073】

60.3'-(R)-3'-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノメチル]ジヒドロスペクチノマイシン
テトラ臭化水素酸(67)の調製

【1074】

10

【化357】



【1075】

化合物67をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(4
8 mg 39%)をテトラ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz,) δ 9.14 (d、J =
5.2 Hz、1H)、8.95 - 8.86 (m、2H)、4.83 (s、1H)、4.39 (d、J = 4.0 Hz、1H)、4.22 (td、J = 10.6、5.1 Hz、1H)、4.01 - 3.95 (m、1H)、3.89 (dt、J = 13.3、6.0 Hz、1H)、3.82 - 3.76 (m、1H)、3.72 - 3.65 (m、1H)、3.47 (td、J = 13.2、12.1、5.6 Hz、2H)、3.36 - 3.27 (m、1H)、3.26 (d、J = 3.3 Hz、1H)、3.19 (d、J = 10.4 Hz、1H)、2.75 (d、J = 3.4 Hz、6H)、1.79 (m、2H)、1.18 (d、J = 5.8 Hz、3H)。MS-ESI m/z = 456.44 [M+H]⁺

20

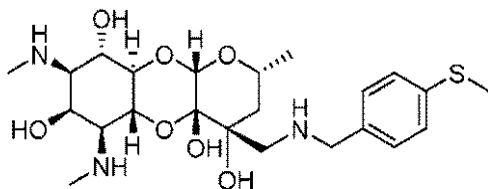
【1076】

61.3'-(R)-3'-[(4-(メチルチオ)ベンジルアミノメチル)]ジヒドロスペクチノマイシン
トリ臭化水素酸(68)の調製

30

【1077】

【化358】



【1078】

化合物68をアナログ経路IIを介して調製し(本明細書で上述したように)、表題化合物(6
9 mg 51%)をトリ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz,) δ 7.34 (qd、J = 1
0.2、6.7 Hz、4H)、4.26 - 4.15 (m、3H)、3.98 - 3.92 (m、1H)、3.87 (td、J = 10.2、
5.0 Hz、1H)、3.64 (dt、J = 11.4、6.1 Hz、1H)、3.45 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.31 (dd、J = 13.7、3.5 Hz、1H)、3.26 (t、J = 3.0 Hz、1H)、3.15 (ddd、J = 25.0、15.4、8
.7 Hz、3H)、2.74 (s、6H)、2.44 (s、3H)、1.78 - 1.66 (m、2H)、1.14 (d、J = 5.7 Hz
、3H)。MS-ESI m/z = 500.24 [M+H]⁺

40

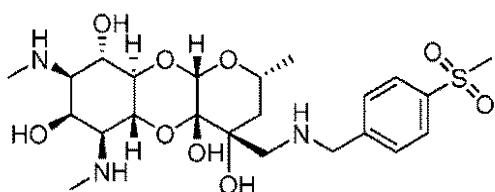
【1079】

62.3'-(R)-3'-[(4-(メチルスルホニル)ベンジルアミノメチル)]ジヒドロスペクチノ
マイシントリ臭化水素酸(69)の調製

【1080】

50

【化 3 5 9】



【1 0 8 1】

化合物69をアナログ経路IIを介して調製し（本明細書で上述したように）、表題化合物(10
86 mg 52%)をトリ臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (D₂O、500 MHz,) δ 8.01 - 7.97 (m、2H)、7.74 - 7.69 (m、2H)、4.74 (s、1H)、4.44 - 4.33 (m、2H)、4.20 (td、J = 10.7、5.8 Hz、1H)、3.96 (td、J = 9.7、5.2 Hz、1H)、3.88 (td、J = 10.3、5.2 Hz、1H)、3.71 (dt、J = 10.5、4.7 Hz、1H)、3.48 (dd、J = 11.0、3.5 Hz、1H)、3.40 - 3.34 (m、1H)、3.27 - 3.25 (m、1H)、3.25 - 3.13 (m、5H)、2.75 (s、6H)、1.75 (dd、J = 22.9、13.3 Hz、2H)、1.15 (s、3H)。MS-ESI m/z = 532.44 [M+H]⁺

【1 0 8 2】

45. 例示的な化合物の特徴づけ

表1中の化合物を本明細書に記載の方法と同一または類似の方法で合成し、例えば、「合成経路」として示される列は、本明細書で上述した指定された合成経路を指す。例えば、
「I」は本明細書で上述の「経路I」を指す。表1で同定された他の方法も同様に本明細書で上述したような適切な方法に関連している。必要な出発物質は、文献に記載され、商業的に入手可能であったか、または容易に有機合成の当業者により合成される。 20

【1 0 8 3】

【表 2 6】

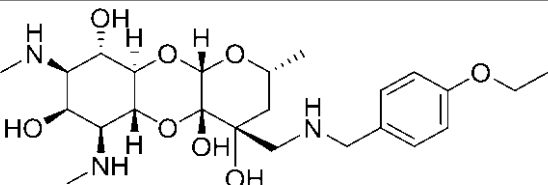
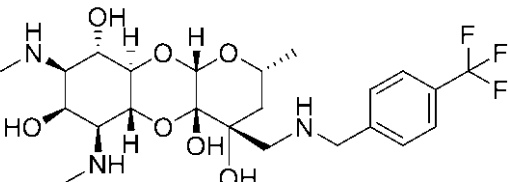
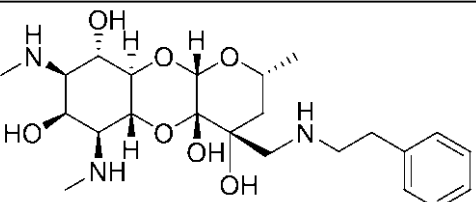
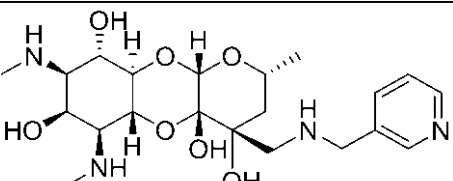
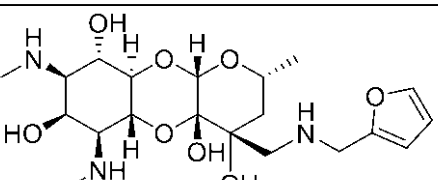
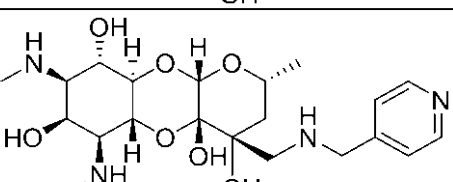
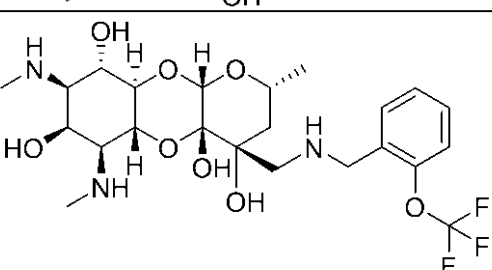
表1-1.

No.	構造	[M+H] ⁺	合成経路
1	30	454.29	I
2	40	472.32	I
3	40	482.30	III

【1 0 8 4】

【表 2 7】

表1-2.

4		498.45	III
5		522.30	III
6		468.42	I
7		455.39	II
8		444.41	I
9		455.31	II
10		538.34	III

【1 0 8 5】

10

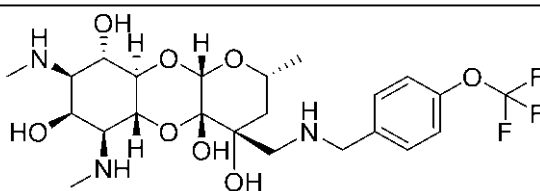
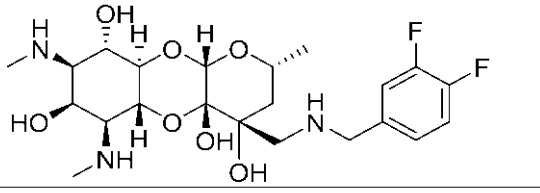
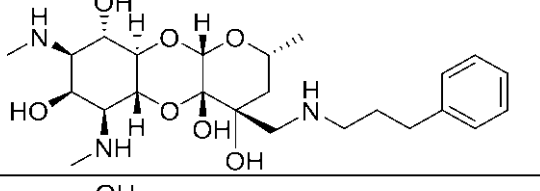
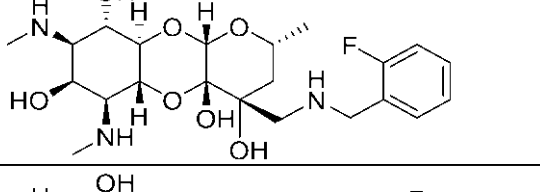
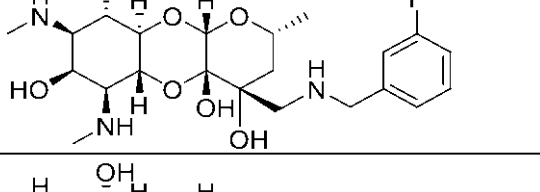
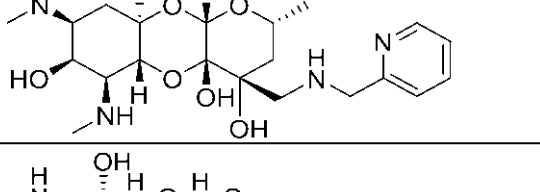
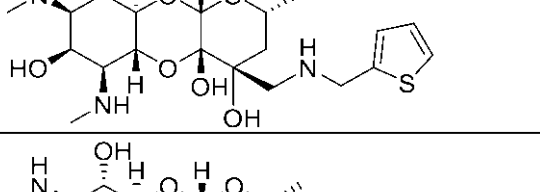
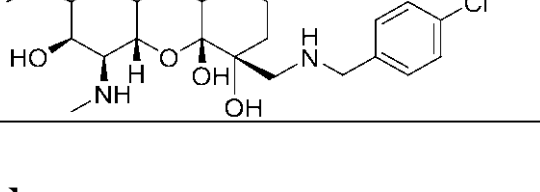
20

30

40

【表 2 8】

表1-3.

11		538.34	I
12		490.30	III
13		482.32	I
14		472.32	I
15		472.32	I
16		455.31	II
17		460.24	IV
18		488.20	IV

【1 0 8 6】

10

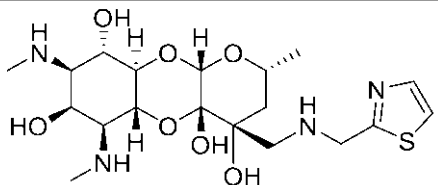
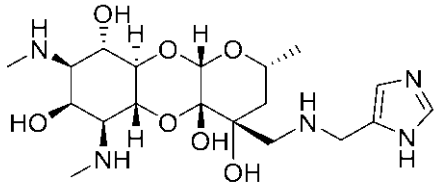
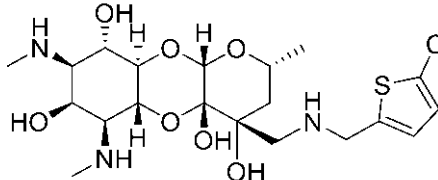
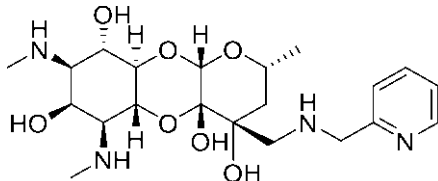
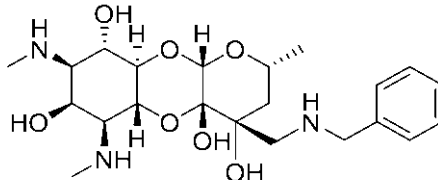
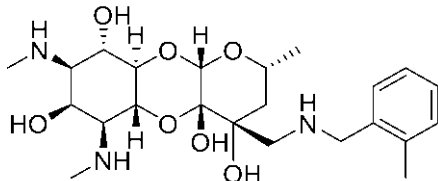
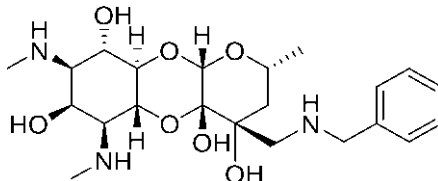
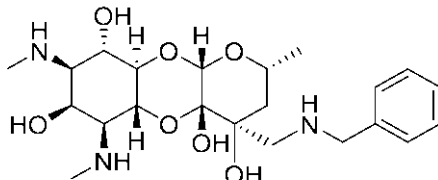
20

30

40

【表 2 9】

表1-4.

19		461.29	II
20		444.29	I
21		494.20	II
22		469.30	II
23		496.40	I
24		482.40	I
25		538.31	I
26		538.34	I

【1 0 8 7】

10

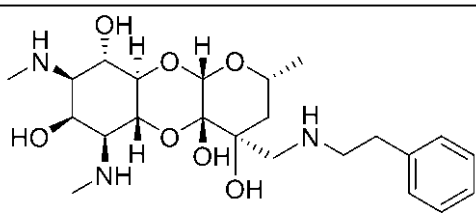
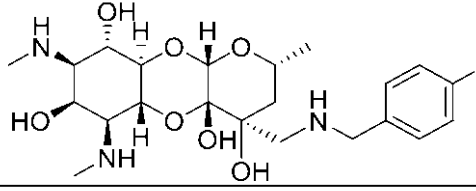
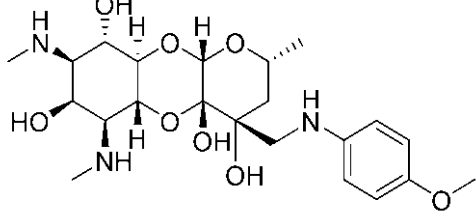
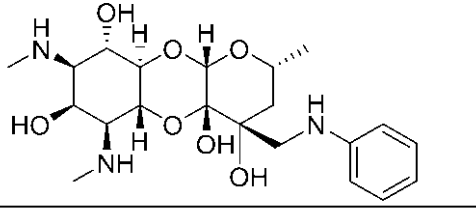
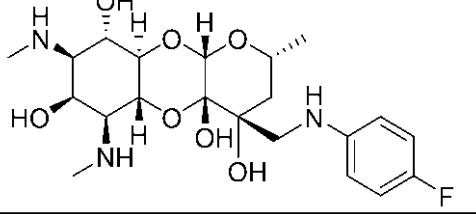
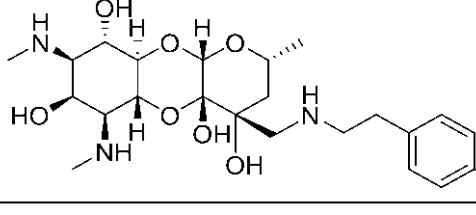
20

30

40

【表 3 0】

表1-5.

27		468.30	I
28		472.32	I
29		470.40	V
30		440.39	V
31		458.59	V
32		482.40	I

【1 0 8 8】

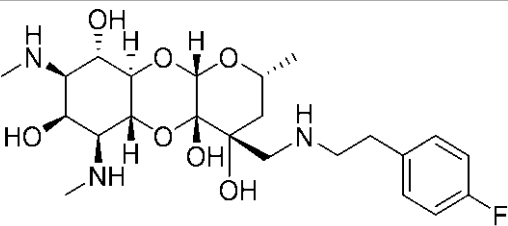
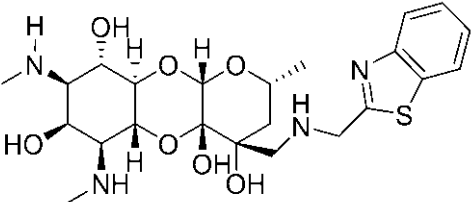
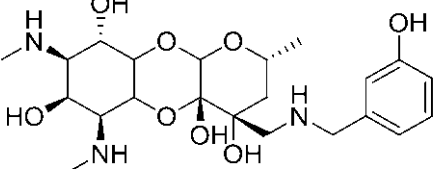
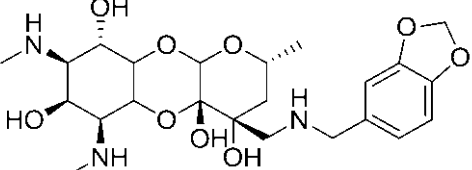
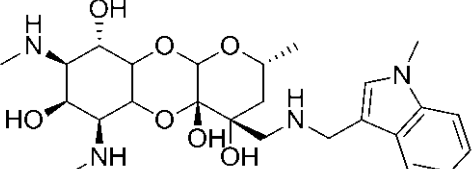
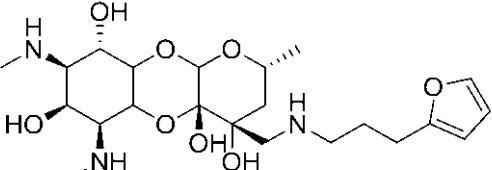
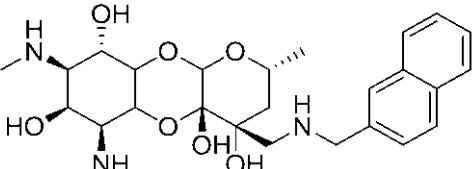
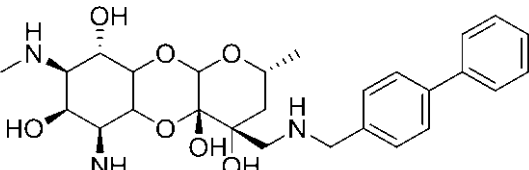
10

20

30

【表 3 1】

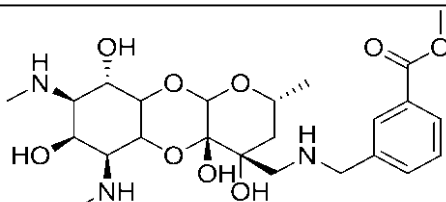
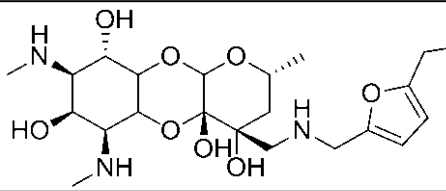
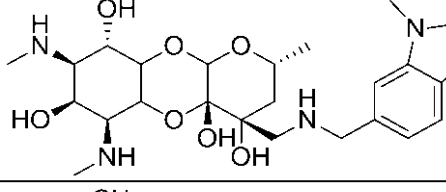
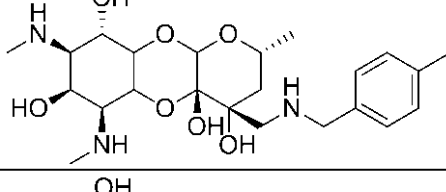
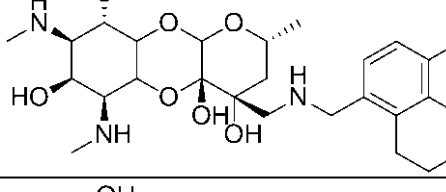
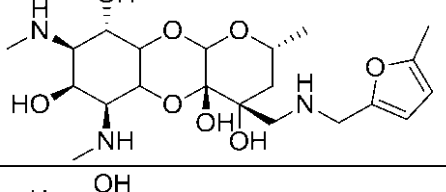
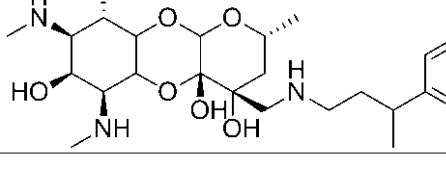
表1-6.

33		486.20	I	
34		511.30	II	10
35		470.3	VII	
36		498.6	VII	20
37		507.6	VII	
38		472.3	VII	30
39		504.5	VII	
40		530.4	VII	40

【1089】

【表 3 2】

表1-7.

41		512.5	VII
42		474.6	VII
43		507.5	VII
44		544.5	VII
45		538.7	VII
46		458.3	VII
47		496.3	VII

【1 0 9 0】

10

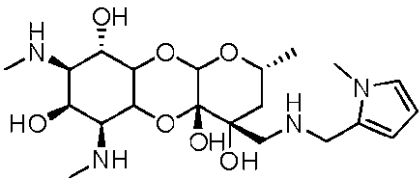
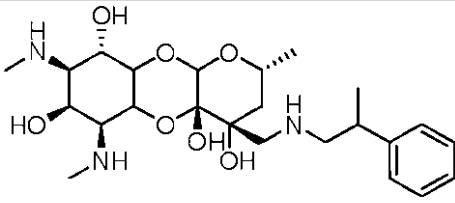
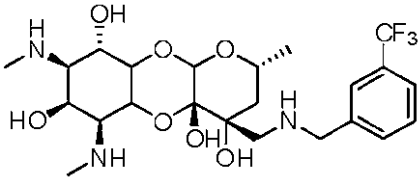
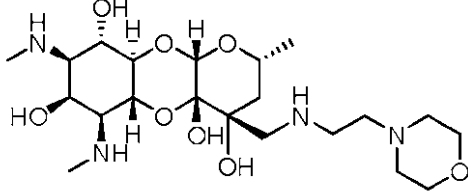
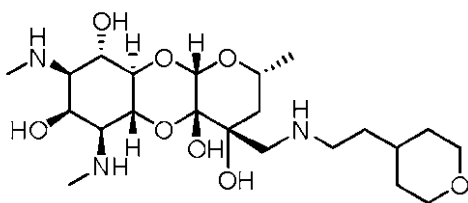
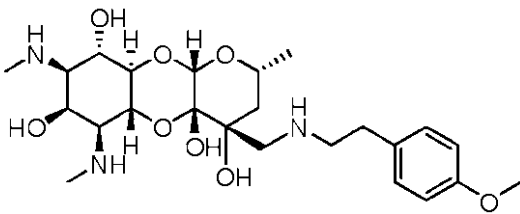
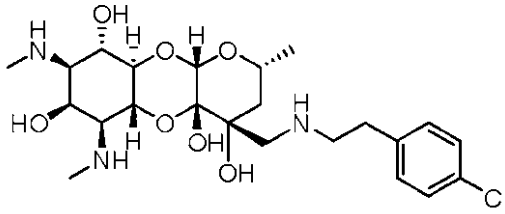
20

30

40

【表 3 3】

表1-8.

48		457.4	VII
49		482.6	VII
50		522.3	VII
51		477.28	I
52		476.28	I
53		498.28	I
54		502.40	VIII

【1 0 9 1】

10

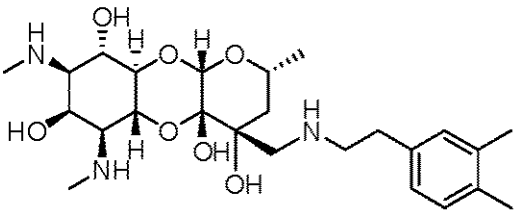
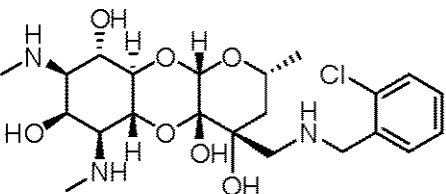
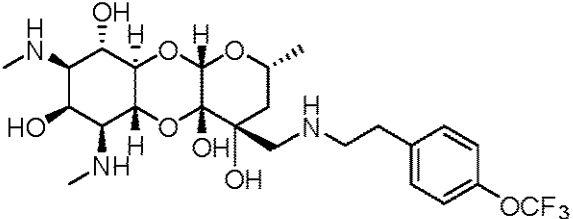
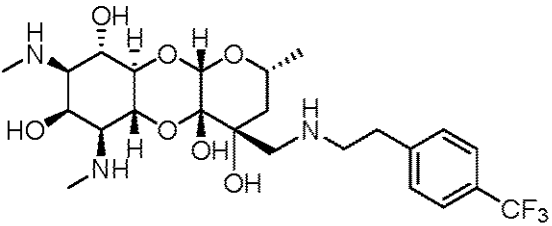
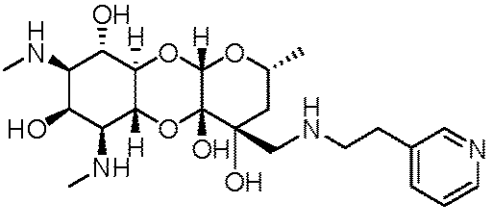
20

30

40

【表 3 4】

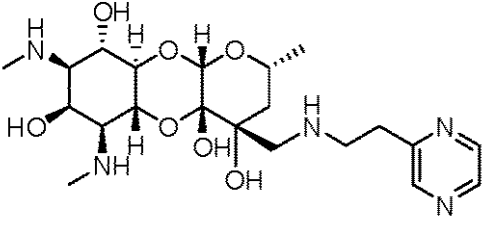
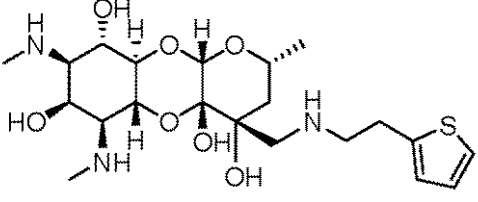
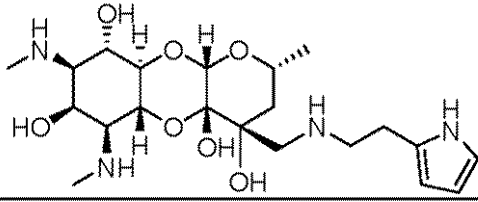
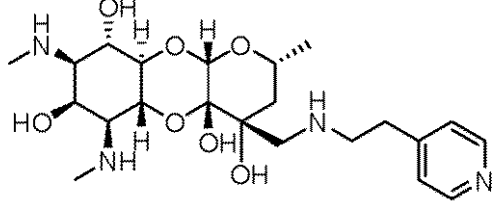
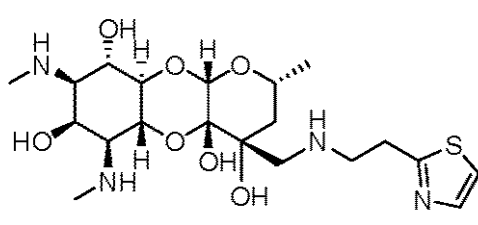
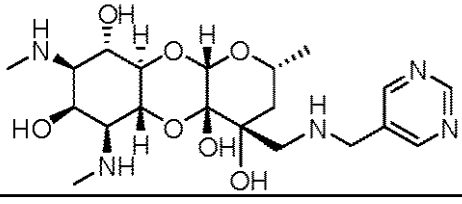
表 1-9.

55		496.40	IX
56		488.20	II
57		552.51	IX
58		536.51	IX
59		469.30	VIII

【1 0 9 2】

【表 3 5】

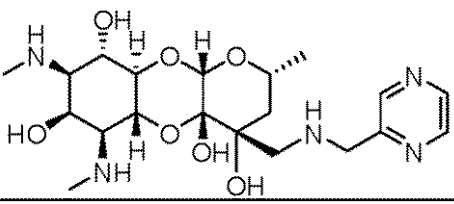
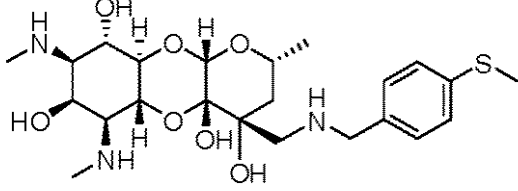
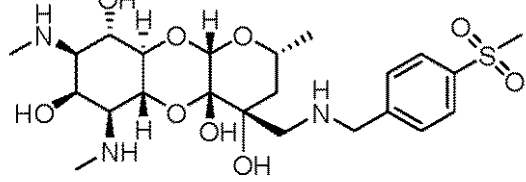
表 1-10.

60		470.30	VIII	
61		474.40	VIII	10
62		457.30	VIII	20
63		469.30	VIII	30
64		475.40	VIII	40
66		456.54	II	

【1093】

【表 3 6】

表 1-11.

67	456.44	II	
			
68	500.24	II	10
			
69	532.44	II	20
			

【1094】

9. リボソーム阻害アッセイ

精製した *Mycobacterium smegmatis* 70S 細菌リボソーム、Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega Corporation、Madison、Wisconsin)、T7 RNAポリメラーゼ (Thermo Fisher Scientific Biosciences Inc.、formerly Fermentas、Pittsburgh、Pennsylvania)、プラスミド pGL4.12 および pGL4.75 (Promega Corporation)、RiboLock (Thermo Fisher Scientific Biosciences Inc.)、およびアミノ酸無しの S30 Premix (Promega Corporation) を用い、前述のように、ルシフェラーゼベースのタンパク質合成阻害アッセイを行った (Salian, et al. *Anti Microbial Agents Chemother.* 2011 56(12)、6104-6108)。

【1095】

10. 最小阻止濃度 (MIC) の判定

MIC を臨床・検査標準協会に係る微量液体希釈法を用いて測定し (CLSI ; National、C. F. C. L. S.、Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria Grow aerobically-Seventh Edition: Approved Standard M7-A7、CLSI、Wayne、Pennsylvania、USA、2008)、目視で読み取った。適切なブロス培地の 100 μ L 中の 2 倍段階希釈の抗生物質を最初に 96 ウェル丸底マイクロタイタープレートで調製した (Nalge Nunc International、Rochester、New York、USA)。約 10^5 の細菌 1 cfu/mL を含有する等量 (100 μ L) の細菌ブロス接種を各ウェルに加え、200 μ g/mL で薬物開始する最終濃度を得、プレートを 37°C で好氣的にインキュベートした。M. tuberculosis マイクロタイタープレートを 7 日間インキュベートし、他のすべての株を一晩インキュベートしました。インキュベーション後、全ての場において、MIC を、細菌の増殖を阻止する薬物の最低濃度として記録しました。

【1096】

11. ディスク拡散アッセイ

選好性細菌を、適切な固体培地上で増殖させ、37℃、密閉した5%CO₂、CO₂透過性の袋でインキュベートした。Legionella pneumophila (ATCC 33153)をバッファCYE寒天上で増殖させた一方で、Neisseria gonorrhoeae (ATCC 49226)、Neisseria meningitides (ATCC 13077)、およびHaemophilus influenza (ATCC 49247)をヘモグロビンおよびIsovitalexを補充しGC寒天上で増殖させた。感受性試験のために、直接コロニー懸濁液をBrain Heart Infusion broth (BHI)で調製し、光学濃度を0.5McFarland Standardと同等に調整し、均等に100mmの寒天プレートを覆うために使用した。Whatmanディスク(直径5mm)を細菌コーティングされた寒天に対してしっかり置き、核ディスクの中心に、4 μgの適切な試験化合物または10 mg/mLの濃度の100% DMSO中に溶解する対照を送達した。プレートを密封して置き、ガス透過性バッグに入れ、一晚(N. gonorrhoeae、N. meningitides、およびH. influenza)または3日間(L. pneumophila)インキュベートした。阻害ゾーンを、1 mmのマーキングを伴うキャリパーを用いて測定した。提示された結果は、少なくとも2つの生物学の独立した実験の範囲内である。

10

【1097】

12. 寒天MIC測定

ディスク拡散アッセイについて記載したとおり、Neisseria gonorrhoeae (ATCC 49226)を培養し、インキュベートした。2倍段階希釈の試験および対照化合物を96ウェルプレートを横切って調製し、2 μlの希釈化合物を100 μlの固体増殖培地を含有する96ウェルポリスチレン板の対応するウェルに移した。BHIで調製したダイレクトコロニー懸濁液を0.01および10 μlのOD 625に調整し、各ウェルに移した。一晚インキュベーションした後、100 μlの30%のアラマーブルー(50 mM Tris-HCl、pH 7.5中)を加えた。プレートをさらに2時間インキュベートし、レサズリンの還元および生菌による青から赤/ピンクへの対応する色の変化を可能にした。縮小をレサズリンにより推定されるように、MICを成長を阻止する最低濃度として記録した。

20

【1098】

13. 細胞毒性

Vero細胞(腎臓上皮細胞; ATCC CCL-81)を10% ウシ胎児血清(FBS)を補充したDulbeccoのModified Eagle's Medium (DMEM)で培養し、加湿インキュベーター中で維持した(37 °C、5% CO₂)。単層をトリプシン処理し、白色壁、透明底の96ウェルマイクロタイタープレート中で約10%の集密度で播種し、一晚付着させた。翌日、媒体を除去し、試験化合物の2倍段階希釈を含有する新鮮なDMEM/ FBSで置換した。さらなる72時間のインキュベーションに続き、細胞生存率を一晚可溶化すると共に、製造業者の説明書に従いMTT (CellTiter96 (登録商標)、Promega)を用いて評価した。570 nmでの吸光度を記録し、IC₅₀値は、対応する用量反応曲線から計算した。報告された結果は、少なくとも2つの独立した実験の平均である。

30

【1099】

14. 抵抗周波数測定

薬剤を選択する4〜32倍のMIC濃度を含有する100 mmの寒天パッド上に細菌をプレーティングすることにより、抵抗性周波数を測定した。接種材料中の細菌の力価を、コロニー形成単位の列挙およびコロニー接種材料中の細菌の数でプレート当たり耐性コロニーの数を割ることにより測定した抵抗周波数によって測定した。

40

【1100】

15. In vitroミクロソームの代謝安定性

ヒトおよび/またはマウスの肝臓ミクロソーム劣化を、インキュベーション中に親化合物の消失速度を監視するために、複数の時点を使用して測定した。NADPH再生剤溶液AおよびBおよびマウス肝ミクロソーム(CD-1)を、BD Gentest (Woburn, MA)から入手した。プールしたヒト肝臓ミクロソームをXenoTech (Lenexa, KS)から購入した。96ディープウェルプレートをMidsci (St. Louis, MO)から入手した。96分析プレートをIncorporated (Acton, MA)から入手した。ミクロソーム安定性のための試料調製は、Diの出版物(Di et al. Int. J. Pharm. 317(1)、54-60 (2006); Di et. al. Comb.Chem.Hig

50

h Throughput Screen 11(6) 469- 476 (2008)から修飾した。0、15、30、60、120、および240分のインキュベーション時間のセットを使用した。試験化合物のDM SOストック溶液を、10 mMの濃度で調製した。ヒトまたはマウスの肝ミクロソーム溶液を0.058 mLの濃縮したヒトまたはマウスの肝臓ミクロソーム(20 mg/mLタンパク質濃度)を1.756 mLの0.1 Mリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)および5 μ Lの0.5 M EDTAに加え、0.6381 mg/mL(タンパク質)ミクロソーム溶液を作ることにより調製した。NADPH再生剤は0.113 mLのNADPH A、0.023 mLのNADPH B、および0.315 mLの0.1 Mリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)を含有した。2.2 μ Lの各試験化合物希釈液を1.79 μ Lの各肝ミクロソーム溶液に直接添加した。この溶液を混合し、90 μ Lを6時点のプレート(三つ組における各々)に移した。0時点のプレートについては、内部標準(4 μ g/mLのワルファリン)を有する225 μ Lの冷却アセトニトリルを各ウェルに添加し、続いてNADPH再生剤(22.5 μ L)を添加し、インキュベーションはしなかった。他の5つの時点のプレートについては、NADPH再生剤(22.5 μ L)を各ウェルに添加し反応を開始し、プレートを所要時間37°Cでインキュベートし、続いて内部標準(4 μ g/mLのワルファリン)を有する225 μ Lの冷却アセトニトリルを各ウェルに添加することにより反応をクエンチした。全てのプレートを密封し、10分間600 rpmで十分に混合し、20分間4000 rpmで遠心分離した。上清(120 μ L)をLC-MSによる分析のために分析プレートに移した。代謝安定性は一次反応速度論に基づいた複数の時点の最小二乗法からの半減期を介して評価される。

【1101】

16. 血漿タンパク質結合

血漿タンパク質結合を平衡透析により決定した。赤デバイスの挿入物は、透析のための血漿およびバッファ室を含む(Thermo Scientific、Rockford、USA)を使用する準備ができて供給されている。挿入物をベースプレートに置いた。2つの異なる濃度(0.5および5 μ g/mL)の試験化合物(Lee 1946、1950、1980および2106)をラット血漿中で調製し、300 μ Lのアリコートトリプリケートにおける血漿室に加えた。500 μ Lアリコートのリン酸緩衝液(PBS)を透析用緩衝室で添加した。ベースプレートをシールテープで覆い、100 rpmで37°Cでオービタルシェーカー上で4時間インキュベートした。インキュベーション後、各透析後のサンプル50 μ Lを別々のマイクロ遠心チューブに血漿およびバッファ室からピペットで移した。50 μ Lの血漿を緩衝液試料および採取した血漿試料ならびに渦と等量のPBSに加えた。50 μ Lをピペットし、LC-MS/MSアッセイを用いて結合および非結合薬物濃度について分析した。

【1102】

17. マウスチャレンジ

全ての実験動物プロトコルは、St. Jude Children's Research Hospital Institutional Animal CareおよびUse Committeeにより承認された。7週齢、メスのBalbC/Jマウス(Jackson Labs、Bar Harbor、ME)をこれらの研究に利用した。全てのマウスをBSL2施設で維持し、全ての実験を吸入イソフルラン下で行った(2.5%)。細菌(D39x株)を25 μ LのPBS中の 2×10^7 CFUの鼻腔内投与により導入した。マウスは治療、plasmalyte A(ビヒクル対照)、アンピシリン(100 mg/kg)、スペクチノマイシン(50、25、5 mg/kg)または示された用量でのそれぞれの化合物(50、25、5 mg/kg)を受けなかった。チャレンジの18時間後、抗生物質をマウスの肺炎が悪化し、細菌が血流内に移行した時点から始まる皮下感染により100 μ Lの用量で投与した。96時間後のチャレンジまで、マウスに12に時間毎に投与した。マウスを感染および体重減少の徴候について毎日観察した。脂肪までの時間の違いを、Kaplan-Meier生存推定値と比較した。血液中の細胞密度を採血、連続希釈、およびプレーティングにより感染後24、48、72、および96時間後に定量化した。群を次いで、統計的有意性を決定するために、マン・ホイットニーにより比較した。チャレンジ後8日目に、生存マウスを安楽死させ、連続希釈法とプレーティングが後続する均質化によって肺の中の細菌負荷を測定する。全例において、生存しているマウスは、この時点によ

る肺および血流の両方から完全に最近を取り除いた。

【1103】

18. リボソーム阻害アッセイにおける、アリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体の活性

【1104】

アリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を上記のように合成した。上記の通りリボソーム阻害(IC_{50})を、リボソーム阻害アッセイで測定し、データを表2に示す。化合物番号は、表1で使用した化合物番号に対応する。

【1105】

【表37】

10

表2.

No.*	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)**	No.	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)**
SPC	0.39	21	0.40
1	0.87	22	0.43
2	0.74	23	n.d.
3	0.24	24	n.d.
4	0.72	25	n.d.
5	0.87	26	20.14
6	0.23	27	n.d.
7	0.41	28	16.59
8	0.40	29	n.d.
9	0.72	30	n.d.
10	9.58	31	n.d.
11	1.15	32	n.d.
12	2.09	33	n.d.
13	0.25	34	n.d.
14	0.71	51	0.38
15	1.04	52	0.34
16	0.44	53	0.80
17	0.39	54	2.98
18	0.34	55	2.16
19	0.54	56	21.35
20	0.25		

20

30

【1106】

* 化合物番号は表1に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および「SPC」はスペクチノマイシンを示す。

40

**精製Mycobacterium smegmatisリボソームを用いたルシフェラーゼベースのタンパク質合成阻害アッセイ阻害を用い測定した IC_{50} ；「n.d.」は IC_{50} が示された化合物について測定されなかったことを示す。

【1107】

前述のように(Salian, et al. AntiMicrob Agents Chemother. 2011 56(12)、6104-6108) 3'-メチレンアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を、精製されたマイコバクテリアのリボソームを使用してリボソーム阻害剤としての効力について評価した。データは、スペクチノマイシンCリングの3'位置にアミノメチル結合の導入は忍容性が良好であったことを示唆する。得られた化合物、1は、 $0.87 \mu\text{g/mL}$ での低リボソーム IC_{50} を維持した。特定の理論に束縛されるものではないが、meta位

50

置はパラ位より置換にはあまり好ましくないように見える。トリフルオロメトキシ（10）を加え、10倍ずつ拘束し減少させた。特定の理論に束縛されるものではないが、エチル（6）またはプロピル（13）までリンカーを延長することが力価をそれぞれ0.23および0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇させたので、リンカーの長さは、阻害活性にとって重要なパラメータであるように見えた。特定の理論に束縛されるものではないが、非置換アリール類似体1のortho位の窒素の導入（16）およびmeta（7）の位置はそれぞれの場合に良好であり、 IC_{50} を0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に低下させた。ortho（14）、meta（15）、またはpara（2）の位置のフッ素化は、力価のわずかな損失をもたらした。

【1108】

19. アリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体の抗細菌活性

10

グラム陽性およびグラム陰性に対する細菌アリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体のMIC測定を上記のように行い、データを表3および4に示す。化合物番号は表1で使用する化合物番号に対応する。

【1109】

*上記で略された有機体は次の通りである：B.a.、*Bacillus anthracis*、Sterne 34F₂；B.s.、*Bacillus subtilis* (ATCC 23857)；E.f.、*Enterococcus faecalis* (ATCC 33186)；S.a.、*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)；MRSA、*Staphylococcus aureus* (NRS70)；S.p.n.、*Streptococcus pneumoniae* (R6)；およびS.py.、*Streptococcus pyogenes* (ATCC 700294)。

** 化合物番号は表1に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および「SPC」はスペクチノマイシンを示す。

20

【1110】

【表 3 8】

表3-1.*

No.**	M I C (μg/mL)						
	B.a.	B.s.	E.f.	S.a.	MRSA	S.pn.	S.py.
SPC	25	25	50-100	100 - >200	>200	12.5	25
1	50	3.1	25.0	50	50-100	6.3-12.5	3.1-6.3
2	25	3.1	12.5-25	25-50	50	1.6-3.1	1.6-3.1
3	12.5-25	3.1-6.3	12.5-25	50	12.5-25	1.6-3.1	1.6-3.1
4	100	12.5-25	12.5-25	25-50	50	1.6-3.1	1.6-3.1
5	25-50	6.3	12.5-25	50	25	1.6	1.6
6	6.3-12.5	1.6	12.5	6.3-12.5	12.5-25	3.1	3.1
7	100	100	200	> 200	>200	12.5-25	25
8	50	12.5	50	50	200	12.5	12.5-25
9	100-200	200	>200	> 200	>200	25-50	25-50
10	200	50	200	200	200	25	25-50
11	100-200	100	25-50	100	100-200	3.1	1.6
12	50	25-50	50	100-200	200	6.3	3.1
13	3.1-6.3	6.3	6.3	12.5	12.5-25	3.1	3.1
14	50-100	6.3	50	200	>200	3.1-6.3	3.1
15	12.5-25	3.1-6.3	12.5-25	100	50	3.1	3.1
16	50	50	100	100-200	>200	12.5	12.5-25
17	50	25	50	50	100-200	12.5	6.3-12.5
18	25	3.1	6.3-12.5	25-50	12.5-25	1.6-3.1	0.8-1.6
19	100	100	50	100	>200	12.5	12.5
20	50-100	25	100	200	>200	25-50	50
21	50	25-50	12.5	25-50	200	3.1	1.6
22	50	50	25	50-100	>200	6.3-12.5	6.3
23	12.5	6.3	12.5	12.5-25	12.5	1.6-3.1	1.6
24	50	12.5	12.5	6.3-12.5	50	3.1	1.6
25	25	12.5-25	12.5-25	25-50	50	1.6-3.1	1.6
26	>200	100-200	>200	>200	>200	>200	>200
27	>200	>200	>200	>200	>200	>200	50-100
28	>200	ND	>200	>200	>200	>200	100-200

【 1 1 1 1 】

【表 3 9】

表3-2.*

29	100-200	200	ND	200	>200	>200	25
30	100-200	≥ 200	ND	>200	>200	12.5-25	12.5-25
31	200	200	ND	200	>200	12.5-25	12.5-25
32	12.5	3.1-6.3	12.5	12.5	12.5-25	6.3	3.1-6.3
33	12.5	3.1-6.3	25	12.5-25	25-50	ND	ND
34	50	50-100	25	50-100	100-200	6.3	3.1
35	25	6.3	12.5	25-50	25-50	0.8-1.6	0.4-0.8
36	>200	12.5	100	100	>200	25	25
37	>200	12.5	50	50	200	25	12.5
38	>200	6.25	50	50	100	12.5	25
39	>200	25	50	100	100	12.5	12.5
40	>200	50	25	100	100	12.5	6.25
41	>200	50	200	200	200	50	50
42	>200	50	200	200	>200	50	50
43	>200	12.5	100	50	12.5	200	100
44	>200	25	25	50	25	6.25	3.13
45	>200	50	50	100	200	25	25
46	>200	50	100	50	>200	12.5	12.5
47	>200	12.5	25	25	100	25	25
48	>200	12.5	>200	200	200	100	200
49	>200	12.5	6.25	50	12.5	12.5	12.5
50	>200	12.5	25	50	50	3.13	1.56
51	100-200	50-100	ND	100-200	>200	100	100

10

20

【 1 1 1 2 】

30

【表 4 0】

表3-3.*

52	50-100	25	ND	200	>200	25-50	100
53	25-50	12.5	ND	25	100	12.5	12.5-25
54	200	25-50	ND	100-200	>200	25	25
55	100	50	ND	100	>200	12.5	12.5-25
56	>200	>200	ND	>200	>200	100	50
57	25	12.5	ND	25	50-100	3.1	3.1-6.3
58	12.5-25	6.3	ND	12.5	50-100	1.6-3.1	1.6-3.1
59	50	12.5-25	ND	100	>200	ND	ND
60	100	50-100	ND	200	>200	25	50
61	12.5-50	6.3	ND	12.5	25-50	6.3	12.5
62	25	6.3	ND	25	12.5-25	100	200
63	>200	ND	ND	>200	>200	ND	ND
64	50	12.5-25	ND	50-100	>200	12.5	25
65	12.5	12.5	ND	25	12.5-25	12.5	12.5
66	100	200	ND	>200	>200	0.8	100
67	200	100	ND	>200	>200	6.3	100
68	25	25	ND	25	50.0	1.6	3.1
69	>200	>200	ND	>200	>200	100	100

10

20

【1 1 1 3】

* 上記で略された有機体は次の通りである：B.a.、*Bacillus anthracis*、Sterne 34F₂；B.s.、*Bacillus subtilis* (ATCC 23857)；E.f.、*Enterococcus faecalis* (ATCC 33186)；S.a.、*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)；MRSA、*Staphylococcus aureus* (NRS70)；S.pn.、*Streptococcus pneumoniae* (R6)；およびS.py.、*Streptococcus pyogenes* (ATCC 700294)。

** 化合物番号は表 1 に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および“SPC”はスペクチノマイシンを示す。

30

【1 1 1 4】

【表 4 1】

表4-1.*

No.**	M I C (μg/mL)				
	A.b.	B.c.	E.c.	E.c. Δtolc	K.p.
SPC	>200	50 - 100	25-50	3.1 - 12.5	>200
1	>200	≥200	100	25	>200
2	>200	>200	25	6.3	100-200
3	200	>200	12.5-25	6.3	100-200
4	≥200	>200	25-50	6.3	100-200
5	>200	100	50	6.3-12.5	100
6	> 200	>200	6.3-12.5	3.1-6.3	25-50
7	>200	>200	50	12.5-25	>200
8	≥200	≥200	50	6.3-12.5	200
9	>200	>200	50	12.5	>200
10	100-200	>200	200	25-50	100-200
11	>200	>200	25	12.50	>200
12	≥200	≥200	25-50	12.5-25	>200
13	>200	>200	12.5	6.3	50
14	>200	100-200	50	25	≥200
15	>200	≥200	25-50	6.3-12.5	>200
16	>200	>200	100-200	50	200
17	>200	>200	50	6.3-12.5	200
18	>200	100-200	12.5-25	3.1-6.3	200
19	>200	>200	200	12.5-25	>200
20	>200	100-200	50	25	50-100
21	>200	200	50	12.5	>200
22	>200	>200	100-200	25	>200
23	50	>200	12.5	3.1-6.3	50
24	200	>200	25	12.5-25	100-200

10

20

30

【 1 1 1 5 】

【表 4 2】

表4-2.*

26	50-100	>200	50	6.3	100
27	≥200	200	50-100	25-50	>200
28	>200	>200	>200	≥200	>200
29	≥200	ND	≥200	50	>200
30	>200	>200	200	50	>200
31	>200	>200	100-200	50-100	>200
32	>200	>200	100-200	50-100	>200
33	>200	≥200	12.5	6.3	200
34	>200	>200	ND	ND	100-200
35	>200	>200	200	6.3-12.5	>200
51	>200	>200	50	25-50	100-200
52	>200	>200	50-100	25-50	100
53	>200	>200	50	12.5	100-200
54	>200	>200	50-100	12.5-25	>200
55	>200	>200	100-200	12.5-25	>200
56	>200	>200	>200	>200	>200
57	>200	>200	25	1.3-3.1	>200
58	>200	>200	6.3-12.5	1.6	>200
59	>200	>200	ND	ND	100
60	>200	>200	100	50	100-200
61	>200	≥200	25	3.1-6.3	50
62	>200	>200	50	12.5	100-200
63	>200	>200	ND	ND	>200
64	>200	>200	50-100	25-50	100-200

10

20

【1 1 1 6】

30

【表 4 3】

表4-3.*

65	>200	≥200	50	6.3-12.5	>200
66	>200	>200	50	25-50	100-200
67	>200	>200	50-100	25-50	100
68	>200	>200	50	12.5	100-200
69	>200	>200	50-100	12.5-25	>200

【1 1 1 7】

40

【表 4 4】

表4-1(続き)

No.	M I C (μg/mL)			
	P.a.	P.m.	P.v.	S.m.
SPC	50 -100	>200	50	50-200
1	>200	>200	200	25
2	100-200	>200	≥200	25
3	100-200	100-200	25-50	12.5
4	100-200	>200	>200	25-50
5	200	>200	>200	25
6	≥200	>200	50-100	1.6
7	>200	>200	>200	100
8	200	>200	>200	6.3-12.5
9	≥200	>200	>200	200
10	200	>200	>200	50
11	100-200	>200	>200	50-100
12	≥200	>200	>200	12.5-25
13	200	>200	≥200	6.3-12.5
14	≥200	>200	100	12.5-25
15	≥200	>200	200	12.5
16	>200	>200	>200	12.5-25

10

20

【 1 1 1 8 】

【表 4 5】

表4-2(続き)

17	≥200	>200	200	6.3
18	200	200	100-200	25
19	>200	>200	>200	25-50
20	200	200	100-200	3.1-6.3
21	>200	>200	≥200	12.5
22	>200	>200	>200	12.5
23	25	>200	>200	6.3
24	50	>200	200	25-50
25	50-100	>200	>200	12.5-25
26	>200	>200	>200	50
27	>200	>200	>200	>200
28	ND	ND	ND	ND
29	>200	>200	>200	200
30	>200	>200	>200	≥200
31	>200	>200	>200	200
32	≥200	>200	100	6.3
33	ND	ND	ND	ND
34	>200	>200	>200	100
35	≥200	>200	≥200	25
51	≥200	50-100	≥200	50
52	>200	200	>200	12.5-25
53	>200	>200	200	12.5
54	>200	>200	>200	≥200
55	>200	>200	>200	50
56	>200	>200	>200	>200

10

20

30

【 1 1 1 9】

【表 4 6】

表4-3(続き)

57	>200	200	200	50-100
58	>200	200	200	ND
59	ND	ND	ND	ND
60	>200	>200	>200	25
61	>200	200	100-200	12.5
62	>200	200	50-100	6.3
63	ND	ND	ND	ND
64	>200	>200	>200	25-50
65	>200	>200	>200	12.5
66	>200	>200	>200	100
67	>200	>200	>200	100
68	200	>200	>200	25
69	>200	>200	>200	>200

40

【 1 1 2 0】

* 上記で略された有機体は次の通りである: A.b., acinetobacter baumannii (ATCC 1960

50

6) ; B.c., *Burkholderia cepacia* (ATCC 25416) ; E.c., *Escherichia coli* (ATCC 700926) ; E.c. Δ tolC, *E. coli* K12 Δ tolC ; K.n., *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 33495) ; P.a., *Pseudomonas aeruginosa* (PA01) ; P.m., *Proteus mirabilis* (ATCC 25933) ; P.v., *Proteus vulgaris* (ATCC 33420) ; および S.m., *Stenotrophomonas maltophilia* (ATCC 13637)。NDは値が測定されなかったことを示す。

** 化合物番号は表1に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および「SPC」はスペクチノマイシンを示す。

【1121】

スペクチノマイシンと比較して、*Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* および *pyogenes*, *Escherichia coli*, および *Stenotrophomonas maltophilia* に対して効力を増加した特に多くのアリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体は、病原体の広いスペクトルに対して優れた活性を示した。化合物13は、グラム陽性種に対して優れた広域スペクトル活性を示したが、そこで、そのMICが著しく改善され、典型的には親SPCの10%であった。試験した全てのリボソーム活性($IC_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$)アリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体は*Stenotrophomonas maltophilia* に対する中程度ないし高度の活性および多剤耐性感染が最近報告された20~40%の死亡率を伴うグラム陰性病原体の治療の困難を示す。流出形質転換受容性のある*E. coli* K12に対する改善された活性を伴うほとんどのアリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体はまた、流出欠乏性の*E. coli* K12 Δ tolCに対するSPCより強力であった。

【1122】

この系列の阻害作用はまた、追加の培養しにくい病原体(表5)および生体防御についての目的の株(表6)に対して試験した。

【1123】

【表47】

表5-1.*

No.**	阻害域 (mm)				MIC ($\mu\text{g/mL}$)
	H.i.	L.p.	N.m.	N.g.	N.g.
SPC	11 - 13	0	13 - 14	11 - 13	50
1	16	36-40	16 - 22	16	100
2	17 - 19	32 -49	19 - 20	16 - 19	25
3	15 - 17	28 -40	18	16	12.5
4	15 - 18	18 - 33	16 - 18	15 - 17	12.5
5	17-18	27-28	21	18	100
6	14	36	16	16	ND
7	7	42	9	7	200
8	9	41	10	8	50
9	8	28	6	6	> 200
10	0	ND	0	8	200
11	16	21	18-19	16-20	12.5
12	16-17	ND	17	15-17	25-50
13	14	ND	21	15	12.5-25

【1124】

【表 4 8】

表5-2.*

14	11-12	36	19	18	12.5-25
15	14	41	20	18	25-50
16	7	34	13	6	≥200
17	13	41	15	11	50
18	15-16	21	16-18	ND	25
19	10	39	13	9	100
20	ND	ND	ND	ND	100-200
21	13	22	19	20	12.5-25
22	10	ND	14	11	100
23	15	12	17	18	ND
24	14	18	17	18	ND
25	9-10	19	18	18	ND
26	ND	8	ND	ND	50-100
27	0	0	0	7	ND
28	0	0	0	ND	200
29	7	0	7	12	ND
30	6	0	6	7	ND
31	6	0		12	ND
32	ND	ND	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND	ND	ND
34	7	ND	12	8	100
35	15-16	30	18	16	ND
51	6	22	6	0	-
52	10	32	12	7	-
53	11	30	10	12	-
54	9	15	7	11	-
55	9	15	8	11	-

10

20

30

【 1 1 2 5】

【表 4 9】

表5-3.*

56	0	0	0	0	-
57	12	22	15	14	-
58	19	26	16	19	-
61	14	30	14	13	-
62	0	12	0	0	-
64	11	33	11	8	-
65	10	22	13	12	-

40

【 1 1 2 6】

* 上記で略された有機体は次の通りである：H.i.、Haemophilus influenza；L.p.、Legionella pneumophila；N.m.、Neisseria meningitides；N.g.、Neisseria gonorrhoeae。

** 化合物番号は表 1 に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および「SPC」はスペクチノマイシンを示す。

【 1 1 2 7】

50

【表 5 0】

表6-1.*

No.**	M I C (μg/mL)					
	B.c.	B.a.	Y.p.	F.t.	L.m	M.c.
SPC	50-100	25.0	12.5	12.5 - 25	25-50	3.1-6.3
1	≥200	50.0	100-200	3.1	25	6.3
2	>200	25	100	1.6-3.1	6.3	3.1
3	>200	12.5-25	>200	1.6-3.1	6.3	3.1-6.3
4	>200	100.0	>200	0.8-3.1	6.3-12.5	3.1-6.3
5	100	25-50	ND	ND	12.5	3.1-6.3
6	>200	6.3-12.5	200	1.6	3.1	0.4
7	≥200	100	ND	ND	25	6.3
8	≥200	100	ND	ND	25	6.3
9	>200	100-200	ND	ND	100	12.5
10	>200	200.0	200.0	25.0	100	50-100

10

【 1 1 2 8】

20

【表 5 1】

表6-2.*

11	>200	100-200	200.0	1.6-3.1	12.5-25	6.3
12	≥200	50	200	3.1-6.3	6.3-12.5	6.3-12.5
13	>200	3.1-6.3	50	ND	1.6-3.1	0.4
14	100-200	50-100	>200	ND	25	1.6
15	≥200	12.5-25	100	ND	6.3	1.6
16	>200	50	100	ND	25	12.5
17	>200	50	ND	ND	12.5	3.1
18	100-200	25	ND	ND	6.3	0.8
19	>200	100	ND	ND	25	12.5
20	100-200	50-100	ND	ND	ND	ND
21	200	50	ND	ND	6.3	0.8
22	>200	50	ND	ND	12.5	3.1
23	>200	12.5	ND	ND	6.3	3.1-6.3
24	>200	50	ND	ND	12.5	1.6
25	>200	25	ND	ND	6.3	6.3
27	>200	>200	ND	ND	ND	ND
32	>200	12.5	ND	ND	ND	ND
33	>200	12.5	ND	ND	ND	ND
51	>200	100-200	ND	ND	25	3.1
52	>200	50-100	ND	ND	12.5	3.1
53	>200	25-50	ND	ND	6.3	3.1
54	>200	200	ND	ND	25	6.3
55	>200	100	ND	ND	25	3.1
56	>200	>200	ND	ND	>200	100
57	≥200	25	ND	ND	6.3	0.8
58	>200	12.5-25	ND	ND	3.1	0.4
59	>200	50	ND	ND	12.5	3.1
60	>200	100	ND	ND	25	6.3
61	≥200	12.5-50	ND	ND	6.3	1.6
62	>200	25	ND	ND	25	12.5
63	>200	>200	ND	ND	100	12.5

10

20

30

【1 1 2 9】

【表 5 2】

表6-3.*

64	>200	50	ND	ND	12.5	3.1
65	≥200	12.5	ND	ND	12.5	3.1

40

【1 1 3 0】

* 上記で略された有機体は次の通りである：Y.p.、Yersinia pestis；M.c.、Moraxella catarrhalis；L.m.、Listeria monocytogenes；F.t.、Francisella tularensis；B.c.、Burkholderia cepacia；B.s.、Bacillus anthracis。

** 化合物番号は表 1 に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；および「SPC」はスペクチノマイシンを示す。

【1 1 3 1】

50

試験したアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体は、培養しにくい細菌 *Neisseria meningitidis* および *Haemophilus influenza* に対する改良された力価を示したが、*Bacillus anthracis* および *Yersinia pestis* の増殖の阻害における親スぺクチノマイシンほど有効ではなかった。予期せぬ力価が、野兎病菌の生ワクチン株 (LVS) に対する類似体の活動をスぺクチノマイシンアミノメチル置換されたアリールの試験について見られた。メチル結合フェニル環 (1) の導入は忍溶性が良好であり、para 配位へ最も顕著なさらなる置換は親スぺクチノマイシンより約 10 倍低い、約 1 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を有するアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体を産出した。11 (MIC 1.6 $\mu\text{g/mL}$) のように、OCF₃ の para 位置への置換は力価を上昇させたが、無細胞リボソーム阻害アッセイを目撃したリボソーム阻害作用の損失をおそらく反映する場合に (表 2 を参照されたい)、力価を 25 $\mu\text{g/mL}$ に低下させた。10 による細胞全体および単離リボソームアッセイの両方における活性の損失は、化合物 11 は、細菌増殖を阻害するためにリボソームターゲット上に残ることを示唆している。

【1132】

アリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体に対する感受性の増加について試験した病原体の中で、*S. pneumoniae* 株 R6 は系列のリボソームの活性メンバーに特に敏感であり、それらのいくつかは 1 ~ 3 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を産出した。R6 がアリール置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体の影響をより受けやすい可能性がある非封入実験室株であるので、化合物を、いくつかのサブタイプを表す臨床分離株のパネルに対する活性について評価した (表 7)。

【1133】

【表 53】

表 7.

No.*	Streptococcus pneumoniae パネル**						
	感受性薬剤					マクロライド耐性	
	R6	T4X	D39X	BHN97x	A66.1x	OVA6	BAA-1407
SPC	12.5	12.5	12.5	6.3	6.3	12.5	12.5
mSPC	50.0	50.0	100.0	50.0	50.0	50.0	200.0
1	6.3	6.3	3.1	3.1	3.1	6.3	12.5
2	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1	6.3
3	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6	6.3	6.3
4	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	3.1	6.3
6	6.3	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	12.5
10	12.5	3.1	NT	NT	NT	6.3	25.0
11	3.1	0.8	NT	NT	NT	6.3	6.3

【1134】

* 化合物番号は表 1 に示す化合物番号と関連つけられた構造に対応し；「SPC」はスぺクチノマイシンを示し；「mSPC」はメチルアミノ スぺクチノマイシンコア構造を示す。

** St. Jude の Children's Research Hospital で収集した匿名の臨床的分離株について上述したように MIC 値を測定した；MIC 値を $\mu\text{g/mL}$ で表す。

【1135】

【表 5 4】
表7(続き).

No.	Streptococcus pneumoniaeパネル*				
	PenG耐性				
	Daw7	Daw8	Daw9	Daw62	Daw64
SPC	25.0	25.0	12.5	25.0	25.0
mSPC	100.0	100.0	50.0	100.0	100.0
1	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
2	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
3	6.3	3.1	3.1	6.3	6.3
4	3.1	1.6	3.1	3.1	3.1
6	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
10	12.5	12.5	12.5	12.5	25.0
11	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1

10

【1 1 3 6】

活性を臨床的分離株のこのパネルに対して保持したが、S. pneumoniae療法の発展についてのアリアル置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体の可能性を示し、マクロライド、ペニシリンG、およびストレプトマイシンに抵抗する株を含んでいた。

【1 1 3 7】

20. アリアル置換アミノメチル スペクチノマイシン類似体の抵抗周波数

類似体 2 について上述したように抵抗周波数を決定した。2 の自然突然変異体を 4、8、16、および 32 倍のそれらの MIC での薬剤を含有する寒天上で選択した。2 に対して耐性を示す変異体は、以前同じ方法を用いて決定したシプロフロキサシンのそれよりも低い $5.7 \times 10^{-1} \sim 1.1 \times 10^{-2}$ の頻度で出現した (Mani, et al. Anti Microb Agents Chemother. 2006 50(4), 1228-1237)。2 に対する高レベルの抵抗 ($50 \sim \geq 200 \mu\text{g}/\text{mL}$) およびスペクチノマイシンに対する交差耐性を示す安定した 15 の変異体は、ペニシリンおよびエリスロマイシンの影響を受けやすいままであった。同様に、ペニシリン、ストレプトマイシン、およびエリスロマイシンに対するモノ耐性を有する株は 2 に対して非常に感受性が高かった。2 変異体のサブセットを、追加の最前線の治療およびアミノグリコシドに対する交差耐性について試験し、アミカシン、アンピシリン、ゲンタマイシン、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、メロペネム、およびバンコマイシンに対する感受性を残した。これらのデータは、スペクチノマイシンの作用の 2 株固有のモードは、確立された S. pneumoniae 抗生物質に対する耐性を付与するメカニズムの影響を受けにくいため、全ての MDR 株に対して活性を有していなければならないことを示す。

20

30

40

【1 1 3 8】

21. 肺感染のマウスモデルにおけるアリアル置換アミノメチルスぺクチノマイシン類似体の抗 S. pneumoniae 活性

上記のように化合物 2 を、マウスにおける抗肺炎球菌活性について試験した。全ての化合物および制御スペクチノマイシンを Plasma-Lyte A で処方し (FDA が承認された静脈内流体)、鼻腔内チャレンジの 18 時間後、マウスの肺炎および菌血症の療法が悪化した時点で、感染マウスへ 50 、 25 および $5 \text{ mg}/\text{kg}$ の用量で皮下投与した (Lebensberger et al., Blood 2012, 119 (8), 1915-1921)。最低用量 ($5 \text{ mg}/\text{kg}$) で 2 を受けたマウスはビヒクルおよびスペクチノマイシン対照と比較し、有意に生存 ($p < 0.02$) を改善した (図 3A を参

50

照されたい)。チャレンジの48時間後の細菌負担は、スペクチノマイシンおよびビヒクル対照2を受けた群において有意に減少した($p<0.02$) (図3Bを参照されたい)。感染症の一掃はチャレンジの72時間後のマウスの生物発光画像でも明らかであり、それは類似体を受けたマウスが検出可能な範囲より下の感染を取り除いたのに対し、ビヒクルおよびスペクチノマイシン群の両方において全身細菌感染を示した(図3Cを参照されたい)。より高い用量で全ての類似体は、高用量(1日2回、100 mg/kg)のアンピシリン療法を受けたマウスの対照群と比較して、48時間後に血流からの細菌の同等の一掃をもたらした。これらの結果は、報告された類似体は致命的な肺炎球菌性肺炎および敗血症の進行を防止し、スペクチノマイシンより低用量で有意に高い防御を仲介することを示す。

【1139】

10

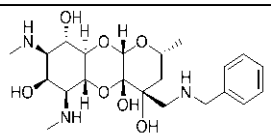
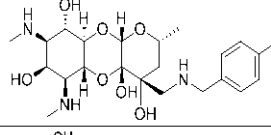
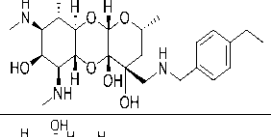
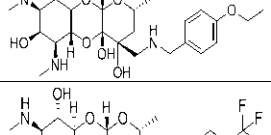
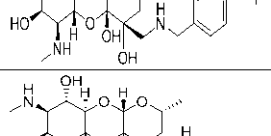
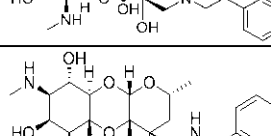
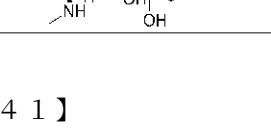
22. アリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体の抗結核活性

結核臨床的分離株に対するアリール置換アミノメチルスペクチノマイシン類似体のMIC測定を上記の通り行い、データを表8に示す。化合物番号は表1で使用した化合物番号に対応する。

【1140】

【表55】

表8-1

構造No.	IC ₅₀ (Sm) ($\mu\text{g/mL}$)	臨床的分離株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		H37Rv	TN022	TN026
SPC	0.36	100	200	200
1		—	25	—
2		—	25	—
3		—	25	—
4		—	25	—
5		—	25	—
6		0.23	1.6	3.1
7		—	50-100	—

20

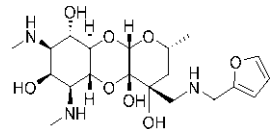
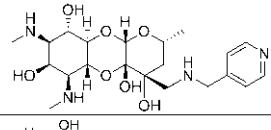
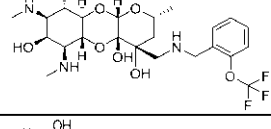
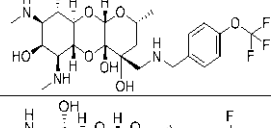
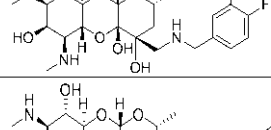
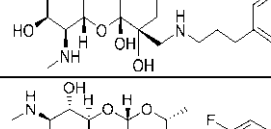
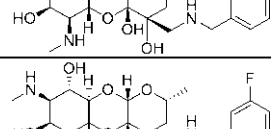
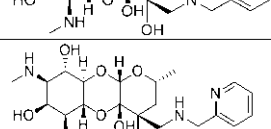
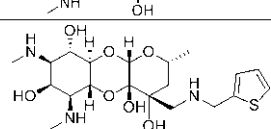
30

40

【1141】

【表 5 6】

表8-2

8		—	25	—	—
9		—	200	—	—
10		—	200	—	—
11		—	50	—	—
12		—	50	—	—
13		—	3.1	—	—
14		—	50	—	—
15		—	25	—	—
16		—	12.5	—	—
17		—	25	—	—

【 1 1 4 2 】

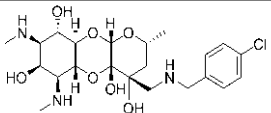
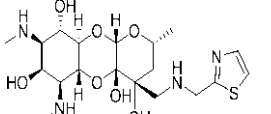
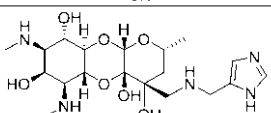
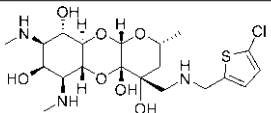
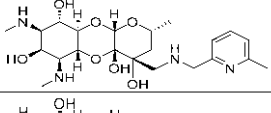
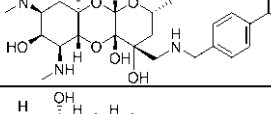
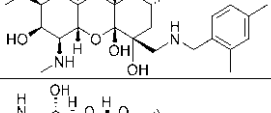
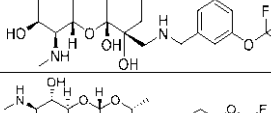
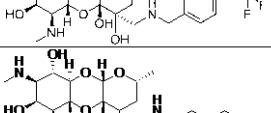
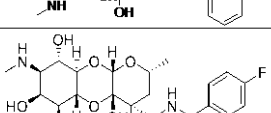
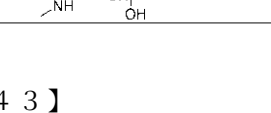
10

20

30

【表 5 7】

表8-3

18		—	12.5	—	—
19		—	100	—	—
20		—	6.3	—	—
21		—	100	—	—
22		—	6.3	—	—
23		—	25	—	—
24		—	25	—	—
25		—	200	—	—
26		—	100	—	—
27		—	200	—	—
28		—	200	—	—

【 1 1 4 3 】

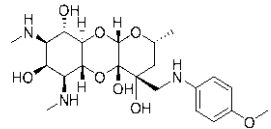
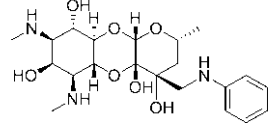
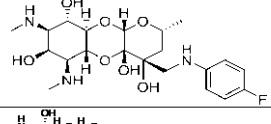
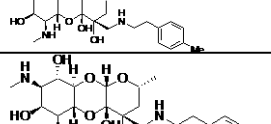
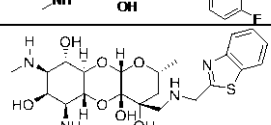
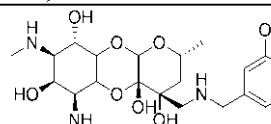
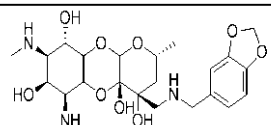
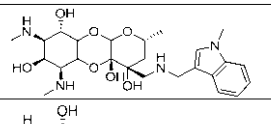
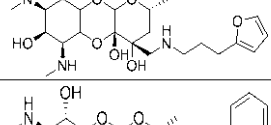
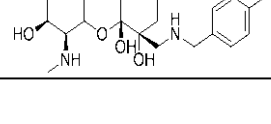
10

20

30

【表 5 8】

表8-4

29		—	>200	—	—
30		—	>200	—	—
31		—	200	—	—
32		0.49	3.1	6.3	6.3
33		ND	3.1	6.3	6.3
34		—	12.5	—	—
35		—	50	—	—
36		—	50	—	—
37		—	50	—	—
38		—	6.3	—	—
39		—	50	—	—

【 1 1 4 4 】

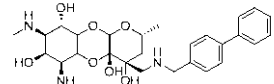
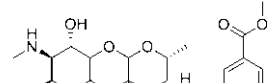
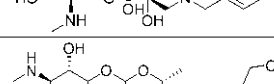
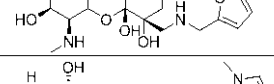
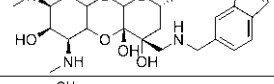
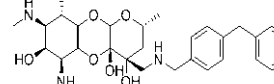
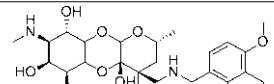
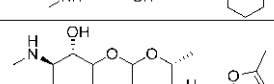
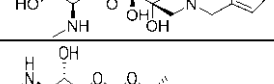
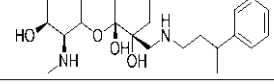
10

20

30

【表 5 9】

表8-5

40		—	100	—	—
41		—	50	—	—
42		—	25	—	—
43		—	100	—	—
44		—	100	—	—
45		—	200	—	—
46		—	25	—	—
47		—	6.3	—	—
48		—	200	—	—
49		—	100	—	—

【 1 1 4 5 】

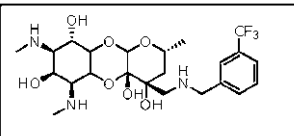
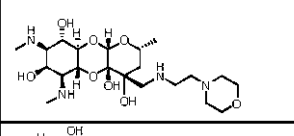
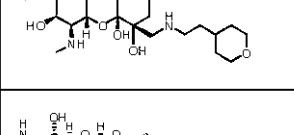
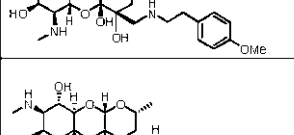
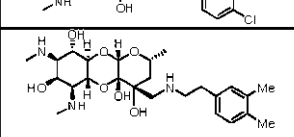
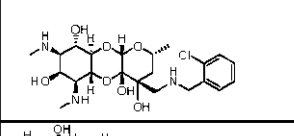
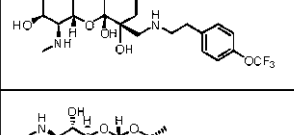
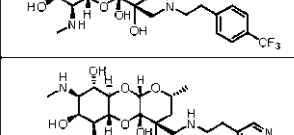
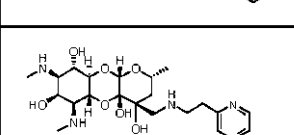
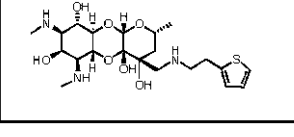
10

20

30

【表 6 0】

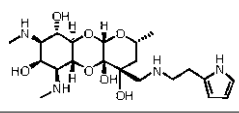
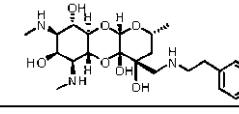
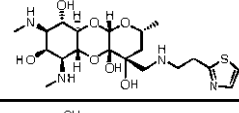
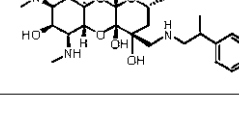
表8-6

50		-	-	-	-
51		0.38	25	50	100
52		0.34	3.1	6.3	3.1
53		0.80	6.3	12.5	12.5
54		2.98	25	25	50
55		2.16	25	50	50
56		21.35	>200	ND	ND
57		-	12.5	6.3	25
58		-	3.1	3.1	6.3
59		-	6.3	6.3	6.3
60		-	3.1	6.3	6.3
61		-	6.3	6.3	6.3

【 1 1 4 6 】

【表 6 1】

表8-7

62		-	50	25	100
63		-	25	25	25
64		-	1.6	1.6	1.6
65		-	50	100	100

10

【1147】

23. 医薬組成物の仮想実施例

20

これらの実施例を通じて用いられる「活性成分」は1つ以上の式Iに従った化合物または開示される製造方法の生成物、もしくはその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、多形体に関する。錠剤、懸濁液、注射剤および軟膏における本発明の化合物の製剤の以下の実施例は、仮説である。本発明の製剤用の典型的なレシピは以下のとおりである。

【1148】

種々の他の剤形は、本発明の開示された化合物本発明に従った所望の投与量における本発明の開示された化合物を用いた、充填ゼラチンカプセル、乳化液／懸濁液、軟膏、坐剤またはチュアブル錠の形態等として本明細書に適用することができる。好適な剤形を調製するための様々な従来技術が、本明細書および標準的な参考テキスト、例えば、British
およびUS Pharmacopoeias、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)
およびMartindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press)に
開示されるもののような仮説医薬組成物を調製するために使われてもよい。

30

【1149】

この文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【1150】

a. 経口投与のための医薬組成物

錠剤を以下の通りに調製してもよい：

【1151】

【表 6 2】

成分	量
活性成分	10から500mg
ラクトース	100 mg
結晶セルロース	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	5
でんぷん(例えば、ジャガイモでんぷん)	以下に示す全体の重量を算出するのに必要な量
合計(カプセルあたり)	1000 mg

40

【1152】

50

代わりに、約100mgの開示された本発明の化合物、50mgのラクトース（1水和物）、50mgのトウモロコシでんぷん（天然）、10mgのポリビニルピロリドン（PVP 25）（例えば、BASF、Ludwigshafen、Germanyより）および2mgのステアリン酸マグネシウムを錠剤あたりに使用した。活性成分、ラクトース、およびでんぷんの混合物を、水中のPVPの5%溶液（m/m）で造粒する。乾燥後、顆粒を5分間、ステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物は慣用の打錠機を用いて成形されている（例えば、錠剤フォーマット：直径8mm、曲率半径12mm）。適用成形力は、典型的には約15kNである。

【1153】

代わりに、本発明の開示された化合物を経口投与のために懸濁液製剤で投与してもよい。例えば、約100～5000mgの所望の開示された本発明の化合物、1000mgのエタノール（96%）、400mgのキサンタンゴム、および99gの水を攪拌しながら組み合わせた。約10～500mgの所望の開示された本発明に従った化合物の単回用量を10mlの経口懸濁液により提供することができる。

【1154】

これらの実施例において、活性成分は例示の化合物のいずれかと同じ量、特に、本発明による化合物のいずれかと同じ量で置換することができる。いくつかの状況では、錠剤形態の代わりに、カプセル、例えば、充填ゼラチンカプセルを使用することが望ましいかもしれない。錠剤またはカプセル剤の選択は、使用される本発明の特定の開示された化合物の物理化学的特性に部分的に依存するであろう。

【1155】

経口製剤を製造するための別の有用な担体の例は、ラクトース、スクロース、でんぷん、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等である。これらの代替的な担体は所望の溶解、吸収、及び製造特性のために必要とされる上記のものに置換することができる。

【1156】

ヒトに使用するための医薬組成物における使用のための錠剤につき、本発明の開示された化合物の量は、毒性および薬物動態の適切な動物モデルで得られたデータ、例えば、ラット、および少なくとも一つの非げっ歯類種の両方から決定し、ヒトの臨床試験データに基づいて調整される。例えば、開示された化合物が錠剤投薬単位あたり約10から1000mgの量で存在するのが適切で有り得る。

【1157】

b. 注射用使用のための医薬組成物

次のように非経口組成物を調製することができる：

【1158】

【表63】

成分	量
活性成分	10から500mg
炭酸ナトリウム	560mg*
水酸化ナトリウム	80mg*
蒸留、滅菌水	総容積を作製するのに十分な量を以下に示す。
合計(カプセルあたり)	アンプルあたり10ml

【1159】

*例えば、生理活性成分の量に関してのpH、および活性成分の形態、活性成分の特定の塩形態を維持するのに必要とされるように調整された量。

【1160】

代わりに、約100～5000mgの開示された本発明の化合物、15gのポリエチレングリコール400および必要に応じて最高約15%のクレモフォルEL、および必要に応じて最高約15%のエチルアルコールを伴い、ならびに、必要に応じて最高2等量クエン酸または塩酸のような薬剤的に好適な酸を使用する生理食塩水中の250gの水を含む組成物を伴い、静脈内注射のための医薬組成物を使用してもよい。以下のように注射可能な組成物の調製を達成することができる：開示された本発明の化合物およびポリエチレングリコール400を攪拌しながら水に溶解する。溶液を滅菌で濾過し(孔径0.22 μm)、無菌条件下で加熱滅菌注入ボトルに充填する。輸液ボトルをゴム製シールで封止する。

【1161】

さらなる実施例において、約10～500mgの開示された本発明の化合物、15重量%のクレモフォルEL、および必要に応じて最高約15重量%のエチルアルコール、ならびに、必要に応じて最高2等量クエン酸または塩酸のような薬剤的に好適な酸を伴い、静脈内注射のための医薬組成物を使用してもよい。次のように調製を達成することができる：本発明の所望の開示された化合物を攪拌しながら生理食塩水に溶解する。任意に、クレモフォルEL、エチルアルコールまたは酸が添加される。溶液を滅菌で濾過し(孔径0.22 μm)、無菌条件下で加熱滅菌注入ボトルに充填する。輸液ボトルをゴム製シールで封止する。

【1162】

本実施例において、活性成分は例示の化合物のいずれかと同じ量、特に、本発明による化合物のいずれかと同じ量で置換することができる。

【1163】

ヒトに使用するための医薬組成物における使用のためのアンプルあたりの本発明の開示された化合物の量は、毒性および薬物動態の適切な動物モデルで得られたデータ、例えば、ラット、および少なくとも1つの非げっ歯類種の両方から決定され、ヒト臨床試験データに基づき調製する。例えば、開示された化合物が錠剤投薬単位あたり約10から1000mgの量で存在するのが適切で有り得る。

【1164】

非経口製剤に好適な担体は、例えば、水、生理食塩水等であり、これらは可溶化剤またはpH調整剤として働くトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等を伴い使用することができる。非経口製剤は、投与単位あたり、本発明の開示された化合物の好ましくは50～1000 mgが含まれている。

【1165】

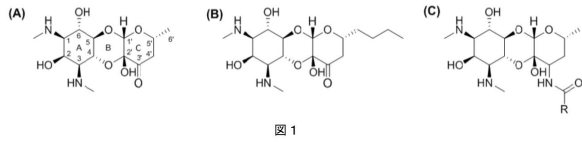
上記の刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。様々な修正および変形が本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく本発明においてなされ得ることは、当業者には明らかであろう。本発明の他の態様は、本明細書に開示された本発明の明細書および実施を考慮すれば当業者には明らかであろう。明細書および実施例は以下の請求項によって示される本発明の真の範囲および趣旨を伴い、例示的としてのみ考慮されることが意図されている。

10

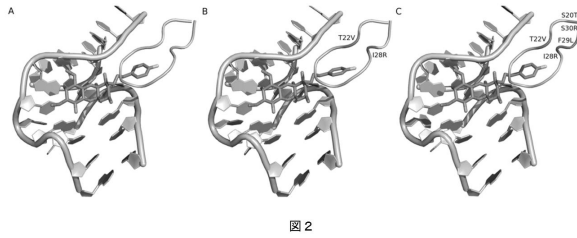
20

30

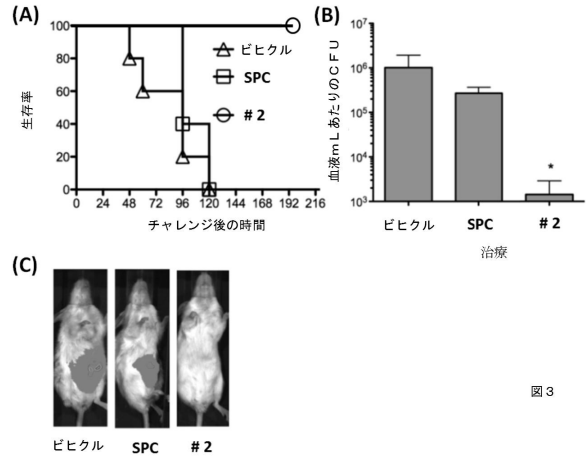
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
A 6 1 K	31/36	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/36	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	31/43	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	31/545	(2006.01)	A 6 1 K	31/43	
A 6 1 K	31/63	(2006.01)	A 6 1 K	31/545	
A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K	31/65	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/7056	
A 6 1 K	31/7036	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/7036	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 2 3 K	20/121	(2016.01)	A 6 1 P	31/04	1 7 1
A 2 3 K	20/195	(2016.01)	A 6 1 K	31/47	
			A 2 3 K	20/121	
			A 2 3 K	20/195	

(72)発明者 ワイジャラクチ, サマンシー, エル.

アメリカ合衆国 ミシシッピー州 3 8 6 7 2 サウスヘブン、ブリタニー ドライブ 7 4 0 8

(72)発明者 ブルーン, デビッド, エフ.

アメリカ合衆国 テネシー州 3 8 1 0 5 メンフィス、ウインチェスター アベニュー 2 0 7
ーアパートメント 1 0 3

(72)発明者 リウ, ジウユ

アメリカ合衆国 テネシー州 3 8 1 3 5 パートレット、アルトルリア ロード 3 9 0 8

(72)発明者 ツェン, ツォン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーバイン、コンテッサ 5 2 8

(72)発明者 ロッシュ, ジェーソン, ダブリュ.

アメリカ合衆国 テネシー州 3 8 1 0 3 メンフィス、アイランド ショア ドライブ 1 3 3 6

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特開昭58-083690 (JP, A)
特表2013-500270 (JP, A)
米国特許第03207764 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)