

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505818

(P2017-505818A)

(43) 公表日 平成29年2月23日(2017.2.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 229/42 (2006.01)	C07C 229/42 CSP	4C086
A61K 31/197 (2006.01)	A61K 31/197	4C206
A61K 31/662 (2006.01)	A61K 31/662	4H006
A61K 31/205 (2006.01)	A61K 31/205	4H050
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 203 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-567477 (P2016-567477)	(71) 出願人	516233011 クワドリガ バイオサイエンシーズ、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 87, サニーベール, ウェスト エル カミノ リアル 1111, スイート 109-234
(86) (22) 出願日	平成27年2月3日 (2015.2.3)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月30日 (2016.9.30)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/014303	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号	W02015/117147	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日	平成27年8月6日 (2015.8.6)		
(31) 優先権主張番号	61/935,246		
(32) 優先日	平成26年2月3日 (2014.2.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学療法剤としてのβ置換βアミノ酸および類似体

(57) 【要約】

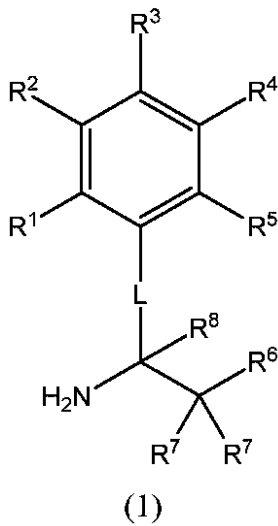
置換 アミノ酸、置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体、および(バイオ)アイソスター、ならびに化学療法剤としてのそれらの使用を開示する。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体および(バイオ)アイソスターは、選択的LAT1/4F2hc基質であり、LAT1/4F2hc輸送体を発現する腫瘍において迅速な取込みおよび保持を示す。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体を合成する方法、ならびにがんを処置するためにその化合物を使用する方法も開示する。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体は、*in vivo*で被験体に投与した場合、LAT1/4F2hc輸送体を発現する腫瘍細胞中での選択的取込みおよびがん性細胞中での蓄積を示す。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体および(バイオ)アイソスターは、いくつかの腫瘍タイプに対して細胞毒性を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 3 3】



10

{ 式中、

20

R¹ および R⁵ の少なくとも1つは、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(OR¹⁰)(R¹⁰)、-NO₂、-NO、-N(R¹⁰)(S(=O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(S(=O)₂R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)OR¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)N(R¹⁰)₂)、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、-SH、C₁~4 アルキルスルファニル、C₁~4 アルキルスルフィニル、C₁~4 アルキルスルホニル、-S(O)N(R¹⁰)₂、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、C₁~4 フルオロアルキル、C₁~4 フルオロアルコキシ、C₁~6 アルキル、置換 C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、置換 C₁~6 アルコキシ、C₃~6 シクロアルキル、置換 C₃~6 シクロアルキル、C₃~6 シクロアルキルオキシ、置換 C₃~6 シクロアルキルオキシ、C₄~12 シクロアルキルアルキル、置換 C₄~12 シクロアルキルアルキル、C₆~10 アリール、置換 C₆~10 アリール、C₇~16 アリールアルキル、置換 C₇~16 アリールアルキル、C₁~6 ヘテロアルキル、置換 C₁~6 ヘテロアルキル、C₁~6 ヘテロアルコキシ、置換 C₁~6 ヘテロアルコキシ、C₃~6 ヘテロシクロアルキル、置換 C₃~6 ヘテロシクロアルキル、C₄~12 ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C₄~12 ヘテロシクロアルキルアルキル、C₅~10 ヘテロアリール、置換 C₅~10 ヘテロアリール、C₆~16 ヘテロアリールアルキルおよび置換 C₆~16 ヘテロアリールアルキルから独立に選択され；

30

R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の1つは化学療法的部分を含み；

R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれは、水素、ジウテリオ、ハロゲン、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、C₁~4 アルキルスルファニル、C₁~4 アルキルスルフィニル、C₁~4 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキル、置換 C₁~6 アルキル、C₃~6 シクロアルキル、置換 C₃~6 シクロアルキル、C₁~6 ヘテロアルキル、置換 C₁~6 ヘテロアルキル、C₁~6 アルコキシ、置換 C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ヘテロアルコキシ、置換 C₁~6 ヘテロアルコキシ、C₄~8 シクロアルキルアルキルおよび C₄~8 シクロアルキルヘテロアルキルから独立に選択され；

R⁶ は、カルボン酸(-COOH)、カルボン酸類似体およびカルボン酸(バイオ)アイソスターから選択され；

各 R⁷ は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6 アルキル、C₃~6

50

シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルから独立に選択されるか；または2つのR⁷はそれら

が結合している炭素と一緒にあって、C₃~6シクロアルキル環およびC₃~6ヘテロシクロアルキル環から選択される環を形成しており；

R⁸は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、C₁~6アルキル、置換C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキル、置換C₁~6ヘテロアルキル、C₁~6アルコキシ、置換C₁~6アルコキシ、C₁~6ヘテロアルコキシ、置換C₁~6ヘテロアルコキシ、C₃~6シクロアルキル、置換C₃~6シクロアルキル、C₃~6シクロアルキルオキシ、置換C₃~6シクロアルキルオキシ、-OH、-COOR¹⁰、C₁~4フルオロアルキル、C₁~4フルオロアルコキシ、C₃~6シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

各R¹⁰は、水素、ジウテリオ、C₁~4アルキルおよびC₁~4アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルなR¹⁰はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

Lは-(X)_a-であり、

各Xは、結合(「-」)、-C(R¹⁶)₂-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-および-N(R¹⁷)-から独立に選択され、各R¹⁶は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~4アルキルおよびC₁~4アルコキシから独立に選択されるか、または2つのR¹⁶はそれらが結合している炭素と一緒にあって、C₃~6シクロアルキル環もしくはC₃~6ヘテロシクロアルキル環を形成しており、ここでR¹⁷は、水素およびC₁~4アルキルから選択され；

aは0、1、2、3および4から選択される}

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

各置換基が、ハロゲン、-OH、-NH₂、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-CF₃、=O(オキシ)、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシおよびフェニルから独立に選択され；各R¹⁰が、水素およびC₁~3アルキルから独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²、R³およびR⁴の1つが、化学療法的部分を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記化学療法的部分が、ナイトロジェンマスタード-N(-CR₂-CR₂-X)₂、N-モノアルキルまたはN,N-ジアルキルトリアゼン(-N=N-NR₂)、ハロアセトアミド(-NR-CO-CH₂-X)、エポキシド(-CROCR-R)、アジリジン(-NC₂H₄)、ミカエルアクセプター(-CR=CR-EWG-)、スルホン酸エステルまたはビススルホン酸エステル(-OSO₂RまたはROSO₂-)、N-ニトロソ尿素(-NR-CO-N(NO)R)、ビススルホニルヒドラジン(R''SO₂-NR-N(-)-SO₂R''''、-SO₂-NR-NR'-SO₂R''''またはR''SO₂-NR-NR'-SO₂-)、ホスホロアミデート(-O-P(=O)(N(R)-CH₂-CH₂-X)₂または-O-P(=O)(N(-CH₂-CH₂-X)₂)₂および放射性核種から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記化学療法的部分が式(2)

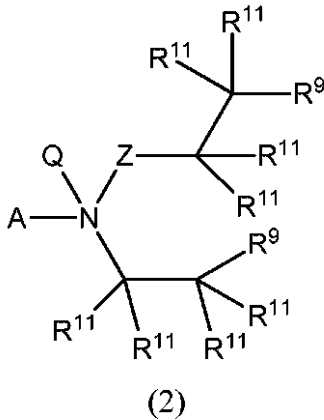
10

20

30

40

【化 3 4】



10

{ 式中、

A は、結合 (「 - 」)、酸素 (- O -)、硫黄 (- S -)、アミノ (- NR¹⁰ -)、メチレン (- CH₂ -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、オキシカルボニル (- O - C (= O) -)、チオカルボニル (- S - C (= O) -)、アミノカルボニル (- NR¹⁰ - C (= O) -)、オキシチオカルボニル (- O - C (= S) -)、チオチオカルボニル (- S - C (= S) -)、アミノチオカルボニル (- NR¹⁰ - C (= S) -)、メチレンオキシカルボニル (- CH₂ - O - C (= O) -)、メチレンチオカルボニル (- CH₂ - S - C (= O) -)、メチレンアミノカルボニル (- CH₂ - NR¹⁰ - C (= O) -)、メチレンオキシチオカルボニル (- CH₂ - O - C (= S) -)、メチレンチオチオカルボニル (- CH₂ - S - C (= S) -)、メチレンアミノチオカルボニル (- CH₂ - NR¹⁰ - C (= S) -)、カルボニル (- C (= O) -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - C (= O) -)、チオカルボニル (- C (= S) -) およびメチレンチオカルボニル (- CH₂ - C (= S) -) から選択され；

20

Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され；

Q は、 $-O^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) および自由電子対 (:) から選択され、ただし、Q が $-O^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) である場合、A は、結合 (「 - 」) およびメチレン (- CH₂ -) から選択され、Z は結合 (「 - 」) であり、式 (2) の化学療法的部分は N - オキシド (- A - N⁺ (- O⁻) (- C (R¹¹)₂ - C (R¹¹)₂ - R⁹)₂) であり；

30

各 R¹¹ は、水素、ジユテリオおよび C₁ - ₃ アルキルから独立に選択され；

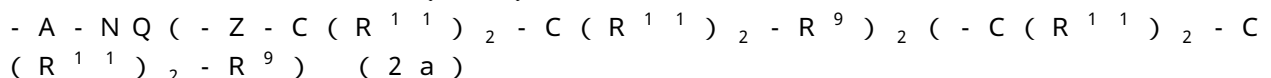
各 R⁹ は、フルオロ (- F)、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R⁴⁰ は、C₁ - ₄ アルキルから選択される)、C₁ - ₄ (ペル)フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R⁴⁰ は、C₁ - ₄ (ペル)フルオロアルキルから選択される) および (置換)アリールスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R⁴⁰ は、C₆ - ₁₀ アリールから選択される) から独立に選択される}

の部分である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

前記化学療法的部分が、式 (2 a)：



{ 式中、

A は、結合 (「 - 」)、メチレン (- CH₂ -)、酸素 (- O -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、カルボニル (- C (= O) -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - C (= O) -)、オキシカルボニル (- O - C (= O) -) およびメチレンオキシカルボニル (- CH₂ - O - C (= O) -) から選択され；

Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され；

50

Qは、 $-O^-$ （正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子）および自由電子対（ $:$ ）から選択され；

各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；

各 R^9 は、フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、アルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} アルキルから選択される）、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルから選択される）および（置換）アリースルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{6-10} アリアルから選択される）から独立に選択される}

の部分である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項7】

前記化学療法的部分が、 $-N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ から選択され、
mおよびnが0、1および2から独立に選択され；

20

各 R^9 が、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、アルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} アルキルから選択される）および C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルから選択される）から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

前記化学療法的部分が、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、メチルスルホニルオキシ（ $-OSO_2CH_3$ ）およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ（ $-OSO_2CF_3$ ）から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

30

40

【請求項9】

R^6 が、カルボン酸（ $-COOH$ ）、ヒドロキサム酸（ $-CONR^{12}OH$ ）、ボロン酸（ $-B(OH)(OR^{12})$ ）、ホスフィン酸またはその誘導体（ $-PO(OH)R^{12}$ ）、ホスホン酸またはその誘導体（ $-PO(OH)(OR^{12})$ ）、スルフィン酸（ $-SOOH$ ）、スルホン酸（ $-SO_2OH$ ）、スルホンアミド（ $-SO_2NHR^{12}$ または $-NH(SO_2)R^{12}$ ）、スルホニイミドまたはアシルスルホニイミド（ $-SO_2NHCOR^{12}$ または $-CONH(SO_2)R^{12}$ ）、スルホニル尿素（ $-SO_2NHCONHR^{12}$ または $-NHCONH(SO_2)R^{12}$ ）、アミド（ $-CONHR^{12}$ または $-NHCOR^{12}$ ）、アシルシアナミド（ $-CONHCN$ ）、2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール（ $-CH(CF_3)OH$ ）、2,2,2-トリフルオロメチルケトンおよびその水和物

50

($-\text{COCF}_3$ および $-\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$)、上記のいずれかのものの酸性複素環および任意の環状互変異性体、ならびに上記のいずれかのものの酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび任意の共鳴形態から選択され； $\text{R}^{1,2}$ が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{6-10} アリールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記酸性複素環および環状互変異性体が、1H-テトラゾール、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール、5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール、5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3-ヒドロキシイソオキサゾール、3-ヒドロキシイソチアゾール、1-ヒドロキシ-イミダゾール、1-ヒドロキシ-ピラゾール、1-ヒドロキシ-トリアゾール、1H-イミダゾール-2-オール、テトラゾール-5-チオール、3-ヒドロキシキノリン-2-オン、4-ヒドロキシキノリン-2-オン、テトロン酸、テトラミン酸、メルカプトアゾール、例えばスルファニル-1H-イミダゾール、スルフィニル-1H-イミダゾール、スルホニル-1H-イミダゾール、スルファニル-1H-トリアゾール、スルフィニル-1H-トリアゾール、スルホニル-1H-トリアゾール、スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルフィニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルファニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルフィニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルホニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルファニル-1H-テトラゾール、スルファニル-2H-テトラゾール、スルフィニル-1H-テトラゾール、スルフィニル-2H-テトラゾール、スルホニル-1H-テトラゾール、スルホニル-2H-テトラゾール、およびスルホンイミドアミドから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

20

【請求項 11】

前記酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび共鳴形態が、シクロペンタン-1,3-ジオン、スクアリン酸、スクエアアミド、混合スクアラレートおよび 2,6-ジフルオロフェノールから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{1,2})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1,2}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COR}^{1,2}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{CONHR}^{1,2}$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、1H-テトラゾール、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール、5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール、5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3-ヒドロキシイソオキサゾール、3-ヒドロキシイソチアゾール、シクロペンタン-1,3-ジオン、スクアリン酸、スクエアアミドおよび混合スクアラレートから選択され； $\text{R}^{1,2}$ が、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COCF}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ および 1H-テトラゾールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および 1H-テトラゾールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^6 が $-\text{COOH}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^7 が、それらが結合している炭素原子

50

と一緒に

になって $C_3 - 5$ シクロアルキル環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロプロピル環もしくはシクロブチル環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシルおよびメチルから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 19】

各 R^7 が、水素およびジュウテリオから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

各 R^7 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^8 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシおよびシクロプロピルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^8 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびシクロプロピルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

R^8 が、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^8 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^8 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 26】

各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または 2 つの R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって 3 ~ 5 員の複素環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

L が (- X -)_a であり、

a が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

X が、酸素 (- O -)、硫黄 (- S -)、スルフィニル (- S O -)、スルホニル (- S O₂ -)、カルボニル (- C O -)、 $- C (R^{16})_2$ およびアミノ (- N R¹⁷ -) から選択され、 R^{16} が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルから独立に選択され、 R^{17} が水素、メチルまたはエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 29】

L が、結合 (「 - 」)、メチレン (- C H₂ -)、フルオロメチレン (- C F H -)、ジフルオロメチレン (- C F₂ -)、ヒドロキシメチレン (- C (O H) H -)、エタン - 1, 1 - ジイル (- C H C H₃ -)、プロパン - 2, 2 - ジイル (- C (C H₃)₂ -)、プロパン - 1, 1 - ジイル (- C H (C H₂ - C H₃) -)、酸素 (- O -)、硫黄

50

(- S -)、スルフィニル (- S O -)、スルホニル (- S O₂ -)、カルボニル (- C O -) およびアミノ (- N R^{1 7} -) から選択され、R^{1 7} が水素、メチルまたはエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

L が、結合 (「 - 」)、メチレン (- C H₂ -)、フルオロメチレン (- C F H -)、ジフルオロメチレン (- C F₂ -)、ヒドロキシメチレン (- C (O H) H -)、エタン - 1 , 1 - ジイル (- C H C H₃ -)、プロパン - 2 , 2 - ジイル (- C (C H₃)₂ -)、酸素 (- O -)、スルホニル (- S O₂ -)、カルボニル (- C O -)、およびアミノ (- N R^{1 7} -) から選択され、R^{1 7} が水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3 1】

L が、エタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H₂ -)、プロパン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H C H₃ または - C H C H₃ - C H₂ -)、ヒドロキシエタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H O H - または - C H O H - C H₂ -)、フルオロエタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H F - または - C H F - C H₂ -)、ジフルオロエタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C F₂ - または - C F₂ - C H₂ -)、カルボニルアミノ (- C O - N R^{1 7} -)、アミノカルボニル (- N R^{1 7} - C O -)、メチレンアミノ (- C H₂ - N R^{1 7} -)、アミノメチレン (- N R^{1 7} - C H₂ -)、メチレンオキシ (- C H₂ - O -)、オキシメチレン (- O - C H₂ -)、メチレンチイル (- C H₂ - S -)、チイルメチレン (- S - C H₂ -)、メチレンスルフィニル (- C H₂ - S O -)、スルフィニルメチレン (- S O - C H₂ -)、メチレンスルホニル (- C H₂ - S O₂ -)、スルホニルメチレン (- S O₂ - C H₂ -)、メチレンカルボニル (- C H₂ - C O -)、およびカルボニルメチレン (- C O - C H₂ -) から選択され、R^{1 7} が水素、メチルまたはエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3 2】

L が、エタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H₂ -)、プロパン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H C H₃ - または - C H C H₃ - C H₂ -)、ヒドロキシエタン - 1 , 2 - ジイル (- C H₂ - C H O H - または - C H O H - C H₂ -)、カルボニルアミノ (- C O - N R^{1 7} -)、アミノカルボニル (- N R^{1 7} - C O -)、メチレンアミノ (- C H₂ - N R^{1 7} -)、アミノメチレン (- N R^{1 7} - C H₂ -)、メチレンオキシ (- C H₂ - O -)、オキシメチレン (- O - C H₂ -)、メチレンチイル (- C H₂ - S -)、チイルメチレン (- S - C H₂ -)、メチレンスルホニル (- C H₂ - S O₂ -)、スルホニルメチレン (- S O₂ - C H₂ -)、メチレンカルボニル (- C H₂ - C O -)、およびカルボニルメチレン (- C O - C H₂ -) から選択され、R^{1 7} が水素およびメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3 3】

L が、結合「 - 」、- C H₂ - 、- C (O H) H - 、- C H C H₃ - 、- C (C H₃)₂ - 、- C F₂ - 、- O - 、- S O₂ - 、- N R^{1 7} - 、- C O - 、- C H₂ - C H₂ - 、- C H₂ - C H C H₃ - 、- C H C H₃ - C H₂ - 、- C H₂ - C H O H - 、- C H O H - C H₂ - 、- C H₂ - C F₂ - 、- C F₂ - C H₂ - 、- C O - N R^{1 7} - 、- N R^{1 7} - C O - 、- C H₂ - N R^{1 7} - 、- N R^{1 7} - C H₂ - 、- C H₂ - O - 、- O - C H₂ - 、- C H₂ - S - 、- S - C H₂ - 、- C H₂ - S O₂ - 、- S O₂ - C H₂ - 、- C H₂ - C O - 、および - C O - C H₂ - から選択され、R^{1 7} が水素、メチル、およびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3 4】

R¹ および R⁵ の少なくとも 1 つが、ハロゲン、- N (R^{1 0})₂、- N⁺ (- O⁻) (R^{1 0})₂、- N (R^{1 0}) (O R^{1 0})、- N O₂、- N O、- C N、- C O O R^{1 0}、- C O N (R^{1 0})₂、- O H、C₁ ~ 4 アルキル、置換 C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、置換 C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルスルファニル、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ヘテロアルキル、C₁ ~ 4 ヘ

50

テロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒になって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項35】

R^1 および R^5 の少なくとも1つが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立に選択され；

20

各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒になって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項36】

R^1 および R^5 のそれぞれが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

40

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒になって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、

50

$-CH_2 - R^9$)₂、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、および
 $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、請求
 項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^1 および R^5 のそれぞれが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル
 スルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから
 独立に選択され；

各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または 2 つの R^{10}
 が、それらが結合している窒素と一緒に 3 ~ 5 員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つが、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、および
 $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、請求
 項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^1 および R^5 の 1 つが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルス
 ルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘ
 テロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオ
 ロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8}
 シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各 R^{10} が、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立
 に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に
 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の 1 つが、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂、および
 $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ ₂ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択
 される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^1 および R^5 の 1 つが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルス
 ルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フル
 オロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立
 に選択され；

10

20

30

40

50

各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成しており；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項40】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

20

各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項41】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-NR^{10}_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから独立に選択され、各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成している、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項42】

R^1 および R^5 の他方が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項43】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項44】

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項45】

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、置換 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、置換 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換

40

50

C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルコキシ、置換 C₁ ~ 6 ヘテロアルコキシ、C₃ ~ 6 ヘテロシクロアルキル、置換 C₃ ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C₄ ~ 1₂ ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C₄ ~ 1₂ ヘテロシクロアルキルアルキル、C₅ ~ 1₀ ヘテロアリアル、置換 C₅ ~ 1₀ ヘテロアリアル、C₆ ~ 1₆ ヘテロアリアルアルキルおよび置換 C₆ ~ 1₆ ヘテロアリアルアルキルから選択され；

各 R¹⁰ が、水素、ジュウテリオ、C₁ ~ 4 アルキルおよび C₁ ~ 4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒にあって3 ~ 6員の複素環式環を形成しており；

R⁵ が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項46】

R¹ が、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルスルファニル、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ヘテロアルキル、C₁ ~ 4 ヘテロアルコキシ、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルコキシ、C₃ ~ 5 シクロアルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキルオキシおよび C₄ ~ 8 シクロアルキルアルキルから選択され；

各 R¹⁰ が、水素、ジュウテリオ、C₁ ~ 4 アルキルおよび C₁ ~ 4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒にあって3 ~ 6員の複素環式環を形成しており；

R⁵ が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項47】

R¹ が、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルスルファニル、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルコキシ、C₃ ~ 5 シクロアルキルおよび C₃ ~ 5 シクロアルキルオキシから選択され；各 R¹⁰ が水素および C₁ ~ 3 アルキルから独立に選択されるか、または2つの R¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒にあって3 ~ 5員の複素環式環を形成しており；

R⁵ が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項48】

R¹ および R⁵ のそれぞれが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルスルファニル、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ヘテロアルキル、C₁ ~ 4 ヘテロアルコキシ、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルコキシ、C₃ ~ 5 シクロアルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキルオキシおよび C₄ ~ 8 シクロアルキルアルキルから独立に選択され；各 R¹⁰ が水素、ジュウテリオ、C₁ ~ 4 アルキルおよび C₁ ~ 4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒にあって3 ~ 6員の複素環式環を形成しており；

R²、R³ および R⁴ の1つが、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ および -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃ および -OSO₂CF₃ から独立に選択され；

R²、R³ および R⁴ の他のそれぞれが水素であり；

10

20

30

40

50

R⁶ が、-COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R⁷ が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄フルオロアルキルおよび C₁~₄フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-SO₂-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-SO₂-CH₂-、-CH₂-CO-、および -CO-CH₂- から選択され、R¹⁷ が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 49】

R¹ および R⁵ のそれぞれが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルスルファニル、C₁~₄アルキルスルフィニル、C₁~₄フルオロアルキル、C₁~₄フルオロアルコキシ、C₃~₅シクロアルキルおよび C₃~₅シクロアルキルオキシから独立に選択され；各 R¹⁰ が、水素および C₁~₃アルキルから独立に選択されるか、または 2 つの R¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒にあって 3~5 員の複素環式環を形成しており；

20

R⁴ が、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃ および -OSO₂CF₃ から独立に選択され；

30

R²、R³ および R⁴ のそれぞれが水素であり；

R⁶ が -COOH であり；

各 R⁷ が独立に、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロであり；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-CH₂-CO-、および -CO-CH₂- から選択され、R¹⁷ が水素およびメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 50】

R¹ が、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルスルファニル、C₁~₄アルキルスルフィニル、C₁~₄アルキルスルホニル、C₁~₄ヘテロアルキル、C

50

$C_1 \sim 4$ ヘテロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシおよび $C_4 \sim 8$ シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジュウテリオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよび $C_1 \sim 4$ アル

コキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され； R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および $1H$ -テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルおよび $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシから選択され；

Lが、結合「 $-$ 」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルまたはエチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項51】

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に3～5員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され； R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*tert*-

ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

Lが、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項52】

R^5 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジユテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

20

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；

30

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

Lが、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項53】

R^5 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それら

50

が結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；
 R^6 が $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項54】

R^1 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項55】

R^1 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH$

10

20

30

40

50

$-CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；
 R^6 が $-COOH$ であり；

10

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；
 R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2 - CH_2-$ 、 $-CH_2 - CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3 - CH_2-$ 、 $-CH_2 - CHOH-$ 、 $-CHOH - CH_2-$ 、 $-CH_2 - CF_2-$ 、 $-CF_2 - CH_2-$ 、 $-CO - NR^{17}$ 、 $-NR^{17} - CO-$ 、 $-CH_2 - NR^{17}$ 、 $-NR^{17} - CH_2-$ 、 $-CH_2 - O-$ 、 $-O - CH_2-$ 、 $-CH_2 - S-$ 、 $-S - CH_2-$ 、 $-CH_2 - SO_2-$ 、 $-CH_2 - CO-$ 、および $-CO - CH_2 -$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 56】

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

30

R^4 が、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素であり；
 R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

40

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2 - CH_2-$ 、

50

- CH₂ - CHCH₃ -、 - CHCH₃ - CH₂ -、 - CH₂ - CHOH -、 - CHOH - CH₂ -、 - CH₂ - CF₂ -、 - CF₂ - CH₂ -、 - CO - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CO -、 - CH₂ - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CH₂ -、 - CH₂ - O -、 - O - CH₂ -、 - CH₂ - S -、 - S - CH₂ -、 - CH₂ - SO₂ -、 - SO₂ - CH₂ -、 - CH₂ - CO -、 および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項57】

R¹が、ハロゲン、 - N(R¹⁰)₂、 - NR¹⁰(OR¹⁰)、 - NO₂、 - NO、 - OH、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキルスルファニル、C₁~4アルキルスルフィニル、C₁~4フルオロアルキル、C₁~4フルオロアルコキシ、C₃~5シクロアルキルおよびC₃~5シクロアルキルオキシから選択され；各R¹⁰が、水素およびC₁~3アルキルから独立に選択されるか；または2つのR¹⁰が、それらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R⁴が、 - N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、 - CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、 - O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 - O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、 および - CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ から選択され、各R⁹が、 - Cl、 - Br、 - I、 - OSO₂CH₃ および - OSO₂CF₃ から独立に選択され、R²、R³ およびR⁵のそれぞれが水素であり；

R⁶が - COOHであり；

各R⁷が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

Lが、結合「-」、 - CH₂ -、 - C(OH)H -、 - CHCH₃ -、 - C(CH₃)₂ -、 - CF₂ -、 - O -、 - NR¹⁷ -、 - CH₂ - CH₂ -)、 - CH₂ - CHCH₃ -、 - CHCH₃ - CH₂ -、 - CH₂ - CHOH -、 - CHOH - CH₂ -、 - CH₂ - CF₂ -、 - CF₂ - CH₂ -、 - CO - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CO -、 - CH₂ - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CH₂ -、 - CH₂ - O -、 - O - CH₂ -、 - CH₂ - S -、 - S - CH₂ -、 - CH₂ - SO₂ -、 - CH₂ - CO -、 および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷が水素およびメチルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項58】

絶対立体化学が(R)である、請求項1に記載の化合物。

【請求項59】

絶対立体化学が(S)である、請求項1に記載の化合物。

【請求項60】

式(1)の化合物が：

3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)；

3-アミノ-3-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(2)；

3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(3)；

3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(4)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル

10

20

30

40

50

- フェニル]ブタン酸(5) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル
- フェニル]ブタン酸(6) ;
(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メトキシ
- フェニル]ブタン酸(7) ;
(3S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 , 6 - ジ
- メチル - フェニル]ブタン酸(8) ;
(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル
- フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸(9) ;
[(2R) - 2 - アミノ - 3 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル
- フェニル]プロピル]ホスフィン酸(10) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス(2 - メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)
- 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(11) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス(2 - プロモエチル)アミノ) - 2 - メチル
- フェニル]ブタン酸(12) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル(2 - メチルスルホニルオキシ
- エチル)アミノ) - 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(13) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - プロモエチル(2 - クロロエチル)アミノ)
- 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(14) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - プロモエチル(2 - メチルスルホニルオキシ
- エチル)アミノ) - 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(15) ;
(3S) - 3 - アミノ - 4 - [[5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル
- フェニル]アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸(16) ;
(3S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ]
- ブタン酸(17) ;
(3R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル
- フェニル]ペンタン酸(18) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル(クロロメチル)カルバモイル
-)オキシ - 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(19) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)カルバモイルオキシメ
- チル] - 2 - ニトロ - フェニル]ブタン酸(20) ;
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ(2 - クロロエチル)アミノ)
- 2 - メチル - フェニル]ブタン酸(21) ;
3 - [(2R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - プチル] - N , N - ビス
- (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド(22) ; および
(3R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)カルバモイル]フェニル]
- ブタン酸(23) ;

、または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項61】

ガバペンチンの V_{max} の少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す、請求項1に記載の化合物。

【請求項62】

ガバペンチンの V_{max} の少なくとも50%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す、請求項1に記載の化合物。

【請求項63】

1mM(1mmol/L)の細胞外濃度で測定されたガバペンチンのLAT1/4F2hc依存性取込みの少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性取込み；ならびに1mM(1mmol/L)の細胞外濃度で測定されたL-ロイシンの系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みの50%未満の系A-、系N-、系A

10

20

30

40

50

SC - および LAT 2 / 4 F 2 h c 依存性取込みを示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定されたガバペンチンの LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性取込みの少なくとも 10 % の LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性取込み ; ならびに 1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定された L - ロイシンの系 A - 、系 N - 、系 ASC - および LAT 2 / 4 F 2 h c 依存性取込みの 10 % 未満の系 A - 、系 N - 、系 ASC - および LAT 2 / 4 F 2 h c 依存性取込みを示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 6 6】

注入可能な製剤である、請求項 6 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与するステップを含む、患者におけるがんを処置するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 8】

前記がんが、LAT 1 / 4 F 2 h c 輸送体を発現する、請求項 6 7 に記載の使用。

【請求項 6 9】

前記がんが、成人および小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、成人および小児急性骨髄性白血病 (AML)、小児副腎皮質癌、AIDS 関連がん、AIDS 関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、小児非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌 (非黒色腫)、肝外胆管がん、小児膀胱がん、骨がん、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、小児頭蓋咽頭腫、小児脳幹グリオーマ、成人および小児脳腫瘍、小児中枢神経系胎児性腫瘍、小児小脳星細胞腫、脳腫瘍、大脳星細胞腫 / 悪性グリオーマ、非浸潤性乳管癌、小児上衣芽腫、小児上衣腫、小児鼻腔神経芽細胞腫、小児髄芽腫、小児髄様上皮腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍および松果体芽細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、小児脳脊髄腫瘍、成人および小児乳がん、男性乳がん、小児気管支腫瘍、リンパ系統の造血器腫瘍、骨髄系統の造血器腫瘍、パーキットリンパ腫、小児カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、頭頸部の癌、小児中枢神経系胎児性腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、小児小脳星細胞腫、大脳星細胞腫 / 悪性グリオーマ、小児子宮頸がん、小児がん、小児脊索腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸がん、皮膚 T 細胞リンパ腫、小児中枢神経系胎児性腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、小児上衣芽腫、小児上衣腫、食道がん、小児食道がん、ユーイングファミリー腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、色素がん、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃がん、小児胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (gist)、小児消化管間質細胞腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍 / 疾患、成人グリオーマ、神経膠芽腫、小児脳幹、小児大脳星細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、ヘアリー細胞白血病、小児心臓がん、頭頸部がん、小児頭頸部がん、成人 (原発性) 肝細胞 (肝臓) がん、小児 (原発性) 肝細胞 (肝臓) がん、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、小児視床下部および視覚路グリオーマ、眼球内黒色腫、膵臓神経内分泌腫瘍 (島細胞腫瘍)、膵内分泌部腫瘍 (島細胞腫瘍)、カボジ肉腫、腎臓 (腎細胞) がん、腎臓がん、喉頭がん、小児喉頭がん、成人急性リンパ芽球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病 (cml)、ヘアリー細胞白血病、口唇および口腔がん、成人原発性肝臓がん、小児原発性肝臓がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、AIDS 関連リンパ腫、パーキットリンパ腫、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、骨の悪

10

20

30

40

50

性線維性組織球腫および骨肉腫、小児髓芽腫、小児髓様上皮腫、黒色腫、眼球内（色素）黒色腫、メルケル細胞癌、成人悪性中皮腫、小児中皮腫、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、口腔がん、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、n U t 遺伝子が関与する正中部の管の癌、小児多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、悪性胚細胞腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、小児鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌がん、小児口腔がん、口唇および口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、小児卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍、低悪性度の潜在性卵巣腫瘍、膵臓がん、小児膵臓がん、島細胞腫瘍、小児乳頭腫症、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍、小児松果体芽細胞腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体部腫瘍、傍神経節腫、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、小児胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（c n s）リンパ腫、妊娠および乳がん、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞（腎臓）がん、小児腎細胞（腎臓）がん、腎盂および尿管移行細胞がん、第15染色体におけるn U t 遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫、小児横紋筋肉腫、唾液腺がん、小児唾液腺がん、肉腫（ユーイングファミリー腫瘍）、カポジ肉腫、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚がん（非黒色腫）、小児皮膚がん、黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、小細胞肺癌がん、小腸がん、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌（非黒色腫）、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、胃がん、小児胃がん、小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍、皮膚T細胞リンパ腫、睾丸がん、咽喉がん、胸腺腫および胸腺癌、小児胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、小児甲状腺がん、妊娠性絨毛性腫瘍、未知原発部位の成人の癌、未知原発部位の小児がん、小児の異常ながん、尿管および腎盂の移行細胞がん、尿道がん、子宮内膜子宮がん、子宮肉腫、膣がん、小児膣がん、小児視覚路および視床下部グリオーマ、外陰がん、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍ならびに女性系がんから選択される、請求項67に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項70】

前記がんが、原発性の成人および小児脳およびC N S がん、神経膠腫（G B M）、星細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肺がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん（N S C L C）、大細胞肺癌がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん（T N B C）、血液がん、骨髄異形成症候群（M D S）、多発性骨髄腫（M M）、急性骨髄性白血病（A M L）、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん（C R P C）、肝臓がん、肝細胞癌（H C C）、食道がん、胃がんならびに上記のいずれかのものの任意の全身性および中枢性転移から選択される、請求項69に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014年2月3日出願された米国仮出願第61/935,246号の利益を米国特許法§119(e)の下で主張し、この出願はその全体が参照として援用される。

【0002】

分野

置換 アミノ酸、置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体および治療剤としてのそれらの使用を本明細書で開示する。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体は、L A T 1 / 4 F 2 h c のための選択的基質であり、L A T 1 / 4 F 2 h c 輸送体を発現する腫瘍等の組織中での迅速な取込みおよび保持を示す。置換 アミノ酸誘導体および置換 アミノ酸類似体を含む医薬組成物、ならびにその使用も開示する。

【背景技術】

【0003】

背景

化学療法を選択的に標的とする能力は、臨床的実践において非常に大きな価値を有する。がんは、先進国世界における死亡の主要な原因であり、3人に1人がその一生の間がんに発症している。外科手術、化学療法、放射線療法、免疫療法およびモノクローナル抗体処置を含むがんのための多くの処置選択肢がある。残念ながら、多くの患者について、がん処置の選択肢は限られており、奏効率は低いままである。

【0004】

外科手術は、最も古い効果的な形態の腫瘍治療であり、腫瘍の種類および性質に応じてしばしば完全治癒をもたらすこともある。しかし、多くの腫瘍は、外科手術が不可能かまたは非現実的になる位置および/または数で生じる。また外科的減量でも、特に正常組織の最大限の保護が望まれる脳内に位置する腫瘍の場合、すべての異常細胞が除去されるという保証はない。残留する異常細胞は、腫瘍の再成長および/または転移のリスクの増大をもたらす。

10

【0005】

放射線療法は、しばしば、外科手術を補助するものとして使用される。外部線源と埋め込み線源の両方からの様々な種類の放射線が使用されており、一部で成功を収めている。

粒子や線等の低い線エネルギー付与(LET)線源は、腫瘍細胞の有意な減少をもたらすために長期間にわたる繰り返し処置を必要とする。中性子、プロトンまたは粒子等の高いLET線源は、それらの生物学的効果を増進させるための酸素を必要としない。外部照射療法は数十年にわたって利用されているが、正常組織に対する著しい放射線障害が生じ、患者が広範な放射線誘発性壊死で死亡することもしばしばある(Laramoreら、Cancer、1978年、42巻(1号)、96~103頁)。

20

【0006】

化学療法は、がんを治癒させる、または和らげるという試みで使用される。低分子化学療法薬は、急速に分裂する細胞を標的とし、DNA複製、細胞骨格再構成および/または細胞成長を促進するシグナル伝達経路を妨げることによって、細胞増殖を停止させる。細胞分裂の破壊は、悪性細胞の成長を遅延させ、アポトーシスの引き金を引くことによって腫瘍細胞を死滅させることもできる。ビス(2-クロロエチル)アミン誘導体等のアルキル化剤は、DNAまたはタンパク質の中の求核性ヘテロ原子との共有結合性相互作用によって作用する。これらの二官能性作用物質は、鎖内もしくは鎖間の仕方で二重らせん中のDNA鎖を架橋することができるか、またはDNA、タンパク質もしくは他の不可欠な高分子の間で架橋できると考えられている。架橋は、DNA複製および転写に対する阻害効果、それに続く細胞死をもたらす。これらの薬物は、免疫系や消化管内で見られるもの等の急速に増殖する細胞の正常集団も無差別に死滅させるので、耐量を限定する副作用がよく起こる。

30

【0007】

大部分の化学療法レジメンの厳しい副作用および究極的失敗は、腫瘍細胞を特異的に標的とする薬物を含む代替案の研究に刺激を与えてきた。正常細胞と腫瘍細胞は、栄養素およびエネルギー代謝において著しく異なり、この現象は、ワールブルク効果として公知である(Ganapathyら、Pharmacol Ther、2009年、121巻(1号)、29~40頁; およびVander Heidenら、Science、2009年、324巻(5930号)、1029~1033頁)。腫瘍細胞における増殖の増進は、栄養素が、高分子の生合成のための基本要素としてかつエネルギー源としての役目を果たすよう要求を高める。腫瘍選択的な栄養素蓄積は、ポジトロン放出断層撮影(PET)および $[^{18}\text{F}]$ -フルオロデオキシグルコース(FDG)を使用したヒト腫瘍の画像研究において最も明瞭に明らかになる。FDGは、多くの種類の固形腫瘍において高いレベルで蓄積し、糖輸送体によって腫瘍細胞中に取り込まれると考えられている。アミノ酸は、ヌクレオチド、グルタチオン、アミノ糖およびタンパク質合成のために使用される細胞室素の主な供給源である。さらに、腫瘍は、しばしば、グルコースおよび脂肪酸に加えて、アミノ酸の炭素骨格をATP産生のための酸化燃料源として利用する(Baggetto、Biochimie、1992年、74巻(11号)、

40

50

959～974頁；MazurekおよびEigenbrodt、2003年、Anticancer Res、2003年、23巻(2A号)、1149～1154頁；ならびにDeBerardinisら、Proc Natl Acad Sci USA、2007年、104巻(49号)、19345～19350頁)。したがって、腫瘍細胞は、維持および成長の要件を満たすために、栄養アミノ酸に対する選択特異的な輸送体を発現しなければならない。周囲組織と栄養素について競合するために、腫瘍細胞は、特定の輸送体のレベルを上方制御して、宿主組織のそれより効率的な栄養素の抜き取りを可能にする。

【0008】

哺乳動物細胞中の原形質膜を横断するアミノ酸輸送は、ナトリウム依存性系A、ASCおよびNならびにナトリウム非依存性系L等の異なる輸送「系」によって媒介される(Christensen、Phys Rev、1990年、70巻、43～77頁)。系Lは、かさ高い疎水性アミノ酸のナトリウム非依存性取込み、および2-アミノ-ピシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-カルボン酸(BCH)とのその高親和性相互作用を特徴とする、遍在性の原形質膜アミノ酸輸送系である。系L活性は、現在、4つのナトリウム非依存性輸送体(LAT1～4)に帰せられている。しかし、大部分のがんは、1つのメンバーである大きなアミノ酸輸送体1(LAT1/4F2hc)だけを過剰発現する。この輸送体は、該輸送体を構成する軽鎖(LAT1)および原形質膜への該軽鎖の適切な標的化に必要な重鎖4F2hc(CD98または腫瘍アンチジェンTA1としても公知である)からなるヘテロダイマーである。LAT1/4F2hcの発現および活性は、細胞増殖およびがん成長と相関し、LAT1/4F2hcの上方制御が、例えば脳がん、結腸がん、肺がん、肝臓がん、膵臓がんおよび皮膚がんにおいて観察されている(Jagerら、J Nucl Med、1998年、39巻(10号)、1736-1743頁；Ohkameら、J Surg Oncol、2001年、78巻(4号)、265-267頁；Tamaiら、Cancer Detect Prev、2001年、25巻(5号)、439-445頁；Kimら、Anticancer Res、2004年、24巻(3a号)、1671-1675頁；Kobayashiら、Neurosurgery、2008年、62巻(2号)、493-503頁；Imaiら、Histopathology、2009年、54巻(7号)、804-813頁；およびKairaら、2009年、Lung Cancer、66巻(1号)、120-126頁)。さらに、LAT1/4F2hcの発現は、星細胞系脳腫瘍、肺がんおよび前立腺がんを有する患者における予後不良を予測するための独立因子として使用されている(Nawashiroら、Int J Canc、2006年、119巻(3号)、484-492頁；Kairaら、Lung Cancer、2009年、66巻(1号)、120-126頁；Kairaら、Cancer Sci、2008年、99巻(12号)、2380-2386頁；およびSakataら、Pathol Int、2009年、59巻(1号)、7-18頁)。BCH等の代謝不可能なアミノ酸でのLAT1/4F2hc媒介輸送の阻害は、in vitroでのがん細胞において、成長を低下させ、アポトーシスを誘導することができる(Kimら、Biol Pharm Bull、2008年、31巻(6号)、1096-1100頁；ShennanおよびThomson、Oncol Rep、2008年、20巻(4号)、885-889頁；ならびにKajiら、Int J Gynecol Cancer、2010年、20巻(3号)、329-336頁)。臨床研究により、L-[3-¹⁸F]-メチルチロシン([¹⁸F]-FAMT)PETの特異度および陽性予測値は、[¹⁸F]-FDG PETより優れていることが示されている。腫瘍における[¹⁸F]-FAMTの取込みは、LAT1発現と密接に相関している(Haaseら、J Nucl Med、2007年、48巻(12号)、2063-2071頁；Kairaら、Clin Cancer Res、2007年、13巻(21号)、6369-6378頁；およびUrakamiら、Nucl Med Biol、2009年、36巻(3号)、295-303頁)。

特に、メルファランは、多発性骨髄腫、卵巣がん、網膜芽細胞腫および他の造血器腫瘍を処置するのに使用される有効な化学療法薬である。しかし、ガバペンチン等の基質は、メルファランよりはるかに迅速に輸送されることが報告されている(Uchinoら、Mol Pharmacol 2002年、61巻(4号)、729～737頁)。メルファラン(別名L-フェニルアラニンマスタードまたはL-PAMとして公知である、Alkeran(登録商標))の細胞中への取込みは、アミノ酸輸送体によって媒介されると広く考えられている。メルファランは、必須アミノ酸であるフェニルアラニンと結合するアルキル化剤である。正常細胞と腫瘍細胞は、栄養素およびエネルギー代謝において著しく異なる(ワールブルク効果)(Vander Heidenら、Science、2009年、324巻(5930号)、10

29～1033頁)ので、メルファランは、正常細胞と比較して、急速に分裂する腫瘍細胞において優先的に蓄積し、それによってその総合的な治療指数が増大するという見込みで、臨床実践に導入された。驚くべきことに、メルファランは、骨髄抑制を含む、他の慣用的なアルキル化剤と同じ副作用の多くを引き起こした。一連の出版物において、Visticaらは、異なる細胞型においてメルファラン輸送を試験し、メルファランについての2つの独立した輸送系を同定した。系Lと推測される1つの系は、かさ高い疎水性アミノ酸のナトリウム非依存性取込み、および2-アミノ-ピシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-カルボン酸(BCH)での阻害に対するその感受性を特徴とする(Vistica、Biochim Biophys Acta、1979年、550巻(2号)、309～317頁)。第2の輸送系は、ナトリウム依存性であり、ロイシンに対してその最も高い親和性を示すが、BCHと系A特異的な阻害物質-アミノ-イソ酪酸(AIB)の両方に対して感受性がない(Vistica、Biochim Biophys Acta、1979年、550巻(2号)、309～317頁)。LAT1は、もとの組織(tissue of origin)に関係なく、ほとんどすべての腫瘍細胞の細胞表面上で過剰発現するが、メルファランに対する奏効率は、大部分のがん型について低く、この薬物は、多発性骨髄腫および卵巣がんの処置に対してのみ承認されている。メルファランは、フェニルアラニンまたはロイシン等の他の大きなアミノ酸と比較して、LAT1に対して不十分な基質である(Uchinoら、Mol Pharmacol 2002年、61巻(4号)、729～737頁;およびHosoyaら、Biol Pharm Bull、2008年、31巻(11号)、2126～2130頁)。LAT1/4F2hc系に対してより高い選択性を有するナイトロジェンマスタード誘導体は、ナイトロジェンマスタード治療に伴う副作用を低減することができ、用量の増加を可能にし、がん処置の他の領域へと使用を拡大する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Laramoreら、Cancer、1978年、42巻(1号)、96～103頁

【非特許文献2】Ganapathyら、Pharmacol Ther、2009年、121巻(1号)、29～40頁

【非特許文献3】Vander Heidenら、Science、2009年、324巻(5930号)、1029～1033頁

【非特許文献4】Baggetto、Biochimie、1992年、74巻(11号)、959～974頁

【非特許文献5】MazurekおよびEigenbrodt、2003年、Anticancer Res、2003年、23巻(2A号)、1149～1154頁

【非特許文献6】DeBerardinisら、Proc Natl Acad Sci USA、2007年、104巻(49号)、19345～19350頁

【非特許文献7】Christensen、Phys Rev、1990年、70巻、43～77頁

【非特許文献8】Jagerら、J Nucl Med、1998年、39巻(10号)、1736～1743頁

【非特許文献9】Ohkameら、J Surg Oncol、2001年、8巻(4号)、265～267頁

【非特許文献10】Tamaiら、Cancer Detect Prev、2001年、25巻(5号)、439～445頁

【非特許文献11】Kimら、Anticancer Res、2004年、24巻(3a号)、1671～1675頁

【非特許文献12】Kobayashiら、Neurosurgery、2008年、62巻(2号)、493～503頁

【非特許文献13】Imaiら、Histopathology、2009年、54巻(7号)、804～813頁

【非特許文献14】Kairaら、Lung Cancer、2009年、66巻(1号)、120～1

10

20

30

40

50

26頁

【非特許文献15】Nawashiroら、Int J Canc、2006年、119巻(3号)、484~492頁

【非特許文献16】Kairaら、Cancer Sci、2008年、99巻(12号)、2380~2386頁

【非特許文献17】Sakataら、Pathol Int、2009年、59巻(1号)、7~18頁

【非特許文献18】Kimら、Biol Pharm Bull、2008年、31巻(6号)、1096~1100頁

【非特許文献19】ShennanおよびThomson、Oncol Rep、2008年、20巻(4号)、885~889頁

【非特許文献20】Kajiら、Int J Gynecol Cancer、2010年、20巻(3号)、329~336頁

【非特許文献21】Haaseら、J Nucl Med、2007年、48巻(12号)、2063~2071頁

【非特許文献22】Kairaら、Clin Cancer Res、2007年、13巻(21号)、6369~6378頁

【非特許文献23】Urakamiら、Nucl Med Biol、2009年、36巻(3号)、295~303頁

【非特許文献24】Uchinoら、Mol Pharmacol 2002年、61巻(4号)、729~737頁

【非特許文献25】Vander Heidenら、Science、2009年、324巻(5930号)、1029~1033頁

【非特許文献26】Vistica、Biochim Biophys Acta、1979年、550巻(2号)、309~317頁

【非特許文献27】Hosoyaら、Biol Pharm Bull、2008年、31巻(11号)、2126~2130頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

腫瘍細胞中への薬物取込みを増大させるための能動的な輸送戦略に対する潜在性は公知であり、一般に受け入れられているが、化学療法剤および腫瘍造影剤は、一般に、腫瘍細胞において過剰発現することが公知である輸送体については最適化されていない。治療剤を腫瘍に送達するためにLAT1/2Fhc選択性化合物を使用することの一般的概念は十分に理解されているが、既存の技術は、LAT1/4F2hc選択性化合物を活用する組成物をいかに調製するかということに関するガイダンスを与えていない。したがって、LAT1/4F2hcに対してより選択的である新規な治療剤に対する必要性がある。

【0011】

L-ドパ、3-O-メチルドパ、ドロキシドパ、カルビドパ、3,3',5'-トリオードチロニン、チロキシン、ガバペンチンおよびメルファランを含む、LAT1/4F2hc輸送体の基質であるいくつかのアミノ酸関連薬物が公知である(Uchinoら、Mol Pharm 2002年、61巻(4号)、729-737頁;およびdel Amoら、Eur J Pharm Sci、2008年、35巻(3号)、161-174)。

【課題を解決するための手段】

【0012】

隣接する非悪性組織からの悪性がん組織の区別は、悪性細胞における代謝的、遺伝子学的および/または微細構造的変化に応答して生じる生化学的フラックスの変化を利用することによって遂行され得る。本開示によって提供される化合物は、悪性腫瘍を含むLAT1/4F2hc輸送体を発現する組織の化学療法を実質的に改善する。本開示によって提供される置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体は、LAT1/4F2hc輸送体を発現する標的組織または細胞に対してより高い取込み選択性を、非標的組織また

10

20

30

40

50

は細胞に対しては低い非特異的取込みを与える。

【0013】

本開示によって提供される実施形態は、新規な置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体、ならびに例えば化学療法剤としてのそのような誘導体の使用方法を提供する。特定の実施形態は、さらに、置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体を合成する方法、ならびにそのような誘導体を含む医薬組成物に関する。本開示の置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体はLAT1/4F2hcに対して選択性を示し、したがって、*in vivo*で被験体に投与された場合、がん性細胞中で蓄積する。本開示の化合物によってもたらされる利点は、LAT1/4F2hc基質の特性、すなわち、血液脳関門(BBB)透過性、迅速な取込みおよびLAT1/4F2hc輸送体を発現する腫瘍中での長期の保持を反映しており、さらに、化学療法剤として機能を果たす。

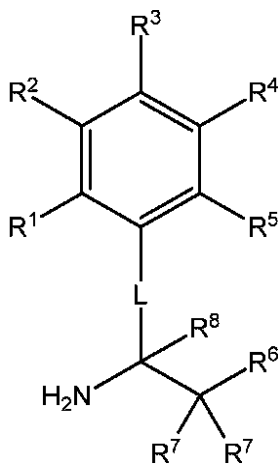
10

【0014】

化合物

第1の態様では、式(1)：

【化1】



20

(1)

30

{ 式中、

R¹およびR⁵の少なくとも1つは、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(OR¹⁰)(R¹⁰)、-NO₂、-NO、-N(R¹⁰)(S(=O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(S(=O)₂R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)OR¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)N(R¹⁰)₂)、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、-SH、C₁~4アルキルスルファニル、C₁~4アルキルスルフィニル、C₁~4アルキルスルホニル、-S(O)N(R¹⁰)₂、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、C₁~4フルオロアルキル、C₁~4フルオロアルコキシ、C₁~6アルキル、置換C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、置換C₁~6アルコキシ、C₃~6シクロアルキル、置換C₃~6シクロアルキル、C₃~6シクロアルキルオキシ、置換C₃~6シクロアルキルオキシ、C₄~12シクロアルキルアルキル、置換C₄~12シクロアルキルアルキル、C₆~10アリアル、置換C₆~10アリアル、C₇~16アリアルアルキル、置換C₇~16アリアルアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、置換C₁~6ヘテロアルキル、C₁~6ヘテロアルコキシ、置換C₁~6ヘテロアルコキシ、C₃~6ヘテロシクロアルキル、置換C₃~6ヘテロシクロアルキル、C₄~12ヘテロシクロアルキルアルキル、置換C₄~12ヘテロシクロアルキルアルキル、C₅~10ヘテロアリアル、置換C₅~10ヘテロアリアル、C₆~16ヘテロアリアルアルキルおよび置換C₆~16ヘテロアリアルアルキルから独立に選択され；

40

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の1つは化学療法的部分を含み；

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは、水素、ジウテリオ (deuterio)、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{4-8} シクロアルキルアルキルおよび C_{4-8} シクロアルキルヘテロアルキルから独立に選択され；

R^6 は、カルボン酸 ($-COOH$)、カルボン酸類似体およびカルボン酸 (バイオ) アイソスターから選択され；

各 R^7 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルから独立に選択されるか；または2つの R^7 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環および C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環から選択される環を形成しており；

R^8 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

各 R^{10} は、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

L は $-(X)_a-$ であり、

各 X は、結合 ($-$)、 $-C(R^{16})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ および $-N(R^{17})-$ から独立に選択され、各 R^{16} は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つの R^{16} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環もしくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環を形成しており、ここで R^{17} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

a は 0、1、2、3 および 4 から選択される }

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0015】

第2の態様では、スペーシング部分、例えばアリアル環およびリンカー L を介して、本開示によって提供される LAT1 認識エレメントとしての アミノ酸誘導体、アミノ酸類似体または アミノ酸カルボン酸 (バイオ) アイソスターと結合した場合、細胞毒性活性を保持する、当技術分野で公知の化学療法薬の任意の適切な化学療法的部分であり得る化学療法的部分が提供される。アミノ酸誘導体、アミノ酸類似体または アミノ酸カルボン酸 (バイオ) アイソスターとの化学療法的部分のコンジュゲートまたは融合産物は LAT1 / 4F2hc 輸送体のための同時の選択的基質である。

【0016】

第3の態様では、ナイトロジェンマスタード $-N(-CR_2-CR_2-X)_2$ 、N-モノアルキルまたは N, N-ジアルキルトリアゼン ($-N=N-NR_2$)、ハロアセトアミド ($-NR-CO-CH_2-X$)、エポキシド ($-CROCR-R$)、アジリジン ($-NC_2H_4$)、ミカエルアクセプター (Michael acceptor) ($-CR=CR-EWG-$)、スルホン酸エステルまたはビススルホン酸エステル ($-OSO_2R$ または $ROSO_2-$)、N-ニトロソ尿素 ($-NR-CO-N(NO)R$)、ビススルホニルヒドラジン ($R''SO_2-NR-N(-)-SO_2R''$ 、 $-SO_2-NR-NR'-SO_2R''$ または $R''SO_2-NR-NR'-SO_2-$)、ホスホロアミデート ($-O-P(=O)(N(R)-CH_2-CH_2-X)_2$ または $-O-P(=O)(N(-CH_2-CH$

10

20

30

40

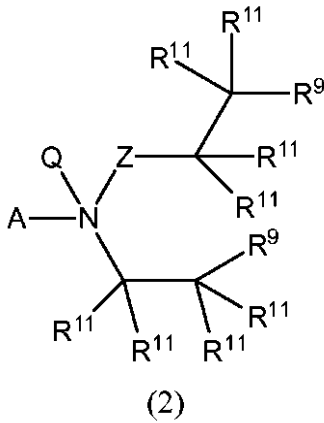
50

$2 - X)_2)_2$ 、および例えば $131 - \text{ヨウ素} (^{131} \text{I} -)$ または $211 - \text{アスタチン} (^{211} \text{At} -)$ 等の放射性核種から選択される化学療法的部分が提供される。

【0017】

第4の態様では、式(2)：

【化2】



10

{ 式中、

Aは、結合(「-」)、酸素(-O-)、硫黄(-S-)、アミノ(-NR¹⁰-)、メチレン(-CH₂-)、メチレンオキシ(-CH₂-O-)、オキシカルボニル(-O-C(=O)-)、チオカルボニル(-S-C(=O)-)、アミノカルボニル(-NR¹⁰-C(=O)-)、オキシチオカルボニル(-O-C(=S)-)、チオチオカルボニル(-S-C(=S)-)、アミノチオカルボニル(-NR¹⁰-C(=S)-)、メチレンオキシカルボニル(-CH₂-O-C(=O)-)、メチレンチオカルボニル(-CH₂-S-C(=O)-)、メチレンアミノカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、メチレンオキシチオカルボニル(-CH₂-O-C(=S)-)、メチレンチオチオカルボニル(-CH₂-S-C(=S)-)、メチレンアミノチオカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、カルボニル(-C(=O)-)、メチレンカルボニル(-CH₂-C(=O)-)、チオカルボニル(-C(=S)-)およびメチレンチオカルボニル(-CH₂-C(=S)-)から選択され；

20

30

Zは、結合(「-」)および酸素(-O-)から選択され；

Qは、-O⁻(正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)および自由電子対(:)から選択され、ただし、Qが-O⁻(正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)である場合、Aは、結合(「-」)およびメチレン(-CH₂-)から選択され、Zは結合(「-」)であり、式(2)の化学療法的部分はN-オキサイド(-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹))₂-C(R¹¹))₂-R⁹)₂)であり；

各R¹¹は、水素、ジュウテリオおよびC₁₋₃アルキルから独立に選択され；

各R⁹は、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)、ヨード(-I)、アルキルスルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₁₋₄アルキルから選択される)、C₁₋₄(ペル)フルオロアルキル(fluoroalkyl)スルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₁₋₄(ペル)フルオロアルキルから選択される)および(置換)アリールスルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₆₋₁₀アリールから選択される)から独立に選択される}

40

の化学療法的部分が提供される。

【0018】

第5の態様では、請求項1の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物が提供される。

【0019】

第6の態様では、治療有効量の請求項1に記載の化合物をそのような処置を必要とする患者に投与するステップを含む、患者におけるがんを処置するための式(1)の化合物の

50

使用が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

定義

2つの文字または記号の間ではないダッシュ(「-」)は、部分または置換基のための結合点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を介して結合している。

【0021】

「アルキル」は、親アルカン、アルケンまたはアルキンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り外すことによって誘導される飽和または不飽和、分枝状または直鎖状、一価炭化水素ラジカルを指す。アルキル基の例には、メチル；エチル、例えばエタニル、エテニルおよびエチニル；プロピル、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル、プロパン-1-エン-1-イル、プロパン-1-エン-2-イル、プロパン-2-エン-1-イル(アリル)、プロパン-1-イン-1-イル、プロパン-2-イン-1-イル等；ブチル、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-イル、2-メチル-プロパン-2-イル、ブタン-1-エン-1-イル、ブタン-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-エン-1-イル、ブタン-2-エン-1-イル、ブタン-2-エン-2-イル、ブタン-1,3-ジエン-1-イル、ブタン-1,3-ジエン-2-イル、ブタン-1-イン-1-イル、ブタン-1-イン-3-イル、ブタン-3-イン-1-イル等；等が含まれる。「アルキル」という用語は、具体的には、任意の度合またはレベルの飽和を有する基、すなわち、炭素-炭素単結合を排他的に有する基、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する基、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する基、ならびに炭素-炭素単結合、二重結合および三重結合の組合せを有する基を含むものとする。特定のレベルの飽和を対象とする場合、アルカニル、アルケニルおよびアルキニルという用語が使用される。特定の実施形態では、アルキル基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルキルであり、特定の実施形態では、エチルまたはメチルである。

【0022】

「アルキルチオ」とも称される「アルキルスルファニル」は、Rが本明細書で定義される通りのアルキルまたはシクロアルキルであるラジカル-SRを指す。アルキルスルファニル基の例には、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニルおよびシクロヘキシルスルファニルが含まれる。特定の実施形態では、アルキルスルファニル基は C_{1-6} アルキルスルファニルであり、特定の実施形態では C_{1-5} アルキルスルファニルであり、特定の実施形態では C_{1-4} アルキルスルファニルであり、特定の実施形態では C_{1-3} アルキルスルファニルであり、特定の実施形態ではエチルスルファニル(エチルチオ)であり、特定の実施形態ではメチルスルファニル(メチルチオ)である。

【0023】

「アルキルスルフィニル」は、Rが本明細書で定義される通りのアルキルまたはシクロアルキルであるラジカル-S(O)Rを指す。アルキルスルフィニル基の例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルおよびシクロヘキシルスルフィニルが含まれる。特定の実施形態では、アルキルスルフィニル基は C_{1-6} アルキルスルフィニルであり、特定の実施形態では C_{1-5} アルキルスルフィニルであり、特定の実施形態では C_{1-4} アルキルスルフィニルであり、特定の実施形態では C_{1-3} アルキルスルフィニルであり、特定の実施形態ではエチルスルフィニルであり、特定の実施形態ではメチルスルフィニルである。

【0024】

「アルキルスルホニル」は、Rが本明細書で定義される通りのアルキルまたはシクロアルキルであるラジカル-S(O)₂Rを指す。アルキルスルホニル基の例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルス

10

20

30

40

50

ルホニルおよびシクロヘキシルスルホニルが含まれる。特定の実施形態では、アルキルスルホニル基は C_{1-6} アルキルスルホニルであり、特定の実施形態では C_{1-5} アルキルスルホニルであり、特定の実施形態では C_{1-4} アルキルスルホニルであり、特定の実施形態では C_{1-3} アルキルスルホニルであり、特定の実施形態ではエチルスルホニルであり、特定の実施形態ではメチルスルホニルである。

【0025】

「アルコキシ」は、Rが本明細書で定義される通りのアルキルであるラジカル-O Rを指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシが含まれる。特定の実施形態では、アルコキシ基は C_{1-6} アルコキシであり、特定の実施形態では C_{1-5} アルコキシであり、特定の実施形態では C_{1-4} アルコキシであり、特定の実施形態では C_{1-3} アルコキシであり、特定の実施形態ではエトキシまたはメトキシである。

10

【0026】

「アリール」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、親芳香環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を取り外すことによって誘導される一価芳香族炭化水素ラジカルを指す。アリールは、5および6員の炭素環式芳香環、例えばベンゼン；少なくとも1つの環が炭素環式環および芳香環である二環式環系、例えばナフタレン、インダンおよびテトラリン；ならびに少なくとも1つの環が炭素環式環および芳香環である三環式環系、例えばフルオレンを包含する。アリールは、少なくとも1つの炭素環式芳香環、シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環と縮合した少なくとも1つの炭素環式芳香環を有する多環系を包含する。例えば、アリールは、N、OおよびSから選択される1個または複数個のヘテロ原子を含む5~7員のヘテロシクロアルキル環と縮合したフェニル環を含む。環の1つだけが炭素環式芳香環であるそのような縮合した二環式環系について、ラジカル炭素原子は、炭素環式芳香環またはヘテロシクロアルキル環にあってよい。アリール基の例には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン (pleiadene)、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレン等から誘導される基が含まれる。特定の実施形態では、アリール基は、 C_{6-10} アリール、 C_{6-9} アリール、 C_{6-8} アリールであり、特定の実施形態ではフェニルである。しかし、アリールは、本明細書で別個に定義されるヘテロアリールを決して包含せず、それと重なることもない。

20

30

【0027】

「アリールアルキル」は、炭素原子と結合している水素原子の1個がアリール基で置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。アリールアルキル基の例には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等が含まれる。特定の実施形態では、アリールアルキル部分の対象とする場合、命名法アリールアルカニル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルが使用される。特定の実施形態では、アリールアルキル基は、 C_{7-16} アリールアルキルであり、例えば、アリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は C_{1-6} であり、アリール部分は C_{6-10} であり、特定の実施形態では、アリールアルキル基は、 C_{7-16} アリールアルキルであり、例えば、アリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は C_{1-6} であり、アリール部分は C_{6-10} である。特定の実施形態では、アリールアルキル基は C_{7-9} アリールアルキルであり、ここでアルキル部分は C_{1-3} アルキルであり、アリール部分はフェニルである。特定の実施形態では、アリールアルキル基は、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{7-14} アリールアルキル、 C_{7-12} アリールアルキル、 C_{7-10} アリールアルキル、 C_{7-8} アリールアルキルであ

40

50

り、特定の実施形態では、ベンジルである。

【0028】

バイオアイソスターは、アイソスターについての最も広い定義に適合する原子または分子である。バイオアイソステリズムの概念は、化学的および物理的類似性を有する単一の原子、基、部分または分子全体は、類似した生物学的効果をもたらすという考え方に基づいている。親化合物のバイオアイソスターは、なお、その適切な標的によって認識され、受け入れられ得るが、その機能は、親分子と比較して変えられる。バイオアイソステリック的な置き換えによって影響を受けるパラメーターには、例えば、大きさ、立体構造、誘起効果およびメソメリー効果、分極率、静電相互作用能力、電荷分布、H結合形成能力、 pK_a (酸性度)、溶解性、疎水性、親油性、親水性、極性、効力、選択性、反応性または化学的および代謝的安定性、ADME (吸収、分布、代謝および排泄) が含まれる。医薬品においては一般的なことであるが、親分子中のカルボキシル基またはカルボン酸官能基 ($-CO_2H$) は、1つもしくは複数のカルボキシル基またはカルボン酸官能基 ($-CO_2H$) を含む親分子の望ましい特性を保持しながら、化学的または生物学的欠点を克服するために、適切なサロゲートまたは (バイオ) アイソスターで置き換えることができる。カルボキシル基またはカルボン酸官能基 ($-CO_2H$) の適切なサロゲートまたは (バイオ) アイソスターの例には、ヒドロキサム酸 ($-CONR^{1,2}OH$) ; ボロン酸 ($-B(OH)(OR^{1,2})$)、ホスフィン酸またはその誘導体 ($-PO(OH)R^{1,2}$)、ホスホン酸またはその誘導体 ($-PO(OH)(OR^{1,2})$)、スルフィン酸 ($-SOOH$)、スルホン酸 ($-SO_2OH$)、スルホンアミド ($-SO_2NHR^{1,2}$ または $-NH-SO_2R^{1,2}$)、スルホンイミドまたはアシルスルホンイミド ($-SO_2NHCOR^{1,2}$ または $-CONH-SO_2R^{1,2}$)、スルホニル尿素 ($-SO_2NHCONHR^{1,2}$ または $-NHCONH-SO_2R^{1,2}$)、アミド ($-CONHR^{1,2}$ または $-NHCOR^{1,2}$) が含まれ、ここで、上記のいずれかにおける $R^{1,2}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{6-10} アリール、アシルシアナミド ($-CONHCN$) ; 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール ($-CH(CF_3)OH$)、2, 2, 2 - トリフルオロメチルケトンおよびその水和物 ($-COCF_3$ および $-C(OH)_2CF_3$)、酸性複素環およびそれらの環状互変異性体 (annular tautomer)、例えば、例えばテトラゾール、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3 - ヒドロキシイソキサゾール、3 - ヒドロキシイソチアゾール、1 - ヒドロキシ - イミダゾール、1 - ヒドロキシ - ピラゾール、1 - ヒドロキシ - トリアゾール、1H - イミダゾール - 2 - オール、テトラゾール - 5 - チオール、3 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン、4 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン、テトロン酸、テトラミン酸、メルカプトアゾール、例えばスルファニル - 1H - イミダゾール、スルフィニル - 1H - イミダゾール、スルホニル - 1H - イミダゾール、スルファニル - 1H - トリアゾール、スルフィニル - 1H - トリアゾール、スルホニル - 1H - トリアゾール、スルファニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルフィニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルホニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルファニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルフィニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルホニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルファニル 1H - テトラゾール、スルファニル 2H - テトラゾール、スルフィニル 1H - テトラゾール、スルフィニル 2H - テトラゾール、スルホニル 1H - テトラゾール、スルホニル 2H - テトラゾールまたはスルホンイミドアミド (sulfonimidamide) ; および酸性オキソ炭素環または環状ポリオン (cyclic polyone) およびそれらの共鳴形態、例えばシクロペンタン - 1, 3 - ジオン、スクアリン酸、スクエアアミド (squareamide)、混合スクアラメート (mixed squaramate) または 2, 6 - ジフルオロフェノール等から選択される。

【0029】

本明細書で開示する式 (1) の「化合物」および式 (2) の部分には、これらの式のう

10

20

30

40

50

ちの任意の特定の化合物が含まれる。化合物は、それらの化学構造および/または化学名によって識別することができる。化合物は、ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) 命名プログラムを使用して命名される。化学構造と化学名が対立する場合、化学構造が、その化合物の同一性を決定する。本明細書に記載する化合物は1つまたは複数の立体中心および/または二重結合を含むことができ、したがって、二重結合異性体(すなわち幾何異性体)、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはアトロブ異性体等の立体異性体として存在することができる。したがって、全体的または部分的に相対的配置で示された本明細書の範囲内のあらゆる化学構造は、立体異性体的に純粋な形態(例えば、幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋なまたはジアステレオマー的に純粋な)ならびにエナンチオマーおよび立体異性体混合物を含む、例示化合物の可能なすべてのエナンチオマーおよび立体異性体を包含する。エナンチオマーおよび立体異性体混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術を使用して、それらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。

10

【0030】

式(1)の化合物および式(2)の部分は、式(1)の化合物および式(2)の部分の光学異性体、そのラセミ化合物およびそれらの他の混合物を含む。そのような実施形態では、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーを、不斉合成またはラセミ化合物の分割によって得ることができる。ラセミ化合物の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または例えば、キラル固定相を備えたキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)カラムを使用したクロマトグラフィー等の慣用的な方法により遂行することができる。さらに、式(1)の化合物は、単一の幾何異性体またはその混合物のいずれかとして、二重結合を有する化合物の(Z)-形態および(E)-形態(またはcis-形態およびtrans-形態)を含む。

20

【0031】

式(1)の化合物および式(2)の部分は、エノール型、ケト型およびそれらの混合物を含むいくつかの互変異性形態で存在することもできる。したがって、本明細書で描かれる化学構造は、例示化合物の可能なすべての互変異性形態を包含する。化合物は、非溶媒和形態ならびに水和物形態を含む溶媒和形態で存在することができる。特定の化合物は、多結晶、共結晶または非晶質形態で存在することができる。式(1)の化合物は、その薬学的に許容される塩または上記のいずれかのものの遊離酸形態の薬学的に許容される溶媒和物ならびに上記のいずれかのものの結晶形態を含む。

30

【0032】

式(1)の化合物は、本明細書で、置換アミノ酸誘導体および/または置換アミノ酸類似体とも称する。

【0033】

「化学療法的部分」は、本明細書で開示するもののいずれかを含む、がんを処置するのに効果的な部分を指す。特定の実施形態では、化学療法的部分は、直接的に、または適切なスペーシング部分を介して間接的に、本開示によって提供されるLAT1認識エレメントとしてのアミノ酸誘導体、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸(バイオ)アイソスターと結合した場合に細胞毒性活性を保持する、当技術分野で公知の化学療法薬の任意の適切な化学療法的部分であってよい。アミノ酸誘導体、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸(バイオ)アイソスターとの化学療法的部分のコンジュゲートまたは融合産生物は、LAT1/4F2hc輸送体のための同時の選択的基質である。

40

【0034】

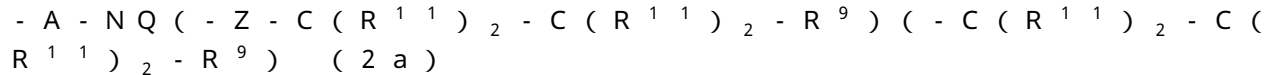
特定の実施形態では、化学療法的部分は、ナイトロジェンマスタード(-N(-CR₂-CR₂-X)₂)、N-モノアルキルまたはN,N-ジアルキルトリアゼン(-N=N-NR₂)、ハロアセトアミド(-NR-CO-CH₂-X)、エポキシド(-CROCR-R)、アジリジン(-NC₂H₄)、ミカエルアクセプター(-CR=CR-EWG-)、スルホン酸エステルまたはビススルホン酸エステル(-OSO₂RまたはROSO₂-)、N-ニトロソ尿素(-NR-CO-N(NO)R)、ビススルホニルヒドラジン

50

(R', SO₂-NR-N(-)-SO₂R', ', ', -SO₂-NR-NR'-SO₂R', ', ' または R', SO₂-NR-NR'-SO₂-), ホスホロアミデート(-O-P(=O)(N(R)-CH₂-CH₂-X)₂ または -O-P(=O)(N(-CH₂-CH₂-X)₂)₂、および放射性核種、例えば¹³¹I-ヨウ素(¹³¹[I]-)または²¹¹At-アスタチン(²¹¹[At]-)等から選択される。

【0035】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は、部分式(2a)(a moiety Formula (2a)):



{式中、

Aは、結合(「-」)、酸素(-O-)、硫黄(-S-)、アミノ(-NR¹⁰-)、メチレン(-CH₂-)、メチレンオキシ(-CH₂-O-)、オキシカルボニル(-O-C(=O)-)、チオカルボニル(-S-C(=O)-)、アミノカルボニル(-NR¹⁰-C(=O)-)、オキシチオカルボニル(-O-C(=S)-)、チオチオカルボニル(-S-C(=S)-)、アミノチオカルボニル(-NR¹⁰-C(=S)-)、メチレンオキシカルボニル(-CH₂-O-C(=O)-)、メチレンチオカルボニル(-CH₂-S-C(=O)-)、メチレンアミノカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、メチレンオキシチオカルボニル(-CH₂-O-C(=S)-)、メチレンチオチオカルボニル(-CH₂-S-C(=S)-)、メチレンアミノチオカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、カルボニル(-C(=O)-)、メチレンカルボニル(-CH₂-C(=O)-)、チオカルボニル(-C(=S)-)およびメチレンチオカルボニル(-CH₂-C(=S)-)から選択され;

Zは、結合(「-」)および酸素(-O-)から選択され;

Qは、-O⁻(正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)および自由電子対(:)から選択され、ただし、Qが-O⁻(正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)である場合、Aは、結合(「-」)およびメチレン(-CH₂-)から選択され、Zは結合(「-」)であり、式(2)の化学療法的部分はN-オキシド(-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)₂)であり;そして

各R¹¹は、水素、ジュウテリオおよびC₁₋₃アルキルから独立に選択され;

各R⁹は、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)、ヨード(-I)、アルキルスルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₁₋₄アルキルから選択される)、C₁₋₄(ペル)フルオロアルキルスルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₁₋₄(ペル)フルオロアルキルから選択される)および(置換)アリースルホネート(-OSO₂R⁴⁰、ここでR⁴⁰はC₆₋₁₀アリアルから選択される)から独立に選択される}

である。

【0036】

「シクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和の環状アルキルラジカルを指す。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₅₋₆シクロアルキル、シクロプロピル、シクロペンチルであり、特定の実施形態ではシクロヘキシルである。特定の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。

【0037】

「シクロアルキルアルキル」は、炭素原子と結合している水素原子の1個が本明細書で定義される通りのシクロアルキル基で置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。特定のアルキル部分を対象とする場合、命名法シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニルまたはシクロアルキルアルキニルが使用される。特定の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、C₄₋₃₀シクロアルキルアルキルであり、例えば、シクロア

10

20

30

40

50

ルキルアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は C_{1-10} であり、シクロアルキルアルキル部分のシクロアルキル部分は C_{3-20} であり、特定の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、 C_{4-20} シクロアルキルアルキルであり、例えば、シクロアルキルアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は C_{1-8} であり、シクロアルキルアルキル基のシクロアルキル部分は C_{3-12} である。特定の実施形態では、シクロアルキルアルキルは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり、シクロアルキルアルキル基のアルキル部分は C_{1-3} アルキルであり、シクロアルキルアルキル基のシクロアルキル部分は C_{3-6} シクロアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{4-10} シクロアルキルアルキル、 C_{4-8} シクロアルキルアルキルおよび C_{4-6} シクロアルキルアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、シクロプロピルメチル ($-CH_2-$ シクロ- C_3H_5)、シクロペンチルメチル ($-CH_2-$ シクロ- C_5H_9) またはシクロヘキシルメチル ($-CH_2-$ シクロ- C_6H_{11}) である。特定の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、シクロプロピルエチニル ($-CH=CH-$ シクロ- C_3H_5)、シクロペンチルエチニル ($-C=C-$ シクロ- C_5H_9) 等である。

【0038】

「シクロアルキルヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、アルキル基の炭素原子（および特定の会合した水素原子）の1個または複数個が、同じかまたは異なる単数のヘテロ原子基または複数のヘテロ原子基で独立に置き換えられており、かつ、炭素原子と結合している水素原子の1個がシクロアルキル基で置き換えられているヘテロアルキル基を指す。特定の実施形態では、シクロアルキルヘテロアルキルヘテロアルカニル、シクロアルキルヘテロアルケニルおよびシクロアルキルヘテロアルキニルが使用される。シクロアルキルヘテロアルキルの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ および $-NH-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ または $-NH-$ である。

【0039】

「シクロアルキルオキシ」は、Rが本明細書で定義される通りのシクロアルキルであるラジカル-ORを指す。シクロアルキルオキシ基の例には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシが含まれる。特定の実施形態では、シクロアルキルオキシ基は C_{3-6} シクロアルキルオキシであり、特定の実施形態では、 C_{3-5} シクロアルキルオキシであり、特定の実施形態では C_{5-6} シクロアルキルオキシであり、特定の実施形態では、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシである。

【0040】

「疾患」は、上記のいずれかの疾患、障害、状態または症状を指す。

【0041】

「フルオロアルキル」は、水素原子の1個または複数個がフルオロで置き換えられている、本明細書で定義される通りのアルキル基を指す。特定の実施形態では、フルオロアルキル基は C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-5} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、および C_{1-3} フルオロアルキルである。特定の実施形態では、フルオロアルキル基は、ペンタフルオロエチル ($-CF_2CF_3$) であり、そして特定の実施形態ではトリフルオロメチル ($-CF_3$) である。

【0042】

「フルオロアルコキシ」は、水素原子の1個または複数個がフルオロで置き換えられている、本明細書で定義される通りのアルコキシ基を指す。特定の実施形態では、フルオロアルコキシ基は、 C_{1-6} フルオロアルコキシ、 C_{1-5} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、または C_{1-3} フルオロアルコキシであり、特定の実施形態では $-OCF_2CF_3$ または $-OCF_3$ である。

【0043】

10

20

30

40

50

「置換アミノ酸誘導体」は、カルボキシル基を有する置換アミノ酸誘導体、例えば、置換アミノ酸を指す。

【0044】

「置換アミノ酸類似体」は、カルボキシル基が、ホスフィン酸基、スルフィン酸基、または他のもので置き換えられている置換アミノ酸誘導体、例えば3-アミノプロピルホスフィン酸、3-アミノプロピルスルフィン酸等を指す。

【0045】

「ハロゲン」は、フルオロ基、クロロ基、プロモ基またはヨード基を指す。

【0046】

「ヘテロアルコキシ」は、炭素原子の1個または複数個がヘテロ原子で置き換えられているアルコキシ基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルコキシ基はC₁₋₆ヘテロアルコキシであり、特定の実施形態ではC₁₋₅ヘテロアルコキシであり、特定の実施形態ではC₁₋₄ヘテロアルコキシであり、特定の実施形態ではC₁₋₃ヘテロアルコキシである。ヘテロアルコキシの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、-O-、-S-、-NH-、-NR-、-SO₂-および-SO₂-から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は-O-および-NH-から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は-O-および-NH-である。特定の実施形態では、ヘテロアルコキシ基は、C₁₋₆ヘテロアルコキシ、C₁₋₅ヘテロアルコキシ、C₁₋₄ヘテロアルコキシであり、特定の実施形態では、C₁₋₃ヘテロアルコキシである。

10

【0047】

「ヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、炭素原子（および特定の会合した水素原子）の1個または複数個が、同じかまたは異なる単数のヘテロ原子基または複数のヘテロ原子基で独立に置き換えられているアルキル基を指す。ヘテロ原子基の例には、-O-、-S-、-NH-、-NR-、-O-O-、-S-S-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR-、-PR-、-P(O)OR-、-P(O)R-、-POR-、-SO-、-SO₂-、-Sn(R)₂-等が含まれ、ここで、各Rは、水素、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₂アリール、置換C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アリールアルキル、置換C₇₋₁₈アリールアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、置換C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、置換C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₆₋₁₂ヘテロアリール、置換C₆₋₁₂ヘテロアリール、C₇₋₁₈ヘテロアリールアルキルおよび置換C₇₋₁₈ヘテロアリールアルキルから独立に選択される。特定の実施形態では、各Rは、水素およびC₁₋₃アルキルから独立に選択される。例えば、C₁₋₆ヘテロアルキルを参照すると、これは、炭素原子（および特定の会合した水素原子）の少なくとも1個がヘテロ原子で置き換えられているC₁₋₆アルキル基を意味する。例えば、C₁₋₆ヘテロアルキルは、5個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する基、4個の炭素原子および2個のヘテロ原子を有する基等を含む。ヘテロアルキルの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は-O-、-S-、-NH-、-N(-CH₃)-、-SO-および-SO₂-から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は-O-および-NH-から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は-O-または-NH-である。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基はC₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₅ヘテロアルキル、またはC₁₋₄ヘテロアルキルであり、特定の実施形態では、C₁₋₃ヘテロアルキルである。

20

30

40

【0048】

「ヘテロアリール」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、親ヘテロ芳香環系の単一の原子から1個の水素原子を取り外すことによって誘導される一価ヘテロ芳香族ラジカルを指す。ヘテロアリールは、芳香環であっても非芳香環であってもよい少なくとも1つの他の環と縮合している少なくとも1つのヘテロ芳香環を有する多環系を包含する。例えば、ヘテロアリールは、1つの環がヘテロ芳香環であり、第2の環がヘテロシクロアルキル環である二環式環を包含する。環のうちの1つだけが1個または複数個のヘテロ原

50

子を含むそのような縮合した二環式ヘテロアリアル環系について、ラジカル炭素は、芳香環にあってもヘテロシクロアルキル環にあってもよい。特定の実施形態では、ヘテロアリアル基中のN、SおよびO原子の総数が1を超える場合、そのヘテロ原子は互いに隣接していてもいなくてもよい。特定の実施形態では、ヘテロアリアル基中のヘテロ原子の総数は2個以下である。ヘテロアリアル環の特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ および $-NH-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ または $-NH-$ である。特定の実施形態では、ヘテロアリアル基は、 C_{5-10} ヘテロアリアル、 C_{5-9} ヘテロアリアル、 C_{5-8} ヘテロアリアル、 C_{5-7} ヘテロアリアル、 C_{5-6} ヘテロアリアルから選択され、特定の実施形態では C_5 ヘテロアリアルおよび C_6 ヘテロアリアルである。

【0049】

ヘテロアリアル基の例には、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサテン、チアゾリジン、オキサゾリジン等から誘導される基が含まれる。特定の実施形態では、ヘテロアリアル基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールまたはピラジンから誘導されるものである。例えば、特定の実施形態では、ヘテロアリアルは、 C_5 ヘテロアリアルであり、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、またはイソオキサゾリルから選択される。特定の実施形態では、ヘテロアリアルは、 C_6 ヘテロアリアルであり、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルから選択される。

【0050】

「ヘテロアリアルアルキル」は、炭素原子（および特定の会合した水素原子）の1個がヘテロ原子で置き換えられているアリアルアルキル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアリアルアルキル基は、 C_{6-16} ヘテロアリアルアルキル、 C_{6-14} ヘテロアリアルアルキル、 C_{6-12} ヘテロアリアルアルキル、 C_{6-10} ヘテロアリアルアルキル、 C_{6-8} ヘテロアリアルアルキル、または C_7 ヘテロアリアルアルキルであり、特定の実施形態では C_6 ヘテロアリアルアルキルである。ヘテロアリアルアルキルの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ および $-NH-$ から選択され、特定の実施形態ではヘテロ原子基は $-O-$ または $-NH-$ である。

【0051】

「ヘテロシクロアルキル」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、1個もしくは複数の炭素原子（および特定の会合した水素原子）が、同じかもしくは異なるヘテロ原子で独立に置き換えられている飽和もしくは不飽和環状アルキルラジカル；または、1個もしくは複数の炭素原子（および特定の会合した水素原子）が同じかもしくは異なるヘテロ原子で独立に置き換えられており、その結果、その環系がヒュッケル則を破る親芳香環系を指す。炭素原子（複数可）を置き換えるためのヘテロ原子の例には、N、P、O、SおよびSiが含まれる。ヘテロシクロアルキル基の例には、エポキシド、アジリン、チイラン、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン等から誘導される基が含まれる。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、 C_5 ヘテロシクロアルキルであり、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ジオ

10

20

30

40

50

キソラニル (doxolanyl) およびジチオラニルから選択される。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、 C_6 ヘテロシクロアルキルであり、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル (piperiziny) 、オキサジニル、ジチアニルおよびジオキサニルから選択される。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、 $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 - 5$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - 6$ ヘテロシクロアルキルであり、特定の実施形態では、 C_5 ヘテロシクロアルキルまたは C_6 ヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキルの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ および $-NH-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ または $-NH-$ である。

10

【0052】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル環の1個または複数個の炭素原子 (および特定の会合した水素原子) が、同じかまたは異なるヘテロ原子で独立に置き換えられているシクロアルキルアルキル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルは、 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{4-8} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキルアルキル、または C_{6-7} ヘテロシクロアルキルアルキルであり、特定の実施形態では C_6 ヘテロシクロアルキルアルキルまたは C_7 ヘテロシクロアルキルアルキルである。ヘテロシクロアルキルアルキルの特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ および $-NH-$ から選択され、特定の実施形態では、ヘテロ原子基は $-O-$ または $-NH-$ である。

20

【0053】

「メシル」は基 $-OS(O)_2Me$ または $-OMs$ を指す。

【0054】

「親芳香環系」は、 $4n+2$ 個の電子 (ヒュッケル則) を有する環状共役 (パイ) 電子系を有する不飽和環状または多環式環系を指す。「親芳香環系」の定義に含まれるものは、環の1つまたは複数が芳香環であり、環の1つまたは複数が飽和または不飽和である縮合環系、例えば、例えばフルオレン、インダン、インデン、フェナレン等である。親芳香環系の例には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレン等が含まれる。

30

【0055】

「親ヘテロ芳香環系」は、芳香族系に特徴的な連続的な電子系、およびヒュッケル則に対応する電子の数 ($4n+2$) を維持するような仕方で、1個または複数個の炭素原子 (および任意の関連水素原子) が、同じかまたは異なるヘテロ原子で独立に置き換えられている芳香環系を指す。炭素原子を置き換えるためのヘテロ原子の例には、*N*、*P*、*O*、*S* および *Si* 等が含まれる。「親ヘテロ芳香環系」の定義に具体的に含まれるものは、環の1つまたは複数が芳香環であり、環の1つまたは複数が飽和または不飽和である縮合環系、例えば、例えばアルシンドール、ベンゾジオキサソール、ベンゾフラン、クロマン、クロメン、インドール、インドリン、キサソテン等である。親ヘテロ芳香環系の例には、アルシンドール、カルバゾール、カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジ

40

50

ン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサントエン、チアゾリジン、オキサゾリジン等が含まれる。

【0056】

「患者」は哺乳動物、例えばヒトを指す。「患者」という用語は、「被験体」と互換的に使用される。

【0057】

「薬学的に許容される」は、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されているもしくは承認見込みのある、または米国薬局方、もしくは動物、より特別にはヒトでの使用のための他の一般に認められている薬局方に挙げられていることを指す。

10

【0058】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の薬理的活性を有する化合物の塩を指す。そのような塩には、無機酸、および親化合物中の第一、第二もしくは第三アミン等の1つもしくは複数のプロトン化可能な官能基で形成される、酸付加塩が含まれる。無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。特定の実施形態では、塩は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等のような有機酸で形成される。特定の実施形態では、塩は、親化合物中に存在する1つまたは複数の酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンまたはそれらの組合せで置き換えられている場合；あるいは、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等のような有機塩基と配位している場合に形成される。特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は塩酸塩である。特定の実施形態では、薬学的に許容される塩はナトリウム塩である。化合物が2つまたはそれ超のイオン化可能な基を有する特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、二塩、例えば二塩酸塩等の1つまたは複数の対イオンを含む。

20

30

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、水和物および他の溶媒和物ならびに結晶形態または非結晶形態の塩を含む。特定の実施形態では、薬学的に許容される塩が開示されている場合、その特定の塩(例えば、塩酸塩)は塩の例であり、当業者に公知の技術を使用して、他の塩を形成させることができることが理解される。さらに、当業者は、当技術分野で一般に公知の技術を使用して、薬学的に許容される塩を、対応する化合物、遊離塩基および/または遊離酸に変換することができる。StahlおよびWermuth, C.G.(編)、Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008年も参照されたい。

40

【0060】

「薬学的に許容されるビヒクル」は、それと一緒に、本開示によって提供される化合物を患者に投与することができ、その薬理的活性を損なわず、治療有効量の該化合物を提供するのに十分な用量で投与した場合に非毒性である、薬学的に許容される希釈剤、薬学的に許容されるアジュバント、薬学的に許容される賦形剤、薬学的に許容されるキャリア、または上記のいずれかのものの組合せを指す。

【0061】

「医薬組成物」は、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩、および、少なくとも1つの薬学的に許容されるビヒクルであって、それと一緒に式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩が患者に投与されるビヒクルを指す。薬学的に許容されるビ

50

ヒクルは当技術分野で公知である。

【0062】

「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量での、ある化合物と1つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、患者に対して無害であることが公知である製薬技術分野で一般に使用されるもの、例えば水、エタノール等である。化合物または化合物の部分と溶媒との分子複合体は、例えば、静電力、ファンデルワールス力または水素結合等の非共有結合性分子内力によって安定化させることができる。「水和物」という用語は、1つまたは複数の溶媒分子が水である溶媒和物を指す。

【0063】

「置換された」とは、1個または複数個の水素原子が同じかまたは異なる置換基で独立に置き換えられている基を指す。特定の実施形態では、各置換基は、ハロゲン、-OH、-CN、-CF₃、-OCF₃、=O、-NO₂、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆アルキル、-COOR、-NR₂および-CONR₂から独立に選択され；各Rは、水素およびC₁-₆アルキルから独立に選択される。特定の実施形態では、各置換基は、ハロゲン、-NH₂、-OH、C₁-₃アルコキシおよびC₁-₃アルキル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルから独立に選択される。特定の実施形態では、各置換基は、-OH、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメトキシから独立に選択される。特定の実施形態では、各置換基は、C₁-₃アルキル、=O、C₁-₃アルキル、C₁-₃アルコキシおよびフェニルから選択される。特定の実施形態では、各置換基は、-OH、-NH₂、C₁-₃アルキルおよびC₁-₃アルコキシから選択される。

10

20

【0064】

疾患を「処置すること」または疾患の「処置」は、疾患、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つを停止させるまたは改善すること、疾患、または疾患の臨床症状の少なくとも1つを獲得するリスクを低下させること、疾患、または疾患の臨床症状の少なくとも1つの発生を低減させること、あるいは、疾患、または疾患の臨床症状の少なくとも1つが発生するリスクを低減させることを指す。「処置すること」または「処置」とは、身体的に（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメーターの安定化）、またはその両方で疾患を阻害すること、および、患者に認識可能であっても可能でなくてもよい少なくとも1つの身体的パラメーターまたは兆候を阻害することも指す。特定の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害に曝露されているかまたそれにかかりやすい可能性があるが、それでも、まだその疾患の症状を経験していないか、それを示していない患者における疾患または少なくとも1つもしくは複数のその症状の発症を遅延させることを指す。

30

【0065】

「治療有効量」は、疾患、または疾患の臨床症状の少なくとも1つを処置するために被験体に投与する場合、疾患またはその症状のそのような処置に影響を及ぼすのに十分な化合物の量を指す。「治療有効量」は、例えば、化合物、疾患および/または疾患の症状、疾患および/または疾患もしくは障害の症状の重症度、処置を受ける患者の年齢、体重および/または健康、および処方する医師の判断に応じて変動し得る。任意の所与の場合における適切な量は、当業者によって確認され得るか、または、慣行的な実験によって決定することが可能である。

40

【0066】

「治療有効用量」は、患者における疾患または障害の有効な処置を提供する用量を指す。治療有効用量は、化合物毎に、また患者毎に変わり得、患者の状態および送達経路等の因子に依存し得る。治療有効用量は、当業者に公知の慣行的な薬理学的手順に従って決定することができる。

【0067】

「トリフリル」は基-O S(O)₂CF₃または-OTfを指す。

【0068】

50

ここで、化合物、組成物および方法の特定の実施形態への参照を詳細に行う。本開示の実施形態は、特許請求の範囲を限定しようとするものではない。それとは逆に、特許請求の範囲は、すべての代替物、改変物および均等物を包含するものとする。

【0069】

L A T 1 / 4 F 2 h c 輸送体

ヒト L A T 1 / 4 F 2 h c についての GenBank 受託番号は NP__003477 / NP__002385 である。文脈から別段明らかでない限り、L A T 1 / 4 F 2 h c 等の輸送体（ならびに本明細書で開示される他の輸送体）への参照は、GenBank 参照番号で記載されている、またはそれでコードされているアミノ酸配列、ならびに本質的に同じ輸送体活性を保持している対立遺伝子、同族および誘導バリエーション、およびその断片を含む。通常、そのようなバリエーションは、例示的な GenBank の核酸またはアミノ酸配列と、少なくとも 90% の配列同一性を示す。DNA レベルでの対立遺伝子バリエーションは、同じ種の個体間の遺伝的変異 (genetic variation) の結果である。DNA によってコードされたタンパク質におけるアミノ酸の置換、欠失または挿入を引き起こす、DNA レベルでのいくつかの対立遺伝子バリエーションは、タンパク質レベルでの対応する対立遺伝子変異をもたらす。遺伝子の同族形態は、種間の構造的および機能的に関連した遺伝子間の変異を指す。例えば、マウス遺伝子に対して、最も高い配列同一性および最も近い機能的関連性を示すヒト遺伝子は、マウス遺伝子のヒト同族形態である。

10

【0070】

配列比較のため、一般に、1つの配列は参照配列として役割を果たし、それと試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列および参照配列をコンピュータに入力し、必要なら部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメータをもとにして、参照配列に対する、試験配列（複数可）についての配列同一性パーセントの計算を可能にする。比較のための配列の最適アラインメントは、当業者に公知の方法で実施することができる。

20

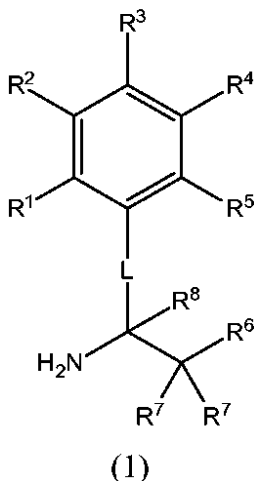
【0071】

化合物

特定の実施形態では、本開示によって提供される抗がん剤は式(1)：

【化3】

30



40

{ 式中、

R¹ および R⁵ の少なくとも 1 つは、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(OR¹⁰)(R¹⁰)、-NO₂、-NO、-N(R¹⁰)(S(=O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(S(=O)₂R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)OR¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)N(R¹⁰)₂)、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、-SH、C₁-₄ アルキル

50

スルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、置換 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、置換 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、置換 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルおよび置換 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルから独立に選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の 1 つは化学療法的部分を含み；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{4-8} シクロアルキルアルキルおよび C_{4-8} シクロアルキルヘテロアルキルから独立に選択され；

R^6 は、カルボン酸 ($-COOH$)、カルボン酸類似体およびカルボン酸 (バイオ) アイソスターから選択され；

各 R^7 は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルから独立に選択されるか；または 2 つの R^7 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環および C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環から選択される環を形成しており；

R^8 は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アル

コキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

各 R^{10} は、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

L は $-(X)_a-$ であり、各 X は、結合 ($-$) および $-C(R^{16})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ および $-N(R^{17})-$ から独立に選択され、

各 R^{16} は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つの R^{16} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環もしくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環を形成しており、ここで R^{17} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；そして a は 0、1、2、3 および 4 から選択され；

各置換基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ (オキソ)、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびフェニルから独立に選択され；各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択される；

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0072】

10

20

30

40

50

式(1)の化合物における特定の実施形態では、 R^1 は化学療法的部分を含み、 R^2 は化学療法的部分を含み、 R^3 は化学療法的部分を含み、 R^4 は化学療法的部分を含み、特定の実施形態では、 R^5 は化学療法的部分を含む。

【0073】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は、スペーシング部分、例えばアリール環およびリンカーLを介して、本開示によって提供されるLAT1認識エレメントとしてのアミノ酸誘導体、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸(バイオ)アイソスターと結合している場合、細胞毒性活性を保持する当技術分野で公知の化学療法薬の任意の適切な化学療法的部分であってよい。アミノ酸誘導体、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸(バイオ)アイソスターとの化学療法的部分のコンジュゲートまたは融合産生物は、LAT1/4F2hc輸送体のための同時の選択的基質である。

10

【0074】

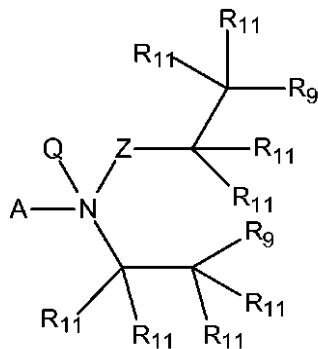
式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は、ナイトロジェンマスタード- $N(-CR_2-CR_2-X)_2$ 、N-モノアルキルまたはN,N-ジアルキルトリアゼン(- $N=N-NR_2$)、ハロアセトアミド(- $NR-CO-CH_2-X$)、エポキシド(- $CROCR-R$)、アジリジン(- NC_2H_4)、ミカエルアクセプター(- $CR=CR-EWG-$)、スルホン酸エステルまたはビススルホン酸エステル(- OSO_2R または $ROSO_2-$)、N-ニトロソ尿素(- $NR-CO-N(NO)R$)、ビススルホニルヒドラジン($R''SO_2-NR-N(-)-SO_2R''$ 、 $-SO_2-NR-NR'-SO_2R''$ または $R''SO_2-NR-NR'-SO_2-$)、ホスホロアミデート(- $O-P(=O)(N(R)-CH_2-CH_2-X)_2$ または $-O-P(=O)(N(-CH_2-CH_2-X))_2$)、および放射性核種、例えば ^{131}I -ヨウ素(^{131}I [I]-)または ^{211}At -アスタチン(^{211}At [At]-)等を含む。

20

【0075】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は、部分式(2)：

【化4】



(2)

30

{式中、

Aは、結合(「-」)、酸素(-O-)、硫黄(-S-)、アミノ(- NR^{10} -)、メチレン(- CH_2 -)、メチレンオキシ(- CH_2-O-)、オキシカルボニル(- $O-C(=O)-$)、チオカルボニル(- $S-C(=O)-$)、アミノカルボニル(- $NR^{10}-C(=O)-$)、オキシチオカルボニル(- $O-C(=S)-$)、チオチオカルボニル(- $S-C(=S)-$)、アミノチオカルボニル(- $NR^{10}-C(=S)-$)、メチレンオキシカルボニル(- $CH_2-O-C(=O)-$)、メチレンチオカルボニル(- $CH_2-S-C(=O)-$)、メチレンアミノカルボニル(- $CH_2-NR^{10}-C(=O)-$)、メチレンオキシチオカルボニル(- $CH_2-O-C(=S)-$)、メチレンチオチオカルボニル(- $CH_2-S-C(=S)-$)、メチレンアミノチオカルボニル(- $CH_2-NR^{10}-C(=S)-$)、カルボニル(- $C(=O)-$)、メチレンカルボニル

40

50

($-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$)、チオカルボニル($-\text{C}(=\text{S})-$)およびメチレンチオカルボニル($-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{S})-$)から選択され;

Zは、結合(「-」)および酸素($-\text{O}-$)から選択され;

Qは、 $-\text{O}^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)および自由電子対(:)から選択され、ただし、Qが $-\text{O}^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子)である場合、Aは、結合(「-」)およびメチレン($-\text{CH}_2-$)から選択され、Zは結合(「-」)であり、式(2)の化学療法的部分はN-オキシド($-\text{A}-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)_2$)であり;

各 R^{11} は、水素、ジュウテリオおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択され;

各 R^9 は、フルオロ($-\text{F}$)、クロロ($-\text{Cl}$)、ブロモ($-\text{Br}$)、ヨード($-\text{I}$)、アルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)、 C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)および(置換)アリールスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{6-10} アリールから選択される)から独立に選択される}

である。

【0076】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は、構造 $-\text{A}-\text{N}(-\text{Z}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)(-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)$ および($-\text{A}-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)_2$)から選択され、

Aは、結合(「-」)、メチレン($-\text{CH}_2-$)、酸素($-\text{O}-$)、メチレンオキシ($-\text{CH}_2-\text{O}-$)、オキシカルボニル($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$)、メチレンオキシカルボニル($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$)、カルボニル($-\text{C}(=\text{O})-$)およびメチレンカルボニル($-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$)から選択され;

各 R^{11} は、水素およびジュウテリオから独立に選択され;

各 R^9 は、フルオロ($-\text{F}$)、クロロ($-\text{Cl}$)、ブロモ($-\text{Br}$)、ヨード($-\text{I}$)、アルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)、 C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)および(置換)アリールスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{6-10} アリールから選択される)から独立に選択される。

【0077】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-\text{A}-\text{NQ}(-\text{Z}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)(-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)$ を有し、Aは結合(「-」)であり; Qは自由電子対(:)であり; Zは結合(「-」)であり; 各 R^{11} は、水素およびジュウテリオから独立に選択され; 各 R^9 は、クロロ($-\text{Cl}$)、ブロモ($-\text{Br}$)、ヨード($-\text{I}$)、アルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{mD}_m-\text{CH}_2-\text{nD}_n-\text{R}^9)_2$ であり、ここで、mおよびnは0、1および2から独立に選択される。

【0078】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-\text{A}-\text{NQ}(-\text{Z}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)(-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{C}(\text{R}^{11})_2-\text{R}^9)$ を有し、Aはメチレン($-\text{CH}_2-$)であり; Qは自由電子対(:)であり; Zは結合(「-」)であり; 各 R^{11} は、水素およびジュウテリオから独立に選択され; 各 R^9 は、クロロ($-\text{Cl}$)、ブロモ($-\text{Br}$)、ヨード($-\text{I}$)、アルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル)フルオロアル

10

20

30

40

50

キルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CH_2-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

【0079】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A は結合(「-」)であり、 Q は負電荷をもつ酸素($-O^-$)であり、 Z は結合(「-」)であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、アルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

10

【0080】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A はメチレン($-CH_2-$)であり、 Q は負電荷をもつ酸素($-O^-$)であり、 Z は結合(「-」)であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、アルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

20

【0081】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A は結合(「-」)であり、 Q は自由電子対(:)であり、 Z は酸素であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、アルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-N(-O-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

30

【0082】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A はメチレン($-CH_2-$)であり、 Q は自由電子対(:)であり、 Z は酸素であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、アルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-OSO_2R^4$)⁰、ここで R^4 は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CH_2-N(-O-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

40

【0083】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A

50

は酸素 (- O -) であり、Q は自由電子対 (:) であり、Z は結合 (「 - 」) であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される) および C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルから選択される) から独立に選択され；その化学療法的部分は、 $-O-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、m および n は 0、1 および 2 から独立に選択される。

【0084】

特定の実施形態では、式 (2) の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、A はメチレンオキシ (- CH₂-O-) であり、Q は自由電子対 (:) であり、Z は結合 (「 - 」) であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)、 C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルから選択される) から独立に選択され；その化学療法的部分は、 $-CH_2-O-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、m および n は 0、1 および 2 から独立に選択される。

10

【0085】

特定の実施形態では、式 (2) の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、A はカルボニル (- CO-) であり、Q は自由電子対 (:) であり、Z は結合 (「 - 」) であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)、 C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルから選択される) から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、m および n は 0、1 および 2 から独立に選択される。

20

30

【0086】

特定の実施形態では、式 (2) の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、A はメチレンカルボニル (- CH₂-CO-) であり、Q は自由電子対 (:) であり、Z は結合 (「 - 」) であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される) および C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルから選択される) から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、m および n は 0、1 および 2 から独立に選択される。

40

【0087】

特定の実施形態では、式 (2) の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、A はオキシカルボニル (- O-CO-) であり、Q は自由電子対 (:) であり、Z は結合 (「 - 」) であり、各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される) および C_{1-4} (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R⁴⁰、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル) フ

50

ルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-O-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

【0088】

特定の実施形態では、式(2)の化学療法的部分は構造 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ を有し、 A はメチレンオキシカルボニル($-CH_2-O-CO-$)であり；各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、アルキルスルホネート($-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} アルキルから選択される)および C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルスルホネート($-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は C_{1-4} (ペル)フルオロアルキルから選択される)から独立に選択され、その化学療法的部分は、 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ であり、ここで、 m および n は0、1および2から独立に選択される。

10

【0089】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

20

【0090】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

【0091】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

30

【0092】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

【0093】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-N(-O-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

40

【0094】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2-N(-O-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され；各 R^9 は、クロロ($-Cl$)、プロモ($-Br$)、ヨード($-I$)、メチルスルホニルオキシ($-OSO_2CH_3$)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ($-OSO_2CF_3$)から独立に選択される。

50

【0095】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-O-N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2の整数から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

【0096】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2 - O - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

10

【0097】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

【0098】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

20

【0099】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-O - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

30

【0100】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ を含み、 m および n は0、1および2から独立に選択され、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

【0101】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ を含み、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

40

【0102】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ を含み、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ(-OSO₂CF₃)から独立に選択される。

【0103】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ を含み、各 R^9 は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)、メチルスルホニルオキシ(-OSO₂CH₃)およびトリフルオロメチルスル

50

ホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 0 4 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C H ₂ - N ⁺ (- O ⁻) (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 0 5 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - N (- O - C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

10

【 0 1 0 6 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C H ₂ - N (- O - C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 0 7 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

20

【 0 1 0 8 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C H ₂ - O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 0 9 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

30

【 0 1 1 0 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C H ₂ - C O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 1 1 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - O - C O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、m および n は 0、1 および 2 から独立に選択され、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

40

【 0 1 1 2 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、化学療法的部分は - C H ₂ - O - C O - N (- C H ₂ - C H ₂ - R ⁹) ₂ を含み、各 R ⁹ は、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、メチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C H ₃) およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ (- O S O ₂ C F ₃) から独立に選択される。

【 0 1 1 3 】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、R ⁶ は、カルボン酸 (- C O O H)、ヒドロキサム酸 (- C O N R ^{1 2} O H)、ボロン酸 (- B (O H) (O R ^{1 2}))、ホスフィン酸

50

またはその誘導体 (- P O (O H) R ^{1 2}) およびホスホン酸またはその誘導体 (- P O (O H) (O R ^{1 2}))、スルフィン酸 (- S O O H)、スルホン酸 (- S O ₂ O H)、スルホンアミド (- S O ₂ N H R ^{1 2} または - N H S O ₂ R ^{1 2})、スルホンイミドまたはアシルスルホンイミド (- S O ₂ N H C O R ^{1 2} または - C O N H S O ₂ R ^{1 2})、スルホニル尿素 (- S O ₂ N H C O N H R ^{1 2} または - N H C O N H S O ₂ R ^{1 2})、アミド (- C O N H R ^{1 2} または - N H C O R ^{1 2})、アシルシアナミド (- C O N H C N)、2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール (- C H (C F ₃) O H)、2, 2, 2 - トリフルオロメチルケトンおよびその水和物 (- C O C F ₃ および - C (O H) ₂ C F ₃)、上記のいずれかのものの酸性複素環および環状互変異性体、ならびに上記のいずれかのものの酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび共鳴形態から選択され; R ^{1 2} は、水素、C ₁ - ₆ アルキル、C ₁ - ₄ フルオロアルキル、C ₃ - ₆ シクロアルキルおよび C ₆ - ₁₀ アリールから選択される。

10

【0114】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、酸性複素環および環状互変異性体は、1 H - テトラゾール、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3 - ヒドロキシイソオキサゾール、3 - ヒドロキシイソチアゾール、1 - ヒドロキシ - イミダゾール、1 - ヒドロキシ - ピラゾール、1 - ヒドロキシ - トリアゾール、1 H - イミダゾール - 2 - オール、テトラゾール - 5 - チオール、3 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン、4 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン、テトロン酸、テトラミン酸、メルカプトアゾール、例えばスルファニル - 1 H - イミダゾール、スルフィニル - 1 H - イミダゾール、スルホニル - 1 H - イミダゾール、スルファニル - 1 H - トリアゾール、スルフィニル - 1 H - トリアゾール、スルホニル - 1 H - トリアゾール、スルファニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルフィニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルホニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、スルファニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルフィニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルホニル - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン、スルファニル 1 H - テトラゾール、スルファニル 2 H - テトラゾール、スルフィニル 1 H - テトラゾール、スルフィニル 2 H - テトラゾール、スルホニル 1 H - テトラゾール、スルホニル 2 H - テトラゾールおよびスルホンイミドアミドから選択される。

20

30

【0115】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび共鳴形態は、シクロペンタン - 1, 3 - ジオン、スクアリン酸、スクエアアミド、混合スクアラメートおよび 2, 6 - ジフルオロフェノールから選択される。

【0116】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、R ⁶ は、- C O O H、- S (O) O H、- S O ₂ O H、- P (O) (O H) R ^{1 2}、- P (O) (O H) (O R ^{1 2})、- S O ₂ N H R ^{1 2}、- N H S O ₂ R ^{1 2}、- S O ₂ N H C O R ^{1 2}、- C O N H S O ₂ R ^{1 2}、- S O ₂ N H C O N H R ^{1 2}、- C O N H C N、1 H - テトラゾール - イル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3 - ヒドロキシイソオキサゾール、3 - ヒドロキシイソチアゾール、シクロペンタン - 1, 3 - ジオン、スクアリン酸、スクエアアミドおよび混合スクアラメートから選択され; R ^{1 2} は、水素、C ₁ - ₄ アルキルおよび C ₃ - ₅ シクロアルキルから選択される。

40

【0117】

式 (1) の化合物の特定の実施形態では、R ⁶ は、- C O O H、- S (O) O H、- P (O) (O H) H、- C O N H S O ₂ C H ₃、- C O N H S O ₂ C F ₃、- S O ₂ N H C O C H ₃、- S O ₂ N H C O C F ₃、- N H S O ₂ C H ₃、- N H S O ₂ C F ₃、1 H -

50

テトラゾール - イル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - イル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - イル、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - イル、チアゾリジンジオン - イル、オキサゾリジンジオン - イル、オキサジアゾリジンジオン - イル、3 - ヒドロキシイソオキサゾール - イル、3 - ヒドロキシイソチアゾール - イル、テトロン酸 - イル (tetronic acid-yl)、テトラミン酸 - イル、およびシクロペンタン - 1, 3 - ジオン - イルから選択される。

【0118】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^6 は、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ 、 $-CONHSO_2CH_3$ 、 $-CONHSO_2CF_3$ 、 $-SO_2NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NHCOCF_3$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 、 $-NHSO_2CF_3$ および1H-テトラゾール - 5 - イルから選択される。

10

【0119】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^6 は、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および1H-テトラゾール - イルから選択される。

【0120】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^6 は $-COOH$ である。

【0121】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな(germinal) R^7 はそれらが結合している炭素原子と一緒に C_{3-5} シクロアルキル環を形成している。

20

【0122】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^7 はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピル環もしくはシクロブチル環を形成している。

【0123】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシルおよびメチルから独立に選択される。

30

【0124】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は、水素およびジュウテリオから独立に選択される。

【0125】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は水素である。

【0126】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^8 は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシおよびシクロプロピルから選択される。

【0127】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^8 は、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシおよびシクロプロピルから選択される。

40

【0128】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される。

【0129】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^8 はメチルである。

50

【0130】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、 R^8 は水素である。

【0131】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、各 R^{10} は、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって3~5員の複素環を形成している。

【0132】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、Lは $(-X-)_a$ であり、aは0、1、2、3および4から選択され、Xは、酸素 $(-O-)$ 、硫黄 $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-SO_2-)$ 、カルボニル $(-CO-)$ 、 $-C(R^{16})_2-$ およびアミノ $(-NR^{17}-)$ から選択され、 R^{16} は、水素、ジユウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、および C_{1-4} アルキルから独立に選択され、 R^{17} は、水素、メチルおよびエチルから選択される。

10

【0133】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、は含み、結合 $(-)$ 、メチレン $(-CH_2-)$ 、フルオロメチレン $(-CFH-)$ 、ジフルオロメチレン $(-CF_2-)$ 、ヒドロキシメチレン $(-C(OH)H-)$ 、エタン-1,1-ジイル $(-CHCH_3-)$ 、プロパン-2,2-ジイル $(-C(CH_3)_2-)$ 、プロパン-1,1-ジイル $(-CH(CH_2-CH_3)-)$ 、酸素 $(-O-)$ 、硫黄 $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-SO_2-)$ 、カルボニル $(-CO-)$ およびアミノ $(-NR^{17}-)$ から選択され、 R^{17} は、水素、メチルおよびエチルから選択される。

20

【0134】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、Lは、結合 $(-)$ 、メチレン $(-CH_2-)$ 、フルオロメチレン $(-CFH-)$ 、ジフルオロメチレン $(-CF_2-)$ 、ヒドロキシメチレン $(-C(OH)H-)$ 、エタン-1,1-ジイル $(-CHCH_3-)$ 、プロパン-2,2-ジイル $(-C(CH_3)_2-)$ 、酸素 $(-O-)$ 、スルホニル $(-SO_2-)$ 、カルボニル $(-CO-)$ およびアミノ $(-NR^{17}-)$ から選択され、 R^{17} は水素およびメチルから選択される。

【0135】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、aは2であり、各Xはメチレン $(-CH_2-)$ であり、Lはエタン-1,2-ジイル $(-CH_2-CH_2-)$ であり；1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、1つのXはエタン-1,1-ジイル $(-CHCH_3-)$ であり、Lはプロパン-1,2-ジイル $(-CH_2-CHCH_3-)$ であり；1つのXはエタン-1,1-ジイル $(-CHCH_3-)$ であり、1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、Lはプロパン-1,2-ジイル $(-CHCH_3-CH_2-)$ であり；1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、1つのXはヒドロキシメチレン $(-CHOH-)$ であり、Lはヒドロキシエタン-1,2-ジイル $(-CH_2-CHOH-)$ であり；1つのXはヒドロキシメチレン $(-CHOH-)$ であり、1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、Lはヒドロキシエタン-1,2-ジイル $(-CHOH-CH_2-)$ であり；1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、1つのXはフルオロメチレン $(-CFH-)$ であり、Lはフルオロエタン-1,2-ジイル $(-CH_2-CHF-)$ であり；1つのXはフルオロメチレン $(-CFH-)$ であり、1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、Lはフルオロエタン-1,2-ジイル $(-CHF-CH_2-)$ であり；1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、1つのXはジフルオロメチレン $(-CF_2-)$ であり、Lはジフルオロエタン-1,2-ジイル $(-CH_2-CF_2-)$ であり；1つのXはジフルオロメチレン $(-CF_2-)$ であり、1つのXはメチレン $(-CH_2-)$ であり、Lはジフルオロエタン-1,2-ジイル $(-CF_2-CH_2-)$ であり；1つのXはカルボニル $(-CO-)$ であり、1つのXはアミノ $(-NR^{17}-)$ であり、Lはカルボニルアミノ $(-CO-NR^{17}-)$ であり；1つのXはアミノ $(-NR^{17}-)$ であり、1つのXはカルボニル $(-CO-)$ であり、Lはアミノカルボニル $(-NR^{17}-CO-)$ であり；1つのXはメチレン

30

40

50

(- CH₂ -) であり、1つのXはアミノ (- NR^{1 7} -) であり、Lはメチレンアミノ (- CH₂ - NR^{1 7} -) であり；1つのXはアミノ (- NR^{1 7} -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはアミノメチレン (- NR^{1 7} - CH₂ -) であり；1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、1つのXは酸素 (- O -) であり、Lはメチレンオキシ (- CH₂ - O -) であり；1つのXは酸素 (- O -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはオキシメチレン (- O - CH₂ -) であり；1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、1つのXは硫黄 (- S -) であり、Lはメチレンチイル (- CH₂ - S -) であり；1つのXは硫黄 (- S -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはチイルメチレン (- S - CH₂ -) であり；1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、1つのXはスルフィニル (- SO -) であり、Lはメチレンスルフィニル (- CH₂ - SO -) であり；1つのXはスルフィニル (- SO -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはスルフィニルメチレン (- SO - CH₂ -) であり；1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、1つのXはスルホニル (- SO₂ -) であり、Lはメチレンスルホニル (- CH₂ - SO₂ -) であり；1つのXはスルホニル (- SO₂ -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはスルホニルメチレン (- SO₂ - CH₂ -) であり；1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、1つのXはカルボニル (- CO -) であり、Lはメチレンカルボニル (- CH₂ - CO -) であり；または、1つのXはカルボニル (- CO -) であり、1つのXはメチレン (- CH₂ -) であり、Lはカルボニルメチレン (- CO - CH₂ -) であり；R^{1 7}は、水素、メチルおよびエチルから選択される。

10
20

【0136】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、aは2であり；Lは、エタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CH₂ -)、プロパン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHCH₃ - または - CHCH₃ - CH₂ -)、ヒドロキシエタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHOH または CHOH - CH₂ -)、カルボニルアミノ (- CO - NR^{1 7} -)、アミノカルボニル (- NR^{1 7} - CO -)、メチレンアミノ (- CH₂ - NR^{1 7} -)、アミノメチレン (- NR^{1 7} - CH₂ -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、オキシメチレン (- O - CH₂ -)、メチレンチイル (- CH₂ - S -)、チイルメチレン (- S - CH₂ -)、メチレンスルホニル (- CH₂ - SO₂ -)、スルホニルメチレン (- SO₂ - CH₂ -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - CO -)、およびカルボニルメチレン (- CO - CH₂ -) から選択され、R^{1 7}は、水素およびメチルから選択される。

30

【0137】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、R¹およびR⁵の少なくとも1つは、ハロゲン、-N(R^{1 0})₂、-N⁺(-O⁻)(R^{1 0})₂、-N(R^{1 0})(OR^{1 0})、-NO₂、-NO、-CN、-COOR^{1 0}、-CON(R^{1 0})₂、-OH、C₁-₄アルキル、置換C₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシ、置換C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルスルファニル、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄アルキルスルホニル、C₁-₄ヘテロアルキル、C₁-₄ヘテロアルコキシ、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄フルオロアルコキシ、C₃-₅シクロアルキル、C₃-₅シクロアルキルオキシおよびC₄-₈シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

40

各R^{1 0}は、水素、ジュウテリオ、C₁-₄アルキルおよびC₁-₄アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルなR^{1 0}はそれらが結合している窒素と一緒になって3~6員の複素環式環を形成しており；

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の1つは、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH

50

$-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される。

【0138】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 の少なくとも1つは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立に選択され；

各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される。

【0139】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 のそれぞれは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各 R^{10} は、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒に3~6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される。

【0140】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 のそれぞれは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独

10

20

30

40

50

立に選択され；

各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される。

10

【0141】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 の1つは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立して選択され；

20

各 R^{10} は、水素、ジユテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される。

30

【0142】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 の1つは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立して選択され；

40

各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$

50

)₂、および -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ は、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃ および -OSO₂CF₃ から独立に選択される。

【0143】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれは、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁-₄ アルキルスルファニル、C₁-₄ アルキルスルフィニル、C₁-₄ アルキルスルホニル、C₁-₄ フルオロアルキル、C₁-₄ フルオロアルコキシ、C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、C₁-₄ ヘテロアルキル、C₁-₄ ヘテロアルコキシおよび C₄-₈ シクロアルキルアルキルから独立に選択され

10

；各 R¹⁰ は、水素および C₁-₄ アルキルから独立に選択されるか、または2つの R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成している。

【0144】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれは、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、-NR¹⁰₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-OH、C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、C₁-₄ アルキルスルファニル、C₁-₄ フルオロアルキルおよび C₁-₄ フルオロアルコキシから独立に選択され、

20

各 R¹⁰ は、水素および C₁-₄ アルキルから独立に選択されるか、または2つの R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成している。

【0145】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、R¹ および R⁵ の他方は水素である。

【0146】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれは水素である。

【0147】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、R²、R³ および R⁵ は水素である。

【0148】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、R¹ は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(OR¹⁰)(R¹⁰)、-NO₂、-NO、-N(R¹⁰)(S(=O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(S(=O)₂R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)R¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)OR¹⁰)、-N(R¹⁰)(C(O)N(R¹⁰)₂)、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、-SH、C₁-₄ アルキルスルファニル、C₁-₄ アルキルスルフィニル、C₁-₄ アルキルスルホニル、-S(O)N(R¹⁰)₂、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、C₁-₄ フルオロアルキル、C₁-₄ フルオロアルコキシ、C₁-₆ アルキル、置換 C₁-₆ アルキル、C₁-₆ アルコキシ、置換 C₁-₆ アルコキシ、C₃-₆ シクロアルキル、置換 C₃-₆ シクロアルキル、C₃-₆ シクロアルキルオキシ、置換 C₃-₆ シクロアルキルオキシ、C₄-₁₂ シクロアルキルアルキル、置換 C₄-₁₂ シクロアルキルアルキル、C₆-₁₀ アリール、置換 C₆-₁₀ アリール、C₇-₁₆ アリールアルキル、置換 C₇-₁₆ アリールアルキル、C₁-₆ ヘテロアルキル、置換 C₁-₆ ヘテロアルキル、C₁-₆ ヘテロアルコキシ、置換 C₁-₆ ヘテロアルコキシ、C₃-₆ ヘテロシクロアルキル、置換 C₃-₆ ヘテロシクロアルキル、C₄-₁₂ ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C₄-₁₂ ヘテロシクロアルキルアルキル、C₅-₁₀ ヘテロアリール、置換 C₅-₁₀ ヘテロアリール、C₆-₁₆ ヘテロアリールアルキルおよび置換 C₆-₁₆ ヘテロアリールアルキルから選択され；各 R¹⁰ は、水素、ジュウテリオ、C₁-₄ アルキルおよび C₁-₄ アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

30

40

50

R⁵ は水素である。

【0149】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹ は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 アルキルスルファニル、C₁~4 アルキルスルフィニル、C₁~4 アルキルスルホニル、C₁~4 ヘテロアルキル、C₁~4 ヘテロアルコキシ、C₁~4 フルオロアルキル、C₁~4 フルオロアルコキシ、C₃~5 シクロアルキル、C₃~5 シクロアルキルオキシおよび C₄~8 シクロアルキルアルキルから選択され；各 R¹⁰ は、水素、ジュウテリオ、C₁~4 アルキルおよび C₁~4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

10

R⁵ は水素である。

【0150】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹ は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 アルキルスルファニル、C₁~4 アルキルスルフィニル、C₁~4 フルオロアルキル、C₁~4 フルオロアルコキシ、C₃~5 シクロアルキルおよび C₃~5 シクロアルキルオキシから選択され；各 R¹⁰ は、水素および C₁~3 アルキルから独立に選択されるか、または2つの R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成しており；

20

R⁵ は水素である。

【0151】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹ および R⁵ のそれぞれは、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 アルキルスルファニル、C₁~4 アルキルスルフィニル、C₁~4 アルキルスルホニル、C₁~4 ヘテロアルキル、C₁~4 ヘテロアルコキシ、C₁~4 フルオロアルキル、C₁~4 フルオロアルコキシ、C₃~5 シクロアルキル、C₃~5 シクロアルキルオキシおよび C₄~8 シクロアルキルアルキルから独立に選択され；各 R¹⁰ は、水素、ジュウテリオ、C₁~4

30

アルキルおよび C₁~4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

R²、R³ および R⁴ の1つは、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ は、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃ および -OSO₂CF₃ から独立に選択され；

40

R²、R³ および R⁴ の他のそれぞれは水素であり；

R⁶ は、-COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R⁷ は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 フルオロアルキルおよび C₁~4 フルオロアルコキシから選択され；

50

Lは、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} は、水素、メチルおよびエチルから選択される。

【0152】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

10

R^1 および R^5 のそれぞれは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立に選択され；各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され、他の R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり；

20

R^6 は $-COOH$ であり；

各 R^7 は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから選択され；

R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

30

【0153】

Lは、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} は、水素およびメチルから選択される。

40

【0154】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 は、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} は、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合し

50

ている窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは水素であり；

R^6 は、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L は、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} は、水素、メチルおよびエチルから選択される。

【0155】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 は、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され、
 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは水素であり；

R^6 は $-COOH$ であり；

各 R^7 は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから選択され；

R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L は、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$

10

20

30

40

50

HCH₃ -、 -CHCH₃ - CH₂ -、 -CH₂ - CHOH -、 -CHOH - CH₂ -、
 -CH₂ - CF₂ -、 -CF₂ - CH₂ -、 -CO - NR¹⁷ -、 -NR¹⁷ - CO -、
 -CH₂ - NR¹⁷ -、 -NR¹⁷ - CH₂ -、 -CH₂ - O -、 -O - CH₂ -、 -C
 H₂ - S -、 -S - CH₂ -、 -CH₂ - SO₂ -、 -CH₂ - CO - および -CO - C
 H₂ - から選択され、R¹⁷ は、水素およびメチルから選択される。

【0156】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R⁵ は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)
 (OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-
 OH、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルスルファニル、C₁~
 4アルキルスルフィニル、C₁~₄アルキルスルホニル、C₁~₄ヘテロアルキル、C₁~
 4ヘテロアルコキシ、C₁~₄フルオロアルキル、C₁~₄フルオロアルコキシ、C₃
 ~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルオキシおよびC₄~₈シクロアルキルアル
 キルから選択され；各R¹⁰は、水素、ジユウテリオ、C₁~₄アルキルおよびC₁~₄
 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルなR¹⁰はそれらが結合し
 ている窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

R¹、R²、R³およびR⁴の1つは、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-
 N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-
 CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-
 R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-
 CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(
 -CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-C
 O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、
 および-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各R⁹は、
 -Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃および-OSO₂CF₃から独立に選択され；
 R¹、R²、R³およびR⁴の他のそれぞれは水素であり；

R⁶ は、-COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)Hおよび1H-テトラゾール
 から選択され；

各R⁷ は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イ
 ソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁~₄アルコキシ、C₁
 ~₄フルオロアルキルおよびC₁~₄フルオロアルコキシから選択され；

L は、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂
 -、-CF₂-、-O-、-SO₂-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、
 -CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH
 -CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷
 -CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-C
 H₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-SO₂-CH-、-
 CH₂-CO-および-CO-CH₂-から選択され、R¹⁷ は、水素、メチルおよびエ
 チルから選択される。

【0157】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R⁵ は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-
 OH、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルスルファニル、C₁~
 4アルキルスルフィニル、C₁~₄フルオロアルキル、C₁~₄フルオロアルコキシ、C
 3~₅シクロアルキルおよびC₃~₅シクロアルキルオキシから選択され；各R¹⁰は、
 水素およびC₁~₃アルキルから独立に選択されるか、または2つのR¹⁰はそれらが結
 合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成しており；

R¹、R²、R³およびR⁴の1つは、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-
 N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-

$\text{CH}_2 - \text{N}^+ (-\text{O}^-) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、および $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれは水素であり；
 R^6 は $-\text{COOH}$ であり；

各 R^7 は水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから選択され；

R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L は、結合「-」、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{17}$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO} - \text{NR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17} - \text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{NR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O}-$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{S}-$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CO}-$ 、および $-\text{CO} - \text{CH}_2-$ から選択され、 R^{17} は水素およびメチルから選択される。

【0158】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 の1つは、 $-\text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+ (-\text{O}^-) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N}^+ (-\text{O}^-) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、および $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは水素であり；
 R^6 は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および 1H-テトラゾールから選択され；
 各 R^7 は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；
 R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L は、結合「-」、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO} - \text{NR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17} - \text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{NR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O}-$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{S}-$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2 - \text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CO}-$ 、および $-\text{CO} - \text{CH}_2-$ から選択され、 R^{17} は水素、メチルおよびエチルから選択される。

【0159】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 および R^5 の1つは、 $-\text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+ (-\text{O}^-) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N}^+ (-\text{O}^-) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N} (-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9) (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ 、および $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{N} (-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは水素であり；
 R^6 は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および 1H-テトラゾールから選択され；
 各 R^7 は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；
 R^8 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

(- O ⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - CH₂ - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、および - CH₂ - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ は、 - Cl、 - Br、 - I、 - OSO₂CH₃ および - OSO₂CF₃ から独立に選択され；
R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれは水素であり；

R⁶ は - COOH であり；

各 R⁷ は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから選択され；

R⁸ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L は、結合「 - 」、 - CH₂ - 、 - C (OH) H - 、 - CHCH₃ - 、 - C (CH₃)₂ - 、 - CF₂ - 、 - O - 、 - NR¹⁷ - 、 - CO - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHCH₃ - 、 - CHCH₃ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHOH - 、 - CHOH - CH₂ - 、 - CH₂ - CF₂ - 、 - CF₂ - CH₂ - 、 - CO - NR¹⁷ - 、 - NR¹⁷ - CO - 、 - CH₂ - NR¹⁷ - 、 - NR¹⁷ - CH₂ - 、 - CH₂ - O - 、 - O - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - SO₂ - 、 - CH₂ - CO - 、 および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷ は水素およびメチルから選択される。

【0160】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹ は、ハロゲン、 - N (R¹⁰)₂、 - N⁺ (- O⁻) (R¹⁰)₂、 - N (R¹⁰) (OR¹⁰)、 - NO₂、 - NO、 - CN、 - COOR¹⁰、 - CON (R¹⁰)₂、 - OH、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルスルファニル、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ヘテロアルコキシ、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、C₃ - 5 シクロアルキル、C₃ - 5 シクロアルキルオキシおよび C₄ - 8 シクロアルキルアルキルから選択され；各 R¹⁰ は、水素、ジュウテリオ、C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 4 アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R¹⁰ はそれらが結合している窒素と一緒にあって3 - 6 員の複素環式環を形成しており；

R⁴ は、 - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - CH₂ - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、および - CH₂ - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ は、 - Cl、 - Br、 - I、 - OSO₂CH₃ および - OSO₂CF₃ から独立に選択され、
R²、R³ および R⁵ のそれぞれは水素であり；

R⁶ は、 - COOH、 - S (O) OH、 - P (O) (OH) H および 1 H - テトラゾールから選択され；

各 R⁷ は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 フルオロアルキルおよび C₁ - 4 フルオロアルコキシから選択され；

L は、結合「 - 」、 - CH₂ - 、 - C (OH) H - 、 - CHCH₃ - 、 - C (CH₃)₂ - 、 - CF₂ - 、 - O - 、 - SO₂ - 、 - NR¹⁷ - 、 - CO - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHCH₃ - 、 - CHCH₃ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHOH - 、 - CHOH

10

20

30

40

50

-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-SO₂-CH₂-、-CH₂-CO-および-CO-CH₂-から選択され、R¹⁷は水素、メチルおよびエチルから選択される。

【0161】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、

R¹は、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルスルファニル、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄フルオロアルコキシ、C₃-₅シクロアルキルおよびC₃-₅シクロアルキルオキシから選択され；各R¹⁰は、水素またはC₁-₃アルキルから独立に選択されるか；または2つのR¹⁰はそれらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R⁴は、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各R⁹は、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃および-OSO₂CF₃から独立に選択され、

R²、R³およびR⁵のそれぞれは水素であり；

R⁶は-COOHであり；

各R⁷は、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

Lは、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-)、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-CH₂-CO-、および-CO-CH₂-から選択され、R¹⁷は水素およびメチルから選択される。

【0162】

特定の実施形態では、R⁸は、水素、ジウテリオ、C₁-₆アルキル、置換C₁-₆アルキル、C₁-₆ヘテロアルキル、置換C₁-₆ヘテロアルキル、C₃-₆シクロアルキル、置換C₃-₆シクロアルキル、-COOR¹⁰、C₁-₄フルオロアルキル、C₃-₆シクロアルキルおよびフェニルから選択される。

【0163】

特定の実施形態では、R⁸は、水素、ジウテリオ、C₁-₄アルキル、C₁-₄フルオロアルキルおよびシクロプロピルから選択される。

【0164】

特定の実施形態では、R⁸は、水素、ジウテリオ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルから選択される。

【0165】

特定の実施形態では、Lは-(X)_a-であり、各Xは、結合(「-」)、-C(R¹⁶)₂-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-および-N(R¹⁷)から

10

20

30

40

50

独立に選択され、各 R^{16} は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つの R^{16} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環もしくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環を形成しており、 R^{17} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され； a は0、1、2、3および4から選択される。

【0166】

特定の実施形態では、 L は、結合(「-」)、メチレン(- CH_2 -)、フルオロメチレン(- CFH -)、ジフルオロメチレン(- CF_2 -)、ヒドロキシメチレン(- $C(OH)H$ -)、エタン-1,1-ジイル(- $CHCH_3$ -)、プロパン-2,2-ジイル(- $C(CH_3)_2$ -)、プロパン-1,1-ジイル(- $CH(CH_2-CH_3)$ -)、スルフィニル(- SO -)、スルホニル(- SO_2 -)およびカルボニル(- CO -)から選択される。

10

【0167】

特定の実施形態では、 L は、結合(「-」)、メチレン(- CH_2 -)、フルオロメチレン(- CFH -)、ジフルオロメチレン(- CF_2 -)、ヒドロキシメチレン(- $C(OH)H$ -)、エタン-1,1-ジイル(- $CHCH_3$ -)、プロパン-2,2-ジイル(- $C(CH_3)_2$ -)、スルホニル(- SO_2 -)およびカルボニル(- CO -)から選択される。

【0168】

特定の実施形態では、 L は、エタン-1,2-ジイル(- CH_2-CH_2 -)、プロパン-1,2-ジイル(- CH_2-CHCH_3 または- $CHCH_3-CH_2$ -)、ヒドロキシエタン-1,2-ジイル(- CH_2-CHOH または- $CHOH-CH_2$ -)、フルオロエタン-1,2-ジイル(- CH_2-CHF または- $CHF-CH_2$ -)、ジフルオロエタン-1,2-ジイル(- CH_2-CF_2 または- CF_2-CH_2 -)、カルボニルアミノ(- $CO-NR^{17}$ -)、メチレンアミノ(- CH_2-NR^{17} -)、メチレンオキシ(- CH_2-O -)、メチレンチル(- CH_2-S -)、メチレンスルフィニル(- CH_2-SO -)、スルフィニルメチレン(- $SO-CH_2$ -)、メチレンスルホニル(- CH_2-SO_2 -)、スルホニルメチレン(- SO_2-CH_2 -)、メチレンカルボニル(methylenescarbonyl)(- CH_2-CO -)、およびカルボニルメチレン(- $CO-CH_2$ -)から選択され、 R^{17} は水素、メチルおよびエチルから選択される。

20

30

【0169】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、ベータ炭素原子の絶対立体化学は(R)である。

【0170】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、ベータ炭素原子の絶対立体化学は(S)である。

【0171】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、炭素原子の絶対立体化学は(R)配置のものであり、軸性絶対立体化学(axial stereochemistry)(アトロプ異性)は R_a であり、式(1)の化合物の絶対立体化学は(R, R_a)である。

40

【0172】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、炭素原子の絶対立体化学は(R)配置のものであり、軸性絶対立体化学(アトロプ異性)は S_a であり、式(1)の化合物の絶対立体化学は(R, S_a)である。

【0173】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、炭素原子の絶対立体化学は(S)配置のものであり、軸性絶対立体化学(アトロプ異性)は R_a であり、式(1)の化合物の絶対立体化学は(S, R_a)である。

【0174】

式(1)の化合物の特定の実施形態では、炭素原子の絶対立体化学は(S)配置のも

50

のであり、軸性絶対立体化学（アトロブ異性）は S_a であり、式（１）の化合物の絶対立体化学は（ S ， S_a ）である。

【 0 1 7 5 】

特定の実施形態では、式（１）の化合物は：

3 - アミノ - 3 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロパン酸 (1) ；

3 - アミノ - 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロパン酸 (2) ；

3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (3) ；

3 - アミノ - 4 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (4) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (5) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (6) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メトキシ - フェニル] ブタン酸 (7) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] ブタン酸 (8) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9) ；

[(2 R) - 2 - アミノ - 3 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロピル] ホスフィン酸 (10) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (11) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - ブロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (12) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (13) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - ブロモエチル (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (14) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - ブロモエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (15) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [[5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 (16) ；

(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] フェノキシ] ブタン酸 (17) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ペンタン酸 (18) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) カルバモイル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (19) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ - フェニル] ブタン酸 (20) ；

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (21) ；

3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (22) ；および

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] ブタン酸 (23) ；

10

20

30

40

50

または薬学的に許容される塩もしくは上記のいずれかのものの塩から選択される。

【0176】

上記化合物のいずれかの特定の実施形態では、薬学的に許容される塩（単数または複数）は塩酸塩である。

【0177】

上記化合物のいずれかの特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は二塩酸塩である。

【0178】

式（1）の化合物の特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は塩酸塩である。

【0179】

式（1）の化合物の特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は二塩酸塩である。

【0180】

特定の実施形態では、式（1）の化合物は、LAT1/4F2hc輸送体のための選択的基質である。

【0181】

特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも20%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも30%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも40%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも50%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも60%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも70%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも80%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも90%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、ガバペンチンの V_{max} の少なくとも100%のLAT1/4F2hc依存性 V_{max} を示す。

【0182】

特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1mM（1mmol/L）の細胞外濃度で測定したガバペンチンのLAT1/4F2hc依存性取込みの少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性取込み、ならびに1mM（1mmol/L）の細胞外濃度で測定したL-ロイシンの系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みの50%未満の系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1mM（1mmol/L）の細胞外濃度で測定したガバペンチンのLAT1/4F2hc依存性取込みの少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性取込み、ならびに1mM（1mmol/L）の細胞外濃度で測定したL-ロイシンの系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みの40%未満の系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1mM（1mmol/L）の細胞外濃度で測定したガバペンチンのLAT1/4F2hc依存性取込みの少なくとも10%のLAT1/4F2hc依存性取込み、ならびに1mM（mmol/L）の細胞外濃度で測定したL-ロイシンの系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みの30%未満の系A-、系N-、系ASC-およびLAT2/4F2hc依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示

10

20

30

40

50

によって提供される化合物は、1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定したガバペンチンの LAT1/4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1/4F2hc 依存性取込み、ならびに 1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定した L-ロイシンの系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みの 20% 未満の系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定したガバペンチンの LAT1/4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1/4F2hc 依存性取込み、ならびに 1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定した L-ロイシンの系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みの 10% 未満の系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定したガバペンチンの LAT1/4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1/4F2hc 依存性取込み、ならびに 1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定した L-ロイシンの系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みの 5% 未満の系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みを示す。特定の実施形態では、本開示によって提供される化合物は、1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定したガバペンチンの LAT1/4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1/4F2hc 依存性取込み、ならびに 1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定した L-ロイシンの系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みの 1% 未満の系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みを示す。

10

20

【0183】

式(1)の化合物は、望ましい薬物動態特性を達成するために、プロドラッグとして適合させることができる。例えば、置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体の適切なプロドラッグは、Gallopら、米国特許第7,109,239号、米国特許第6,972,341号、米国特許第6,818,787号および米国特許第7,227,028号により開示されている。式(1)の化合物のプロドラッグには、Gallopらによって開示されているプロドラッグ系、ならびに当技術分野で公知の他のものが含まれる。

【0184】

化合物の合成

本明細書で開示する化合物は、スキーム1~10に例示される一般的な合成方法によって得ることができる。本明細書に記載する化合物、前駆体および出発原料の合成において有用な一般的な合成方法は当技術分野で入手可能である。化合物およびその中間体を調製するため、かつ/または本明細書に記載する方法を実践するために有用な出発原料は、市販されているか、または、周知の合成方法(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, M.B.Smith、第7版、John Wiley & Sons、Hoboken、New Jersey、USA、2013年; Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis、CareyおよびSundberg、第5版、Springer、Germany、2010年; Comprehensive Organic Transformations、第2版、およびR.C.Larock、Wiley-VCH、Weinheim、Germany、1999年)によって調製することができる。

30

40

【0185】

さらに、当業者に明らかなように、慣用的な保護基または保護戦略の使用は、特定の官能基が、望ましくない反応を被ることを防止するために必要であり得る。種々の官能基のための適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護し脱保護するための適切な条件は当技術分野で周知である。他方では、所望の分子構造に影響を及ぼすことなく、保護基を選択的に取り外すための多くの方法も当技術分野で周知である(WutsおよびGreene、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、2007年、Wiley-Interscience、John Wiley & Sons, Inc.、Hoboken、New Jersey)。

【0186】

典型的なまたは好ましい工程条件、例えば反応温度、反応時間、反応物のモル比、溶媒

50

、圧力等が与えられている場合、他の工程条件を使用することもできることを理解されよう。最適反応条件は、使用される具体的な反応物、溶媒、官能基および保護基によって変わり得るが、そのような条件は、慣行的な最適化手順によって、当業者が決定することができる。

【0187】

さらに、本開示によって提供される特定の化合物は、1つまたは複数の立体中心を含むことができる。したがって、望むなら、そのような化合物を、純粋な立体異性体として、例えば個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、回転異性体として、または、立体異性体を富化した混合物もしくはラセミ化合物として調製または単離することができる。そのようなすべての立体異性体は、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（またはその富化混合物）は、例えば、光学的に活性な出発原料、立体選択的試薬、例えばキラル触媒および当技術分野で周知の助剤を使用して調製することができる。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物を、当技術分野でやはり周知であり、分離しようとする特定の化合物に容易に適應することができる、例えば、キラル固定相を含むクロマトグラフ法、キラル分割剤等を使用して分離、または部分的に富化することができる。

10

【0188】

種々の置換パターンを有する アミノ酸の合成への関心はますます増大してきている。置換基 (substituent) の位置および数に応じて、アミノ酸は、(a) ² - (モノ - 置換)、(b) ³ - (モノ - 置換)、(c) ^{2,3} - (, 二置換)、(d) ^{2,2} - (, - 二置換または - ジェミナル - 二置換)、(e) ^{3,3} - (, 二置換または - ジェミナル - 二置換)、(f) ^{2,2,3} - (, , 三置換)、(g) ^{2,3,3} - (, , 三置換)、または (h) ^{2,2,3,3} - (, , , 四置換) アミノ酸と分類される。市販のまたは公知の出発原料から、ラセミ、エナンチオ - もしくはジアステレオマー的に富化された形態または純粋な形態で、様々な種類および数の置換基を有する、保護されているおよび保護されていない アミノ酸を合成するための多くの方法は、当技術分野で周知である (Enantioselective Synthesis of -Amino Acids、第2版、E.JuaristiおよびV.Soloshonok、John Wiley & Sons、2005年、Hoboken、New Jersey、USA、2005年; Smith、Methods of Non-Amino Acid Synthesis、Marcel Dekker、Inc.、New York、USA、1995年; Cole、Tetrahedron、1994年、50巻(32号)、9517~9582頁; Juaristiら、Aldrich Chim.Acta、1994年、27巻(1号)、3~11頁; LelaisおよびSeebach、Biopolymers(Peptide Science)、2004年、76巻、206~243頁; Sewald、Amino Acids、1996年、11巻、397~408頁; Seebachら、Synthesis、2009年、(1号)、1~32頁; ならびにAbeleおよびSeebach、Eur.J.Org.Chem.、2000年、(1号)、1~15頁)。

20

30

【0189】

特に、市販のまたは公知の出発原料から、保護されている、および保護されていない ³ 置換されたラセミまたは光学的に活性な アミノ酸、アミノ酸類似体または アミノ酸カルボン酸 (バイオ) アイソスターを調製する多くの方法が、当技術分野で周知である。

40

【0190】

特定の実施形態では、そのような誘導体は、本開示によって提供される標的化合物を調製するための好都合な出発原料として使用することができる。特定の実施形態では、適切に官能化された、保護されている、および保護されていない ³ 置換されたラセミまたは光学的に活性な アミノ酸、アミノ酸類似体または アミノ酸カルボン酸 (バイオ) アイソスターは、本開示によって提供される標的化合物を調製するための出発原料として使用することができる。

【0191】

特定の実施形態では、出発原料は、それらの完全に保護された形態で使用することができる、ここで、アミノ基またはその合成等価体もしくは前駆体、およびカルボン酸、ホスフ

50

イン酸、スルフィン酸、カルボン酸（バイオ）アイソスターまたは上記のいずれかのものの合成等価体もしくは前駆体は適切に保護されている。

【0192】

特定の実施形態では、出発原料は、それらの半保護形態で使用することができ、ここで、アミノ基またはその合成等価体もしくは前駆体は保護されており、カルボン酸基、ホスフィン酸、スルフィン酸もしくはカルボン酸（バイオ）アイソスター官能基または上記のいずれかのものの合成等価体もしくは前駆体は保護されていないかまたは遊離している。

【0193】

特定の実施形態では、出発原料は、それらの半保護形態で使用することができ、ここで、アミノ基は、保護されていないかまたは遊離しており、カルボン酸、ホスフィン酸、スルフィン酸もしくはカルボン酸（バイオ）アイソスターまたは上記のいずれかのものの合成等価体もしくは前駆体は適切に保護されている。

10

【0194】

特定の実施形態では、出発原料は、それらの完全に保護されていない形態で使用することができ、ここで、アミノ基、およびカルボン酸、遊離ホスフィン酸、遊離スルフィン酸もしくは遊離カルボン酸（バイオ）アイソスターまたは上記のいずれかのものの合成等価体もしくは前駆体は保護されていない。

【0195】

特定の実施形態では、保護されている、および保護されていない³置換されたラセミまたは光学的に活性なアミノ酸、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸（バイオ）アイソスターは、³-炭素原子を芳香環系と連結させる化学官能基を含む。特定の実施形態では、芳香環系は、化学療法的部分を取り付けるために、アンカー基で官能化されている。

20

【0196】

基礎をなす保護されている、または保護されていないアミノ酸スカフォールドの合成的な操作および改変の方法は、当技術分野で周知である。特定の実施形態では、基礎をなす基礎をなすアミノ酸スカフォールドは、補助分子官能基の位置選択的および/または立体選択的な取り込みが可能になるように改変することができる。例えば、LAT1輸送体タンパク質との相互作用、例えば生体膜を介したトランスロケーションの効能（LAT1-輸送体タンパク質との結合およびLAT1媒介輸送の能力）を調節する、生理化学的パラメーター（physiochemical parameter）の調節を助ける、または、生理学的に活性なN-マスタード部分の活性、例えば細胞毒性を調節するために、補助分子官能基を取り込むことができる。

30

【0197】

特定の実施形態では、基礎をなすアリアル環を、当技術分野で周知の試薬、方法およびプロトコールを使用して化学療法的部分に変換できる官能基の位置選択的な取り込みが可能になるように改変することができる。

【0198】

特定の実施形態では、基礎をなすアリアル環を、アレーンスカフォールド中への補助分子官能基の位置選択的および/または立体選択的な取り込みが可能になるように改変することができる。例えば、LAT1輸送体タンパク質との相互作用、例えば生体膜を介したトランスロケーションの効能（LAT1輸送体タンパク質との結合およびLAT1媒介輸送の能力）を調節する、または、生理学的に活性な化学療法的部分の活性、例えば細胞毒性を調節するために、補助分子官能基を取り込むことができる。

40

【0199】

市販のまたは公知の出発原料から、適切に官能化されている、または置換されている、保護されているおよび保護されていない³置換されたラセミまたは光学的に活性なアミノ酸、アミノ酸類似体もしくはアミノ酸カルボン酸（バイオ）アイソスター、上記のいずれかのものの誘導体または前駆体の調製のための多くの他の方法、ならびに採用される方法およびプロトコールは、本明細書に記載されているか、当技術分野で記載されて

50

いるか、または当業者に容易に明らかである。したがって、本開示によって提供されるスキームにおいて提示される方法は、包括的なものではなく、むしろ例示的なものである。

【0200】

スキーム1を参照して、N-マスタード官能化分枝状アミノ酸、アミノ酸類似体またはアミノ酸カルボン酸(バイオ)アイソスターの調製のための選択された代表的な出発原料は、式(A)の化合物である。この選択は、限定しようとするものではない。

【0201】

スキーム1を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および/または R^5 およびリンカーLは本明細書に記載されるとおりに定義され; 式(A)の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の1つは -E-MHであり、Eは、結合(「-」)、酸素原子(-O-)、メチレン基(-CH₂-)、メチレンオキシ基(-CH₂-O-)、カルボニル基(-CO-)またはメチレンカルボニル基(-CH₂-CO-)であり、-MHは、アミノ基(-NH₂)、ヒドロキシル基(-OH)またはスルフヒドリル基(-SH)である。他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり、各 R^7 および各 R^8 は水素である。

10

【0202】

スキーム1を参照して、例えば、(a) Eが結合(「-」)であり、MHがアミノ基(-NH₂)である場合、-E-MHは第一芳香族アミノ基(-NH₂、アニリン)に相当し、(b) Eが酸素原子(-O-)であり、MHがアミノ基(-NH₂)である場合、-E-MHは第一O-アリアルヒドロキシルアミノ基(-O-NH₂)に相当し、(c) Eがメチレン基(-CH₂-)であり、MHがアミノ基(-NH₂)である場合、-E-MHは第一アミノメチル基(-CH₂-NH₂、第一ベンジル型アミン)に相当し、(d) Eが結合(「-」)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)である場合、-E-MHは芳香族ヒドロキシル基(-OH、フェノール)に相当し、(e) Eがメチレン基(-CH₂-)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)である場合、-E-MHはヒドロキシメチル基(-CH₂-OH、ベンジル型アルコール)に相当し、(f) Eがメチレンオキシ基(-CH₂-O-)であり、MHがアミノ基(-NH₂)である場合、-E-MHは第一O-ベンジル型ヒドロキシルアミノ基(-CH₂-O-NH₂)に相当し、(g) Eが結合(「-」)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)である場合、-E-MHは芳香族スルフヒドリル基(sulphydryl group)(-SH、チオフェノール誘導体)に相当し、(h) Eがメチレン基(-CH₂-)であり、MHがスルフヒドリル基(-SH)である場合、-E-MHはメチレンスルフヒドリル基(-CH₂-SH、ベンジル型チオール)に相当し、(i) Eがカルボニル基(-C(=O)-)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)である場合、-E-MHは芳香族カルボン酸基(-CO-OH、安息香酸)に相当し、(j) Eがメチレンカルボニル基(-CH₂-C(=O)-)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)である場合、-E-MHはカルボン酸基(-CO-OH、安息香酸)に相当する。

20

30

【0203】

本開示のいくつかの実施形態において、以下のスキームで示される官能基-E-MH中の基「-E-」が、本明細書に記載する化学療法的部分の組成物の定義における基-A-に相当することは当業者によって理解される。

40

【0204】

スキーム1を参照して、特定の実施形態では、式(A)の化合物中の R^{20} は、保護されたカルボキシル基、例えばカルボキシル基の低級アルキルエステル、例えばメチル、エチルもしくはtert-ブチルエステル、またはベンジルエステル誘導体、例えばベンジル、ペンタメチルベンジルもしくは(4-メトキシ)ベンジルである。特定の実施形態では、式(A)の化合物中の R^{20} はtert-ブチルエステル基(CO₂tBu)である。特定の実施形態では、式(A)の化合物中の R^{20} はメチルエステル基(CO₂Me)である。

【0205】

50

スキーム 1 を参照して、特定の実施形態では、化合物式 (A) 中の R^{20} は、保護されたホスフィン酸誘導体、例えば 1, 1 - ジエチルオキシエチルエトキシホスフィノ - 1 - オン (- P (= O) (O E t) [C (O E t) ₂ M e]) である (米国特許第 8 , 3 4 4 , 0 2 8 号 ; Baylis, Tetrahedron Lett, 1 9 9 5 年、3 6 巻 (5 1 号)、9 3 8 5 ~ 9 3 8 8 頁 ; および Burgos-Lepley ら、Bioorg.Med.Chem.Lett., 2 0 0 6 年、1 6 巻、2 3 3 3 ~ 2 3 3 6 頁) 。 特定の実施形態では、式 (A) の化合物中の R^{20} は、当技術分野で記載されているような代替的に保護されたホスホネートおよびホスフィネートを有する (Palacios ら、Chem.Rev., 2 0 0 5 年、1 0 5 巻、8 9 9 ~ 9 3 1 頁 ; および Lejzak ら、J. Enzyme Inhibit., 1 9 9 3 年、7 巻 (2 号)、9 7 ~ 1 0 3 頁) 。

【 0 2 0 6 】

スキーム 1 を参照して、特定の実施形態では、化合物式 (A) 中の R^{20} は、保護されたスルフィン酸前駆体誘導体、例えば 2 - メルカプトベンゾチアゾールである (Carruthers ら、Bioorg.Med.Chem.Lett, 1 9 9 5 年、5 巻、2 3 7 ~ 2 4 0 頁 ; Carruthers ら、Bioorg.Med.Chem.Lett, 1 9 9 8 年、5 巻、3 0 5 9 ~ 3 0 6 4 頁 ; および Okawara ら、Chem.Lett., 1 9 8 4 年、2 0 1 5 頁 ; C.E.Burgos-Lepley ら、Bioorg.Med.Chem.Lett., 2 0 0 6 年、1 6 巻、2 3 3 3 ~ 2 3 3 6 頁) 。

【 0 2 0 7 】

スキーム 1 を参照して、特定の実施形態では、化合物式 (A) 中の R^{20} は、保護されているかまたは保護されていない 1 H - テトラゾールを含む保護されていないかまたは保護されているカルボン酸 (バイオ) アイソスターである (Ballatore ら、ChemMedChem, 2 0 1 3 年、8 巻 (3 号)、3 8 5 ~ 3 9 5 頁 ; Bryans ら、米国特許第 6 , 5 1 8 , 2 8 9 号 ; および Burgos-Lepley ら、Bioorg.Med.Chem.Lett., 2 0 0 6 年、1 6 巻、2 3 3 3 ~ 2 3 3 6 頁) 。

【 0 2 0 8 】

スキーム 1 を参照して、式 (A) の化合物の特定の実施形態では、Q は N (H) - P G であり、P G は、適切な窒素保護基、例えば tert - ブトキシカルボニル (B o c)、アシルオキシカルボニル (a l l o c)、ベンジルオキシカルボニル (C b z、Z)、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、(R / S) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル、(R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル、(S) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル、1 - メチル - 1 - フェニル - エトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、トリフェニルメチル (トリチル)、4 - メトキシフェニル - ジフェニルメチル、またはジ - (4 - メトキシフェニル) - フェニルメチル等である。特定の実施形態では、式 (A) の化合物中の P G は tert - ブトキシカルボニル (B o c) であり、Q は N (H) B o c (N (H) C O ₂ t B u) である。式 (A) の化合物の特定の実施形態では、P G はベンジルオキシカルボニル (C b z、Z) であり、Q は N (H) - C b z (N (H) C O O B n) である。式 (A) の化合物の特定の実施形態では、P G はアセチルであり、Q は N (H) - A c (N (H) C O M e) である。

【 0 2 0 9 】

スキーム 1 を参照して、式 (A) の化合物の特定の実施形態では、Q は N (P G) ₂ であり、P G は、イミド型保護基等の窒素保護基、例えばフタリルまたは tert - ブトキシカルボニル (B o c) である。式 (A) の化合物の特定の実施形態では、P G はフタリルであり、Q は N (フタリル) である。式 (A) の化合物の特定の実施形態では、P G は tert - ブトキシカルボニルであり、Q は N (B o c) ₂ である。

【 0 2 1 0 】

スキーム 1 を参照して、式 (A) の化合物の特定の実施形態では、保護されたアミン官能基はイミンであり、Q は N = C R ³⁰ R ³¹ であり、R ³⁰ および R ³¹ のそれぞれは、分枝状 C ₁ - ₄ アルキル、非分枝状 C ₁ - ₄ アルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリールおよび非置換ヘテロアリールから独立に選択される。

【 0 2 1 1 】

したがって、本開示によって提供されるスキームにおいて示す構造は、包括的なもので

10

20

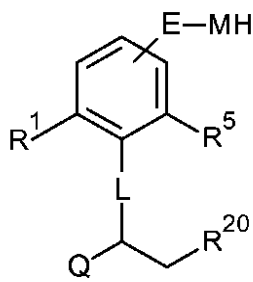
30

40

50

はなく、むしろ例示的なものである。

【化5】



A

スキーム 1

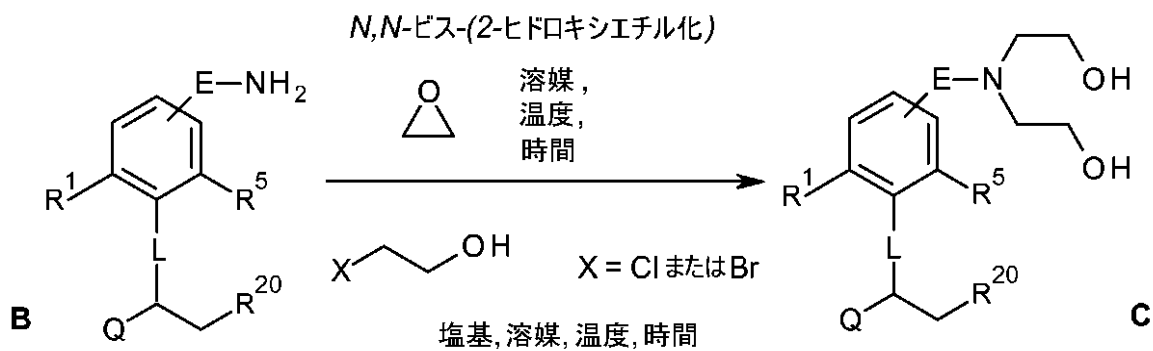
10

【0212】

スキーム 2 を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および / または R^5 、 R^{20} 、E、リンカー L ならびに保護基 PG および Q は本明細書に記載のとおり定義され；式 (C) の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つは $-E-NH_2$ であり、E は結合 (「-」)、酸素原子 ($-O-$)、メチレン基 ($-CH_2-$) またはメチレンオキシ基 ($-CH_2-O-$) であり、MH はアミノ基 ($-NH_2$) であり、したがって $-E-NH_2$ は、a) 第一芳香族アミノ基 ($-NH_2$ 、アニリン)、b) 第一 O - アリールヒドロキシルアミノ基 ($-O-NH_2$)、c) 第一アミノメチル基 ($-CH_2-NH_2$) または第一 O - ベンジルヒドロキシルアミノ基 ($-CH_2-O-NH_2$) に相当する。他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり；各 R^7 および各 R^8 は水素である。X は適切な脱離基、例えばクロロ ($-Cl$) またはブロモ ($-Br$) である。

20

【化6】



B

C

スキーム 2

30

【0213】

スキーム 2 を参照して、式 (B) の化合物におけるような第一アミノ基の、式 (C) の化合物におけるような N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基 (N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル化)) への変換は、式 (B) の化合物を、約 25 ~ 75 体積 % の酢酸水溶液 (HOAc)、氷酢酸、水、テトラヒドロフラン (THF)、エタノール (EtOH)、1, 4 - ジオキサンまたは上記のいずれかのものの混合物等の適切な溶媒中で、過剰なエチレンオキシド (オキシラン) (約 4 ~ 20 当量) と、約 - 20 の温度 ~ およそ室温で約 12 ~ 48 時間反応させることによって遂行することができる。あるいは、反応混合物を、密閉反応容器中、約 80 ~ 140 で、同等の時間加熱することができる (Palmer ら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1号)、112-121頁; Jordan ら、Bioorg. Med. Chem., 2002年、10巻(8号)、2625-2633頁; Abela Medicis ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年、(20号)、2258-2263頁; Feau ら、Org. Biomolecular

40

50

Chem., 2009年, 7巻(24号), 5259-5270; Springerら、J. Med. Chem., 1990年, 33巻(2号), 677-681頁; Taylorら、Chem. Biol. Drug Des., 2007年, 70巻(3号), 216-226頁; Bussら、J. Fluorine Chem., 1986年, 34巻(1号), 83-114頁; LardenおよびCheung, Tetrahedron Lett., 1996年, 37巻(42号), 7581-7582頁; SpreitzerおよびPuschmann, Monatshefte fuer Chemie, 2007年, 138巻(5号), 517-522頁; Niculescu-Duvazら、J. Med. Chem., 2004年, 47巻(10号), 2651-2658頁; Weiszら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995年, 5巻(24号), 2985-2988頁; Thornら、J. Org. Chem., 1975年, 40巻(11号), 1556-1558頁; Baraldiniら、J. Med. Chem., 2000年, 33巻(14号), 2675-2684頁; Zhengら、Bioorg., Med., Chem., 2010年, 18巻(2号), 880-886頁; Gourdiら、J. Med., Chem., 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁; Hainesら、J. Med. Chem., 1987年, 30巻, 542-547頁; Matharuら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20巻, 3688-3691頁; ならびにKupczyk-Subotkowskaら、J. Drug Targeting, 1997年, 4巻(6号), 359-370頁。

10

【0214】

スキーム2を参照して、式(B)の化合物におけるような第一アミノ基の、式(C)の化合物におけるようなN,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基(N,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル化))への変換は、水等の適切な溶媒中で、式(B)の化合物を、過剰な約2~5当量の適切な2-ハロゲノエタノール誘導体、例えば2-クロロエタノール($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)または2-ブromoエタノール($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、および約2.0当量の適切な無機塩基、例えば重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)または炭酸カルシウム(CaCO_3)と、およそ還流温度で約8~24時間反応させることによって遂行することができる。任意選択で、反応を、触媒量(約10mol%)のヨウ化カリウム(KI)の存在下で実施することができる(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年, 33巻(1号), 112~121頁; Coggiolaら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年, 15巻(15号), 3551~3554頁; VernyおよびNicolas、J. Label. Compds Radiopharm., 1988年, 25巻(9号), 949~955頁; およびLin、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21巻(3号), 940~943頁)。

20

【0215】

スキーム3を参照して、特定の実施形態では、アリアル環での求核的芳香族置換反応($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)のために強力に電子求引性の置換基で活性化された式(D)の電子不足アリアルハライドは、対応するN,N-ビス-(2-官能化)エチルアミノ基がN,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基である式(E)の化合物におけるようなN,N-ビス-(2-官能化)エチルアミノ基を取り込むための有用な出発原料であり得る。 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応のために一般に使用される脱離基(-X)には、ハロゲノ、例えばフルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブromo(-Br)が含まれ、脱離基(オルト位またはパラ位)に対して補助的な活性化基は2位または4位にある。そのような基は、アレーン環中の電子密度を低下させ、求核攻撃および脱離基(-X)の置き換えに対する感受性を増大させる。活性化させる、強力に電子求引性の基(EWG)の例には、トリフルオロメチル(- CF_3)、シアノ(-CN)、ニトロ(- NO_2)、アミド(- $\text{CON}(\text{R}^1\text{O})_2$)およびホルミル(-CHO)が含まれる。

30

40

【0216】

N,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ官能基の導入のための有用な第二アミンには、ジエタノールアミン($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$)、保護されたジエタノールアミン誘導体、例えばO-ベンジルエーテル保護されたジエタノールアミン($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})_2$)または推定上のN,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基の前駆体、例えば3-ピロリンが含まれる。O-ベンジルエーテル保護されたジエタノールアミン($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})_2$)または3-ピロリンを使用することは、当技術分野で周知の方法を使用して、対応する中間体置換生成物を、目的のN,N-ビス-(

50

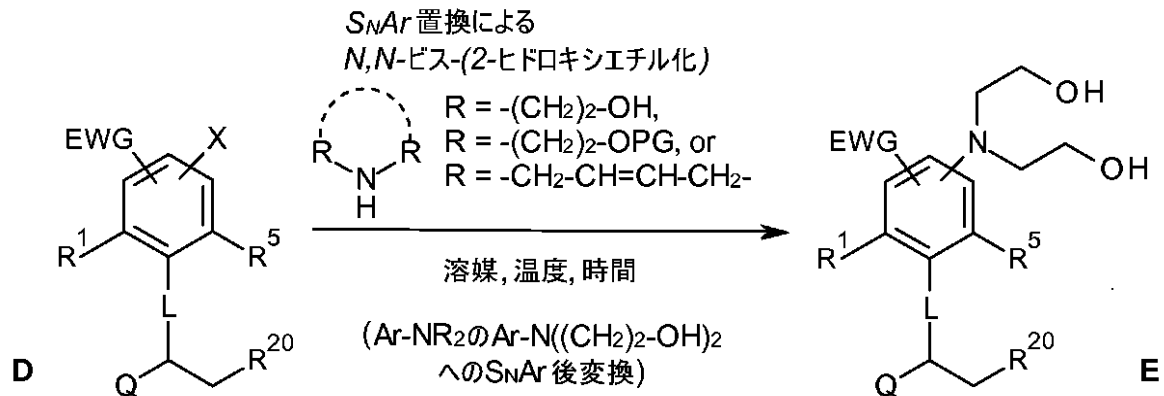
2 - ヒドロキシエチル) アミノ基を含む式 (E) の化合物に変換することを必要とする。

【 0 2 1 7 】

スキーム 3 を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および / または R^5 、 R^{10} 、 R^{20} 、リンカー L、保護基 P G および Q、電子求引基 (E W G)、脱離基 (- X) ならびに第二アミン HNR_2 は本明細書に記載の通り定義される； R^1 および / または R^5 は電子求引基 (E W G) を表すこともでき；式 (G) または式 (H) の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つまたは複数は適切な脱離基 (- X) であり、 R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つまたは複数は、好ましくは脱離基 X に対して 2 位または 4 位での電子求引基 (E W G) であり；他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり； R^7 および R^8 のそれぞれは水素である。

10

【 化 7 】



20

スキーム 3

【 0 2 1 8 】

スキーム 3 を参照して、式 (E) の化合物におけるような N , N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ誘導体は、過剰な約 1 . 5 ~ 5 当量の純粋なアミン (neat amine)、例えば $HN(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $HN(CH_2CH_2OBn)_2$ または 3 - ピロリン (弱塩基性の反応条件)、あるいは、極性非プロトン性無水溶媒、例えば無水ジメチルスルホキシド (D M S O)、N , N - ジメチルホルムアミド (D M F)、N , N - ジメチルアセトアミド (D M A c)、アセトニトリル (M e C N)、1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン (T H F) または上記の混合物中の第二アミンの溶液と、約 8 0 ~ 2 0 0 (封管) の温度で約 1 ~ 1 2 時間反応して、N , N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ官能化された式 (E) の化合物を得ることによって、電子求引基 (E W G) により活性化された式 (D) の芳香族ハライドの求核的芳香族置換反応 (S_NAr) を介して調製することができる。この反応は、触媒、例えば銅粉 (約 1 0 m o l %) の存在下で実施することもできる (Atwell ら、J. Med. Chem., 2007年, 50巻(6号), 1197-1212頁;Palmer ら、J. Med. Chem., 1994年, 37巻, 2175-2184頁;Palmer ら、J. Med. Chem., 1992年, 35巻(17号), 3214-3222頁;Palmer ら、J. Med. Chem., 1990年, 33巻(1号), 112-121頁;Davies ら、J. Med. Chem. 2005年, 48巻(16号), 5321-5328頁;Jordan ら、Bioorg. Med. Chem., 2002年, 10巻(8号), 2625-2633頁; Dheyongera ら、Bioorg. Med. Chem., 2005年, 13巻(3号), 689-698頁;Lin ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21巻(3号), 940-943頁;および Ferlin ら、Bioorg. Med. Chem., 2004年, 12巻(4号), 771-777頁)。

30

40

【 0 2 1 9 】

スキーム 3 を参照して、N , N - ビス - (2 - ベンジルオキシエチル) アミノ基を、N , N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基に変換する方法には、例えば、当技術分野で公知の標準的な水素化反応条件下で、不均一触媒、例えば 5 ~ 1 0 % P d 担持炭素 (P d / C) または R a n e y (登録商標) ニッケルを使用するベンジルエーテル基の接触

50

水素化分解が含まれる (Vincent および Prunet, Tetrahedron Lett, 2006 年、47 巻 (24 号)、4075 ~ 4077 頁)。

【0220】

スキーム 3 を参照して、N - アリール - 3 - ピロリン部分の 3 - ピロリン環の、式 (E) の化合物におけるような N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基への変換には、レミュー - ジョンソン試薬 (四酸化オスミウム / 過ヨウ素酸ナトリウム、 $OsO_4 / NaIO_4$) での、または O_3 / O_2 ガス混合物でのオゾン分解による C = C - 二重結合 (double) の酸化的開裂が含まれる。例えばボラン - ジメチルスルフィド錯体 ($BH_3 \cdot Me_2S$)、トリフェニルホスフィン (Ph_3P)、チオ尿素 ($C(=S)(NH_2)_2$) または亜鉛末での還元的後処理によって、中間体 N, N - ビス (2 - オキシエチル) アミノ基を得て、続いてこれを、標準的な反応条件下、適切な還元試薬、例えばボラン - THF 錯体 ($BH_3 \cdot THF$) または水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_4$) で還元して、式 (E) の化合物におけるような所望の N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基にすることができる (Palmer および Denny, Synth. Commun., 1987 年、17 巻 (5 号)、601 ~ 610 頁)。

10

【0221】

一般に、ナイトロジェンマスタードの生物学的活性は、N, N - ビス (2 - クロロエチル) 官能基の存在に基づいている。その化学療法的および細胞毒性的効果は、N, N - ビス (2 - クロロエチル) 官能基の強い求電子の特徴に起因した、DNA のアルキル化と直接関係している。鎖間架橋 (ICL) を含む共有結合の形成は、高度に細胞毒性であり、細胞死に至る DNA 複製を含む基本的な細胞過程の破壊を伴う。

20

【0222】

N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基の N, N - ビス (2 - クロロエチル) アミノ基への変換を含む、第一アルコールを第一アルキルクロリドに変換するための多くの方法および試薬は当技術分野で公知である。最も一般的な方法は、室温または高温での、濃塩酸 (HCl)、および硫黄またはリンの種々の無機塩化物の使用を含み、後者は無溶媒の形態で (in neat form)、または塩素化炭化水素、芳香族炭化水素もしくは極性非プロトン溶媒等の不活性溶媒中の溶液として使用される。他の有用な塩素化の方法および試薬は、例えば、トリフェニルホスフィンとトリクロロアセトニトリル (Ph_3P / Cl_3CCN) の組合せ、トリフェニルホスフィンジクロリド (Ph_3PCL_2) (Ph_3P および Cl_2 から調製される)、トリメチルシリルクロリドおよび三塩化ビスマス (III) ($Me_3SiCl / BiCl_3$)、 Ph_3P と四塩化炭素 (CCl_4) の混合物、または高温でのピリジン中のメタンスルホニルクロリド ($MeSO_2Cl$) を含む。

30

【0223】

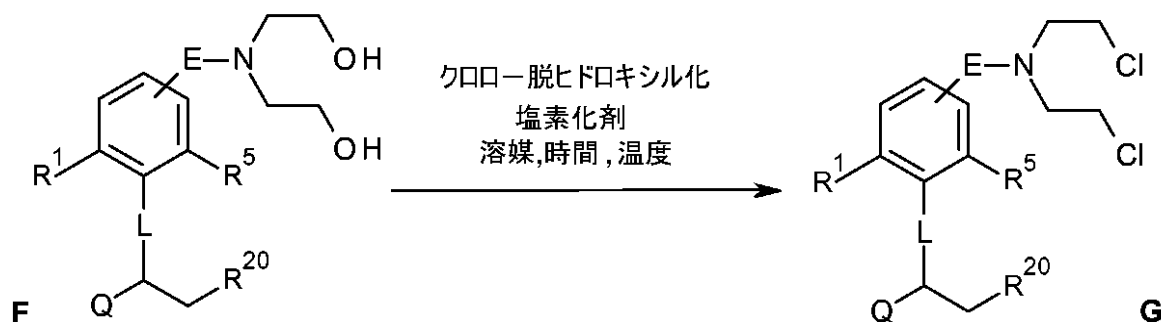
スキーム 4 を参照して、当業者は、式 (F) および式 (G) の化合物中の特定の官能基または保護基の存在が、クロロ - 脱ヒドロキシル化反応 (chloro-de-hydroxylation reaction) のための具体的な試薬、方法または反応条件の選択を決定づけることを理解されよう。

【0224】

スキーム 4 を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および / または R^5 、 R^{20} 、リンカー L、E、保護基 PG および Q は本明細書に記載の通り定義され；式 (F) の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つは - E - N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ基 (- E - N ($CH_2 - CH_2 - OH$)₂) であり；他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり；各 R^7 および R^8 のそれぞれは水素である。

40

【化8】



10

スキーム4

【0225】

スキーム4を参照して、いくつかの実施形態では、式(F)のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)化合物を、無溶媒の形態で、または無水有機溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)、クロロホルム(CHCl₃)、1,2-ジクロロエタン(DCE)、ベンゼン、もしくは上記のいずれかのものの混合物中の溶液として、過剰な約2~15当量の塩化チオニル(SOCl₂)と、約0(氷浴)~40の温度で、または還流下で約0.5~3時間加熱して反応させて、式(M)または式(N)の化合物を得ることができる(Palmer

20

ら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1号)、112-121頁;Jordanら、Bioorg. Med. Chem., 2002年、10巻(8号)、2625-2633頁;Abela Mediciら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年、(20号)、2258-2263頁;Taylorら、Chem. Biol. Drug Des., 2007年、70巻(3号)、216-226頁;Dheyongera, Bioorg. Med. Chem. 2005年、13巻(3号)、689-698頁;Zheng, Bioorg. Med. Chem. 2010年、18巻(2号)、880-886頁;Gourdi, J. Med. Chem., 1990年、33巻(4号)、1177-1186頁;およびLinら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年、21巻(3号)、940-943頁)。反応は、任意選択で、反応を容易にさせるための、触媒量の塩化亜鉛(ZnCl₂)(10mol%~40mol%)の存在下、または触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)の存在下で実施することができる(Squiresら、J.Org.Chem., 1975年、40巻(1号)、134~136頁;およびAbela Mediciら、J.Chem.Soc., Perkin Trans.1、1997年、(20号)、2258~2263頁)。

30

【0226】

スキーム4を参照して、いくつかの実施形態では、式(F)のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)化合物を、無溶媒の形態で、または無水有機溶媒、例えばベンゼン、アセトニトリル、ピリジンもしくは上記のいずれかのものの混合物中の溶液として、約0(氷浴)~およそ室温の温度で、過剰な約2~10当量のオキシ塩化リン(V)(塩化ホスホリル、POCl₃)と反応させることもできる。反応混合物を、約80~およそ還流温度で約0.5~6時間加熱して式(G)の化合物を得ることもできる(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1号)、112-121頁;Feauら、Org. Biomolecular Chem., 2009年、

40

7巻(24号)、5259-5270頁;Valuら、J. Med. Chem., 1990年、33巻(11号)、3014-3019頁;P.G.Baraldiniら、J. Med. Chem., 2000年、53巻(14号)、2675-2684頁;Gourdiら、J. Med. Chem., 1990年、33巻(4号)、1177-1186頁;Hainesら、J. Med. Chem., 1987年、30巻、542-547頁;およびMatharuら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年、20巻、3688-3691頁)。

【0227】

スキーム4を参照して、いくつかの実施形態では、式(F)のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)化合物を、任意選択で不活性溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中、

50

過剰なトリフェニルホスフィン (Ph_3P) の存在下、およそ室温で約 8 ~ 24 時間または還流温度で約 2 ~ 6 時間、過剰な四塩化炭素 (CCl_4) と反応させて式 (G) の化合物を得ることもできる (Bussら、*J. Fluorine Chem.*、1986年、34巻(1号)、83 ~ 114頁; およびKuczyk-Subotkowskaら、*J. Drug Targeting*、1997年、4巻(6号)、359 ~ 370頁)。

【0228】

スキーム4を参照して、いくつかの実施形態では、式(F)のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)化合物を、無水ピリジン中、およそ室温で、または約70 ~ 100 で約1 ~ 3時間、メタンスルホニルクロリド (MeSO_2Cl 、 MsCl) と反応させて式(G)の化合物を得ることもできる (Jordanら、*Bioorg. Med. Chem.*、2002年、10巻(8号)、2625-2633頁; Abela Mediciら、*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*、1997年、(20巻)、2258-2263頁; Springerら、*J. Med. Chem.*、1990年、33巻(2号)、677-681頁; ならびにLardenおよびCheung、*Tetrahedron Lett.*、1996年、37巻(42号)、7581-7582頁)。

10

【0229】

スキーム5を参照して、ハライドは、合成目的のための求核的置換反応における一般的な脱離基であるが、式(H)の化合物のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基において見られるもの等の対応するアルコールを使用することがしばしば、より好都合である。プロトン化されていない限り、OHは通常不十分な脱離基と考えられるので、式(H)の化合物のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基におけるようなヒドロキシ基の、反応性エステル基、最も一般的にはスルホン酸エステル基への変換は、ヒドロキシル基を、ハロゲン化物イオンを含む入ってくる求核試薬によって置き換えられる、より高い感受性を有する官能基に変換する。式(I)のアリール-または(ポリフルオロ)アルキルスルホネートおよび類似のスルホン酸エステルのN,N-ビス(2-アリール-または(ポリフルオロ)アルキルスルホニルオキシ)アミノ基は、適切な塩基、例えばピリジン(求核的触媒)の存在下で、適切なアリール-もしくは(ポリフルオロ)アルキルスルホニルクロリドまたは無水物と反応させることによって、式(H)のジオールのN,N-ビス(2-ヒドロキシ)アミノ基から最も頻りに調製される。芳香族 (R^{40} は(置換)アリールである)スルホン酸エステル基の他に、よりいっそう強力な脱離基としての脂肪族 (R^{40} はアルキルである)スルホン酸エステル基、特に(ポリ)フッ素化された (R^{40} はポリ-F-アルキルである)スルホン酸エステル基は、活性化のためにしばしば使用される。

20

30

【0230】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、式(I)または式(K)の化合物中の R^{40} 基は、例えばフェニルであり脱離基はフェニルスルホニルオキシ (PhSO_2O) であり、それは4-メチルフェニル(パラ-メチルフェニル)であり脱離基はトシラート(4-メチルフェニルスルホニルオキシ、 TsO) であり、それは4-プロモフェニル(パラ-プロモフェニル)であり脱離基はプロシラート(4-プロモフェニルスルホニルオキシ、 BsO) である、または、それは4-ニトロフェニル(パラ-ニトロフェニル)であり脱離基はノシラート(4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、 NsO) であり、それはメチルであり脱離基はメシラート(メタンスルホニルオキシ、 MsO) であり、それはトリフルオロメチル(trifluoromethyl)であり脱離基はトリフラート(トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 TfO) であり、それはノナフルオロ-n-ブチルであり脱離基はノナフラート(ノナフルオロブタンスルホニルオキシ)である、またはそれは2,2,2-トリフルオロエチルであり脱離基はトレシラート(2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルオキシ)である。いくつかの実施形態では、式(I)および式(K)の化合物の R^{40} 基はメチルであり、脱離基はメシラート(メタンスルホニルオキシ、 MsO) である。いくつかの実施形態では、式(I)および式(K)の化合物の R^{40} 基はトリフルオロメチルであり、脱離基はトリフラート(トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 TfO) である。

40

50

【0231】

スキーム5を参照して、(a) N, N - ビス(2 - ハロゲノエチル)アミノ基(式(J)の化合物)、(b) N - (2 - ハロゲノエチル)アミノ - 、N - (2 - ハロゲノエチル)アミノ - 基(式(L)の化合物または混合ハロゲノN - マスタード)または(c) N - (2 - ハロゲノエチル)アミノ、N - (2 - アリール - または(ポリフルオロ)アルキルスルホニルオキシエチル)アミノ基(式(K)の化合物またはハイブリッドハロゲノスルホネートN - マスタード)を含む式(J)、式(K)および式(L)のN - マスタード型ハライドは、適切なプロトンまたは非プロトン有機溶媒中、高温で過剰または近傍の化学量論量のハロゲン化アルカリ金属(MX、MX')と反応させる(ハロ - 脱スルホニルオキシ置換(halo-de-sulfonyloxy substitution))ことによって、式(P)のスルホン酸エステルの対応するエステルから調製することができる。

10

【0232】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、MXまたはMX'の中のMは、アルカリ金属カチオン、例えばリチウム(Li⁺)およびナトリウム(Na⁺)であり、MXまたはMX'の中のXおよびX'は、ハライドアニオン、例えばクロリド(Cl⁻)、ブロミド(Br⁻)およびヨージド(I⁻)である。MXまたはMX'は、アルカリ金属ハロゲン化物、例えば塩化リチウム(LiCl)、臭化リチウム(LiBr)、塩化ナトリウム(NaCl)、臭化ナトリウム(NaBr)またはヨウ化ナトリウム(NaI)である。式(J)、式(K)および式(L)の特定の化合物中のXは、ハロゲノ、例えばクロロ(-Cl)、プロモ(-Br)またはヨード(-I)である(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1号)、112-121頁; Palmerら、J. Med. Chem., 1994年、37巻、217-2184頁; Palmerら、J. Med. Chem., 1996年、39巻(13号)、2518-2528頁; Daviesら、J. Med. Chem. 2005年、48巻(16号)、5321-5328頁; Niculescu-Duvazら、J. Med. Chem., 2004年、47巻(10号)、2651-2658頁; Weiszら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995年、5巻(24号)、2985-2988頁; Thorn, J. Org. Chem, 1975年、40巻(11号)、1556-1558頁; Linら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年、21巻(3号)、940-943頁; Gourdiら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(4号)、1177-1186頁; Yangら、Tetrahedron, 2007年、63巻(25号)、5470-5476頁; Ferlinら、Bioorg. Med. Chem., 2004年、12巻(4号)、771-777頁; およびCoggiolaら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年、15巻(15号)、3551-3554頁)。

20

30

【0233】

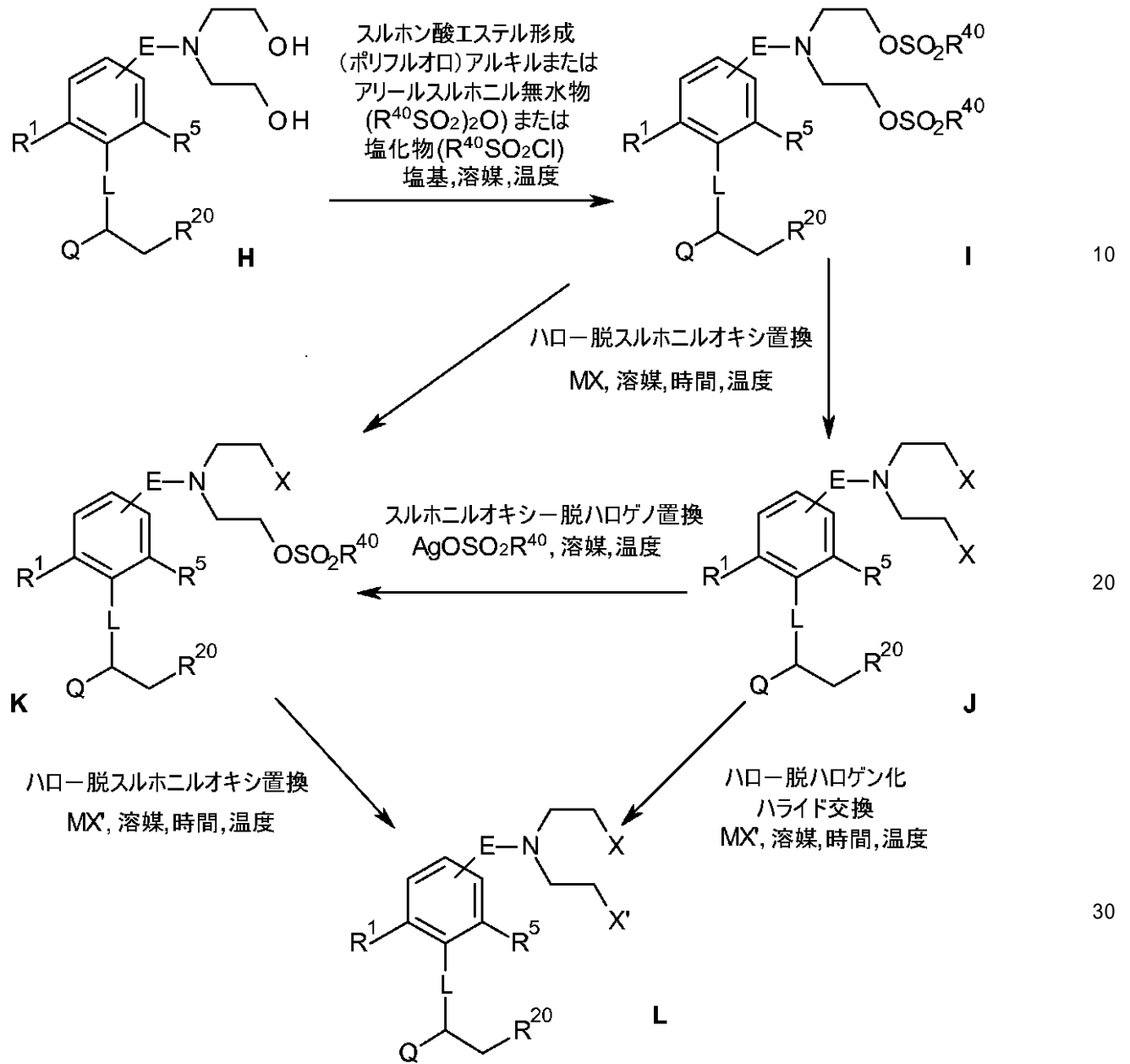
スキーム5を参照して、式(K)のN - (2 - ハロゲノエチル)アミノ、N - (2 - アリール - またはアルキルスルホニルオキシエチル)アミノ基(ハイブリッドハロゲノスルホネートN - マスタード)は、N, N - ビス(2 - ハロゲノエチル)アミノ基を含む式(J)の第一アルキルハライドから(a)ハロ - 脱ハロゲン化(halo-de-halogenation)(ハライド交換反応)、または(b)非プロトン性有機溶媒中の穏やかな条件下での、可溶化スルホン酸銀AgOSO₂R⁴⁰(R⁴⁰は本明細書に記載の通り定義される)との複分解スルホニルオキシ脱ハロゲノ置換反応(EmmonsおよびFerris、J. Am. Chem. Soc., 1953年、75巻(9号)、2257頁)によって調製することもできる。

【0234】

スキーム5を参照して、例えば、特定の実施形態では、R¹および/またはR⁵、R²⁰、R⁴⁰、X、X'、E、リンカーL、保護基PGおよびQは本明細書で定義されている通りであり; 式(H)の化合物中のR²、R³およびR⁴の1つは-E-N(CH₂-CH₂-OH)₂であり、他の残りのR²、R³およびR⁴のそれぞれは水素であり; R⁷およびR⁸のそれぞれは水素である。

40

【化9】



スキーム5

【0235】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、式(H)のジオールを、無水ジクロロメタン(DCM)もしくはテトラヒドロフラン(THF)または上記のいずれかのものの混合物等の不活性溶媒中、過剰(約2~10当量)の適切な塩基、例えば無水トリエチルアミン(Et_3N 、TEA)または無水ピリジンの存在下、約0~およそ室温の温度で約0.5~24時間、過剰の適切な(ポリフルオロ)アルキル-またはアリール-スルホニル無水物($R^{40}SO_2$)₂O(約2.5~5当量)、例えばメタンスルホニル無水物(R^{40} がメチル(Me)である、($MeSO_2$)₂O))と反応させて式(I)のビス-スルホン酸エステルを得ることによって、式(H)の化合物のN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を、式(I)の化合物のN,N-ビス(2-(ポリフルオロ)アルキルまたはアリールスルホニルオキシエチル)アミノ基に変換することができる(S-アルコキシ-脱塩素化(S-alkoxy-de-chlorination))。この反応は、任意選択で、触媒量(約

40

50

20 mol %) の 4 - N , N - (ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) の存在下で実施することができる。

【0236】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、溶媒、塩基、試薬の化学量論、温度、触媒および期間に関して、(ポリフルオロ (polyfluoro)) アルキル - またはアリール - スルホニル無水物との式 (H) のジオールの反応について記載したのと同様の反応条件を使用して、式 (H) のジオールを、適切なアルキル - またはアリール - スルホニルハライド、例えばメタンスルホニルクロリド (塩化メシル、M s C l) (R^{40} が Me である)、M e S O₂ C l) と反応させて式 (I) の所望のビス - スルホン酸エステルを得ることもできる。

10

【0237】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、式 (I) のビス - スルホニルエステルを、過剰な適切なハロゲン化アルカリ金属塩 M X、例えば塩化リチウム (L i C l)、臭化リチウム (L i B r)、塩化ナトリウム (N a C l)、臭化ナトリウム (N a B r) またはヨウ化ナトリウム (N a I) (4 ~ 16 当量) と、適切な有機溶媒、例えば N , N - ジメチルホルムアミド (DM F)、N , N - ジメチルアセトアミド (DM A c)、アセトン、2 - ブタノン (メチルエチルケトン、M E K)、3 - メチル - 2 - ブタノン (イソプロピルメチルケトン、M I P K)、アセトニトリル (M e C N)、メタノール (M e O H)、テトラヒドロフラン (T H F)、酢酸エチル (E t O A c) または上記のいずれかのもの混合物中で、室温で、または約 50 ~ 150 に加熱して約 0.5 ~ 6 時間反応させて式 (J) の化合物を得ることによって、式 (I) の化合物におけるような N , N - ビス (2 - (ポリフルオロ) アルキル - またはアリール - スルホニルオキシエチル) アミノ基を、式 (J) の化合物の N , N - ビス (ハロゲノエチル) アミノ基に変換することができる (ハロ - 脱スルホニルオキシ置換 (halo-de-sulfonyloxy substitution))。

20

【0238】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、溶媒、温度および期間に関して、式 (J) の化合物の調製について記載したのと同様の反応条件を使用して、式 (I) のビス - スルホニルエステルの反応を、約 1 モル当量の、本明細書で定義される通りの適切なハロゲン化アルカリ金属塩 M X の存在下で実施して、N - (2 - ハロゲノエチル) -、N - (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ基 (混合ハロゲノ / スルホニレート (sulfonylato) N - マスタード) を含む式 (K) の化合物を得ることもできる。

30

【0239】

スキーム5を参照して、いくつかの実施形態では、式 (J) の N - マスタード誘導体 (X はプロモ (- B r) である) を、アセトニトリル (M e C N) 等の極性溶媒中、およそ還流温度で、約 1.0 当量またはそれより若干少ない適切な可溶性スルホン酸銀塩、例えばメシル酸銀 (A g O S O₂ M e、A g O M s) と反応させて、式 (K) の混合ハロゲノ / メシレート N - マスタードを得る (複分解反応 (methathetical reaction)) ことによって、式 (J) の化合物を、式 (K) の混合ハロゲノ / スルホニレート (sulfonylato) N - マスタードに変換することができる。

40

【0240】

スキーム5を参照して、特定の実施形態では、溶媒、温度および期間に関して、式 (J) および式 (K) の化合物の調製について記載したのと同様の反応条件を使用して、式 (J) のビス - ハロゲノ N - マスタードまたは式 (R) の混合ハロゲノ / メシレート N - マスタードの反応を、約 1 モル当量の、本明細書で定義される通りの適切なハロゲン化アルカリ金属塩 M X ' の存在下で実施して、N - (2 - ハロゲノエチル) -、N - (2 - ハロゲノエチル) アミノ基 (混合ハロゲノ N - マスタード) を含む式 (L) の化合物を得ることもできる。

【0241】

還元的 N - アルキル化は、適切な還元剤の存在下で、中間体イミンまたはプロトン化イミンを介して、アミノ基をカルボニル基と反応させてアミンにすることを含むアミノ化 /

50

アルキル化の形態である。このカルボニル基成分は最も一般的にはアルデヒド官能基またはケトン官能基であり、アミノ基は最も一般的にはアンモニア、第一もしくは第二脂肪族アミノ基または第一もしくは第二芳香族アミノ基（アニリン）である。間接的な還元的アミノ化のために、中間体イミンを単離し、適切な還元剤で還元することができる。直接的な還元的アミノ化のために、一般に、プロトン化イミンに対して、ケトンより反応性であり、適度の酸性条件下で安定である還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ）またはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ ）を使用して、その反応を、併行して起こるイミン形成および還元と同時に実施することができる。

【0242】

スキーム6を参照して、適切な塩形態、例えば塩酸（ HCl ）塩（ $\text{Ar}-\text{E}-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ）で、または遊離塩基（ $\text{Ar}-\text{E}-\text{NH}_2$ ）として、式（M）の化合物の第一アミノ基を、適切なハロカルボニル化合物（XがF、ClまたはBrである）またはその誘導体、例えばジメチルアセタール、および当技術分野で周知であるような還元剤を使用して還元的N-アルキル化反応にかけることができる（Palaniら、*J.Med.Chem.*、2005年、48巻（15号）、4746～4749頁；van Oeveren、*Bioorg.Med.Chem.Lett.*、2007年、17巻（6号）、1527～1531頁；Delfourneら、*Bioorg.Med.Chem.*、2004年、12巻（15号）、3987～3994頁；Delfourneら、*J.Med.Chem.*、2002年、47巻（17号）、3765～3771頁；およびM.Jordanら、*Bioorg.Med.Chem.*、2002年、10巻（8号）、2625～2633頁）。

【0243】

適切なハロカルボニル化合物には、例えば、2-クロロ酢酸（ $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、XはClである）、2-クロロアセトアルデヒド（ ClCH_2CHO 、XはClである）または2-ブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール（ $\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{Br}$ 、XはBrである）が含まれ、これは、任意選択で、適切な溶媒中の溶液、例えば2-クロロアセトアルデヒド（ ClCH_2CHO 、XはClである）の50重量%水溶液として提供される。

【0244】

スキーム6を参照して、2-クロロ酢酸を使用する、式（M）の化合物におけるような第一アミノ基の還元的N-アルキル化のための適切な還元剤には、ボラン、好ましくはボラン-テトラヒドロフラン錯体（ $\text{H}_3\text{B} \cdot \text{THF}$ ）、および特定の水素化ホウ素アルカリ金属、例えば水素化ホウ素リチウム（ LiBH_4 ）または水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）が含まれる。

【0245】

スキーム6を参照して、この反応は、一般に、プロトン溶媒等の有機溶媒、例えばメタノール（ MeOH ）、酢酸、（ HOAc ）、トリフルオロ酢酸（ TFA ）、85重量%リン酸（ H_3PO_4 ）、氷酢酸（ HOAc ）、98重量%ギ酸もしくは水、または、不活性有機溶媒、例えばアセトニトリル（ MeCN ）、ジクロロメタン（ DCM ）、テトラヒドロフラン（ THF ）、ベンゼンまたは上記のいずれかのものの同等の混合物の存在下、約0～およそ還流温度の温度で約0.5～18時間実施される。2-クロロアセトアルデヒドを使用する実施形態では、適切な還元剤は、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ ）および水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）を含むことができる。

【0246】

水素化による還元を用いることもできる。好ましい水素化条件には、例えば、触媒としてパラジウム担持炭素（ Pd/C ）を使用する触媒的水素化が含まれる。水素源として、およそ大気圧～約150psiの範囲の圧力のガス状水素（ H_2 ガス）、または適切なアンモニウム塩、例えば炭酸水素アンモニウム（ H_4NHCO_3 ）を使用することができる。水素化は、周囲温度で実施することができる。

【0247】

10

20

30

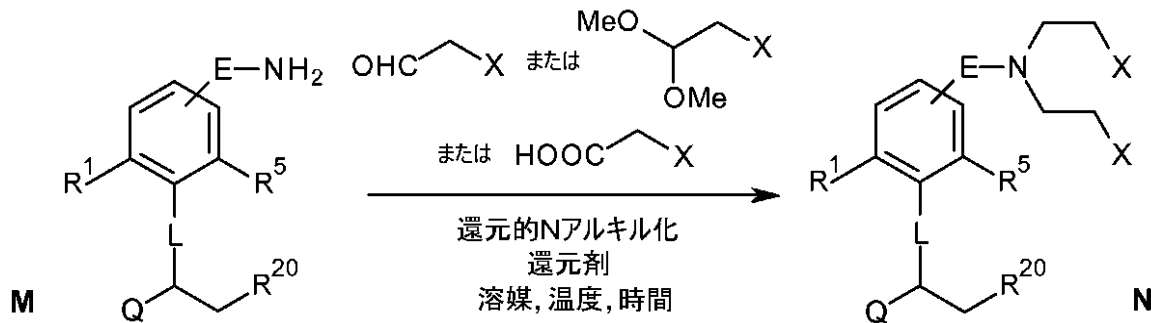
40

50

スキーム 6 を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および / または R^5 、 R^{20} 、E、リンカー L、ハロゲン基 X ならびに保護基 PG および Q は本明細書で定義されている通りであり；式 (M) の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つは $-E-NH_2$ であり、E は結合 (「-」)、酸素原子 ($-O-$)、メチレン基 ($-CH_2-$) またはメチレンオキシ基 ($-CH_2-O-$) であり、MH はアミノ基 ($-NH_2$) であり、その結果、 $-E-NH_2$ は、a) 第一芳香族アミノ基 ($-NH_2$ 、アニリン)、b) 第一 O - アリールヒドロキシルアミノ基 ($-O-NH_2$)、c) 第一アミノメチル基 ($-CH_2-NH_2$) または第一 O - ベンジルヒドロキシルアミノ基 ($-CH_2-O-NH_2$) に相当し；他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり； R^7 および R^8 のそれぞれは水素である。

10

【化 10】



20

スキーム 6

【0248】

スキーム 6 を参照して、特定の実施形態では、式 (M) の化合物を、過剰な約 4 ~ 10 当量の 2 - ハロゲンカルボニル化合物、例えば 2 - クロロアセトアルデヒドの 50 重量% 水溶液および過剰な約 3 ~ 8 当量の適切な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_3CN$) と反応させることによって、式 (M) の化合物の第一アミノ基を、式 (N) の化合物におけるような N, N - ビス (2 - ハロゲンエチル) アミノ基に変換することができる。特定の実施形態では、この反応を、メタノール (MeOH) とトリフルオロ酢酸 (TFA)、氷酢酸 (HOAc)、98 重量% ギ酸 (FA) または 85 重量% リン酸 (H_3PO_4) の混合物中で実施することができる。例えば、特定の実施形態では、1 : 1 (v/v)、2 : 1 (v/v) または 1 : 2 (v/v) の混合物 MeOH / 酸および約 0 ~ 40 °C の反応温度および約 0.5 ~ 18 時間の反応時間を用いて、式 (N) の保護された N - マスタードを得る。

30

【0249】

エストラムスチン (Emcyt (登録商標)、Estracit (登録商標)) は、転移性および / または進行性の前立腺がんの待機療法について、米国において適応されている微小管阻害化学療法剤である。これは、N - マスタード - カルバメートエステル部分を有するエストロゲン (特に、エストラジオール) の誘導体である。

40

【0250】

スキーム 7 を参照して、例えば式 (Q) の化合物 (M は酸素 ($-O-$) であり、G は酸素 ($=O$) である) におけるように、アルコールまたはフェノールを第二アミンのカルバモイル誘導体で官能化してカルバメートを得るための方法は、カルバモイルクロリドまたは p - ニトロフェニルカルバメートを含み、当技術分野で周知である。同様に、例えば、式 (Q) の化合物 (M は酸素 ($-O-$) であり、G は酸素 ($=O$) である) におけるようなカルバメートは、ホスゲン ($COCl_2$)、トリホスゲン (ビス (トリクロロメチル) カーボネート (BTC)) または 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) を含む適切なギ酸エステル誘導体でのアルコールまたはフェノールの活性化、続く、 $HN(CH_2-CH_2-R^9)_2$ (R^9 はクロロ ($-Cl$)、プロモ ($-Br$)、ヨード ($-I$) ま

50

たは(ポリフルオロ)アルキル-もしくはアリールスルホニルオキシ(-OSO₂R⁴⁰)またはそれらの組合せであり、R⁴⁰は本明細書に記載する通りに定義される)等の適切に官能化されたアミンとの反応によって、入手しやすいことは当技術分野で周知である。

【0251】

同様に、かつスキーム7を参照して、a)Mが硫黄(-S-)であり、Gが酸素(=O)であるS-チオカルバメート、b)Mが酸素(-O-)であり、Gが硫黄(=S)であるO-チオカルバメート、c)Mが硫黄(-S-)であり、Gが硫黄(=S)であるジチオカルバメート、d)Mが窒素(-NR¹⁰-)(R¹⁰は本明細書に記載する通りに定義される)であり、Gが酸素(=O)である尿素、またはMが窒素(-NR¹⁰-)であり、Gが硫黄(=S)であるチオ尿素を含むカルバメートに関連した式(Q)の化合物を調製するための多くの方法が文献において公知であり、また当業者に公知である。

10

【0252】

スキーム7を参照して、特定の実施形態では、式(O)の化合物は、例えば、a)Eが結合(「-」)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)であるフェノール、b)Eが結合(「-」)であり、MHがアミノ基(-NR¹⁰H)であるアニリン、c)Eが結合(「-」)であり、MHがスルフヒドリル基(-SH)であるチオフェノール、d)Eが酸素(-O-)であり、MHがアミノ基(-NR¹⁰H)であるO-アリールヒドロキシルアミン、e)Eがメチレン(-CH₂-)であり、MHがヒドロキシル基(-OH)であるベンジル型アルコール、f)Eがメチレン(-CH₂-)であり、MHがアミノ基(-NR¹⁰H)であるベンジル型アミン、g)Eがメチレン(-CH₂-)であり、MHがスルフヒドリル(-SH)であるベンジル型チオール、h)Eがメチレンオキシ(-CH₂-O-)であり、MHがアミノ基(-NR¹⁰H)であるO-ベンジル型ヒドロキシルアミンである。

20

【0253】

スキーム7を参照して、特定の実施形態では、R¹および/またはR⁵、R¹⁰、R²⁰、E、M、Z、リンカーLならびに保護基PGおよびQは、本明細書に記載されるとおりに定義され；式(O)の化合物中のR²、R³およびR⁴の1つは本明細書に記載するような-E-MHであり；他の残りのR²、R³およびR⁴のそれぞれは水素であり；R⁷およびR⁸のそれぞれは水素であり；LGは、クロロ(-Cl)、4-ニトロフェニルオキシ(NO₂C₆H₄O-)またはイミダゾール等の適切な脱離基であり；R⁹は、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、ヨード(-I)または(ポリフルオロ)アルキル-もしくはアリールスルホニルオキシ(-OSO₂R⁴⁰)またはそれらの組合せであり、R⁴⁰は本明細書に記載する通りに定義される。

30

スキーム7

【0254】

スキーム7を参照して、特定の実施形態では、式(O)の化合物のアルコール、チオール基またはアミノ基は、式(O)の化合物を、例えば、市販のN,N-ビス(2-クロロエチル)カルバモイルクロリド(Fexら、米国特許第3,299,104号)(ここでLGはクロロ(-Cl)であり、R⁹はクロロ(-Cl)であり、Gは酸素(=O)である)、または公知の(4-ニトロフェニル)N,N-ビス(2-クロロエチル)カルバメート(ここでLGは4-ニトロフェノール(4-NO₂-Ph-O-)であり、R⁹はクロロ(-Cl)であり、Gは酸素(=O)である)と、適切な溶媒、例えばピリジン、または1,4-ジオキサン/ベンゼン混合物中のトリエチルアミン等の中で、約0~60の温度で反応させて式(Q)のカルバメート、チオカルバメートまたは尿素誘導体を得ることによって、式(Q)の化合物のN,N-ビス(2-ハロゲノ-または2-スルホニルオキシエチル)カルバモイルまたはN,N-ビス(2-ハロゲノ-または2-スルホニルオキシエチル)チオカルバモイル基に変換することができる。

40

【0255】

スキーム7を参照して、特定の実施形態では、式(O)の化合物のMH基は、当技術分

50

野で公知の適切な不活性溶媒中で、無機金属炭酸塩、例えば炭酸カリウム (K_2CO_3) および重炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム ($NaHCO_3$) 等の適切な塩基の存在下、例えば、ホスゲン、チオホスゲン (thiosphosgene)、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール (CDI)、チオカルボニルジイミダゾール (TCDI) 等で、式 (P) のそれらの対応するクロロホルメート、チオクロロホルメートまたはカルボニルイミダゾールへ活性化させることができる。式 (P) のクロロホルメートまたはチオクロロホルメートは、続いて、無機金属炭酸塩、例えば炭酸カリウム (K_2CO_3) および重炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム ($NaHCO_3$) 等の塩基、酢酸エチル (EtOAc)、水または上記のいずれかのものの混合物の存在下での、 $HN(CH_2-CH_2-R^9)_2$ (R^9 は、クロロ (-Cl)、プロモ (-Br)、ヨード (-I) または (ポリフルオロ) アルキル - もしくはアリールスルホニルオキシ (-OSO₂R⁴⁰) またはそれらの組合せであり、 R^{40} は本明細書に記載する通りに定義される)、例えば市販のビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (R^9 はクロロ (-Cl) である) または 2-プロモ-N-(2-プロモエチル)エタンアミン (R^9 はプロモ (-Br) である) 等の適切に官能化されたアミンとの反応によって、式 (Q) の対応するカルバメートに変換して、式 (Q) のカルバメートを生成する。

【0256】

一般に、ナイトロジェンマスタードの生物学的活性は、アルキル化性の N, N - ビス(2-クロロエチル)官能基の存在をもとにしている。その化学療法的および細胞毒性的効果は、N, N - ビス(2-クロロエチル)官能基の強い求電子の特徴に起因した、DNA のアルキル化と直接関係している。鎖間架橋 (ICL) を含む共有結合の形成は、高度に細胞毒性であり、細胞死に至る DNA 複製を含む基本的な細胞過程の破壊を伴う。

【0257】

この特性のため、ナイトロジェンマスタードは、悪性 (malignant) 成長に対する実験室研究および臨床処置において長年使用されてきた。残念ながら、ナイトロジェンマスタードの有効用量は、多くの場合、中毒用量に近く、したがって、親化合物の高いがん溶解 (carcinolytic) 活性を有するが、毒性が調節されているナイトロジェンマスタードまたはナイトロジェンマスタード型化合物の部類を見出すことが望ましい。

【0258】

アミド結合は、ナイトロジェンマスタード部分のアルキル化特性および毒性特性をマスクし、その結果、宿主全体は、ナイトロジェンマスタード治療で遭遇することがある望ましくない毒性作用を被ることはなく：その分子のアミノ酸部分は、腫瘍細胞中へのアミノ酸輸送機序によって、「マスクされた」ナイトロジェンマスタードの選択的送達を容易にし、そこで、腫瘍細胞のより高いアミダーゼ活性は、それ自体の中で再活性化されたナイトロジェンマスタードを遊離させる。したがって、実際には、腫瘍に対するナイトロジェンマスタードの最大効果および宿主に対する最少の毒性作用を得ることが可能になる (米国特許第 3, 235, 594 号)。

【0259】

スキーム 8 を参照して、本開示のアミドナイトロジェンマスタードは、式 (R) のカルボン酸 (E はカルボニル基 (-C(=O)-) またはメチレンカルボニル基 (-CH₂-C(=O)-) である) を、 $HN(CH_2-CH_2-R^9)_2$ (X はクロロ (-Cl)、プロモ (-Br)、ヨード (-I) または (ポリフルオロ) アルキル - もしくはアリールスルホニルオキシ (-OSO₂R⁴⁰) またはそれらの組合せであり、 R^{40} は本明細書に記載する通りに定義される) 等の適切に官能化されたアミンと縮合することによって調製して、式 (S) のナイトロジェンマスタードのアミドを得る。

【0260】

スキーム 8 を参照して、式 (R) のカルボン酸からの、式 (S) の化合物におけるようなアミド結合の形成を容易にするための多くのカップリング方法が当技術分野において公知である (Montalbetti および Falque, Tetrahedron, 2005 年、61 巻、10827 ~ 10852 頁; ならびに Valeur および Bradley, Chem.Soc.Rev., 2009 年、38 巻、

10

20

30

40

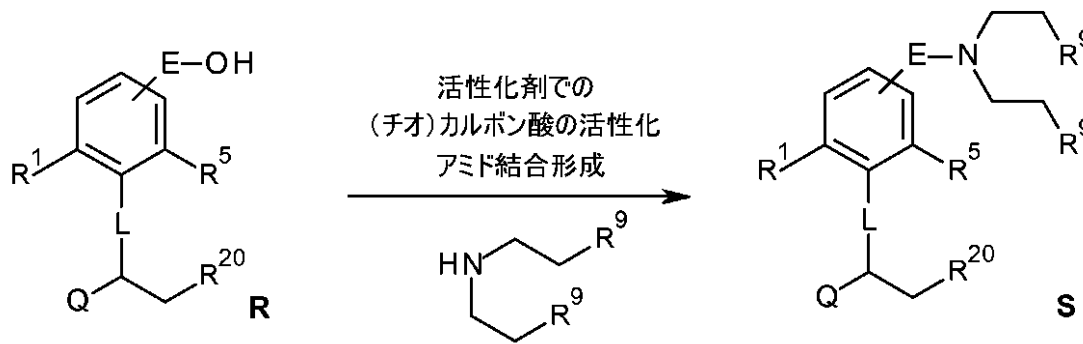
50

606 ~ 631頁)。

【0261】

スキーム8を参照して、特定の実施形態では、 R^1 および / または R^5 、 R^{20} 、E、リンカーLならびに保護基PGおよびQは本明細書に記載の通り定義され；式(R)の化合物中の R^2 、 R^3 および R^4 の1つは本明細書に記載するような - E - OHであり；他の残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり； R^7 および R^8 のそれぞれは水素であり； R^9 はナイトロジェンマスタードのアルキル化特性を与える適切な官能基化 (functionalization) である。

【化11】



スキーム8

【0262】

スキーム8を参照して、特定の実施形態では、式(R)の化合物の(チオ)カルボキシル基を、アシルハライド、アシルアジド、対称性もしくは非対称性カルボン酸無水物、炭酸無水物もしくはボロン酸無水物、アシルイミダゾール、活性化されたエステル、ホスホニウム塩、ウロニウム塩またはアンモニウム塩として活性化し、続いて先行する単離の後またはインサイチュで、 $HN(CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 等の適切に官能化されたアミンで、活性化された中間体のアンモノリシスを行って、式(S)のナイトロジェンマスタードアミドを得ることができる。

【0263】

スキーム9を参照して、特定の実施形態では、部分 - A - $N(CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ のコネクター基「A」は、結合(「-」)、酸素(-O-)、硫黄(-S-)、アミノ(-NR¹⁰-)、メチレン(-CH₂-)、メチレンオキシ(-CH₂-O-)、オキシカルボニル(-O-C(=O)-)、チオカルボニル(-S-C(=O)-)、アミノカルボニル(-NR¹⁰-C(=O)-)、オキシチオカルボニル(-O-C(=S)-)、チオチオカルボニル(-S-C(=S)-)、アミノチオカルボニル(-NR¹⁰-C(=S)-)、メチレンオキシカルボニル(-CH₂-O-C(=O)-)、メチレンチオカルボニル(-CH₂-S-C(=O)-)、メチレンアミノカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、メチレンオキシチオカルボニル(-CH₂-O-C(=S)-)、メチレンチオチオカルボニル(-CH₂-S-C(=S)-)、メチレンアミノチオカルボニル(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、カルボニル(-C(=O)-)、メチレンカルボニル(-CH₂-C(=O)-)、チオカルボニル(-C(=S)-)、またはメチレンチオカルボニル(-CH₂-C(=S)-)である。

【0264】

スキーム9を参照して、特定の実施形態では、式(U)の保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターの、式(T)のそれらの対応する前駆体からの遊離は、水性酸性条件(加水分解)下で実施することができる(Taylorら、Chem.Biol.Drug Des.、2007年、70巻(3号)、216~226頁；Bussら、J.Fluorine Chem.、1986年、34巻(1号)、83~114頁；A.J.Abelaら、J.

10

20

30

40

50

Chem.Soc., Perkin Trans.1、1997年、(20号)、2258~2263頁; Weiszら、Bioorg.Med.Chem.Lett.、1995年、5巻(24号)、2985~2988頁; Zhenget al.、Bioorg., Med., Chem.、2010年、18巻(2号)、880~886頁; Hainesら、J.Med.Chem.、1987年、30巻、542~547頁; およびMatharuら、Bioorg., Med., Chem., Lett.、2010年、20号、3688~3691頁)。

【0265】

スキーム9を参照して、特定の実施形態では、式(U)の保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターの、式(T)のそれらの対応する前駆体からの遊離は、無水酸性条件下で実施することもできる(Springerら、J. Med. Chem.、1990年、33巻(2号)、677-681頁; Daviesら、J. Med. Chem. 2005年、48巻(16号)、5321-5328頁; Niculescu-Duvazら、J. Med. Chem.、2004年、47巻(10号)、2651-2658頁; VernyおよびNicolas、J. Label. Compds, Radiopharm.、1988年、25巻(9号)、949-955頁; Thornら、J. Org. Chem.、1975年、40巻(11号)、1556-1558頁; Baraldiniら、J. Med. Chem.、2000年、53巻(14号)、2675-2684頁; Gourdiら、J. Med. Chem.、1990年、33巻(4号)、1177-1186頁; ならびにKupczyk-Subotkowskaら、J. Drug Targeting, 1997年、4巻(6号)、359-370頁)。

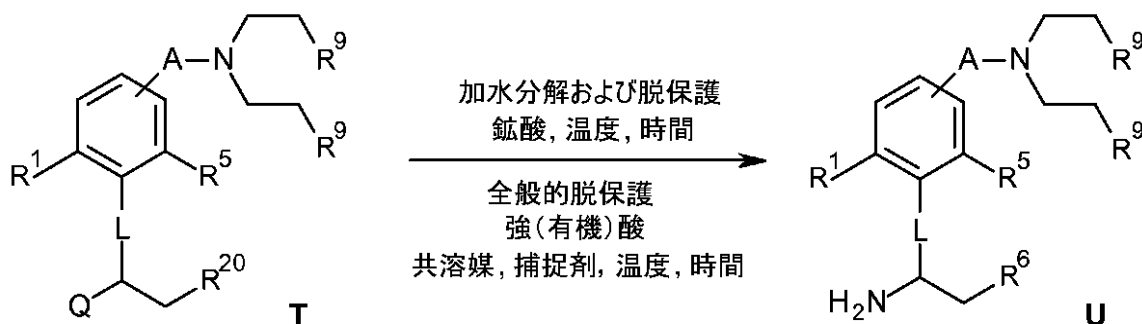
【0266】

スキーム9を参照して、式(T)の保護されたN-マスタード官能化置換アミノ酸前駆体、または適切な保護基の異なる組合せを含む式(T)の保護されたN-マスタード置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスター前駆体も調製できることは当業者によって理解される。保護基の異なる組合せは、式(U)の保護されていないN-マスタード置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体、類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを提供するために、特定のセットの異なる保護基の効果的な取り外しのための特定の反応物および反応条件を必要とし得る。

【0267】

スキーム9を参照して、式(T)および式(U)の化合物の特定の実施形態では、R¹および/またはR⁵、R⁹、コネクター基A、保護基PGおよびQならびにリンカーLは本明細書に記載の通り定義され; R⁶は、本明細書で定義される通りの保護されていないカルボン酸、カルボン酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターであり; R²⁰は、本明細書で定義される通りの保護されたカルボン酸、カルボン酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターであり; R²、R³およびR⁴の1つは、コネクターA(-A-N(CH₂-CH₂-R⁹)₂)と結合したN,N-ビス-(2-官能化)エチルアミノ基(ナイトロジェンマスタード基)であり; 残りのR²、R³およびR⁴のそれぞれは水素であり; R⁷およびR⁸のそれぞれは水素である。

【化12】



スキーム9

【0268】

スキーム9を参照して、式(U)のN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体また

はN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを得るための式(T)の化合物の加水分解的酸性の全般的な脱保護は、式(T)の保護された前駆体を、約40から150までの高温で、水性鉱酸、例えば2M~約12M塩酸(HCl)で約6~24時間処理することによって遂行することができる。特定の実施形態では、鉱酸と有機溶媒の混合物を使用することができる。全般的脱保護を容易にするための有用な水性鉱酸反応混合物は、例えば、濃塩酸(約12Mまたは約37重量% HCl)と1,4-ジオキサンとの1:1(v/v)混合物である。

【0269】

スキーム9を参照して、当技術分野で公知の非求核的アニオンを有する他の水性鉱酸を、式(T)の化合物の保護されたカルボン酸部分の、保護されたカルボン酸(バイオ)アイソスターの、またはアミノ官能基の、酸に不安定なまたは加水分解感受性の保護基を保有する式(T)の化合物の加水分解的酸性の全般的脱保護を容易にするため使用して、式(U)のN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体またはN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを得ることができる。

10

【0270】

スキーム9を参照して、適切な鉱酸は、例えば、臭化水素酸(HBr)、ヨウ化水素酸(HI)、硫酸(H₂SO₄)、過塩素酸(HClO₄)およびリン酸(H₃PO₄)の希釈したまたは濃縮した水溶液、上記のいずれかのものの混合物、または上記のいずれかのものを含む適切な有機溶媒、例えば1,4-ジオキサンとの混合物を含むことができる。

20

【0271】

式(U)のN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体またはN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを提供するために、式(T)の化合物の加水分解的酸性の全般的脱保護のために特定の適切な水性鉱酸および反応条件を選択することは、当業者の能力の範囲内である。

【0272】

スキーム9を参照して、式(T)の化合物(R²⁰は、カルボン酸から誘導される酸に不安定な部分、例えばCO₂tBu、CO₂-ペンタメチルベンジル、CO₂-(4-メトキシ)ベンジルまたはCO₂-トリチルであり、Qは、酸に不安定なN-保護基から誘導される保護されたアミノ基、例えばN(H)Boc、N(H)トリチル、N(H)(4-メトキシ)フェニル-ジフェニルメチルまたはN(H)ジ-((4-メトキシ)フェニル)-フェニルメチルである)の同時全般的脱保護は、無水条件下で強い有機酸と反応して、式(U)の遊離した(保護されていない)N-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体またはN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを遊離させることによって遂行することもできる。

30

【0273】

特定の実施形態では、無水条件下での全般的脱保護に有用な強(有機)酸には、トリフルオロ酢酸(TFA)、98重量%ギ酸(FA)、メタンスルホン酸(MeSO₃H)、85重量%リン酸(H₃PO₄)、ジエチルエーテル(Et₂O)中の2M塩化水素(HCl)、1,4-ジオキサン中の4M塩化水素(HCl)または酢酸エチル(EtOAc)中のHClの飽和溶液が含まれる(Liら、J.Org.Chem.、2006年、71巻、9045~9050頁)。

40

【0274】

強(有機)酸(strong organic acids)に対する全体的な感受性に応じて、式(T)の化合物を、無溶媒の(neat either neat)強(有機)酸と、またはジクロロメタン(DCM)、ジクロロエタン(DCE)、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル(Et₂O)、テトラヒドロフラン(THF)もしくはトルエン等の適切な不活性溶媒中の強い有機酸の溶液であって、一般に無溶媒の(有機)酸~前記不活性溶媒中の約10体積%(有機)酸の範囲の比の溶液と、約0~50の範囲の反応温度で、約1~24時間反応させて、式(U)の保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または

50

保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを得ることができる。

【0275】

任意選択で、トリエチルシラン(triethylsilane)(Et_3SiH)(TES)、トリイソプロピルシラン(triisopropylsilane)(iPr_3SiH)、チオアニソールまたは1,2-ジチオエタン($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{HS}$)等の2~5当量の適切な捕捉剤を、反応混合物に添加し、例えば、本明細書で開示する全般的脱保護条件下での電子の豊富な芳香族スカフォールドまたはスルフィド基のアルキル化に由来する望ましくない副反応および副生成物の形成を抑制して、式(U)の保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを得ることができる。

10

【0276】

未反応出発原料、望ましくない副生成物および不純物からの、式(U)の保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターの分離は、例えば、例えば、QMA(登録商標)カートリッジ(Waters, USA)、LiChroLut(登録商標)カートリッジ(EMD Chemicals, USA)もしくはWhatman SAXカートリッジ(Whatman, USA)での固相抽出(SPE)技術、分取順相もしくは逆相TLC、逆相(RP)半分取もしくは分取HPLC、結晶化、沈殿または当技術分野で公知の任意の他の適切な方法を使用して遂行することができる。

20

【0277】

式(U)の精製された保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体または保護されていないN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターは、当技術分野で公知の方法のいずれかを使用して単離することができる。例えば、そのような方法は、ロータリーエバポレーターを用いた減圧下での、式(U)のN-マスタード官能化置換アミノ酸誘導体またはN-マスタード官能化置換アミノ酸類似体もしくはカルボン酸(バイオ)アイソスターを含む一緒にした画分のHPLC溶媒(移動相)の除去、あるいは、一次凍結乾燥による(水性)溶媒混合物の除去を含む。

30

【0278】

当技術分野で公知の任意の方法を、式(U)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩(acid addition salt)または塩を含む酸付加塩または塩を生成するために使用することができる(Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use, StahlおよびWermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008年)。

【0279】

任意選択で薬学的に許容される対イオンとともに1または複数当量の鉱酸の存在下で、凍結乾燥を任意選択で実施して、式(U)の化合物の(薬学的に許容される)酸付加塩を形成させることができる。例えば、式(U)の化合物のモノ-、ジ-もしくはポリ塩酸塩またはその混合物を形成させるために、1または複数当量の塩酸(HCl)を、凍結乾燥(lyophilization)の前に添加することができる。

40

【0280】

任意選択で薬学的に許容される対イオンとともに1または複数当量の塩基の存在下で、凍結乾燥を任意選択で実施して、式(U)の化合物の(薬学的に許容される)塩を形成させることができる。例えば、式(U)の化合物のモノ-、ジ-もしくはポリナトリウム塩またはその混合物を形成させるために、1または複数当量の炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)を、凍結乾燥の前に添加することができる。

【0281】

固形腫瘍の特徴は、しばしば壊死の周辺領域における、非常に低い酸素濃度(低酸素症; 0.05~5.0%の腫瘍性組織における酸素分圧)にある細胞の存在である。低酸素

50

症と、放射線療法に対する応答の欠如および細胞毒性治療に対する内因性抵抗の間に明らかな関連性がある。腫瘍における低酸素症は、より悪性の表現型を選ぶ傾向があることも実証されている (WilsonおよびHay、*Nat.Rev.Canc.*、2011年、11巻、393~410頁; ならびにBrownおよびWilson、*Nat.Rev.Canc.*、2004年、4巻、437~447頁)。

【0282】

還元的代謝の過程は、固形腫瘍の低酸素環境においてより多く見られる。還元的酵素系は、特定の官能基を還元する能力を有する。例えば、芳香族および脂肪族N-オキシド($-N^+(O^-)R_2$)は、対応するアミン($-NR_2$)に還元可能であることは公知であり、ニトロ基($-NO_2$)は、組織の酸素飽和度に応じて、対応するアミン($-NH_2$)に、またはヒドロキシルアミン($-NH(OH)$)に還元され得る (Dennyら、*Br.J.Canc.*、1996年、74巻、補遺XXVII、S32~S38頁; およびNagasawaら、*Biol.Pharm.Bull.*、2006年、29巻(12号)、2335~2342頁)。

10

【0283】

がん細胞選択的マスタードの設計のための1つの有望なアプローチは、固形腫瘍において見られる酸素不足(低酸素)の細胞におけるニトロアリアル化合物の選択的酵素還元を利用する。メルファラン(PX-478; Kirkpatrickら、米国特許第7,399,785号; Kohら、*Mol.Canc.Ther.*、2008年、7巻(1号)、90~100頁; www.medko.com) およびクロラムブシル(Kirkpatrickら、*Anti-Cancer Drugs*、1994、5、467-472; Tercelら、*J. Med. Chem.*、1995、38、1247-1252; およびKirkpatrickら、米国特許第5,602,273号)のN-オキシドを含むナイトロジェンマスタードのN-オキシド誘導体は、親薬物と比較して低い全身性毒性を有する生体還元性プロドラッグとして研究されている。それらの薬物は、特定の腫瘍性細胞のa)低酸素の性質およびb)還元的な性質をうまく利用する。N-オキシド官能基は、親ナイトロジェンマスタード部分の孤立電子対の捕捉によって、極めて反応性のアルキル化剤を非活性化し、したがって、アルキル化特性およびそれに付随するオフターゲット毒性を低下させる。低酸素細胞およびそれらの還元酵素系による、低酸素腫瘍環境(environment)または環境(milieu)内での生体還元性活性化は、遊離ナイトロジェンマスタードの細胞毒性を回復させると考えられる。その全体的な効果は、それらの親ナイトロジェンマスタードに対する、ナイトロジェンマスタードのN-オキシドの高い治療指数である。

20

30

【0284】

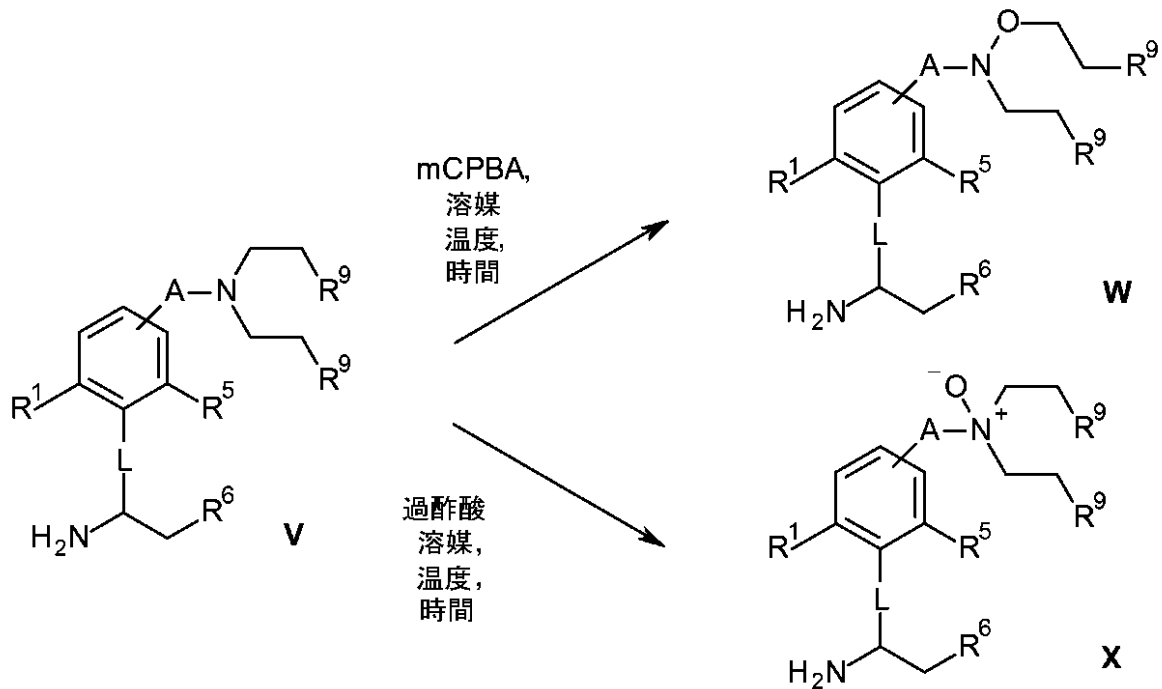
pH、および溶媒、特に非プロトン性有機溶媒の性質に応じて、ナイトロジェンマスタードのN-オキシドが、固有細胞毒性の可能性が著しく低い対応するより安定なヒドロキシルアミンへと分子内で再配置されることは公知である (Tercelら、*J.Med.Chem.*、1995年、38巻、1247~1252頁; およびKirkpatrickら、米国特許第5,602,273号)。しかし、上記ヒドロキシルアミンは変換して*in vivo*で親N-オキシドに戻ることができ、そこで、後者は、基礎をなすナイトロジェンマスタードがそれらの細胞毒性(cytotoxicity)を発揮する腫瘍性細胞(tumorous cell)の低酸素および還元環境において還元され得ることも公知である。

【0285】

スキーム10を参照して、式(V)、式(W)および式(X)の化合物の特定の実施形態では、 R^1 および/または R^5 、 R^6 、 R^9 およびリンカーLは本明細書に記載の通り定義され; R^2 、 R^3 および R^4 の1つは、コネクター基「A」($-A-N(CH_2-CH_2-R^9)_2$) (コネクター基「A」は結合(「-」)またはメチレン基($-CH_2-$)である)と結合したN,N-ビス-(2-官能化)エチルアミノ基(ナイトロジェンマスタード基)であり; 残りの R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれは水素であり; R^7 および R^8 のそれぞれは水素である。

40

【化 1 3】



10

20

スキーム 10

【0286】

スキーム 10 を参照して、ジクロロメタン (DCM) 等の溶媒中、およそ室温での若干過剰の 3 - クロロ過安息香酸 (3-chloroperbenzoic acid) (メタ - クロロ過安息香酸、mCPBA) による式 (V) の化合物の N - マスタード基の N 酸化、続く水性炭酸水素ナトリウムでの後処理によって、式 (W) のより安定なヒドロキシルアミン (環状オキサゼチジニウム (oxazetidinium) 種を介した推定上の再配置によって) が得られる。

30

【0287】

スキーム 10 を参照して、ジクロロメタン (DCM) 等の溶媒中、およそ室温での、氷酢酸 (HOAc) 中の 3.5 重量% 過酸化水素水 (H_2O_2) から調製された 3 ~ 5 当量の過酢酸 ($\text{MeCO}(\text{O}_2\text{H})$) による式 (V) の化合物の N - マスタード基の N 酸化、続く、酸抽出によって式 (X) の対応する N - オキシドが得られる。

【0288】

特性評価

LAT1 / 4F2hc 輸送体を介して、本開示によって提供される化合物が細胞に入る程度を決定するために、LAT1 および 4F2hc サブユニットをコードする DNA でトランスフェクトされた細胞中へのアミノ酸取込みアッセイを、例えば HEK (ヒト胚腎臓) または CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を使用して実施することができる。LAT1 / 4F2hc 輸送体を発現させるために、卵母細胞に、cRNA LAT1 および 4F2hc を注入することもできる。化合物を、LAT1 / 4F2hc 輸送体に対する特異度について、または複数の輸送体を内因的に発現する細胞中への輸送についてスクリーニングすることができる。LAT1 / 4F2hc 輸送体を発現する細胞を使用したスクリーニング法 (例えば、競合取込み、交換または直接取込みアッセイ) の結果を、LAT1 / 4F2hc 輸送体を欠くか、または LAT1 / 4F2hc 輸送体の特異的阻害剤の存在下での対照細胞 (複数可) の結果と比較することができる。

40

【0289】

競合実験では、化合物が、LAT1 / 4F2hc 輸送体と特異的に結合する能力を決定する。LAT1 / 4F2hc 輸送体および試験化合物のための公知の基質 (基準基質) を

50

、LAT1/4F2hc輸送体を発現する細胞に加える。例えば、ガバペンチンがLAT1/4F2hcに対して高い選択性を示すので、それを基準品として使用することができる。ガバペンチンは、腸アミノ酸輸送体B⁰、⁺、ATB⁰、⁺およびLAT2のための基質ではない一方で、ガバペンチンは、有機カチオン輸送体OCTN2のための基質であり得る(Cundyら、J Pharm Exp Ther、2004年、311巻(1号)、315~323頁；およびGrigatら、Drug Metabol Disp、2009年、37巻(2号)、330~337頁)。試験化合物の存在下での基準基質の輸送の量または速度を、試験化合物の非存在下での基準基質の輸送の量または速度と比較する。基準基質の輸送の量または速度が、試験化合物の存在により低下している場合、試験化合物はLAT1/4F2hc輸送体と結合している。

10

【0290】

LAT1/4F2hc輸送体と結合する化合物を、それらが、LAT1/4F2hc輸送体によって輸送されているか、または、輸送体との結合について競合しているだけであるかを決定するためにさらに分析することができる。細胞中への化合物の輸送は、様々なレポーターのいずれかからの、細胞内からのシグナルを検出することによって決定することができる。このレポーターは、フルオロフォア、発色団、放射性核種等の標識のように単純であってよい、または、レポーターは、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC/MS/MS)を使用して検出される剤であってよい。試験化合物をその細胞の外側に投与し、所定の期間の後、細胞内レポーターの存在について媒体をサンプリングすることによって(交換アッセイ)、レポーターが細胞内空間から媒体へ輸送されているかどうかを、同じ検出方法を使用して決定することができる。

20

【0291】

ある化合物が、LAT1/4F2hcのための基質であることが決定されたら、さらなるスクリーニングを、他の膜輸送体に対するその化合物の選択性を決定するために実施することができる。選択性は、化合物が、異なる輸送体によって輸送される親和性を指す。LAT1/4F2hcに対する選択性を実証するために、化合物を、他の輸送体についての取込みおよび/または競合アッセイで試験することができる。潜在的にLAT1/4F2hc基質を輸送することができる輸送体には、SLC1A4(ASCT1; NP__003029)、SLC1A5(ASCT2; NP__005619)、SLC6A1(GAT1; NP__003033)、SLC6A5(GlyT2; NP__004202)、SLC6A6(TauT; NP__003034)、SLC6A8(CT1; NP__005620)、SLC6A9(GlyT1; NM__008865)、SLC6A11(GAT3; NP__55044)、SLC6A12(BGT1; NP__003035)、SLC6A13(GAT2; NP__057699)、SLC6A14(ATB⁰、⁺; NP__009162)、SLC6A15(B⁰AT2; NP__001139807)、SLC6A17(XT1; NP__001010898)、SLC6A18(B⁰AT3; NP__872438)、SLC6A19(B⁰AT1; NP__001003841)、SLC7A6(y⁺LAT2; NP__001070253)、SLC7A7(y⁺LAT1; NP__001119577)、SLC7A8(LAT2; NP__036376)、SLC7A9(b⁰、⁺AT; NP__055085)、SLC7A10(ASC-1; NP__062823)、SLC15A1(PepT1; NP__005064)、SLC15A2(PepT2; NP__066568)、SLC16A1(MCT1; NP__003042)、SLC16A2(MCT8; NP__006508)、SLC16A10(TAT1; NP__061063)、SLCO1B1(OATP1B1; NP__006437)、SLCO1B3(OATP1B3; NP__062818)、SLC22A1(OCT1; NP__003048)、SLC22A2(OCT2; NP__003049)、SLC22A4(OCTN1; NP__003050)、SLC22A5(OCTN2; NP__003051)、SLC22A8(OAT3; NP__004245)、SLC36A1(PAT1; NP__510968)、SLC36A1(PAT1; NP__510968)、SLC36A2(PAT2; NP__861441)、SLC38A1(SNAT1; NP__109599)、SLC38

30

40

50

A 2 (S N A T 2 ; N P _ 0 6 1 8 4 9)、S L C 3 8 A 3 (S N A T 3 ; N P _ 0 0 6 8 3 2)、S L C 3 8 A 4 (S N A T 4 ; N P _ 0 6 0 4 8 8)、S L C 3 8 A 5 (S N A T 5 ; N P _ 0 2 7 7 0 5 3)、S L C 4 3 A 1 (L A T 3 ; N P _ 0 0 3 6 1 8)、および S L C 4 3 A 2 (L A T 4 ; N P _ 6 8 9 5 5 9) が含まれる。

【 0 2 9 2 】

目的の輸送体の機能発現に必要とされるヒト遺伝子は、P C R を使用してクローン化し、完全に配列決定して、哺乳動物細胞または *Xenopus laevis* 卵母細胞における発現のために使用できるプラスミド中にサブクローン化することができる。別段の言及のない限り、目的の輸送体のすべてのサブユニットは、実施例において記載される各異種系において共発現される。多くの哺乳動物細胞系は、高いレベルのアミノ酸輸送活性を示すので、*Xenopus laevis* 卵母細胞における発現は、低いレベルの内因性アミノ酸輸送のため、有利であり得る。特定の輸送体タンパク質の輸送機能を評価するために、c D N A をクローン化し、低い内因性輸送活性を有する細胞においてタンパク質を発現させることが望ましい場合がある。競合アッセイは、目的の輸送体のために最適な基質（基準基質）である標識付きの化合物で実施することができる。一般的には、試験化合物の取込みレベルを、目的の輸送体についての基準基質の取込みと比較する。

10

【 0 2 9 3 】

式 (1) の化合物は、L A T 1 / 4 F 2 h c のための基質であり、ガバペンチンの $V_{m a x}$ の少なくとも 1 0 %、2 0 %、および、特定の実施形態では、少なくとも 5 0 % の $V_{m a x}$ を有する。同時に、これらの化合物は、系 A、系 N、系 A S C および系 L 輸送体 L A T 2 / 4 F 2 h c のアミノ酸輸送体に対して低い親和性を有する。

20

【 0 2 9 4 】

正常ラットおよび腫瘍担持ラットでの生体内分布研究を、能動的に輸送された化合物の配置、および他の組織と比べて L A T 1 / 4 F 2 h c 輸送体を発現する組織中での基質蓄積の選択性を決定するために使用することができる。画像化技術、例えば全身オートラジオグラフィー (W B A) は、薬物の配置 (disposition) における輸送タンパク質の役割を定性的かつ定量的に明らかにすることができる。W B A は、動物全体の薄片中の放射性核種標識付きの化合物レベルの可視化と定量化の両方を可能にする。W B A を使用して得られる情報は、単一の時点においてではあるが、診断的画像化により得られるデータと類似している。

30

【 0 2 9 5 】

医薬組成物

式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口 (oral)、経口 (peroral)、舌下、大脳内、腔内、経皮、経直腸、吸入または局所を含む任意の適切な投与経路によって患者に投与される医薬組成物中に混ぜ込むことができる。特定の実施形態では、本開示によって提供される医薬組成物は注入可能な製剤である。特定の実施形態では、本開示によって提供される医薬組成物は注入可能な静脈内製剤である。特定の実施形態では、本開示によって提供される医薬組成物は経口製剤である。経口製剤は経口剤形であってよい。

【 0 2 9 6 】

本開示によって提供される医薬組成物は、患者への適切な投与のための組成物が提供されるように、適切な量の 1 つまたは複数の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に、治療有効量の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。適切な薬剤用ビヒクル (pharmaceutical vehicle) および医薬組成物の調製方法は当技術分野において記載されている。

40

【 0 2 9 7 】

特定の実施形態では、式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、静脈内注射によって投与することができる。注射に適した形態には、式 (1) の化合物の滅菌水溶液または分散液が含まれる。特定の実施形態では、化合物を、生理緩衝液で製剤化することができる。投与の前に、式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、抗菌剤

50

または抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル（thimersol）等の添加を含む、当技術分野で認められている任意の技術によって滅菌することができる。特定の実施形態では、式（１）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、被験体への投与の前に濾過により滅菌し、それによって追加の滅菌剤の必要性を最少化または排除することができる。式（１）の化合物の注入可能な投薬量は、約 0.01 mL ~ 約 10 mL、約 0.1 mL ~ 約 10 mL、約 0.1 mL ~ 約 5 mL を含むことができ、特定の実施形態では、約 1 mL ~ 約 5 mL を含むことができる。

【0298】

医薬組成物は、患者への適切な投与のための形態が提供されるように、適切な量の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に、好ましくは精製された形態の治療有効量の式（１）の 1 つまたは複数の化合物を含むことができる。患者に投与する場合、その化合物および薬学的に許容されるビヒクルは滅菌されていることが好ましい。化合物を静脈内投与する場合、水は好ましいビヒクルである。食塩溶液ならびにデキストロス水溶液およびグリセロール水溶液を、特に注入可能な液剤のための液体ビヒクルとして使用することもできる。適切な薬剤用ビヒクルは、例えばデンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等の賦形剤も含む。医薬組成物は、少量の湿潤剤もしくは乳化剤または pH 緩衝剤を含むこともできる。さらに、助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。

【0299】

化合物を含む医薬組成物は、慣行的な混合、溶解、造粒、浮遊（levitating）、乳化、カプセル化、捕捉または凍結乾燥工程によって製造することができる。医薬組成物は、薬剤的に使用できる調製物への化合物の加工を容易にする 1 つまたは複数の生理学的に許容されるキャリア、希釈剤；賦形剤または助剤を使用して、慣用的な仕方で製剤化することができる。適切な製剤は、選択される投与経路に左右される。

【0300】

本開示によって提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤の形態または使用に適した任意の他の形態をとることができる。適切な薬剤用ビヒクルの例は当技術分野において記載されている。

【0301】

非経口投与のために、式（１）の化合物を、溶液または懸濁液中に取り込むことができる。非経口投与は、注射によって、例えば、静脈内、嚢内、髄腔内、胸膜内、腫瘍内もしくは腹腔内注射によって、または膀胱内に投与することを指す。特定の実施形態では、式（１）の化合物を静脈内投与する。

【0302】

液剤または懸濁剤は、以下のアジュバント：注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセロール、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒等の滅菌希釈剤、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の酸化防止剤、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩等の緩衝剤、および塩化ナトリウムまたはデキストロス等の等張性の調整のための剤の少なくとも 1 つを含むこともできる。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、またはガラスもしくはプラスチックでできた複数回投薬用容器中に封入することができる。

【0303】

局所投与のために、式（１）の化合物は、液剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤等として製剤化することができる。経粘膜投与のために、浸透させる予定のバリアに適した浸透剤を、製剤において使用することができる。そのような浸透剤は当技術分野で一般に公知である。全身用製剤には、注射、例えば皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内または腹腔内注射によって投与されるように設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または肺投与のために設計されたものが含まれる。全身用製剤は、気道粘液の粘膜毛様体クリアラ

ンスを改善する、または粘液粘度を低下させるさらなる活性剤と組み合わせて作製することができる。これらの活性剤には、例えば、ナトリウムチャンネル遮断剤、抗生物質、N - アセチルシステイン、ホモシステイン、2 -メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム (M E S N A) およびリン脂質が含まれる。

【 0 3 0 4 】

化合物が酸性または塩基性である場合、それを、遊離酸もしくは遊離塩基、薬学的に許容される塩、上記のいずれかのものの溶媒和物または上記のいずれかのものの水和物として、上記製剤のいずれかに含めることができる。遊離酸または塩基の活性を実質的に保持する薬学的に許容される塩は、塩基または酸との反応によって調製することができ、対応する遊離酸または塩基の形態よりも、水性および他のプロトン性の溶媒により可溶性である傾向がある。

10

【 0 3 0 5 】

治療に対する単一の患者の応答を評価し、患者に最適な治療を特定することは、現代のヘルスケアの最大の課題の1つであり、個人化医療における傾向と関係している。本開示によって提供される新規な置換アミノ酸誘導体および置換アミノ酸類似体は、L A T 1 / 4 F 2 h c に対して高い選択性を有する。L A T 1 / 4 F 2 h c に対して同じ選択性を有する、ポジトロン放出断層撮影 (P E T) または単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (S P E C T) のための放射性標識された化合物を、単一の研究、ケースバイケースの患者分析をもとにして、処置の効能を予測するために使用することができ、したがって、処置から利益が得られないと予測される被験体は排除される。式 (1) の置換アミノ酸誘導体または置換アミノ酸類似体の濃度と予め (once) 関係付けられている放射性標識された L A T 1 / 4 F 2 h c 選択的基質を使用した P E T / S P E C T スキャンは、三次元分布図を得ることができ、次いで、これを、巨視的な用量計算のために使用することができる。

20

【 0 3 0 6 】

したがって、治療のために式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物をアッセイし、使用することは当業者の能力の範囲内である。

【 0 3 0 7 】

治療用量

式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物は、一般に、意図される目的を達成するのに有効な量で使用することができる。がん等の疾患を処置するのに使用するため、式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物を、治療有効量で投与または施用することができる。

30

【 0 3 0 8 】

本明細書で開示する特定の障害または状態の処置において有効な式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物の量は、一部分において、障害または状態の性質に依存し、当技術分野で公知の標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、*in vitro* または *in vivo* アッセイを、最適な投薬量範囲を特定するのを助けるために任意選択で使用することができる。投与される式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物の量は、数ある因子の中でもとりわけ、処置を受ける被験体、被験体の体重、苦痛の重症度、投与の仕方および処方医師の判断に依存する。

40

【 0 3 0 9 】

ヒトで使用する前に、所望の治療活性のために、式 (1) の化合物を *in vitro* および *in vivo* でアッセイすることができる。例えば、*in vitro* アッセイを、特定の化合物または化合物の組合せの投与が好ましいかどうかを決定するために使用することができる。これらの化合物は、動物モデル系を用いて、有効で安全であることを実証することもできる。

【 0 3 1 0 】

特定の実施形態では、治療有効用量の式 (1) の化合物および / またはその医薬組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療利益を提供する。式 (1) の化合物および

50

／またはその医薬組成物の毒性は、標準的な薬学的手順を使用して決定することができ、当業者により容易に確認され得る。毒性作用と治療効果の用量比は治療指数である。特定の実施形態では、式(1)の化合物および／またはその医薬組成物は、疾患および障害の処置において、特に高い治療指数を示す。特定の実施形態では、式(1)の化合物および／またはその医薬組成物の用量は、最小限の毒性での有効用量を含む、循環濃度の範囲内である。

【0311】

キット

式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩または上記のいずれかの医薬組成物を、治療目的で患者に化合物を投与するために使用できるキットに含めることができる。キットは、患者に投与するのに適した式(1)の化合物を含む医薬組成物、およびその医薬組成物を患者に投与するための指示を含むことができる。特定の実施形態では、患者におけるがんを処置するために使用するためのキットは、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩、その化合物を投与するための薬学的に許容されるビヒクル、およびその化合物を患者に投与するための指示を含む。

10

【0312】

キットで供給される指示は、印刷されても、かつ／または、例えば、電子可読媒体、ビデオカセット、録音テープ、フラッシュメモリーデバイスとして供給されてもよく、あるいは、インターネットウェブサイト上に公開されていてもよく、電子通信として患者および／またはヘルスケア提供者に配布されてもよい。

20

治療上の使用

【0313】

式(1)の化合物を、がん性組織がLAT1/4F2hcを発現する患者におけるがんを処置するために使用することができる。特定の実施形態では、LAT1/4F2hc輸送体を発現するがん性組織は患者の脳内にある。

【0314】

式(1)の化合物を、LAT1/4F2hc媒介取込みの増進が起こる多種多様の新生物の処置において使用することができる。式(1)の化合物は、肺がんまたは乳がん等の他の固形腫瘍の脳内における転移を含む、脳腫瘍を処置するのに特に有用である。

30

【0315】

特定の実施形態では、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、例えばメルファラン等のアルキル化剤で治療されることが公知であるがんを処置するために投与することができる。

【0316】

特定の実施形態では、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、例えば以下のがん：成人急性リンパ芽球性白血病(ALL)および小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)、小児急性骨髄性白血病(AML)、成人急性骨髄性白血病(AML)、小児副腎皮質癌、AIDS(AIDs)関連がん、AIDS関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、小児非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌(非黒色腫)、肝外胆管がん、小児膀胱がん、骨がん、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、小児頭蓋咽頭腫、小児脳幹グリオーマ、成人脳腫瘍、小児脳腫瘍、小児脳幹グリオーマ、小児中枢神経系胎児性腫瘍、小児小脳星細胞腫、脳腫瘍、大脳星細胞腫/悪性グリオーマ、非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ)、小児上衣芽腫、小児上衣腫、小児鼻腔神経芽細胞腫(childhood esthesioneuroblastoma)、小児髓芽腫、小児髓様上皮腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍(childhood pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation)、テント上原始神経外胚葉性腫瘍および松果体芽細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、小児脳脊髄腫瘍、乳がん、小児乳がん、男性乳がん、小児気管支腫瘍、リンパ系統の造血器腫瘍(hematopoietic tumor)、骨髄系統の造血器腫瘍、パーキットリンパ腫、小児カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、頭頸部の癌、小児中枢神経系胎児性腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、小児小脳星細胞腫、大脳星細胞腫/悪性グ

40

50

リオーマ、小児子宮頸がん、小児がん、小児脊索腫、慢性リンパ球性白血病（c11）、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸がん、皮膚T細胞リンパ腫、小児中枢神経系胎児性腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、小児上衣芽腫、小児上衣腫、食道がん、小児食道がん、ユーストファミリー腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、色素がん（dye cancer）、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃がん（gastric（stomach）cancer）、小児胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（gIst）、小児消化管間質細胞腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍／疾患、成人グリオーマ、神経膠芽腫、小児脳幹、小児大脳星細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、ヘアリー細胞白血病、小児心臓がん、頭頸部がん、小児頭頸部がん、成人（原発性）肝細胞（肝臓）がん、小児（原発性）肝細胞（肝臓）がん、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、小児視床下部および視覚路グリオーマ、眼球内黒色腫、腓臓神経内分泌腫瘍（島細胞腫瘍）、膵内分泌部腫瘍（島細胞腫瘍）、カポジ肉腫、腎臓（腎細胞）がん、腎臓がん、喉頭がん、小児喉頭がん、成人急性リンパ芽球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病（cm1）、ヘアリー細胞白血病、口唇および口腔がん、成人原発性肝臓がん、小児原発性肝臓がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、AIDS関連リンパ腫、パーキットリンパ腫、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、ヴァルデンストレーマクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、小児髄芽腫、小児髄様上皮腫、黒色腫、眼球内（色素）黒色腫、メルケル細胞癌、成人悪性中皮腫、小児中皮腫、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、口腔がん、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、nUt遺伝子が関与する正中部の管（midline tract）の癌、小児多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、悪性胚細胞腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、小児鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、小児口腔がん、口唇および口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、小児卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍、低悪性度の潜在性卵巣腫瘍（ovarian low malignant potential tumor）、膵臓がん、小児膵臓がん、島細胞腫瘍、小児乳頭腫症、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍、小児松果体芽細胞腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体部腫瘍、傍神経節腫、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、小児胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（cns）リンパ腫、妊娠および乳がん、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞（腎臓）がん、小児腎細胞（腎臓）がん、腎盂および尿管移行細胞がん、第15染色体におけるnUt遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫、小児横紋筋肉腫、唾液腺がん、小児唾液腺がん、肉腫（ユーストファミリー腫瘍（dwing family of tumor））、カポジ肉腫、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚がん（非黒色腫）、小児皮膚がん、黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、小細胞肺がん、小腸がん、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌（非黒色腫）、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、胃がん、小児胃がん、小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍、皮膚T細胞リンパ腫、睾丸がん、咽喉がん、胸腺腫および胸腺癌、小児胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、小児甲状腺がん、妊娠性絨毛性腫瘍、未知原発部位の成人の癌（adult unknown primary site, carcinoma of）、未知原発部位の小児がん、小児の異常ながん、尿管および腎盂の移行細胞がん、尿道がん、子宮内膜子宮がん、子宮肉腫、膣がん、小児膣がん、小児視覚路および視床下部グリオーマ、外陰がん、ヴァルデンストレーマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、女性系がんならびに上記のいずれかのものの任意の全身性および中枢性転移のうちの1つまたは複数を処置するために使用することができる。

10

20

30

40

50

【0317】

特定の実施形態では、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、例えば以下のがんの1つまたは複数処置するために使用することができ、ここで、そのがんは、神経膠腫(GBM)および星細胞腫(astrocytoma)を含む原発性成人および小児脳およびCNSがん、黒色腫を含む皮膚がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)および大細胞肺がんを含む肺がん、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)を含む乳がん、骨髄異形成症候群(MDS)、多発性骨髄腫(MM)および急性骨髄性白血病(AML)を含む血液がん、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を含む前立腺がん、肝細胞癌(HCC)を含む肝臓がん、食道がんおよび胃がんならびに上記のいずれかのものの任意の全身性および中枢性転移のいずれかから選択される。

10

【0318】

式(1)の化合物を、周囲の組織および/または他の体器官中の組織に対して差次的なLAT1/4F2hc輸送活性があるがんを処置するために使用することができる。非罹患組織より高いLAT1/4F2hc輸送活性を示す腫瘍を有する患者は、LAT1/4F2hc輸送体のための基質である治療剤での処置により好都合に应答し、非罹患組織に対する治療剤の効果に関係した有害作用を経験することがより少ないと予期される。式(1)の化合物は、治療剤であり、LAT1/4F2hc輸送体のための基質であり、細胞毒性を示す。

【0319】

がんの処置において有効な式(1)の化合物の量は、少なくとも一部分において、その疾患の性質に依存し、当技術分野で公知の標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、*in vitro*または*in vivo*アッセイを、最適な投薬範囲を特定するのに助けるために使用することができる。投薬レジメンおよび投薬間隔も、当業者に公知の方法で決定することができる。投与される式(1)の化合物の量は、数ある因子の中でもとりわけ、処置を受ける被験体、被験体の体重、その疾患の重症度、投与経路および処方医師の判断に依存し得る。

20

【0320】

全身投与のために、治療有効用量を、最初に*in vitro*アッセイから推定することができる。初期用量は、当技術分野で公知の技術を用いて*in vivo*データ、例えば動物モデルから推定することもできる。そのような情報は、ヒトでの有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。当業者は、動物データに基づいてヒトへの投与を最適化することができる。

30

【0321】

式(1)の化合物の用量および適切な投薬間隔は、患者の血液中の式(1)の化合物の治療有効濃度が持続して維持され、特定の実施形態では、最小の有害濃度を越えることがないように、選択することができる。

【0322】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を含む医薬組成物を、1日に1回、1日に2回投与することができ、特定の実施形態では、1日に1回超の間隔で投与することができる。投薬は、単独か、または他の薬物と組み合わせて与えることができ、疾患の効果的な処置に必要である限り続行することができる。投薬は、ある期間にわたって、連続投与または半連続投与を用いて施すこともできる。投薬は、医薬組成物を、摂食状態または絶食状態で、ヒト等の哺乳動物に投与することを含む。

40

【0323】

医薬組成物は、単一剤形もしくは複数剤形で、またはある期間にわたる連続もしくは蓄積用量として投与することができる。複数剤形を使用する場合、複数剤形のそれぞれの中に含まれる式(1)の化合物の量は、同じであっても異なってもよい。

【0324】

投与に適した1日投薬量範囲は、キログラム体重当たり約2mg~約50mgの式(1)の化合物の範囲であってよい。

50

【0325】

投与に適した1日投薬量範囲は、体表面の平方メートル(m^2)当たり約1mg~約100mgの式(1)の化合物の範囲であってよい。

【0326】

特定の実施形態では、被験体におけるがんを処置するために、式(1)の化合物を、1日当たり約50mg~約2,000mg、1日当たり約100mg~約1,500mg、1日当たり約200mg~約1,000mgの量または任意の他の適切な日用量で投与することができる。

【0327】

特定の実施形態では、被験体におけるがんを処置するために、式(1)の化合物を含む医薬組成物を、被験体の血液または血漿中に治療有効濃度の式(1)の化合物を与えるように投与することができる。特定の実施形態では、被験体の血液または血漿中での式(1)の化合物の治療有効濃度は、約 $1\mu g/mL$ ~約 $60\mu g/mL$ 、約 $2\mu g/mL$ ~約 $50\mu g/mL$ 、約 $5\mu g/mL$ ~約 $40\mu g/mL$ 、約 $5\mu g/mL$ ~約 $20\mu g/mL$ であり、特定の実施形態では、約 $5\mu g/mL$ ~約 $10\mu g/mL$ である。特定の実施形態では、被験体の血液または血漿中での式(1)の化合物の治療有効濃度は、少なくとも約 $2\mu g/mL$ 、少なくとも約 $5\mu g/mL$ 、少なくとも約 $10\mu g/mL$ 、少なくとも約 $15\mu g/mL$ 、少なくとも約 $25\mu g/mL$ であり、特定の実施形態では、少なくとも約 $30\mu g/mL$ である。特定の実施形態では、被験体の血液または血漿中での式(1)の化合物の治療有効濃度は、ホメオスタシスに対する有害作用を含む、許容されない有害作用を引き起こす量より少ない。特定の実施形態では、被験体の血液または血漿中での式(1)の化合物の治療有効濃度は、被験体におけるホメオスタシスを回復および/または維持するのに十分な量である。

10

20

【0328】

特定の実施形態では、被験体におけるがんを処置するために、式(1)の化合物を含む医薬組成物を、例えば少なくとも約4時間、少なくとも約6時間、少なくとも約8時間、少なくとも約10時間等の長期間、特定の実施形態では、少なくとも約12時間、被験体の血液または血漿中での式(1)の化合物の治療有効濃度を与えるように投与することができる。

【0329】

投与される式(1)の化合物の量は、処置レジメンの間に変動し得る。

30

【0330】

本開示によって提供される医薬組成物は、式(1)の化合物に加えて、1つまたは複数の薬学的に活性な化合物をさらに含むことができる。そのような化合物を、式(1)の化合物で処置されているがんを処置するため、または、式(1)の化合物で処置されているがん以外の疾患、障害または状態を処置するために提供することができる。

【0331】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を、少なくとも1つの他の治療剤と併用することができる。特定の実施形態では、式(1)の化合物を、被験体におけるがんを処置するための別の化合物と一緒に患者に投与することができる。特定の実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、式(1)の異なる化合物であってよい。式(1)の化合物および少なくとも1つの他の治療剤は、相加的に作用することができ、または特定の実施形態では、相乗的に作用することができる。少なくとも1つの追加の治療剤は、式(1)の化合物を含む同じ医薬組成物またはビヒクルの中に入れてもよく、別個の医薬組成物またはビヒクルの中に入れてもよい。したがって、本開示によって提供される方法は、式(1)の化合物の投与に加えて、がん、またはがんとは異なる疾患、障害もしくは状態を処置するのに有効な1つまたは複数の治療剤を投与することをさらに含む。本開示によって提供される方法は、その併用投与が、式(1)の化合物の治療効能を阻害せず、かつ/または、有害な組合せの作用をもたらさないという前提で、式(1)の化合物および1つまたは複数の他の治療剤の投与を含む。

40

50

【0332】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を含む医薬組成物は、式(1)の化合物を含む医薬組成物と同じ医薬組成物の一部であっても、または、それと異なる医薬組成物であってもよい別の治療剤の投与と同時に投与することができる。式(1)の化合物は、別の治療剤の投与の前、またはそれに続いて投与することができる。併用療法の特定の実施形態では、併用療法は、例えば特定の薬物に付随する有害な薬物作用を最少にするために、式(1)の化合物の投与と別の治療剤を含む組成物の投与を交互に繰り返すことを含むことができる。式(1)の化合物を、例えば毒性を含む有害な薬物作用をもたらす恐れが潜在的にある別の治療剤と同時に投与する場合、他方の治療剤を、有害な薬物反応を引き起こす閾値を下回る用量で投与することができる。

10

【0333】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を含む医薬組成物を、式(1)の化合物の放出、生物学的利用能、治療効能、治療効力、安定性等を増進、調節および/または制御するための1つまたは複数の物質と一緒に投与することができる。例えば、式(1)の化合物の治療効能を増進させるために、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、1つまたは複数の活性剤と共投与して、消化管から体循環への式(1)の化合物の吸収または拡散を増大させるか、または、被験体の血液中での式(1)の化合物の分解を阻害することができる。特定の実施形態では、式(1)の化合物を含む医薬組成物を、式(1)の化合物の治療効能を増進させる薬理学的効果を有する活性剤と共投与することができる。

20

【0334】

特定の実施形態では、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、患者におけるがんを処置するのに有効であることが公知であるかまたはそうと考えられている薬剤と一緒に投与することができる。

【0335】

例えば、特定の実施形態では、式(1)の化合物または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、別の化学療法剤、例えば、N-アセチルシステイン(NAC)、アドリアマイシン、アレムツズマブ、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスコルビン酸、ベンダムスチン、ペバシズマブ、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブチオニンスルホキシミン(buthionine sulfoxime)、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロファラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、ダサチニブ、ダクチノマイシン(datinomycin)、デフィプロチド、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エトボシド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタピン、インターフェロンアルファ、イピリムマブ、レナリドミド、ロイコポリン、メルファラン、ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil)、パクリタキセル、パリフェルミン、パノピノスタット、ペグフィルグラスチム(pegfilgrastim)、プレドニゾロン、プレドニゾン、レプリミド、リツキシマブ、シロリムス、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム(MESNA)、チオ硫酸ナトリウム、タクロリムス、テモゾロミド、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、velcadeまたは上記のいずれかのものの組合せ等と一緒に投与することができる。特定の実施形態では、式(1)の化合物および/またはその医薬組成物は、1つまたは複数の代謝拮抗物質、例えば葉酸類似体；ピリミジン類似体、例えばフルオロ

30

40

ウラシル、フロクスウリジンおよびシトシンアラビノシド；プリン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン(thioguanine)およびペントスタチン；天然産物、例えばビンブラスチン、ピンクリスチン、エトボシド、テルチボシド、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン(doxorubicin)、プレオマイシン、ミトラマイシン(mithamycin)、マイトマイシンC、L-アスパラギナーゼおよびインターフェロンアルファ；白金配位錯体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；ミトキサントロン；ヒドロキシ尿素；プロカルバジン；ホルモンおよびアントゴニスト、例えばプレドニゾン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ジ

50

エチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール、タモキシフェン、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン、フルタミド、およびロイプロリド、抗血管新生剤または阻害剤、例えばアンギオスタチン、レチノイン酸、パクリタキセル、エストラジオール誘導体およびチアゾロピリミジン誘導体；アポトーシス防止剤；ならびに放射線療法を含む他の化学療法剤との併用療法で使用することができる。

【0336】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を、例えばO6-ベンジルグアニン(O6-BG)等のDNA修復を阻害する化合物と共投与することができる。

【0337】

特定の実施形態では、式(1)の化合物を、例えばアミノ酸等のLAT1以外の輸送体を阻止および/または阻害する化合物と共投与することができる。特定の実施形態では、式(1)の化合物を、例えばアルギニン(Arg)、セリン(Ser)、リシン(Lys)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、トレオニン(Thr)、または上記のいずれかのものの混合物等の1つまたは複数のアミノ酸と一緒に患者に投与することができる。特定の実施形態では、アミノ酸の共投与は、式(1)の化合物と相互作用するアミノ酸輸送体を飽和させ、それによってLAT1に対する選択性を増大させることを目的とする。

10

【0338】

がんを処置するために式(1)の化合物を投与する効能は、*in vitro*および動物研究を用いて、および臨床試験において評価することができる。

20

【0339】

上記に挙げたがんの処置における式(1)の化合物および/またはその医薬組成物の適合性は、当技術分野において記載されている方法で決定することができる。例えば、腫瘍溶解剤(oncolytic agent)の抗腫瘍活性を実証するために開発されたスクリーンは公知である(Millerら、*J Med Chem*、1977年、20巻(3号)、409~413頁；Sweeneyら、*Cancer Res*、1978年、38巻(9号)、2886~2891頁；ならびにWeissおよびVon Hoff、*Semin Oncol*、1985年、12巻(3号補遺4)、69~74頁)。したがって、上記の疾患または障害を処置するための化合物および/またはその医薬組成物をアッセイし使用することは、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0340】

本開示によって提供される方法は、ヒト等の哺乳動物を含む動物において用途がある。

30

【実施例】

【0341】

以下の実施例は、式(1)の化合物の合成、式(1)の化合物の特徴づけ、および式(1)の化合物の使用を詳細に説明する。本開示の範囲を逸脱することなく、材料と方法の両方に対する多くの改変を行うことができることは当業者に明らかである。

【0342】

一般実験プロトコール

試薬および溶媒はすべて、商業的供給業者から購入し、さらなる精製または操作を行うことなく使用した。

40

【0343】

プロトンNMRスペクトルは、Oxford磁石、Sun Sunblade 150ホストコンピュータ、Solarisオペレーティングシステム、VNMRデータ処理ソフトウェアおよびHP LaserJetプリンタを装備した、Varian Mercury Plus 300MHz分光計で記録した。具体的に言及した場合、Varian VNMR S 400分光計を使用した(400MHz)。CDCl₃(99.8%D)、MeOH-d⁴(CD₃OD、99.8+%D)、重水(D₂O)(99.8+%D)は、特に言及しない限り、記録用溶媒として使用した。CHCl₃、MeOH-d³、H₂O溶媒のシグナルまたはテトラメチルシラン(TMS)を個々のスペクトルの較正に使用した。

50

【0344】

薄層クロマトグラフィー（TLC）による分析は、シリカゲル60F254（200 μm厚さ、60 孔径）により予めコーティングされているEMD Milliporeアルミニウム裏打ちTLCシート（EMD5554-7）を使用して行い、ここで、F254とは、励起波長254nmを有する蛍光指示体である。ENF-240C Spectrolin（登録商標）UVランプ（Spectronics Corporation、米国）をTLC検出および可視化に使用した。TLC検出および可視化用の色素試薬または染色試薬、例えば、ニンヒドリンのエタノール溶液または0.2重量%の過マンガン酸カリウム（ $KMnO_4$ ）水溶液は、当分野で公知の方法に従って調製した。

【0345】

LC/MS分析は、CBM-20Aコミュニケーションバスモジュール（Shimadzu228-45012-32）、SPD-20AV UV/VIS検出器（Shimadzu228-45004-32）、SIL-20ACオートサンプラー（Shimadzu228-45136-32）、DGU-20A5デガッサー（Shimadzu228-45019-32）、2つのLC-20AD XP HPLCポンプ（Shimadzu228-45137-32）、Agilent Zorbax5 μm XDB-C18 2.1×50mmカラム（Agilent960 967-902）、ならびにデータ算出用の市販の卓上型コンピュータおよびプリンタを装備した、Shimadzu LC/MS-2020 Prominence Seriesシステムで行った。ギ酸（EMD FX0440-7）を0.075体積%含有する、水（溶媒A）（Arrowhead、Nestle North America, Inc.）およびアセトニトリル（MeCN；溶媒B）（EMD AX0145-1またはAldrich CHROMASOLV（登録商標）439134）の勾配を、分析用LC/MS分析において使用した。

【0346】

LC/UV分析は、Agilent1100 Seriesデガッサー（Agilent G1379A）、Agilent1100 Seriesクアドポンプ（Agilent G1311A）、Agilent1100 Seriesオートサンプラー（ALS）（Agilent G1329A）、Agilent1100 Series COLCOM（Agilent G1316A）、Phenomenex Gemini C18 5 μm 110 孔径150×4.6mm HPLCカラム（Phenomenex 00F-4435-E0）、データ算出用Compaq PresarioパーソナルコンピュータおよびHP LaserJet P2015プリンタを装備したAgilent1100 Seriesシステムで実施した。ギ酸（EMD FX0440-7）を0.075体積%含有する、水（溶媒A）（Arrowhead、Nestle North America, Inc.）およびアセトニトリル（MeCN；溶媒B）（EMD AX0145-1またはAldrich CHROMASOLV（登録商標）439134）の勾配を、分析用LC/UV分析において使用した。

【0347】

分取HPLCは、Model340UV-C UV-VIS検出器、Model210溶媒送液モジュール、Hamilton PRP-112-20 μm 100 21.2×250mm分取用HPLCカラム（Hamilton79428）、およびデータ算出用の市販の卓上型パーソナルコンピュータを装備した、Varian ProStar Seriesシステムを用いて実施した。ギ酸（EMD FX0440-7）を0.1体積%含有する、水（溶媒A）（Arrowhead、Nestle North America, Inc.）およびアセトニトリル（MeCN；溶媒B）（EMD AX0145-1またはAldrich CHROMASOLV（登録商標）439134）の勾配を、分取HPLC精製に使用した。

【0348】

水性溶媒混合物、例えばアセトニトリル/水/0.1体積%ギ酸からの化合物の単離は、高真空ポンプを備えた、Heto Drywinner DW 6-85-1、Heto

10

20

30

40

50

o FD4またはVIRTIS Freezemobile 25ES等のマニホールド冷凍乾燥器を使用し、プールして凍結しておいた(冷凍乾燥後)フラクションを減圧下、室温で一次凍結乾燥することにより行った。任意選択で、単離化合物がアミノ基またはカルボン酸等のイオン化可能な官能基を有する場合、過剰(約1.1~5.0当量)の1.0M塩酸(HCl)の存在下で上記の凍結乾燥工程を行うと、精製化合物(複数可)が対応する塩酸塩(HCl塩)、二塩酸塩および/または対応するプロトン化されている遊離カルボン酸として得られた。融点は、デジタル画像処理技術を備えたSRSS OptiMelt MPA-100自動化融点システムを用いて二つ組で決定し、補正しなかった(Stanford Research Systems、米国)。

【0349】

濾過は、市販のCelite(登録商標)545(EMD CX0574-1)を使用しガラス製ブフナー漏斗中に圧縮して、2~5cm厚さのプラグを作製して、行った。沈殿した反応の副生成物または不均一触媒残留物を含有する反応混合物は、標準技法を使用して濾別した。活性化されている触媒または微細分散されている金属の濾別には注意を払わなければならない(発火する!)

【0350】

特に言及しない限り、水による後処理(aqueous work-up)は、通常、残留反応溶媒を含むまたは含まない粗反応生成物の1.0M塩酸(HCl)または飽和塩化アンモニウム水溶液(NH₄Cl)による希釈、有機溶媒、例えば、酢酸エチル(EtOAc)、ジエチルエーテル(Et₂O)またはジクロロメタン(DCM)による複数回の抽出、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(NaHCO₃)およびブライン(塩化ナトリウム(NaCl)の飽和水溶液)による洗浄、無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)(EMD MX0075-1)または硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)(EMD SX0760E-3)による有機相(合わせた有機抽出物)の乾燥、濾過、フィルター残留物の洗浄、およびロータリーエバポレーターを使用する室温または高温、減圧下での、合わせた濾液の蒸発、次いで化合物精製、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー、結晶化または粉末化(titration)を構成する。

【0351】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、TLCによって決定された、単一溶媒または適切な溶媒の混合物、例えば、酢酸エチル(EtOAc)およびヘキサンまたはジクロロメタン(DCM)およびメタノール(MeOH)を使用して、シリカゲル(化合物1グラム当たり約100~200mLのシリカゲル)600.04~0.063mm(40~63μm、230~400メッシュ)(EMD Millipore EM1.09385.9026/EM1.09385.1033/EM1.09385.2503)を用いて行った。TLC分析および/もしくはLC/MS分析、またはLC/UVによって検出された所望の生成物を含有する試料/フラクションをプールしておき、溶媒を、HBデジタル式加熱浴(Heidolph 517-01002-01-4)およびRotavac弁制御真空ポンプ(Heidolph 591-00130-01-0)を装備した、Heidolph Laborota 4001 Efficientロータリーエバポレーター(Heidolph、ドイツ)(Heidolph 519-10000-01-5)を使用して、減圧下で除去した。

【0352】

化学名は、ChemDraw Ultra12.0(CambridgeSoft、Cambridge、MA、米国)命名プログラムを使用して生成した。

【0353】

説明1

安息香酸のベンジル型アルコールへの還元的一般手順

文献で公知のプロトコール(Hayら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999年, 2759-2770頁; Fujikawaraら、J. Am. Chem. Soc., 2008年, 130巻, 14533-14543頁; Allenら、国際公開第WO 2010/122089号;およびGerspacherら、国際公開第WO2008/0

10

20

30

40

50

31594号)を適応し、攪拌したニトロ安息香酸(50 mmol)の無水THF(250 mL)溶液に、市販のボランジメチルスルフィド($\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) (THF中、2.0 M) (50 mL、100 mmol)またはボランテトラヒドロフラン錯体($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) (THF中、1.0 M) (100 mL、100 mmol)を室温で滴下して加える。任意選択で、この反応はホウ酸トリメチル($\text{B}(\text{OMe})_3$) (200 mmol)の存在下で行われる。この溶液を4~6時間(約75 °Cの油浴温度)、加熱して還流する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLCMSによってモニタリングする。約5 °C(氷浴)に冷却した後、メタノール(MeOH) / 水(25 mL)の1:1 (v/v)混合物、次いで5 N塩酸(HCl) (50 mL)によりこの反応を注意深くクエンチする。この混合物を約50 °Cで約30~60分間、加熱し、大部分の揮発性溶媒を減圧下で除去する。水を加え、この水相を酢酸エチル(3x)により抽出する。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)水溶液(1x)およびブライン(1x)により順次、洗浄し、無水硫酸マグネシウム(MgSO_4)で乾燥して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発乾固する。必要な場合、この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製するか、または再結晶する。

10

【0354】

説明2

ベンジル型アルコールの芳香族アルデヒドへの酸化の一般手順

変形A: 文献で公知のプロトコール(Parikhら、J. Am. Chem. Soc.、1967年、89巻、5505~5507頁; およびJandeleitら、米国特許第8,168,617号)を適応し、アルコール(50 mmol)、ジメチルスルホキシド(DMSO) (28.5 mL、400 mmol)、トリエチルアミン(Et_3N 、TEA) (34.8 mL、250 mmol)の無水ジクロロメタン(DCM)溶液(300 mL)に、0 °C(氷浴)で市販の三酸化硫黄ピリジン錯体($\text{Pyr} \cdot \text{SO}_3$) (23.9 g、150 mmol)を少量ずつ加える。この反応混合物を約4~12時間、室温まで徐々に温めながら攪拌する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLCMSによってモニタリングする。大部分の揮発物を減圧下で蒸発させ、残留物が酸性になるまで2 M塩酸により希釈する。水相を酢酸エチル(EtOAc) (3x)により抽出する。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)水溶液(1x)およびブライン(1x)により順次、洗浄し、無水硫酸マグネシウム(MgSO_4)で乾燥して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発乾固する。必要な場合、この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製するか、または再結晶する。

20

30

【0355】

変形B: 文献で公知のプロトコール(Aoyamaら、Synlett、1998年、35~36頁)を適応し、ベンジル型アルコール(25 mmol)のジクロロメタン(DCM)溶液(100 mL)に、市販の活性化酸化マンガン(IV) (MnO_2) (250~275 mmol)を加える。この反応混合物を12~24時間攪拌する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLCMSによってモニタリングする。この反応混合物をCellite(登録商標)545の短い層(path)上で濾過し、この濾液を減圧下で濃縮する。この物質は、さらなる単離および精製なしで、次のステップに直接、使用されるほど十分な純度であることが多い。必要な場合、この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製するか、または再結晶する。

40

【0356】

変形C: 文献で公知のプロトコール(CoreyおよびSuggs、Tetrahedron Lett.、1975年、16巻(31号)、2647~2650頁; およびFujikawaraら、J. Am. Chem. Soc.、2008年、130巻、14533~14543頁)を適応し、ベンジル型アルコール(20 mmol)のジクロロメタン(DCM)溶液(100 mL)に、市販のクロロクロム酸ピリジニウム($\text{Pyr}^+ \text{CrO}_3 \text{Cl}^-$ 、PCC) (28~40 mmol)を加える。この反応混合物を1~4時間、加熱して還流(55 °Cの油浴温度)する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLCMSによってモニタリングする。この反応を室

50

温まで冷却する。後処理および生成物の単離および精製は、変形 B について記載されている通り実施する。

【0357】

説明 3

ロジオノフ (Rodionov) 反応による 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸のための一般手順

文献で公知のプロトコール (Tran および Weaver, Tetrahedron, 2002 年, 58 巻, 7449 ~ 7461 頁; および Lebedev ら, Russian J. Gen. Chem, 2005 年, 75 巻 (7 号), 1113 ~ 1124 頁) を適応して、3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸を、エタノール (約 50 ~ 100 mL) 中の芳香族アルデヒド (30 mmol、マロン酸 (30 mmol) と酢酸アンモニウム (NH_4OAc) (4.7 g、60.7 mmol) の混合物を、還流下で、約 12 ~ 48 時間 (油浴) 加熱することによって、ロジオノフによるワンポット法で調製する。反応を、LC/MS により完了するまで追跡する。標的化合物が概ね沈殿したら、反応混合物を室温に冷却する。プフナー漏斗を使用して沈殿物を濾別し、フィルター残留物を追加の EtOH (2x) で洗浄する。集めた生成物を減圧下で乾燥して、標的化合物を概ね無色固体として得、これは、さらなる精製および単離手順なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であることが多い。

【0358】

説明 4

アミノ酸メチルエステルの調製のための一般手順

文献によるプロトコール (Fuchs ら、米国公開第 2010/144681 号; および Allison ら、米国公開第 2006/069286 号) を適応して、遊離の (保護されていない) または N - (tert - ブトキシカルボニル) - 保護されたアミノ酸 (10 mmol) を無水メタノール (MeOH) (約 30 ~ 80 mL) 中に懸濁させ、約 0 (氷浴) に冷却する。無溶媒の塩化チオニル (SOCl_2) (40 ~ 50 mmol) を注意深く加え、反応混合物を還流下で、約 1 ~ 6 時間加熱した後、室温に冷却する。反応を、LC/MS により完了するまで追跡した。溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。残留物を、追加の MeOH (2x50) で共蒸発させて、残留する揮発性物質および溶媒を除去する。残留溶媒を減圧下で除去して、アミノ酸メチルエステルを概ね無色固体として得、これは、さらなる精製および単離手順なしで、次のステップで直接使用するのに概ね十分な純度である。

【0359】

説明 5

アルキルクロロホルメートでのアミノ酸 N - 保護のための一般手順

当技術分野で周知の文献によるプロトコールを適応して、保護されていないアミノ酸誘導体またはその塩、例えば塩酸塩 (10 mmol) を無水ジクロロメタン (DCM) (約 30 ~ 50 mL) 中に懸濁させ、混合物を約 0 (氷浴) に冷却する。無溶媒のジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、ヒューニツヒ塩基) (20 ~ 50 mmol) を加え、続いて適切なアルキルクロロホルメート (15 mmol)、例えばベンジルクロロホルメート (ZCl または CbzCl) またはエチルクロロホルメートを滴下添加し、反応混合物を、室温まで徐々に温めながら終夜撹拌する。反応を、TLC および / または LC/MS により完了するまでモニタリングする。溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去する。残留物を 1.0 モル濃度の塩酸 (HCl) で希釈し、水相を酢酸エチル (EtOAc) (3x) で抽出する。一緒にした有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) または無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、プフナー漏斗を使用して濾過する。フィルター残留物を追加の EtOAc で洗浄し、一緒にした有機濾液を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する、または再結晶化して標的化合物を得る。

【0360】

説明 6

10

20

30

40

50

ニトロ芳香族化合物 (Nitro-Aromate) のアニリンへの還元のための一般手順

変形 A : 文献で公知のプロトコール (Chandrappa ら、Synlett、2010年(20巻)、3019~3022頁) を適応して、エタノール (EtOH) またはメタノール (MeOH) と水 (10~20 mL アルコール : 0.5~3 mL 水) の混合物中のニトロ芳香族誘導体 (10 mmol) の懸濁液に、鉄粉 (Fe) (30~100 mmol) および塩化カルシウム二水和物 ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (5~10 mmol) を加える。得られた反応混合物を、約 50 からおよそ還流 (油浴) まで約 0.5~3 時間加熱する。反応を、TLC (ニンヒドリン (nihydrin) 染色) および / または分析用 LC/MS により完了するまで追跡する。反応混合物を、室温に冷却し、Celite (登録商標) 545 の短い層上で濾過して鉄残渣を除去する。濾過助剤を追加のアルコール / 水混合物または酢酸エチル (EtOAc) (3x) で洗浄する。一緒にした有機濾液を無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) または無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、乾燥剤を濾別し、フィルター残留物を追加の MeOH または EtOAc で洗浄し、プフナー漏斗で濾過し、一緒にした濾液を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。粗製物質を、ジクロロメタン (DCM)、および 1~5 体積% のトリエチルアミンを任意選択で含むメタノール混合物を優先的に使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することができ、または再結晶化させる。

【0361】

変形 B : 当該分野で周知の文献プロトコールを適応し、ニトロ芳香族誘導体 (10 mmol) をメタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、酢酸エチル (EtOAc) または上記の任意の混合物 (25~50 mL) に溶解する。不均一触媒 (約 50 重量% の水を含む 5 または 10 重量% パラジウム担持活性炭) (ニトロ芳香族誘導体に関して約 25~50 重量%) を加える。任意選択で、少量の酸性添加物、例えば、数滴の HOAc または 1.0 M 塩酸 (HCl) を加えて触媒を活性化する。この雰囲気の水素 (3x の排気 / 再充填技法) に交換し、この反応混合物を約 15 psi (H_2 バルーン) 下、1~12 時間、室温で攪拌する。任意選択で、この反応は、より高い圧力の H_2 を必要とする場合、ステンレス鋼反応器中または Parr 水素化装置中で実施される。完結するまでこの反応を TLC および / または LC/MS によってモニタリングする。この反応混合物を Celite (登録商標) 545 の短いプラグ上で濾過し、この濾過助剤を MeOH により洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させる。この粗製物質を変形 A に記載されるとおりに精製する。

【0362】

説明 7

還元的 N - アルキル化の一般手順

文献で公知のプロトコール (Palani ら、J. Med. Chem., 2005年, 48巻(15号), 474-4749頁; van Oeveren, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007年, 17巻(6号), 1527-1531頁; Delfourne ら、Bioorg. Med. Chem., 2004年, 12巻(15号), 3987-3994頁; Delfourne ら、J. Med. Chem., 2002年, 47巻(17号), 3765-3771頁; および Jordan ら、Bioorg. Med. Chem., 2002年, 10巻(8頁), 2625-2633頁) を適応し、アニリンのメタノール (MeOH) 溶液 (30 mL) (またはアニリンの付加塩、例えば塩酸塩の懸濁液) (10 mmol) に、約 5~15 (いくらかの氷を有する水浴) で、トリフルオロ酢酸 (TFA) (15 mL) (変形 A)、酢酸 (15~20 mL) (HOAc) (変形 B) または 85 重量% のリン酸 (H_3PO_4) (変形 C) を加える。この冷却溶液に、市販の 2-クロロアセトアルデヒド (ClCH_2CHO) (水中約 50 重量%、約 7.87 M) (約 6.5 mL、約 50 mmol) を加える。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_3CN) (2.51 g、40 mmol) を少量ずつ加えて、この反応混合物をこの温度で約 15~30 分間、攪拌した (発熱して水素を発生する!)。この反応混合物を室温まで徐々に温めながら、15~120 分間、攪拌する。一部の場合、多量の沈殿物が反応中に生成する。完結するまでこの反応を TLC および / または LC/MS によってモニタリングする。大部分の揮発物 (変形 A および B) を減圧下 (ロータリーエバポレーター、周囲温

10

20

30

40

50

度から35の浴温度)で蒸発させる。この残留物を酢酸エチル(EtOAc)に溶解し、この有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(NaHCO₃)(2x)およびブライン(1x)により順次、洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥して濾過し、有機溶媒を減圧下で蒸発乾固した。非揮発性の酸を使用する場合(If non-volatile acids are used)(変形C)、この反応混合物を水により希釈し、固体の炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)により中和(pH5~7)する。この水相を酢酸エチル(EtOAc)(3x)により抽出し、合わせた有機抽出物を変形AおよびBについて記載されている通り処理する。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製するか、または再結晶する。

【0363】

説明8

強酸性水溶液での酸加水分解による脱保護のための一般手順

文献で公知のプロトコール(Taylorら, Chem. Biol. Drug Des., 2007年, 70巻(3号), 216-226頁;Bussら, J. Fluorine Chem., 1986年, 34巻(1号), 83-114頁;Abelaら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年, (20号), 2258-2263頁;Weiszら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995年, 5巻(24号), 2985-2988頁;Zheng, Bioorg., Med., Chem., 2010年, 18巻(2号), 880-886頁;Hainesら, J. Med. Chem., 1987年, 30巻, 542-547頁;ならびにMatharuら, Bioorg., Med., Chem., Lett., 2010年, 20巻, 3688-3691)を適応して、保護基の加水分解的除去を、2~12Mの八口ゲン化水素酸水溶液(5~10mL/mmol)、または2~12Mの八口ゲン化水素酸水溶液と1,4-ジオキサン(5~10mL/mmol)の20~80体積%混合物中の、対応する保護されたN-マスタード(1mmol)の懸濁液または溶液を、約30~約150(封管)の高温で1~24時間加熱することによって実施する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまで追跡する。有機副生成物、例えばフタル酸または安息香酸は、有機溶媒、例えば酢酸エチル(EtOAc)またはクロロホルム(CHCl₃)で抽出することができる。水溶液または有機揮発性溶媒を、ロータリーエバポレーター(40~60の水浴温度)を使用して蒸発させて粗製標的生成物を得、これを、約50体積%アセトニトリル水溶液(MeCN)に溶解し、続いて凍結乾燥することができる。適用可能な場合、粗製標的化合物を、0.05~0.1体積%ギ酸(FA)またはトリフルオロ酢酸(TFA)を含むアセトニトリル/水混合物を使用してRP-
HPLC精製によりさらに精製し、続いて、任意選択で、薬学的に許容される塩付加生成物を形成させることができる。1.0または過剰の酸の存在下で、一次凍結乾燥させる。適用可能な場合、粗製物質を、再結晶化、粉末化(titration)または繰り返しの沈殿により精製する。

【0364】

説明9

強酸を用いた無水条件下での全般的脱保護

変形A:文献で公知のプロトコール(Springerら, J. Med. Chem., 1990年, 33巻(2号), 677-681頁;Daviesら, J. Med. Chem. 2005年, 48巻(16号), 5321-5328頁;Niculescu-Duvazら, J. Med. Chem., 2004年, 47巻(10号), 2651-2658頁;VernyおよびNicolas, J. Label. Compds, Radiopharm., 1988年, 25巻(9号), 949-955頁;Thornら, J. Org. Chem, 1975年, 40巻(11号), 1556-1558頁;Baraldiniら, J. Med. Chem., 2000年, 53巻(14号), 2675-2684頁;Gourdiら, J. Med. Chem., 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁;ならびにKupczyk-Subotkowskaら, J. Drug Targeting, 1997年, 4巻(6号), 359-370)を適応して、無溶媒のトリフルオロ酢酸(TFA)、TFAとジクロロメタン(DCM)もしくは1,2-ジクロロエタン(DCE)(90体積%TFA~90体積%有機溶媒)の混合物または98%ギ酸(HCO₂H)(10~25mL/mmol)中の対応する保護されたN,N-ビス(2-クロロエチル)アミール置換された置換アミノ酸前駆体(1.0mmol)の溶液を、およそ室温で約1~24時間攪拌する。任意選択で、トリエチルシラン(triethylsilane)(Et₃SiH)、

10

20

30

40

50

トリイソプロピルシラン (iPr_3SiH)、チオアニソール ($PhSMe$) または 1, 2 - ジチオエタン ($HSCCH_2CH_2HS$) などの捕捉剤 (2 ~ 5 mmol) を反応混合物に加えて、望ましくない副反応を抑える (Metha, Tetrahedron Lett., 1992年、33巻 (37号)、5411 ~ 5444頁)。反応を、TLC および / または分析用 LC / MS により完了するまで追跡する。溶媒を、ロータリーエバポレーター (約 30 の水浴温度) を使用して、減圧下で除去する。任意選択で、適切な共溶媒、例えば酢酸エチル ($EtOAc$)、トルエンまたは DCM を使用して、減圧下で共蒸発を繰り返して (5 ~ 10x)、残留する微量の酸を共沸的に除去して、粗製標的化合物を得、これは、*in vitro* または *in vivo* 実験において直接使用することができる。さらなる精製を、説明 8 で説明したように実施する。

10

【0365】

変形 B: 文献で公知のプロトコルを適応して、ジエチルエーテル中の 2 M 塩化水素 (Et_2O 中の 2.0 M HCl)、または 1, 4 - ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中の 4.0 M HCl) 中での対応する保護された N, N - ビス (2 - クロロエチル) アリール置換された置換 アミノ酸前駆体 (1.0 mmol) の溶液を、およそ室温で約 1 ~ 36 時間攪拌する。任意選択で、捕捉剤は、変形 A の場合と同じである。反応を、TLC および / または分析用 LC / MS により完了するまで追跡する。反応混合物を 3000 rpm で約 10 分遠心分離し、上澄みをデカントするかまたはピペットで取り、沈殿物を無水 Et_2O 中に懸濁させ、遠心分離 / 洗浄シーケンス (2 ~ 3x) を繰り返す。粗製標的化合物は、*in vitro* または *in vivo* 実験において直接使用することができる。さらなる精製を、説明 8 で説明したように実施する。

20

【0366】

説明 10

ベンジル型アルコールのベンジル型臭化物への臭素化のための一般手順

文献で公知のプロトコル (Harrison および Diehl, Org. Synth., 1955年、Coll. 3 巻、370頁) を適応して、ベンジル型アルコール (50 mmol) を無水 (unhydrous) ジクロロメタン (DCM) (約 100 ~ 150 mL) に溶解し、溶液を約 0 (氷浴) に冷却する。この溶液に、市販の三臭化リン (PBr_3) (50 mmol) の 1.0 M 溶液を滴下添加し、得られた混合物を、この温度で約 1 ~ 2 時間攪拌する。反応を、TLC により完了するまで追跡する。反応混合物を、粉碎した氷と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の混合物に注ぐ。相分離後、水相を DCM または酢酸エチル ($EtOAc$) で抽出し、一緒にした有機抽出物を、炭酸水素ナトリウム ($NaHCO_3$) の飽和水溶液 (1x) およびブライン (1x) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム ($MgSO_4$) で乾燥し、濾過し、フィルター残留物を DCM で洗浄し、一緒にした有機濾液 (filters) を減圧下で蒸発させる。必要なら、粗製物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する、または再結晶化する。

30

【0367】

説明 11

アミノ酸のアーント・アイシュタート (Arndt-Eistert) ホモログ化のための一般手順

パート A: 文献によるプロトコル (Aldrich Technical Bulletin: Diazald (登録商標) and Diazomethane Generators; Black, Aldrichchimica Acta, 1983年、16巻 (1号)、3-10頁; ならびに Lombardy, Chem. Ind., 1990年、708頁) を適応して、ジエチルエーテル (Et_2O) 中のジアゾメタン (CH_2N_2) の溶液を、 Et_2O (150 mL) 中の市販の N - メチル - N - ニトロソトルエン - 4 - スルホンアミド (Diazald (登録商標)) (15 g、70.0 mmol) の溶液の、 Et_2O (25 mL) 中の水酸化カリウム (KOH) (15 g、267 mmol)、水 (30 mL) および 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール (50 mL) を含む反応混合物への約 65 (油浴) での添加によって、Aldrich Diazald (登録商標) 装置で使用する前に新しく調製する。黄色が弱くなったら、反応は完了している。 CH_2N_2 を Et_2O 中に捕捉する。

40

50

【 0 3 6 8 】

パート B : 文献によるプロトコール(PodlechおよびSeebach, Liebigs Ann., 1995年, 1217-1228頁; Limbachら, Liebigs Ann., 2006年, 89巻(7号), 1427-1441頁; PodlechおよびSeebach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995年, 34巻(4号), 471-472頁; Muellerら, Synthesis, 1998年, (6号), 837-841頁); ならびにBartosch-BechowskiおよびKonopinska, J. Prakt. Chem., 1989年, 331巻(3号), 532-536頁)を適応して、N - 保護アミノ酸誘導体 (10 mmol) を、窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン (THF) に溶解し、溶液を約 - 20 (ドライアイス/アセトン浴) に冷却する。この溶液に、N - メチルモルホリン (NMM) (13 mmol) を加え、続いて無溶媒のイソブチルクロロホルメート (12 mmol) を加える。過剰な (5 ~ 10 当量) 新たに調製したジアゾメタンのエーテル溶液を加えたら、反応混合物を約 - 20 で約 2 時間攪拌する。任意選択で、ジアゾ化の前に、沈殿した NMM 塩酸塩 (NMM · HCl) を窒素雰囲気下で濾別する。反応混合物を室温まで徐々に温め、さらに 2 時間攪拌する。過剰なジアゾメタンを、数滴の酢酸 (HOAc) でクエンチする。溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去する。残留物を、Et₂O と酢酸エチル (EtOAc) の混合物に溶解する。炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) の飽和水溶液での塩基性の水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってジアゾケトン (diazoketones) を、概ね淡黄色の固体として得る。

10

【 0 3 6 9 】

パート C : 文献によるプロトコール (パート B 参照) を適応して、N - 保護ジアゾケトン (10 mmol) を、窒素雰囲気下で、無水メタノール (MeOH) (約 2 ~ 4 mL) および無水テトラヒドロフラン (THF) (約 20 ~ 25 mL) に溶解し、溶液を脱ガスし、窒素雰囲気下で (日) 光を排除したもとに置く (3 回排気/補充サイクル)。THF (約 5 ~ 10 mL) 中の安息香酸銀 (AgBz) (5.0 mmol) とトリエチルアミン (TEA) (20 mmol) の混合物を室温でゆっくり加える。ガス発生! 反応混合物を室温で約 1 ~ 4 時間攪拌し、ロータリーエバポレーターを使用して、減圧下で濃縮する。残留物を、(EtOAc) およびヘキサン混合物を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

20

【 0 3 7 0 】

説明 1 2

スクシンイミジルエステルの調製のための一般手順

文献によるプロトコール (DexterおよびJackson, J.Org.Chem., 1999年, 64巻, 7579 ~ 7585頁) を適応して、酢酸エチル (EtOAc) またはアセトニトリル (MeCN) (約 25 ~ 75 mL) 中の N - 保護アスパラギン酸 アルキルエステル (25 mmol) の攪拌溶液に、約 0 (氷浴) で固体 N - ヒドロキシスクシンイミド (NHSS, HOSu) (26 ~ 28 mmol) を加える。EtOAc または MeCN (約 25 mL) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (dicyclohexylcarbodiimide) (DCC) (25 ~ 26 mmol) の溶液をゆっくり加える。任意選択で、固体 DCC を少量ずつ添加する。任意選択で、一般的なカルボン酸活性化剤のいずれかを、この反応のために使用することができる (Montalbetti および Falque, Tetrahedron, 2005年, 61巻, 10827 ~ 10852頁; および Valeur および M Bradley, Chem.Soc.Rev., 2009年, 38巻, 606 ~ 631頁)。この反応物を、室温まで徐々に温めながら約 6 ~ 24 時間攪拌する。反応を、TLC により完了するまでモニタリングする。沈殿したジシクロヘキシル尿素 (DCU) を、プフナー漏斗を使用して濾別し、濾液を、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) の飽和水溶液 (3x)、ブライン (1x) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。OSu - エステルは通常、定量的収率で得られ、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であり得る。

30

40

【 0 3 7 1 】

説明 1 3

50

スクシンイミジルエステルのアルコールへの還元のための一般手順

文献によるプロトコル (DexterおよびJackson, J.Org.Chem., 1999年, 64巻, 7579~7585頁) を適応して、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) (15~20 mmol) を、約0 (氷浴) で、水 (約3~6 mL) およびテトラヒドロフラン (約25~50 mL) に溶解する。THF (約5~10 mL) 中のスクシンイミジルエステル (succinimidyl-ester) (10.0 mmol) の溶液を、約1分間にわたって滴下添加する。反応を、TLCにより完了するまでモニタリングする (<30分)。反応を、1.0 M 塩酸 (pH 約1~2) または塩化アンモニウム (NH_4Cl) の飽和水溶液を加えてクエンチする。揮発性物質 (THF) を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で部分的に除去する。水相を酢酸エチル (EtOAc) (3x) で抽出する。一緒にした有機抽出物を、炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) の飽和水溶液 (1x)、ブライン (1x) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。残留物を、EtOAcおよびヘキサン混合物を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

10

【0372】

説明14

アルコールからのヨウ化物の調製のための一般手順

文献によるプロトコル (DexterおよびJackson, J.Org.Chem., 1999年, 64巻, 7579~7585頁) を適応して、トリフェニルホスフィン (40 mmol)、イミダゾール (40 mmol) およびヨウ素 (40 mmol) を無水ジクロロメタン (DCM) (約100~120 mL) に加える。DCM (約40 mL) 中のアルコール (40 mmol) の溶液を室温に加える。反応を、TLCにより完了するまでモニタリングする (約1~2時間)。反応混合物を濾過して (ブフナー漏斗)、沈殿したトリフェニルホスフィンオキシド (Ph_3PO) を除去し、濾液を、チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) の1.0 M 水溶液 (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。残留物を、まず、ジエチルエーテル中にスラリー化し (追加の Ph_3PO の除去)、シリカゲルの短いベッドで濾過するか、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。

20

【0373】

説明15

芳香族ハライドでの根岸カップリングのための一般手順

パートA: 文献によるプロトコル (DexterおよびJackson, J. Org. Chem., 1999年, 64巻, 7579-7585頁; Dexterら, J. Org. Chem., 2000年, 65巻, 7417-7421頁; JacksonおよびM. Perez-Gonzales, Org. Synth., 2005年, 81巻, 77-88頁; Ross, J. Org. Chem., 2010年, 75巻, 245-248頁; Anzaloneら, 米国特許第8.710,256号; Hoepplingら, 国際公開第WO 2014/095739号; ならびにJacksonおよびPerez-Gonzales, Org. Synth., 2005年, 81巻, 77-88頁) を適応して、亜鉛末 (Zn) (30 mmol, 3~6当量) を、不活性ガス (窒素またはアルゴン) の雰囲気下で、無水の脱ガスしたN,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMAcまたはDMA)、テトラヒドロフラン (THF) または2-メチル-テトラヒドロフラン (2-Me-THF) (約5~10 mL) に懸濁させる。亜鉛金属を、元素ヨウ素 (I_2) (約1.5~3.0 mmol, 15~30 mol%) およびトリメチルシリルクロリド (MeSiCl , TMSiCl) (約1.5~3.0 mmol, 15~30 mol%) の添加によって活性化させる。発熱が弱まった後、任意選択で少量の同じ無水の脱ガス溶媒中の溶液として、適切なヨード化合物 (5~10 mmol) を加え、続いて同じ量の I_2 および TMSiCl を加える。任意選択で、亜鉛末を活性化させるために、1,2-ジプロモエタン (3 mmol, 30 mol%) と TMSiCl (6 mol%) の組合せを使用することができる。発熱が弱まって室温になり、亜鉛末が沈降した後、適切な亜鉛有機化合物を含む上澄みは、続く根岸クロスカップリング反応ですぐに使える。

30

40

【0374】

50

パートB：文献によるプロトコール（パートAを参照）を適応して、適切な亜鉛有機化合物を含む上澄みを、無水の脱ガスされた乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAcまたはDMA）、テトラヒドロフラン（THF）または2-メチル-テトラヒドロフラン（2-Me-THF）（約5~10mL）中の、アリールハライド（6.5~13mmol、1.3当量）、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（Pd₂（dba）₃）（0.125~0.25mmol、2.5mol%）およびトリス（o-トリル）ホスフィン（P（o-tol）₃）（0.5~1mmol、10mol%）またはSPhos（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル）（0.25~0.5mmol、5mol%）の溶液に移す。反応混合物を室温で1~12時間攪拌する、または不活性ガス雰囲気下、約40~60

で約1~12時間加熱する。臭化アリールをクロスカップリングするためには、加熱が必要である。反応を、TLCおよび/またはLCMSにより完了するまで追跡する。水で希釈し、続いて、水相を酢酸エチル（EtOAc）（3x）で抽出する。一緒にした有機抽出物を炭酸水素ナトリウム（NaHCO₃）の飽和水溶液（1x）、ブライン（1x）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させる。残留物を、EtOAcおよびヘキサン混合物を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

10

【0375】

説明16

エチレンオキシドによるアニリンのN,N-ビス-(2-ヒドロキシエチル化)の一般手順

20

文献で公知のプロトコール(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1巻)、112-121頁; Jordanら、Bioorg. Med. Chem., 2002年、10巻(8号)、2625-2633頁; Abela Mediciら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年、(20巻)、2258-2263頁; Feauら、Org. Biomolecular Chem., 2009年、7巻(24号)、5259-5270頁; Springerら、J. Med. Chem., 1990年、33巻(2号)、677-681頁; Taylorら、Chem. Biol. Drug Des., 2007年、70巻(3号)、216-226頁; Bussら、J. Fluorine Chem., 1986年、34巻(1号)、83-114頁; LardenおよびCheung, Tetrahedron Lett., 1996年、37巻(42号)、7581-7582頁; SpreitzerおよびPuschmann, Monatshefte fuer Chemie, 2007年、138巻(5号)、517-522頁; Niculescu-Duvazら、J. Med. Chem., 2004年、47巻(10号)、2651-2658頁; Weiszら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995年、5巻(24号)、2985-2988頁; Thornら、J. Org. Chem, 1975年、40巻(11号)、1556-1558頁; Baraldiniら、J. Med., Chem., 2000年、53巻(14号)、2675-2684頁; Zhengら、Bioorg., Med., Chem., 2010年、18巻(2号)、880-886頁; Gourdiら、J., Med., Chem., 1990年、33巻(4号)、1177-1186頁; Hainesら、J. Med. Chem., 1987年、30巻、542-547頁; Matharuら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年、20巻、3688-3691頁; ならびにKupczyk-Subotkowskaら、J. Drug Targeting, 1997年、4巻(6号)、359-370頁)を適応し、酢酸水溶液（HOAc）（25~75体積%）（25~100mL）中の対応するアニリン（25.0mmol）の混合物を約-20（氷/塩化ナトリウム浴）~約0（氷浴）に冷却する。任意選択で、この溶媒はまた、氷酢酸（HOAc）、水、テトラヒドロフラン（THF）、エタノール（EtOH）、1,4-ジオキサン（より高温反応の場合）、または上記の任意の混合物であってもよい。上記の反応混合物に、予め冷却した形態で無溶媒の、または上記の溶媒もしくはそれらの混合物の任意のものに溶解した、過剰のエチレンオキシド（オキシラン）（100~400mmol）のどちらかを加える。この反応混合物をほぼ室温で約12~48時間、攪拌する。あるいは、この反応混合物を、密封した反応容器中、80~140で同様の時間、加熱してもよい。この反応をTLCおよび/またはLC/MSにより追跡し、この反応混合物に濁りがなくなると、通常、完結している。ロータリーエバポレーター（40~60の水浴温度）を使用して、この溶媒を減圧下で除去する。この残留物を酢酸エチル（EtOAc）により希釈し、ブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）または硫酸ナトリウム

30

40

50

(Na_2SO_4)で乾燥して濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を減圧下で除去すると、標的化合物が得られ、これは次のステップにおいて直接、使用することができる。粗製物質は、EtOAc、メタノール(MeOH)、ジクロロメタンおよびヘキサン、または上記のいずれかのものの混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、精製された標的化合物を得ることができる。あるいは、上記の粗製標的化合物は、再結晶によってさらに精製することができる。

【0376】

説明17

N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)基の塩素化の一般手順

変形A：塩化チオニル(SOCl_2)による塩素化

文献で公知のプロトコル(Palmerら、J. Med. Chem. 1990巻, 33巻(1号), 112-121頁; Jordanら、Bioorg. Med. Chem., 2002年, 10巻(8号), 2625-2633頁; Abela Mediciら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年, (20号), 2258-2263頁; Taylorら、Chem. Biol. Drug Des., 2007年, 70巻(3号), 216-226頁; Dheyongera, Bioorg. Med. Chem. 2005年, 13巻(3号), 689-698頁; Zheng, Bioorg. Med. Chem. 2010年, 18巻(2号), 880-886頁; Gourdi, J. Med. Chem., 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁; ならびにLinら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21巻(3号), 940-943頁)を適応し、塩化チオニル(SOCl_2) (10 ~ 75 mmol)の無水有機溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)、クロロホルム(CHCl_3)、1, 2 - ジクロロエタン(DCE)、ベンゼンまたは上記の任意の混合物の溶液(25 ~ 100 mL)に、約0 (氷浴)からほぼ室温の温度で、対応するN, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)誘導体(5.0 mmol)を、無溶媒の形態(分割)または上記の溶媒のいずれか中の少量の溶液として加える。この反応混合物をほぼ室温 ~ 約40 で攪拌するか、または約10分間 ~ 約3時間、加熱して還流する。任意選択で、この反応は、溶媒として無溶媒の SOCl_2 を直接、使用して実施される。任意選択で、この反応は触媒量の塩化亜鉛(ZnCl_2) (10 mol% ~ 40 mol%)またはN, N - ジメチルホルムアミド(約1 ~ 3滴)の存在下で実施して、反応を促進する(Squiresら、J. Org. Chem., 1975年, 40巻(1号), 134 ~ 136頁; およびAbela Mediciら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997年, (20号), 2258 ~ 2263頁)。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLC/MSによって追跡する。揮発物(溶媒および過剰の SOCl_2)は、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去する。任意選択で、共沸共蒸発、および残留する過剰の塩素化剤の除去を支援するため、少量の共溶媒、例えば少量のベンゼンを加える。この残留物を1.0 M塩酸(HCl)により希釈する。この水相は酢酸エチル(EtOAc) (3x)により抽出し、合わせた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)の飽和水溶液(2x)およびブライン(1x)により洗浄する。この有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO_4)または硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)で乾燥して濾過し、ロータリーエバポレーターを使用してこの溶媒を減圧下で除去する。残留物は、EtOAcおよびヘキサンの混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0377】

変形B：塩化ホスホリル(POCl_3)による塩素化

文献で公知のプロトコル(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年, 33巻(1号), 112-121頁; Feauら、Org. Biomolecular Chem., 2009年, 7巻(24号), 5259-5270頁; Valuら、J. Med. Chem., 1990年, 33巻(11号), 3014-3019頁; Baraldiniら、J. Med., Chem., 2000年, 53巻(14号), 2675-2684頁; Gourdiら、J., Med., Chem., 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁; Hainesら、J. Med. Chem., 1987年, 30巻, 542-547頁; およびMatharuら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20巻, 3688-3691頁)を適応し、無水有機溶媒、例えば、ベンゼン、アセトニトリル、ピリジン、または上記のいずれかのものの混合物(25 ~ 100 mL)中のオキシ塩化リン(V) (塩化ホスホリル、 POCl_3) (10 ~ 50 mmol)の溶液に、約0 (氷浴)からほぼ室温の温度で、

10

20

30

40

50

対応するN, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)誘導体(5.0 mmol)を、無溶媒の形態(分割)または上記の溶媒のいずれか中の少量の溶液として加える。この反応の後、後処理および生成物の単離は、実質的に、変形Aにおいて記載されている通り実施する。

【0378】

変形C：塩化メタンスルホニル/ピリジンによる塩素化

文献で公知のプロトコール(Jordanら、Bioorg. Med. Chem.、2002年、10巻(8号)、2625~2633頁;Abela Mediciら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1、1997年、(20号)、2258~2263頁;Springerら、J. Med. Chem.、1990年、33巻(2号)、677~681頁;LardenおよびCheung、Tetrahedron Lett.、1996年、37巻(42号)、7581~7582頁)を適応し、対応するN, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)誘導体(5 mmol)の無水ピリジン溶液(約10 mL)に、攪拌しながらおよび約0 (氷浴)の温度で、塩化メタンスルホニル(MsCl)(20.0 mmol)の無水ピリジン(約10 mL)溶液を滴下して加える。約30分間後、この反応混合物を50~100 で約1~3時間、加熱する。室温まで冷却した後、可能性のある沈殿物は、もしある場合、例えばメタンスルホン酸ピリジニウムを濾別した後、ロータリーエバポレーターを使用して、溶媒を減圧下で一部、除去する。この反応のあと、後処理および生成物の単離は、実質的に、変形Aにおいて記載されている通り実施する。

【0379】

変形D：トリフェニルホスフィン/四塩化炭素($\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$)による塩素化

文献で公知のプロトコール(Bussら、J. Fluorine Chem.、1986年、34巻(1号)、83~114頁;およびKupczyk-Subotkowskaら、J. Drug Targeting、1997年、4巻(6号)、359~370頁)を適応し、四塩化炭素(CCl_4)(15~25 mmol)を含有する無水ジクロロメタン(DCM)(約25 mL)中の対応するN, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)誘導体(5 mmol)の溶液を約0 (氷浴)に冷却する。あるいは、無溶媒の四塩化炭素(CCl_4)(25 mL)を反応溶媒として使用する。この反応混合物を攪拌し、トリフェニルホスフィン(Ph_3P)(10~15 mmol)を小分けにして加える。この反応混合物を室温まで徐々に温めながら、約8~14時間、攪拌する。あるいは、この反応混合物を約2~6時間、加熱して還流する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLC/MSによって追跡する。この反応混合物を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を減圧下で除去する。残留物をジエチルエーテル(Et_2O)(3x)により粉末化し、トリフェニルホスフィンオキシド(Ph_3PO)の一部を除去する。ロータリーエバポレーターを使用して、この有機相を減圧下で蒸発させる。この反応のあと、後処理および生成物の単離は、変形Aにおいて記載されている通り本質的に実施する。

【0380】

説明18

N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)基のメシル化の一般手順

変形A：文献のプロトコール(Daviesら、J. Med. Chem. 2005年、48巻(16号)、5321~5328頁;Springerら、J. Med. Chem.、1990年、33巻(2号)、677~681頁;Niculescu-Duvazら、J. Med. Chem.、2004年、47巻(10号)、2651~2658頁;およびYangら、Tetrahedron、2007年、63巻(25号)、5470~5476頁)を適応し、無水ジクロロメタン(DCM)(25~50 mL)中の対応するN, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)誘導体(5.0 mmol)の冷却溶液(約0 (氷浴))に、トリエチルアミン(Et_3N 、TEA)(25.0 mmol)または無水ピリジン(25.0 mmol)および触媒量の4 - N, N - (ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(1.0 mmol、20 mol%)を加える。メタンスルホニル無水物(Ms_2O)(20.0 mmol)を分割して、またはDCM(5~10 mL)中の溶液として加える。この反応混合物を約8~24時間、室温まで徐々に温めながら攪拌する。この反応をTLCおよび/またはLC/MSによって追跡する。ロータ

リーエバポレーターを使用して溶媒を減圧下で除去する。この残留物を 1.0 M 塩酸 (HCl) により希釈し、この水相を酢酸エチル (EtOAc) (3x) により抽出する。合わせた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) の飽和水溶液およびブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) または硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) で乾燥して濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を減圧下で除去すると、標的化合物が得られ、これは次のステップにおいて直接、使用することができる。あるいは、この粗製残留物は、EtOAc、メタノール (MeOH)、ジクロロメタン (DCM) およびヘキサン、または上記のいずれかのものの混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、精製された標的化合物を得ることができる。あるいは、上記の粗製標的化合物は、再結晶によってさらに精製することができる。

10

【0381】

変形 B : 文献で公知のプロトコール (Palmer ら、J. Med. Chem. 1990年, 33巻(1号), 112-121頁; B.D.Palmer ら、J. Med. Chem., 1994年, 37号, 2175-2184頁; Palmer ら、J. Med. Chem, 1996年, 39巻(13号), 2518-2528頁; Spreitzer および Puschmann, Monatshefte fuer Chemie, 2007年, 138巻(5号), 517-522頁; Lin ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21巻(3号), 940-943頁; Gourdi ら、J. Med. Chem., 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁; Ferlin ら、Bioorg. Med. Chem., 2004年, 12巻(4号), 771-777頁; Thorn ら、J. Org. Chem, 1975年, 40巻(11号), 1556-1558頁; および Coggiola ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年, 15巻(15号), 3551-3554頁) を適応し、無水ジクロロメタン (DCM)、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル (EtOAc) またはこれらの混合物 (20 ~ 40 mL) 中の対応する N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) 誘導体 (5.0 mmol) の冷却溶液 (約 0 °C (氷浴)) に、トリエチルアミン (Et₃N, TEA) (15.0 mmol) または無水ピリジン (25.0 mmol) を加える。この反応混合物に、塩化メタンスルホニル (MSCl) (12.5 mmol) を滴下して加える。この反応混合物をこの温度で約 1 ~ 2 時間、攪拌する。この反応を TLC および / または LC / MS によって追跡することができる。水による後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製は、変形 A について記載されている通り実施する。

20

【0382】

説明 19

N, N - ビス (2 - ハロゲンエチル) 基へのフィンケルシュタイン変換の一般手順
文献で公知のプロトコール (Palmer ら、J. Med. Chem. 1990年, 33巻(1号), 112-121頁; Palmer ら、J. Med. Chem., 1994年, 37巻, 2175-2184頁; Palmer ら、J. Med. Chem., 1996年, 39巻(13号), 2518-2528頁; Davies ら、J. Med. Chem. 2005年, 48巻(16号), 5321-5328頁; Niculescu-Duvaz ら、J. Med. Chem., 2004年, 47巻(10号), 2651-2658頁; Weisz ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995年, 5巻(24号), 2985-2988頁; Thorn, J. Org. Chem, 1975年, 40巻(11号), 1556-1558頁; Lin ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21巻(3号), 940-943頁; Gourdi ら、J. Med. Chem. 1990年, 33巻(4号), 1177-1186頁; Yang ら、Tetrahedron, 2007年, 63巻(25号), 5470-5476頁; Ferlin ら、Bioorg. Med. Chem., 2004年, 12巻(4号), 771-777頁; および Coggiola ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年, 15巻(15号), 3551-3554頁) を適応し、無水有機溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMAc)、アセトン、2 - ブタノン (メチルエチルケトン、MEK)、3 - メチル - 2 - ブタノン (イソプロピルメチルケトン、MIPK)、アセトニトリル (MeCN)、メタノール (MeOH)、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル (EtOAc) または上記のいずれかのものの混合物 (10 ~ 30 mL) 中の対応する N, N - ビス (2 - メチルスルホニルオキシエチル) 誘導体 (5.0 mmol) およびハロゲン化アルカリ金属、例えば、塩化リチウム (LiCl)、臭化リチウム (LiBr)、塩化ナトリウム (NaCl)、臭化ナトリウム (NaBr) またはヨウ化ナトリウム (NaI) (20 ~ 80 mmol) からなるスラリーを、約 1 ~ 12 時間、室温で攪

30

40

50

拌するか、または50～150で加熱する。完結するまでこの反応をTLCおよび/またはLC/MSによって追跡する。ロータリーエバポレーターを使用して、減圧下で溶媒を一部または完全に除去する。この残留物を1.0M塩酸(HCl)により希釈し、この水相を酢酸エチル(EtOAc)(3x)により抽出する。合わせた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)の飽和水溶液およびブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)または硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥して濾過し、溶媒を減圧下、ロータリーエバポレーターを使用して除去すると、標的化合物が得られ、これは次のステップにおいて直接、使用することができる。あるいは、この粗製残留物は、EtOAc、メタノール(MeOH)、ジクロロメタン(DCM)およびヘキサン、または上記のいずれかのものの混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、精製された標的化合物を得ることができる。あるいは、上記の粗製標的化合物は、再結晶によってさらに精製することができる。

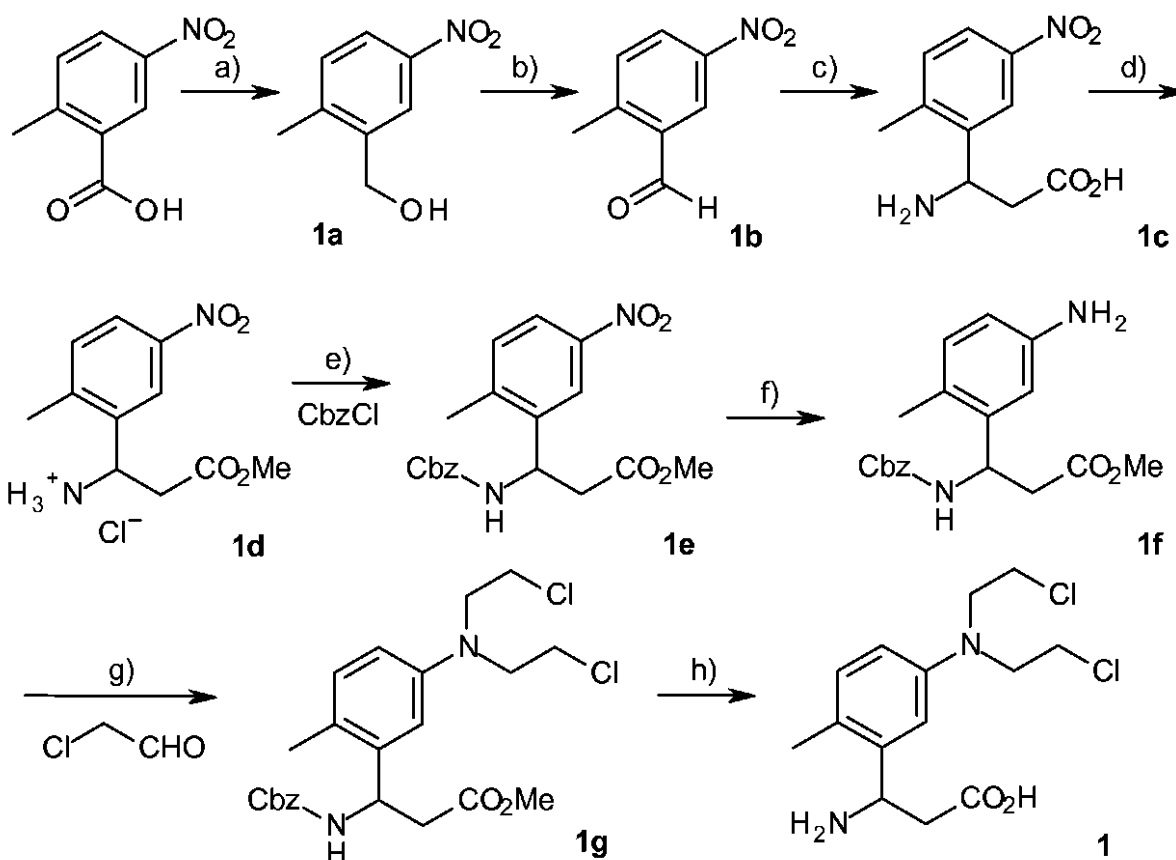
10

【0383】

(実施例1)

3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)

【化14】



20

30

40

ステップA：(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール(1a)

説明1の一般手順に従い、2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール(1a)を、無水テトラヒドロフラン(400mL)中で、ボランジメチルスルフィド錯体(THF中の2.0M BH₃·SMe₂)(166mL、332mmol)を用いて、市販の2-メチル-5-ニトロ安息香酸(50.0g、276mmol)から調製して、44.0g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(1a)を淡黄色固体として得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。R_f: 約0.50 (EtOAc/Hxn = 1:1 v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1

50

Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (br. t, $J = 5.1$ Hz, 1H) ppm.この化合物も市販されている。

【0384】

ステップB: 2-メチル-5-ニトロ-ベンズアルデヒド(1b)

説明2(変形A)の一般手順に従い、ジクロロメタン(600 mL)中、ジメチルスルホキシド(DMSO)(56.8 mL、62.6 g、0.80 mol)、トリエチルアミン(TEA、 Et_3N)(69.5 mL、50.6 g、0.50 mol)および三酸化硫黄ピリジン錯体($\text{SO}_3 \cdot \text{ピリジン}$)(47.8 g、0.30 mol)の存在下で、2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール(1a)(16.3 g、97.3 mmol)から2-メチル-5-ニトロ-ベンズアルデヒド(1b)(Beech、J. Chem. Soc.(C) 10
(1967年、2374~2375頁)を調製した。酢酸エチル(EtOAc)とヘキサンとの混合物(EtOAc/ヘキサン=1:4 v/v)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、12.6 g(78%収率)の標的化合物(1b)が黄色からベージュ色の固体として得られた。

【0385】

説明2(変形B)の一般手順に従い、ジクロロメタン(DCM)(100 mL)中、二酸化マンガン(MnO_2)(22 g、254 mmol)の存在下で、2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール(1b)(4.03 g、24.1 mmol)から2-メチル-5-ニトロ-ベンズアルデヒド(1b)(Beech、J. Chem. Soc.(C)、1967年、2374~2375頁)を調製した。後処理により、3.56 g(89%収率)の標的化合物(1b)が淡黄色からベージュ色の固体として得られた。この物質は、さらなる単離および精製なしに、次のステップに直接、使用されるほど十分な純度であった。 20

【0386】

説明2(変形C)の一般手順に従い、ジクロロメタン(DCM)(150 mL)中、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)(9.02 g、41.9 mmol)の存在下で、2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール(1a)(5.00 g、29.9 mmol)から2-メチル-5-ニトロ-ベンズアルデヒド(1b)(Beech、J. Chem. Soc.(C) 30
(1967年、2374~2375頁)を調製した。酢酸エチル(EtOAc)とヘキサンとの混合物(EtOAc/ヘキサン=1:4 v/v EtOAc/ヘキサン=1:4 v/v)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4.67 g(94%収率)の標的化合物(1b)が黄色からベージュ色の固体として得られた。
 R_f : 約0.76 (EtOAc/Hxn = 1:2 v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.32 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H) ppm.この化合物も市販されている。

【0387】

ステップC: 3-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸(1c)

説明3の一般手順に従い、3-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸(1c)を、エタノール(EtOH)(70 mL)中、還流下、48時間(油浴)で、2-メチル-5-ニトロ-ベンズアルデヒド(1b)(5.0 g、30.3 mmol)、マロン酸(3.2 g、30.3 mmol)および酢酸アンモニウム(NH_4OAc)(4.7 g、60.7 mmol)から調製した。反応を、LC/MSにより完了するまで追跡した。濾過による後処理によって、2.2 g(32%収率)の標的化合物(1c)を無色固体として得、これは、さらなる精製および単離手順なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 0.480$ min; ESI (pos.) $m/z = 225.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, ESI (neg.) $m/z = 223.0$ ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$, 447.1 ($2\text{M}-\text{H}^+$) $^-$. 40

【0388】

ステップD：メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(1d)

説明4の一般手順に従い、メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(1d)を、無水メタノール(MeOH)(40mL)中の懸濁液で、無溶媒の塩化チオニル(SOCl₂)(3.54mL、5.8g、49.1mmol)を用いて、3-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸(1c)(2.2g、9.81mmol)から調製した。蒸発による後処理によって、2.73g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(1d)を無色固体として得、これは、さらなる精製および単離手順なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 8.86 (br. s, 3H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (br. m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 16.8, 8.7 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.492 min; ESI (pos.) m/z = 239.1 (M+H⁺)⁺.

10

【0389】

ステップE：メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパノエート(1e)

説明5の一般手順に従い、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパノエート(1e)を、無水ジクロロメタン(DCM)(50mL)中で、粗メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(1d)(2.7g、9.81mmol)、ベンジルククロホルメート(ZCl、CbzCl)(2.20mL、2.63gの95%純度=2.5g、14.7mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、ヒューニツヒ塩基)(6.87mL、5.1g、39.2mmol)から調製した。酸性の水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、3.4g(92%収率)の標的化合物(1e)を無色固体として得た。R_t = 0.44 (EtOAc/Hxn = 1:2 v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 5.86 (br. d, 1H), 5.42-5.36 (br. m, 1H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.84-2.78 (br. m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.790 min; ESI (pos.) m/z = 373.2 (M+H⁺)⁺, 767.6 (2M+Na⁺)⁺, ESI (neg.) m/z = 743.2 (2M-H⁺)⁻.

20

30

【0390】

ステップF：メチル3-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロパノエート(1f)

説明6(変形A)の一般手順に従い、メチル3-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロパノエート(1f)を、メタノール(MeOH)/水(68mL:12mL v/v)の混合物中で、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパノエート(1e)(3.35g、8.99mmol)、鉄粉(Fe)(4.5g、81.1mmol)および塩化カルシウム二水和物(CaCl₂·2H₂O)(0.6g、4.05mmol)から調製した。反応混合物を、還流下で、2時間(油浴)加熱した。鉄残渣を濾過および化合物単離手順により除去して、3.1g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(1f)を淡黄色固体として得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.79 (br. s, 2H), 3.54 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.072 min; ESI (pos.) m/z

40

50

= 365.1 (M+Na⁺)⁺, 685.2 (2M+Na⁺)⁺, 702.2 (2M+Na⁺)⁺.

【0391】

ステップG：メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパノエート(1g)

説明7(変形A)の一般手順に従い、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパノエート(1g)を、メタノール(MeOH)(60mL)とトリフルオロ酢酸(TFA)(30mL)の混合物中で、メチル3-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロパノエート(1f)(3.1g、9.0mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(5.8mL、45.6mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(2.4gの95%純度=2.3g、36.6mmol)から調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=1:2、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2.90g(69%収率)の表題化合物(1g)を無色固体として得た。R_f = 0.55 (EtOAc/hexane = 1:2, v/v, ninhydrine negative). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.32, (br. m, 5H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.78-5.62 (br. m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.78-3.54 (m, 11H), 2.84-2.78 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 2.271 min; ESI (pos.) m/z = 467.1 (M+H⁺)⁺, 489.1 (M+Na⁺)⁺. LC/UV: R_t = 12.939 min, 100.0 % AUC at = 254 nm.

10

20

【0392】

ステップH：3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)

説明8の一般手順に従い、3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)を、濃塩酸(HCl)(20mL)と1,4-ジオキサン(20mL)の混合物中、約100(油浴)で、48時間でのメチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパノエート(1g)(2.9g、6.2mmol)の加水分解的脱保護によって調製した。残留物を分取HPLCにより精製し、収集後直ちに凍結させ、続いて一次凍結乾燥して728mg(33%収率)の標的化合物(1)を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 3.56-3.53 (br. m, 8H), 2.48-2.44 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.226 min; ESI (pos.) m/z = 319.2 (M+H⁺)⁺, ESI (neg.) m/z = 316.9 (M-H⁺)⁻, 635.1 (2M-H⁺)⁻. LC/UV: R_t = 6.723 min, 99.3 % AUC at = 254 nm. 様々なバッチの(1)の一塩酸塩または二塩酸塩を、1.0当量の1.0N塩酸(HCl)または過剰の1.0Nもしくはより高濃度の塩酸(HCl)を含むアセトニトリル水溶液(MeCN)中の(5)の溶液の一次凍結乾燥によって調製した。

30

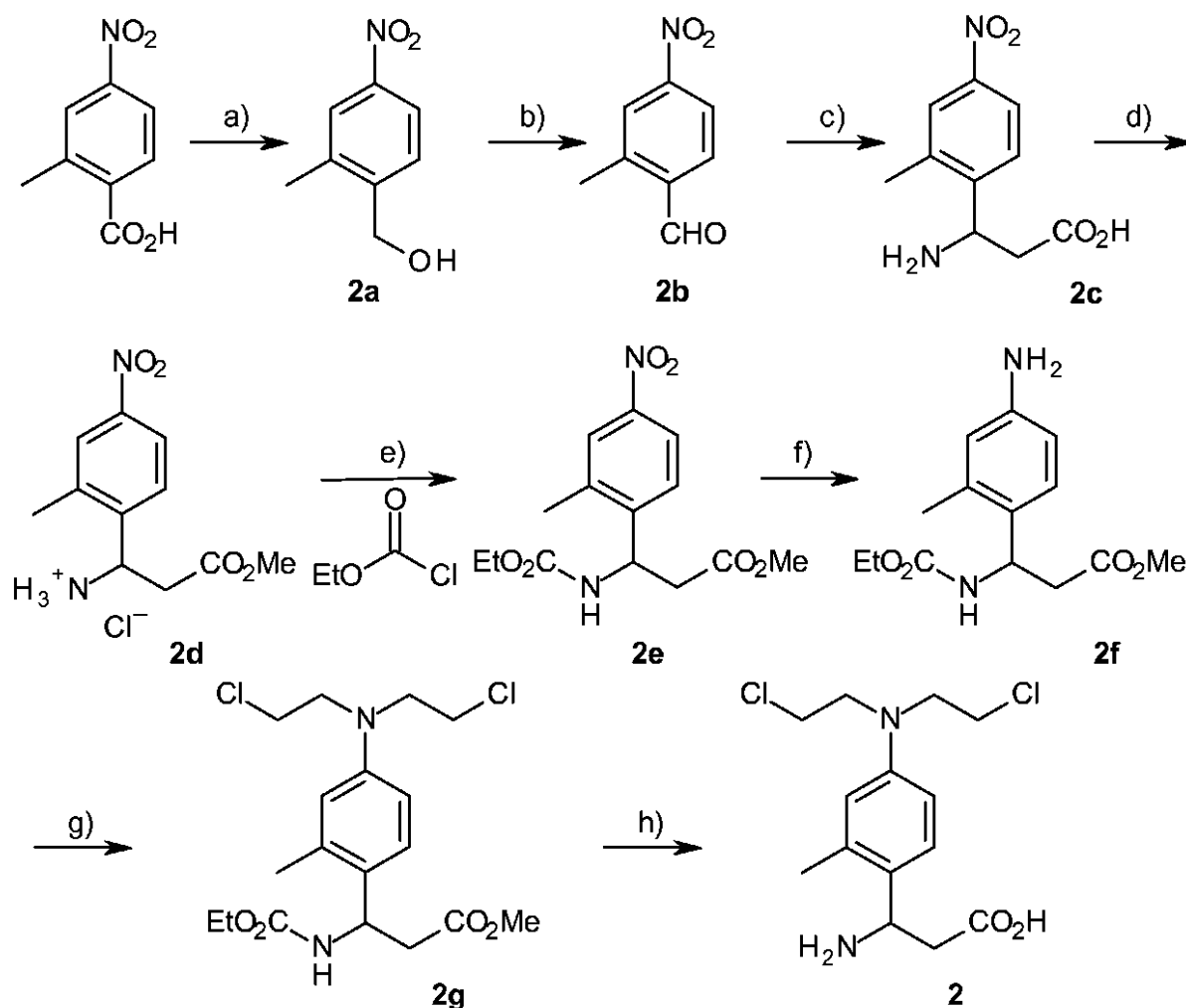
40

【0393】

(実施例2)

3-アミノ-3-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(2)

【化 1 5】



10

20

30

40

50

ステップ A : (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) メタノール (2 a)

1 の一般手順に従い、2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) メタノール (2 a) を、ボランジメチルスルフィド錯体 (THF 中の 2 . 0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) (27 . 6 mL 、 55 . 2 mmol) を用いて、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中で、市販の 2 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸 (5 . 0 g 、 27 . 6 mmol) から調製して、4 . 62 g (定量的収率) の標的化合物 (7 a) を淡黄色固体として得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。 R_f : 約 0.50 (EtOAc/Hxn = 1:1 v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (br. s, 1H) ppm. その分光学的データは、文献で提供されているデータと一致している。この化合物も市販されている。

【 0 3 9 4 】

ステップ B : 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンズアルデヒド (2 b)

説明 2 (変形 B) の一般手順に従い、2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンズアルデヒド (2 b) を、二酸化マンガン (MnO_2) (48 . 1 g 、 553 mmol) の存在下で、2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) メタノール (1 a) (8 . 4 g 、 50 . 3 mmol) から調製した。後処理によって、7 . 5 g (90 % 収率) の標的化合物 (7 b) を黄色固体として得た。この物質は、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。 R_f : 約 0.58 (EtOAc/Hxn = 1:2 v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.39 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H) ppm. その分光

学的データは、文献で提供されているデータと一致している。この化合物も市販されている。

【0395】

ステップC：3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパン酸(2c)

説明3の一般手順に従い、3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパン酸(2c)を、エタノール(EtOH)(10mL)中で、還流下、48時間(油浴)で、2-メチル-4-ニトロ-ベンズアルデヒド(2b)(800mg、5.0mmol)、マロン酸(520mg、5.0mmol)および酢酸アンモニウム(NH₄OAc)(578mg、7.5mmol)から調製した。反応を、LC/MSにより完了するまで追跡した。濾過による後処理によって、510mg(45%収率)の標的化合物(1c)をほぼ無色の固体として得、これは、さらなる精製および単離なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。¹H NMR (300 MHz, D₂O): 8.01-7.97 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.274 min; ESI (pos.) m/z = 225.1 (M+H⁺)⁺.

10

【0396】

ステップD：メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(2d)

説明4の一般手順に従い、メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(2d)を、無溶媒の塩化チオニル(SOCl₂)(2.0mL、3.28g、27.5mmol)を用いて、無水メタノール(MeOH)(10mL)中の懸濁液で、3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパン酸(2c)(510mg、2.27mmol)から調製した。蒸発による後処理によって、2.73g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(1d)を無色固体として得、これは、さらなる精製および単離なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。LC/MS: R_t = 0.508 min; ESI (pos.) m/z = 239.1 (M+H⁺)⁺.

20

【0397】

ステップE：メチル3-(エトキシカルボニルアミノ)-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(2e)

説明5の一般手順に従い、メチル3-(エトキシカルボニルアミノ)-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(2e)を、無水ジクロロメタン(DCM)(10mL)中で、粗メチル3-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(2e)(624mg、2.27mmol)、エチルクロロホルメート(EtOCCl)(327μL、371mg、3.42mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、ヒューニツヒ塩基)(1.12mL、885mg、6.84mmol)から調製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、701mg(ほぼ定量的収率)の標的化合物(2e)を無色固体として得た。R_f = 0.42 (EtOAc/H₂O = 1:1 v/v)。

30

【0398】

ステップF：メチル3-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(エトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(2f)

説明6(変形B)の一般手順に従い、メチル3-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(エトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(2f)を、10重量%Pd/Cを含有する50重量%水(約70mg)の存在下、室温で約12時間での水素化(約15psi; H₂充填バルーン)によって、メチル3-(エトキシカルボニルアミノ)-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(2e)(701mg、2.26mmol)から調製して、632mg(ほぼ定量的収率)の標的化合物(2f)を褐色がかった油状物として得、これは、追加の精製および単離なしで、次のステップで使用するのに十分な純度であった。LC/MS: R_t = 0.533分; ESI (pos.) m/z

40

50

= 303.1 (M + H⁺)⁺。

【0399】

ステップ G : メチル 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (エトキシカルボニルアミノ) - プロパノエート (2 g)

説明 7 (変形 A) の一般手順に従い、メチル 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (エトキシカルボニルアミノ) - プロパノエート (2 g) を、メタノール (MeOH) (20 mL) とトリフルオロ酢酸 (TFA) (10 mL) の混合物中で、メチル 3 - (4 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - (エトキシカルボニルアミノ) プロパノエート (2 f) (632 mg、2.26 mmol)、2 - クロロアセトアルデヒド (水中約 50 重量%、約 7.87 M) (1.44 mL、11.3 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₃CN) (598 mg の 95 % 純度 = 568 g、9.04 mmol) から調製した。酢酸エチル (EtOAc) / ヘキサン混合物 (EtOAc / ヘキサン = 1 : 1、v / v) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、714 mg (78 % 収率) の表題化合物 (2 g) を無色固体として得た。R_f = 0.54 (EtOAc/Hxn = 1:2 v/v, ninhydrine negative).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.22 (m, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76-3.54 (m, 11H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 2.174 min; ESI (pos.) m/z = 405.1 (M+H⁺)⁺.

【0400】

ステップ H : 3 - アミノ - 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロパン酸 (2)

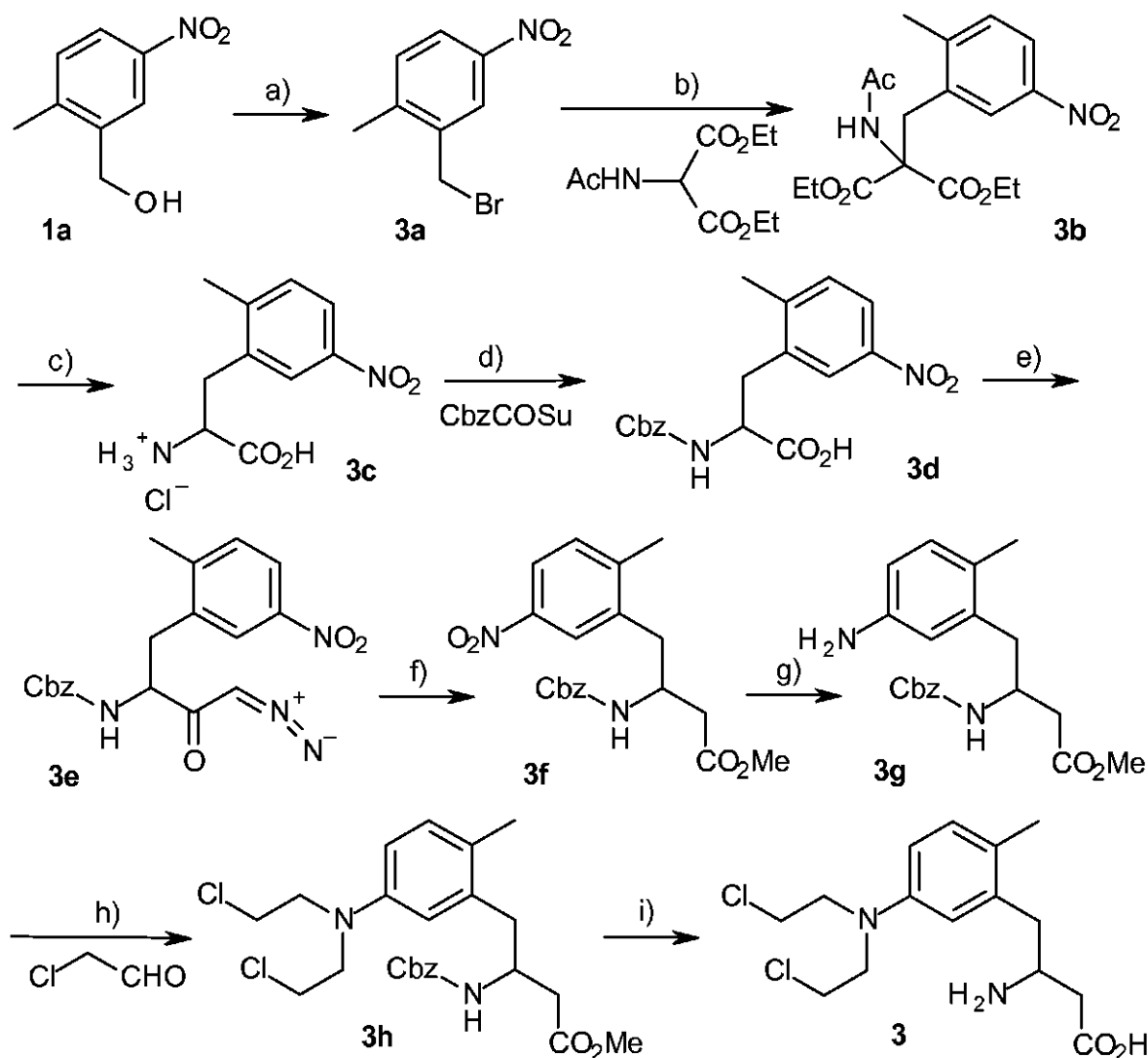
説明 8 の一般手順に従い、3 - アミノ - 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロパン酸 (2) を、濃塩酸 (HCl) (5 mL) 中、約 100 (油浴)、48 時間でのメチル 3 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (エトキシカルボニルアミノ) - プロパノエート (2 g) (150 mg、0.37 mmol) の加水分解的脱保護によって調製した。残留物を分取 HPLC により部分的に精製し、収集後直ちに凍結させ、続いて一次凍結乾燥して 40 mg の標的化合物 (1) を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.30 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.76-3.62 (br. m, 8H), 2.84 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.094 min; ESI (neg.) m/z = 317.0 (M - H⁺)⁻. LC/UV: R_t = 7.393 min, 98.6 % AUC at = 254 nm.

【0401】

(実施例 3)

3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (3)

【化 1 6】



10

20

30

ステップ A : 2 - (プロモメチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (3 a)

説明 10 の一般手順に従い、2 - (プロモメチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (3 a) を、三臭化リン (PBr_3) の溶液 (DCM 中の 1.0 M PBr_3) (65 . 8 mL) を用いて、ジクロロメタン (DCM) (110 mL) に溶解した (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) メタノール (1 a) (11.0 g, 65.8 mmol) (実施例 1 で説明の通り調製) の臭素化によって調製した。水による後処理によって、11.3 g (75 % 収率) の淡黄色固体を得、これは、次のステップで直接、ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに十分な純度であった。 $R_f = 0.56$ (EtOAc/Hxn = 1:5 v/v). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.52 (s, 2H) ppm. その分光学的数据は、文献で提供されているデータと一致している。この化合物も市販されている。

40

【 0 4 0 2 】

ステップ B : ジエチル 2 - アセトアミド - 2 - [(2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) メチル] プロパンジオエート (3 b)

文献によるプロトコール (Haudegondら、J.Org.Chem.、1979年、44巻 (17号) 、3063 ~ 3065頁) を適応して、無水エタノール (EtOH) (80 mL) 中、窒素雰囲気下、室温で、元素ナトリウム (Na) (819 mg, 35.6 mmol) から、ナトリウムエタノレート (NaOEt) (35.6 mmol) のエタノール溶液を新たに

50

調製した。H₂発生が止まったときに、市販のジエチル2-アセトアミドプロパンジオエート(7.9 g、36.4 mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を、約75 (油浴)で約30分加熱した後、2-(プロモメチル)-1-メチル-4-ニトロ-ベンゼン(3a)(8.2 g、35.6 mmol)を加え、反応混合物を、還流下(油浴)で約10時間加熱した。反応を、LC/MSにより完了するまで追跡した。固体を、ブフナー漏斗を使用して濾取し、残留物を、EtOH(2x)および酢酸エチル(EtOAc)(1x)で順次洗浄し、減圧下で乾燥して、8.4 g(64%収率)の標的化合物ジエチル2-アセトアミド-2-[(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メチル]プロパンジオエート(3b)を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 8.29 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.818 min; ESI (pos.) m/z = 367.1 (M+H⁺)⁺, 755.3 (2M+Na⁺)⁺.

10

【0403】

ステップC: 2-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸塩酸塩(3c)

説明8の一般手順に従い、2-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸塩酸塩(3c)を、(約37重量%)濃塩酸(HCl)(150 mL)を用いて、ジエチル2-アセトアミド-2-[(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メチル]プロパンジオエート(3b)(8.4 g、22.9 mmol)の酸加水分解によって調製した。懸濁液を、還流下(油浴)で約6時間加熱した。反応を、LC/MSにより完了するまで追跡した。冷却した清澄溶液を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で蒸発させて、6.7 g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(3c)を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 8.58 (br. s, 3H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 0.705 min; ESI (pos.) m/z = 225.1 (M+H⁺)⁺, 449.1 (2M+H⁺)⁺; ESI (neg.) m/z = 223.0 (M-H⁺)⁻, 447.1 (2M-H⁺)⁻.

20

【0404】

ステップD: 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸(3d)

文献によるプロトコルを適応して、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸(3d)を、1,4-ジオキサン(50 mL)および水酸化ナトリウム(NaOH)の10重量%水溶液(約3.75 M、13.7 mL、51.4 mmol)中、約0 (氷浴)で、2-アミノ-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)プロパン酸塩酸塩(3c)(6.7 g、25.7 mmol)から調製した。水(32 mL)を加え、続いて固体炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)(2.15 g、25.7 mmol)および市販のベンジル(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート(CbzOSu)(6.4 g、25.7 mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去した。約3のpHでの酸による後処理、ならびに酢酸エチル(EtOAc)およびヘキサン(Hxn)(EtOAc/Hxn = 3:7)を用いた約50 (油浴)での粗生成物の粉末化を行い、固体を濾取して(ブフナー漏斗)、6.1 g(65%収率)の標的化合物(3d)を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.02-7.98 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 6H), 5.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 14.7, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.812 min; ESI (neg.) m/z = 357.1 (M-H⁺)⁻, 715.1 (2M-H⁺)⁻.

30

40

【0405】

50

ステップ E : ベンジル N - [3 - ジアゾ - 1 - [(2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) メチル] - 2 - オキソ - プロピル] カルバメート (3 e)

説明 11 (パート A) の一般手順に従い、Aldrich Diazald (登録商標) 装置において使用する前に、ジエチルエーテル (Et₂O) 中のジアゾメタン (CH₂N₂) の溶液を、Et₂O (25 mL)、水 (30 mL) および 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール (50 mL) の混合物中、約 65 (油浴) で、市販の N - メチル - N - ニトロソトルエン - 4 - スルホンアミド (Diazald (登録商標)) (15 g、70.0 mmol)、水酸化カリウム (KOH) (15 g、267 mmol) から新たに調製した。エーテル系蒸留物 (etheral distillate) を、Et₂O (150 mL) 中に捕捉した。

【 0 4 0 6 】

説明 11 (パート B) の一般手順に従い、(3 d) の混合無水物を、窒素雰囲気下、約 - 20 (ドライアイス / アセトン浴) で、2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) プロパン酸 (3 d) (3.0 g、8.38 mmol)、N - メチルモルホリン (NMM) (1.20 mL、1.1 g、10.9 mmol)、無溶媒のイソブチルクロロホルメート (1.34 mL、1.4 g、10.1 mmol) から調製する。- 20 で 2 時間後、過剰 (約 6 当量) の新たに調製したジアゾメタンのエーテル溶液を加えた (約 100 mL)。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / Hxn = 2 : 3 v / v) による精製によって、2.5 g (85 % 収率の標的化合物ベンジル N - [3 - ジアゾ - 1 - [(2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) メチル] - 2 - オキソ - プロピル] カルバメート (3 e) を淡黄色固体として得た。R_f = 0.25 (EtOAc / Hxn = 2 : 3 v / v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.02-7.98 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 5.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm.

【 0 4 0 7 】

ステップ F : メチル 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) ブタノエート (3 f)

説明 11 (パート C) の一般手順に従い、メチル 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) ブタノエート (3 f) を、脱ガスした無水メタノール (MeOH) (2.1 mL) と脱ガスした無水テトラヒドロフラン (THF) (15 mL) の混合物中、窒素雰囲気下、室温で、ベンジル N - [3 - ジアゾ - 1 - [(2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) メチル] - 2 - オキソ - プロピル] カルバメート (3 e) (2.5 g、6.55 mmol)、ならびに THF (5 mL) およびトリエチルアミン (TEA) (1.93 mL、1.4 g、13.1 mmol) 中の安息香酸銀 (AgBz) (0.75 g、3.3 mmol) の混合物から調製する。蒸発による後処理、続くシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (EtOAc / Hxn = 2 : 3, v / v) によって 2.1 g (82 % 収率) の標的化合物 (3 f) を無色固体として得た。R_f = 0.33 (EtOAc / Hxn = 2 : 3 v / v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.00-87.95 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 6H), 5.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.97-2.54 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm.

【 0 4 0 8 】

ステップ G : メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - ブタノエート (3 g)

説明 6 (変形 A) の一般手順に従い、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - ブタノエート (3 g) を、メタノール (MeOH) / 水 (41 mL : 7.5 mL, v / v) の混合物中で、メチル 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) ブタノエート (3 f) (

10

20

30

40

50

2.1 g、5.4 mmol)、鉄粉(Fe)(2.7 g、48.9 mmol)および塩化カルシウム二水和物(CaCl₂ · 2H₂O)(0.35 g、2.4 mmol)から調製した。反応混合物を、還流下で、約2時間(油浴)加熱した。濾過および化合物単離手順によって鉄残渣を除去して、1.9 g(ほぼ定量的収率)の標的化合物(3g)を淡黄色固体として得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 7.38-7.24 (m, 5H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36-6.30 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.72 (br. s, 2H), 4.15-3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H, superimposed with solvent), 2.09 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.158 min; ESI (pos.) m/z = 379.1 (M+H⁺)⁺, 713.4 (2M+H⁺)⁺.

10

【0409】

ステップH: メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(3h)

説明7(変形A)の一般手順に従い、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(3i)を、メタノール(MeOH)(34 mL)とトリフルオロ酢酸(TFA)(17 mL)の混合物中で、メチル4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブタノエート(3h)(1.9 g、5.3 mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87 M)(3.4 mL、26.5 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(1.41 gの95%純度=1.34 g、21.3 mmol)から調製した。酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=1:2、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2.16 g(85%収率)の表題化合物(3h)を無色固体として得た。R_f = 0.37 (EtOAc/hexane = 1:2, v/v, ninhydrine negative).

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.36-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.44-6.41 (br. m, 1H), 5.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.26-4.18 (br. m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 8H), 2.96 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.55 (br. d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 2.526 min; ESI (pos.) m/z = 503.1 (M+H⁺)⁺.

30

LC/UV: R_t = 6.552 min, 100.0 % AUC at = 254 nm.

【0410】

ステップI: 3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(3)

説明8の一般手順に従い、3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(3)を、濃塩酸(HCl)(30 mL)と1,4-ジオキサン(30 mL)の混合物中で、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(3i)(2.16 g、4.15 mmol)の酸性加水分解によって調製した。残留物を、分取HPLCにより精製し、収集後直ちに凍結させ、続いて一次凍結乾燥して722 mgの標的化合物(3)を無色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 3.76-3.60 (br. m, 10 H), 3.65-3.36 (br. m, 1H), 2.75 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 16.2, 9.3 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.094 min; ESI (pos.) m/z = 333.1 (M+H⁺)⁺; ESI (neg.) m/z = 330.9.0 (M-H⁺)⁻. LC/UV: R_t = 7.134 min, 95.5 % AUC at = 254 nm.この分析データは、(S)型異性体(5)および(R)型異性体(6)の分析データと一致している。様々なバッチの(3)の一塩酸塩または二塩酸塩を、1.0当量の1.0 N塩酸(HCl)または過剰

40

50

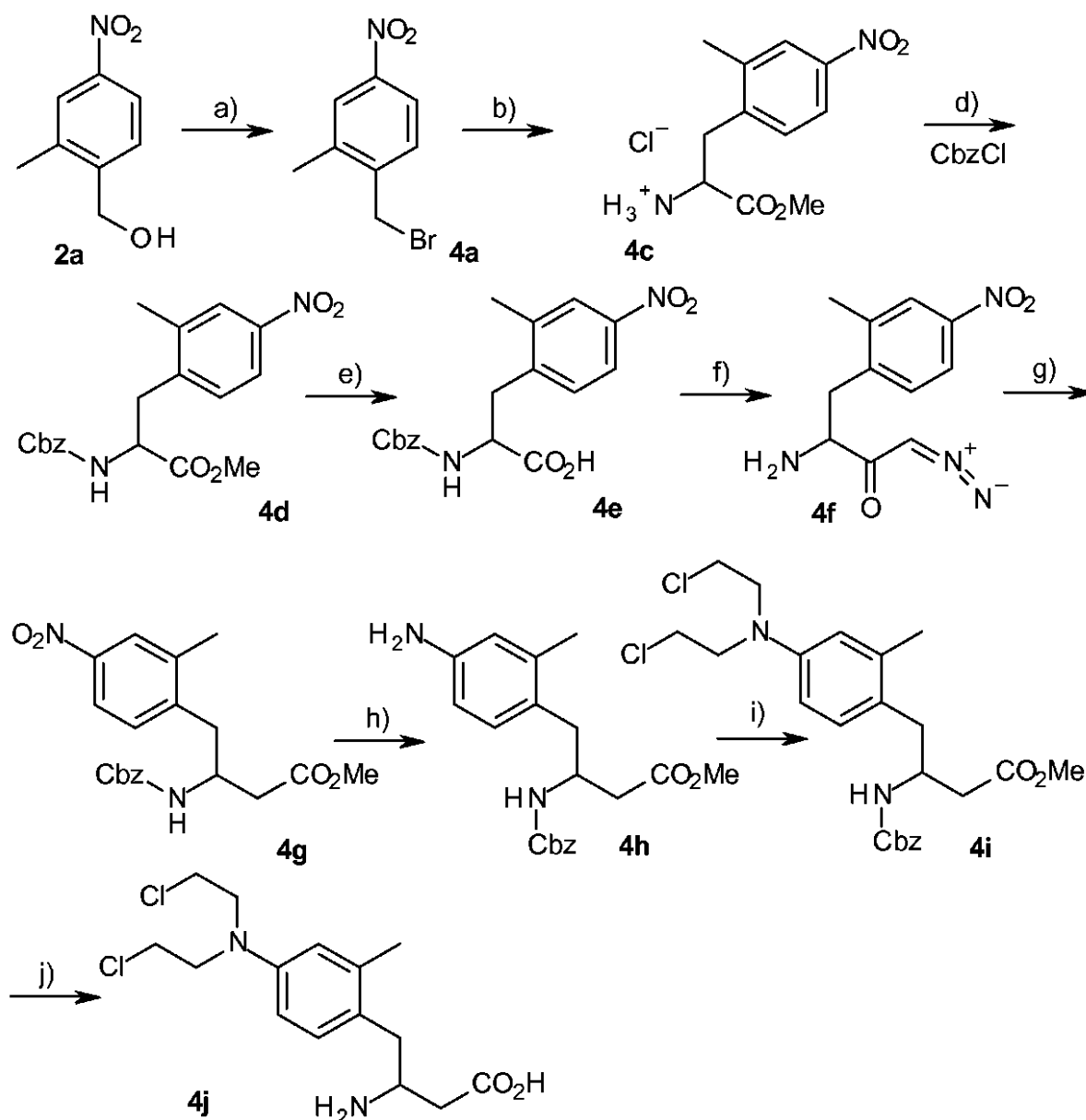
の 1.0 N もしくはより高濃度の塩酸 (HCl) を含むアセトニトリル水溶液 (MeCN) 中の (3) の溶液の一次凍結乾燥によって調製することができる。

【0411】

(実施例 4)

3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸 (4)

【化17】



ステップ A : 1-(プロモメチル)-4-ニトロ-ベンゼン (4a)

説明 10 の一般手順に従い、1-(プロモメチル)-4-ニトロ-ベンゼン (4a) を、三臭化リン (PBr₃) の溶液 (DCM 中に 1.0 M PBr₃) (108 mL) を用いた、ジクロロメタン (DCM) (200 mL) に溶解した (2-メチル-4-ニトロ-フェニル)メタノール (2a) (18.0 g、108 mmol) (実施例 2 で説明の通り調製) の臭素化によって調製した。水による後処理によって、16.0 g (64% 収率) の淡黄色固体を得、これは、次のステップで直接、ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに十分な純度であった。R_f = 0.51 (EtOAc/Hxn = 1:5 v/v)。この分光学的データは、文献で提供されているデータと一致している。

【0412】

10

20

30

40

50

ステップC：メチル2-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(4c)

文献によるプロトコールを適応して、メチル2-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(4c)を、アセトニトリル(MeCN)(30 mL)中の1-(プロモメチル)-4-ニトロ-ベンゼン(4b)(2.86 g、12.5 mmol)、炭酸カリウム(K₂CO₃)(4.31 g、31.2 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)(237 mg、1.04 mmol)を用いた、市販のメチル[(フェニルメチリデン)アミノ]アセテート(1.84 g、10.4 mmol)のアルキル化によって調製した。反応混合物を室温で約6時間攪拌し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(Et₂O)で希釈し、有機層をブラインで洗浄した。相を分離し、有機層を、全体積が約20 mLになるまで濃縮した。1.0 M塩酸(HCl)(50 mL)を加え、反応混合物を室温で終夜保持した。反応混合物をジエチルエーテル(Et₂O)でさらに希釈し、相を分離した。水相を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で濃縮した。

【0413】

説明4の一般合成に従い、粗製物質を無水メタノール(MeOH)(20 mL)で希釈し、約0 (氷浴)で、過剰な塩化チオニル(SOCl₂)で処理した。続いて、反応混合物を約80 (油浴)で約1時間加熱した後、溶媒および揮発性物質を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去して、2.18 g(76%収率)の標的化合物(4c)を無色固体として得た。LC/MS: R_t = 0.687 min; ESI (pos.) m/z = 239.1 (M+H⁺)⁺.

【0414】

ステップD：メチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(4d)

説明5の一般手順に従い、メチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(4d)を、ジクロロメタン(DCM)(50.0 mL)中で、メチル2-アミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩(4c)(2.18 g、7.94 mmol)、ベンジルククロホルメート(CbzCl、ZCl)(1.65 mL、1.97 g、11.9 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、ヒューニツヒ塩基)(3.92 mL、3.07 g、23.7 mmol)から調製した。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hxn = 1:2 v/v)による精製によって、1.94 g(40%収率)の標的化合物(4d)を無色固体として得た。R_t = 0.44 (EtOAc/Hxn = 1:2 v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06-8.00 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 5.36 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 2.085 min; ESI (pos.) m/z = 373.3 (M+H⁺)⁺; ESI (neg.) m/z = 371.1 (M-H⁺)⁻.

【0415】

ステップE：2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパン酸(4e)

文献によるプロトコール(Dayalら、Steroids、1990年、55巻(5号)、233~237頁)を適応して、テトラヒドロフラン(THF)/メタノール(MeOH)/水(20:10:10 mL v/v/v)の混合物中の、メチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパノエート(4d)(1.94 g、5.20 mmol)と市販の水酸化リチウム一水和物(LiOH·H₂O)(436 mg、10.4 mmol)の反応混合物を室温で攪拌した。反応を、TLCおよびLC/MSにより完了するまで追跡した。酸性の水による約pH4での後処理、続く酢酸エチル(EtOAc)からの結晶化によって、900 mg(48%収率)の標的化合物(4e)を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.96-7.92 (m, 1H),

7.90-7.80 (m, 1H), 7.36-7.18 (m, 6H), 5.62 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.818$ min; ESI (pos.) $m/z = 359.1$ ($M+H^+$)⁺; ESI (neg.) $m/z = 357.0$ ($M-H^+$)⁻.

【0416】

ステップF: ベンジルN-[3-ジアゾ-1-[(2-メチル-4-ニトロ-シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル)メチル]-2-オキソ-プロピル]カルバメート(4f)

説明12(パートA~B)の一般手順に従い、ベンジルN-[3-ジアゾ-1-[(2-メチル-4-ニトロ-シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル)メチル]-2-オキソ-プロピル]カルバメート(4f)を、無水テトラヒドロフラン(THF)(10mL)および約16mmolの新たに調製したEt₂O中のジアゾメタン中で、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)プロパン酸(4e)(700mg、1.97mmol)、N-メチルモルホリン(NMM)(433μL、398mg、3.94mmol)、イソブチルクロロホルメート(515μL、538mg、3.94mmol)から調製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hxn=1:2v/v)によって350mg(46%収率)の標的化合物(4f)を無色固体として得た。 $R_t = 0.24$ (EtOAc/Hxn = 1:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02-7.98 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 5.40 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.991$ min; ESI (pos.) $m/z = 405.0$ ($M+Na^+$)⁺.

【0417】

ステップG: メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)ブタノエート(4g)

説明12(パートC)の一般手順に従い、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)ブタノエート(4g)を、メタノール(MeOH)(10mL)およびトリエチルアミン(TEA)(3.0mL、2.29g、4.32mmol)に溶解した安息香酸銀(AgBz)(0.75g、3.3mmol)中で、ベンジルN-[3-ジアゾ-1-[(2-メチル-4-ニトロ-シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル)メチル]-2-オキソ-プロピル]カルバメート(4f)(350mg、0.916mmol)から調製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hxn=2:3v/v)によって、220mg(62%収率)の標的化合物(4g)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02-7.98 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 6H), 5.46 (d, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 2.082$ min; ESI (pos.) $m/z = 387.2$ ($M+H^+$)⁺; ESI (neg.) $m/z = 384.9$ ($M-H^+$)⁻.

【0418】

ステップH: メチル4-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブタノエート(4h)

説明6(変形A)の一般手順に従い、メチル4-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブタノエート(4h)を、85体積%メタノール(MeOH)水溶液(20mL)中で、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)ブタノエート(4g)(220mg、0.570mmol)、鉄粉(Fe)(286mg、5.13mmol)および無水塩化カルシウム(CaCl₂)(28mg、0.257mmol)から調製した。反応混合物を、還流下で、約2時間(油浴)加熱した。濾過および化合物単離手順によって鉄残渣を除去して、200mg(ほぼ定量的収率)の標的化合物(4h)を淡黄色油状物として得、こ

れは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であった。LC/MS: $R_t = 1.034$ min; ESI (pos.) $m/z = 357.1$ ($M+H^+$)⁺, 379.1 ($M+Na^+$)⁺.

【0419】

ステップI: メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(4i)

説明7(変形A)の一般手順に従い、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(4i)を、メタノール(MeOH)(20mL)とトリフルオロ酢酸(TFA)(10mL)の混合物中で、メチル4-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブタノエート(4h)(200mg、0.561mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(357 μ L、2.87mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_3CN$)(148mgの95%純度=141mg、2.24mmol)から調製した。水による後処理および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=2:3、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、260mg(96%収率)の表題化合物(4i)を無色油状物として得た。 $R_t = 0.41$ (EtOAc/Hxn = 1:2, v/v). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.28 (m, 5H), 6.92-6.88 (d, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.38 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 11H), 2.84 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 2.470$ min; ESI (pos.) $m/z = 481.2$ ($M+H^+$)⁺.

10

20

【0420】

ステップJ: 3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(4)

説明8の一般手順に従い、3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(4)を、濃塩酸(HCl)(1mL)と1,4-ジオキサン(1mL)の混合物中で、メチル3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタノエート(4i)(260mg、0.54mmol)の加水分解によって調製した。分取HPLCによって精製し、一次凍結乾燥後、82mg(46%回収率)の標的化合物(4)を無色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 6.96-6.90 (d, 1H), 6.56-6.46 (m, 2H), 3.70-3.56 (br. m, 9H), 3.30 (br. s, superimposed with water signal, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.195$ min; ESI (pos.) $m/z = 333.1$ ($M+H^+$)⁺; ESI (neg.) $m/z = 331.0$ ($M-H^+$)⁻. LC/UV: $R_t = 7.896$ min, 96.5% AUC at = 254 nm. 様々なバッチの(4)の一塩酸塩または二塩酸塩を、1.0当量の1.0N塩酸(HCl)または過剰の1.0Nもしくはより高濃度の塩酸(HCl)を含むアセトニトリル水溶液(MeCN)中の(4)の溶液の一次凍結乾燥によって調製することができる。

30

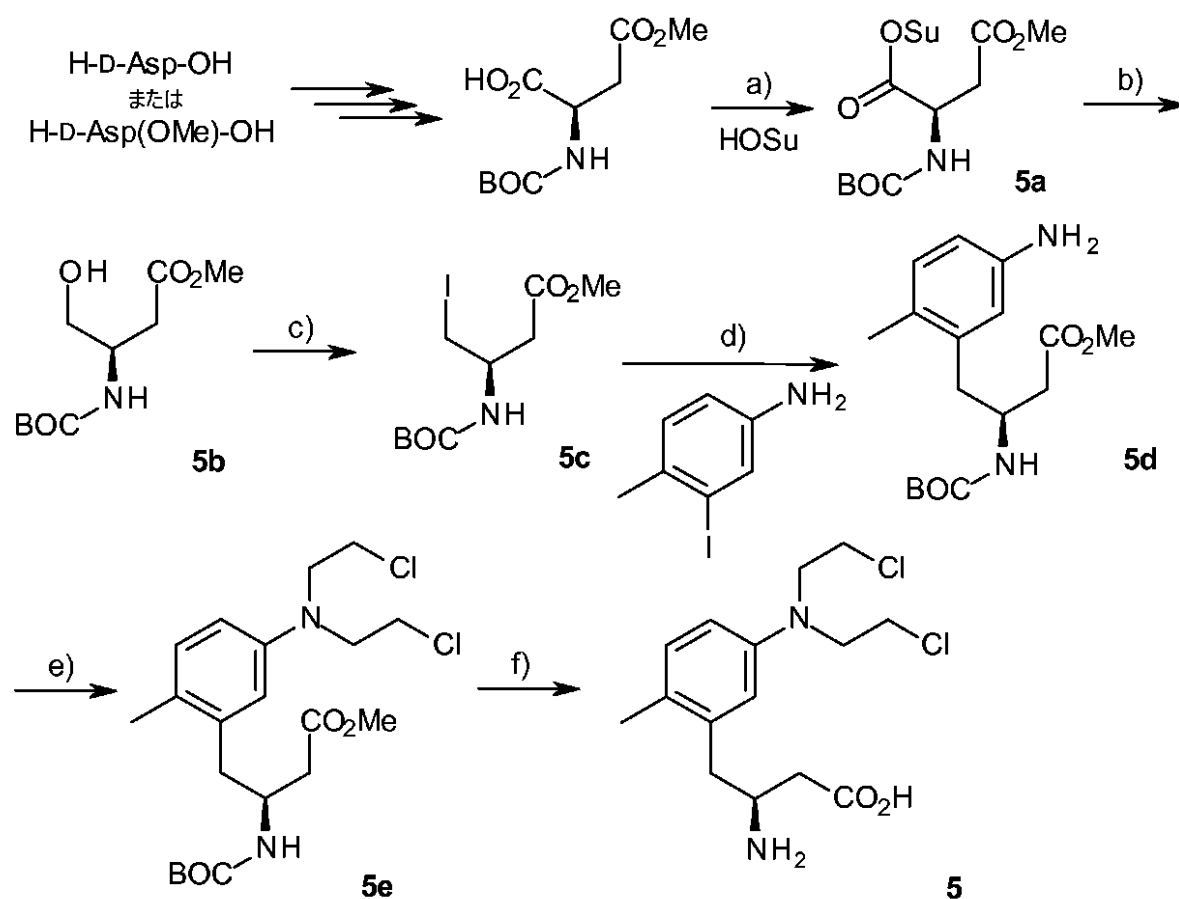
40

【0421】

(実施例5)

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(5)

【化 1 8】



10

20

30

40

50

ステップ A : O¹ - (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル (2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタンジオエート (5 a)

説明 1 2 の一般手順に従い、O¹ - (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル (2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタンジオエート (5 a) を、1 , 4 - ジオキサソ (1 0 0 m L) および新たに調製した 1 . 0 N 水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液 (1 2 6 m L 、 1 2 6 m m o l) (9 . 4 6 g (6 7 % 収率) (Keller ら、Org.Synth.、1 9 8 5 年、6 3 巻、1 6 0 頁))、N - ヒドロキシスクシンイミド (1 - ヒドロキシピロリジン - 2 , 5 - ジオン、HOSu、NHS) (4 . 6 9 g 、 4 0 . 8 m m o l) および酢酸エチル (EtOAc) (1 2 0 m L) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (8 . 0 2 g 、 3 8 . 9 m m o l) の混合物中、室温で、(2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 4 - オキソ - ブタン酸 (9 . 4 6 g 、 3 8 . 3 m m o l) (市販されているか、または市販の H - D - Asp (OMe) - OH · HCl (1 0 . 5 g 、 5 7 . 3 m m o l) から調製可能である (説明 4 の一般手順に従って調製可能である) および Boc₂O (1 2 . 5 g 、 5 7 . 3 m m o l) から調製した。濾過および水による後処理により、1 3 . 2 g (定量的収率) の表題化合物 (5 a) を無色固体として得、これは、次のステップで直接、ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに十分な純度であった。R_f 約 0.45 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.64 (br. d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 17.7, 4.5 Hz, 1H), 2.83 (br. s, 4H), 1.45 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 1.463 min; ESI (pos.) m/z = 367.15 (M+Na⁺)⁺

【 0 4 2 2 】

ステップ B : メチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒド

ロキシ - ブタノエート (5b)

説明13の一般手順に従い、メチル(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ブタノエート(5b)を、テトラヒドロフラン(THF) / 水(133 mL / 17 mL)中での、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄) (2.41 g、63.7 mmol)を用いた、O¹ - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタンジオエート(5a) (13.2 g、38.3 mmol)の還元によって調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc) / ヘキサン混合物(EtOAc / ヘキサン = 4 : 3、v / v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、5.73 g (3工程で43%収率)の表題化合物(5b)を無色油状物として得た。R_f 約0.34 (EtOAc / hexane = 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.30 (br. d, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, superimposed, 5H), 2.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 1.027 min; ESI (pos.) m/z = 489.25 (2M+Na⁺)⁺. この分析データは、文献の(S) - エナンチオマー((S)-enantiomer)についての分析データと一致している(DexterおよびJackson, J.Org.Chem., 1999年、64巻、7579~7585頁)。

10

【0423】

ステップC: メチル(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート(5c)

説明14の一般手順に従い、メチル(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート(5c)を、無水ジクロロメタン(DCM) (100 mL)中で、メチル(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ブタノエート(5b) (5.73 g、24.6 mmol)、ヨウ素(I₂) (6.23 g、24.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(PPh₃) (6.45 g、24.6 mmol)およびイミダゾール(1.67 g、24.6 mmol)から調製した。水性の還元的後処理、および酢酸エチル(EtOAc) / ヘキサン混合物(EtOAc / ヘキサン = 7 : 3、v / v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4.30 g (51%収率)の表題化合物(5c)を無色~ベージュ色の固体として得た。R_f 約0.79 (EtOAc/hexane = 7:3, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.10 (br. d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm. この分析データは、文献の(S) - エナンチオマーについての分析データと一致している(DexterおよびJackson, J.Org.Chem., 1999年、64巻、7579~7585頁)。

20

30

【0424】

ステップD: メチル(3S) - 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート(5d)

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn) (1.96 g、30.0 mmol)を、脱ガスした無水N, N - ジメチルホルムアミド(DMF) (6 mL)中で、元素ヨウ素(I₂) (190 mg、0.75 mmol、15 mol%)およびトリメチルシリルクロリド(MeSiCl₂, TMSiCl) (95 μL、81 mg、0.75 mmol、15 mol%)で活性化した。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂ (190 mg、0.75 mmol、15 mol%)およびTMSiCl (95 μL、81 mg、0.75 mmol、15 mol%)の存在下で、メチル(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート(5c) (1.72 g、5.0 mmol)から調製した。

40

【0425】

説明15(パートB)の一般手順に従い、(5c)の亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガスしたDMF (6 mL)中、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃) (57 mg、0.03 mmol、2.5 mol%)およびトリス(o - トリル)ホスフィン(P(o - tol)₃) (76 mg、0.25 mmol、10 mol%)の存

50

在下、インサイチュで、市販の3-ヨード-4-メチル-アニリン(583 mg、2.5 mmol)でクロスカップリングするのに使用した。濾過、水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=7:3=1:1、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1.04 g(65%収率)の表題化合物(5d)を黄色粘性油状物として得た。 R_f 約0.28 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.48-6.44 (m, 2H), 5.10-5.02 (br. m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (br. s, 2H), 2.82-2.78 (br. dd, 1H), 2.70 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.320$ min. LC/MS: $m/z = 323.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 345.15 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺.

10

【0426】

ステップE:メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(5e)

説明7(変形C)の一般手順に従い、メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(5e)を、メタノール(MeOH)(18 mL)と85重量%リン酸(H_3PO_4)(8.1 mL)の混合物中で、メチル(3S)-4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタノエート(5d)(967 mg、3.0 mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87 M)(3.05 mL、24.0 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)(624 mgの95%純度=593 mg、9.43 mmol)から調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=1:4、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1.4 g(97%収率)の表題化合物(5e)を無色油状物として得た。 R_f 約0.32 (EtOAc/Hxn = 4:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10-5.04 (br. m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 8H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 2.533$ min; ESI (pos.) $m/z = 447.15$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 469.15 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺.

20

30

【0427】

ステップF:(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(5)

説明8の一般手順に従い、(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(5)を、濃塩酸(HCl)(7.5 mL)と1,4-ジオキサン(7.5 mL)の混合物中で、メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(5e)(約1.4 g、3.13 mmol)の加水分解的脱保護によって調製した。後処理後に得られた粗製物質の一部を分取HPLCにより精製して、一次凍結乾燥後、約20 mgの標的化合物(5)を無色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$): 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.74-3.68 (br. m, 4H), 3.67-3.62 (br. m, 4H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 16.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm. この分析データは、ラセミ化合物(3)について得た分析データと一致している。様々なバッチの(6)の一塩酸塩または二塩酸塩を、1.0当量の1.0 N塩酸(HCl)または過剰の1.0 Nもしくはより高濃度の塩酸(HCl)を含むアセトニトリル水溶液(MeCN)中での(5)の溶液の一次凍結乾燥により調製することができる。

40

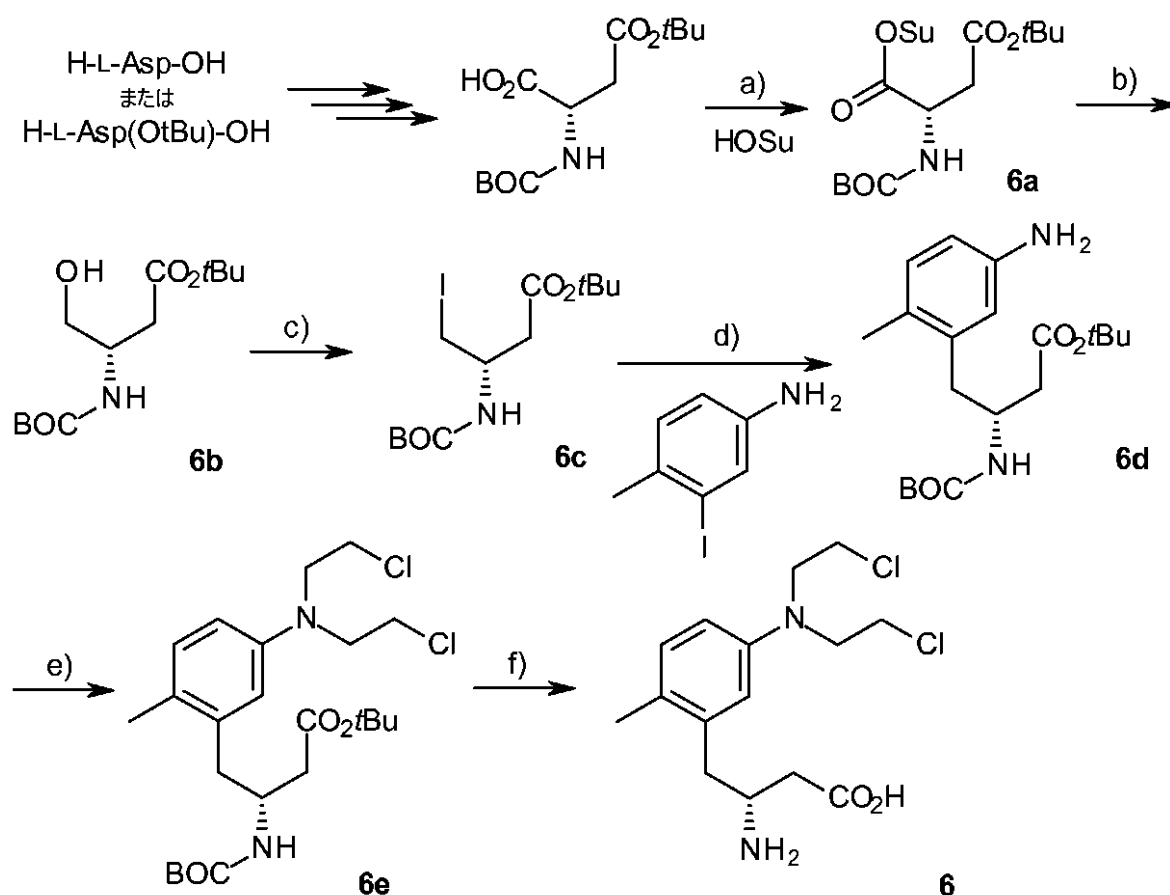
【0428】

50

(実施例6)

(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(6)

【化19】



10

20

30

40

50

ステップA: O¹ - (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) O⁴ - tert-ブチル (2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - ブタンジオエート (6a)

説明12の一般手順に従い、O¹ - (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) O⁴ - tert-ブチル (2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - ブタンジオエート (6a) を、室温で、1,4-ジオキサン (25 mL) および新たに調製した 1.0 N 水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液 (33 mL, 33 mmol) (8.33 g, 96% 収率) (Kellerら、Org.Synth., 1985年、63巻、160頁)、N-ヒドロキシスクシンイミド (1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン、HOSu、NHS) (3.53 g, 30.7 mmol) および酢酸エチル (EtOAc) (100 mL) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (6.03 g, 29.2 mmol) の混合物中で、(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - tert-ブトキシ - 4 - オキソ - ブタン酸 (8.32 g, 28.8 mmol) (市販されているが、または説明4の一般手順に従い市販の H-L-Asp(OtBu)-OH (5.68 g, 30.0 mmol) から調製される) および Boc₂O (6.55 g, 30.0 mmol) から調製した。濾過および水による後処理により、11.8 g (定量的収率) の表題化合物 (6a) を無色固体として得、これは、次のステップで直接、ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに十分な純度であった。R_f 約0.56 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v); R_f 約0.34 (EtOAc/hexane = 1:2, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 17.4, 5.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, superimposed, J = 17.4, 4.8 Hz, 1H), 2.84 (s, superimposed, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t =

2.567 min; ESI (pos.) $m/z = 409.15 (M+Na^+)^+$, $795.35 (2M+Na^+)^+$; ESI (neg.) $m/z = 384.90$.

【0429】

ステップB: *tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタノエート(6b)

説明13の一般手順に従い、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタノエート(6b)を、テトラヒドロフラン(THF)/水(110 mL/16 mL)中での、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)(2.31 g、61.0 mmol)を用いた、O¹-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)O⁴-*tert*-ブチル(2S)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタンジオエート(6a)(11.8 g、30.5 mmol)の還元によって調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=11:9、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、7.30 g(87%収率)の表題化合物(6b)を無色粘性油状物として得た。

R_f 約0.52 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.23 (br. d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.55 (dd, superimposed, $J = 15.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, superimposed, $J = 15.3, 6.3$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.887$ min; ESI (pos.) $m/z = 298.10 (M+Na^+)^+$; $m/z = 573.35 (2M+Na^+)^+$.

【0430】

ステップC: *tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(6c)

説明14の一般手順に従い、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(6c)を、無水ジクロロメタン(DCM)(70 mL)中で、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ブタノエート(6b)(4.46 g、16.2 mmol)、ヨウ素(I_2)(4.10 g、16.2 mmol)、トリフェニルホスフィン(PPh_3)(4.25 g、16.2 mmol)およびイミダゾール(1.10 g、16.2 mmol)から調製した。水性の還元的後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=7:3:1:1、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4.20 g(67%収率)の表題化合物(6c)を無色~ベージュ色の固体として得た。 R_f 約0.79 (EtOAc/hexane = 7:3, v/v).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.09 (br. d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 2.332$ min; ESI (neg.) $m/z = 384.80 (M-H^+)^-$.

【0431】

ステップD: *tert*-ブチル(3R)-4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタノエート(6d)

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn)(4.07 g、62.3 mmol)を、脱ガスした無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(6 mL)中で、元素ヨウ素(I_2)(396 mg、1.56 mmol、15 mol%)およびトリメチルシリルクロリド($MeSiCl$ 、 $TMSiCl$)(197 μ L、169 mg、0.75 mmol、15 mol%)を用いて活性化する。亜鉛挿入生成物を、追加の元素 I_2 (396 mg、1.56 mmol、15 mol%)および $TMSiCl$ (197 μ L、169 mg、0.75 mmol、15 mol%)の存在下で、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(6c)(4.01 g、10.4 mmol)から調製した。

【0432】

説明15(パートB)の一般手順に従い、(6c)の垂鉛挿入生成物を、無水の脱ガスしたDMF(6mL)中、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)(119mg、0.13mmol、2.5mol%)およびトリス(o-トリル)ホスフィン($\text{P}(\text{o-tol})_3$)(158mg、0.52mmol、10mol%)の存在下、インサイチュで、市販の3-ヨード-4-メチル-アニリン(1.21g、5.2mmol)とクロスカップリングするのに使用した。濾過、水による後処理、および酢酸エチル(ethyl acetate)(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=7:3、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1.15g(61%収率)の表題化合物(6d)を黄色粘性油状物として得た。 R_f 約0.28 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 5.20-5.10 (br. m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.24 (br. s, 2H), 2.88-2.78 (br. dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.4$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 15.4$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.433$ min; ESI (pos.) $m/z = 365.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

10

【0433】

ステップE: tert-ブチル(3R)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(6e)

説明7(変形C)の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(6e)を、メタノール(MeOH)(18mL)と85重量%リン酸(H_3PO_4)(9mL)の混合物中で、tert-ブチル(3R)-4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(6d)(1.07g、2.92mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(3.0mL、23.6mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)(1.25gの95%純度=1.19g、18.9mmol)から調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=1:6、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1.06g(74%収率)の表題化合物(6e)を無色油状物として得た。 R_f 約0.55 (EtOAc/hexane = 1:4, v/v). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.00 (br. d, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.41 (dd, $J = 16.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 16.0$, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 2.944$ min; ESI (pos.) $m/z = 489.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

20

30

【0434】

ステップF: (3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(6)

説明8の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(6)を、濃塩酸(HCl)(1mL)と1,4-ジオキサン(1mL)の混合物中で、tert-ブチル(3R)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(6e)(160mg、0.33mmol)の加水分解的脱保護によって調製した。後処理後に得られた粗製物質を、分取HPLCにより精製し、一次凍結乾燥後、約86mg(79%回収率)の標的化合物(6)を無色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d^4): 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.74-3.68 (br. m, 4H), 3.67-3.62 (br. m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 16.8$, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 16.8$, 8.4 Hz, 1H), 2.22 (s,

40

50

3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.317$ min; 100 % AUC at = 254 nm; ESI (pos.) $m/z = 333.05$ ($M+H^+$)⁺. LC/UV: $R_t = 8.489$ min, 99.1 % AUC at = 254 nm. この分析データは、ラセミ化合物 (3) について得た分析データと一致している。

【0435】

様々なバッチの (6) の一塩酸塩または二塩酸塩を、1.0当量の1.0N塩酸(HCl)または過剰の1.0Nもしくはより高濃度の塩酸(HCl)を含むアセトニトリル水溶液(MeCN)中の(6)の溶液の一次凍結乾燥によって調製することができる。説明9(変形B)の一般手順に従い、(6)の二塩酸塩を、ジエチルエーテル中の2N HCl(Et₂O中の2N HCl)での脱保護によって調製して、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(6)を固体二塩酸塩として得ることもできる。この物質は、*in vitro*および/または*in vivo*での評価で、直接ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに概ね十分な純度である。

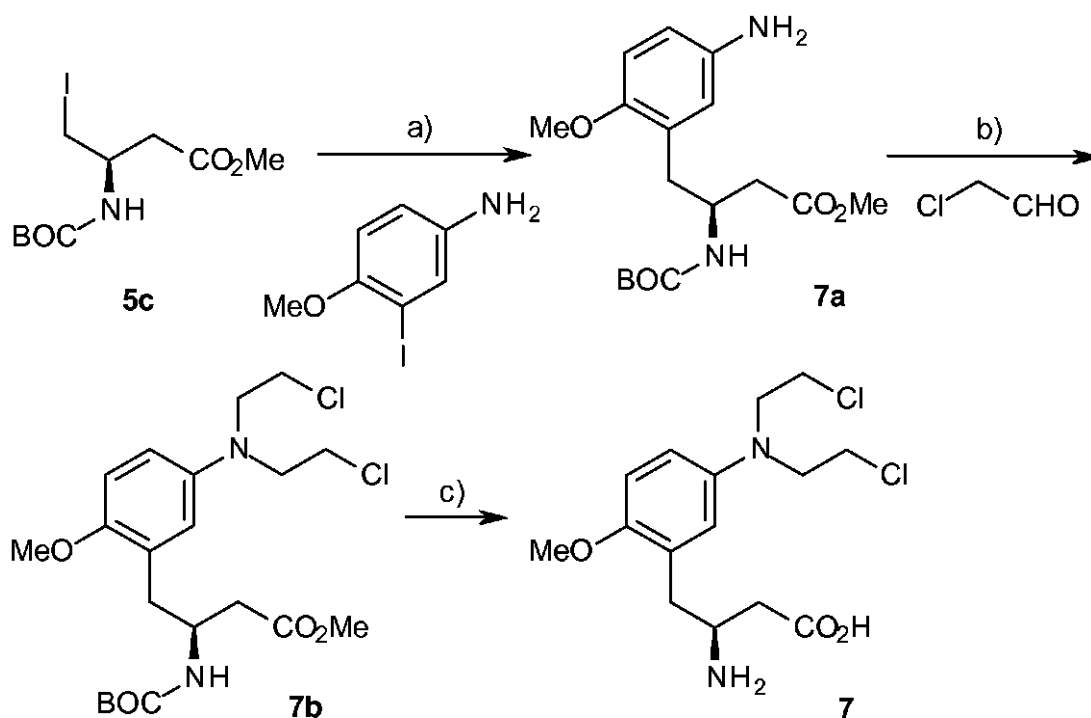
10

【0436】

(実施例7)

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]ブタン酸(7)

【化20】



20

30

ステップA: メチル(3S)-4-(5-アミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタノエート(7a)

40

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn)(392mg、6.0mmol)を、脱ガスした無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中で、元素ヨウ素(I₂)(38mg、0.15mmol、15mol%)およびトリメチルシリルクロリド(MeSiCl、TMSCl)(19μL、16mg、0.15mmol、15mol%)で活性化した。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂(38mg、0.15mmol、15mol%)およびTMSCl(19μL、16mg、0.15mmol、15mol%)の存在下で、メチル(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(5c)(343mg、1.0mmol)から調製した。

【0437】

説明15(パートA)の一般手順に従い、(5c)の亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガス

50

したDMF (3 mL) 中、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (23 mg、0.025 mmol、2.5 mol%) およびトリス(o-トリル)ホスフィン($\text{P}(\text{o-tol})_3$) (30 mg、0.10 mmol、10 mol%) の存在下、インサイチュで、市販の3-ヨード-4-メトキシ-アニリン(249 mg、1.0 mmol) とクロスカップリングするのに使用した。濾過、水による後処理、ならびに酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサンおよびジクロロメタン(DCM)/EtOAc混合物(EtOAc/ヘキサン=1:1、v/v DCM/EtOAc=1:1、v/v) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、約280 mg (66% 収率; AUCにより約80% 純度) の表題化合物(7a) を黄色粘性油状物として得た。 R_f 約0.23 (EtOAc/hexane = 1:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.90 (br s, 1H), 6.78 (br. d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.28 (br. d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.90-2.80 (br. m, 1H), 2.75 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 0.908$ min; ESI (pos.) $m/z = 339.15$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 677.40 ($2\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 699.35 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)⁺.

10

【0438】

ステップB: メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(7b)

説明7(変形C)の一般手順に従い、メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(7b)を、メタノール(MeOH)(5 mL)と85重量%リン酸(H_3PO_4)(2.5 mL)の混合物中で、メチル(3S)-4-(5-アミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタノエート(7a)(280 mg、0.83 mmol、約80% 純度)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87 M)(842 μL 、6.63 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)(105 mgの95% 純度=100 mg、1.59 mmol)から調製した。水による後処理、および酢酸エチル(EtOAc)/ヘキサン混合物(EtOAc/ヘキサン=1:4、v/v)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、104 mg (27% 収率)の表題化合物(7b)を無色油状物として得た。 R_f 約0.30 (EtOAc/hexane = 1:4); LC/MS: $R_t = 2.493$ min; ESI (pos.) $m/z = 463.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

20

30

【0439】

ステップC: (3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]ブタン酸(7)

説明8の一般手順に従い、(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]ブタン酸(7)を、濃塩酸(HCl)(3 mL)と1,4-ジオキサン(3 mL)の混合物中で、約60 (油浴)、約6時間での加水分解により、メチル(3S)-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(7b)(104 mg、0.224 mmol)から調製し、減圧下で溶媒を蒸発させた後、約90 mg (約95% 収率)の表題化合物(7)を二塩酸塩として得た。LC/MS: $R_t = 1.207$ min; 約100% purity by AUC at = 254 nm. ESI (pos.) $m/z = 349.05$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

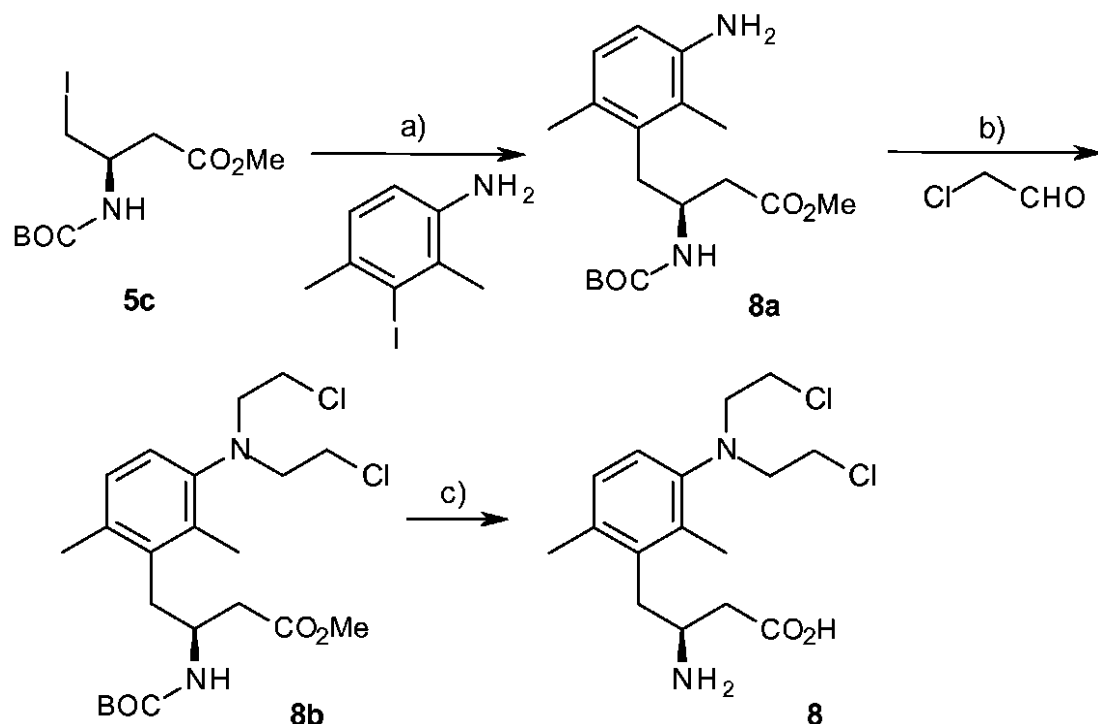
40

【0440】

(実施例8)

(3S)-3-アミノ-4-[3-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2,6-ジメチル-フェニル]ブタン酸(8)

【化 2 1】



10

20

ステップ A : メチル (3 S) - 4 - (3 - アミノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタノエート (8 a)

説明 15 (パート A) の一般手順に従い、亜鉛末 (Zn) (392 mg、6.0 mmol) を、脱ガスした無水 N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 中で、元素ヨウ素 (I₂) (38 mg、0.15 mmol、15 mol %) およびトリメチルシリルクロリド (MeSiCl₃、TMSCl) (19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol %) で活性化する。亜鉛挿入生成物を、追加の I₂ (38 mg、0.15 mmol、15 mol %) および TMSCl (19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol %) の存在下で、メチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート (5 c) (343 mg、1.0 mmol) から調製する。

30

【 0 4 4 1 】

説明 15 (パート B) の一般手順に従い、(5 c) の亜鉛挿入生成物を、エタノール (EtOH) (20 mL) と水 (1 mL) の混合物中、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム (Pd₂(dba)₃) (23 mg、0.025 mmol、2.5 mol %) および無水の脱ガスした DMF (3 mL) 中のトリス (o - トリル) ホスフィン (P(o - tol)₃) (30 mg、0.10 mmol、10 mol %) の存在下、インサイチュで、3 - ヨード - 2 , 4 - ジメチル - アニリン (247 mg、1.0 mmol ; 市販の 2 - ヨード - 1 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (2.78 g、10.0 mmol)、5.6 g 鉄粉 (Fe) および塩化カルシウム二水和物 (dehydrate) (CaCl₂ · 2H₂O) (1.47 g、10.0 mmol) から説明 6 に従って調製可能) とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (8 a) を得る。

40

【 0 4 4 2 】

ステップ B : メチル (3 S) - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (8 b)

説明 7 (変形 C) の一般手順に従い、メチル (3 S) - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (8 b) を、メタノール (MeOH) (6 mL) と 85 重量 %

50

ン酸 (H_3PO_4) (3 mL) の混合物中で、メチル (3S) - 4 - (3 - アミノ - 2, 6 - ジメチル - フェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタノエート (8a) (336 mg、1.0 mmol)、2 - クロロアセトアルデヒド (水中約 50 重量%、約 7.87 M) (700 μL 、5.51 mmol) およびシアン水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_3CN) (264 mg の 95% 純度 = 251 mg、4.0 mmol) から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (8b) を得る。

【0443】

ステップ C : (3S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2, 6 - ジメチル - フェニル] ブタン酸 (8)

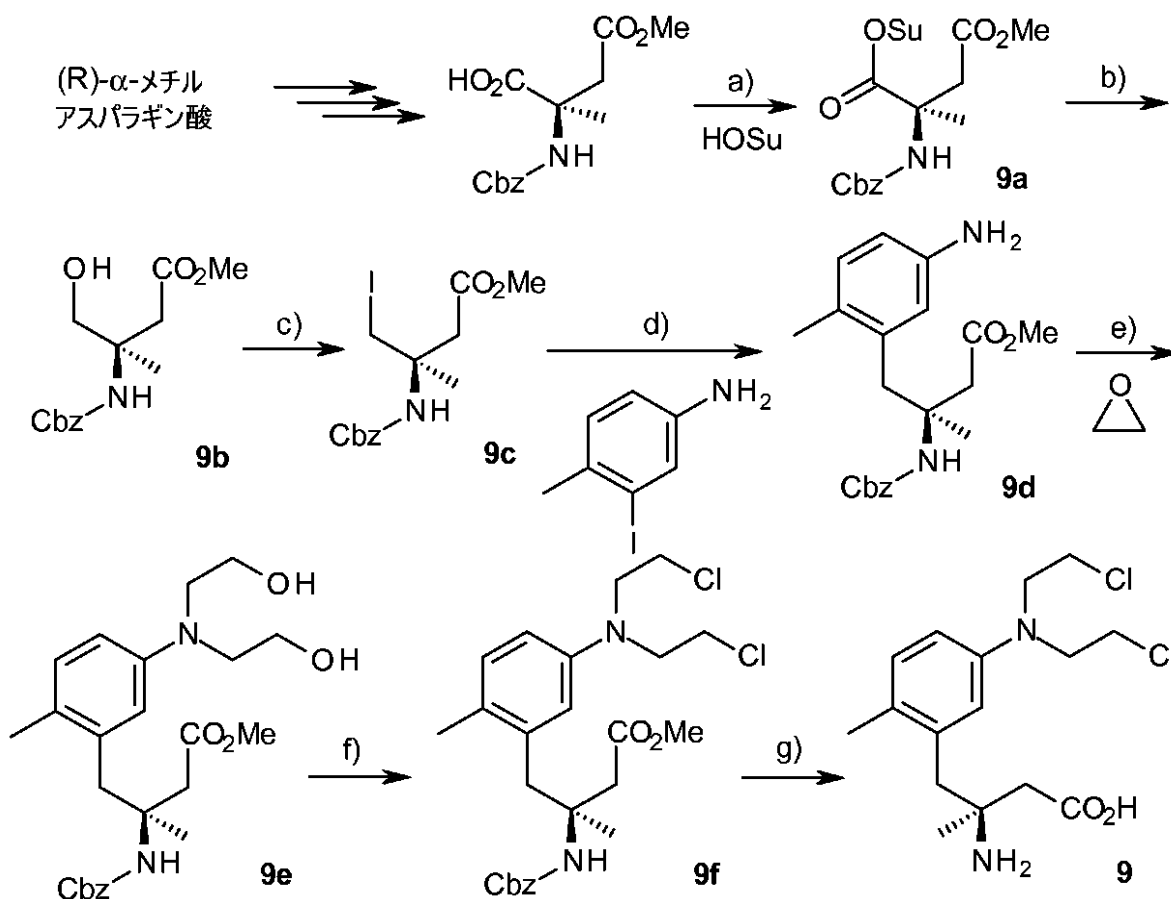
説明 8 の一般手順に従い、(3S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2, 6 - ジメチル - フェニル] ブタン酸 (8) を、濃塩酸 (HCl) (約 5 mL) と 1, 4 - ジオキサン (約 5 mL) の混合物中、約 60、約 15 時間での加水分解によってメチル (3S) - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2, 6 - ジメチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (8b) (461 mg、1.0 mmol) から調製し、蒸発および凍結乾燥を使用して単離した後、表題化合物 (8) を固体二塩酸塩として得る。こうして得られた物質を、水/アセトニトリル/0.1 体積% のギ酸勾配を使用した分取 RP - HPLC によって精製し、過剰の 1.0 M 塩酸 (HCl) の存在下で溶媒を最終凍結乾燥した後、表題化合物 (8) を二塩酸塩として得る。

【0444】

(実施例 9)

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9)

【化 2 2】



10

20

30

40

50

ステップA：O¹ - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル (2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - ブタンジオエート (9a)

説明12の一般手順に従い、O¹ - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル (2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - ブタンジオエート (9a) を、室温で、(2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - オキソ - ブタン酸 (2.95 g、10.0 mmol) (文献で公知のプロトコール (Gauvreauら、国際公開第WO2008/088690号) に従い、市販の(R) - - メチルアスパラギン酸から、2工程：i) SOCl₂、MeOH、0 室温、3時間；ii) Cbz - OSu (N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド)、aq. K₃PO₄ / トルエン、0 室温、14時間で調製可能)、N - ヒドロキシスクシンイミド (1 - ヒドロキシピロリジン - 2, 5 - ジオン、HOSu、NHS) (1.21 g、10.5 mmol) および酢酸エチル (EtOAc) (40 mL) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.06 g、10.0 mmol) から調製する。濾過および水による後処理により、表題化合物 (9a) を得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であり得る。

【0445】

ステップB：メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノエート (9b)

説明13の一般手順に従い、メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノエート (9b) を、テトラヒドロフラン (THF) / 水 (40 mL / 5 mL) 中での、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) (757 mg、20.0 mmol) を用いた、O¹ - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) O⁴ - メチル (2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - ブタンジオエート (9a) (3.92 g、10.0 mmol) の還元によって調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (9b) を得る。

【0446】

ステップC：メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヨード - 3 - メチル - ブタノエート (9c)

説明14の一般手順に従い、メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヨード - 3 - メチル - ブタノエート (9c) を、無水ジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中で、メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノエート (9b) (2.81 g、10.0 mmol)、ヨウ素 (I₂) (2.54 g、10.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (PPh₃) (2.62 g、10.0 mmol) およびイミダゾール (681 mg、10.0 mmol) から調製する。水性の還元的後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (9c) を得る。

【0447】

ステップD：メチル (3S) - 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブタノエート (9d)

説明15 (パートA) の一般手順に従い、亜鉛末 (Zn) (784 mg、12.0 mmol) を、脱ガスした無水N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (6 mL) 中で、元素ヨウ素 (I₂) (76 mg、0.30 mmol、15 mol%) およびトリメチルシリルクロリド (MeSiCl₂、TMSCl) (38 μL、32 mg、0.30 mmol、15 mol%) で活性化する。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂ (76 mg、0.30 mmol、15 mol%) およびTMSCl (38 μL、32 mg、0.30 mmol、15 mol%) の存在下で、メチル (3R) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - ヨード - 3 - メチル - ブタノエート (9c) (782 mg、2.0 mmol) から調製する。

【0448】

説明15 (パートB) の一般手順に従い、(9c) の亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガス

10

20

30

40

50

したDMF (6 mL) 中、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (46 mg、0.05 mmol、2.5 mol%) およびトリス (o-トリル) ホスフィン ($\text{P}(\text{o-tol})_3$) (60 mg、0.20 mmol、10 mol%) の存在下、インサイチュで、市販の3-ヨード-4-メチル-アニリン (466 mg、2.0 mmol) とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (9d) を得る。

【0449】

ステップE: メチル (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタノエート (9e)

説明16の一般手順に従い、メチル (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタノエート (9e) を、15 mL の50体積%酢酸水溶液 (HOAc) 中、室温、24時間での、エチレンオキシド (12.5 mL、11.0 g、100.0 mmol) との反応によって、メチル (3S) - 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブタノエート (9d) (3.70 g、10.0 mmol) から調製し、水による後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物 (9e) を得る。

【0450】

ステップF: メチル (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタノエート (9f)

説明17の一般手順に従い、メチル (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタノエート (9f) を、i) 25 mL の無水クロロホルム (CHCl_3) 中、還流温度で2時間、塩化チオニル (SOCl_2) (3.63 mL、5.93 g、50 mmol) (変形A) と、ii) 無水ベンゼン (20 mL) 中、約80 の温度で約5時間、塩化ホスホリル (POCl_3) (2.34 mL、3.83 g、25.0 mmol) (変形B) と、iii) 無水ピリジン (20 mL) 中、90 で2時間、メタンスルホニルクロリド (MsCl) (1.94 mL、2.86 g、25.0 mmol) (変形C) と、またはiv) 無水ジクロロメタン (DCM) (20 mL) 中、室温で8時間、トリフェニルホスフィン (Ph_3P) (2.62 g、10.0 mmol) および四塩化炭素 (CCl_4) (1.45 mL、2.31 g、15.0 mmol) (変形D) との反応によって、メチル (3S) - 4 - (5 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブタノエート (9d) (1.85 g、5.0 mmol) から調製し、後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、標的化合物 (9f) を得る。

【0451】

ステップG: (3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9)

説明8の一般手順に従い、(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9) を、濃塩酸 (HCl) (5 mL) と1,4-ジオキサンの混合物中での、メチル (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタノエート (9f) (495 mg、1.0 mmol) の加水分解的脱保護によって調製し、蒸発および凍結乾燥を使用して単離した後、固体二塩酸塩として得る。こうして得られた物質を、水/アセトニトリル/0.1体積%のギ酸勾配を使用した分取RP-HPLCによって精製し、過剰の1.0M塩酸 (HCl) の存在下で、溶媒を最終凍結乾燥した後、表題化合物 (9) を二塩酸塩として得る。

【0452】

10

20

30

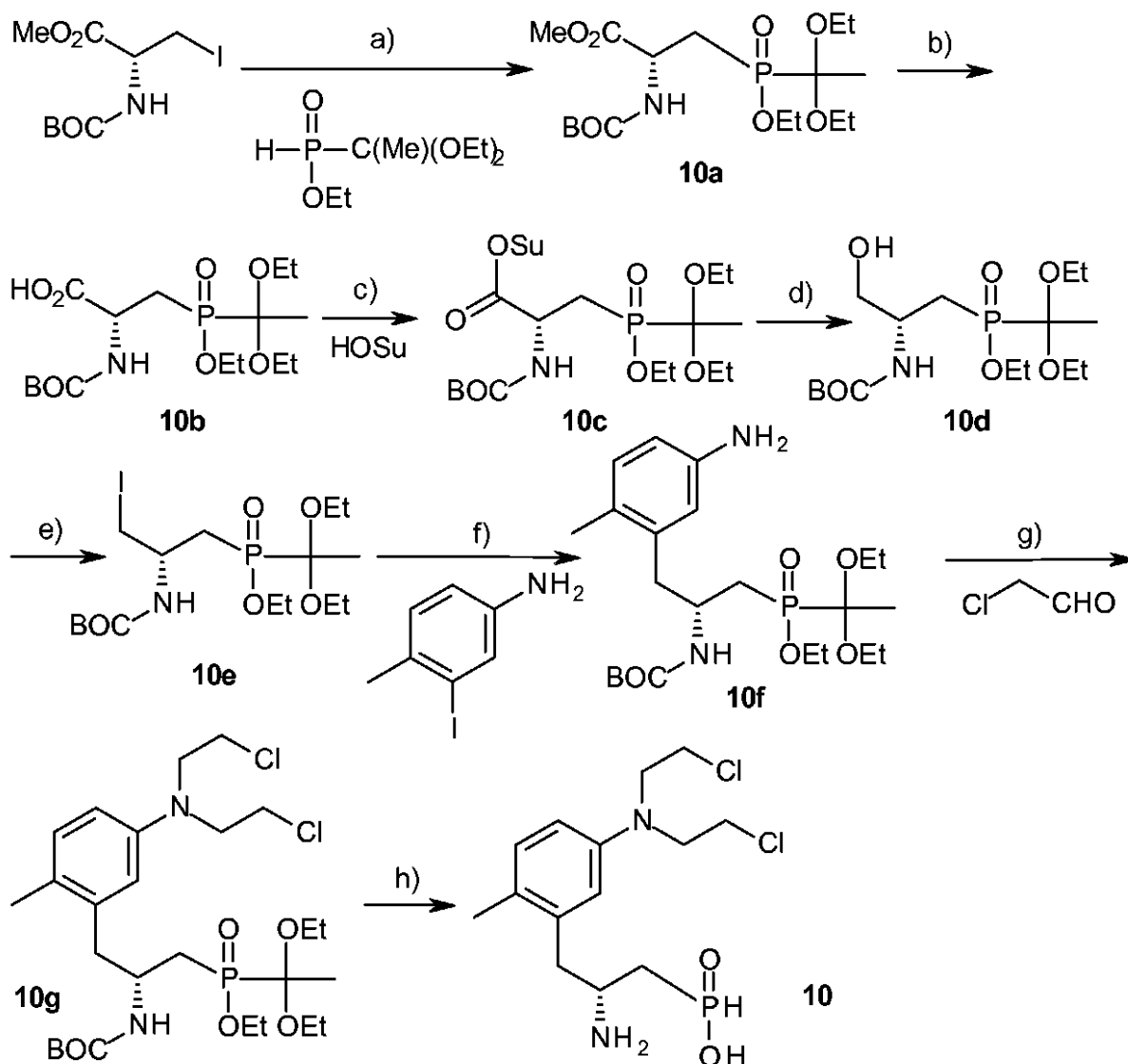
40

50

(実施例 10)

[(2R)-2-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロピル]ホスフィン酸(10)

【化23】



10

20

30

ステップ A: メチル(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)-ホスホリル)プロパノエート(10a)

文献によるプロトコルを適応して、メチル(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)-ホスホリル)プロパノエート(10a)を、無水トルエン(50 mL)中、水素化ナトリウム(NaH)(鉱油中の60重量%懸濁液)(400 mg、10.0 mmol)の存在下、市販のメチル(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨード-プロパノエート(JacksonおよびPerez-Gonzalez、Org.Synth.、2005年、81巻、77~88頁)(3.29 g、10.0 mmol)および1-(1-エトキシ-1-エトキシホスホニル-エトキシ)エタン(2.10 g、10.0 mmol)(80~90重量%次亜リン酸(H₃PO₂)水溶液、オルト酢酸トリエチルおよびBF₃エーテラート(BF₃·OEt₂)触媒から調製可能；(Baylis、Tetrahedron Lett.、1995年、36巻(51号)、9385~9388頁)から調製する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまで追跡する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(10a)を得る。

40

50

【0453】

ステップB：(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)-ホスホリル)プロパン酸(10b)

文献で公知のプロトコル(Dayalら、Steroids、1990年、55巻(5号)、233~237頁)を適応して、水(20mL)とメタノール(MeOH)(5mL)の混合物中の、メチル(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)-ホスホリル)プロパノエート(10a)(4.11g、10.0mmol)と市販の水酸化リチウム一水和物(LiOH·H₂O)(839mg、20.0mmol)の反応混合物を室温で攪拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまでモニタリングする。酸性の水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)プロパン酸(10b)を得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用することができる。

10

【0454】

ステップC：(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)プロパノエート(10c)

説明12の一般手順に従い、(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)プロパノエート(10c)を、室温で、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)-ホスホリル)プロパン酸(10b)(3.97g、10.0mmol)、N-ヒドロキシルスクシンイミド(1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン、HOSu、NHS)(1.21g、10.5mmol)および酢酸エチル(EtOAc)(40mL)中のジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(2.06g、10.0mmol)から調製する。濾過および水による後処理により表題化合物(10c)を得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用するのに十分な純度であり得る。

20

【0455】

ステップD：tert-ブチルN-[(1R)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヒドロキシ-エチル]カルバメート(10d)

説明13の一般手順に従い、tert-ブチルN-[(1R)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヒドロキシ-エチル]カルバメート(10d)を、テトラヒドロフラン(THF)/水(40mL/5mL)中で、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)(757mg、20.0mmol)を用いた(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)プロパノエート(10c)(4.95g、10.0mmol)の還元によって調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(10d)を得る。

30

【0456】

ステップE：tert-ブチルN-[(1S)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヨード-エチル]カルバメート(10e)

説明14の一般手順に従い、tert-ブチルN-[(1S)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヨード-エチル]カルバメート(10e)を、無水ジクロロメタン(DCM)(50mL)中で、tert-ブチルN-[(1R)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヒドロキシ-エチル]カルバメート(10d)(3.83g、10.0mmol)、ヨウ素(I₂)(2.54g、10.0mmol)、トリフェニルホスフィン(PPh₃)(2.62g、10.0mmol)およびイミダゾール(681mg、10.0mmol)から調製する。水性の還元的後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精

40

50

製によって表題化合物(10e)を得る。

【0457】

ステップF: tert-ブチルN-[(1R)-1-[(5-アミノ-2-メチル-フェニル)メチル]-2-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)エチル]カルバメート(10f)

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn)(784mg、12.0mmol)を、脱ガスした無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(6mL)中で、元素ヨウ素(I₂)(76mg、0.30mmol、15mol%)およびトリメチルシリルクロリド(MeSiCl、TMSCl)(38μL、32mg、0.30mmol、15mol%)で活性化させる。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂(76mg、0.30mmol、15mol%)およびTMSCl(38μL、32mg、0.30mmol、15mol%)の存在下で、tert-ブチルN-[(1S)-1-[(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)メチル]-2-ヨード-エチル]カルバメート(10e)(987mg、2.0mmol)から調製する。

【0458】

説明15(パートB)の一般手順に従い、これを、無水の脱ガスしたDMF(6mL)中、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)(46mg、0.05mmol、2.5mol%)およびトリス(o-トリル)ホスフィン(P(o-tol)₃)(60mg、0.20mmol、10mol%)の存在下、インサイチュで、市販の3-ヨード-4-メチル-アニリン(466mg、2.0mmol)とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(10f)を得る。

【0459】

ステップG: tert-ブチルN-[(1R)-1-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]メチル]-2-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)エチル]カルバメート(10g)

説明7(変形C)の一般手順に従い、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]メチル]-2-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)エチル]カルバメート(10f)(472mg、1.0mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(700μL、5.51mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(264mgの95%純度=251mg、4.0mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(10g)を得る。

【0460】

ステップH: [(2R)-2-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロピル]ホスフィン酸(10)

説明8の一般手順に従い、[(2R)-2-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロピル]ホスフィン酸(10)を、濃塩酸(HCl)(5mL)と1,4-ジオキサン(5mL)の混合物中で、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]メチル]-2-(1,1-ジエトキシエチル(エトキシ)ホスホリル)エチル]カルバメート(10g)(598mg、1.0mmol)の加水分解的脱保護によって調製し、蒸発および凍結乾燥を使用して単離した後、固体二塩酸塩として得る。こうして得られた物質を、水/アセトニトリル/0.1体積%のギ酸勾配を使用した分取RP-HPLCによって精製し、過剰の1.0M塩酸(HCl)の存在下で溶媒を最終凍結乾燥した後、表題化合物(9)を二塩酸塩として得る。

10

20

30

40

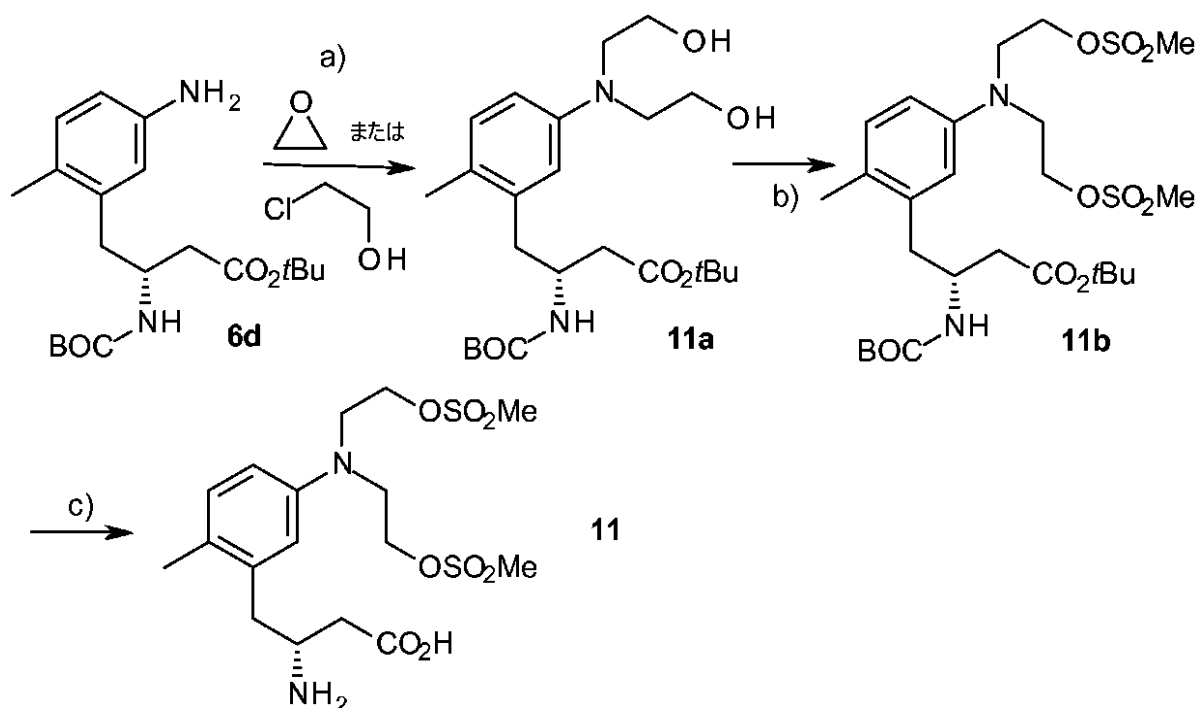
50

【0461】

(実施例11)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-メチルスルホニルオキシエチル(プロピル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(11)

【化24】



10

20

ステップA: tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタンエート(11a)

変形A: 説明16の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタンエート(11a)を、15 mLの50体積%酢酸水溶液(HOAc)中、室温で24時間の、エチレンオキシド(12.5 mL、11.0 g、100.0 mmol)との反応によって、tert-ブチル(3R)-4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタンエート(6d)(3.64 g、10.0 mmol)から調製し、水による後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物(11)を得る。

30

40

【0462】

変形B: 文献で公知のプロトコール(Palmerら、J. Med. Chem. 1990年、33巻(1号)、112~121頁; Coggiolaら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、2005年、15巻(15号)、3551~3554頁; VERNYおよびNICOLAS、J. Label. Compd. Radiopharm.、1988年、25巻(9号)、949~955頁; およびLin、Bioorg. Med. Chem. Lett.、2011年、21巻(3号)、940~943頁)を適応して、水(約35 mL)および触媒量のヨウ化カリウム(KI)(166 mg、1.0 mmol、10 mol%)中の、tert-ブチル(3R)-4-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタンエート(6d)(3.64 g、10.0 mmol)および市販の2-クロロエタノール(2.68 mL、3.22 g、40.0 mmol)、炭酸カルシウム(CaCO₃)(2.0 g、20.0 mmol、2.0当量)の反応混合物を、還流下で、約12~24時間加熱する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまで追跡する。反応混合物のpHを、水酸化ナトリウム(NaOH)の2.5 M(10重量%)水溶液で約7に調整する。水による後処理およびシリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィーによる精製によって標的化合物(11a)を得る。

【0463】

ステップB: tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(11b)

説明18の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(11b)を、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(11a)(2.26g、5.0mmol)、ならびに、無水ジクロロメタン(DCM)(30mL)中、トリエチルアミン(TEA、Et₃N)(3.48mL、2.54g、25.0mmol)および4-N,N-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(122mg、1.0mmol、20mol%)の存在下でのメタンスルホニル無水物(Ms₂O)(3.48g、20.0mmol)(変形A)、または、無水ジクロロメタン(DCM)(30mL)中、トリエチルアミン(TEA、Et₃N)(2.10mL、1.52g、15.0mmol)もしくはピリジン(4.0mL、3.96g、50.0mmol)の存在下でのメタンスルホニルクロリド(MsCl)(0.96mL、1.44g、12.5mmol)(変形B)から調製し、水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、標的化合物(11b)を得る。

10

20

【0464】

ステップC: (3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(11)

説明9(変形B)の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(11)を、ジエチルエーテル中の2N HCl(Et₂O中の2N HCl)(10mL、20mmol)中で、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(11b)(609mg、1.0mmol)から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(11)を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、この凍結乾燥を、1当量または過剰の1.0M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

30

【0465】

(実施例12)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(12)

ステップA: tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(12a)

説明19の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(12a)を、テトラヒドロフラン(THF)(10mL)中、還流温度で約6時間での、臭化リチウム(LiBr)(1.74g、20.0mmol)との反応によって、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(11b)(1.22g、2.0mmol)から調製し、水による後処理、ならびに酢酸エチル(EtOAc)およびヘキサン混合物を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物(12a)を得る。

40

【0466】

ステップB: (3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-

50

2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (1 2)

説明 9 (変形 A) の一般手順に従い、(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (1 2) を、トリフルオロ酢酸 (T F A) / ジクロロメタン (D C M) 混合物 (T F A / D C M = 1 : 1 v / v、1 0 m L) 中、室温で約 6 時間の脱保護によって、*tert* - ブチル (3 R) - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (1 2 a) (5 7 8 m g、1 . 0 m m o l) から調製し、蒸発およびアセトニトリル水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (1 2) をジトリフルオロ酢酸塩として得る。この物質を、水 / アセトニトリル / 0 . 1 体積 % のギ酸勾配を使用した分取 R P - H P L C によってさらに精製し、続いて 1 . 0 当量または過剰の 1 . 0 M 臭化水素酸 (H B r) の存在下で凍結乾燥することができる。

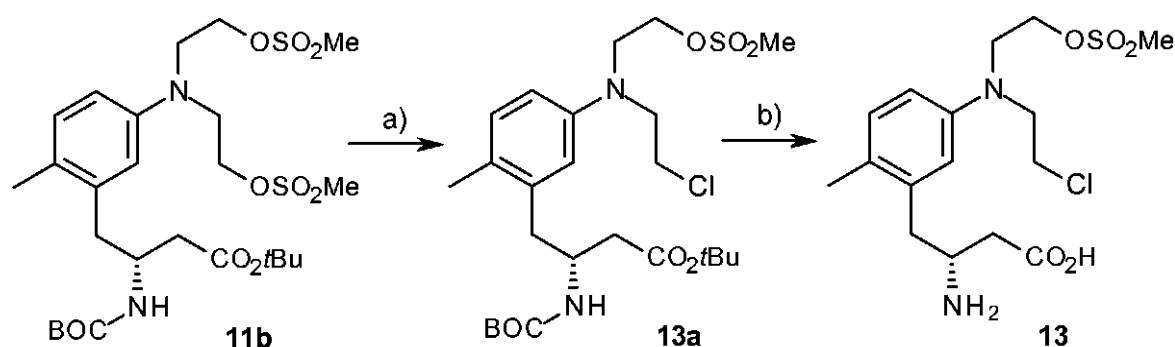
10

【 0 4 6 7 】

(実施例 1 3)

(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (1 3)

【 化 2 5 】



20

ステップ A : *tert* - ブチル (3 R) - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (1 3 a)

30

説明 1 9 の一般手順に従い、*tert* - ブチル (3 R) - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (1 3 a) を、無水アセトニトリル (M e C N) (2 0 m L) 中、還流温度で 1 . 5 時間での塩化リチウム (L i C l) (1 8 6 m g、2 . 2 m m o l) との反応によって、*tert* - ブチル (3 R) - 4 - [5 - (ビス (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (1 1 b) (2 . 4 4 g、4 . 0 m m o l) から調製し、水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物 (1 3 a) を得る。

40

【 0 4 6 8 】

ステップ B : (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (1 3)

説明 9 (変形 A) の一般手順に従い、(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (1 3) を、トリフルオロ酢酸 (T F A) / ジクロロメタン (D C M) 混合物 (T F A / D C M = 1 : 1 v / v、1 0 m L) 中、室温で約 6 時間での脱保護によって、*tert* - ブチル (3 R) - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (1 3 a) (5 4 9 m g、1 . 0 m m o l) から調製し、蒸発およびアセトニトリル水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (1 3) をジトリフルオロ酢酸塩として得る

50

。【0469】

(実施例14)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)

ステップA: tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(14a)

説明19の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(14a)を、無水アセトニトリル(MeCN)(10 mL)中、還流温度で約2時間での塩化リチウム(LiBr)(191 mg、2.2 mmol)との反応によって、tert-ブチル(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[5-(2-クロロエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタノエート(13a)(1.10 g、2.0 mmol)から調製し、水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物(14a)を得る。

【0470】

ステップB: (3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)

説明9(変形A)の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)を、トリフルオロ酢酸(TFA)/ジクロロメタン(DCM)混合物(TFA/DCM=1:1 v/v、10 mL)中、室温で約6時間での脱保護によって、tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(14a)(533 mg、1.0 mmol)から調製し、蒸発およびアセトニトリル水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(14)をジトリフルオロ酢酸塩として得る。この物質を、水/アセトニトリル/0.1体積%のギ酸勾配を使用して分取RP-HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。

【0471】

(実施例15)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)

ステップA: tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(15a)

文献で公知のプロトコール(EmmonsおよびA.F.Ferris、J. Am. Chem. Soc. 1953年、75巻(9号)、2257~2257頁)を適応して、tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(15a)を、光を排除したもとの無水アセトニトリル(MeCN)(8 mL)中、還流温度で約1時間、メタンスルホン酸銀(メシル酸銀、AgOMs)(365 mg、1.8 mmol)を用いて、tert-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-ブロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(12a)(1.16 g、2.0 mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により表題化合物(15a)を得る。

【0472】

ステップB: (3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)

説明9(変形A)の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)を、トリフルオロ酢酸(TFA)/ジクロロメタン(DCM)混合物(TFA/DCM=1:1 v/v、10 mL)中、室温で約6時間での脱保護によって、tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(15a)(594 mg、1.0 mmol)から調製し、蒸発およびアセトニトリル水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(15)をジトリフルオロ酢酸塩として得る。この物質を、水/アセトニトリル/0.1体積%のギ酸勾配を使用した分取RP-HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。

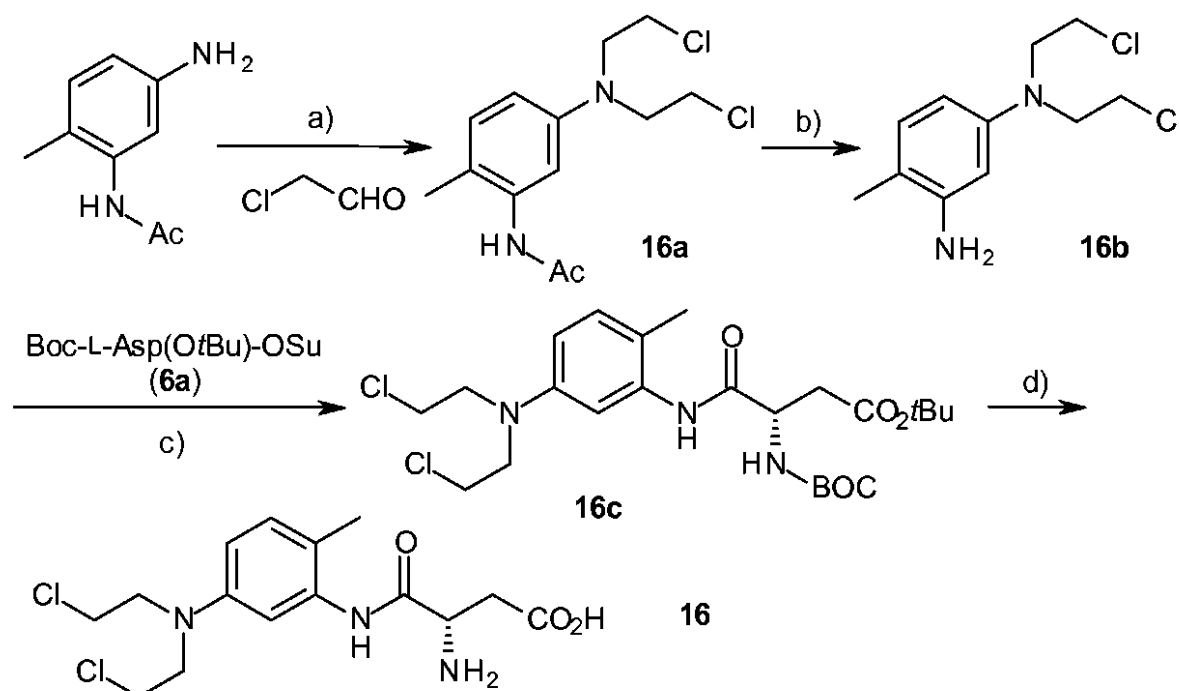
10

【0473】

(実施例16)

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸(16)

【化26】



20

30

ステップA: N-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アセトアミド(16a)

説明7(変形A)の一般手順に従い、N-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アセトアミド(16a)を、メタノール(MeOH)(6 mL)とトリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)(3 mL)の混合物中で、市販のN-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド(161 mg、1.0 mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87 M)(700 μL、5.51 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(264 mgの95%純度=251 mg、4.0 mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(16a)を得る。

40

【0474】

ステップB: N¹, N¹-ビス(2-クロロエチル)-4-メチル-ベンゼン-1,3-ジアミン(16b)

説明8の一般手順に従い、N¹, N¹-ビス(2-クロロエチル)-4-メチル-ベンゼン-1,3-ジアミン(16b)を、濃塩酸(HCl)(約5 mL)中、還流下、約2時間での加水分解によって、メチルN-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2

50

-メチル-フェニル]アセトアミド(16a)(289mg、1.0mmol)から調製し、蒸発および凍結乾燥を使用して単離した後、表題化合物(16b)を固体二塩酸塩として得る。こうして得られた物質は、次のステップでさらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用することができる。

【0475】

ステップC: tert-ブチル(3S)-4-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アミノ]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-オキソ-ブタノエート(16c)

文献で公知のプロトコル(LeviおよびWeed、米国特許第3,235,594号(1966年))を適応して、無水アセトニトリル(MeCN)(10mL)中のO¹-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)O⁴-tert-ブチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタンジオエート(Boc-L-Asp(Osu)-OtBu)(6a)(386mg、1.0mmol)の溶液に、二塩酸塩(320mg、1.0mmol)としてのN¹,N¹-ビス(2-クロロエチル)-4-メチル-ベンゼン-1,3-ジアミン(16b)を加え、続いて無溶媒のトリエチルアミン(Et₃N、TEA)(321μL、233mg、2.3mmol)を加える。反応混合物を室温で約12時間攪拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまで追跡する。揮発性溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で除去する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって標的化合物(16c)を得る。

10

20

【0476】

ステップD: (3S)-3-アミノ-4-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸(16)

説明9(変形B)の一般手順に従い、(3S)-3-アミノ-4-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸(16)を、ジエチルエーテル中の2.0N HCl(Et₂O中の2.0N HCl)(10mL、20mmol)中で、tert-ブチル(3S)-4-[[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]アミノ]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-オキソ-ブタノエート(16c)(518mg、1.0mmol)から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(15)を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1当量の1.0M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

30

【0477】

(実施例17)

(3S)-3-アミノ-4-[2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシ]ブタン酸(17)

ステップA: tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-ニトロフェノキシ)ブタノエート(17a)

文献による手順(Booksterら、国際公開第WO2010/047982号)を適応して、tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-ニトロフェノキシ)ブタノエート(17a)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中、炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(1.63g、5.0mmol)の存在下、50(油浴)で、tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(6c)(1.16g、3.0mmol)および市販の2-ニトロフェノール(558mg、4.0mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(17a)を得る。

40

【0478】

ステップB: tert-ブチル(3S)-4-(2-アミノフェノキシ)-3-(ter

50

t - ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(17b)

説明6(変形B)の一般手順に従い、tert - ブチル(3S) - 4 - (2 - アミノフェノキシ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(17b)を、メタノール(MeOH)(20mL)中、10重量%パラジウム担持活性炭(Pd/C)を含む約50重量%水(約350mg)の存在下、水素(約15psi、H₂バルーン)の雰囲気下での、tert - ブチル(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2 - ニトロフェノキシ)ブタノエート(17a)(793mg、2.0mmol)の触媒的還元によって調製する。Celite(登録商標)545上で濾過した後、この粗製物質を、さらなる単離なしで、次のステップで直接使用することができる、またはシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物(17b)を得ることができる。

10

【0479】

ステップC: tert - ブチル(3S) - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ] - 3 - (tert - ブトキシカルボニル - アミノ)ブタノエート(17c)

説明7(変形C)の一般手順に従い、tert - ブチル(3S) - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ] - 3 - (tert - ブトキシカルボニル - アミノ)ブタノエート(17c)を、メタノール(MeOH)(10mL)と85重量%リン酸(H₃PO₄)(3mL)の混合物中で、tert - ブチル(3S) - 4 - (2 - アミノフェノキシ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(17b)(733mg、2.0mmol)、2 - クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(1.27mL、10.0mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(529mgの95%純度=503mg、8.0mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(17c)を得る。

20

【0480】

ステップD: (3S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ]ブタン酸(17)

説明9(変形B)の一般手順に従い、(3S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ]ブタン酸(17)を、ジエチルエーテル中の2.0N HCl(Et₂O中の2.0N HCl)(10mL、20mmol)中で、tert - ブチル(3S) - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]フェノキシ] - 3 - (tert - ブトキシカルボニル - アミノ)ブタノエート(17c)(491mg、1.0mmol)から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(17)を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1当量の1.0M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

30

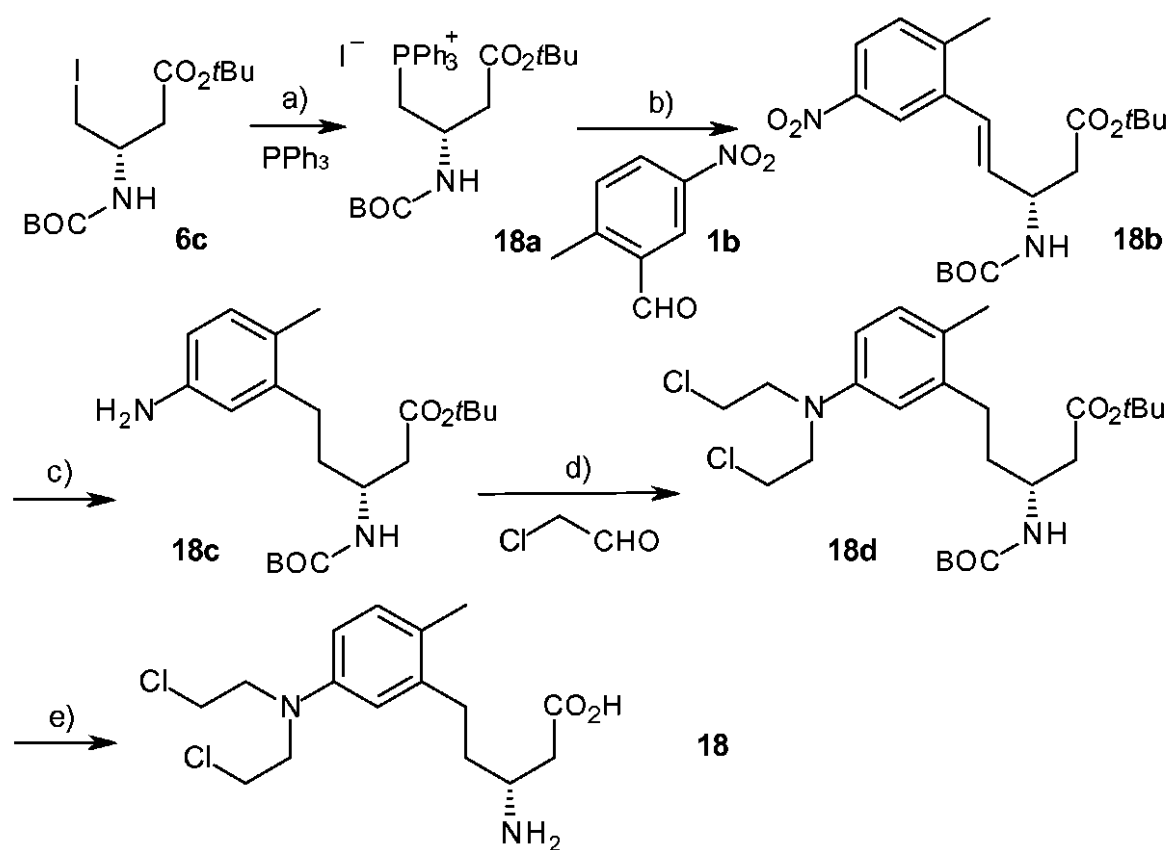
【0481】

(実施例18)

(3R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル - フェニル]ペンタン酸(18)

40

【化 27】



10

20

ステップ A : [(2 S) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - トリフェニル - ホスホニウムヨージド (18 a)

文献による手順 (Remondら、J.Org.Chem.、J.Org.Chem. 2012年、77巻、7579 ~ 7587頁) を適応して、[(2 S) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - トリフェニル - ホスホニウムヨージド (18 a) を、窒素雰囲気下、80 で、tert - ブチル (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート (6 c) (1.16 g、3.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (Ph_3P) (1.81 g、6.9 mmol) から調製する。室温に冷却し、トルエンおよびジエチルエーテル (Et_2O) で粉末化した後、残留物を、アセトンおよびヘキサン混合物を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

30

【 0482 】

ステップ B : tert - ブチル (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) ペンタ - 4 - エノエート (18 b)

文献による手順 (Jandeleitら、米国特許第 8,168,617号 (2012年)) を適応して、tert - ブチル (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) ペンタ - 4 - エノエート (18 b) を、無水テトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中で、市販のカリウム tert - ブトキシド (KOtBu) の約 1.0 M 溶液 (3.0 mL、3.0 mmol) を用いて、0 (氷浴) から室温まで徐々に温めながら 24 時間かけて、[(2 S) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - トリフェニル - ホスホニウムヨージド (18 a) (1.30 g、2.0 mmol)、2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (1 b) (495 mg、3.0 mmol) (市販のものが、または実施例 1 で説明したように 2 工程で、市販の 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸 (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、THF、還流、ii) MnO_2 、DCM、室温) から調製) から調製

40

50

する。水による処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(18b)を幾何異性体((E)/(Z)型異性体)の混合物として得る。

【0483】

ステップC: tert-ブチル(3R)-5-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ペンタノエート(18c)

説明6(変形B)の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-5-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ペンタノエート(18c)を、メタノール(MeOH)(20mL)中、10重量%パラジウム担持活性炭(Pd/C)を含む約50重量%水(約40mg)の存在下、かつ水素(約15psi、H₂バルーン)の雰囲気下での、tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)ペンタ-4-エノエート(18b)(813mg、2.0mmol)の触媒的還元によって調製する。Celite(登録商標)545上で濾過した後、この粗製物質を、さらなる単離なしで、次のステップで直接使用することができる、またはシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物(18c)を得ることができる。

10

【0484】

ステップD: tert-ブチル(3R)-5-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタノエート(18d)

説明7(変形C)の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-5-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタノエート(18d)を、メタノール(MeOH)(10mL)と85重量%リン酸(H₃PO₄)(3mL)の混合物中で、tert-ブチル(3R)-5-(5-アミノ-2-メチル-フェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ペンタノエート(18c)(757mg、2.0mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(水中約50重量%、約7.87M)(1.27mL、10.0mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₃CN)(529mgの95%純度=503mg、8.0mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(18d)を得る。

20

【0485】

ステップD: (3R)-3-アミノ-5-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ペンタン酸(18)

説明9(変形B)の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-5-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ペンタン酸(18)を、ジエチルエーテル中の2.0N HCl(Et₂O中の2.0N HCl)(10mL、20mmol)中で、tert-ブチル(3R)-5-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタノエート(18d)(504mg、1.0mmol)から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(18)を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1当量の1.0M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

30

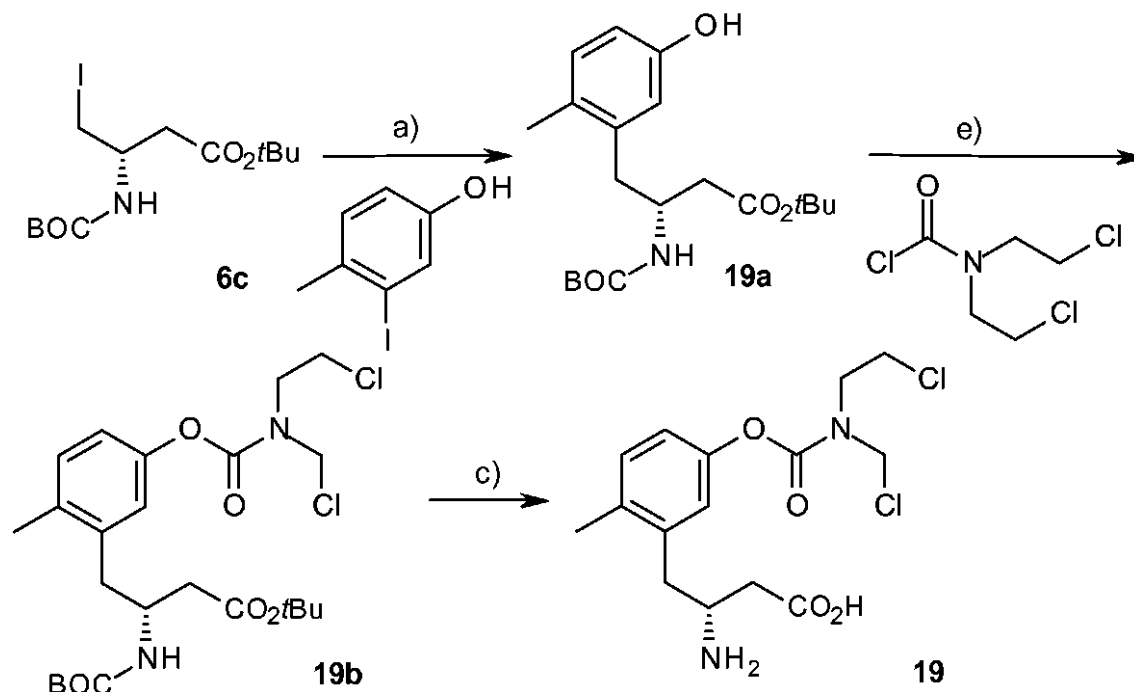
40

【0486】

(実施例19)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-クロロエチル(クロロメチル)カルバモイル)オキシ-2-メチル-フェニル]ブタン酸(19)

【化 2 8】



10

20

ステップ A : tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - ブタノエート (19 a)

説明 15 (パート A) の一般手順に従い、亜鉛末 (Zn) (392 mg、6.0 mmol) を、脱ガスした無水 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 中で、元素ヨウ素 (I₂) (38 mg、0.15 mmol、15 mol %) およびトリメチルシリルクロリド (MeSiCl₃、TMSCl) (19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol %) で活性化させる。亜鉛挿入生成物を、追加の I₂ (38 mg、0.15 mmol、15 mol %) および TMSCl (19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol %) の存在下で、tert - ブチル (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート (6 c) (385 mg、1.0 mmol) から調製する。説明 15 (パート B) の一般手順に従い、(6 c) の亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガスした DMF (3 mL) 中、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム (Pd₂(dba)₃) (23 mg、0.025 mmol、2.5 mol %) およびトリス (o - トリル) ホスフィン (P(o-tol)₃) (30 mg、0.10 mmol、10 mol %) の存在下、インサイチュで、市販の 3 - ヨード - 4 - メチル - フェノール (234 mg、1.0 mmol) とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (19 a) を得る。

30

【 0 4 8 7 】

ステップ B : tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) - カルバモイル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (19 b)

文献で公知のプロトコル (Fexら、米国特許第 3, 299, 104 号) を適応して、tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) - カルバモイル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (19 b) を、市販の N, N - ビス (2 - クロロエチル) カルバモイルクロリド (439 μL、614 mg、3.0 mmol) を用いた、無水ピリジン (15 mL) 中、約 0 での tert - ブチル (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - ブタノエート (19 a) (731 mg、2.0 mmol) のカルバモイル化によって調製する。反応混合物を、室温まで徐

40

50

々に温めながら撈拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまでモニタリングする。過剰なカルバモイルクロリドを、粉碎した氷で分解させる。水による後処理、続くシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(19b)を得る。

【0488】

ステップC：(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-クロロエチル(クロロメチル)カルバモイル)オキシ-2-メチル-フェニル]ブタン酸(19)

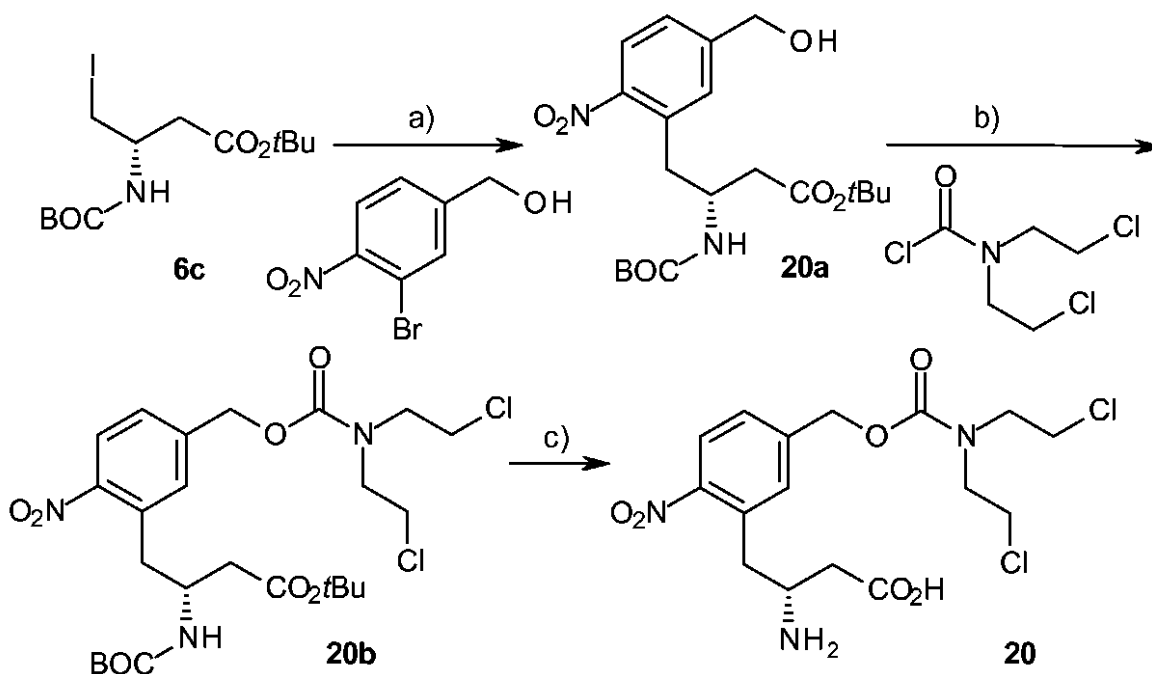
説明9(変形B)の一般手順に従い、(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-クロロエチル(クロロメチル)カルバモイル)オキシ-2-メチル-フェニル]ブタン酸(19)を、ジエチルエーテル中の2.0N HCl(Et₂O中の2.0N HCl)(10 mL、20 mmol)中で、tert-ブチル(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[5-(2-クロロエチル(クロロメチル)-カルバモイル)オキシ-2-メチル-フェニル]ブタノエート(19b)(519 mg、1.0 mmol)から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物(19)を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1当量の1.0 M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

【0489】

(実施例20)

(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)カルバモイルオキシメチル]-2-ニトロ-フェニル]ブタン酸(20)

【化29】



ステップA：tert-ブチル(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[5-(ヒドロキシメチル)-2-ニトロ-フェニル]ブタノエート(20a)

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn)(392 mg、6.0 mmol)を、脱ガスした無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(3 mL)中、元素ヨウ素(I₂)(38 mg、0.15 mmol、15 mol%)およびトリメチルシリルクロリド(MeSiCl、TMSCl)(19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol%)で活性化させる。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂(38 mg、0.15 mmol、15 mol%)およびTMSCl(19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol%)の存在下、tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミ

ノ) - 4 - ヨード - ブタノエート (6c) (385 mg、1.0 mmol) から調製する。

【0490】

説明15 (パートA) の一般手順に従い、(6c) の亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガスしたDMF (3 mL) 中、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (23 mg、0.025 mmol、2.5 mol%) およびトリス (o-トリル) ホスフィン ($\text{P}(\text{o-tol})_3$) (30 mg、0.10 mmol、10 mol%) の存在下、インサイチュで、市販の (3-プロモ-4-ニトロ-フェニル) メタノール (232 mg、1.0 mmol) とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (20a) を得る。

10

【0491】

ステップB: tert-ブチル (3R) - 4 - [5 - [ビス (2-クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ-フェニル] - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (20b)

文献で公知のプロトコル (Fexら、米国特許第3, 299, 104号) を適応して、tert-ブチル (3R) - 4 - [5 - [ビス (2-クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ-フェニル] - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (20b) を、市販のN, N-ビス (2-クロロエチル) カルバモイルクロリド (439 μL 、614 mg、3.0 mmol) を用いた、無水ピリジン (15 mL) 中、約0 での、tert-ブチル (3R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ニトロ-フェニル] ブタノエート (20a) (731 mg、2.0 mmol) のカルバモイル化によって調製する。反応混合物を、室温まで徐々に温めながら攪拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまでモニタリングする。過剰なカルバモイルクロリドを粉碎した氷で分解させる。水による後処理、続くシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (20b) を得る。

20

【0492】

ステップC: (3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2-クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ-フェニル] ブタン酸 (20)

30

説明9 (変形B) の一般手順に従い、(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2-クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ-フェニル] ブタン酸 (20) を、ジエチルエーテル中の2.0 N HCl (Et_2O 中の2.0 N HCl) (10 mL、20 mmol) 中で、tert-ブチル (3R) - 4 - [5 - [ビス (2-クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ-フェニル] - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (20b) (578 mg、1.0 mmol) から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (20) を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1当量の1.0 M塩酸 (HCl) の存在下で実施する。

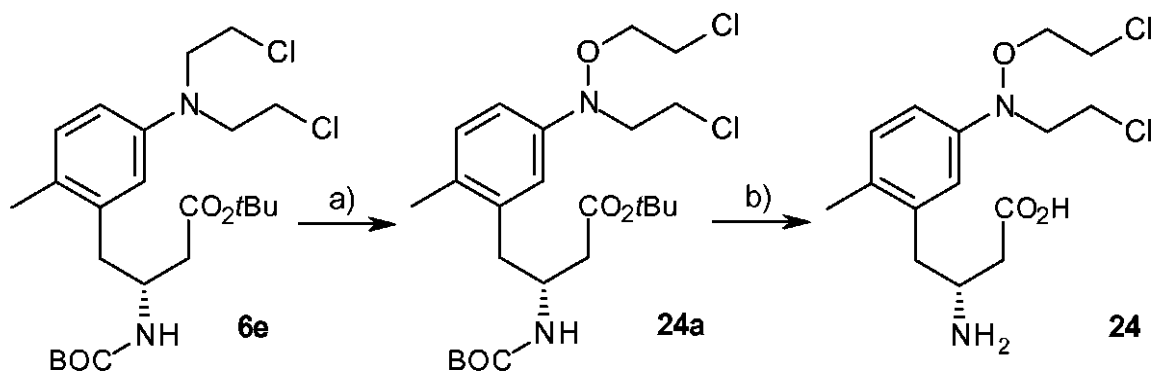
40

【0493】

(実施例21)

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2-クロロエトキシ (2-クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (21)

【化 3 0】



10

ステップ A : tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (2 1 a)

文献で公知のプロトコル (Tercel ら、J. Med. Chem. 1 9 9 5 年、3 8 巻、1 2 4 7 ~ 1 2 5 2 頁 ; Kirkpatrick、米国特許第 5 , 6 0 2 , 2 7 8 号 ; Kirkpatrick ら、Anti-Cancer Drugs、1 9 9 4 年、5 巻、4 6 7 ~ 4 7 2 頁 ; および Kirkpatrick ら、米国特許第 7 , 3 9 9 , 7 8 5 号) を適応して、tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (2 1 a) を、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1 . 4 2 g、8 0 重量 %、6 . 6 m m o l) をジクロロメタン (D C M) (3 0 m L) 中の tert - ブチル (3 R) - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (6 e) (2 . 4 3 g、5 . 0 m m o l) の溶液に添加し、およそ室温で約 2 時間かけて調製する。反応を、T L C および / または L C / M S により完了するまで追跡する。炭酸水素ナトリウム (N a H C O ₃) の飽和水溶液でクエンチした後、反応混合物を D C M (3 x) で抽出する。さらなる水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (2 1 a) を得る。

20

30

【 0 4 9 4 】

ステップ B : (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (2 1)

説明 9 (変形 B) の一般手順に従い、(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (2 1) を、ジエチルエーテル中の 2 N H C l (E t ₂ O 中の 2 . 0 N H C l) (1 0 m L、2 0 m m o l) 中で、tert - ブチル (3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタノエート (2 1 a) (5 0 6 m g、1 . 0 m m o l) から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (2 1) を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取 H P L C によりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、この凍結乾燥を、1 当量または過剰の 1 . 0 M 塩酸 (H C l) の存在下で実施する。

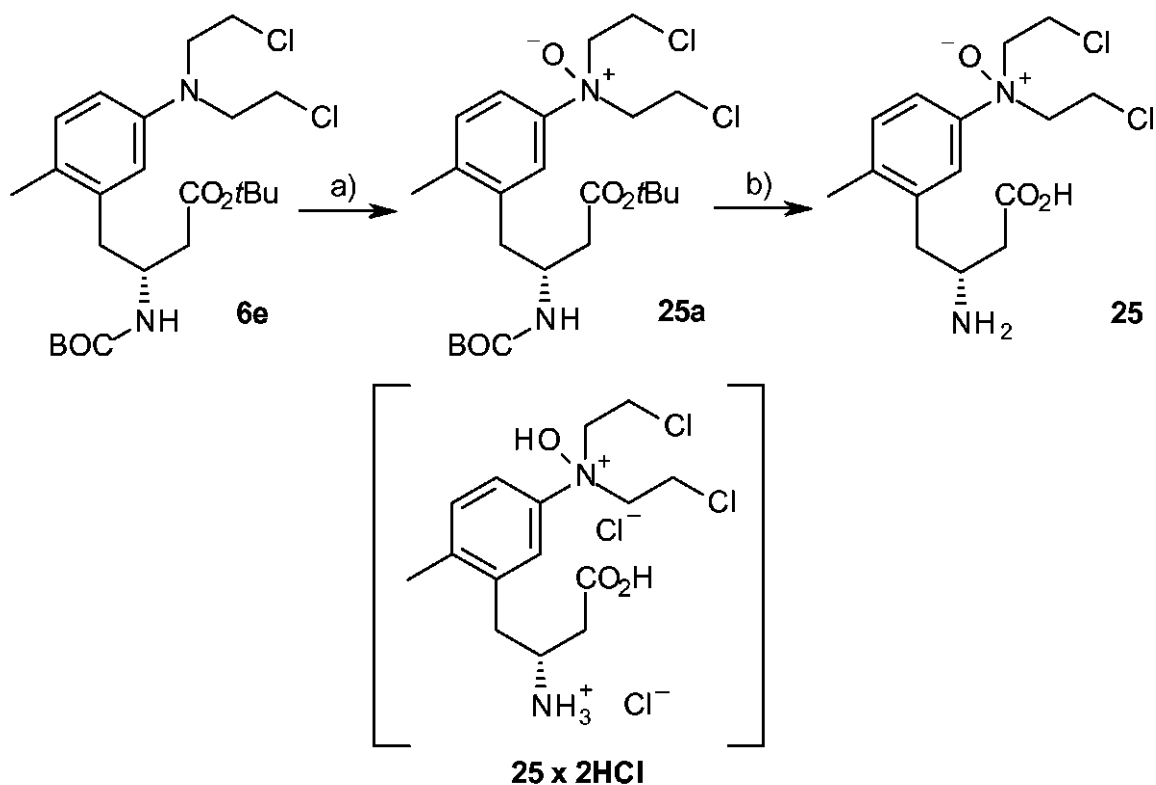
40

【 0 4 9 5 】

(実施例 2 2)

4 - [1 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - オキソ - プロピル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 3 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (2 2)

【化 3 1】



10

20

30

40

50

ステップ A : 3 - [(2 R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (2 2 a)

文献で公知のプロトコール (Tercel ら、J. Med. Chem. 1 9 9 5 年、3 8 巻、1 2 4 7 ~ 1 2 5 2 頁 ; および Kirkpatrick ら、米国特許第 7 , 3 9 9 , 7 8 5 号) を適応して、過酢酸 (H_3CCO_3H) を、過酸化水素 (H_2O_2) (1 . 5 mL の 3 5 重量 % 水溶液、1 4 . 0 mmol) を無水酢酸 (Ac_2O) (1 . 5 2 mL、1 . 6 5 g、1 6 . 0 mmol) に滴下添加することによって新たに調製する。反応混合物が均一になったら、ジクロロメタン (DCM) (2 0 mL) 中の tert - ブチル (3 R) - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (6 e) (1 . 6 1 g、3 . 2 9 mmol) の溶液を、およそ室温で約 2 時間激しく攪拌しながら添加する。反応を、TLC および / または LC / MS により完了するまで追跡する。反応を、2 . 0 N 塩酸 (HCl) でクエンチし、水層を分離し、有機抽出物が無色になるまで DCM で繰り返し洗浄する。水相を減圧下で蒸発乾燥させ、無水硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥し、体積を部分的に減少させる。ジエチルエーテル (Et_2O) を加えて、表題化合物 3 - [(2 R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (2 2 a) を分離させる。この物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

【 0 4 9 6 】

ステップ B : 3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (2 2)

説明 9 (変形 B) の一般手順に従い、3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (2 2) を、ジエチルエーテル中の 2 N HCl (Et_2O 中の 2 N HCl) (1 0 mL、2 0 mmol) 中で、3 - [(2 R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] - N , N - ビス (2 - ク

ロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (22a) (506 mg、1.0 mmol) から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (22) を固体二塩酸塩 (22 · 2HCl) として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、この凍結乾燥を、1当量または過剰の1.0M塩酸(HCl)の存在下で実施する。

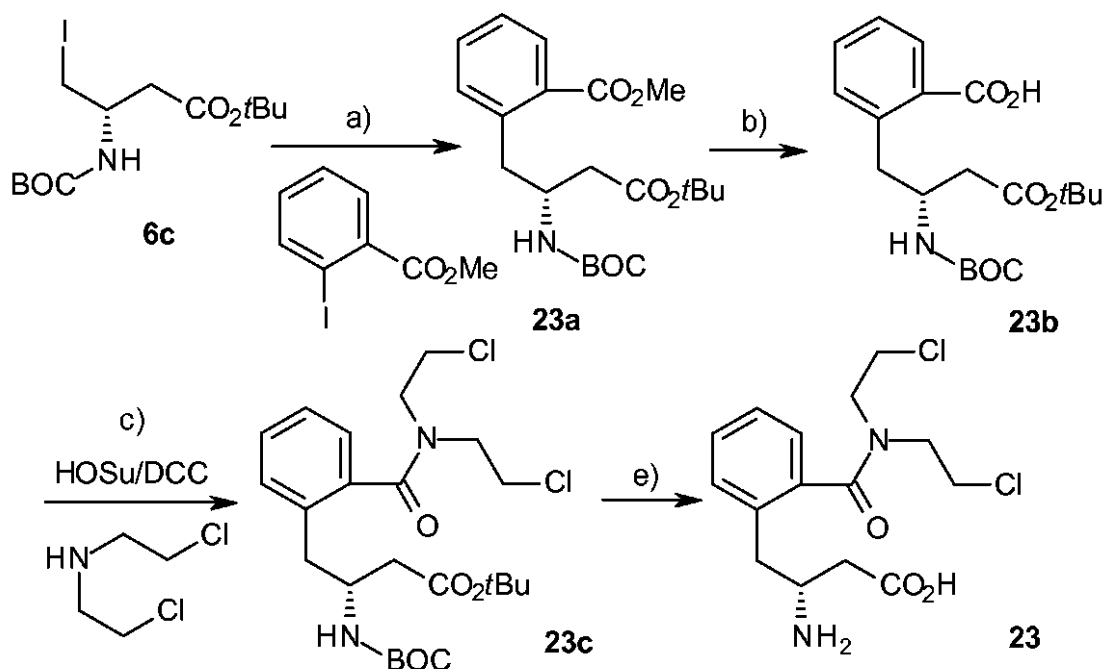
【0497】

(実施例23)

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス(2 - クロロエチル)カルバモイル]フェニル]ブタン酸(23)

【化32】

10



20

ステップA: メチル2 - [(2R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキシ - ブチル]ベンゾエート(23a)

30

説明15(パートA)の一般手順に従い、亜鉛末(Zn)(392 mg、6.0 mmol)を、脱ガスした無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(3 mL)中で、元素ヨウ素(I₂)(38 mg、0.15 mmol、15 mol%)およびトリメチルシリルクロリド(MeSiCl、TMSCl)(19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol%)で活性化させる。亜鉛挿入生成物を、追加のI₂(38 mg、0.15 mmol、15 mol%)およびTMSCl(19 μL、16 mg、0.15 mmol、15 mol%)の存在下、tert-ブチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヨード-ブタノエート(6c)(385 mg、1.0 mmol)から調製する。

40

【0498】

説明15(パートB)の一般手順に従い、亜鉛挿入生成物を、無水の脱ガスしたDMF(3 mL)中、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)(23 mg、0.025 mmol、2.5 mol%)およびトリス(o-トリル)ホスフィン(P(o-tol)₃)(30 mg、0.10 mmol、10 mol%)の存在下、インサイチュで、市販のメチル2-ヨードベンゾエート(262 mg、1.0 mmol)とクロスカップリングするのに使用する。濾過、水による後処理、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物(23a)を得る。

【0499】

ステップB: 2 - [(2R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカル

50

ボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] 安息香酸 (23b)

文献で公知のプロトコル (Dayalら、Steroids、1990年、55巻 (5号)、233 ~ 237頁) を適応して、水 (10 mL) とメタノール (MeOH) (3 mL) の混合物中で、メチル 2 - [(2R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] ベンゾエート (23a) (1.97 g、5.0 mmol) と市販の水酸化リチウム水和物 (LiOH · H₂O) (420 mg、10.0 mmol) の反応混合物を室温で攪拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまでモニタリングする。溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で部分的に除去する。酸性の水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 2 - [(2R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] 安息香酸 (23b) を得、これは、さらなる単離および精製なしで、次のステップで直接使用することができる。

【0500】

ステップC: tert - ブチル (3R) - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (23c)

文献で公知のプロトコル (LeviおよびWeed、米国特許第3,235,594号) を適応して、無水アセトニトリル (MeCN) (10 mL) 中の 2 - [(2R) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブチル] 安息香酸 (23b) (759 mg、2.0 mmol)、N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS、HOSu) (235 mg、2.2 mmol) の反応混合物に、およそ室温で、固体ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (433 mg、2.1 mmol) を少量ずつ添加する。反応混合物を約12時間攪拌し、フナー漏斗を使用して、沈殿したジシクロヘキシル尿素副生成物を濾別する。濾液を、市販のジ - (2 - クロロエチル) アミン塩酸塩 (2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) エタンアミン塩酸塩; HN(CH₂-CH₂-Cl)₂ · HCl) (393 mg、2.2 mmol) で処理し、続いて無溶媒のトリエチルアミン (Et₃N、TEA) (321 μL、233 mg、2.3 mmol) で処理する。反応混合物を室温で約12時間攪拌する。反応を、TLCおよび/またはLC/MSにより完了するまで追跡する。酸性の水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 tert - ブチル (3R) - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (23c) を得る。

【0501】

ステップE: (3R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] ブタン酸 (23)

説明9 (変形B) の一般手順に従い、(3R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] ブタン酸 (23) を、ジエチルエーテル中の 2 N HCl (Et₂O中の2 N HCl) (10 mL、20 mmol) 中で、tert - ブチル (3R) - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (23c) (504 mg、1.0 mmol) から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (23) を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取HPLCによりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、この凍結乾燥を、1当量または過剰の1.0 M塩酸 (HCl) の存在下で実施する。

【0502】

(実施例24)

LAT1 取込み阻害アッセイ

hLAT1を条件付きで発現するLLCPK細胞を含む96ウェルプレートにおいて、[³H] - ガバペンチン (GP) による放射標識競合取込みアッセイを使用し、化合物がLAT1と相互作用する能力を測定した。テトラサイクリンまたはドキシサイクリンの存

10

20

30

40

50

在下または非存在下で、白色のクリアボトムプレートに 5×10^4 個の細胞/ウェルをプレート培養し、hLAT1発現を誘発させた。その翌日、さらなるhLAT1発現を刺激するよう、ブチレートにより細胞を処理した。3日目に、これらの細胞を洗浄し、次に、1 mMの試験化合物の存在下または非存在下で、PBS中、50,000 cpmの [^3H] - GPにより、少なくとも三連で15分間、インキュベートした。アッセイ時間の終わりに、このインキュベート溶液を除去し、プレートを100 μL の氷冷PBSにより3回、洗浄した。150 μL のシンチレーション流体を各ウェルに加え、細胞内に保持されている放射活性を96ウェルシンチレーション計測器で測定した。データは、特異的 [^3H] - GP取込みの百分率として表す。未標識GPおよび他の大きなアミノ酸(フェニルアラニンおよびロイシン)を対照として使用した。

10

【0503】

様々な化合物がLAT1と相互作用する能力は、1 mMの試験化合物の存在下、LAT1を発現する細胞への [^3H] - GPの取込み阻害を測定することにより評価した。未標識GPおよびフェニルアラニン(Phe)およびロイシン(Leu)を対照として使用した。15分間のインキュベート後、細胞を洗浄し、シンチレーション流体を加え、細胞に結合している放射活性をシンチレーション計測器で決定した。データは、特異的GP取込みの百分率として表す。

【0504】

LAT1を発現する細胞への放射標識されているガバペンチンの特異的取込みは、1 mMの未標識ガバペンチン、フェニルアラニン、ロイシン、ならびに実施例1~4の化合物によって阻害された。ガバペンチン、フェニルアラニン、ロイシン、ならびに実施例3の化合物による処理は、10%未満の特異的取込みであった。実施例1、2および4の化合物は、20%超の特異的取込みであったが、この濃度では50%未満であった。いかなる化合物も存在しない場合、放射標識されているガバペンチンの特異的取込みは100%であった。

20

【0505】

(実施例25)

LAT1特異的 *in vitro* 細胞毒性アッセイ

化合物のLAT1特異的 *in vitro* 細胞毒性は、条件付きでhLAT1を発現するLLCPK細胞を含む96ウェルプレートにおける、修正クローンアッセイを使用することにより評価した。テトラサイクリンまたはドキシサイクリンの存在下または非存在下で、クリアボトムプレートに1000個の細胞/ウェルをプレート培養し、hLAT1発現を誘発させた。その翌日、さらなるhLAT1発現を刺激するよう、細胞をブチレートにより処理した。3日目に、細胞を洗浄し、PBS緩衝液中の様々な濃度の試験化合物と共に、少なくとも四連で30分間、インキュベートした。処理の終わりに、試験化合物を除去し、成長培地を細胞に加えた。対照ウェル(偽処理)が集密近くになるまで(7~10日間)、クローン集団を成長させた。グルタルアルデヒド中のクリスタルバイオレット(crystal violet)を用いて洗浄後細胞を固定および染色することにより成長細胞数を定量し、接着しなかった色素を洗い流し、染色された細胞を酢酸に溶解し、530 nmにおける吸光度をモニタリングした。各試験濃度からのデータは、生存している偽処理対照(%生存細胞)の百分率として表した。LAT1特異性は、hLAT1の発現を誘発する(LAT1+)細胞対誘発しない(LAT1-)細胞における毒性差により決定した。N-マスタード化合物であるメルファランを対照として使用した。

30

40

【0506】

様々な化合物のLAT1特異的細胞毒性は、LAT1を発現する細胞または発現しない細胞を3 μM の試験化合物と30分間、処理することにより評価した。メルファランを対照化合物として使用した。処理後、細胞を洗浄し、成長培地を加えた。生存細胞を7~10日間、増殖させ、次に、染色して定量した。結果を、未処理細胞のパーセント(%生存細胞)で表した。

【0507】

50

メルファランおよび実施例2の化合物に対する細胞生存率は、LAT1を発現する細胞およびLAT1を発現しない細胞において、ほぼ同じであった。実施例1、3および4の化合物の場合の細胞生存率は、LAT1を発現する細胞では、LAT1を発現しない細胞に比べて、少なくとも25%とかなり低下した。

【0508】

QBS10072の2つのエナンチオマーの*in vitro*での細胞毒性を、様々な濃度のS型(黒丸)またはR型(白丸)異性体で、30分、LAT1発現細胞を処理することによって評価した。処理に続いて、細胞を洗浄し、成長培地を加えた。生存細胞を7~10日間増殖させ、次いで染色し、定量化した。結果を、未処理細胞のパーセント(%生存細胞)で表し、試験濃度に対してグラフ化した。

10

【0509】

実施例3の2つの単一のエナンチオマーの*in vitro*での細胞毒性を、様々な濃度のS型(黒丸)またはR型(白丸)異性体で、30分、LAT1発現細胞を処理することによって評価した。処理に続いて、細胞を洗浄し、成長培地を加えた。生存細胞を7~10日間増殖させ、次いで染色し、定量化した。結果を、未処理細胞のパーセント(%生存細胞)で表し、試験濃度に対してグラフ化した。

【0510】

(実施例26)

*in vivo*での腫瘍成長抑制アッセイ

*in vivo*で腫瘍の成長を抑制する能力は、B16有効モデルを使用して測定した(Katoら、Cancer Res.、1994年、54巻、5143~5147頁)。手短に言えば、C57BL/6マウスの後脚に、 5×10^5 個のB16メラノーマ細胞を皮下注射した。腫瘍が一旦、 40 mm^3 に到達すると、動物を様々な処置群($n = 5$)に分け、ビヒクルまたは試験化合物(5および10 mg/kg)を12日間、毎日IP投与した。腫瘍サイズを最大3週間、3日おきにモニタリングした。メルファランを対照化合物として使用した(2.5 mg/kg)。結果を表1に示す。

20

【表1】

表1: *in vivo*でのQBS化合物による腫瘍抑制

処置	腫瘍成長(%対照)	
	投与の終了	投与後5日目
ビヒクル	100	100
QBS10072	11	11
メルファラン	33	56

30

【0511】

最後に、本明細書において開示されている実施形態を実施する代替方法が存在することに留意すべきである。したがって、本実施形態は例示的なものとして、および非限定的なものとしてみなされるべきであり、特許請求の範囲は、本明細書にいて提示されている詳細に限定されるものではなく、むしろその範囲および等価物内において修正されてもよい。

40

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月30日(2016.9.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

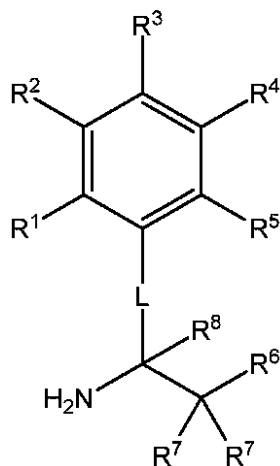
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化33】



{ 式中、

R^1 および R^5 の少なくとも1つは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、置換 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、置換 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、置換 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルおよび置換 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルから独立に選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つは化学療法的部分を含み；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{4-8} シクロアルキルアルキルおよび C_{4-8} シクロアルキルヘテロアルキルから独立に選択され；

R^6 は、カルボン酸 ($-COOH$)、カルボン酸類似体およびカルボン酸 (バイオ) アイ

ソスターから選択され；

各 R^7 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルから独立に選択されるか；または2つの R^7 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環および C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環から選択される環を形成しており；

R^8 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

各 R^{10} は、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

Lは $-(X)_a-$ であり、

各 X は、結合 ($-$)、 $-C(R^{16})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ および $-N(R^{17})-$ から独立に選択され、各 R^{16} は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つの R^{16} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環もしくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環を形成しており、ここで R^{17} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

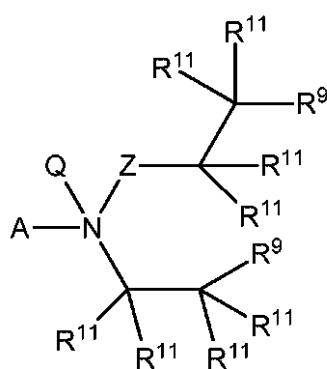
a は 0、1、2、3 および 4 から選択される }

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記化学療法的部分が式(2)

【化34】



(2)

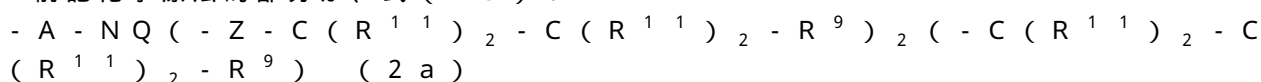
{ 式中、

A は、結合 ($-$)、酸素 ($-O-$)、硫黄 ($-S-$)、アミノ ($-NR^{10}-$)、メチレン ($-CH_2-$)、メチレンオキシ ($-CH_2-O-$)、オキシカルボニル ($-O-C(=O)-$)、チオカルボニル ($-S-C(=O)-$)、アミノカルボニル ($-NR^{10}-C(=O)-$)、オキシチオカルボニル ($-O-C(=S)-$)、チオチオカルボニル ($-S-C(=S)-$)、アミノチオカルボニル ($-NR^{10}-C(=S)-$)、メチレンオキシカルボニル ($-CH_2-O-C(=O)-$)、メチレンチオカルボニル ($-CH_2-S-C(=O)-$)、メチレンアミノカルボニル ($-CH_2-NR^{10}-C(=O)-$)、メチレンオキシチオカルボニル ($-CH_2-O-C(=S)-$)、メチレンチオチオカルボニル ($-CH_2-S-C(=S)-$)、メチレンアミノチオカルボニル ($-CH_2-NR^{10}-C(=S)-$)、カルボニル ($-C(=O)-$)、メチレンカルボニル ($-CH_2-C(=O)-$)、チオカルボニル ($-C(=S)-$) およびメチレンチオカ

ルボニル (- C H ₂ - C (= S) -) から選択され ;
 Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され ;
 Q は、 - O ⁻ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) および自由電子対 (:) から選択され、ただし、Q が - O ⁻ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) である場合、A は、結合 (「 - 」) およびメチレン (- C H ₂ -) から選択され、Z は結合 (「 - 」) であり、式 (2) の化学療法的部分は N - オキシド (- A - N ⁺ (- O ⁻) (- C (R ^{1 1}) ₂ - C (R ^{1 1}) ₂ - R ⁹) ₂) であり ;
 各 R ^{1 1} は、水素、ジュウテリオおよび C ₁ - ₃ アルキルから独立に選択され ;
 各 R ⁹ は、フルオロ (- F)、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₁ - ₄ アルキルから選択される)、C ₁ - ₄ (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₁ - ₄ (ペル) フルオロアルキルから選択される) および (置換) アリールスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₆ - ₁₀ アリールから選択される) から独立に選択される }
 の部分である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化学療法的部分が、式 (2 a) :



{ 式中、

A は、結合 (「 - 」)、メチレン (- C H ₂ -)、酸素 (- O -)、メチレンオキシ (- C H ₂ - O -)、カルボニル (- C (= O) -)、メチレンカルボニル (- C H ₂ - C (= O) -)、オキシカルボニル (- O - C (= O) -) およびメチレンオキシカルボニル (- C H ₂ - O - C (= O) -) から選択され ;
 Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され ;
 Q は、 - O ⁻ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) および自由電子対 (:) から選択され ;
 各 R ^{1 1} は、水素およびジュウテリオから独立に選択され ;
 各 R ⁹ は、フルオロ (- F)、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₁ - ₄ アルキルから選択される)、C ₁ - ₄ (ペル) フルオロアルキルスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₁ - ₄ (ペル) フルオロアルキルから選択される) および (置換) アリールスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₆ - ₁₀ アリールから選択される) から独立に選択される }
 の部分である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化学療法的部分が、 - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - C H ₂ - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - N ⁺ (- O ⁻) (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - C H ₂ - N ⁺ (- O ⁻) (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - N (- O - C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹)、 - C H ₂ - N (- O - C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹)、 - O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - C H ₂ - O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - C O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - C H ₂ - C O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、 - O - C O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂、および - C H ₂ - O - C O - N (- C H ₂ - _m D _m - C H ₂ - _n D _n - R ⁹) ₂ から選択され、
 m および n が 0、1 および 2 から独立に選択され ;
 各 R ⁹ が、クロロ (- C l)、ブromo (- B r)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- O S O ₂ R ^{4 0}、ここで R ^{4 0} は、C ₁ - ₄ アルキルから選択される) および C ₁

~ 4 (ペル)フルオロアルキルスルホネート ($-\text{OSO}_2\text{R}^{40}$ 、ここで R^{40} は、 $\text{C}_{1\sim 4}$ (ペル)フルオロアルキルから選択される) から独立に選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および1H-テトラゾールから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

各 R^7 が、水素、ジウテリオ、フルオロ、ヒドロキシルおよびメチルから独立に選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^8 が、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびシクロプロピルから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

L が、結合「 $-$ 」、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、および $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチル、およびエチルから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^1 および R^5 のそれぞれが、ハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルスルファニル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ヘテロアルコキシ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $\text{C}_{3\sim 5}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 5}$ シクロアルキルオキシおよび $\text{C}_{4\sim 8}$ シクロアルキルアルキルから独立に選択され；各 R^{10} が水素、ジウテリオ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルおよび $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキルおよび $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 および R^5 の 1 つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；
 R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^4 が、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N$

($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9$)₂ から選択され、各 R^9 が、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「 $-$ 」、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、および $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^5 が、ハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒に 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の 1 つが、 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ および $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ から選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「 $-$ 」、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ および $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ から選択され、 R^{17} が、水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^1 および R^5 の 1 つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、および $-P(O)(OH)H$ から選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

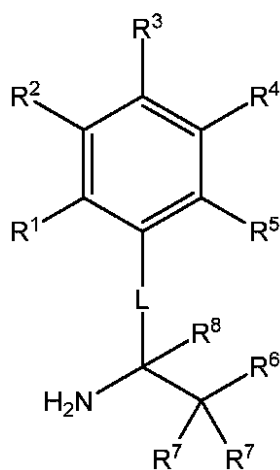
R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「 $-$ 」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} は水素、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

式 (1)：

【化 3 3】



(1)

{ 式中、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群より選択され；

R^3 および R^4 の 1 つは、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-C$

$H_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは、水素およびジウテリオからなる群より独立に選択され；

R^6 は、 $-COOH$ および $-CO(-OCH_3)$ からなる群より選択され；

各 R^7 は、水素およびジウテリオからなる群より独立に選択され；

R^8 は、水素およびジウテリオからなる群より選択され；

L は、結合(「-」)および $-CH_2-$ からなる群より選択される；

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^1 が、メチルおよびメトキシからなる群より選択され；

R^4 が、 $-N(-CH_2-CH_2-Cl)_2$ であり；

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素であり；

R^8 が、水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

式(1)の化合物が：

3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)；

3-アミノ-3-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(2)；

3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(3)；

3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(4)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(5)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(6)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]ブタン酸(7)；

(3S)-3-アミノ-4-[3-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2,6-ジメチル-フェニル]ブタン酸(8)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]-3-メチル-ブタン酸(9)；

[(2R)-2-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロピル]ホスフィン酸(10)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(11)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(12)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-クロロエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(13)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-プロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-プロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-

ル - フェニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 (16) ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] フェノキシ]
 ブタン酸 (17) ;
 (3 R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル
 - フェニル] ペンタン酸 (18) ;
 (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) カルバモイル
) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (19) ;
 (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイルオキシメ
 チル] - 2 - ニトロ - フェニル] ブタン酸 (20) ;
 (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ
) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (21) ;
 3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - プチル] - N , N - ビス
 (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (22) ; および
 (3 R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニ
 ル] ブタン酸 (23) ;

、または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載
 の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩 および薬学的に許容されるピ
 ヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 18】

患者におけるがんを処置するための組成物であって、治療有効量の 請求項 1 に記載の化
 合物 またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

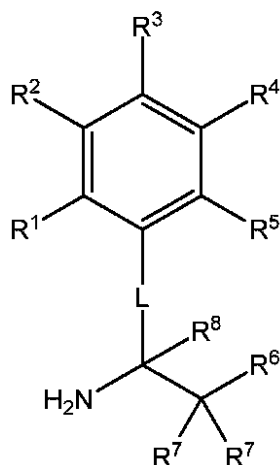
第 6 の態様では、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物をそのような処置を必要とする
 患者に投与するステップを含む、患者におけるがんを処置するための式 (1) の化合物の
 使用が提供される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

式 (1) :

【化 3 3】



(1)

{ 式中、

R^1 および R^5 の少なくとも 1 つは、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、置換 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、置換 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、置換 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルおよび置換 C_{6-16} ヘテロアリールアルキルから独立に選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の 1 つは化学療法的部分を含み；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれは、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{4-8} シクロアルキルアルキルおよび C_{4-8} シクロアルキルヘテロアルキルから独立に選択され；

R^6 は、カルボン酸 ($-COOH$)、カルボン酸類似体およびカルボン酸 (バイオ) アイソスターから選択され；

各 R^7 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルから独立に選択されるか；または 2 つの R^7 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキル環および C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環から選択される環を形成しており；

R^8 は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

各 R^{10} は、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} はそれらが結合している窒素と一緒になって3～6員の複素環式環を形成しており；

L は $-(X)_a-$ であり、

各 X は、結合 (「-」)、 $-C(R^{16})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ および $-N(R^{17})-$ から独立に選択され、各 R^{16} は、水素、ジウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つの R^{16} はそれらが結合している炭素と一緒になって、 C_{3-6} シクロアルキル環もしくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環を形成しており、ここで R^{17} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

a は0、1、2、3および4から選択される}

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

各置換基が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ (オキシ)、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびフェニルから独立に選択され；各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、化学療法的部分を含む、項目1に記載の化合物。

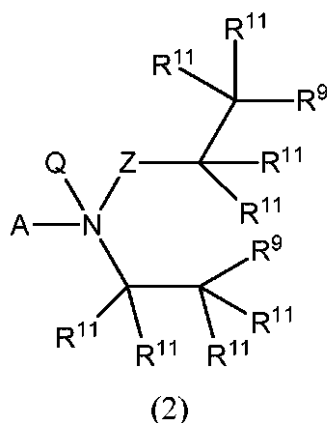
(項目4)

前記化学療法的部分が、ナイトロジェンマスタード $-N(-CR_2-CR_2-X)_2$ 、 N -モノアルキルまたは N 、 N -ジアルキルトリアゼン ($-N=N-NR_2$)、ハロアセトアミド ($-NR-CO-CH_2-X$)、エポキシド ($-CROCR-R$)、アジリジン ($-NC_2H_4$)、ミカエルアクセプター ($-CR=CR-EWG-$)、スルホン酸エステルまたはビススルホン酸エステル ($-OSO_2R$ または $ROSO_2-$)、 N -ニトロソ尿素 ($-NR-CO-N(NO)R$)、ビススルホニルヒドラジン ($R''SO_2-NR-N(-)-SO_2R''$ 、 $-SO_2-NR-NR'-SO_2R''$ または $R''SO_2-NR-NR'-SO_2-$)、ホスホロアミデート ($-O-P(=O)(N(R)-CH_2-CH_2-X)_2$ または $-O-P(=O)(N(-CH_2-CH_2-X)_2)_2$) および放射性核種から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目5)

前記化学療法的部分が式(2)

【化 3 4】



{ 式中、

A は、結合 (「 - 」)、酸素 (- O -)、硫黄 (- S -)、アミノ (- NR^{1 0} -)、メチレン (- CH₂ -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、オキシカルボニル (- O - C (= O) -)、チオカルボニル (- S - C (= O) -)、アミノカルボニル (- NR^{1 0} - C (= O) -)、オキシチオカルボニル (- O - C (= S) -)、チオチオカルボニル (- S - C (= S) -)、アミノチオカルボニル (- NR^{1 0} - C (= S) -)、メチレンオキシカルボニル (- CH₂ - O - C (= O) -)、メチレンチオカルボニル (- CH₂ - S - C (= O) -)、メチレンアミノカルボニル (- CH₂ - NR^{1 0} - C (= O) -)、メチレンオキシチオカルボニル (- CH₂ - O - C (= S) -)、メチレンチオチオカルボニル (- CH₂ - S - C (= S) -)、メチレンアミノチオカルボニル (- CH₂ - NR^{1 0} - C (= S) -)、カルボニル (- C (= O) -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - C (= O) -)、チオカルボニル (- C (= S) -) およびメチレンチオカルボニル (- CH₂ - C (= S) -) から選択され；

Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され；

Q は、 $-O^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) および自由電子対 (:) から選択され、ただし、Q が $-O^-$ (正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子) である場合、A は、結合 (「 - 」) およびメチレン (- CH₂ -) から選択され、Z は結合 (「 - 」) であり、式 (2) の化学療法的部分は N - オキシド (- A - N⁺ (- O⁻) (- C (R^{1 1})₂ - C (R^{1 1})₂ - R⁹)₂) であり；

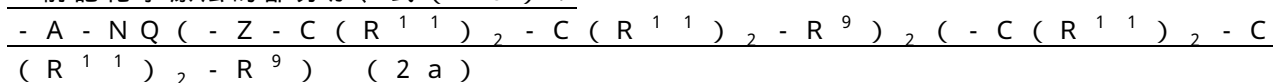
各 R^{1 1} は、水素、ジユテリオおよび C₁ - ₃ アルキルから独立に選択され；

各 R⁹ は、フルオロ (- F)、クロロ (- Cl)、ブromo (- Br)、ヨード (- I)、アルキルスルホネート (- OSO₂R^{4 0}、ここで R^{4 0} は、C₁ - ₄ アルキルから選択される)、C₁ - ₄ (ペル)フルオロアルキルスルホネート (- OSO₂R^{4 0}、ここで R^{4 0} は、C₁ - ₄ (ペル)フルオロアルキルから選択される) および (置換)アリアルスルホネート (- OSO₂R^{4 0}、ここで R^{4 0} は、C₆ - ₁₀ アリアルから選択される) から独立に選択される }

の部分である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

前記化学療法的部分が、式 (2 a) :



{ 式中、

A は、結合 (「 - 」)、メチレン (- CH₂ -)、酸素 (- O -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、カルボニル (- C (= O) -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - C (= O) -)、オキシカルボニル (- O - C (= O) -) およびメチレンオキシカルボニル (- CH₂ - O - C (= O) -) から選択され；

Z は、結合 (「 - 」) および酸素 (- O -) から選択され；

Qは、 $-O^-$ （正電荷をもつ窒素原子と結合している負電荷をもつ酸素原子）および自由電子対（ $:$ ）から選択され；

各 R^{11} は、水素およびジウテリオから独立に選択され；

各 R^9 は、フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、アルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} アルキルから選択される）、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルから選択される）および（置換）アリールスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{6-10} アリールから選択される）から独立に選択される；

の部分である、項目1に記載の化合物。

（項目7）

前記化学療法的部分が、 $-N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - m D_m - CH_2 - n D_n - R^9)_2$ から選択され、

m および n が0、1および2から独立に選択され；

各 R^9 が、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、アルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} アルキルから選択される）および C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルスルホネート（ $-OSO_2R^{40}$ 、ここで R^{40} は、 C_{1-4} （ペル）フルオロアルキルから選択される）から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

（項目8）

前記化学療法的部分が、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、ヨード（ $-I$ ）、メチルスルホニルオキシ（ $-OSO_2CH_3$ ）およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ（ $-OSO_2CF_3$ ）から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

（項目9）

R^6 が、カルボン酸（ $-COOH$ ）、ヒドロキサム酸（ $-CONR^{12}OH$ ）、ボロン酸（ $-B(OH)(OR^{12})$ ）、ホスフィン酸またはその誘導体（ $-PO(OH)R^{12}$ ）、ホスホン酸またはその誘導体（ $-PO(OH)(OR^{12})$ ）、スルフィン酸（ $-SOOH$ ）、スルホン酸（ $-SO_2OH$ ）、スルホンアミド（ $-SO_2NHR^{12}$ または $-NH(SO_2)R^{12}$ ）、スルホニイミドまたはアシルスルホニイミド（ $-SO_2NHCOR^{12}$ または $-CONH(SO_2)R^{12}$ ）、スルホニル尿素（ $-SO_2NHC(=O)NHR^{12}$ または $-NH(C(=O)NHSO_2)R^{12}$ ）、アミド（ $-CONHR^{12}$ または $-NHC(=O)R^{12}$ ）、アシルシアナミド（ $-CONHCN$ ）、2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール（ $-CH(CF_3)OH$ ）、2,2,2-トリフルオロメチルケトンおよびその水和物

($-\text{COCF}_3$ および $-\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$)、上記のいずれかのものの酸性複素環および任意の環状互変異性体、ならびに上記のいずれかのものの酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび任意の共鳴形態から選択され； $\text{R}^{1,2}$ が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{6-10} アリールから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

前記酸性複素環および環状互変異性体が、1H-テトラゾール、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール、5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール、5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3-ヒドロキシイソオキサゾール、3-ヒドロキシイソチアゾール、1-ヒドロキシ-イミダゾール、1-ヒドロキシ-ピラゾール、1-ヒドロキシ-トリアゾール、1H-イミダゾール-2-オール、テトラゾール-5-チオール、3-ヒドロキシキノリン-2-オン、4-ヒドロキシキノリン-2-オン、テトロン酸、テトラミン酸、メルカプトアゾール、例えばスルファニル-1H-イミダゾール、スルフィニル-1H-イミダゾール、スルホニル-1H-イミダゾール、スルファニル-1H-トリアゾール、スルフィニル-1H-トリアゾール、スルホニル-1H-トリアゾール、スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルフィニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール、スルファニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルフィニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルホニル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン、スルファニル1H-テトラゾール、スルファニル2H-テトラゾール、スルフィニル1H-テトラゾール、スルフィニル2H-テトラゾール、スルホニル1H-テトラゾール、スルホニル2H-テトラゾール、およびスルホンイミドアミドから選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

前記酸性オキソ炭素環または環状ポリオンおよび共鳴形態が、シクロペンタン-1,3-ジオン、スクアリン酸、スクエアアミド、混合スクアラメートおよび 2,6-ジフルオロフェノールから選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{1,2})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1,2}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COR}^{1,2}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{CONHR}^{1,2}$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、1H-テトラゾール、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール、5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール、5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール、チアゾリジンジオン、オキサゾリジンジオン、オキサジアゾリジンジオン、3-ヒドロキシイソオキサゾール、3-ヒドロキシイソチアゾール、シクロペンタン-1,3-ジオン、スクアリン酸、スクエアアミドおよび混合スクアラメートから選択され； $\text{R}^{1,2}$ が、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}\text{COCF}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ および 1H-テトラゾールから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

R^6 が、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ および 1H-テトラゾールから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 15)

R^6 が $-\text{COOH}$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^7 が、それらが結合している炭素原子

と一緒にあって $C_3 \sim 5$ シクロアルキル環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあってシクロプロピル環もしくはシクロブチル環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

各 R^7 が、水素、ジュウテリオ、フルオロ、ヒドロキシルおよびメチルから独立に選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 19)

各 R^7 が、水素およびジュウテリオから独立に選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 20)

各 R^7 が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 21)

R^8 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシおよびシクロプロピルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

R^8 が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびシクロプロピルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 23)

R^8 が、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 24)

R^8 がメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 25)

R^8 が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 26)

各 R^{10} が、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択されるか、または 2 つの R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって 3 ~ 5 員の複素環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 27)

各 R^{10} が、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 28)

L が $(-X-)_a$ であり、

a が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

X が、酸素 $(-O-)$ 、硫黄 $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-SO_2-)$ 、カルボニル $(-CO-)$ 、 $-C(R^{16})_2$ およびアミノ $(-NR^{17}-)$ から選択され、 R^{16} が、水素、ジュウテリオ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択され、 R^{17} が水素、メチルまたはエチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 29)

L が、結合 $(-)$ 、メチレン $(-CH_2-)$ 、フルオロメチレン $(-CFH-)$ 、ジフルオロメチレン $(-CF_2-)$ 、ヒドロキシメチレン $(-C(OH)H-)$ 、エタン-1,1-ジイル $(-CHCH_3-)$ 、プロパン-2,2-ジイル $(-C(CH_3)_2-)$ 、プロパン-1,1-ジイル $(-CH(CH_2-CH_3)-)$ 、酸素 $(-O-)$ 、硫黄 $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-SO_2-)$ 、カルボニル $(-CO-)$ およびアミノ $(-NR^{17}-)$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルまたはエチル

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 30)

L が、結合 (「 - 」)、メチレン (- CH₂ -)、フルオロメチレン (- CFH -)、ジフルオロメチレン (- CF₂ -)、ヒドロキシメチレン (- C(OH)H -)、エタン - 1, 1 - ジイル (- CHCH₃ -)、プロパン - 2, 2 - ジイル (- C(CH₃)₂ -)、酸素 (- O -)、スルホニル (- SO₂ -)、カルボニル (- CO -)、およびアミノ (- NR¹⁷ -) から選択され、R¹⁷ が水素またはメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 31)

L が、エタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CH₂ -)、プロパン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHCH₃ または - CHCH₃ - CH₂ -)、ヒドロキシエタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHOH - または - CHOH - CH₂ -)、フルオロエタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHF - または - CHF - CH₂ -)、ジフルオロエタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CF₂ - または - CF₂ - CH₂ -)、カルボニルアミノ (- CO - NR¹⁷ -)、アミノカルボニル (- NR¹⁷ - CO -)、メチレンアミノ (- CH₂ - NR¹⁷ -)、アミノメチレン (- NR¹⁷ - CH₂ -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、オキシメチレン (- O - CH₂ -)、メチレンチイル (- CH₂ - S -)、チイルメチレン (- S - CH₂ -)、メチレンスルフィニル (- CH₂ - SO -)、スルフィニルメチレン (- SO - CH₂ -)、メチレンスルホニル (- CH₂ - SO₂ -)、スルホニルメチレン (- SO₂ - CH₂ -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - CO -)、およびカルボニルメチレン (- CO - CH₂ -) から選択され、R¹⁷ が水素、メチルまたはエチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 32)

L が、エタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CH₂ -)、プロパン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHCH₃ - または - CHCH₃ - CH₂ -)、ヒドロキシエタン - 1, 2 - ジイル (- CH₂ - CHOH - または - CHOH - CH₂ -)、カルボニルアミノ (- CO - NR¹⁷ -)、アミノカルボニル (- NR¹⁷ - CO -)、メチレンアミノ (- CH₂ - NR¹⁷ -)、アミノメチレン (- NR¹⁷ - CH₂ -)、メチレンオキシ (- CH₂ - O -)、オキシメチレン (- O - CH₂ -)、メチレンチイル (- CH₂ - S -)、チイルメチレン (- S - CH₂ -)、メチレンスルホニル (- CH₂ - SO₂ -)、スルホニルメチレン (- SO₂ - CH₂ -)、メチレンカルボニル (- CH₂ - CO -)、およびカルボニルメチレン (- CO - CH₂ -) から選択され、R¹⁷ が水素およびメチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

L が、結合「 - 」、 - CH₂ - 、 - C(OH)H - 、 - CHCH₃ - 、 - C(CH₃)₂ - 、 - CF₂ - 、 - O - 、 - SO₂ - 、 - NR¹⁷ - 、 - CO - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHCH₃ - 、 - CHCH₃ - CH₂ - 、 - CH₂ - CHOH - 、 - CHOH - CH₂ - 、 - CH₂ - CF₂ - 、 - CF₂ - CH₂ - 、 - CO - NR¹⁷ - 、 - NR¹⁷ - CO - 、 - CH₂ - NR¹⁷ - 、 - NR¹⁷ - CH₂ - 、 - CH₂ - O - 、 - O - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - SO₂ - 、 - SO₂ - CH₂ - 、 - CH₂ - CO - 、 および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷ が水素、メチル、およびエチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 34)

R¹ および R⁵ の少なくとも 1 つが、ハロゲン、 - N(R¹⁰)₂、 - N⁺(- O -) (R¹⁰)₂、 - N(R¹⁰)(OR¹⁰)、 - NO₂、 - NO、 - CN、 - COOR¹⁰、 - CON(R¹⁰)₂、 - OH、C₁ - 4 アルキル、置換 C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、置換 C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルスルファニル、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ヘテロアルコキシ、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、C₃ - 5 シクロアルキル、C₃ - 5 シクロアルキルオキシおよび C₄ - 8 シクロアルキルアルキルが

ら独立に選択され；

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目35)

R^1 および R^5 の少なくとも1つが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから独立に選択され；

各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目36)

R^1 および R^5 のそれぞれが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および

-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各R⁹が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃および-OSO₂CF₃から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目37)

R¹およびR⁵のそれぞれが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルスルファニル、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄フルオロアルコキシ、C₃-₅シクロアルキルおよびC₃-₅シクロアルキルオキシから独立に選択され；

各R¹⁰が、水素およびC₁-₃アルキルから独立に選択されるか、または2つのR¹⁰が、それらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R²、R³およびR⁴の1つが、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各R⁹が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃および-OSO₂CF₃から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目38)

R¹およびR⁵の1つが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルスルファニル、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄アルキルスルホニル、C₁-₄ヘテロアルキル、C₁-₄ヘテロアルコキシ、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄フルオロアルコキシ、C₃-₅シクロアルキル、C₃-₅シクロアルキルオキシおよびC₄-₈シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各R¹⁰が、水素、ジウテリオ、C₁-₄アルキルおよびC₁-₄アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルなR¹⁰が、それらが結合している窒素と一緒に3~6員の複素環式環を形成しており；

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の1つが、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各R⁹が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃および-OSO₂CF₃から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目39)

R¹およびR⁵の1つが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルスルファニル、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄フルオロアルキル、C₁-₄フルオロアルコキシ、C₃-₅シクロアルキルおよびC₃-₅シクロアルキルオキシから独立に選択され；

各R¹⁰が、水素およびC₁-₃アルキルから独立に選択されるか、または2つのR¹⁰が、それらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択される、項目1に記載の化合物。

(項目40)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；

各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目41)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが、水素、ジウテリオ、ハロゲン、 $-NR^{10}_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから独立に選択され、各 R^{10} が、水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成している、項目1に記載の化合物。

(項目42)

R^1 および R^5 の他方が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目43)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素である、項目1に記載の化合物。

(項目44)

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素である、項目1に記載の化合物。

(項目45)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、置換 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、置換 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、置換 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{4-12} ヘテロ

シクロアルキルアルキル、置換 C_{4-12} ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリアル、置換 C_{5-10} ヘテロアリアル、 C_{6-16} ヘテロアリアルアルキルおよび置換 C_{6-16} ヘテロアリアルアルキルから選択され；

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に becoming 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^5 が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目46)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；

各 R^{10} が、水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に becoming 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^5 が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目47)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に becoming 3 ~ 5 員の複素環式環を形成しており；

R^5 が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目48)

R^1 および R^5 のそれぞれが、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから独立に選択され；各 R^{10} が水素、ジウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒に becoming 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R⁷ が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄フルオロアルキルおよびC₁₋₄フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-SO₂-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-SO₂-CH₂-、-CH₂-CO-、および-CO-CH₂-から選択され、R¹⁷ が水素、メチルおよびエチルから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目49)

R¹ および R⁵ のそれぞれが、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルファニル、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄フルオロアルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルおよびC₃₋₅シクロアルキルオキシから独立に選択され；各 R¹⁰ が、水素およびC₁₋₃アルキルから独立に選択されるか、または2つのR¹⁰ が、それらが結合している窒素と一緒に3~5員の複素環式環を形成しており；

R⁴ が、-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、および-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂から選択され、各 R⁹ が、-Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃ および -OSO₂CF₃ から独立に選択され；

R²、R³ および R⁴ のそれぞれが水素であり；

R⁶ が -COOH であり；

各 R⁷ が独立に、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロであり；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-CH₂-CO-、および-CO-CH₂-から選択され、R¹⁷ が水素およびメチルから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目50)

R¹ が、ハロゲン、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルファニル、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄ヘテロアルキル、C₁₋₄ヘテロアルコキシ、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄フルオロアルコキシ、C₃₋₅シクロアルキル、C₃₋₅シクロアルキルオキシおよびC₄₋₈シクロアルキルア

ルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルまたはエチルである、項目1に記載の化合物。

(項目51)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3～5員の複素環式環を形成しており；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$

-、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目52)

R^5 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジュウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または2つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~6員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

Lが、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素、メチルおよびエチルから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目53)

R^5 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか、または2つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって3~5員の複素環式環を形成しており；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つが、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-$

CH₂ - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - CH₂ - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、および - CH₂ - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ が、

- Cl、 - Br、 - I、 - OSO₂CH₃ および - OSO₂CF₃ から独立に選択され；

R⁶ が - COOH であり；

各 R⁷ が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「 - 」、 - CH₂ -、 - C (OH) H -、 - CHCH₃ -、 - C (CH₃)₂ -、 - CF₂ -、 - O -、 - NR¹⁷ -、 - CH₂ - CH₂ -、 - CH₂ - CHCH₃ -、 - CHCH₃ - CH₂ -、 - CH₂ - CHOH -、 - CHOH - CH₂ -、 - CH₂ - CF₂ -、 - CF₂ - CH₂ -、 - CO - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CO -、 - CH₂ - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CH₂ -、 - CH₂ - O -、 - O - CH₂ -、 - CH₂ - S -、 - S - CH₂ -、 - CH₂ - SO₂ -、 - CH₂ - CO -、および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷ が水素およびメチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5 4)

R¹ および R⁵ の 1 つが、 - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - CH₂ - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - O - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、および - CH₂ - O - CO - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂ から選択され、各 R⁹ が、 - Cl、 - Br、 - I、 - OSO₂CH₃ および - OSO₂CF₃ から独立に選択され；

R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の他のそれぞれが水素であり；

R⁶ が、 - COOH、 - S (O) OH、 - P (O) (OH) H および 1 H - テトラゾールから選択され；

各 R⁷ が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R⁸ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、C₁-₄ アルコキシ、C₁-₄ フルオロアルキルおよび C₁-₄ フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「 - 」、 - CH₂ -、 - C (OH) H -、 - CHCH₃ -、 - C (CH₃)₂ -、 - CF₂ -、 - O -、 - SO₂ -、 - NR¹⁷ -、 - CO -、 - CH₂ - CH₂ -、 - CH₂ - CHCH₃ -、 - CHCH₃ - CH₂ -、 - CH₂ - CHOH -、 - CHOH - CH₂ -、 - CH₂ - CF₂ -、 - CF₂ - CH₂ -、 - CO - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CO -、 - CH₂ - NR¹⁷ -、 - NR¹⁷ - CH₂ -、 - CH₂ - O -、 - O - CH₂ -、 - CH₂ - S -、 - S - CH₂ -、 - CH₂ - SO₂ -、 - SO₂ - CH₂ -、 - CH₂ - CO -、および - CO - CH₂ - から選択され、R¹⁷ が水素、メチルおよびエチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5 5)

R¹ および R⁵ の 1 つが、 - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - CH₂ - N⁺ (- O⁻) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)₂、 - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - CH₂ - R⁹)、 - CH₂ - N (- O - CH₂ - CH₂ - R⁹) (- CH₂ - C

$H_2 - R^9$)、 $-O-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の他のそれぞれが水素であり；

R^6 が $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2 - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CHCH_3 -$ 、 $-CHCH_3 - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CHOH -$ 、 $-CHOH - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CF_2 -$ 、 $-CF_2 - CH_2 -$ 、 $-CO - NR^{17} -$ 、 $-NR^{17} - CO -$ 、 $-CH_2 - NR^{17} -$ 、 $-NR^{17} - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - O -$ 、 $-O - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - S -$ 、 $-S - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - SO_2 -$ 、 $-CH_2 - CO -$ 、および $-CO - CH_2 -$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 56)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキルオキシおよび C_{4-8} シクロアルキルアルキルから選択され；各 R^{10} が、水素、ジユウテリオ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択されるか、または 2 つのジェミナルな R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ~ 6 員の複素環式環を形成しており；

R^4 が、 $-N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - N^+(-O^-)(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-CH_2 - N(-O - CH_2 - CH_2 - R^9)(-CH_2 - CH_2 - R^9)$ 、 $-O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - O - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-CH_2 - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、 $-O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ 、および $-CH_2 - O - CO - N(-CH_2 - CH_2 - R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素であり；

R^6 が、 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ および 1H-テトラゾールから選択され；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルキルおよび C_{1-4} フルオロアルコキシから選択され；

L が、結合「-」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2 - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CHCH_3 -$ 、 $-CHCH_3 - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CHOH -$ 、 $-CHOH - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - CF_2 -$ 、 $-CF_2 - CH_2 -$ 、 $-CO - NR^{17} -$ 、 $-NR^{17} - CO -$ 、 $-CH_2 - NR^{17} -$ 、 $-NR^{17} - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - O -$ 、 $-O - C$

H_2- 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{1-7} が水素、メチルおよびエチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 57)

R^1 が、ハロゲン、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルファニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{3-5} シクロアルキルオキシから選択され；各 R^{10} が、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるか；または 2 つの R^{10} が、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ~ 5 員の複素環式環を形成しており；

R^4 が、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、および $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ から選択され、各 R^9 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され、

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが水素であり；

R^6 が $-COOH$ であり；

各 R^7 が、水素、メチル、ヒドロキシルおよびフルオロから独立に選択され；

R^8 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

L が、結合「 $-$ 」、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、および $-CO-CH_2-$ から選択され、 R^{17} が水素およびメチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 58)

絶対立体化学が (R) である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 59)

絶対立体化学が (S) である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 60)

式 (1) の化合物が：

3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸 (1)；

3-アミノ-3-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸 (2)；

3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸 (3)；

3-アミノ-4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸 (4)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸 (5)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸 (6)；

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メトキシ - フェニル] ブタン酸 (7) ;

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] ブタン酸 (8) ;

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9) ;

[(2 R) - 2 - アミノ - 3 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] プロピル] ホスフィン酸 (10) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (11) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (12) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (13) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - プロモエチル (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (14) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - プロモエチル (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (15) ;

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [[5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 (16) ;

(3S) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] フェノキシ] ブタン酸 (17) ;

(3R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ペンタン酸 (18) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) カルバモイル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (19) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイルオキシメチル] - 2 - ニトロ - フェニル] ブタン酸 (20) ;

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (21) ;

3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - プチル] - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (22) ; および

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [2 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイル] フェニル] ブタン酸 (23) ;

、または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 1)

ガバペンチンの V_{max} の少なくとも 10 % の LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性 V_{max} を示す、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 2)

ガバペンチンの V_{max} の少なくとも 50 % の LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性 V_{max} を示す、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 3)

1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定されたガバペンチンの LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性取込みの少なくとも 10 % の LAT 1 / 4 F 2 h c 依存性取込み ; ならびに 1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定された L - ロイシンの系 A - 、系 N - 、系 ASC - および LAT 2 / 4 F 2 h c 依存性取込みの 50 % 未満の系 A - 、系 N - 、系 ASC - および LAT 2 / 4 F 2 h c 依存性取込みを示す、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 4)

1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定されたガバペンチンの LAT1 / 4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1 / 4F2hc 依存性取込み; ならびに 1 mM (1 mmol / L) の細胞外濃度で測定された L - ロイシンの系 A -、系 N -、系 ASC - および LAT2 / 4F2hc 依存性取込みの 10% 未満の系 A -、系 N -、系 ASC - および LAT2 / 4F2hc 依存性取込みを示す、項目 1 に記載の化合物。

(項目 65)

項目 1 に記載の化合物および薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

(項目 66)

注入可能な製剤である、項目 64 に記載の医薬組成物。

(項目 67)

治療有効量の項目 1 に記載の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与するステップを含む、患者におけるがんを処置するための、項目 1 に記載の化合物の使用。

(項目 68)

前記がんが、LAT1 / 4F2hc 輸送体を発現する、項目 67 に記載の使用。

(項目 69)

前記がんが、成人および小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、成人および小児急性骨髄性白血病 (AML)、小児副腎皮質癌、AIDS 関連がん、AIDS 関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、小児非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌 (非黒色腫)、肝外胆管がん、小児膀胱がん、骨がん、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、小児頭蓋咽頭腫、小児脳幹グリオーマ、成人および小児脳腫瘍、小児中枢神経系胎児性腫瘍、小児小脳星細胞腫、脳腫瘍、大脳星細胞腫 / 悪性グリオーマ、非浸潤性乳管癌、小児上衣腫、小児上衣腫、小児鼻腔神経芽細胞腫、小児髓芽腫、小児髓様上皮腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍および松果体芽細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、小児脳脊髄腫瘍、成人および小児乳がん、男性乳がん、小児気管支腫瘍、リンパ系統の造血器腫瘍、骨髄系統の造血器腫瘍、パーキットリンパ腫、小児カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、頭頸部の癌、小児中枢神経系胎児性腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、小児小脳星細胞腫、大脳星細胞腫 / 悪性グリオーマ、小児子宮頸がん、小児がん、小児脊索腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸がん、皮膚 T 細胞リンパ腫、小児中枢神経系胎児性腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、小児上衣芽腫、小児上衣腫、食道がん、小児食道がん、ユーングファミリー腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、色素がん、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃がん、小児胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (gIST)、小児消化管間質細胞腫瘍、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍 / 疾患、成人グリオーマ、神経膠芽腫、小児脳幹、小児大脳星細胞腫、小児視覚路および視床下部グリオーマ、ヘアリー細胞白血病、小児心臓がん、頭頸部がん、小児頭頸部がん、成人 (原発性) 肝細胞 (肝臓) がん、小児 (原発性) 肝細胞 (肝臓) がん、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、小児視床下部および視覚路グリオーマ、眼球内黒色腫、膵臓神経内分泌腫瘍 (島細胞腫瘍)、膵内分泌部腫瘍 (島細胞腫瘍)、カボジ肉腫、腎臓 (腎細胞) がん、腎臓がん、喉頭がん、小児喉頭がん、成人急性リンパ芽球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病 (cm1)、ヘアリー細胞白血病、口唇および口腔がん、成人原発性肝臓がん、小児原発性肝臓がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、AIDS 関連リンパ腫、パーキットリンパ腫、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、小児髓芽腫、小児髓様上皮腫、黒色腫、眼球内 (色素) 黒色腫、メルケル細胞癌、成人悪性中皮腫、小児中皮腫、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、口腔がん、骨髄異形成 / 骨髄増殖性新生物、nut 遺伝子が関与する正

中部の管の癌、小児多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、悪性胚細胞腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、小児鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、小児口腔がん、口唇および口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、小児卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍、低悪性度の潜在性卵巣腫瘍、膵臓がん、小児膵臓がん、島細胞腫瘍、小児乳頭腫瘍、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、小児中間分化型松果体実質腫瘍、小児松果体芽細胞腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体部腫瘍、傍神経節腫、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、小児胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（cns）リンパ腫、妊娠および乳がん、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞（腎臓）がん、小児腎細胞（腎臓）がん、腎盂および尿管移行細胞がん、第15染色体におけるnUt遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫、小児横紋筋肉腫、唾液腺がん、小児唾液腺がん、肉腫（ユーイングファミリー腫瘍）、カポジ肉腫、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚がん（非黒色腫）、小児皮膚がん、黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、小細胞肺癌、小腸がん、成人軟部組織肉腫、小児軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌（非黒色腫）、不顕性の原発性および転移性頸部扁平上皮がん、胃がん、小児胃がん、小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍、皮膚T細胞リンパ腫、睾丸がん、咽喉がん、胸腺腫および胸腺癌、小児胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、小児甲状腺がん、妊娠性絨毛性腫瘍、未知原発部位の成人の癌、未知原発部位の小児がん、小児の異常ながん、尿管および腎盂の移行細胞がん、尿道がん、子宮内膜子宮がん、子宮肉腫、膣がん、小児膣がん、小児視覚路および視床下部グリオーマ、外陰がん、ヴァルデンストレーママクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍ならびに女性系がんから選択される、項目67に記載の使用。

（項目70）

前記がんが、原発性の成人および小児脳およびCNSがん、神経膠腫（GBM）、星細胞腫、皮膚がん、黒色腫、肺がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、大細胞肺癌、乳がん、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）、血液がん、骨髄異形成症候群（MDS）、多発性骨髄腫（MM）、急性骨髄性白血病（AML）、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）、肝臓がん、肝細胞癌（HCC）、食道がん、胃がんならびに上記のいずれかのものの任意の全身性および中枢性転移から選択される、項目69に記載の使用。

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月14日(2016.12.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

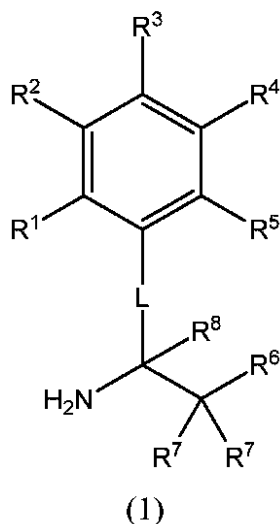
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化 3 3】



{ 式中、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選択され；

R^4 は、 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ であり、各 R^9 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ および $-OSO_2CF_3$ から独立に選択され；

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれは、水素およびジウテリオから独立に選択され；

R^6 は、 $-COOH$ および $-CO(-OCH_3)$ から選択され；

各 R^7 は、水素およびジウテリオから独立に選択され；

R^8 は、水素およびジウテリオから選択され；

L は、結合 ($-$) および $-CH_2-$ から選択される }

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

L が、 $-CH_2-$ であり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり；

R^4 が、 $-N(-CH_2-CH_2-Cl)_2$ であり、

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが、水素であり；

各 R^7 が、水素であり；

R^8 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

L が、 $-CH_2-$ であり；

R^1 が、 C_{1-6} アルコキシであり；

R^4 が、 $-N(-CH_2-CH_2-Cl)_2$ であり、

R^2 、 R^3 および R^5 のそれぞれが、水素であり；

各 R^7 が、水素であり；

R^8 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

L が、結合である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

L が、 $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 が、メチルおよびエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 が、メトキシおよびエトキシから選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁶ が、-COOHである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁶ が、-CO(-OCH₃)である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

式(1)の化合物が：

3-アミノ-3-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]プロパン酸(1)；

3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(3)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(5)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル]ブタン酸(6)；

(3S)-3-アミノ-4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メトキシ-フェニル]ブタン酸(7)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(11)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(12)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-クロロエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(13)；

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-プロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)；および

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-プロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)；

または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式(1)の化合物が、

1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定されたガバペンチンの LAT1/4F2hc 依存性取込みの少なくとも 10% の LAT1/4F2hc 依存性取込み；ならびに

1 mM (1 mmol/L) の細胞外濃度で測定された L-ロイシンの系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込みの 50% 未満の系 A-、系 N-、系 ASC- および LAT2/4F2hc 依存性取込み

を示す、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 14】

患者におけるがんを処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 15】

患者におけるがんを処置するための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

3-アミノ-3-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル-フェニル

] プロパン酸 (2) ;
3 - アミノ - 4 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル
] ブタン酸 (4) ;
(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 , 6 - ジ
メチル - フェニル] ブタン酸 (8) ;
(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル
- フェニル] - 3 - メチル - ブタン酸 (9) ;
[(2 R) - 2 - アミノ - 3 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチ
ル - フェニル] プロピル] ホスフィン酸 (10) ;
(3 S) - 3 - アミノ - 4 - [[5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチ
ル - フェニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 (16) ;
(3 R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル
- フェニル] ペンタン酸 (18) ;
(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエチル (クロロメチル) カルバモイル
) オキシ - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (19) ;
(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - [ビス (2 - クロロエチル) カルバモイルオキシメ
チル] - 2 - ニトロ - フェニル] ブタン酸 (20) ;
(3 R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ (2 - クロロエチル) アミノ
) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (21) ; および
3 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - プチル] - N , N - ビス
(2 - クロロエチル) - 4 - メチル - ベンゼンアミンオキシド (22) ;
または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物

。【請求項 17】

請求項 16 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される
 ビヒクルを含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0411

【補正方法】変更

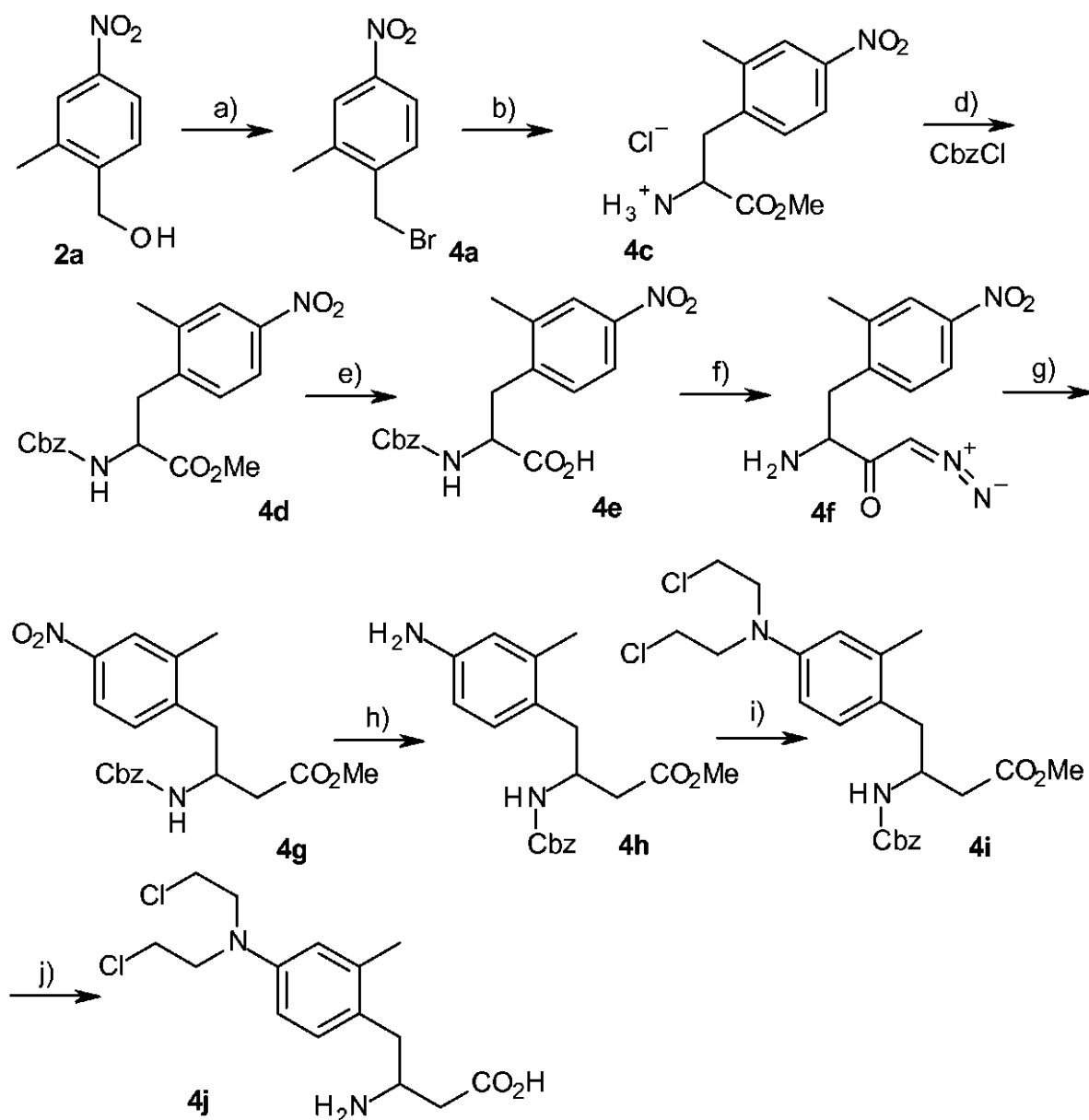
【補正の内容】

【0411】

(実施例 4)

3 - アミノ - 4 - [4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - 2 - メチル - フェニル]
 ブタン酸 (4)

【化 17】



ステップ A : 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (4 a)

説明 10 の一般手順に従い、1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (4 a) を、三臭化リン (PBr₃) の溶液 (DCM 中に 1.0 M PBr₃) (108 mL) を用いた、ジクロロメタン (DCM) (200 mL) に溶解した (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) メタノール (2 a) (18.0 g、108 mmol) (実施例 2 で説明の通り調製) の臭素化によって調製した。水による後処理によって、16.0 g (64% 収率) の淡黄色固体を得、これは、次のステップで直接、ならびにさらなる単離および精製なしで使用するのに十分な純度であった。R_f = 0.51 (EtOAc/Hxn = 1:5 v/v)。この分光学的データは、文献で提供されているデータと一致している。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0412

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0412】

ステップ B : メチル 2 - アミノ - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) プロパノエ

ート塩酸塩 (4c)

文献によるプロトコルを適応して、メチル 2 - アミノ - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) プロパノエート塩酸塩 (4c) を、アセトニトリル (MeCN) (30 mL) 中の 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (4a) (2.86 g、12.5 mmol)、炭酸カリウム (K_2CO_3) (4.31 g、31.2 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) (237 mg、1.04 mmol) を用いた、市販のメチル [(フェニルメチリデン) アミノ] アセテート (1.84 g、10.4 mmol) のアルキル化によって調製した。反応混合物を室温で約 6 時間攪拌し、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (Et₂O) で希釈し、有機層をブラインで洗浄した。相を分離し、有機層を、全体積が約 20 mL になるまで濃縮した。1.0 M 塩酸 (HCl) (50 mL) を加え、反応混合物を室温で終夜保持した。反応混合物をジエチルエーテル (Et₂O) でさらに希釈し、相を分離した。水相を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で濃縮した。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0465

【補正方法】変更

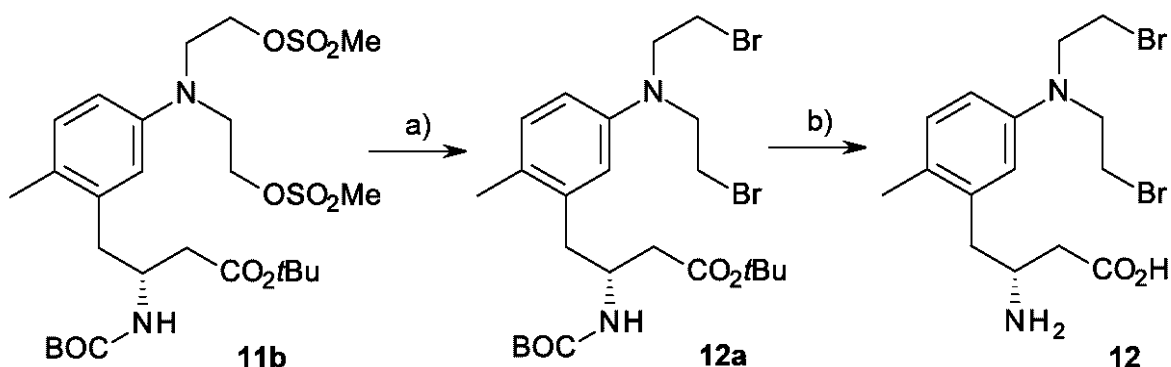
【補正の内容】

【0465】

(実施例 12)

(3R) - 3 - アミノ - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] ブタン酸 (12)

【化 24 - 2】



ステップ A : tert - ブチル (3R) - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (12a)

説明 19 の一般手順に従い、tert - ブチル (3R) - 4 - [5 - (ビス (2 - プロモエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (12a) を、テトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中、還流温度で約 6 時間での、臭化リチウム (LiBr) (1.74 g、20.0 mmol) との反応によって、tert - ブチル (3R) - 4 - [5 - (ビス (2 - メチルスルホニルオキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノエート (11b) (1.22 g、2.0 mmol) から調製し、水による後処理、ならびに酢酸エチル (EtOAc) およびヘキサン混合物を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物 (12a) を得る。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0469

【補正方法】変更

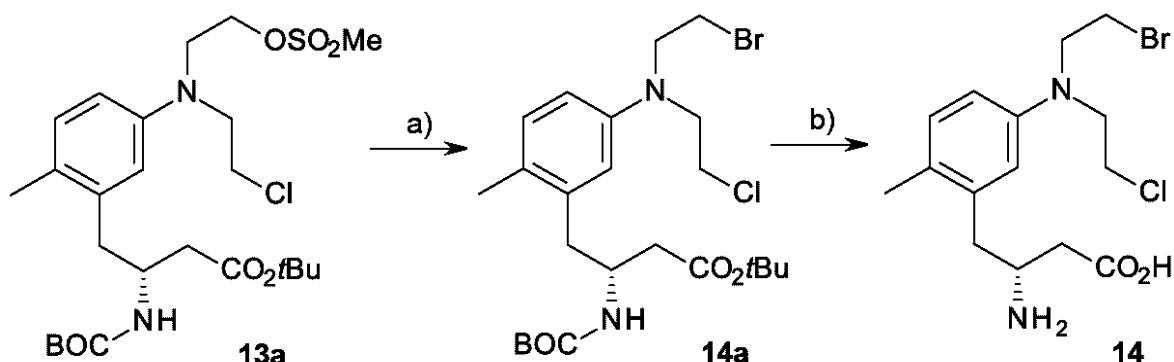
【補正の内容】

【0469】

(実施例14)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(14)

【化25-2】



ステップA: tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(14a)

説明19の一般手順に従い、tert-ブチル(3R)-4-[5-(2-ブロモエチル(2-クロロエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(14a)を、無水アセトニトリル(MeCN)(10 mL)中、還流温度で約2時間での塩化リチウム(LiBr)(191 mg、2.2 mmol)との反応によって、tert-ブチル(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[5-(2-クロロエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタノエート(13a)(1.10 g、2.0 mmol)から調製し、水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物(14a)を得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0471

【補正方法】変更

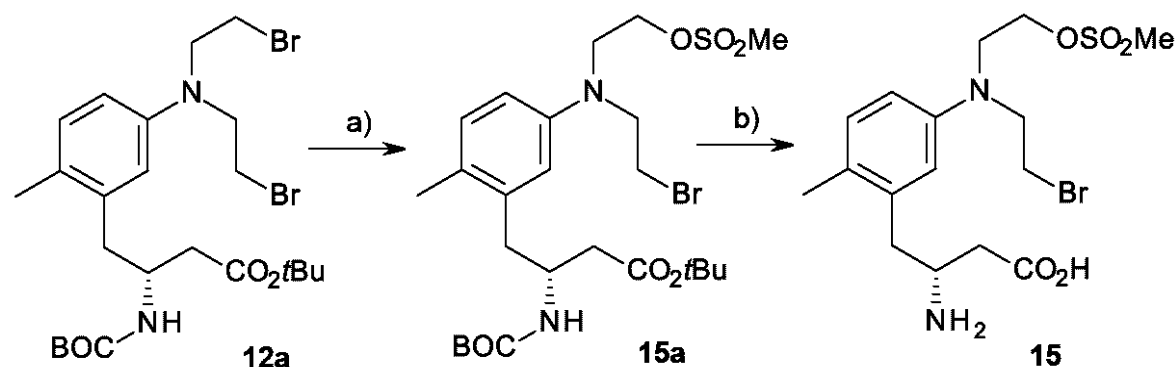
【補正の内容】

【0471】

(実施例15)

(3R)-3-アミノ-4-[5-(2-ブロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]ブタン酸(15)

【化25-3】



ステップ A : *tert*-ブチル(3R)-4-[5-(2-プロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(15a)

文献で公知のプロトコル(EmmonsおよびA.F.Ferris、J. Am. Chem. Soc. 1953年、75巻(9号)、2257~2257頁)を適応して、*tert*-ブチル(3R)-4-[5-(2-プロモエチル(2-メチルスルホニルオキシエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(15a)を、光を排除したもとの無水アセトニトリル(MeCN)(8mL)中、還流温度で約1時間、メタンスルホン酸銀(メシル酸銀、AgOMs)(365mg、1.8mmol)を用いて、*tert*-ブチル(3R)-4-[5-(ビス(2-プロモエチル)アミノ)-2-メチル-フェニル]-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノエート(12a)(1.16g、2.0mmol)から調製する。水による後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により表題化合物(15a)を得る。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0477

【補正方法】変更

【補正の内容】

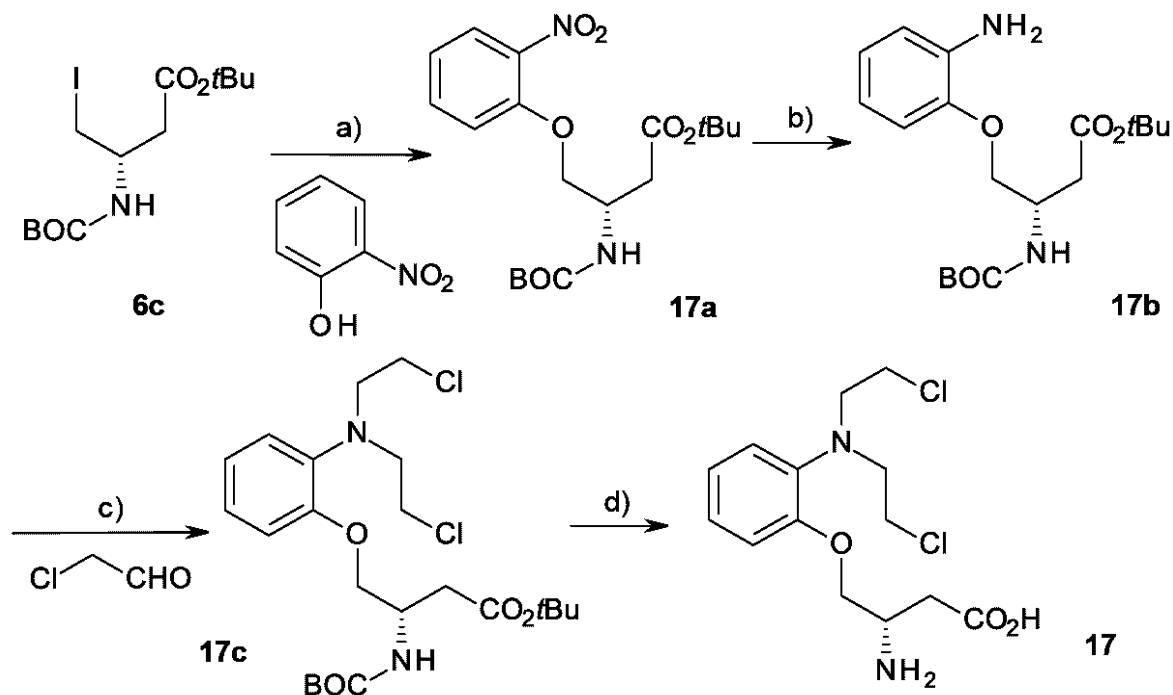
【0477】

(実施例17)

(3S)-3-アミノ-4-[2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシ]ブタン酸(17)

ステップ A : *tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-ニトロフェノキシ)ブタノエート(17a)

【化26-2】



文献による手順(Booksterら、国際公開第WO2010/047982号)を適応して、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-ニトロフェノキシ)ブタノエート(17a)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中、炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(1.63g、5.0mmol)の存在下、50(油浴)で、*tert*-ブチル(3S)-3-(*tert*-ブトキシ

カルボニルアミノ) - 4 - ヨード - ブタノエート (6c) (1.16 g、3.0 mmol) および市販の 2 - ニトロフェノール (558 mg、4.0 mmol) から調製する。水による後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって表題化合物 (17a) を得る。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0485

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0485】

ステップ E : (3R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ペンタン酸 (18)

説明 9 (変形 B) の一般手順に従い、(3R) - 3 - アミノ - 5 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル - フェニル] ペンタン酸 (18) を、ジエチルエーテル中の 2.0 N HCl (Et₂O 中の 2.0 N HCl) (10 mL、20 mmol) 中で、tert - ブチル (3R) - 5 - [5 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ] - 2 - メチル - フェニル] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ペンタノエート (18d) (504 mg、1.0 mmol) から調製し、溶媒の蒸発および水溶液からの凍結乾燥後、標的化合物 (18) を固体二塩酸塩として得る。この物質を、分取 HPLC によりさらに精製し、続いて凍結乾燥することができる。任意選択で、凍結乾燥を、1 当量の 1.0 M 塩酸 (HCl) の存在下で実施する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2015/014303
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/197 A61K31/662 C07C271/46 C07F9/48 C07C309/66 C07C229/22 C07C229/34 C07C237/10 C07C237/30 C07C239/20 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07C C07F A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1963, PAN, PAI-CHUAN ET AL: "Tumor chemotherapy. V. Synthesis of some o-substituted-p-[bis(2-chloroethyl)amino]p henylalanines and tests on anti-tumor action", XP002739071, retrieved from STN Database accession no. 1963:435350 abstract; compounds 7602-76-8 -/--	1-9, 12-22, 25, 28-31, 33-43, 45-47, 50-55, 58,59, 61-69
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 April 2015		11/05/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jakobs, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/014303

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>& PAN PAI-CHUAN ET AL: "Tumor chemotherapy. V. Synthesis of some o-substituted-p-[bis(2-chloroethyl)amino]phenylalanines and tests on anti-tumor action", ZHONGGUO KEXUE - SCIENTIA SINICA, SCIENCE PRESS GUOZI SHUDIAN, PEKING, CN, vol. 11, no. 4, 1 January 1962 (1962-01-01), pages 483-498, XP008176173, ISSN: 0250-7870 the whole document -----</p>	
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1963, PAN, PAI-CHUAN ET AL: "Tumor chemotherapy. V. Synthesis of some o-substituted p-[bis(2-chloroethyl)amino]phenylalanine", XP002739072, retrieved from STN Database accession no. 1963:421475 abstract & PAN PEI-CHUAN ET AL: "Tumor chemotherapy. V. Synthesis of some o-substituted p-[bis(2-chloroethyl)-amino]-phenylalanine", HUAXUE XUEBAO : YUEKAN = ACTA CHIMICA SINICA, KEXUE CHUBANSHE, CN, vol. 26, no. 6, 1 June 1960 (1960-06-01), pages 131-139, XP008176172, ISSN: 0567-7351 the whole document -----</p>	<p>1-9, 12-22, 25, 28-31, 33-43, 45-47, 50-55, 58,59, 61-69</p>
X	<p>WO 2007/092190 A2 (PRAECIS PHARM INC [US]; DENG HONGFENG [US]; EVINDAR GHOTAS [US]; KAVAR) 16 August 2007 (2007-08-16) claim 53; compounds 298-339 the whole document ----- -/--</p>	<p>1-3,9, 12-24, 31-33, 40, 42-47, 61-68</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2015/014303

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/044780 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]; KOHNO YASUSHI [JP]; TANIOKA SAYOKO [JP]; KIKUC) 19 May 2005 (2005-05-19) the whole document paragraphs [0816] - [0885] paragraphs [1006] - [1011] paragraphs [1033] - [1043] paragraph [1075] paragraph [1117] paragraph [1133] -----	1-3,9, 12-20, 26-28, 31-33, 41-43, 45-47, 58,59, 63-70
X	WO 2006/124511 A2 (UNIV ARIZONA [US]; PETTIT GEORGE R [US]; ANDERSON COLLIN R [US]) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document page 17; compound 11 page 20, paragraph 2 page 28; compound 11 -----	1-3,9, 12-23, 25, 31-33, 40, 42-47, 61-70
X	EP 0 731 085 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 11 September 1996 (1996-09-11) the whole document page 3, line 53 page 20 -----	1-3,9, 12-23, 25, 31-33, 40, 42-47, 61-70
A	(Miss ET AL: "347. Cyto-active Amino-acids and Peptides. Part X I ? Nitrogen Mustard Derivatives of Glutamic Acid and Related Compounds", Cancer Res, 1 January 1965 (1965-01-01), page 970, XP055185621, Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.rsc.org/en/content/article pdf/1965/jr/jr9650001907 [retrieved on 2015-04-23] the whole document -----	1-70

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/014303

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ELSON L A ET AL: "Haematological and tumour-inhibitory effects of peptide derivatives of melphalan", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 11, no. 11, 1 November 1962 (1962-11-01), pages 1079-1087, XP025934848, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/0006-2952(62)90167-3 [retrieved on 1962-11-01] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-70
A	<p>SKINNER W A ET AL: "Potential anticancer agents. XXXVIII. Alkylating agents related to phenylalanine mustard. 2", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 25, 1 January 1960 (1960-01-01), pages 1756-1759, XP002537809, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J001080A021 [retrieved on 2002-05-01] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/014303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007092190	A2	16-08-2007	EP 1981837 A2 22-10-2008
			JP 2009526053 A 16-07-2009
			TW 200808734 A 16-02-2008
			US 2006223866 A1 05-10-2006
			WO 2007092190 A2 16-08-2007

WO 2005044780	A1	19-05-2005	NONE

WO 2006124511	A2	23-11-2006	AU 2006247716 A1 23-11-2006
			CA 2609900 A1 23-11-2006
			EP 1879883 A2 23-01-2008
			JP 2008540560 A 20-11-2008
			US 2009221666 A1 03-09-2009
			WO 2006124511 A2 23-11-2006

EP 0731085	A1	11-09-1996	AT 185792 T 15-11-1999
			CA 2171275 A1 08-09-1996
			CN 1143629 A 26-02-1997
			DE 69604714 D1 25-11-1999
			DE 69604714 T2 15-06-2000
			DK 0731085 T3 17-04-2000
			EP 0731085 A1 11-09-1996
			ES 2137628 T3 16-12-1999
			GR 3032311 T3 27-04-2000
			KR 100352048 B1 12-05-2003
			PT 731085 E 28-04-2000
			US 5674906 A 07-10-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 F	9/30	(2006.01)	C 0 7 F	9/30	
C 0 7 C	309/66	(2006.01)	C 0 7 C	309/66	
C 0 7 C	237/04	(2006.01)	C 0 7 C	237/04	B
C 0 7 C	271/46	(2006.01)	C 0 7 C	271/46	
C 0 7 C	271/14	(2006.01)	C 0 7 C	271/14	
C 0 7 C	237/30	(2006.01)	C 0 7 C	237/30	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジャンデレイト, ベルト

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ウエスト エル カミノ リアル 1 1 1 1, スイート 1 0 9 - 2 3 4

(72)発明者 フィッシャー, ウォルフ - ニコラス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ウエスト エル カミノ リアル 1 1 1 1, スイート 1 0 9 - 2 3 4

(72)発明者 コラー, ケリー ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ウエスト エル カミノ リアル 1 1 1 1, スイート 1 0 9 - 2 3 4

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA34 MA01 MA04 NA14 ZB26

4C206 AA01 AA02 AA03 FA41 FA44 MA01 MA04 NA14 ZB26

4H006 AA01 AB28 BJ20 BJ50 BM10 BM72 BM73 BP30 BS10 BU32

BU36 BU38 BU40 BU46 BV25 BV72 RA16 RA22

4H050 AA01 AB28