

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成31年4月4日(2019.4.4)

【公表番号】特表2018-509404(P2018-509404A)

【公表日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-545239(P2017-545239)

【国際特許分類】

C 0 7 C 237/24 (2006.01)

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 0 7 K 5/02 (2006.01)

C 0 7 C 231/02 (2006.01)

C 0 7 C 231/24 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 237/24 C S P

A 6 1 K 38/07

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 H

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/68

C 0 7 K 5/02

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 231/24

【手続補正書】

【提出日】平成31年2月22日(2019.2.22)

【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

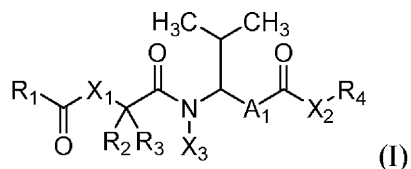
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：



の化合物であって、

式中、

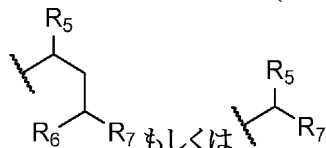
R_1 が、ヘテロアリール (C 1 2)、ヘテロシクロアルキル (C 1 2)、アリールアミノ (C 1 2)、アラルキルアミノ (C 1 2)、アルカンジイル (C 1 2) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C 1 2) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C 1 2)、ジアルキルアミノ (C 1 2)、アミド (C 1 2)、置換アルキルアミノ (C 1 2)、置換ジアルキルアミノ (C 1 2)、もしくは置換アミド (C 1 2) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C 1 2)、シクロアルキル (C 1 2)、縮合シクロアルキル (C 1 2)、アリール (C 1 2)、ヘテロシクロアルキル (C 1 2)、-アルカンジイル (C 1 2) - シクロアルキル (C 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C 1 2)、アルコキシジイル (C 1 2)、アルキルチオジイル (C 1 2)、もしくはアルキルアミノジイル (C 1 2) であり、

R_4 が、シクロアルキル (C 1 2)、縮合シクロアルキル (C 1 2)、アラルキル (C 1 2)、置換シクロアルキル (C 1 2)、置換縮合シクロアルキル (C 1 2)、置換アラルキル (C 1 2)、縮合シクロアルキルアミノ (C 1 2)、置換縮合シクロアルキルアミノ (C 1 2)、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R_5 が、アリール (C 1 2)、アラルキル (C 1 2)、ヘテロアリール (C 1 2)、ヘテロアラルキル (C 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C 6) - アレーンジイル (C 1 2) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C 1 2)、アリールオキシ (C 1 2)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C 1 2)、-C(O)-アルキルアミノ (C 1 2)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C 1 2)、-C(O)-アリールオキシ (C 1 2)、-C(O)-アリールアミノ (C 1 2)、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C 8)、もしくは置換アルキル (C 8) であり、

R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C 1 2)、置換アルコキシ (C 1 2)、アルキルアミノ (C 1 2)、置換アルキルアミノ (C 1 2)、ジアルキルアミノ (C 1 2)、置換ジアルキルアミノ (C 1 2)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 および X_2 が、各々独立して、共有結合、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉NR₁₀-から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C 1 2)、置換ア

ルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択され、

X₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、もしくは置換アルキル (C₁₋₂) であり、

A₁ が、-C(O)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -ヘテロアレーン-ジイル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C₇₋₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

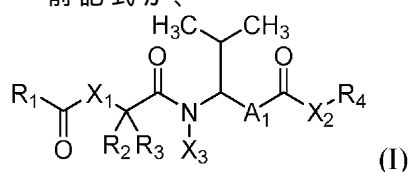
R₁₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) であり、

但し、R₂ もしくは R₃ が、sec-ブチルであり、R₅ が、ベンジルであり、R₇ が、-CO₂Hであり、R₁ が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、X₃ が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

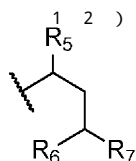
R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) -Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) -Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₄ が、縮合シクロアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換縮合シクロアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) -アレーンジイル (C₁₋₂) -Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、
 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 および X_2 が、各々独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、

X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、

A_1 が、 $-C(O)NR_{13}-$ 縮合シクロアルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーン-ジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{1-2}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

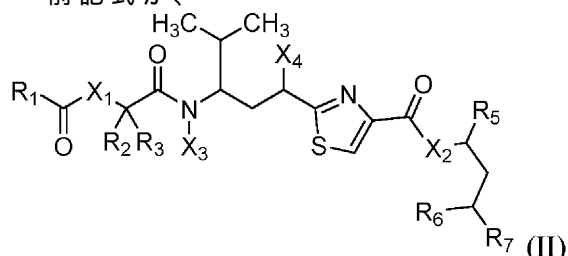
R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) であり、

但し、 R_2 もしくは R_3 が、*sec*-ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$ であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、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】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2})、 $-Y_2$ 、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、 $-Y_2$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アリール (C_{1-2})

)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

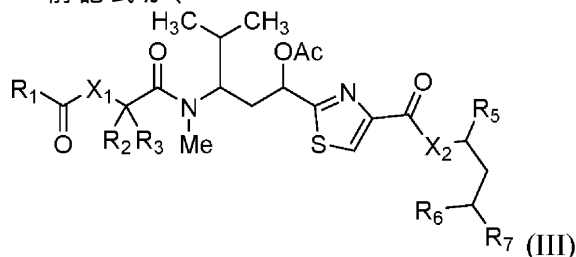
R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択され、

X₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、もしくは置換アルキル (C₁₋₂) であり、

X₄ が、アミノ、ヒドロキシ、アシルオキシ (C₈)、置換アシルオキシ (C₈)、アミド (C₈)、置換アミド (C₈) 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】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)

)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

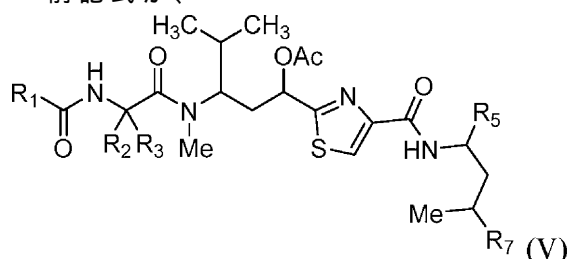
Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (

C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

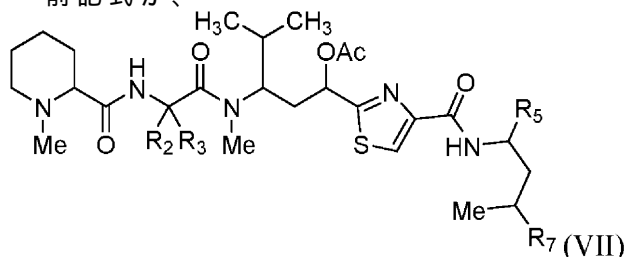
R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、- アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗

体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_1 が、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が、シクロアルキル (C_{1-2}) または置換シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_2 が、シクロプロピルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_2 が、アルキル (C_{1-2}) または置換アルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

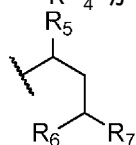
R_3 が、水素である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_4 が、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) または置換縮合シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_4 が、以下：



であり、
式中、

R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、- C (O) - アルコキシ (C_{1-2})、- C (O) - アルキルアミノ (C_{1-2})、- C (O) - ジアルキル - アミノ (C_{1-2})、- C (O) - アリールオキシ (C_{1-2})、- C (O) - アリールアミノ (C_{1-2})、- C (O) - Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、- C (O) - Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R_5 が、アラルキル (C_{1-2}) または置換アラルキル (C_{1-2}) である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R_6 が、アルキル (C_{1-2}) または置換アルキル (C_{1-2}) である、請求項 13 または 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_7 が、- C O₂ H、- C (O) - Y_5 (式中、 Y_5 が、アルコキシ (C_{1-2}) また

は置換アルコキシ (C₁₋₂) である)、または -C(O)-Y₅ (式中、Y₅ が、酸素結合抗体または窒素結合抗体である) である、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

X₁ または X₂ が、-NR₈- であり、式中、R₈ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

X₁ または X₂ が、-NH- である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

X₃ が、アルキル (C₁₋₂) または置換アルキル (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

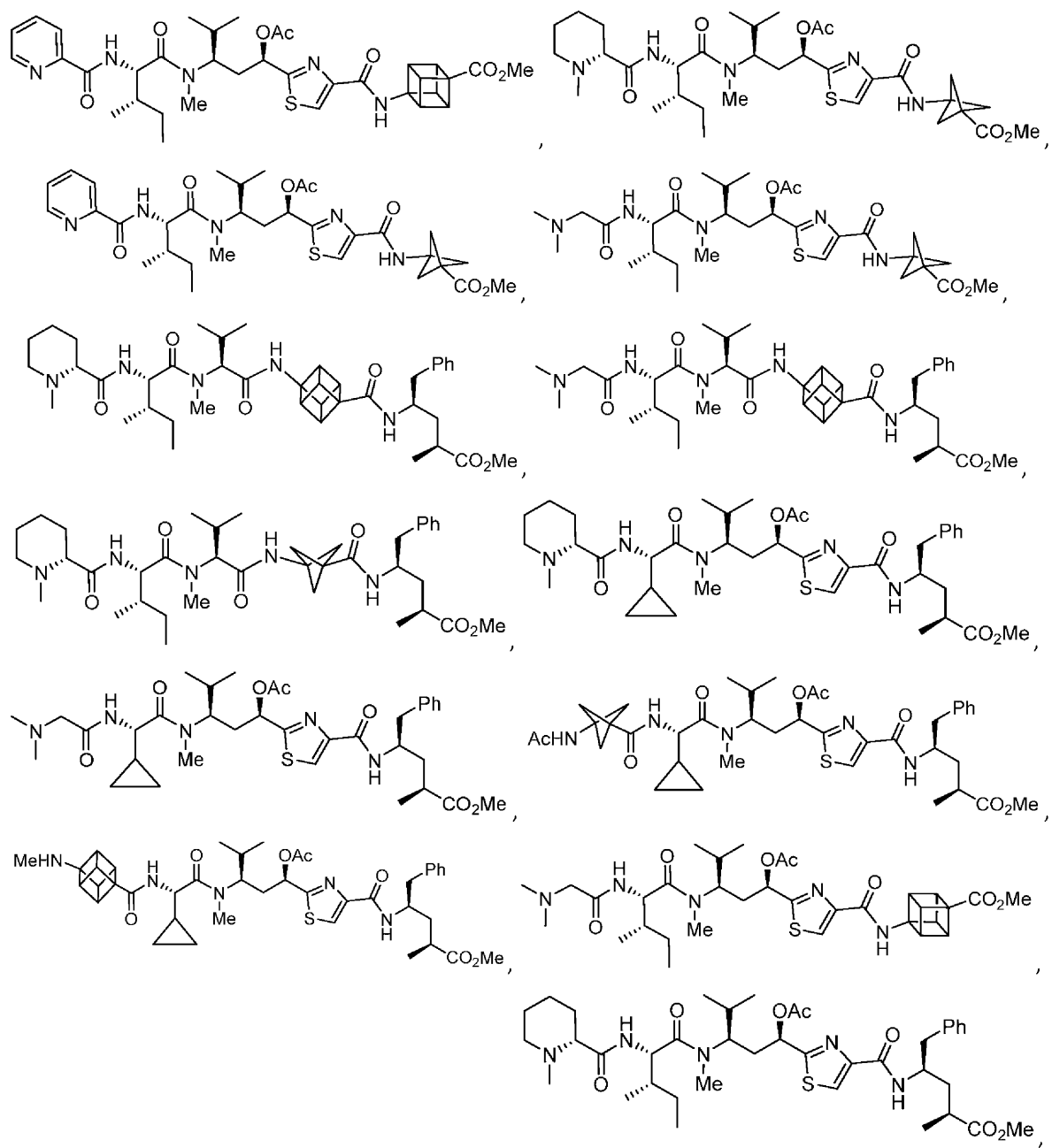
A₁ が、-アルカンジイル (C₁₋₂) - ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基、またはその置換形で置換される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

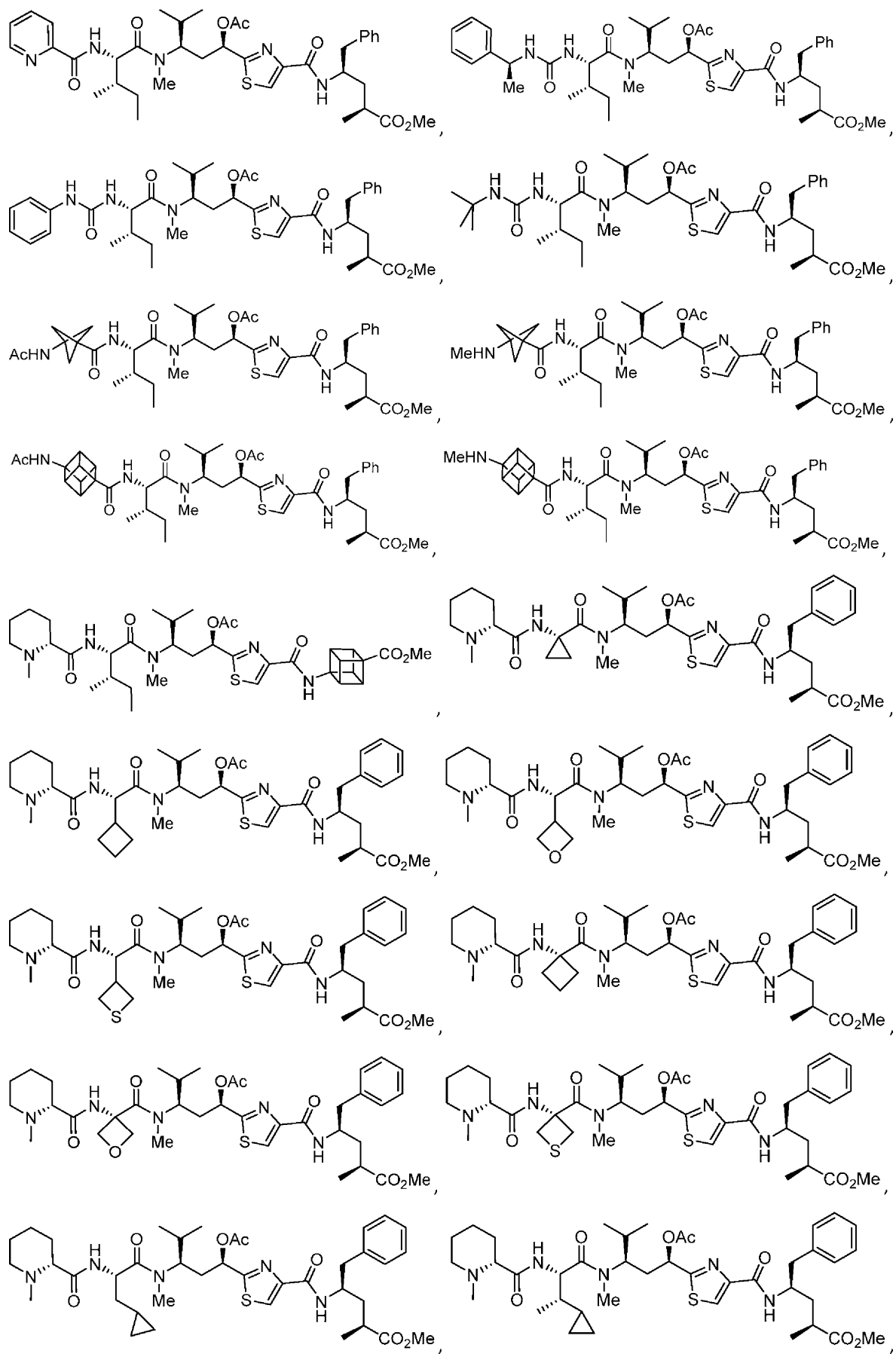
【請求項 21】

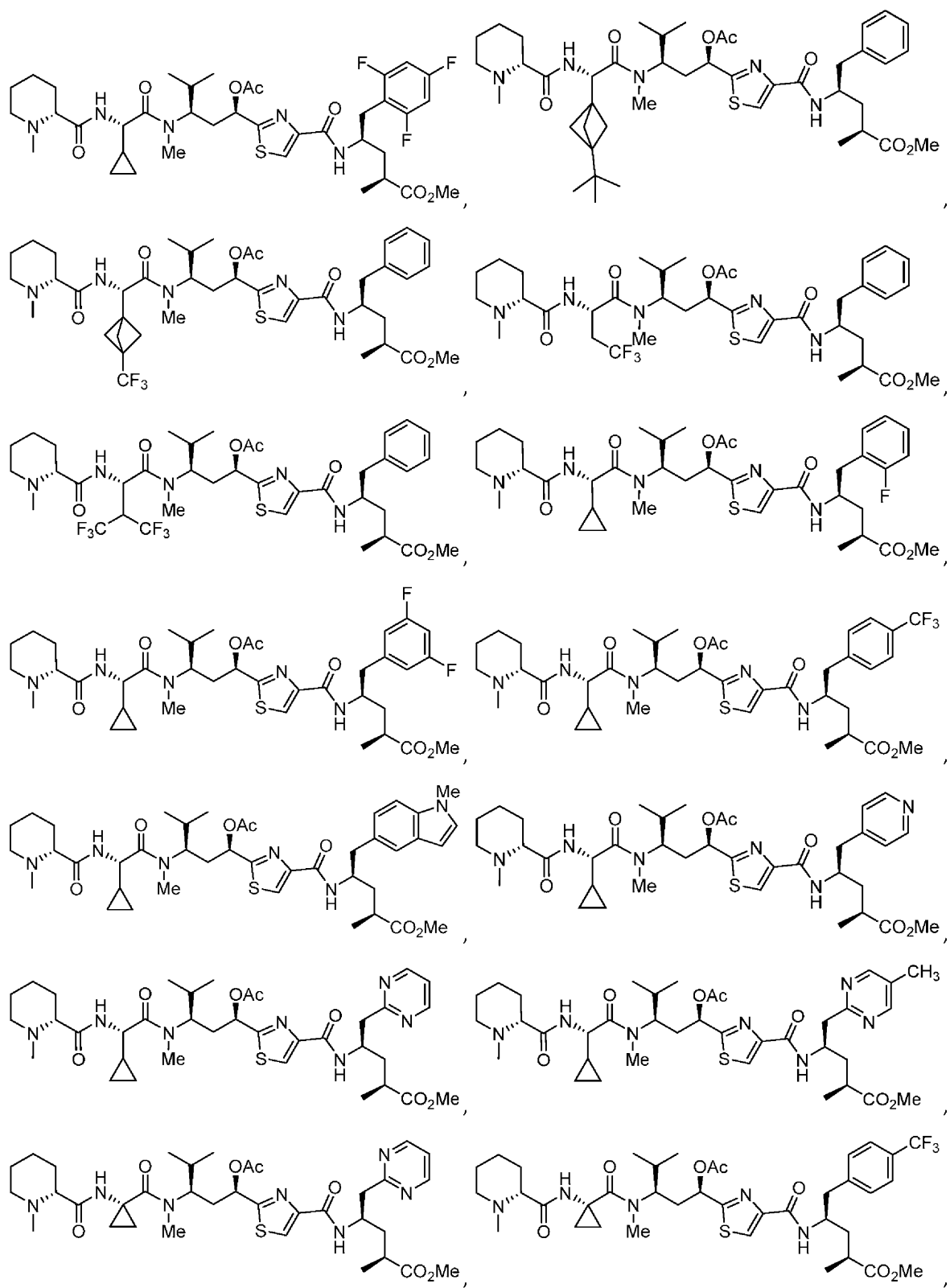
前記アルカンジイル (C₁₋₂) が、エチレン、あるいはアミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基またはこれらの2つの基のうちのいずれかの置換形で更に置換された置換エチレンである、請求項 20 に記載の化合物。

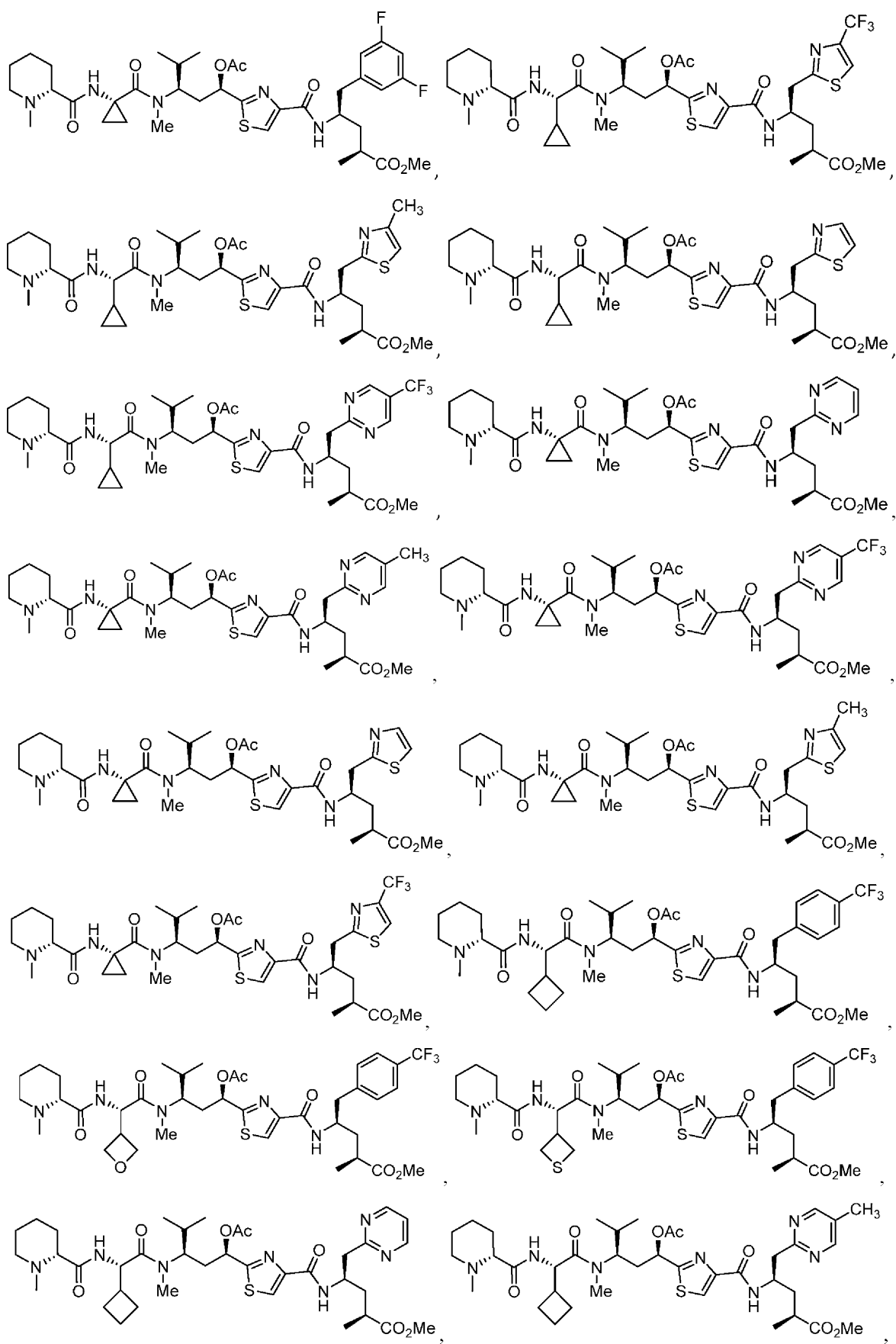
【請求項 22】

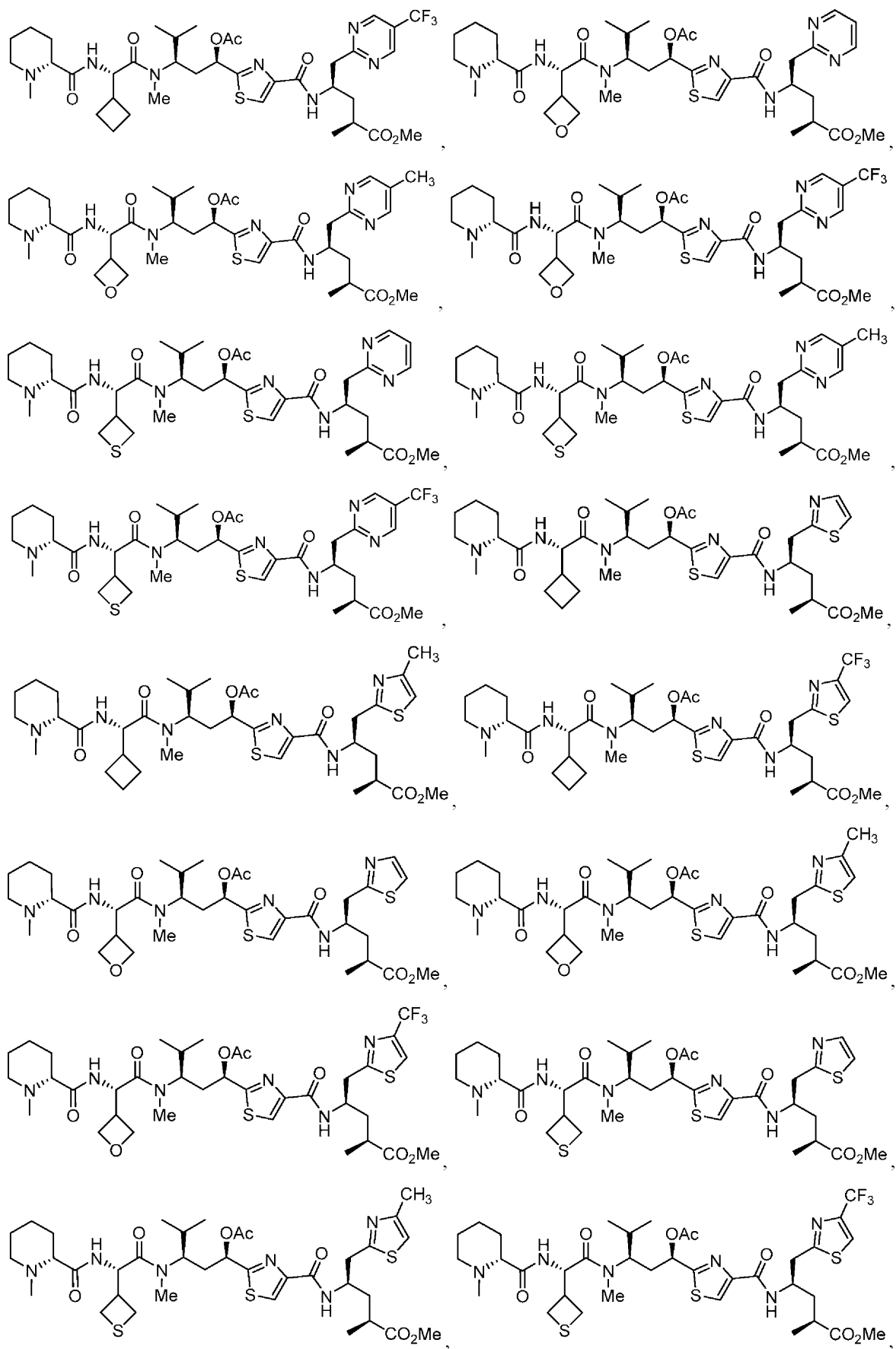
前記式が、

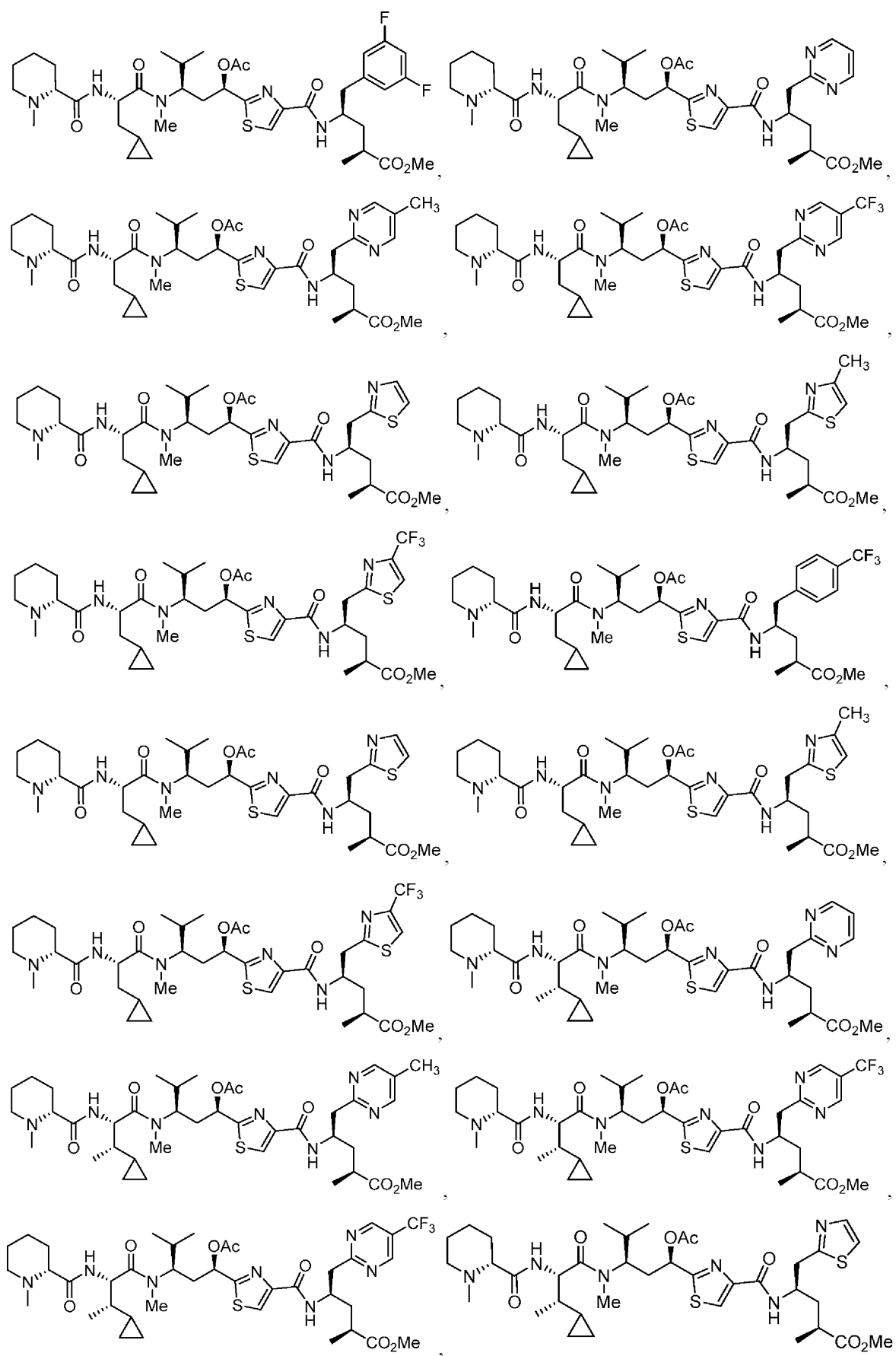


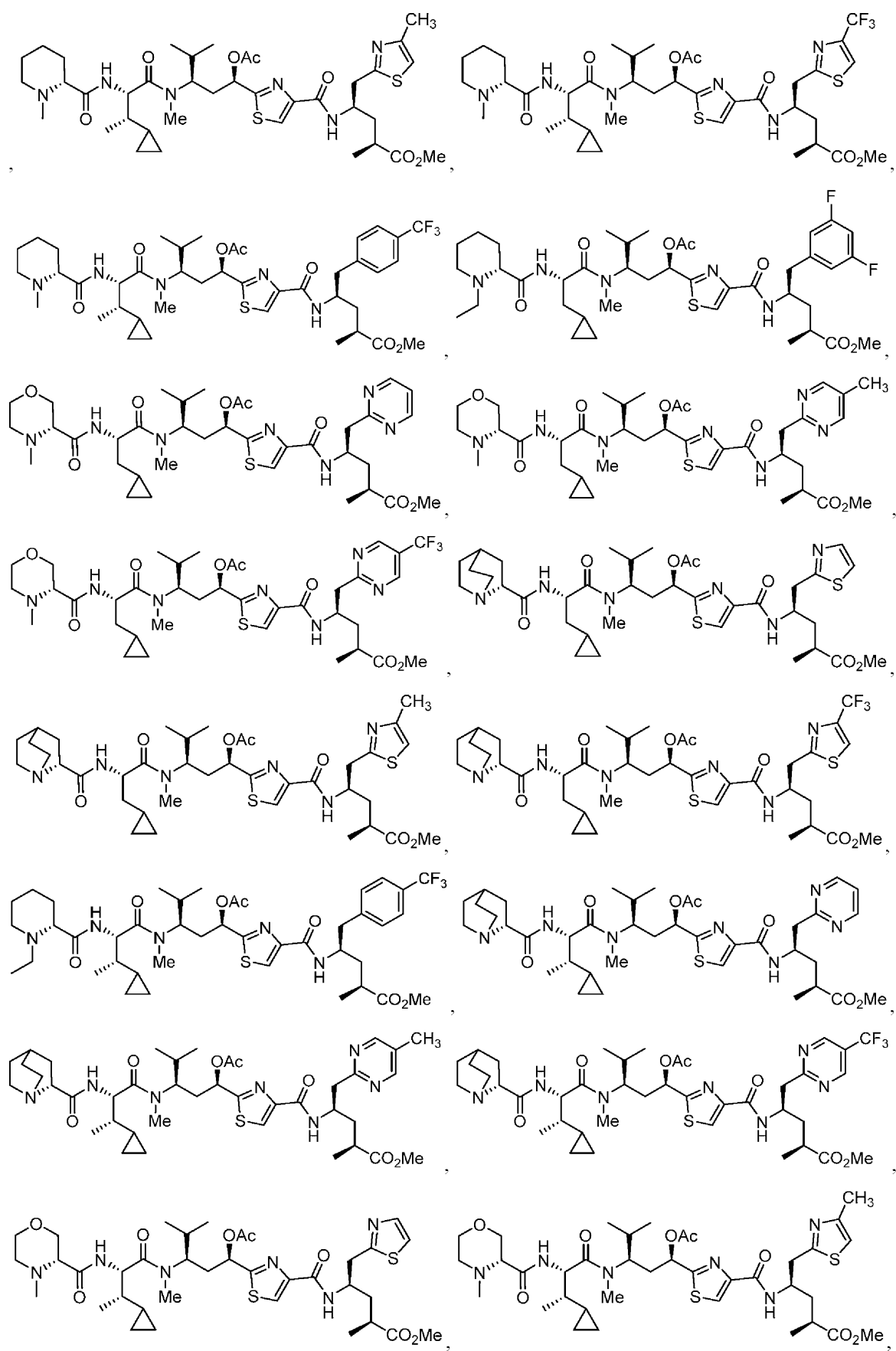


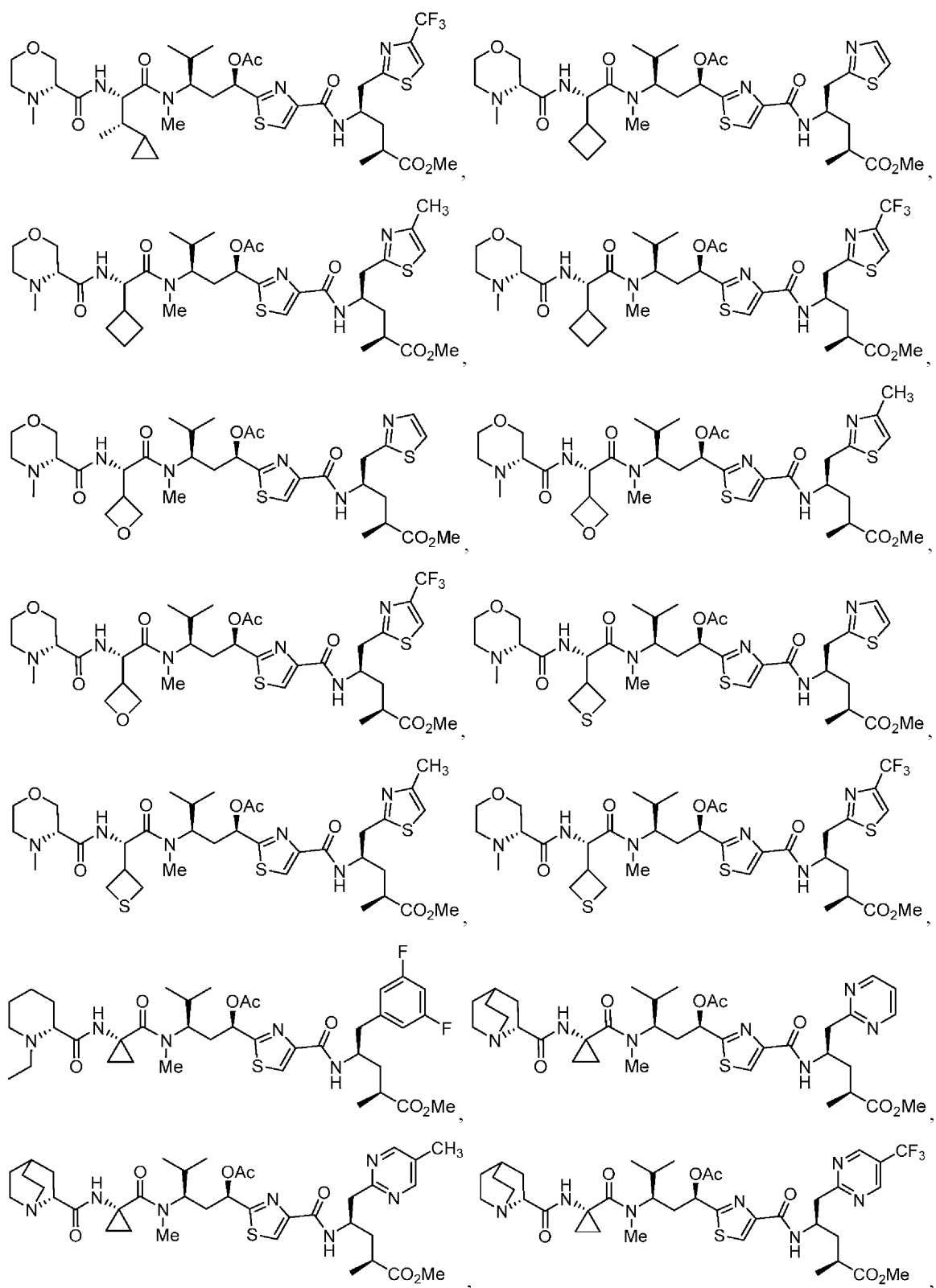


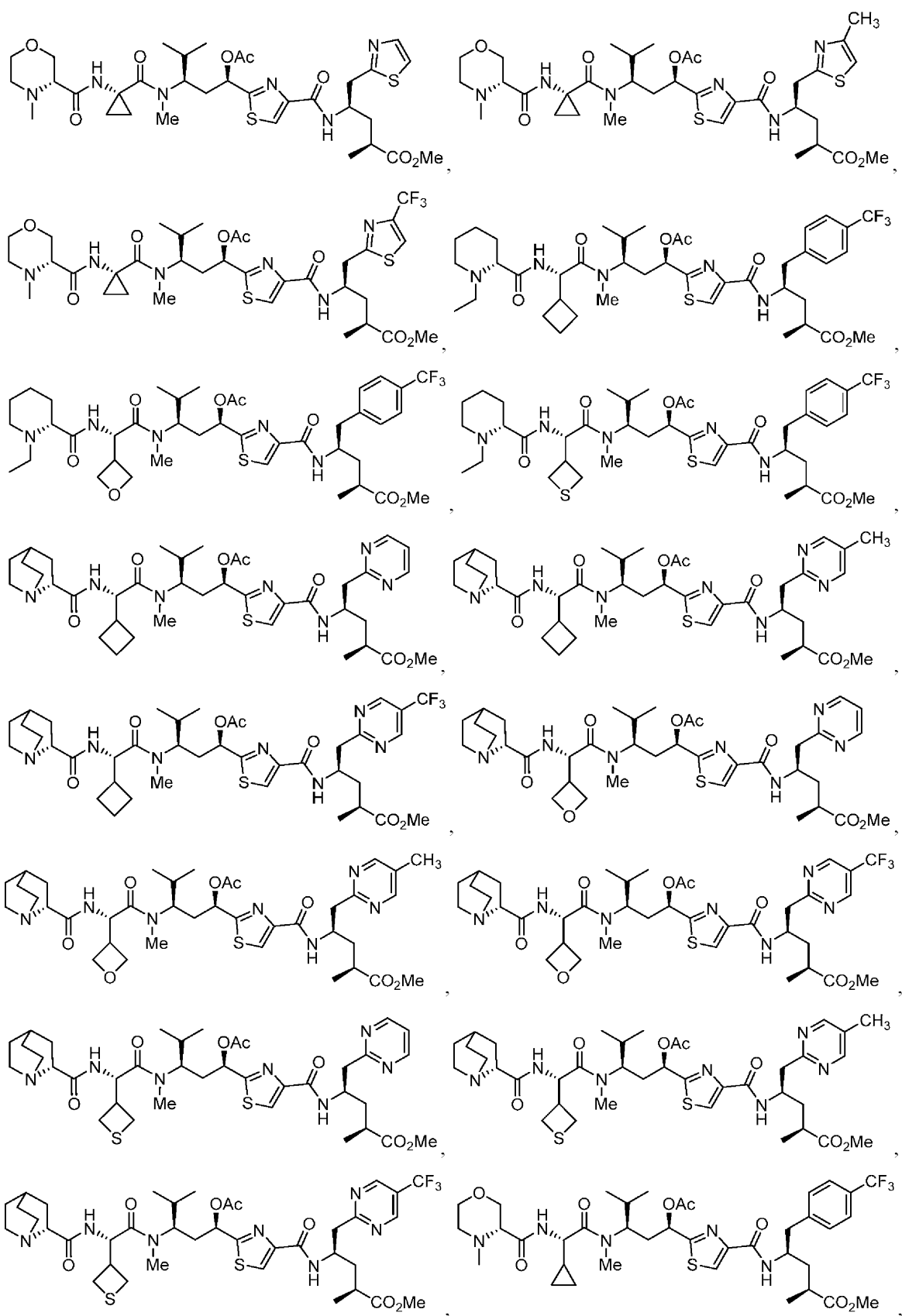


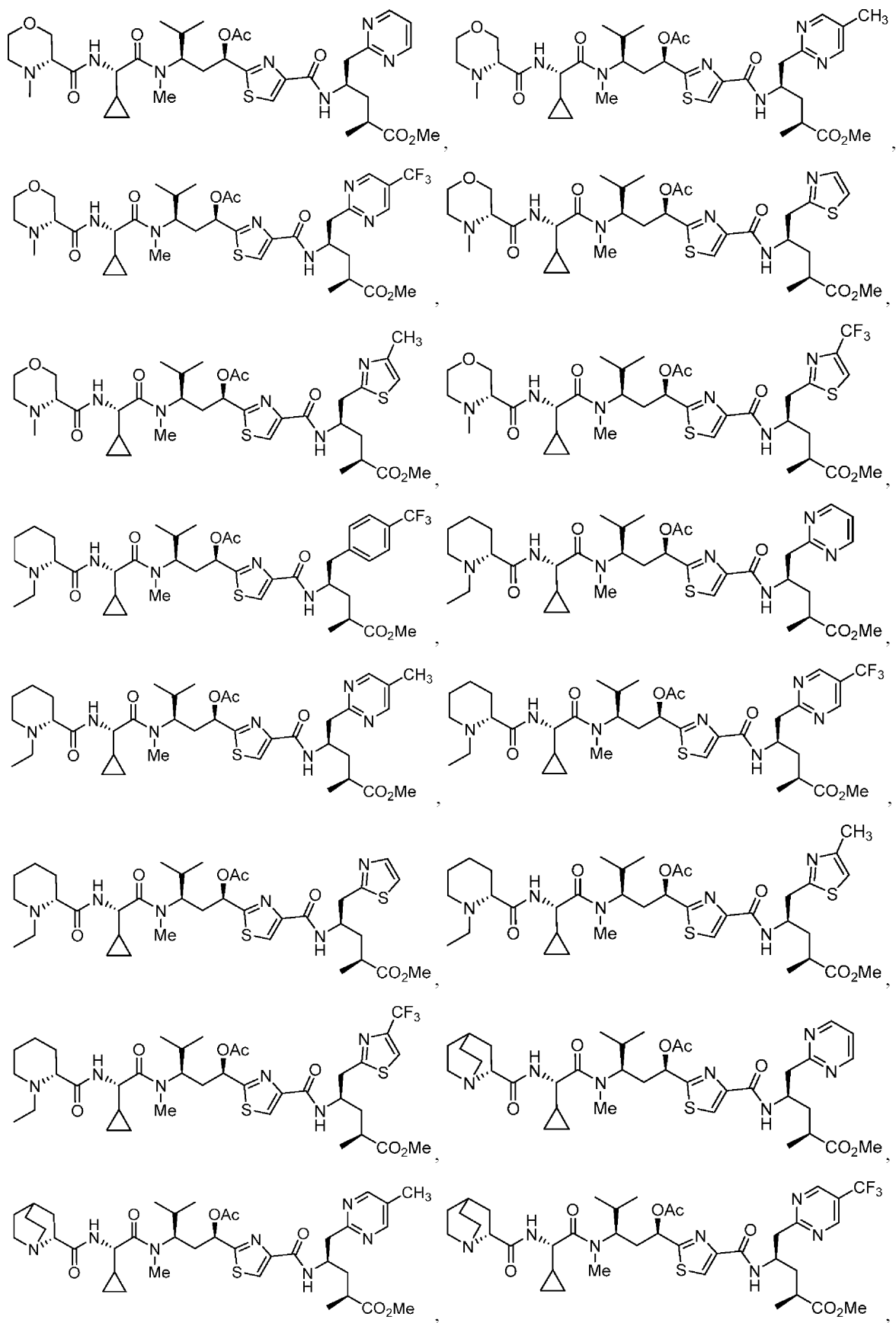


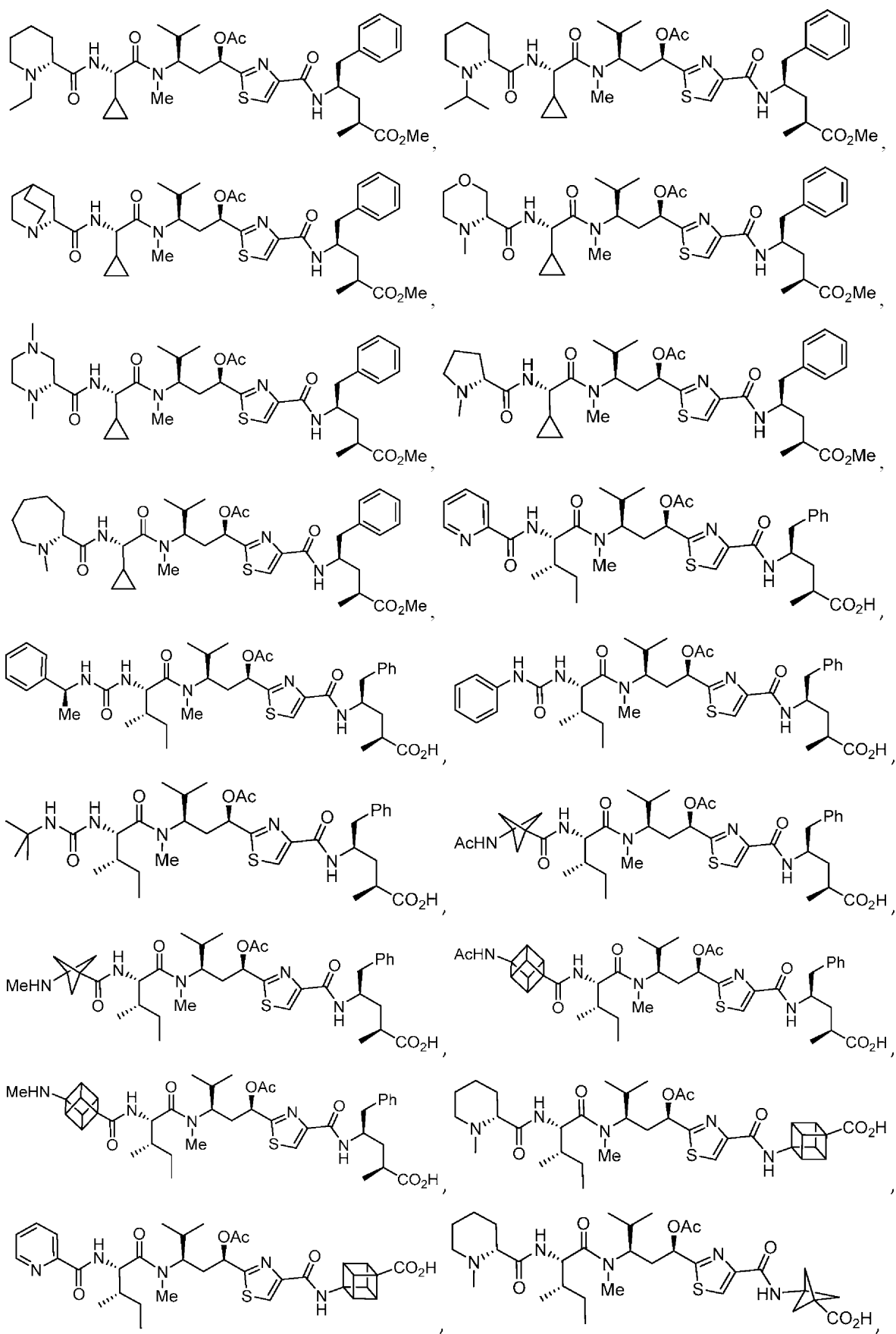


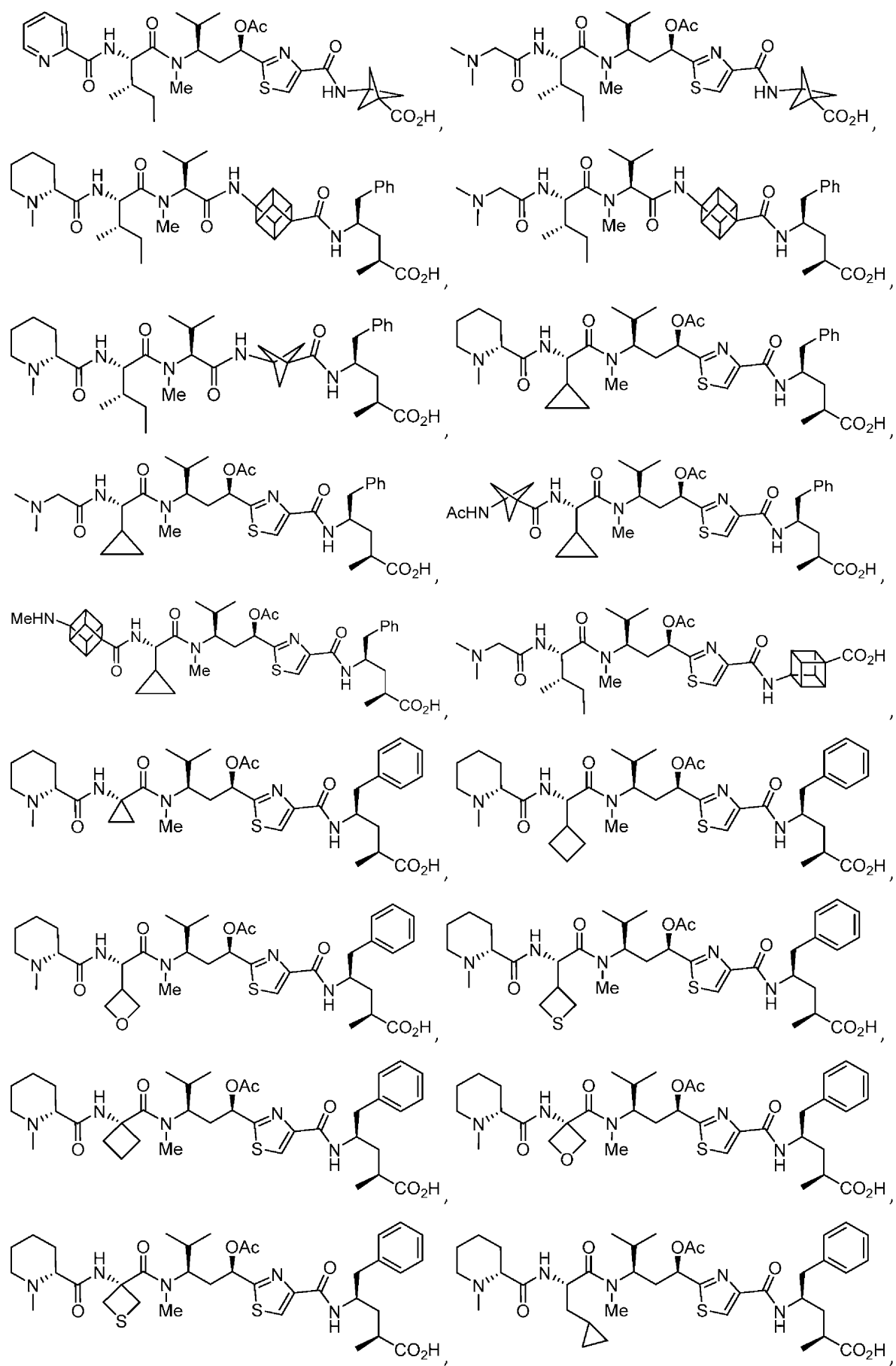


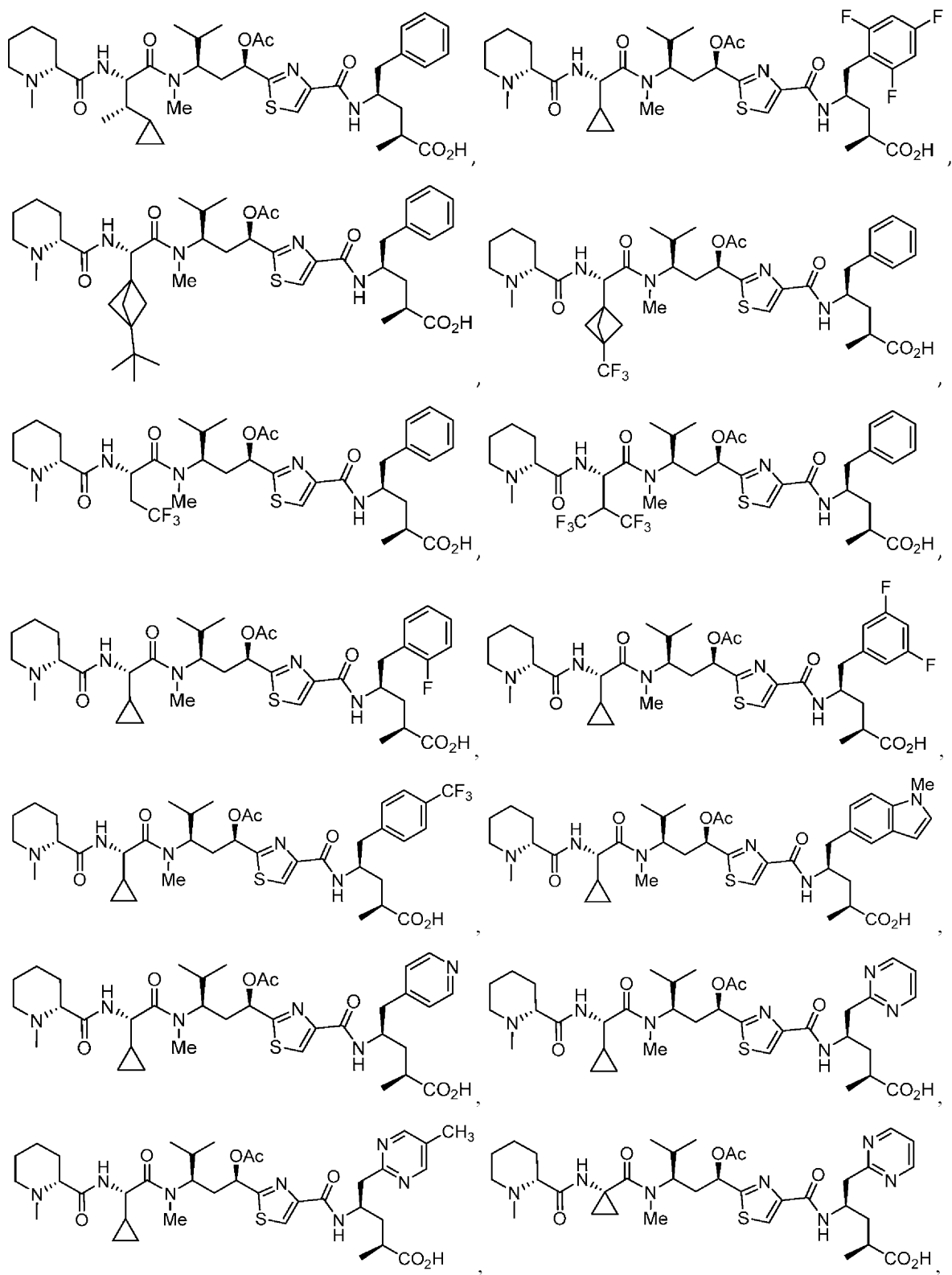


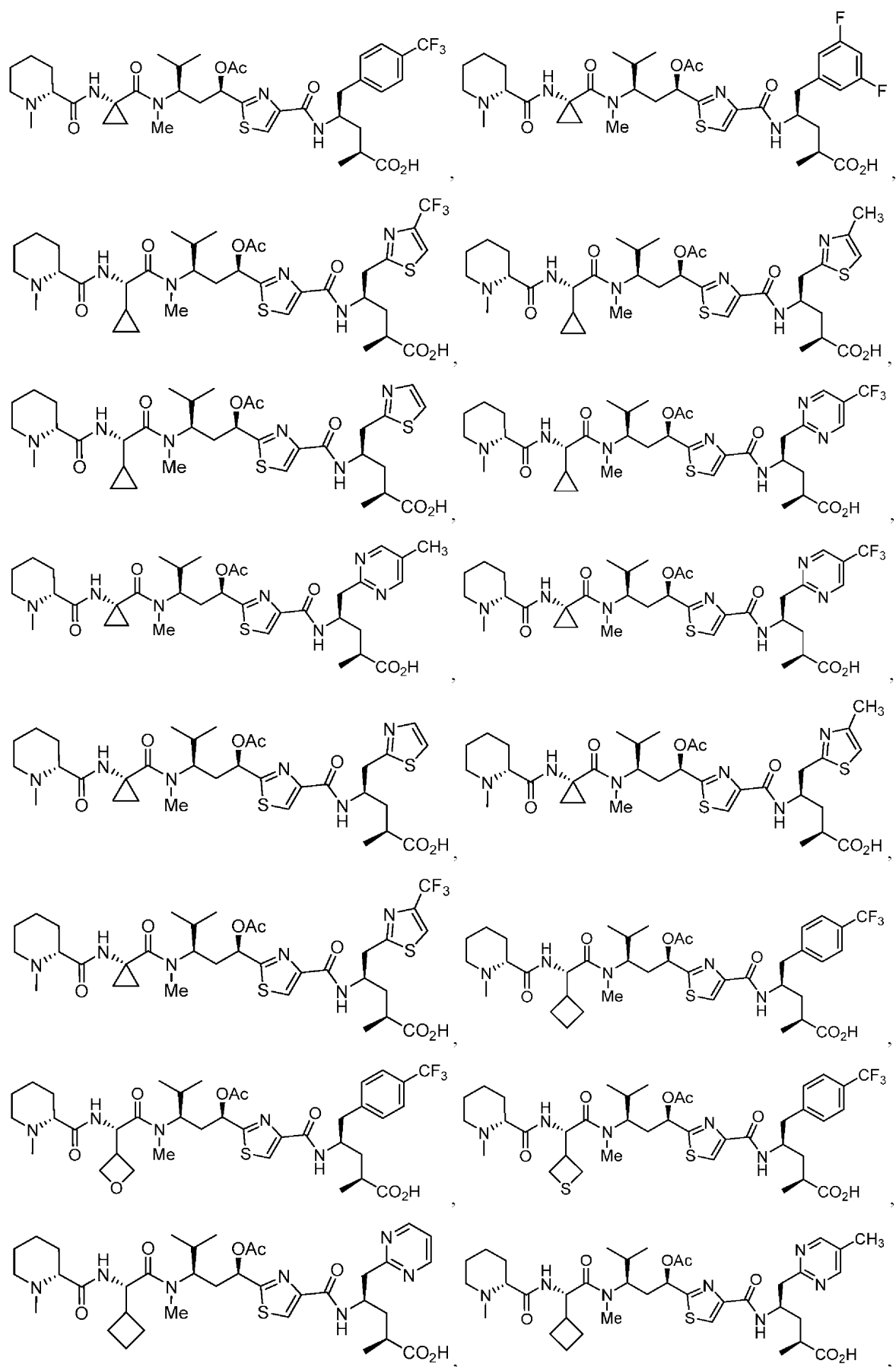


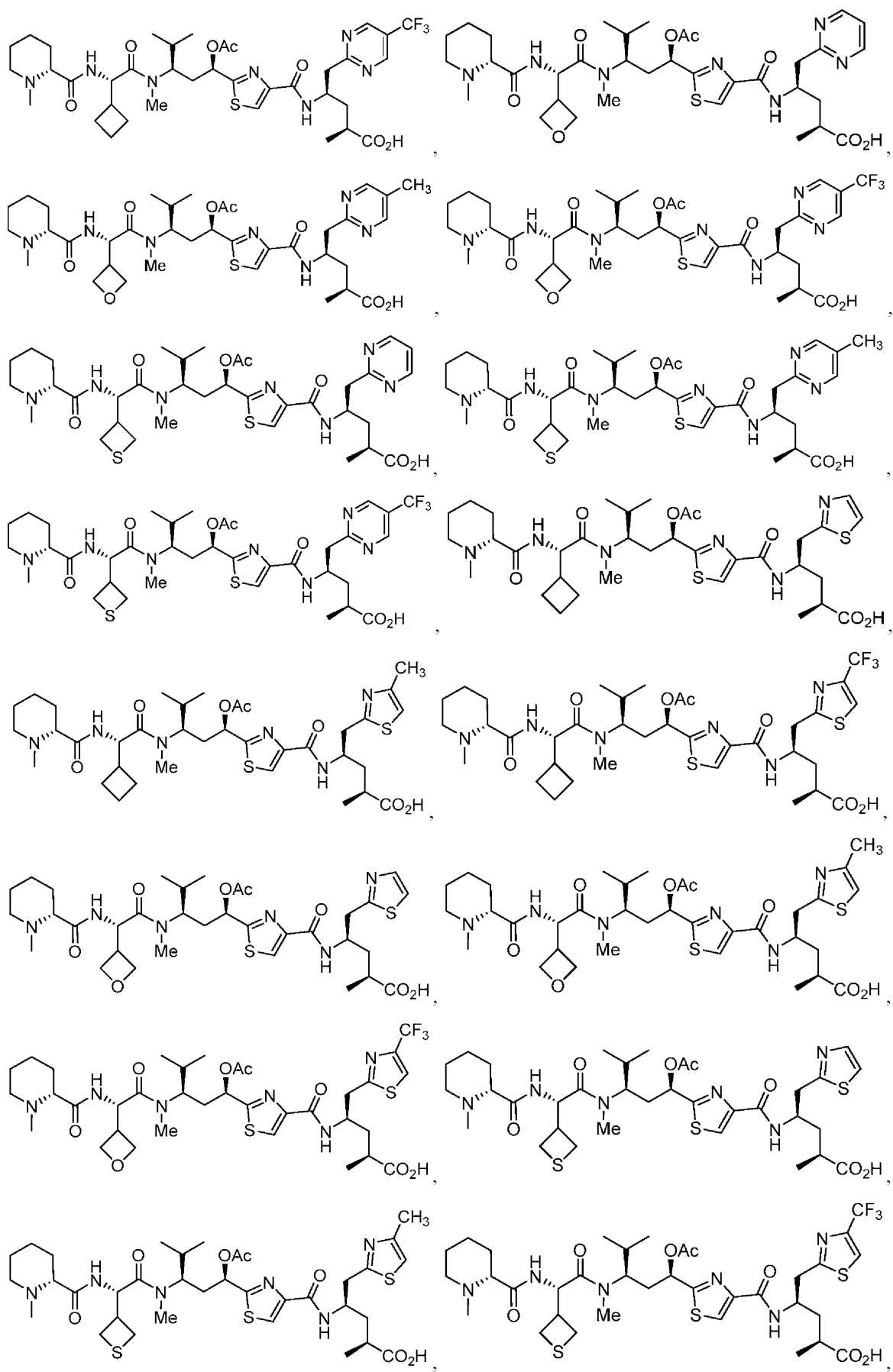


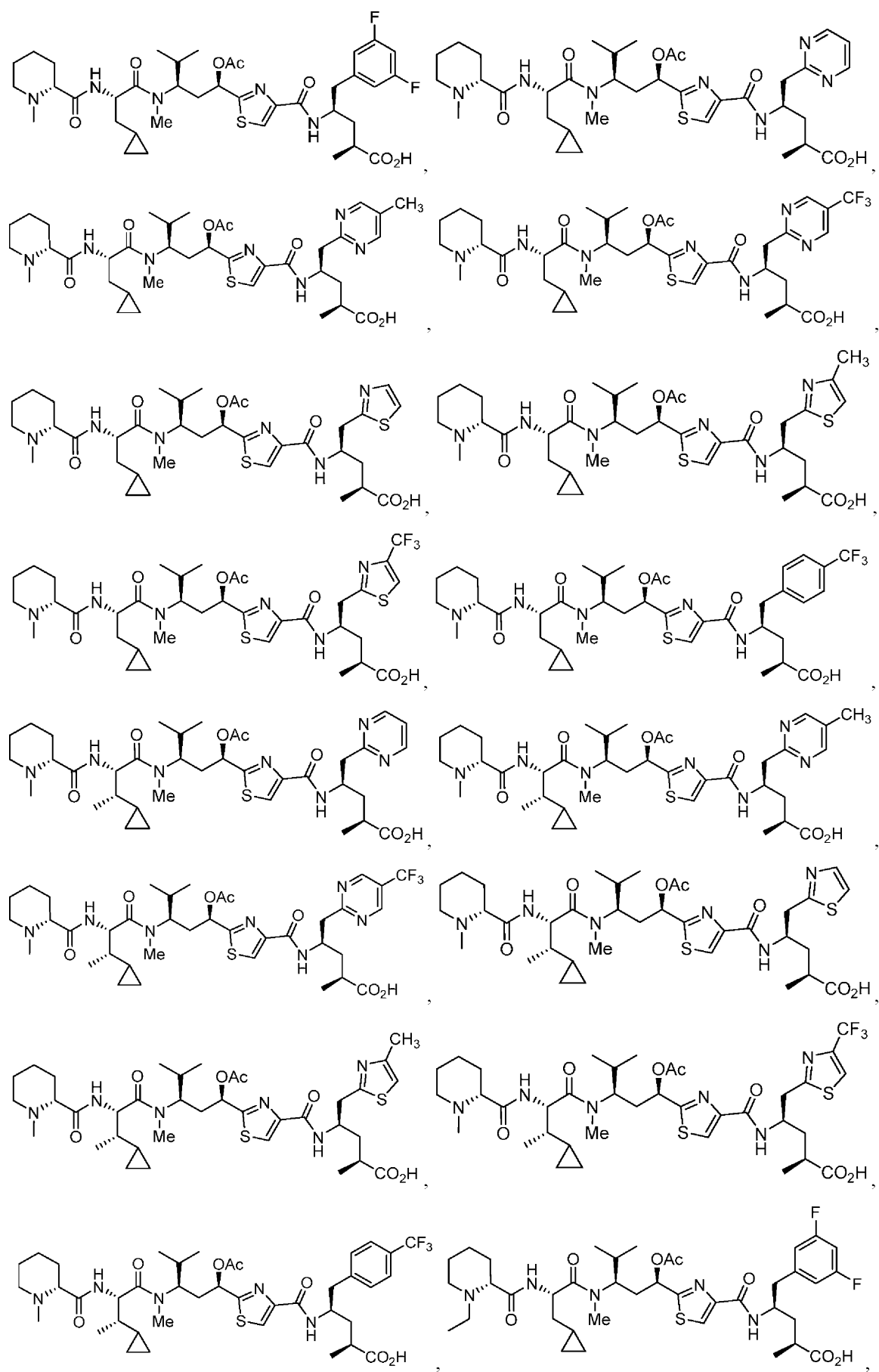


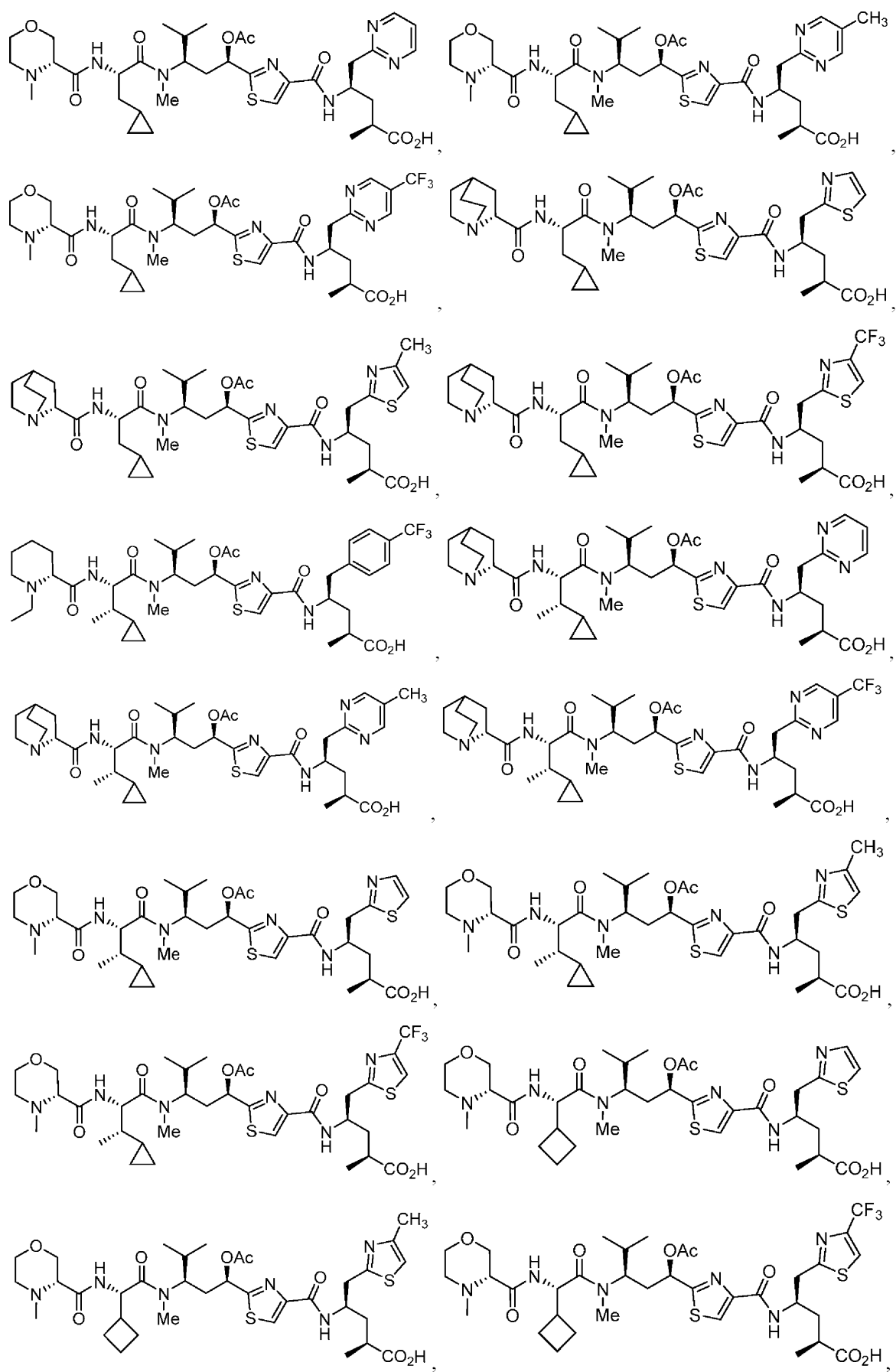


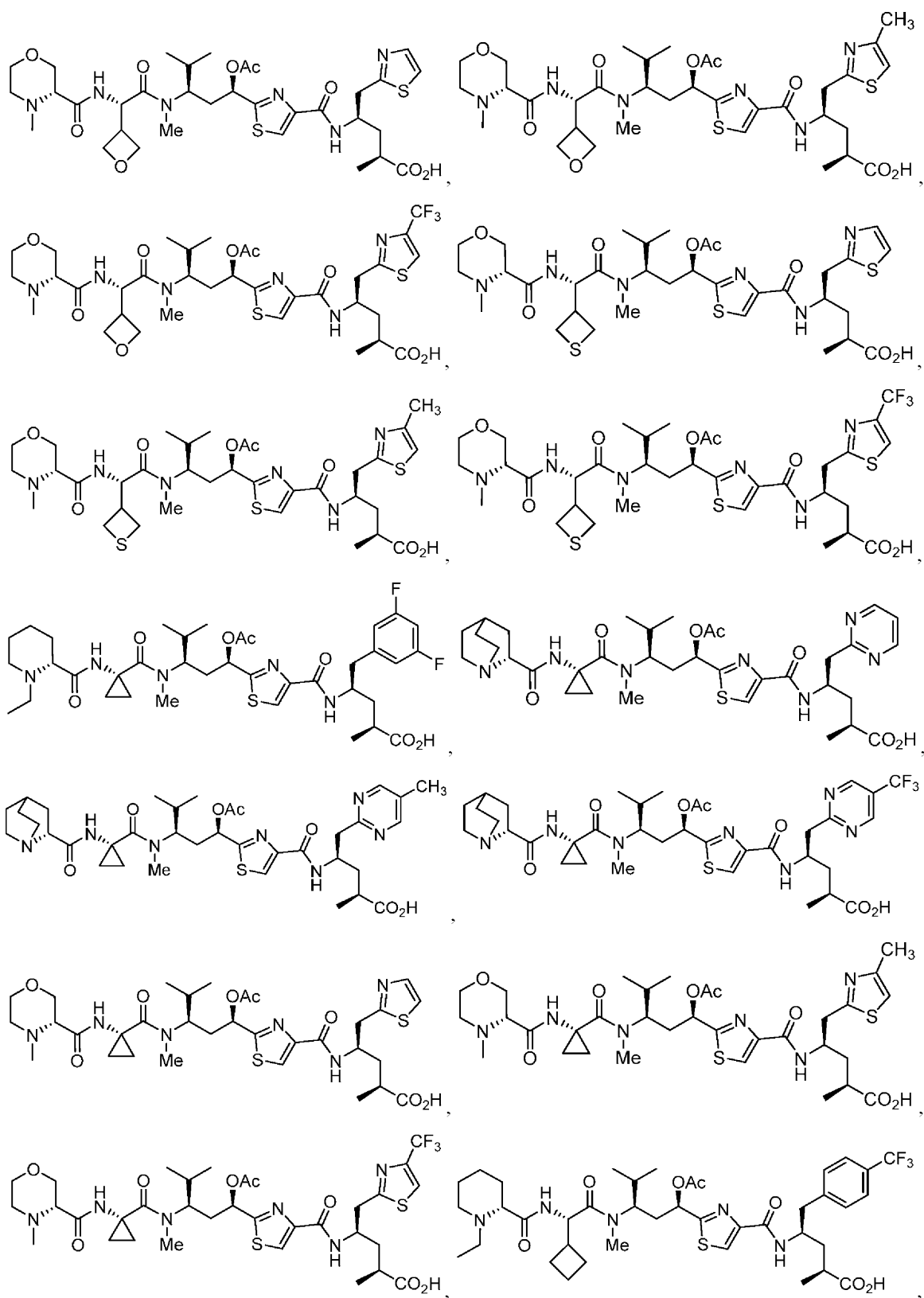


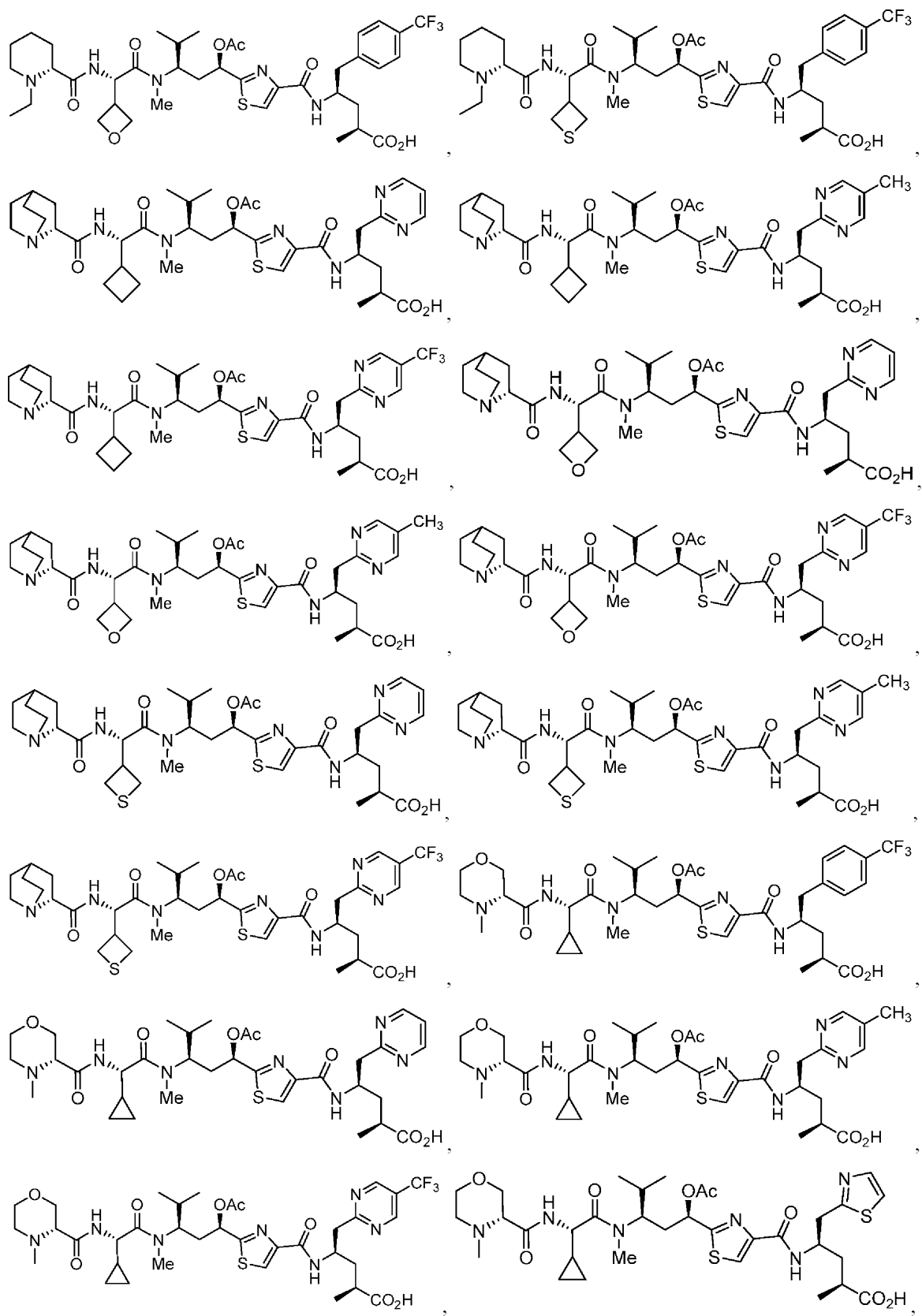


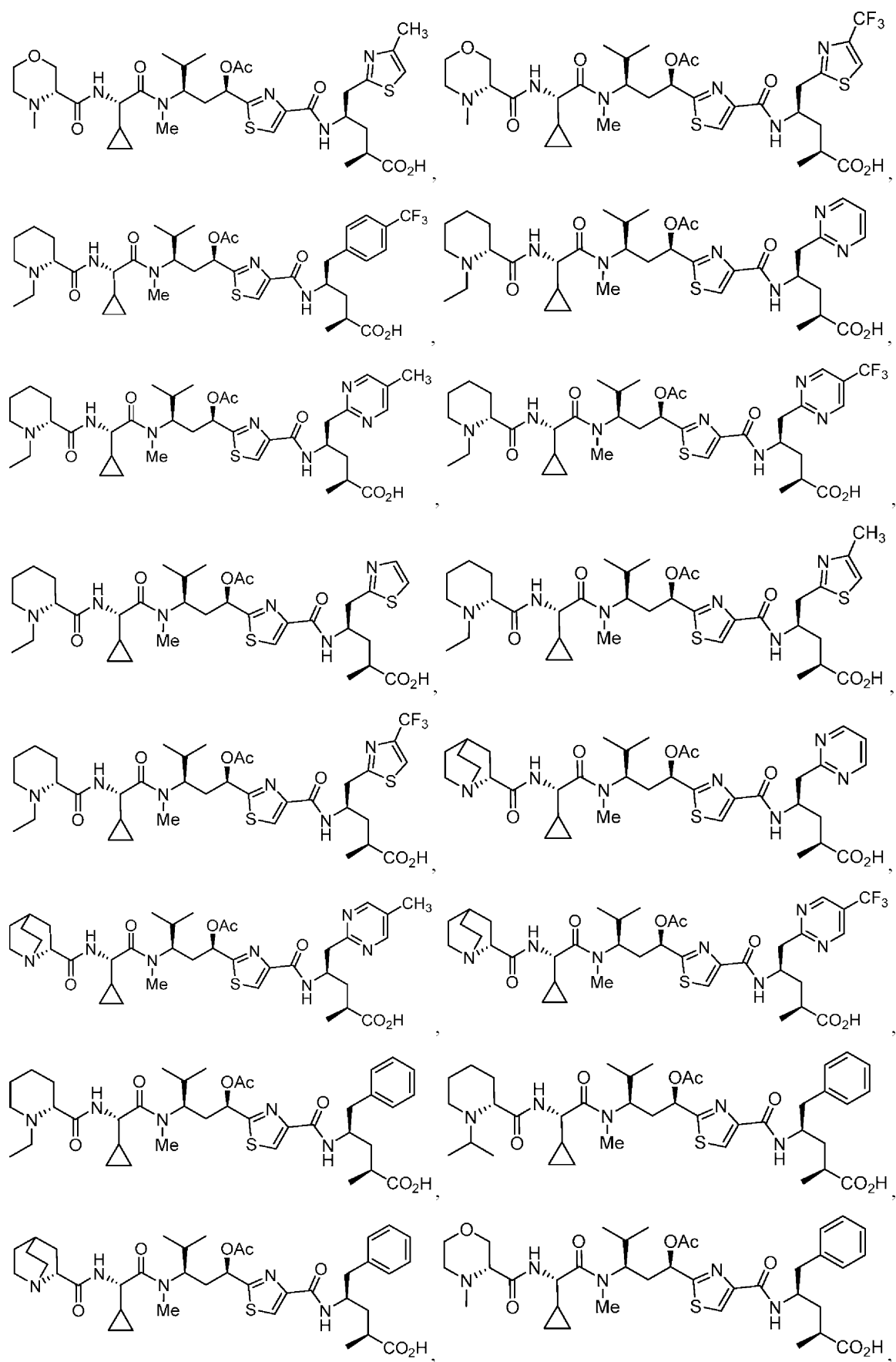


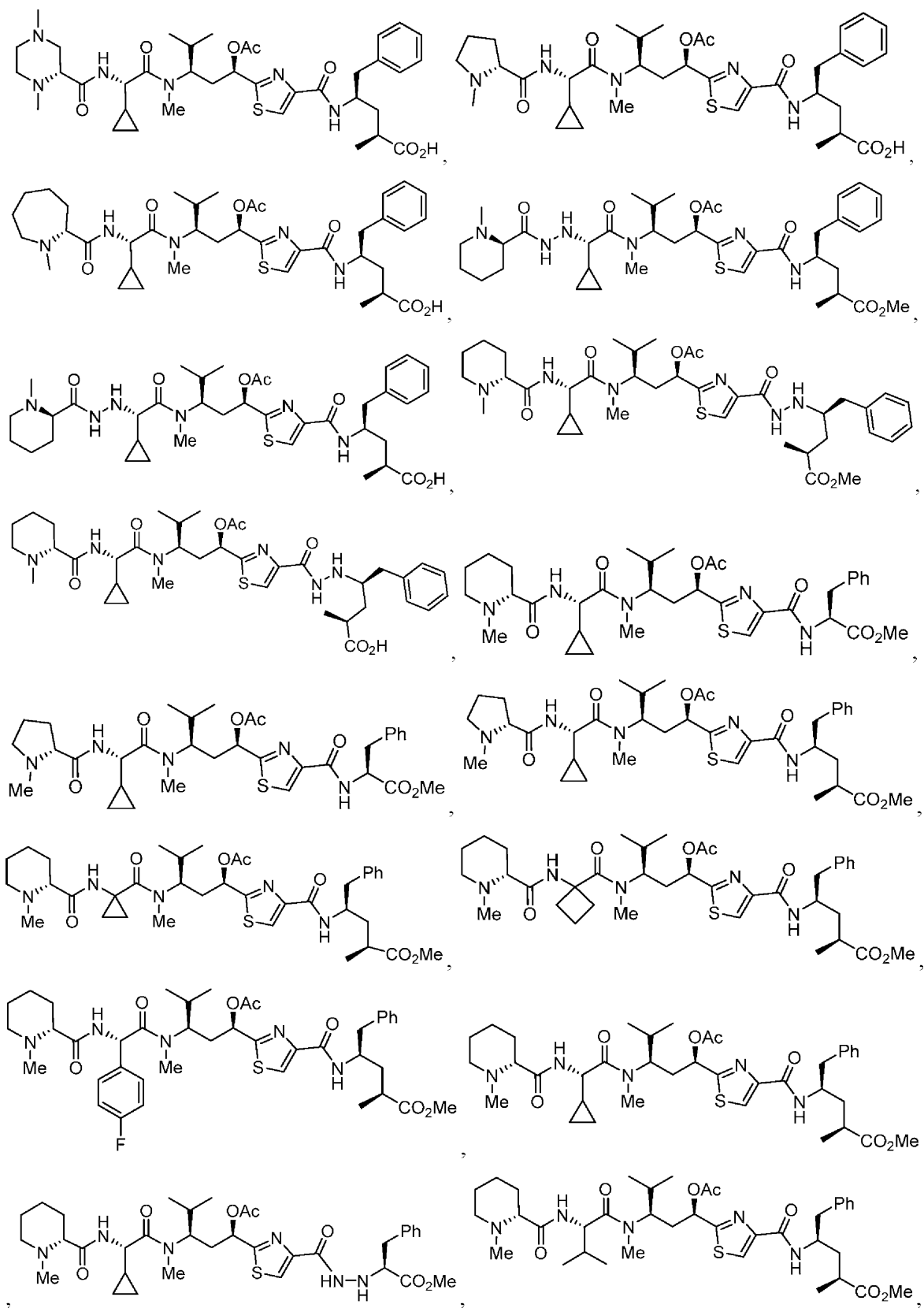


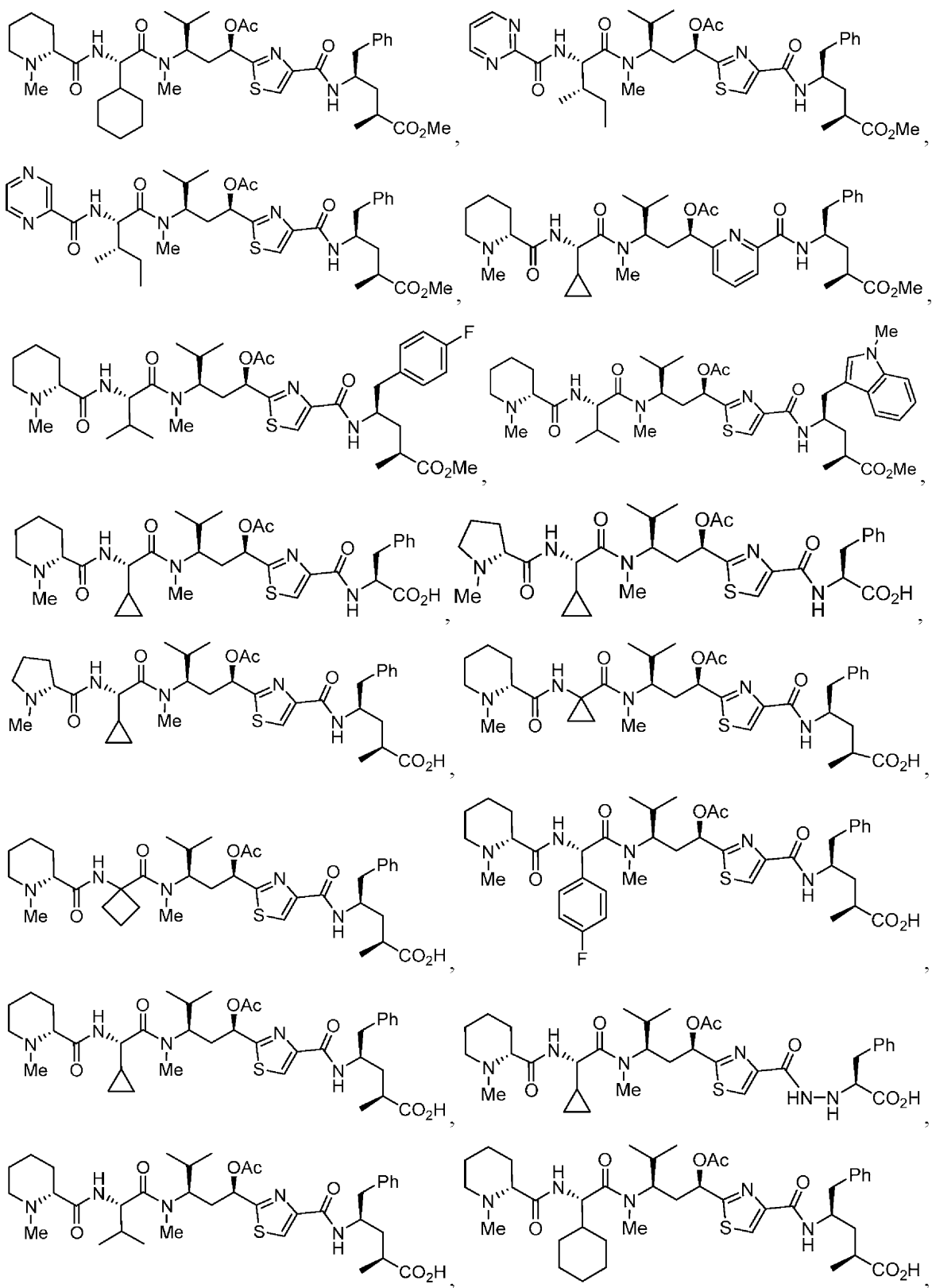


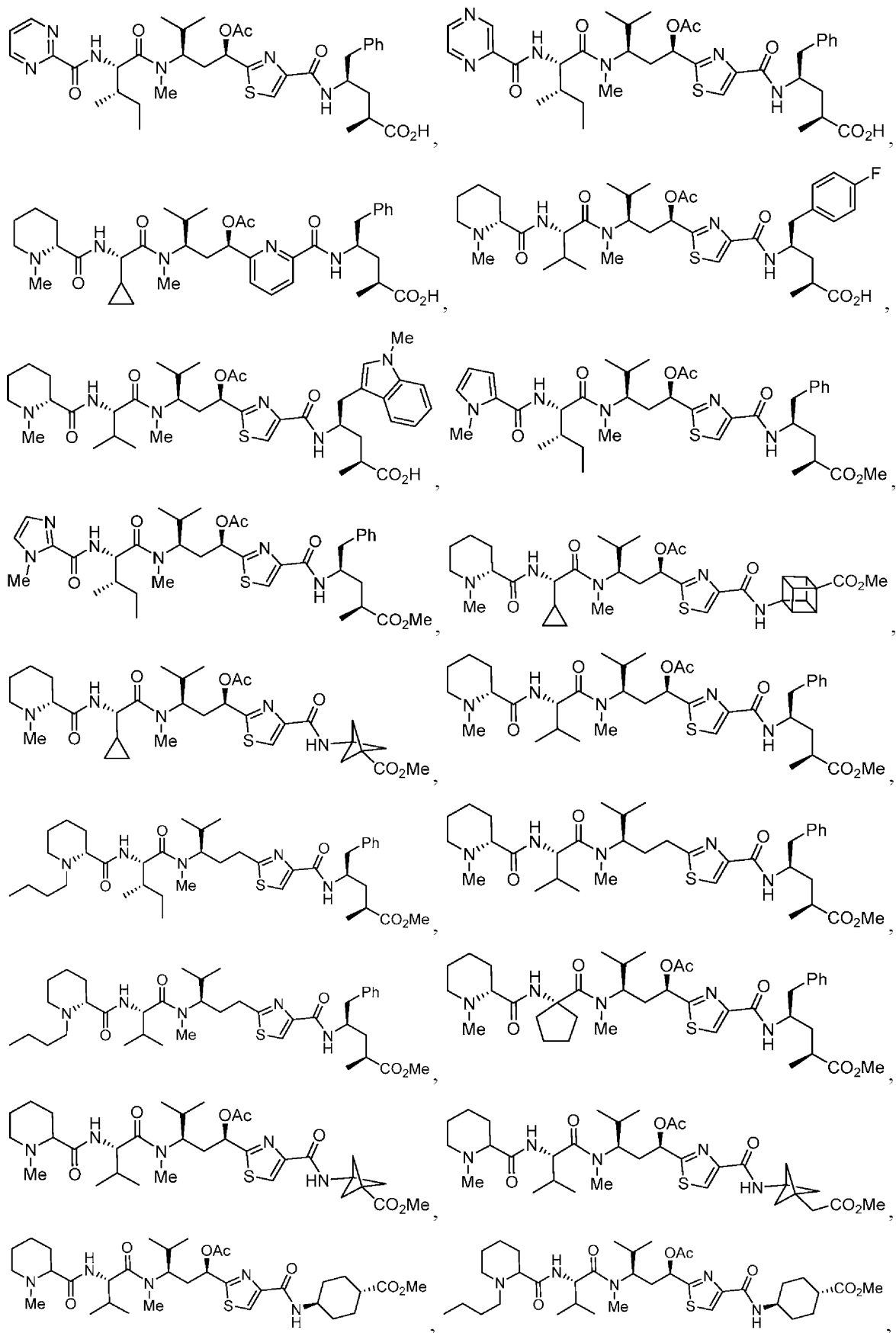


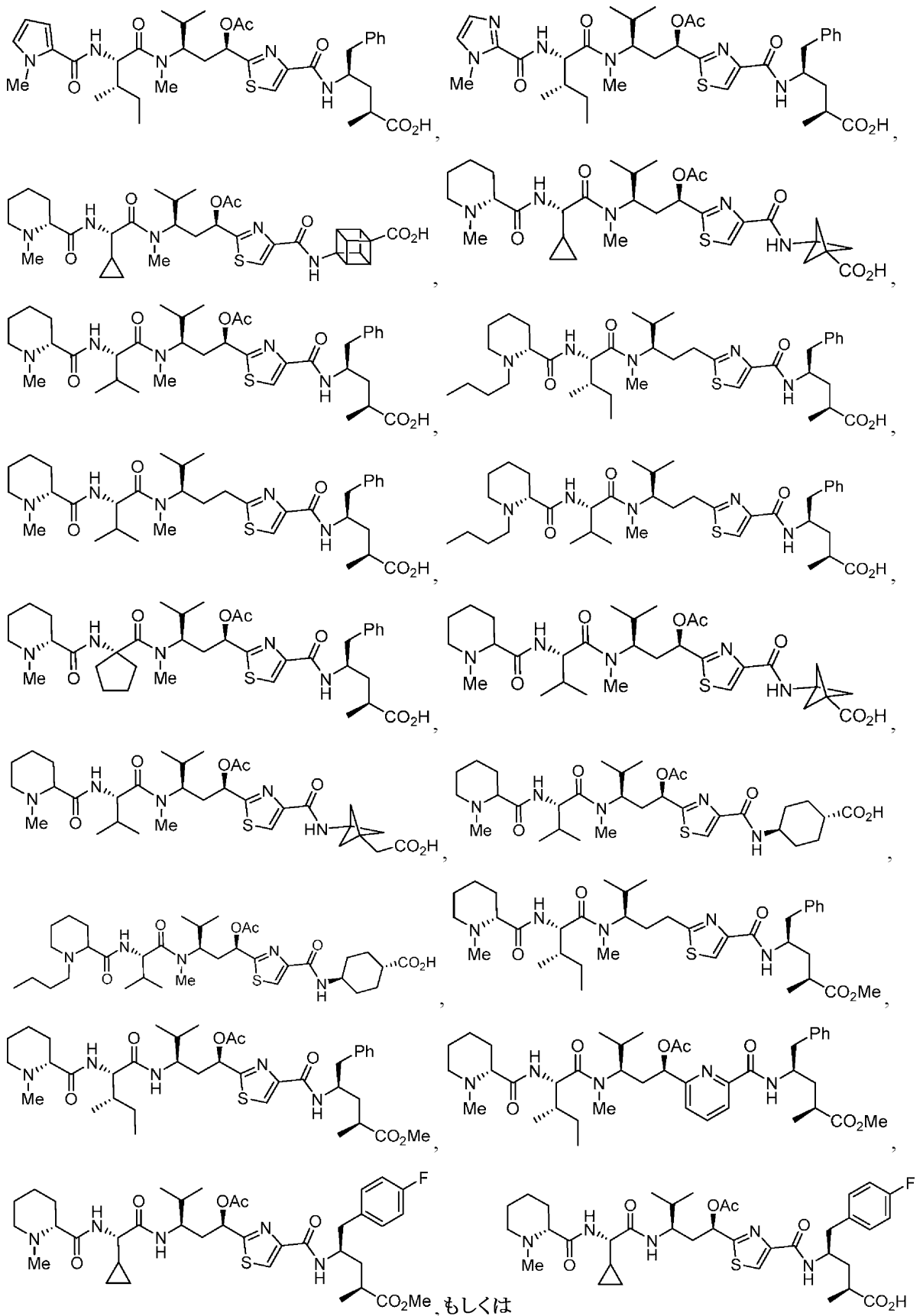








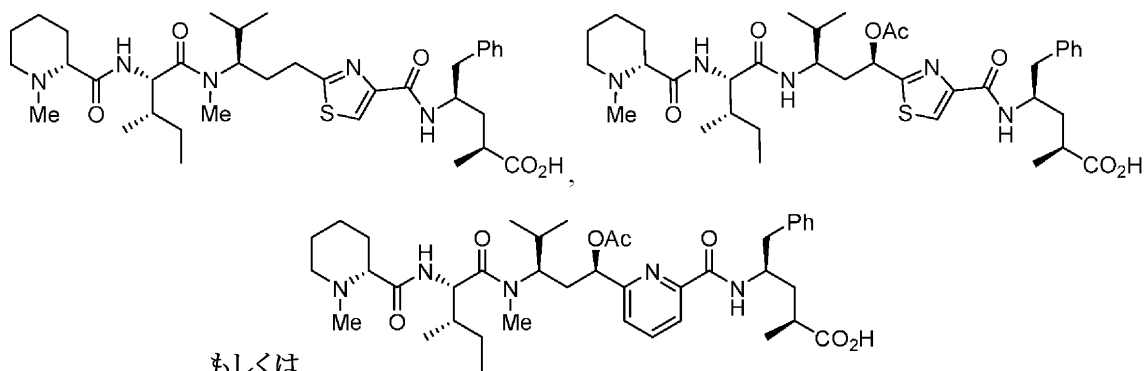




として更に定義される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

以下の式：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物および賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 5】

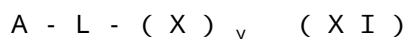
治療有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において疾患または障害を治療するための薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患または障害が癌である、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

以下を含む抗体 - 薬物複合体であって、



式中、

A が、抗体であり、

L が、共有結合または二官能性リンカーであり、

X が、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物であり、

y が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20から選択される整数である、
抗体 - 薬物複合体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

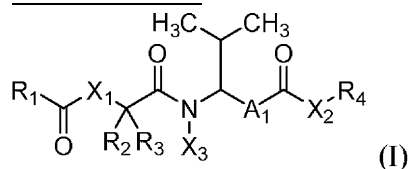
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

[本発明1001]

以下の式：



の化合物であって、

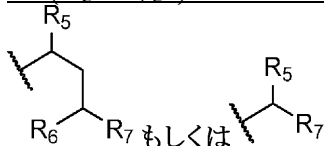
式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂)、アリールアミノ (C₁₋₁₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₁₂)、アルカンジイル (C₁₋₁₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、
式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、アミド (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₁₂) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{3-12})、縮合シクロアルキル (C_{3-12})、アリール (C_{6-12})、ヘテロシクロアルキル (C_{3-12})、-アルカンジイル (C_{1-12}) - シクロアルキル (C_{3-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-12})、アルコキシジイル (C_{1-12})、アルキルチオジイル (C_{1-12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-12}) であり、

R_4 が、シクロアルキル (C_{3-12})、縮合シクロアルキル (C_{3-12})、アラルキル (C_{6-12})、置換シクロアルキル (C_{3-12})、置換縮合シクロアルキル (C_{3-12})、置換アラルキル (C_{6-12})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{3-12})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{3-12})、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R_5 が、アリール (C_{6-12})、アラルキル (C_{6-12})、ヘテロアリール (C_{6-12})、ヘテロアラルキル (C_{6-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_{1-6}) - アレーンジイル (C_{1-12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-12})、アリールオキシ (C_{6-12})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-12})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-12})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{1-12})、-C(O)-アリールオキシ (C_{6-12})、-C(O)-アリールアミノ (C_{6-12})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_{1-8})、もしくは置換アルキル (C_{1-8}) であり、

R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-12})、置換アルコキシ (C_{1-12})、アルキルアミノ (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 および X_2 が、各々独立して、共有結合、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-12})、置換アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{3-12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{3-12}) から選択され、

X_3 が、水素、アルキル (C_{1-12})、もしくは置換アルキル (C_{1-12}) であり、

A_1 が、-C(O)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル (C_{3-12})、-アルカンジイル (C_{1-12}) - ヘテロアレーン - ジイル (C_{3-12})、-アルカンジイル (C_{1-12}) - ヘテロアレーンジイル (C_{3-12}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_{1-8}) もしくはアシルオキシ (C_{1-8}) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中

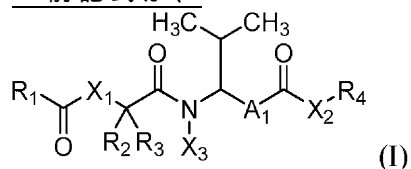
R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-12})、置換アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{3-12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{3-12}) であり、

但し、 R_2 もしくは R_3 が、sec-ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、-CO₂H であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1002]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C 12)、ヘテロシクロアルキル (C 12)、アリールアミノ (C 12)、アラルキルアミノ (C 12)、アルカンジイル (C 12) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C 12) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、

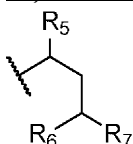
式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C 12)、ジアルキルアミノ (C 12)、アミド (C 12)、置換アルキルアミノ (C 12)、置換ジアルキルアミノ (C 12)、もしくは置換アミド (C 12) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C 12)、シクロアルキル (C 12)、縮合シクロアルキル (C 12)、ヘテロシクロアルキル (C 12)、-アルカンジイル (C 12) - シクロアルキル (C 12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C 12)、アルコキシジイル (C 12)、アルキルチオジイル (C 12)、もしくはアルキルアミノジイル (C 12) であり、

R_4 が、縮合シクロアルキルアミノ (C 12)、置換縮合シクロアルキルアミノ (C 12)、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R_5 が、アリール (C 12)、アラルキル (C 12)、ヘテロアリール (C 12)、ヘテロアラルキル (C 12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C 6) - アレーンジイル (C 12) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C 12)、アリールオキシ (C 12)、酸素結合抗体、-C (O) - アルコキシ (C 12)、-C (O) - アルキルアミノ (C 12)、-C (O) - ジアルキルアミノ (C 12)、-C (O) - アリールオキシ (C 12)、-C (O) - アリールアミノ (C 12)、-C (O) - Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C 8)、もしくは置換アルキル (C 8) であり、

R_7 が、-C (O) - Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C 12)、置換アルコキシ (C 12)、アルキルアミノ (C 12)、置換アルキルアミノ (C 12)、ジアルキルアミノ (C 12)、置換ジアルキルアミノ (C 12)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 および X_2 が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C 12)、置換アルキル (C 12)、シクロアルキル (C 12)、もしくは置換シクロアルキル (C 12) から選択され、

X_3 が、水素、アルキル (C 12)、もしくは置換アルキル (C 12) であり、

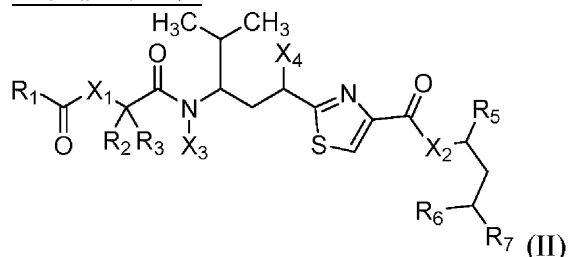
A_1 が、 $-C(O)NR_{13}$ -縮合シクロアルカンジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12})、 $-$ ヘテロアレーン-ジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12})、 $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{12}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシロキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中

R_{13} が、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{12}) であり、
但し、 R_2 もしくは R_3 が、*sec*-ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$ であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、本発明1001の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1003]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、アリールアミノ (C_{12})、アラルキルアミノ (C_{12})、アルカンジイル (C_{12})、 $-Y_2$ 、縮合シクロアルキル (C_{12})、 $-Y_2$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、アミド (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、もしくは置換アミド (C_{12}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、アリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12})、 $-$ シクロアルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12})、アルコキシジイル (C_{12})、アルキルチオジイル (C_{12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または $-$ アルカンジイル (C_6)、 $-$ アレーンジイル (C_{12})、 $-Y_3$ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})

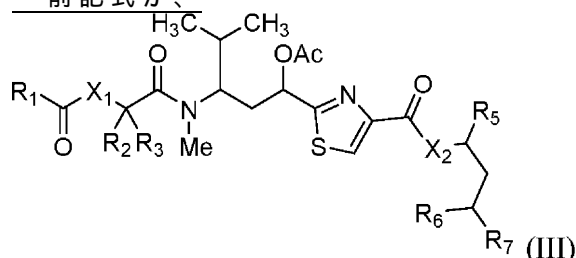
置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、
X₁およびX₂が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉NR₁₀-
から選択され、式中、

R₈、R₉、およびR₁₀が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₂)、置換アルキル
(C₁₂)、シクロアルキル (C₁₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₂) から選
択され、

X₃が、水素、アルキル (C₁₂)、もしくは置換アルキル (C₁₂) であり、
X₄が、アミノ、ヒドロキシ、アシルオキシ (C₈)、置換アシルオキシ (C₈)、
アミド (C₈)、置換アミド (C₈) である、本発明1001の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1004]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁が、ヘテロアリール (C₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、アリールアミ
ノ (C₁₂)、アラルキルアミノ (C₁₂)、アルカンジイル (C₁₂) - Y₂、縮合シ
クロアルキル (C₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、
式中、

Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)、アミド
(C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、もしく
は置換アミド (C₁₂) であり、

R₂およびR₃が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₂)、アリール (C₁₂)、ヘ
テロシクロアルキル (C₁₂)、-アルカンジイル (C₁₂) - シクロアルキル (C₁₂)
、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、またはR₂および
R₃が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₂)、アルコキシジイル (C₁₂)、アル
キルチオジイル (C₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₂) であり、

R₅が、アリール (C₁₂)、アラルキル (C₁₂)、ヘテロアリール (C₁₂)、ヘ
テロアラルキル (C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、ま
たは-アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₂) - Y₃もしくはこれらの基の
うちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃が、アルコキシ (C₁₂)、アリールオキシ (C₁₂)、酸素結合抗体、-C (O)
- アルコキシ (C₁₂)、-C (O) - アルキルアミノ (C₁₂)、-C (O) - ジ
アルキルアミノ (C₁₂)、-C (O) - アリールオキシ (C₁₂)、-C (O) - アリ
ールアミノ (C₁₂)、-C (O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換
形であり、式中、

Y₄が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₆が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇が、-C (O) - Y₅であり、式中、

Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₂)、置換アルコキシ (C₁₂)、
アルキルアミノ (C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)
、置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁およびX₂が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉NR₁₀-

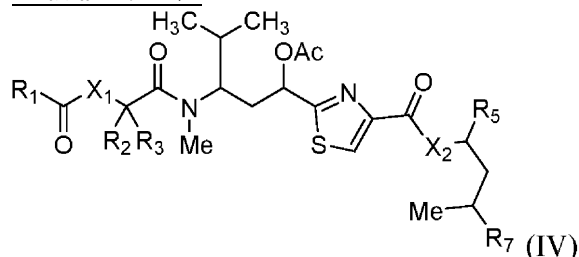
- から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-12})、置換アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{1-12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-12}) から選択される、本発明1001~1003のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1005]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-12})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-12})、アリールアミノ (C_{1-12})、アラルキルアミノ (C_{1-12})、アルカンジイル (C_{1-12}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-12}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、

式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、アミド (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、もしくは置換アミド (C_{1-12}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C_{1-12})、縮合シクロアルキル (C_{1-12})、アリール (C_{1-12})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-12})、- アルカンジイル (C_{1-12}) - シクロアルキル (C_{1-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-12})、アルコキシジイル (C_{1-12})、アルキルチオジイル (C_{1-12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{1-12})、アラルキル (C_{1-12})、ヘテロアリール (C_{1-12})、ヘテロアラルキル (C_{1-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_{1-6}) - アレーンジイル (C_{1-12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-12})、アリールオキシ (C_{1-12})、酸素結合抗体、- C (O) - アルコキシ (C_{1-12})、- C (O) - アルキルアミノ (C_{1-12})、- C (O) - ジアルキルアミノ (C_{1-12})、- C (O) - アリールオキシ (C_{1-12})、- C (O) - アリールアミノ (C_{1-12})、- C (O) - Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R_7 が、- C (O) - Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-12})、置換アルコキシ (C_{1-12})、アルキルアミノ (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

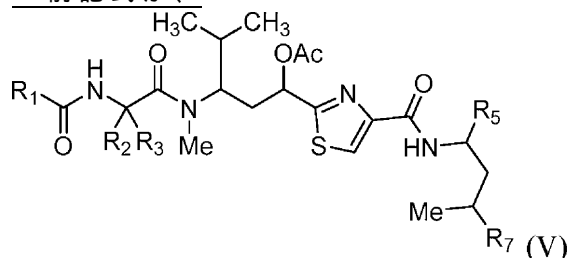
X_1 および X_2 が、各々独立して、- O -、- S -、- N R_8 -、もしくは - N R_9 N R_{10} - から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-12})、置換アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{1-12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-12}) から選択される、本発明1001~1004のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1006]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁が、ヘテロアリール (C₁₋₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂)、アリールアミノ (C₁₋₁₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₁₂)、アルカンジイル (C₁₋₁₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、

式中、

Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、アミド (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₁₂) であり、

R₂およびR₃が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₁₂)、アリール (C₁₋₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂)、-アルカンジイル (C₁₋₁₂) - シクロアルキル (C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、またはR₂およびR₃が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₁₂)、アルコキシジイル (C₁₋₁₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₁₂) であり、

R₅が、アリール (C₁₋₁₂)、アラルキル (C₁₋₁₂)、ヘテロアリール (C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₁₋₆) - アレーンジイル (C₁₋₁₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃が、アルコキシ (C₁₋₁₂)、アリールオキシ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₁₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₁₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

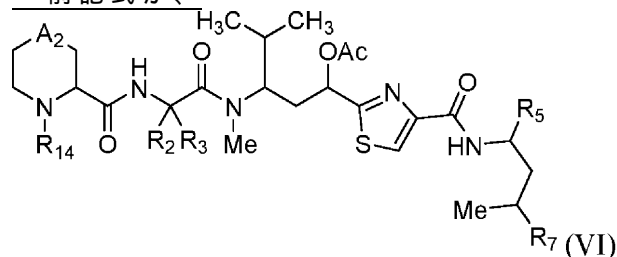
R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、

Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₁₂)、置換アルコキシ (C₁₋₁₂)、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1005のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1007]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、アリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、-アルカンジイル (C_{12}) - シクロアルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12})、アルコキシジイル (C_{12})、アルキルチオジイル (C_{12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{12})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{12})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{12})、-C(O)-アリールオキシ (C_{12})、-C(O)-アリールアミノ (C_{12})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

A_2 が、-CH₂-、-CHR₁₅-、-O-、-NH-、もしくは-NMe-であり、

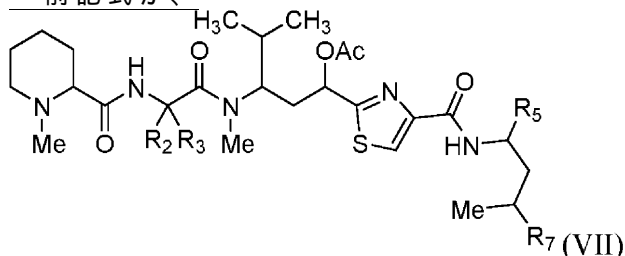
R_{14} が、アルキル (C_6) もしくは置換アルキル (C_6) であり、

式中、 R_{14} および R_{15} が、一緒になって、アルカンジイル (C_6) もしくは置換アルカンジイル (C_6) である、本発明1001~1006のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1008]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、アリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、-アルカンジイル (C_{12}) - シクロアルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12})、アルコキシジイル (C_{12})、アルキルチオジイル (C_{12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{12})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{12})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{12})、-C(O)-アリールオキシ (C_{12})、-C(O)-アリールアミノ (C_{12})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換

形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

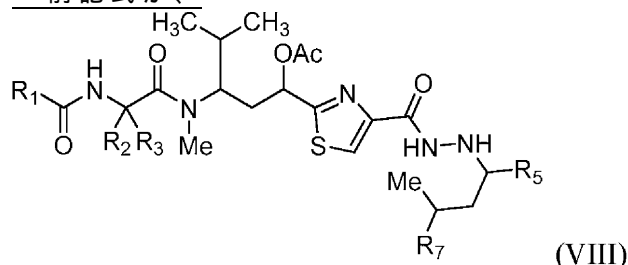
R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-12})、置換アルコキシ (C_{1-12})、アルキルアミノ (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1007のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1009]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-12})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-12})、アルカンジイル (C_{1-12}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-12}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、アミド (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、もしくは置換アミド (C_{1-12}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{1-12})、シクロアルキル (C_{1-12})、縮合シクロアルキル (C_{1-12})、アリール (C_{1-12})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-12})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-12}) - シクロアルキル (C_{1-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-12})、アルコキシジイル (C_{1-12})、アルキルチオジイル (C_{1-12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{1-12})、アラルキル (C_{1-12})、ヘテロアリール (C_{1-12})、ヘテロアラルキル (C_{1-12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または $-$ アルカンジイル (C_{1-6}) - アレーンジイル (C_{1-12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-12})、アリールオキシ (C_{1-12})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{1-12})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{1-12})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{1-12})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{1-12})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{1-12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

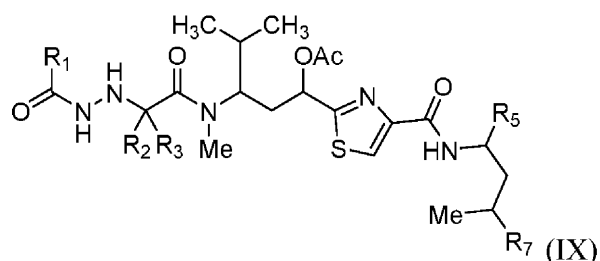
R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-12})、置換アルコキシ (C_{1-12})、アルキルアミノ (C_{1-12})、置換アルキルアミノ (C_{1-12})、ジアルキルアミノ (C_{1-12})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1005のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1010]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、アルカンジイル (C_{12}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{12}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、アミド (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、もしくは置換アミド (C_{12}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、アリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、-アルカンジイル (C_{12}) - シクロアルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12})、アルコキシジイル (C_{12})、アルキルチオジイル (C_{12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{12}) であり、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、-C(O) - アルコキシ (C_{12})、-C(O) - アルキルアミノ (C_{12})、-C(O) - ジアルキルアミノ (C_{12})、-C(O) - アリールオキシ (C_{12})、-C(O) - アリールアミノ (C_{12})、-C(O) - Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

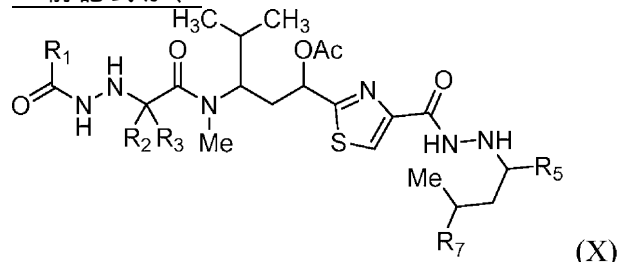
R_7 が、-C(O) - Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1005のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1011]

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、アルカンジイル

ル (C₁₋₁₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、アミド (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₁₂) であり、

R₂およびR₃が、各々独立して、水素、

アルキル (C₁₋₁₂)、シクロアルキル (C₁₋₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₁₂)、アリール (C₁₋₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂)、-アルカンジイル (C₁₋₁₂) - シクロアルキル (C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、R₂およびR₃が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₁₂)、アルコキシジイル (C₁₋₁₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₁₂) であり、

R₅が、アリール (C₁₋₁₂)、アラルキル (C₁₋₁₂)、ヘテロアリール (C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₁₋₆) - アレーンジイル (C₁₋₁₂) - Y₃もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃が、アルコキシ (C₁₋₁₂)、アリールオキシ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、-C(O) - アルコキシ (C₁₋₁₂)、-C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O) - アリールオキシ (C₁₋₁₂)、-C(O) - アリールアミノ (C₁₋₁₂)、-C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₇が、-C(O) - Y₅であり、式中、

Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₁₂)、置換アルコキシ (C₁₋₁₂)、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1005のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1012]

R₁が、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂) または置換ヘテロシクロアルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1001~1006および1009~1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

R₁が、2-N-メチル-ピロリジニル、2-N-メチル-モルホリニル、2-N-メチル-ピペリジニル、2-N-エチル-ピペリジニル、2-N-イソプロピル-ピペリジニル、2-キヌクリジニル、2-N,N'-ジメチル-ピペラジニル、または2-N-メチル-アゼパニルである、本発明1012の化合物。

[本発明1014]

R₁が、2-N-メチル-ピペリジニル、2-N-エチル-ピペリジニル、または2-N-イソプロピル-ピペリジニルである、本発明1012の化合物。

[本発明1015]

R₂が、シクロアルキル (C₁₋₁₂) または置換シクロアルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R₂が、シクロプロピルまたはシクロブチルである、本発明1015の化合物。

[本発明1017]

R₂が、シクロプロピルである、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

R₂が、アリール (C₁₋₁₂) または置換アリール (C₁₋₁₂) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R_2 が、フェニルまたは4-フルオロフェニルである、本発明1018の化合物。

[本発明1020]

R_2 が、ヘテロシクロアルキル (C_{12}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R_2 が、オキセタニルまたはチエタニルである、本発明1020の化合物。

[本発明1022]

R_2 が、縮合シクロアルキル (C_{12}) または置換縮合シクロアルキル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R_2 が、3-t-ブチルプロペラニルまたは3-トリフルオロメチルプロペラニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

R_2 が、-アルカンジイル (C_{12}) -シクロアルキル (C_{12})、またはその置換形である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1025]

前記アルカンジイル (C_{12}) または置換アルカンジイル (C_{12}) が、-CH₂-または-CH(CH₃)-である、本発明1024の化合物。

[本発明1026]

前記シクロアルキル (C_{12}) または置換シクロアルキル (C_{12}) が、シクロプロピルである、本発明1024の化合物。

[本発明1027]

R_2 が、アルキル (C_{12}) または置換アルキル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1028]

R_2 が、アルキル (C_{12}) である、本発明1027の化合物。

[本発明1029]

R_2 が、ブチルである、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

R_2 が、sec-ブチルである、本発明1029の化合物。

[本発明1031]

R_2 が、置換アルキル (C_{12}) である、本発明1027の化合物。

[本発明1032]

R_2 が、2,2,2-トリフルオロエチルまたは2,2,2,2',2',2'-ヘキサフルオロイソプロピルである、本発明1031の化合物。

[本発明1033]

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12}) または置換アルカンジイル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12}) である、本発明1033の化合物。

[本発明1035]

R_2 および R_3 が、一緒になって、-CH₂CH₂-または-CH₂CH₂CH₂-である、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルコキシジイル (C_{12}) または置換アルコキシジイル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1037]

R_2 および R_3 が、一緒になって、-CH₂OCH₂-である、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルキルチオジイル (C_{12}) または置換アルキルチオジイル (C_{12}) である、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R_2 および R_3 が、一緒になって、 $-CH_2SCH_2-$ である、本発明1038の化合物。

[本発明1040]

R_3 が、水素である、本発明1001~1032のいずれかの化合物。

[本発明1041]

R_4 がシクロアルキル (C_{12}) または置換シクロアルキル (C_{12}) である、本発明1001~1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

R_4 が、置換シクロアルキル (C_{12}) である、本発明1041の化合物。

[本発明1043]

R_4 が、4 - カルボキシシクロヘキシルまたは4 - メチルカルボン酸シクロヘキシルである、本発明1042の化合物。

[本発明1044]

R_4 が、縮合シクロアルキル (C_{12}) または置換縮合シクロアルキル (C_{12}) である、本発明1001~1040のいずれかの化合物。

[本発明1045]

R_4 が、4 - メチルカルボン酸クバニル、3 - カルボキシメチルカルボン酸プロペラニル、または3 - メチルカルボン酸プロペラニルである、本発明1044の化合物。

[本発明1046]

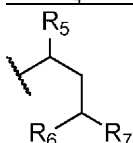
R_4 が、縮合シクロアルキルアミノ (C_{12}) または置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{12}) である、本発明1001~1040のいずれかの化合物。

[本発明1047]

R_4 が、1 - (4 - メチルカルボン酸クバニル) アミノまたは1 - (3 - メチルカルボン酸プロペラニル) アミノである、本発明1046の化合物。

[本発明1048]

R_4 が、以下：



であり、

式中、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

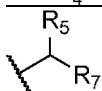
Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ ジアルキル - アミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001~1040のいずれかの化合物。

[本発明1049]R₄が、以下：であり、式中、

R₅が、アリール (C₁₋₁₂)、アラルキル (C₁₋₁₂)、ヘテロアリール (C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₁₂) - Y₃もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃が、アルコキシ (C₁₋₁₂)、アリールオキシ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、- C (O) - アルコキシ (C₁₋₁₂)、- C (O) - アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、- C (O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、- C (O) - アリールオキシ (C₁₋₁₂)、- C (O) - アリールアミノ (C₁₋₁₂)、- C (O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R₇が、- C (O) - Y₅であり、式中、

Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₁₂)、置換アルコキシ (C₁₋₁₂)、アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、本発明1001～1040のいずれかの化合物。

[本発明1050]

R₅が、アラルキル (C₁₋₁₂) または置換アラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1048または1049の化合物。

[本発明1051]

R₅が、アラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1050の化合物。

[本発明1052]

R₅が、ベンジルである、本発明1051の化合物。

[本発明1053]

R₅が、置換アラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1050の化合物。

[本発明1054]

R₅が、2 - フルオロフェニルメチル、3, 5 - ジフルオロフェニルメチル、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルメチル、4 - トリフルオロメチルフェニルメチルである、本発明1053の化合物。

[本発明1055]

R₅が、ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂) または置換ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1048または1049の化合物。

[本発明1056]

R₅が、ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1055の化合物。

[本発明1057]

R₅が、4 - ピリジニルメチル、5 - (N - メチルインドールイル) メチル、2 - ピリミジニルメチル、2 - (5 - メチルピリミジニル) メチル、2 - チアゾリルメチル、または2 - (4 - メチルチアゾリル) メチルである、本発明1056の化合物。

[本発明1058]

R₅が、置換ヘテロアラルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1055の化合物。

[本発明1059]

R₅が、2 - (5 - トリフルオロメチルピリミジニル) メチルまたは2 - (4 - トリフルオロメチルチアゾリル) メチルである、本発明1058の化合物。

[本発明1060]

R₆が、アルキル (C₁₋₁₂) または置換アルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1048～1059のいずれかの化合物。

[本発明1061]

R₆が、アルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1060の化合物。

[本発明1062]

R₆が、メチルである、本発明1061の化合物。

[本発明1063]

R₇が、-CO₂Hである、本発明1048～1062のいずれかの化合物。

[本発明1064]

R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、アルコキシ (C₁₋₁₂) または置換アルコキシ (C₁₋₁₂) である、本発明1048～1062のいずれかの化合物。

[本発明1065]

R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、アルコキシ (C₁₋₁₂) である、本発明1064の化合物。

[本発明1066]

R₇が、-CO₂Meである、本発明1065の化合物。

[本発明1067]

R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、酸素結合抗体または窒素結合抗体である、本発明1048～1062のいずれかの化合物。

[本発明1068]

X₁が、-NR₈-であり、式中、R₈が、水素、アルキル (C₁₋₁₂)、置換アルキル (C₁₋₁₂)、シクロアルキル (C₁₋₁₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1001～1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

X₁が、-NH-である、本発明1068の化合物。

[本発明1070]

X₁が、-NR₉NR₁₀-であり、式中、R₉およびR₁₀が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₁₂)、置換アルキル (C₁₋₁₂)、シクロアルキル (C₁₋₁₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₁₂) から選択される、本発明1001～1067のいずれかの化合物。

[本発明1071]

X₁が、-NHNH-である、本発明1070の化合物。

[本発明1072]

X₂が、-NR₈-であり、式中、R₈が、水素、アルキル (C₁₋₁₂)、置換アルキル (C₁₋₁₂)、シクロアルキル (C₁₋₁₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1001～1071のいずれかの化合物。

[本発明1073]

X₂が、-NH-である、本発明1072の化合物。

[本発明1074]

X₂が、-NR₉NR₁₀-であり、式中、R₉およびR₁₀が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₁₂)、置換アルキル (C₁₋₁₂)、シクロアルキル (C₁₋₁₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₁₂) から選択される、本発明1001～1071のいずれかの化合物。

[本発明1075]

X₂が、-NHNH-である、本発明1074の化合物。

[本発明1076]

X₃が、アルキル (C₁₋₁₂) または置換アルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1001～1075のいずれかの化合物。

[本発明1077]

X₃が、アルキル (C₁₋₁₂) である、本発明1076の化合物。

[本発明1078]

X₃が、メチルである、本発明1077の化合物。

[本発明1079]

A₁が、-C(O)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル(C₁₂)、またはその置換形である、本発明1001~1078のいずれかの化合物。

[本発明1080]

A₁が、-C(O)NH-クバニルまたは-C(O)NH-プロペラニルである、本発明1079の化合物。

[本発明1081]

A₁が、-アルカンジイル(C₁₂)-ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり、前記アルカンジイルが、アミド(C₈)もしくはアシルオキシ(C₈)基、またはその置換形で置換される、本発明1001~1078のいずれかの化合物。

[本発明1082]

前記ヘテロアレーンジイル(C₁₂)が、2,4-チアゾールジイルである、本発明1081の化合物。

[本発明1083]

前記アルカンジイル(C₁₂)が、エチレン、あるいはアミド(C₈)もしくはアシルオキシ(C₈)基またはこれらの2つの基のうちのいずれかの置換形で更に置換された置換エチレンである、本発明1081または1082の化合物。

[本発明1084]

前記アルカンジイル(C₁₂)が、アシルオキシ(C₁₂)または置換アシルオキシ(C₁₂)で置換されたエチレンである、本発明1083の化合物。

[本発明1085]

前記アルカンジイル(C₁₂)が、-CH₂CH(OAc)-である、本発明1084の化合物。

[本発明1086]

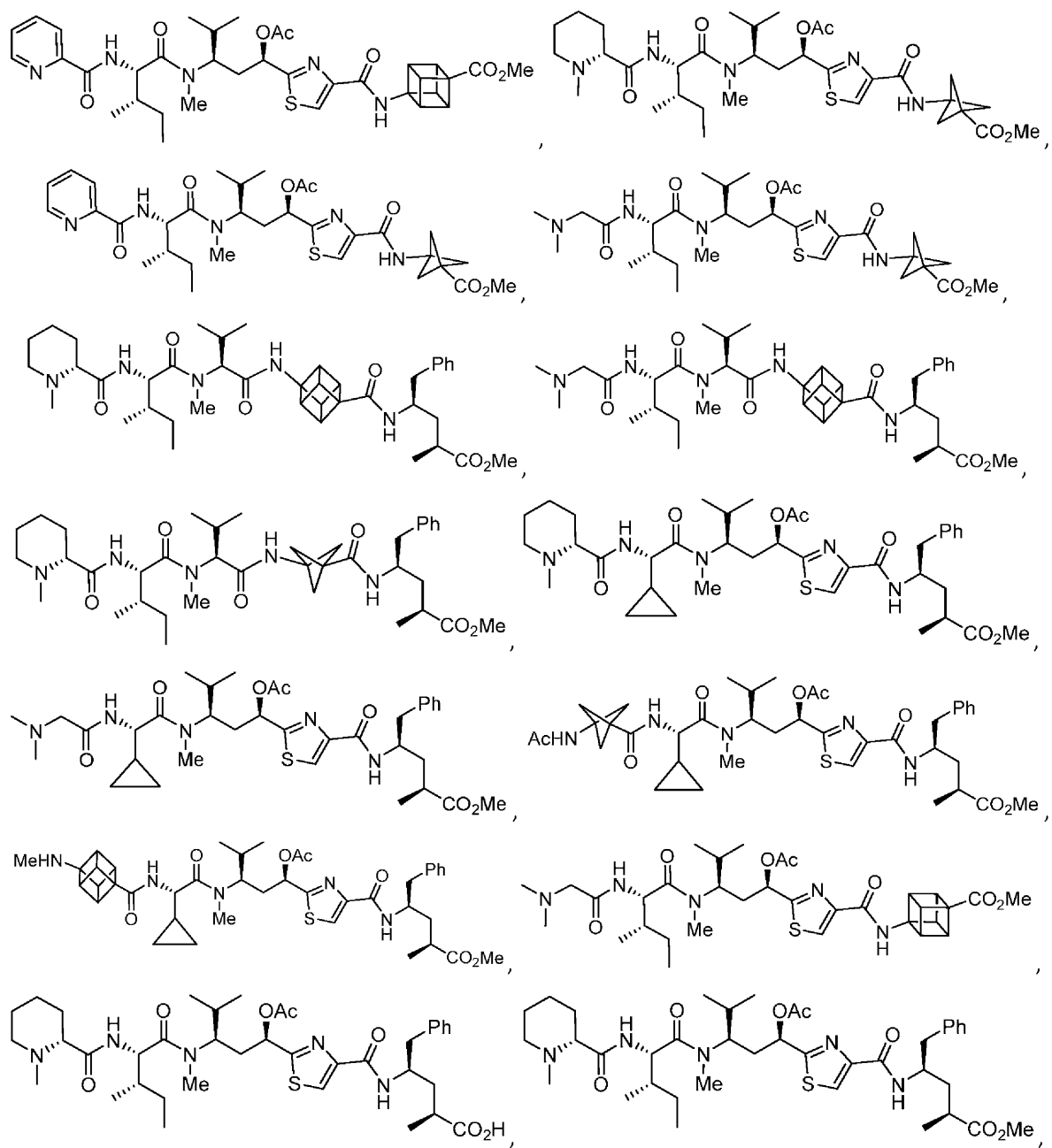
X₄が、アシルオキシ(C₁₂)または置換アシルオキシ(C₁₂)である、本発明1003の化合物。

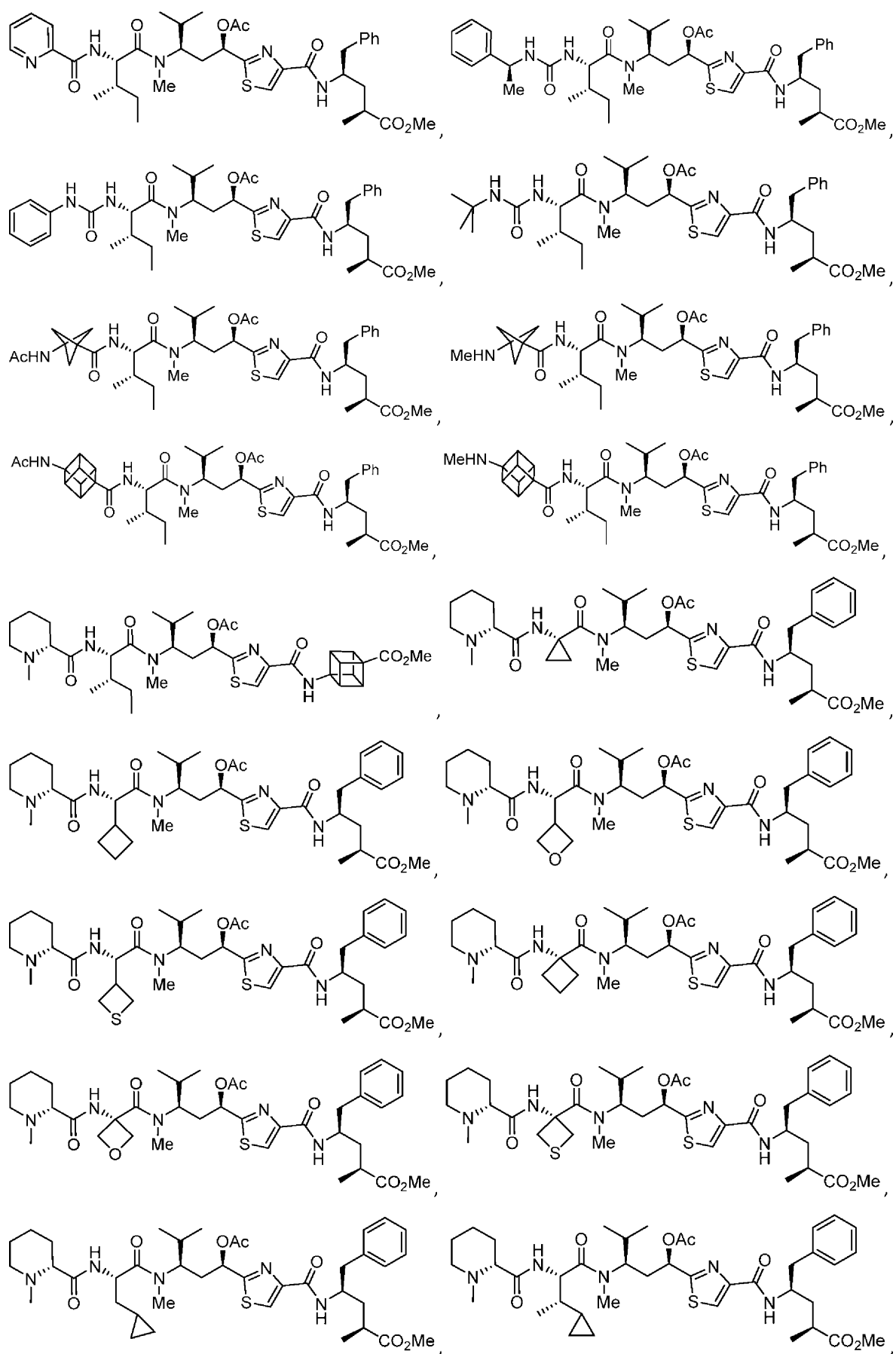
[本発明1087]

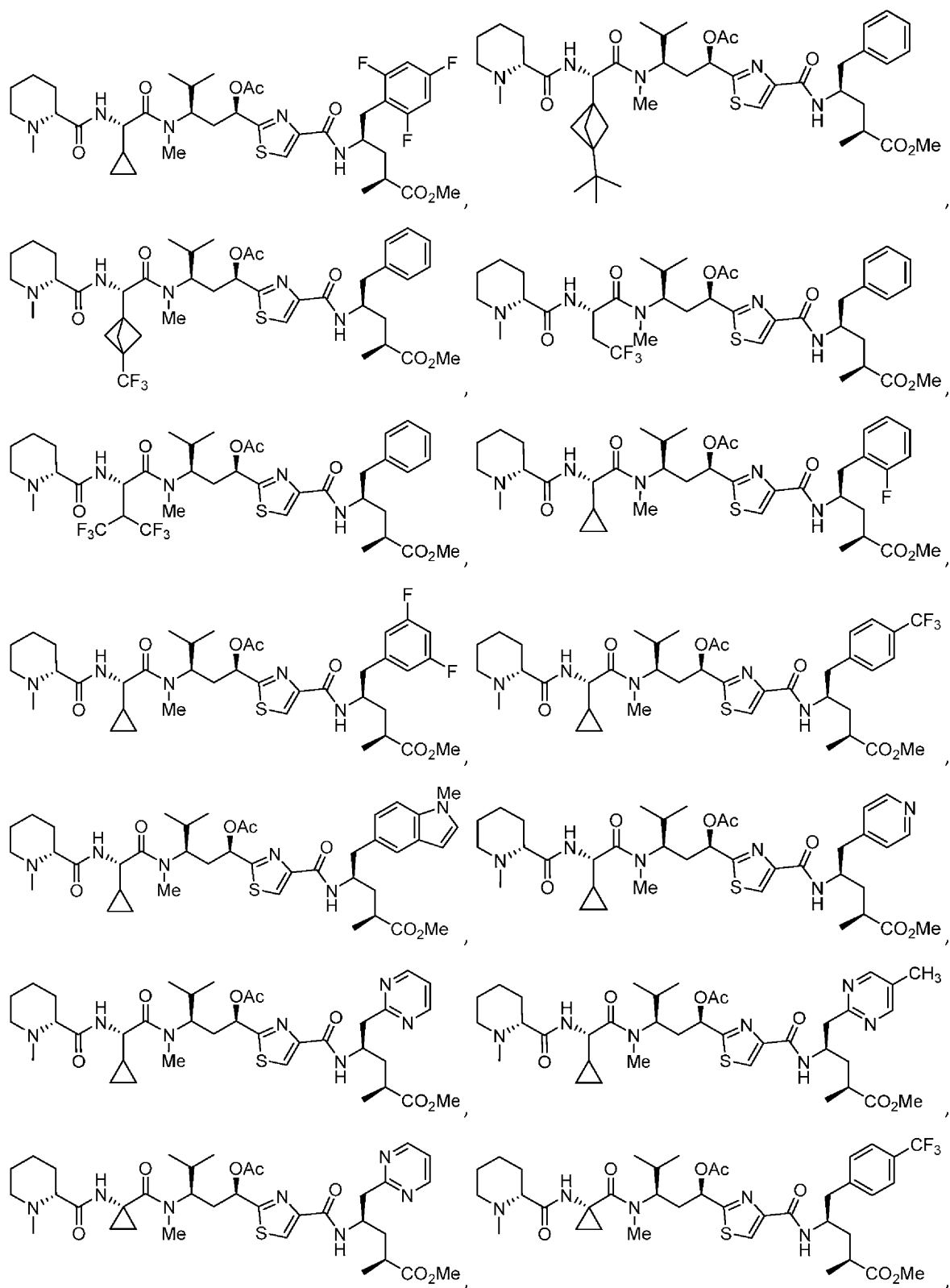
X₄が、アセチルである、本発明1086の化合物。

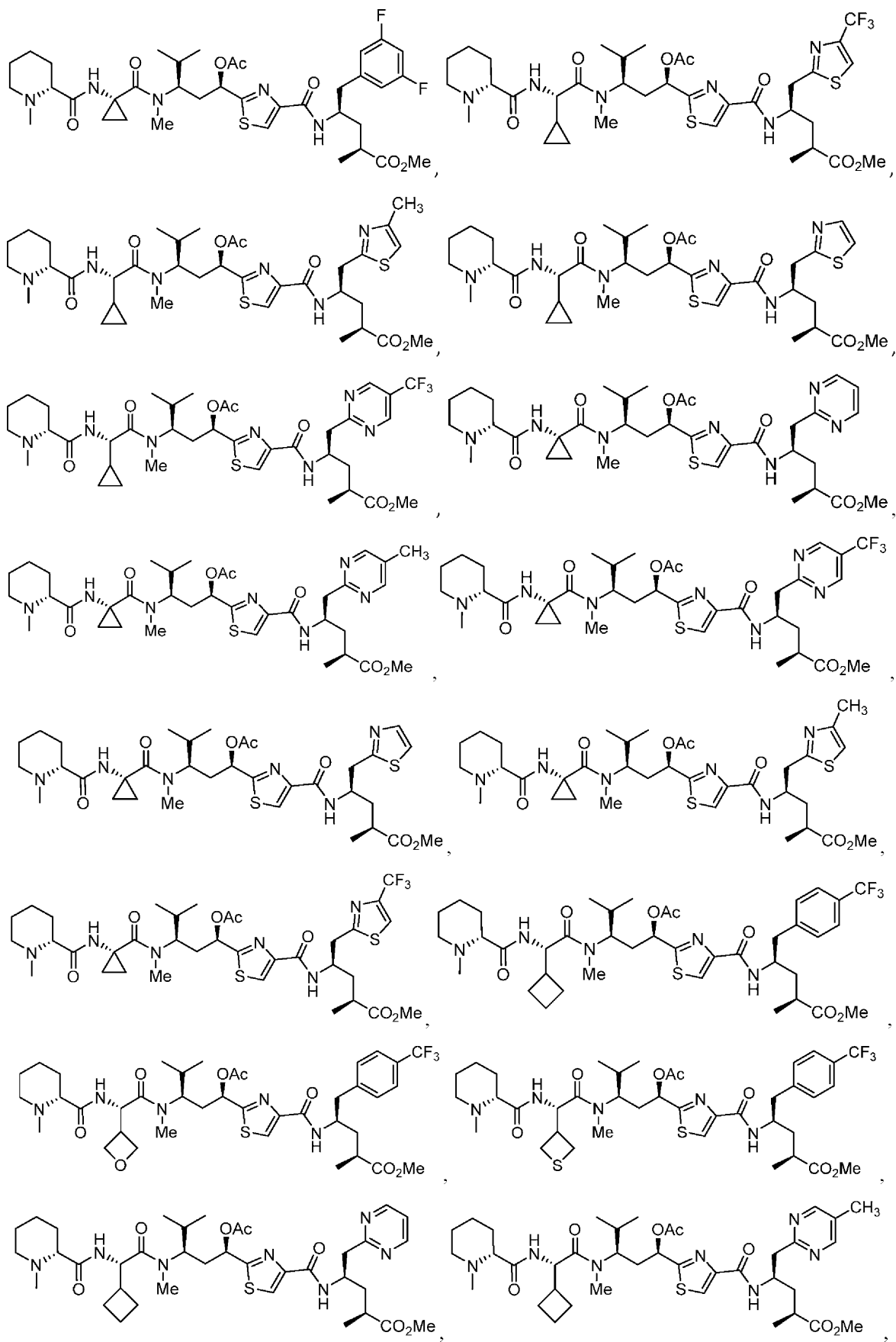
[本発明1088]

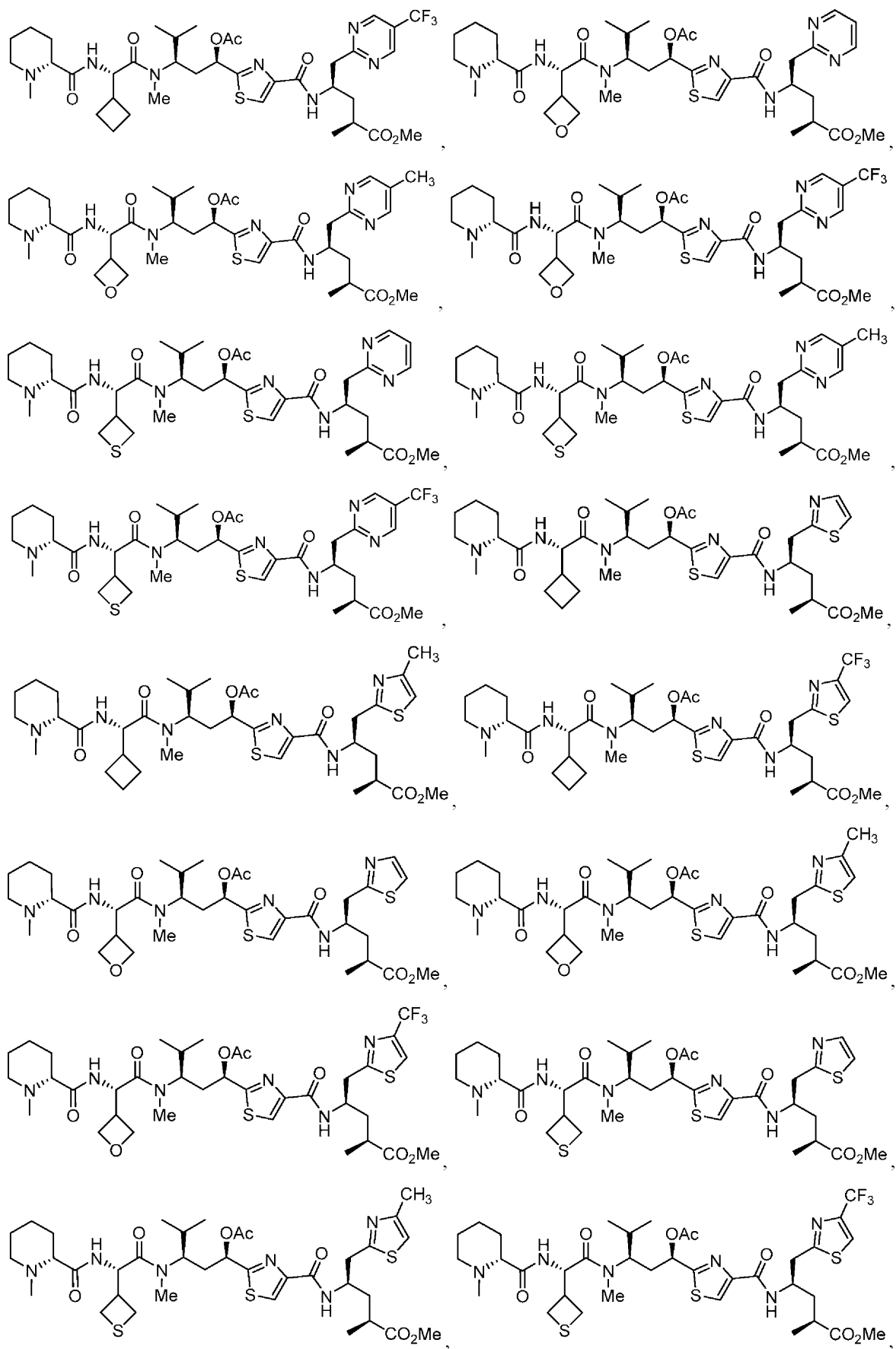
前記式が、

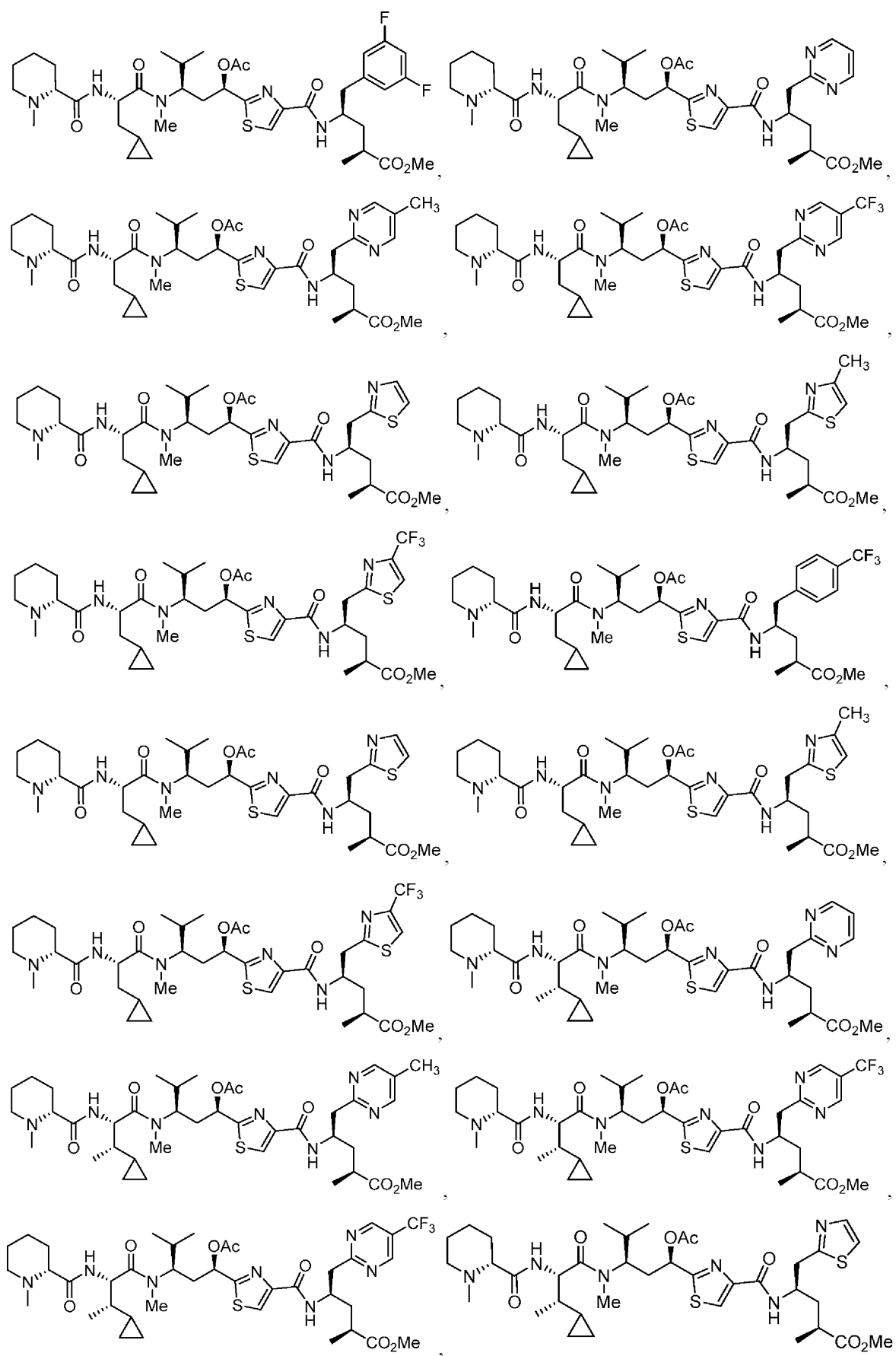


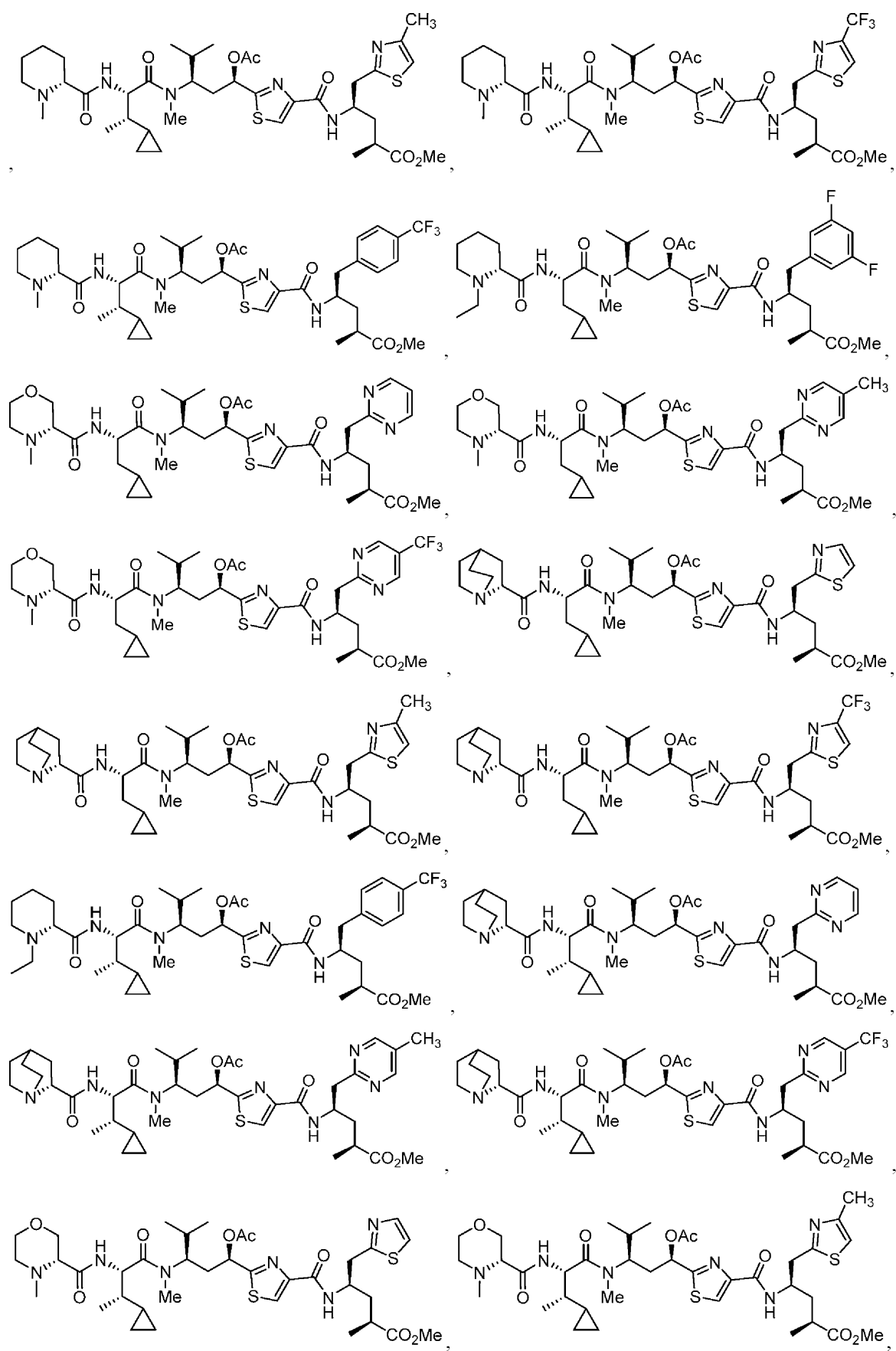


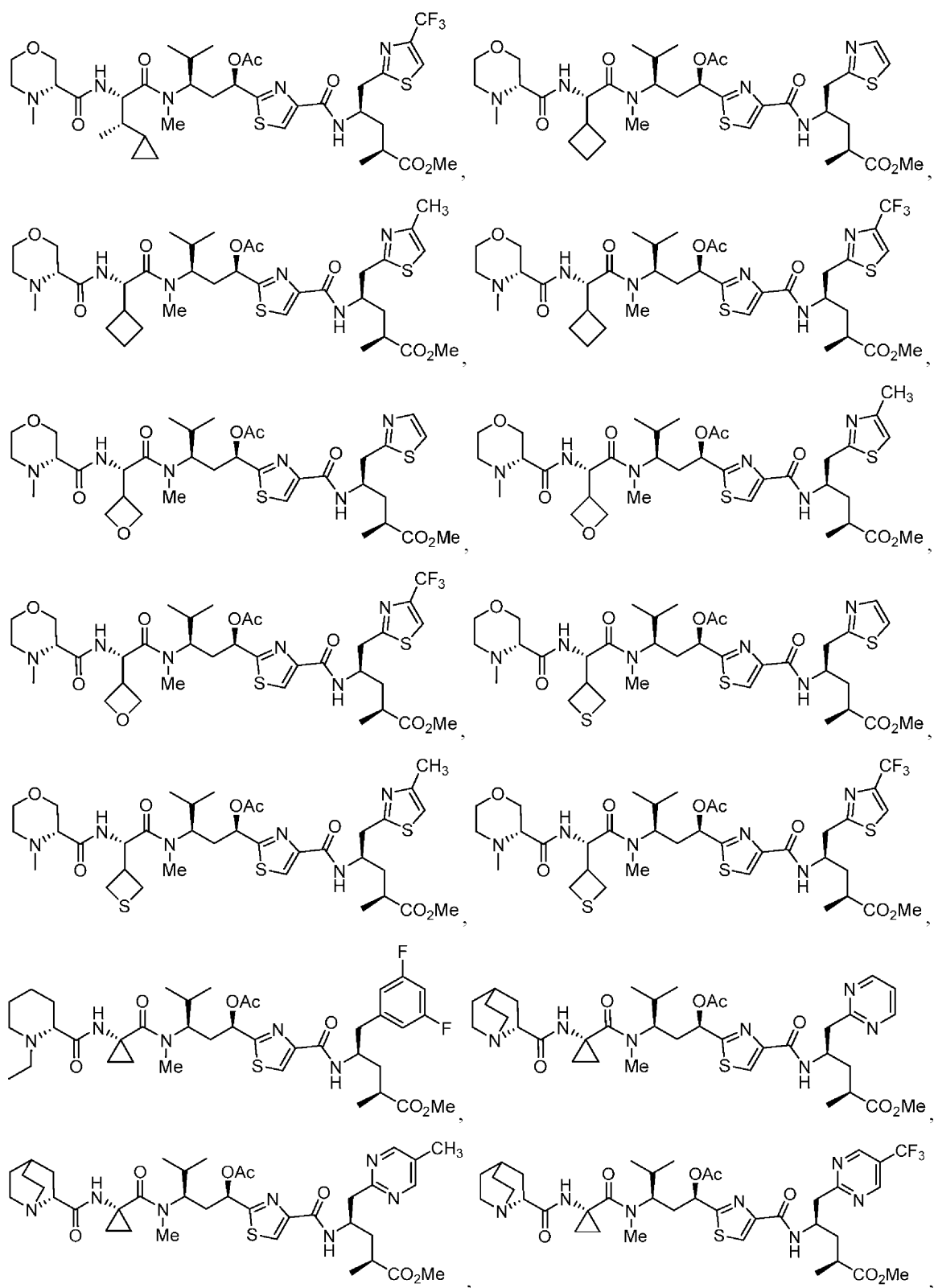


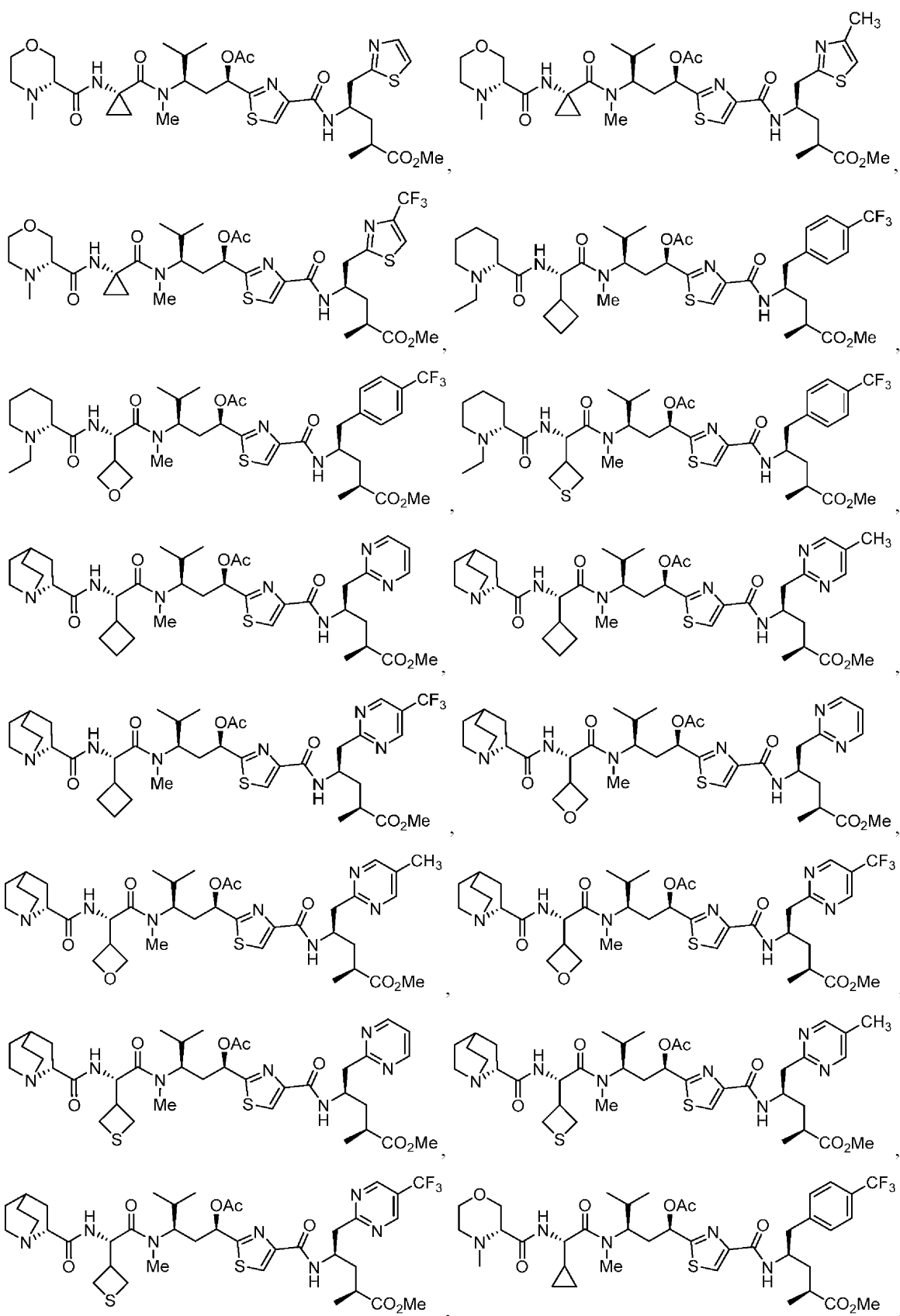


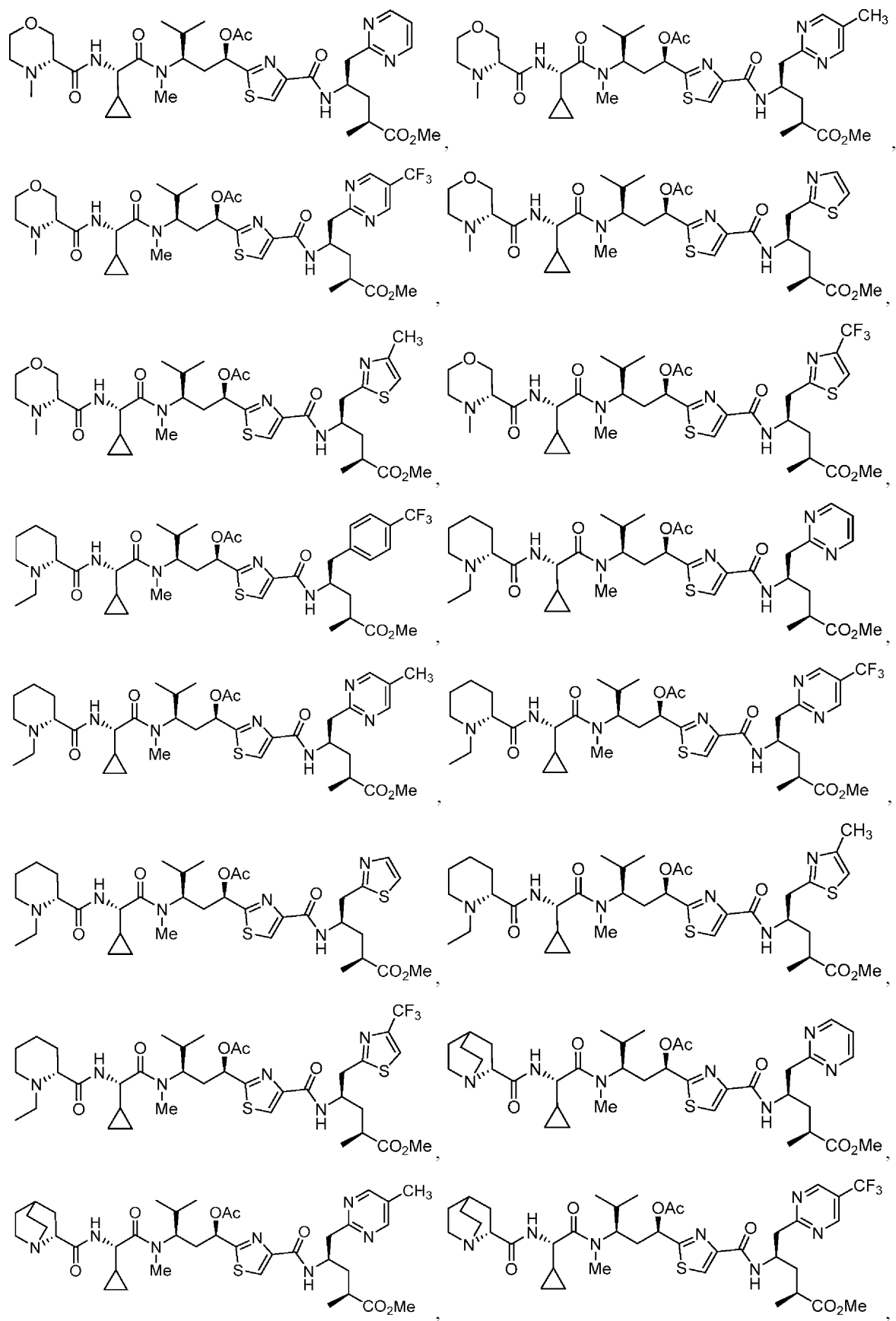


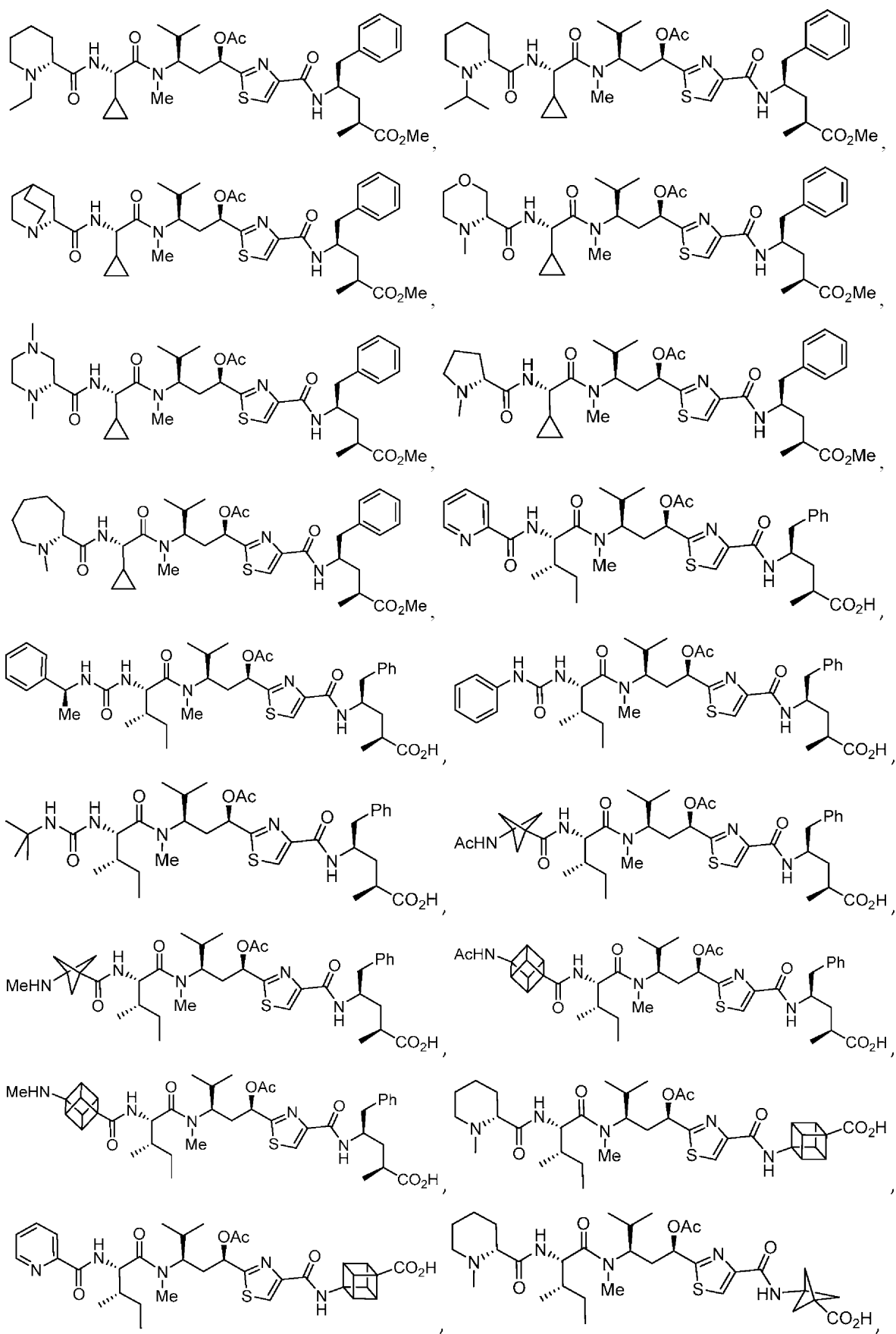


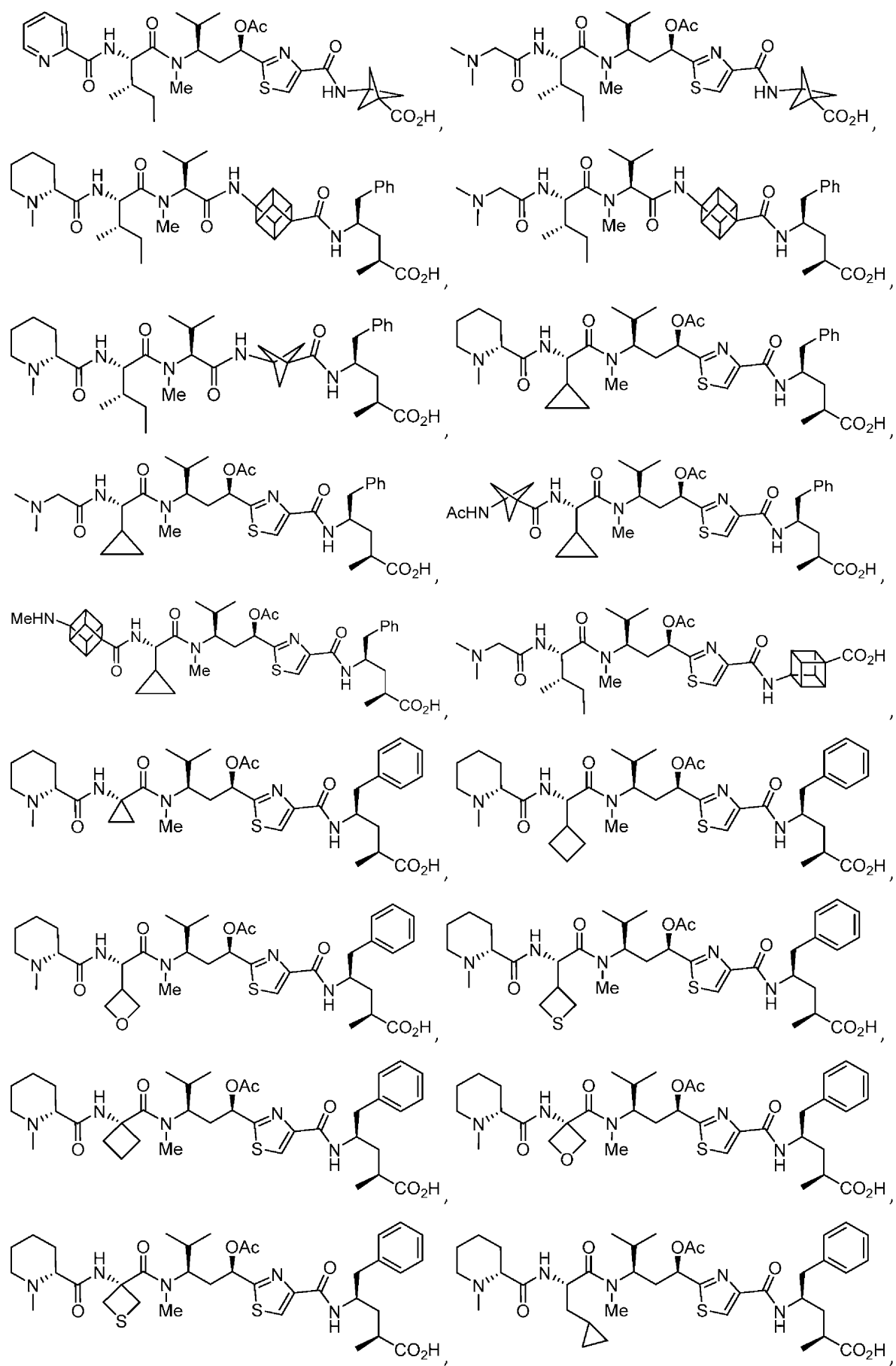


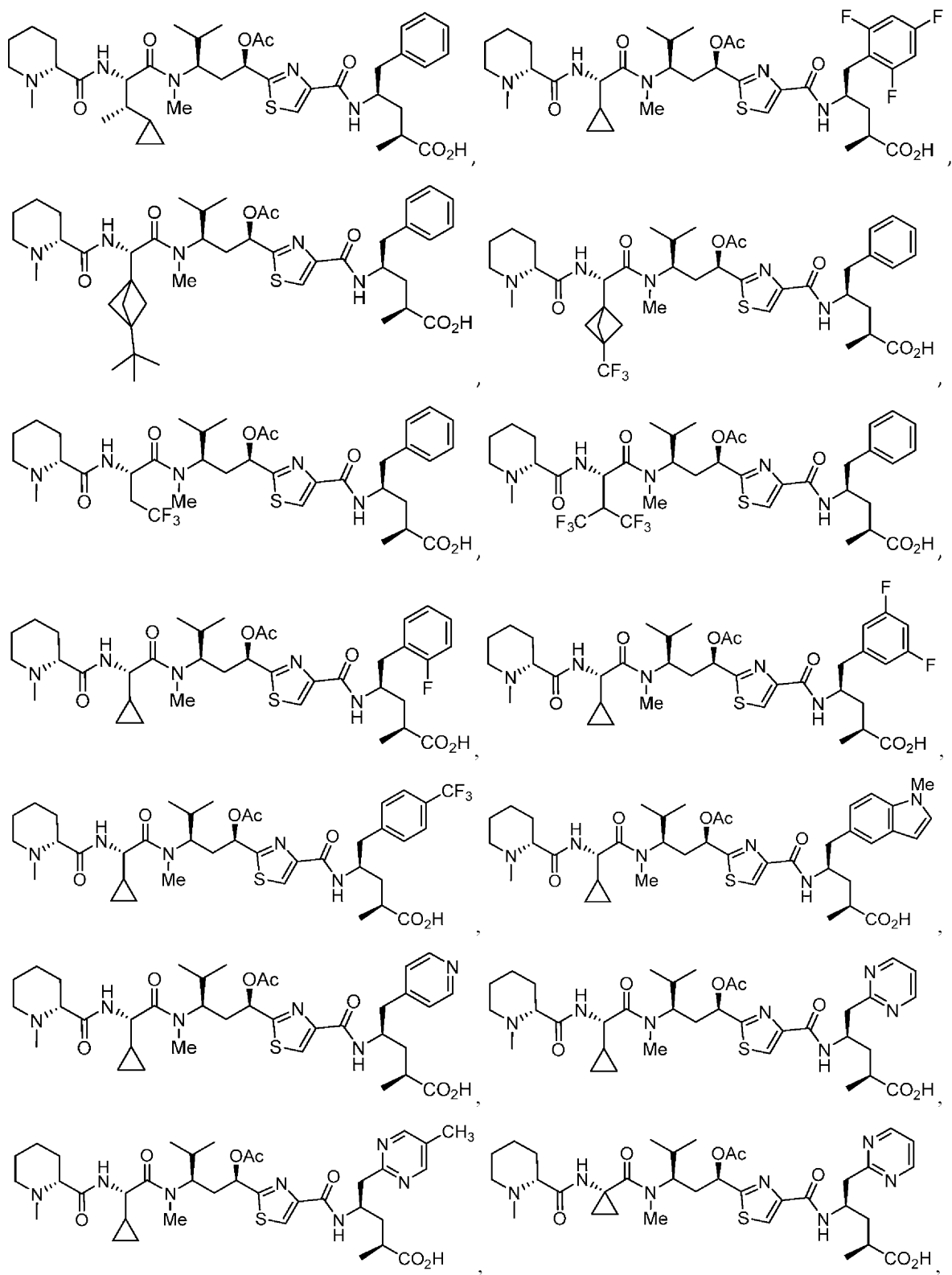


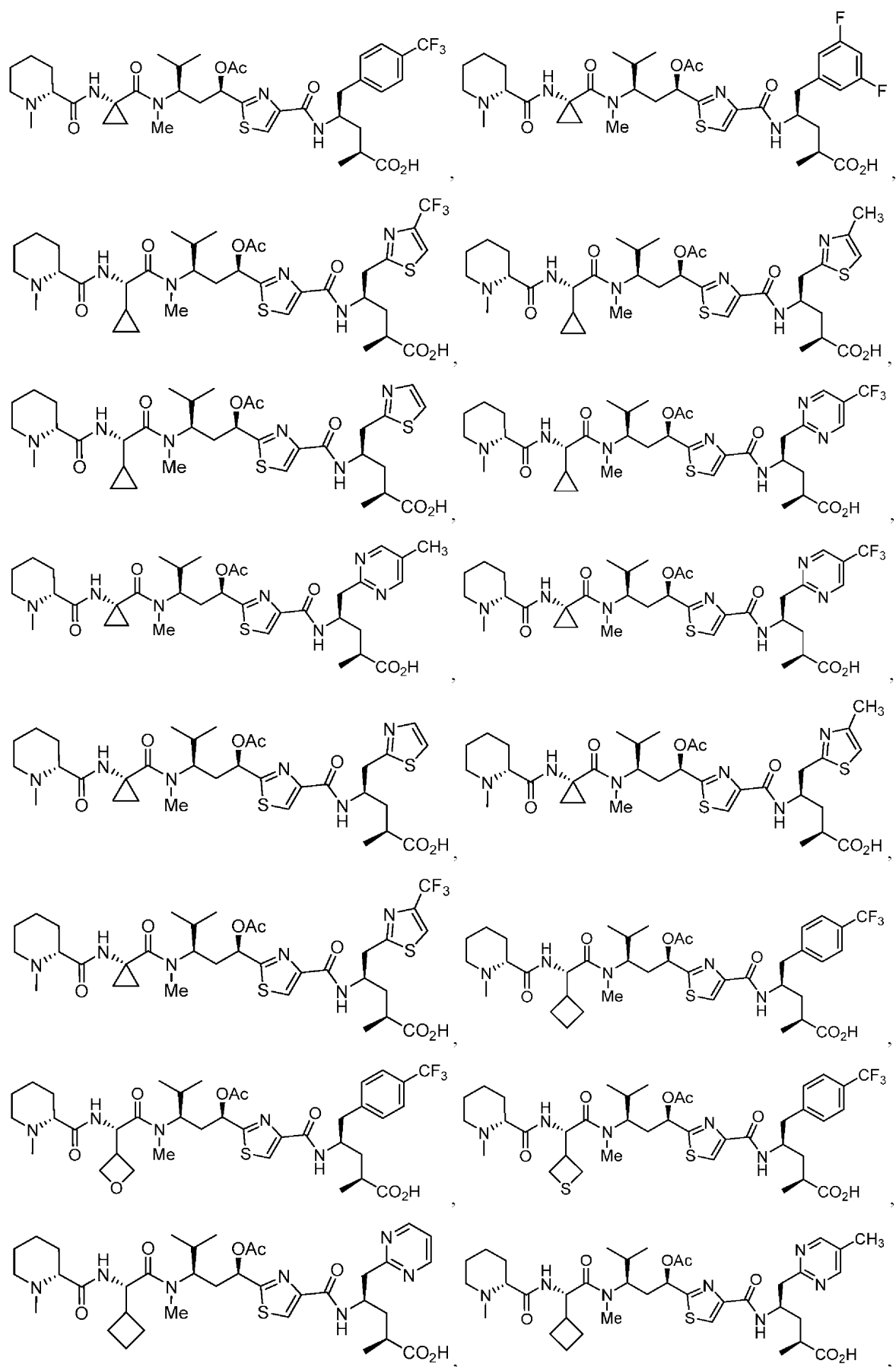


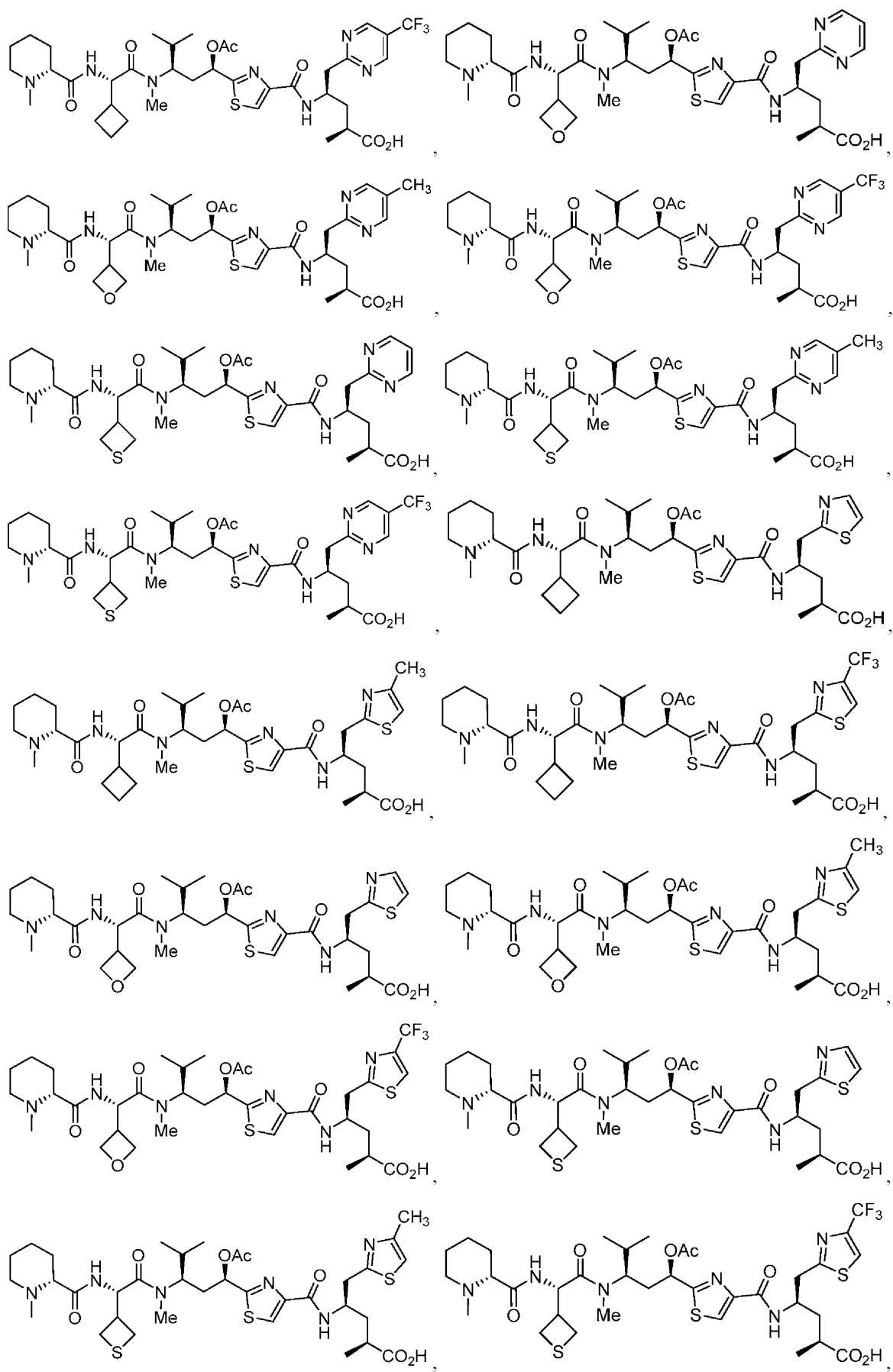


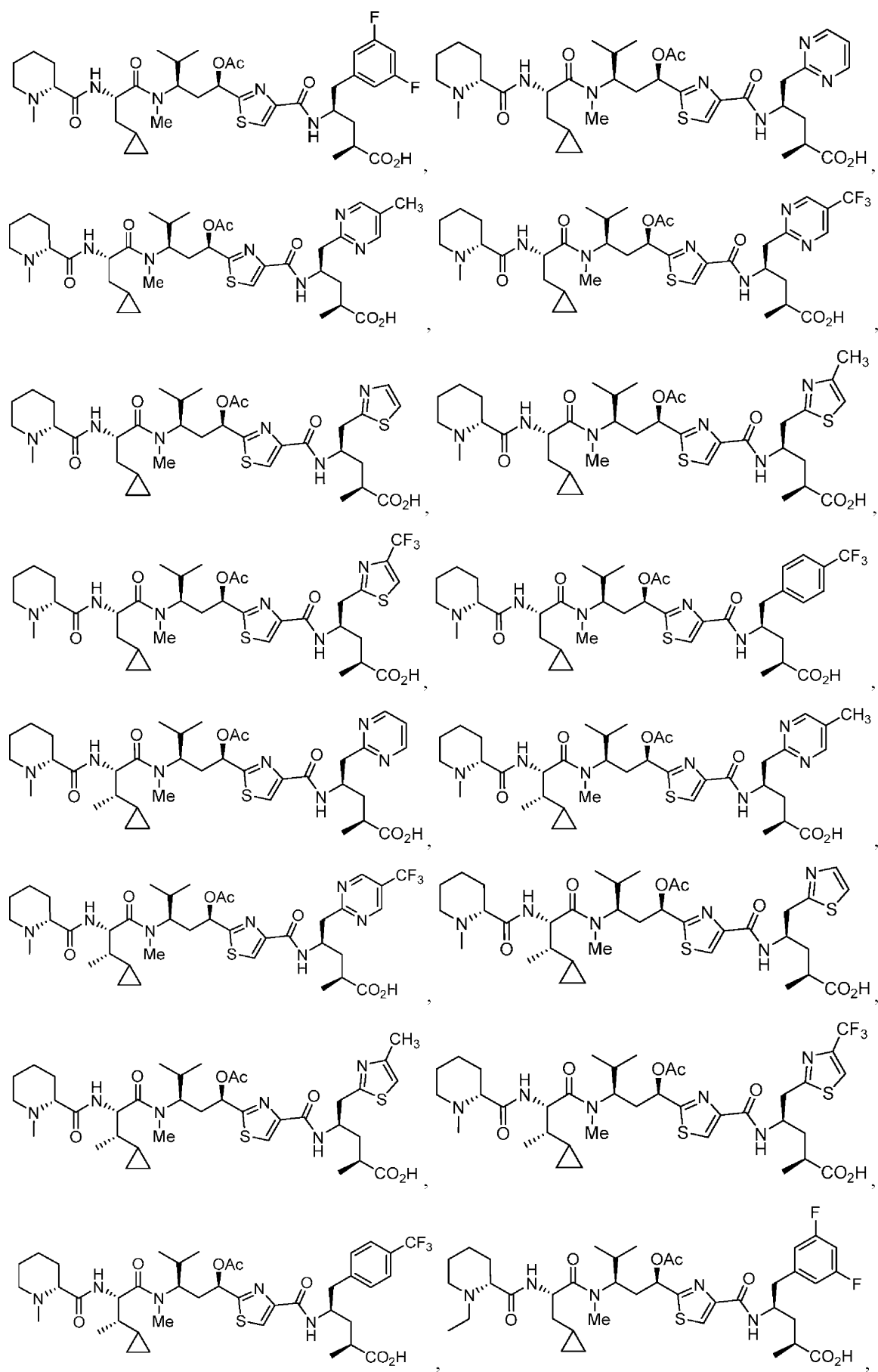


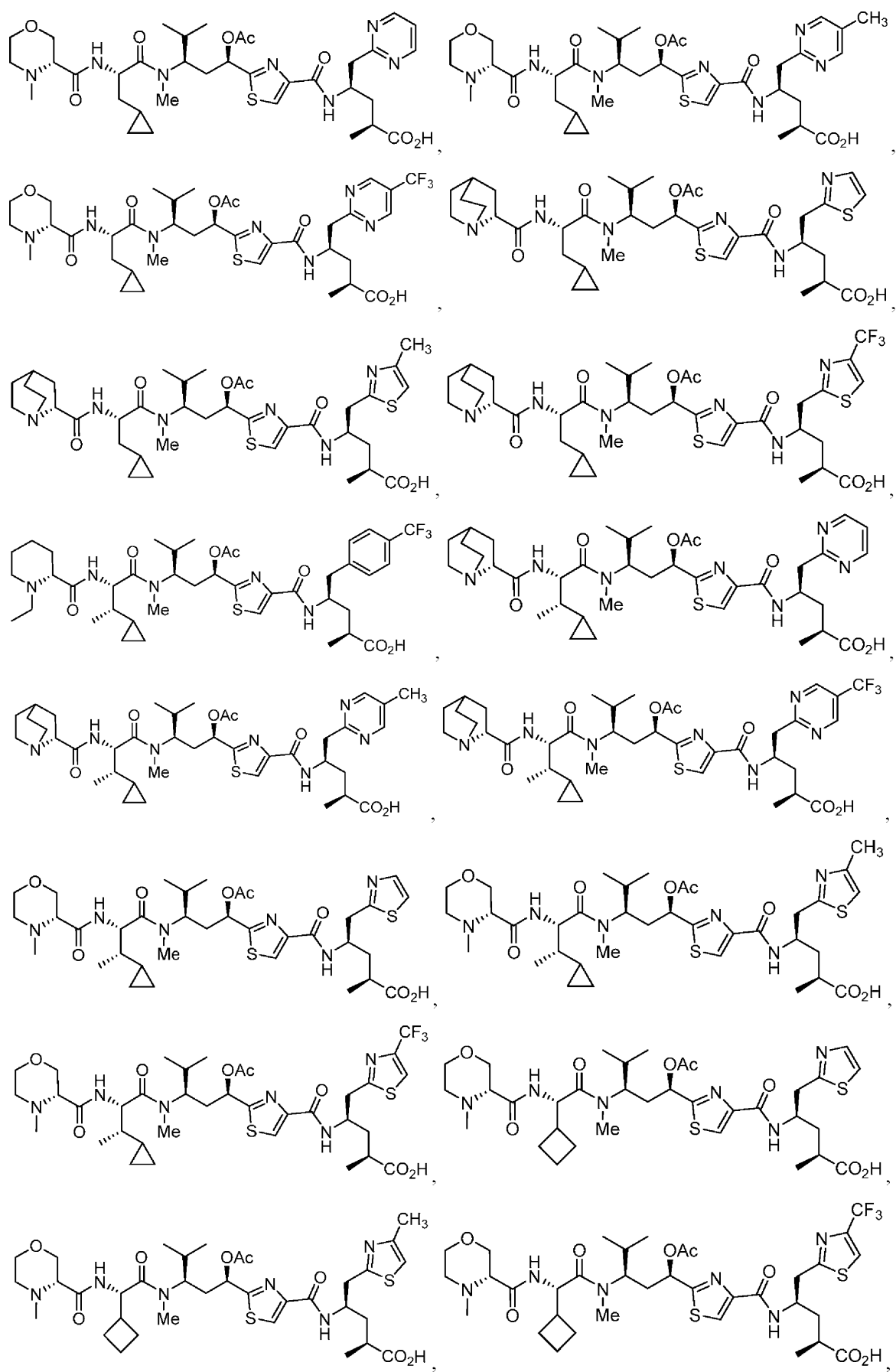


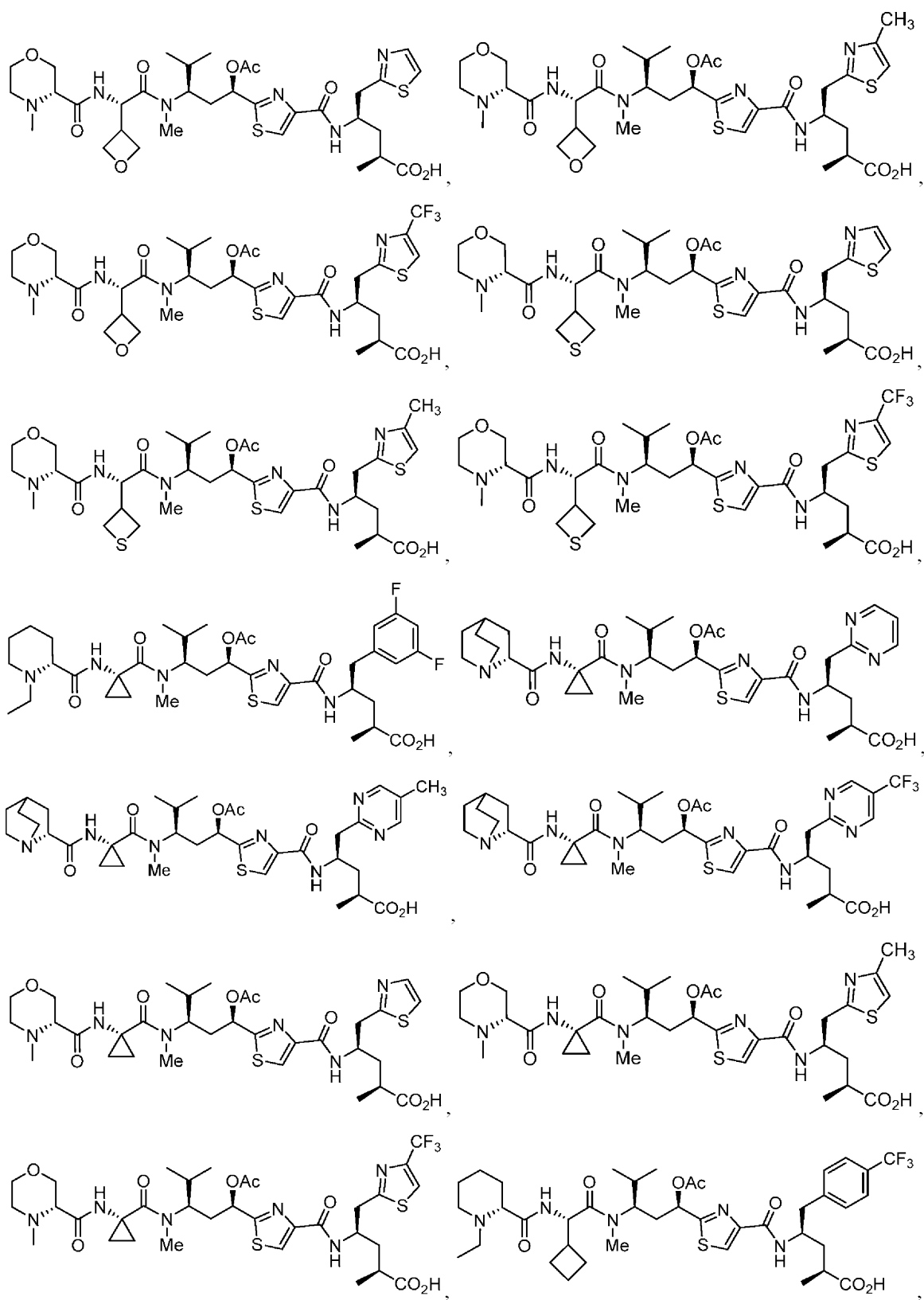


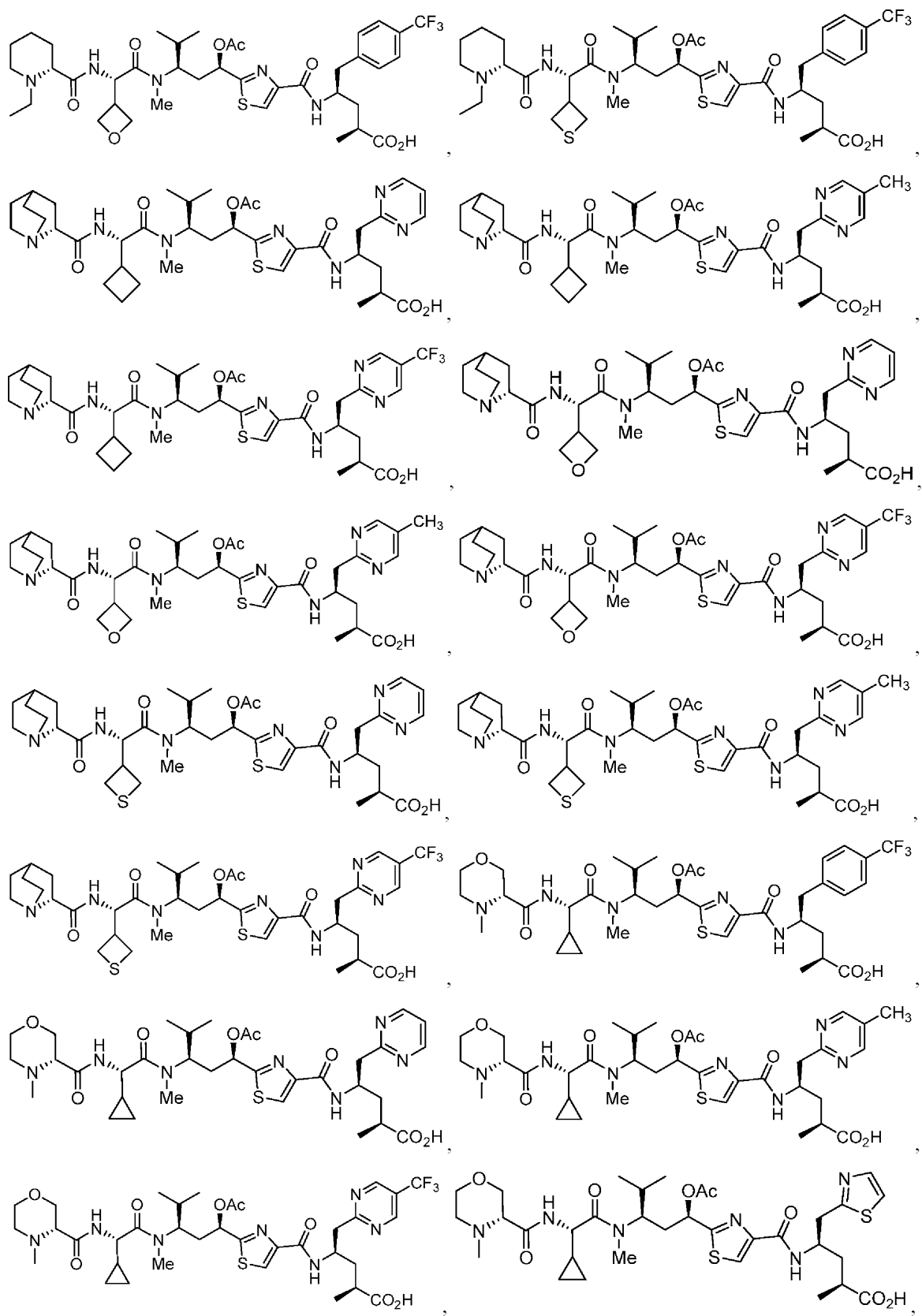


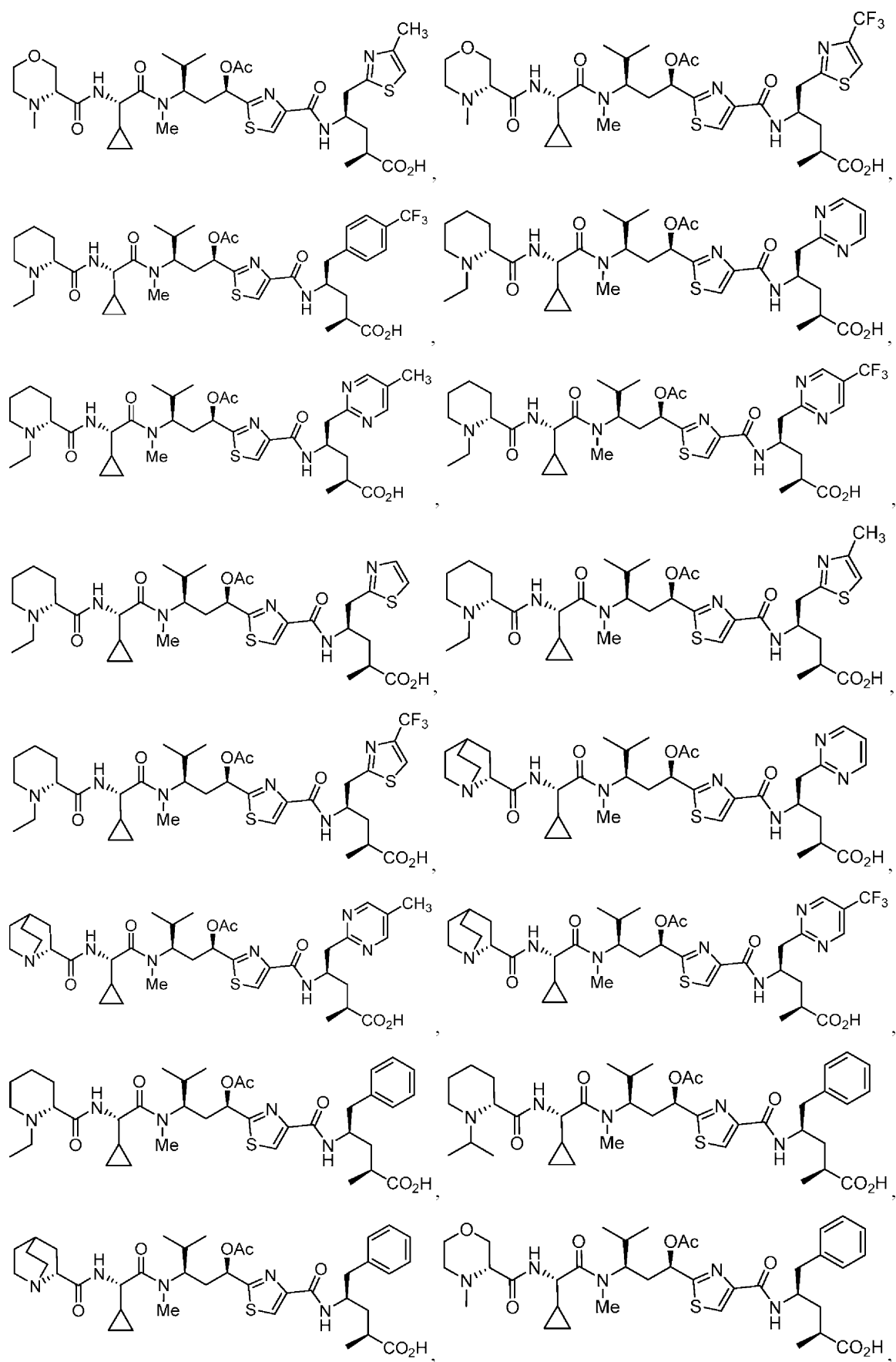


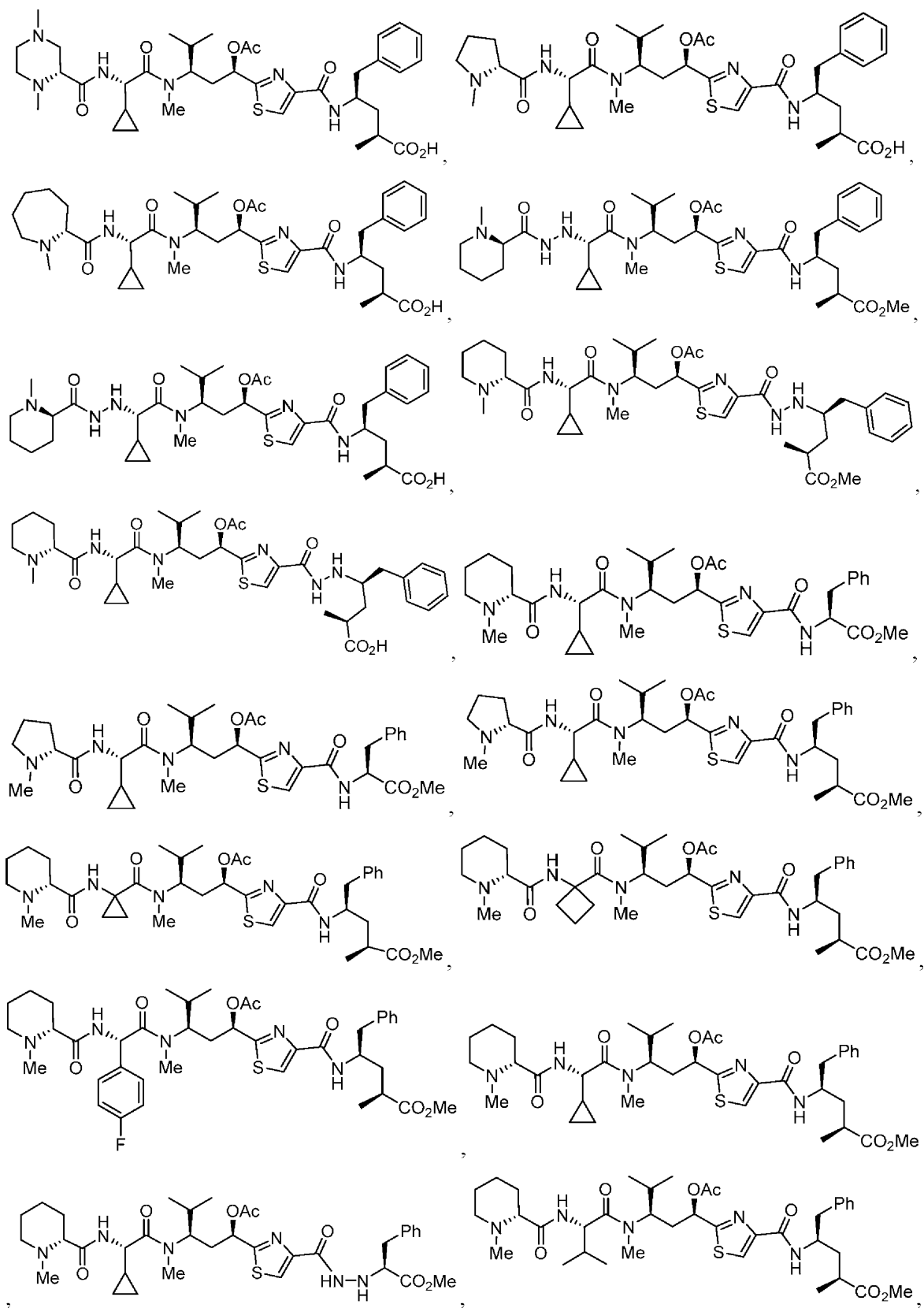


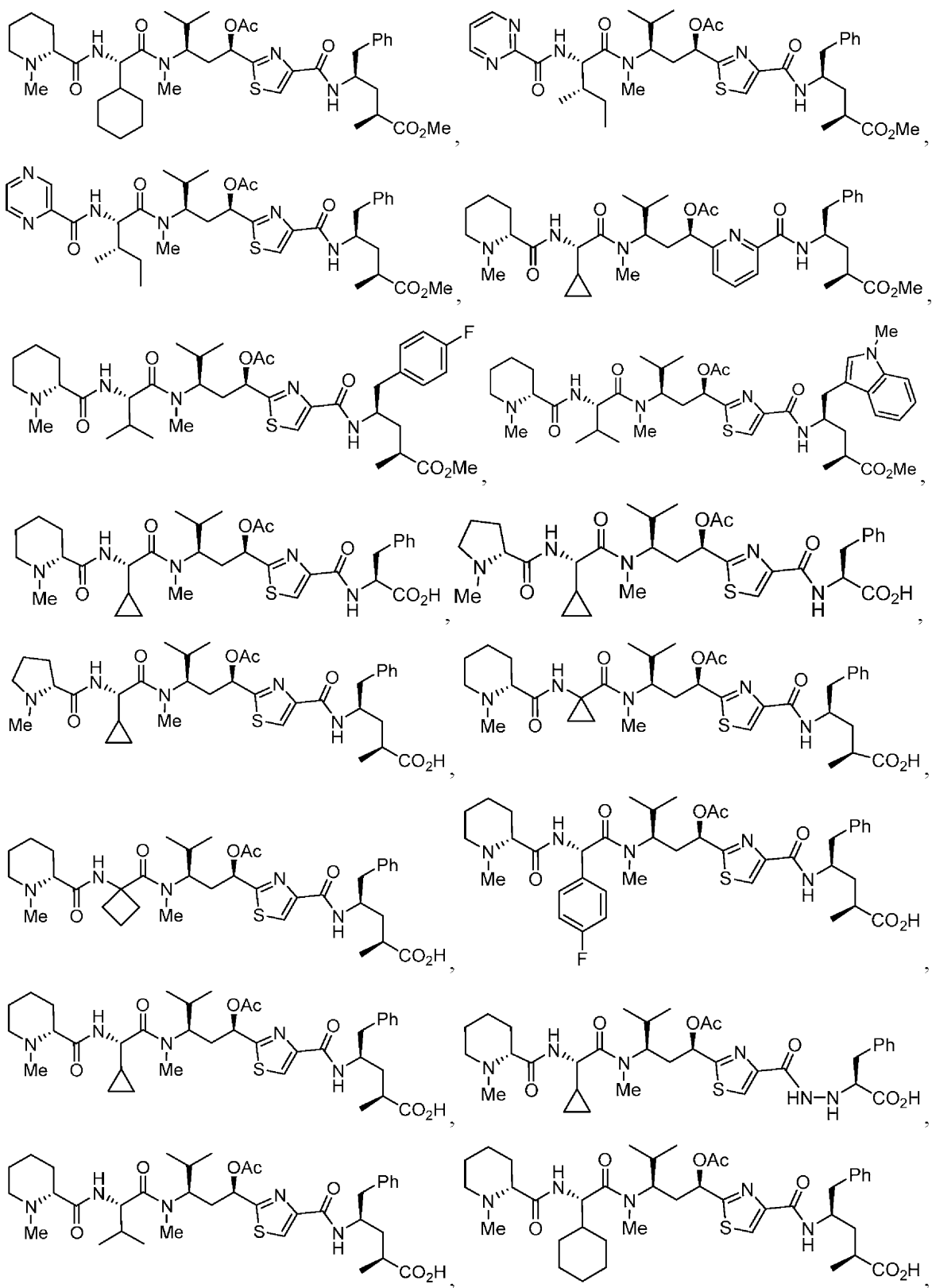


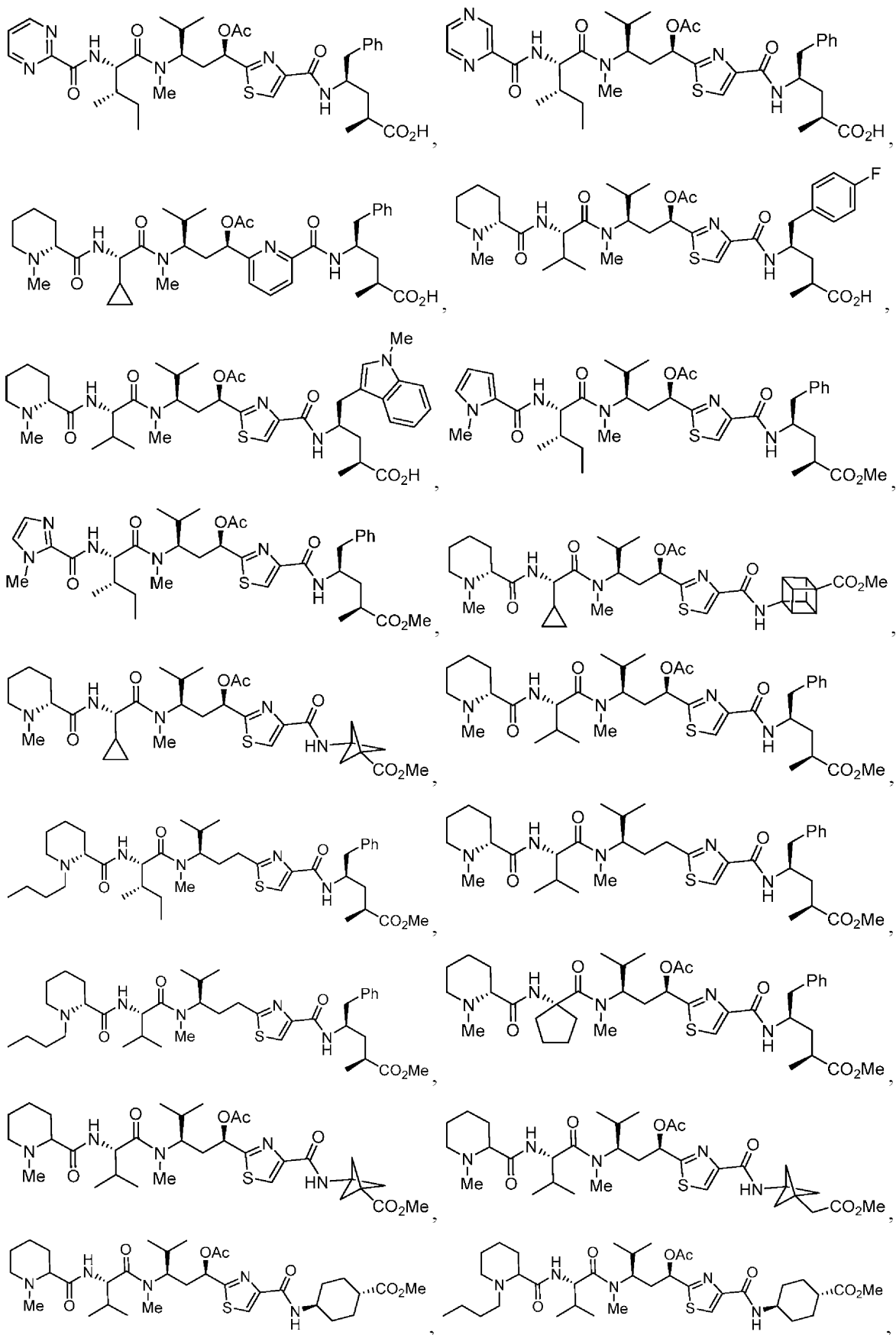


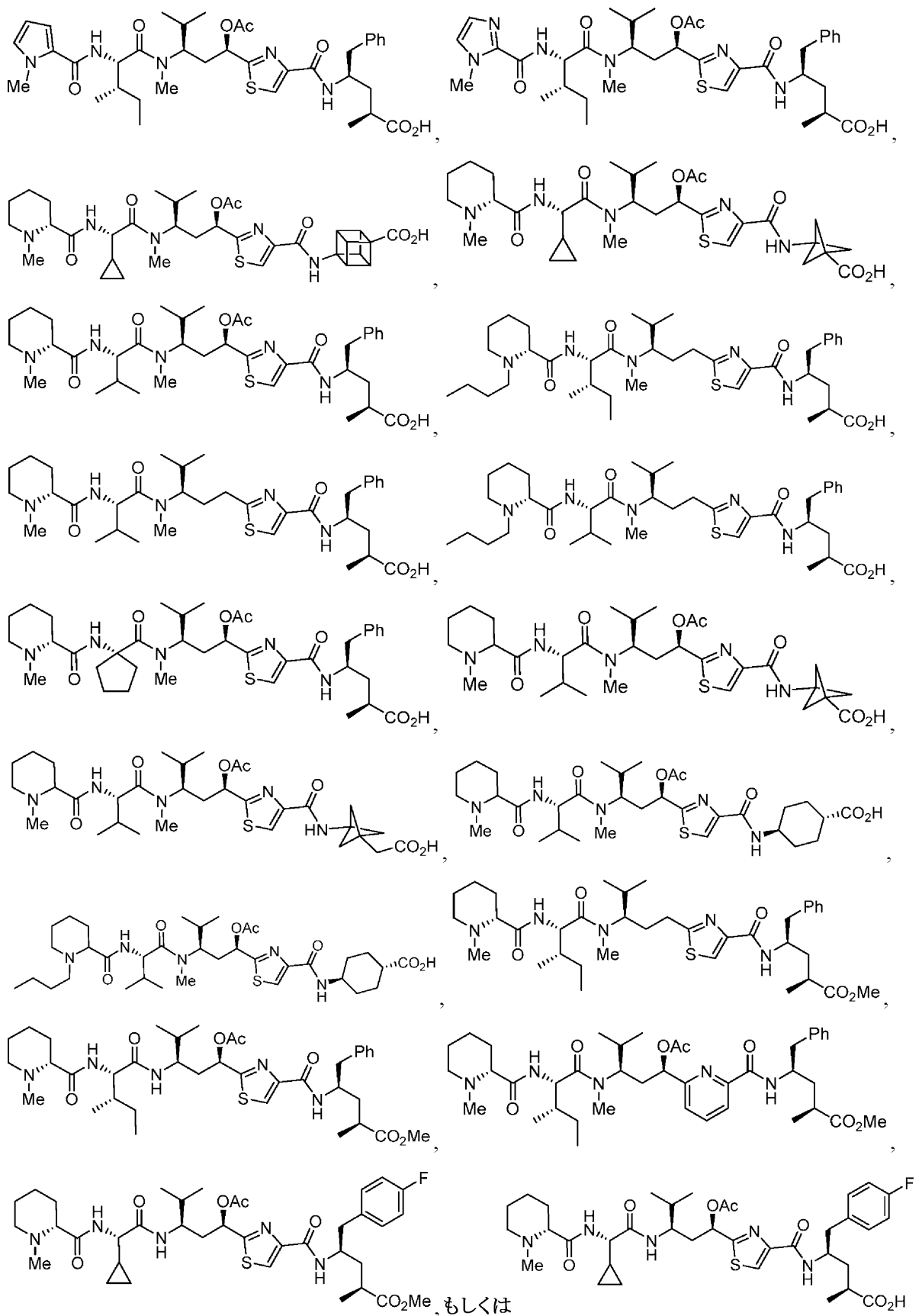










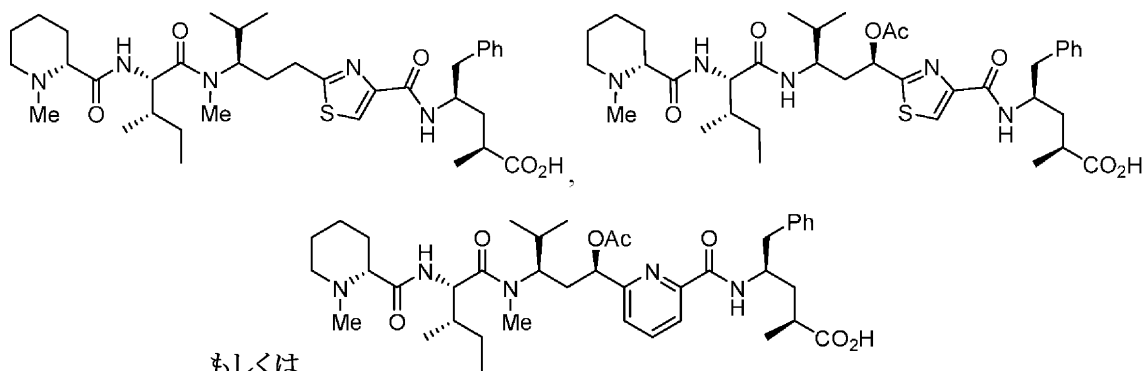


として更に定義される、本発明1001～1087のいずれかの化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1089]

以下の式：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1090]

本発明1001～1089のいずれかの化合物および賦形剤を含む、薬学的組成物。

[本発明1091]

前記薬学的組成物が、経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リボソーム、局部、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、経膈、クリーム剤中、脂質組成物中、カテーテルによる、灌注による、連続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による投与のために製剤化される、本発明1090の薬学的組成物。

[本発明1092]

疾患または障害の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明1001～1091のいずれかの化合物または組成物を投与することを含む、方法。

[本発明1093]

前記疾患または障害が癌である、本発明1092の方法。

[本発明1094]

前記癌が、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、本発明1093の方法。

[本発明1095]

前記癌が、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、消化管、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、首、口腔もしくは鼻腔粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、睾丸、または甲状腺の癌である、本発明1093の方法。

[本発明1096]

第2の療法を施すことを更に含む、本発明1092～1095のいずれかの方法。

[本発明1097]

前記第2の療法が、外科手術、第2の化学療法、放射線療法、または免疫療法である、本発明1096の方法。

[本発明1098]

前記患者が哺乳動物である、本発明1092～1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

前記患者がヒトである、本発明1098の方法。

[本発明1100]

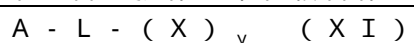
前記化合物が1回投与される、本発明1092～1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

前記化合物が2回または3回以上投与される、本発明1092～1099のいずれかの方法。

[本発明1102]

以下を含む抗体-薬物複合体であって、



式中、

A が、抗体であり、

L が、共有結合または二官能性リンカーであり、

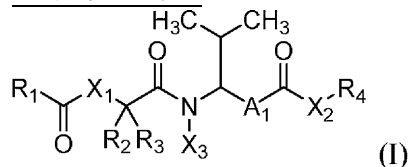
X が、本発明1001～1088のいずれかの化合物であり、

y が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20から選択される整数である、

抗体 - 薬物複合体。

[本発明1103]

以下の式：



の化合物を調製する方法であって、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、アリールアミノ (C₁₂)、アラルキルアミノ (C₁₂)、アルカンジイル (C₁₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、

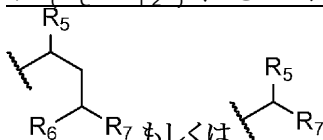
式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)、アミド (C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、もしくは置換アミド (C₁₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

アルキル (C₁₂)、シクロアルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、-アルカンジイル (C₁₂) - シクロアルキル (C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₂)、アルコキシジイル (C₁₂)、アルキルチオジイル (C₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₂) であり、

R₄ が、シクロアルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₂)、アラルキル (C₁₂)、置換シクロアルキル (C₁₂)、置換縮合シクロアルキル (C₁₂)、置換アラルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキルアミノ (C₁₂)、置換縮合シクロアルキルアミノ (C₁₂)、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R₅ が、アリール (C₁₂)、アラルキル (C₁₂)、ヘテロアリール (C₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

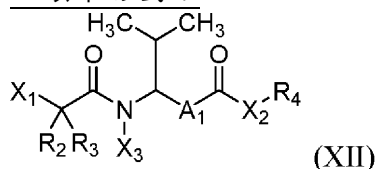
Y₃ が、アルコキシ (C₁₂)、アリールオキシ (C₁₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、
 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、
 アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、
 置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、
 X_1 が、 $-NY_6R_8$ - もしくは $-NY_6R_9NR_{10}$ - から選択され、
 X_2 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ であり、式中、
 Y_6 が、水素もしくは一価アミノ保護基であり、
 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル
 (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{12}) から選
 択され、
 X_3 が、水素、アルキル (C_{12})、もしくは置換アルキル (C_{12}) であり、
 A_1 が、 $-C(O)NR_{13}$ - 縮合シクロアルカンジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル
 (C_{12}) - ヘテロアレーン - ジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) - ヘテロ
 アレーンジイル (C_{12}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはア
 シルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中
 、
 R_{13} が、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、
 しくは置換シクロアルキル (C_{12}) であり、
 但し、 R_2 もしくは R_3 が、 sec -ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$
 であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、
 ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とし、

以下の式：



の化合物であって、
 式中、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、
 アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、ヘ
 テロシクロアルキル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) - シクロアルキル (C_{12})
)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および
 R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{12})、アルコキシジイル (C_{12})、アル
 キルチオジイル (C_{12})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{12}) であり、
 R_4 が、シクロアルキル (C_{12})、縮合シクロアルキル (C_{12})、アラルキル (C_{12})、
 置換シクロアルキル (C_{12})、置換縮合シクロアルキル (C_{12})、置換アラ
 ルキル (C_{12})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{12})、置換縮合シクロアルキルアミ
 ノ (C_{12})、もしくは以下の式：



の構造であり、
 式中、

R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘ
 テロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、ま
 たは $-$ アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基の
 うちのいずれかの置換形であり、式中、
 Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、 $-C$ (

O)-アルコキシ (C_{12})、 $-C(O)$ -アルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)$ -ジアルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)$ -アリールオキシ (C_{12})、 $-C(O)$ -アリールアミノ (C_{12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 が、 $-NR_8-$ もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、

X_2 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ であり、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{12}) から選択され、

X_3 が、水素、アルキル (C_{12})、もしくは置換アルキル (C_{12}) であり、

A_1 が、 $-C(O)NR_{13}-$ 縮合シクロアルカンジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) $-$ ヘテロアレーン $-$ ジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{12}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中

R_{13} が、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{12}) であり、

但し、 R_2 もしくは R_3 が sec -ブチルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、もしくはヒドロキシメチルではないことを条件とする、化合物を、

以下の式：

R_1-Z (XIII)

の化合物であって、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、アリールアミノ (C_{12})、アラキルアミノ (C_{12})、アルカンジイル (C_{12}) $-Y_2$ 、縮合シクロアルキル (C_{12}) $-Y_2$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、アミド (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、もしくは置換アミド (C_{12}) であり、

Z が、イソシアネート、 $-C(O)$ -活性化剤、 $-C(O)$ -アリールオキシ (C_{12})、もしくは $-C(O)$ -置換アリールオキシ (C_{12}) である、化合物と、

塩基の存在下で反応させることを含む、方法。

[本発明1104]

1つまたは2つ以上の脱保護工程を更に含む、本発明1103の方法。

[本発明1105]

1つまたは2つ以上のヒドロキシル基を、アシル (C_{12}) または置換アシル (C_{12}) 基で保護することを更に含む、本発明1103または1104の方法。

[本発明1106]

前記一価アミノ保護基を塩基の存在下で除去することを更に含む、本発明1103～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

前記塩基が、ピリジン、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンである、本発明1103～1106のいずれかの方法。

[本発明1108]

前記化合物を精製することを更に含む、本発明1103～1107のいずれかの方法。

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかしながら、詳細な説明および具体的な例は、本開示の特定の実施形態を示すが、本開示の趣旨および範囲内の様々な変化および修正がこの詳細な説明から当業者には明らかとなるため、例示目的のみで付与されることを理解されたい。