

(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2020-529994
(P2020-529994A)

(43) 公表日 令和2年10月15日(2020.10.15)

(51) Int.Cl.

C07H 19/10 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

F 1

C07H 19/10
C07F 9/09
C07F 9/6574
A61P 35/00
A61P 31/00

テーマコード(参考)

4C057
4C086
4H050

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-505363 (P2020-505363)
(86) (22) 出願日 平成30年7月30日 (2018.7.30)
(85) 翻訳文提出日 令和2年3月30日 (2020.3.30)
(86) 国際出願番号 PCT/US2018/044389
(87) 国際公開番号 WO2019/027905
(87) 国際公開日 平成31年2月7日 (2019.2.7)
(31) 優先権主張番号 62/538,879
(32) 優先日 平成29年7月31日 (2017.7.31)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/637,960
(32) 優先日 平成30年3月2日 (2018.3.2)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 520034314
ジャニュアリー セラピューティクス, インク.
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ロード 11575 スイート 200
(74) 代理人 100082072
弁理士 清原 義博
(72) 発明者 ラヘージャ, ラジ
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ロード 11575 スイート 200

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有機リン酸誘導体

(57) 【要約】

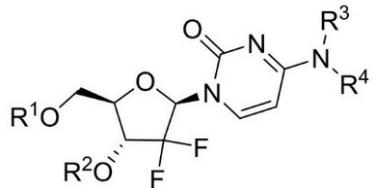
本明細書には、有機リン酸化合物、および、これを含む医薬組成物が提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、
【化1】



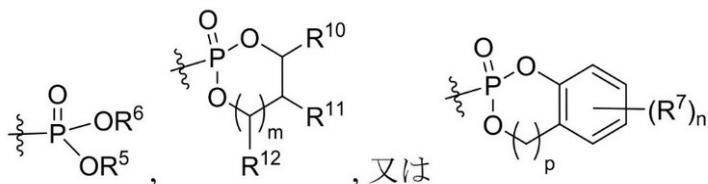
式(I)

10

式中、

R¹ は

【化2】



20

であり；

R² は -C(=O)R⁸ であり；R³ は、H、-C(=O)R⁹、または -C(=O)OR⁹ であり；R⁴ は H であり；

R⁵ は、H、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、-C₁-C₆アルキル-O-C(=O)C₁-C₂アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁶ は、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、-C₁-C₆アルキル-O-C(=O)C₁-C₂アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁷ は各々独立して、ハロゲン、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、およびC₁-C₈アルコキシから選択され；

R⁸ は、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁹ は C₁-C₁₂アルキルであり；

R¹⁰ と R¹¹ は各々独立して、H または C₁-C₁₂アルキルであり；あるいは R¹⁰ と R¹¹ は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロ

30

40

50

アルキル環を形成し、ここで 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、1 または 2 つの R^{1-3} により置換され；

R^{1-2} は H または C_{1-12} アルキルであり；

R^{1-3} は各々独立して、 C_{1-12} アルキルから選択され；

R^{1-4} は各々独立して、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択され；

m は 0 または 1 であり；

n は 0、1、2、3、または 4 であり；および

p は 0 または 1 である

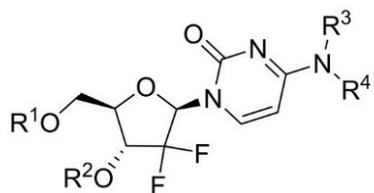
ことを特徴とする化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 2】

式 (I') の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 3】



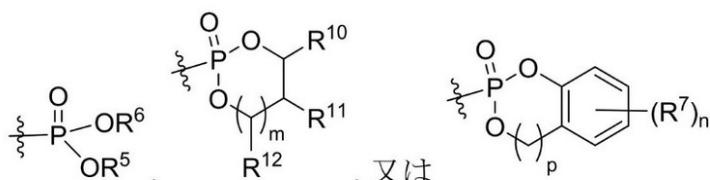
式 (I')

20

式中、

R^{1-4} は

【化 4】



30

であり；

R^{2-4} は $-C(O)R^8$ であり；

R^3 は、H、 $-C(O)R^9$ 、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^4 は H であり；

R^5 は、H、 C_{3-22} アルキル、 C_{3-22} アルケニル、 C_{3-22} アルキニル、 C_{3-22} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^6 は、 C_{3-22} アルキル、 C_{3-22} アルケニル、 C_{3-22} アルキニル、 C_{3-22} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^7 は各々独立して、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルコキシから選択され；

40

50

R^8 は、 C_{3-2-2} アルキル、 C_{3-2-2} アルケニル、 C_{3-2-2} アルキニル、 C_{3-2-2} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 ここで、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールは随意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^9 は C_{1-1-2} アルキルであり；

R^{1-0} と R^{1-1} は各々独立して、 H または C_{1-1-2} アルキルであり； あるいは R^{1-0} と R^{1-1} は、 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 ここで 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環は随意に、 1 または 2 つの R^{1-3} により置換され；

10

R^{1-2} は H または C_{1-1-2} アルキルであり；

R^{1-3} は各々独立して、 C_{1-1-2} アルキルから選択され；

R^{1-4} は各々独立して、 ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 および $-C(O)R^{1-3}$ から選択され；

m は 0 または 1 であり；

n は 0、 1、 2、 3、 または 4 であり； および

p は 0 または 1 である

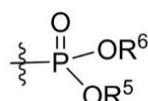
ことを特徴とする化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 3】

R^1 は

【化 5】



である、 請求項 1 または 2 に記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 4】

R^5 は C_{3-1-6} アルキルである、 請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 5】

R^5 は C_{3-1-2} アルキルである、 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 6】

R^5 は C_{6-1-4} アルキルである、 請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 7】

R^5 は C_{6-1-0} アルキルである、 請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 8】

R^5 は $-C_{1-4}$ アルキル - $OC(O)C_{1-1-6}$ アルキルである、 請求項 1 に記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 9】

R^5 は $-C_{1-4}$ アルキル - $OC(O)C_{1-1-2}$ アルキルである、 請求項 8 に記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 10】

R^5 は $-C_{1-4}$ アルキル - $OC(O)C_{1-8}$ アルキルである、 請求項 1 または 2 に記載の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 11】

R^5 は $-C_{1-2}$ アルキル - $OC(O)C_{1-6}$ アルキルである、 請求項 10 に記載の

50

物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 27】

R¹⁻¹ は H である、請求項 22 乃至 26 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 28】

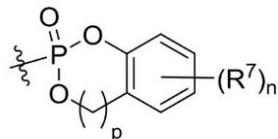
R¹⁻⁰ と R¹⁻¹ は、5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1 または 2 つの R¹⁻³ により置換される、請求項 22 乃至 24 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 29】

R¹ は

【化 7】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 30】

R⁷ は各々独立して、C₁₋₈ アルキル、C₁₋₈ ハロアルキル、および C₁₋₈ アルコキシから選択される、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 31】

R⁷ は各々独立して、C₁₋₈ アルキルから選択される、請求項 30 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 32】

n は 1 または 2 である、請求項 29 乃至 31 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 33】

n は 0 である、請求項 29 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 34】

p は 0 である、請求項 29 乃至 33 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 35】

p は 1 である、請求項 29 乃至 33 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 36】

R⁸ は C₃₋₁₅ アルキルである、請求項 1 乃至 35 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 37】

R⁸ は C₆₋₁₈ アルキルである、請求項 1 乃至 35 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

R⁸ は C₆₋₁₂ アルキルである、請求項 1 乃至 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

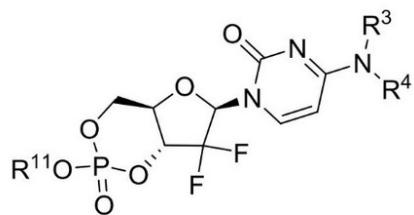
【請求項 39】

R⁸ は - (CH₂)₇ CH₃ である、請求項 1 乃至 38 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 40】

50

式(II)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、
【化8】



式(II)

10

式中、

R³は、H、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹であり；

R⁴はHであり；

R⁹はC₁₋₈アルキルであり；

R¹⁻¹は、C₃₋₂₂アルキル、C₃₋₂₂アルケニル、C₃₋₂₂アルキニル、C₃₋₂₂ハロアルキル、-C₁₋₄アルキル-O-C(O)C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₀アリール、-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₂₋₉ヘテロアリール、または-C₁₋₈アルキル-C₂₋₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆₋₁₀アリール、-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₂₋₉ヘテロアリール、または-C₁₋₈アルキル-C₂₋₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻²により置換され；

R¹⁻²は各々独立して、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、および-C(O)R¹⁻³から選択され；および

R¹⁻³は各々独立して、C₁₋₁₂アルキルから選択されることを特徴とする化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項41】

R¹⁻¹はC₃₋₁₅アルキルである、請求項40に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項42】

R¹⁻¹はC₆₋₁₂アルキルである、請求項40または41に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項43】

R¹⁻¹はC₈₋₁₀アルキルである、請求項40乃至42のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項44】

R¹⁻¹はC₈₋₂₂アルキルである、請求項40に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項45】

R¹⁻¹はC₁₆₋₂₂アルキルである、請求項44に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項46】

R¹⁻¹は-C₁₋₄アルキル-O-C(O)C₁₋₈アルキルである、請求項40に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項47】

R¹⁻¹は-C₁₋₂アルキル-O-C(O)C₁₋₆アルキルである、請求項46に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項48】

R¹⁻¹は-C₂-O-C(O)C(C₂H₃)₃である、請求項47に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項49】

40

50

R^{1-1} は、1、2、3、または4つの R^{1-2} により随意に置換された C_{6-10} アリールである、請求項40に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項50】

R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルである、請求項49に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項51】

R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択される、請求項50に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項52】

R^{1-1} は、1または2つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシから選択される、請求項51に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項53】

R^{1-1} は、1、2、3、または4つの R^{1-2} により随意に置換された $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリールである、請求項52に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項54】

R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルである、請求項53に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項55】

R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択される、請求項54に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項56】

R^{1-1} は、1または2つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシから選択される、請求項55に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項57】

R^3 はHである、請求項1乃至56のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項58】

R^3 は $-C(O)R^9$ である、請求項1乃至56のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項59】

R^3 は $-C(O)OR^9$ である、請求項1乃至56のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項60】

以下から選択される、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩：

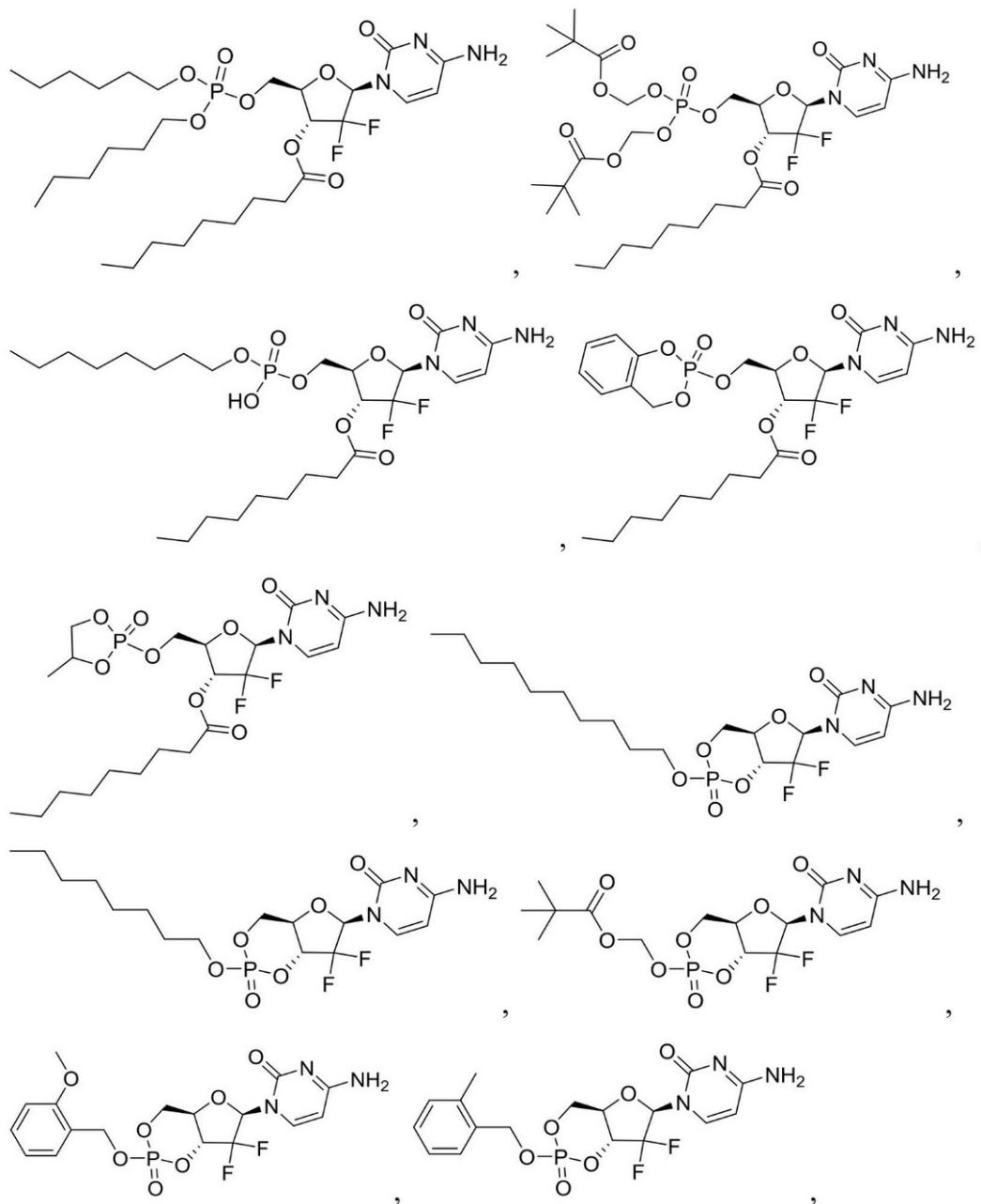
10

20

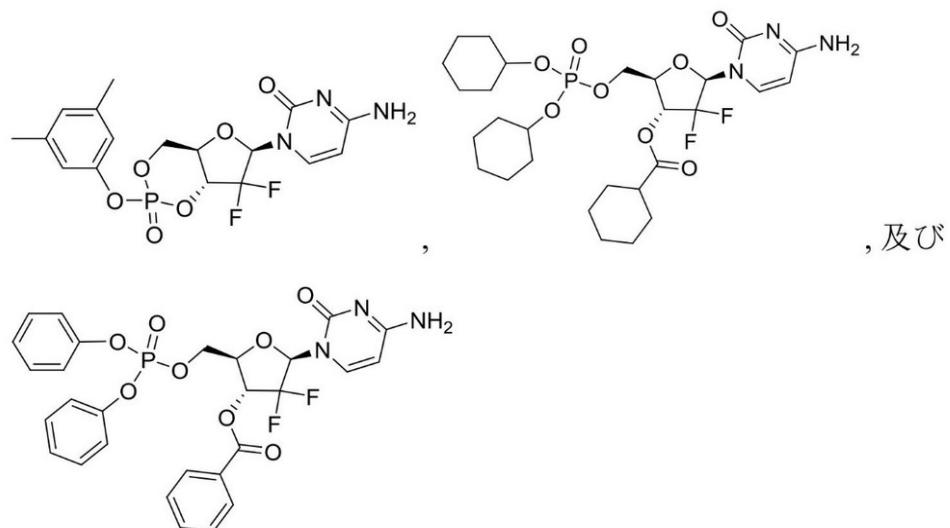
30

40

【化 9】



【化 1 0】

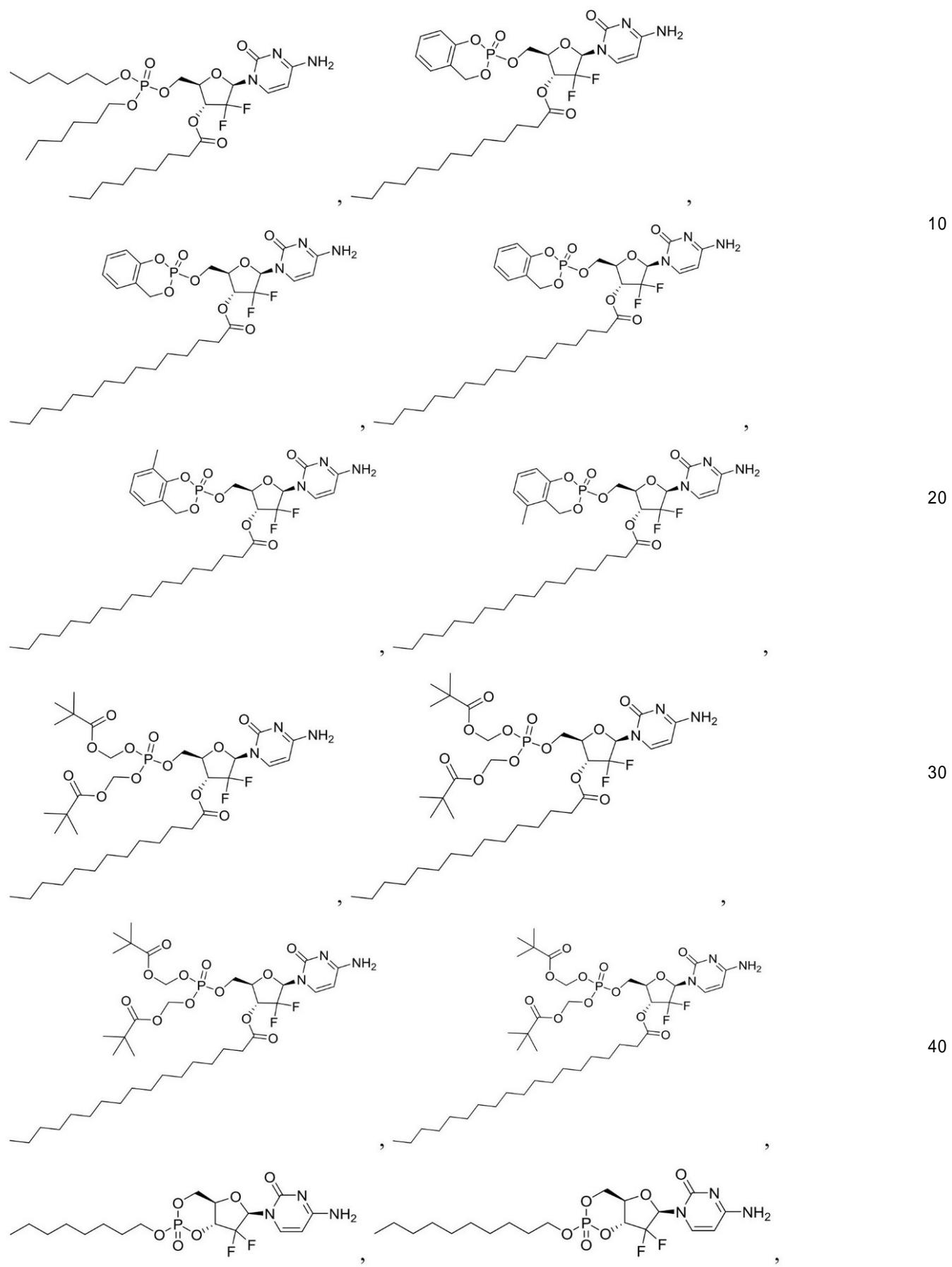


10

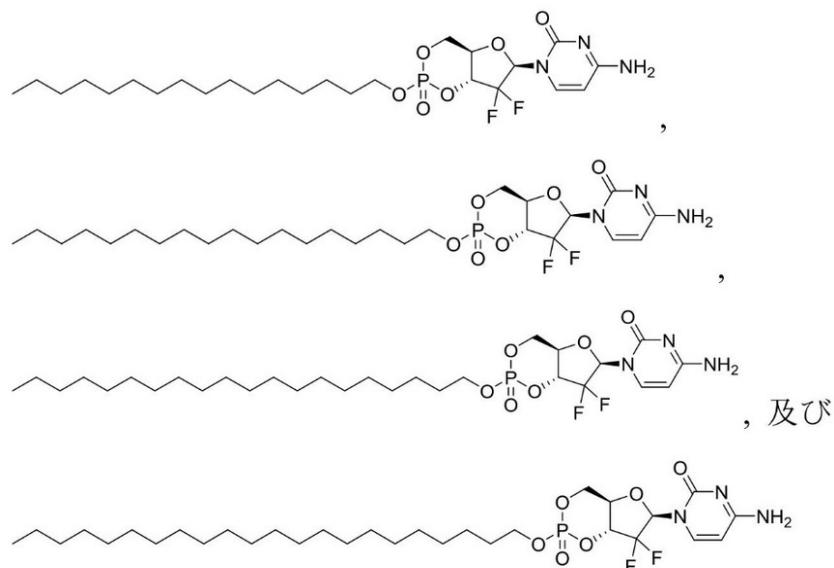
【請求項 6 1】

以下から選択される、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩：

【化 11】



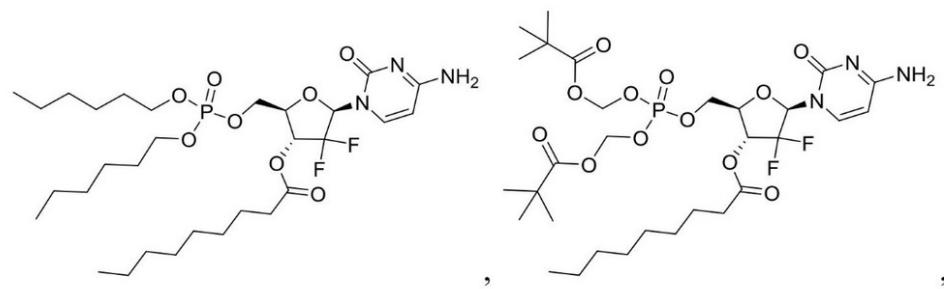
【化 1 2】



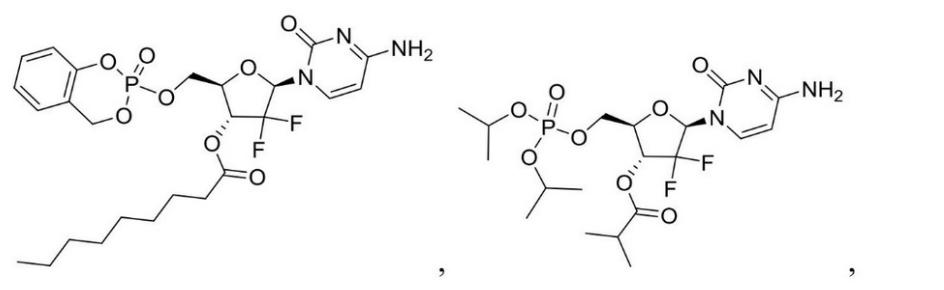
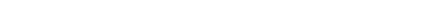
【請求項 6 2】

以下から選択される、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩：

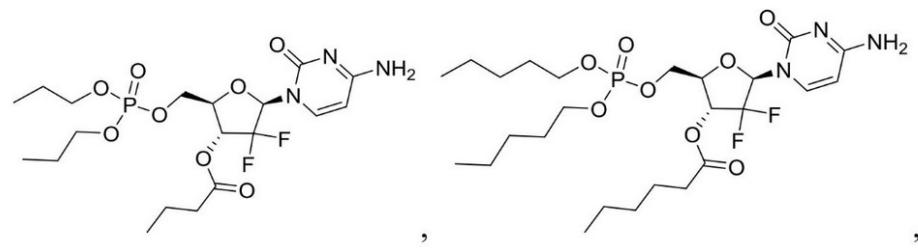
【化 1 3】



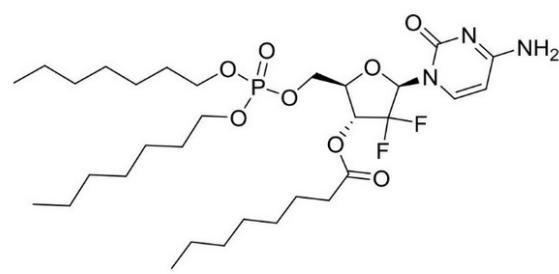
,



,



,



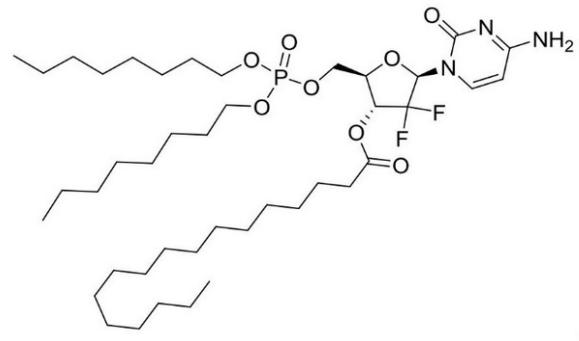
,

10

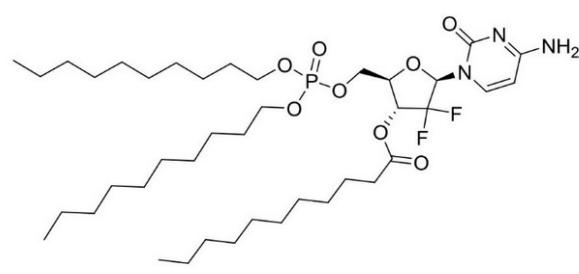
20

30

40

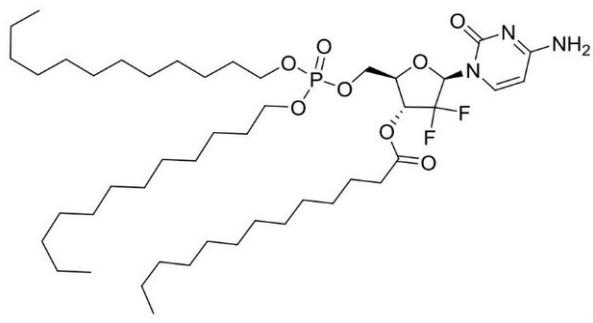


,



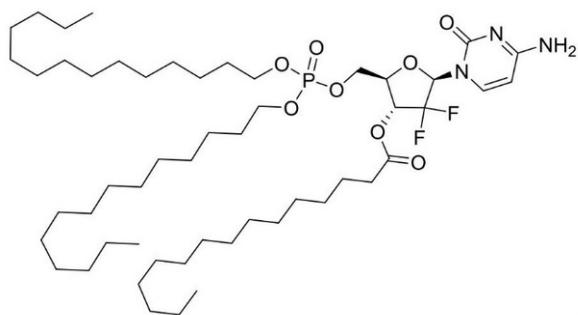
,

【化 1 4】



,

10



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

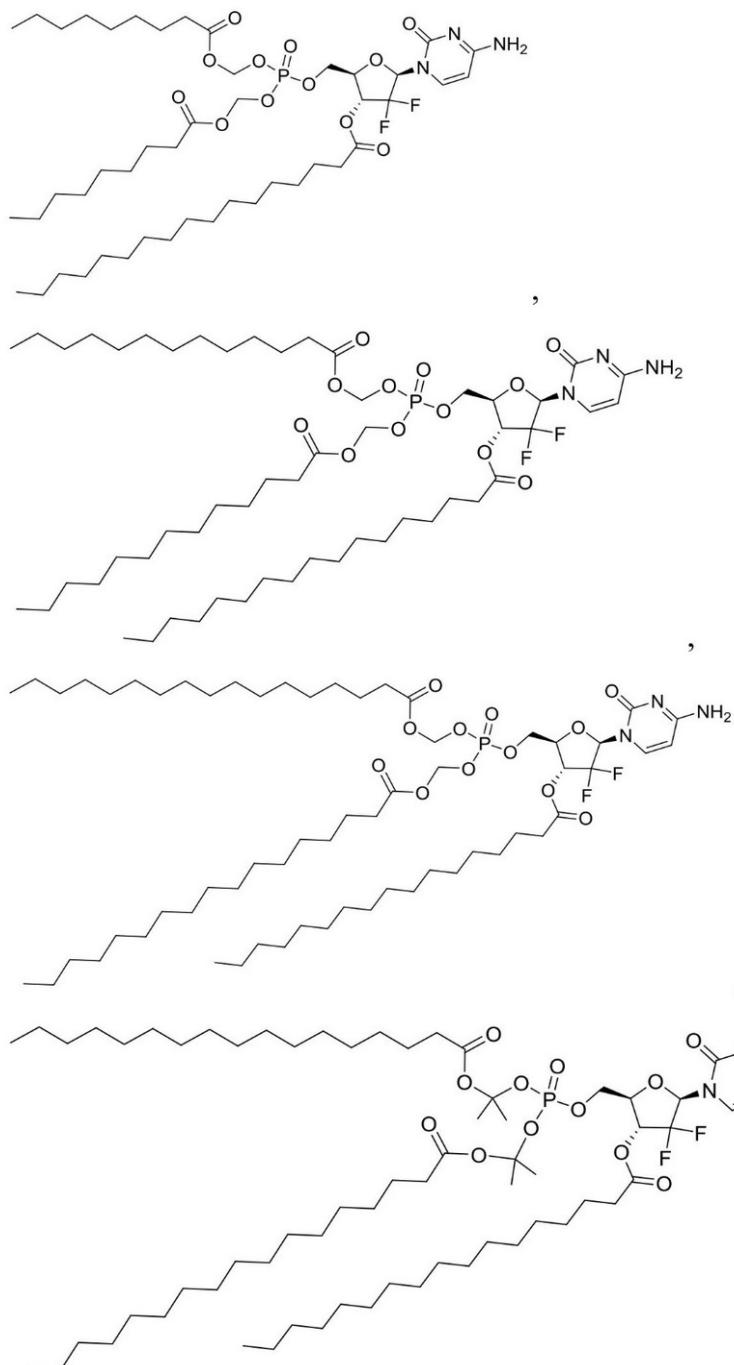
,

,

,

,

【化 1 5 】



【請求項 6 4 】

請求項 1 乃至 6 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 6 5 】

必要とする患者の癌を処置する方法であって、患者に治療上有効な量の請求項 1 乃至 6 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 6 】

必要とする患者の感染症を処置する方法であって、患者に治療上有効な量の請求項 1 乃至 6 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年7月31日出願の米国仮出願第62/538,879号および2018年3月2日出願の米国仮出願第62/637,960号の利益を主張するものであり、その各々は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌は共通して世界中の死亡の主要原因である。新たな癌患者の数は次の20年以内に2200万にまで上昇すると推測されている。このような増加しつつある患者集団を処置するための治療の改善が必要とされる。

【発明の概要】

【0003】

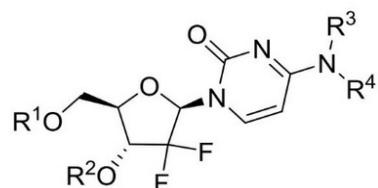
本開示は、例えば、有機リン酸化合物、癌の処置用の医薬としての有機リン酸化合物の使用、それらの調製プロセス、および、本開示の化合物を少なくとも1つの有効成分として含む医薬調製物を提供する。本開示はまた、薬剤としての、および/または癌の処置のための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物の使用を提供する。

【0004】

一態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的の許容可能な塩であって：

【0005】

【化1】



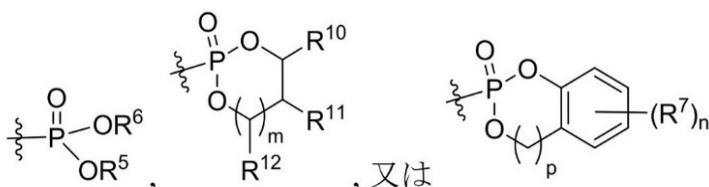
式(I)

式中、

R¹ は

【0006】

【化2】



であり；

R² は -C(O)R⁸ であり；R³ は、H、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹ であり；R⁴ は H であり；

R⁵ は、H、C₃-C₂₂アルキル、C₃-C₂₂アルケニル、C₃-C₂₂アルキニル、C₃-C₂₂ハロアルキル、-C₁-C₆アルキル-O-C(O)-C₁-C₂₂アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または-C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または-C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹-R⁴により置換され；

10

20

30

40

50

R^6 は、 C_{3-2-2} アルキル、 C_{3-2-2} アルケニル、 C_{3-2-2} アルキニル、 C_{3-2-2} ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル - $O-C(O)C_{1-2-2}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 ここで、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^7 は各々独立して、 ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 および C_{1-8} アルコキシから選択され；

R^8 は、 C_{3-2-2} アルキル、 C_{3-2-2} アルケニル、 C_{3-2-2} アルキニル、 C_{3-2-2} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 ここで、 C_{6-1-0} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-1-0} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^9 は C_{1-1-2} アルキルであり；

R^{10} と R^{11} は各々独立して、 H または C_{1-1-2} アルキルであり； あるいは R^{10} と R^{11} は、 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 ここで 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、 1 または 2 つの R^{1-3} により置換され；

R^{12} は H または C_{1-1-2} アルキルであり；

R^{13} は各々独立して、 C_{1-1-2} アルキルから選択され；

R^{14} は各々独立して、 ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 および $-C(O)R^{13}$ から選択され；

m は 0 または 1 であり；

n は 0、 1、 2、 3、 または 4 であり； および

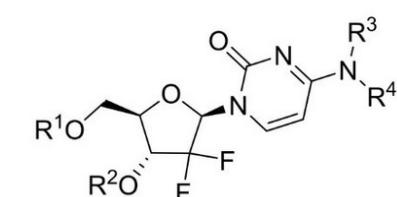
p は 0 または 1 である。

【0007】

別の態様において、 式 (I') の化合物、 あるいはその薬学的に許容可能な塩あって：

【0008】

【化3】



式 (I')

式中、

R^1 は

【0009】

【化4】



であり；

40

50

30

R² は - C (O) R⁸ であり；

R³ は、 H、 - C (O) R⁹、 または - C (O) OR⁹ であり；

R⁴ は H であり；

R⁵ は、 H、 C₃ - 2₂ アルキル、 C₃ - 2₂ アルケニル、 C₃ - 2₂ アルキニル、 C₃ - 2₂ ハロアルキル、 - C₁ - 4 アルキル - OC (O) C₁ - 8 アルキル、 C₃ - 8 シクロアルキル、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールであり、 ここで、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R¹⁻⁴ により置換され；

R⁶ は、 C₃ - 2₂ アルキル、 C₃ - 2₂ アルケニル、 C₃ - 2₂ アルキニル、 C₃ - 2₂ ハロアルキル、 - C₁ - 4 アルキル - OC (O) C₁ - 8 アルキル、 C₃ - 8 シクロアルキル、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールであり、 ここで、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R¹⁻⁴ により置換され；

R⁷ は各々独立して、 ハロゲン、 C₁ - 8 アルキル、 C₁ - 8 ハロアルキル、 および C₁ - 8 アルコキシから選択され；

R⁸ は、 C₃ - 2₂ アルキル、 C₃ - 2₂ アルケニル、 C₃ - 2₂ アルキニル、 C₃ - 2₂ ハロアルキル、 C₃ - 8 シクロアルキル、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールであり、 ここで、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R¹⁻⁴ により置換され；

R⁹ は C₁ - 1₂ アルキルであり；

R¹⁰ と R¹¹ は各々独立して、 H または C₁ - 1₂ アルキルであり； あるいは R¹⁰ と R¹¹ は、 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 ここで 5 員または 6 員のシクロアルキル環あるいは 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、 1 または 2 つの R¹⁻³ により置換され；

R¹² は H または C₁ - 1₂ アルキルであり；

R¹³ は各々独立して、 C₁ - 1₂ アルキルから選択され；

R¹⁴ は各々独立して、 ハロゲン、 C₁ - 8 アルキル、 C₁ - 8 ハロアルキル、 C₁ - 8 アルコキシ、 および - C (O) R¹³ から選択され；

m は 0 または 1 であり；

n は 0、 1、 2、 3、 または 4 であり； および

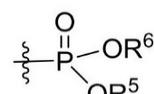
p は 0 または 1 である。

【0 0 1 0】

別の実施形態において、 式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R¹ は

【0 0 1 1】

【化 5】



である。 別の実施形態において、 式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R⁵ は C₃ - 1₆ アルキルである。 別の実施形態において、 式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R⁵ は C₃ - 1₂ アルキルである。 別の実施形態において、 式 (I) または (I') の化合物あるいは

10

20

30

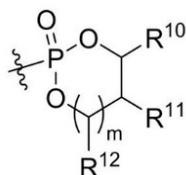
40

50

その薬学的に許容可能な塩であって、R⁵はC₃～C₄アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵はC₆～C₁₀アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁵は-C₁～C₄アルキル-O-C(=O)-C₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁵は-C₁～C₄アルキル-O-C(=O)-C₁～C₈アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁵は-C₁～C₂アルキル-O-C(=O)-C₁～C₆アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵は-C₂H₅-O-C(=O)-C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁶はC₃～C₆アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁶はC₃～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁶は-C₁～C₄アルキル-O-C(=O)-C₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁶は-C₁～C₄アルキル-O-C(=O)-C₁～C₂アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁶は-C₁～C₄アルキル-O-C(=O)-C₁～C₈アルキルである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、ここで、R⁶は-C₁～C₂アルキル-O-C(=O)-C₁～C₆アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁶は-C₂H₅-O-C(=O)-C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0012】

【化6】



である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは1である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹⁰はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹⁰はC₃～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹⁰とR¹¹は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1または2つのR¹³により置換される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

20

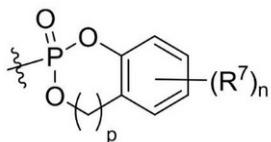
30

40

50

【0013】

【化7】



である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁷は各々独立して、C₁~₈アルキル、C₁~₈ハロアルキル、およびC₁~₈アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁷は各々独立して、C₁~₈アルキルから選択される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、nは1または2である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、nは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃~₁₅アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆~₁₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆~₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-(CH₂)₇CH₂である。

10

20

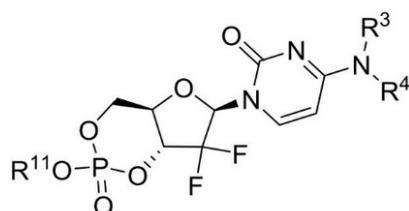
30

【0014】

別の態様において、式(III)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって：

【0015】

【化8】



式(II)

式中、

R³は、H、H、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹であり；

R⁴はHであり；

R⁹はC₁~₈アルキルであり；

R¹~¹は、C₃~₂₂アルキル、C₃~₂₂アルケニル、C₃~₂₂アルキニル、C₃~₂₂ハロアルキル、-C₁~₄アルキル-O-C(O)C₁~₈アルキル、C₆~₁₀アリール、-C₁~₈アルキル-C₆~₁₀アリール、C₂~₉ヘテロアリール、または-C₁~₈アルキル-C₂~₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆~₁₀アリール、-C₁~₈アルキル-C₆~₁₀アリール、C₂~₉ヘテロアリール、または-C₁~₈アルキル-C₂~₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹~²により置換され；

40

R¹~²は各々独立して、ハロゲン、C₁~₈アルキル、C₁~₈ハロアルキル、C₁~₈アルコキシ、および-C(O)R¹~³から選択され；および

50

R^{1-3} は各々独立して、 C_{1-12} アルキルから選択される。

【0016】

別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は C_{3-15} アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は C_{6-12} アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は C_{8-10} アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は C_{8-22} アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は C_{1-6-22} アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は $-C_{1-4}$ アルキル- $OC(O)C_{1-8}$ アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は $-C_{1-2}$ アルキル- $OC(O)C_{1-6}$ アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は $-CH_2-OC(O)C(CH_3)_3$ である。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、3、または4つの R^{1-2} により随意に置換された C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1または2つの R^{1-2} により随意に置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、3、または4つの R^{1-2} により随意に置換された $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、または3つの R^{1-2} により随意に置換された $-CH_2-$ フェニルであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I)、(I')、または(I I)の化合物その薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 はHである。別の実施形態において、式(I)、(I')、または(I I)の化合物その薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ である。別の実施形態において、式(I)、(I')、または(I I)の化合物その薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ である。

【0017】

別の実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、または(I I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物がある。

【0018】

別の実施形態において、患者の癌を処置する方法であって、該方法は、必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される式(I)、(I')、または(I I)の化合物、あるいはその塩を投与する工程を含む。別の実施形態において、患者の感染症を処置する方法であって、該方法は、必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載され

10

20

30

40

50

る式(Ⅰ)、(Ⅰ')、または(Ⅱ)の化合物、あるいはその塩を投与する工程を含む。

【発明を実施するための形態】

【0019】

ヌクレオシドアナログは、主な分類の化学療法剤を構成し、かつ、癌患者の処置に使用される。このような群の薬剤は、代謝拮抗物質として知られ、様々なピリミジンおよびプリンヌクレオシド誘導体を含むものであり、血液腫瘍および固体腫瘍の両方における細胞毒性活性が備わっている。ゲムシタビン(2',2'-ジフルオロ-2'-デオキシシチジン)はピリミジンヌクレオシドアナログであり、様々な固体腫瘍型に対して活性であると示されている。

10

【0020】

ヌクレオシドアナログへの自然抵抗性および獲得抵抗性の両方が癌の処置における問題であり、乏しい患者生存結果の誘発因子(driver)と見なされる。ゲムシタビンは、その有効性を制限する自然および獲得の癌抵抗性の機構に対抗する。これらは、(i)ゲムシタビンの活性形態、dFdCDPおよびdFdCTPへの変換の乏しさ；(ii)毒性副産物への急速分解；および(iii)癌細胞による取込みの制限を含む。これらの効果は、以下によるものである：(i)ゲムシタビンを一リン酸塩形態に変換することを求められる腫瘍な初期のリン酸化酵素デオキシシチジンキナーゼ(dCK)のダウンリギュレーション；(ii)腫瘍な不活性化酵素シチジンデアミナーゼの発現；および(iii)ヌクレオシド輸送タンパク質の欠損。加えて、シチジンデアミナーゼ(CDA)の発現および/または活性の増加は、毒性の代謝産物2',2'-ジフルオロ-2'-デオキシウリジン(dFdU)へのゲムシタビンの分解を増加する。これらプロセスのために、単一薬剤であるゲムシタビンは、癌治療における活性を制限した。

20

【0021】

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「a n」、および「the」は、文脈で特段の定めのない限り、複数の指示対象を含んでいる。故に、例えば、「薬剤」への言及は複数のそのような薬剤を含み、「細胞」への言及は1個以上の細胞(または複数の細胞)およびその等価物への言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲およびその中の特定の実施形態の組み合わせ並びに下位の組み合わせが、全て包含されるように意図されている。数値または数値範囲に言及する際の用語「約(about)」とは、言及される数値または数値範囲が実験的な可変性の範囲内(あるいは統計実験誤差内)の近似値であり、故に、その数値または数値範囲は記載される数値または数値範囲の1%～15%の間で変動することを指す。用語「含むこと(comprising)」(および、関連語「含む(compriseまたはcomprises)」あるいは「有すること(having)」または「含むこと(including)」)は、他の特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの一実施形態が、記載された特徴「から成る」または「から実質的に成る」こともあるということを除外することを目的としたものではない。

30

【0022】

定義

明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【0023】

本明細書で使用されるように、C₁-C_xは、C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_xを含む。C₁-C_xは、それが指定する(任意の置換基以外の)部分を構成する炭素原子数を指す。

40

【0024】

「アミノ」は-NH₂ラジカルを指す。

【0025】

50

「シアノ」は - C N ラジカルを指す。

【0026】

「ニトロ」は - N O₂ ラジカルを指す。

【0027】

「オキサ」は - O - (ラジカル) を指す。

【0028】

「オキソ」は = O ラジカルを指す。

【0029】

「チオキソ」は = S ラジカルを指す。

【0030】

「イミノ」は = N - H ラジカルを指す。

【0031】

「オキシモ」は = N - O H ラジカルを指す。

【0032】

「アルキル」または「アルキレン」は、炭素原子および水素原子のみから成り、不飽和を含有せず、1～18の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル（例えば、C₁ - C₁₈ アルキル）を指す。特定の実施形態において、アルキルは3～18の炭素原子（例えばC₃ - C₁₈ アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～15の炭素原子（例えばC₁ - C₁₅ アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～12の炭素原子（例えばC₁ - C₁₂ アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えばC₁ - C₈ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～6の炭素原子（例えばC₁ - C₆ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子（例えばC₁ - C₅ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～4の炭素原子（例えばC₁ - C₄ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～3の炭素原子（例えばC₁ - C₃ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～2の炭素原子（例えばC₁ - C₂ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1つの炭素原子（例えばC₁ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子（例えばC₅ - C₁₅ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子（例えばC₅ - C₈ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは2～5の炭素原子（例えばC₂ - C₅ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは3～5の炭素原子（例えばC₃ - C₅ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1 - プロピル（n - プロピル）、1 - メチルエチル（イソプロピル）、1 - ブチル（n - ブチル）、1 - メチルプロピル（sec - ブチル）、2 - メチルプロピル（イソブチル）、1, 1 - ジメチルエチル（tert - ブチル）、および1 - ペンチル（n - ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、- OR^a、- SR^a、- OC(O) - R^f、- N(R^a)₂、- C(O)R^a、- C(O)OR^a、- C(O)N(R^a)₂、- N(R^a)C(O)OR^f、- OC(O) - NR^aR^f、- N(R^a)C(O)R^f、- N(R^a)S(O)_tR^f（tは1または2である）、- S(O)_tOR^a（tは1または2である）、- S(O)_tR^f（tは1または2である）、および- S(O)_tN(R^a)₂（tは1または2である）の1つ以上によって随意に置換され、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^fは独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0033】

「アルコキシ」は、アルキルが上に定義されるようなアルキル鎖である、式 - O - アルキルの酸素原子によって結合したラジカルを指す。

10

20

30

40

50

【0034】

「アルケニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、および2~18の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは3~18の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルケニルは3~12の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルケニルは6~10の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルケニルは8~10の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルケニルは2~8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは2~4の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル(即ちビニル)、プロプ(p r o p) - 1 - エニル(即ちアリル)、ブト(b u t) - 1 - エニル、ペント(p e n t) - 1 - エニル、ペンタ(p e n t a) - 1 , 4 - ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^f、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(tは1または2である)、-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、-S(O)_tR^f(tは1または2である)、および-S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)の1つ以上によって随意に置換され、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^fは独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。10

【0035】

「アルキニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含み、および2~18の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは3~18の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルキニルは3~12の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルキニルは6~10の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルキニルは8~10の炭素原子を含む。特定の実施形態において、アルキニルは2~8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは2~4の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどによって分子の残りに結合される。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^f、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(tは1または2である)、-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、-S(O)_tR^f(tは1または2である)、および-S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)の1つ以上によって随意に置換され、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^fは独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。30

【0036】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族の単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素系は、水素と、6~18の炭素原子環の炭素のみを含み、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、即ち、ヒュッケル理論に従った環式の、非局在化(40

4 $n + 2$) - 電子系を含む。アリール基が得られる環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書で他に具体的に明記のない限り、用語「アリール」または接頭語「a r -」(「アラルキル」など)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、- R^b - OR^a、- R^b - OC(O) - R^a 、- R^b - OC(O) - N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)₂、- R^b - C(O)R^a、- R^b - C(O)OR^a、- R^b - C(O)N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)C(O)OR^a、- R^b - N(R^a)S(O)_tR^a(t は1または2である)、- R^b - S(O)_tOR^a(t は1または2である)、- R^b - S(O)_tR^a(t は1または2である)、および- R^b - S(O)_tN(R^a)₂(ここで t は1または2である)から選択された1つ以上の置換基により随意に置換されるアリールラジカルを含むように意図され、ここで各 R^a は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖である。
10

【0037】

「アリールオキシ」は、式 - O - アリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、アリールは上に定義された通りである。
20

【0038】

「アラルキル」は、式 - R^c - アリールのラジカルを指し、 R^c は例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。
。

【0039】

「アラルキルオキシ」は、式 - O - アラルキルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、アラルキルは上に定義された通りである。
30

【0040】

「アラルケニル」は式 - R^d - アリールのラジカルを指し、 R^d は上に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール基部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。
。

【0041】

「アラルキニル」は式 - R^e - アリールのラジカルを指し、 R^e は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上記に定義されるように、随意に置換される。
40

【0042】

「シクロアルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、縮合したまたは架橋した環系を含み、3 ~ 15の炭素原子を有する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、シクロアルキルは3 ~ 10の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは5 ~ 7の炭素原子を含む。シクロアルキルは単結合によって分子の残りに結合する。シクロアルキルは、飽和(即ち、1つのC - C結合のみを含む)または部分的に不飽和(即ち、1以上の二重結合または三重結合を含む)であってもよい。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。特定の実施形態において、シクロアルキルは3 ~ 8の炭素原子(例えばC₃ - C₈シク
50

ロアルキル)を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは3～7の炭素原子(例えばC₃～C₇シクロアルキル)を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは3～6の炭素原子(例えばC₃～C₆シクロアルキル)を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは3～5の炭素原子(例えばC₃～C₅シクロアルキル)を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは3～4の炭素原子(例えばC₃～C₄シクロアルキル)を含む。部分的に不飽和のシクロアルキルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式のシクロアルキルラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル(即ち、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル(decalinyl)、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどを含む。本明細書で具体的に明示されていない限り、用語「シクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tOR^a(tは1または2である)、-R^b-S(O)_tR^a(tは1または2である)、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(ここでtは1または2である)から選択された1つ以上の置換基により随意に置換されるシクロアルキルラジカルを含むように意図され、ここで各R^aは独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^bは独立して、直接結合または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、およびR^cは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖である。

【0043】

「ハロ」または「ハロゲン」はプロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0044】

上に定義されるように、「ハロアルキル」は、上に定義されるような1つ以上のハロラジカルによって置換されるアルキルラジカルを指す。

【0045】

上に定義されるように、「ハロアルコキシ」は、上に定義されるような1つ以上のハロラジカルによって置換されるアルコキシラジカルを指す。

【0046】

「フルオロアルキル」は上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、これは、上で定義されるように、1つ以上のフルオロラジカルによって置換され、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0047】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～12の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択された1～6つのヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香族環ラジカルを指す。明細書中に別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合した、スピロの、または架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系である。ヘテロシクロアルキルラジカル中のヘテロ原子は随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的にまたは完全に飽和される。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環の任意の原子によって分子の残りに結合される。こうしたヘテロシクロアルキルの例とし

10

20

30

40

50

ては、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル [1 , 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、および 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられる。本明細書で具体的に定めのない限り、用語「ヘテロシクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、- R^b - OR^a、- R^b - OC(O) - R^a、- R^b - OC(O) - OR^a、- R^b - OC(O) - N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)₂、- R^b - C(O)R^a、- R^b - C(O)OR^a、- R^b - C(O)N(R^a)₂、- R^b - O - R^c - C(O)N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)C(O)OR^a、- R^b - N(R^a)C(O)R^a、- R^b - N(R^a)S(O)_tR^a (tは1または2である)、- R^b - S(O)_tOR^a (tは1または2である)、- R^b - S(O)_tR^a (tは1または2である)、および - R^b - S(O)_tN(R^a)₂ (ここでtは1または2である)から選択された1つ以上の置換基により随意に置換される上述のようなヘテロシクロアルキルラジカルを含むように意図され、ここで各R^aは独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^bは独立して、直接結合または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、およびR^cは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖である。

【 0 0 4 8 】

「ヘテロアリール」は、1 ~ 17の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1 ~ 6のヘテロ原子を含む、3 ~ 18員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書に使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、即ち、ヒュッケル理論に従った環式の、非局在化(4n + 2) - 電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。本明細書で具体的に定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、- R^b - OR^a、- R^b - OC(O) - R^a、- R^b - OC(O) - OR^a、- R^b - OC(O) - N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)₂、- R^b - C(O)R^a、- R^b - C(O)OR^a、- R^b - C(O)N(R^a)₂、- R^b - O - R^c - C(O)N(R^a)₂、- R^b - N(R^a)C(O)OR^a、- R^b - N(R^a)C(O)R^a、- R^b - N(R^a)S(O)_tR^a (tは1または2である)、- R^b - S(O)_tOR^a (tは1または2である)、および - R^b - S(O)_tN(R^a)₂ (ここでtは1または2である)から選択された1つ以上の置換基により随意に置換される上述のようなヘテロアリールラジカルを含むように意図され、ここで各R^aは独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各R^bは独立して、直接結合または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、およびR^cは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖である。

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

50

「N-ヘテロアリール」は少なくとも1つの窒素を含む上記に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように随意に置換される。

【0050】

「C-ヘテロアリール」は上記に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように随意に置換される。

【0051】

「ヘテロアリールオキシ」は、式-O-ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、ヘテロアリールは上記に定義された通りである。

【0052】

「ヘテロアリールアルキル」は、式-R^c-ヘテロアリールのラジカルを指し、R^cは上記に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記に定義されるように随意に置換される。

【0053】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式-O-R^c-ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^cは上記に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記に定義されるように随意に置換される。

【0054】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の不斉中心を含んでおり、故に、絶対立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態を生じさせる。別段の定めがない限り、本明細書に開示される化合物の全ての立体異性形態が本開示によって企図されている。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、および特段の明記のない限り、本開示はEとZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図されている。同様に、全ての起こり得る異性体、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、並びに全ての互変異性体も含まれるよう意図されている。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。用語「位置異性体」は、ベンゼン環のまわりのオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体といった、中心環のまわりの構造異性体を指す。

【0055】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。特定の実施形態において、本明細書で提示される化合物は互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状態、温度、溶媒、およびpHを含む様々な要因に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、次のものを含む：

【0056】

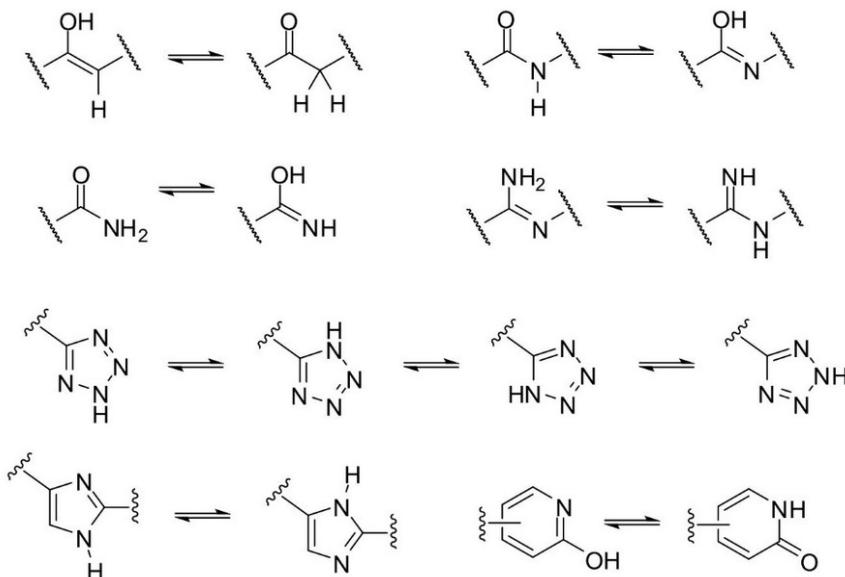
10

20

30

40

【化9】



10

20

30

40

50

【0057】

「随意の」または「随意に」とは、後に記載される事象または状況が生じる場合もあれば生じない場合もあること、並びに、本記載がその事象または状況が生じた際の例および生じない際の例を含むということを意味する。例えば、「随意に置換したアリール」とは、アリールラジカルが置換されるまたは置換されないこと、および、本記載が置換されたアリールラジカルと置換を有していないアリールラジカルとの両方を含むことを意味している。

【0058】

「薬学的に許容可能な塩」とは酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載されるピラゾール化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、全ての薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0059】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にまたはそれ以外の点で不要なものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール(alkanedioic)酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族のスルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、これには例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、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、pトルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。従って、典型的な塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩(monohydrogenphosphates)、二水素リン酸塩(dihydrogenphosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カブリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩(dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギ

ン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている（例えば、Berge S. M. et al. , “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)）。塩基性化合物の酸付加塩は、塩を生成するために十分な量の所望の酸に遊離塩基を接触させることにより調製される。

【0060】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的または他の方法で不要なものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ、アルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属あるいはアミンにより形成される。無機塩基由来の塩には、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、1級アミン、2級アミン、および3級アミン、自然発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。上述のBerge et al. を参照。

10

20

30

【0061】

本明細書で使用されるように、「処置(treatment)」、「処置する(treating)」、「緩和する(palliating)」、または「軽減する(ameliorating)」は、本明細書で交換可能に使用される。こうした用語は、限定されないが、治療効果および/または予防効果を含む、有益な結果または望ましい結果を得るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療効果は、患者が依然として基礎疾患に罹っているにもかかわらず患者に改善が観察されるような、基礎疾患に関連する生理的な症状の1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防効果について、組成物は、たとえ疾患の診断がなされていなくても、特定の疾患を発症させるリスクのある患者、または疾患の生理的な症状の1つ以上を報告した患者に投与される。

40

【0062】

化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(II)の化合物、およびこれら化合物を含む組成物は、癌の処置のために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(II)の化合物、およびこれら化合物を含む組成物は、感染症の処置のために有用である。

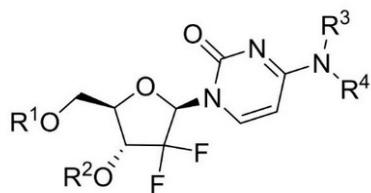
40

【0063】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって：

【0064】

【化10】



式(I)

式中、

R¹ は

【0065】

【化11】



であり；

R² は - C(O)R⁸ であり；R³ は、H、- C(O)R⁹、または - C(O)OR⁹ であり；R⁴ は H であり、

R⁵ は、H、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、-C₁-C₆アルキル-O-C(=O)-C₁-C₂アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁶ は、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、-C₁-C₆アルキル-O-C(=O)-C₁-C₂アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁷ は各々独立して、ハロゲン、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、およびC₁-C₈アルコキシから選択され；

R⁸ は、C₃-C₂アルキル、C₃-C₂アルケニル、C₃-C₂アルキニル、C₃-C₂ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-C₁₀アリール、-C₁-C₈アルキル-C₆-C₁₀アリール、C₂-C₉ヘテロアリール、または -C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により置換され；

R⁹ は C₁-C₁₂アルキルであり；

R¹⁰ と R¹¹ は各々独立して、H または C₁-C₁₂アルキルであり；あるいは R¹⁰ と R¹¹ は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、1または2つのR¹⁻³により置換され；

10

20

30

40

50

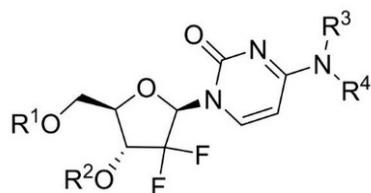
R^{1-2} は H または C_{1-12} アルキルであり；
 R^{1-3} は各々独立して、 C_{1-12} アルキルから選択され；
 R^{1-4} は各々独立して、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{1-3}$ から選択され；
 m は 0 または 1 であり；
 n は 0、1、2、3、または 4 であり；および
 p は 0 または 1 である。

【0066】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって：

【0067】

【化12】



式 (I')

10

20

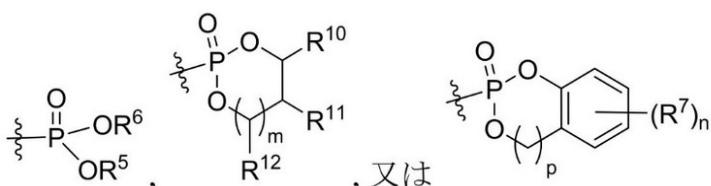
30

式中、

 R^1 は

【0068】

【化13】



40

であり；

 R^2 は $-C(O)R^8$ であり； R^3 は、H、 $-C(O)R^9$ 、または $-C(O)OR^9$ であり； R^4 は H であり、

R^5 は、H、 C_{3-18} アルキル、 C_{3-18} アルケニル、 C_{3-18} アルキニル、 C_{3-18} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-O-C(=O)C₁₋₈ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル-C₆₋₁₀ アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル-C₂₋₉ ヘテロアリールであり、ここで、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル-C₆₋₁₀ アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル-C₂₋₉ ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^6 は、 C_{3-18} アルキル、 C_{3-18} アルケニル、 C_{3-18} アルキニル、 C_{3-18} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-O-C(=O)C₁₋₈ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル-C₆₋₁₀ アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル-C₂₋₉ ヘテロアリールであり、ここで、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル-C₆₋₁₀ アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル-C₂₋₉ ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または 4 つの R^{1-4} により置換され；

R^7 は各々独立して、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルコキシから選択され；

50

R^8 は、 C_{3-18} アルキル、 C_{3-18} アルケニル、 C_{3-18} アルキニル、 C_{3-18} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、 または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールは随意に、1、2、3、または4つの R^{1-4} により置換され；

R^9 は C_{1-12} アルキルであり；

R^{10} と R^{11} は各々独立して、Hまたは C_{1-12} アルキルであり；あるいは R^{10} と R^{11} は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1または2つの R^{1-3} により置換され；

10

R^{12} はHまたは C_{1-12} アルキルであり；

R^{13} は各々独立して、 C_{1-12} アルキルから選択され；

R^{14} は各々独立して、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および $-C(O)R^{13}$ から選択され；

m は0または1であり；

n は0、1、2、3、または4であり；および

p は0または1である。

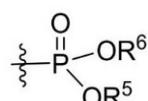
【0069】

別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

20

【0070】

【化14】

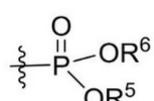


である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0071】

30

【化15】

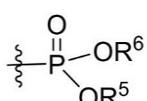


であり、 R^5 は C_{3-18} アルキルであり、 R^6 は C_{3-18} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0072】

40

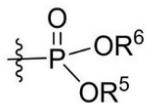
【化16】



であり、 R^5 は C_{3-16} アルキルであり、 R^6 は C_{3-16} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0073】

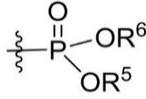
【化17】



であり、R⁵はC₃～C₅アルキルであり、R⁶はC₃～C₅アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0074】

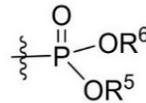
【化18】



であり、R⁵はC₃～C₂アルキルであり、R⁶はC₃～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0075】

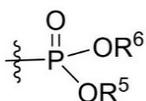
【化19】



であり、R⁵はC₆～C₅アルキルであり、R⁶はC₆～C₅アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0076】

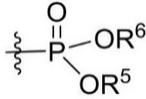
【化20】



であり、R⁵はC₆～C₄アルキルであり、R⁶はC₆～C₄アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0077】

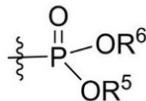
【化21】



であり、R⁵はC₆～C₂アルキルであり、R⁶はC₆～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0078】

【化22】



10

20

30

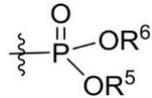
40

50

であり、R⁵はC₆-₁0アルキルであり、R⁶はC₆-₁0アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0079】

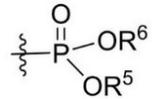
【化23】



であり、R⁵はC₃-₁8アルケニルであり、R⁶はC₃-₁8アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0080】

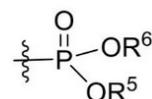
【化24】



であり、R⁵はC₃-₁5アルケニルであり、R⁶はC₃-₁5アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0081】

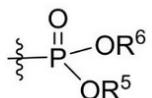
【化25】



であり、R⁵はC₆-₁5アルケニルであり、R⁶はC₆-₁5アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0082】

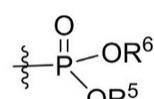
【化26】



であり、R⁵はC₆-₁2アルケニルであり、R⁶はC₆-₁2アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0083】

【化27】



であり、R⁵はC₆-₁0アルケニルであり、R⁶はC₆-₁0アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0084】

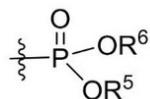
10

20

30

40

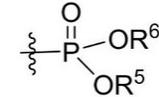
【化28】



であり、R⁵はC₃～C₈アルキニルであり、R⁶はC₃～C₈アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0085】

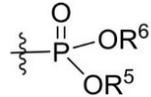
【化29】



であり、R⁵はC₃～C₅アルキニルであり、R⁶はC₃～C₅アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0086】

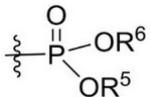
【化30】



であり、R⁵はC₆～C₁₅アルキニルであり、R⁶はC₆～C₁₅アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0087】

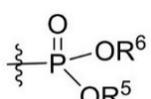
【化31】



であり、R⁵はC₆～C₁₂アルキニルであり、R⁶はC₆～C₁₂アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0088】

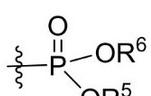
【化32】



であり、R⁵はC₆～C₁₀アルキニルであり、R⁶はC₆～C₁₀アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0089】

【化33】



であり、R⁵はC₃～C₈ハロアルキルであり、R⁶はC₃～C₈ハロアルキルである。

10

20

30

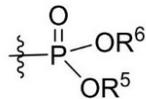
40

50

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0090】

【化34】

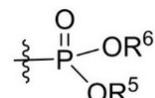


であり、R⁵はC₃～C₅ハロアルキルであり、R⁶はC₃～C₅ハロアルキルである。

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0091】

【化35】

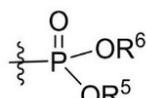


であり、R⁵はC₆～C₅ハロアルキルであり、R⁶はC₆～C₅ハロアルキルである。

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0092】

【化36】

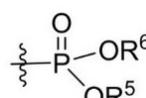


であり、R⁵はC₆～C₂ハロアルキルであり、R⁶はC₆～C₂ハロアルキルである。

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0093】

【化37】

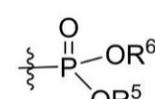


であり、R⁵はC₆～C₁₀ハロアルキルであり、R⁶はC₆～C₁₀ハロアルキルである。

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0094】

【化38】



であり、R⁵は-C₁～C₆アルキル-O-C(=O)-C₁～C₂アルキルであり、R⁶は-C₁～C₆アルキル-O-C(=O)-C₁～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0095】

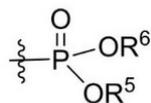
10

20

30

40

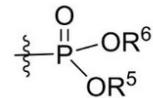
【化39】



であり、R⁵は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₁₆アルキルであり、R⁶は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₁₆アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0096】

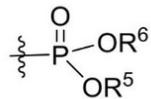
【化40】



であり、R⁵は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₁₂アルキルであり、R⁶は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0097】

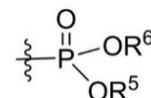
【化41】



であり、R⁵は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₈アルキルであり、R⁶は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0098】

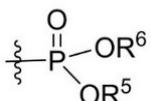
【化42】



であり、R⁵は-C₁₋₂アルキル-O-C(=O)-C₁₋₈アルキルであり、R⁶は-C₁₋₂アルキル-O-C(=O)-C₁₋₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0099】

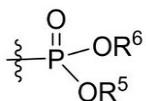
【化43】



であり、R⁵は-CH₂O-C(=O)-C₁₋₈アルキルであり、R⁶は-CH₂O-C(=O)-C₁₋₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0100】

【化44】



であり、R⁵は-C₁₋₄アルキル-O-C(=O)-C₁₋₆アルキルであり、R⁶は-C₁

10

20

30

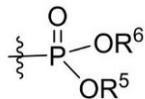
40

50

C_1C_4 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0101】

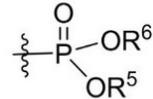
【化45】



であり、 R^5 は C_1C_2 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルであり、 R^6 は C_1C_2 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0102】

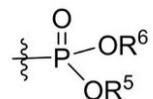
【化46】



であり、 R^5 は $\text{CH}_2\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルであり、 R^6 は $\text{CH}_2\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0103】

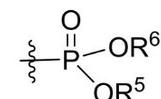
【化47】



であり、 R^5 は C_1C_4 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルであり、 R^6 は C_1C_4 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0104】

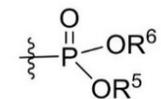
【化48】



であり、 R^5 は C_1C_2 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルであり、 R^6 は C_1C_2 アルキル - $\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0105】

【化49】



であり、 R^5 は $\text{CH}_2\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルであり、 R^6 は $\text{CH}_2\text{O}\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0106】

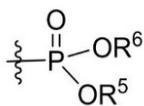
10

20

30

40

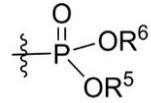
【化50】



であり、R⁵は-C₁-₄アルキル-O-C(=O)-C(CH₃)₃であり、R⁶は-C₁-₄アルキル-O-C(=O)-C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0107】

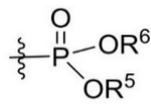
【化51】



であり、R⁵は-C₁-₂アルキル-O-C(=O)-C(CH₃)₃であり、R⁶は-C₁-₂アルキル-O-C(=O)-C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0108】

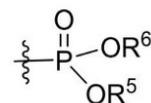
【化52】



であり、R⁵は-CH₂O-C(=O)-C(CH₃)₃であり、R⁶は-CH₂O-C(=O)-C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0109】

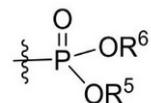
【化53】



であり、R⁵はC₃-₈シクロアルキルであり、R⁶はC₃-₈シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0110】

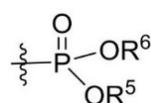
【化54】



であり、R⁵はC₃-₆シクロアルキルであり、R⁶はC₃-₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0111】

【化55】



10

20

30

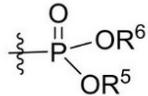
40

50

であり、R⁵は非置換のC₆₋₁₀アリールであり、R⁶は非置換のC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0112】

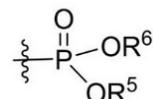
【化56】



であり、R⁵は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるC₆₋₁₀アリールであり、R⁶は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0113】

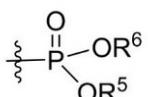
【化57】



であり、R⁵は非置換のフェニルであり、R⁶は非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0114】

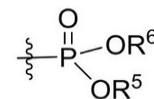
【化58】



であり、R⁵は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるフェニルであり、R⁶は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるフェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0115】

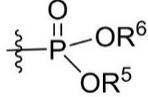
【化59】



であり、R⁵は非置換の-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールであり、R⁶は非置換の-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0116】

【化60】



であり、R⁵は1または2つのR¹⁻⁴により置換される-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールであり、R⁶は1または2つのR¹⁻⁴により置換される-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

20

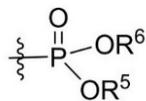
30

40

50

【0 1 1 7】

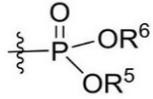
【化6 1】



であり、R⁵は非置換の-C₆H₅-フェニルであり、R⁶は非置換の-C₆H₅-フェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 1 8】

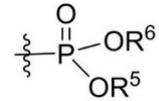
【化6 2】



であり、R⁵は1または2つのR¹⁻⁴により置換される-C₆H₅-フェニルであり、R⁶は1または2つのR¹⁻⁴により置換される-C₆H₅-フェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 1 9】

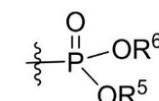
【化6 3】



であり、R⁵は非置換のC₂-C₉ヘテロアリールであり、R⁶は非置換のC₂-C₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 2 0】

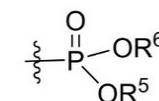
【化6 4】



であり、R⁵は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるC₂-C₉ヘテロアリールであり、R⁶は1または2つのR¹⁻⁴により置換されるC₂-C₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 2 1】

【化6 5】



であり、R⁵は非置換の-C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールであり、R⁶は非置換の-C₁-C₈アルキル-C₂-C₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 2 2】

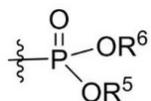
10

20

30

40

【化66】



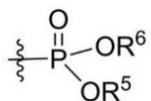
であり、R⁵は1または2つのR^{1~4}により置換される-C_{1~8}アルキル-C_{2~9}ヘテロアリールであり、R⁶は1または2つのR^{1~4}により置換される-C_{1~8}アルキル-C_{2~9}ヘテロアリールである。

【0123】

別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0124】

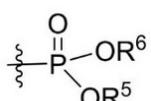
【化67】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC_{3~18}アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0125】

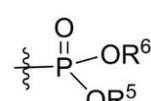
【化68】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC_{6~15}アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0126】

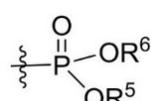
【化69】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC_{6~10}アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0127】

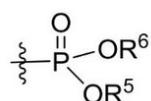
【化70】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC_{3~8}アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0128】

【化71】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC_{6~15}アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

20

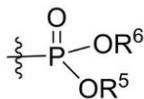
30

40

50

【0129】

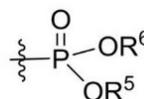
【化72】

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₆₋₁₀アルケニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0130】

【化73】

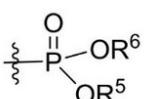
10

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₃₋₁₈アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0131】

【化74】

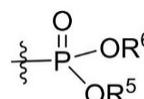
20

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₆₋₁₅アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0132】

【化75】

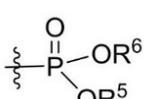
30

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₆₋₁₀アルキニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0133】

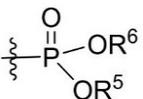
【化76】

40

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₃₋₁₈ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

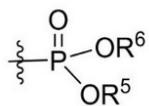
【0134】

【化77】

であり、R⁵はHであり、R⁶はC₆₋₁₅ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0135】

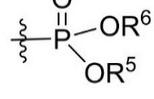
【化78】



であり、R⁵はHであり、R⁶はC₆～₁₀ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0136】

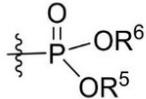
【化79】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁～₄アルキル-O-C(=O)-C₁～₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0137】

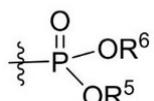
【化80】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁～₂アルキル-O-C(=O)-C₁～₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0138】

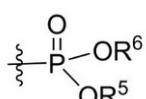
【化81】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-CH₂O-C(=O)-C₁～₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0139】

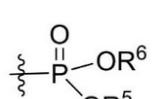
【化82】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁～₄アルキル-O-C(=O)-C₁～₄アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0140】

【化83】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁～₂アルキル-O-C(=O)-C₁～₄アルキルであ

10

20

30

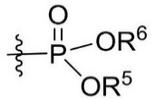
40

50

る。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0141】

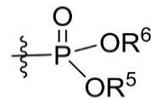
【化84】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-CH₂OC(=O)C₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0142】

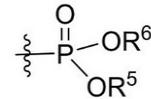
【化85】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁₋₄アルキル-OC(=O)C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0143】

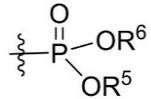
【化86】



であり、R⁵はHであり、R⁶は-C₁₋₂アルキル-OC(=O)C(CH₃)₃である。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0144】

【化87】



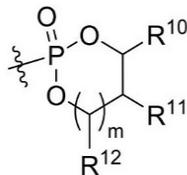
であり、R⁵はHであり、R⁶は-CH₂OC(=O)C(CH₃)₃である。

【0145】

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0146】

【化88】



である。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0147】

10

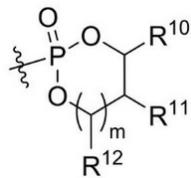
20

30

40

50

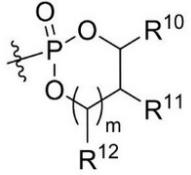
【化 8 9】



であり、mは1である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 4 8】

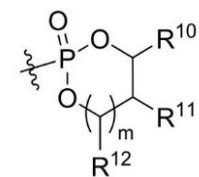
【化 9 0】



であり、mは1であり、R^{1 0}、R^{1 1}、およびR^{1 2}は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 4 9】

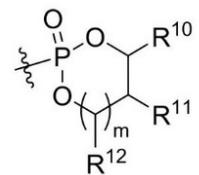
【化 9 1】



であり、mは1であり、R^{1 0}、R^{1 1}、およびR^{1 2}は各々C₁～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 5 0】

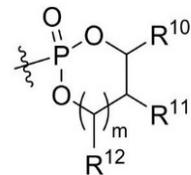
【化 9 2】



であり、mは1であり、R^{1 0}、R^{1 1}、およびR^{1 2}は各々C₁～C₄アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0 1 5 1】

【化 9 3】



であり、mは1であり、R^{1 0}、R^{1 1}、およびR^{1 2}は各々-C₃H₇である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であ

10

20

30

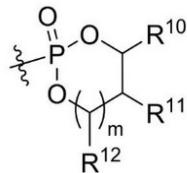
40

50

って、R¹は

【0152】

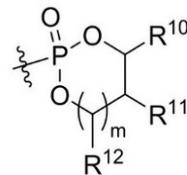
【化94】



であり、mは1であり、R¹⁰はC₁~C₂アルキルであり、R¹¹およびR¹²は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0153】

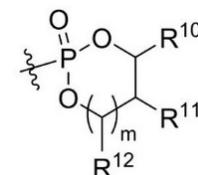
【化95】



であり、mは1であり、R¹⁰はC₁~C₄アルキルであり、R¹¹およびR¹²は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0154】

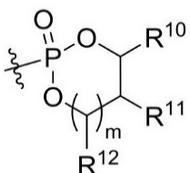
【化96】



であり、mは1であり、R¹⁰は-CH₃であり、R¹¹およびR¹²は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0155】

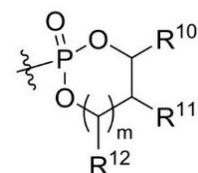
【化97】



であり、mは1であり、R¹¹はC₁~C₂アルキルであり、R¹⁰およびR¹²は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0156】

【化98】



10

20

30

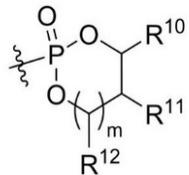
40

50

であり、 m は1であり、 R^{1-1} は C_{1-4} アルキルであり、 R^{1-0} および R^{1-2} は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、は

【0157】

【化99】

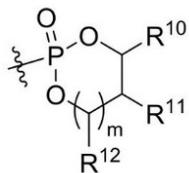


10

であり、 m は1であり、 R^{1-1} は $-CH_3$ であり、 R^{1-0} および R^{1-2} は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0158】

【化100】

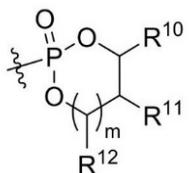


20

であり、 m は1であり、 R^{1-0} はHであり、 R^{1-1} および R^{1-2} は各々 C_{1-12} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0159】

【化101】

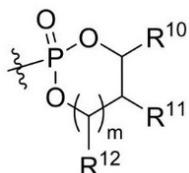


30

であり、 m は1であり、 R^{1-0} はHであり、 R^{1-1} および R^{1-2} は各々 C_{1-4} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0160】

【化102】

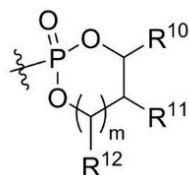


40

であり、 m は1であり、 R^{1-0} はHであり、 R^{1-1} および R^{1-2} は各々 $-CH_3$ である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0161】

【化103】

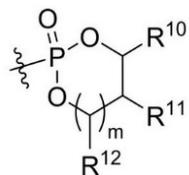


であり、mは1であり、R¹¹はHであり、R¹⁰およびR¹²は各々C₁～C₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

【0162】

【化104】

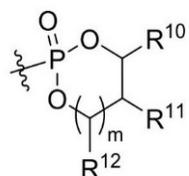


であり、mは1であり、R¹¹はHであり、R¹⁰およびR¹²は各々C₁～C₄アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

20

【0163】

【化105】

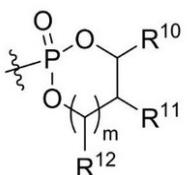


であり、mは1であり、R¹¹はHであり、R¹⁰およびR¹²は各々-C₁H₃である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

30

【0164】

【化106】

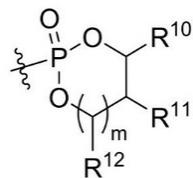


であり、mは1であり、R¹²はHであり、R¹⁰とR¹¹は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、1または2つのR¹³により置換される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

40

【0165】

【化107】

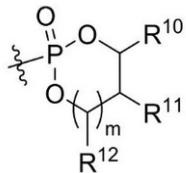


であり、mは1であり、R¹⁻²はHであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

【0166】

【化108】

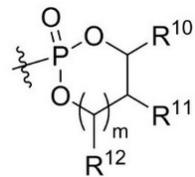


であり、mは1であり、R¹⁻²はHであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

20

【0167】

【化109】

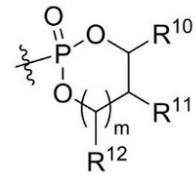


30

であり、mは1であり、R¹⁻²はC₁₋₁₂アルキルであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1または2つのR¹⁻³により置換される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0168】

【化110】

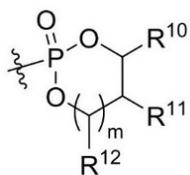


40

であり、mは1であり、R¹⁻²はC₁₋₁₂アルキルであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0169】

【化111】

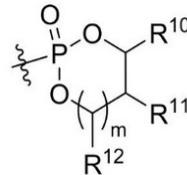


であり、mは1であり、R¹⁻²はC₁₋₁₂アルキルであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により隨意に置換される5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

10

【0170】

【化112】

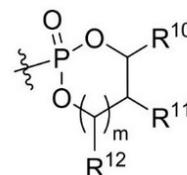


であり、mは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

20

【0171】

【化113】

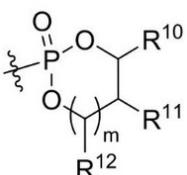


であり、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々Hである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

30

【0172】

【化114】

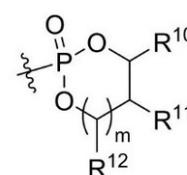


であり、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々C₁₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

40

【0173】

【化115】

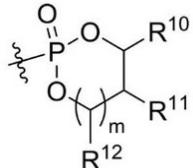


50

であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は各々 $C_{1\sim4}$ アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0174】

【化116】

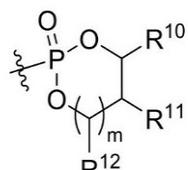


10

であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は各々 $-CH_3$ である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0175】

【化117】

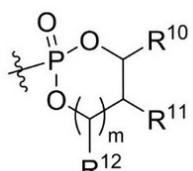


20

であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ はHであり、 $R^{1\ 1}$ は $C_{1\sim12}$ アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0176】

【化118】

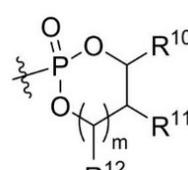


30

であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ はHであり、 $R^{1\ 1}$ は $C_{1\sim4}$ アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0177】

【化119】

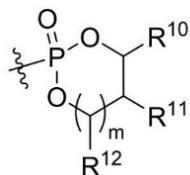


40

であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ はHであり、 $R^{1\ 1}$ は $-CH_3$ である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0178】

【化120】

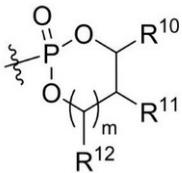


であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ は $C_{1\ -\ 12}$ アルキルであり、 $R^{1\ 1}$ はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0179】

10

【化121】

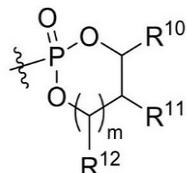


であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ は $C_{1\ -\ 4}$ アルキルであり、 $R^{1\ 1}$ はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

20

【0180】

【化122】

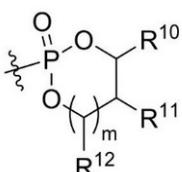


であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ は $-CH_3$ であり、 $R^{1\ 1}$ はHである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

30

【0181】

【化123】

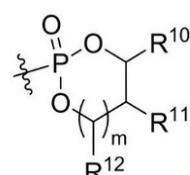


であり、 m は0であり、 $R^{1\ 0}$ と $R^{1\ 1}$ は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は隨意に、1または2つの $R^{1\ 3}$ により置換される。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

40

【0182】

【化124】

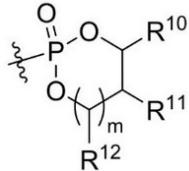


50

であり、 m は0であり、 R^{10} と R^{11} は、1または2つの R^{13} により隨意に置換される5員または6員のシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0183】

【化125】



10

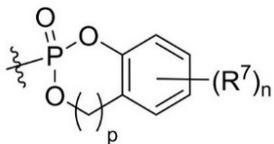
であり、 m は0であり、 R^{10} と R^{11} は、1または2つの R^{13} により隨意に置換される5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0184】

別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0185】

【化126】

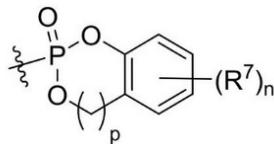


20

である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0186】

【化127】

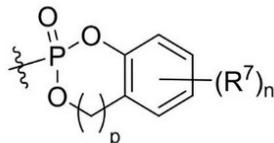


30

であり、 p は1である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0187】

【化128】

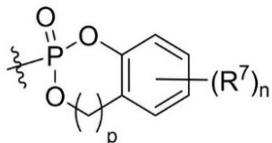


40

であり、 p は1であり、 n は0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^1 は

【0188】

【化129】



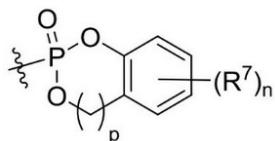
であり、 p は1であり、 n は1、2、3、または4である。別の実施形態において、式(I)

50

I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

【 0 1 8 9 】

【 化 1 3 0 】

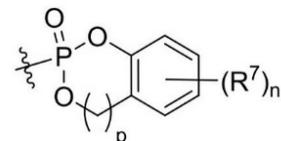


であり、p は 1 であり、n は 1 または 2 である。別の実施形態において、式 (I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

10

【 0 1 9 0 】

【 化 1 3 1 】

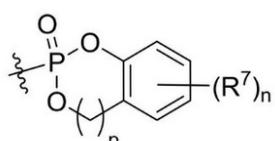


であり、p は 1 であり、n は 1 である。別の実施形態において、式 (I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

20

【 0 1 9 1 】

【 化 1 3 2 】

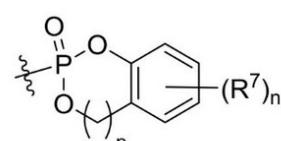


であり、p は 1 であり、n は 1 であり、R⁷ はハロゲンである。別の実施形態において、式 (I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

【 0 1 9 2 】

【 化 1 3 3 】

30

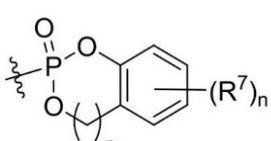


であり、p は 1 であり、n は 1 であり、R⁷ はC₁ ~ C₈ アルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

【 0 1 9 3 】

【 化 1 3 4 】

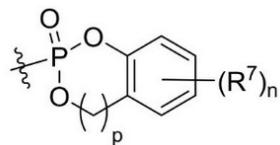
40



であり、p は 1 であり、n は 1 であり、R⁷ はC₁ ~ C₈ ハロアルキルである。別の実施形態において、式 (I) または (I ') の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹ は

【 0 1 9 4 】

【化135】

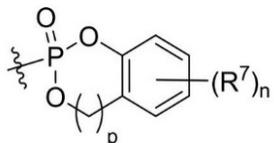


であり、pは1であり、nは1であり、R⁷はC₁～₈アルコキシである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0195】

10

【化136】

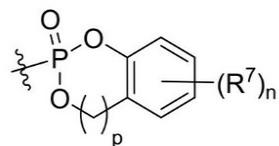


であり、pは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0196】

20

【化137】

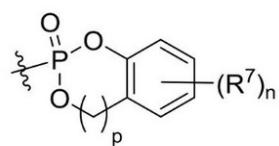


であり、pは0であり、nは0である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0197】

【化138】

30

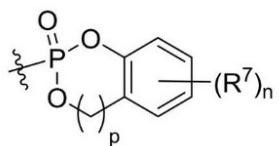


であり、pは0であり、nは1、2、3、または4である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0198】

【化139】

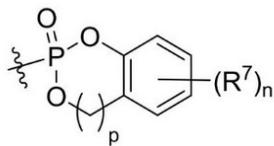
40



であり、pは0であり、nは1または2である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0199】

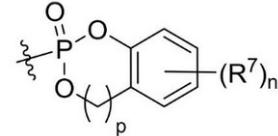
【化140】



であり、pは0であり、nは1である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0200】

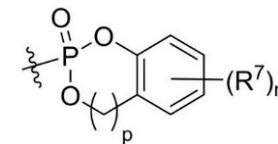
【化141】



であり、pは0であり、nは1であり、R⁷はハロゲンである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0201】

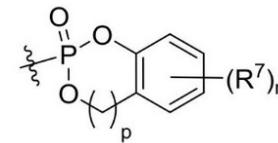
【化142】



であり、pは0であり、nは1であり、R⁷はC₁~₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0202】

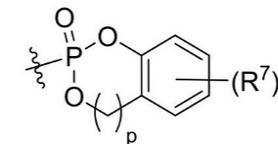
【化143】



であり、pは0であり、nは1であり、R⁷はC₁~₈ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹は

【0203】

【化144】



であり、pは0であり、nは1であり、R⁷はC₁~₈アルコキシである。

【0204】

別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃~₁₈アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃~₁₅アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬

10

20

30

40

50

、R⁸はC₃₋₁₈ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃₋₁₂ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆₋₁₂ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆₋₁₀ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₈₋₁₀ハロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃₋₈シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃₋₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換されたC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換のC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換されたC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換されたフェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換されたフェニルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴により随意に置換された-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換の-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。いくつかの実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1または2つのR¹⁻⁴で置換された-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換された-C₁₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換のC₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換されたC₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換された-C₂₋₉ヘテロアリールである。

。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換-C₂H₂-C₂H₂-、ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換された-C₂H₂-C₂H₂-、ヘテロアリールである。

[0 2 0 5]

別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³はHである。別の実施形態において、式(Ⅰ)または(Ⅰ')の化

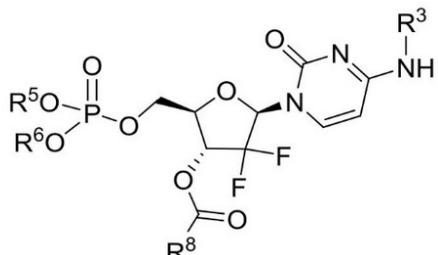
合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は C_{1-10} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は C_{1-4} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は CH_3 である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は CH_2CH_3 である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-10} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-4} アルキルである。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は CH_3 である。別の実施形態において、式(I)または(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は CH_2CH_3 である。
10
20

【0206】

いくつかの実施形態では、以下の式(Ia)の構造を有する式(I')の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩があり；

【0207】

【化145】



式(Ia);

式中、

R^3 は、 H 、 $-C(O)R^9$ 、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^5 は、 H 、 C_{3-18} アルキル、 C_{3-18} アルケニル、 C_{3-18} アルキニル、 C_{3-18} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{6-10} アリール- C_{1-8} アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つの R^{1-4} により置換され；

R^6 は、 C_{3-18} アルキル、 C_{3-18} アルケニル、 C_{3-18} アルキニル、 C_{3-18} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{2-9} ヘテロアリール、または $-C_{1-8}$ アルキル- C_{2-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_6

30

40

50

-₁₀アリール - C₁-₈アルキル - C₆-₁₀アリール、C₂-₉ヘテロアリール、または - C₁-₈アルキル - C₂-₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁴により置換され；

R⁸は、C₃-₁₈アルキル、C₃-₁₈アルケニル、C₃-₁₈アルキニル、C₃-₁₈ハロアルキル、C₃-₁₈シクロアルキル、C₆-₁₀アリール、- C₁-₈アルキル - C₆-₁₀アリール、C₂-₉ヘテロアリール、または - C₁-₈アルキル - C₂-₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-₁₀アリール - C₁-₈アルキル - C₆-₁₀アリール、C₂-₉ヘテロアリール、または - C₁-₈アルキル - C₂-₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹⁴により置換され；

R⁹はC₁-₁₂アルキルであり；

10

R¹³は各々独立して、C₁-₁₂アルキルから選択され；ならびに、

R¹⁴は各々独立して、ハロゲン、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、C₁-₈アルコキシ、および - C(O)R¹³から選択される；

【0208】

別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩があって、R⁵はC₃-₁₈アルキルであり、R⁶はC₃-₁₈アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₅アルキルであり、R⁶はC₃-₁₅アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₅アルキルであり、R⁶はC₆-₁₅アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₂アルキルであり、R⁶はC₆-₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₀アルキルであり、R⁶はC₆-₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₈アルケニルであり、R⁶はC₃-₁₈アルケニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₅アルケニルであり、R⁶はC₃-₁₅アルケニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₅アルケニルであり、R⁶はC₆-₁₅アルケニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₂アルケニルであり、R⁶はC₆-₁₂アルケニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₀アルケニルであり、R⁶はC₆-₁₀アルケニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₈アルキニルであり、R⁶はC₃-₁₈アルキニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₅アルキニルであり、R⁶はC₃-₁₅アルキニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₅アルキニルであり、R⁶はC₆-₁₅アルキニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₂アルキニルであり、R⁶はC₆-₁₂アルキニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₀アルキニルであり、R⁶はC₆-₁₀アルキニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₈ハロアルキルであり、R⁶はC₃-₁₈ハロアルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₃-₁₅ハロアルキルであり、R⁶はC₃-₁₅ハロアルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₅ハロアルキルであり、R⁶はC₆-₁₅ハロアルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩がって、R⁵はC₆-₁₂ハロアルキルであり、R⁶はC₆-₁₂ハロアルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化

20

30

40

50

I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は非置換の - C H₂ - フェニルであり、R⁶ は非置換の - C H₂ - フェニルである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される - C H₂ - フェニルであり、R⁶ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される - C H₂ - フェニルである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は非置換の C₂ - C₉ ヘテロアリールであり、R⁶ は非置換の C₂ - C₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される C₂ - C₉ ヘテロアリールであり、R⁶ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される C₂ - C₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は非置換の - C₁ - C₈ アルキル - C₂ - C₉ ヘテロアリールであり、R⁶ は非置換の - C₁ - C₈ アルキル - C₂ - C₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁵ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される - C₁ - C₈ アルキル - C₂ - C₉ ヘテロアリールであり、R⁶ は 1 または 2 つの R¹ - R⁴ により置換される - C₁ - C₈ アルキル - C₂ - C₉ ヘテロアリールである。

[0 2 0 9]

$C(C_2H_5)_3$ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^5 は H であり、 R^6 は $-C_1-C_2$ アルキル- $OC(O)C(C_2H_5)_3$ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^5 は H であり、 R^6 は $-CH_2OC(O)C(C_2H_5)_3$ である。

【 0 2 1 0 】

10

20

30

40

50

いはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{3-18} ハロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{3-12} ハロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{6-12} ハロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{6-10} ハロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{8-10} ハロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は C_{3-6} シクロアルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換された C_{6-10} アリールである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換の C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換された C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換されたフェニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換された $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリールである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換の $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換された $-C_{1-8}$ アルキル- C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換された $-CH_2-$ フェニルである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換の $-CH_2-$ フェニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換された $-CH_2-$ フェニルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換された C_{2-9} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換の C_{2-9} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換された C_{2-9} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は、1、2、3、または4つの R^{1-4} で随意に置換された $-CH_2-C_{2-9}$ ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は非置換の $-CH_2-C_{2-9}$ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^8 は1または2つの R^{1-4} で置換された $-CH_2-C_{2-9}$ ヘテロアリールである。

【0211】

別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 はH、 $-C(O)R^9$ 、または $-C(O)OR^9$ である。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は C_{1-10} アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C$

10

20

30

40

50

(O) R⁹ であり、R⁹ は C₁ - 6 アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)R⁹ であり、R⁹ は C₁ - 4 アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)R⁹ であり、R⁹ は -CH₃ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)R⁹ であり、R⁹ は -CH₂CH₃ である。別の実施形態では、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ であり、R⁹ は C₁ - 10 アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ であり、R⁹ は C₁ - 6 アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ であり、R⁹ は C₁ - 4 アルキルである。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ であり、R⁹ は -CH₃ である。別の実施形態において、式(Ia)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³ は -C(O)OR⁹ であり、R⁹ は -CH₂CH₃ である。

10

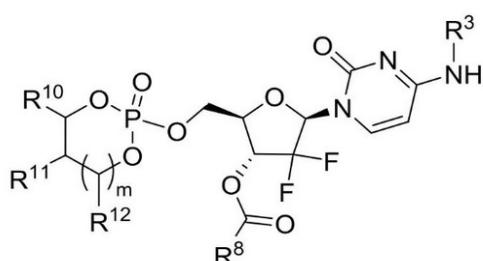
【0212】

いくつかの実施形態では、以下の式(Ib)の構造を有する式(I')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり；

20

【0213】

【化146】



式(Ib);

30

式中、

R³ は、H、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹ であり；

R⁸ は、C₃ - 18 アルキル、C₃ - 18 アルケニル、C₃ - 18 アルキニル、C₃ - 18 ハロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₆ - 10 アリール、-C₁ - 8 アルキル - C₆ - 10 アリール、C₂ - 9 ヘテロアリール、または -C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールであり、ここで、C₆ - 10 アリール - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 10 アリール、C₂ - 9 ヘテロアリール、または -C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールは随意に、1、2、3、または4つのR¹ - 4 により置換され；

R⁹ は C₁ - 12 アルキルであり；

R¹ - 0 と R¹ - 1 は各々独立して、H または C₁ - 12 アルキルであり；あるいは R¹ - 0 と R¹ - 1 は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1または2つのR¹ - 3 により置換され；

R¹ - 2 は H または C₁ - 12 アルキルであり；

R¹ - 3 は各々独立して、C₁ - 12 アルキルから選択され；

R¹ - 4 は各々独立して、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 ハロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、および -C(O)R¹ - 3 から選択され；および、

m は 0 または 1 である。

【0214】

40

50

形成する。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは1であり、R¹⁻²はC₁₋₁₂アルキルであり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々Hである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々C₁₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々C₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹は各々-C₁₋₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰はHであり、R¹⁻¹はC₁₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰はHであり、R¹⁻¹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰はHであり、R¹⁻¹は-C₁₋₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰はC₁₋₁₂アルキルであり、R¹⁻¹はHである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰はC₁₋₄アルキルであり、R¹⁻¹はHである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰は-C₁₋₃であり、R¹⁻¹はHである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで5員または6員のシクロアルキル環あるいは5員または6員のヘテロシクロアルキル環は随意に、1または2つのR¹⁻³により置換される。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のシクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、mは0であり、R¹⁻⁰とR¹⁻¹は、1または2つのR¹⁻³により随意に置換される5員または6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0215】

別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃₋₁₈アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₃₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆₋₁₂アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₆₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸はC₈₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₂CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₃CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₄CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₅CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₆CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-C(CH₂)₇CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は-(

10

20

30

40

50

たは4つのR¹⁻⁴で随意に置換された-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態では、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換の-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換された-C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換された-C₂-フェニルである。別の実施形態では、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換の-C₂-フェニルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換された-C₂-フェニルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換されたC₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換のC₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換されたC₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は、1、2、3、または4つのR¹⁻⁴で随意に置換された-C₂-C₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は非置換の-C₂-C₂₋₉ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸は1または2つのR¹⁻⁴で置換された-C₂-C₂₋₉ヘテロアリールである。
10

【0216】

別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³はHである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)R⁹である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₆アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹は-C₂CH₃である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)OR⁹である。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₆アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ib)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹は-C₂CH₃である。
20

【0217】

いくつかの実施形態では、以下の式(Ic)の構造を有する式(I')の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり；

【0218】

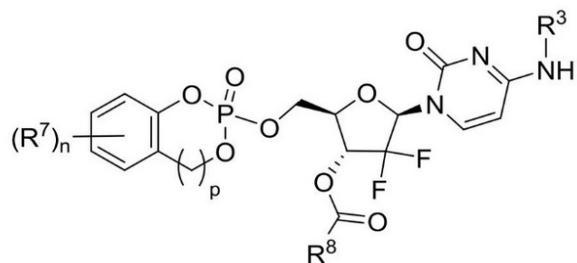
10

20

30

40

【化147】



式(Ic);

10

式中、

R³は、H、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹であり；R⁷は各々独立して、ハロゲン、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₁-₈アルコキシから選択され；R⁸は、C₃-₁8アルキル、C₃-₁8アルケニル、C₃-₁8アルキニル、C₃-₁8ハロアルキル、C₃-₈シクロアルキル、C₆-₁0アリール、-C₁-₈アルキル-C₆-₁0アリール、C₂-₉ヘテロアリール、または-C₁-₈アルキル-C₂-₉ヘテロアリールであり、ここで、C₆-₁0アリール-C₁-₈アルキル-C₆-₁0アリール、C₂-₉ヘテロアリール、または-C₁-₈アルキル-C₂-₉ヘテロアリールは隨意に、1、2、3、または4つのR¹-⁴により置換され；R⁹はC₁-₁2アルキルであり；R¹-³は各々独立して、C₁-₁2アルキルから選択され；R¹-⁴は各々独立して、ハロゲン、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、C₁-₈アルコキシ、および-C(O)R¹-³から選択され；

nは0、1、2、3、または4であり；および、

pは0または1である。

【0219】

別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは0である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1、2、3、または4である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1、2、3、または4であり、R⁷はそれぞれC₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₁-₈アルコキシから独立して選択される。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1または2である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1または2であり、R⁷はそれぞれC₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₁-₈アルコキシから独立して選択される。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは2である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは2であり、R⁷はそれぞれC₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₁-₈アルコキシから独立して選択される。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1であり、R⁷はC₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₁-₈アルコキシからして選択される。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であり、nは1であり、R⁷はハロゲンである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、pは1であ

30

40

50

別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は非置換の -C₁₋₈ アルキル -C₆₋₁₀ アリールである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は 1 または 2 つの R¹⁻⁴ で置換された -C₁₋₈ アルキル -C₆₋₁₀ アリールである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は、1、2、3、または 4 つの R¹⁻⁴ で随意に置換された -CH₂-フェニルである。別の実施形態では、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は非置換の -CH₂-フェニルである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は 1 または 2 つの R¹⁻⁴ で置換された -CH₂-フェニルである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は、1、2、3、または 4 つの R¹⁻⁴ で随意に置換された C₂₋₉ ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は非置換の C₂₋₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は 1 または 2 つの R¹⁻⁴ で置換された C₂₋₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は、1、2、3、または 4 つの R¹⁻⁴ で随意に置換された -CH₂-C₂₋₉ ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は非置換の -CH₂-C₂₋₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (Ic) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R⁸ は 1 または 2 つの R¹⁻⁴ で置換された -CH₂-C₂₋₉ ヘテロアリールである。

【 0 2 2 1 】

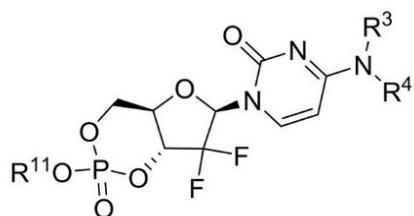
別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³はHである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₆アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹は-CH₃である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹は-CH₂CH₃である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)OR⁹である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₆アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(Ic)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)OR⁹であり、R⁹は-CH₂CH₃である。

【 0 2 2 2 】

別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて：

【 0 2 2 3 】

【化148】



式(II);

10

式中、

R³ は、 H、 - C (O) R⁹、 または - C (O) OR⁹ であり；R⁴ は H であり；R⁹ は C₁ - 8 アルキルであり；R¹¹ は、 C₃ - 1₈ アルキル、 C₃ - 1₈ アルケニル、 C₃ - 1₈ アルキニル、 C₃ - 1₈ ハロアルキル、 - C₁ - 4 アルキル - OC (O) C₁ - 8 アルキル、 C₆ - 1₀ アリール、 - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールであり、 ここで、 C₆ - 1₀ アリール - C₁ - 8 アルキル - C₆ - 1₀ アリール、 C₂ - 9 ヘテロアリール、 または - C₁ - 8 アルキル - C₂ - 9 ヘテロアリールは隨意に、 1、 2、 3、 または 4 つの R¹² により置換され；R¹² は各々独立して、 ハロゲン、 C₁ - 8 アルキル、 C₁ - 8 ハロアルキル、 C₁ - 8 アルコキシ、 および - C (O) R¹³ から選択され； および、R¹³ は各々独立して、 C₁ - 1₂ アルキルから選択される。

【0224】

別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は C₃ - 1₈ アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は C₃ - 1₂ アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は C₆ - 1₂ アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は C₆ - 1₀ アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は C₈ - 1₀ アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₂CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₃CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₄CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₅CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₆CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₇CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₈CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₉CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₁₀CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₁₁CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₁₂CH₃ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R¹¹ は - (CH₂)₁₃CH₃ である。

20

30

40

50

合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1つの R^{1-2} により置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は C_{1-8} アルコキシである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1つの R^{1-2} により置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は $-OCH_3$ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1つの R^{1-2} により置換されたフェニルであり、 R^{1-2} は $-C(O)R^{1-3}$ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1、2、3、または4つの R

^{1 2}により随意に置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は非置換の - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1、2、3、または4つのR^{1 2}により置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1、2、または3つのR^{1 2}により置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は1または2つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1または2つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は各々独立して、ハロゲン、C_{1 - 8}アルキル、C_{1 - 8}ハロアルキル、およびC_{1 - 8}アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1または2つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は各々独立して、C_{1 - 8}アルキル、C_{1 - 8}アルコキシ、および-C(O)R^{1 3}から選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1または2つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は各々独立して、C_{1 - 8}アルキル、C_{1 - 8}ハロアルキル、およびC_{1 - 8}アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、ハロゲン、C_{1 - 8}アルキル、C_{1 - 8}ハロアルキル、およびC_{1 - 8}アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、C_{1 - 8}アルキル、C_{1 - 8}アルコキシ、および-C(O)R^{1 3}から選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、C_{1 - 8}アルキル、およびC_{1 - 8}アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、ハロゲンである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、-Fである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R^{1 1}は、1つのR^{1 2}で置換された - C_{1 - 8}アルキル - C_{6 - 10}アリールであり、R^{1 2}は、-Clである。別の実施形態において、式(I I)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、

10

20

30

40

50

1 - 8 アルコキシ、および - C (O) R ¹ ₃ から選択される。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は、C ₁ - ₈ アルキル、およびC ₁ - ₈ アルコキシから選択される。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ はハロゲンである。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - F である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - C ₁ である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ はC ₁ - ₈ アルキルである。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - C H ₃ である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ はC ₁ - ₈ ハロアルキルである。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - C F ₃ である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ はC ₁ - ₈ アルコキシである。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - O C H ₃ である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1つのR ¹ ₂ により置換されたC ₂ - ₉ ヘテロアリールであり、R ¹ ₂ は - C (O) R ¹ ₃ である。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R ¹ ₁ は、1、2、3、または4つのR ¹ ₂ により随意に置換された - C ₁ - ₈ アルキル - C ₂ - ₉ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (II) の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、R

アリールであり、 R^{1-2} は各々独立して、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は 1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、および - $C(O)R^{1-3}$ から選択される。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、ハロゲンである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- F である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- Cl である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- CH_3 である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、 C_{1-8} ハロアルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、 C_{1-8} アルコキシである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- CF_3 である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- OCH_3 である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^{1-1} は、1 つの R^{1-2} で置換された - C_{1-8} アルキル - C_{2-9} ヘテロアリールであり、 R^{1-2} は、- $C(O)R^{1-3}$ である。

【 0 2 2 5 】

別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³はH、-C(O)R⁹、または-C(O)OR⁹である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₁₀アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₆アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹はC₁₋₄アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹は-CH₃である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であつて、R³は-C(O)R⁹であり、R⁹は-C₁₋₄アルキルである。

つて、 R^3 は $-C(O)R^9$ であり、 R^9 は $-CH_2CH_3$ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-10} アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は C_{1-4} アルキルである。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は $-CH_3$ である。別の実施形態において、式(II)の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、 R^3 は $-C(O)OR^9$ であり、 R^9 は $-CH_2CH_3$ である。

10

【0226】

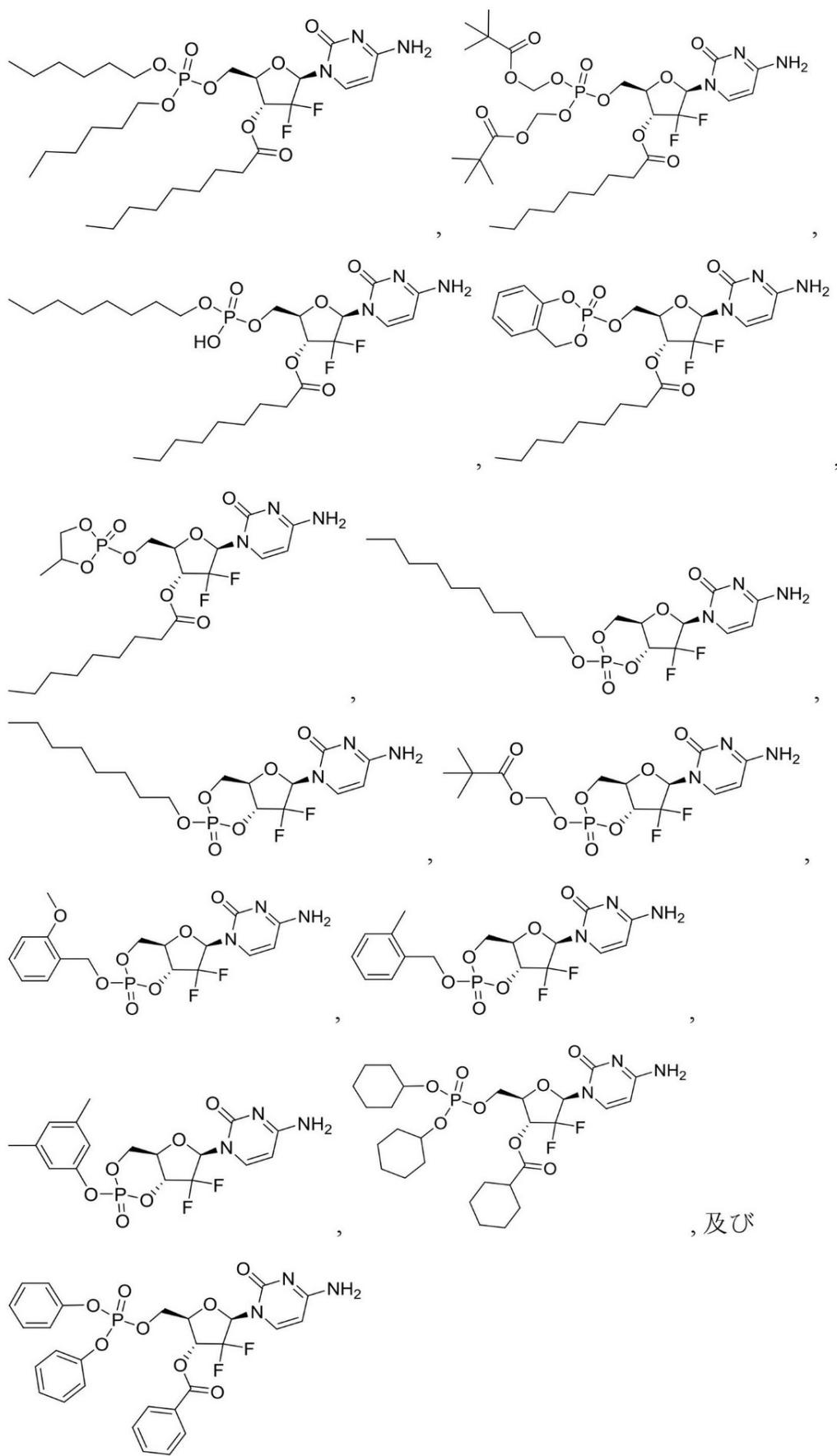
本明細書で提供されるさらなる実施形態は、上に明記される特定の実施形態の1つ以上の組み合わせを含む。

【0227】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物：

【0228】

【化 1 4 9】



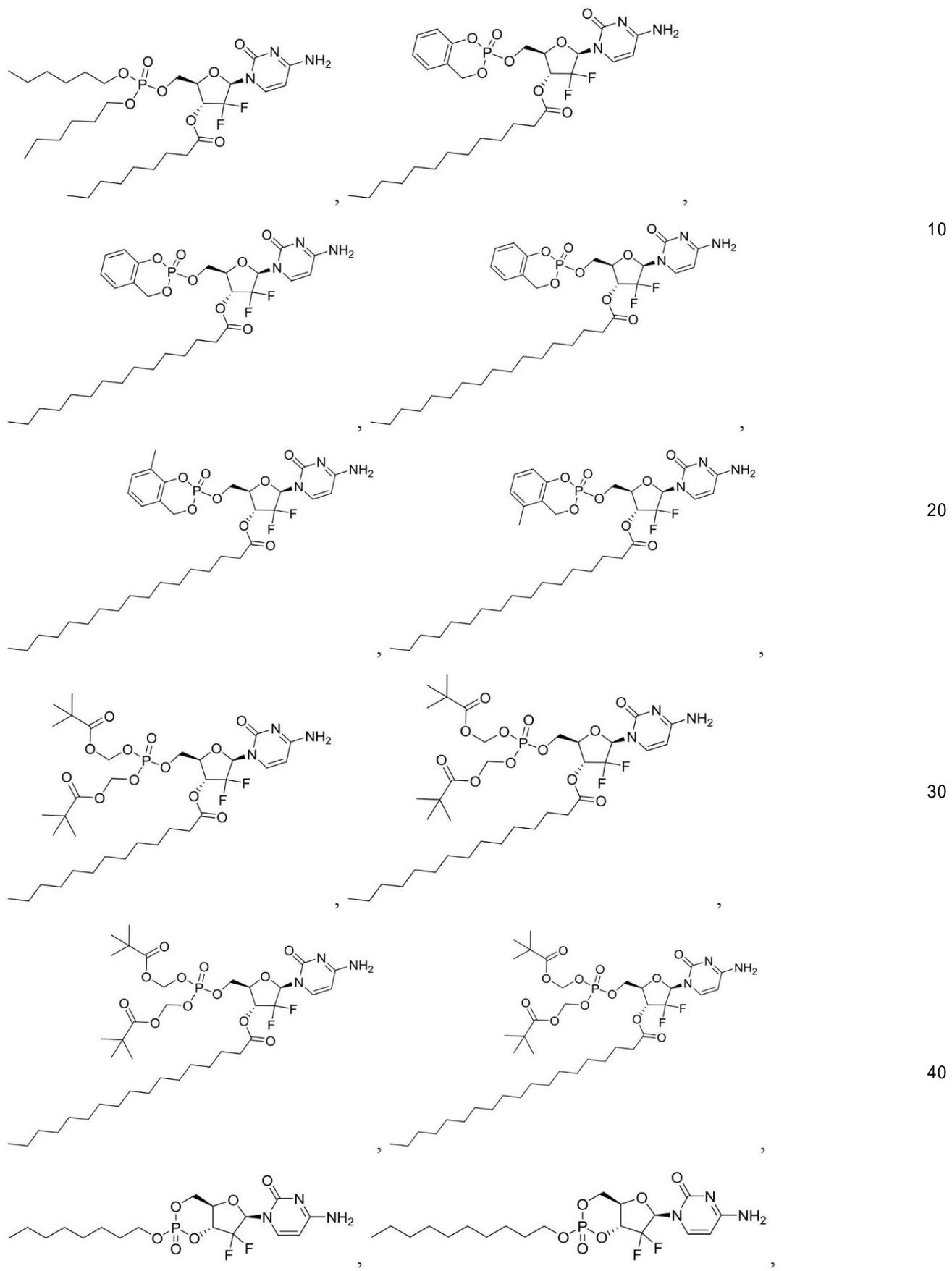
あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 2 2 9 】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物：

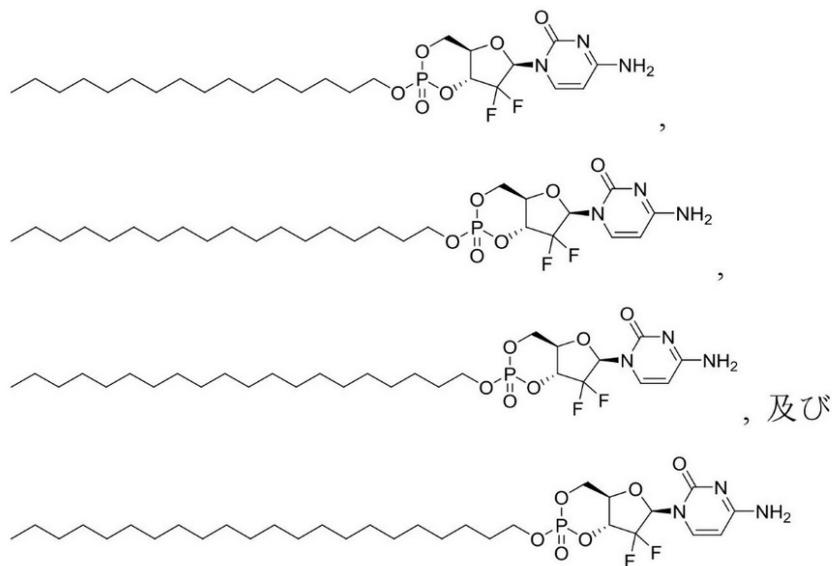
【 0 2 3 0 】

【化 1 5 0】



【0 2 3 1】

【化151】



20

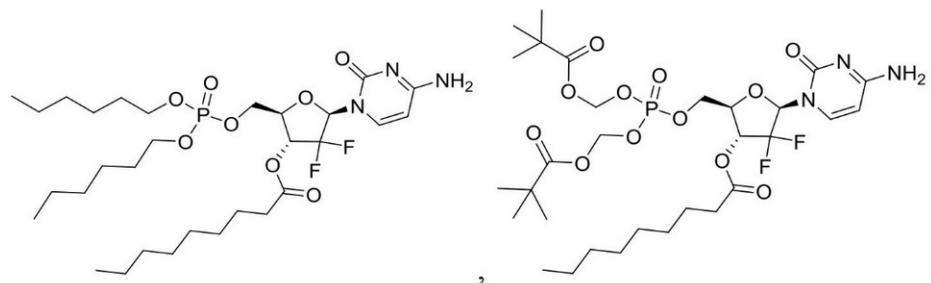
あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【0232】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物：

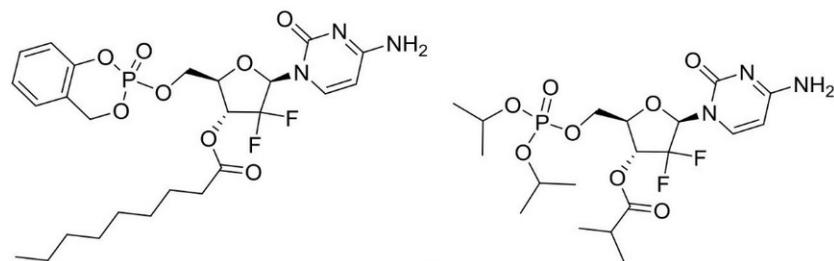
【0233】

【化 1 5 2】

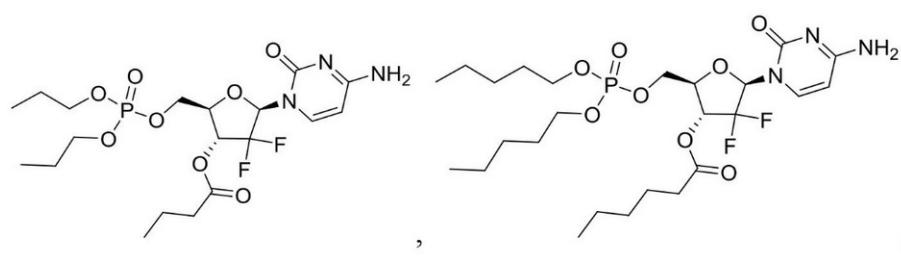


,

10

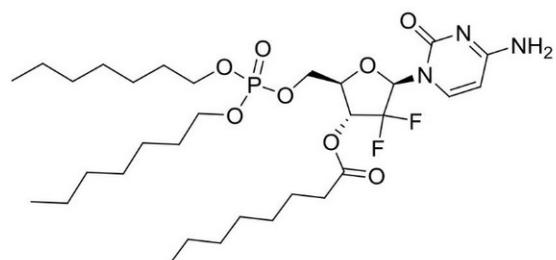


,



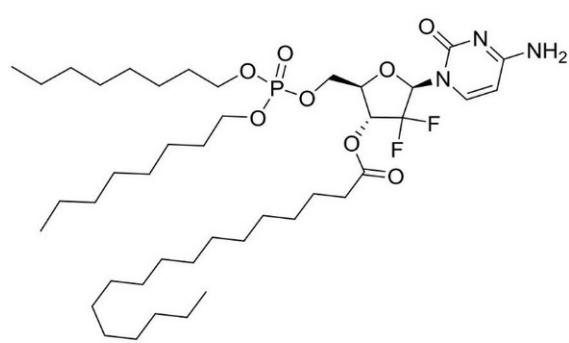
,

20



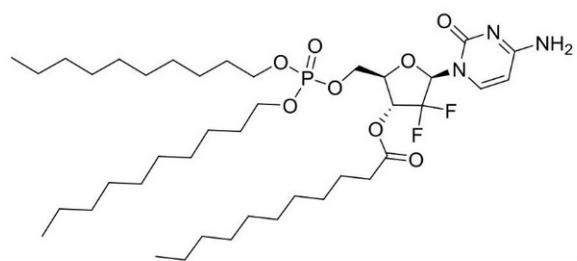
,

30



,

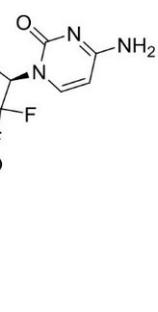
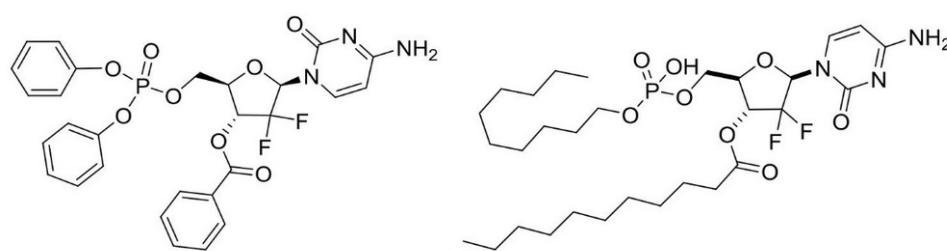
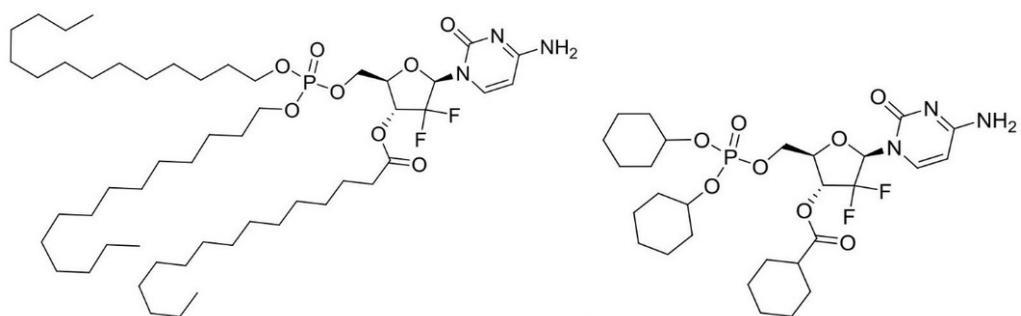
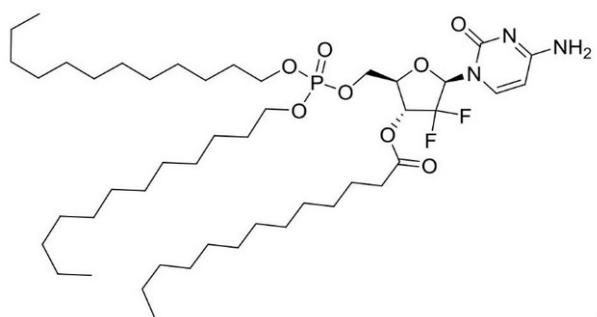
40



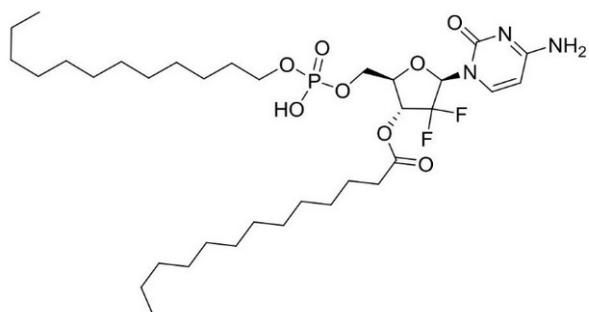
,

【 0 2 3 4 】

【化 1 5 3】



, 及び



あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物：

【0 2 3 6】

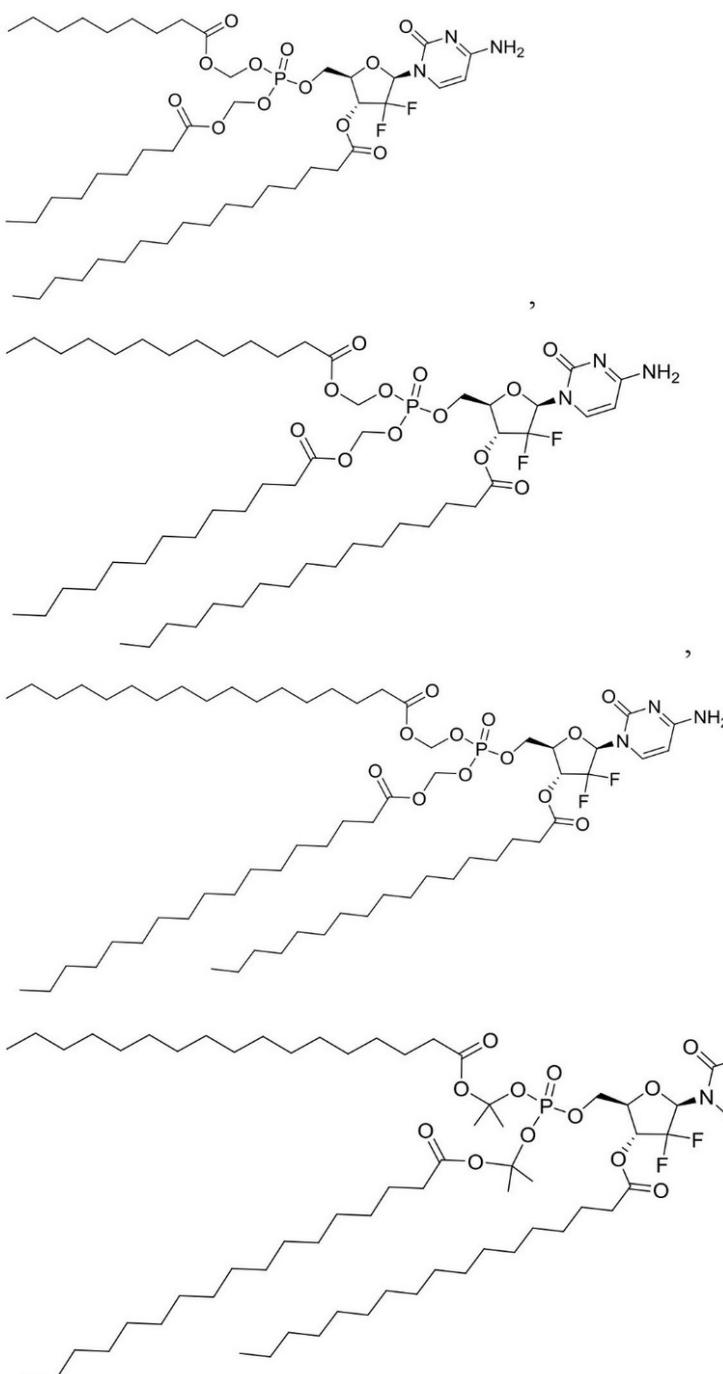
10

20

30

40

【化154】



あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【0237】

化合物の調製

本明細書に記載される反応に使用される化合物は、市販の化学物質からおよび/または化学文献に記載される化合物から出発して、有機合成技術に従って作られる。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, 50

U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH) 10、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech, (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、20 and Wuxi (Shanghai, China)を含む標準的な商業的供給源から得ることができる。

【0238】

本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述するか、あるいはその調製について記載した記事を参照する、適切な参考文献および専門書は、例えば：“Synthetic Organic Chemistry”，John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations”，2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”，2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”，2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”，4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992を含む。本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述するか、あるいは、その調製について記載した記事を参照する追加の適切な参考図書および専門書は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”，Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffmann, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-400-01393-9 40

471-19031-4 ; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2 ; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1 ; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9 ; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0 ; Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2 ; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes ; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes ; および "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes を含む。

【0239】

特定の類似した反応物はまた、ほとんどの公立図書館や大学の図書館で、ならびに、オンラインデータサービス (the American Chemical Society, Washington, D. C.) を介して入手可能であるアメリカ化学会の Chemical Abstract Service によって調製される、既知の化学製品の指標によって識別される。既知ではあるが、カタログで販売されていない化学物質は、特注の化学物質合成ハウスによって随意に調製され、標準の化学物質供給ハウス (例えば、上記に列挙したもの) の多くが特注の化学合成サービスを提供する。本明細書に記載される化合物の薬学的な塩の調製および選択については、P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 を参照されたい。

【0240】

本明細書に開示される化合物の更なる形態

異性体

さらに、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は 1 以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン (E)、およびツザメン (Z) の異性体、ならびにそれらの対応する混合物を全て含む。いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内に全ての可能な互変異性体を含む。状況によっては、本明細書に記載される化合物は 1 つ以上のキラル中心を有し、それぞれの中心は R 配置または S 配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、ならびにそれらの対応する混合物全てを含む。本明細書に提供される化合物および方法の更なる実施形態において、单一の調製工程、組み合わせ、または相互変換から結果として得られるエナンチオマーおよび / またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ラセミ混合物のキラルのクロマトグラフィー分離

10

20

30

30

40

50

によって光学的に純粋なエナンチオマーとして調製される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、および光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態において、解離性錯体が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、明白な物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を備えており、これら相違点を利用することにより分離される。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーはキラルクロマトグラフィーによって、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離／分解技術によって分離される。いくつかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、ラセミ化を生じない任意の実用的な手段により、分解剤と共に回収される。

10

20

30

40

50

【0241】

標識された化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その同位体で標識された形態で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体で標識された化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そうした同位体で標識された化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。故に、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、同位体で標識された化合物を含み、それは、1以上の原子が通常自然に見られる原子質量または質量数とは異なる、原子質量または質量数を有する原子により置き換えられるという事実を除いて、本明細書に列挙されるものと同一である。本明細書に記載される化合物に組み込まれる同位体の例は、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶C1などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩化物の同位体を含む。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有している、本明細書に記載される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物または誘導体は、本発明の範囲内にある。特定の同位体で標識された化合物、例えば、³Hおよび¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化された、すなわち、³H、および、炭素-14、すなわち、¹⁴Cの同位体は、調製と検出が容易であることからとりわけ好ましい。さらに、重水素、すなわち、²Hなどの重同位体との置換は、より大きな代謝の安定性から結果として生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボの半減期の増加または必要用量の減少をもたらす。いくつかの実施形態において、同位体で標識された化合物、その薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物、または誘導体は、任意の適切な方法によって調製される。

【0242】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団または蛍光部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識の使用を含む、他の手段により標識化される。

【0243】

薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はその薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物として、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。

【0244】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性基または塩基性基を有し、それ故、多くの無機塩基または有機塩基のいずれか、および無機酸および有機酸と反応して、薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態において、これらの

塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な分離および精製中に、または、その遊離形態で精製された化合物を適切な酸または塩基と別々に反応させて、このように形成された塩を分離することにより、インサイツで調製される。

【0245】

溶媒和物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。いくつかの実施形態において、そのような溶媒和物の投与によって疾患を処置する方法がある。医薬組成物としてそのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法が、本明細書に記載される。

【0246】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、いくつかの実施形態において、水およびエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水であるときに水和物が形成され、あるいは、溶媒がアルコールであるときにアルコラートが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に、都合よく調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、限定されないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはMeOHを含む有機溶媒を使用して、水性／有機の溶媒混合物からの再結晶によって都合よく調製される。加えて、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態の他に、非溶媒和形態でも存在する。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

10

20

30

40

50

【0247】

医薬組成物

特定の実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(II)の化合物は、純粋な化学物質として投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(II)の化合物は、投与の選択された経路、および、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されるような標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切なまたは許容可能な担体(本明細書では、薬学的に適切な(または許容可能な)賦形剤、生理学的に適切な(または許容可能な)賦形剤、あるいは生理学的に適切な(または許容可能な)担体とも呼ばれる)と組み合わされる。

【0248】

従って、本明細書に記載される式(I)(I')(Ia)(Ib)、(Ic)または(II)の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物、立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、あるいはそれらのN-オキシド、ならびに1つ以上の薬学的に許容可能な担体が本明細書で提供される。担体(または賦形剤)は、組成物の他の成分と適合可能であり、かつ組成物のレシピエント(すなわち被験体)に有害でない場合に、許容可能であるか、あるいは適切である。

【0249】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。他の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。他の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。他の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。他の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。他の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0250】

別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および式(Ⅰ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から本質的に成る、医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から実質的に成る、医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(Ⅰa)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から実質的に成る、医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から実質的に成る、医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および、式(Ⅰc)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から実質的に成る、医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤、および、式(Ⅱ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から実質的に成る、医薬組成物を提供する。

10

【0251】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または(ⅡⅡ)の化合物は、例えば、合成方法の工程の1つ以上で生成される汚染性の中間物または副産物などの、他の有機的な小分子を約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満含んでいるという点で、実質的に純粋である。

20

【0252】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式(Ⅰ)(Ⅰ')(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または(Ⅱ)の化合物は、経口、直腸、局所、頬側、非経口(例えば、皮下、筋肉内、皮内、静脈内)、腔内、眼内、あるいはエアロゾルの投与のために製剤化され、所定の症例における投与の最も適切な形態は、処置する疾病的程度および重症度と使用されている特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示される組成物は、単位投与量として製剤化され、および/または経口あるいは皮下の投与のために製剤化される。

20

【0253】

典型的な医薬組成物は、医薬品製剤の形態、例えば、固体、半固体または液体の形態で使用され得、これは、外用、腸内用または非経口用に適した有機または無機の担体あるいは賦形剤との混合物中に、活性成分として開示される化合物の1つ以上を含む。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した他の形態として、通常は無毒で薬学的に許容可能な担体と共に合成されてもよい。活性な対象化合物は、疾患のプロセスまたは状態に対して所望の効果を発揮するのに十分な量の医薬組成物に含まれている。

30

【0254】

錠剤などの固形組成物を調製するためのいくつかの実施形態において、開示された化合物またはその無毒の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成するために、主要な有効成分が、医薬担体、例えば、コーンスター、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、またはゴムなどの従来の錠剤成分、および他の医薬希釈剤、例えば水と混合される。こうした予備製剤組成物を均質と言及するとき、組成物が錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分されるように、有効成分が組成物の全体にわたって平等に分散されていることを意味する。

40

【0255】

経口投与のための固体剤形(カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末剤、果粒剤など)では、主題の組成物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および/または以下のいずれかと混合される:(1)デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、シリサイド化微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸などの、充填剤または增量剤;(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および/またはアカシアなどの結合剤;(3)グリセリンなどの希釈剤;(4)クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ナト

50

リウムデンブングリコラート、寒天 (agar-agar) 、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(5) パラフィンなどの溶液緩染剤；(6) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進物質；(7) 例えば、ドキュセートナトリウム、セチルアルコール、およびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤；(8) カオリンおよびベントナイト粘土 (bentonite clay) などの吸収性物質；(9) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物などの滑沢剤；並びに(10) 着色料。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、いくつかの実施形態において、組成物は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、同様のタイプの固体組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様に、ラクトースまたは乳糖としてそのような賦形剤を使用する、柔らかいまたは固い充填されたゼラチンカプセル剤中の充填剤として使用される。

10

【0256】

いくつかの実施形態において、錠剤は1つ以上の副成分とともに、圧縮または成型によって随意に作られる。いくつかの実施形態において、圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンブングリコラートまたは架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、あるいは分散剤を使用して調製される。成型された錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成型することによって作られる。いくつかの実施形態において、錠剤、および、ドラジエ、カプセル、丸剤、および顆粒剤などの他の固体投薬形態は、腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルと共に入手 (scored) または調製される。

20

【0257】

吸引または吸入のための組成物は、薬学的に許容可能な、水溶性または有機の溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、および粉末剤を含む。経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤を含んでいる。対象組成物に加えて、いくつかの実施形態において、液体剤形は、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（随意に、綿実、落花生類、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ひまし、およびゴマの油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、並びにこれらの混合物などの、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤といった不活性な希釈剤を含む。

30

【0258】

いくつかの実施形態において、懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシレート化 (ethoxylated) イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天とトラガント、並びにその混合物として懸濁化剤を含有する。

【0259】

いくつかの実施形態において、直腸または膣内の投与のための製剤は坐薬として提供され、その製剤は、対象組成物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸塩を含む、1つ以上の適切な非刺激性の賦形剤または担体と混合することにより調製され、且つ、その製剤は、室温では固体であるが体温では液体であり、それ故に体腔の中で溶けて活性薬剤を放出する。

40

【0260】

主題の組成物の経皮投与のための剤形は、粉末剤、噴霧剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液、貼付剤および吸入剤を含む。いくつかの実施形態において、活性成分は、薬学的に許容可能な担体、および必要に応じて任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と共に無菌条件下で混合される。

【0261】

50

いくつかの実施形態において、対象組成物に加えて、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、およびゲル剤は、動物性脂肪と植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トライガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、滑石、および酸化亜鉛といった賦形剤、またはそれらの混合物を含む。

【0262】

いくつかの実施形態において、対象組成物に加えて、粉末剤と噴霧剤は、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミドの粉末などの賦形剤、あるいはこれら物質の混合物を含む。いくつかの実施形態において、噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素 (chlorofluorohydrocarbons)、およびブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型の炭化水素といった従来の噴射剤をさらに含む。

10

【0263】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は眼内投与のための点眼剤として製剤化される。

【0264】

本明細書に開示される組成物および化合物は、エアロゾルによって代替的に投与され得る。これは、化合物を含む水性のエアロゾル、リポソーム調製物、または固形粒子を調製することにより遂行される。いくつかの実施形態において、非水性の（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液を使用する。いくつかの実施形態において、音波噴霧器が使用される。なぜなら、音波噴霧器は、対象組成物に含まれる化合物の分解をもたらす、薬剤の剪断 (shear) に対する露出を最小限に抑えるためである。通常、水性のエアロゾルは、従来の薬学的に許容可能な担体と安定化剤と一緒に対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作られる。担体と安定化剤は特定の対象組成物の必要条件に応じて変わるが、典型的には、非イオン性の界面活性剤 (Tween、フルロニック、またはポリエチレングリコール)、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖、または糖アルコールを含んでいる。エアロゾル剤は通常、等張液から調製される。

20

【0265】

非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な無菌の等張の水溶液または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、あるいは、使用の直前に無菌の注入可能な溶液または分散液に再構成される無菌の粉末剤と組み合わせて、対象組成物を含んでもよく、これらはいくつかの実施形態において、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、対象となるレシピエントの血液または懸濁化剤あるいは増粘剤によって製剤を等張にする溶質を含む。

30

【0266】

医薬組成物中で利用され得る、適切な水溶性および非水溶性の担体は、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、オリーブオイルなどの植物油、およびオレイン酸エチルおよびサイクロデキストリンなどの注射可能な有機エステルを含む。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散の場合には必要となる粒度の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持される。

40

【0267】

さらに、開示される化合物、腸溶性材料、およびその薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む、腸内の医薬製剤が熟考される。腸溶性材料とは、胃の酸性環境下で実質的に不溶性であると共に特定のpHの腸液中で圧倒的に可溶性であるポリマーを指す。小腸は胃と大腸の間の胃腸管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸、および回腸を含んでいる。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、遠位の回腸のpHは約7.5である。これに応じて、腸溶性材料は、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8

50

、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8、または約10.0のpHまでは溶けない。典型的な腸溶性材料は、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ポリ酢酸ビニルフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、トリメリト酸酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートヘキサヒドロフタレート、セルロースフタレートプロピオネート、セルロースアセテートマレート、酢酸酪酸セルロース、セルロースアセテートプロピオネート、メチルメタクリル酸およびメタクリル酸メチルのコポリマー、アクリル酸メチルとメタクリル酸メチルとメタクリル酸とのコポリマー、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸(Gantrez ESシリーズ)のコポリマー、エチルメタクリラート(methacrylate)-メタクリル酸メチル-クロロトリメチルアンモニウムアクリル酸エチルコポリマー、ゼイン、シェラック、およびコパールコロホリウム(copal collophorium)などの天然樹脂、並びに、様々な市販で入手可能な腸溶性の分散系(例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kolllicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、およびAquateric)を含む。上記の材料の各々の溶解度は知られているか、あるいは容易にインピトロで決定可能である。

10

【0268】

本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、あるいは(II)の少なくとも1つの化合物を含む組成物の投与量は、患者(例えば、ヒト)の状態、つまり、疾患の段階、通常の健康状態、年齢、および他の要因に依存する。

20

【0269】

医薬組成物は、処置される(または、予防される)べき疾患に適切な方法で投与される。適切な投与量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプおよび重症度、有効成分の特定の形態、および投与の方法などの要因によって決定される。一般に、適切な投与量および処置のレジメンは、より頻繁な完全寛解または部分寛解、あるいはより長い無病生存および/または全生存率、あるいは症状の重症度の低下などの、治療上のおよび/または予防的な恩恵(例えば、臨床結果の改善)をもたらすのに十分な量の組成物を提供する。最適投与量は一般に実験モデルおよび/または臨床試験を使用して決定される。いくつかの実施形態において、最適投与量は患者の体型、体重、または血液量に依存する。

30

【0270】

経口投与量は、典型的に、1日当たり1~4回、またはそれより多く、約1.0mg~約1000mgの範囲である。

【0271】

方法

いくつかの実施形態において、患者の癌を処置する方法であって、該方法は、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(HI)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、患者の癌を処置する方法であって、該方法は、本明細に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(HI)の治療上有効な量化合物、あるいは薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含み、ここで、癌は、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、または膀胱癌である。いくつか実施形態において、患者の乳癌を処置する方法であり、該方法は、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(HI)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。いくつか実施形態において、患者の卵巣癌を処置する方法であって、該方法は、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(HI)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。いくつか実施形態において、患者の非小細胞肺癌を処置する方法であって、該方法は

40

50

、式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または(Ⅱ)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。いくつか実施形態において、患者の膵臓癌を処置する方法であって、該方法は、式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または、(Ⅱ)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。いくつか実施形態において、患者の膀胱癌を処置する方法であって、該方法は、式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または、(Ⅱ)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。

【0272】

いくつか実施形態において、患者の感染症を処置する方法であって、該方法は、式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または、(Ⅱ)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的許容可能な塩を患者に投与する工程を含む。

10

【0273】

特定の実施形態では、前述の方法の1つ以上によって利用される開示された化合物は、ジェネリック、サブジェネリック、または式(Ⅰ)、(Ⅰ')、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、または(Ⅱ)の化合物などの本明細書に記載される特定の化合物の1つである。

20

【0274】

開示される化合物は、最適な薬理学的効力を提供する投与量でそのような処置を必要としている患者(動物およびヒト)に投与される。任意の特定用途での使用に必要とされる投与量が、選択される特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、処置されている疾病的性質、患者の年齢および状態、併用投薬、あるいは患者が従う特別食、および他の要因によって、患者間で変動し、適正な投薬が最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解される。上に記載される臨床的疾病および疾患を処置するために、本明細書に開示された熟考される化合物は、従来の無毒な薬学的許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有している投与量単位(dosage unit)製剤において、経口、皮下、局所、非経口、吸入スプレーにより、または直腸に投与される。非経口投与は、皮下注射、静脈内、または筋肉内の注射あるいは注入技術を含む。

20

【0275】

以下の実施例は、様々な実施形態の例証としてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を限定するようには解釈されないものとする。

30

【実施例】

【0276】

略語のリスト

【0277】

上で使用されるように、および本発明の記載全体にわたって、以下の略語は、他に明記されない限り、以下の意味を持つものであると理解される:

A C N	アセトニトリル
B n	ベンジル
B O C または B o c	t e r t ブチルカルバマート
D C C	ジクロロエタン(C1CH2CH2C1)
D C M	N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン
D M A P	4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M A	N, N - ジメチルアセトアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
e q u i v	当量
E D C I	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド

40

50

E t	エチル	
E t O H	エタノール	
E t O A c	酢酸エチル	
H F	フッ化水素酸	
H M D S	ビス(トリメチルシリル)アミン	10
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
MM T r	4-メトキシトリチル	
MM T r C l	4-メトキシトリチルクロリド	
M S	質量分析	
N M M	N-メチルモルホリン	
N M R	核磁気共鳴	
T B H P	t e r t - ブチル ヒドロペルオキシド	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T B D M S C l	t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド	20
T M S C l	クロロトリメチルシラン	
T M S O T f	トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホナート	

【0278】

化学合成

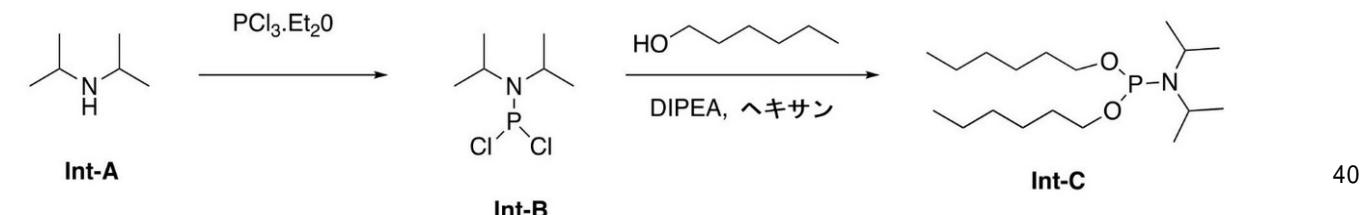
別段の定めのない限り、商業供給者から受け取った試薬と溶媒を使用した。無水溶媒および炉乾燥したガラス製品を、湿気および/または酸素に敏感な合成変換に使用した。収率は最適化されなかった。反応時間はおよそのものであり、最適化されたものではない。他に特に明記されない限り、カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー(TLC)を、シリカゲル上で実行した。スペクトルをppm()で与え、結合定数(J)をHertzで報告する。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを参照ピークとして使用した。

中間体の合成：

Int-Cの合成：

【0279】

【化155】



【0280】

ジエチルエーテル(60mL)中のPCl₃(7.7mL、87.9mmol)の溶液に、ジエチルエーテル(60mL)中のInt-A(16.7mL、118.8mmol)を0°Cで1時間、滴下で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で、室温で、4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、その後、ジエチルエーテル(20mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、無色の液体としてInt-B(13g)を得た。化合物を、さらなる精製なしに、次の工程で直接使用した。

【0281】

10

20

30

40

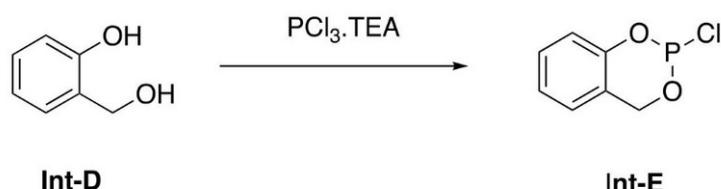
50

ヘキサン (65 mL) 中の 1-ヘキサノール (13.13 g, 128.0 mmol) の溶液に、DIPSEA (67.2 mL, 386.0 mmol) を加え、その後、Int-B (13.0 g, 64.0 mmol) を 10 °C で 1 時間、滴下で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮して、ライトグリーンの液体として Int-C (16 g) を得た。化合物を、さらなる精製なしに次の工程で直接使用した。

Int-E の合成：

【0282】

【化156】



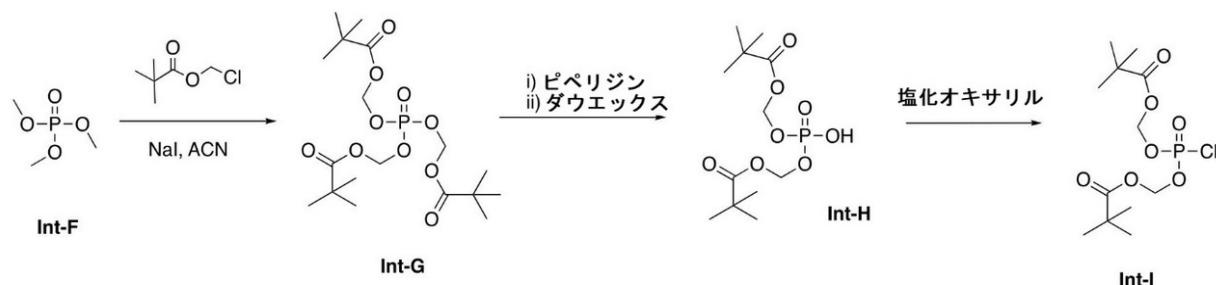
【0283】

ジエチルエーテル (300 mL) 中の Int-D (10.0 g, 80.0 mmol) の溶液に、PCl₃ (8.2 mL, 94.2 mmol) を -20 °C で 15 分間加え、その後、ジエチルエーテル (200 mL) 中のピリジン (19.1 mL, 241.9 mmol) を -20 °C で 2 時間、滴下で加えた。反応混合物を室温まで暖め、室温で 2 時間維持した。反応混合物を 0 °C で 12 時間保管し、ろ過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油として粗製の Int-E (12 g, 80%) を得た。化合物を、さらなる精製なしに次の工程で直接使用した。

Int-I の合成：

【0284】

【化157】



【0285】

ACN (200 mL) 中の Int-F (20 g, 142.8 mmol) の攪拌溶液に、NaI (63.8 g, 428.4 mmol) およびクロロメチルピバラート (chloromethyl pivalate) (85.7 g, 571.4 mmol) を室温で加えた。結果として生じる反応混合物を 80 °C まで 3 日間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残余を酢酸エチル (200 mL) において溶解し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機質層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残余をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、ライトグリーンの液体として Int-G (40 g, 62%) を得た。

【0286】

ピリジン (280 mL) 中の Int-G (40 g, 90.0 mmol) の溶液を、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を蒸留した。粗製化合物を水 (240 mL) において溶解し、Daweck's H⁺ 樹脂を pH ~ 2 まで加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物

10

20

30

40

50

を濾過し、水（2×50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで、オフホワイト固体物として純粋な Int-H（15 g、51%）を得た。

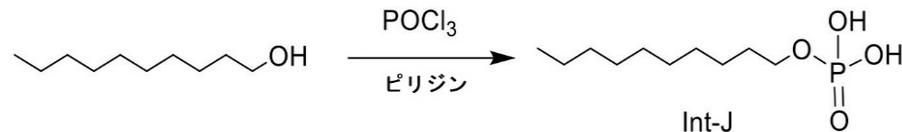
【0287】

DCM（100 mL）中のInt-H（10 g、30.6 mmol）の溶液に、DCM（100 mL）中の塩化オキサリルをアルゴン雰囲気下で、室温で、滴下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色の油としてInt-I（10 g）を得た。化合物を、さらなる精製なしに次の工程で直接使用した。

Int-Jの合成：

【0288】

【化158】



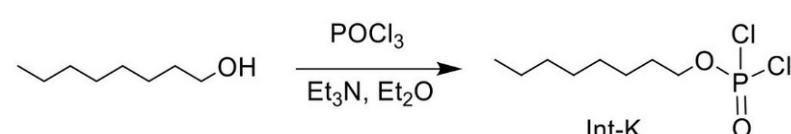
【0289】

蒸留したテトラヒドロフラン（50 mL）中のオキシ塩化リン（3.7 mL、39.7 mmol）の攪拌溶液に、ピリジン中の溶液（7.7 mL、95.6 mmol）として1-デカノール（5.0 g、31.59 mmol）をアルゴン下で0°Cで加えた。反応混合物を0で1時間攪拌した。その反応物を、0°Cの飽和水性重炭酸ナトリウム（140 mL）を滴下で加えることによってクエンチした。その混合物を氷水（150 mL）へと注ぎ、その混合物を6Mの塩酸を加えることによって、pH 2に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した（3×100×mL）。組み合わせた有機質層を、水（100 mL）およびブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させることで、淡黄色の半固体物としてInt-J（6.50 g、86%）を得た。

Int-Kの合成：

【0290】

【化159】



【0291】

Et₂O（150 mL）中の乾燥したEt₃N（15.54 g、153.58 mmol、1当量）およびオクタン-1-オール（20 g、153.58 mmol、1当量）を、勢いよく攪拌しながら、Et₂O（150 mL）中のPOCl₃（23.55 g、153.58 mmol、1当量）に、N₂下で-78°Cで、滴下で加えた。添加後、反応混合物を25°Cに温めて12時間攪拌した。混合物をろ過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の液体として1-ジクロロホスホリルオキシオクタン（20 g、53%の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）4.36 (td, J = 6.4, 9.8 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 8H), 1.02-0.81 (m, 3H).

実施例1：(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-((ビス(ヘキシロキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルノナノアート(化合物1)の合成

【0292】

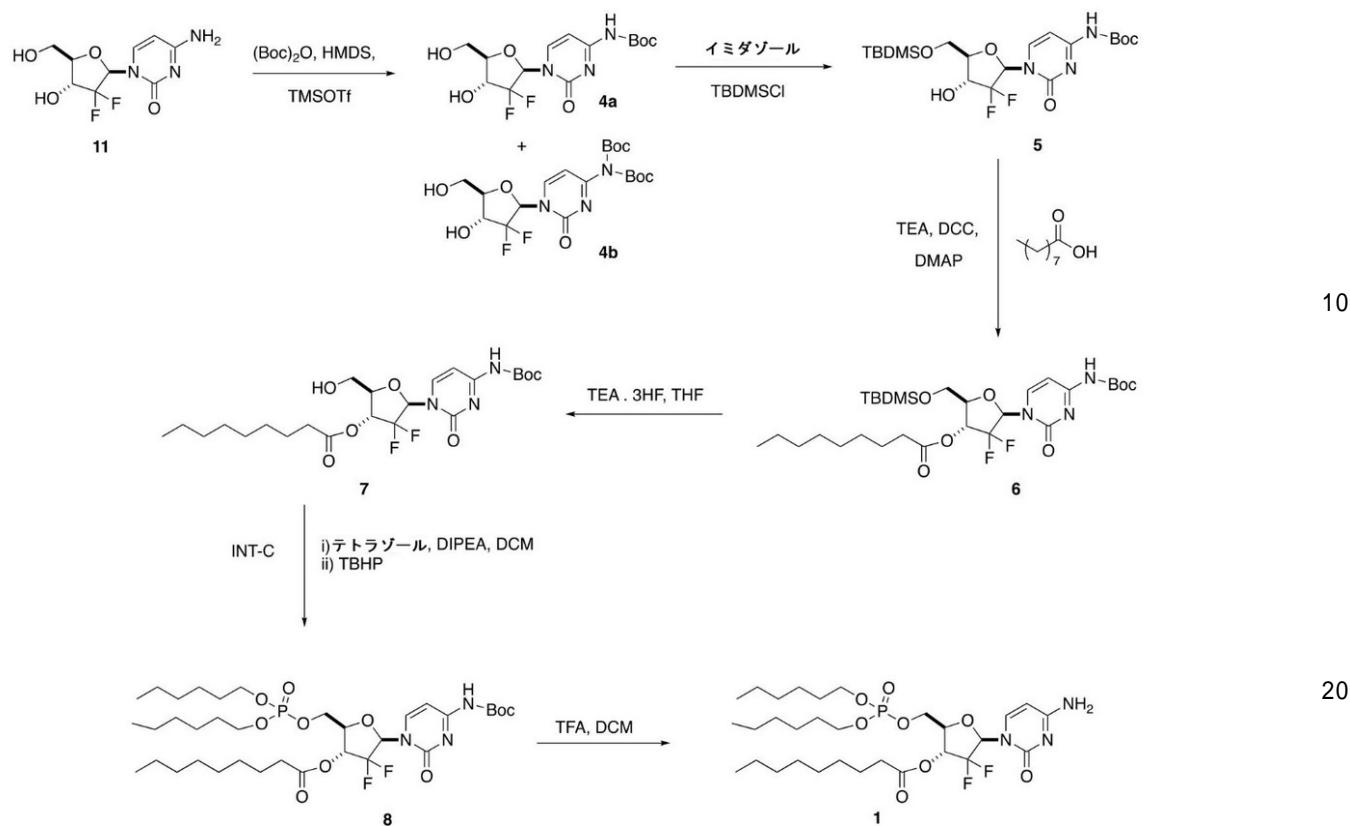
10

20

30

40

【化160】



【0293】

H M D S (7 3 . 4 6 g 、 4 5 6 . 2 m m o l) 中の 1 1 (4 0 g 、 1 5 2 . 0 m m o l) の懸濁液に、 D M A P (1 . 8 g 、 1 5 . 2 m m o l) および T M S O T f (1 . 0 1 g 、 4 . 5 6 m m o l) を 0 ° C で加えた。結果として生じる混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、その後、 B o c 無水物 (1 6 5 g 、 7 6 0 m m o l) を 0 ° C で 1 時間、滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、その後、メタノール (4 0 0 m L) および T E A (2 0 0 m L) を 0 ° C で 1 時間加えた。結果として生じる反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残余を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) を用いて抽出した。組み合わせた有機質層を、水 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機質層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト固体物として 4 a (3 5 . 0 g 、 6 3 %) および 4 b (1 2 g 、 1 7 %) を得た。

【0294】

0 ° C のピリジン (3 5 0 m L) 中の 4 a (3 5 . 0 g 、 9 6 . 4 m m o l) の攪拌溶液に、イミダゾール (9 . 1 8 g 、 1 3 4 . 9 m m o l) および T B D M S C l (2 6 . 0 3 g 、 1 7 3 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で蒸発させ、残余をトルエンと 3 回繰り返し共蒸留した。粗製反応生成量を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機質層を、水 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機質層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、その溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固体物として 5 (3 0 g 、 6 5 %) を得た。

【0295】

1 , 4 - ジオキサン (3 0 0 m L) 中の 5 (3 0 g 、 6 2 . 8 m m o l) の溶液に、 T E A (4 3 . 7 m L 、 3 1 4 . 4 m m o l) 、 D C C (3 8 . 8 6 g 、 1 8 8 . 0 m m o l)

1)、およびD M A P (7 6 7 m g、6.2 m m o l)を0°Cで加え、その後、ノナン酸(29.81 g、18.8 m m o l)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残余をD C M (5 0 0 m L)において溶解し、水(100 m L)およびブライン(100 m L)で洗浄した。有機質層を無水N a ₂ S O ₄上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、薄茶色の液体として6(30 g、77%)を得た。

【0296】

T H F (3 0 0 m L)中の6(30 g、48.6 m m o l)の溶液に、T E A . 3 H F (3 9 . 1 4 g、24.3 m m o l)を0°Cで滴下で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残余を酢酸エチル(500 m L)において溶解し、水(100 m L)およびブライン(100 m L)で洗浄した。有機質層を無水N a ₂ S O ₄上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、薄茶色の液体として7(20 g、82%)を得た。

10

【0297】

D C M (1 0 0 m L)中の7(5 g、9.9 m m o l)の攪拌溶液に、D I P E A (8 . 6 5 m L、49.6 m m o l)およびテトラゾール(1.74 g、24.8 m m o l)を加えた。その後、D C M (2 0 m L)中のI n t - C (8 . 2 7 g、24.8 m m o l)を15分にわたって0°Cで滴下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、その後、T B H P (5 . 9 6 m l ; デカン中5 M、29.8 m m o l)を反応混合物に0°Cで滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残余を酢酸エチル(100 m L)において溶解し、水(50 m L)およびブライン(50 m L)で洗浄した。有機質層を無水N a ₂ S O ₄上で乾燥させ、ろ過した溶媒を減圧下で蒸発させることで粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで赤色の液体として8(2.8 g、38%)を得た。

20

【0298】

D C M (2 8 m L)中の8(2.8 g、3.72 m m o l)の溶液に、T F A (1 . 4 2 m L、18.6 m m o l)を0°Cで滴下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残余を酢酸エチル(200 m L)において希釈し、飽和N a H C O ₃ (2 × 5 0 m L)で洗浄した。有機質層をN a ₂ S O ₄上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それを、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、無色の液体として表題化合物(1)(1.3 g、54%)を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z, d ₆ - D M S O) : 0 . 8 3 - 0 . 8 7 (9 H, m) ; 1 . 2 5 (2 2 H, broad s) ; 1 . 5 4 - 1 . 6 1 (6 H, m) ; 2 . 4 2 - 2 . 4 7 (2 H, t) ; 3 . 9 3 - 3 . 9 9 (4 H, q) ; 4 . 2 5 - 4 . 3 7 (3 H, m) ; 5 . 4 1 (1 H, broad m) ; 5 . 7 8 - 5 . 8 0 (1 H, d) ; 6 . 2 6 (1 H, broad m) ; 7 . 4 8 (2 H, broad s) ; 7 . 5 7 - 7 . 6 0 (1 H, d) . L C - M S (E S I) m / z (M + H) ⁺ : 6 5 2 . 5 .

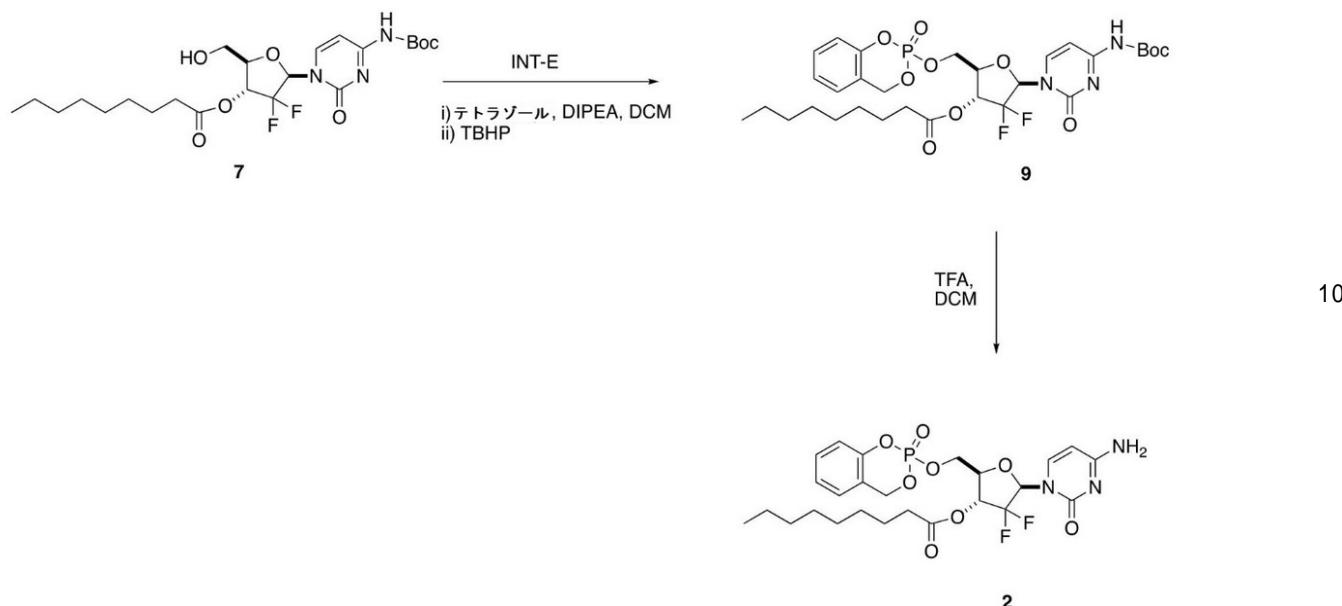
30

実施例2:(2 R, 3 R, 5 R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2 H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((2-オキシド-4 H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン(dioxaphosphorin) -2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルノナノアート(化合物2)の合成

40

【0299】

【化161】



【0300】

20

ACN (90 mL) 中の 7 (4.5 g, 8.8 mmol) の溶液に、DCM (20 mL) 中の DIPEA (8.8 mL, 49.6 mmol) および INT-E (3.36 g, 17.8 mmol) の溶液を 15 分にわたって 0 °C 滴下で加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後、TBHP (5.37 mL; デカン中 5 M, 26.8 mmol) を 0 °C で滴下で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残余を酢酸エチル (100 mL) において溶解し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機質層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、オフホワイトの固体物として 9 (1.74 g, 29%) を得た。

【0301】

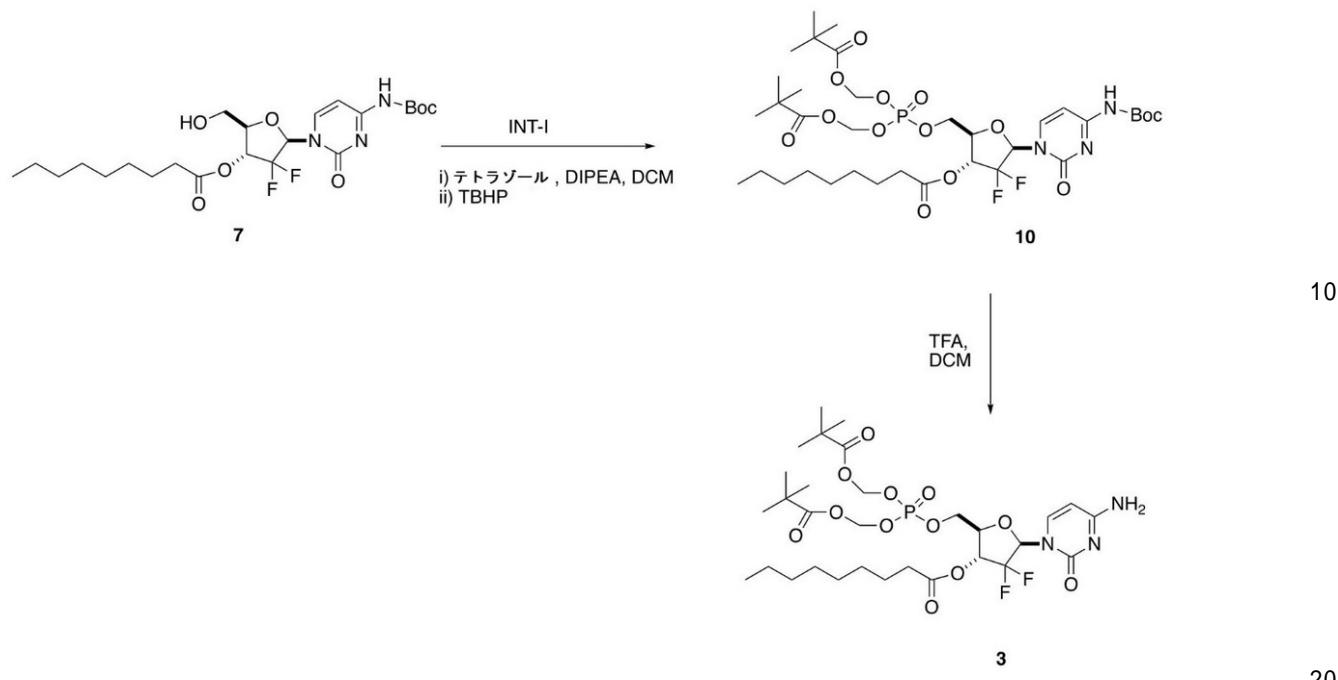
30

DCM (34.8 mL) 中の 9 (1.74 g, 2.59 mmol) の溶液に、TFA (0.98 mL, 12.9 mmol) を 0 °C で滴下で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残余を酢酸エチル (100 mL) において溶解し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) で洗浄した。有機質層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、オフホワイトの固体物として表題化合物 (2) (0.83 g, 56%) を得た。¹H NMR (300 MHz, d₆ - DMSO) : 0.84 - 0.87 (3H, t); 1.25 (10H, broad s); 1.51 - 1.54 (2H, m); 2.37 - 2.41 (2H, m); 4.37 - 4.41 (1H, m); 4.44 - 4.51 (2H, m); 5.37 (1H, broad s); 5.42 - 5.57 (2H, m); 5.72 - 5.75 (1H, m); 6.22 (1H, broad m); 7.1 - 7.14 (1H, m); 7.19 - 7.23 (1H, m); 7.28 - 7.30 (1H, m); 7.35 - 7.47 (4H, m). LC-MS (ESI) m/z (M + H)⁺ : 572.2.

実施例 3：化合物 3 の合成

【0302】

【化162】



【0303】

DCM (80 mL) 中の 7 (4 g, 7.9 mmol) の溶液に、DCM (20 mL) 中の DIPEA (1.65 mL, 9.4 mmol)、DMAP (57 mg, 0.47 mmol) 中の Int-I (3.2 g, 9.5 mmol) の溶液を 0 °C で 15 分間、滴下で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残余を酢酸エチル (100 mL) において溶解し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機質層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて茶色の液体として 10 (3.0 g) を得て、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0304】

DCM (30 mL) 中の 10 (3.0 g, 3.6 mmol) の溶液に、TFA (1.41 mL, 18.45 mmol) を 0 °C で滴下で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残余を酢酸エチル (100 mL) において希釈し、飽和 NaHCO_3 (50 mL) で洗浄した。有機質層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製化合物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、無色の液体として化合物 3 (0.58 g, 33%) を得た。
¹H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 0.83 - 0.87 (3H, m) ; 1.09 - 1.16 (18H, m) ; 1.25 (10H, br oad s) ; 1.53 - 1.60 (2H, m) ; 2.41 - 2.46 (2H, t) ; 4.35 - 4.37 (3H, br oad d) ; 5.40 (1H, br oad s) ; 5.58 - 5.63 (4H, d) ; 5.79 - 5.82 (1H, d) ; 6.25 (1H, br oad s) ; 7.46 - 7.48 (2H, m) ; 7.57 - 7.59 (1H, d). LC - MS (ESI) m/z (M + H)⁺ : 712.4.

【0305】

実施例 4 - 14 : 以下の化合物を実施例 1 に記載されるのと同様の様式で合成した。

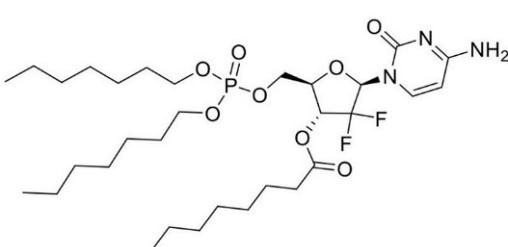
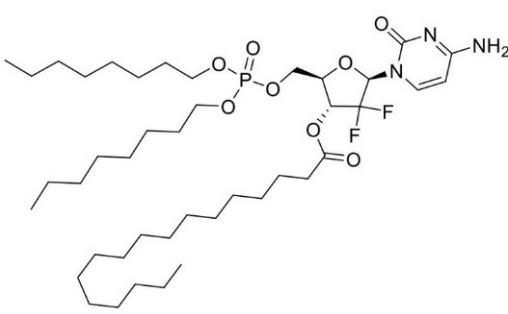
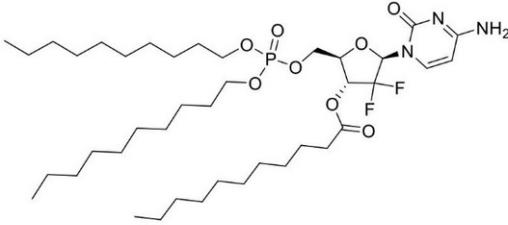
【0306】

【表1-1】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
4	16		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ジイソプロポキシホスホルイル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルイソブチラート	498.4
5	17		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ジブロポキシホスホルイル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルブチラート	498.4
6	18		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(ペンチルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルヘキサノアート	582.5

【0307】

【表1-2】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
7	19		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(ヘプチルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルオクタノアート	666.7
8	20		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(オクチルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルヘプタデカノアート	820.7
9	21		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(デシルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルウンデカノアート	792.7

【0308】

【表1-3】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
10	22		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(ドデシルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルトリデカノアート	10 876.7
11	23		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(テトラデシルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルペンタデカノアート	20 960.8
12	24		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(シクロヘキシルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルシクロヘキサカルボキシラート	30 40 618.5

【0309】

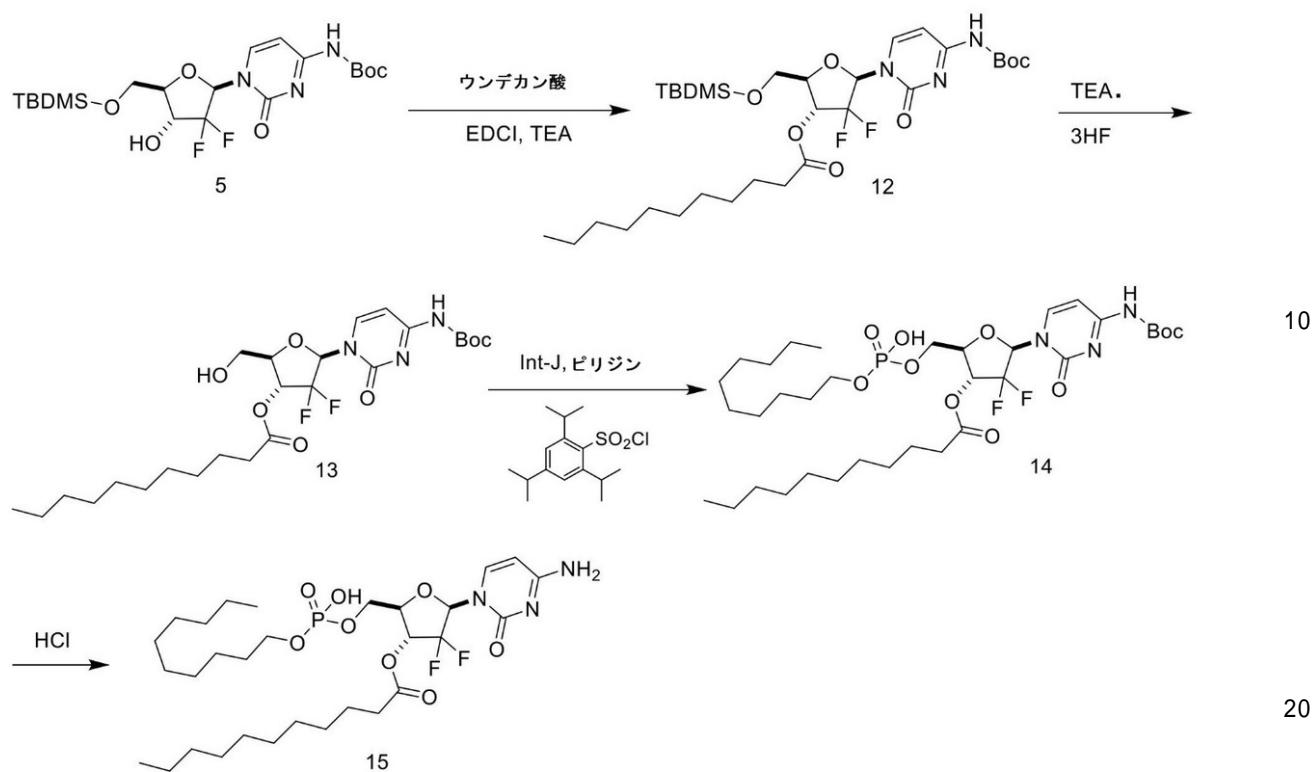
【表1-4】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
13	25		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ジフェノキシホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルベンゾアート	600.4
14	26		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ビス(ヘキシルオキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルノナノアート	652.5

実施例 15：(2R, 3R, 5R)-5-[(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((デシルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)メチル]-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルウンデカノアート(化合物15)の合成

【 0 3 1 0 】

【化163】



【0311】

5 - 10 °C の間の温度を維持しながら、乾燥した 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 中の tert - ブチル N - [1 - [(2 R , 5 R) - 5 - [[tert - ブチル (ジメチル)シリル] オキシメチル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - オキソピリミジン - 4 - イル] カルバマートの攪拌溶液 (5) (3.64 g, 7.6 mmol) に、ウンデカン酸 (4.71 g, 25.3 mmol) 、トリエチルアミン (6.8 mL, 48.8 mmol) 、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (4.39 g, 22.90 mmol) 、4 - ジメチルアミノピリジン塩酸塩 (9.1 mg, 0.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。残余を水 (150 mL) とジクロロメタン (150 mL) に分け、ジクロロメタン (150 mL) を用いて水層を抽出した。組み合わせた有機質層を水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として 12 (5.26 g) を得た。

【0312】

蒸留したテトラヒドロフラン (52 mL) 中の 12 (5.2 g, 8.1 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミントリヒドロフルオリド (7.6 mL, 46.6 mmol) をアルゴン下で 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。残余を酢酸エチル (100 mL) 中に取り上げ、有機質層を、飽和水性重炭酸ナトリウム (2 × 50 mL) 、水 (50 mL) 、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機質層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として 13 (3.38 g, 83 %) を得た。

【0313】

新しく蒸留したピリジン (17 mL) 中の 13 (540 mg, 2.3 mmol) の溶液を、アルゴン下で、50 °C で 2 時間攪拌した。その溶液を蒸発させ、残余を新たに蒸留したピリジン (8 mL) 中に取り上げた。混合物に、新たに蒸留したピリジン (20 mL) 中の溶液として 2,4,6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル塩化物 (1.37 g

、4.5 mmol)および新たに蒸留したピリジン(7mL)中の溶液としてInt-J(1.20g、2.3mmol)をアルゴン下で40°Cで加えた。反応混合物を40で28時間攪拌した。反応混合物を水(1.65mL)およびイソプロパノール(6.5mL)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を蒸発させた。残余にトルエン(10mL)を加え、混合物を蒸発させた。この蒸発シーケンスを4回繰り返した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として14(860g、50%)を得た。

【0314】

14(1.18g、1.58mmol)および塩化水素(1,4-ジオキサン中5.3M、11.6mL、61.48mmol)の懸濁液を、アルゴン下で、室温で29時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残余を分取HPLCによって精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(15)(260mg、25%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 6.95 (m, 2H), 6.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.25 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 4H), 1.32 - 1.16 (m, 28H), 0.90 - 0.81 (m, 6H). LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 652.2.

10

20

30

40

【0315】

実施例16(化合物27)を実施例15に記載されるのと同様の様式で合成した。

【0316】

【表2】

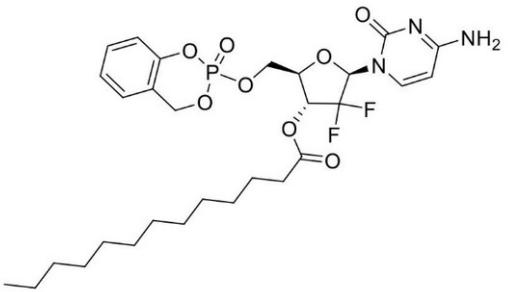
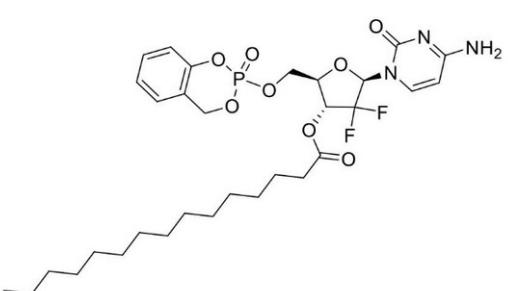
Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
16	27		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(((ドデシルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-4,4-ジフルオロテトラヒドロフラン-3-イルトリデカノアート	708.3

【0317】

実施例17-21:以下の化合物(化合物28-32)を実施例2に記載されるのと同様の様式で合成した。

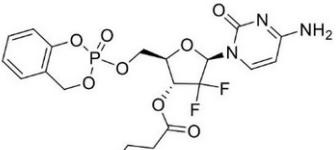
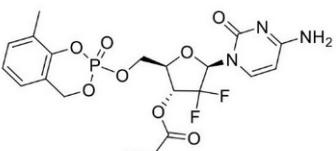
【0318】

【表3-1】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z ($M+H$) ⁺
17	28		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((2-オキシド-4H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルトリデカノアート	628.5
18	29		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((2-オキシド-4H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルペンタデカノアート	654.6

【0319】

【表3-2】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
19	30		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((2-オキシド-4H-ベンゾ[1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルヘプタデカノアート	682.6
20	31		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((8-メチル-2-オキシド-4H-ベンゾ[1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルヘプタデカノアート	698.6

【0320】

【表3-3】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
21	32		(2R,3R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4,4-ジフルオロ-2-(((5-メチル-2-オキシド-4H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルヘプタデカノアート	698.6

10

20

【0321】

実施例22-25：以下の化合物（化合物33-36）を実施例3に記載されるのと同様の様式で合成した。

【0322】

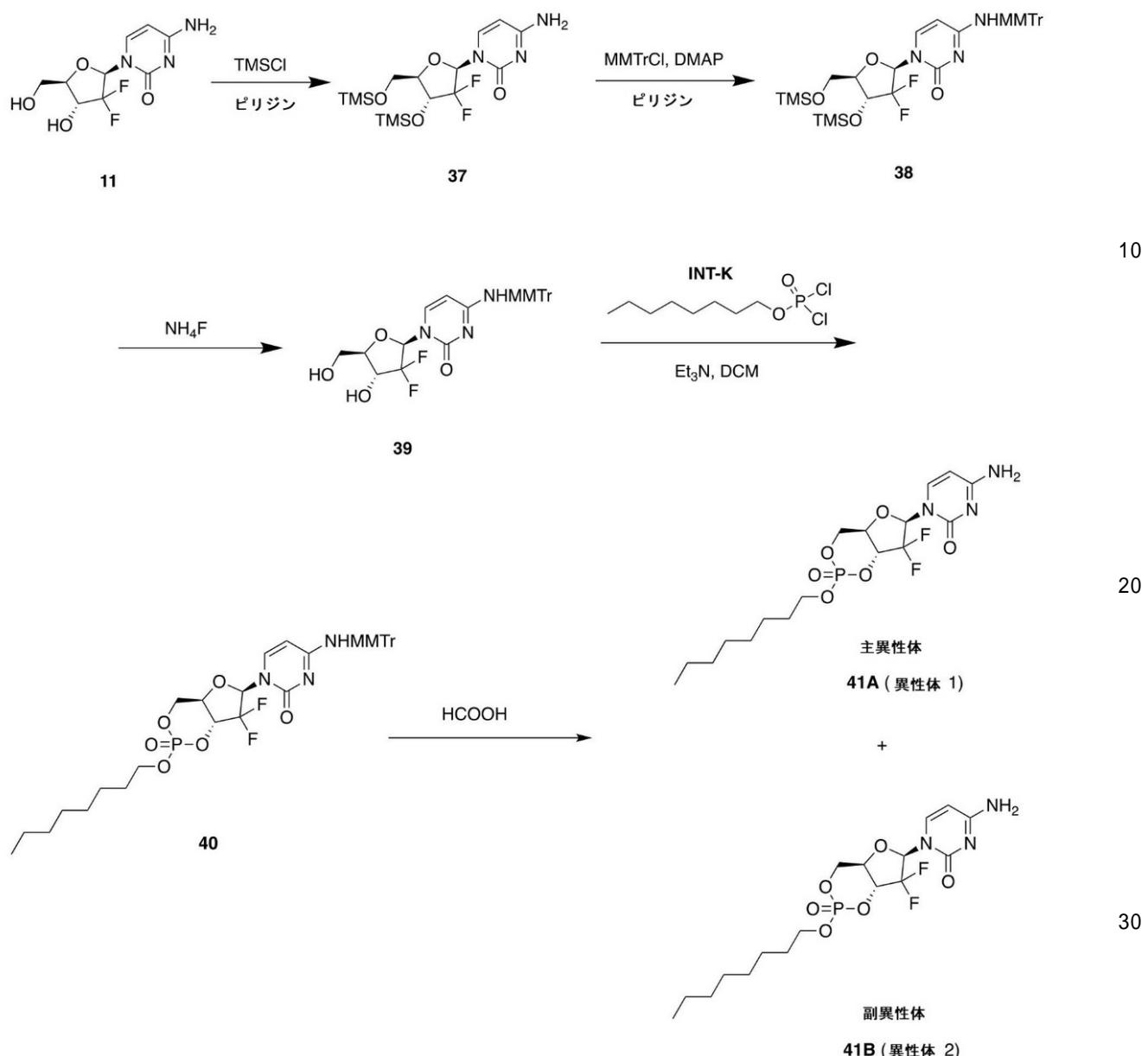
【表4】

Ex. No.	化合物 No.	構造	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺
22	33		768.6
23	34		796.7
24	35		824.8
25	36		852.8

実施例 26 : 異性体 1 - [(4 a R , 6 R , 7 a R) - 7 , 7 - ジフルオロ - 2 - オクタオキシ - 2 - オキソ - 4 , 4 a , 6 , 7 a - テトラヒドロフロ [3 , 2 - d] [1 , 3 , 2] ジオキサホスフィニン - 6 - イル] - 4 - アミノ - ピリミジン - 2 - オン (化合物 41 A) および (化合物 41 B) の合成

【 0 3 2 3 】

【化164】



【0324】

4-アミノ-1-[(2R, 4R, 5R)-3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2-オン (20g、75.99mmol、1当量) をピリジン (500mL) において溶解し、混合物を0°Cまで冷却した。TMSCl (49.53g、455.93mmol、6当量) を加え、混合物を25°Cで12時間攪拌した。DMAP (9.28g、75.99mmol、1当量) およびMMTrCl (46.93g、151.98mmol、2当量) を加え、反応混合物を50°Cで16時間攪拌した。反応混合物を、冷たい飽和水性NaHCO₃でゆっくりとクエンチし、EtOAc (500mL x 3) を用いて抽出した。有機質層をブライン (200mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空で濃縮した。粗製生成物をトルエン (100mL) と組み合わせ、その後、濃縮して、黄色の油として1-[(2R, 4R, 5R)-3,3-ジフルオロ-4-トリメチルシリルオキシ-5-(トリメチルシリルオキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-4-[[(4-メトキシフェニル)-ジフェニル-メチル]アミノ]ピリミジン-2-オン (38) (103g、粗製物、2つの平行バッチ)を得て、それをさらに精製することなく次の工程に使用した

。

【0325】

MeOH (1 L) 中の 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 3, 3 -ジフルオロ - 4 - トリメチルシリルオキシ - 5 - (トリメチルシリルオキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 4 - [[(4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル] アミノ] ピリミジン - 2 - オン (38) (103 g, 151.49 mmol, 1当量) の溶液に、NH4F (28.05 g, 757.47 mmol, 5当量) を加えた。反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、その後、真空において濃縮した。残余をカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 3, 3 -ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 4 - [[(4 - メトキシフェニル) - ジフェニルメチル] アミノ] ピリミジン - 2 - オン (39) (56 g, 69%) を得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.26 - 7.21 (m, 8H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 7.10 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.75 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).

10

【0326】

DCM (300 mL) 中の 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 3, 3 -ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 4 - [[(4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル] アミノ] ピリミジン - 2 - オン (39) (14.5 g, 27.08 mmol, 1当量) の混合物に、Et₃N (19.18 g, 189.53 mmol, 7当量) を加えた。その反応物を -20 °C に冷却し、その後、1 - ジクロロホスホルイルオキシオクタン (Int - K) (13.38 g, 54.15 mmol, 2当量) を 10 分にわたって滴下で加えた。混合物を -20 °C で 0.5 時間攪拌し、その後、1 - メチルイミダゾール (8.89 g, 108.30 mmol, 4当量) を 15 分にわたって滴下で加えた。混合物を -15 °C で 1 時間攪拌し、その後、25 °C までゆっくりと暖め、12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残余をカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 1 - [(4aR, 6R, 7aR) - 7, 7 -ジフルオロ - 2 - オクトキシ - 2 - オキソ - 4, 4a, 6, 7a - テトラヒドロフロ [3, 2 - d] [1, 3, 2] ジオキサホスフィニン - 6 - イル] - 4 - [[(4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル] アミノ] ピリミジン - 2 - オン (40) (7.8 g, 41%) を得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.25 (m, 10H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 3H), 5.12 - 5.09 (m, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 10H), 0.88 - 0.84 (m, 3H).

20

【0327】

水 (20 mL) 中の 1 - [(4aR, 6R, 7aR) - 7, 7 -ジフルオロ - 2 - オクトキシ - 2 - オキソ - 4, 4a, 6, 7a - テトラヒドロフロ [3, 2 - d] [1, 3, 2] ジオキサホスフィニン - 6 - イル] - 4 - [[(4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル] アミノ] ピリミジン - 2 - オン (40) (7.8 g, 10.99 mmol, 1当量) の溶液に、HCOOH (80 mL) を加え、混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、残余を分取 HPLC によって精製することで、白色固体として 1 - [(4aR, 6R, 7aR) - 7, 7 -ジフルオロ - 2 - オクトキシ - 2 - オキソ - 4, 4a, 6, 7a - テトラヒドロフロ [3, 2 - d] [1, 3, 2] ジオキサホスフィニン - 6 - イル] - 4 - アミノピリミジン - 2 - オンの 2 つの立体異性体 (リンにおける 2 つの立体異性体) : 主異性体 (41A) (1.91 g, 39%) および副異性体 (41B) (1.55 g, 31%) を得た。リンでの立体化学は、化合物 41A および 41B に割り当てられなかった。主異性体 (41A) : ¹H - NMR (400 MHz,

30

40

50

D M S O) 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (d , 2 H , J = 1
 1 . 6 H z) , 6 . 4 5 (s , 1 H) , 5 . 8 1 (d , 1 H , J =
 7 . 6 H z) , 4 . 9 5 (s , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 7 1 (m , 2 H)
 , 4 . 2 8 (s , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 0 9 (s , 2 H) , 1 . 7 6 -
 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 3 7 - 1 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 2 7 - 1 . 2
 6 (m , 8 H) , 0 . 8 7 - 0 . 8 4 (m , 3 H) . Q C (E S I +) :
 4 3 8 . 1 6 (M + H) . 副異性体 (4 1 B) : ¹ H - N M R (4 0 0 M H z ,
 D M S O) 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (d , 2 H , J = 6
 . 8 H z) , 6 . 4 5 (s , 1 H) , 5 . 8 0 (d , 1 H , J =
 8 . 0 H z) , 5 . 3 0 (s , 1 H) , 4 . 7 6 - 4 . 6 4 (m , 2 H) 10
 , 4 . 3 8 (s , 1 H) , 4 . 1 3 - 4 . 0 8 (s , 2 H) , 1 . 6 5 -
 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 3 2 - 1 . 2 6 (m , 1 0 H) , 0 . 8 8 - 0
 . 8 5 (m , 3 H) . Q C (E S I +) : 4 3 8 . 1 6 (M + H) .

【 0 3 2 8 】

実施例 2 7 - 3 1 : 以下の化合物 (化合物 4 2 A 、 4 2 B 、 4 3 A 、 4 3 B 、 4 4 A 、
 4 4 B 、 4 5 A 、 4 5 B 、 4 6 A 、 および 4 6 B) を、実施例 2 6 に記載されるのと同様
 の様式で合成した。実施例 2 6 のように、リンでの立体化学は、実施例 2 7 - 3 1 の化合物
 に割り当てられなかった。

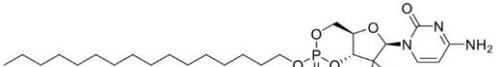
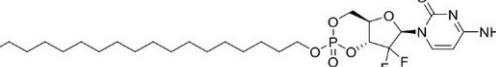
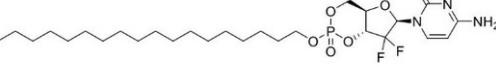
【 0 3 2 9 】

【表 5 - 1】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
27	42A (異性体 1)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-2-(デシリオキシ)-7,7-ジフルオロ-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	466.2
28	42B (異性体 2)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-2-(デシリオキシ)-7,7-ジフルオロ-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	466.2
28	43A (異性体 1)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(ヘキサデシリオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	550.3

【0330】

【表 5 - 2】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
29	43b (異性体 2)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フルオロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	550.3
	44A (異性体 1)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(オクタデシルオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フルオロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	578.3
	44B (異性体 2)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(オクタデシルオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フルオロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	578.3

【0331】

【表 5 - 3】

Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
30	45A (異性体 1)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(イコシルオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	606.3
30	45B (異性体 2)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-ジフルオロ-2-(イコシルオキシ)-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	606.3
31	46A (異性体 1)		4-アミノ-1-((4aR,6R,7aR)-2-(ドコシルオキシ)-7,7-ジフルオロ-2-オキシドテトラヒドロ-4H-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	634.4

【0 3 3 2】

【表 5 - 4】

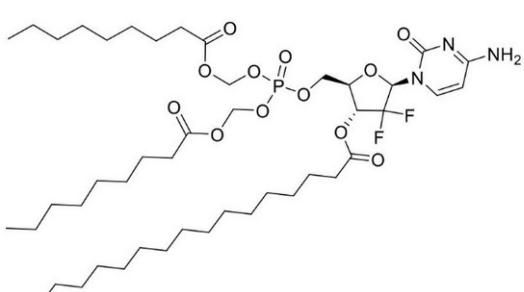
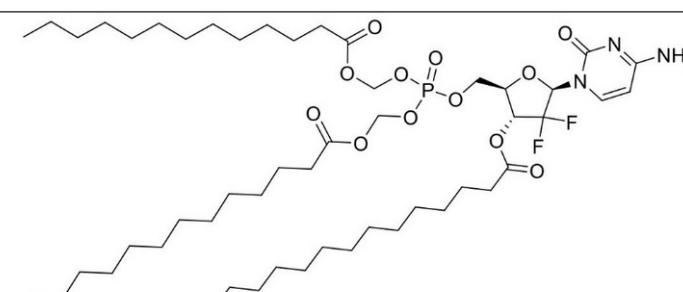
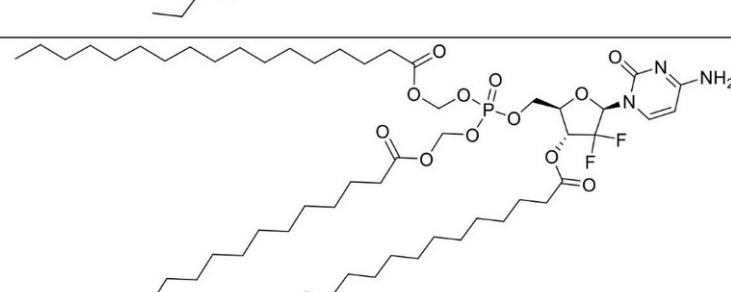
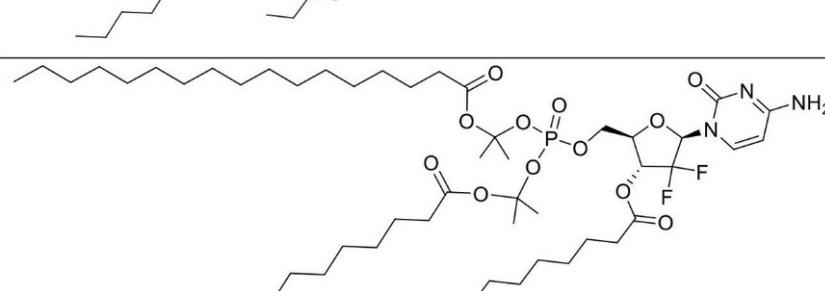
Ex. No.	化合物 No.	構造	化学名	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
	46B (異性 体 2)		4-アミノ-1- ((4aR,6R,7aR)-2-(ドコ シルオキシ)-7,7-ジフ ルオロ-2-オキシドテ トラヒドロ-4H-フロ [3,2-d][1,3,2]ジオキサ ホスフィニン-6-イル) ピリミジン-2(1H)-オン	634.4

【0 3 3 3】

実施例 3 2 - 3 5 : 以下の化合物を実施例 3 に記載されるのと同様の様式で合成した。

【0 3 3 4】

【表6】

Ex. No.	構造	
32		10
33		20
34		30
35		40

【0335】

細胞薬理学

癌細胞増殖を損なうおよび/または細胞死を誘導する能力に関して化合物を試験した。細胞増殖試験に関しては、培養細胞を試験化合物を用いて24-120時間処理した。化合物の処理後、限定されないが、Cell-Titer-Glo (登録商標) (Promega)、Alamar Blue、LIVE/DEAD (登録商標) (Thermo Fisher)、BradU取り込み、およびライブセルイメージングを含む方法を使用することによって、細胞増殖を評価する。

【0336】

使用される癌株としては、限定されないが、PANC-1、MiaPaca-2、BxPC-3（膵臓癌）、RT112（膀胱癌）、MCF-7（乳癌）、およびA549（非小細胞肺癌）が挙げられる。塩酸ゲムシタビンは活性の対照として役立つ。

【0337】

BxPC-3細胞における細胞増殖アッセイのためのプロトコル

【0338】

BxPC-3（膵臓腺癌）細胞株を、アメリカ培養細胞系統保存機関（カタログ# CRL-1687）から購入し、37°Cおよび5%のCO₂（ATCCによって推奨される）の10%の熱非効化ウシ胎児血清を有するRPMI-1640培地（例えば、Corning #10-040-CV）中で成長させた。10

【0339】

培養物を80%のコンフルエンスまで175mm²のプレートにおいて成長させ、細胞をトリプシン処理して、単個細胞浮遊液にした。その後、細胞を、増殖培地中で再攪拌して、25、00の細胞/mlの密度にした。その後、それらを、100ul/ウェル（2,500の細胞/ウェル）の体積で96ウェル・アッセイ・プレート（Corning #3917）に蒔いた。細胞を、37°Cおよび5%のCO₂でプレートに24時間付着させた。その後、11倍の段階希釈スキーム（9を超える希釈倍数、一般に30μM~30pMに及ぶ）を使用して、化合物をウェルに加え、細胞をさらに120時間インキュベートした。120時間後、90ulのCell-Titer Glo試薬（Promega #G7572）を加え、発光カウンター（luminescence counter）（例えば、100msの読取時間のBioteck Synergy HTX）を用いてプレートを読み取った。20

【0340】

効力決定、一部位用量反応モデル（one site dose response model）（モデル205；適合度 = (A + (B - A) / (1 + ((C / x) ^ D)))）を用いたXLFitソフトウェア（IDBS）を使用して、投与量対発光データの4パラメータ適合によって実行した。反応曲線の上部と下部が明確に定義される場合、EC₅₀は適合性の屈曲点（Cパラメータ）として一般に表された。使用された最高濃度で細胞増殖の完全な阻害が観察されなかった場合、EC₅₀は、（未処理の対照と比較して）Cell-Titer-Gloシグナルの50%の損失を結果としてもたらす濃度として報告された。30

【0341】

BxPC-3細胞における化合物の効力が表1に示される：

【0342】

【表7】

表1

化合物	EC ₅₀
塩酸ゲムシタビン	+++
1	+++
2	++++
3	++++
16	++
17	+
18	++
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	++++
34	++++
35	++++
36	++++
42A	++++
43A	+++
44A	+++
45A	++
46A	+

++++ = EC₅₀ < 1 nM; +++ = 1 nM ≤ EC₅₀ < 100 nM; ++ = 100 nM ≤ EC₅₀ < 1 μM;
+ = 1 μM ≤ EC₅₀ < 25 μM

【0343】

動物薬理学

いくつかの「異種移植」モデル系を使用して、げっ歯類の腫瘍成長を抑止する化合物を試験する。最初に、腫瘍が触知できるまで (~ 100 - 200 mm³)、免疫不全 (例えば

、 S C I D) マウスの皮下に (腫瘍細胞株またはヒトの患者由来の腫瘍組織のいずれかを使用して) 腫瘍細胞を移植した。被験物質は様々な投与量およびスケジュールで静脈内に投与され、抗腫瘍効果は、標準分析法 (すなわち、カリパス測定 (caliper measurements)) を使用した腫瘍の物理的な測定によって決定される。抗腫瘍効果のさらなる測定は、生存時間、体重の増加 / 減少、腫瘍体積の非侵襲性の可視化 (すなわち、超音波、陽電子射出断層撮影法、光学イメージング) 、または剖検による腫瘍成長 / 転移の直接可視化を含む。

【 0 3 4 4 】

前述の異種移植モデルに加えて、癌の様々な遺伝子改変マウスモデル (G E M M) を利用する。これらのモデルにおいて、G E M M マウスは腫瘍を自然に成長させることができ、その時点での被験物質の投与が開始される。抗腫瘍効果の決定は、病変のカリパス測定、生存時間、体重の増加 / 減少、腫瘍体積の非侵襲性の可視化 (すなわち、超音波、陽電子射出断層撮影法、光学イメージング) 、または剖検による腫瘍成長 / 転移の直接可視化によって実施される。

【 0 3 4 5 】

両方のタイプのモデルにおいて、塩酸ゲムシタビンが対照薬として使用される。加えて、他の一般的な抗腫瘍性化合物 (例えば、パクリタキセル、5 - フルオロウラシル、エルチニブなど) は、研究対象の腫瘍型に応じて対照化合物として使用される。

【 0 3 4 6 】

追加測定

上記の機能的なアッセイに加えて、一連の細胞ベースおよび動物ベースの実験を、試験化合物の取り込み (すなわち、腫瘍対正常組織における) および試験化合物の異化作用 / 代謝作用を決定するために実行する。例えば、試験化合物は、様々な時間にわたって培養液中で成長する細胞に適用される。続いて、親化合物および代謝産物の濃度を決定するために、細胞 (および、培地) を収集して分析する。

【 0 3 4 7 】

例えば、ヒト肝ミクロソームおよびヒト肝細胞の両方におけるゲムシタビンの遊離について、化合物を評価した。

【 0 3 4 8 】

ヒト肝ミクロソームにおける代謝の安定性のプロトコル :

[化合物] = 1 μ M

[L M] = 0 . 5 m g / m L

[N A D P H] = 0 または 1 m M

緩衝液 = 1 0 0 m M のリン酸カリウム、p H 7 . 4

時間 = 0 、 1 5 、 3 0 、 および 6 0 分

温度 = 3 7 ° C

【 0 3 4 9 】

肝ミクロソームの組織画分を、シトクロム P 4 5 0 (C Y P 4 5 0) を媒介とした第 I 相酸化による様々な化合物の代謝安定性、および他の経路を介する代謝をインビトロで評価するために使用した。ヒト肝ミクロソーム組織画分は Corning Gentest から得た。

【 0 3 5 0 】

アッセイを 9 6 ウェルマイクロタイプレートにおいて実施する。化合物をヒト肝ミクロソームの存在下で 3 7 ° C でインキュベートした。反応混合物 (2 5 μ L) は、 1 0 0 m M のリン酸カリウム、p H 7 . 4 の緩衝液中に 1 μ M の最終濃度の試験化合物、 0 . 5 m g / m L の肝ミクロソームタンパク質、および 1 m M の N A D P H を含んでいる。各時点 (0 、 1 5 、 3 0 、 および 6 0 分) で、内標準ブセチンを有する 1 5 0 μ L のクエンチ溶液 (0 . 1 % のギ酸を有する 1 0 0 % のアセトニトリル) を各ウェルに移した。ベラパミルは分析性能を検証するための陽性対照として含まれていた。代謝の程度は薬物ゲムシタビンの形成として決定される。プレートを密封し、 4 0 0 0 r p m で 4 ° C で 1 5 分

10

20

30

40

50

間遠心分離機にかけた。LC / MS / MS分析のために上清を新たなプレートへと移した。

【0351】

全てのサンプルを、Shimadzu LC-20AD LCポンプシステムに接続されたAB Sciex API 4000機器を使用してLC / MS / MSで分析した。分析サンプルを、Waters Atlantis T3 dC18逆位相HPLCカラム(50mm x 2.1mm, 3um)を使用して、0.3mL / 分の流速で分離した。移動相は、水中の0.1%のギ酸(溶媒A)および100%のアセトニトリル中の0.1%のギ酸(溶媒B)から構成された。

【0352】

結果:

【0353】

【表8】

結果:

化合物	相対ピーク面積比(ゲムシタビン/内標準)			
	0分	15分	30分	60分
1	7.7	15.1	12.7	18.1
2	10.0	17.8	17.4	47.5
3	0.0	0.0	0.0	8.3
21	0.0	0.0	0.0	1.9
24	0.0	0.0	0.0	0.0
28	0.0	14.8	18.7	58.1
30	0.0	4.9	8.2	25.5
31	0.0	1.6	6.5	23.7
33	0.0	21.1	19.7	26.0
35	0.0	0.0	1.6	6.3
42A	0.0	0.0	4.2	7.4
43A	0.0	0.0	0.0	9.7

【0354】

ヒト肝細胞における代謝安定性のプロトコル:

[化合物] = 1 μM

[肝細胞] = 50万細胞 / mL

時間 = 0、60、120、および180分

温度 = 37°C

【0355】

ヒト肝細胞を用いて試験化合物の代謝安定性を評価して、ゲムシタビンの形成を決定した。ヒトLiver Pool(商標)20ドナーの凍結保存された肝細胞を、BiоИV-Tから得た。

【0356】

凍結保存された肝細胞を、液体窒素タンクから取り除き、37°Cの水浴において解凍した。細胞をバイアル壁から引き離すとすぐに、それらを48mLの温かいHTにデカンタした。細胞を420rpm(50g)で4分間遠心分離機にかけた。上清を取り除いた後、ペレット剤を温かいDMEM培地において再懸濁した。細胞密度を血球計数器によつ

10

20

30

40

50

て計測した。

【0357】

アッセイを96ウェルマイクロタイプレートにおいて実施した。化合物を、肝細胞を用いて37°Cで0、60、120、および180分間インキュベートした。反応混合物(50 μL)は、D MEM 培地中の1 μMの試験化合物の最終濃度、50万の細胞/mL肝細胞を含んでいた。各時点(0、1、2、および3時間)で、内標準ブセチンを有する150 μLのクエンチ溶液(0.1%のギ酸を有する100%のアセトニトリル)を各ウェルに移した。ミダゾラムは分析性能を検証するための陽性対照として含まれていた。代謝の程度は薬物ゲムシタビンの形成として決定された。プレートを密封し、4000 rpmで4°Cで15分間遠心分離機にかけた。LC/MS/MS分析のために上清を新たなプレートへと移した。

【0358】

全てのサンプルを、Shimadzu LC-20AD LCポンプシステムに接続されたAB Sciex API 4000機器を使用してLC/MS/MSで分析した。分析サンプルを、Waters Atlantis T3 dC18逆位相HPLCカラム(50mm × 2.1mm、3um)を使用して、0.3mL/分の流速で分離した。移動相は、水中の0.1%のギ酸(溶媒A)および100%のアセトニトリル中の0.1%のギ酸(溶媒B)から構成された。

【0359】

【表9】

10

20

30

40

化合物	相対ピーク面積比(ゲムシタビン/内標準)			
	0分	15分	30分	60分
1	0.0	0.0	0.0	2.4
2	0.0	55.6	58.8	49.2
3	0.0	54.7	55.8	47.1
21	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.0	0.0	0.0	0.0
28	0.0	41.4	54.8	42.3
30	0.0	0.0	0.0	6.4
31	0.0	0.0	7.5	6.3
33	0.0	18.3	24.2	23.8
35	0.0	0.0	0.0	0.0
42A	0.0	0.0	3.7	8.6
43A	0.0	0.0	0.0	0.0

【0360】

被験物質の分布、ならびに、血液、正常組織、および腫瘍における活性(および不活性の)代謝産物を決定するために、他の実験が担癌の動物において実施される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/44389
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/5025, A61K 31/706 (2018.01) CPC - A61K 2300/00, C07F 9/65583, C07F 9/65586		
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) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/188943 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS LLC) 01 December 2016 (01.12.2016); pg. 30, ln 3	1-3, 13
A	WO 2016/068341 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 06 May 2016 (06.05.2016); para [0244]	1-3, 13
A	US 2015/0105341 A1 (Alios BioPharma, Inc.) 16 April 2015 (16.04.2015); Figure 9(cont.)	1-3, 13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	
09 November 2018	29 NOV 2018	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/44389
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 4-7, 14-16, 19-21, 25-28, 32, 34-39, 43, 57-59 and 64-66 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: (see supplemental page)		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input checked="" type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3 and 13
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/44389

-continued from Box No. III-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-3, 8-13, 17-18, 22-24, 29-31, 33, 60-61(in part) and 62-63, directed to a compound of claim 1, a compound of formula I¹. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of formula I wherein R1 is the first structure listed; R2 is C(O)R8; R3 is H; R4 is H; R5 is H; R6 is C3 alkyl. It is believed that claims 1-3 and 13 reads on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the 'i' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1 a compound of formula I wherein R1 is the first structure listed; R2 is C(O)R8; R3 is H; R4 is H; R5 is C3 alkyl; R6 is C3 alkyl (i.e., claims 1-3).

Group II+: Claims 40-42, 44-56, and 60-61(in part), directed to a compound of claim 40, a compound of formula II. The compound of claim 40 may be searched, for example, to the extent that it encompasses the first species of claim 40, represented by a compound according to Formula II wherein R3 is H; R4 is H and R11 is C3 alkyl; for payment of additional fee and election as such. It is believed that claims 40-41 read on this first named invention of Group II+. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 40, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the 'i' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be a compound of claim 40, represented by a compound according to Formula II wherein R3 is H; R4 is H and R11 is C6 alkyl (i.e., claims 40-42).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of claim 1, formula I¹, which is not required by any other invention of Group I+ or II+.

Group II+ includes the technical feature of a unique compound of claim 40, formula II, which is not required by any other invention of Group I+ or II+.

Common technical features:

The inventions of Groups II+ share the technical feature of a compound of Formula (II).

The inventions of Groups I+ and II+ share the technical feature of a compound of comprising the core structure of Formula I and II.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by WO 2016/188943 A1 to IDENIX PHARMACEUTICALS LLC (hereinafter Idenix). Idenix discloses a compound of formula II (comprising the core structure of formula I and II) wherein R3 is H; R4 is H and R11 is C3 alkyl (pg. 30, In 3: 2nd compound listed).

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over WO 2016/068341 A1 to FUJIFILM CORPORATION (hereinafter Fujifilm). Fujifilm discloses a compound of formula I wherein R1 is the first structure listed; R3 is H; R4 is H; R5 is C1alkyl-OC(O)C4 alkyl; R6 is C1alkyl-OC(O)C4 alkyl (original-para [0244]; 4th compound listed) and further discloses precursor compounds comprising hydroxyl protecting groups bound in the position of substituent R2 (original para [0244]; 3rd compound listed (BOC)), but does not disclose wherein R2 is C(O)R8 and R8 is C6 aryl. However, Fujifilm further discloses similar nucleotide drug compounds prepared from compounds comprising similar hydroxyl protecting groups (Bz) wherein R2 is C(O)R8 and R8 is C6 aryl (original-para [0226]; 2nd compound listed). It would have been obvious to one with skill in the art to prepare the compound disclosed by Fujifilm, utilizing similar precursor compounds utilizing similar routine hydroxyl protecting groups, such as Bz instead of BOC (i.e. wherein R2 is C(O)R8 and R8 is C6 aryl), in order to optimize the synthetic scheme.

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ or II+. The inventions of Group I+ and II+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 4-7, 14-16, 19-21, 25-28, 32, 34-39, 43, 57-59 and 64-66 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 H 19/11 (2006.01)	C 0 7 H 19/11	
A 6 1 K 31/7064 (2006.01)	A 6 1 K 31/7064	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, 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, R, O, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, 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

(特許序注: 以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. プルロニック

(72)発明者 ジャックマン, ロビン エム.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ロード 1
1 5 7 5 スイート 2 0 0

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC02 DD01 LL09 LL21 LL24
4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB32
4H050 AA01 AB20 AC50 BA67 BB12 BC10 BC19