

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6591429号  
(P6591429)

(45) 発行日 令和1年10月16日(2019.10.16)

(24) 登録日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C 0 7 D 4 8 7 / 0 4</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 4 8 7 / 0 4	1 3 3
<b>A 6 1 K 3 1 / 3 9 7</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 4 8 7 / 0 4	C S P
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 3 9 7	
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5	
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 2 7</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5	

請求項の数 17 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-553266 (P2016-553266)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月11日(2014.11.11)  
 (65) 公表番号 特表2017-502080 (P2017-502080A)  
 (43) 公表日 平成29年1月19日(2017.1.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/064962  
 (87) 国際公開番号 W02015/070204  
 (87) 国際公開日 平成27年5月14日(2015.5.14)  
 審査請求日 平成29年11月10日(2017.11.10)  
 (31) 優先権主張番号 61/902, 356  
 (32) 優先日 平成25年11月11日(2013.11.11)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 515236259  
 ザ・ブロード・インスティテュート・イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02  
 142・ケンブリッジ・メイン・ストリー  
 ト・415  
 (74) 代理人 100083806  
 弁理士 三好 秀和  
 (74) 代理人 100095500  
 弁理士 伊藤 正和  
 (74) 代理人 100111235  
 弁理士 原 裕子

最終頁に続く

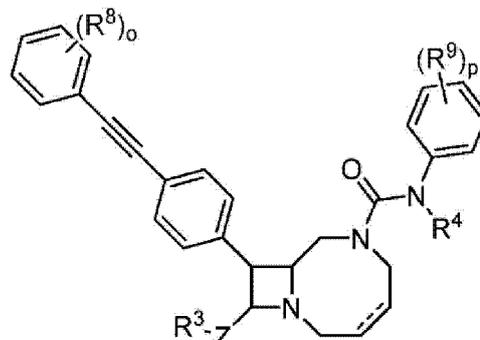
(54) 【発明の名称】 マラリアの治療のための化合物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記構造：

【化4】



式 VII

(式中、o及びpは、独立に0、1、2、3、4又は5であり、

Zは、非存在、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキレンであり、R<sup>3</sup>は、水素、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、又はC<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>ヘテロシクリルであり

、ただし、 $-Z R^3$  は  $-CH_2OH$  ではなく、  
 $R^4$  は、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、  
 $R^5$  及び  $R^6$  は、独立に水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アシルであり、  
 $R^7$  は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクリルで  
あり、  
 $R^8$  は、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルであり、  
 $R^9$  は、ハロゲン、又は  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルである )  
を有する、化合物。

## 【請求項 2】

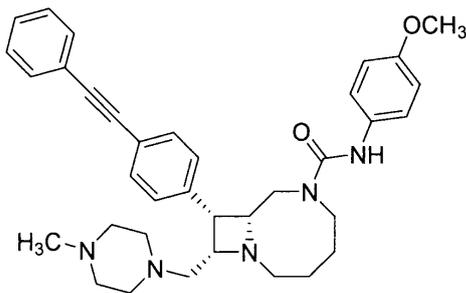
10

-  $Z R^3$  は、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

下記のいずれか 1 つの構造を有する化合物又は医薬上許容しうるその塩：

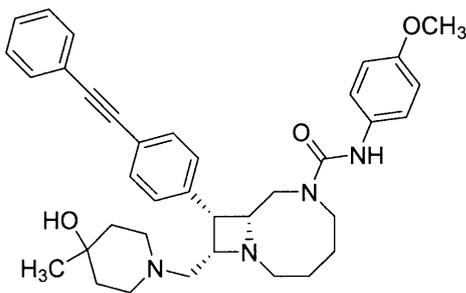
## 【化 7】



(化合物 3 2)、

20

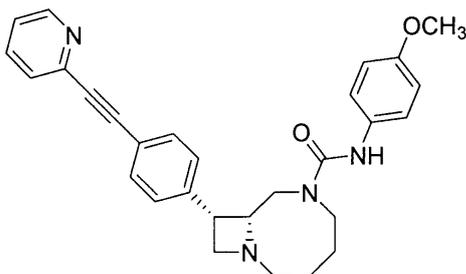
## 【化 8】



(化合物 3 3)、

30

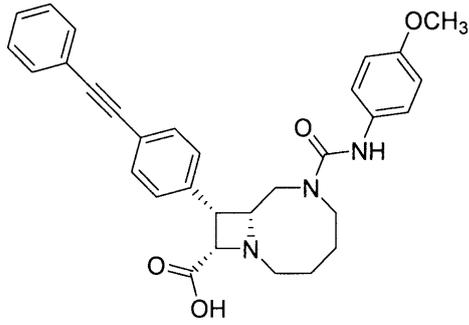
## 【化 9】



(化合物 4 3)、

40

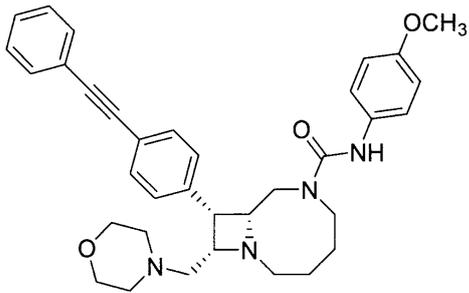
## 【化 1 0】



10

(化合物 5 3)、

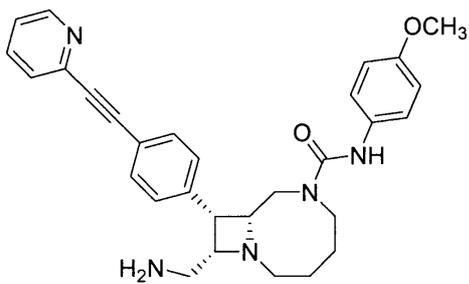
## 【化 1 1】



20

(化合物 5 5)、

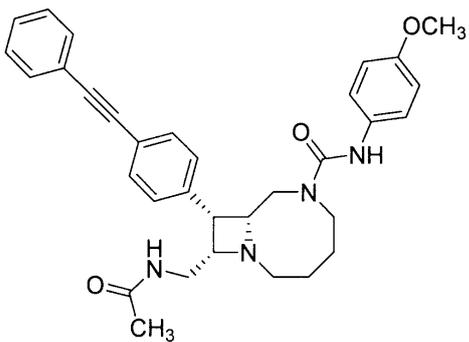
## 【化 1 2】



30

(化合物 5 7)、

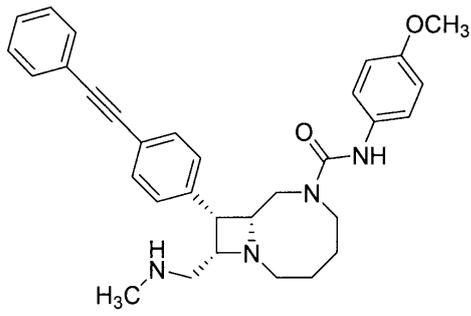
## 【化 1 3】



40

(化合物 5 8)、

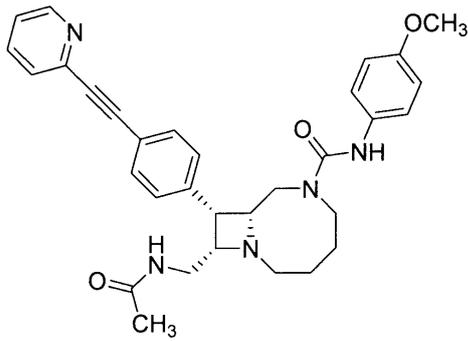
## 【化 1 4】



(化合物 6 1)、

10

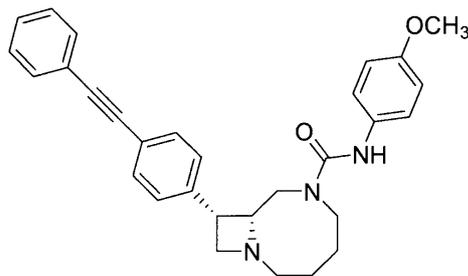
## 【化 1 5】



(化合物 6 5)、

20

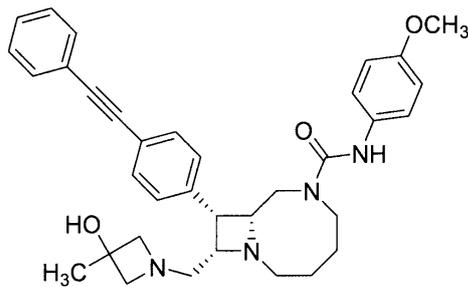
## 【化 1 6】



(化合物 7 0)、

30

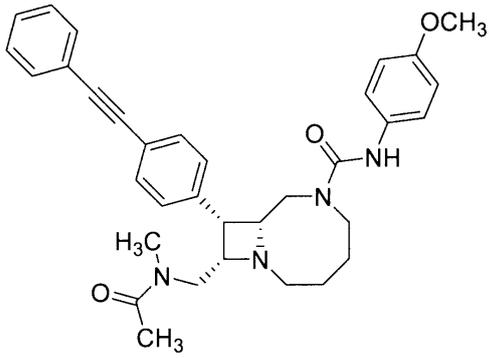
## 【化 1 7】



(化合物 7 3)、

40

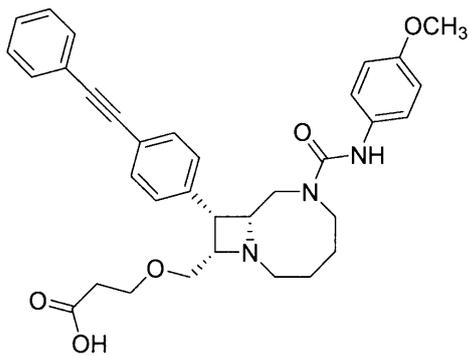
## 【化 1 8】



10

(化合物 7 6)、

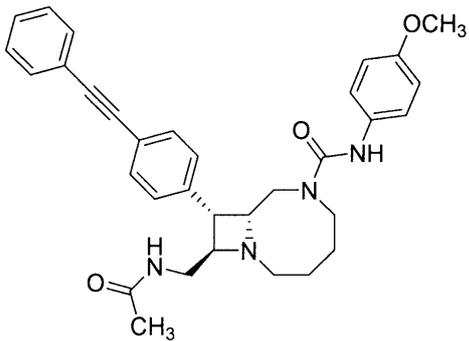
## 【化 1 9】



20

(化合物 8 0)、

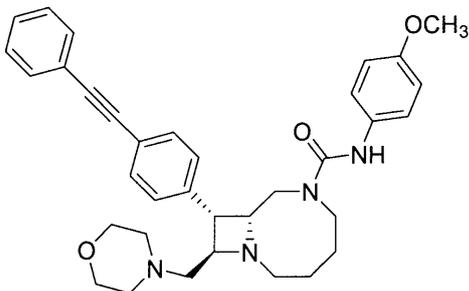
## 【化 2 0】



30

(化合物 8 2)、

## 【化 2 1】

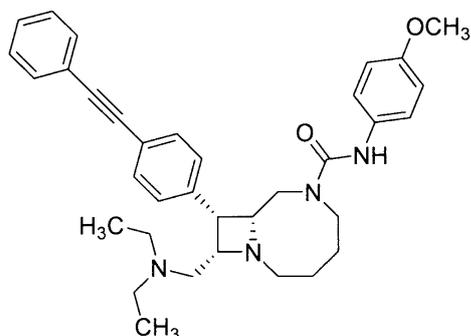


40

(化合物 8 4)、

50

## 【化 2 2】

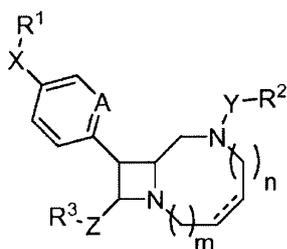


(化合物 9 4)。

## 【請求項 4】

下記構造：

## 【化 5】



式 1

(式中、破線は、任意の二重結合を表し；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

A は、CH 又は N であり；

X は、非存在又は -C-C- であり；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> カルボシクリル、又は C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub> ヘテロアリールであり；Y は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキレン、-C(O)NR<sup>4</sup>-、-SO<sub>2</sub>-、又は -C(O)- であり；R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> アリール C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> カルボシクリル、又は C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub> ヘテロアリールであり；Z は、非存在、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキレン、又は C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキレンであり；R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロキシル、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、又は C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub> ヘテロシクリルであり；R<sup>4</sup> は、水素又は C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、又は C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アシルであり；R<sup>7</sup> は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、又は C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub> ヘテロシクリルである) を有する、治療上有効な量の化合物又は医薬上許容しうるその塩と；

医薬上許容しうる賦形剤

とを含む、マラリア治療用の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記化合物は、下記表に示す化合物 1~30、35、37、46、48、49、52、68、85、および 92 のいずれかの構造は有さない、請求項 4 に記載の医薬組成物：

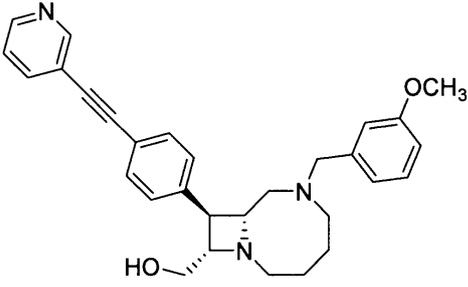
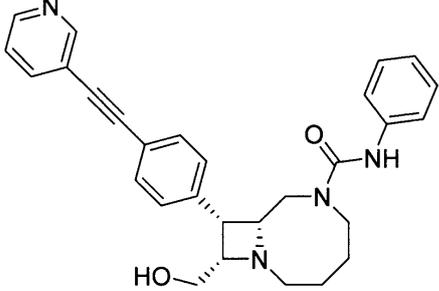
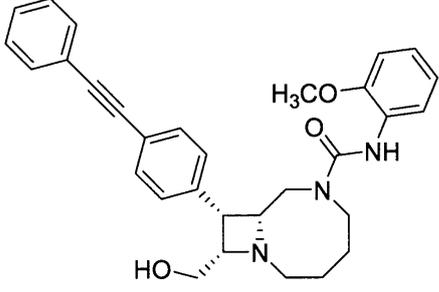
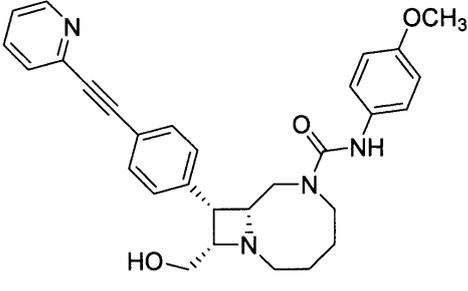
10

20

30

40

【表 1 - 1】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	

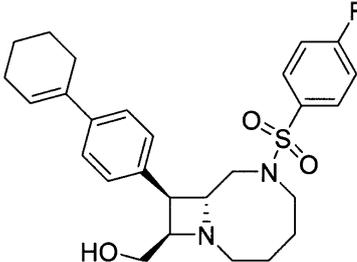
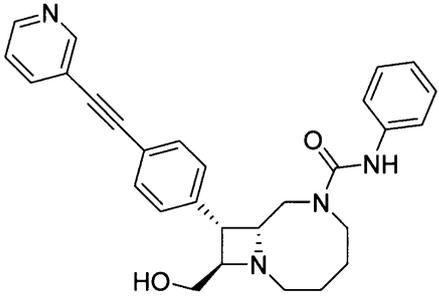
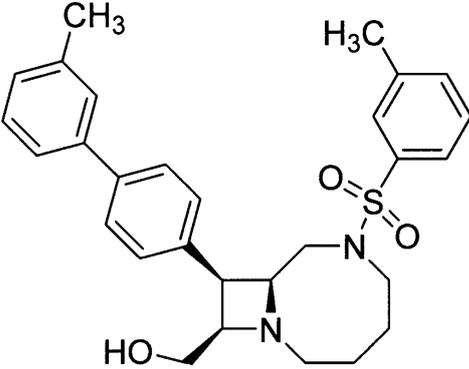
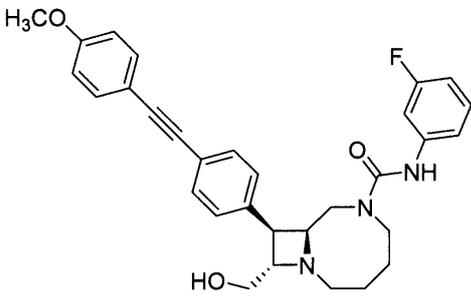
10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物	構造
5	
6	
7	
8	

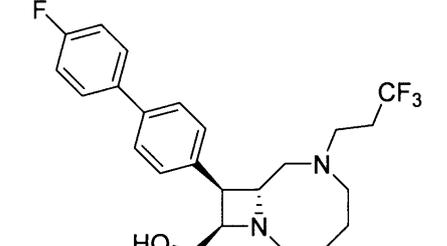
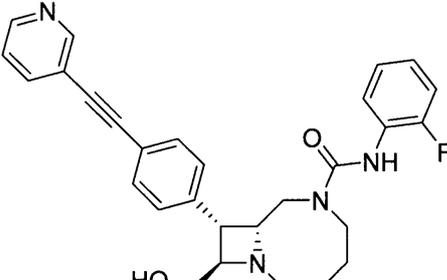
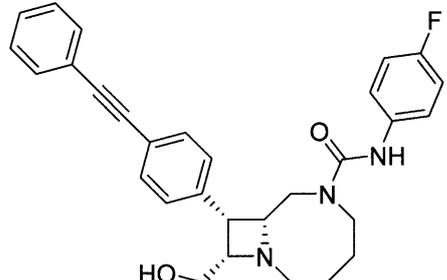
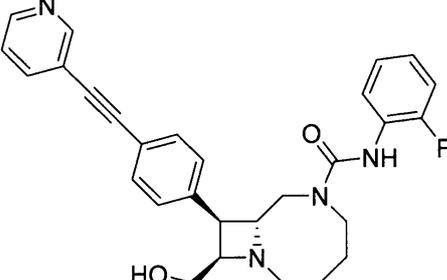
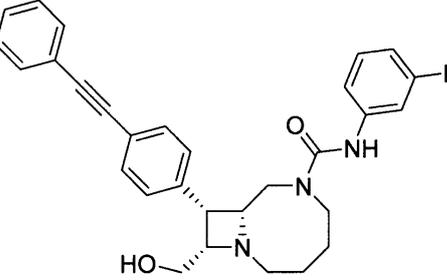
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物	構造
9	
10	
11	
12	
13	

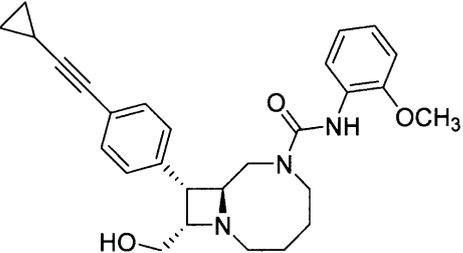
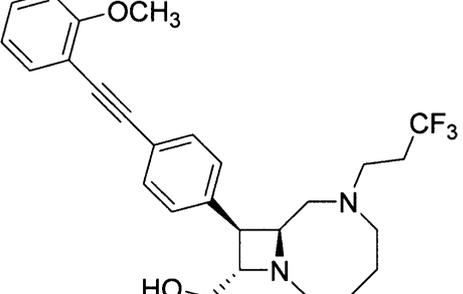
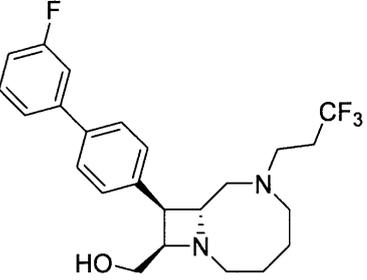
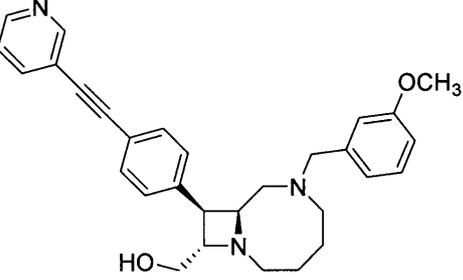
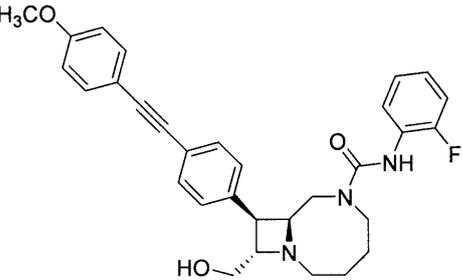
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物	構造
14	
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物	構造
19	
20	
21	
22	
23	

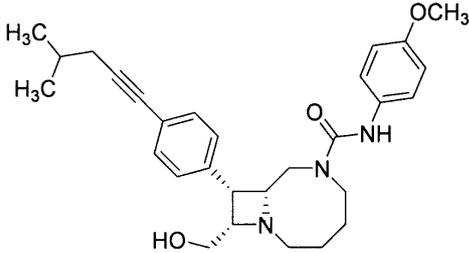
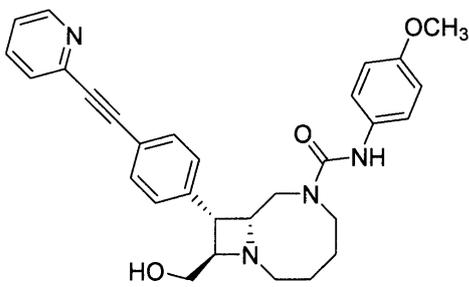
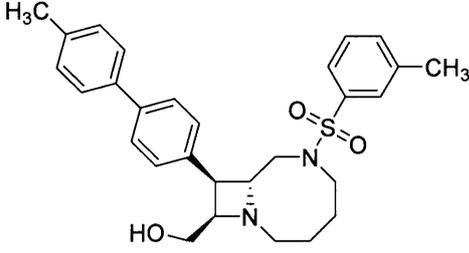
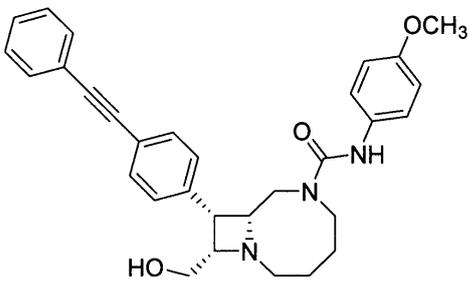
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物	構造
24	
25	
26	
27	

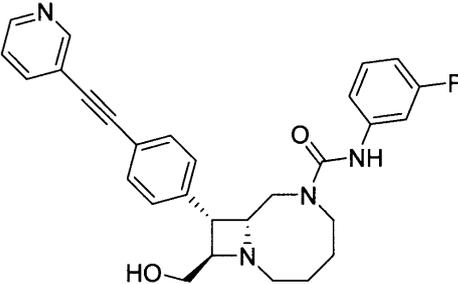
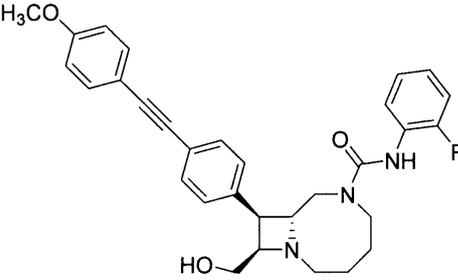
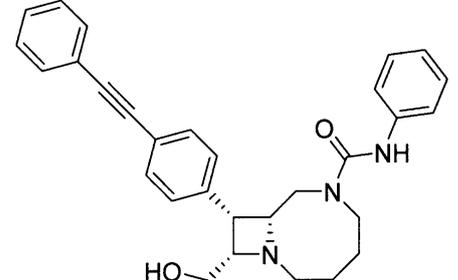
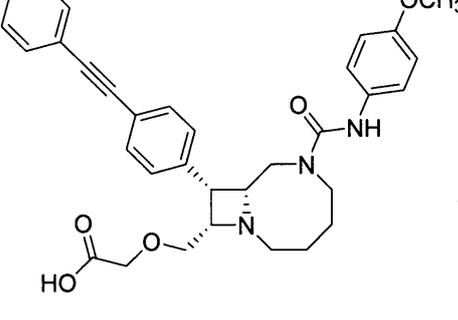
10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物	構造
28	
29	
30	
35	

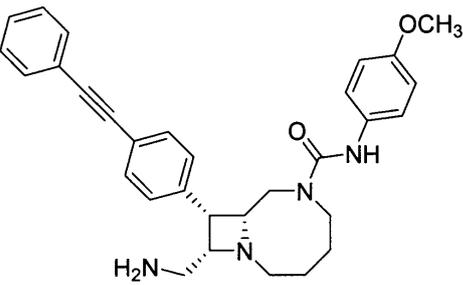
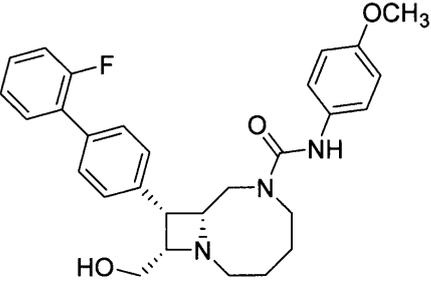
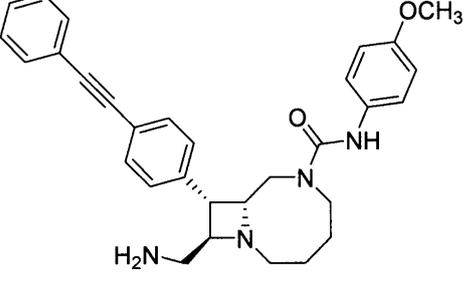
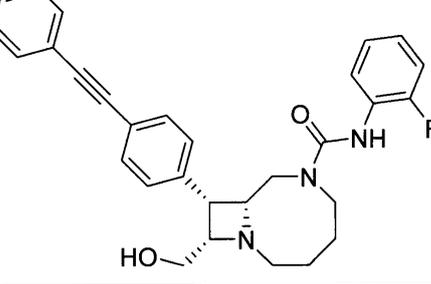
10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物	構造
37	
46	
48	
49	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物	構造
52	
68	
85	
92	

10

20

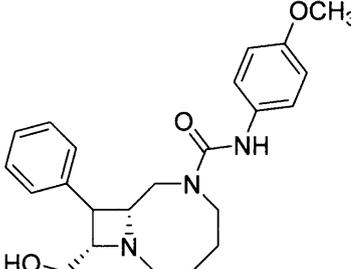
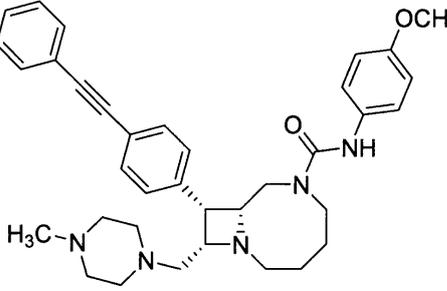
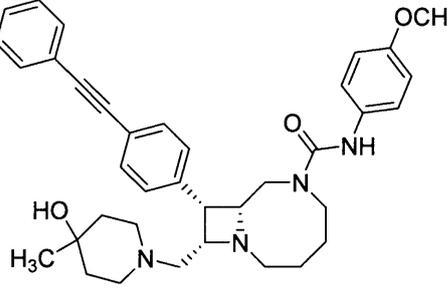
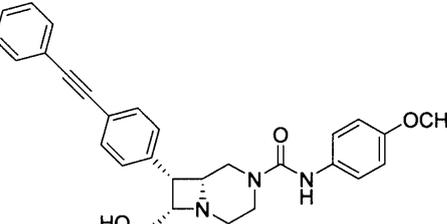
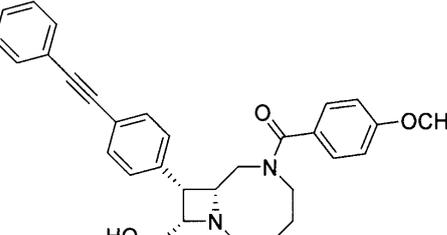
30

40

。【請求項 6】

前記化合物は、下記表に示す化合物 31 ~ 34、36、38 ~ 45、47、50、51、53 ~ 67、69 ~ 84、および 93 ~ 94 のいずれか 1 つの構造を有する、請求項 4 に記載の医薬組成物：

【表 2 - 1】

化合物	構造
31	
32	
33	
34	
36	

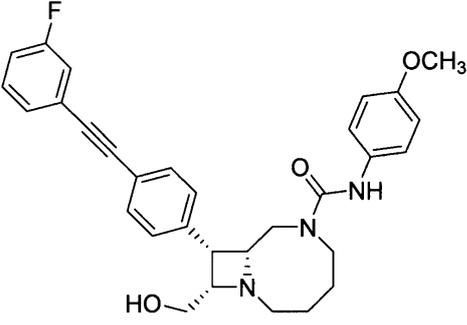
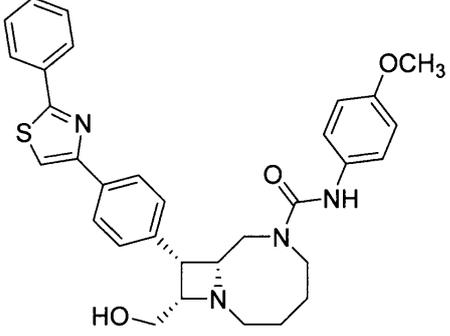
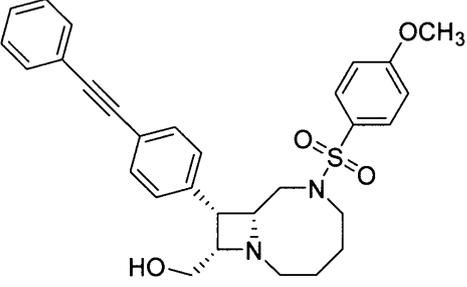
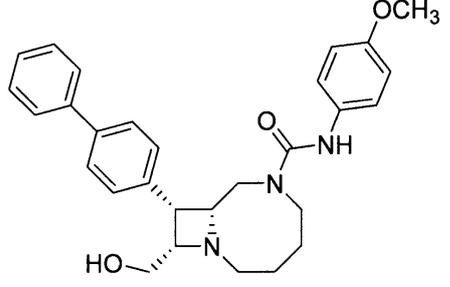
10

20

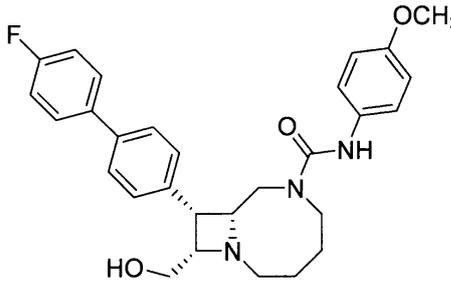
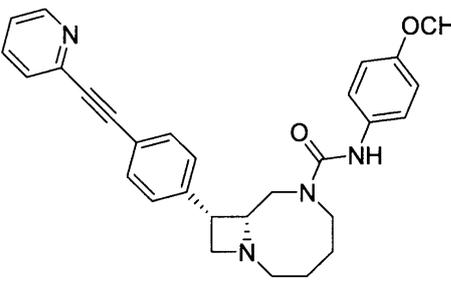
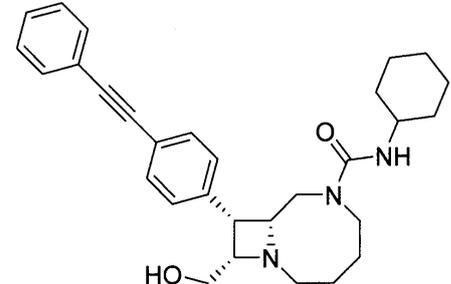
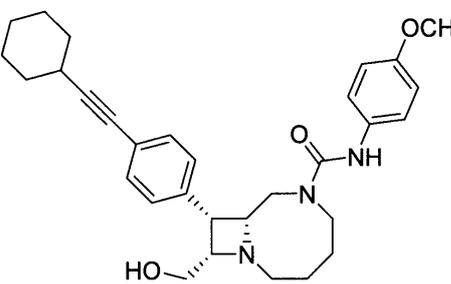
30

40

【表 2 - 2】

化合物	構造	
38		10
39		20
40		30
41		40

【表 2 - 3】

化合物	構造
42	
43	
44	
45	

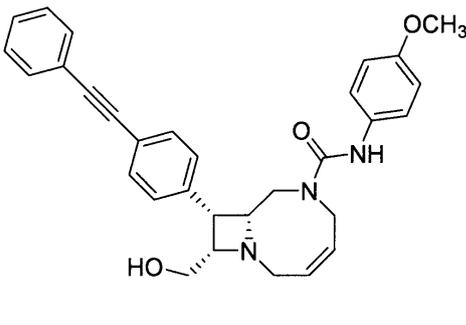
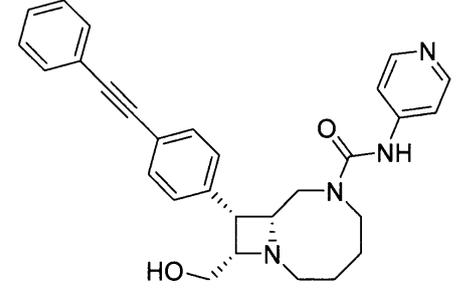
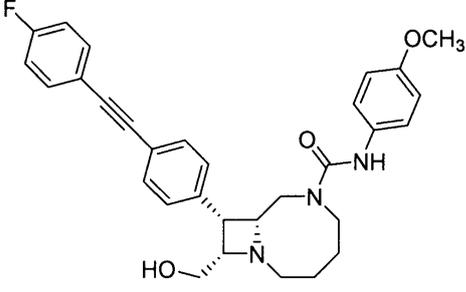
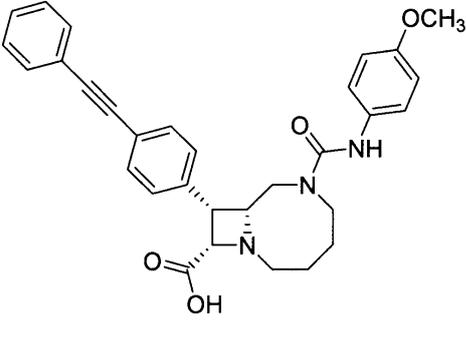
10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物	構造
47	
50	
51	
53	

10

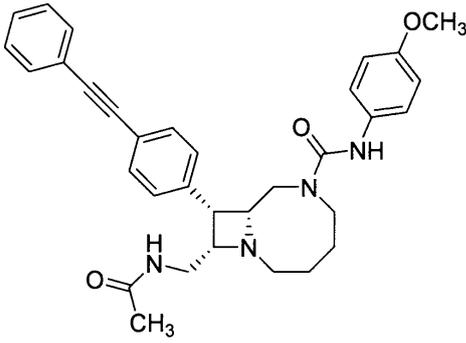
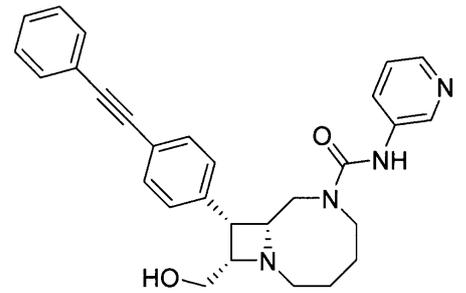
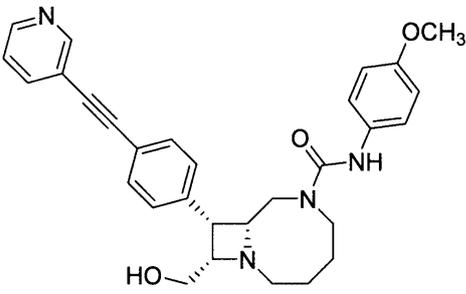
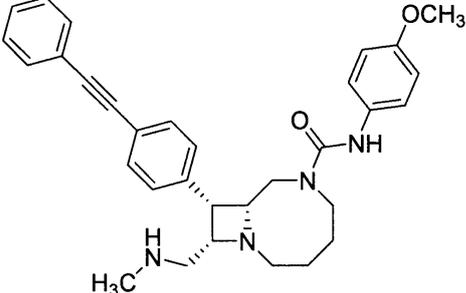
20

30

40



【表 2 - 6】

化合物	構造
58	
59	
60	
61	

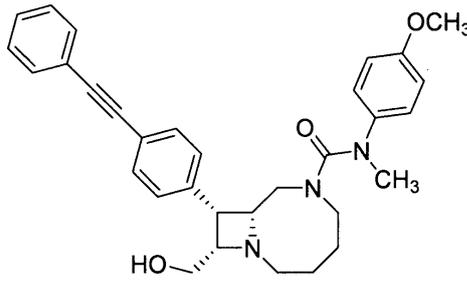
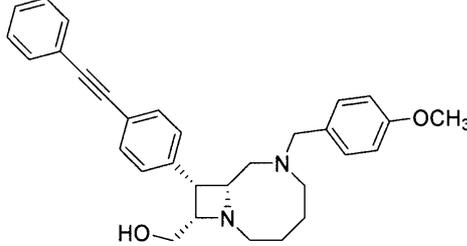
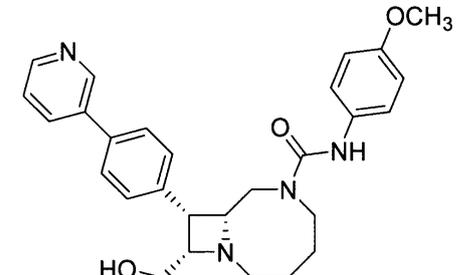
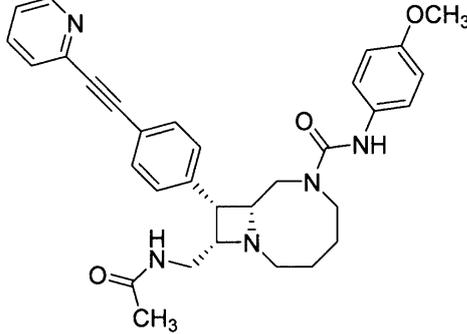
10

20

30

40

【表 2 - 7】

化合物	構造
62	
63	
64	
65	

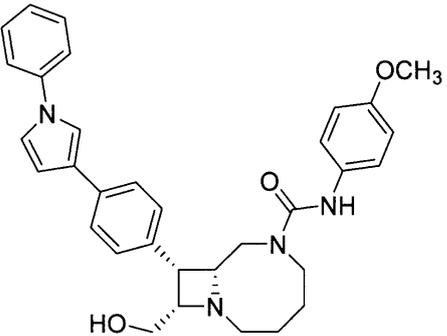
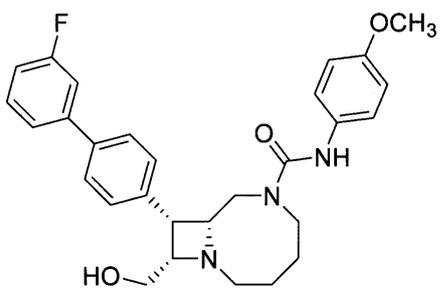
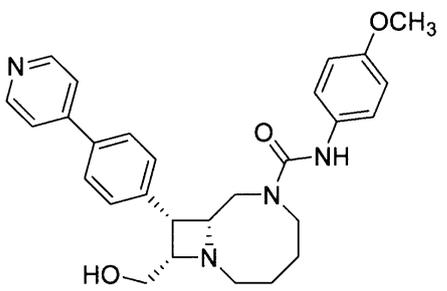
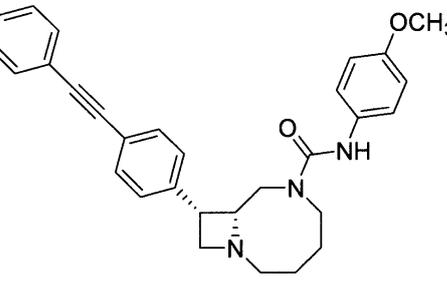
10

20

30

40

【表 2 - 8】

化合物	構造
66	
67	
69	
70	

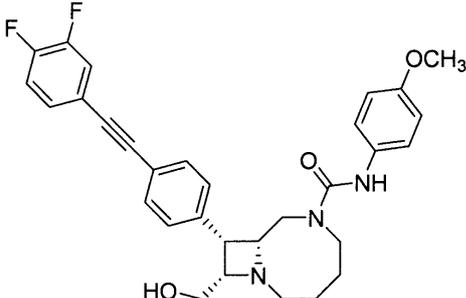
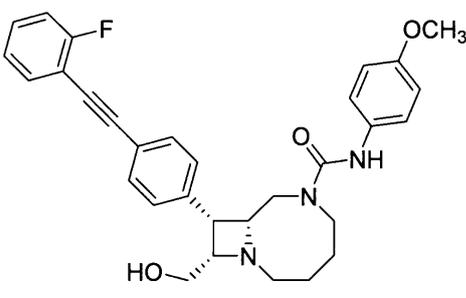
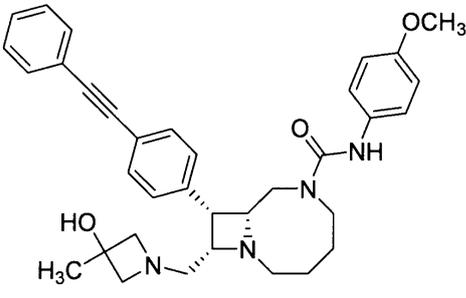
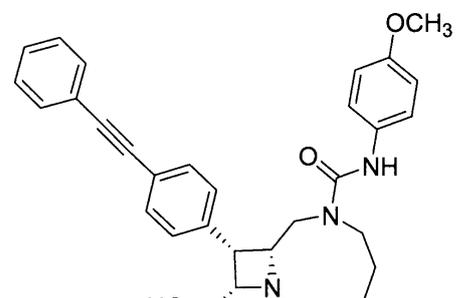
10

20

30

40

【表 2 - 9】

化合物	構造
71	
72	
73	
74	

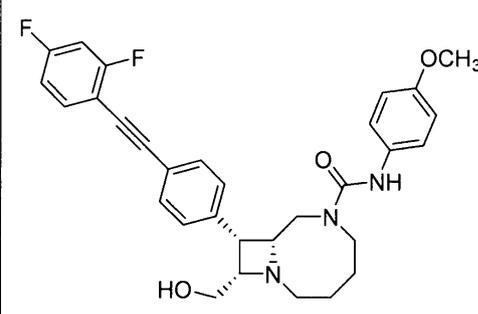
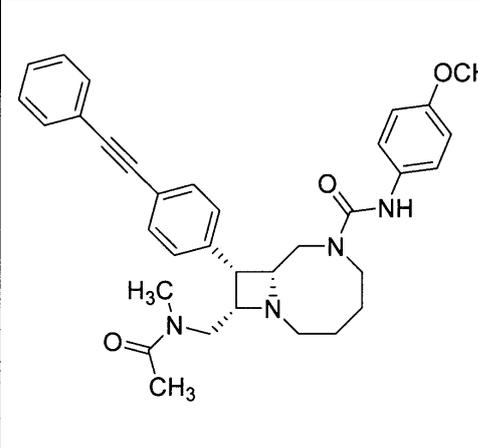
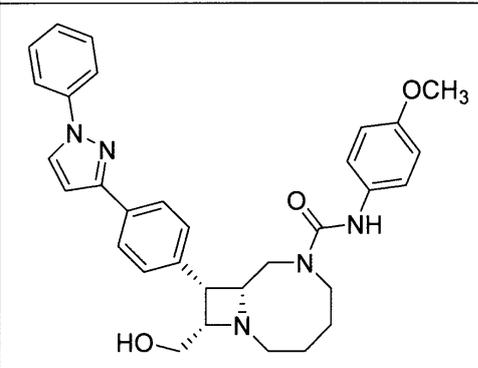
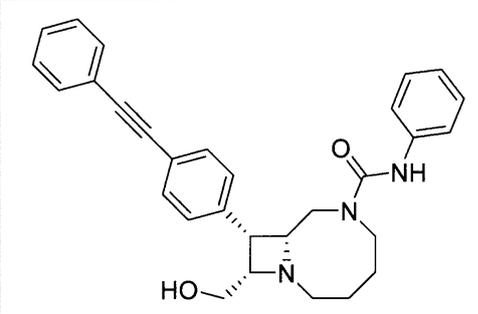
10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

化合物	構造
75	
76	
77	
78	

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

化合物	構造
79	
80	
81	
82	

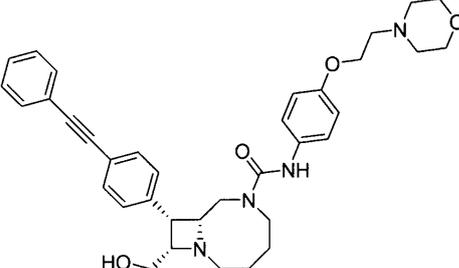
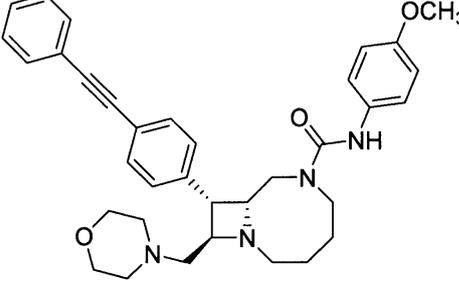
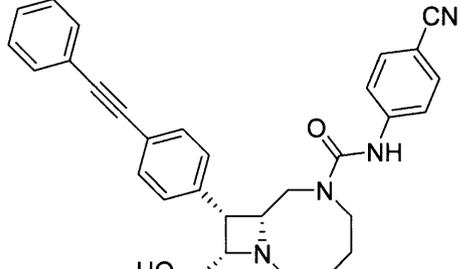
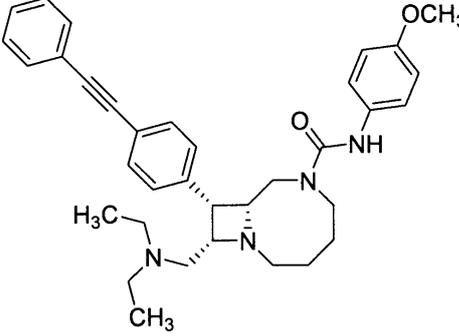
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

化合物	構造
83	
84	
93	
94	

10

20

30

40

## 【請求項 7】

前記マラリアは薬物耐性マラリアである、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記薬物耐性マラリアは、クロロキン、キニーネ、ピリメタミン、スルファドキシム、メフロキン、アーテメータ、ルメファントリン、アーテスネート、アモジアキン、ジヒドロアルテミシニン、ピペラキン、プログアニル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、

50

アルテミシニン、アトバコン又はその任意の組み合わせに耐性である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記マラリアは肝臓ステージのマラリアである、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

対象の肝臓が、マラリアを引き起こす寄生虫に感染しており、前記治療が、肝臓から前記感染が伝播することを防ぐ、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記マラリアは血液ステージのマラリアである、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

前記マラリアは伝達ステージのマラリアである、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

$R^3$  が  $-NR^5R^6$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

$o$  が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

$p$  が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

$R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^9$  が、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシヘテロシクリル、またはヘテロシクリルから選択される  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

マラリアは、寄生性原虫により引き起こされるベクター媒介性の感染性疾患であり、アメリカ、アジア及びアフリカの一部を含めた熱帯及び亜熱帯地域で広まっている。ヒトに感染する可能性のある 5 つのプラズモジウム属 (*Plasmodium*) 寄生虫種 (*P. falciparum*、*P. vivax*、*P. ovale*、*P. malariae* 及び *P. knowlesi*) の内、疾患の最も重篤な形態は、*P. falciparum* 及び *P. vivax* により引き起こされる。おおよそ 51500 万の人々が毎年マラリアに罹り、これらの内 100 万から 300 万の間の人々がマラリアで死亡する。クロロキン、アトバコン、ピリメタミン及びスルファドキシンの承認済みの抗マラリア薬物から構成される最近の治療装備 (armament) はヒトのマラリア寄生虫内の数種の標的のみに限定され、また最近の薬物に対して広範な耐性が増大しつつあることから、新たな生物学的標的を有する新たな抗マラリア剤の開発が促進されている。

30

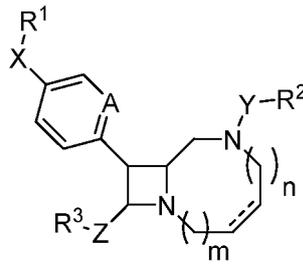
【発明の概要】

40

【0002】

本発明は、式 I で表される化合物：

## 【化1】



式 I

10

(式中、破線は、任意の二重結合を表し、

mは、0又は1であり、

nは、0、1又は2であり、

Aは、CH又はNであり、

Xは、非存在又は - C - C - であり、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリアル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリアルであり；

Yは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、-C(O)NR<sup>4</sup>-；-SO<sub>2</sub>-又は-C(O)-であり；

20

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリアル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリアルC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリアルであり；

Zは、非存在、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキレンであり；

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルであり；

R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、独立に水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルであり；

R<sup>7</sup>は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルである)

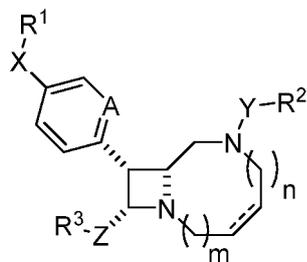
30

であって、前記化合物が、表1の化合物1から30のいずれか1つの構造を有しない、化合物又は医薬上許容しうるその塩に関する。

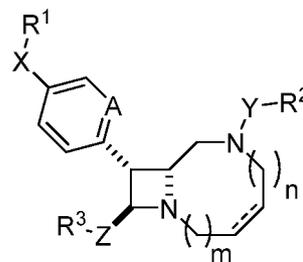
## 【0003】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、構造：

## 【化2】



式 IA



式 IB.

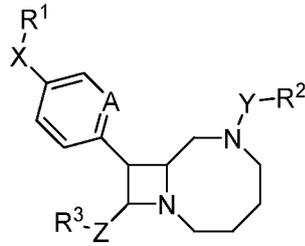
40

を有する。

## 【0004】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、構造：

## 【化3】



式 II.

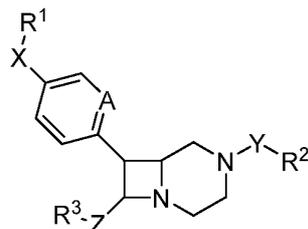
10

を有する。特定の実施形態では、式 I I の化合物は、式 I A 又は I B の立体化学を有する。

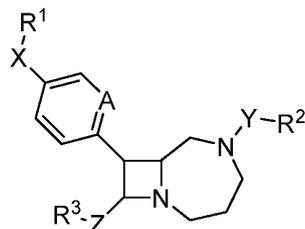
## 【0005】

他の実施形態では、化合物は、構造：

## 【化4】

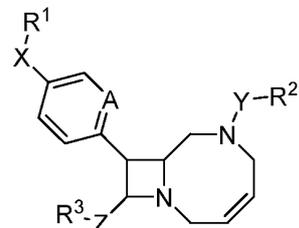


式 III

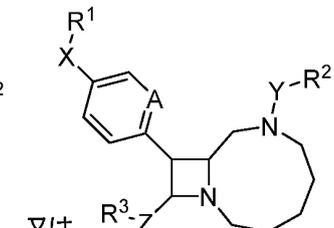


式 IV

20



式 V



式 VI

30

を有する。特定の実施形態では、式 I I I、I V、V 又は V I の化合物は、式 I A 又は I B の立体化学を有する。

## 【0006】

いくつかの実施形態では、A は C H である。他の実施形態では、A は N である。

## 【0007】

特定の実施形態では、X は - C C - である。

## 【0008】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup> は、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール（例えば、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル又は 3, 4 - ジフルオロフェニル）である。

40

## 【0009】

他の実施形態では、Y は、- C ( O ) N R<sup>4</sup> - （例えば、式中、R<sup>4</sup> が、水素又はメチルである）である。

## 【0010】

特定の実施形態では、R<sup>2</sup> は、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール（例えば、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル若しくは 4 - フルオロ - フェニル）、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> カルボ

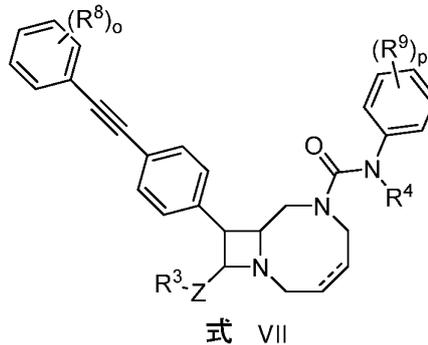
50

シクリル（例えば、シクロヘキシル）又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリール（例えば、ピリジル、例えば 3 - ピリジル若しくは 4 - ピリジル）である。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は 4 - 置換フェニル、例えば 4 - メトキシ - フェニルである。

【0011】

他の実施形態では、上記化合物は、構造：

【化5】



10

（式中、 $o$  及び  $p$  は、独立に 1、2、3、4 又は 5 であり；

$R^8$  及び  $R^9$  は、独立に水素、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルである）

を有する。

【0012】

20

特定の実施形態では、 $-ZR^3$  は、水素又は  $-CO_2H$  である。いくつかの実施形態では、 $Z$  はメチレンである。他の実施形態では、 $R^3$  は、ヒドロキシル、 $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクリル（例えば、4 - メチルピペラジル、4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジル、3 - ヒドロキシル - 3 - メチル - アゼチジニル又はモルホリニル）、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$  又は  $-N(CH_3)C(O)CH_3$  である。いくつかの実施形態では、 $Z$  は、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキレン（例えば、 $-CH_2OCH_2-$  又は  $-CH_2OCH_2CH_2-$ ）である。他の実施形態では、 $R_3$  は、 $-C(O)R^7$ （例えば、式中、 $R^7$  はヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、例えばメトキシ、又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクリル、例えばモルホリノ）である。

30

【0013】

特定の実施形態では、式VIIの化合物は、式IA又はIBの立体化学を有する。

【0014】

特定の実施形態では、 $-YR^2$  は、 $-CH_2CH_2CF_3$  である。

【0015】

いくつかの実施形態では、 $Y$  は、メチレン又は  $-SO_2-$  である。他の実施形態では、 $R^2$  は、4 - メトキシ - フェニルである。

【0016】

特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリール（例えば、2 - ピリジル又は 3 - ピリジル）である。いくつかの実施形態では、 $Y$  は、 $-C(O)NH-$  である。他の実施形態では、 $R^2$  は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール（例えば、フェニル、4 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル又は 3 - フルオロ - フェニル）である。特定の実施形態では、 $-ZR^3$  は、水素、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$  又は  $-CH_2NHC(O)CH_3$  である。いくつかの実施形態では、 $Y$  はメチレンである。他の実施形態では、 $R^2$  は 3 - メトキシ - フェニルである。

40

【0017】

特定の実施形態では、 $R^1$  はイソ - ブチル、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 $Y$  は  $-C(O)NH-$  である。他の実施形態では、 $R^2$  は 2 - メトキシ - フェニル又は 4 - メトキシ - フェニルである。特定の実施形態では、 $Y$  は  $-SO_2-$  である。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は

50

4 - メトキシ - フェニル又はベンジルである。

【0018】

他の実施形態では、Xは非存在である。

【0019】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール（例えば、フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - フェニル、4 - メチル - フェニル）、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> カルボシクリル（例えば、シクロヘキセニル）、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアリール（例えば、チアゾリル、例えば2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル、ピロリル、例えば1 - フェニル - ピロール - 3 - イル、ピリジル、例えば4 - ピリジル又はピラゾリル、例えば1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル）である。

10

【0020】

いくつかの実施形態では、-Z R<sup>3</sup>は -CH<sub>2</sub>OHである。

【0021】

他の実施形態では、-Y R<sup>2</sup>は -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

【0022】

特定の実施形態では、Yは -SO<sub>2</sub> - であり、R<sup>2</sup>は3 - メチル - フェニル又は4 - フルオロ - フェニルである。

【0023】

いくつかの実施形態では、Yは -C(O)NH - であり、R<sup>2</sup>は4 - メトキシ - フェニルである。

20

【0024】

別の態様では、本発明は、表1の化合物31から95のいずれか1つから選択される化合物、又は医薬上許容しうるその塩を特徴とする。

【0025】

【表 1 - 1】

表 1. 本発明の選択された化合物

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
1		((8R,9S,10S)-6-(3-メトキシベンジル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.85	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 468.26: 468.39
2		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメチル)-N-フェニル-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.71	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 467.24: 467.57
3		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.88	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 496.25: 496.58
4		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.69	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 497.25: 497.59
5		((8R,9S,10R)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-9-(2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.88	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 485.22: 485.49

10

20

30

40

【表 1 - 2】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
6		(8R,9R,10R)-10-(ヒト <sup>ロキシメチル</sup> -N-フェニル-9-(4-(ヒ <sup>リジン</sup> -3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジ <sup>アサ</sup> ビ <sup>シクロ</sup> [6.2.0]テ <sup>カン</sup> -6-カルボ <sup>キサミド</sup> )オクタヒドロインダゾ[1,1-b]インドール-6-オール	方法 A 0.70	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M - H] <sup>-</sup> 465.24: 465.27
7		((8S,9S,10R)-9-(3'-メチル-[1,1'-ビ <sup>フェニル</sup> ]-4-イル)-6-(m-トルルスルホニル)-1,6-ジ <sup>アサ</sup> ビ <sup>シクロ</sup> [6.2.0]テ <sup>カン</sup> -10-イル)メタノール	方法 A 0.91	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S [M + H] <sup>+</sup> 491.229: 491.50
8		(8S,9S,10S)-N-(3-フルオロフェニル)-10-(ヒト <sup>ロキシメチル</sup> -9-(4-(4-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)-1,6-ジ <sup>アサ</sup> ビ <sup>シクロ</sup> [6.2.0]テ <sup>カン</sup> -6-カルボ <sup>キサミド</sup>	方法 A 0.85	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.243: 514.44
9		((8R,9S,10R)-9-(4'-フルオロ-[1,1'-ビ <sup>フェニル</sup> ]-4-イル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジ <sup>アサ</sup> ビ <sup>シクロ</sup> [6.2.0]テ <sup>カン</sup> -10-イル)メタノール	方法 A 0.83	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O [M + H] <sup>+</sup> 437.214: 437.40
10		(8R,9R,10R)-N-(2-フルオロフェニル)-10-(ヒト <sup>ロキシメチル</sup> -9-(4-(ヒ <sup>リジン</sup> -3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジ <sup>アサ</sup> ビ <sup>シクロ</sup> [6.2.0]テ <sup>カン</sup> -6-カルボ <sup>キサミド</sup> )オクタヒドロインダゾ[1,1-b]インドール-6-オール	方法 A 0.71	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 485.227: 485.42

10

20

30

40

【表 1 - 3】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
11		(8R,9R,10S)-N-(4-フルオロフェニル)-10-(ヒトロキシメチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.84	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 484.23: 484.42
12		(8R,9S,10R)-N-(2-フルオロフェニル)-10-(ヒトロキシメチル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.69	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 485.23: 485.46
13		(8R,9R,10S)-N-(3-フルオロフェニル)-10-(ヒトロキシメチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.85	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 484.23: 484.56
14		(8S,9R,10S)-9-(4-(シクロプロピルエチニル)フェニル)-10-(ヒトロキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.78	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + 2H] <sup>+</sup> 461.25: 461.62
15		((8S,9S,10S)-9-(4-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.84	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 473.23: 473.37
16		((8R,9S,10R)-9-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.83	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O [M + H] <sup>+</sup> 437.21: 437.32

10

20

30

40

【表 1 - 4】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
17		((8S,9S,10S)-6-(3-メトキシフェニル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.75	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 468.26: 468.41
18		(8S,9S,10S)-N-(2-フルオロフェニル)-10-(4-(4-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.83	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.24: 514.60
19		((8R,9S,10R)-6-(ベンジルスルホンイル)エチニル)-9-(4-(4-メチルフェニル)-1-イン-1-イル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.86	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S [M + H] <sup>+</sup> 481.245: 481.46
20		((8R,9S,10R)-6-((4-メトキシフェニル)スルホンイル)エチニル)-9-(4-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.73	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S [M + H] <sup>+</sup> 485.20: 485.38
21		((8S,9R,10S)-9-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.8	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O [M + H] <sup>+</sup> 419.22: 419.28
22		(8R,9R,10S)-N-(2-フルオロフェニル)-10-(4-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.72	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 485.23: 485.47

10

20

30

40

【表 1 - 5】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
23		(8R,9R,10R)-9-(4-(シクロヘンチルエチニル)フェニル)-10-(4-メトキシフェニル)-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミト`	方法 A 0.91	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 488.28: 488.42
24		(8R,9R,10S)-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(4-メチルペンタ-1-イン-1-イル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミト`	方法 A 0.84	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 476.28: 476.48
25		(8R,9R,10R)-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミト`	方法 A 0.68	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 497.25: 497.55
26		((8R,9S,10R)-9-(4-メチル-[1,1'-ビ`フェニル]-4-イル)-6-(m-トリルスルホニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-10-イル)メタノール	方法 A 0.87	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S [M + H] <sup>+</sup> 491.23: 491.44
27		(8R,9R,10S)-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミト`	方法 A 0.83	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 496.25: 496.48
28		(8R,9R,10R)-N-(3-フルオロフェニル)-10-(ヒト`ロキシメチル)-9-(4-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミト`	方法 A 0.72	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 485.23: 485.50

10

20

30

40

【表 1 - 6】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
29		(8R,9S,10R)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-10-(1-(2-(4-(2-フルオロフェニル)エチル)フェニル)エチル)フェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.80	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.24: 514.35
30		(8R,9R,10S)-10-(1-(2-フェニルエチン)フェニル)-N-フェニル-9-(4-(2-フェニルエチン)フェニル)エチル-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.83	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 466.24: 466.5
31		(8R,10S)-10-(1-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)フェニル)-N-フェニル-9-フェニル-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.67	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 396.22: 396.43
32		(8R,9S,10S)-N-(4-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)フェニル)-10-[(1-(2-(4-メチルフェニル)エチル)フェニル)エチル]-9-[4-(2-フェニルエチン)フェニル]エチル-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.59	C <sub>36</sub> H <sub>44</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 578.34: 578.55
33		(8R,9S,10S)-10-[(1-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)フェニル)エチル]-9-[4-(2-フェニルエチン)フェニル]エチル-N-(4-(2-(4-メチルフェニル)エチル)フェニル)エチル-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.89	C <sub>37</sub> H <sub>45</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 593.34: 593.57
34		(6R,7R,8S)-8-(1-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)フェニル)エチル-7-[4-(2-フェニルエチン)フェニル]エチル-1,4-ジアザスピロ[4.2.0]オクタン-4-カルボキサミド	方法 A 0.79	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 468.22: 468.46

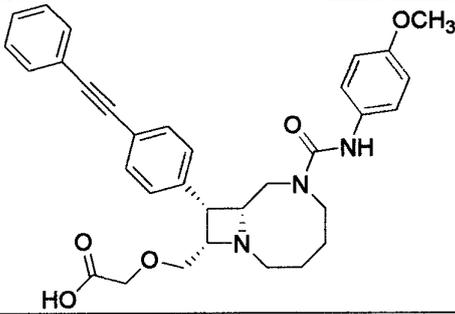
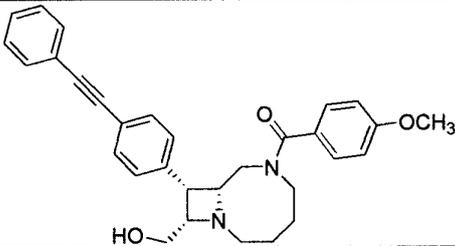
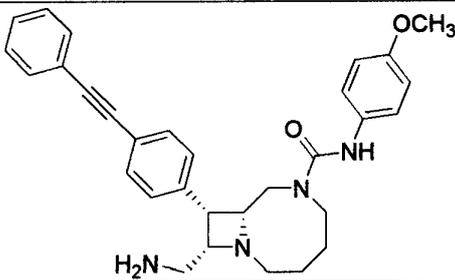
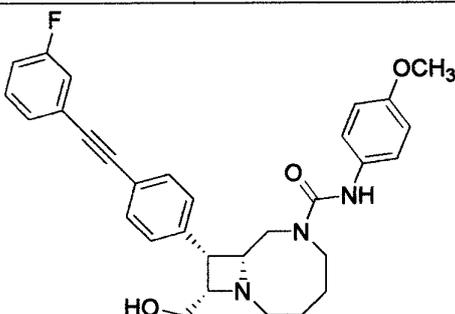
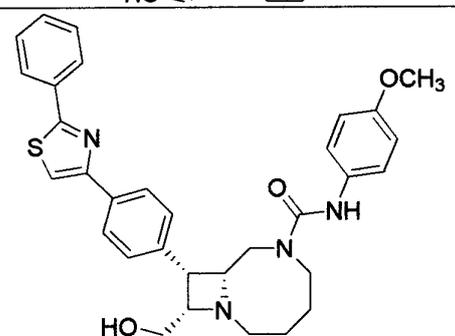
10

20

30

40

【表 1 - 7】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
35		2-[[[(8R,9R,10S)-6-[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル]メチル]酢酸	方法 A 0.48	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 554.26: 554.14
36		[(8R,9R,10S)-6-(4-メトキシベンゾイル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル]メタノール	方法 A 0.84	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 481.24: 481.45
37		(8R,9S,10S)-10-(アミノメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.84	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 495.27: 495.49
38		(8R,9R,10S)-9-[4-[2-(3-フルオロフェニル)エチニル]フェニル]-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.83	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.24: 514.49
39		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-(フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.84	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 554.235: 553.47

10

20

30

40

【表 1 - 8】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
40		[(8R,9R,10S)-6-(4-メキシベンゼンスルホニル)-9-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-10-イル]メタノール	方法 A 0.88	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S [M + H] <sup>+</sup> 517.21: 517.46
41		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メキシフェニル)-9-[4-(フェニルフェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.78	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 472.25: 472.49
42		(8R,9R,10S)-9-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メキシフェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.78	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 490.243: 490.49
43		(8R,9S)-N-(4-メキシフェニル)-9-[4-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.79	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 467.237: 467.43
44		(8R,9R,10S)-N-シクロヘキシル-10-(ヒドロキシメチル)-9-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.88	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 472.289: 472.50
45		(8R,9R,10S)-9-[4-(2-シクロヘキシルエチル)フェニル]-10-(ヒドロキシメチル)-N-(4-メキシフェニル)-1,6-ジアザビシクロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.90	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 502.299: 502.49

10

20

30

40

【表 1 - 9】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
46		(8R,9R,10S)-9-[4-(2-フルオロフェニル)フェニル]-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.78	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 490.24: 490.49
47		(8R,9R,10S)-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.80	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 494.24: 494.22
48		(8R,9S,10R)-10-(アミノメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.81	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 495.27: 495.21
49		(8R,9R,10S)-N-(2-フルオロフェニル)-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.86	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 484.23: 484.46
50		(8R,9R,10S)-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-N-(ピリジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.76	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M - H] <sup>-</sup> 466.237: 465.39
51		(8R,9R,10S)-9-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチニル]フェニル]-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.83	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.24: 514.49

10

20

30

40

【表 1 - 10】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
52		(8R,9R,10R)-10-(1-エチンフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.83	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 496.25: 496.47
53		(8R,9R,10S)-6-[(4-メトキシフェニル)カルバモイル]-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-10-カルボン酸	方法 A 0.76	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> [M + H] <sup>+</sup> 510.231: 510.38
54		(8R,9R,10S)-N-(4-フルオロフェニル)-10-(1-エチンフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.84	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 484.232: 484.42
55		(8R,9S,10S)-N-(4-メトキシフェニル)-10-(1-エチンフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.90	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 565.31: 565.29
56		(8R,9R,10S)-10-(1-エチンフェニル)-N-(3-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.84	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 496.252: 496.50

10

20

30

40

【表 1 - 11】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
57		(8R,9S,10S)-10-(アミノメチル)- N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-[2- (ピリジン-2-イル)エチル]フェニル]- 1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カル ボキサミド	方法 A 0.49	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 495.263: 495.20
58		(8R,9S,10S)-10-(アセトアミド メチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4- (2-フェニルエチル)フェニル]-1,6-ジア ザスピロ[6.2.0]デカン-6-カル ボキサミド	方法 A 0.79	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 537.28: 537.27
59		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメ チル)-9-[4-(2-フェニルエチル)フェニ ル]-N-(ピリジン-3-イル)-1,6-ジア ザスピロ[6.2.0]デカン-6-カル ボキサミド	方法 A 0.76	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M - H] <sup>-</sup> 466.237: 465.41
60		(8R,9R,10S)-10-(ヒドロキシメ チル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4- [2-(ピリジン-3-イル)エチル]フェニ ル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0] デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.71	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 497.24: 497.49
61		(8R,9S,10S)-N-(4-メトキシフェ ニル)-10-[(メチルアミノ)メチル]-9-[4- (2-フェニルエチル)フェニル]-1,6-ジア ザスピロ[6.2.0]デカン-6-カル ボキサミド	方法 A 0.65	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 509.284: 509.07

10

20

30

40

【表 1 - 12】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
62		(8R,9R,10S)-10-(1-ヒト°ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.85	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 510.27: 510.48
63		[(8R,9R,10S)-6-[(4-メトキシフェニル)メチル]-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-10-イル]メタノール	方法 A 0.99	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 467.26: 467.51
64		(8R,9R,10S)-10-(1-ヒト°ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.64	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 473.25: 473.47
65		(8R,9S,10S)-10-(アセトアミド°メチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-(ピリジン-2-イル)エチニル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.67	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 538.27: 538.20
66		(8R,9R,10S)-10-(1-ヒト°ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(1-フェニルエチニル-1H-ピ°ロール-3-イル)フェニル]-1,6-ジアザスピロ[6.2.0]デカン-6-カルボキサミド	方法 A 0.82	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 537.28: 537.54

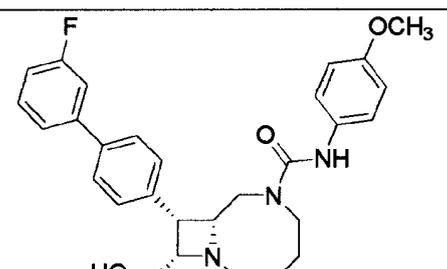
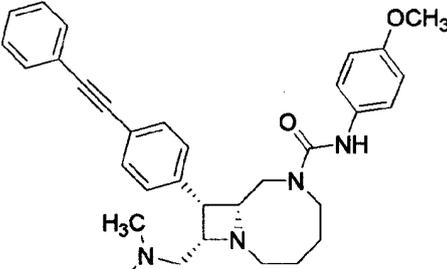
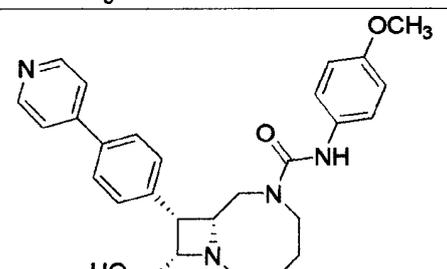
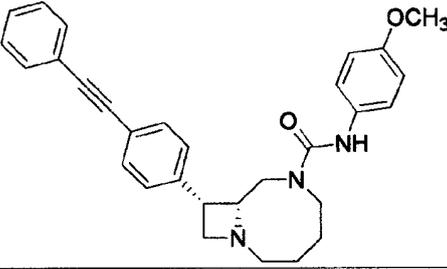
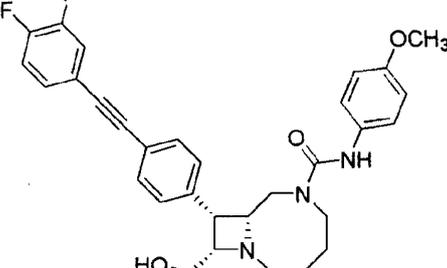
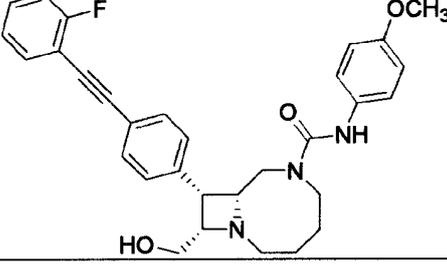
10

20

30

40

【表 1 - 13】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
67		(8R,9R,10S)-9-[4-(3-フルオロフェニル)フェニル]-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.79	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 490.243: 490.49
68		(8R,9S,10S)-10-[(シ`メチルアミノ)メチル]-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.93	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 523.299: 523.63
69		(8R,9R,10S)-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(ピ`リジン-4-イル)フェニル]-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.64	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 473.25: 473.49
70		(8R,9S)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 B 2.14	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 466.24: 466.30
71		(8R,9R,10S)-9-[4-[2-(3,4-ジ`フルオロフェニル)エチニル]フェニル]-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.82	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 532.233: 532.43
72		(8R,9R,10S)-9-[4-[2-(2-フルオロフェニル)エチニル]フェニル]-10-(ヒト`ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジ`アサ`ビ`シクロ[6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.82	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 514.24: 514.49

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
73		(8R,9S,10S)-10-[(3-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-メチルアセ <sup>o</sup> チン <sup>o</sup> ン-1-イル)メチル]-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ビ <sup>o</sup> シクロ[6.2.0]テ <sup>o</sup> カン-6-カルボ <sup>o</sup> キサミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup>	方法 A 0.85	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 565.31: 565.20
74		(9R,10R,11S)-11-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-10-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,7-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ビ <sup>o</sup> シクロ[7.2.0]ウンテ <sup>o</sup> カン-7-カルボ <sup>o</sup> キサミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup>	方法 A 0.84	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 510.27: 510.30
75		(8R,9R,10S)-9-[4-[2-(2,4-ジ <sup>o</sup> フルオロフェニル)エチニル]フェニル]-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ビ <sup>o</sup> シクロ[6.2.0]テ <sup>o</sup> カン-6-カルボ <sup>o</sup> キサミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup>	方法 A 0.81	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 532.23: 532.44
76		(8R,9S,10S)-N-(4-メトキシフェニル)-10-[(N-メチルアセ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup> アミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup> )メチル]-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ビ <sup>o</sup> シクロ[6.2.0]テ <sup>o</sup> カン-6-カルボ <sup>o</sup> キサミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup>	方法 A 0.85	C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 551.294: 551.55
77		(8R,9R,10S)-10-(ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-[4-(1-フェニル-1H-ビ <sup>o</sup> ラゾ <sup>o</sup> ール-3-イル)フェニル]-1,6-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ビ <sup>o</sup> シクロ[6.2.0]テ <sup>o</sup> カン-6-カルボ <sup>o</sup> キサミ <sup>o</sup> ト <sup>o</sup>	方法 A 0.75	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 537.274: 538.48

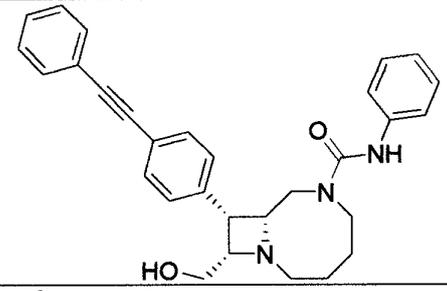
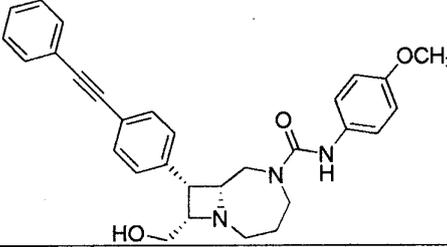
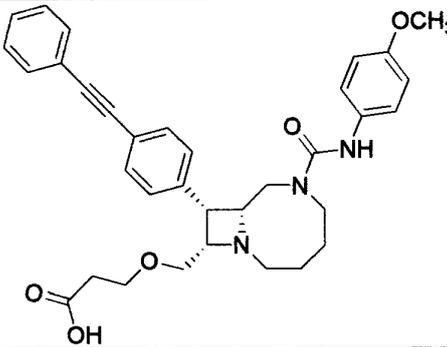
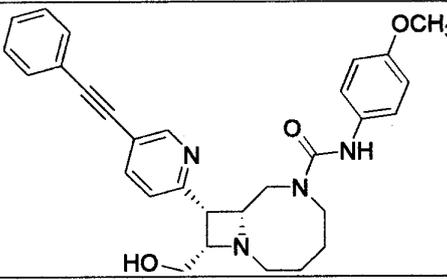
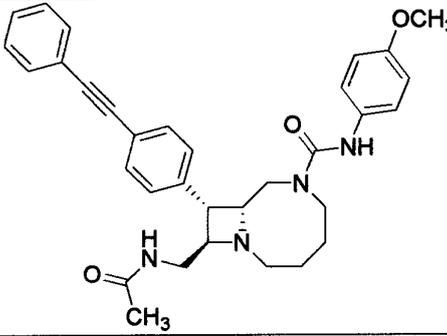
10

20

30

40

【表 1 - 15】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
78		(8R,9R,10S)-10-(ヒト <sup>®</sup> ロキシメチル)-N-フェニル-9-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,6-ジ <sup>®</sup> アザ <sup>®</sup> ピシクロ[6.2.0]デ <sup>®</sup> カン-6-カルボ <sup>®</sup> キサミト <sup>®</sup>	方法 A 0.85	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 466.24: 466.46
79		(7R,8R,9S)-9-(ヒト <sup>®</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-8-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-1,5-ジ <sup>®</sup> アザ <sup>®</sup> ピシクロ[5.2.0]ナン-5-カルボ <sup>®</sup> キサミト <sup>®</sup>	方法 A 0.79	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 482.24: 482.47
80		3-((8R,9R,10S)-6-((4-メトキシフェニル)カルボ <sup>®</sup> モイル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ <sup>®</sup> アザ <sup>®</sup> ピシクロ[6.2.0]デ <sup>®</sup> カン-10-イル)メトキシ <sup>®</sup> プロパ <sup>®</sup> ン酸	方法 B 1.5	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 568.27: 568.58
81		(8R,9R,10S)-10-(ヒト <sup>®</sup> ロキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-2-イル)-1,6-ジ <sup>®</sup> アザ <sup>®</sup> ピシクロ[6.2.0]デ <sup>®</sup> カン-6-カルボ <sup>®</sup> キサミト <sup>®</sup>	方法 A 0.77	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 497.25: 497.15
82		(8R,9S,10R)-10-(アセト <sup>®</sup> ミト <sup>®</sup> メチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ <sup>®</sup> アザ <sup>®</sup> ピシクロ[6.2.0]デ <sup>®</sup> カン-6-カルボ <sup>®</sup> キサミト <sup>®</sup>	方法 A 0.78	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 537.28: 537.16

10

20

30

40

【表 1 - 16】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
83		(8R, 9R, 10S)-10-(ヒド`ロキシ メチル)-N-(4-(2-モルホリノエトキ シ)フェニル)-9-(4-(フェニルエチニ ル)フェニル)-1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ [6.2.0]テ`カン-6-カルボ`キサミ ト`	方法 A 0.78	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> [M + H] <sup>+</sup> 595.32: 595.46
84		(8R, 9S, 10R)-N-(4-メトキシ フェニル)-10-(モルホリノメチル)-9- (4-(フェニルエチニル)フェニル)- 1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0] テ`カン-6-カルボ`キサミト`	方法 A 0.88	C <sub>35</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 565.31: 565.46
85		2-(((8R, 9R, 10R)-6-((4- メトキシフェニル)カルボ`モイル)-9- (4-(フェニルエチニル)フェニル)- 1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0] テ`カン-10-イル)メトキシ)酢酸	方法 A 0.51	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 554.26: 554.41
86		3-(((8R, 9R, 10R)-6-((4- メトキシフェニル)カルボ`モイル)-9- (4-(フェニルエチニル)フェニル)- 1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0] テ`カン-10-イル)メトキシ)プロパ ン 酸	方法 A 0.51	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 568.27: 568.40
87		メチル 3-(((8R, 9R, 10S)-6- (4-メトキシフェニル)カルボ`モイル)- 9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)- 1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0] テ`カン-10-イル)メトキシ)プロパ ノ エト	方法 B 1.62	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 582.29: 582.51

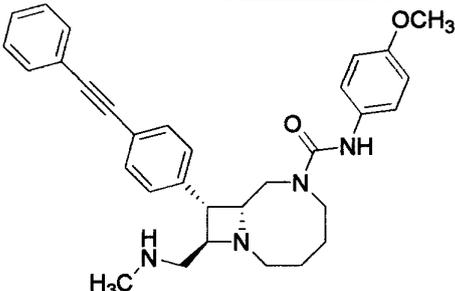
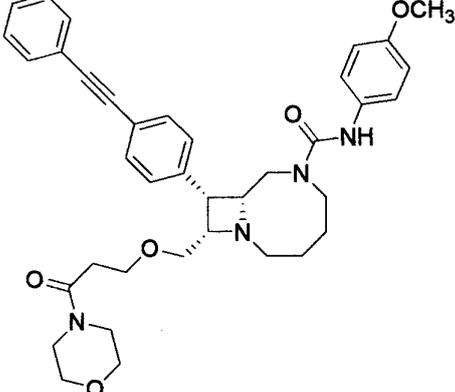
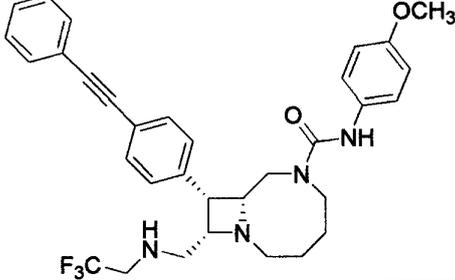
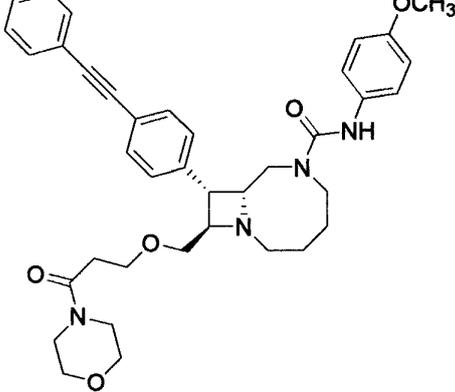
10

20

30

40

【表 1 - 17】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
88		(8R, 9S, 10R)-N-(4-メトキシフェニル)-10-((メチルアミノ)メチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ'アザ'ピ'シクロ[6.2.0]テ'カン-6-カルホ'キザミト'	方法 B 1.86	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 509.28: 509.61
89		(8R, 9R, 10S)-N-(4-メトキシフェニル)-10-((3-モルホリノ-3-オキソプロホ'キシ)メチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ'アザ'ピ'シクロ[6.2.0]テ'カン-6-カルホ'キザミト'	方法 B 1.89	C <sub>38</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 637.33: 637.69
90		(8R, 9S, 10S)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-10-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-1,6-ジ'アザ'ピ'シクロ[6.2.0]テ'カン-6-カルホ'キザミト'	方法 B 2.16	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 577.27: 577.63
91		(8R, 9R, 10R)-N-(4-メトキシフェニル)-10-((3-モルホリノ-3-オキソプロホ'キシ)メチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ'アザ'ピ'シクロ[6.2.0]テ'カン-6-カルホ'キザミト'	方法 B 1.87	C <sub>38</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> [M + H] <sup>+</sup> 637.33: 637.53

10

20

30

40

【表 1 - 18】

#	構造	名称	保持時間	LRMS (計算値: 実測値)
92		(8R, 9S, 10R)-10-((ジ`メチルアミノ)メチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0]デ`カン-6-カルボ`キザミト`	方法 B 2.06	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 523.30: 523.05
93		(8R, 9R, 10S)-N-(4-シアノフェニル)-10-(ヒト`ロキシメチル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0]デ`カン-6-カルボ`キザミト`	方法 B 1.84	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 491.24: 491.57
94		(8R, 9S, 10S)-10-((ジ`エチルアミノ)メチル)-N-(4-メトキシフェニル)-9-(4-(フェニルエチニル)フェニル)-1,6-ジ`アザ`ピ`シクロ[6.2.0]デ`カン-6-カルボ`キザミト`	方法 B 2.35	C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M + H] <sup>+</sup> 551.33: 551.04
95		1-(((2R, 3R, 4S)-4-(ヒト`ロキシメチル)-1-メチル-3-(4-(フェニルエチニル)フェニル)アゼ`チン-2-イル)メチル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル尿素	方法 B 1.72	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> 470.24: 470.33

10

20

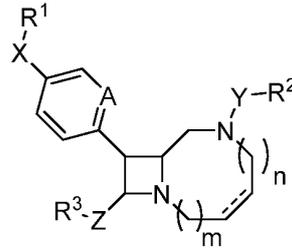
30

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本発明は、構造：

40

## 【化6】



式 I

10

(式中、破線は、任意の二重結合を表し；

mは0又は1であり；

nは0、1又は2であり；

AはCH又はNであり；

Xは非存在又は - C - C - であり；

R<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり；

YはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、-C(O)NR<sup>4</sup>-；-SO<sub>2</sub>-又は-C(O)-であり；

R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり；

20

Zは非存在、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキレンであり；

R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシル、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルであり；

R<sup>4</sup>は水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立に水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルであり；

R<sup>7</sup>はヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルである)

を有する、治療上有効な量の化合物又は医薬上許容しうるその塩；及び医薬上許容しうる賦形剤を含む医薬組成物を特徴とする。

30

## 【0027】

いくつかの実施形態では、化合物は、表1の化合物1から94のいずれか1つ又は医薬上許容しうるその塩である。

## 【0028】

別の態様では、本発明は、治療上有効な量の表1の化合物95又は医薬上許容しうるその塩及び医薬上許容しうる賦形剤を含む医薬組成物を特徴とする。

## 【0029】

別の態様では、本発明は、対象におけるマラリア(例えば、P. falciparum、P. vivax、P. ovale、P. malariae又はP. knowlesiにより引き起こされるマラリア)を予防又は治療する方法を特徴とする。この方法は、構造

40



量の化合物 9 5 又は医薬上許容しうるその塩を対象に投与するステップを含む。

【 0 0 3 4 】

前述の方法のいずれかの内のいくつかの実施形態では、マラリアは薬物耐性である（例えば、マラリアは、クロロキン、キニーネ、ピリメタミン、スルファドキシム、メフロキン、アーテメータ、ルメファントリン、アーテスネート、アモジアキン、ジヒドロアルテミシニン、ピペラキン、プログアニル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、アルテミシニン、アトバコン、又はその任意の組み合わせに耐性である）。

【 0 0 3 5 】

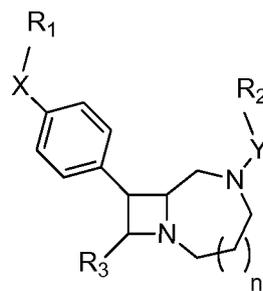
いくつかの実施形態では、マラリアは肝性である。他の実施形態では、上記マラリアは、血液ステージである。いくつかの実施形態では、本発明は、マラリアの伝達が蚊に戻ることを予防することに関する。

10

【 0 0 3 6 】

別の態様では、本発明は、式 V I I I :

【 化 8 】



20

式 VIII

( 式中、

n は 0、1、2 又は 3 であり；

X は単結合、水素、- C - C -、チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、- F で 1 置換されたフェニル若しくはハロゲンで 2 置換されたフェニル又は非存在であり；

Y は - C H 2 -、- C ( O ) N H -、- S ( O ) 2 -、- C H 2 C H 2 -、- S ( O ) 2 C H 2 -、- C ( O ) - 又は - C ( O ) N ( C H 3 ) - であり；

30

R 1 はピリジニル、シクロプロピル、- C H ( C H 3 ) 2、- O C H 3、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、非置換フェニル；- C H 3、- O C H 3 若しくはハロゲンで 1 置換されたフェニル、ハロゲンで 2 置換されたフェニル又は非存在であり；

R 2 は - C F 3、シクロヘキシル、ピリジニル、非置換フェニル又は - C H 3、- O C H 3 若しくはハロゲンで置換されたフェニルであり；

R 3 は水素、- C ( O ) O H 又は - C H 2 - R 4 であり；

R 4 はヒドロキシ、メチルピペラジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル、- O C H 2 C ( O ) O H、- N H 2、- C ( O ) O H、モルホリニル、- N H C ( O ) C H 3、- N H C H 3、- N ( C H 3 ) 2、ヒドロキシメチルアゼチジニル又は - N ( C H 3 ) C ( O ) C H 3 である )

40

による化合物又は医薬上許容しうるその塩を特徴とするが、ただし、上記化合物は、表 1 の化合物 1 から 3 0 のいずれか 1 つではない。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、n は 1、2 又は 3 である。他の実施形態では、n は 2 である。特定の実施形態では、X は単結合、水素又は - C - C - である。いくつかの実施形態では、X はチアゾリル、ピロリル又はピラゾリルである。他の実施形態では、X は - C - C - である。特定の実施形態では、R 1 はピリジニル、シクロプロピル、- C H ( C H 3 ) 2、- O C H 3、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル又は非存在である。いくつかの実施形態では、R 1 は非置換フェニル、- C H 3、- O C H 3 又はハロゲン

50

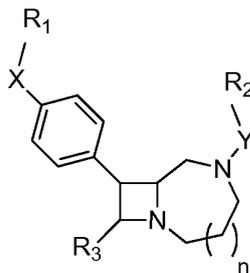
で1置換されたフェニル又はハロゲンで2置換されたフェニルである。他の実施形態では、 $R_1$ は非置換フェニルである。特定の実施形態では、 $Y$ は $-C(O)NH-$ 又は $-C(O)N(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、 $R_2$ は $-CF_3$ 、シクロヘキシル又はピリジニルである。他の実施形態では、 $R_2$ は非置換フェニル又は $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 若しくはハロゲンで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、 $R_3$ は $-CH_2-R_4$ である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ はヒドロキシ、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 又は $-N(CH_3)C(O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ はメチルピペラジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル、モルホリニル又はヒドロキシメチルアゼチジニルである。他の実施形態では、 $R_4$ はヒドロキシである。特定の実施形態では、上記化合物は、表1の化合物31から95のいずれか1つである。

10

## 【0038】

別の態様では、本発明は、治療上有効な量の式VIII:

## 【化9】



式 VIII

20

(式中、

$n$ は0、1、2又は3であり；

$X$ は単結合、水素、 $-C-C-$ 、チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、 $-F$ で1置換されたフェニル若しくはハロゲンで2置換されたフェニル又は非存在であり；

$Y$ は $-CH_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-C(O)N(CH_3)-$ であり；

30

$R_1$ はピリジニル、シクロプロピル、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、非置換フェニル； $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 若しくはハロゲンで1置換されたフェニル、ハロゲンで2置換されたフェニル又は非存在であり；

$R_2$ は $-CF_3$ 、シクロヘキシル、ピリジニル、非置換フェニル若しくは $-CH_3$ で1置換されたフェニル、 $-OCH_3$ 又はハロゲンであり；

$R_3$ は水素、 $-C(O)OH$ 又は $-CH_2-R_4$ であり；

$R_4$ はヒドロキシ、メチルピペラジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、モルホリニル、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ヒドロキシメチルアゼチジニル又は $-N(CH_3)C(O)CH_3$ である)

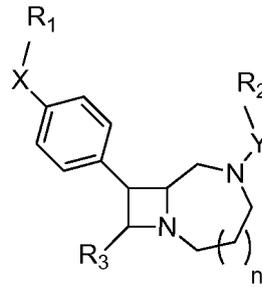
40

による化合物又は医薬上許容しうるその塩及び医薬上許容しうる担体を含む、医薬組成物を特徴とする。

## 【0039】

別の態様では、本発明は、マラリアを治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効な量の式VIII:

## 【化 10】



式 VIII

10

( 式中 :

n は 0、1、2 又は 3 であり ;

X は単結合、水素、- C - C -、チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、- F で 1 置換されたフェニル若しくはハロゲンで 2 置換されたフェニル又は非存在であり ;

Y は - CH<sub>2</sub> -、- C ( O ) NH -、- S ( O )<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- S ( O )<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- C ( O ) - 又は - C ( O ) N ( CH<sub>3</sub> ) - であり ;R<sub>1</sub> はピリジニル、シクロプロピル、- CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- OCH<sub>3</sub>、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、非置換フェニル ; - CH<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub> 若しくはハロゲンで 1 置換されたフェニル、ハロゲンで 2 置換されたフェニル又は非存在であり ;

20

R<sub>2</sub> は - CF<sub>3</sub>、シクロヘキシル、ピリジニル、非置換フェニル又は - CH<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub> 若しくはハロゲンで置換されたフェニル、であり ;R<sub>3</sub> は水素、- C ( O ) OH 又は - CH<sub>2</sub> - R<sub>4</sub> であり ;R<sub>4</sub> はヒドロキシ、メチルピペラジニル、ヒドロキシメチルピペラジニル、- OCH<sub>2</sub> C ( O ) OH、- NH<sub>2</sub>、- C ( O ) OH、モルホリニル、- NHC ( O ) CH<sub>3</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、ヒドロキシメチルアゼチジニル又は - N ( CH<sub>3</sub> ) C ( O ) CH<sub>3</sub> である )

による化合物又は医薬上許容しうるその塩を投与するステップを含む、方法を特徴とする。

30

## 【 0 0 4 0 】

本発明は、上に又は本明細書のいずれかに記述されるとおりの化合物を含む / 使用するマラリアを治療する医薬組成物及び方法にも関する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 4 1 】

【 図 1 A 】 図 1 A は、示された化合物での治療の前に P . b e r g h e i 血液ステージ寄生虫を接種された CD - 1 マウスの画像を示す図である。

【 図 1 B 】 図 1 B は、この実験の結果のグラフ表示の図である ( 詳細については下の実施例 4 を参照されたい ) 。

40

【 図 2 A 】 図 2 A は、P . b e r g h e i に感染し、その後ビヒクル又は化合物 3 7 で処置したマウスで飼育された蚊の中腸のオーシストの顕微鏡画像の図である。

【 図 2 B 】 図 2 B は、この実験の結果のグラフ表示の図である ( 詳細には以下の実施例 5 を参照されたい ) 。

【 図 3 】 図 3 は、ビヒクル、A T V Q 又は化合物 3 7 での処置の前に P . b e r g h e i スポロゾイトを接種された CD - 1 マウスの画像を示す図である ( 詳細については以下の実施例 6 を参照されたい ) 。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 4 2 】

化学用語

50

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためであって、制限することは意図されないことを理解すべきである。さらに、本明細書に記述されるものと類似の、又は等価の任意の方法及び材料が、本発明の実施又は試験に使用されうるが、好ましい方法及び材料をここに記述する。

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「アシル」は、本明細書に定義されるとおりのカルボニル基を通して親分子基に結合している本明細書で定義されるとおりの水素又はアルキル基を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル及びブタノイルにより例示される。例示の非置換アシル基としては、1から6、1から11又は1から21個の炭素を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、本明細書に記述されるとおりの1、2、3又は4個の置換基でさらに置換されている。

10

【0044】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は単独で、又は他の基と組み合わせて、1から20個の炭素原子（例えば、1から16個の炭素原子、1から10個の炭素原子、又は1から6個の炭素原子）の分枝鎖又は直鎖1価の飽和脂肪族炭化水素基（radical）を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」は、2個の水素原子を除去することにより、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される飽和2価炭化水素基を表し、メチレン、エチレン及びイソプロピレンにより例示される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、アルキル基について本明細書に定義されるとおり1、2、3又は4個の置換基でさらに置換されうる。

20

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、単独で、又は他の基と合わせて、オレフィン結合を有する直鎖又は分枝炭化水素残基を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は、 $-N(R^{N1})_2$ （式中、各 $R^{N1}$ は、独立にH、OH、 $NO_2$ 、 $N(R^{N2})_2$ 、 $SO_2OR^{N2}$ 、 $SO_2R^{N2}$ 、 $SOR^{N2}$ 、N保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル（alkycycloalkyl）、カルボキシアルキル（例えば、O-保護基により任意選択で置換されている、例えばアリールアルコキシカルボニル基又は本明細書に記述されるいずれかのもので任意選択に置換されている）、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル又は本明細書に記述される他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、O-保護基で任意選択で置換されている、例えばアリールアルコキシカルボニル基又は本明細書に記述されるいずれかのものにより任意選択で置換されている）、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）又はヘテロシクリルアルキル（例えば、ヘテロアリールアルキル）、ここでこれらの列挙される $R^{N1}$ 基の各々を、各基について本明細書で定義されるとおりに任意選択で置換されるか、又は2つの $R^{N1}$ を合わせて、ヘテロシクリル又はN-保護基を形成し、各 $R^{N2}$ は独立にH、アルキル又はアリールである）を表す。本発明のアミノ基は、非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）又は置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ ）でありうる。好ましい実施形態では、アミノは、 $-NH_2$ 又は $-NHR^{N1}$ である（式中、 $R^{N1}$ は、独立にOH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NR^{N2}$ 、 $SO_2OR^{N2}$ 、 $SO_2R^{N2}$ 、 $SOR^{N2}$ 、アルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル又は本明細書に記述される他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、t-ブトキシカルボニルアルキル）又はアリールであり、各 $R^{N2}$ は、H、 $C_{1-20}$ アルキル（例えば、 $C_{1-6}$ アルキル）又は $C_{6-10}$ アリールでありうる）。

30

40

【0048】

用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香族環を有する6から12個の炭素原子の芳

50

香族単環又は多環基 (radical) を指す。このような基の例としては、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタリル、1, 2 - ジヒドロナフタリル、インダニル及び1H - インデニルが挙げられる (それだけに限らない)。

【0049】

本明細書で使用される場合、「アリアルアルキル」基は、本明細書に定義されるとおりのアルキレン基を通して親分子基に結合している本明細書で定義されるとおりのアリアル基を表す。例示の非置換アリアルアルキル基は、7個から30個の炭素 (例えば、7個から16個又は7個から20個の炭素、例えばC<sub>6-10</sub>アリアルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリアルC<sub>1-10</sub>アルキル又はC<sub>6-10</sub>アリアルC<sub>1-20</sub>アルキル) である。いくつかの実施形態では、アルキレン及びアリアルは、各々、個々の基について、本明細書に定義されるとおり1個、2個、3個又は4個の置換基でさらに置換されていてもよい。

10

【0050】

アルキル、炭素環式及びアリアル基は、置換又は非置換でありうる。置換される場合、一般に、例えば、1個から4個の置換基で存在する。これらの置換基は、任意選択で、置換基が結合しているアルキル、炭素環式又はアリアル基と環を形成しうる。置換基としては、例えば：炭素含有基、例えばアルキル、アリアル、アリアルアルキル (例えば、置換及び非置換フェニル、置換及び非置換ベンジル)；ハロゲン原子及びハロゲン含有基、例えば、ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル)；酸素含有基、例えばアルコール (例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリアル (ヒドロキシル) アルキル)、エーテル (例えば、アルコキシ、アリアルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシヘテロシクリル、アリアルオキシアルキル、さらに好ましくは、例えば、メトキシ及びエトキシ)、アルデヒド (例えば、カルボアルデヒド)、ケトン (例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリアルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニルアルキル)、酸 (例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル)、酸誘導体、例えばエステル (例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル)、アミド (例えば、アミノカルボニル、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルアルキル、アリアルアミノカルボニル)、カルバメート (例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリアルオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルオキシ、アリアルアミノカルボニルオキシ (arylamino carbonloxy)) 及び尿素 (例えば、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルアミノ又はアリアルアミノカルボニルアミノ)；窒素含有基、例えばアミン (例えば、アミノ、モノ - 又はジ - アルキルアミノ、アミノアルキル、モノ - 又はジ - アルキルアミノアルキル)、アジド、ニトリル (例えば、シアノ、シアノアルキル)、ニトロ；硫黄含有基、例えばチオール、チオエーテル、スルホキシド及びスルホン (例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリアルチオ、アリアルスルフィニル (arylsulfinyl)、アリアルスルホニル (arylsulfonyl)、アリアルチオアルキル (arythioalkyl)、アリアルスルフィニルアルキル、アリアルスルホニルアルキル)；ヘテロシクリルヘテロアルキル基及び1つ又は複数の異種原子を含む複素環式基 (例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7 - アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル (naphthridinyl)、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロ

20

30

40

50

メニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル及びカルボリニル)が挙げられうる。

【0051】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基で表し、 $-N=N=N$ としても表されうる。

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「炭素環式」及び「カルボシクリル」は、任意選択で置換された非芳香族 $C_{3-12}$ 単環、二環又は三環構造(式中、環が炭素原子により形成されている)を指す。炭素環式構造としては、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニル基が挙げられる。

【0053】

用語「シクロアルキル」は、3個から10個、好ましくは3個から6個の炭素原子の1価モノ又はポリ炭素環式基(radical)を指す。この用語は、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、ノルボルニル、アダマンチル及びインダニルなどの基(radical)によりさらに例示される。好ましい実施形態では、「シクロアルキル」部分は、1個、2個、3個又は4個の置換基により任意選択で置換されうる。各置換基は、独立にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル又は酸素(特に示されない限り)でありうる。シクロアルキル部分の例としては、任意選択で置換されたシクロプロピル、任意選択で置換されたシクロブチル、任意選択で置換されたシクロペンチル、任意選択で置換されたシクロペンテニル、任意選択で置換されたシクロヘキシル及び任意選択で置換されたシクロヘプチル、又は本明細書で特に例示されるもの(それだけに限らない)が挙げられる。

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を表す。

【0055】

本明細書で使用される場合、用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(ブロモ)又はヨウ素(ヨード)基(radical)を意味する。

【0056】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキル」は、1つ又は複数の構成要素炭素原子が、各々、窒素、酸素又は硫黄により置換されている、本明細書で定義されるとおりのアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記述されるとおり1個、2個、3個又は4個の置換基でさらに置換されうる。ヘテロアルキル基の例は、本明細書で使用される場合、アルキル-Oを指す「アルコキシ」；及び本明細書で使用される場合アルキル-CO-を指す「アルコイル(alkoyl)」である。アルコキシ置換基又はアルコキシ含有置換基は、例えば、1つ又は複数のアルキル基により置換されうる。

【0057】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1個、2個又は3個の環異種原子を含み、残りの環原子は、Cである少なくとも1個の芳香族環を有する5個から12個の原子の芳香族単環又は多環基(radical)を指す。ヘテロアリール基の1つ又は2つの環炭素原子が、カルボニル基で置換されうる。ヘテロアリール基の例は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル及びベンゾチアゾリルである。

【0058】

用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、炭素環原子の1つ、2つ又は3つが、異種原子、例えばN、O又はSにより置換された単環又は多環アルキル環を示す。ヘテロシクリル基の例としては、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル及び1,3-ジオキサニル(それだけに限らない)が挙げられる。ヘテロシクリル基は、非置換又は置換されていてもよく、結合は、それらの炭素フレームを通して、又は適切な場合、それらの異種原子を通してしている。

【0059】

10

20

30

40

50

用語「ヘテロシクリルヘテロアルキル」は、ヘテロアルキル基（例えば、エーテル又はアルコキシ基）を通して親分子基に結合される本明細書に定義されるとおりの複素環式基を指す。ヘテロシクリルヘテロアルキル基の例は、 $-OCH_2CH_2$ （モルホリノ）基である。

#### 【0060】

上に記述されるヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、独立に1個、2個、3個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、例えば、炭素含有基、例えばアルキル、アリール、アリールアルキル（例えば、置換及び非置換フェニル、置換及び非置換ベンジル）；ハロゲン原子及びハロゲン含有基、例えばハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；酸素含有基、例えばアルコール（例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール（ヒドロキシル）アルキル）、エーテル（例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル）、アルデヒド（例えば、カルボアルデヒド）、ケトン（例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル）、酸（例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル）、酸誘導体、例えばエステル（例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル）、アミド（例えば、アミノカルボニル、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニル）、カルバメート（例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ（arylamino-carbonyloxy））及び尿素（例えば、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニルアミノ又はアリールアミノカルボニルアミノ）；窒素含有基、例えばアミン（例えば、アミノ、モノ-又はジ-アルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-又はジ-アルキルアミノアルキル）、アジド、ニトリル（例えば、シアノ、シアノアルキル）、ニトロ；硫黄含有基、例えばチオール、チオエーテル、スルホキシド及びスルホン（例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル（arylsulfinyl）、アリールスルホニル（arylsulfonyl）、アリールチオアルキル（arythioalkyl）、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル）；及び1つ又は複数の異種原子を含む複素環式基（例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7-アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル（naphthridinyl）、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル、ベンゾチアゾリル及びカルボリニル）が挙げられうる。

#### 【0061】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を表す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル基は、本明細書で定義されるとおりのO-保護基で置換される。

#### 【0062】

本明細書で使用される場合、用語「N-保護基」は、合成手段の間の望ましくない反応に対してアミノ基を保護することが意図されるそれらの基を表す。一般に使用されるN-保護基は、Greene、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、(John Wiley & Sons, New

10

20

30

40

50

York、1999)に開示され、参照により本明細書に組み込まれる。N保護基としては、アシル、アリーロイル(aryloyl)又はカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、4-ニトロベンゾイル及び不斉補助基、例えば保護又は未保護D、L又はD、L-アミノ酸、例えばアラニン、ロイシン及びフェニルアラニン；スルホニル含有基、例えばベンゼンスルホニル及びp-トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブromoベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2,-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカルボニル、アルカリル基、例えばベンジル、トリフェニルメチル及びベンジルオキシメチル、並びにシリル基、例えばトリメチルシリルが挙げられる。好ましいN-保護基は、アロック(allo c)、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

#### 【0063】

本明細書で使用される場合、用語「O-保護基」は、合成手段の間の望ましくない反応に対して酸素含有(例えば、フェノール、ヒドロキシル又はカルボニル)基を保護することが意図されるそれらの基を表す。一般に使用されるO-保護基は、Greene、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版(John Wiley & Sons、New York、1999)に開示されており、参照により本明細書に組み込まれる。例示のO-保護基としては、アシル、アリーロイル(aryloyl)又はカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、t-ブチルジメチルシリル、トリ-イソ-プロピルシリルオキシメチル、4,4'-ジメトキシトリチル、イソブチリル、フェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル、ジメチルホルムアミジノ及び4-ニトロベンゾイル；アルキルカルボニル基、例えばアシル、アセチル、プロピオニル及びピバロイル；任意選択で置換されたアリールカルボニル基、例えばベンゾイル；シリル基、例えばトリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMs)、トリ-イソ-プロピルシリルオキシメチル(TOM)及びトリイソプロピルシリル(TIPS)；ヒドロキシルを有するエーテル形成基、それはメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、p-メトキシベンジル及びトリチルなど；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-イソプロポキシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec-ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、2-エチルヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル及びメチルオキシカルボニル；アルコキシアルコキシカルボニル基、例えばメトキシメ

10

20

30

40

50

トキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2 - メトキシエトキシカルボニル、2 - エトキシエトキシカルボニル、2 - プトキシエトキシカルボニル、2 - メトキシエトキシメトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、プロパルギルオキシカルボニル、2 - ブテノキシカルボニル及び3 - メチル - 2 - ブテノキシカルボニル；ハロアルコキシカルボニル、例えば2 - クロロエトキシカルボニル、2 - クロロエトキシカルボニル及び2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル；任意選択で置換されたアリーールアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p - メチルベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 4 - ジニトロベンジルオキシカルボニル、3, 5 - ジメチルベンジルオキシカルボニル、p - クロロベンジルオキシカルボニル、p - プロモベンジルオキシ - カルボニル及びフルオレニルメチルオキシカルボニル；及び任意選択で置換されたアリーールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p - ニトロフェノキシカルボニル、o - ニトロフェノキシカルボニル、2, 4 - ジニトロフェノキシカルボニル、p - メチル - フェノキシカルボニル、m - メチルフェノキシカルボニル、o - プロモフェノキシカルボニル、3, 5 - ジメチルフェノキシカルボニル、p - クロロフェノキシカルボニル及び2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ - カルボニル)；置換されたアルキル、アリーール及びアルカリルエーテル(例えば、トリチル；メチルチオメチル；メトキシメチル；ベンジルオキシメチル；シロキシメチル；2, 2, 2, - トリクロロエトキシメチル；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロフラニル；エトキシエチル；1 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]エチル；2 - トリメチルシリルエチル；t - ブチルエーテル；p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、p - ニトロフェニル、ベンジル、p - メトキシベンジル及びニトロベンジル)；シリルエーテル(例えば、トリメチルシリル；トリエチルシリル；トリエチルシリル；ジメチルイソプロピルシリル；t - ブチルジメチルシリル；t - ブチルジフェニルシリル；トリベンジルシリル；トリフェニルシリル；及びジフェニルメチルシリル)；カーボネート(carbonate)(例えば、メチル、メトキシメチル、9 - フルオレニルメチル；エチル；2, 2, 2 - トリクロロエチル；2 - (トリメチルシリル)エチル；ビニル、アリル、ニトロフェニル；ベンジル；メトキシベンジル；3, 4 - ジメトキシベンジル；及びニトロベンジル)；カルボニル保護基(例えば、アセタール及びケタール基、例えばジメチルアセタール及び1, 3 - ジオキソラン；アシラール基；及びジチアン基、例えば1, 3 - ジチアン及び1, 3 - ジチオラン)；カルボン酸保護基(例えば、エステル基、例えばメチルエステル、ベンジルエステル、t - ブチルエステル及びオルトエステル)；並びにオキサゾリン基が挙げられる。

#### 【0064】

本明細書で使用される場合、用語「ペルフルオロアルキル」は、アルキル基に結合した各水素基(radical)がフッ化物基(radical)に置換されている本明細書で定義されるとおりのアルキル基を表す。例えば、ペルフルオロアルキル基は、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルにより例示される。

#### 【0065】

本明細書で使用される場合、用語「スルホニル」は、 $-S(O)_2$  - 基を表す。

#### 【0066】

本発明の化合物は1つ又は複数の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、例えばラセミ体、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在できる。光学的に活性な形態は、例えば、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー(キラル吸着剤又は溶出剤(eluant)を用いたクロマトグラフィー)によるラセミ体の分割により得ることができる。すなわち、特定の開示される化合物は、種々の立体異性体形態で存在しうる。立体異性体は、それらの空間的配置においてのみ異なる化合物である。鏡像異性体は、最も一般的にはそれらが、キラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含むので、鏡像が重ねることができない対の立体異性体である。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、重ねることができない対の分子の一

10

20

30

40

50

方を意味する。ジアステレオマーは、最も一般的にはそれらは、2つ以上の非対称的に置換された炭素原子を含み、1つ又は複数のキラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置を表すので、鏡像と関連しない立体異性体である。化合物の鏡像異性体は、例えば、1つ又は複数のよく知られている技術及び方法、例えばキラルクロマトグラフィー及びそれに基づいた分離方法を用いて、ラセミ体から鏡像異性体を分離することにより調製されうる。ラセミ体混合物から本明細書に記述される化合物の鏡像異性体を分離するのに適切な技術及び/又は方法は、当業者により容易に決定されうる。「ラセミ体」又は「ラセミ体混合物」は、2つの鏡像異性体を含む混合物であって、このような混合物は、光学活性を示さない、すなわち、その混合物は、偏光の平面を回転しない混合物を意味する。「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合と、シクロアルキル環と、又は架橋二環式システムと関連のある置換基原子の配向で異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子(H以外の)は、E(置換基が、炭素-炭素二重結合の対峙側にある)又はZ(置換基は、同じ側に向けられている)立体配置でありうる。「R」、「S」、「S\*」、「R\*」、「E」、「Z」、「シス」及び「トランス」は、コア分子に比した立体配置を示す。特定の開示される化合物は、アトロブ異性形態で存在しうる。アトロブ異性体は、回転に対する立体歪み障壁が、配座異性体の単離を可能にするほど高い、単結合についての回転障害から生じる立体異性体である。

本発明の化合物は、異性体特異的合成、又は異性体混合物からの光学分割のいずれかにより個々の異性体として調製されうる。従来光学分割(resolution)技術は、光学的に活性な酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること(続いて、遊離塩基の分別再結晶及び再生)、光学的に活性なアミンを使用して異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成すること(続いて、遊離酸の分別再結晶及び再生)、光学的に純粋な酸、アミン又はアルコールを使用して異性体対の異性体の各々のエステル又はアミドを形成すること(続いて、クロマトグラフィー分離及び不斉補助基の除去)、又は種々のよく知られているクロマトグラフィー方法を使用して出発材料又は最終生成物のいずれかの異性体混合物を分離することを含む。開示される化合物の立体化学が、構造により名付けられるか又は描かれる場合、名付けられるか又は描かれる立体異性体は、他の立体異性体に比べて、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%又は99.9重量%である。単一の鏡像異性体が、構造により名付けられるか又は描かれる場合、描かれるか又は名付けられる鏡像異性体は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%又は99.9重量%光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが、構造により名付けられるか又は描かれる場合、描かれるか又は名付けられるジアステレオマーは、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%又は99.9重量%純粋である。光学的純度パーセントは、鏡像異性体の重量比、又は鏡像異性体の重量とその光学異性体の重量とにわたる比である。重量によるジアステレオマー性の純度は、1つのジアステレオマーの重量比又は全てのジアステレオマーの重量にわたる比である。開示される化合物の立体化学が、構造により名付けられるか又は描かれる場合、名付けられるか又は描かれる立体異性体は、他の立体異性体に比べて少なくとも60モル%、70モル%、80モル%、90モル%、99モル%又は99.9モル%分率純度である。単一の鏡像異性体が、構造により名付けられるか又は描かれる場合、描かれるか又は名付けられる鏡像異性体は、少なくとも60モル%、70モル%、80モル%、90モル%、99モル%又は99.9モル%分率純度である。単一のジアステレオマーが、構造により名付けられるか又は描かれる場合、描かれるか又は名付けられるジアステレオマーは、少なくとも60モル%、70モル%、80モル%、90モル%、99モル%又は99.9モル%分率純度である。モル分率パーセント純度(Percent purity by mole fraction)は、鏡像異性体のモル比又は鏡像異性体のモルとその光学異性体のモルとにわたる比である。同様に、モルパーセント純度の分画は、ジアステレオマーのモル比又はジアステレオマーのモルとその異性体のモルとにわたる比である。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造により名付けられるか又は描かれ、化合物が、少なくとも1つのキラル中心を有する場合、その名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化

10

20

30

40

50

化合物のいずれかの鏡像異性体を包含し、その化合物又は混合物のラセミ体混合物は、対応する光学異性体に比べて、一方の鏡像異性体で富化されていると理解すべきである。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造により名付けられるか又は描かれ、2つ以上のキラル中心を有する場合、その名称又は構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まない多くのジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、一方のジアステレオマーが、他方のジアステレオマーに比べて富化されているジアステレオマーの混合物、又は1つ若しくは複数のジアステレオマーが、他方のジアステレオマーに比べて、富化されているジアステレオマーの混合物を包含すると理解すべきである。本発明は、これらの形態全てを包含する。

10

## 【0067】

## 定義

本明細書で使用される場合、用語「薬剤の「有効量」は、有益又は所望な結果、例えば臨床結果を達成するのに十分な量であり、それ自体「有効量」は、それが使用される内容物に依存する。例えば、抗マラリア剤である薬剤を投与する文脈で、有効量の薬剤は、例えば、1つ又は複数の症候又は状態の緩和又は改善；疾患、障害又は状態の程度（extent）の縮小；疾患、障害又は状態（condition）の安定化（すなわち、悪化していない）状態（state）；疾患、障害又は状態の伝播を予防すること（例えば、肝臓を超えたプラスモジウム属感染の伝播を予防すること、全身性疾患を予防すること、マラリアの症候性ステージを予防すること、プラスモジウム属感染の樹立を予防すること及び/又は蚊に戻る伝達を予防することによる疾患のさらなる伝播を予防すること）；疾患、障害又は状態の進行を遅延すること又は低減すること；疾患、障害又は状態の改善又は緩和；並びに検出可能又は検出不能にかかわらず、薬剤の投与なしに得られる応答に比べて、寛解（部分的又は総体的にかかわらず）を達成するのに十分な量である。

20

## 【0068】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、医薬上許容しうる賦形剤とともに調製される本明細書に定義される化合物を含む組成物を表す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、哺乳類における疾患の治療のための治療レジメンの一部として政府管轄機関の認可で製造又は販売される。医薬組成物は、例えば、単位剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット、ゲルカップ又はシロップ）での経口投与用に；局所投与用に（例

30

## 【0069】

その組成物の調製のための有用な医薬上の担体は、固体、液体又は気体でありうる。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、粉剤、腸溶性又は他の保護剤（例えば、イオン交換樹脂での結合、又は脂質-タンパク質ベシクルでのパッケージング）、徐放剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤及びエアロゾルの形態を取りうる。担体は、石油、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、及びゴマ油を含めた種々の油から選択されうる。水、生理食塩水、水性デキストロス及びグリコールは、特に（血液と等張性である場合）注射用溶液として、好ましい液体担体である。例えば、静脈内投与用の製剤は、水中の固体の活性成分を溶解し、溶液を滅菌にすることにより調製して、水溶液を生成することにより調製される活性成分の滅菌水溶液を含む。適切な医薬上の賦形剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、タルク、ゼラチン、モルト、コメ、小麦粉、チョーク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水及びエタノールが挙げられる。組成物を、従来の医薬上の添加剤、例えば保存剤、安定化剤、湿潤又は乳化剤、浸透圧を調節する塩、及び緩衝剤にかけうる。適切な医薬上の担体及びそれらの製剤は、E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Science

40

50

esで記述されている。このような組成物は、任意の事象で、受容者に対する投与用の適切な剤形を調製するために適切な担体と一緒に有効量の活性化化合物を含む。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「医薬上許容しうる塩」は、健全な医療判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するために適切であり、合理的な利益/リスク比に釣り合っている本明細書に記述される化合物のいずれかの塩を指す。医薬上許容しうる塩は、当業界によく知られている。例えば、医薬上許容しうる塩は、Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences 66巻：1～19頁、1977年、及びPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. H. Stahl 及びC. G. Wermuth編)、Wiley-VCH、2008で記述される。塩は、無機及び有機の酸及び塩基を含めた医薬上許容しうる非毒性の酸及び塩基から調製される。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジクロロ酢酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート、ヘプトン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート(pivalate)、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩(undecanoate)及び吉草酸塩が挙げられる。代表的な塩基性塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム、アルミニウム塩を含む、アルカリ又はアルカリ土類金属塩、並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、カフェイン及びエチルアミン(それだけに限らない)を含めた非毒性アンモニウム、4級アンモニウム及びアミン陽イオンが挙げられる。

【0071】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、本発明による組成物を、例えば、実験、診断、発症予防及び/又は治療目的のために投与しうる任意の生物を指す。典型的な対象としては、任意の動物(例えば、哺乳類、例えばマウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類及びヒト)が挙げられる。対象は、治療を求めているか若しくは治療を必要としているか、治療を必要とするか、治療を受けているか、将来治療を受ける可能性があるか、又は特定の疾患若しくは状態について訓練された専門医によるケアの下にあるヒト又は動物でありうる。

【0072】

本明細書で使用される場合、及び当業界で十分に理解されるとおり、状態を「治療すること」又は状態の「治療」(例えば、本明細書に記述される状態、例えばマラリア)は、有益又は所望の結果、例えば臨床結果を得るためのアプローチ法である。有益又は所望の結果は、1つ又は複数の症候又は状態の緩和又は改善;疾患、障害又は状態の程度(extent)の縮小;疾患、障害又は状態の安定化した(すなわち悪化していない)状態;疾患、障害又は状態の伝播を予防すること(例えば、肝臓を超えるプラスモジウム属感染の伝播を予防すること、又は蚊に戻る伝達を予防すること、全身性疾患を予防すること、マラリアの症候性ステージを予防すること、及び/又はプラスモジウム属感染の樹立を予防すること);疾患、障害又は状態の進行を遅延又は低減すること;疾患、障害又は状態の改善又は緩和;並びに検出可能又は検出不能にかかわらず寛解(部分的又は全体的にかかわら

10

20

30

40

50

ず) (それだけに限らない) を挙げることができる。疾患、障害又は状態を「緩和すること」は、治療の非存在での範囲又は時間経過に比べて、疾患、障害又は状態の程度 (extent) 及び/又は望ましくない臨床徴候が減り、及び/又は進行の時間経過が、低減又は延長されることを意味する。

【0073】

用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳類のための単位投与量として適切な物理的に別々の単位を指し、各単位は、任意の適切な医薬上の賦形剤又は賦形剤類と関連して所望の治療効果を生じるために計算された予め決定された量の活性材料を含む。例示の限定のない単位剤形は、錠剤 (例えば、チュワブル錠)、カプレット、カプセル剤 (例えば、硬質カプセル剤又は軟質カプセル剤)、トローチ剤、フィルム、ストリップ、ゲルカップ、及びシロップが挙げられる (下も参照されたい)。

10

【0074】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、図面及び特許請求の範囲で記述される。

【0075】

(発明の詳細な説明)

本発明は、マラリアの治療に有用な新規の化合物及び医薬組成物を提供する。本発明は、これらの化合物及び組成物を使用する方法、並びに関連したキットも提供する。

【0076】

利用性及び投与

20

本明細書に記述される化合物は、本発明の方法に有用であり、なんら特定の理論に結び付けることなく、マラリアを引き起こす寄生性原虫 (例えば、*P. falciparum*、*P. vivax*、*P. ovale*、*P. malariae* 及び/又は *P. knowlesi*) の成長を阻害するか、死滅させるそれらの能力を通してそれらの所望の効果を発揮すると考えられる。いくつかの実施形態では、マラリアの治療としては、原因となる発症予防 (prophylaxis)、例えば肝臓を超えるプラスモジウム属感染の伝播を予防すること、全身性疾患を予防すること、マラリアの症候性ステージを予防すること、感染の樹立を予防すること、及び/又はさらなる伝達 (例えば、蚊への) を予防することが挙げられる。いくつかの実施形態では、マラリアの治療は、治癒を達成することが意図される治療 (例えば、*P. vivax* 又は *P. malariae* の)、例えば、根治のための治療 (すなわち、肝臓からのヒプノゾイトを取り除くこと) を指す。種々の例では、方法は、肝臓から本明細書に記述されるとおりのマラリアを引き起こす寄生虫の感染の伝播を予防することを含む。

30

【0077】

本発明の化合物は、薬物耐性マラリア、例えばクロロキン、キニーネ、ピリメタミン、スルファドキシム、メフロキン、アーテメータ、ルメファントリン、アーテスネート、アモジアキン、ジヒドロアルテミシニン、ピペラキン、プログアニル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、アルテミシニン、アトバコン及びその任意の組み合わせに耐性なマラリアの治療に有用でありうる。

【0078】

40

本発明の方法での使用のために、本発明の化合物を、医薬又は獣医学的組成物として調製できる。選択された製剤は、治療される対象、投与の形態及び望まれる治療のタイプ (例えば、予防、発症予防 (prophylaxis) 又は治療) により変動する可能性がある。製剤技術の要約は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins、(2005); 及び Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick 及び J. C. Boylan 編、1988~1999、Marcel Dekker、New York に見出され、その各々は、参照により本明細書に組み込まれる。投与及び製剤の例示の経路は以下のとおり記述される。

50

## 【0079】

本発明の方法の実施で、本発明の化合物（又は医薬上許容しうるその塩）又は組成物は、当業界で知られている通常及び許容しうる経路及び方法のいずれかにより投与されうる。したがって、化合物又は組成物は、例えば、腸内又は胃腸内経路により（例えば、経口で、又は直腸で）、局所で（例えば、皮膚に、又は接触粘膜（例えば、口腔内（例えば、舌下又は頬側）、鼻腔内の、直腸内の又は尿生殖器表面））、非経口で（例えば、筋肉内、静脈内、皮下、関節内、小胞内、髄腔内、硬膜外、眼若しくは耳使用又は注射による）、経皮的に又は吸入（例えば、エアロゾルにより）により投与されうる。

## 【0080】

組成物は、当業者により適切であると決定される場合、固体、液体又は気体の形態でありうる。したがって、一般例として、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、シロップ、丸剤、腸溶性又は他の保護製剤、徐放製剤、エリキシル剤、粉剤、顆粒、懸濁液、エマルジョン、溶液、ゲル（例えば、ハイドロゲル）、ペースト、軟膏、クリーム、パップ剤、経皮パッチ、水薬、坐剤、浣腸剤、注射剤、インプラント、スプレー又はエアロゾルの形態でありうる。

10

## 【0081】

本発明の組成物は、一般に、本明細書に記述される、有効量の化合物、及び当業界でよく知られているとおりの1つ又は複数の医薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む。したがって、組成物は、1つ又は複数の希釈剤、緩衝剤、保存剤、塩、炭水化物、アミノ酸、担体タンパク質、脂肪酸、脂質などを挙げることができる。本明細書に記述される化合物は、例えば、組成物の総重量の1～95重量%を集計する量で存在しうる。

20

## 【0082】

注射用には、製剤は、水溶液又は懸濁液として、又は注入前の液体中の溶液又は懸濁液に適切な固体形態として、又はエマルジョンとして従来の形態で調製しうる。これらの製剤のための適切な賦形剤としては、例えば、水、生理食塩水、デキストロース及びグリセロールが挙げられる。このような組成物は、非毒性の補助剤物質、例えば湿潤剤又は乳化剤及びpH緩衝剤、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレートなども含むことができる。

## 【0083】

経口用途のための製剤は、1つ又は複数の非毒性の医薬上許容しうる賦形剤と混合して、本発明の化合物を含有する錠剤を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤又はフィラー（例えば、ショ糖、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンを含めたデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム）；造粒剤及び崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを含めたセルロース誘導体、ジャガイモデンプンを含めたデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩又はアルギン酸）；結合剤（例えば、ショ糖、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はポリエチレングリコール）；並びに潤滑剤、滑剤及び付着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水素付加植物油又はタルク）でありうる。他の医薬上許容しうる賦形剤は、着色剤、風味剤、可塑剤、保水剤及び緩衝剤でありうる。

30

40

## 【0084】

経口用途のための製剤は、チュワブル錠剤として、又は活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、ジャガイモデンプン、ラクトース、微結晶性セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カリウム又はカオリン）と混合される硬質ゼラチンカプセル剤として、又は活性成分が水又は油媒体、例えば、落花生油、液体パラフィン、又はオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセル剤としても提供されうる。粉剤、顆粒及びペレットは、従来の手段での錠剤及びカプセル剤の下で上に明記される成分を使用して、例えば、混合機、流動床装

50

置又はスプレー乾燥装置を使用して、調製されうる。

【0085】

溶解制御放出又は拡散制御放出は、化合物の錠剤、カプセル剤、ペレット又は顆粒製剤の適切なコーティングにより、又は化合物を適切なマトリックスに組み込むことにより達成されうる。制御放出コーティングとしては、上で明記される1つ又は複数のコーティング物質及び/又は例えば、シェラック、蜜蝋、グリコワックス (glycowax)、ヒマシ蝋、カルナウバ蝋、ステアリルアルコール、グリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセロールパルミトステアレート、エチルセルロース、アクリル酸樹脂、d1-ポリ乳酸、セルロースアセートブチレート、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシメタクリレート、メタクリレートハイドロゲル、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリレート、及び/又はポリエチレングリコールが挙げられうる。制御放出マトリックス製剤では、マトリックス材料としては、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバ蝋及びステアリルアルコール、carbopol 934、シリコーン、グリセリルトリステアレート、メチルアクリレート-メチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、及び/又はハロゲン化フルオロカーボンも挙げられうる。

10

【0086】

本発明の化合物及び組成物が経口投与のために組み込まれうる液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油又は落花生油などの食用油で風味付けされたエマルジョン、並びにエリキシル剤及び類似の医薬上のビヒクルが挙げられる。

20

【0087】

本発明の化合物及び組成物を、1つ又は複数の他の医薬品(下記を参照されたい)を任意選択で有するキットにパッケージ化できる。キットの限定のない例としては、例えば、バイアル中に2つ以上の丸剤、丸剤及び粉剤、坐薬及び液剤を、又は2つの局所用クリームを含むものが挙げられる。キットは、対象に単位用量の投与をする上で助けになる任意選択構成要素、例えば、粉末形態を再構築するためのバイアル、注射用のシリンジ、カスタム化したIVデリバリーシステム又は吸入装置を含みうる。さらに、単位用量キットは、組成物の調製及び投与のための説明書を含みうる。キットは、一対象のための単回使用単位用量、特定の対象のための複数回使用のものとして(一定用量で、又は個々の化合物が、治療進行として潜在的に変動しうる場合に)製造されうる;又はキットは、複数の対象に投与するために適した複数用量を含みうる(「バルクパッケージング」)。キット構成要素は、ボール紙、プラスチック製包み、ボトル及びチューブで組み立てられうる。

30

【0088】

本発明の化合物の用量は、投与の手段、対象の年齢及び体重、及び治療される対象の状態などの多くの因子に依り、最終的には、参加する医師又は獣医師により決定される。このような化合物の量は、参加する医師又は獣医師により決定されるとおり、「治療上有効な量」として本明細書及び特許請求の範囲で示される。例えば、本発明の化合物の用量は、典型的には、1日当たり約1から約1000mgの範囲である。好ましくは、治療上有効な量は、1日当たり約1mgから約500mgの量である。

40

【0089】

本明細書に記述されるとおりの各薬物の投与は、独立に、1日から1年までの間毎日1回から4回であることができ、対象の寿命でさえありうる。常習的な長期投与が示されうる。

【0090】

組み合わせ療法

本発明の化合物及び医薬組成物は、調製され、組み合わせ療法で使用されうる、すなわち、その化合物及び医薬組成物は、1つ又は複数の他の望ましい治療学又は医療手段と同時に、の前に、又は次に調製されるか又は投与されうる。組み合わせレジームで使用する

50

療法の特定の組み合わせ（治療学又は手段）は、所望の治療学及び／又は手段の適合性、及び達成される所望の治療効果を考慮する。使用される療法が、同じ障害について所望の効果を達成しうるか、又はそれらが、異なる効果（例えば、任意の副作用の制御）を達成しうることも評価される。

**【0091】**

本明細書に記述される化合物と組み合わせた他の薬物の例は、マラリアの治療のための医薬品（例えば、クロロキン、キニーネ、ピリメタミン、スルファドキシム、メフロキン、アーテメータ、ルメファントリン、アーテスネート、アモジアキン、ジヒドロアルテミシニン、ピペラキン、プログアニル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、アルテミシニン、アトバコン、マラリアの治療のために承認された任意の他の治療薬及びその任意の組み合わせ）が挙げられる。本明細書に記述される化合物と組み合わせた薬物の他の例としては、異なっているが、なお随伴又は関連した症候又は徴候の治療のための医薬品が挙げられる。組み合わせ方法は、当業者により適切であると決定されるとおり、一緒に又は別々に調製される2つ（以上）の薬剤の使用を含みうる。一例では、2つ以上の薬物は、薬剤の同時又はほぼ同時投与のために一緒に調製される。

10

**【実施例】****【0092】**

以下の実施例は、代表数の化合物の合成及びマラリアの治療におけるこれらの化合物の使用を例示する。したがって、実施例は、例示を意図するが、本発明を限定しない。特に例示されない追加の化合物は、本明細書で記述される方法と組み合わせて従来の方法を使用して合成しうる。

20

**【0093】**

（実施例1）化合物の合成

材料及び方法

本発明の化合物は、市販で利用可能な出発材料で開始し、当業者に知られている一般的な合成技術及び手段を利用して調製されうる。化学製品は、Aldrich、Argonaut Technologies、VWR及びLancasterなどの会社から購入しうる。クロマトグラフィーの供給品及び装置は、例えば、AnaLogix, Inc、Burlington, Wis.; Biotage AB、Charlottesville, Va.; Analytical Sales and Services, Inc.、Pompton Plains, N.J.; Teledyne Isco、Lincoln, Nebr.; VWR International、Bridgeport, N.J.; Varian Inc.、Palo Alto, Calif.及びMultigram II Mettler Toledo Instrument Newark, Del. Biotage、ISCOのような会社から購入でき、Analogixカラムは、標準クロマトグラフィーで使用される予め包装されたシリカゲルカラムである。

30

**【0094】**

方法A 保持時間の方法：UPLC-MS（Waters、Milford、MA）。移動相Aは、水中の0.1%水酸化アンモニウム又は0.05%TFAのいずれかからなった一方で、移動相Bは、アセトニトリル中の同じ添加剤からなった。勾配は、5%から95%移動相Bを、0.9mL/分で0.8分かけて実行する。Acquity BEH C18、1.7µm、2.1×50mmカラムを使用し、カラム温度を65に維持した。

40

**【0095】**

方法B 保持時間の方法：UPLC-MS（Waters、Milford、MA）。移動相Aは水中の0.1%水酸化アンモニウム又は0.05%TFAのいずれかからなった一方で、移動相Bは、アセトニトリルでの同じ添加剤からなった。勾配は、5%から95%移動相Bを、0.9mL/分で2.65分かけて実行する。Acquity BEH C18、1.7µm、2.1×50mmカラムを、65で維持されるカラム温度で使用した。

50

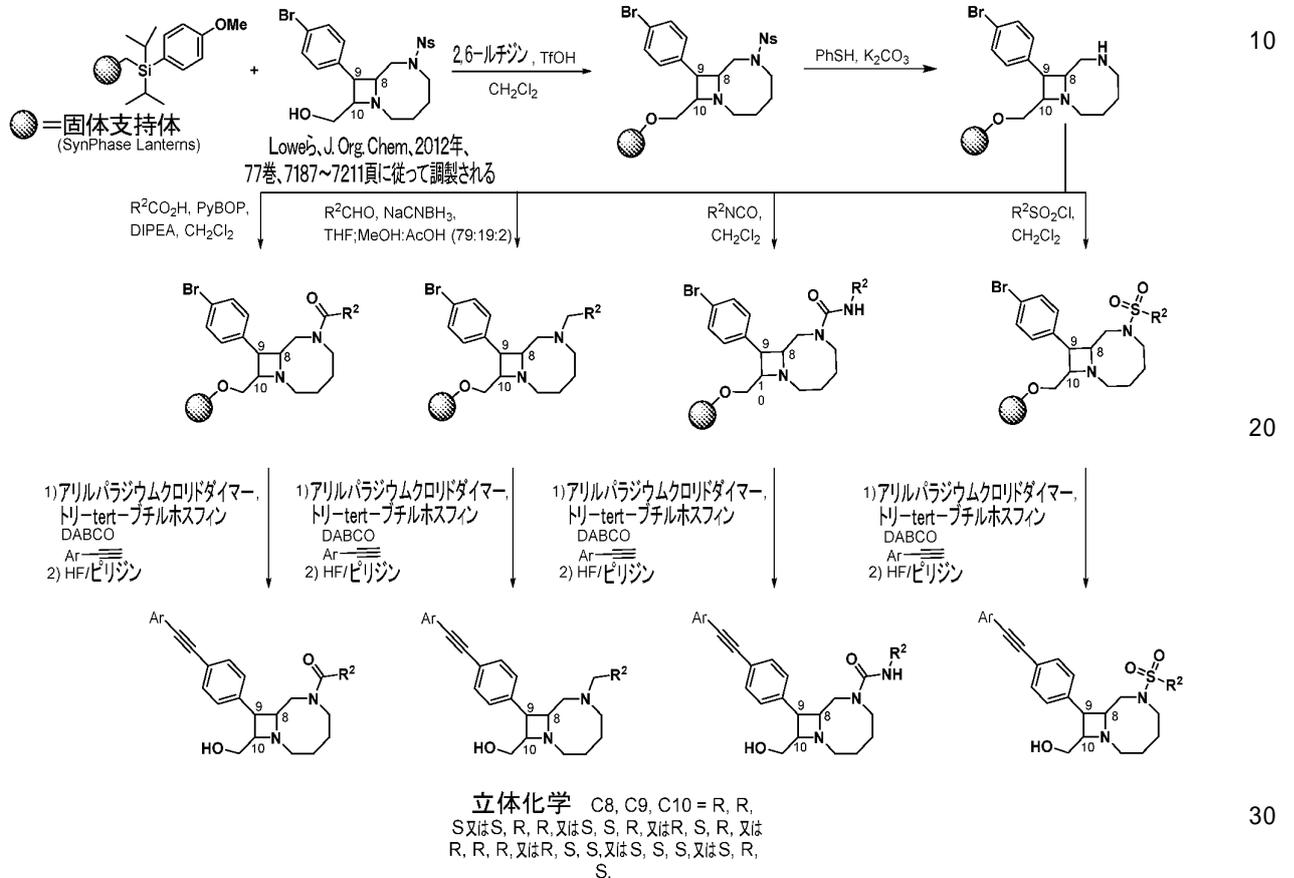
## 【0096】

式Iの化合物を、スキーム1から15により調製できる。

## 【0097】

一般的合成スキーム1は、化合物1~4、8、10、11~15、17~20、22~25、27~30、34、36、38、40、44、45、49~52、54、56、59、60、63、71、72、75、78、83及び93のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

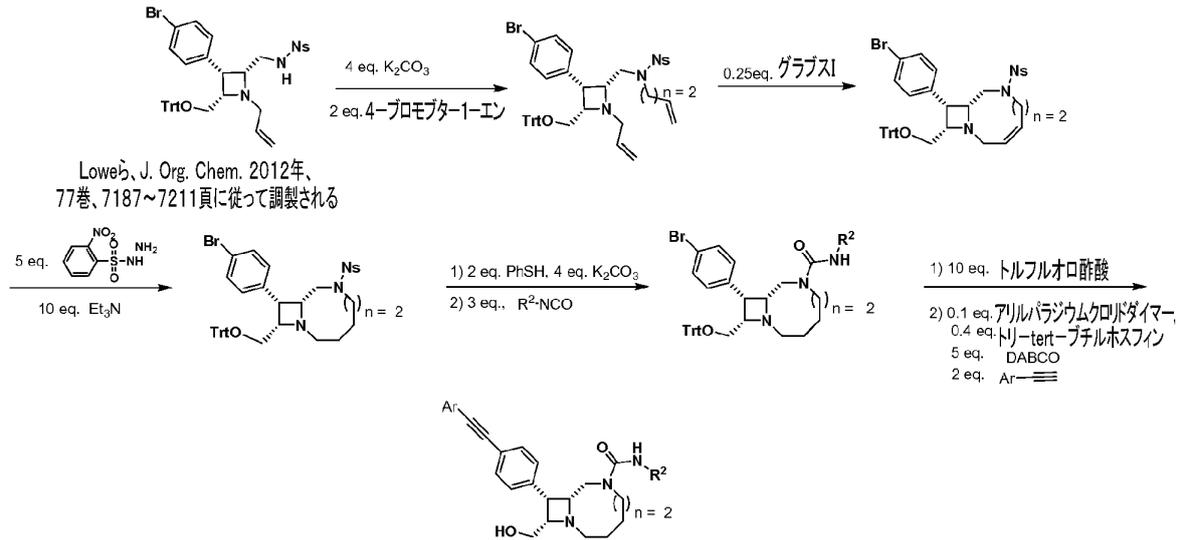
## 【化11】



## 【0098】

一般的合成スキーム2は、化合物74のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化12】



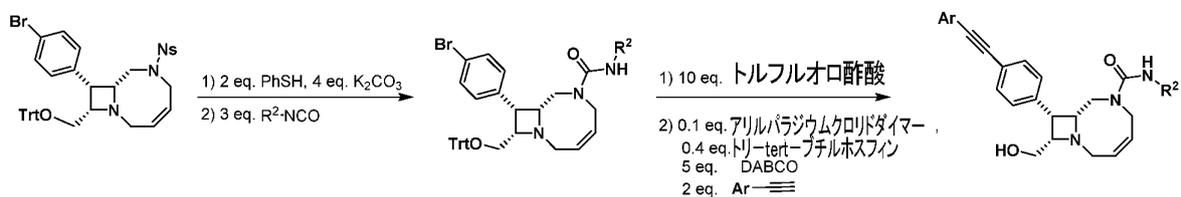
10

## 【0099】

一般的合成スキーム3は、化合物47のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

20

## 【化13】

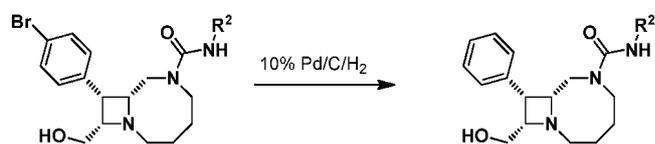


## 【0100】

一般的合成スキーム4は、化合物31のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

30

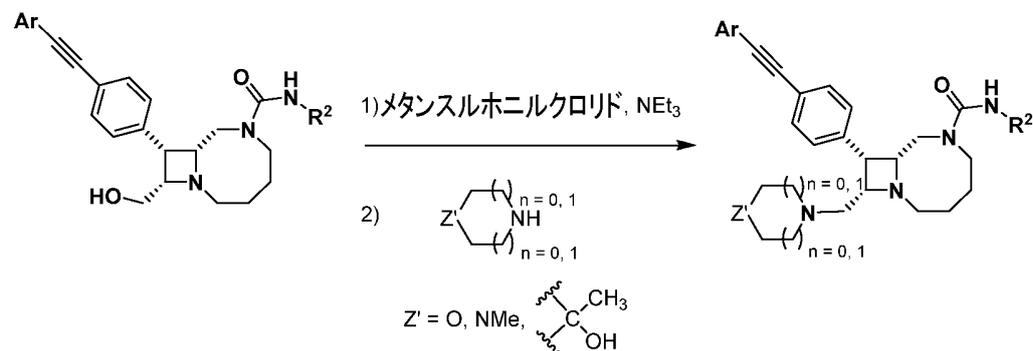
## 【化14】



## 【0101】

一般的合成スキーム5は、化合物32、33及び73のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化15】



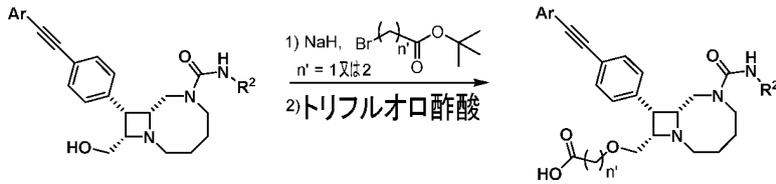
40

50

## 【0102】

一般的合成スキーム6は、化合物35、80、85又は86のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化16】

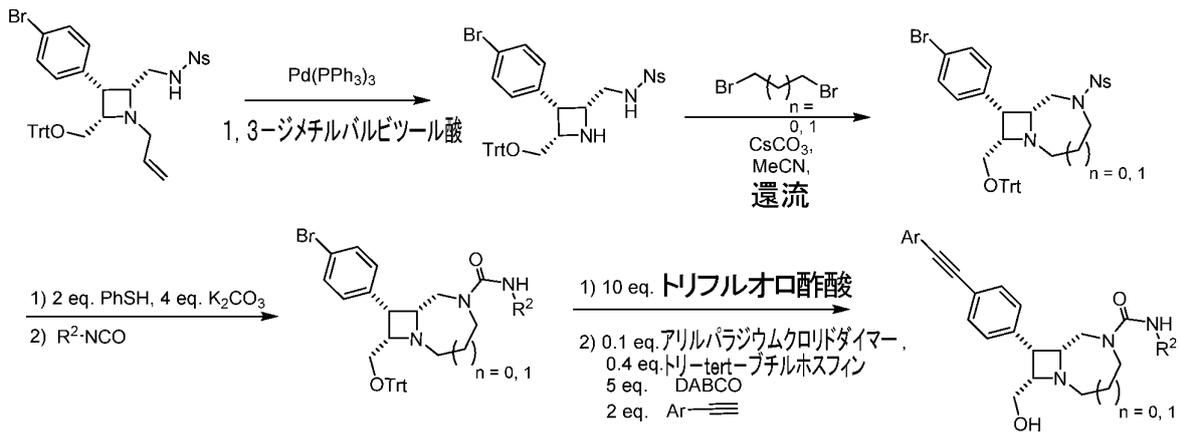


10

## 【0103】

一般的合成スキーム7は、化合物34及び79のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化17】

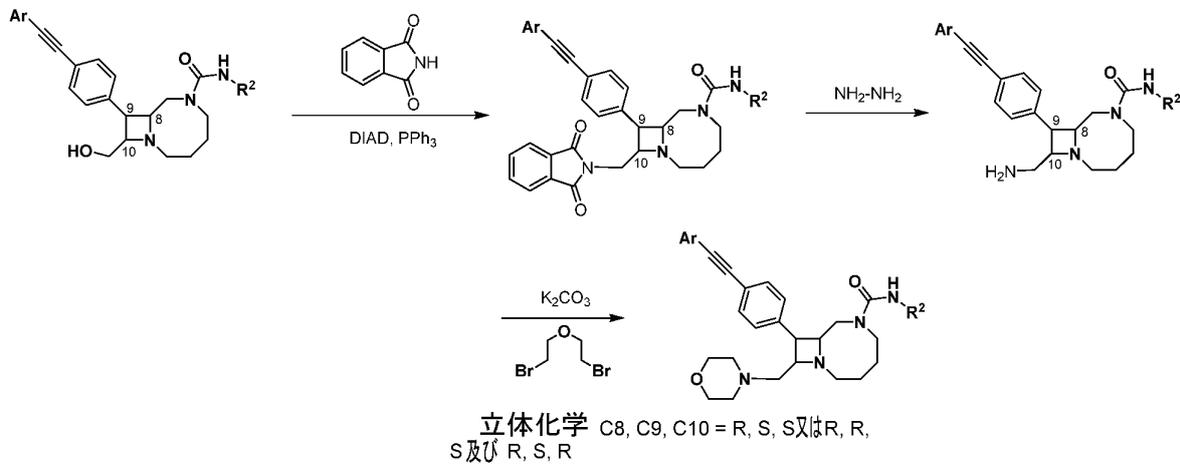


20

## 【0104】

一般的合成スキーム8は、化合物37、48、55、57及び84のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化18】

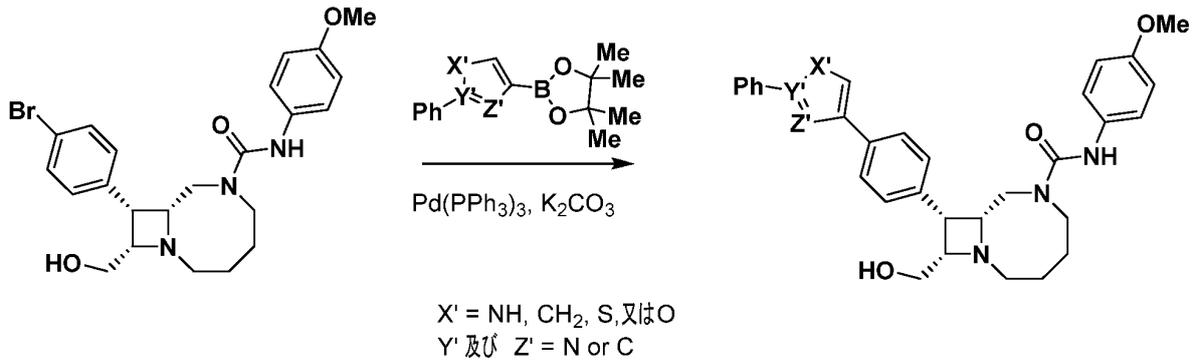


40

## 【0105】

一般的合成スキーム9は、化合物39、66及び77のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化19】

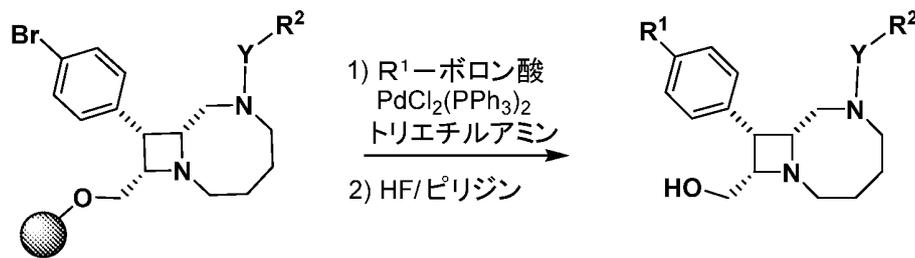


10

## 【0106】

一般的合成スキーム10は、化合物5、7、9、16、21、26、41、42、46、64、67及び69のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化20】

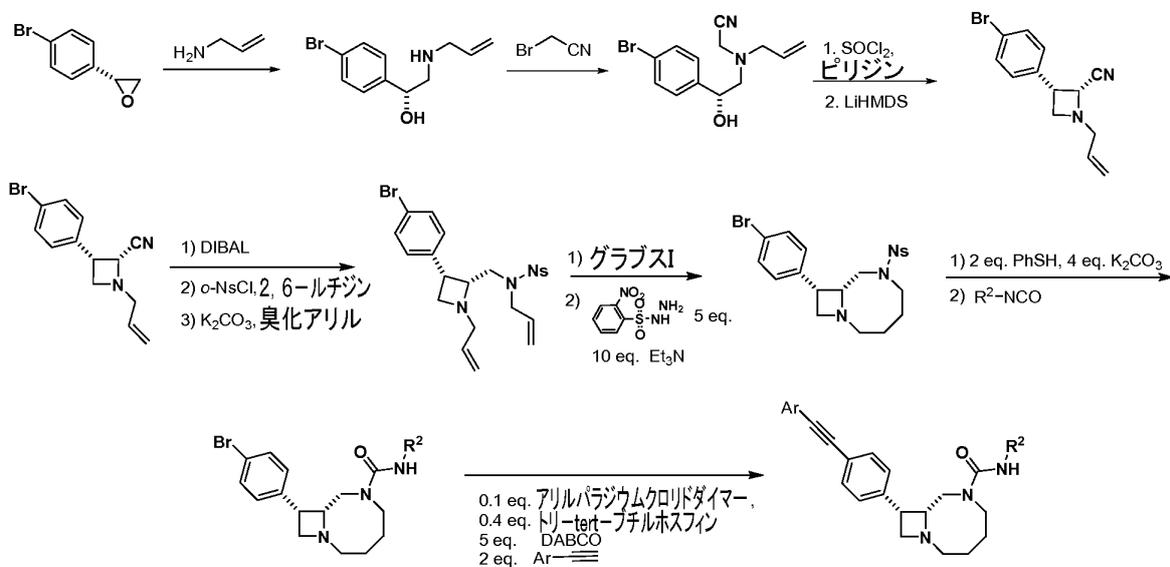


20

## 【0107】

一般的合成スキーム11は、化合物43及び70のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化21】



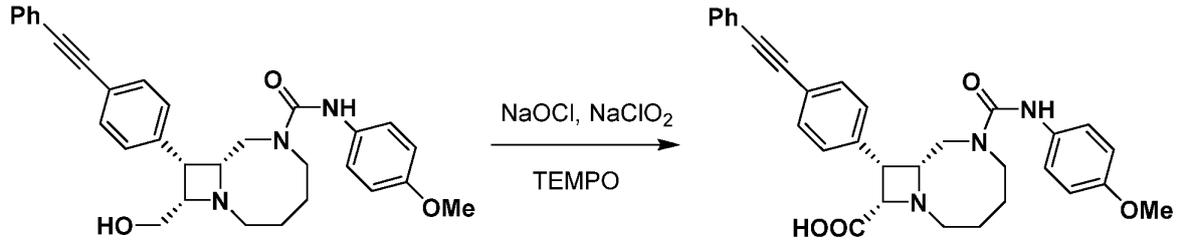
30

40

## 【0108】

一般的合成スキーム12は、化合物53のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

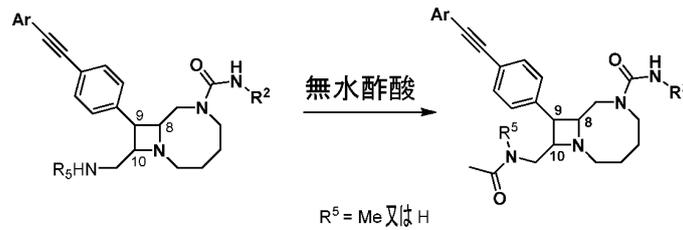
## 【化22】



## 【0109】

一般的合成スキーム13は、化合物58、65、76及び82のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化23】



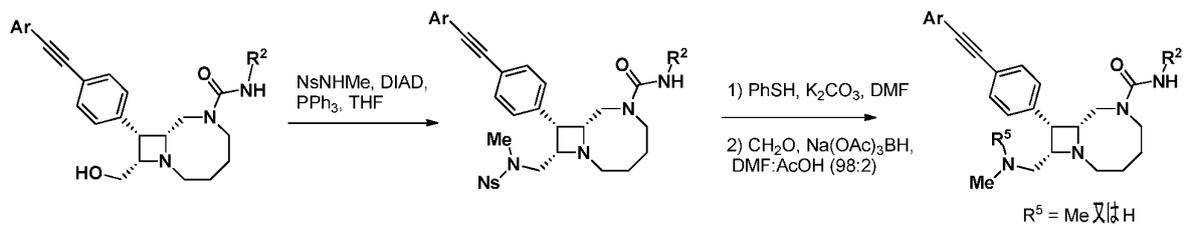
R<sup>5</sup> = Me又はH

立体化学 C8, C9, C10 = R, R, S及び R, S, R

## 【0110】

一般的合成スキーム14は、化合物61、68、88及び92のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化24】

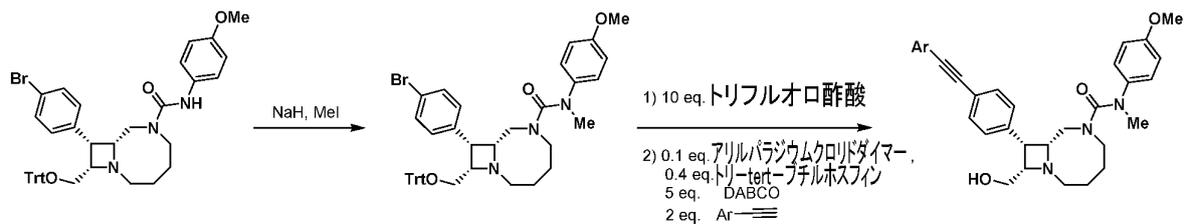


R<sup>5</sup> = Me又はH

## 【0111】

一般的合成スキーム15は、化合物62のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

## 【化25】



## 【0112】

一般的合成スキーム16は、化合物81のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製しうる方法を示す。

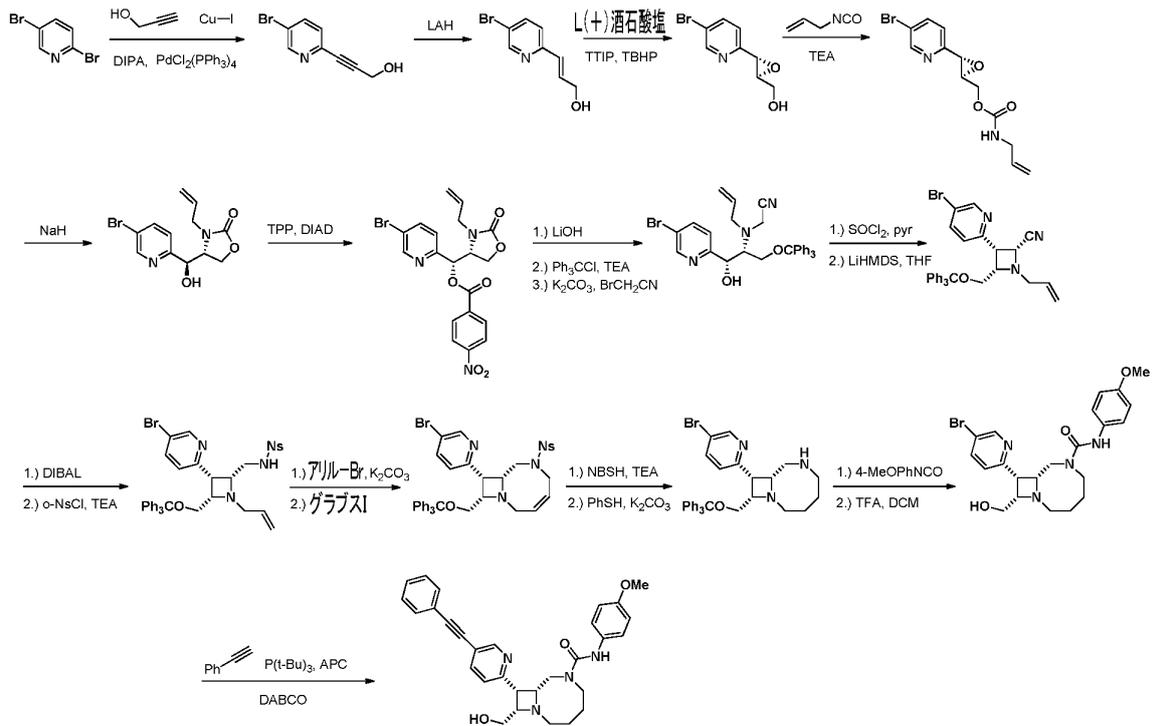
10

20

30

40

## 【化26】



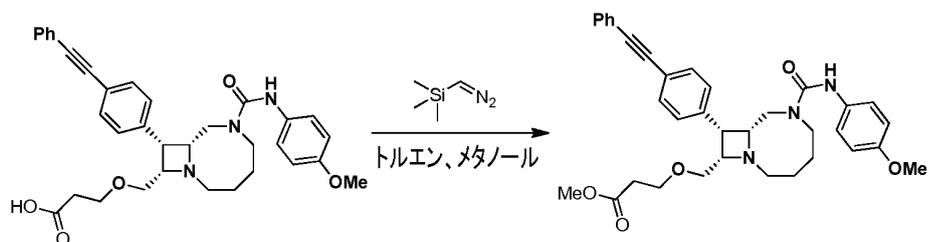
10

20

## 【0113】

一般的合成スキーム17は、化合物87のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化27】

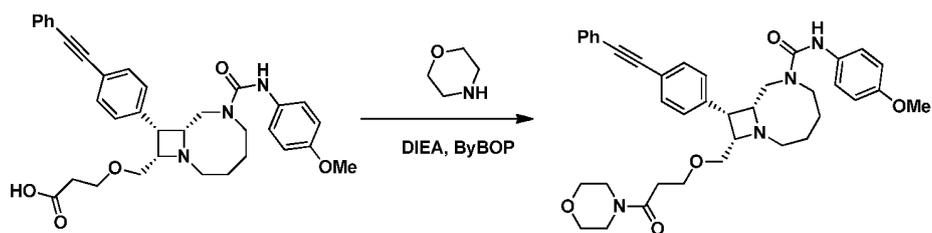


30

## 【0114】

一般的合成スキーム18は、化合物89のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化28】

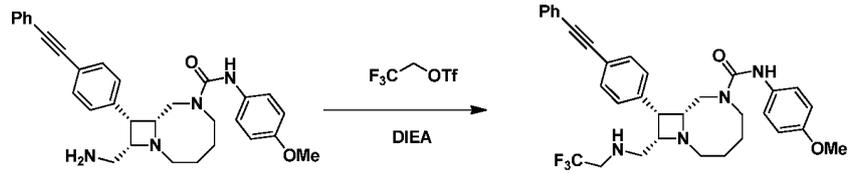


40

## 【0115】

一般的合成スキーム19は、化合物90のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

## 【化29】

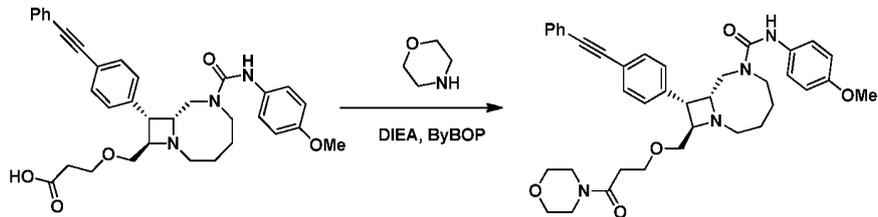


## 【0116】

一般的合成スキーム20は、化合物91のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

10

## 【化30】

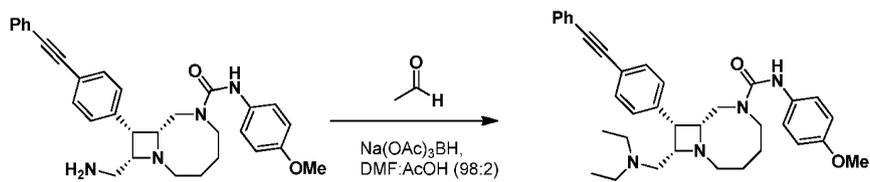


## 【0117】

一般的合成スキーム21は、化合物94のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

20

## 【化31】

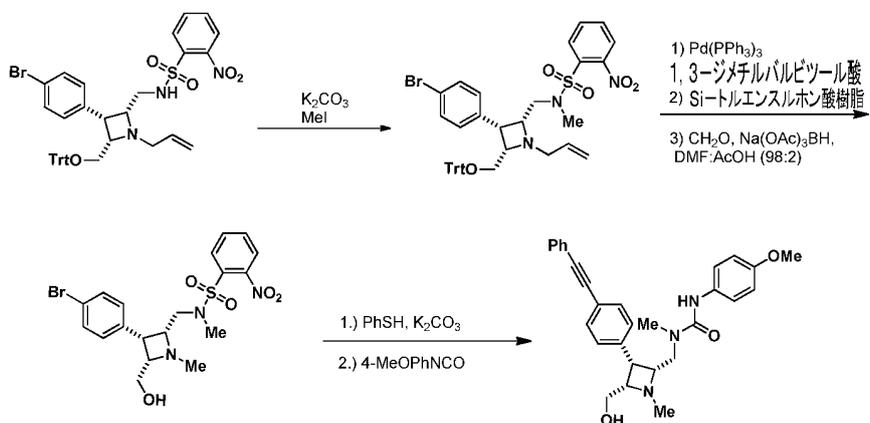


## 【0118】

一般的合成スキーム22は、化合物95のような本発明の所定の実施形態についての化合物を調製する方法を示す。

30

## 【化32】

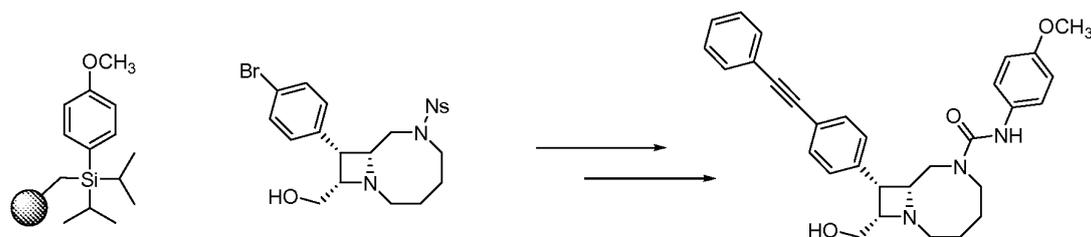


40

## 【0119】

化合物68の合成

## 【化33】



## 【0120】

## ランタンの充填

Lowe 及び同僚ら ( J . O r g . C h e m . 2 0 1 2 , 7 7 , 7 1 8 7 ~ 7 2 1 1 頁 ) の手段を使用して、( ( 8 R , 9 R , 1 0 S ) - 9 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 6 - ( ( 2 - ニトロフェニル ) スルホニル ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 6 . 2 . 0 ] デカン - 1 0 - イル ) メタノールを調製した。

## 【0121】

シリコン官能化ポリスチレン SynPhase Lanterns ( L - シリーズ ) で、固相合成を行った。200個のランタンを、真空下で、3時間乾燥させ、その後窒素でパージした。ジクロロメタンを添加し、ランタンをしっかりと覆い、DCM溶液 ( 4 0 m L ) 中の 3 % T f O H を、そのランタンに添加した。バイアルをキャッピングし、10分間振盪した。振盪の間に、色が、暗赤色に変化した。シリンジを使用して、液体を全て除去し、ルチジン ( 3 m L ) を添加した。フラスコを密閉し、数分間振盪させた。無水 D C M ( 1 2 0 m L ) 中の ( ( 8 R , 9 R , 1 0 S ) - 9 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 6 - ( ( 2 - ニトロフェニル ) スルホニル ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 6 . 2 . 0 ] デカン - 1 0 - イル ) メタノール ( 1 8 3 7 m g , 3 6 0 0 μ m o l ) の溶液を、ランタンに素早く添加した。反応フラスコを4日間振盪させた。溶液を除去し、ランタンを D C M で洗浄し、乾燥させた。

## 【0122】

## ノシル脱保護

ランタンを、DMF ( 0 . 8 m L / ランタン ) 中に懸濁させ、その後チオフェノール ( 0 . 0 3 3 m l , 0 . 3 2 0 m m o l ) を、次いで炭酸カリウム ( 0 . 0 6 6 g , 0 . 4 8 0 m m o l ) を添加した。ランタンを、65時間、室温で振盪した。ランタンを濾過し、ジクロロメタン、THF、THF / イソプロパノール ( 3 : 1 ) 、 T H F / 水 ( 3 : 1 ) 、 D M F 、 T H F / 水 ( 3 : 1 ) 、 T H F / イソプロパノール ( 3 : 1 ) 及び T H F で洗浄した。

## 【0123】

## 尿素キャッピング

ジクロロメタン ( 0 . 8 m L / ランタン ) をランタンに添加し、1 - イソシアナト - 4 - メトキシベンゼン ( 2 0 当量 ) を添加した。ランタンを、16時間、室温で振盪した。ランタンを濾過し、ジクロロメタン、THF、THF / イソプロパノール ( 3 : 1 ) 、 T H F / 水 ( 3 : 1 ) 、 D M F 、 T H F / 水 ( 3 : 1 ) 、 T H F / イソプロパノール ( 3 : 1 ) 及び T H F で洗浄した。

## 【0124】

## ソノガシラ ( Sonogashira ) 反応

ランタンをバイアルに入れ、DMF ( 0 . 8 m L / l a n t e r n ) をこのバイアルに添加した。ゴム製隔壁を有するキャップをバイアルに乗せ、バイアルを脱気し、アルゴンでパージした。Pd ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 2 . 0 当量 ) 、 C u I ( 3 . 0 当量 ) 、エチルベンゼン ( 2 0 当量 ) 及び E t <sub>3</sub> N ( 3 0 当量 ) をバイアルに添加した。ランタンを、振盪機に、5日間35 で入れた。ランタンをDMF、THF / 水 ( 3 : 1 ) 、 T H F / イソプロパノール ( 3 : 1 ) 及び T H F で2回洗浄した。各構築ブロック ( b u i l d i n

10

20

30

40

50

g block) から得た四分の一のランタンを、下記に記述される手段により切断し、HPLCにより分析した。未反応の出発材料が検出された場合、ランタンを、再度、反応条件にかけた。

【0125】

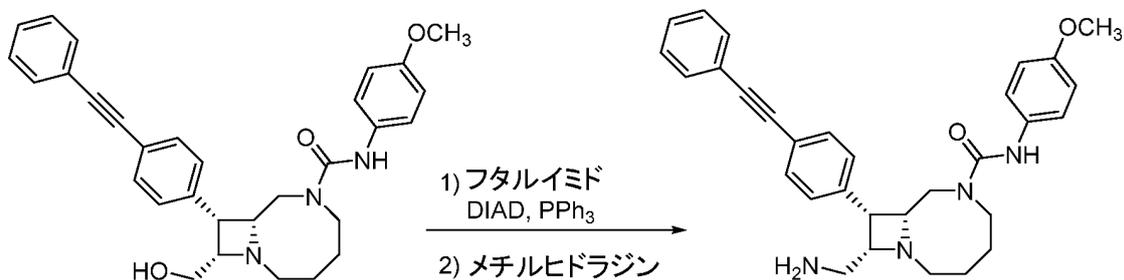
分割(cleavage)プロトコール

ランタンをバイアルに取り、安定化THF (350  $\mu$ L / ランタン) 中のHF / ピリジンの15%溶液を添加した。2時間後、分割溶液を、TMSOMe (700  $\mu$ L / ランタン) で急冷した。試料を、Genevac (登録商標) 溶媒蒸発システムで加熱なしに一夜濃縮した。SiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製を完了して、(8R, 9R, 10S) - 10 - (ヒドロキシメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル)フェニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ[6.2.0]デカン - 6 - カルボキサミド (89%収率) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50-7.42(m, 2H)、7.44-7.34(m, 4H)、7.31-7.24(m, 3H)、7.17(d, J=8.8Hz, 2H)、6.75(d, 8.8 2H)、6.05(s, 1H)、3.85-3.72(m, 1H)、3.70(s, 3H)、3.65-3.46(m, 5H)、3.46-3.35(m, 1H)、3.30-3.15(m, 1H)、3.01-2.90(m, 1H)、2.86-2.74(m, 1H)、2.44-2.29(m, 1H)、1.82-1.65(m, 2H)、1.64-1.48(m, 2H)。MS(ESI)C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値:496.25 実測値:496.48。

【0126】

【化34】

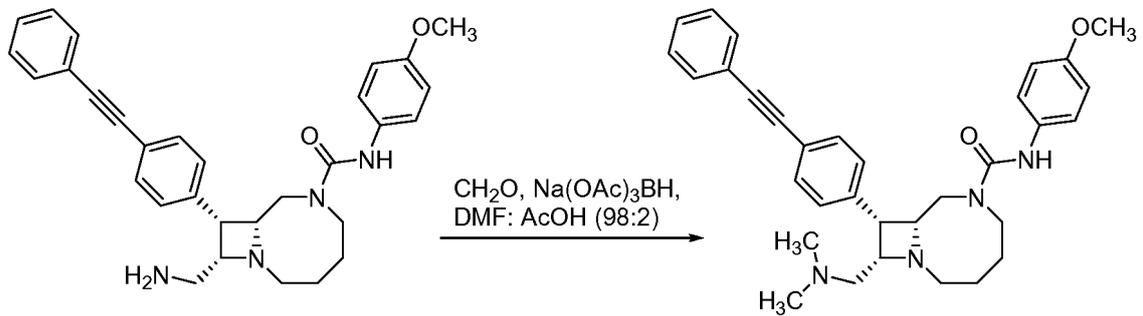


アルゴン下にて炎で乾燥させたフラスコに、0 で、THF (14.7 mL) 中のトリフェニルホスフィン (772 mg、2.94 mmol) の溶液を (E) - ジイソプロピルジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (572  $\mu$ L、2.94 mmol) にゆっくりと添加した。5分後、混合物は、ミルクイエローになった。その後、4.48 mL の調製混合物 (DIAD + PPh<sub>3</sub> + THF) (0.896 mmol) を、0 でTHF (500  $\mu$ L) 中の (8R, 9R, 10S) - 10 - (ヒドロキシメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル)フェニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ[6.2.0]デカン - 6 - カルボキサミド (126 mg、0.254 mmol) 及びフタルイミド (phthalimide) (56.1 mg、0.381 mmol) を含むフラスコに添加した。混合物を、2時間攪拌し、その後濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製して、(8R, 9R, 10S) - 10 - (ヒドロキシメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル)フェニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ[6.2.0]デカン - 6 - カルボキサミド (67%収率) で得て、それを、続くステップで直接使用した。(8R, 9S, 10S) - 10 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)メチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル)フェニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ[6.2.0]デカン - 6 - カルボキサミドを、エタノール (1.85 mL) に溶解し、これにメチルヒドラジン (98  $\mu$ L、1.857 mmol) を添加し、反応混合物を、80 で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。SiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製を達成して、(8R, 9S, 10S) - 10 - (アミノメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル)フェニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ[6.2.0]デカン - 6 - カルボキサミド (46%収率) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55-7.38(m, 5H)、7.30-7.22(m, 3H)、7.22-7.12(m, 3H)、6.81-6.64(m, 2H)、6.05(s, 1H)、3.84-3.73(m, 1H)、3.69(s, 3H)、3.61-3.51(m, 2H)、3.50-3.43(m, 1H)、3.41-3.36(m, 1H)、3.26-3.24(m, 2H)、2.97-2.85(m, 1H)、2.85-2.76(m, 1H)、2.76-2.68(m, 1H)、2.33-2.23(m, 1H)、1.79-1.65(m, 2H)、1.62-1.50(m, 2H)。MS(ESI) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$  [M+H] $^+$ の計算値:495.27、実測値:495.49。

【0127】

【化35】



10

Ar下DCM (5 mL) 中の (8R, 9S, 10S) - 10 - (アミノメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル) フェニル) - 1, 6 - ジアザピシクロ [6.2.0] デカン - 6 - カルボキサミド (150 mg、0.303 mmol) に、硫酸マグネシウム (365 mg、3.03 mmol)、続いてホルムアルデヒド (135  $\mu\text{l}$ 、1.820 mmol) を添加した。その後、無水トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (900 mg、4.25 mmol) を添加し、反応物を2時間攪拌した。その後、重炭酸ナトリウム溶液を添加し、反応物を15分間攪拌し、その後、DCM (3  $\times$ ) で抽出した。反応混合物を濃縮した。SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製を達成して、(8R, 9S, 10S) - 10 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル) フェニル) - 1, 6 - ジアザピシクロ [6.2.0] デカン - 6 - カルボキサミド (73% 収率) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.59-7.42(m, 5H)、7.41-7.32(m, 3H)、7.30-7.22(m, 3H)、6.91-6.77(m, 2H)、6.13(s, 1H)、3.94-3.82(m, 1H)、3.79(s, 3H)、3.71-3.43(m, 4H)、3.31-3.16(m, 1H)、3.12-2.99(m, 1H)、2.95-2.80(m, 1H)、2.56-2.43(m, 2H)、2.40-2.27(m, 1H)、2.08(s, 6H)、1.91-1.71(m, 3H)、1.72-1.55(m, 1H)。MS(ESI) $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$  [M+H] $^+$ の計算値:523.299、実測値:523.63。

30

【0128】

(実施例2)

*P. falciparum* の Dd 2 株に対して選択された化合物の活性

寄生虫血が3~8%に達するまで、*P. falciparum* (マラリア) の Dd 2 株を、完全培地 (L - グルタミン、4.3% 熱不活化 O - 陽性ヒト血清、2.08 mg/ml アルブマックス (albumax)、0.013 mg/ml ヒポキサンチン、1.17 mg/ml グルコース、0.18% NaHCO<sub>3</sub>、0.031 M HEPES、2.60 mM NaOH 及び 0.043 mg/ml ゲンタマイシンを有する RPMI) で培養した。ギムザ染色した血液スミアから得られる少なくとも500個の赤血球細胞を検査することにより、寄生虫血症を決定した。A - 4 - 81ローターを有する Eppendorf 遠心機 5810 R を使用して、試験された O - 陽性の赤血球細胞と一緒に Dd 2 培養物を、室温で、2,000 rpm で、5分間遠心分離した。培地を吸引した。化合物スクリーニングのために、1% 寄生虫血及び1.0% ヘマトクリットでの寄生虫希釈を、スクリーニング培地 (L - グルタミン、4.16 mg/ml の albumax II、0.013 mg/ml ヒポキサンチン、1.73 mg/ml グルコース、0.18% NaHCO<sub>3</sub>、0.031 M HEPES、2.60 mM NaOH 及び 0.043 mg/ml ゲンタマイシ

40

50

ンを有するRPMI)で作った。懸濁液を、93%窒素、4%二酸化炭素及び3%酸素で通気し、必要になるまで37℃に置いた。液体ディスペンサーを使用して、20µlのスクリーニング培地を、384穴の黒色透明底のプレートに分注した。PinToolを用いて、DMSOに溶解した100nlの化合物を、対照化合物(メフロキン)と一緒にアッセイプレートに移した。次に、最終寄生虫血が1%であり、最終ヘマトクリットが1.0%であるように、スクリーニング培地中の30µlの寄生虫懸濁液をアッセイプレートに分注した。DMSOの最終濃度は、0.125%であった。20µMの最終濃度でメフロキン及び0.125%の最終濃度でDMSOをアッセイプレート内で使用して、それぞれ、バックグラウンド及びベースライン対照として機能させた。そのアッセイプレートを、インキュベーターに移した(37℃での72時間のインキュベーションの間に93%窒素、4%二酸化炭素及び3%酸素)。溶解緩衝液(20mM Tris-HCl、5mM EDTA、0.16% Saponin wt/vol、1.6% Triton X vol/vol)中10x SYBR Green I (Invitrogen; 10,000x濃度で供給される)から10マイクロリットルの検出試薬を、アッセイプレートに分注した。最適な染色のために、アッセイプレートを、室温で、24時間、暗所に放置した。アッセイプレートを、505二色性鏡を有するEnvision(PerkinElmer)リーダーを使用して、485-nm励起及び530-nm発光設定で読み取り、プレート読取は、底部からであった。

10

【0129】

上述のプロトコールに続いて、化合物1~95についての50%有効濃度(EC<sub>50</sub>)を、P. falciparum Dd2に対して測定し、結果は、下の表2に示される：

20

【0130】

【表 2】

表 2

化合物番号	EC <sub>50</sub> Dd2 (nM)	化合物番号	EC <sub>50</sub> Dd2 (nM)	化合物番号	EC <sub>50</sub> Dd2 (nM)
1	427	33	2324	65	110
2	165	34	4659	66	1313
3	118	35	65	67	19500
4	131	36	7900	68	3
5	1066	37	148	69	19500
6	552	38	15	70	13
7	1194	39	5170	71	34
8	83	40	5160	72	17
9	518	41	9830	73	104
10	949	42	9680	74	87
11	17	43	229	75	71
12	950	44	1097	76	8
13	44	45	846	77	4886
14	1196	46	17828	78	61
15	254	47	23	79	850
16	618	48	36	80	23
17	560	49	65	81	34
18	800	50	1234	82	3
19	805	51	11	83	24
20	1326	52	17	84	52
21	623	53	2771	85	0.4
22	507	54	156	86	2
23	386	55	5	87	1
24	418	56	80	88	25
25	155	57	98	89	8
26	955	58	6	90	228
27	4	59	2700	91	14
28	368	60	61	92	108
29	898	61	47	93	138
30	42	62	4430	94	14
31	1824	63	1229	95	5000
32	158	64	1010		

## 【 0 1 3 1 】

(実施例 3)

選択された化合物のインビボ PK / 有効性

本発明の所定の化合物についてのインビボ抗マラリア活性を、0日目に *P. berghei* 株 ANKA (ml 当たり  $2 \times 10^7$  個の寄生赤血球) で静脈に感染させた 3 ~ 5 匹のメスの NMR I マウス (20 ~ 22 mg) の群について評価した。対照マウスでは、寄生虫血は、典型的には感染後 3 日目までに約 40% に上昇し、対照マウスは、感染後の 5 日目から 7 日目の間に死滅した。化合物を 50 mg / kg の投与量で、7% Tween 80 / 3% エタノール中で調製し、毎日 3 回継続用量 (感染後 24 時間、48 時間及び 72 時間) として経口で投与した。血液スメアを採取し、感染後 4 日目に染色した。感染の程度 (寄生虫血症が、感染赤血球率として表される) を、10,000 個の赤血球中 1 個の寄生虫の検出限界 (すなわち、0.01%) で、顕微鏡で決定した。対照と処置群とについての平均寄生虫血症率の間の差として活性を計算し、対照群に比した率として表した。この方法を用いて、本発明の化合物 (8R, 9R, 10S) - 10 - (ヒドロキシメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) - 9 - (4 - (フェニルエチニル) フェニル) - 1, 6 - ジアザピシクロ [6.2.0] デカン - 6 - カルボキサミド (化合物 27) は、寄生

10

20

30

40

50

虫血を4日目に57%まで減少させた。薬理学分析として、血液試料を、投与後1時間、4時間及び24時間で採取し、直ちに遠心分離し、血漿を分離し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結した。LC/MSによる分析の前に、血漿タンパク質を、アセトニトリル(2:1 v/v)の添加により沈殿させた。ブランクの血漿を使用して調製し、試料と同じ方法で加工した検量線との比較により定量を行った。

## 【0132】

(実施例4)

選択された化合物の単回投与量のインビボ有効性

CD-1マウス(メス、6~7週齢)に、処置の24時間前に、 $1 \times 10^6$ 個の*P. berghei* (ANKA GFP-luc)血液ステージ寄生虫を静脈内で接種し、0時間目に、化合物を、単回投与量の100又は50mg/kgとして、経口で投与した。寄生虫血を、インビボImaging System (IVIS100、Xenogen; Caliper Life Science)により観察して、生物発光シグナルを獲得した。25%を超える寄生虫血を有するマウスを安楽死させた。

10

## 【0133】

結果は、図1で示される(パネルA及びB)。感染は、未処置マウス(対照)で迅速に進行し、研究の6日目あたりに安楽死させた。化合物37及び68を、様々な時間で試験した;したがって、アーツネート対照(ART)は、各化合物について示される。単回投与量の100mg/kgのARTは、寄生虫の迅速な抑制を生じたが、その半減期が短いため、寄生虫は、迅速に再出現する。単回投与量の100mg/kgの化合物37は、約1週間、寄生虫血症を阻止した(この研究では $\text{ED}_{25} = 100 \text{ mg/kg}$ )一方で、単回投与量の50mg/kgの化合物68は、感染マウスの100%治癒を生じた( $\text{ED}_{100} = 50 \text{ mg/kg}$ )。全ての画像は、同じカラースケールで標準化される。

20

## 【0134】

(実施例5)

*P. berghei*の蚊への伝達の予防

CD-1マウスを、96時間、*P. berghei* (ANKA GFP-luc)に感染させて、その後ピヒクル[70%PEG400及び30%( $\text{H}_2\text{O}$ 中の5%グルコース)]又は単回投与量を増加させて化合物37(0日目)で処置した。0日目の平均寄生虫血症率(%)は、2.1%であった。研究の2日目に、マウスに麻酔をかけ、メスの*Anopheles stephensi*蚊を、20分間そのマウスで飼育させた。9日目に、蚊の中腸を摘出し、オーシストを、顕微鏡で数え上げた(12.5x倍率、オーシストは、対照で斑点として目視可能、図2、パネルA)。

30

## 【0135】

未処置のマウスで飼育した蚊は、多くの目視可能なオーシストを有した( $210.4 \pm 30.6$ )一方で、化合物37のマウスで飼育した蚊(全用量)には、検出可能なオーシストはなかった(図2、パネルB)。

## 【0136】

(実施例6)

インビボ*P. berghei*肝臓ステージアッセイ

CD-1マウスに、*A. stephensi*から新たに摘出した $1 \times 10^5$ *P. berghei* (ANKA luc-GFP)スポロゾイトを接種(IV)し、0時間目にピヒクル又は化合物37(25、5.0、1.0又は0.2mg/kg)の単回投与量(PO)ですぐに処置した。トランスジェニック寄生虫から得られる生物発光シグナルを、インビボImaging System (IVIS100、Xenogen; Caliper Life Science)により観察した。

40

## 【0137】

未処置の対照マウスは、3日目までに全身性(血液ステージ)寄生虫血症を示した一方で、アトバコン(ATV)及び化合物37で処置されたマウス(5mg/kgで投与した)は寄生虫なしのままであり(図3)、肝臓ステージの寄生虫の有効な阻害を示した。

50

このアッセイでの化合物 37 についての  $ED_{50}$  は  $1 \text{ mg} / \text{kg}$  であった。

【0138】

(他の実施形態)

本発明は、特定の実施形態と関連して記述された一方で、さらなる改変をする能力があり、本出願が、一般に、本発明の原理に伴う本発明の任意の変法、使用又は適合を網羅し、本開示からのこのような逸脱が、本発明が属する技術内の既知又は慣行の範囲と共に含まれることが意図され、上に明らかにされた必須の特徴に適用されうるということが分かる。

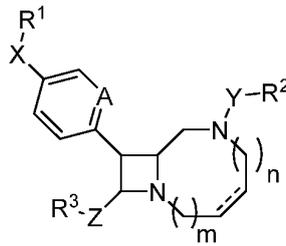
【0139】

本発明は、以下の番号付けされた段落でさらに記述される。

【0140】

1. 式 (I) :

【化36】



式 I

(式中、破線は、任意の二重結合を表し；

$m$  は、0 又は 1 であり；

$n$  は、0、1 又は 2 であり；

$A$  は、 $CH$  又は  $N$  であり；

$X$  は、非存在又は  $-C-C-$  であり；

$R^1$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_3 \sim C_{10}$  カルボシクリル又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリールであり；

$Y$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $-C(O)NR^4-$ ； $-SO_2-$  又は  $-C(O)-$  であり；

$R^2$  は、 $C_1 \sim C_6$  ペルフルオロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  カルボシクリル又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリールであり；

$Z$  は、非存在、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン又は  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキレンであり；

$R^3$  は、水素、ヒドロキシル、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$  又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクリルであり；

$R^4$  は、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^5$  及び  $R^6$  は、独立に水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル又は  $C_1 \sim C_6$  アシルであり；

$R^7$  は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル又は  $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクリルである)

の表 1 の化合物 1 から 30 のいずれか 1 つの構造を有しない化合物又は医薬上許容しうるその塩。

【0141】

2. 上記化合物は、構造：

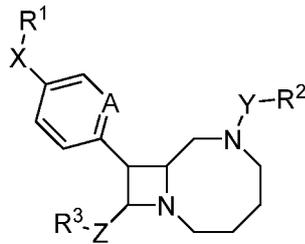
10

20

30

40

【化 3 7】



式 II

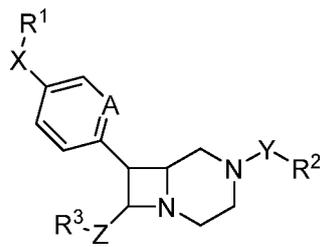
10

を有する、段落 1 に記載の化合物。

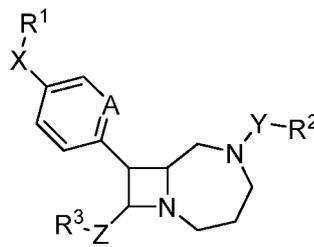
【 0 1 4 2】

3 . 上記化合物は、構造 :

【化 3 8】

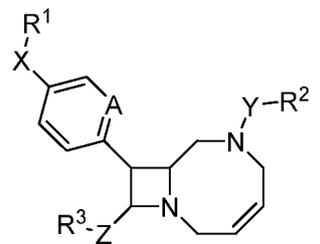


式 III

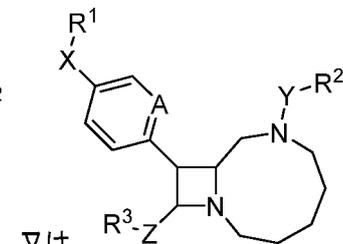


式 IV

20



式 V



式 VI

30

を有する、段落 1 に記載の化合物。

【 0 1 4 3】

4 . X は - C C - である、段落 1 から 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 4 4】

5 . R<sup>1</sup> は、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールである、段落 1 から 4 のいずれか 1 つに記載の化合物

【 0 1 4 5】

6 . Y は、- C ( O ) N R<sup>4</sup> - である、段落 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

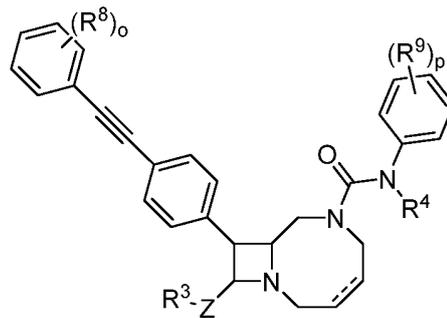
【 0 1 4 6】

7 . R<sup>2</sup> は、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> カルボシクリル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ヘテロアリールである、段落 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 4 7】

8 . 上記化合物は、構造 :

## 【化 3 9】



10

## 式 VII

(式中、 $o$  及び  $p$  は、独立に 1、2、3、4 又は 5 であり；並びに  $R^8$  及び  $R^9$  は、独立に水素、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキルである) を有する、段落 1 から 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0148】

9.  $-ZR^3$  は、水素又は  $-CO_2H$  である、段落 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

## 【0149】

10.  $Z$  はメチレンである、段落 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0150】

11.  $R^3$  は、ヒドロキシル、4-メチルピペラジル、4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジル、3-ヒドロキシル-3-メチル-アゼチジニル、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、モルホリニル、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$  又は  $-N(CH_3)C(O)CH_3$  である、段落 1、2、8 又は 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0151】

12.  $Z$  は、 $-CH_2OCH_2-$  又は  $-CH_2OCH_2CH_2-$  である、段落 1 から 8 又は 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【0152】

13.  $R^3$  は、 $C(O)R^7$  である、段落 1 から 8、10 又は 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0153】

14.  $R^7$  は、ヒドロキシル、メトキシ又はモルホリノである、段落 13 に記載の化合物。

## 【0154】

15.  $-YR^2$  は  $-CH_2CH_2CF_3$  である、段落 1 から 5、又は 9 から 14 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【0155】

16.  $Y$  は、メチレン又は  $-SO_2-$  である、段落 1 から 5、7 又は 9 から 14 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0156】

17.  $R^2$  は、4-メトキシ-フェニルである、段落 1 から 14 又は 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0157】

18.  $R^1$  は、 $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリールである、段落 1 から 4、6、7 又は 9 から 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0158】

50

19. 上記  $C_2 \sim C_9$  ヘテロアリールは、2 - ピリジル又は 3 - ピリジルである、段落 18 に記載の化合物。

【0159】

20. Y は、 $-C(O)NH-$  である、段落 18 又は 19 に記載の化合物。

【0160】

21.  $R^2$  は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールである、段落 20 に記載の化合物。

【0161】

22.  $-ZR^3$  は、水素、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$  又は  $CH_2NHC(O)CH_3$  である、段落 1 から 8 又は 15 から 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0162】

23. Y は、メチレンである、段落 18 又は 19 に記載の化合物。

【0163】

24.  $R^2$  は、3 - メトキシ - フェニルである、段落 1 から 14、16 又は 18 から 22 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0164】

25.  $R^1$  は、イソ - ブチル、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである、段落 1 から 4、5 から 7、9 から 17 又は 20 から 24 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0165】

26. Y は、 $-C(O)NH-$  である、段落 25 に記載の化合物。

【0166】

27.  $R^2$  は、2 - メトキシ - フェニル又は 4 - メトキシ - フェニルである、段落 26 に記載の化合物。

【0167】

28. Y は、 $-SO_2-$  である、段落 25 に記載の化合物。

【0168】

29.  $R^2$  は、4 - メトキシ - フェニル又はベンジルである、段落 1 から 6、9 から 14、16、18 から 20、22、23、25、26 又は 28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0169】

30. X は、非存在である、段落 1 から 3、5 から 7 又は 9 から 29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0170】

31.  $R^1$  は、水素、フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - フェニル、4 - メチル - フェニル、シクロヘキセニル、2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1 - フェニル - ピロール - 3 - イル、4 - ピリジル又は 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イルである、段落 30 に記載の化合物。

【0171】

32.  $-ZR^3$  は  $-CH_2OH$  である、段落 30 又は 31 に記載の化合物。

【0172】

33.  $-YR^2$  は  $-CH_2CH_2CF_3$  である、段落 30 から 32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0173】

34. Y は、 $-SO_2-$  であり、 $R^2$  は、3 - メチル - フェニル又は 4 - フルオロ - フェニルである、段落 30 から 32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0174】

35. Y は、 $-C(O)NH-$  であり、 $R^2$  は、4 - メトキシ - フェニルである、段落 30 から 32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0175】

10

20

30

40

50

36. Aは、CHである、段落1から35のいずれか1つに記載の化合物。

【0176】

37. Aは、Nである、段落1から35のいずれか1つに記載の化合物。

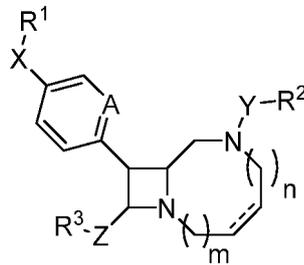
【0177】

38. 表1の化合物31から95のいずれか1つの構造を有する化合物又は医薬上許容しうるその塩。

【0178】

39. 構造：

【化40】



式 1

(式中、破線は、任意の二重結合を表し；

mは0又は1であり；

nは0、1又は2であり；

AはCH又はNであり；

Xは非存在又は - C - C - であり；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり；

YはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、-C(O)NR<sup>4</sup>-；-SO<sub>2</sub>-又は-C(O)-であり；

R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>カルボシクリル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり；

Zは非存在、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキレンであり；

R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシル、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルであり；

R<sup>4</sup>は水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立に水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルであり；

R<sup>7</sup>はヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル又はC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクリルである

)を有する、治療上有効な量の化合物又は医薬上許容しうるその塩；及び医薬上許容しうる賦形剤を含む医薬組成物。

【0179】

40. 上記化合物は、表1の化合物1から95のいずれか1つの構造を有するか、又は医薬上許容しうるその塩である、段落39に記載の医薬組成物。

【0180】

41. 上記化合物は、段落2から37のいずれか1つの構造を有する、段落39に記載の医薬組成物。

【0181】

42. 対象におけるマラリアを予防又は治療する方法であって、構造：

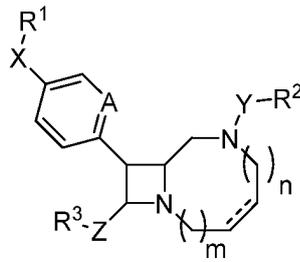
10

20

30

40

## 【化 4 1】



式 1

10

( 式中、破線は、任意の二重結合を表し；

m は 0 又は 1 であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

A は C H 又は N であり；

X は非存在又は - C - C - であり；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> カルボシクリル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ヘテロアリールであり；

Y は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、- C ( O ) N R<sup>4</sup> - ; - S O<sub>2</sub> - 又は - C ( O ) - であり；

20

R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> カルボシクリル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ヘテロアリールであり；

Z は非存在、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキレンであり；

R<sup>3</sup> は水素、ヒドロキシル、- N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、- C ( O ) R<sup>7</sup> 又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ヘテロシクリルであり；

R<sup>4</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は独立に水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アシルであり；

R<sup>7</sup> はヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ヘテロシクリルである

) を有する、有効量の化合物又は医薬上許容しうるその塩を対象に投与するステップを含む、方法。

30

## 【 0 1 8 2 】

4 3 . 上記化合物が、表 1 の化合物 1 から 9 5 のいずれか 1 つ又は医薬上許容しうるその塩の構造を有する、段落 4 2 に記載の方法。

## 【 0 1 8 3 】

4 4 . 上記マラリアが、薬物耐性マラリアである、段落 4 2 又は 4 3 に記載の方法。

## 【 0 1 8 4 】

4 5 . 薬物耐性マラリアが、クロロキン、キニーネ、ピリメタミン ( p y m e t h a m i n e ) 、スルファドキシム、メフロキン、アーテメータ、ルメファントリン、アーテスネート、アモジアキン、ジヒドロアルテミシニン、ピベラキン、プログアニル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、アルテミシニン、アトバコン又はその任意の組み合わせに耐性である、段落 4 4 に記載の方法。

40

## 【 0 1 8 5 】

4 6 . 上記マラリアが、肝臓ステージのマラリアである、段落 4 2 から 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

## 【 0 1 8 6 】

4 7 . 上記対象の肝臓が、マラリアを引き起こす寄生虫に感染し、前記治療が、前記感染がそれらの肝臓から伝播することを予防する、段落 4 2 から 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【 0 1 8 7 】

48 . 上記マラリアが血液ステージのマラリアである、段落 4 2 から 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 8 8 】

49 . 上記マラリアが伝達ステージのマラリアである、段落 4 2 から 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 8 9 】

50 . 上記化合物が、段落 2 から 3 7 のいずれか 1 つの構造を有する、段落 4 2 又は 4 4 から 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 図 1 】

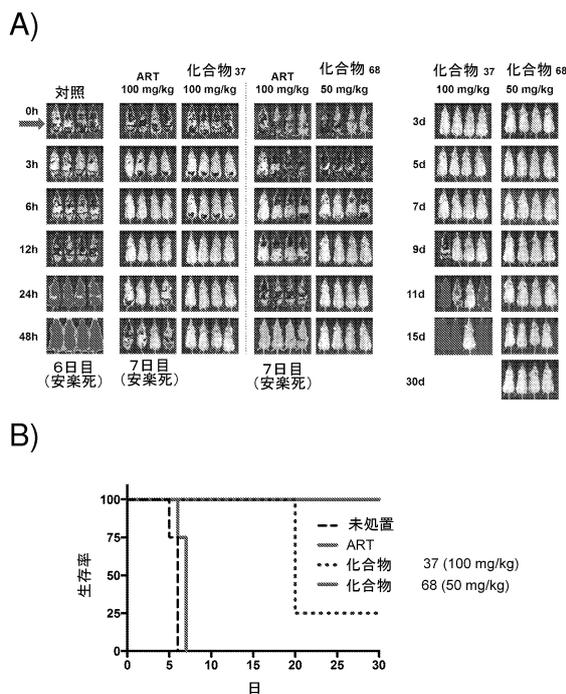


Figure 1

【 図 2 】

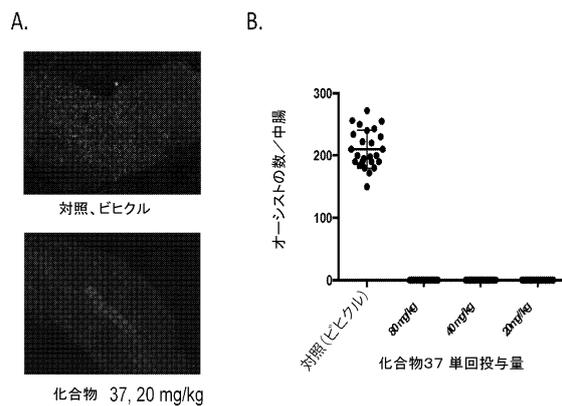


Figure 2

【 図 3 】

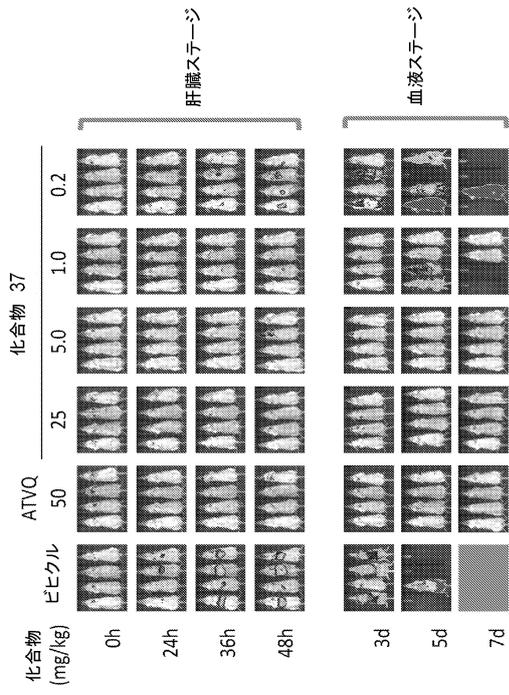


Figure 3

## フロントページの続き

- |                           |  |                 |
|---------------------------|--|-----------------|
| (51)Int.Cl.               |  | F I             |
| A 6 1 K 31/4427 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/427  |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/4427 |
| A 6 1 K 31/4985 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/496  |
| A 6 1 K 31/4523 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/4985 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/4523 |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01)    |  | A 6 1 K 31/551  |
| A 6 1 P 33/06 (2006.01)   |  | A 6 1 P 1/16    |
|                           |  | A 6 1 P 33/06   |
- (72)発明者 コマー、 イーモン  
アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州 ウォータータウン レプトン プレイス 4  
ナンバー4208
- (72)発明者 カトウ、 ノブタカ  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 1 マサチューセッツ州 ケンブリッジ エアハート ストリート 2  
ナンバー704
- (72)発明者 シェレール、 クリスティーナ  
アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州 コンコード ハイランド ストリート 97
- (72)発明者 バスティアン、 ジェシカ  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 デュバル、 ジェレミー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ルイス、 ティモシー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 セイズ、 モルガン  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ライティー、 マシュー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 プ、 ジュン  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ボードイン、 ジェニファー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ブレバン、 パートランド  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ムニョス、 ベニト  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 415  
ルーム7003 ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド気付

## (56)参考文献 国際公開第2016/172631(WO, A1)

Nature, 2016年, 538, 7625, 323-325

Nature, 2016年, 538, 7625, 344-349, DOI: 10.1038/nature19804

Antiviral Research, 2016年, 131, 19-25, DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.03.015

Journal of Organic Chemistry, 2012年, 77, 17, 7187-7211, DOI: 10.1021/jo300974j

PUBCHEM-CID 54668300 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8S,9R,10S)-N-(4-fluorophenyl)-10-(hydroxymethyl)-9-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54668298 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8S,9S,10S)-N-(4-fluorophenyl)-10-(hydroxymethyl)-9-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54651996 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (2R,3R,4R)-2-(hydroxymethyl)-N-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-4-[(propan-2-ylamino)methyl]azetidene-1-carboxamide

PUBCHEM-CID 54668942 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8R,9R,10R)-N-(2-fluorophenyl)-10-(hydroxymethyl)-9-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54666395 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, [(8S,9S,10S)-6-(3-methoxyphenyl)sulfonyl-9-[4-(4-methylpent-1-ynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-10-yl]methanol

PUBCHEM-CID 54668447 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, [(8S,9S,10R)-6-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-9-[4-(4-methylpent-1-ynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-10-yl]methanol

PUBCHEM-CID 54666387 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, 1-[2-[4-[(8R,9R,10R)-10-(hydroxymethyl)-6-(pyrimidin-5-ylmethyl)-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-9-yl]phenyl]ethynyl]cyclopentane-1-ol

PUBCHEM-CID 54667060 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8S,9R,10S)-10-(hydroxymethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-9-[4-(4-methylpent-1-ynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54666420 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8S,9S,10R)-N-(3-fluorophenyl)-10-(hydroxymethyl)-9-[4-(2-pyridin-3-ylethynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54667656 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, [(8R,9R,10R)-6-[(3-methoxyphenyl)methyl]-9-[4-(2-pyridin-3-ylethynyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-10-yl]methanol

PUBCHEM-CID 54668907 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8R,9R,10R)-10-(hydroxymethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-9-[4-(2-methylphenyl)phenyl]-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

PUBCHEM-CID 54666732 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, [(8S,9S,10S)-9-[4-(3-fluorophenyl)phenyl]-6-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-10-yl]methanol

PUBCHEM-CID 54666403 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, [(8S,9S,10R)-9-[4-(cyclohexen-1-yl)phenyl]-6-(1-methylimidazo[4-yl]sulfonyl)-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-10-yl]methanol

PUBCHEM-CID 54666548 Create Date:20 Dec. 2011, 2011年, (8R,9S,10S)-9-[4-(2-fluorophenyl)phenyl]-10-(hydroxymethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1,6-diazabicyclo[6.2.0]decane-6-carboxamide

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )  
P u b C h e m