

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-551270

(P2022-551270A)

(43)公表日 令和4年12月8日(2022.12.8)

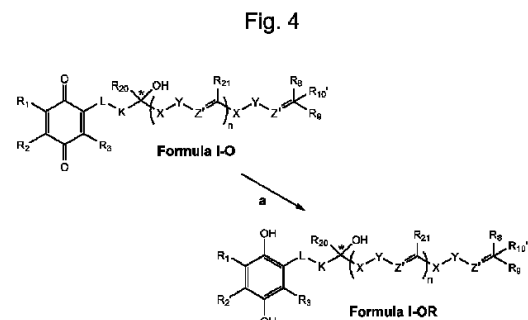
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	49/743 (2006.01)	C 0 7 C	49/743	B	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	31/337		4 C 2 0 6
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00		4 H 0 0 6
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00		4 H 0 4 9
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全269頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-520475(P2022-520475)	(71)出願人	522012798		
(86)(22)出願日	令和2年10月2日(2020.10.2)		ステルス バイオセラピューティクス インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和4年5月31日(2022.5.31)		STEALTH BIOTHERAPEUTICS INC.		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/054107		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0		
(87)国際公開番号	WO2021/067836		2 4 9 4 ニーダム ケンドリック ストリート 1 4 0 ビルディング シーウ		
(87)国際公開日	令和3年4月8日(2021.4.8)		エスト		
(31)優先権主張番号	62/911,069	(74)代理人	100094569		
(32)優先日	令和1年10月4日(2019.10.4)		弁理士 田中 伸一郎		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100103610		
(31)優先権主張番号	62/991,525		弁理士 ▲吉▼田 和彦		
(32)優先日	令和2年3月18日(2020.3.18)	(74)代理人	100109070		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 須田 洋之		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				
	最終頁に続く				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミトコンドリア病の治療のためのキノン類似体、ヒドロキノン類似体及びナフトキノン類似体

(57)【要約】

本開示は、治療組成物（すなわち、治療薬）並びに哺乳動物対象においてフリードライヒ運動失調症を予防又は治療する、フリードライヒ運動失調症（例えば、複合体Ⅰ欠乏症）に関連するリスク因子、徴候及び／又は症状を軽減する、及び／又はフリードライヒ運動失調症の可能性又は重症度を軽減する方法を提供する。本開示は更に、前記治療組成物の製造のための新規な中間体及び前記治療組成物の関連の還元型（これらの還元型も治療薬（又は治療薬のプロドラッグ）として使用可能である）を提供する。

【選択図】図4



【特許請求の範囲】

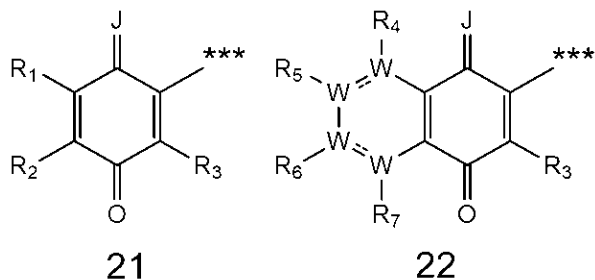
【請求項 1】

式 E - F の化合物であって、

式中、

E が 21 又は 22 :

【化 1】

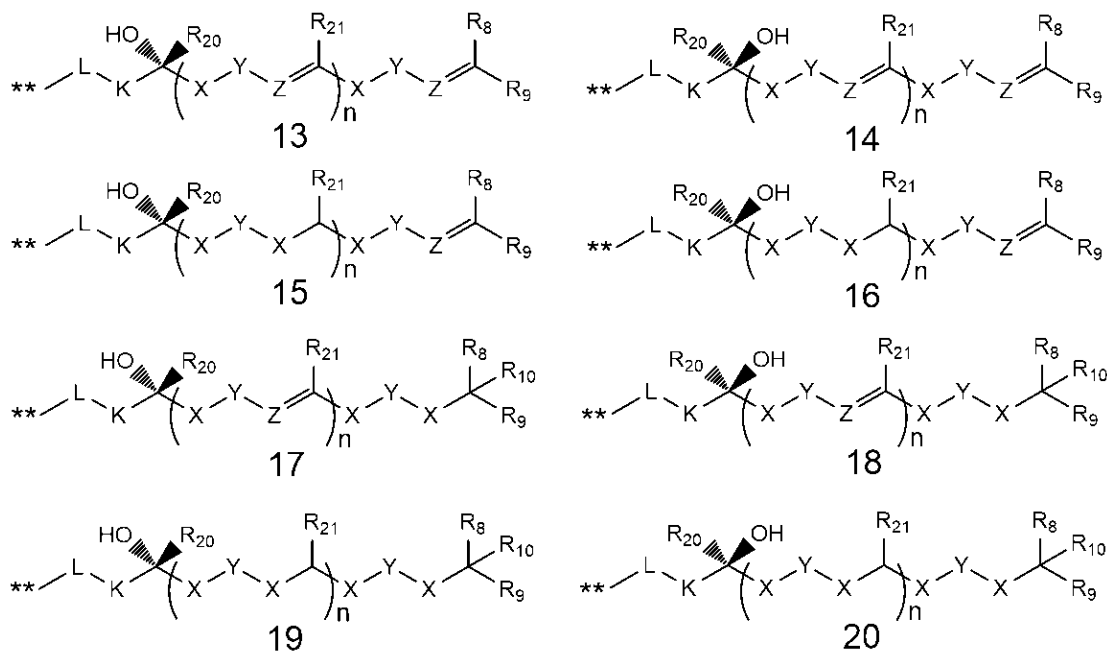


10

であり、

F が 13、14、15、16、17、18、19 又は 20 :

【化 2】



20

30

であり、ここで、

J は、O、S 又は N - R₁₁ であり；

K は、存在しないか、又は - (C R₁₂ R₁₃) であり；

L は、- (C R₁₂ R₁₃) - であり；

各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

【化 3】

W = W

40

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R₄、R₅、R₆ 又は R₇ の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R₄、R₅、R₆ 及び R₇ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ アルキル及び C₁-C₆ アルコキシから選択され、W が N (窒素) である場合には、それに結合している R₄、R₅、R₆ 及び R₇ のそれぞれは独立に、存在しない (

50

【化 4】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C₁ - C₆ アルキルから選択され (

【化 5】

W=W

が一重結合である場合) ;

各 X は独立に、式 - (C R₁₂ R₁₃) - の基であり ;

各 Y は独立に、存在しないか、又は式 - (C R₁₂ R₁₃) - の基であり ;

各 Z は独立に、式 - (C R₁₄) - の基であり ;

R₁、R₂ 及び R₃ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁ - C₆ アルキル若しくは C₁ - C₆ アルコキシであるか ; 或いは R₁ 及び R₂ は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ;

各 R₈ 及び R₉ はそれぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I 若しくは C₁ - C₄ アルキルであるか ; 又は R₈ 及び R₉ は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;

R₁₀ は、H、D、F、Cl、Br、I、C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ アルコキシであり ;

R₁₁ は、H、D 又は C₁ - C₆ アルキルであり ;

R₁₂、R₁₃ 及び R₁₄ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ アルコキシであり ;

R₂₀ は、H、D、F 又は C₁ - C₁₂ アルキルであり ;

各 R₂₁ は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は C₁ - C₄ アルキルであり ;

n は、0 ~ 12 の整数であり ; 且つ

*** は F に対する E の結合点を示し、** は E に対する F の結合点を示し ;

更に但し、(i) 式 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₂₀ 若しくは R₂₁ の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み ; 且つ / 又は (ii) R₈ 及び R₉ は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する、化合物、又は、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

E が 21 であり、F が 13、14、19 又は 20 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

E が 22 であり、F が 13、14、19 又は 20 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

E が 21 であり、F が 15、16、17 又は 18 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

E が 22 であり、F が 15、16、17 又は 18 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

J が O である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

J が S である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

J が N - R₁₁ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

J が O 又は N - R₁₁ であり、K は存在しない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

K及びLのそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC D_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項11】

K及びLのそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

K及びLのそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である、請求項10に記載の化合物。

20

【請求項13】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OC H_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC D_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である、請求項9に記載の化合物。

30

【請求項14】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である、請求項13に記載の化合物。

40

【請求項16】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC D_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC D_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-O$

50

$\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項 1、2、又は 4 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 1、2、又は 4 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 1、2、又は 4 に記載の化合物。

20

【請求項 19】

J が O であり； K 及び L のそれぞれが独立に、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CD}_2)-$ 、 $-(\text{CHF})-$ 、 $-(\text{CF}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CF}(\text{CF}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 又は $-(\text{C}(\text{CF}_3)_2)-$ であり； R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 1、2、又は 4 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つ R_1 及び R_2 が一緒に 5 員又は 6 員炭素環式環又は複素環式環を形成する、請求項 1、2、又は 4 に記載の化合物。

30

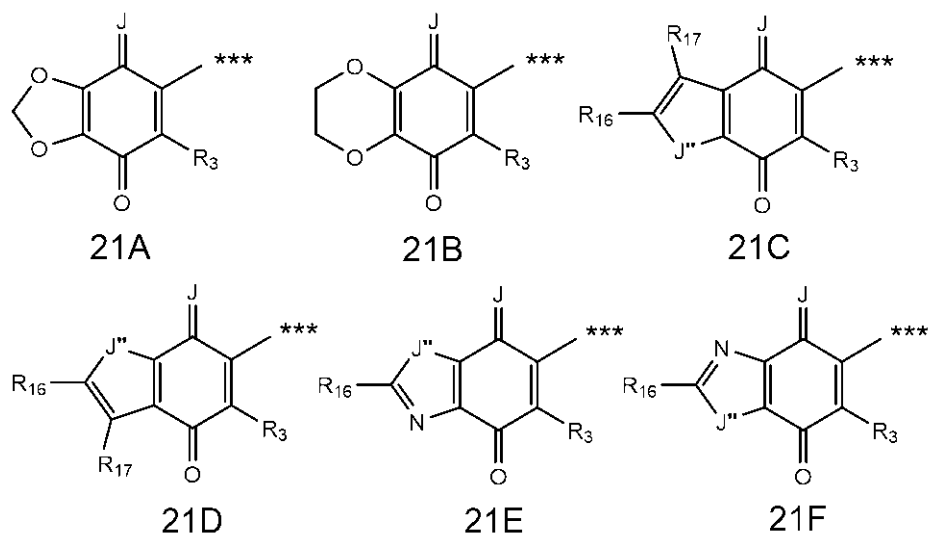
【請求項 21】

E が 21A、21B、21C、21D、21E 又は 21F：

40

50

【化 6】



であり、式中、 R_{16} 及び R_{17} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ ；且つ J'' は、 O 、 S 又は $N-R_{18}$ であり、ここで、 R_{18} は、 H 、 D 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ であり；且つ W が C （炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択され、且つ W が N （窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル、エチル、イソプロピル及び t -ブチルから選択される、請求項1、3、又は5に記載の化合物。

【請求項23】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり；且つ W が C （炭素）である場合、それに結合して

いる R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル及びエチルから選択される、請求項 1、3、又は 5 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

各 W が C であり、且つ R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCF$ である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 又は $-CF(CF_2CF_3)_2$ である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

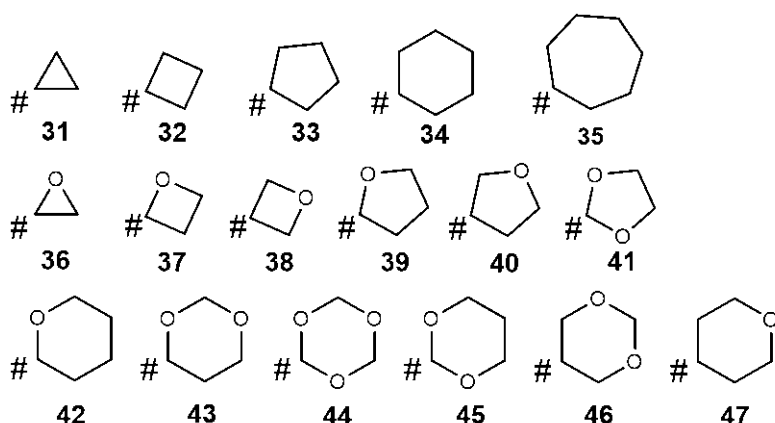
【請求項 2 6】

R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 又は $-CF(CF_2CF_3)_2$ である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R_8 及び R_9 が一緒に 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6 又は 4 7 :

【化 7】



であり得る 3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成し、式中、# は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R_{10} が H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、

$-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_3$ 、
 $-\text{C}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R_{10} がH、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 28 に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R_{11} がH、メチル又はエチルである、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 又は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である、請求項 1～30 のいずれか一項
 に記載の化合物。

20

【請求項 32】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

R_{20} がH、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 34】

各 R_{21} が独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

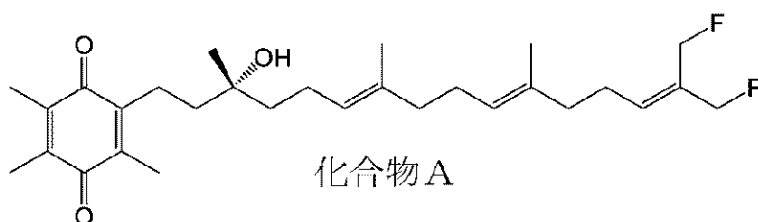
n が0、1、2、3又は4である、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

化合物が

40

【化 8】



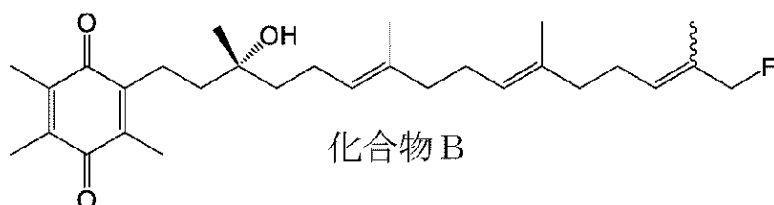
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

50

【請求項 37】

化合物が

【化 9】



10

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 38】

化合物が

【化 10】



20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 39】

化合物が

【化 11】



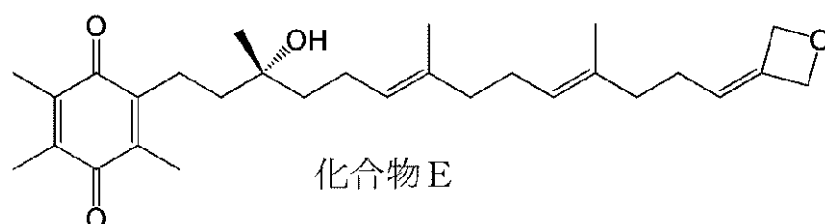
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 40】

化合物が

【化 12】



40

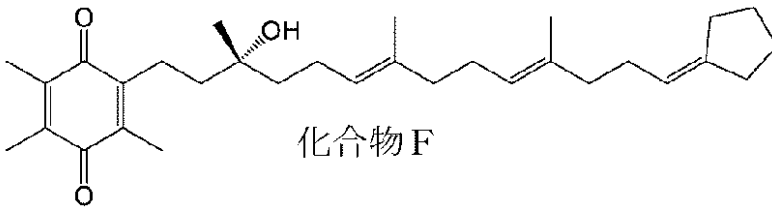
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 41】

化合物が

50

【化 1 3】



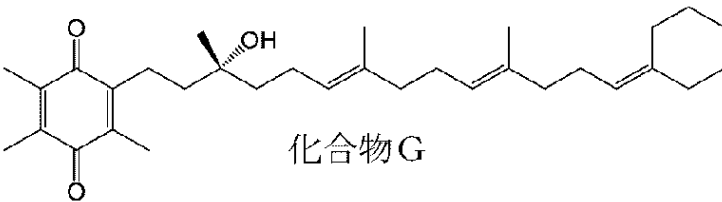
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

10

【請求項 4 2】

化合物が

【化 1 4】



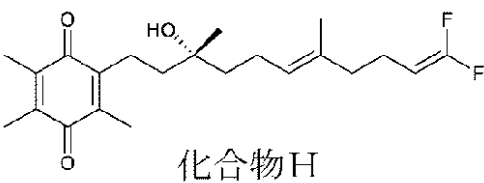
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 3】

化合物が

【化 1 5】



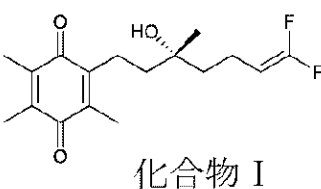
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

化合物が

【化 1 6】



40

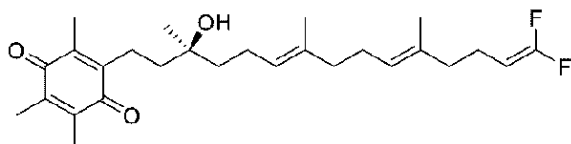
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 5】

化合物が

50

【化 1 7】



化合物 J

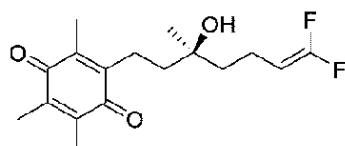
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

10

【請求項 4 6】

化合物が

【化 1 8】



化合物 K

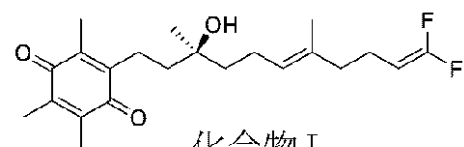
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 7】

化合物が

【化 1 9】



化合物 L

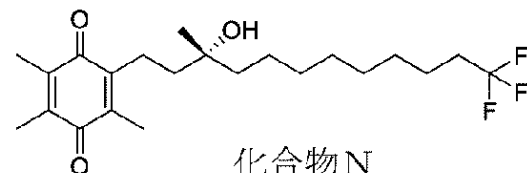
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 8】

化合物が

【化 2 0】



化合物 N

40

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 4 9】

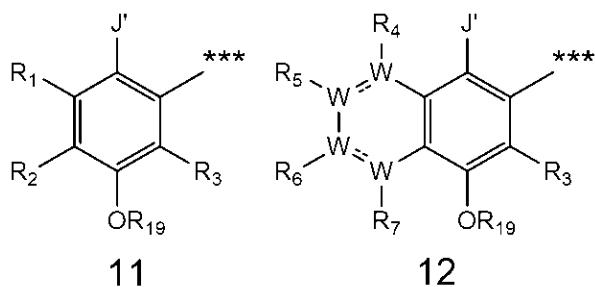
式 C - D の化合物であって、

式中、

C が 1 1 又は 1 2 :

50

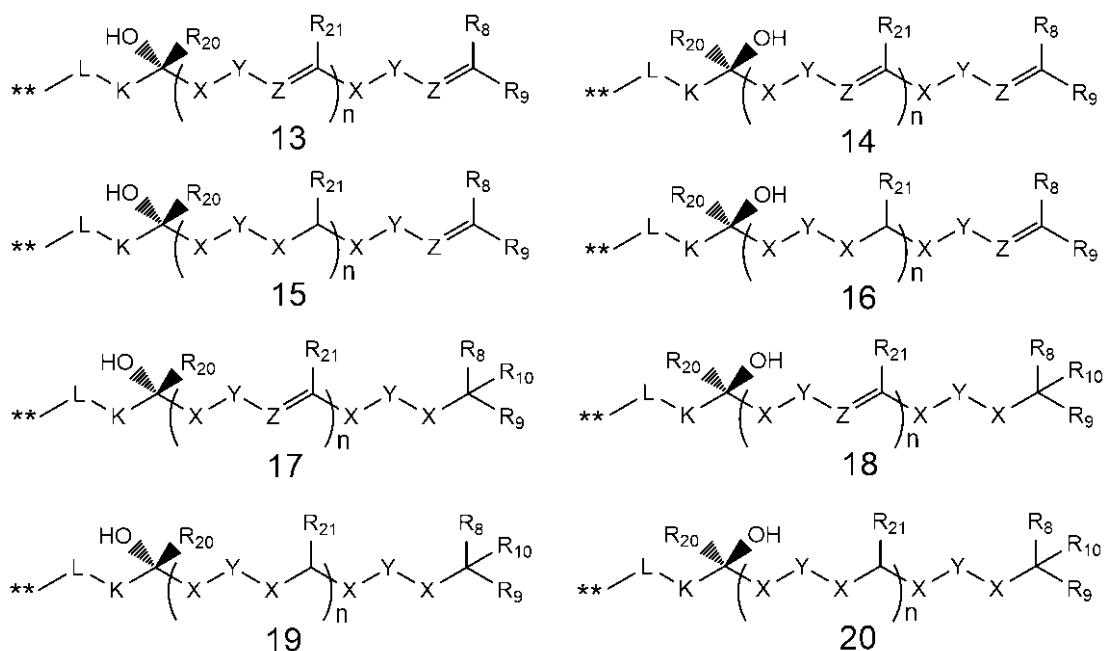
【化 2 1】



10

であり、且つDが13、14、15、16、17、18、19又は20：

【化 2 2】



20

30

であり、ここで、

J' は、OH、SH又はNH-R₁であり；

Kは、存在しないか、又は-(C R₁₂ R₁₃)-であり；

Lは、-(C R₁₂ R₁₃)-であり；

各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化 2 3】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R₄、R₅、R₆又はR₇の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しない（

40

【化 2 4】

W=W

が二重結合である場合）又はH、D及びC₁-C₆アルキルから選択され（

【化 2 5】

W=W

50

が一重結合である場合) ;

各 X は独立に、式 $-(CR_{12}R_{13})-$ の基であり ;

各 Y は独立に、存在しないか、又は式 $-(CR_{12}R_{13})-$ の基であり ;

各 Z は独立に、式 $-(CR_{14})-$ の基であり ;

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであるか ; 或いは R_1 及び R_2 は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環又は 6 員複素環式環を形成し ;

R_8 及び R_9 のそれぞれは、それぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I 若しくは C_1-C_4 アルキルであるか ; 又は R_8 及び R_9 は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;

R_{10} は、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり ;

R_{11} は、H、D 又は C_1-C_6 アルキルであり ;

R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり ;

R_{19} は、H、 C_1-C_4 アルキル又はベンジルであり ;

R_{20} は、H、D、F、又は C_1-C_{12} アルキルであり ;

各 R_{21} は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は C_1-C_4 アルキルであり ;

n は、両端を含んで 0 ~ 12 の整数であり ; 且つ

*** は、D に対する C の結合点を示し、且つ** は、C に対する D の結合点を示し ;

更に但し、(i) 式 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{20} 若しくは R_{21} の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み ; 且つ/又は (ii) R_8 及び R_9 は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する、化合物、又は、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物。

【請求項 50】

C が 11 であり、且つ D が 13、14、19 又は 20 である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

C が 12 であり、且つ D が 13、14、19 又は 20 である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 52】

C が 11 であり、且つ D が 15、16、17 又は 18 である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 53】

C が 12 であり、且つ D が 15、16、17 又は 18 である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 54】

J' が OH である、請求項 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

J' が SH である、請求項 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

J' が $NH-R_1$ である、請求項 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

J' が OH 又は $NH-R_1$ であり、且つ K は存在しない、請求項 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

K 及び L のそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$

10

20

30

40

50

、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC D_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である、請求項49～56のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項59】

K及びLのそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である、請求項58に記載の化合物。

【請求項60】

K及びLのそれぞれが独立に $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である、請求項58に記載の化合物。

【請求項61】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OC H_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC D_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である、請求項57に記載の化合物。

【請求項62】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】

Lが $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である、請求項61に記載の化合物。

【請求項64】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC D_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC D_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH$

3) $2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である、請求項49、50、又は52に記載の化合物。

【請求項65】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項49、50、又は52に記載の化合物。

【請求項66】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項49、50、又は52に記載の化合物。

【請求項67】

J' が OH であり； K 及び L のそれぞれが独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ ；且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項49、50、又は52に記載の化合物。

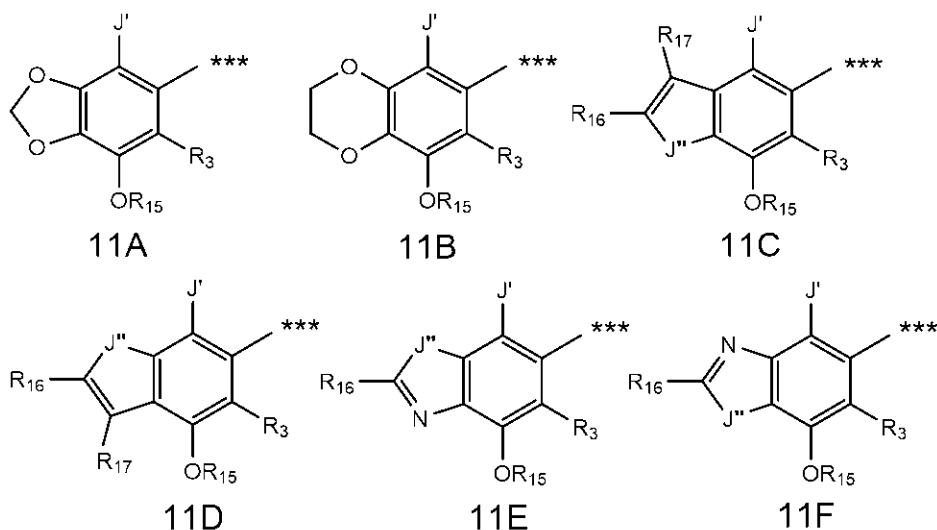
【請求項68】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、且つ R_1 及び R_2 は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する、請求項49、50、又は52に記載の化合物。

【請求項69】

C が11A、11B、11C、11D、11E又は11F：

【化26】



10

20

30

40

50

であり、式中、 R_{16} 及び R_{17} のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ であり；且つ「J」が OH 、 SH 又は $NH-R_{18}$ であり、ここで、 R_{18} は、 H 、 D 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、請求項68に記載の化合物。

【請求項70】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ であり；且つ W が C （炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択され、且つ W が N （窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル、エチル、イソプロピル及び t -ブチルから選択される、請求項49、51、又は53に記載の化合物。

【請求項71】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり；且つ W が C （炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、且つ W が N （窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル及びエチルから選択される、請求項49、51、又は53に記載の化合物。

【請求項72】

各 W が C （炭素）であり、且つ、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCF_3$ である、請求項71に記載の化合物。

【請求項73】

R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2$

CH_3 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項49～72のいずれか一項に記載の化合物。

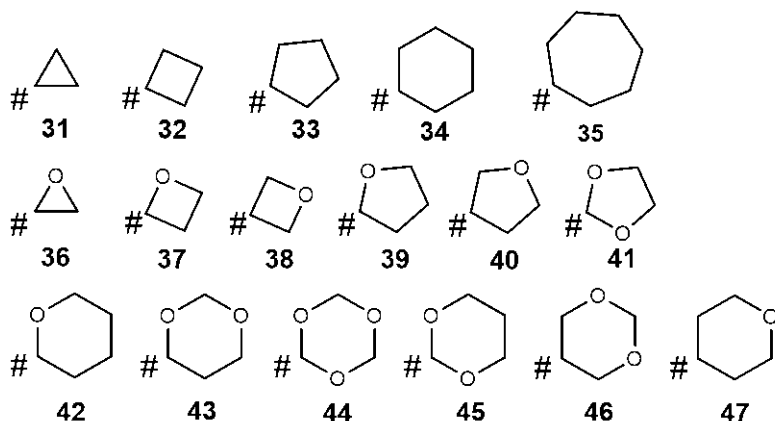
【請求項74】

R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項73に記載の化合物。

【請求項75】

R_8 及び R_9 が一緒に31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46及び47：

【化27】



から選択される、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環を形成し、式中、#は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す、請求項49～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項76】

R_{10} が H 、 D 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項49～75のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項77】

R_{10} が H 、 D 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項76に記載の化合物。

【請求項78】

R_{11} が H 、メチル又はエチルである、請求項49～77のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項79】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 又は $-OC(CH_3)_3$ である、請求項49～78のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項80】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である、請求項79に記載の化合物。

10

【請求項81】

R_{19} が H である、請求項49～80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項82】

R_{19} が $-CH_3$ である、請求項49～80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項83】

R_{19} が $-CH_2CH_3$ である、請求項49～80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項84】

R_{19} が $-C(CH_3)_3$ である、請求項49～80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項85】

R_{19} が非置換又は置換ベンジル基である、請求項49～80のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項86】

R_{20} が H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ である、請求項49～85のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項87】

30

各 R_{21} が独立に、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 又は $-C(CH_3)_3$ である、請求項49～86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項88】

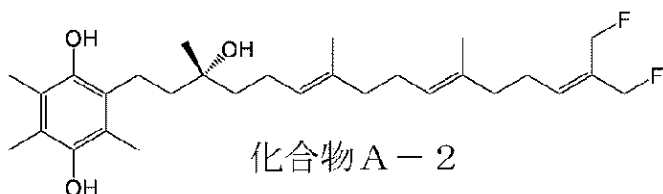
n が0、1、2、3又は4である、請求項49～87のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項89】

化合物が

【化28】

40



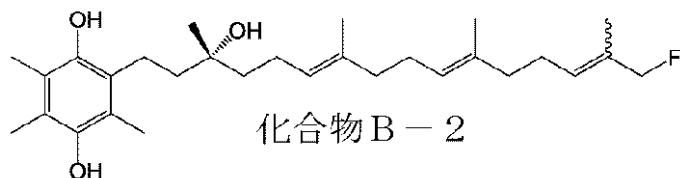
である請求項49に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項90】

化合物が

50

【化 2 9】



である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 9 1】

化合物が

【化 3 0】

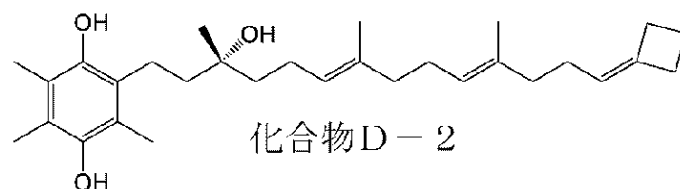


である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 9 2】

化合物が

【化 3 1】



である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 9 3】

化合物が

【化 3 2】

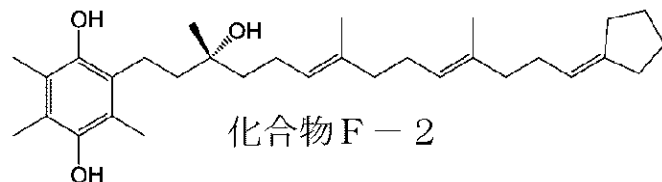


である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 9 4】

化合物が

【化 3 3】

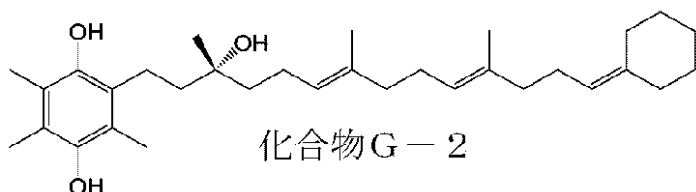


である請求項４９に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項９５】

化合物が

【化３４】



10

である請求項４９に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項９６】

化合物が

【化３５】



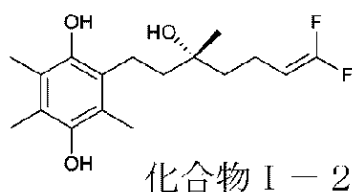
20

である請求項４９に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項９７】

化合物が

【化３６】



30

である請求項４９に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項９８】

化合物が

【化３７】



40

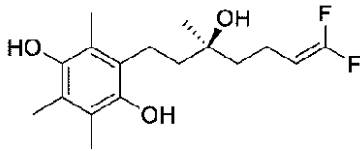
である請求項４９に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項９９】

化合物が

50

【化 3 8】



化合物K-2

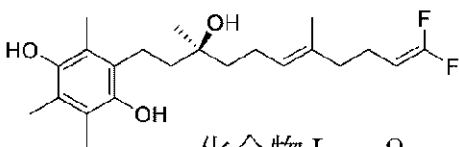
である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

10

【請求項 100】

化合物が

【化 3 9】



化合物L-2

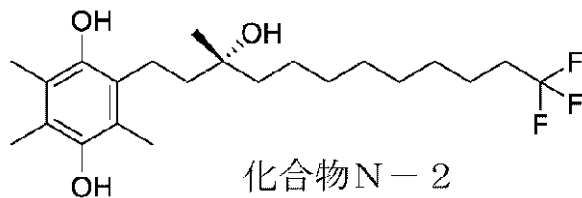
である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

20

【請求項 101】

化合物が

【化 4 0】



化合物N-2

30

である請求項 49 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 102】

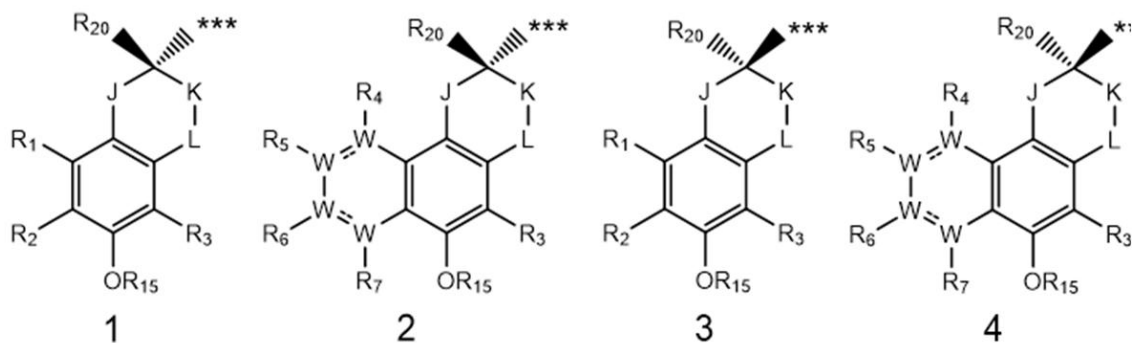
式 A-B の化合物、若しくはその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物、又は式 A-H の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であって、

式中、

A が 1、2、3 又は 4 :

40

【化 4 1】

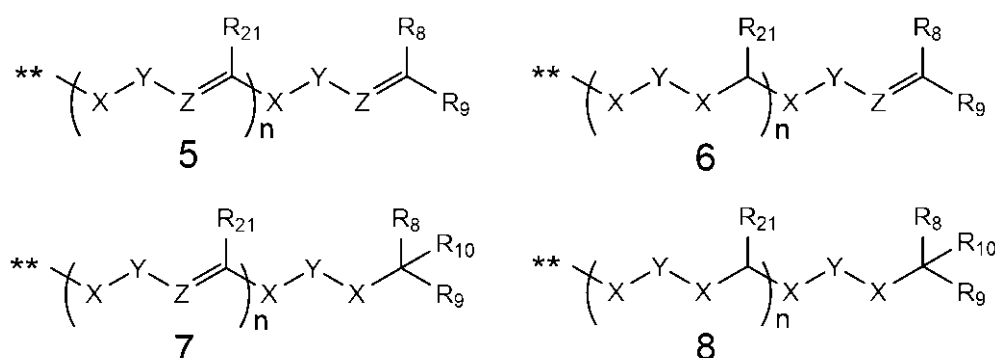


10

であり、

B が 5、6、7 又は 8：

【化 4 2】

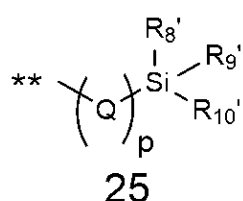


20

であり、

かつ、H が 2 5：

【化 4 3】



30

であり、ここで、

J は、O、S 又は N-R₁₁ であり；K は、存在しないか、又は -(C R₁₂ R₁₃)- であり；L は、-(C R₁₂ R₁₃)- であり；

40

各 Q は独立に、式 -(C R₁₂ R₁₃)- の基、O 又は S i であり、但し、各 O 及び各 S i は、O 又は S に直接結合しておらず；

各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

【化 4 4】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R₄、R₅、R₆ 又は R₇ の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R₄、R₅、R₆ 及び R₇ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ アルキル及

50

び $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しない (

【化 4 5】

$W = W$

が二重結合である場合) か、又は H 、 D 及び $C_1 - C_6$ アルキルから選択され (

【化 4 6】

$W = W$

が一重結合である場合) ;

各 X は独立に、式 $-(CR_{12}R_{13})-$ の基であり ;

各 Y は独立に、存在しないか、又は式 $-(CR_{12}R_{13})-$ の基であり ;

各 Z は独立に、式 $-(CR_{14})-$ の基であり ;

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり ; 或いは R_1 及び R_2 は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環又は 6 員複素環式環を形成し ;

R_8 及び R_9 のそれぞれは、それぞれ独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 若しくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか ; 或いは R_8 及び R_9 は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成し ;

R_{10} は、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり ;

R_8' 、 R_9' 及び R_{10}' のそれぞれは独立に、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は R_8' 及び R_9' と一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環であり ;

R_{11} は、 H 、 D 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり ;

R_{15} は、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル又は PG であり、ここで、 PG はフェノール保護基であり ;

R_{20} は、 H 、 D 、 F 又は $C_1 - C_{12}$ アルキルであり ;

各 R_{21} は独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、又は $C_1 - C_4$ アルキルであり ;

n は、両端を含んで 0 ~ 12 の整数であり ;

p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ

*** は、 B に対する又は H に対する A の結合点を示し、且つ ** は、 A に対する B の又は A に対する H の結合点を示し ;

更に但し、(i) 式 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{20} 若しくは R_{21} の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み ; 且つ / 又は (ii) R_8 及び R_9 は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成する、

前記化合物、若しくはその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 又は溶媒和物。

【請求項 103】

A が 1 又は 3 であり、且つ B が 5 又は 8 である、請求項 102 に記載の化合物。

【請求項 104】

A が 2 又は 4 であり、且つ B が 5 又は 8 である、請求項 102 に記載の化合物。

【請求項 105】

A が 1 又は 3 であり、且つ B が 6 又は 7 である、請求項 102 に記載の化合物。

【請求項 106】

A が 2 又は 4 であり、且つ B が 6 又は 7 である、請求項 102 に記載の化合物。

【請求項 107】

J が 0 である、請求項 102 ~ 106 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 108】

J が S である、請求項 102 ～ 106 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 109】

J が N-R₁₁ である、請求項 102 ～ 106 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 110】

J が O 又は N-R₁₁ であり、K は存在しない、請求項 102 ～ 106 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 111】

K 及び L のそれぞれが独立に、- (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CHF) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CD (CD₃)) -、- (CF (CH₃)) -、- (CH (CF₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) -、- (C (CD₃)₂) -、- (C (CF₃)₂) -、- (CH (OCH₃)) -、- (CD (OCD₃)) -、- (CF (OCH₃)) -、- (CH (OCF₃)) -、- (CF (OCF₃)) -、- (C (OCH₃)₂) -、- (C (OCD₃)₂) -、- (C (OCF₃)₂) -、- (C (CH₃) (CF₃)) -、- (C (CD₃) (CF₃)) -、- (CH (CH₂CH₃)) -、- (CD (CD₂CD₃)) -、- (CF (CH₂CH₃)) -、- (CH (CH₂CF₃)) -、- (CH (CF₂CF₃)) -、- (CF (CF₂CF₃)) -、- (C (CH₂CH₃)₂) -、- (C (CD₂CD₃)₂) - 又は - (C (CF₂CF₃)₂) - である、請求項 102 ～ 109 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 112】

K 及び L のそれぞれが独立に、- (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CD (CD₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) -、- (C (CD₃)₂) -、- (C (CF₃)₂) -、- (CH (OCH₃)) -、- (CD (OCD₃)) -、- (CF (OCF₃)) - 又は - (C (OCH₃)₂) - である、請求項 111 に記載の化合物。

20

【請求項 113】

K 及び L のそれぞれが独立に、- (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CHF) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CD (CD₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) - 又は - (C (CF₃)₂) - である、請求項 111 に記載の化合物。

【請求項 114】

L が - (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CHF) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CD (CD₃)) -、- (CF (CH₃)) -、- (CH (CF₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) -、- (C (CD₃)₂) -、- (C (CF₃)₂) -、- (CH (OCH₃)) -、- (CD (OCD₃)) -、- (CF (OCH₃)) -、- (CH (OCF₃)) -、- (CF (OCF₃)) -、- (C (OCH₃)₂) -、- (C (OCD₃)₂) -、- (C (OCF₃)₂) -、- (C (CH₃) (CF₃)) -、- (C (CD₃) (CF₃)) -、- (CH (CH₂CH₃)) -、- (CD (CD₂CD₃)) -、- (CF (CH₂CH₃)) -、- (CH (CH₂CF₃)) -、- (CH (CF₂CF₃)) -、- (CF (CF₂CF₃)) -、- (C (CH₂CH₃)₂) -、- (C (CD₂CD₃)₂) - 又は - (C (CF₂CF₃)₂) - である、請求項 110 に記載の化合物。

30

【請求項 115】

L が - (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CD (CD₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) -、- (C (CD₃)₂) -、- (C (CF₃)₂) -、- (CH (OCH₃)) -、- (CD (OCD₃)) -、- (CF (OCF₃)) - 又は - (C (OCH₃)₂) - である、請求項 114 に記載の化合物。

40

【請求項 116】

L が - (CH₂) -、- (CD₂) -、- (CHF) -、- (CF₂) -、- (CH (CH₃)) -、- (CF (CF₃)) -、- (C (CH₃)₂) - 又は - (C (CF₃)₂) -

50

である、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である、請求項 1 0 2、1 0 3、又は 1 0 5 に記載の化合物。

10

【請求項 1 1 8】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 0 2、1 0 3、又は 1 0 5 に記載の化合物。

20

【請求項 1 1 9】

R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 0 2、1 0 3、又は 1 0 5 に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 0】

J が O であり； K 及び L のそれぞれが独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ であり；且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 0 2、1 0 3、又は 1 0 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

R_3 が H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、且つ R_1 及び R_2 が一緒に 5 員又は 6 員炭素環式環又は複素環式環を形成する、請求項 1 0 2、1 0 3、又は 1 0 5 に記載の化合物。

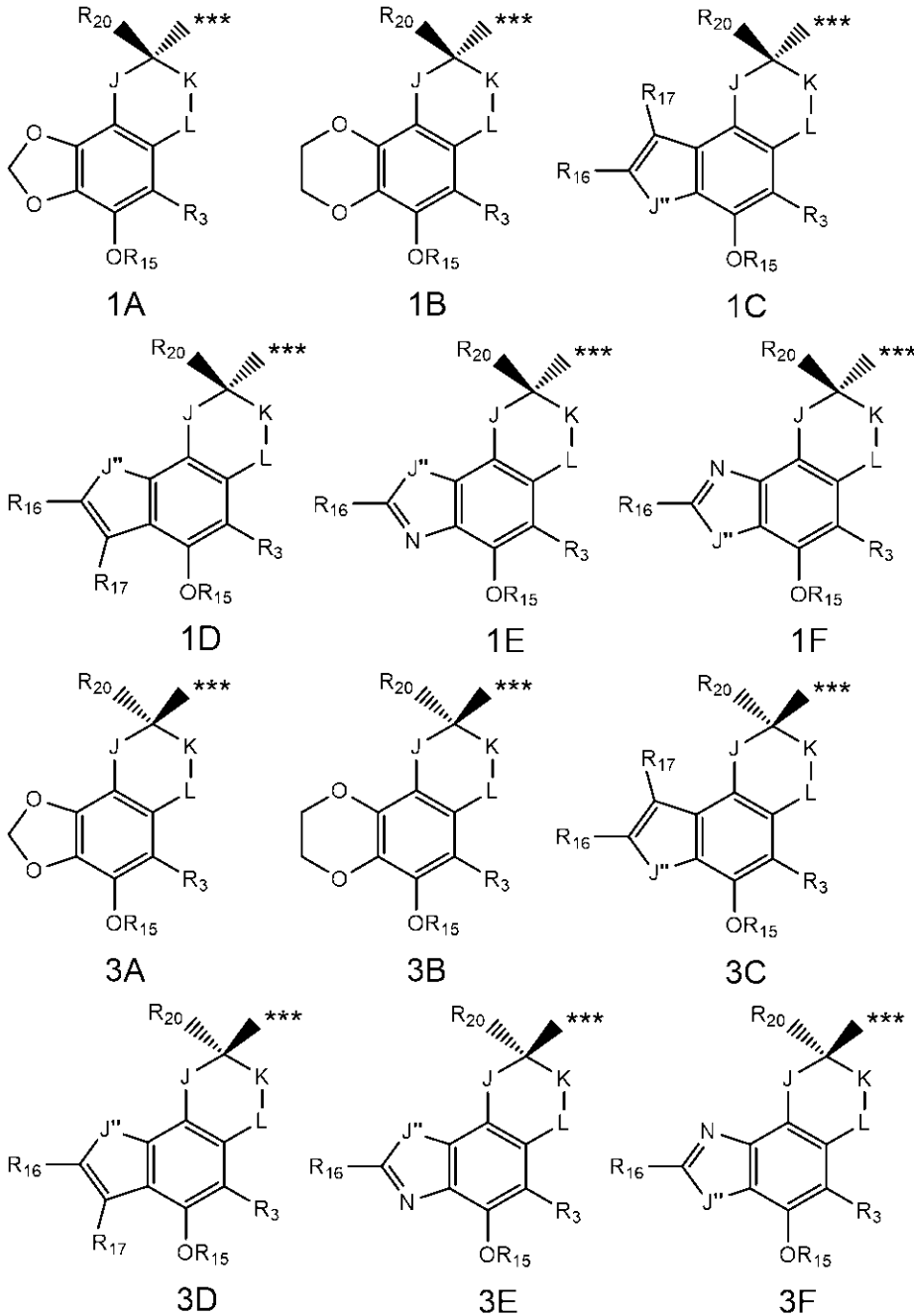
40

【請求項 1 2 2】

A が 1 A、1 B、1 C、1 D、1 E、1 F、3 A、3 B、3 C、3 D、3 E 又は 3 F：

50

【化 4 7】



であり、R₁₆及びR₁₇のそれぞれが独立に、H、D、Cl、F、-CH₃、-OCH₃、-CD₃、-OCD₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-OCF₃、-C(CH₃)₃、-C(CD₃)₃、-C(CF₃)₃、-OC(CH₃)₃、-OC(CD₃)₃、-OC(CF₃)₃、-CH₂CH₃、-OCH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃又は-O(CH₃)₃であり；且つJ''がO、S又はN-R₁₈であり、ここで、R₁₈は、H、D、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂又は-CF₃である、請求項121に記載の化合物。

【請求項123】

R₃がH、D、Cl、F、-CH₃、-OCH₃、-CD₃、-OCD₃、-CH₂F、-OCH₂F、-CHF₂、-OCHF₂、-CF₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CD₂CD₃、-CD(CD₃)₂、-CF₂CH₃、CF(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH(CF₃)₂、-CF₂CF₃、-CF(CF₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CD₃)₃、-C(CF₃)₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCD₂CD₃

、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルから選択される、請求項102、104、又は106に記載の化合物。

10

【請求項124】

R_3 がH、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される、請求項102、104、又は106に記載の化合物。

20

【請求項125】

各WがC（炭素）であり、且つ、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である、請求項124に記載の化合物。

30

【請求項126】

R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項102～125のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項127】

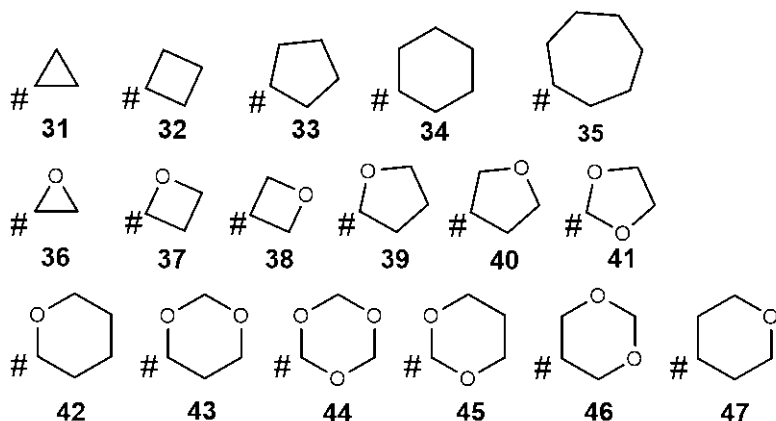
R_8 及び R_9 のそれぞれが独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である、請求項126に記載の化合物。

【請求項128】

R_8 及び R_9 が一緒に31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46及び47：

50

【化 4 8】



10

から選択される 3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成し、式中、# は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す、請求項 102～125 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 129】

R_{10} が H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-C(CD_2CD_3)_3$ 、 $-C(CF_2CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である、請求項 102～128 のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

【請求項 130】

R_{10} が H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 129 に記載の化合物。

【請求項 131】

R_{11} が H、メチル又はエチルである、請求項 102～130 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 132】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 又は $-OC(CH_3)_3$ である、請求項 102～131 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 133】

R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれが独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である、請求項 132 に記載の化合物。

【請求項 134】

R_{15} が H である、請求項 102～133 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 135】

R_{15} が $-CH_3$ である、請求項102～134のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 136】

R_{15} がシリルに基づくフェノール保護基である、請求項102～133のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 137】

R_{15} がトリフェニルメチルに基づくフェノール保護基である、請求項102～133のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 138】

R_{15} が非置換又は置換ベンジル基である、請求項102～133のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 139】

R_{20} がH、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ である、請求項102～138のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 140】

各 R_{21} が独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 又は $-C(CH_3)_3$ である、請求項102～139のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 141】

n が0、1、2、3又は4である、請求項102～140のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 142】

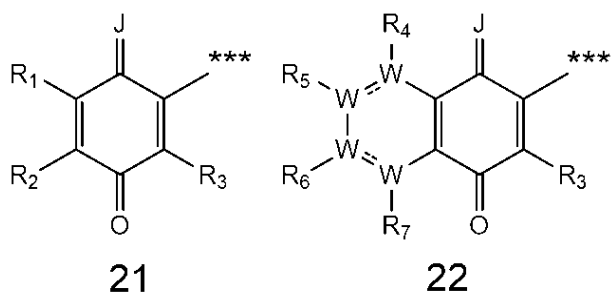
式E-Gの化合物であって、

式中、

Eが21又は22：

30

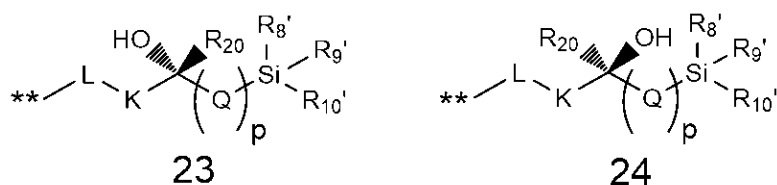
【化 49】



40

であり、且つGが23又は24：

【化 50】



であり、式中、

Jは、O、S又はN- R_{11} であり；

50

Kは、存在しないか、又は $-(CR_{12}R_{13})-$ であり；

Lは、 $-(CR_{12}R_{13})-$ であり；

各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化51】

$W=W$

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、 R_4 、 R_5 、 R_6 又は R_7 の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しない（

10

【化52】

$W=W$

が二重結合である場合）か、又はH、D及び C_1-C_6 アルキルから選択され（

【化53】

$W=W$

が一重結合である場合）；

20

各Qは独立に、式 $-(CR_{12}R_{13})-$ 、O又はSiの基であり、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず； R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル若しくは C_1-C_6 アルコキシであるか；或いは R_1 及び R_2 は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；

各 R_8' 、 R_9' 及び R_{10}' は独立に、 C_1-C_4 アルキルであるか；又は R_8' 及び R_9' は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し；

R_{11} は、H、D又は C_1-C_6 アルキルであり；

R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり；

30

R_{20} は、H、D、F又は C_1-C_{12} アルキルであり；

pは、両端を含んで0～20の整数であり；且つ

***は、Gに対するEの結合点を示し、且つ**は、Eに対するGの結合点を示す、化合物、又は

その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項143】

Eが21であり、JがOであり、Kが $-CH_2-$ であり、Lが $-CH_2-$ であり、且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-OCF_3$ から選択される、請求項142に記載の化合物。

40

【請求項144】

R_{20} が結合している炭素のキラル中心がSである、請求項142又は143に記載の化合物。

【請求項145】

R_{20} が結合している炭素のキラル中心がRである、請求項142又は143に記載の化合物。

【請求項146】

各Qが $-CH_2-$ である、請求項142～145のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項147】

少なくとも1つのQがOであり、且つその他の各Qが $-CH_2-$ である、請求項142

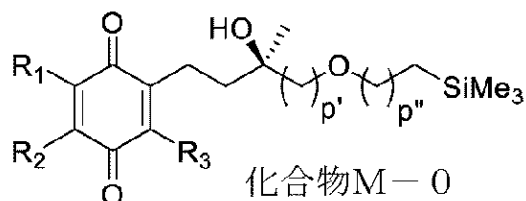
50

～ 1 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

化合物が式化合物 M-0 :

【化 5 4】



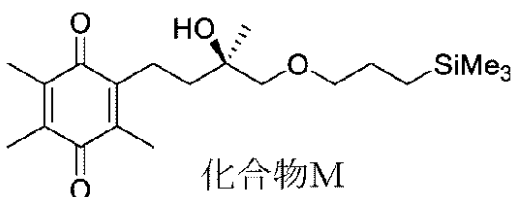
10

のものであり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OCF_3$ であり、 p' は両端を含んで1～9の整数であり、且つ p'' は両端を含んで1～9の整数である、請求項147に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

化合物が、

【化 5 5】



20

である請求項147又は148に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

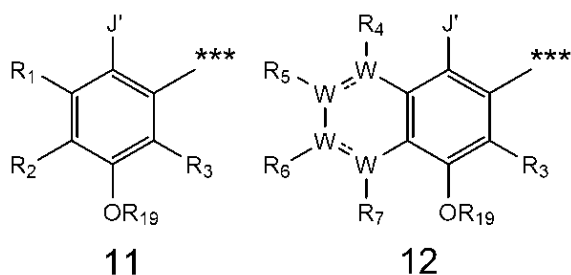
【請求項 1 5 0】

式 C-G の化合物であって、

式中、

C が 1 1 又は 1 2 :

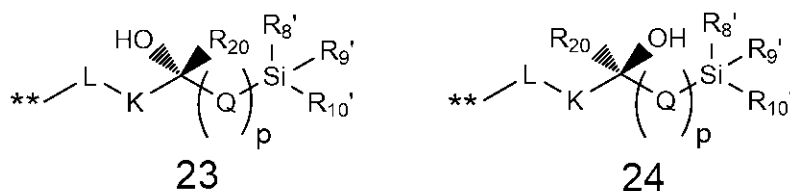
【化 5 6】



40

であり、且つ G が 2 3 又は 2 4 :

【化 5 7】



であり、式中、

50

J' は、OH、SH又はNH-R₁であり；

Kは、存在しないか、又は-(CR₁₂R₁₃)-であり；

Lは、-(CR₁₂R₁₃)-であり；

各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化58】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R₄、R₅、R₆又はR₇の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しない（

10

【化59】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC₁-C₆アルキルから選択され（

【化60】

W=W

20

が一重結合である場合）；

各Qは独立に、式-(CR₁₂R₁₃)-、O又はSiの基であり、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず；

R₁、R₂及びR₃のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル若しくはC₁-C₆アルコキシであるか；或いはR₁及びR₂は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；

各R₈'、R₉'及びR₁₀'は独立に、C₁-C₄アルキルであるか；或いはR₈'及びR₉'は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環又は複素環式環を形成し；

R₁₁は、H、D又はC₁-C₆アルキルであり；

R₁₂及びR₁₃のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；

30

R₂₀は、H、D、F又はC₁-C₁₂アルキルであり；

pは、両端を含んで0~20の整数であり；及び

***は、Gに対するEの結合点を示し、且つ**は、Eに対するGの結合点を示す、化合物、又は

その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項151】

Cが11であり、J'がOHであり、R₉がHであり、Kが-CH₂-であり、Lが-CH₂-であり、且つR₁、R₂及びR₃のそれぞれが独立に、H、D、F、-CH₃、-OCH₃及び-OCF₃から選択される、請求項150に記載の化合物。

40

【請求項152】

R₂₀が結合している炭素のキラル中心がS配置である、請求項150又は151に記載の化合物。

【請求項153】

R₂₀が結合している炭素のキラル中心がR配置である、請求項150又は151に記載の化合物。

【請求項154】

各Qが-CH₂-である、請求項150~153のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項155】

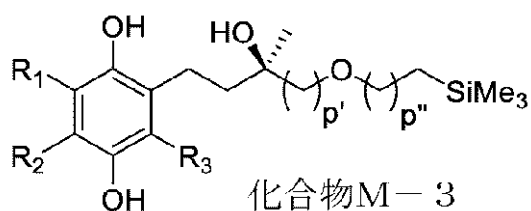
50

少なくとも1つのQがOであり、且つその他の各Qが $-CH_2-$ である、請求項150～153のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項156】

化合物が式化合物M-3：

【化61】



10

のものであり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれが独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OCF_3$ であり、 p' は、両端を含んで1～9の整数であり、且つ p'' は、両端を含んで1～9の整数である、請求項155に記載の化合物。

【請求項157】

化合物が

【化62】



20

である、請求項155又は156に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項158】

少なくとも1個のキラル中心、少なくとも1個のヒドロキシル基及び少なくとも1個のケイ素原子を含む脂肪族テール基が共有結合されている置換キノン又はヒドロキノンヘド基を含む化合物。

30

【請求項159】

必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項1～158のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項160】

前記対象が正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルの低下を示す、請求項159に記載の方法。

40

【請求項161】

前記化合物が6週間以上毎日投与される、請求項159又は160に記載の方法。

【請求項162】

前記化合物が12週間以上毎日投与される、請求項159～161のいずれか一項に記載の方法。

【請求項163】

前記対象がフリードライヒ運動失調症を有すると診断されている、請求項159～162のいずれか一項に記載の方法。

【請求項164】

50

前記フリードライヒ運動失調症が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害のうち1以上を含む、請求項163に記載の方法。

【請求項165】

前記対象がヒトである、請求項159～164のいずれか一項に記載の方法。

【請求項166】

前記化合物が経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される、請求項159～165のいずれか一項に記載の方法。

【請求項167】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項1～158のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項168】

前記哺乳動物対象は正常な対照対象と比較してフラタキシン発現が低下している、請求項167に記載の方法。

【請求項169】

前記化合物が6週間以上毎日投与される、請求項167又は168に記載の方法。

【請求項170】

前記化合物が12週間以上毎日投与される、請求項167～169のいずれか一項に記載の方法。

【請求項171】

前記対象がフリードライヒ運動失調症と診断されている、請求項167～170のいずれか一項に記載の方法。

【請求項172】

前記フリードライヒ運動失調症が筋力低下、協調失調、運動制御障害、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害のうち1以上を含む、請求項171に記載の方法。

【請求項173】

前記対象がヒトである、請求項167～172のいずれか一項に記載の方法。

【請求項174】

前記化合物が経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される、請求項167～173のいずれか一項に記載の方法。

【請求項175】

必要とする対象において複合体I欠乏症を治療するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項1～158のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項176】

前記化合物が6週間以上毎日投与される、請求項175に記載の方法。

【請求項177】

前記化合物が12週間以上毎日投与される、請求項175又は176に記載の方法。

【請求項178】

前記対象がフリードライヒ運動失調症を有すると診断されている、請求項175～177のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 179】

前記フリードライヒ運動失調症が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害のうち1以上を含む、請求項178に記載の方法。

【請求項 180】

前記対象がヒトである、請求項175～179のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 181】

前記化合物が経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される、請求項175～180のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 182】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリポキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項1～158のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項 183】

前記化合物が6週間以上毎日投与される、請求項182に記載の方法。

【請求項 184】

前記化合物が12週間以上毎日投与される、請求項182又は183に記載の方法。

20

【請求項 185】

前記フリードライヒ運動失調症が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害のうち1以上を含む、請求項182～184のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 186】

前記対象がヒトである、請求項182～185のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 187】

前記化合物が経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される、請求項182～186のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 188】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトキシスを軽減又は阻害するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項1～158のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【請求項 189】

前記化合物が6週間以上毎日投与される、請求項188に記載の方法。

40

【請求項 190】

前記化合物が12週間以上毎日投与される、請求項188又は189に記載の方法。

【請求項 191】

前記フリードライヒ運動失調症が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害のうち1以上を含む、請求項188～190のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 192】

前記対象がヒトである、請求項188～191のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 193】

前記化合物が経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹

50

膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される、請求項 188～192 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 194】

必要とする対象におけるフリードライヒ運動失調症の治療又は予防において使用するための、請求項 1～158 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 195】

前記化合物がフリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルを増大させる又は維持するために有効である、請求項 194 に記載の化合物。

10

【請求項 196】

前記化合物がフリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象におけるフラタキシンレベルの低下を阻害するために有効である、請求項 194 に記載の化合物。

【請求項 197】

前記化合物が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の 1 以上の症状を治療するために有効である、請求項 194～196 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 198】

前記化合物が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 194～197 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 199】

前記化合物が 12 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 194～198 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 200】

必要とする対象におけるフラタキシン発現レベルの増大において使用するための、請求項 1～158 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 201】

前記化合物が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 200 に記載の化合物。

30

【請求項 202】

前記化合物が 12 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 200 又は 201 に記載の化合物。

【請求項 203】

必要とする対象における複合体 I 欠乏症の治療において使用するための、請求項 1～158 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 204】

前記化合物が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 203 に記載の化合物。

40

【請求項 205】

前記化合物が 12 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 203 又は 204 に記載の化合物。

【請求項 206】

前記化合物がフリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) レベルを増大させるために有効である、請求項 203～205 に記載の化合物。

【請求項 207】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象におけるリポキシゲナーゼ-15 活性の低減又は阻害において使用するための、請求項 1～158 のい

50

れか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 2 0 8】

前記化合物が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 0 7 に記載の化合物。

【請求項 2 0 9】

前記化合物が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 0 7 又は 2 0 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 0】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象におけるフェルトーシスの軽減又は阻害において使用するための、請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物。

【請求項 2 1 1】

前記化合物が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 0 に記載の化合物。

【請求項 2 1 2】

前記化合物が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 0 又は 2 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 3】

必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物は、治療上有効な量の請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2 1 4】

前記薬剤がフリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルを増大させる又は維持するために有効である、請求項 2 1 3 に記載の使用。

【請求項 2 1 5】

前記薬剤がフリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルの低下を阻害するために有効である、請求項 2 1 3 に記載の使用。

【請求項 2 1 6】

前記薬剤が筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の 1 以上の症状を治療するために有効である、請求項 2 1 3 ～ 2 1 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 1 7】

前記薬剤が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 3 ～ 2 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 8】

前記薬剤が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 3 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 9】

哺乳動物対象において正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルを増大させるための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物は、治療上有効な量の請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2 2 0】

前記薬剤が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 2 1】

前記薬剤が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 1 9 又は 2 2 0 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2 2】

前記薬剤がフリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象においてフラタキシンレベルを増大させるために有効である、請求項 2 1 9 ～ 2 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2 3】

哺乳動物対象において正常な対照対象と比較して複合体 I 欠乏症を治療するための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物は、治療上有効な量の請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2 2 4】

前記薬剤が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 2 5】

前記薬剤が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 2 3 又は 2 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 2 6】

前記薬剤がフリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸（A T P）レベルを増大させるために有効である、請求項 2 2 3 ～ 2 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2 7】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリボキシゲナーゼ 1 5 活性を低減又は阻害するための薬剤の調製における組成物の使用であって、治療上有効な量の請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2 2 8】

前記薬剤が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 2 9】

前記薬剤が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 2 7 又は 2 2 8 に記載の使用。

【請求項 2 3 0】

フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトキシスを軽減又は阻害するための薬剤の調製における組成物の使用であって、治療上有効な量の請求項 1 ～ 1 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2 3 1】

前記薬剤が 6 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 3 0 に記載の使用。

【請求項 2 3 2】

前記薬剤が 1 2 週間以上毎日投与される場合に有効である、請求項 2 3 0 又は 2 3 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2 0 1 9 年 1 0 月 4 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 9 1 1 , 0 6 9 号、及び 2 0 2 0 年 3 月 1 8 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 9 9 1 , 5 2 5 号の利益を主張するものであり、これらは、目的を問わず、それぞれそれらの全内容が本明細書の一部として援用される。

【0 0 0 2】

本願は概して、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病を予防、改善及び／

10

20

30

40

50

又は治療するため及び／又はこのような疾患の重症度を軽減するための組成物及び方法に関する。更に、本願は、1) 新規な治療化合物及び関連中間体（例えば、クロマン（ベンゾジヒドロピラン）、キノン、ヒドロキノン、ベンゾキノン及びヒドロキシベンゾキノン）を製造するための方法、及び／又は2) 本明細書に開示される有効量の新規化合物を単独で若しくは又は1種類以上の他の治療薬と組み合わせてフリードライヒ運動失調又はその他のミトコンドリア病に罹患している対象に投与することに関する。

【背景技術】

【0003】

導入

以下の記述は読者の理解を助けるために提供する。提供されている情報又は引用されている参照文献は、本明細書に開示されている組成物及び方法に対する先行技術であることを承認するものではない。

フリードライヒ運動失調症（FA）は、核にコードされているミトコンドリアタンパク質フラタキシンをコードする遺伝子における突然変異によって引き起こされる致死性、一遺伝子性の常染色体劣性疾患である。FAでは末梢神経系及び中枢神経系の両方の組織が侵され、歯状核、クラーク柱、脊髄小脳路及び後根神経節を含む。これらの組織の進行的変性は、ほとんどの患者では20代までに独立歩行できなくなるという運動失調の増悪に至る。

FXN遺伝子は、タンパク質フラタキシンをコードする。フラタキシンは、鉄-硫黄クラスターの形成を担う鉄結合タンパク質である。フラタキシン欠乏症の1つの結果がミトコンドリア鉄の過負荷である。

【0004】

フラタキシンは、保存性の高い鉄結合タンパク質である。ヒトフラタキシンは、N末端に含まれているミトコンドリア標的化シグナルによってミトコンドリアに輸送される210個のアミノ酸の前駆体として合成される。フラタキシン前駆体は次に切断されて、成熟した14kDaのタンパク質（残基81～210）となる。

フラタキシンはFe²⁺イオン及びFe³⁺イオンの両方と静電的に結合し、Fe-Sクラスター集合中に鉄シャペロンとして働く。フラタキシンは、Nfs1酵素及びIsusキャフォールドタンパク質から構成される中心のFe-Sクラスター集合複合体に直接結合する。Nfs1は、硫黄生物有機誘導体の合成に使用されるシステインデスルフラゼであり、Isuは、Fe-Sクラスターが集合する一時的なスキャフォールドタンパク質である。フラタキシンは、Fe-Sクラスター形成の効率を高め、これはミトコンドリアクレブス回路（Krebs cycle）酵素アコニターゼを活性化するために必要とされる。フラタキシンは又、ミトコンドリア鉄貯蔵及びミトコンドリア鉄のプロトポルフィリン（PIX）への組み込みによるヘムの生合成にも役割を果たす。

フラタキシン機能の欠損は、鉄-硫黄クラスター生合成の破綻、ミトコンドリア鉄過負荷、酸化ストレス、好氣的電子伝達鎖呼吸の障害及び脳、脊髄、後根神経節及び心臓での細胞死をもたらす。複数の研究では又、フラタキシンはパーキンソン病のマウスモデルMPTPにより誘導される毒性からドーパミンニューロン細胞を保護することが示されている。

【0005】

フェロトーシスは、アポトーシスとは生物学的に異なる、鉄依存性の細胞死の一種であり、一般に細胞死の過程で多量の鉄の蓄積及び脂質の過酸化を伴う。フェロトーシスを誘導する因子は、直接又は間接的に種々の経路を介してグルタチオンペルオキシダーゼに影響を及ぼし、細胞において抗酸化能の低下及び脂質反応性酸素種（ROS）の蓄積をもたらす。最終的には酸化細胞死に至る。最近の研究では、フェロトーシスは腫瘍、神経系疾患、虚血再灌流傷害、腎臓傷害、及び血液疾患などの多くの疾患の病態生理学的過程に密接に関連していることが示されている。フラタキシン（FXN）の発現の低下は、ミトコンドリア機能不全、ミトコンドリア鉄蓄積、及び酸化ストレスの増大に関連する。最近の研究では、鉄のホメオスタシス及びミトコンドリア機能を調整するフラタキシンは、フェ

10

20

30

40

50

ロトーシスの重要なレギュレーターであることが示されている。従って、フェロトーシスは、フリードライヒ運動失調症の治療標的として特定されている。上記のように、フェロトーシスは、グルタチオンの枯渇及びリポキシゲナーゼ-15などのリポキシゲナーゼ酵素によって生成される過酸化脂質の産生に関連付けられている。従って、標的化リポキシゲナーゼ-15は、フリードライヒ運動失調症の治療標的を提供する。

ミトコンドリアの鉄過負荷は、ミトコンドリア内代謝の障害及びミトコンドリア呼吸鎖の欠陥をもたらす。ミトコンドリア呼吸鎖の欠陥は、フリーラジカル生成及び酸化傷害の増大をもたらす、このことが細胞の生存力を損なう機序と考えることができる。幾つかの証拠が、フラタキシンはグルタチオンペルオキシダーゼの活性化及びチオールの上昇を介してROSを解毒する可能性あることを示唆している（例えば、Calabrese et al., Journal of the Neurological Sciences, 233 (1): 145-162 (June 2005) 参照）。

10

【0006】

フリードライヒ運動失調症は、FXN遺伝子が増幅したイントロンGAAリピートを含む場合に発生する。変異型FXN遺伝子は、第1イントロンにGAAの3リピートの拡張部を含み、幾つかの系統では、点突然変異も検出されている。欠陥はイントロン内に位置するので、これは転写及び翻訳の間にmRNA転写産物から除去され、変異型FXN遺伝子は異常タンパク質の産生には至らない。その代わりに、この突然変異は遺伝子サイレンシングを生じ、すなわち、この突然変異はこの遺伝子の転写を低下させる。

症状は一般に5～15歳に始まるが、成人に現れる場合もある。最初の症状は通常、歩行運動失調や歩行困難である。運動失調は徐々に増悪し、腕及び胴にゆっくり拡散する。多くの場合、四肢に感覚の喪失があり、これが身体の他の部分へ拡散することがある。他の特徴としては、特に膝及び足首における腱反射の喪失がある。ほとんどのフリードライヒ運動失調患者で、脊椎側彎症を発症し、多くの場合に、治療に外科的介入を要する。構音障害（緩慢な会話及び不明瞭会話）が発症し、進行性の増悪が起こる。多くの後期フリードライヒ運動失調症患者では、聴覚及び視覚の喪失が起こる。

20

【0007】

心臓病もしばしば肥大型心筋症、心筋線維症（心筋における線維質の形成）、及び心不全などのフリードライヒ運動失調を伴う。頻脈（速い心拍数）及び心臓ブロック（心臓内の刺激波動の伝導障害）などの心調律異常もよくある。生じる得る他の症状としては、胸痛、息切れ、及び動悸が挙げられる。

30

多くのフリードライヒ運動失調症患者は、疾患の後期には視力のゆっくりとした低下を示す。フリードライヒ運動失調症の最も一般的な眼症状は視神経症である。幾つかの場合、重度の／破局的な視力低下を被る。

フリードライヒ運動失調患者の約20パーセントは炭水化物不耐性を発症し、10パーセントは糖尿病を発症する。ほとんどのフリードライヒ運動失調症患者は極めて疲れやすく、風邪及びインフルエンザなどの一般的な病気から回復するためにより多くの休息を要し、時間もかかる。

進行速度は人によって異なる。一般に、最初の症状の修験後10～20年以内に車いすに制限され、疾病後期には、患者は重症身体障害者となり得る。フリードライヒ運動失調は余命が短くなり、心疾患が最も多い死因である。

40

【0008】

酸化的リン酸化（OXPHOS）系の5つの酵素複合体（すなわち、複合体I、複合体II、複合体III、複合体IV及び複合体V）はミトコンドリア膜に存在し、アデノシン三リン酸（ATP）のレベルの低下（及び産生の低下）をもたらす複合体I欠乏症は、フリードライヒ運動失調症に関連すると考えられている。実際に、フリードライヒ運動失調症患者の細胞におけるフラタキシン発現の低下は、細胞内の、バイオアベイラビリティの無い鉄の貯蔵を増し、それにより、フリーラジカル生成、細胞への酸化傷害の増大並びに複合体I活性の低下及び関連の細胞内ATP生成の低下をもたらすことが示唆されている（Heidari et al., Complex I and ATP Cont

50

ent Deficiency in Lymphocytes from Friedreich's Ataxia, Can. J. Neurol. Sci. 2009 : 36 : 26-31)。

【0009】

フリードライヒ運動失調症に関して治療は知られていない。一般に、治療は症状の処置を含む。フリードライヒ運動失調症患者は心疾患を発症するリスクがあるので、これらの患者はβ遮断薬、ACE阻害剤及び／又は利尿剤などの投薬を処方される。酸化ストレスによって生じる傷害がフリードライヒ運動失調症の進行に関与すると考えられるので、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された又はその疑いのある患者にはビタミンE、イデベノン及び補酵素Q10などの抗酸化薬が併用投与されることが多い。これらの化合物は、種々の臨床試験で使用されている。

10

最近、EPI-743（バチキノンとしても知られるベンゾキノン化合物）は第2相臨床試験下にあり、難治性癲癇の治療に関しては第3相臨床試験はまだ始まっておらず、米国食品医薬品局（FDA）によってオーファンドラッグ及びファストトラックのステータスが付与されている。バチキノンは、酸化ストレスを軽減し、ミトコンドリア機能を改善すると考えられている。

オマベロキシロンは、第二世代抗酸化及び抗炎症活性を示すことが知られる合成オレアナトリテルペノイドである。オマベロキシロンは現在、フリードライヒ運動失調症、ミトコンドリア筋症及び眼科病態／疾患を含む、様々な適応症の治療に関して第2相臨床下にある。

20

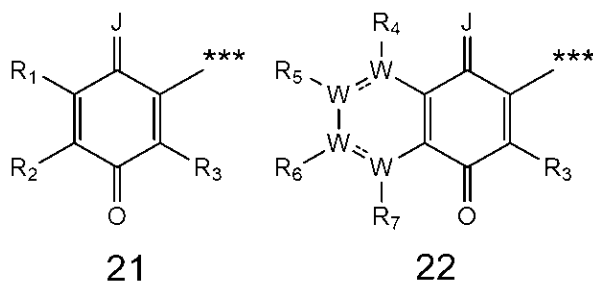
フリードライヒ運動失調症の治療のための幾つかの他の療法が現在臨床試験下にあるが、FDA承認された薬物はない。ゆえに、フリードライヒ運動失調症と診断された患者の需要に取り組むためにより良い薬物候補の必要がなお存在する。

【発明の概要】

【0010】

一態様において、式E-Fの化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物が提供され、式中、Eは、21又は22：

【化1】



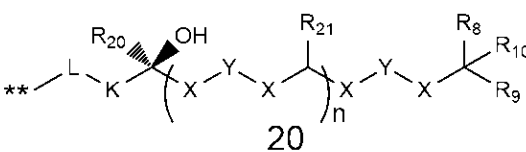
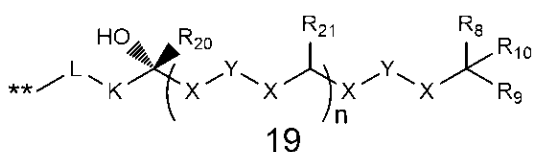
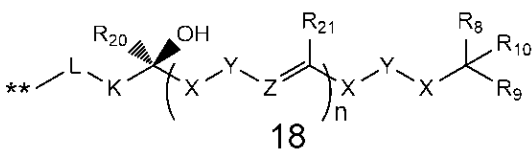
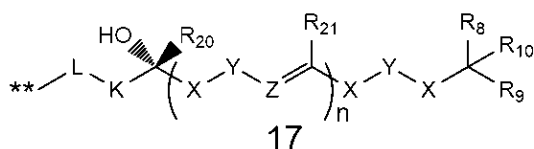
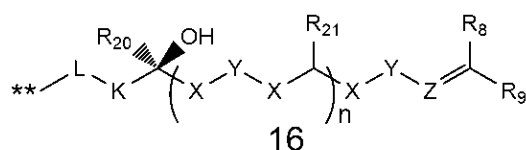
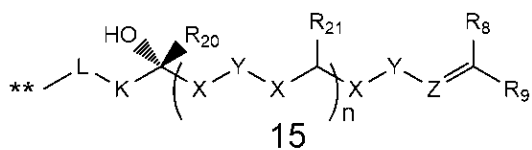
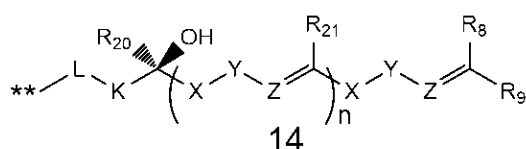
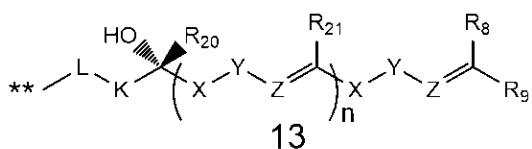
30

であり、且つFは、13、14、15、16、17、18、19又は20：

40

50

【化 2】



10

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R₁₁であり；Kは、存在しないか、又は-(C R₁₂ R₁₃)-であり；Lは、-(C R₁₂ R₁₃)-であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

20

【化 3】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R₄、R₅、R₆又はR₇の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しない（

30

【化 4】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC₁-C₆アルキルから選択され（

【化 5】

W=W

が一重結合である場合）；各Xは独立に、式-(C R₁₂ R₁₃)-の基であり；各Yは独立に、存在しないか、又は式-(C R₁₂ R₁₃)-の基であり；各Zは独立に、式-(C R₁₄)-の基であり；R₁、R₂及びR₃のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであるか；或いはR₁及びR₂は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；各R₈及びR₉はそれぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I若しくはC₁-C₄アルキルであるか；又はR₈及びR₉は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し；R₁₀は、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；R₁₁は、H、D又はC₁-C₆アルキルであり；R₁₂、R₁₃及びR₁₄のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；R₂₀は、H、D、F又はC₁-C₁₂アルキルであり；各R₂₁は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又はC₁-C₄アルキルであり；

40

50

n は、 $0 \sim 12$ の整数であり；且つ^{***}は F に対する E の結合点を示し、且つ^{**}は E に対する F の結合点を示し；更に但し、(i) 式 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{20} 又は R_{21} の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み；且つ／又は (ii) R_8 及び R_9 は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。本明細書の任意の実施形態において、 E は 21 であり、且つ F は 13、14、19 又は 20 であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 E は 22 であり、且つ F は 13、14、19 又は 20 であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 E は 21 であり、且つ F は 15、16、17 又は 18 であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 E は 22 であり、且つ F は 15、16、17 又は 18 であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 J は O であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 J は S であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 J は $N - R_{11}$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 J は O 又は $N - R_{11}$ であり、且つ K は存在しない場合がある。幾つかの実施形態では、 K 及び L のそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OC_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 K 及び L のそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 K 及び L のそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 L は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 L は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 L は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH$

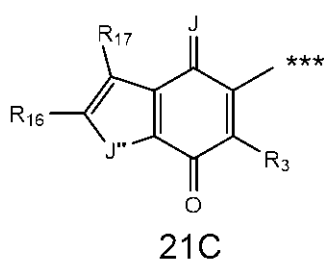
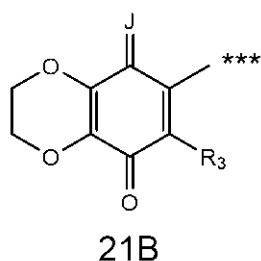
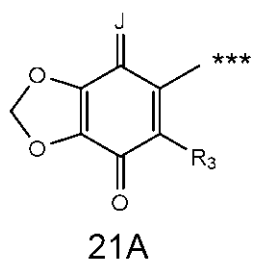
3 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 J は O であり； K 及び L のそれぞれは独立に、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CD}_2)-$ 、 $-(\text{CHF})-$ 、 $-(\text{CF}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CF}(\text{CF}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 又は $-(\text{C}(\text{CF}_3)_2)-$ であり；及び R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、且つ R_1 及び R_2 と一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、 E は、

10

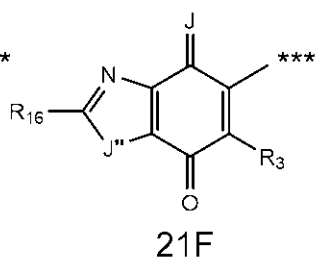
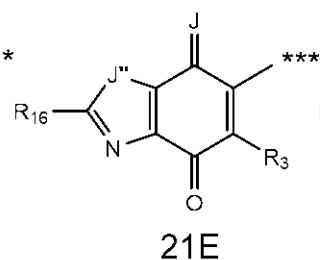
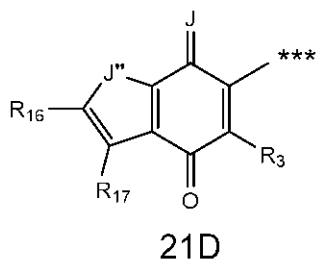
20

30

【化6】



40



であり、ここで、 R_{16} 及び R_{17} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

50

$\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $-\text{O}(\text{CH}_3)_3$ であり；且つJ”は、O、S又はN-R₈であり、ここで、R₁₈は、H、D、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 又は $-\text{CF}_3$ である。幾つかの実施形態では、R₃は、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルから選択される。幾つかの実施形態では、R₃は、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WはCであり、且つR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}$ である。

10

20

30

40

50

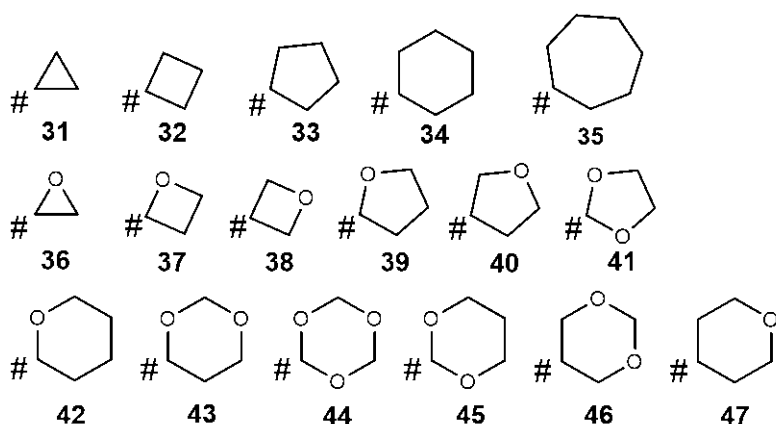
【0011】

本明細書の任意の実施形態において、R₈及びR₉のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であってもよい。幾つかの実施形態では、R₈及びR₉のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であってもよい。

【0012】

本明細書の任意の実施形態において、R₈及びR₉一緒に31、32、33、34、3

5、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46又は47：
【化7】



であり得る3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環を形成し、式中、
#は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す場合がある。本明細書の
任意の実施形態において、 R_{10} は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-O$
 CD_3 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-$
 CH_2CH_3 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、
 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$
、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH$
 $H_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF$
 $3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(C$
 $F_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(C$
 $F_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD$
 $(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)$
 3 、 $-C(CD_2CD_3)_3$ 、 $-C(CF_2CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH$
 $2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2C$
 F_3 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ であってもよい。幾つかの実施形態では、 R_{10} は、H
、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-C$
 H_2F_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である
。本明細書の任意の実施形態において、 R_{11} は、H、メチル又はエチルであってもよい
。本明細書の任意の実施形態において、 R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれは独立に、H、
D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CH$
 F_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$
 CH_2CH_3 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH$
 $3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 又は $-OC(CH_3)_3$ で
あってもよい。幾つかの実施形態では、 R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれは独立に、H、
D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CH$
 F_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。本
明細書の任意の実施形態において、 R_{20} は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$
 F 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-$
 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C$
 $H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ であってもよい。本
明細書の任意の実施形態において、各 R_{21} は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、
 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)$
 2 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 又は $-C(CH_3)_3$ であってもよい。本明細書の任意の
実施形態において、 n は0、1、2、3又は4であってもよい。

【0013】

幾つかの実施形態では、化合物は、

【化8】



10

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化9】



20

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化10】



30

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化11】

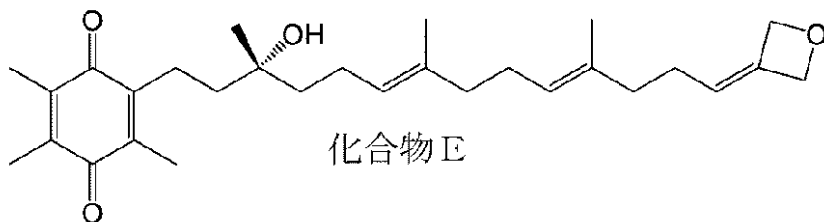


40

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

50

【化 1 2】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

10

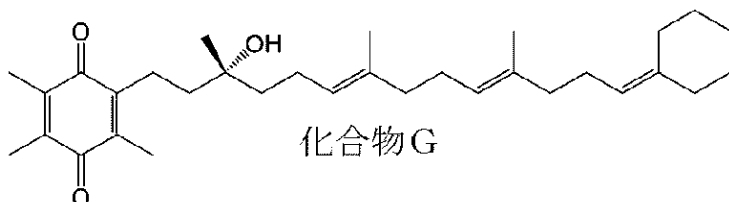
【化 1 3】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

20

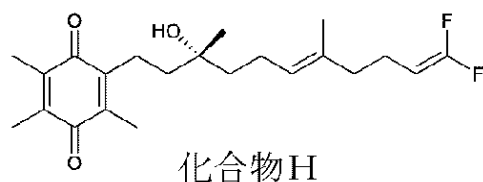
【化 1 4】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

30

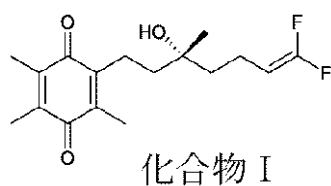
【化 1 5】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

40

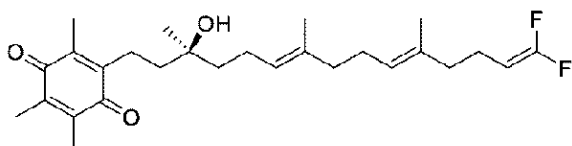
【化 1 6】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

50

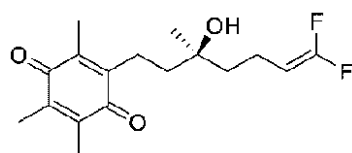
【化 17】



化合物 J

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

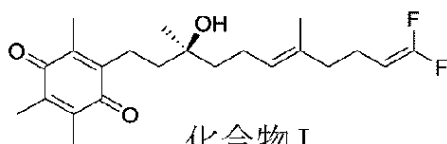
【化 18】



化合物 K

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

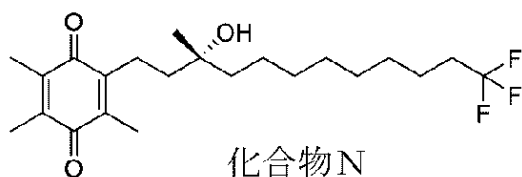
【化 19】



化合物 L

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 20】



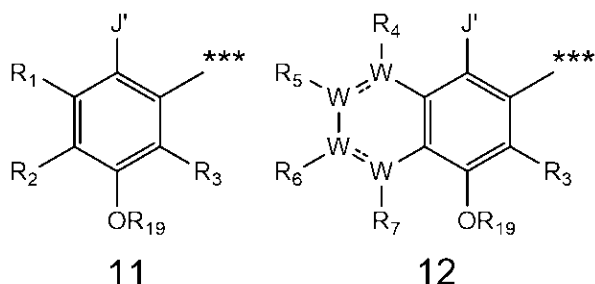
化合物 N

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。

【0014】

一態様において、式 C-D の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物が提供され、式中、C は、11又は12：

【化 21】



11

12

10

20

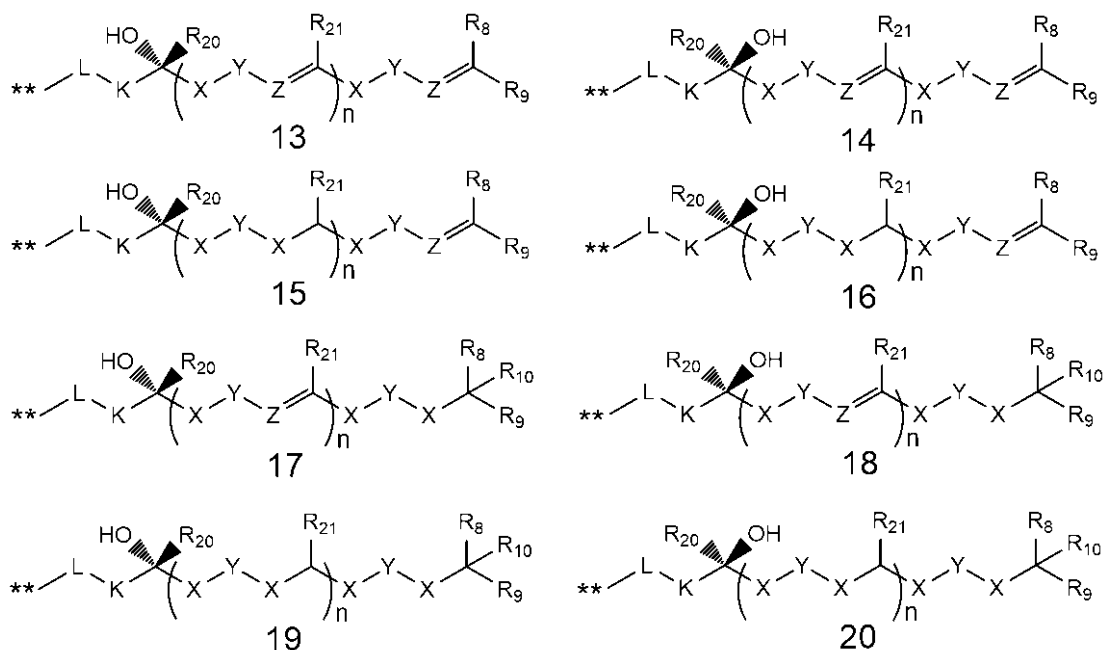
30

40

50

であり、且つDは13、14、15、16、17、18、19又は20：

【化22】



10

20

であり、ここで、J'は、OH、SH又はNH-R₁であり；Kは、存在しないか、又は-(CR₁₂R₁₃)-であり；Lは、-(CR₁₂R₁₃)-であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化23】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R₄、R₅、R₆又はR₇の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは独立に、存在しない（

30

【化24】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC₁-C₆アルキルから選択され（

【化25】

W=W

が一重結合である場合）；各Xは独立に、式-(CR₁₂R₁₃)-の基であり；各Yは独立に、存在しないか、又は式-(CR₁₂R₁₃)-の基であり；各Zは独立に、式-(CR₁₄)-の基であり；R₁、R₂及びR₃のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；或いはR₁及びR₂は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環又は6員複素環式環を形成し；R₈及びR₉のそれぞれは、それぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I若しくはC₁-C₄アルキルであるか；又はR₈及びR₉は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し；R₁₀は、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；R₁₁は、H、D又はC₁-C₆アルキルであり；R₁₂、R₁₃及びR₁₄のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシであり；R₁₉は、H、C₁-C₄アルキル又はベ

40

50

ンジルであり； R_{20} は、H、D、F、又は C_1-C_{12} アルキルであり；各 R_{21} は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は C_1-C_4 アルキルであり； n は、両端を含んで0～12の整数であり；且つ *** はDに対するCの結合点であり、且つ ** はCに対するDの結合点であり；更に但し、(i)式 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{20} 又は R_{21} の少なくとも1つの基は、少なくとも1個のフッ素原子を含み；且つ／又は(ii) R_8 及び R_9 は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。

【0015】

本明細書の任意の実施形態において、Cは11であり、且つDは13、14、19又は20であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、Cは12であり、且つDは13、14、19又は20であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、Cは11であり、且つDは15、16、17又は18であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、Cは12であり、且つDは15、16、17又は18であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、J'はOHであってもよい。本明細書の任意の実施形態において、J'はSHであってもよい。本明細書の任意の実施形態において、J'はNH-R₁₁であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、J'はOH又はNH-R₁でありKは存在しない場合がある。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CHF)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CD(CD₃))-、-(CF(CH₃))-、-(CH(CF₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-、-(C(CD₃)₂)-、-(C(CF₃)₂)-、-(CH(OCH₃))-、-(CD(OC₃))-、-(CF(OCH₃))-、-(CH(OCF₃))-、-(CF(OCF₃))-、-(C(OCH₃)₂)-、-(C(OC₃)₂)-、-(C(OCF₃)₂)-、-(C(CH₃)(CF₃))-、-(C(CD₃)(CF₃))-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CD(CD₂CD₃))-、-(CF(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CF₃))-、-(CH(CF₂CF₃))-、-(CF(CF₂CF₃))-、-(C(CH₂CH₃)₂)-、-(C(CD₂CD₃)₂)-又は-(C(CF₂CF₃)₂)-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CD(CD₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-、-(C(CD₃)₂)-、-(C(CF₃)₂)-、-(CH(OCH₃))-、-(CD(OC₃))-、-(CF(OCH₃))-、-(CH(OCF₃))-、-(CF(OCF₃))-又は-(C(OCH₃)₂)-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CHF)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-又は-(C(CF₃)₂)-である。幾つかの実施形態では、Lは、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CHF)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CD(CD₃))-、-(CF(CH₃))-、-(CH(CF₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-、-(C(CD₃)₂)-、-(C(CF₃)₂)-、-(CH(OCH₃))-、-(CD(OC₃))-、-(CF(OCH₃))-、-(CH(OCF₃))-、-(CF(OCF₃))-、-(C(OCH₃)₂)-、-(C(OC₃)₂)-、-(C(OCF₃)₂)-、-(C(CH₃)(CF₃))-、-(C(CD₃)(CF₃))-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CD(CD₂CD₃))-、-(CF(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CF₃))-、-(CH(CF₂CF₃))-、-(CF(CF₂CF₃))-、-(C(CH₂CH₃)₂)-、-(C(CD₂CD₃)₂)-又は-(C(CF₂CF₃)₂)-である。幾つかの実施形態では、Lは、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CD(CD₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-、-(C(CD₃)₂)-、-(C(CF₃)₂)-、-(CH(OCH₃))-、-(CD(OC₃))-、-(CF(OCH₃))-又は-(C(OCH₃)₂)-である。幾つかの実施形態では、Lは、
 (CH₂)-、-(CD₂)-、-(CHF)-、-(CF₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CD(CD₃))-、-(CF(CF₃))-、-(C(CH₃)₂)-又は-(C(CF₃)₂)-で

10

20

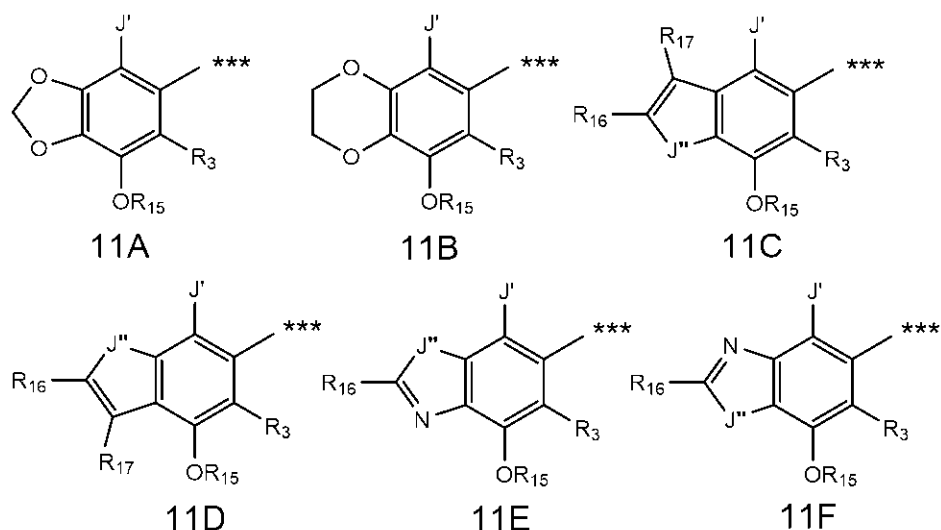
30

40

50

ある。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 J' は OH であり； K 及び L のそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))$ 、 $-(CF(CF_3))$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ であり；且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R_1 及び R_2 は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、 C は、11A、11B、11C、11D、11E又は11F：

【化26】



であり、ここで、 R_{16} 及び R_{17} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-$

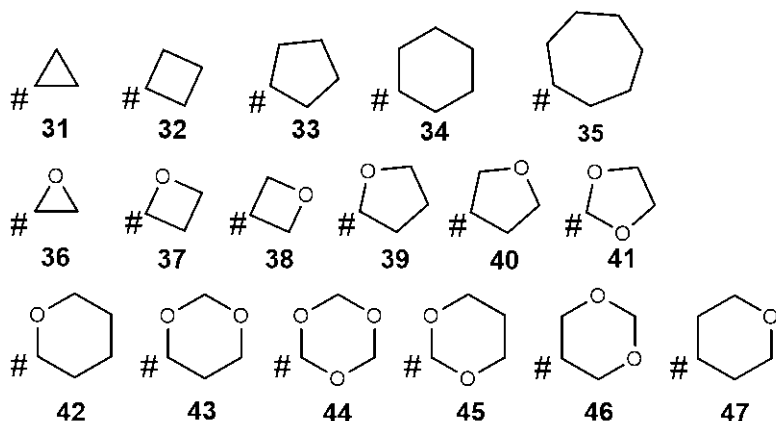
OCH_3 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $-\text{O}(\text{CH}_3)_3$ であり；且つ「J」は、 OH 、 SH 又は $\text{NH}-\text{R}_{18}$ であり、ここで、 R_{18} は、 H 、 D 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 又は $-\text{CF}_3$ である。幾つかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、WがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル、エチル、イソプロピル及び t -ブチルから選択される。幾つかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、WがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H 、 D 、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。

【0016】

本明細書の任意の実施形態において、 R_8 及び R_9 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であってもよい。幾つかの実施形態では、 R_8 及び R_9 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$

又は $-CF(CF_2CF_3)_2$ である。本明細書の任意の実施形態において、 R_8 及び R_9 は一緒に 31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46 及び 47：

【化 27】



から選択される 3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成してもよく、式中、# は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す。

【0017】

本明細書の任意の実施形態において、 R_{10} は、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-C(CD_2CD_3)_3$ 、 $-C(CF_2CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ であってもよい。幾つかの実施形態では、 R_{10} は、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。本明細書の任意の実施形態において、 R_{11} は H 、メチル又はエチルであってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 又は $-OC(CH_3)_3$ であってもよい。幾つかの実施形態では、 R_{12} 、 R_{13} 又は R_{14} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。本明細書の任意の実施形態において、 R_{19} は H であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{19} は $-CH_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{19} は $-CH_2CH_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{19} は $-C(CH_3)_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{19} は非置換又は置換ベンジル基であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{20} は、 H 、 D 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、

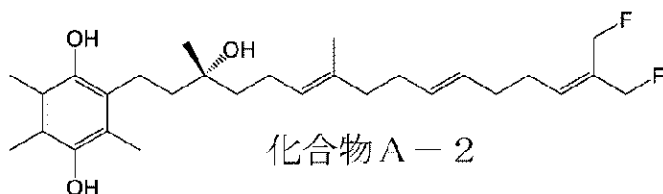
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、各 R_{21} は独立に、 H 、 D 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 n は0、1、2、3又は4であってもよい。

【0018】

幾つかの実施形態では、化合物は、

10

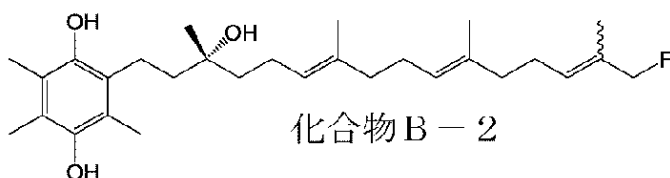
【化28】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

20

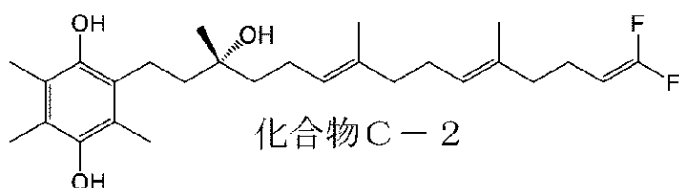
【化29】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

30

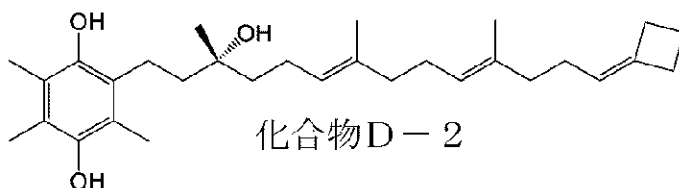
【化30】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

40

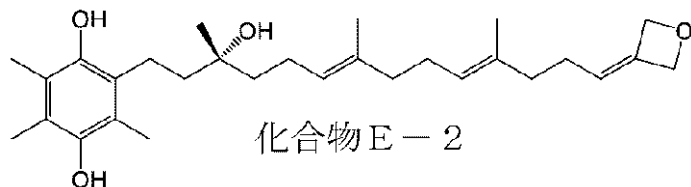
【化31】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

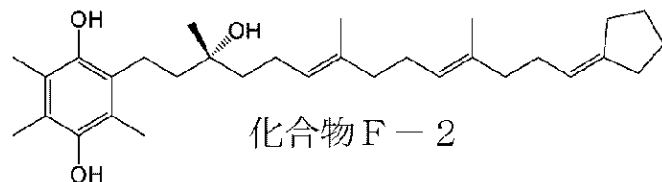
50

【化 3 2】



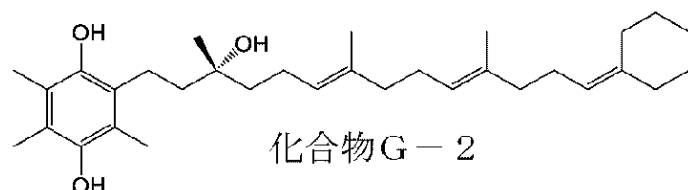
又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 3 3】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 3 4】



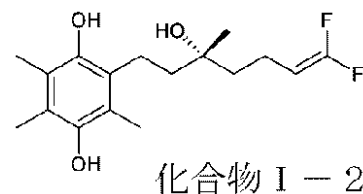
又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 3 5】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 3 6】



又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

10

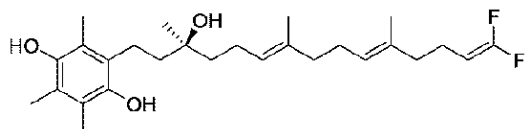
20

30

40

50

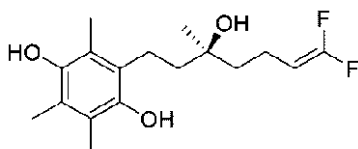
【化 3 7】



化合物 J-2

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

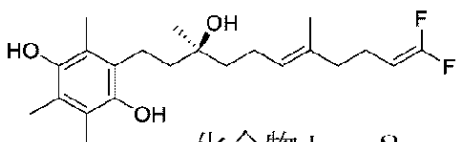
【化 3 8】



化合物 K-2

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

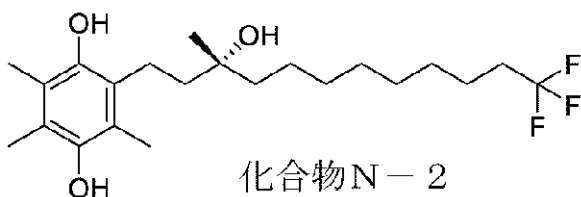
【化 3 9】



化合物 L-2

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化 4 0】



化合物 N-2

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。

【0019】

一態様において、式 A-B の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物、或いは式 A-H の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物、式中、

A は、1、2、3 又は 4 :

10

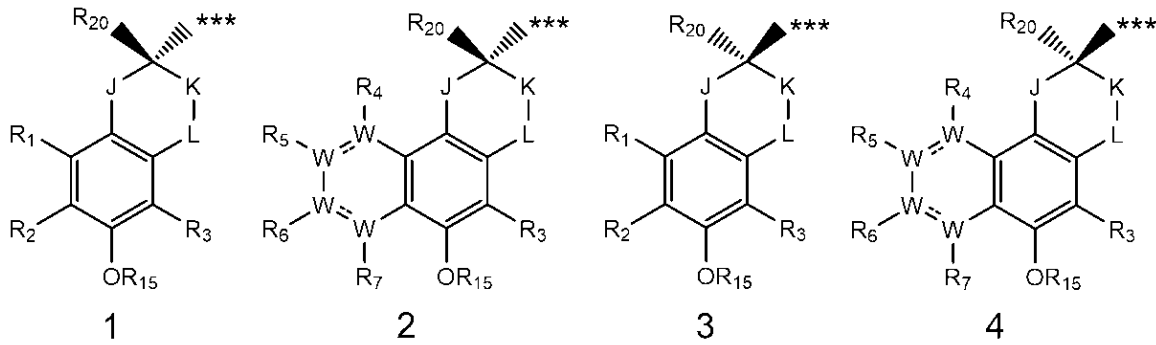
20

30

40

50

【化 4 1】

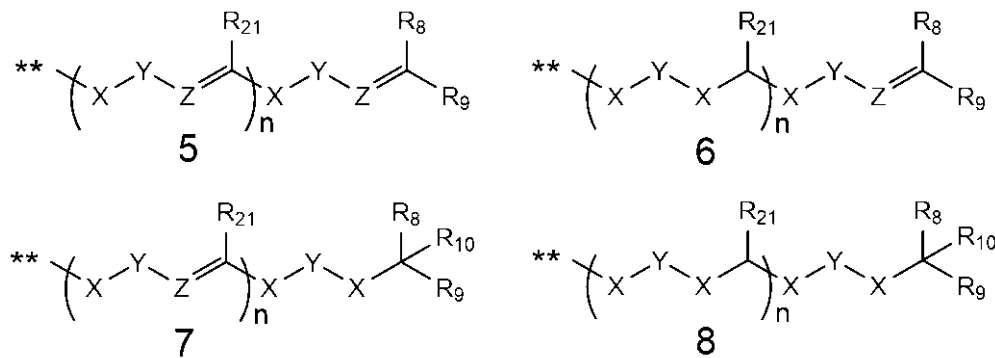


10

であり、

B は、5、6、7 又は 8 :

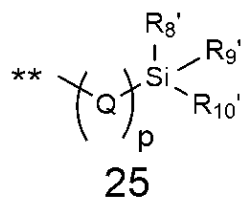
【化 4 2】



20

であり、且つ H は 25 :

【化 4 3】



30

であり、ここで、J は、O、S 又は $N-R_{11}$ であり；K は、存在しないか、又は $-(C R_{12} R_{13})-$ であり；L は、 $-(C R_{12} R_{13})-$ であり；各 Q は独立に、式 $-(C R_{12} R_{13})-$ の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

【化 4 4】

W=W

40

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、 R_4 、 R_5 、 R_6 又は R_7 の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しない (

【化 4 5】

W=W

50

$$W = W$$

20

50

$F(CF_3)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Lは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC D_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Lは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC D_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Lは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC D_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC D_2CD_3$ 、 $-OC D(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OC D_2CD_2CD_3$ 、 $-OC D(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC D_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、JはOであり；K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ であり；且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R_3 は、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OC D_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、且つ R_1 及び R_2 は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、Aは、1A、1B、1C、1D、1E、1F、3A、

10

20

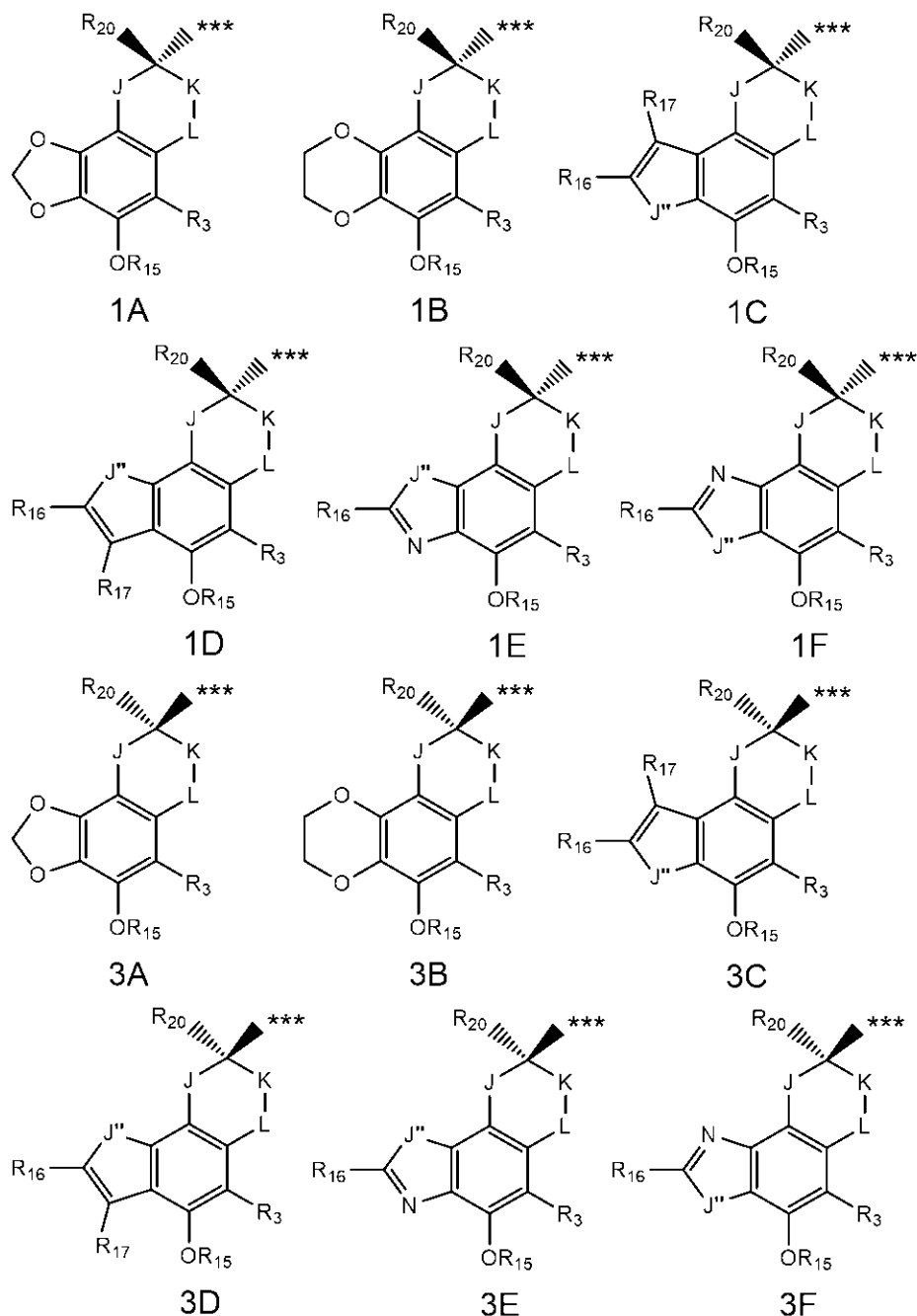
30

40

50

3 B、3 C、3 D、3 E又は3 F：

【化 4 7】



であり、 R_{16} 及び R_{17} のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ であり；且つ J'' は、 O 、 S 又は $N-R_{18}$ であり、ここで、 R_{18} は、 H 、 D 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である。幾つかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 D 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、

$-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、WがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルから選択される。幾つかの実施形態では、 R_3 は、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、WがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。

10

20

【0021】

本明細書の任意の実施形態において、 R_8 及び R_9 のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であってもよい。幾つかの実施形態では、 R_8 及び R_9 のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である。

30

40

【0022】

本明細書の任意の実施形態において、 R_8 及び R_9 は一緒に31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46及び47：

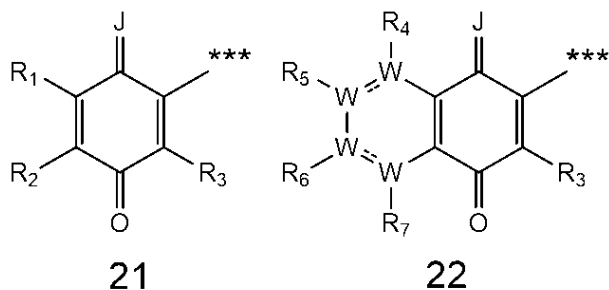
50

2CH_3 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、各 R_{21} は独立に、 H 、 D 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、 n は0、1、2、3又は4であってもよい。

【0024】

一態様において、式E-Gの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物が提供され、式中、Eは、21又は22：

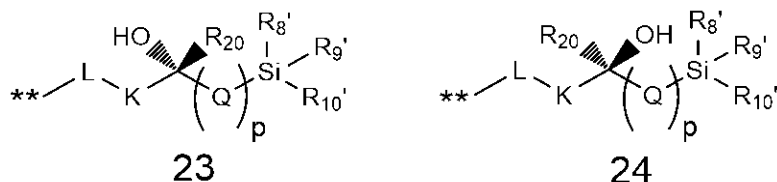
【化49】



10

であり、且つGは23又は24：

【化50】



20

であり、ここで、Jは、O、S又は $\text{N}-\text{R}_{11}$ であり；Kは、存在しないか、又は $-(\text{C}\text{R}_{12}\text{R}_{13})-$ であり；Lは、 $-(\text{C}\text{R}_{12}\text{R}_{13})-$ であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化51】

$\text{W}=\text{W}$

30

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、 R_4 、 R_5 、 R_6 又は R_7 の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは独立に、存在しない（

【化52】

$\text{W}=\text{W}$

40

が二重結合である場合）か、又は H 、 D 及び C_1-C_6 アルキルから選択され（

【化53】

$\text{W}=\text{W}$

が一重結合である場合）；各Qは独立に、式 $-(\text{C}\text{R}_{12}\text{R}_{13})-$ の基、O又はSiであり、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず； R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり；或いは R_1 及び R_2 は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若し

50

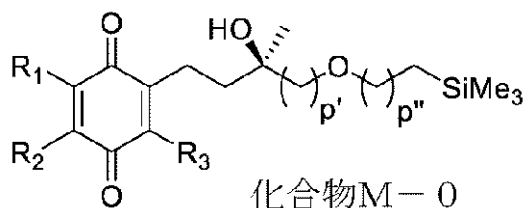
くは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；各 R_8' 、 R_9' 及び R_{10}' は独立に、 $G-C_4$ アルキルであるか；又は R_8' 及び R_9' は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し； R_{11} は、H、D又は C_1-C_6 アルキルであり； R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり； R_{20} は、H、D、F又は C_1-C_{12} アルキルであり； p は、両端を含んで0～20の整数であり；且つ *** は、Gに対するEの結合点を示し、及び ** は、Eに対するGの結合点を示す。

【0025】

本明細書の任意の実施形態において、Eは21であり、JはOであり、Kは $-CH_2-$ であり、Lは $-CH_2-$ であり、且つ R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-OCF_3$ から選択されてもよい。本明細書の任意の実施形態において、 R_{20} が結合している炭素のキラル中心はS配置であってもよく、又は R_{20} が結合している炭素のキラル中心はR配置であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、各Qは $-CH_2-$ であり、又は少なくとも1つのQはOであり、且つその他の各Qは $-CH_2-$ であってもよい。幾つかの実施形態では、化合物は、式化合物M-0：

10

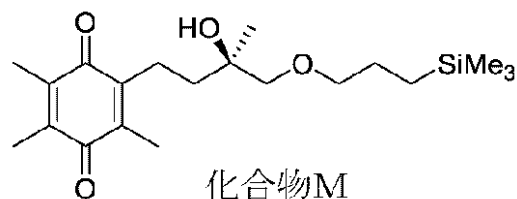
【化54】



20

のものであり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OCF_3$ であり、 p' は、両端を含んで1～9の整数であり、且つ p'' は、両端を含んで1～9の整数である。幾つかの実施形態では、化合物は、

【化55】



30

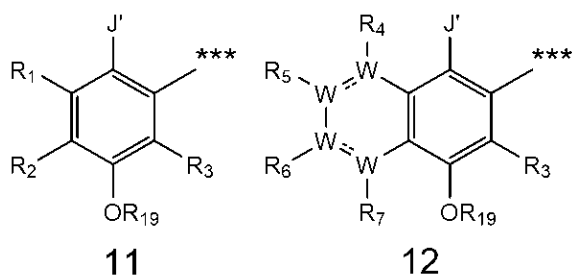
又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。

【0026】

一態様において、式C-Gの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物が提供され、式中、Cは、11又は12：

40

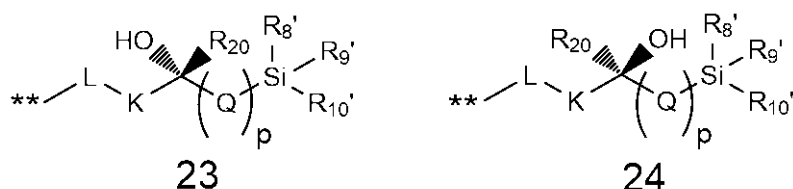
【化56】



50

であり、且つ G は、23 又は 24 :

【化 57】



であり、ここで、J' は、OH、SH 又は NH-R₁ であり；K は、存在しないか、又は - (C R₁₂ R₁₃) - であり；L は、- (C R₁₂ R₁₃) - であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

10

【化 58】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R₄、R₅、R₆ 又は R₇ の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、いずれの場合にも、それに結合している R₄、R₅、R₆ 及び R₇ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ アルキル及び C₁-C₆ アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R₄、R₅、R₆ 及び R₇ のそれぞれは独立に、存在しない (

20

【化 59】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C₁-C₆ アルキルから選択され (

【化 60】

W=W

が一重結合である場合)；各 Q は独立に、式 - (C R₁₂ R₁₃) - の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず；R₁、R₂ 及び R₃ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ アルキル又は C₁-C₆ アルコキシであるか；或いは R₁ 及び R₂ は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し；各 R₈'、R₉' 及び R₁₀' は独立に、C₁-C₄ アルキルであるか；又は R₈' 及び R₉' は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し；R₁₁ は、H、D 又は C₁-C₆ アルキルであり；R₁₂ 及び R₁₃ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ アルキル又は C₁-C₆ アルコキシであり；R₂₀ は、H、D、F 又は C₁-C₁₂ アルキルであり；p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり；且つ *** は、G に対する E の結合点を示し、及び ** は、E に対する G の結合点を示す。幾つかの実施形態では、C は 11 であり、J' は OH であり、R₉ は H であり、K は -CH₂- であり、L は -CH₂- であり、且つ R₁、R₂ 及び R₃ のそれぞれは独立に、H、D、F、-CH₃、-OCH₃ 及び -OCF₃ から選択される。

30

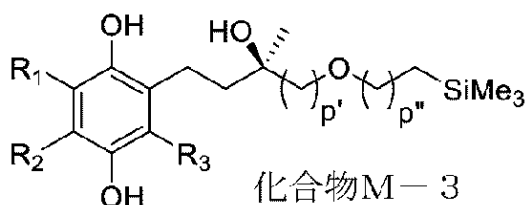
40

【0027】

本明細書の任意の実施形態において、R₂₀ が結合されている炭素のキラル中心は S 配置であってもよく、又は R₂₀ が結合されている炭素のキラル中心は R 配置であってもよい。本明細書の任意の実施形態において、各 Q は -CH₂- であってもよく、又は少なくとも 1 つの Q は O であり、且つその他の各 Q は -CH₂- であってもよい。幾つかの実施形態では、化合物は、式化合物 M-3 :

50

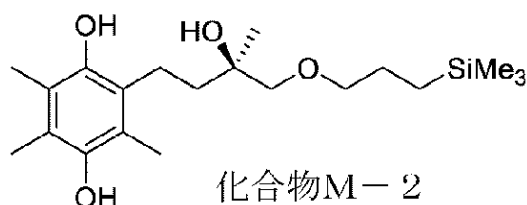
【化 6 1】



のものであり、ここで、 R_1 、 R_2 及び R_3 のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OCF_3$ であり、 p' は、両端を含んで1～9の整数であり、且つ p'' は両端を含んで1～9の整数である。幾つかの実施形態では、化合物は、

10

【化 6 2】



20

又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。

【0028】

一態様において、少なくとも1個のキラル中心、少なくとも1個のヒドロキシル基及び少なくとも1個のケイ素原子を含む脂肪族テール基が共有結合されている置換キノン又はヒドロキノンヘッド基を含む化合物が提供される。

一態様において、本技術は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、本明細書に開示される本技術の態様又は実施形態の化合物（以下、まとめて本技術の化合物などと称する）又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。本明細書の任意の実施形態において、対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシシン発現レベルの低下を示す場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は6週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は12週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はフリードライヒ運動失調症を有すると診断されている場合がある。幾つかの実施形態では、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はヒトであってもよい。本明細書の任意の実施形態において、化合物は経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与されてもよい。

30

40

【0029】

一態様において、本技術は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、前記対象に治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。本明細書の任意の実施形態において、哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシシン発現の低下を有する場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は6週間以上毎日投与される場合はある。本明細書の任意の実施形態において、化合物

50

は12週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はフリードライヒ運動失調症を有すると診断されている場合がある。幾つかの実施形態では、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、運動制御障害、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。本明細書の任意の実施形態において、対象はヒトであり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与されてよい。

【0030】

一態様において、本技術は、必要とする対象において複合体I欠乏症を治療するための方法であって、前記対象に治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物は6週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は12週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はフリードライヒ運動失調症を有すると診断されている場合がある。幾つかの実施形態では、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。本明細書の任意の実施形態において、対象はヒトであり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与されてよい。

10

20

【0031】

一態様において、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリボキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、前記対象の治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。本明細書の任意の実施形態において、化合物は6週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は12週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、フリードライヒ運動失調症は筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上の含む場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はヒトであり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与されてよい。

30

【0032】

一態様において、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェルトーシスを軽減又は阻害するための方法であって、前記対象に治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。本明細書の任意の実施形態において、化合物は6週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、化合物は12週間以上毎日投与される場合がある。本明細書の任意の実施形態において、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む場合がある。本明細書の任意の実施形態において、対象はヒトであり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与されてよい。

40

【0033】

50

一態様において、本技術は、必要とする対象におけるフリードライヒ運動失調症の治療又は予防における使用のための、本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物はフリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシシンレベルを増大させる又は維持するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象におけるフラタキシシンレベルの低下を阻害するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

10

【0034】

一態様において、本技術は、必要とする対象におけるフラタキシシン発現レベルの増大において使用するための本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

【0035】

20

一態様において、本技術は、必要とする対象における複合体I欠乏症の治療において使用するための本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸（ATP）レベルを増大させるために有効であり得る。

【0036】

一態様において、本技術は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象におけるリポキシゲナーゼ-15活性の低減又は阻害において使用するための本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

30

【0037】

一態様において、本技術は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象におけるフェロトシスの軽減又は阻害において使用するための本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供する。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

40

【0038】

一態様において、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用が提供され、前記組成物は、治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。本明細書の任意の実施形態において、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシシンレベルを増大させる又は維持するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシシンレベルの低下を

50

阻害するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

【0039】

一態様において、哺乳動物対象において正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルを増大させるための薬剤の調製における組成物の使用が提供され、前記組成物は、治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象においてフラタキシンレベルを増大させるために有効であり得る。

10

【0040】

一態様において、哺乳動物対象において正常な対照対象と比較して複合体I欠乏症を治療するための薬剤の調製における組成物の使用が提供され、前記組成物は、治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸（ATP）レベルを増大させるために有効であり得る。

20

【0041】

一態様において、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリボキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための薬剤の調製における組成物の使用が提供され、前記組成物は、治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

30

【0042】

一態様において、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを軽減又は阻害するための薬剤の調製における組成物の使用が提供され、前記組成物は、治療上有効な量の本技術の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は6週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。本明細書の任意の実施形態において、薬剤は12週間以上毎日投与される場合に有効であり得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1A】図1A 本明細書に開示される新規組成物の製造のための部分的化学スキームの説明。

【図1B】図1Bは、本明細書に開示される新規組成物の製造のための、図1Aに示される化学スキームの続きの説明であり、図中、化合物216の一種（すなわち216a）は化合物226aの製造のための出発材料である。

【図1C】図1Cは、式I（及び式Ia～Ih）の新規組成物の製造のための、図1Aに示される化学スキームの続きの説明である。

【図1D】図1Dは、図1Bに示される化学スキームの続きの説明であり、図中、化合物

50

226aが式II（式IIa～IIdを含む）の組成物に変換される。

【図2A】図2A 本明細書に開示される新規組成物の製造のための部分的化学スキームの説明である。

【図2B】図2Bは、本明細書に開示される新規組成物の製造のための図2Aに示される化学スキームの続きの説明であり、図中、化合物316の一種（すなわち316a）は、化合物326aの製造のための出発材料である。

【図2C】図2Cは、式III（式IIIa～IIIIhを含む）の新規組成物の製造のための、図2Aに示される化学スキームの続きの説明である。

【図2D】図2Dは、図2Bに示される化学スキームの続きの説明であり、図中、化合物316aは、式IV（式IVa～IVdを含む）の組成物に変換される。

【図3】図3は、本明細書において使用／開示される中間体化合物203の製造のための化学スキームを示す。

【図4】図4は、本明細書に開示される特定の治療組成物の還元のための化学スキームの説明である。

【図5】図5は、フリードライヒ運動失調症を有することが確認された患者から得られた細胞に対する、本明細書に開示される種々の化合物の効果の分析のために得られたデータのグラフ表示である。

【図6A】図6Aは、本明細書に開示される新規化合物の製造方法において出発材料として使用可能な種々の既知の複素環の説明である。

【図6B】図6Bは、本明細書に開示される新規化合物の製造方法において出発材料として使用可能な種々の既知の複素環の説明である。

【図6C】図6Cは、本明細書に開示される新規化合物の製造方法において出発材料として使用可能な種々の既知の複素環の説明である。

【図7】図7は、Nrf-2活性化アッセイに関して得られた結果を、オバメロキシロンの活性と本明細書に開示される種々の新規化合物の活性を比較してまとめた棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0044】

I. 化学定義：

特定の官能基及び化学用語の定義を以下に更に詳細に記載する。化学元素は、元素周期表、GASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics、7th Ed.の見返しに従って特定される。更に、有機化学の一般原則、並びに特定の官能部分及び反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及びCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0045】

本明細書に使用される略語は、化学分野及び生物分野でそれらの慣例の意味を有する。本明細書に示される化学構造及び式は、化学分野で既知の標準的な化学的価数の法則に従うものとする。値の範囲が挙げられている場合、それは各値及びその範囲内の下位範囲を包含するものとする。例えば、「C₁–C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁–C₆、C₁–C₅、C₁–C₄、C₁–C₃、C₁–C₂、C₂–C₆、C₂–C₅、C₂–C₄、C₂–C₃、C₃–C₅、C₃–C₄、C₄–C₆、C₄–C₅、及びC₅–C₆アルキルを包含するものとする。基又は部分が「置換されている」と言われる場合、その基の

10

20

30

40

50

水素原子の1以上は、置換基で置換されている。あり得る「置換基」としては、水素原子の置換のための各潜在的な位置に関してそれぞれ独立に選択される、例えば、1以上の(i)重水素(D)、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)若しくはヨウ素(I)原子(F、Cl、Br及びIのそれぞれは個々に「ハロゲン」であり、F、Cl、Br及びIは「ハロゲン」と総称される)；又は(ii)メチル、エチル、プロピル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、カルボニル(すなわち、C=O)、ニトリル(すなわち、 $-C \equiv N$)、ヒドロキシル又は保護されたヒドロキシル(すなわち、 $-OH$ 又は $-OPG$ 、ここで、PGは保護基である)、アルコキシ(すなわち、 $-OR''$)、ニトロ(すなわち、 $-NO_2$)基若しくはアミノ(保護形態又は非保護形態、すなわち、 $-NH_2$ 又は $-NHPG$ であり、PGは保護基である)が挙げられる。アジド、アルキル、アラキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボキシル、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又は複素芳香族部分、フルオロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、シアノなどの他の置換基も企図される。置換されない基又は部分は、非置換型である。

10

【0046】

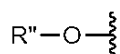
本願の特定の化合物は、非溶媒和形態並びに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。溶媒和形態は、例えば、合成後の化合物から溶媒を全て除去することが困難又は不可能であるために存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本願の範囲内に包含される。本願の特定の化合物は、複数の結晶形又は非晶形で存在し得る。本願の化合物は、種々の互変異性形で存在し得る。本願の特定の化合物は、種々の塩形態で存在し得る。一般に、全ての物理形態が本願によって企図される使用に関して等価であり、本明細書に開示される発明組成物の範囲内にあるものとする。

20

【0047】

本明細書において使用する場合、「アルコキシ」は、ヘテロアルキル基の一例であり、一般式：

【化63】



の末端酸素に結合されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキル基を指し、式中、 R'' は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキル基であり、且つ

30

【化64】

~~~~~

は、別の化合物又は部分に対するアルコキシ基の結合点を形成する結合を表す。各場合のアルコキシ基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく(「非置換アルコキシ」)又は1以上の置換基で置換されていてもよい(「置換アルコキシ」)。例えば、置換基は、フッ素などのハロゲンであり得る。本明細書において使用されるフッ素置換アルコキシ基の幾つかの限定されない例としては、フルオロメトキシ(「 $-OCH_2F$ 」)、ジフルオロメトキシ(「 $-OCHF_2$ 」)及びトリフルオロメトキシ(「 $-OCF_3$ 」)が挙げられる。

40

#### 【0048】

本明細書において使用する場合、「アルキル」は、1~20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐型飽和炭化水素基のラジカル(「 $C_1-C_{20}$ アルキル」)を指す。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1~12個の炭素原子を有する(「 $C_1-C_{12}$ アルキル」)。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する(「 $C_1-C_{10}$ アルキル」)。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する(「 $C_1-C_8$ アルキル」)。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する(「 $C_1-C_6$ アルキル」)。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1~5個の炭

50

素原子を有する（「 $C_1-C_5$ アルキル」）。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子（「 $C_1-C_4$ アルキル」）を有する。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $C_1-C_3$ アルキル」）。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $C_1-C_2$ アルキル」）。幾つかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 $C_1$ アルキル」）。 $C_1-C_6$ アルキル基の例としては、メチル（ $C_1$ ）、エチル（ $C_2$ ）、 $n$ -プロピル（ $C_3$ ）、イソプロピル（ $C_3$ ）、 $n$ -ブチル（ $C_4$ ）、 $tert$ -ブチル（ $C_4$ ）、 $sec$ -ブチル（ $C_4$ ）、イソブチル（ $C_4$ ）、 $n$ -ペンチル（ $C_5$ ）、3-ペンタニル（ $C_5$ ）、アミル（ $C_5$ ）、ネオペンチル（ $C_5$ ）、3-メチル-2-ブタニル（ $C_5$ ）、第三級アミル（ $C_5$ ）、及び $n$ -ヘキシル（ $C_6$ ）が挙げられる。高級アルキル基（例えば、 $C_1-C_{12}$ ）の更なる例としては、 $n$ -ヘプチル（ $C_7$ ）、 $n$ -オクチル（ $C_8$ ）、ノニル（ $C_9$ ）、デシル（ $C_{10}$ ）、ウンデシル（ $C_{11}$ ）及びドデシル（ $C_{12}$ ）などが挙げられる。各例のアルキル基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換アルキル」）、又は1以上の置換基；例えば、例としては1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基若しくは1個のみの置換基で置換されていてもよい（「置換アルキル」）。例えば、置換基は、フッ素などのハロゲンであり得る。本明細書において使用される置換アルキル基の幾つかの限定されない例としては、フルオロメチル（「 $-CH_2F$ 」）、ジフルオロメチル（「 $-CHF_2$ 」）及びトリフルオロメチル（「 $-CF_3$ 」）が挙げられる。

10

20

【0049】

本明細書において使用する場合、「アルケニル」は、2～12個の炭素原子、1個以上の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合が無い直鎖又は分岐型炭化水素基のラジカル（「 $C_2-C_{12}$ アルケニル」）を指す。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、1～10個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_{10}$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_8$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_6$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_5$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_4$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_3$ アルケニル」）。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 $C_2$ アルケニル」）。1以上の炭素-炭素二重結合は、間にあってもよい（例えば、2-ブテニル）又は末端にあってもよい（例えば、1-ブテニル）。 $C_2-C_4$ アルケニル基の例としては、エテニル（ $C_2$ ）、1-プロペニル（ $C_3$ ）、2-プロペニル（ $C_3$ ）、1-ブテニル（ $C_4$ ）、2-ブテニル（ $C_4$ ）、ブタジエニル（ $C_4$ ）などが挙げられる。 $C_2-C_6$ アルケニル基の例としては、前述の $C_2-C_4$ アルケニル基並びにペンテニル（ $C_5$ ）、ペンタジエニル（ $C_5$ ）、ヘキセニル（ $C_6$ ）などが挙げられる。アルケニルの更なる例としては、ヘプテニル（ $C_7$ ）、オクテニル（ $C_8$ ）、オクタクリエニル（ $C_8$ ）などが挙げられる。各例のアルケニル基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換アルケニル」）又は1以上の置換基；例えば、例として1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基若しくは1個のみの置換基で置換されていてもよい（「置換アルケニル」）。例えば、置換基はフッ素などのハロゲンであり得る。

30

40

【0050】

本明細書において使用する場合、用語「アルキニル」は、2～12個の炭素原子、1以上の炭素-炭素三重結合を有す直鎖又は分岐型炭化水素基のラジカル（「 $C_2-C_{12}$ アルキニル」）を指す。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子（「 $C_2-C_{10}$ アルキニル」）である。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_8$ アルキニル」）。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_6$ アルキニル」）。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_5$ アルキニル」）。幾つか

50

の実施形態では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_4$ アルキニル」）。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 $C_2-C_3$ アルキニル」）。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 $C_2$ アルキニル」）。1以上の炭素-炭素三重結合は、間にあってもよい（例えば、2-ブチニル）又は末端にあってもよい（例えば、1-ブチニル）。 $C_2-C_4$ アルキニル基の例としては、エチニル（ $C_2$ ）、1-プロピニル（ $C_3$ ）、2-プロピニル（ $C_3$ ）、1-ブチニル（ $C_4$ ）、2-ブチニル（ $C_4$ ）などが挙げられる。各例のアルキニル基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換アルキニル」）又は1以上の置換基；例えば、例として1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基若しくは1個のみの置換基で置換されていてもよい（「置換アルキニル」）。例えば、置換基は、フッ素などのハロゲンであり得る。

10

#### 【0051】

本明細書において使用する場合、「非プロトン性溶媒」は、O-H結合もN-H結合も無い有機溶媒を指す。非プロトン性溶媒の限定されない例としては、アセトニトリル（ $ACN$ 又は $MeCN$ と略される）、テトラヒドロフラン（ $THF$ ）、ジオキサン、ジクロロメタン（ $DCM$ ）、N,N-ジメチルホルムアミド（ $DMF$ ）及びジメチルスルホキシド（ $DMSO$ ）が挙げられる。

#### 【0052】

本明細書において使用する場合、「アリール」（「 $Ar$ 」と略されることがある）は、芳香環系を呈する、6～14個の環炭素原子を有し、ヘテロ原子を有さない単環式又は多環式（例えば、二環式又は三環式） $4n+2$ 芳香環系（例えば、環状配列で共有される6、10、又は14 $\pi$ 電子）のラジカル（「 $C_6-C_{14}$ アリール」）を指す。幾つかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 $C_6$ アリール」；例えば、フェニル）。幾つかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 $C_{10}$ アリール」；例えば、1-ナフチル及び2-ナフチルなどのナフチル）。幾つかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子（「 $C_{14}$ アリール」；例えば、アントラシル）を有する。アリール基は、例えば、 $C_6-C_{10}$ アリールと記載することができ、ここで、用語「員」は、その部分内の水素でない環原子を指す。アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。各例のアリール基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換アリール」）又は1以上の置換基；例えば、例として1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基又は1個のみの置換基で置換されていてもよい（「置換アリール」）。例えば、置換基は、フッ素又は塩素などのハロゲンであり得る。幾つかの実施形態では、芳香環は、環の1以上の位置においてハロゲン、アジド、アルキル、アラキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル又は保護されたヒドロキシル（すなわち、-OH又は-OPG、ここで、PGは保護基である）、アルコキシ（すなわち、-OR<sup>''</sup>）、ニトロ、アミノ（保護形態又は非保護形態、すなわち、-NH<sub>2</sub>又は-NHPG、ここで、PGは保護基である）、スルフィドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又は複素芳香族部分、フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチル）、シアノなどの1以上の置換基で置換されていてもよい。アリール基は、芳香族基（芳香族部分）と呼称される場合がある。

20

30

40

#### 【0053】

本明細書において使用する場合、用語「アリールアルキル」は、アルキレンリンカーを介して（ $C_1-C_{20}$ ）アルキル基（このアルキル基は置換型であっても非置換型であってもよい）に結合されているアリール又はヘテロアリール基（このアリール又はヘテロアリール基は置換型であっても非置換型であってもよい）のラジカルを指す。用語「アリールアルキル」は、置換型であっても非置換型であってもよい基を指す。用語「アリールアルキル」は又、アリールアルキル基のアルキル鎖の1以上のメチレン基がO、N、P、S i

50

、及びSなどのヘテロ原子で置換することができ、窒素、リン及び硫黄原子が任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択により、1以上の付加されたアルキル基及び／又はアリール基で四級化されていてもよい化合物も指すものとする。アリールアルキル基としては、例えば、ベンジル（置換形態又は非置換形態）が挙げられる。

#### 【0054】

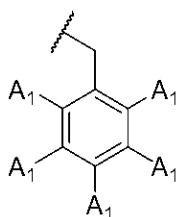
本明細書において使用する場合、用語「アリールヘテロアルキル」は、非環状の安定な直鎖若しくは分岐鎖、又はこれらの組合せに結合され、アルキル基が少なくとも1個の炭素原子並びにO、N、P、S i、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、且つ窒素、リン及び硫黄原子が任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が任意選択により、1以上の付加されたアルキル基及び／又はアリール基で四級化されていてもよいアリール基のラジカル（このアリール基は置換形態であっても非置換形態であってもよい）を指す。

10

#### 【0055】

本明細書において使用する場合、用語「ベンジル基」は、式：

#### 【化65】



20

の基を指し、式中、 $A_1$ は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ニトリル（ $-C \equiv N$ ）、ヒドロキシル／フェノール（すなわち、 $-OH$ 又は $-OPG$ 、ここで、PGは保護基である）又はニトロ（ $-NO_2$ ）である。各 $A_1$ がHである場合、このベンジル基は非置換型である。少なくとも1つの $A_1$ がHでない場合、このベンジル基は置換型である。

#### 【0056】

本明細書において使用する場合、用語「炭素環」又は「炭素環」は、連結されている炭素原子によって形成される環を指す。炭素環は、独立に任意選択により、非置換型であってもよく（例えば、「非置換シクロアルキル」）又は1以上の置換基で置換されていてもよい（例えば、「置換シクロアルキル」）。例えば、置換基は、フッ素などのハロゲンであり得る。シクロアルキル基は、炭素環を含む。ベンゼンなどのアリール基は、炭素環を含む。炭素環は、3個の炭素原子（「 $C_3$ 炭素環」）、4個の炭素原子（「 $C_4$ 炭素環」）、5個の炭素原子（「 $C_5$ 炭素環」）、6個の炭素原子（「 $C_6$ 炭素環」）、7個の炭素原子（「 $C_7$ 炭素環」）又は8個の炭素原子（「 $C_8$ 炭素環」）を含み得る。炭素環は芳香族であってもよく、従って、6個の炭素原子（「 $C_6$ 炭素環」）、10個の炭素原子（「 $C_{10}$ 炭素環」）又は14個の炭素原子（「 $C_{14}$ 炭素環」）を含む。

30

#### 【0057】

本明細書において使用する場合、「キラルクロマトグラフィー」は、クロマトグラフィー分離から光学的に濃縮された又は光学的に純粋な生成物を得ることを目的としたラセミ混合物、場合によってはジアステレオマー混合物の分離のためのキラルカラム（すなわち、キラル固定相）を指す。

40

#### 【0058】

本明細書において使用する場合、「シクロアルキル」は、3～12個の環炭素原子（「 $C_3-C_{12}$ シクロアルキル」）を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 $C_3-C_8$ シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアル

50

キル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>4</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～7個の環炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、6～7個の環炭素原子を有する（「C<sub>6</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル」）。シクロアルキル基は、例えば、C<sub>4</sub>－C<sub>7</sub>員シクロアルキルと記載することができ、ここで、「員」は、その部分内の水素でない環原子を指す。例示的C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられる。例示的C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、前述のC<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>シクロアルキル基並びにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、及びシクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ〔2.1.1〕ヘキサニル（C<sub>6</sub>）、ビスクロ〔3.1.1〕ヘプタニル（C<sub>7</sub>）などが挙げられる。例示的C<sub>3</sub>－C<sub>10</sub>シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、前述のC<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル基並びにシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ－1H－インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ〔4.5〕デカニル（C<sub>10</sub>）などが挙げられる。以上の例が示すように、特定の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式（「単環式シクロアルキル」）であるか、又は縮合、架橋又はスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式シクロアルキル」）を含み、飽和していてもよいし、又は部分的に不飽和であってもよい。二環式シクロアルキル基の限定されない例としては、1－エチルビスクロ〔1.1.1〕ペンタン、1－エチルビスクロ〔2.2.2〕オクタン及び（3r, 5r, 7r）－1－エチルアダマンタンが挙げられる。「シクロアルキル」は又、上記で定義したようなシクロアルキル環は1以上のアリール基と縮合され、結合点はシクロアルキル環上にある環系を含み、このような場合、炭素の数は常にシクロアルキル環系の炭素数を表す。各例のシクロアルキル基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換シクロアルキル」）又は1以上の置換基で置換されていてもよい（「置換シクロアルキル」）。例えば、置換基は、フッ素などのハロゲンであり得る。

#### 【0059】

本明細書において使用する場合、「シクロヘテロアルキル」は、O、N、P、Si、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（ここで、ヘテロ原子は環内で炭素原子に変わって置換されている）を含み、且つ窒素、リン及び硫黄原子が任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が任意選択により、付加されたアルキル基及び／又はアリール基で四級化されていてもよいシクロアルキル基のラジカルを指す。ヘテロ原子O、N、P、S、及びSiは、シクロヘテロアルキル基の何れの位置にあってもよいが一般に、各ヘテロ原子はシクロアルキル基の少なくとも2個の炭素原子に結合されている。

#### 【0060】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアルキル」は、少なくとも1個の炭素原子並びにO、N、P、Si、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、且つ窒素、リン及び硫黄原子が任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が任意選択により、付加されたアルキル基及び／又はアリール基で四級化されていてもよい非環状の安定な直鎖若しくは分岐鎖、又はこれらの組合せのラジカルを指す。ヘテロ原子O、N、P、S、及びSiは、ヘテロアルキル基の何れの位置にあってもよいが一般に、各ヘテロ原子はそのラジカル基の少なくとも2個の炭素原子に結合されている。例示的ヘテロアルキル基としては、限定されるものではないが、－CH<sub>2</sub>－CH<sub>2</sub>－O－CH<sub>3</sub>、－CH<sub>2</sub>－CH<sub>2</sub>－NH－CH<sub>3</sub>、－CH<sub>2</sub>－CH<sub>2</sub>－N（CH<sub>3</sub>）－CH<sub>3</sub>、－C

10

20

30

40

50

$\text{H}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ など、2個までのヘテロ原子が連続していてもよい。各場合のヘテロアルキル基は、独立に任意選択により、非置換であってもよく（「非置換ヘテロアルキル」）又は1以上の置換基；例えば、例として1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基又は1個のみの置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロアルキル」）。例えば、置換基は、フッなどのハロゲンであり得る。

10

#### 【0061】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、他とは独立に、窒素、硫黄及び酸素から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む芳香族複素環のラジカルを指す。本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、置換型であっても非置換型であってもよい基を指す。例えば、置換基はフッ素などのハロゲンであり得る。ヘテロアリールは、シクロアルキル、アリール、又は第2ヘテロアリール環などの1環又は2環と縮合していてもよい。ヘテロアリールの分子との結合点は、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又はアリール環上であってもよく、ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して付着されている。ヘテロアリール基の例としては、イミダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンジソオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジニル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル又はベンゾ(b)チエニルが挙げられ、これらのそれぞれは任意選択により置換されていてもよい。芳香族複素環は、1以上の環の位置において、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル若しくは保護されたヒドロキシル（すなわち、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OPG}$ 、ここで、PGは保護基である）、アルコキシ（すなわち、 $-\text{OR}$ ）、ニトロ、アミノ（保護形態又は非保護形態、すなわち、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHPG}$ 、ここで、PGは保護基である）、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又は複素芳香族部分、フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、シアノなどの1以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基は、複素芳香族基（又は部分）と呼称される場合がある。

20

30

#### 【0062】

本明細書において使用する場合、用語「複素環式環」又は「複素環」は、1つが炭素である少なくとも2つの異なる元素の原子の環を指す。更に、用語「複素環式環」が有機化学の分野で十分に確立された用語であることの証拠としては、Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, Oxford, 1997を参照されたい。複素環式環は、脂肪族（例えば、テトラヒドロフラン）又は芳香族（例えば、ピリジン）であり得る。

40

#### 【0063】

本明細書において使用する場合、用語「水和物」は、水と会合されている化合物を指す。化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対する規定の比であってもよい（又はそうでなくてもよい）。

#### 【0064】

50

本明細書において使用する場合、用語「薬学上許容される塩」は、本明細書に記載される化合物上に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を作製することができる治療上有効な化合物の塩を指す。本願の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、このような化合物の中性形態を、無希釈の又は好適な不活性溶媒中の、十分量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。本願の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、このような化合物の中性形態を、無希釈の又は好適な不活性溶媒中の、十分量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学上許容される無機塩基から誘導される塩としては、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛塩などが挙げられる。薬学上許容される有機塩基から誘導される塩としては、置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む第一級、第二級及び第三級アミン、例えば、アルギニン、バタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペラジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン ( $\text{NEt}_3$ )、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなど、例えば塩がプロトン化形態の有機塩基 (例えば  $[\text{HNEt}_3]^+$ ) を含む場合の塩が挙げられる。薬学上許容される無機酸から誘導される塩としては、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸 (臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸又はヨウ化水素酸)、硝酸、リン酸、スルファミン酸及び硫酸の塩が挙げられる。薬学上許容される有機酸から誘導される塩としては、脂肪族ヒドロキシル酸 (例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、及び酒石酸)、脂肪族モノカルボン酸 (例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸及びトリフルオロ酢酸)、アミノ酸 (例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸)、芳香族カルボン酸 (例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチジン酸、馬尿酸、及びトリフェニル酢酸)、芳香族ヒドロキシル酸 (例えば、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸及び3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸)、アスコルビン酸、ジカルボン酸 (例えば、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸及びコハク酸)、グルクロン酸、マンデル酸、粘液酸、ニコチン性、オロチン酸、パモ酸、パントテン酸、スルホン酸 (例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2, 6-ジスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸 (PTSA))、キシナホ鎖などの塩が挙げられる。幾つかの実施形態では、薬学上許容される対イオンは、酢酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファースルホン酸塩、塩化物、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩 (glucoronate)、馬尿酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩 (sapsylate)、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩からなる群から選択される。幾つかの実施形態では、塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、又はトシル酸塩である。又、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトロン酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge et al, Journal of Pharmaceutical 66: 1-19 (1977) 参照)。本願のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩若しくは酸付加塩の何れかに変換することを可能とする塩基性及び酸性官能基を含む化合物、又は両性イオン形態で存在する。これらの塩は、当業者に公知の方法

10

20

30

40

50

によって作製することができる。当業者に公知の他の薬学上許容される担体は、本明細書に開示される発明組成物に好適である。

【0065】

本明細書において使用する場合、用語「保護基」又は「PG」は、官能基が分子の反応に関与しないように分子内の官能基（例えば、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-SH$ ）と反応させて結合させる（少なくとも一定時間）化学基を指し、この化学基は次に除去されて、それにより前記官能基を再生することができる。更に、保護基が有機化学の分野で十分に確立された用語であることの証拠としては、Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, Oxford, 1997を参照。更に、有機合成反応に関して種々の保護基（例えば、ヒドロキシル基又はアミン基の保護基（すなわちPG））の適合性を調べるための参照としては、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, 2007, John Wiley & Sons, Inc.を参照。

10

【0066】

本明細書において使用する場合、用語「溶媒和物」は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と会合されている化合物の形態を指す。この物理的会合には、水素結合を含み得る。慣例の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられる。

本明細書において使用する場合、用語「互変異性体」は、特定の化合物構造の相互変換可能な形態であって、水素原子と電子の置換が異なる化合物を指す。従って、2つの構造は $\pi$ 電子と原子（通常はH）の移動による平衡状態である。例えば、エノールとケトンは、酸又は塩基で処理することによってすぐに相互変換するので互変異性体である。互変異性体形態は、目的化合物の最適な化学反応性及び生物活性の獲得に関連し得る。

20

【0067】

II. その他の定義：

本技術の特定の態様、様式、実施形態、変形形態及び特徴は、本願の実質的な理解を提供するために様々な詳細さの度合いで以下に記載されると理解されたい。本明細書において使用する場合の特定の用語の定義を以下に示す。特に断りのない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び化学用語は一般に、本技術が属する技術分野の熟練者に共通に理解されているものと同じ意味を有する。

30

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「1つに(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、内容が明らかにそうではないことを示さない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「1つの細胞」という場合には、2つ以上の細胞の組合せを含むなどである。

【0068】

本明細書において使用する場合、対象への薬剤（すなわち、治療薬）の「投与」は、その意図される機能を遂行するために化合物を対象に導入又は送達する何れの経路も含む。投与は、経口投与などの好適な何れの経路によって行ってもよい。投与は皮下的に行ってもよい。或いは、投与、局所的、鼻腔内に、全身に、静脈内に、腹膜内に、皮内に、眼内に、眼科的に、くも膜下腔内に、脳室内に、イオン導入により、経粘膜に、硝子体内に、又は筋肉内に行ってもよい。投与は、自己投与及び他者による投与を含む。

40

【0069】

本明細書において使用する場合、用語「担体」及び「薬学上許容される担体」は、化合物が投与される、又は投与のために調剤される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。このような薬学上許容される担体の限定されない例としては、水、生理食塩水、及びオイルなどの液体；並びにアラビアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などの固体が挙げられる。更に、補助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤、香味剤、及び着色剤が使用可能である。好適な医薬担体の他の例は、全内容が本明細書の一部として援用されるE. W. MartinによりRemington

50

's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

本明細書において使用する場合、「発症の遅延」という句は、統計学的サンプルにおいて、障害、症状、病態又は適応症のうち1以上の症状を、遅延させる、妨げる、又は非処置対照サンプルと比較して処置サンプルで、通常よりも緩慢に発生させることを指す。

【0070】

本明細書において使用する場合、用語「有効量」は、所望の治療効果及び／又は予防効果を達成するために十分な量、例えば、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病の生理学的症状の発症を軽減する、改善する、予防する又は遅延させる量を指す。治療適用又は予防適用に関して、幾つかの実施形態では、対象に投与される組成物の量は、疾患のタイプ及び重症度並びに健康状態、年齢、体重及び薬物に対する忍容性などの個々の特徴によって異なる。幾つかの実施形態では、それは疾病の程度、重症度及びタイプによっても異なる。当業者は、これらの及びその他の因子に応じて適当な投与量を決定することができる。これらの組成物は又、1以上の更なる治療化合物と組み合わせて投与することもできる。本明細書に記載の方法において、治療化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物は、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病の1以上の徴候、症状、又はリスク因子；例えば、特に腕及び脚の筋力低下、協調失調、運動制御障害、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、心臓及び／又は眼の病態又は障害を有する対象に投与することができる。例えば、治療化合物の「治療上有効な量」は、ミトコンドリア病、例えば、フリードライヒ運動失調症の1以上の徴候、症状、又はリスク因子の存在、頻度、又は重症度が軽減又は消失されるレベルを含む。幾つかの実施形態では、治療上有効な量は、ミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）の生理学的効果、及び／又はフリードライヒ運動失調症のリスク因子を軽減若しくは改善する、及び／又はミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）の進行若しくは発症を遅延させる。

【0071】

本明細書において使用する場合、「阻害する」は、対照と比較して、客観的に測定可能な量又は程度だけ低減することを意味する。一実施形態では、阻害するは、対照と比較して、少なくとも統計的に有意な量だけ低減することを意味する。一実施形態では、阻害するは、対照と比較して、少なくとも5パーセントだけ低減することを意味する。種々の個々の実施形態において、阻害するは、対照と比較して、少なくとも2、3、4、5、10、15、20、25、30、33、40、50、60、67、70、75、80、90、95、又は99パーセントだけ低減することを意味する。

【0072】

本明細書において使用する場合、用語「同時の」治療的使用は、少なくとも2種類の活性成分の、同じ経路による同時実質的に同時の投与を指す。

本明細書において使用する場合、用語「別個の」治療的使用は、少なくとも2種類の活性成分の異なる経路による同時又は実質的に同時の投与を指す。

本明細書において使用する場合、用語「逐次の」治療的使用は、少なくとも2種類の活性成分の異なる時点での投与を指し、投与経路は同じ又は異なる。より詳しくは、逐次使用は、1又は複数の他の活性成分の投与を開始するための活性成分の一方の1つの完全な投与を指す。従って、1又は複数の他の活性成分を投与する数分、数時間、又は数日前に活性成分の1つを投与することが可能である。本定義内に同時処置は存在しない。

本明細書において使用する場合、「対象」は、生きている動物を指す。種々の実施形態において、対象は哺乳動物である。種々の実施形態において、対象は、限定されるものではないが、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウマ、ウシ、又は非ヒト霊長類を含む非ヒト哺乳動物である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0073】

本明細書において使用する場合、用語「治療」又は「緩和」は、目的が目的の病態又は障害を軽減、緩和又は緩徐化（減弱化）することである治療的処置を指す。限定されるも

のではないが例として、対象は、本明細書に記載の方法に従って有効量の本願の化合物（これらの薬学上許容される塩（例えば、塩酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩又はメシル酸塩）、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む）を受容した後に、対象が、限定されるものではないが、例えば、特に腕及び脚の筋力低下、協調失調、運動制御障害、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、心臓又は眼の病態又は障害などのミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）の1以上の徴候及び症状の観測可能な及び／又は測定可能な軽減又は不在を示す場合に、ミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）に関して首尾良く治療されたという。又、記載されるような医学的状態の様々な治療様式とは、全面的な治療、但し、全面的には至らない治療も含み、何らかの生物学的又は医学的に関連のある結果が達成される「実質的」を意味することを意図するものと認識されるべきである。フリードライヒ運動失調症を治療することは又、本明細書において使用する場合、フリードライヒ運動失調症の特徴であるフラタキシン活性又はフラタキシン発現レベルの低下に関連する徴候及び症状を治療することも指す。

10

【0074】

本明細書において使用する場合、疾患又は病態、例えば、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病の「予防」は、統計学的サンプルにおいて、非処置対照サンプルと比較して処置サンプルで障害若しくは病態の発生の減少を示す、又は非処置対照サンプルと比較して障害又は病態の1以上の症状の発症の遅延を示す結果を指す。このような予防は、予防的処置と呼称される場合がある。本明細書において使用する場合、ミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）を予防することは、ミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）の発症を予防すること又は遅延させること、その進行又は進展を予防すること、遅延させること、又は緩徐化することを含む。本明細書において使用する場合、フリードライヒ運動失調症の予防は又、フリードライヒ運動失調症の1以上の徴候又は症状の再発を予防することを含む。

20

【0075】

III. キラル／立体化学的考慮事項：

本明細書に記載の化合物は、1以上の不斉中心を含むことができ、従って、種々の異性形、例えば、鏡像異性体及び／又はジアステレオマー（すなわち、立体異性体）で存在し得る。示された構造（特許請求の範囲を含む）中のキラル中心は、本明細書では、アスタリスク（\*）の使用によって識別することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー又は幾何異性体の形態であってよく、又はラセミ混合物及び1以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及びキラル塩の形成と結晶化を含む当業者に公知の方法によって混合物から単離することができ；又は好ましい異性体は、不斉合成によって作製することができる。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) 参照。本願の開示は更に、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、及び或いは種々の異性体の混合物としての本明細書に記載の化合物を包含する。

30

40

【0076】

純度は、100%純度を達成することが極めて困難であるという意味において相対的な用語であるので、本明細書において使用する場合、純粋な鏡像異性体化合物は、その化合物の他の鏡像異性体又は立体異性体を実質的に含まない（すなわち、鏡像体過剰）。言い

50

換えれば、「S」型の化合物は、「R」型の化合物を実質的に含まず、従って、「R」型の鏡像体過剰にある。アミノ酸（通常、「D」及び「L」鏡像異性体として記載されるに関しては、「D」-アミノ酸では、その配置は「R」であり、「L」-アミノ酸では、その配置は「S」である。幾つかの実施形態では、「実質的に含まない」は、(i) 2%未満の「S」型しか含まない「R」型化合物のアリコート；又は(ii) 2%未満の「R」型しか含まない「S」型化合物のアリコートを指す。用語「鏡像異性体的に純粋」又は「純粋な鏡像異性体」は、化合物が、90質量%を超える、91質量%を超える、92質量%を超える、93質量%を超える、94質量%を超える、95質量%を超える、96質量%を超える、97質量%を超える、98質量%を超える、99質量%を超える、99.5質量%を超える、又は99.9質量%を超える特に特定される鏡像異性体を含む（例えば、他の鏡像異性体と比較して）ことを示す。特定の実施形態では、質量は化合物の全鏡像異性体又は立体異性体の相質量に基づく。

10

#### 【0077】

本明細書で提供される組成物において、鏡像異性体的に純粋な化合物は、他の活性成分又は不活性成分とともに存在することができる。例えば、鏡像異性体的に純粋な「R」型化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%の鏡像異性体的に純粋な「R」型化合物を含み得る。特定の実施形態では、このような組成物中の鏡像異性体的に純粋な「R」型化合物は、例えば、化合物の総質量に対して少なくとも約95質量%の「R」型化合物及び多くて約5質量%の「S」型化合物を含み得る。例えば、鏡像異性体的に純粋な「S」型化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%の鏡像異性体的に純粋な「S」型化合物を含み得る。特定の実施形態では、このような組成物中の鏡像異性体的に純粋な「S」型化合物は、化合物の鏡像異性体の総質量に対して少なくとも約95質量%の「S」型化合物及び多くて約5質量%の「R」型化合物を含み得る。特定の実施形態では、活性成分は、少量の賦形剤又は担体と共に又はそれらを含まずに調剤することができる。

20

#### 【0078】

##### IV. 医薬組成物、投与経路、及び用量：

特定の実施形態では、本願は、医薬組成物を対象とする。幾つかの実施形態では、組成物は、治療化合物（すなわち、薬剤）及び薬学上許容される担体を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、複数の化合物及び薬学上許容される担体を含む。医薬組成物は、薬剤であり得る。

30

特定の実施形態では、医薬組成物は更に、本願の化合物以外の少なくとも1種類の更なる治療薬を含む。少なくとも1つの更なる治療薬は、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病の治療において有用な薬剤であり得る。

医薬組成物は、1種類以上の本願の化合物を薬学上許容される担体及び任意選択により1種類以上の更なる治療薬を組み合わせることによって調製することができる。

#### 【0079】

上述のように、「有効な量」は、所望の生物学的効果を達成するために十分な任意の量を指す。本明細書に提供される教示と合わせると、種々の活性化合物から選択し、効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害副作用の重症度及び投与様式などの因子を評価することによって、実質的に望まれない毒性を引き起こさずに、尚、特定の対象の病態又は疾患を改善するために有効である、有効な予防的処置（すなわち、予防）又は治療的レジメンを計画することができる。特定の適応症のための有効な量は、治療される疾患又は病態、投与される本願の特定の化合物、対象の大きさ、又は疾患若しくは病態の重症度のような因子によって異なり得る。有効な量は、前臨床試験及び臨床試験の際に医師及び臨床家に公知の方法によって決定することができる。当業者は、本願の特定の化合物及び／又は他の治療薬の有効量を、過度な実験を必要とせずに経験的に決定することができる。最大用量、すなわち、何らかの医学的判断に従って最高の安全用量が使用され得る。化合物の適当な全身レベルを達成するために、1日に複数の用量が企図され得る。適当な全身レベルは、例えば、患者のピーク又は薬物の持続される血漿レベルによって決定

40

50

することができる。「用量」及び「投与量」は、本明細書では互換的に使用される。用量は自己により、他者により又は装置（例えば、ポンプ）によって投与することができる。

#### 【0080】

治療又は予防において使用するための化合物は、好適な動物モデル系で試験することができる。同様に、*in vivo*試験については、ヒト対象に投与する前に当該技術分野で公知の動物モデル系の何れかを使用することができる。ヒト対象において試験する前の好適な動物モデル系としては、限定されるものではないが、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギが挙げられる。

治療化合物及び任意選択により他の治療薬は、それ自体（純粋な状態）で又は薬学上許容される塩の形態で投与され得る。薬剤において使用される場合、これらの塩は薬学上許容されるべきであるが、薬学上許容されない塩もこれらの薬学上許容される塩を作製するために好都合に使用することができる。

本願の医薬組成物は、有効量の本明細書に記載されるような治療化合物を含み、任意選択により、薬学上許容される担体中に分配され得る。これらの医薬組成物の成分は又、本願の化合物と、及び互いに、所望の医薬有効性を実質的に損なう相互作用の無い方式で混合することができる。

#### 【0081】

何れの治療化合物、組成物（例えば、製剤又は薬剤）、他の治療薬、又はこれらの混合物の投与量、毒性及び治療効力も、細胞培養又は実験動物における、例えばLD50（集団の50%に致死的な用量）及びED50（集団の50%に治療上有効な用量）を決定するための標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性作用と治療効果の間の用量比は治療係数であり、これはLD50/ED50比として表すことができる。高い治療係数を示す化合物が有利である。毒性副作用を示す化合物も使用可能であるが、非感染細胞に対する潜在的傷害を最小にし、それより副作用を軽減するために、罹患組織の部位にこのような化合物を標的化する送達系を設計するように注意を払わなければならない。

細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量範囲を処方する際に使用することができる。このような化合物の投与量は、毒性が殆ど又は全く無いED50を含む循環濃度の範囲内であり得る。投与量は、この範囲内で、使用される剤形及び利用される投与経路によって可変である。これらの方法で使用される何れの化合物についても、治療上有効な用量は、最初に細胞培養アッセイで評価することができる。用量は、細胞培養決定されるようなIC50（すなわち、症状の最大の半分の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するように動物モデルで処方することができる。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量を性格に決定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

#### 【0082】

幾つかの実施形態では、治療効果又は予防効果を達成するために十分な本明細書に開示される治療化合物の有効量は、約0.000001mg/キログラム体重/日～約10,000mg/キログラム体重/日の範囲であり得る。好適には、投与量範囲は、約0.0001mg/キログラム体重/日～約100mg/キログラム体重/日である。例えば、投与量は、毎日、2日毎若しくは3日毎に1mg/kg体重又は10mg/kg体重、又は毎週、2週間毎若しくは3週間毎に1～10mg/kgの範囲であり得る。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される治療化合物の単回投与量は、0.001～10,000マイクログラム/kg体重の範囲である。幾つかの実施形態では、担体中に溶解又は懸濁される本明細書に開示される治療化合物は、送達ミリリットル当たり0.2～2000ミリグラムの範囲である。

例示的治療レジメンは、1日1回又は1週間に1回の投与を必要とし得る。治療適用において、場合によっては、疾患の進行が低減若しくは終息するまで、又は対象が疾患の症状の部分的若しくは完全な改善を示すまで比較的短期間で比較的高い投与量が必要とされることがある。その後、この患者に予防レジメンを投与することができる。

## 【0083】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示される治療化合物の治療上有効な量は、組織を標的とする際に存在する化合物濃度が $10^{-12}$ ～ $10^{-6}$ モル、例えばおよそ $10^{-7}$ モルとして定義することができる。この濃度は、 $0.001$ ～ $100\text{ mg/kg}$ 又は体表面積による同等用量の全身用量によって送達してよい。用量計画は、毎日又は毎週単回投与など、標的組織において治療濃度を維持するために最適化されるが、持続的投与（例えば、経口、全身、局所、皮下、非経口注入又は経皮的適用）も含む。

幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $0.01\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ～ $20\text{ mg/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $0.01\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ～ $100\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $0.1\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ～ $1\text{ mg/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $10\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ～ $2\text{ mg/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $500\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ ～ $5\text{ mg/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $1\text{ mg/kg/day}$ ～ $20\text{ mg/kg/day}$ であり得る。幾つかの実施形態では、治療化合物の静脈内投与又は皮下投与は一般に、 $1\text{ mg/kg/day}$ ～ $10\text{ mg/kg/day}$ であり得る。

10

## 【0084】

一般に、化合物の一日経口用量は、ヒト対象に関して、約 $0.01$ マイクログラム/kg/day～ $100$ ミリグラム/kg/dayである。 $0.01$ ～ $50$ ミリグラム/kg/dayの範囲で1日1回以上の経口用量が治療結果をもたらすと思われる。投与量は、投与様式に応じて局所又は全身の所望の薬物レベルを達成するために適宜調整してよい。例えば、静脈内投与は1桁～数桁低い用量/dayであると思われる。このような用量で対象の応答が不十分な場合、一層高い用量（又は異なる、より局在性の送達経路による有効なより高い用量）を患者の忍容性が許す程度まで使用することができる。化合物の適当な全身レベルを達成するために、1日に複数の用量が企図され得る。

20

治療における使用については、有効量の化合物を、化合物を所望の表面に送達する任意の様式によって対象に投与することができる。医薬組成物の投与は、当業者に公知の何れの手段によって達成してもよい。投与経路としては、限定されるものではないが、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与が挙げられる。投与には、自己投与、他者による投与及び装置による投与を含む。

30

## 【0085】

本明細書に開示される治療化合物は、製剤又は薬剤（すなわち、医薬組成物）として対象に送達することができる。製剤及び薬剤は、例えば、本明細書に開示される治療化合物を水又は担体（すなわち、薬学上許容される担体）中に溶解又は懸濁させることによって調製することができる。例えば、本願の製剤及び薬剤は、薬学上許容される溶液として投与することができ、それは通常、薬学上許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合する担体、アジュバント、及び任意選択により他の治療成分を含有する。

40

医薬組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びこれらの好適な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る担体を含み得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌薬及び抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チロメサル(thiomerasol)などによって達成することができる。グルタチオン及び他の抗酸化薬は、酸化を防ぐために含めることができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖類、ポリアルコール、例えば、マンニトール、ソ

50

ルビトール、又は塩化ナトリウムを含むことが有利である。注射用組成物の吸収延長は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチンを含めることによって起こり得る。

#### 【0086】

非経口適用、皮内適用、皮下適用又は眼内適用に使用される溶液又は懸濁液（例えば、製剤又は薬剤）は、以下の成分を含み得る：注射水、生理食塩水溶液、硬化油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又はその他の合成溶剤などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌薬；アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化薬；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン塩酸又はリン酸塩などの緩衝剤及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張力の調整のための薬剤。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基を用いて調整することができる。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ又は多用量バイアル中に封入することができる。患者又は治療する医師に便利のように、投与製剤は単独で、又は治療コース（例えば、7日以上の治療）のための全ての必要器具（例えば薬物のバイアル、希釈剤のバイアル、シリンジ及び針）を含むキットで提供することができる。

10

#### 【0087】

全身製剤としては、注射、例えば、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、くも膜下腔内注射又は腹腔内注射による投与のために設計されたもの、並びに経皮投与、経粘膜投与、経口投与又は肺投与のために設計されたものを含む。

20

静脈内及びその他の非経口投与経路については、本願の化合物又は医薬組成物は、凍結乾燥製剤として、リボソームインターカレート又はリボソーム封入活性化合物の凍結乾燥製剤として、水性懸濁液中の脂質複合体として、又は塩複合体として調剤することができる。凍結乾燥製剤は一般に、投与のすぐ前に好適な水溶液、例えば、無菌水又は生理食塩水で再構成される。

#### 【0088】

注射使用に好適な医薬組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、無菌水溶液（水可溶性の場合）又は分散液及び無菌注射溶液又は分散液の即時調合用の無菌散剤を含み得る。静脈内投与については、好適な担体としては、生理食塩水、静菌水、クレモフォールEL（商標）（BASF、パーシッパニー、N. J.）又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。注射による投与のための組成物は一般に無菌であり、容易な注射針通過性が存在する程度に流動性であるべきである。これは製造及び保存の条件下で安定でなければならず、細菌及び真菌などの微生物の混入作用から保護されなければならない。

30

無菌注射溶液（例えば、製剤又は薬剤）は、必要量のこの活性化合物を、適当な溶媒中に、上記に列挙される成分の1つ又は組合せと共に配合し、必要な場合、続いて濾過除菌することによって調製され得る。一般的に、分散液は、活性化合物を、基本分散媒体と上記に列挙されるものから必要とされる他の成分とを含む無菌ビヒクル中に配合することによって調製される。無菌注射溶液の調製のための無菌粉末の場合、典型的な調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥を含み、これにより、予め滅菌除菌されたその溶液から活性成分と任意の更なる所望の成分の粉末を得ることができる。

40

治療化合物又は医薬組成物は、それらを全身に送達することが望ましい場合、注射による、例えば、ボーラス注射又は持続的注入による（例えば、IV注射によるか又は所定の時間にわたって投与を計量するためのポンプを介する）非経口投与のために調剤され得る。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプル又は多用量容器で保存剤を添加して提供することができる。これらの組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又は乳剤などの形態をとってもよく、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの調合剤を含み得る。

#### 【0089】

非経口投与用の医薬組成物としては、水溶形態の活性化合物の水溶液を含む。更に、治療化合物の懸濁液は適当な油性注射懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒又はビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、又は合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エ

50

チル若しくはトリグリセリド、又はリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を高める、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどの物質を含有し得る。任意選択により、この懸濁液は又、好適な安定剤又は高濃縮溶液の調製を可能とするために治療化合物の溶解度を高める薬剤も含有し得る。

#### 【0090】

経口投与については、これらの化合物は、活性化合物と当技術分野で周知の薬学上許容される担体とを合わせるることによって容易に調剤することができる。このような担体は、本願の化合物を治療される対象による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして調剤することを可能とする。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分、又は類似の性質の化合物の何れを含んでもよい：微晶質セルロース、トラガカントガム若しくはゼラチンなどの結合剤；デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（登録商標）、若しくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはステアリン酸塩などの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤；又はペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジフレーバーなどの香味剤。

経口使用のための医薬製剤は、固体賦形剤として得ることができ、任意選択により、得られた混合物を摩砕し、所望であれば好適な補助剤を加えた後に顆粒混合物を加工して錠剤又は糖衣錠核を得る。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖類；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物などの増量剤である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸又はその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤を加えてもよい。任意選択により、経口製剤は又、生理食塩水若しくはバッファー、例えば、内部の酸状態を中和するためのEDTA中に調剤してもよく、又は担体を含まずに投与してもよい。

#### 【0091】

又、上記の1又は複数の成分の経口剤形も具体的に企図される。1又は複数の成分は、誘導体の経口送達が効果的となるように化学的に修飾されてもよい。一般に、企図される化学修飾は、成分分子それ自体への少なくとも1つの部分の付着であり、ここで、前記部分は（a）酸加水分解の阻害；及び（b）胃又は腸から血流への取り込みを可能とする。又、1又は複数の成分の全体的な安定性の増大及び体内の循環時間の増大も望まれる。このような部分の例としては、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリプロリンが挙げられる。Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts編, Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., J Appl Biochem 4:185-9 (1982)。使用可能な他のポリマーは、ポリ-1, 3-ジオキソラン及びポリ-1, 3, 6-チオキソカンである。製薬用途には、上記で示したように、種々の分子量のポリエチレングリコール（PEG）部分が好適である。

#### 【0092】

特定の治療化合物又は医薬組成物に関して、好ましい放出場所は、胃、小腸（十二指腸、空腸、若しくは回腸）、又は大腸であり得る。当業者は、胃では溶解しないが十二指腸又は腸のどこかで物質を放出する利用可能な製剤を有する。好ましくは、この放出は、本願の化合物（若しくは誘導体）の保護によるか、又は腸などの胃環境を超えた場所での生理活性物質の放出によって胃の環境の有害な影響を回避する。

又、錠剤にコーティング又はコーティング混合物を用いてもよく、これらは胃に対する保護を意図したものではない。これは、糖衣又は錠剤をより嚥下しやすくするコーティングを含み得る。カプセル剤は、乾燥治療薬（例えば、散剤）の送達のための硬質剤皮（例えば、ゼラチン）からなってもよく；液体形態のためには、軟質ゼラチン剤皮が使用される。カシエ剤の剤皮材料は粘稠なデンプン又は他の可食ペーパーであり得る。丸剤、トローチ剤、整形錠剤又はすりこみ錠剤が使用可能である。

#### 【0093】

治療化合物又は医薬組成物は、粒径約1～2mmの顆粒又はペレットの形態で微細な多粒子として製剤に含まれ得る。カプセル剤投与のための材料の製剤は、散剤、軽く圧縮したプラグ又は更には錠剤として存在してもよい。治療化合物又は医薬組成物は、圧縮によ

10

って調製することができる。着色剤及び香味剤は全て含んでよい。例えば、治療化合物又は医薬組成物が調剤され、次に、更に着色剤及び香味剤を含有する冷蔵飲料など食品内に含有されてもよい。

治療化合物、他の治療薬、又はその混合物を含む製剤又は薬剤を不活性材料で希釈する、又はその容積を増すことができる。これらの希釈剤は、炭水化物、特に、マンニトール、ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、修飾デキストラン及びデンプンを含み得る。又、三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム及び塩化ナトリウムを含む特定の無機塩は、増量剤として使用してもよい。幾つかの市販の希釈剤は、Fast-Flow（登録商標）、Emdex（登録商標）、デンプン1500（登録商標）、Emcompress（登録商標）及びAvicel（登録商標）である。

20

#### 【0094】

固体剤形を提供するために、崩壊剤が医薬組成物に含まれてもよい。崩壊剤として使用される材料としては、限定されるものではないが、デンプンExploTabに基づく市販の崩壊剤を含むデンプンが挙げられる。グリコール酸ナトリウムデンプン、Amberville（登録商標）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン（ultramyllopectin）、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸カルボキシメチルセルロース、海綿及びベントナイトは全て使用可能である。崩壊剤の別の形態は、不溶性の陽イオン交換樹脂である。粉末ガムが崩壊剤及び結合剤として使用可能であり、これらは寒天、カラヤ又はトラガカントなどの粉末ガムを含んでよい。アルギン酸及びそのナトリウム塩も又、崩壊剤として有用である。

30

結合剤は、治療薬を保持すると共に硬い錠剤を形成するために使用可能であり、アカシア、トラガカント、デンプン及びゼラチンなどの天然産物由来の物質が含まれる。他のものとしては、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）及びカルボキシメチルセルロース（CMC）がある。ポリビニルピロリドン（PVP）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を共に、治療薬を造粒するためにアルコール溶液中で使用することができる。

#### 【0095】

調剤工程中の粘着を防止するために減摩剤を治療薬の製剤に含めてもよい。潤滑剤を治療薬とダイ壁の間の層として使用してもよく、これには、限定されるものではないが、そのマグネシウム塩及びカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、流動パラフィン、植物油及び蠟が含まれ得る。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、各種分子量のポリエチレングリコール（PEG）、Carbowax（商標）4000及び6000などの可溶性潤滑剤も又使用可能である。

40

調剤中の薬物の流動性を改善し得る、又圧縮中の再配列を助けるために、流動促進剤を添加してもよい。流動促進剤には、デンプン、タルク、発熱性シリカ及び水和ケイアルミン酸塩が含まれ得る。

#### 【0096】

治療化合物又は医薬組成物の水性環境への溶解を助けるために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム及びスルホン酸ジオクチルナトリウムなどの陰イオン界面活性剤が含まれ

50

得る。陽イオン界面活性剤を使用することができ、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトミウムが含まれ得る。界面活性剤として製剤中に含まれ得る潜在的な非イオン性界面活性剤としては、ラウロマクロゴル 400、ポリオキシル 40 ステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10、50 及び 60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート 40、60、65 及び 80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。これらの界面活性剤は、単独で、又は種々の比の混合物として、本願の化合物の製剤中に存在してもよい。

経口使用可能な医薬組成物としては、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル剤、並びにゼラチン及び可塑剤、例えば、グリセロール又はソルビトールから製造された軟質剤皮のカプセル剤を含み得る。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分をラクトースなど増量剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤及び任意選択により安定剤と混合して含有し得る。軟カプセルにおいて、活性化化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解又は懸濁されてもよい。更に、安定剤を添加してもよい。経口投与用のミクロスフェア製剤も使用可能である。このようなミクロスフェアは、当技術分野で十分に定義されている。経口投与用の製剤は全て、このような投与に好適な投与量であるべきである。

#### 【0097】

口内投与については、組成物は慣例の様式で調剤された錠剤又はトローチ剤の形態を採ってもよい。

局所投与については、本明細書に開示されるような治療化合物は、当技術分野で周知のように溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして調剤され得る。

本願に従って使用するための吸入による治療化合物又は医薬組成物の投与については、それは好都合には、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又はその他の好適なガスの使用を伴って与圧バック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で送達され得る。幾つかの実施形態では、製剤、薬剤又は治療化合物は、好適な噴射剤、例えば二酸化炭素などのガスを含有する与圧容器若しくはディスペンサー、又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。このような方法には、米国特許第 6,468,798 号に記載されているものが含まれる。与圧エアロゾルの場合、投与量単位は、定量を送達するためのバルブを設けることによって決定され得る。吸入器又は通気器において使用するための、例えば、治療化合物とラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含有するゼラチンのカプセル及びカートリッジが調剤され得る。

#### 【0098】

本願の治療化合物又は医薬組成物の鼻腔送達も又、企図される。鼻腔送達は、肺に生成物を付着させる必要なく、鼻腔に治療化合物又は医薬組成物を投与した直後に本願の治療化合物又は医薬組成物を血流へ通すことを可能とする。鼻腔送達用の製剤としては、デキストラン又はシクロデキストランを伴うものを含む。

鼻腔投与については、有用な装置は、定量用量噴霧器が取り付けられた小型の硬質ボトルである。一実施形態では、定量用量は、本願溶液の医薬組成物を規定の容量のチャンバーに引き込むことによって送達され、このチャンバーは、チャンバー中の液体が圧縮された際にスプレーを形成することによりエアロゾル製剤をエアロゾル化するための寸法の孔を備えている。チャンバーは、治療化合物又は医薬組成物を投与するために圧縮される。特定の実施形態において、チャンバーは、ピストン構成である。このような装置は市販されている。

或いは、スクイズされた際にスプレーを形成することによりエアロゾル製剤をエアロゾル化するための寸法の孔又は開口を備えたプラスチックスクイズボトルが使用される。開口は通常、ボトルの上端に見られ、この上端は一般にエアロゾル製剤の効率的投与のために鼻道に部分的に適合するように細くなっている。好ましくは、鼻腔吸入器は、定量用量の治療化合物又は医薬組成物の投与のために、定量のエアロゾル製剤を提供する。

或いは、治療化合物又は医薬組成物は、使用前に好適なビヒクル、例えば無菌発熱性物

質除去水で構成するための散剤形態であってもよい。

【0099】

又、本明細書では、本明細書に開示される治療化合物又は医薬組成物の肺送達も企図される。化合物、製剤又は薬剤は、吸入した際に哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内面から血流へ移動することができる。吸入された分子に関する他の報告としては、Adjei et al., Pharm Res 7:565-569 (1990); Adjei et al., Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990) (酢酸ロイプロリド); Braquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13(suppl. 5):143-146 (1989) (エンドセリン-1); Hubbard et al., Annals Int Med 3:206-212 (1989) ( $\alpha$ 1-アンチトリプシン); Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146 (a-1-プロテイナーゼ); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (組換えヒト成長ホルモン); Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488 (インターフェロン- $\gamma$ 及び腫瘍壊死因子 $\alpha$ )及びPlatz et al., 米国特許第5,284,656号(顆粒球コロニー刺激因子;本明細書の一部として援用)が挙げられる。全身作用のための薬物の肺送達のための方法及び組成物は、1995年9月19日にWong et al.に対して発行された米国特許第5,451,569号(本明細書の一部として援用)に記載されている。

10

20

【0100】

この技術の実施において使用するために企図されるのは、限定されるものではないが、ネブライザー、定量噴霧式吸入器、及び粉末吸入器(これらは全て当業者に知られている)を含む、治療薬製品の肺送達のために設計された広範囲の機械的装置である。

この技術の実施に好適な市販の装置の幾つかの具体例は、Mallinckrodt, Inc.、セントルイス、Mo.製のUltravent(商標)ネブライザー;Marquest Medical Products、エングルウッド、Colo.製のAcorn II(登録商標)ネブライザー;Glaxo Inc.、リサーチ・トライアングル・パーク、ノースカロライナ州製のVentolin(登録商標)定量噴霧式吸入器;及びFisons Corp.、ベッドフォード、Mass.製のSpinhaler(登録商標)粉末吸入器である。

30

このような装置は全て、本願の治療化合物、製剤及び薬剤の分配に好適な製剤の使用を必要とする。一般に、各製剤は、使用される装置のタイプに対して特異なものであり、治療に有用な通常の希釈剤、アジュバント及び／又は担体に加えて適当な噴射剤物質の使用を含み得る。又、リポソーム、マイクロカプセル又はミクロスフェア、包接複合体、又はその他のタイプの担体の使用も企図される。本願の化学修飾化合物は又、化学修飾のタイプ又は使用される装置のタイプに応じて異なる製剤及び薬剤に調製され得る。

【0101】

40

ジェット又は超音波何れかのネブライザーと共に使用するために好適な製剤は、溶液1mL当たり約0.1~25mgの本願の生理活性化合物の濃度で水に溶解した本願の治療化合物(又は誘導体)を含み得る。製剤は又、バッファー及び単糖を(例えば、阻害剤の安定化及び浸透圧調節のため)も含み得る。ネブライザー製剤は又、エアゾール形成時に溶液が噴霧化することにより引き起こされる本願の化合物は誘導体)の表面に誘導される凝集を軽減又は防止するために界面活性剤も含み得る。

定量吸入装置の使用のための製剤は一般に、界面活性剤の助けで噴射剤に懸濁した本願の化合物(又は誘導体)を含有する微粉末を含み得る。噴射剤は、クロロフルオロ炭素、ヒドロクロロフルオロ炭素、ヒドロフルオロ炭素、又は炭化水素(トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、及び1,1,1

50

、2-テトラフルオロエタンを含む)、又はこれらの組合せなど、この目的に用いられる何れの慣例の物質であってもよい。好適な界面活性剤としては、トリオレイン酸ソルビタン及びダイズレシチンが挙げられる。オレイン酸も又、界面活性剤として有用であり得る。

粉末吸入装置から分配される製剤は、本願の治療化合物(又は誘導体)を含有する微細乾燥粉末を含んでよく、装置からの粉末の散布を容易にする量、例えば、製剤質量の50~90%で、ラクトース、ソルビトール、スクロース、又はマンニトールなどの充填剤を含み得る。本願の治療化合物又は医薬組成物(又は誘導体)は、有利には、肺の深層に最も効率よく送達するために、平均粒子径10マイクロメートル( $\mu\text{m}$ )未満、最も好ましくは0.5~5  $\mu\text{m}$ の粒状形態で調製され得る。

10

#### 【0102】

眼科又は眼内適応症のためには、治療化合物又は医薬組成物を眼又は眼の近傍領域に送達する何れの好適な様式も使用可能である。眼科用製剤については、一般に、Mitra (編), Ophthalmic Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1993) 及び又Havener, W. H., Ocular Pharmacology, C.V. Mosby Co., St. Louis (1983)を参照。眼内又は眼の近傍における投与に好適な医薬組成物の限定されない例としては、限定されるものではないが、眼球インサート、ミニ錠剤、及び局所製剤、例えば、点眼剤、軟膏、及びin situゲルが挙げられる。一実施形態では、コンタクトレンズが本明細書に開示される治療化合物を含む医薬組成物でコーティングされる。幾つかの実施形態では、単回用量は、0.1 ng~5000  $\mu\text{g}$ 、1 ng~500  $\mu\text{g}$ 、又は10 ng~100  $\mu\text{g}$ の、眼へ投与される治療化合物又は医薬組成物を含む。

20

#### 【0103】

点眼剤は、眼に直接投与され得る無菌液体製剤を含む。幾つかの実施形態では、点眼剤は、本明細書に開示される少なくとも1種類の治療化合物を含み、1以上の保存剤を更に含み得る。幾つかの実施形態では、点眼剤の最適pHは涙液のpHに等しく、約7.4である。

in situゲルは、適当なpH、温度、及び電解質の存在などの外的因子によって影響を受けるゾルからゲルへの遷移を受ける能力を示す粘稠な液体である。この特性は、眼球表面からの薬物排出の緩徐化及び活性成分のバイオアベイラビリティの増大をもたらす。in situゲル製剤において慣用されるポリマーとしては、限定されるものではないが、ゲランガム、ポロキサマー、シリコーン含有製剤及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。幾つかの実施形態では、治療化合物は、in-situゲル(医薬組成物として)調剤される。

30

#### 【0104】

局所的眼科投与、治療化合物又は医薬組成物は、当技術分野で周知のように溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして処方されてよい。軟膏は、眼又は皮膚のための局所的な使用などの外用のための半固体剤形である。幾つかの実施形態では、軟膏は、ヒト深部体温に近い融点又は軟化点の固体又は半固体炭化水素塩基を含む。幾つかの実施形態では、眼に適用される軟膏は小滴に分解され、これらは結膜嚢により長期間留まるのでバイオアベイラビリティが増す。

40

眼球インサートは、従来の眼科薬形態の欠点がない固体又は半固体剤形である。眼球インサートは、鼻涙管からの流出のような防御機構を受けにくく、結膜嚢に長期間留まる能力を示し、従来の剤形よりも安定である。眼球インサートは又、1種類以上の治療化合物の正確な用量、一定速度での1種類以上の治療化合物の緩徐放出及び1種類以上の治療化合物の全身吸収の制限などの利点を提供する。幾つかの実施形態では、眼球インサートは、本明細書に開示される1種類以上の治療化合物及び1種類以上のポリマー材料を含む。これらのポリマー材料は、限定されるものではないが、メチルセルロース及びその誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))、エチルセルロース、ポ

50

リビニルピロリドン（PVP K-90）、ポリビニルアルコール、キトサン、カルボキシメチルキトサン、ゼラチン、及び前述のポリマーの種々の混合物を挙げることができる。眼球インサートは、シリカを含み得る。

【0105】

ミニ錠剤は、生分解性、固体の薬物形態であり、結膜嚢に適用した後にゲルに変わり、それにより、活性成分（すなわち、本明細書に開示される治療化合物）と眼球表面の間の接触期間を延長し、そしてこれが治療化合物のバイオアベイラビリティを増す。ミニ錠剤の利点としては、結膜嚢への適用の容易さ、涙液流出又は鼻涙管排出のような防御機構に対する抵抗性、粘膜接着性ポリマーの存在によりもたらされる角膜とのより長期間の接触、及び担体外層の膨潤による適用場所における製剤からの活性成分の徐放出が挙げられる。ミニ錠剤は、本明細書に開示される治療化合物の1種類以上及び1種類以上のポリマーを含み得る。ミニ錠剤製剤における使用のために好適なポリマーの限定されない例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースのようなセルロース誘導体、アクリル酸塩（例えば、ポリアクリル酸及びその架橋形態）、カーボポール（登録商標）又はカルボマー、キトサン、及びデンプン（例えば、ドラム乾燥糯トウモロコシデンプン）が挙げられる。幾つかの実施形態では、ミニ錠剤は更に、1種類以上の賦形剤を含む。賦形剤の限定されない例としては、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

10

【0106】

眼科又は眼内製剤及び薬剤は、使用において傷害性のない抗菌成分、例えば、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、メチル及びプロピルパラベン、臭化ベンジルドデシニウム、ベンジルアルコール、又はフェニルエタノール；塩化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又はグルコン酸バッファーなどのバッファー成分；及びモノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、エチレンジアミン四酢酸などの他の慣例成分などの非毒性の補助物質を含有し得る。

20

幾つかの実施形態では、1種類以上の治療化合物を含む眼用製剤の粘度は、角膜との接触及び眼におけるバイオアベイラビリティを改善するために増大される。粘度は、生体膜を通り抜けて拡散せず、且つ水中で三次元ネットワークを形成する、高分子量の親水性ポリマーの添加によって増大させることができる。このようなポリマーの限定されない例としては、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、ヒアルロン酸、カルボマー、及び多糖、セルロース誘導体、ゲランガム、及びキサントガムが挙げられる。

30

幾つかの実施形態では、眼用製剤は、例えばゾルーゲルとして眼に注入することができる。幾つかの実施形態では、眼用製剤は、制御放出製剤などのデポー製剤である。このような制御放出製剤は、微粒子又はナノ粒子などの粒子を含み得る。

【0107】

治療化合物又は医薬組成物は又、例えばカカオ脂又は他のグリセリドなどの慣例の坐剤基剤を含有する坐剤又は保留浣腸などの直腸又は膣組成物として調剤してもよい。

上記の製剤の他、治療化合物は又、デポー製剤として調剤してもよい。このような長期作用医薬組成物は、好適なポリマー材料若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤）若しくはイオン交換樹脂と共に、又は難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として調剤してもよい。

40

好適な液体又は固体医薬デポー形態は、例えば、吸入用の水溶液若しくは生理食塩水溶液、マイクロカプセル化されたもの、渦巻状としたもの(encochleated)、微細金粒子にコーティングしたもの、リポソーム中に含有されるもの、噴霧化されたもの、エアロゾル、皮膚へ移植するためのペレット、又は乾燥させて皮膚に擦過される尖った物体としたものであり得る。医薬組成物としては又、顆粒、散剤、錠剤、コーティング錠剤、（マイクロ）カプセル、座剤、シロップ、乳剤、懸濁剤、クリーム、滴剤、活性化合物の持続放出を伴う製剤が挙げられ、調製用賦形剤及び添加剤及び／又は補助剤、例えば、崩壊剤、

50

結合剤、コーティング剤、膨張剤、滑沢剤、香味剤、甘味剤又は可溶化剤が上記のように慣用される。医薬組成物は、種々の薬剤送達系における使用に好適であり得る。薬剤送達法の簡単な総説としては、Langer R, Science 249:1527-33 (1990) Langer, Science 249:1527-1533, 1990を参照。

#### 【0108】

治療化合物又は医薬組成物は、粒子中に提供されてもよい。粒子は、本明細書において使用する場合、本願の化合物又は上記のような他の治療薬の全体又は一部からなり得るナノ粒子又は微粒子（又は場合によっては、より大きな粒子）を意味する。これらの粒子は、限定されるものではないが、腸溶コーティングを含むコーティングによって取り囲まれたコア内に治療薬を含有し得る。治療薬は又、粒子中に分散させてもよい。治療薬は又、粒子中に吸着させてもよい。これらの粒子は、0次放出、1次放出、2次放出、遅延放出、持続放出、即放、及びこれらの任意の組合せを含む何れの次元放出速度であってもよい。粒子は、治療薬の他、限定されるものではないが、腐食性、非腐食性、生分解性、若しくは非生分解性材料又はこれらの組合せを含む、薬学及び医学分野で慣用される材料の何れを含んでもよい。粒子は、溶液中又は半固体状態で本願の化合物を含有するマイクロカプセルであってもよい。粒子は、実質的に何れの形状であってもよい。

#### 【0109】

治療薬を送達するための粒子の製造においては、非生分解性及び生分解性療法のポリマー材料が使用可能である。このようなポリマーは、天然ポリマー又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。特に注目される生体接着ポリマーとしては、Sawhney H S et al. (1993) Macromolecules 26:581-7に記載されている生体腐食性が挙げられ、これは本明細書の一部として援用される。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（乳酸-コグリコール）酸（PLGA）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フェニル）、ポリ（アクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸イソプロピル）、ポリ（アクリル酸イソブチル）、ポリ（アクリル酸オクタデシル）及びポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）が含まれる。

#### 【0110】

治療化合物又若しくはその他の治療薬又はこれらの混合物は、担体系に調剤してもよい。担体は、コロイド系であり得る。コロイド系は、リポソーム、すなわち、リン脂質二重層ビヒクルであってもよい。一実施形態では、治療化合物又はその他の治療薬又はこれらの混合物は、治療化合物若しくはその他の治療薬又はこれらの混合物の完全性を維持しつつ、リポソーム中に封入することができる。当業者は、リポソームを調製するための様々な方法が存在することを認識するであろう（Lichtenberg, et al., Methods Biochem. Anal., 33:337-462 (1988) ; Anselm, et al., Liposome Technology, CRC Press (1993) 参照）。リポソーム製剤は、クリアランスを遅延させ、細胞取り込みを増大させることができる（Reddy, Ann. Pharmacother., 34(7-8):915-923 (2000) 参照）。例えば、活性薬剤は又、限定されるものではないが、可溶性、不溶性、浸透性、不透性、生分解性又は胃保持性ポリマー又はリポソームを含む薬学上許容される成分から調製された粒子に負荷してもよい。このような粒子としては、限定されるものではないが、ナノ粒子、生分解性ナノ粒子、微粒子、生分解性微粒子、ナノスフェア、生分解性ナノスフェア、ミクロスフェア、生分解性ミクロスフェア、カプセル剤、乳剤、リポソーム、ミセル及びウイルスベクター系が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0111】

担体は又、ポリマー、例えば、生分解性、生体適合性ポリマーマトリックスであり得る。一実施形態では、治療化合物若しくは他の治療薬又はこれらの混合物は、組成物の完全性を維持しつつ、ポリマーマトリックス中に包埋することができる。ポリマーは、治療薬又は薬剤を封入するナノ粒子であり得る。ポリマーは、ポリペプチド、タンパク質若しくは多糖などの天然であっても、又はポリ $\alpha$ -ヒドロキシ酸などの合成であってもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロンectin、エラスチン、酢酸セルロース、硝酸セルロース、多糖、フィブリン、ゼラチン、及びこれらの組合せから製造される担体が挙げられる。一実施形態では、ポリマーは、ポリ乳酸（PLA）又はポリ乳酸／グリコール酸（PLGA）である。ポリマーマトリックスは、ミクロスフェア及びナノスフェアを含む様々な形態及びサイズで調製及び単離することができる。ポリマー製剤は、治療効果の期間の延長をもたらし得る（Reddy, Ann. Pharmacother., 34（7-8）：915-923（2000）参照）。ヒト成長ホルモン（hGH）のためのポリマー製剤が、臨床試験で使用されている（Kozarich and Rich, Chemical Biology, 2：548-552（1998）参照）。

10

ポリマーミクロスフェア持続放出製剤の例としては、PCT国際公開99/15154（Tracy, et al.）、米国特許第5,674,534号及び同第5,716,644号（療法ともZale, et al.）、PCT国際公開96/40073（Zale, et al.）、及びPCT国際公開00/38651（Shah, et al.）に記載されている。米国特許第5,674,534号及び同第5,716,644号及びPCT国際公開96/40073は、塩による凝集に対して安定化させるエリスロポエチンの粒子を含有するポリマーマトリックスを記載している。

20

## 【0112】

幾つかの実施形態では、治療化合物若しくは他の治療薬又はこれらの混合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤など、治療化合物、他の治療薬又はこれらの混合物を、身体からの急速な排出から保護する担体を用いて調製される。酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用可能である。このような製剤は、既知の技術を用いて調製することができる。これらの材料は又、例えばAlza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁液（細胞特異的抗原に対するモノクローナル抗体を用いて特定の細胞に標的化されたりリポソームを含む）も又、薬学上許容される担体として使用可能である。これらは例えば米国特許第4,522,811号に記載されているような当業者に公知の方法に従って調製することができる。

30

## 【0113】

治療化合物は、制御放出系に含有してもよい。用語「制御放出」は、製剤からの薬物放出の様式及び特性が制御されている何れの薬物含有製剤も指すものとする。これは即放製剤並びに非即放製剤を指し、非即放製剤は、限定されるものではないが、持続放出及び遅延放出製剤を含む。用語「持続放出」（「長期放出」とも呼ばれる）は、従来の意味において、長期間にわたって薬物の徐放を提供し、必ずしも必要ではないが好ましくは、長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中レベルをもたらす薬物製剤を指して使用される。用語「遅延放出」は、その従来の意味において、製剤の投与とそこからの薬物の放出の間に時間の遅延がある薬物製剤を指して使用される。「遅延放出」は、長期間にわたる薬物の放出を含んでも含まなくてもよく、従って、「持続放出」であってもなくてもよい。

40

## 【0114】

長期持続放出インプラントの使用は、慢性病態の治療に特に好適であり得る。用語「インプラント」は、単一の組成物（メッシュなど）又は複数の成分を含む組成物（例えば、メッシュ材料の個々の数片から構成された繊維メッシュ）、又は複数の局在して留まって複数の組成物の凝集物から生じる長期持続放出を提供する複数の個々の組成物を含むものとする。「長期」放出は、本明細書において使用する場合、インプラントが治療又は予防

50

レベルの活性成分を少なくとも2日間送達するように構築及び構成されることを意味する。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも7日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも14日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも30日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも60日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも90日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも180日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも1年間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも15～30日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも30～60日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも60～90日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも90～120日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、インプラントは、治療又は予防レベルの活性成分を少なくとも120～180日間送達するように構築及び構成される。幾つかの実施形態では、長期持続放出インプラントは当業者に周知であり、上記の放出系の何れかを含む。幾つかの実施形態では、このようなインプラントは、外科的に投与することができる。幾つかの実施形態では、このようなインプラントは、局所的に又は注射により投与することができる。

10

20

#### 【0115】

本明細書に記載の組成物及び方法に対する他の好適な改変及び適合は、当業者に既知の情報を考慮して、本明細書に含まれる本技術の記載から容易に明らかであり、本願の範囲又はその任意の実施形態から逸脱することなく成し得ることが、関連分野の当業者により理解されるであろう。

#### 【0116】

V. ミトコンドリア病（例えばフリードライヒ運動失調症）を治療するために有用な化合物及び組成物並びにこれらに関連する中間体

30

##### （a）治療化合物

幾つかの実施形態では、本願は、哺乳動物対象においてフリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病を治療するために有用な新規な化合物及び組成物を提供する。前記化合物及び組成物（例えば、製剤）は、対象に投与するために好適な何れの方法で調剤してもよい。前記化合物及び組成物は、例えば、錠剤として、皮下注射のための溶液で、静脈内注射のための溶液で、又は局適用若しくは眼内適用のためのゲル、クリーム又は滴剤で調剤することができる。幾つかの実施形態では、前記化合物及び組成物は、薬剤を調製するために使用可能である。

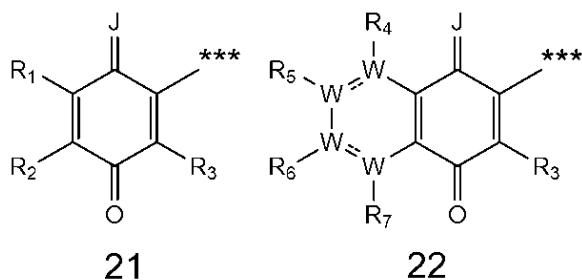
#### 【0117】

40

幾つかの実施形態では、本願は、式E-Fにより表される化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物に関し、式中、Eは、21又は22：

50

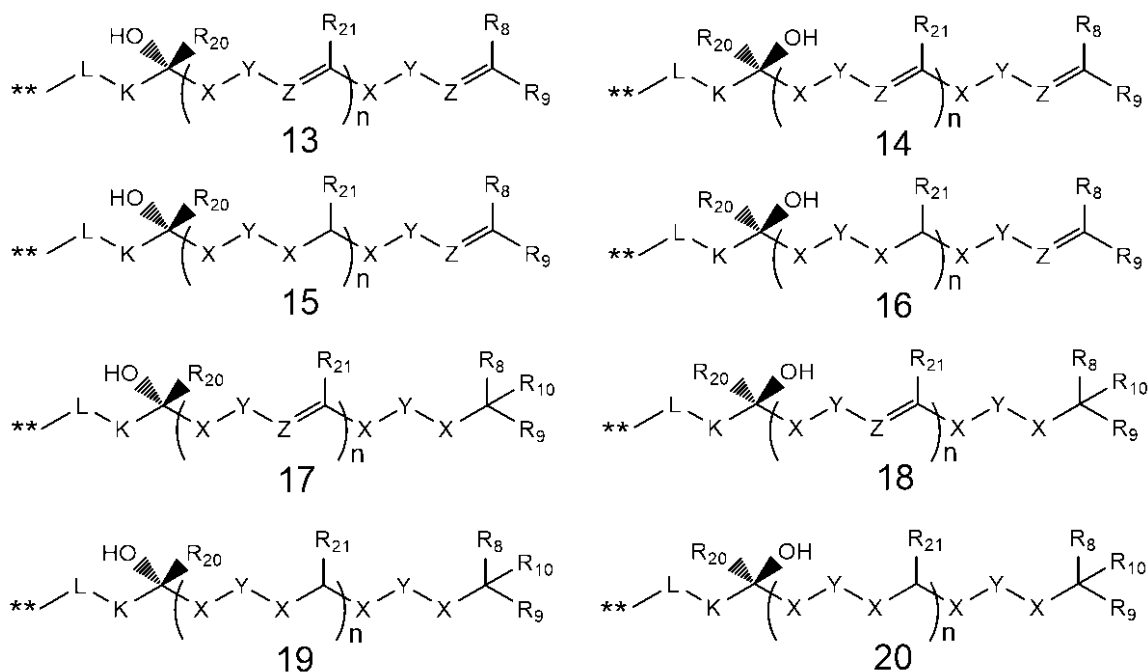
## 【化 6 6】



10

であり、且つ F は、13、14、15、16、17、18、19 又は 20：

## 【化 6 7】



20

30

であり、ここで、J は、O、S 又は N-R<sub>11</sub> であり；K は、存在しないか、又は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；L は、-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 6 8】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

40

## 【化 6 9】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 7 0】

W=W

50

が一重結合である場合) ; 各 X は独立に、式  $-(C R_{12} R_{13})-$  の基であり ; 各 Y は独立に、存在しないか、又は式  $-(C R_{12} R_{13})-$  の基であり ; 各 Z は独立に、式  $-(C R_{14})-$  の基であり ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル若しくは  $C_1-C_6$  アルコキシであるか ; 或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ; 各  $R_8$  及び  $R_9$  は独立に、H、D、F、Cl、Br、I 若しくは  $C_1-C_4$  アルキルであるか ; 又は  $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;  $R_{10}$  は、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ; 各  $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び  $R_{14}$  は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; 各  $R_{21}$  は、H、D、F、Cl、Br、I、又は  $C_1-C_4$  アルキルであり ; n は、0 ~ 12 の整数 (すなわち、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は 12) であり ; 且つ<sup>\*\*\*</sup> は F に対する E の結合点を示し、且つ<sup>\*\*</sup> は E に対する F の結合点を示し ; 更に但し、(i) 式  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$  若しくは  $R_{21}$  の少なくとも 1 つの基は少なくとも 1 個のフッ素原子を含み ; 且つ / 又は (i i)  $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  の少なくとも 1 つは、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。

10

20

30

40

50

#### 【0118】

本明細書において使用する場合、式 E - F のものなどの化合物において、21 及び 22 などの芳香族基は「ヘッド」基と呼ばれることがあり、13、14、15、16、17、18、19 及び 20 などの脂肪族基は「テール」基と呼ばれることがある。よって、本明細書に開示される治療化合物 (式 E - F の化合物だけでなく) は一般に、脂肪族「テール」基に共有結合された芳香族「ヘッド」基を含み、ここで、芳香族ヘッド基は、キノン又はヒドロキノンである。キノン (又は還元型のヒドロキノン) は、置換ベンゾキノン環、ナフトキノン環又は他の芳香環であり得る。

#### 【0119】

21 及び 22 と 13、14、15、16、17、18、19 又は 20 とのいずれの組合せも許容される。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 13、14、19 又は 20 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 13、14、19 又は 20 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 15、16、17 又は 18 であり、幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 15、16、17 又は 18 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 13 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 14 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 15 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 16 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 17 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 18 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 19 である。幾つかの実施形態では、E は 21 であり、且つ F は 20 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 13 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 14 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 15 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 16 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 17 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 18 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 19 である。幾つかの実施形態では、E は 22 であり、且つ F は 20 である。

## 【0120】

Jにより表される原子又は基は、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり得る。幾つかの実施形態では、JはO（酸素）である。幾つかの実施形態では、JはS（硫黄）である。幾つかの実施形態では、JはN-R<sub>11</sub>であり、ここで、R<sub>11</sub>は上記に定義される。幾つかの実施形態では、JはO又はN-R<sub>11</sub>であり、且つKは存在しない。

## 【0121】

幾つかの実施形態では、K及びLにより表される基はそれぞれ独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CH_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OCD_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OCD_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ であり得る。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OCD_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OCD_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OCD_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OCD_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 又は $-(CF_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは $-(CF_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは $-(CF_2)-$ である。

## 【0122】

E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-OCD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCF<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>)、-OCF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>)、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>)、-OC(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-CD(CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-OCD(CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCF(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又は-OCF(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>又は-OCF<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>又は-OCF<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>又は-OCF<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H又は-CH<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H又は-OCF<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCF<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>は-CH<sub>3</sub>である。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCF<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>はHである。E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも1つはFである。

#### [0123]

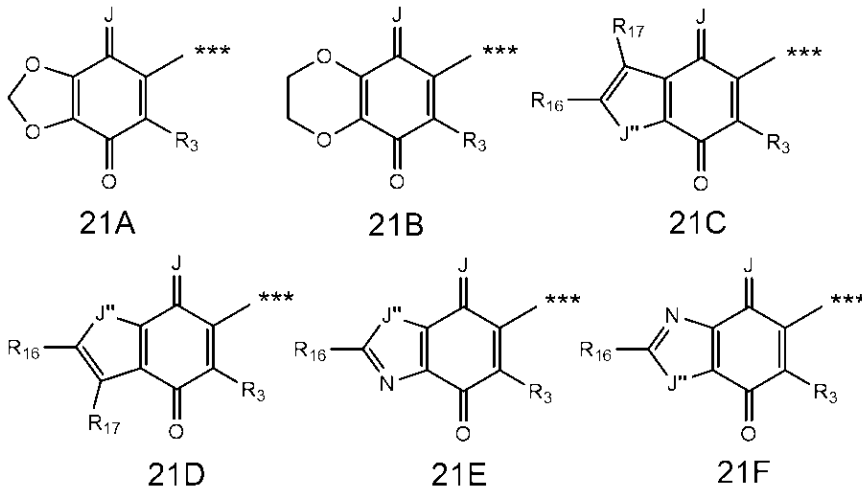
E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは21であり、Jは0であり、K及びLのそれぞれは独立に、-(CH<sub>2</sub>)-、-(CD<sub>2</sub>)-、-(CHF)-、-(CF<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CF(CF<sub>3</sub>))-、-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-又は-(C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-であり；且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>



## 【0125】

E-Fの幾つかの実施形態では、21の $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に21A、21B、21C、21D、21E又は21F:

## 【化71】



10

に表されるような複素環を形成し、ここで、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ のそれぞれは、それぞれ独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ であり；且つ $J''$ は、O、S又は $N-R_{18}$ であり、ここで、 $R_{18}$ は、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-OCF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、F、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はHである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はFである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{18}$ はH又は $-CH_3$ である。

20

30

## 【0126】

E-Fにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Eは22であり、 $R_3$ は、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である；且つWがC(炭素)である場合には、それに結合している $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、

40

50

—OCHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル又はtert-ブチルから選択される。幾つかの実施形態では、

【化72】

W=W

の各場合に関して、各W間の結合は一重結合である。幾つかの実施形態では、

【化73】

W=W

の各場合に関して、各W間の結合は二重結合である。幾つかの実施形態では、R<sub>3</sub>は、H、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CD<sub>3</sub>、—OCD<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立にH、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>又は—OCF<sub>3</sub>である。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>又は—OCH<sub>3</sub>である。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれはHである。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは—CH<sub>3</sub>である。

【0127】

化合物E—Fの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、—CH<sub>3</sub>、—CD<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、—CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>)、—C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、—CD(CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CF(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又は—CF(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり得る。化合物E—Fの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、F、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又は—CF(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり得る。化合物E—Fの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、F、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>又は—CF<sub>3</sub>であり得る。

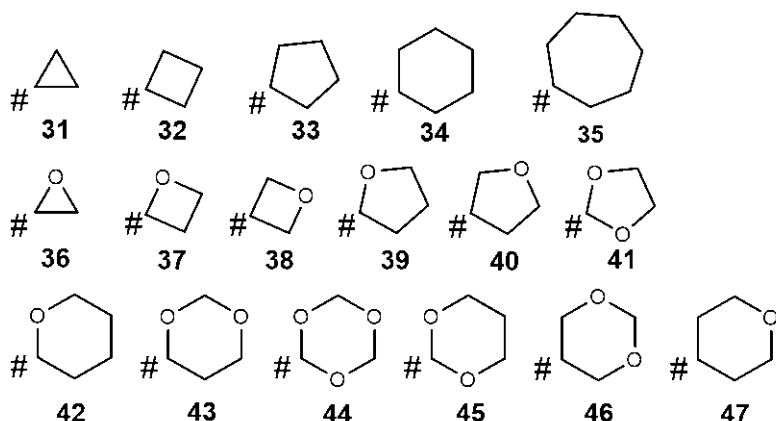
【0128】

化合物E—Fの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基であり得る。前記アルキル基は例えば1以上のフッ素原子で置換され得る。例えば、前記アルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり得る。

## 【0129】

化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_8$ 及び $R_9$ は一緒に、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環を形成し得る。例えば、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46又は47：

## 【化74】



であり得、式中、#は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す。幾つかの実施形態では、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、1以上のフッ素置換を含み得る。幾つかの実施形態では、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、1以上の重水素置換を含み得る。

## 【0130】

化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-C(CD_2CD_3)_3$ 、 $-C(CF_2CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D又はFである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、 $-H$ 又は $-CH_3$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ はHである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は $-CH_3$ である。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ はFである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は存在しない。

化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ は、H、メチル又はエチルである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はHである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はメチルである。化合物E-Fの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はエチルである。

## 【0131】

化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、又は  $-OC(CH_3)_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$  又は  $-OCF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、又は F である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、F 又は  $-CH_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は H である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は D である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は F である。

10

#### 【0132】

化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$  又は  $-C(CH_3)_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は  $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は H である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は  $-CH_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は F である。

20

30

#### 【0133】

化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$  又は  $-C(CH_3)_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は独立に、H、 $-CH_3$  又は  $-CF_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は  $-CH_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は H である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は  $-CF_3$  である。

40

#### 【0134】

化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は、0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は、0、1、2、3 又は 4 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 0 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 1 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 2 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 3 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 4 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 5 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 6 である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $n$  は 7 である。化合物

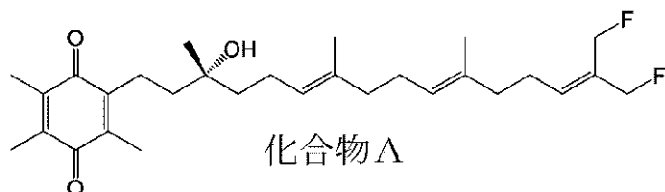
50

E－Fの幾つかの実施形態では、nは8である。化合物E－Fの幾つかの実施形態では、nは9である。化合物E－Fの幾つかの実施形態では、nは10である。化合物E－Fの幾つかの実施形態では、nは11である。化合物E－Fの幾つかの実施形態では、nは12である。

【0135】

化合物E－Fの幾つかの実施形態では、本明細書において化合物Aと呼ばれる式を有する。

【化75】



10

化合物E－Fの幾つかの実施形態では、本明細書において化合物Bと呼ばれる式を有する。

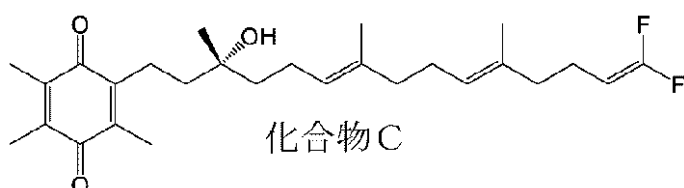
【化76】



20

化合物E－Fの幾つかの実施形態では、本明細書において化合物Cと呼ばれる式を有する。

【化77】



30

化合物E－Fの幾つかの実施形態では、本明細書において化合物Dと呼ばれる式を有する。

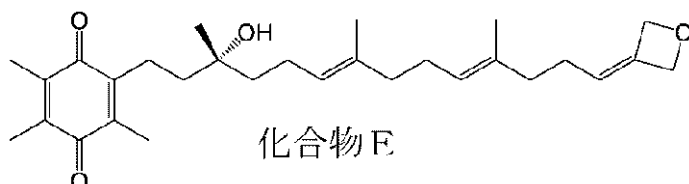
【化78】



40

化合物E－Fの幾つかの実施形態では、本明細書において化合物Eと呼ばれる式を有する。

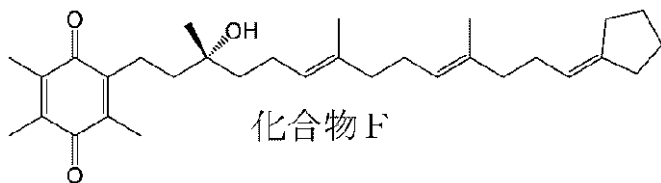
【化79】



50

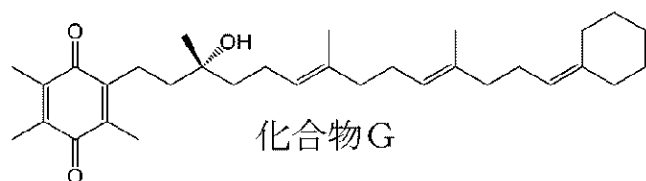
化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 F と呼ばれる式を有する。

【化 8 0】



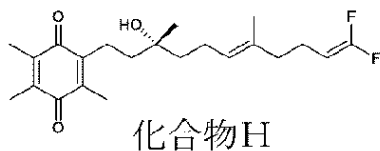
化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 G と呼ばれる式を有する。

【化 8 1】



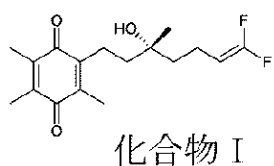
化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 H と呼ばれる式を有する。

【化 8 2】



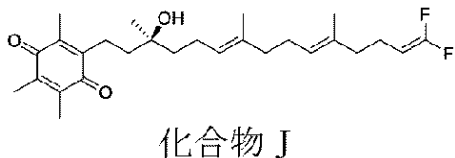
化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 I と呼ばれる式を有する。

【化 8 3】



化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 J と呼ばれる式を有する。

【化 8 4】



化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 K と呼ばれる式を有する。

10

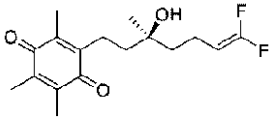
20

30

40

50

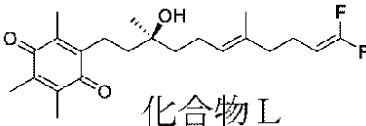
## 【化 8 5】



化合物K

化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 L と呼ばれる式を有する。

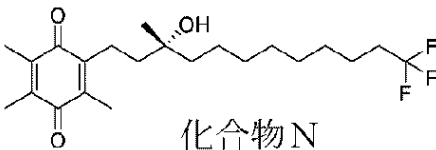
## 【化 8 6】



化合物L

化合物 E - F の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 N と呼ばれる式を有する。

## 【化 8 7】



化合物N

## 【0136】

以下の実施例 17 及び 18 に示されるように、本明細書に開示される特定の化合物は、B S O アッセイ（実施例 17）及びロテノン A T P アッセイ（実施例 18）において高い程度の効力を示す。より具体的には、本明細書に開示される化合物の幾つかについては、効力及び有効性は、細胞系アッセイ（実施例 17 参照；B S O アッセイ）においてフリードライヒ運動失調症の効果の改善に関してバチキノンの有効性に類似するか又はそれより大きい。同様に、本明細書に開示される化合物の幾つかは又、ロテノン A T P アッセイ（実施例 18）において複合体 I 欠乏症の誘導を示す細胞の救済に有効である。多くの場合、本明細書に開示される化合物は、B S O アッセイ及びロテノン A T P アッセイの両方において中等度～良好な活性を有する（実施例 17 及び 18 並びに表 2 参照）。比較すると、バチキン、イデベノン又はオマベロキシロンなどの数種の現在入手可能な治療薬は B S O アッセイ又はロテノン A T P アッセイの一方又は他方で良好又は中等度の活性を示し得るが（下表 2 参照）、それらの中に両方のアッセイで活性のあるものはなく、これにより、本明細書に開示される化合物は独特な作用機序を示す可能性があり、従って、臨床試験において特定のミトコンドリア病（例えば、フリードライヒ運動失調症）の治療のための治療薬として現在評価されている化合物と比較してより優れた治療薬であり得ることが示唆される。よって、本明細書に開示される治療化合物はフリードライヒ運動失調症などの特定のミトコンドリア病の治療のためにより優れた薬剤であることが照明されることが考えられる。前述の化合物は、薬剤などの組成物の調製において使用することができる。よって、前記化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア病の治療及び／又は予防において使用することができる。

## 【0137】

実施例 19～22 によって更に（実施例 17 及び 18 と組み合わせて）示されるように、本明細書に開示される化合物は、B S O により誘発されるフェルトーシスから細胞を保護する；R S L 3 により誘発されるフェルトーシスから細胞を保護する独特な能力を示し；且つ複合体 I 迂回活性を示す。従来技術の化合物に、フリードライヒ運動失調症などのミトコンドリア疾患の治療において治療価値のある特性のこの独特な組合せを有すると思

10

20

30

40

50

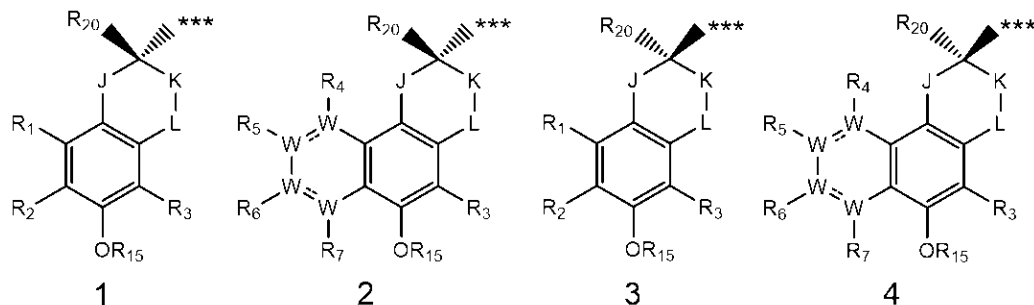
われるものはない。

【0138】

(b) 治療薬に対する中間体

フリードライヒ運動失調症の治療のために本明細書に提供される新規な薬剤の他、前記新規な薬剤に対する新規な中間体も提供される。幾つかの実施形態では、これらの中間体は、式A-Bの化合物：又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、式中、Aは、1、2、3又は4

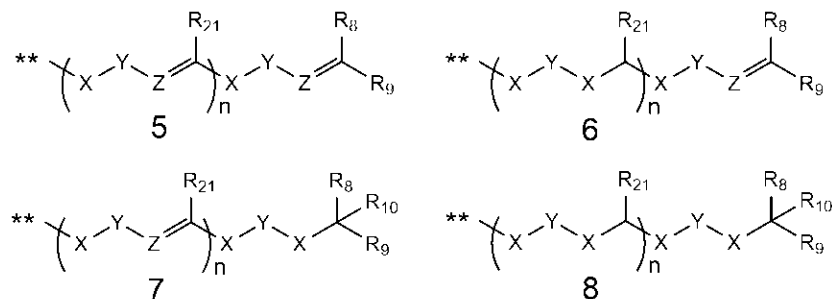
【化88】



10

であり、且つBは、5、6、7又は8

【化89】



20

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり、Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、Lは-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、各Wは独立に、C(炭素)又はN(窒素)であり、ここで、

【化90】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C(炭素)原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN(窒素)である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない(

30

40

【化91】

W=W

が二重結合である場合)か、又はH、D及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され(

【化92】

W=W

が一重結合である場合)、各Xは独立に、式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Yは独立に、存在しないか、又は式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Zは独立に、式-(C

50

$R_{14}$ ) - の基であり、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $C_1-C_6$  アルキル若しくは  $C_1-C_6$  アルコキシであり；或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環又は 6 員複素環式環を形成し、各  $R_8$  及び  $R_9$  は、それぞれ独立に、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  又は  $C_1-C_4$  アルキルであり；又は  $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、 $R_{10}$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり、 $R_{11}$  は、 $H$ 、 $D$  又は  $C_1-C_6$  アルキルであり、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び  $R_{14}$  の各場合は独立に、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり、 $R_{15}$  は、 $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  又は  $PG$  であり、ここで、 $PG$  は、フェノール保護基であり、 $R_{20}$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $F$  又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり、各  $R_{21}$  は独立に、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、又は  $C_1-C_4$  アルキルであり、 $n$  は、両端を含んで 0 ~ 12 の整数であり、且つ<sup>\*\*\*</sup> は  $B$  に対する  $A$  の結合点を示し、且つ<sup>\*\*</sup> は  $D$  に対する  $C$  の結合点を示し；更に但し、(i) 式  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$  又は  $R_{21}$  の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み；且つ/又は (ii)  $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  の少なくとも 1 つは、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換  $C_1-C_4$  アルキル基である。 $A-B$  の幾つかの実施形態では、 $R_{15}$  は  $H$  である。

10

20

30

40

50

#### 【0139】

1、2、3 及び 4 と 5、6、7 又は 8 の何れの組合せも可能である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 1 であり、且つ  $B$  は 5、6、7 又は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 2 であり、且つ  $B$  は 5、6、7 又は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 3 であり、且つ  $B$  は 5、6、7 又は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 4 であり、且つ  $B$  は 5、6、7 又は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 1 であり、且つ  $B$  は 5 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 1 であり、且つ  $B$  は 6 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 1 であり、且つ  $B$  は 7 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 1 であり、且つ  $B$  は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 2 であり、且つ  $B$  は 5 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 2 であり、且つ  $B$  は 6 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 2 であり、且つ  $B$  は 7 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 2 であり、且つ  $B$  は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 3 であり、且つ  $B$  は 5 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 3 であり、且つ  $B$  は 6 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 3 であり、且つ  $B$  は 7 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 3 であり、且つ  $B$  は 8 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 4 であり、且つ  $B$  は 5 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 4 であり、且つ  $B$  は 6 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 4 であり、且つ  $B$  は 7 である。幾つかの実施形態では、 $A$  は 4 であり、且つ  $B$  は 8 である。

#### 【0140】

$J$  により表される原子又は器は、 $O$ 、 $S$  又は  $N-R_{11}$  であり得る。幾つかの実施形態では、 $J$  は  $O$  (酸素) である。幾つかの実施形態では、 $J$  は  $S$  (硫黄) である。幾つかの実施形態では、 $J$  は  $N-R_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は以下に定義される。幾つかの実施形態では、 $J$  は、 $O$  又は  $N-R_{11}$  であり、且つ  $K$  は存在しない。

#### 【0141】

幾つかの実施形態では、 $K$  及び  $L$  により表される基はそれぞれ独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CH_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OCD_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(O$

$\text{CF}_3$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{OCF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{OCD}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{OCF}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CD}_3)(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ )-又は-( $\text{C}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ )-であり得る。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CHF}$ )-、-( $\text{CF}_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{CD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CD}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{OCD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{OCF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{OCF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{OCF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{OCD}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{OCF}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CD}_3)(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ )-又は-( $\text{C}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、- $\text{CH}_2$ -、- $\text{CD}_2$ -、- $\text{CF}_2$ -、- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -、- $\text{CD}(\text{CD}_3)$ -、- $\text{CF}(\text{CF}_3)$ -、- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -、- $\text{C}(\text{CD}_3)_2$ -、- $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ -、- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ -、- $\text{CD}(\text{OCD}_3)$ -、- $\text{CF}(\text{OCF}_3)$ -、又は- $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ -である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CF}_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{CD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CD}_3)_2$ )-、-( $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CD}(\text{OCD}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{OCF}_3)$ )<sub>2</sub>)-又は-( $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CHF}$ )-、-( $\text{CF}_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )-又は-( $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ )-である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CHF}$ )-、-( $\text{CF}_2$ )-、-( $\text{CH}(\text{CH}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{CF}(\text{CF}_3)$ )<sub>2</sub>)-、-( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )-又は-( $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CHF}$ )-又は-( $\text{CF}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、-( $\text{CH}_2$ )-、-( $\text{CD}_2$ )-、-( $\text{CHF}$ )-又は-( $\text{CF}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは-( $\text{CH}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは-( $\text{CH}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは-( $\text{CD}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは-( $\text{CD}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは-( $\text{CF}_2$ )-である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは-( $\text{CF}_2$ )-である。

#### [0142]

A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、- $\text{CH}_3$ 、- $\text{OCH}_3$ 、- $\text{CD}_3$ 、- $\text{OCD}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{F}$ 、- $\text{OCH}_2\text{F}$ 、- $\text{CHF}_2$ 、- $\text{OCHF}_2$ 、- $\text{CF}_3$ 、- $\text{OCF}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、- $\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、- $\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、- $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、- $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、- $\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、- $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、- $\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、- $\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、- $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、- $\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、- $\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、- $\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、- $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、- $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、- $\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、- $\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、- $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは、1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{CF}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは $-\text{CH}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれはHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H又は $-\text{OCH}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{OCH}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ のそれぞれは $-\text{OCH}_3$ であり、且つ $\text{R}_3$ は $-\text{CH}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ のそれぞれは $-\text{OCH}_3$ であり、且つ $\text{R}_3$ はHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ のそれぞれは $-\text{CH}_3$ であり、且つ $\text{R}_3$ はHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ のそれぞれは $-\text{OCH}_3$ であり、且つ $\text{R}_3$ はHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ の少なくとも1つはFである。

10

20

30

40

50

#### 【0143】

A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CD}_2)-$ 、 $-(\text{CHF})-$ 、 $-(\text{CF}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CF}(\text{CF}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 又は $-(\text{C}(\text{CF}_3)_2)-$ であり；且つ $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CD}_2)-$ 、 $-(\text{CHF})-$ 又は $-(\text{CF}_2)-$ であり；且つ $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CD}_2)-$ 、 $-(\text{CHF})-$ 又は $-(\text{CF}_2)-$ であり；且つ $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、A

は1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり；且つ $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり；且つ $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれはHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ は $-CH_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H又は $-OCH_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 又は $-OCH_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ は $-CH_3$ である。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ はHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり；K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり； $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ はHである。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ であり、且つ $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ の少なくとも1つはFである。

10

20

30

40

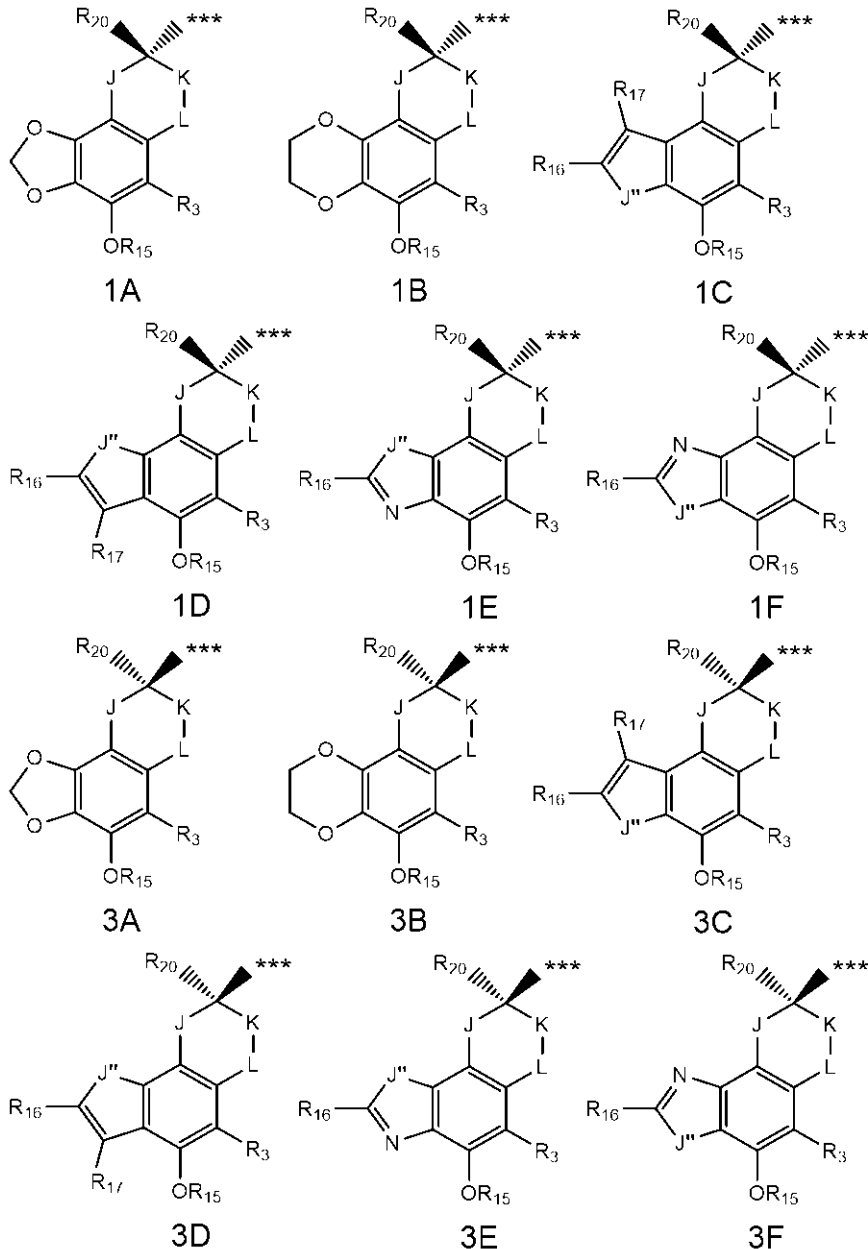
#### 【0144】

A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、 $R_3$ は、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、且つ $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、(i)  $R_3$ は、H、F、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ であり、且つ(ii)  $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、(i)  $R_3$ はHであり；且つ(ii)  $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、(i)  $R_3$ は $-CH_3$ であり；且つ(ii)  $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員若しくは6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、(i)  $R_3$ は $-OCH_3$ であり；且つ(ii)  $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員若しくは6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、(i)  $R_3$ はFであり；且つ(ii)  $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員若しくは6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。

#### 【0145】

幾つかの実施形態では、1又は3の $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に1A、1B、1C、1D、1E、1F、3A、3B、3C、3D、3E又は3F：

## 【化 9 3】



に表されるような複素環を形成し、ここで、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ であり；且つ $J''$ は、O、S又は $N-R_{18}$ であり、ここで、 $R_{18}$ は、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-OCF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、F、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はHである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はFである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{18}$ は、H又は $-CH_3$ である。

## 【0146】

A-Bにより表される化合物の幾つかの実施形態では、ここで、Aは、2又は4であり、 $R_3$ は、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、

$-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル及びセーブチルから選択される。幾つかの実施形態では、

10

20

【化94】

 $\text{W}=\text{W}$ 

の各場合に関して、各W間の結合は、一重結合である。幾つかの実施形態では、

【化95】

 $\text{W}=\text{W}$ 

の各場合に関して、各W間の結合は二重結合である。幾つかの実施形態では、 $\text{R}_3$ は、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合している $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり；且つWがN（窒素）である場合には、それに結合している $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{OCH}_3$ である。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれはHである。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ のそれぞれは $-\text{CH}_3$ である。

30

40

【0147】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}$

50

( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり得る。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ であり得る。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ のそれぞれ独立に、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ であり得る。

10

## 【0148】

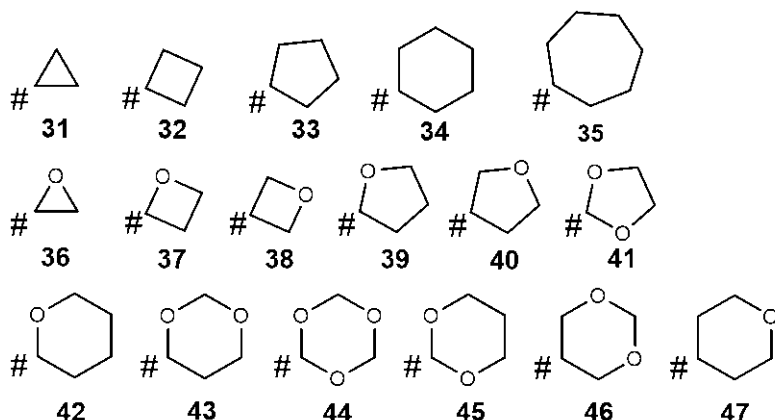
化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ のそれぞれは独立に $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基であり得る。前記アルキル基は、例えば1個以上のフッ素原子で置換されていてもよい。例えば、前記アルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり得る。

## 【0149】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ は一緒に、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環であり得る。例えば、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46又は47：

20

## 【化96】



30

であり得、式中、#は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す。幾つかの実施形態では、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、1以上のフッ素置換を含み得る。幾つかの実施形態では、3員、4員、5員、6員又は7員炭素環式環又は複素環式環は、1以上の重水素置換を含み得る。

## 【0150】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $\text{R}_{10}$ は、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$

40

50

3、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}(\text{CD}_2\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}(\text{CF}_2\text{CF}_3)_2$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 又は $-\text{CF}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H、D又はFである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CF}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は、H又は $-\text{CH}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ はHである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は $-\text{CH}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{10}$ は存在しない。

10

#### 【0151】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ は、H、メチル又はエチルである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はHである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はメチルである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{11}$ はエチルである。

#### 【0152】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合は独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 又は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合は独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{OCF}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合は独立に、H、D、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 又は $-\text{CF}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合は独立に、H、D、又はFである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合は独立に、H、F又は $-\text{CH}_3$ である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合はHである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合はDである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 又は $R_{14}$ の各場合はFである。

20

30

#### 【0153】

原子又は基 $R_{15}$ は、出発材料及び目的生成物によって異なり得る。例えば、 $R_{15}$ が $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ アルキル基である場合、このような基は容易に除去されないで、この基は一般に最終生成物内に留まることが意図される。幾つかの実施形態では、 $R_{15}$ は、メチル、エチル、イソプロピル又は $\text{t}$ -ブチルである。幾つかの実施形態では、 $R_{15}$ は $-\text{CH}_3$ である。よって、アルキル基を有する生成物（中間体又は治療薬）が望まれる場合には、出発材料は一般にアルキル基を含有する。

40

幾つかの実施形態では、 $R_{15}$ は、H（非保護フェノール）である。

幾つかの実施形態では、 $R_{15}$ は、化学合成中にフェノールを一時的に保護する保護基（PG）は、最終的に除去されて非保護フェノールが再生される。例えば、幾つかの実施形態では、保護基は、トリフェニルメチル系保護基であり得る。幾つかの実施形態では、トリフェニルメチル系保護基としては、トリフェニルメチル–、4–モノメチル–トリフェニルメチル–、4, 4'–ジメチル–トリフェニルメチル–、4, 4', 4''–トリメチル–トリフェニルメチル–、4–モノメトキシ–トリフェニルメチル–、4, 4'–ジメトキシ–トリフェニルメチル–、又は4, 4', 4''–トリメトキシ–トリフェニルメチル–が挙げられる。トリフェニルメチル系保護基が一般に、中強度～強酸の存在下で除去することができる。

幾つかの実施形態では、保護基は、シリル系保護基であり得る。シリル保護基は一般に

50

、2～3（好ましくは、3）個のアルキル基が結合しているケイ素原子を含む。シリル保護基の幾つかの限定されない例としては、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBS／TBDS）及びトリイソプロピルシリル（TIPS）が挙げられる。シリル保護基は一般に、フッ化物イオンの存在下で除去することができる。

幾つかの実施形態では、R<sub>15</sub>は、置換又は非置換ベンジル基である。幾つかの実施形態では、ベンジル基は、治療薬中にそのまま残り得る。幾つかの実施形態では、ベンジル基が保護基として使用され、例えば、水素化又は強酸による処理によって除去することができる。

#### 【0154】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>又は-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>又は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>又は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>又は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>はHである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は-CH<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、R<sub>20</sub>はFである。

#### 【0155】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>は独立に、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>又は-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>は独立に、H、D、F、-CH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>又は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>は独立に、H、-CH<sub>3</sub>又は-CF<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>は-CH<sub>3</sub>である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>はHである。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、各R<sub>21</sub>は-CF<sub>3</sub>である。

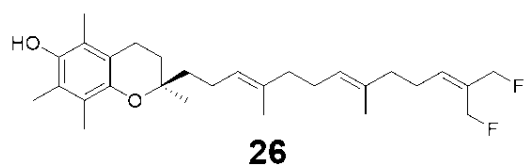
#### 【0156】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは、0、1、2、3、4、5、6、7又は8である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは、0、1、2、3、4、5又は6である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは、0、1、2、3又は4である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは0である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは1である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは2である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは3である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは4である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは5である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは6である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは7である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは8である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは9である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは10である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは11である。化合物A-Bの幾つかの実施形態では、nは12である。

#### 【0157】

化合物A-Bの幾つかの実施形態では、式：

【化 9 7】

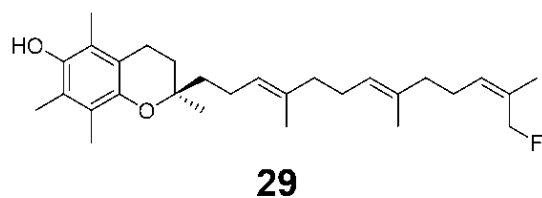


を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 9 8】

10

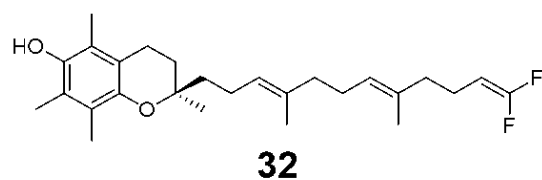


を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 9 9】

20

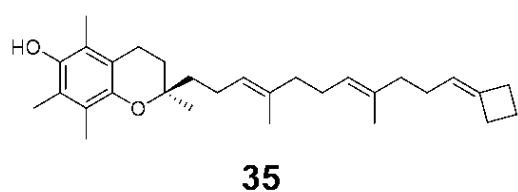


を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 0】

30

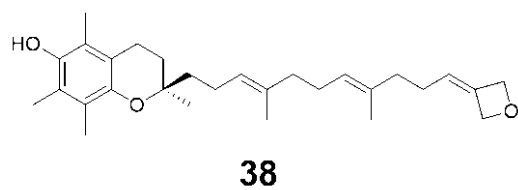


を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 1】

40

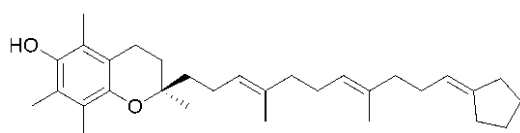


を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

50

【化 1 0 2】



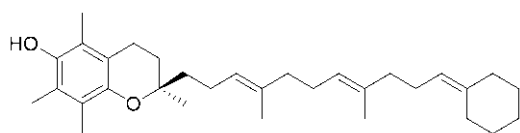
41

を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 3】

10



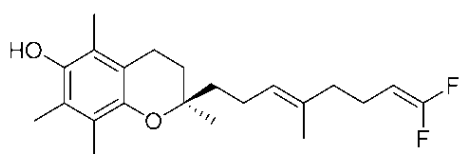
44

を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 4】

20



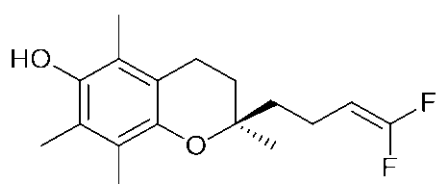
56

を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 5】

30



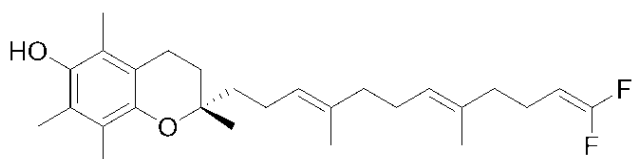
67

を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 6】

40



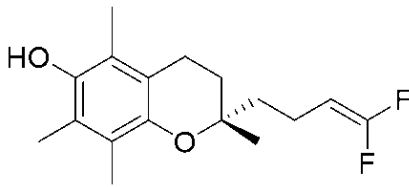
78

を有する。

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

50

【化 1 0 7】



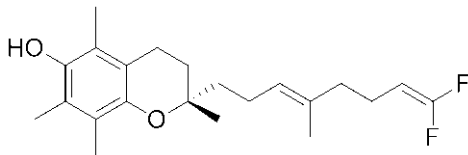
87

を有する。

10

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 8】



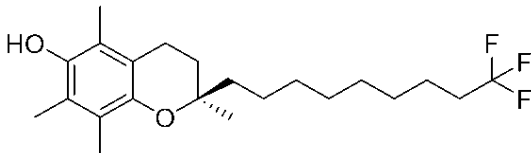
96

を有する。

20

化合物 A - B の幾つかの実施形態では、式：

【化 1 0 9】



104

を有する。

30

【0 1 5 8】

(a) その他の誘導体／治療薬

幾つかの実施形態では、本願は更に、式 E - F の治療化合物の還元によって調製することができる式 C - D (下記に定義) の治療化合物も提供する。ビタミン E などのヒドロキノン構造を有す他も臨床上、運動失調に関連していることが示されている (Imouna et al., Clinical and Genetic Study of Friedreich's ataxia and Ataxia with Vitamin E Deficiency in 44 Moroccan Families, World Journal of Neuroscience, 2014, 4, 299-305; 及び Abeti et al., Calcium Deregulation: Novel Insights to Understand Friedreich's ataxia Pathophysiology, Frontiers in Cellular Neuroscience: doi: 10.3398/fncel.2018.00264 参照) ので、このような還元型の式 E - F の化合物も又、フリードライヒ運動失調症又はその他の運動失調 (例えば、ビタミン E 欠乏症を伴う運動失調 (AVED)) などのミトコンドリア病の治療における使用に好適であると考えられる。例えば、式 C - D (下記) の治療化合物は、これら自体治療薬と考えることもできるし、或いは又、式 E - F の治療薬のプロドラッグ型と考えることもできる。具体的には、式 E - F の治療化合物は、反応性酸素種 (ROS) の in vivo 濃度 (例えば、内部及び外部ミトコンドリア濃度) に影響を及ぼす過程で活性があると考えられ、実際には

40

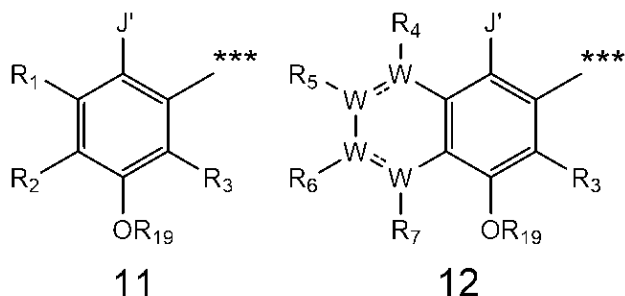
50

*in vivo*において還元型（の式C-D化合物）と酸化型（式E-Fの化合物）の間を能動的に循環し得る。式E-Fの化合物は、例えば、以下の実施例8及び9に後述されるように、式C-Dの化合物に変換され得る。更に、式C-Dの化合物は、実施例22でリポキシゲナーゼ-15（LO-15）阻害剤として有効であることが示された。

【0159】

よって、幾つかの実施形態では、本願は更に、式C-Dの新規な化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、式中、Cは、11又は12：

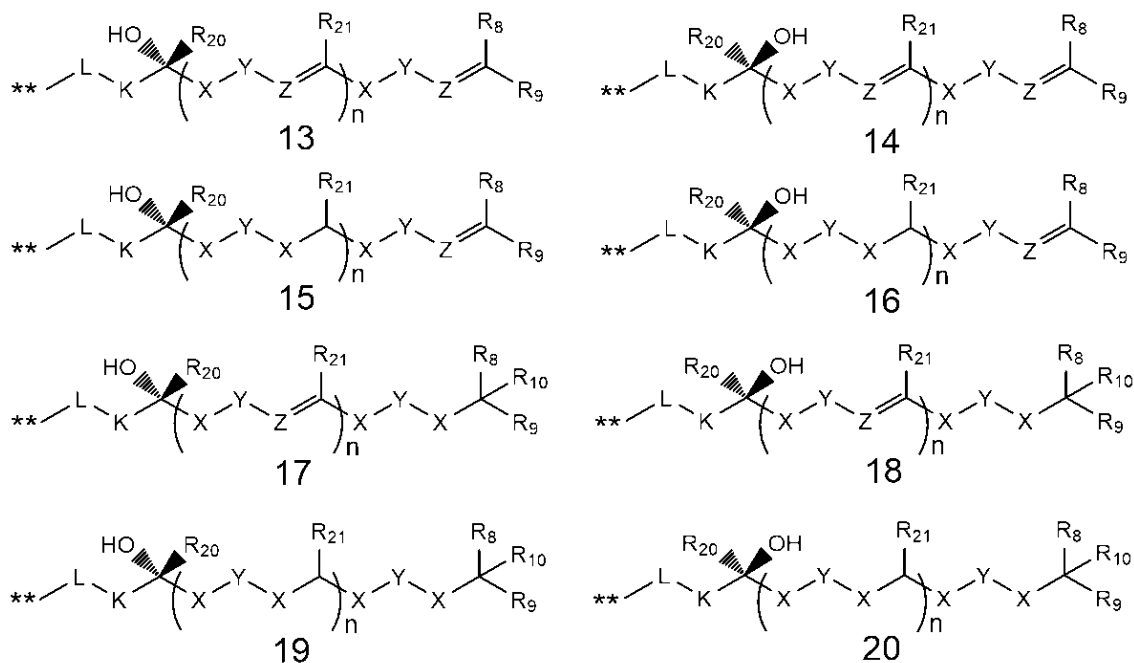
【化110】



10

であり、且つDは、13、14、15、16、17、18、19又は20：

【化111】



20

30

であり、ここで、J'は、OH、SH又はNH-R<sub>1</sub>であり、Kは、存在しないか、又はであり-(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)-であり、Lは-(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)-であり、各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化112】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない（

40

50

## 【化 1 1 3】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 1 1 4】

W=W

が一重結合である場合)、各 X は独立に、式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基であり、各 Y は独立に、存在しないか、又は式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基であり、各 Z は独立に、式 - (C R<sub>14</sub>) - の基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであるか；或いは R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環又は 6 員複素環式環を形成し、各 R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> はそれぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I 又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；又は R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環であり、R<sub>10</sub> は、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであり、R<sub>11</sub> は、H、D 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 及び R<sub>14</sub> の各場合は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであり、R<sub>19</sub> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル又はベンジル (置換又は非置換) であり、R<sub>20</sub> は、H、D、F 又は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルであり、各 R<sub>21</sub> は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、n は、両端を含んで 0 ~ 12 の整数であり、且つ<sup>\*\*\*</sup> は D に対する C の結合点を示し、且つ<sup>\*\*</sup> は D に対する C の結合点を示し；更に但し、(i) 式 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>20</sub> 又は R<sub>21</sub> の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み；且つ/又は (ii) R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> の少なくとも 1 つは、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である。幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である。幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 及び R<sub>10</sub> のそれぞれはフッ素である。幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 及び R<sub>10</sub> のそれぞれは独立に、フッ素又は少なくとも 1 個のフッ素を含む置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である。E - F の幾つかの実施形態では、R<sub>19</sub> は H である。

## 【0 1 6 0】

1 1 及び 1 2 と 1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 又は 2 0 とのいずれの組合せも許容される。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 又は 2 0 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 3、1 4、1 9 又は 2 0 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 3、1 4、1 9 又は 2 0 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 5、1 6、1 7 又は 1 8 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 3、1 4、1 9 又は 2 0 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 5、1 6、1 7 又は 1 8 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 3 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 4 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 5 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 6 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 7 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 8 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 1 9 である。幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、且つ D は 2 0 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 3 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 4 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 5 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 6 である。幾つかの実施形態では、C は 1 2 であり、且つ D は 1 7 である。幾つかの実施形態で

は、Cは12であり、且つDは18である。幾つかの実施形態では、Cは12であり、且つDは19である。幾つかの実施形態では、Cは12であり、且つDは20である。

【0161】

J'により表される原子又は基は、OH、SH又はNH-R<sub>1</sub>であり得る。幾つかの実施形態では、J'はOHである。幾つかの実施形態では、J'はSである。幾つかの実施形態では、J'はNH-R<sub>1</sub>であり、ここで、R<sub>11</sub>は上記に定義されている。幾つかの実施形態では、J'はOH又はNH-R<sub>1</sub>であり、且つKは存在しない。

【0162】

幾つかの実施形態では、K及びLにより表される基はそれぞれ独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CH_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCH_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ であり得る。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_3))-$ 、 $-(CH(CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OC_3))-$ 、 $-(CH(OCF_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 、 $-(C(OCH_3)_2)-$ 、 $-(C(OC_3)_2)-$ 、 $-(C(OCF_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)(CF_3))-$ 、 $-(C(CD_3)(CF_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_2CD_3))-$ 、 $-(CF(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CF_3))-$ 、 $-(CH(CF_2CF_3))-$ 、 $-(CF(CF_2CF_3))-$ 、 $-(C(CH_2CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_2CD_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_2CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CD_3)_2)-$ 、 $-(C(CF_3)_2)-$ 、 $-(CH(OCH_3))-$ 、 $-(CD(OC_3))-$ 、 $-(CF(OCF_3))-$ 又は $-(C(OCH_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CD(CD_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 又は $-(C(CF_3)_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 又は $-(CF_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは $-(CD_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは存在せず、且つLは $-(CD_2)-$ である。幾つかの実施形態では、K及びLのそれぞれは $-(CF_2)-$ である。幾つかの実施形態では、Kは

存在せず、且つLは $-(CF_2)-$ である。

【0163】

C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCF_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 又は $-OCF_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 又は $-CF_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれはHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H又は $-CH_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H又は $-OCH_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 又は $-OCH_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ は $-CH_3$ である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-CH_3$ であり、且つ $R_3$ はHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 及び $R_2$ のそれぞれは $-OCH_3$ であり、且つ $R_3$ はHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ の少なくとも1つはFである。

【0164】

C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり、K及びLのそれぞれは独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CD_2)-$ 、 $-(CHF)-$ 、 $-(CF_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CF(CF_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$

) -又は- (C (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) -であり; 且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり、K及びLのそれぞれは独立に、-(CH<sub>2</sub>)-、-(CD<sub>2</sub>)-、-(CHF)-又は-(CF<sub>2</sub>)-であり; 且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>又は-OCF<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり、K及びLのそれぞれは独立に、-(CH<sub>2</sub>)-、-(CD<sub>2</sub>)-、-(CHF)-又は-(CF<sub>2</sub>)-であり; 且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>又は-OCF<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり; 且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは-CH<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり; 且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H又は-CH<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、JはOであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H又は-OCH<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、-CH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCH<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>は-CH<sub>3</sub>である。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCH<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>はHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCH<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>はHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>のそれぞれは-OCH<sub>3</sub>であり、且つR<sub>3</sub>はHである。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり; K及びLのそれぞれは-(CH<sub>2</sub>)-であり、且つR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも1つはFである。

10

20

30

40

50

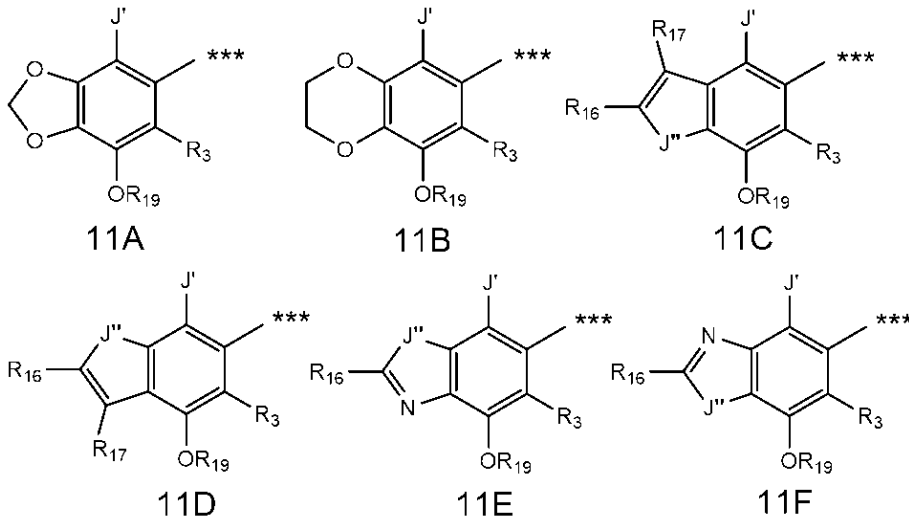
#### [0165]

C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、R<sub>3</sub>は、H、D、Cl、F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CD<sub>3</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、且つR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、(i) R<sub>3</sub>は、H、F、-CH<sub>3</sub>、又は-OCH<sub>3</sub>であり、且つ(ii) R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、(i) R<sub>3</sub>はHであり; 且つ(ii) R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、(i) R<sub>3</sub>は-CH<sub>3</sub>であり; 且つ(ii) R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、(i) R<sub>3</sub>は-OCH<sub>3</sub>であり; 且つ(ii) R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは11であり、(i) R<sub>3</sub>はFであり; 且つ(ii) R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員又は6員炭素環式環又は複素環式環を形成する。

#### [0166]

幾つかの実施形態では、11の $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に11A、11B、11C、11D、11E又は11F：

【化115】



10

に表されるような複素環を形成し、ここで、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ のそれぞれは、それぞれ独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 又は $-O(CH_3)_3$ であり；且つ $J''$ は、OH、SH又は $NH-R_{18}$ であり、ここで、 $R_{18}$ は、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-OCF_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はそれぞれ独立に、H、D、F、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はHである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ はFである。幾つかの実施形態では、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_{18}$ は、H又は $-CH_3$ である。

20

30

【0167】

C-Dにより表される化合物の幾つかの実施形態では、Cは12であり、 $R_3$ は、H、D、Cl、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_2CF_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 又は $-OCF(CF_2CF_3)_2$ であり；且つWがC(炭素)である場合には、それに結合している $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、

40

50

—OCHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルから選択される。幾つかの実施形態では、

【化116】

W=W

の各場合に関して、各W間の結合は一重結合である。幾つかの実施形態では、

【化117】

W=W

の各場合に関して、各W間の結合は二重結合である。幾つかの実施形態では、R<sub>3</sub>は、H、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CD<sub>3</sub>、—OCD<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；且つWがC（炭素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—OCF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しないか、又はH、D、メチル及びエチルから選択される。幾つかの実施形態では、各WはC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>又は—OCF<sub>3</sub>である。幾つかの実施形態では、各WはC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、Cl、F、—CH<sub>3</sub>又は—OCH<sub>3</sub>である。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれはHである。幾つかの実施形態では、各WがC（炭素）であり、且つ、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは—CH<sub>3</sub>である。

【0168】

化合物C—Dの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、—CH<sub>3</sub>、—CD<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、—CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>)、—C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、—CD(CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CF(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>Cであり得る。化合物C—Dの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、F、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又は—CF(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり得る。化合物C—Dの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、H、F、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>F、—CHF<sub>2</sub>、又は—CF<sub>3</sub>であり得る。

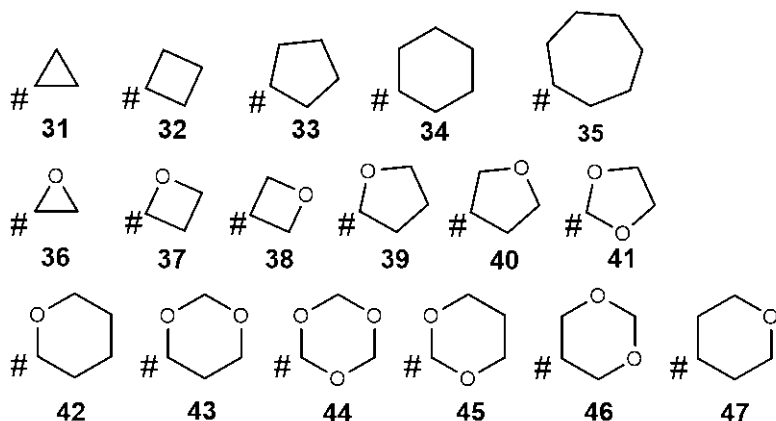
【0169】

化合物C—Dの幾つかの実施形態では、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>のそれぞれは独立に、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基であり得る。前記アルキル基は、例えば1個以上のフッ素原子で置換することができる。例えば、前記アルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり得る。

【0170】

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環を形成することができる。例えば、3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環は、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46 又は 47：

【化 118】



10

であり得、式中、# は、炭素環又は複素環と化合物の残りの部分との結合点を示す。幾つかの実施形態では、3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環は、1 以上のフッ素置換を含み得る。幾つかの実施形態では、3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員炭素環式環又は複素環式環は、1 以上の重水素置換を含み得る。

20

【0171】

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_3)_2$ 、 $-OCF_2(CF_3)$ 、 $-OCF(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CD_3)_3$ 、 $-OC(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CF_2CF_3)_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-C(CD_2CD_3)_3$ 、 $-C(CF_2CF_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCD_2CD_2CD_3$ 、 $-OCD(CD_2CD_3)_2$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$  又は  $-OCF(CF_2CF_3)_2$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$  又は  $-CH(CH_3)_2$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は、H、D 又は F である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は、 $-CH_3$  又は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は H である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は  $-CH_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{10}$  は存在しない。

30

40

【0172】

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{11}$  は、H、メチル又はエチルである。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{11}$  は H である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{11}$  はメチルである。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{11}$  はエチルである。

【0173】

50

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$ 、又は  $-OC(CH_3)_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$  又は  $-OCF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$  又は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、D、又は F である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は独立に、H、F 又は  $-CH_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は H である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は D である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  又は  $R_{14}$  の各場合は F である。

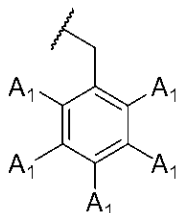
10

【0174】

幾つかの実施形態では、 $R_{19}$  は H である。幾つかの実施形態では、 $R_{19}$  は  $C_1-C_4$  アルキルである。例えば、 $R_{19}$  はメチルであり得るか、又は  $R_{19}$  はエチルであり得るか、又は  $R_{19}$  はイソプロピルであり得るか、又は  $R_{19}$  は *tert*-ブチルであり得る。幾つかの実施形態では、 $R_{19}$  はベンジル（置換又は非置換）であり得る。例えば、幾つかの実施形態では、 $R_{19}$  は、式：

20

【化119】



の基であり、ここで、各  $A_1$  は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、トリクロロメチル又はトリフルオロメチルである。

30

【0175】

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$  又は  $-C(CH_3)_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$  又は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は H である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は  $-CH_3$  である。化合物 E-F の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は  $-CF_3$  である。化合物 C-D の幾つかの実施形態では、 $R_{20}$  は F である。

40

【0176】

化合物 C-D の幾つかの実施形態では、各  $R_{21}$  は独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-C$

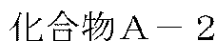
50

10

20

20

【化 1 2 0】



【化 1 2 1】



40

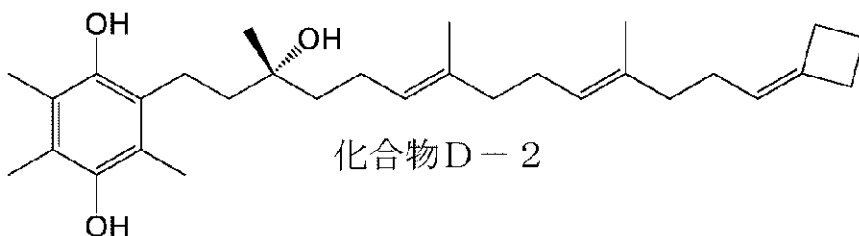
【化 1 2 2】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 D-2 と呼ばれる式を有する。

10

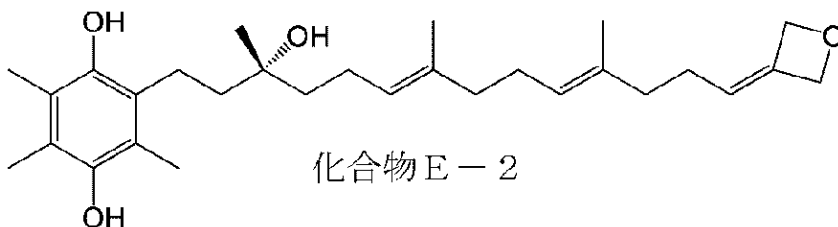
【化 1 2 3】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 E-2 と呼ばれる式を有する。

20

【化 1 2 4】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 F-2 と呼ばれる式を有する。

30

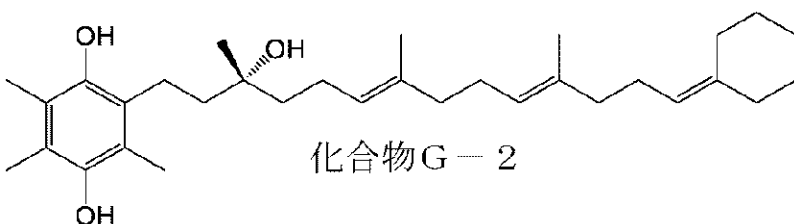
【化 1 2 5】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 G-2 と呼ばれる式を有する。

40

【化 1 2 6】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 H-2 と呼ばれる式を有する。

50

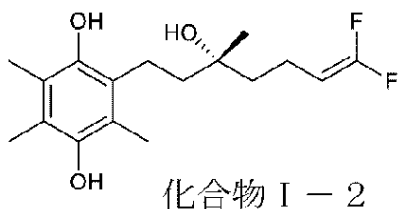
【化 1 2 7】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 I-2 と呼ばれる式を有する。

10

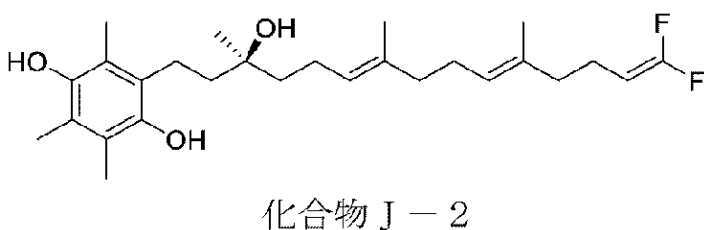
【化 1 2 8】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 J-2 と呼ばれる式を有する。

20

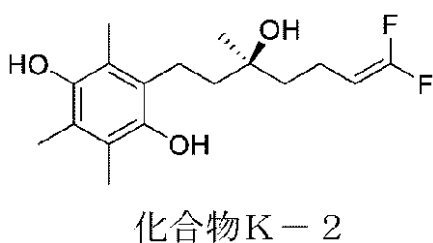
【化 1 2 9】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 K-2 と呼ばれる式を有する。

30

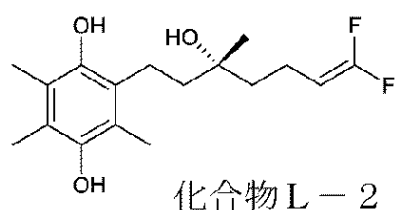
【化 1 3 0】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 L-2 と呼ばれる式を有する。

40

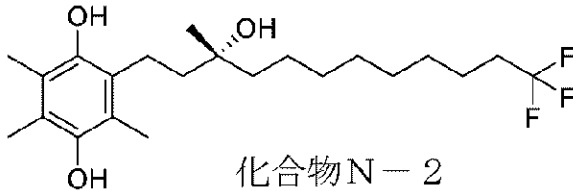
【化 1 3 1】



化合物 C-D の幾つかの実施形態では、本明細書において化合物 N-2 と呼ばれる式を有する。

50

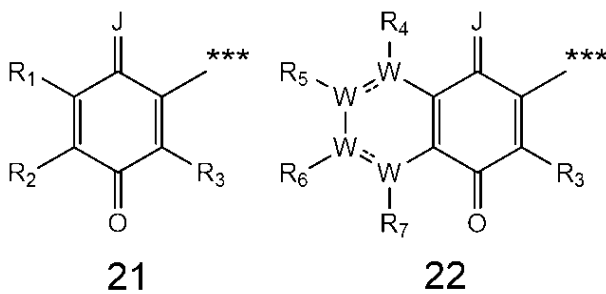
## 【化 1 3 2】



## 【0 1 7 9】

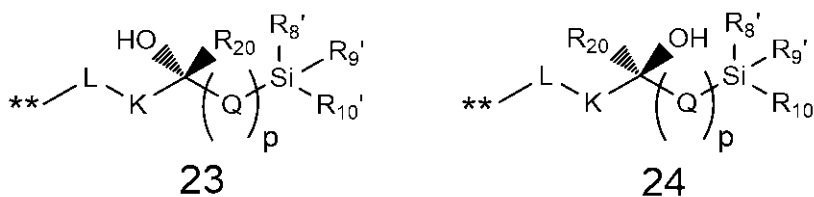
幾つかの実施形態では、本願は更に、少なくとも 1 つのキラル中心、少なくとも 1 つのヒドロキシル基及び少なくとも 1 つのケイ素原子を含む脂肪族テール基が共有結合された置換キノンヘッド基を含む治療化合物を提供する。幾つかの実施形態では、このような化合物は、式 E-G を有し得るか、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、式中、E は、2 1 又は 2 2：

## 【化 1 3 3】



であり、且つ G は、2 3 又は 2 4：

## 【化 1 3 4】



であり、ここで、J は、O、S 又は N-R<sub>11</sub> であり；K は、存在しないか、又は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；L は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 1 3 5】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

## 【化 1 3 6】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 1 3 7】

W=W

が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に、式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであるか、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ;  $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $C_1-C_4$  アルキルであるか、又は  $R_8'$  及び  $R_9'$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ \*\*\* は G に対する E の結合点を示し、且つ \*\* は E に対する G の結合点を示す。幾つかの実施形態では、 $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に、メチル又はエチルである。

10

## 【0 1 8 0】

幾つかの実施形態では、E は 2 1 であり、J は O であり、K は  $-(CH_2)-$  であり、L は  $-(CH_2)-$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれ独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$  及び  $-OCF_3$  から選択され ; 各  $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  は独立に、メチル又はエチルであり、且つ  $R_{20}$  は  $C_1-C_4$  アルキルである。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。

20

## 【0 1 8 1】

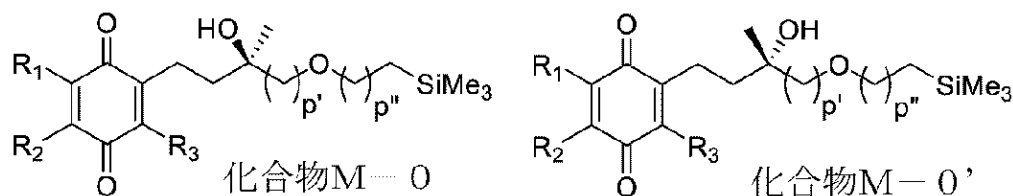
幾つかの実施形態では、各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は O であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は Si であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O であり且つ残りの Q' は  $-(CH_2)-$  である。

30

## 【0 1 8 2】

幾つかの実施形態では、E-G は、化合物 M-O 又は M-O' :

## 【化 1 3 8】



であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は  $-OCF_3$  であり、p' は両端を含んで 1 ~ 9 の整数であり、且つ p'' は両端を含んで 1 ~ 9 の整数である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、p' 及び p'' のそれぞれは独立に、両端を含んで 1 ~ 4 の整数である。

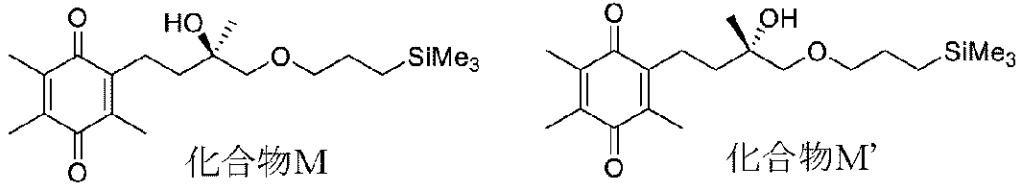
40

## 【0 1 8 3】

幾つかの実施形態では、E-G は、化合物 M 又は化合物 M' :

50

## 【化 1 3 9】

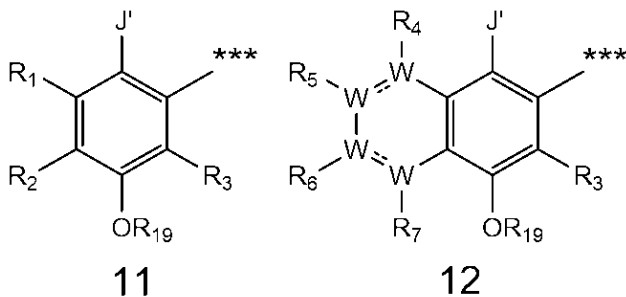


である。

## 【0 1 8 4】

幾つかの実施形態では、本願は更に、少なくとも1つのキラル中心、少なくとも1つのヒドロキシル基及び少なくとも1つのケイ素原子を含む脂肪族テール基が共有結合された置換ヒドロキノンヘッド基を含む治療化合物を提供する。よって、幾つかの実施形態では、本願は更に、式C-Gの治療化合物若しくは中間体、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、ここで、Cは、11又は12：

## 【化 1 4 0】



## 【化 1 4 4】

W=W

が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に、式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであるか、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ;  $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $C_1-C_4$  アルキルであるか、又は  $R_8'$  及び  $R_9'$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{19}$  は、H、 $C_1-C_4$  アルキル又はベンジル (置換又は非置換) であり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ<sup>\*\*\*</sup> は G に対する C の結合点を示し、且つ<sup>\*\*</sup> は C に対する G の結合点を示す。幾つかの実施形態では、 $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に、メチル又はエチルである。

10

## 【0 1 8 5】

幾つかの実施形態では、C は 1 1 であり、J' は OH であり、K は  $-(CH_2)-$  であり、L は  $-(CH_2)-$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$  及び  $-OCF_3$  から選択され、 $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に、メチル又はエチルであり、 $R_{19}$  は H であり、且つ及び  $R_{20}$  は  $C_1-C_4$  アルキルである。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$  又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。

20

## 【0 1 8 6】

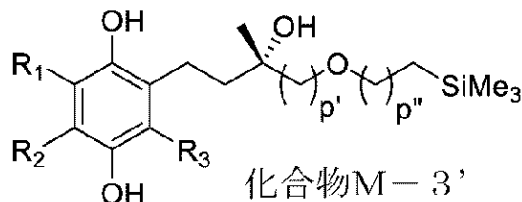
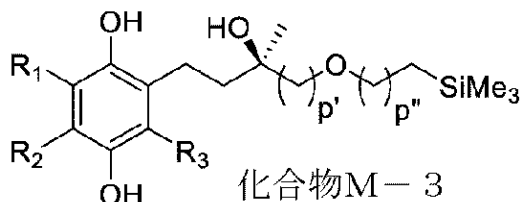
幾つかの実施形態では、各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は O であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は Si であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O であり、且つ残りの Q' が  $-(CH_2)-$  である。

30

## 【0 1 8 7】

幾つかの実施形態では、C-G は、化合物 M-3 又は化合物 M-3' :

## 【化 1 4 5】



40

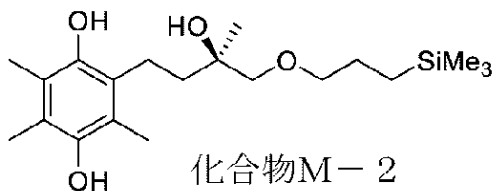
であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は  $OCF_3$  であり、p' は、両端を含んで 1 ~ 9 の整数であり、且つ及び p'' は、両端を含んで 1 ~ 9 の整数である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、p' 及び p'' のそれぞれは独立に、両端を含んで 1 ~ 4 の整数である。

## 【0 1 8 8】

幾つかの実施形態では、C-G は、化合物 M-2 又は M-2' :

50

## 【化 1 4 6】

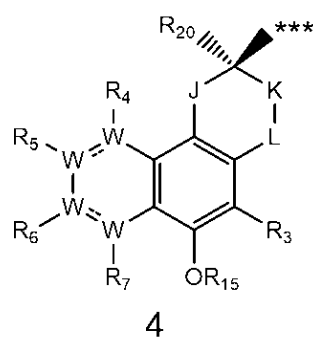
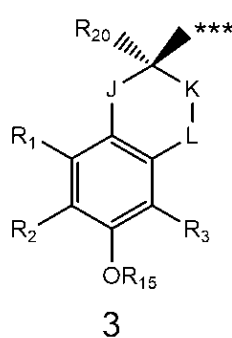
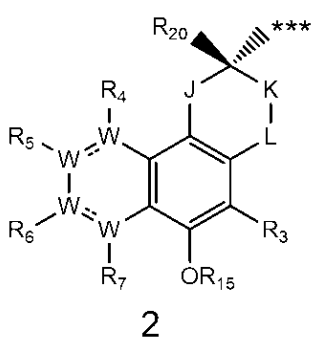
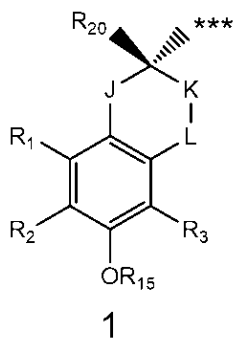


である。

## 【0 1 8 9】

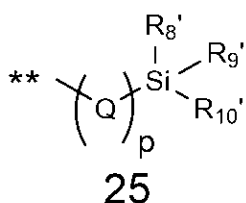
幾つかの実施形態では、本願は更に、少なくとも1つのキラル中心、少なくとも1つのヒドロキシル基及び少なくとも1つのケイ素原子を含む脂肪族テール基の前駆体が結合された芳香族キノン又はヒドロキノンヘッド基の前駆体を含む治療化合物又は治療化合物の中間体を提供する。幾つかの実施形態では、本願は、式A-Hの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物に関し、式中、Aは、1、2、3、又は4：

## 【化 1 4 7】



であり、且つHは25：

## 【化 1 4 8】



であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり；Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；Lは-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

## 【化 1 4 9】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない（

## 【化 1 5 0】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び  $C_1-C_6$  アルキルから選択され (

【化 1 5 1】

$W=W$

が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に、式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであるか、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ;  $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $C_1-C_4$  アルキルであるか、又は  $R_8'$  及び  $R_9'$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{15}$  は、H、 $C_1-C_4$  アルキル又は PG であり、ここで、PG はフェノール保護基であり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ \*\*\* は H に対する A の結合点を示し、且つ \*\* は A に対する H の結合点を示す。幾つかの実施形態では、 $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に、メチル又はエチルである。

10

【0 1 9 0】

幾つかの実施形態では、A は 1 又は 3 であり、J は O であり、K は  $-(CH_2)-$  であり、L は  $-(CH_2)-$  であり、且つ  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$  及び  $-OCF_3$  から選択され ; 各  $R_8'$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  は独立に、メチル又はエチルであり、且つ  $R_{15}$  は、H 又は PG である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$  又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。

20

【0 1 9 1】

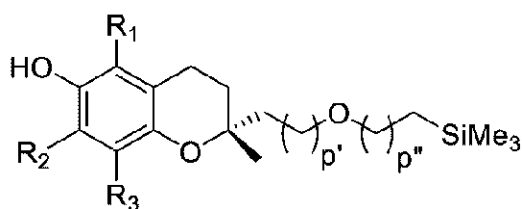
幾つかの実施形態では、各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は O であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は Si であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O であり、且つ残りの Q' は  $-(CH_2)-$  である。

30

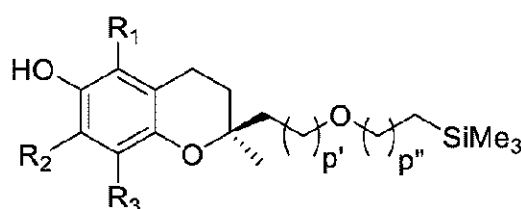
【0 1 9 2】

幾つかの実施形態では、A-H は、化合物 M-4 又は M-4' :

【化 1 5 2】



化合物 M-4



化合物 M-4'

40

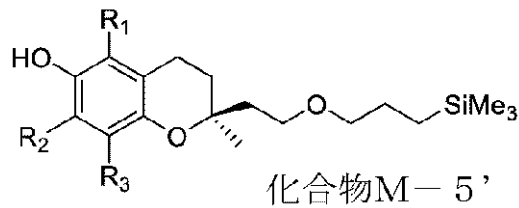
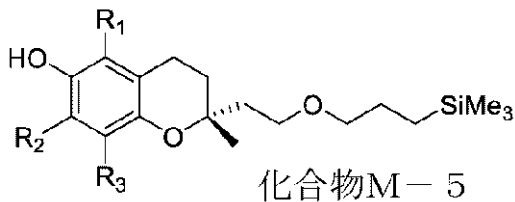
であり、式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は  $OCF_3$  であり、 $p'$  は、両端を含んで 1 ~ 9 の整数であり、且つ  $p''$  は、両端を含んで 1 ~ 9 の整数である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $p'$  及び  $p''$  のそれぞれは独立に、両端を含んで 1 ~ 4 の整数である。

【0 1 9 3】

50

幾つかの実施形態では、A-Hは、化合物M-5又はM-5'：

【化153】



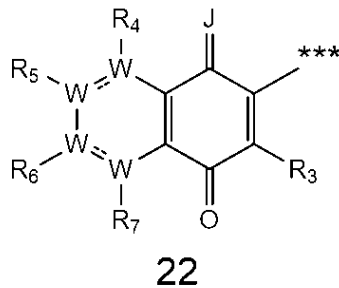
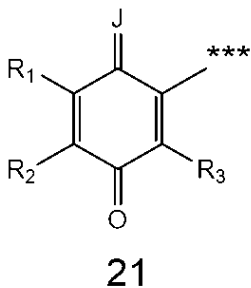
である。

10

【0194】

幾つかの実施形態では、本願は更に、式E-Iの治療化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、式中、Eは、21又は22：

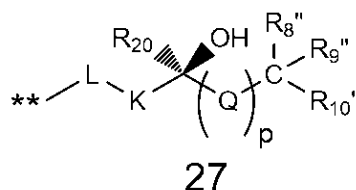
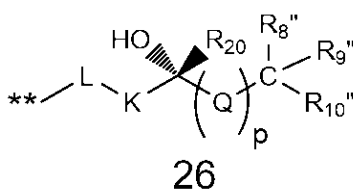
【化154】



20

であり、且つIは26又は27：

【化155】



30

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり；Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；Lは-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

【化156】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない（

40

【化157】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され（

【化158】

W=W

50

が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであるか、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ; 各  $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  は独立に、H、F、又は  $C_1-C_4$  アルキルであり、しかしながら但し、 $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  の少なくとも 1 つは F であり ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ  $^{***}$  は I に対する E の結合点であり、且つ  $^{**}$  は E に対する I の結合点である。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  の少なくとも 1 つは F である。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  のそれぞれは独立に、H 又は F である。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  のそれぞれは F である。

10

## 【0195】

幾つかの実施形態では、E は 21 であり、J は O であり、K は  $-(CH_2)-$  であり、L は  $-(CH_2)-$  であり、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$  及び  $-OCF_3$  から選択され、各  $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  は独立に、H 又は F であり、且つ  $R_{20}$  は  $C_1-C_4$  アルキルである。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。

20

## 【0196】

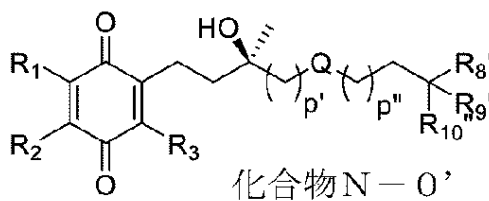
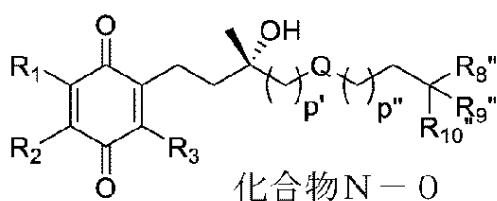
幾つかの実施形態では、各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は O であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、少なくとも 1 つの Q は Si であり、且つその他の各 Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O である。幾つかの実施形態では、1 つの Q のみが O であり、且つ残りの Q' は  $-(CH_2)-$  である。

## 【0197】

幾つかの実施形態では、E-I は、化合物 N-O 又は N-O' :

## 【化159】

30



であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は  $-OCF_3$  であり、Q は、 $-(CH_2)-$ 、O 又は Si であり、p' は、両端を含んで 0 ~ 9 の整数であり、且つ p'' は、両端を含んで 0 ~ 9 の整数である。幾つかの実施形態では、Q は  $-(CH_2)-$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は  $-OCH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、又は  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは  $-CH_3$  である。幾つかの実施形態では、p' 及び p'' のそれぞれは独立に、両端を含んで 0 ~ 4 の整数である。

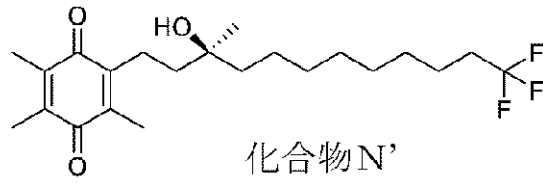
40

## 【0198】

幾つかの実施形態では、E-I は、化合物 N 又は化合物 N' :

50

## 【化 1 6 0】

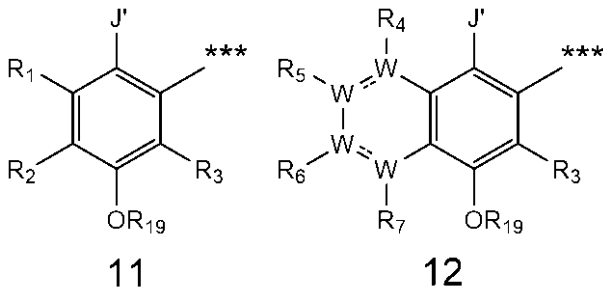


である。

## 【0 1 9 9】

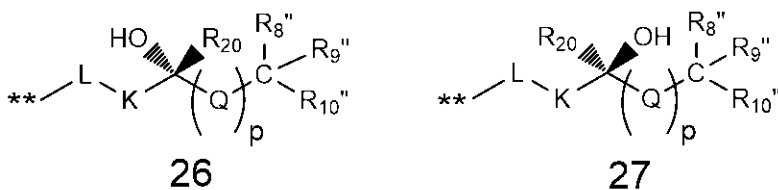
幾つかの実施形態では、本願は更に、式 C-I の治療化合物若しくは中間体、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、式中、C は、1 1 又は 1 2 :

## 【化 1 6 1】



であり、且つ I は 2 6 又は 2 7 :

## 【化 1 6 2】



であり、ここで、J' は、OH、SH 又は NH-R<sub>1</sub> であり；K は、存在しないか、又は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；L は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 1 6 3】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

## 【化 1 6 4】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 1 6 5】

W=W

が一重結合である場合) ；各 Q は独立に、式 -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- の基、O 又は Si であ

り、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず； $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであるか、或いは $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；各 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ は独立に、H、F、又は $C_1-C_4$ アルキルであり、しかしながら但し、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ の少なくとも1つはFであり； $R_{11}$ は、H、D又は $C_1-C_6$ アルキルであり； $R_{12}$ 及び $R_{13}$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであり； $R_{19}$ は、H、 $C_1-C_4$ アルキル又はベンジル（置換又は非置換）であり； $R_{20}$ は、H、D、F又は $C_1-C_{12}$ アルキルであり；pは、両端を含んで0～20の整数であり；且つ\*\*\*はIに対するCの結合点を示し、且つ\*\*はCに対するIの結合点を示す。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ のそれぞれは独立に、H又はFである。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ の少なくとも1つはFである。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ のそれぞれはFである。

10

#### 【0200】

幾つかの実施形態では、Cは11であり、J'はOHであり、Kは $-(CH_2)-$ であり、Lは $-(CH_2)-$ であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-OCF_3$ から選択され、各 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ は独立に、H又はFであり、 $R_{19}$ はHであり、且つ $R_{20}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 又は $-OCH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。

20

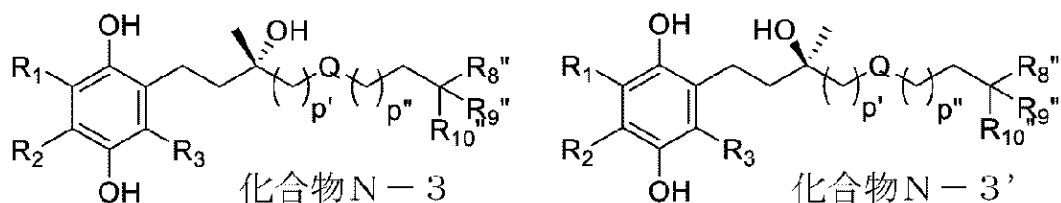
#### 【0201】

幾つかの実施形態では、各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、少なくとも1つのQはOであり、且つその他の各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、少なくとも1つのQはSiであり、且つその他の各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、1つのQのみがOである。幾つかの実施形態では、1つのQのみがOであり、且つ残りのQ'は $-(CH_2)-$ である。

#### 【0202】

幾つかの実施形態では、C-Iは、化合物N-3又はN-3'：

#### 【化166】



30

であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $OCF_3$ であり、Qは、 $-(CH_2)-$ 、O又はSiであり、p'は、両端を含んで0～9の整数であり、且つp''は、両端を含んで0～9の整数である。幾つかの実施形態では、Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、p'及びp''のそれぞれは独立に、両端を含んで0～4の整数である。

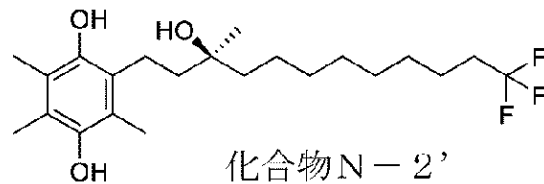
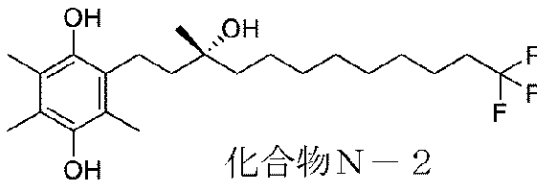
40

#### 【0203】

幾つかの実施形態では、C-Gは、化合物N-2又はN-2'：

50

## 【化 1 6 7】

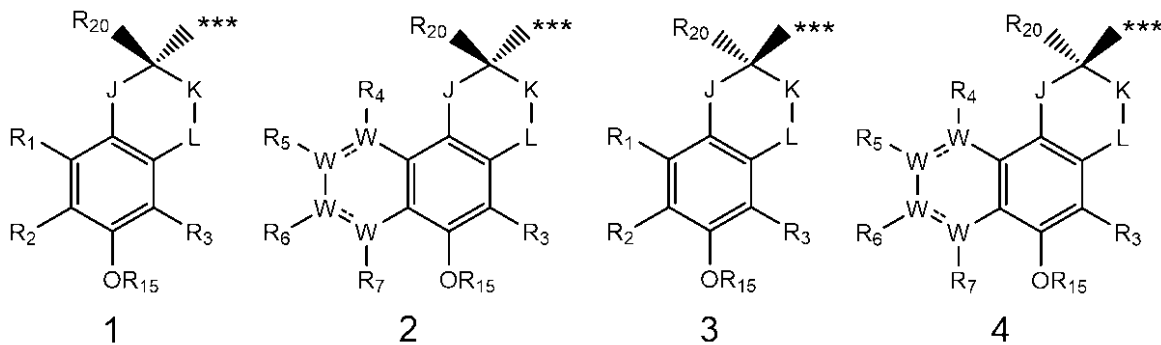


である。

## 【0 2 0 4】

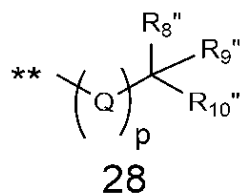
幾つかの実施形態では、本願は更に、式 A-U の治療化合物若しくは中間体、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、式中、A は、1、2、3、又は 4：

## 【化 1 6 8】



であり、且つ U は 2 8：

## 【化 1 6 9】



であり、ここで、J は、O、S 又は N-R<sub>11</sub> であり；K は、存在しないか、又は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；L は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 1 7 0】



の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

## 【化 1 7 1】



が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 1 7 2】



10

20

30

40

50

が一重結合である場合) ; 各Qは独立に、式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O又はSiであり、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであるか、或いは $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し ; 各 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ は独立に、H、F、又は $C_1-C_4$ アルキルであり、しかしながら但し、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ の少なくとも1つはFであり ;  $R_{11}$ は、H、D又は $C_1-C_6$ アルキルであり ;  $R_{12}$ 及び $R_{13}$ のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであり ;  $R_{15}$ は、H、 $C_1-C_4$ アルキル又はPGであり、ここで、PGは、フェノール保護基であり ;  $R_{20}$ は、H、D、F又は $C_1-C_{12}$ アルキルであり ; pは、両端を含んで0~20の整数であり ; 且つ\*\*\*はUに対するAの結合点を示し、且つ\*\*はAに対するUの結合点を示す。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ のそれぞれは独立に、H又はFである。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ の少なくとも1つはFである。幾つかの実施形態では、 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ のそれぞれはFである。

10

【0205】

幾つかの実施形態では、Aは1又は3であり、JはOであり、Kは $-(CH_2)-$ であり、Lは $-(CH_2)-$ であり、且つ $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立にH、D、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-OCF_3$ から選択され、各 $R_8''$ 、 $R_9''$ 及び $R_{10}''$ は独立に、H又はFであり、且つ $R_{15}$ は、H又はPGである。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 又は $-OCH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。

20

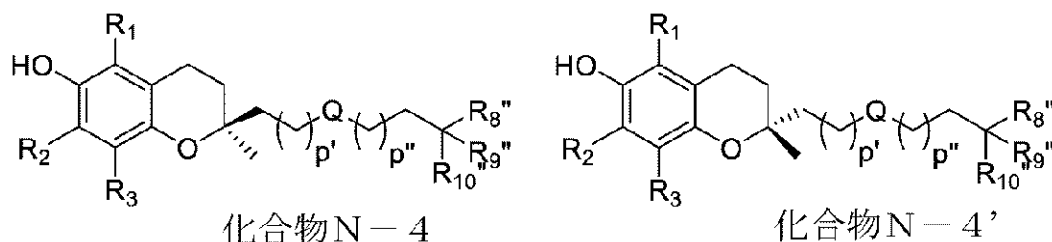
幾つかの実施形態では、各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、少なくとも1つのQはOであり、且つその他の各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、少なくとも1つのQはSiであり、且つその他の各Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、1つのQのみがOである。幾つかの実施形態では、1つのQのみがOであり、且つ残りのQ'は $-(CH_2)-$ である。

【0206】

幾つかの実施形態では、A-Hは、化合物N-4又は化合物N-4' :

【化173】

30



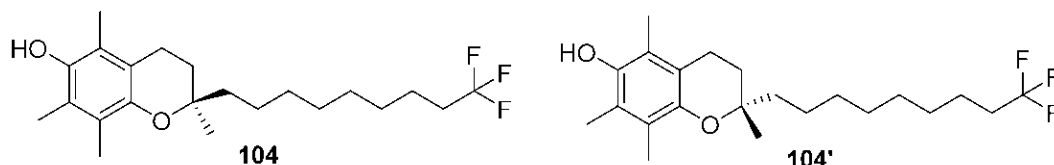
であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $OCF_3$ であり、Qは、 $-(CH_2)-$ 、O又はSiであり、 $p'$ は、両端を含んで0~9の整数であり、且つ $p''$ は、両端を含んで0~9の整数である。幾つかの実施形態では、Qは $-(CH_2)-$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは独立に、H、又は $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ のそれぞれは $-CH_3$ である。幾つかの実施形態では、 $p'$ 及び $p''$ のそれぞれは独立に、両端を含んで0~4の整数である。

40

幾つかの実施形態では、A-Uは、化合物104又は化合物104' :

50

## 【化 1 7 4】



である。

## 【0207】

## V I . 治療化合物及び関連中間体を作製するための方法

幾つかの実施形態では、本願は、本明細書に開示される新規組成物の製造のための方法に関する。好適な方法は一般に、図 1 A、1 B、1 C、1 D、2 A、2 B、2 C、2 D 及び 3 に示される。特定の新規な化合物の製造のための一般的方法論の使用の具体例は、以下の実施例 1 - 7 及び 9 - 10 に見出すことができる。図 1 A、1 B、1 C、1 D、2 A、2 B、2 C 及び 2 D 並びに以下の説明に見られる概略図は、スキーム 2（下記）、及び実施例 1 の関連の説明と密接な関係にある。図 3 に見られる概略図及び式 203 の化合物の製造に関する下記の説明は、スキーム 1（下記）、及び実施例 1 の説明と密接な関係にある。一般式 I - O の治療化合物を一般式 I - O R の他の治療化合物へ還元するための一般法は、図 4、及び実施例 9 及び 10 に見出すことができる。

## 【0208】

図 1 A を参照すれば、式 204 の化合物が提供される。式 204 の代表的な既知の化合物は、図 6 A、6 B 及び 6 C に見出すことができる（示されている各既知の化合物について Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号が与えられている）。式 204 の化合物において（又、図に示されている他の全ての化合物についても）示されているアスタリスクは、キラル中心を特定する。利用可能であれば、式 204 の立体化学的に純粋な化合物（すなわち、それが後述されるような出発材料である場合には 204 又は 205 の純粋な鏡像異性体）を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。204（又は 205）のラセミ混合物は、この過程はステップ d、e、（後述）において、本明細書に述べられる実施例を含むクロマトグラフィー（又はその他の）技術によって分離可能なジアステレオマーを生成するので、使用可能である。

## 【0209】

式 204 の化合物において、J、K、L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及び R<sub>20</sub> は、上記で定義した通りである。幾つかの実施形態では、R<sub>30</sub> は H である。幾つかの実施形態では、フェノールは、（一時的に（この場合、R<sub>30</sub> は保護基 PG である）又はメチル、エチル、イソプロピル又は tert-ブチルエーテルなどのより恒久的な基で（この場合、R<sub>30</sub> は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基であり得る）で既に保護されている。これらの場合、R<sub>30</sub> は、フェノール保護基を表す。フェノールが全て保護されている場合には、式 206 の化合物を得るためにステップ b、（以下）を実施する必要はない。

## 【0210】

式 204 のカルボン酸化合物は、好適な条件下で式 205 のエステルに変換することができる。カルボン酸のエステルへの変換は、周知の化学法である。カルボン酸のエステルへのこの変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ a、に述べられる方法が示される。実施例 1 のスキーム 2 のステップ a、に述べられるように、メチルエステル (5) は、メタノール中、p-トルエンスルホン酸 (PTSA) の存在下で加熱する (4) ことによって生成され、それにより (5) が得られる。より高級のエステルは、適当な代替アルコールを使用することによって、又は当技術分野で周知の他の方法の適用によって調製することができる。或いは、図 1 A を参照すれば、式 205 のエステル化合物が提供される。図 6 A、6 B 及び 6 C から見て取れるように、式 205 の種々のエステルは商業的に既知及び／又は入手可

10

20

30

40

50

能である。

【0211】

式205の化合物において、J、K、L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>30</sub>は、上記で定義した通りである。基R<sub>31</sub>は任意のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル又はベンジル基を表すが、一般にはメチル、エチル又はベンジルである。R<sub>30</sub>がHでない場合、式205の化合物は、後述の式206の化合物と同じである。

【0212】

図1Aを参照すれば、式205の化合物（ここで、R<sub>30</sub>はHである）は、環外フェノールの保護によって式206の化合物に変換することができるが見て取れる。フェノールの保護されたフェノールへのこの変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップb. に述べられる方法が示される。実施例1のステップb. では、DMF（溶媒として）中、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（塩基として）の存在下、室温で臭化ベンジルを用いて（5）のフェノールをアルキル化し、それによりベンジルーエテル（6）を生成する。フェノールに結合された置換又は非置換ベンジル保護基を生成するために何れのベンジルハリドを使用してもよい。一般に、保護反応は、乾燥非プロトン性溶媒中、（無機又は有機）塩基の存在下で進行する。しかしながら、何れの好適な保護基及び何れの好適な条件も使用可能である。例えば、フェノールは、例えば、塩化トリフェニルメチル及び類似の条件の使用によってトリフェニルメチル系保護基で保護することができる。或いは、フェノールは、例えば、塩化tert-ブチルジメチルシリル及び類似の条件の使用によってシリル系保護基で保護することができる。幾つかの実施形態では、フェノールは、任意選択により、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル又はヨウ化イソプロピルなどのより恒久的な修飾を生成する試薬と反応させて、それによりそれぞれメチルーエテル、エチルーエテル又はイソプロピルーエテルを生成することができる。

10

20

【0213】

式206の化合物において、J、K、L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>31</sub>は上記で定義した通りである。基R<sub>32</sub>は、任意のフェノール保護基（例えば、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル基、トリフェニルメチル系保護基、シリル保護基又はベンジル保護基）を表すが、R<sub>32</sub>は水素（H）ではない。

【0214】

図1Aを参照すれば、式206の化合物は、エステル基をカルボン酸に戻す変換によって（この過程はエステルの鹼化として知られる）式207の化合物に変換できることが見て取れる。エステルの鹼化は、周知の化学法である。エステルからカルボン酸へのこの変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップc. に述べられる方法が示される。一般に、この方法は、エステルが鹼化するのに必要な期間、水又は水及び水混和性有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及び／又はアセトニトリル）と水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムなどの強塩基の混合物中でのエステルの処理とその後の酸（一般に、塩酸などの強酸）による中和を含み、カルボン酸塩陰イオンからカルボン酸が生成する。出発材料の性質によって、反応は、低温、室温又は高温下で行うことができる。式207の化合物において、J、K、L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>32</sub>は上記で定義した通りである。

30

40

【0215】

図1Aを参照すれば、式207の化合物は、例えば酸基の混合無水物への変換によって式209の化合物に変換することができるが見て取れる。混合無水物の形成は、周知の化学法である。カルボン酸の混合無水物へのこの変換を果たすために、当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップd. に述べられる方法が示される。一般に、この変換は、乾燥非プロトン性溶媒（例えばTHF）中、（無機又は有機）塩基及び酸塩化物（式208の化合物として示される（図1A））、式中、R<sub>33</sub>は、当技術分野で公知の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

50

ール、アリーラルキル、アリールヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロアリール基であり；及びスキーム 2 に 8 として示される）の存在下でのカルボン酸（7）の処理によって達成することができる。この反応は、低温（例えば  $-30^{\circ}\text{C}$ ）で行うことができる。式 209 の化合物において、J、K、L、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_{32}$  は上記で定義した通りである。一般に、 $R_{33}$  は、 $t$ -ブチル又はアダマンチルなどの嵩高の基である。混合無水物は不安定である傾向があり（特に、水の存在下で加水分解を受けやすい）、この混合無水物は一般に（必ずしも必要ではないが）、単離又は精製をせずにそのまま次反応に使用される。

#### 【0216】

図 1 A を参照すれば、式 209 の化合物は、適当なキラルオキサゾリジン-2-オン（図 1 A において、式 210 の化合物が示される）との反応によって式 211 a 又は 211 b のジアステレオマーに変換することができる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ d、e に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に示されるように、混合無水物を無水条件下、低温（例えば、 $-78^{\circ}\text{C}$ ）、非プロトン性溶媒中、 $n$ -ブチリチウム（ $n\text{BuLi}$ ）の存在下で、オキサゾリジン-2-オンと更に反応させる。式 211 a 及び 211 b の化合物において、J、K、L、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_{32}$  は上記で定義した通りである。立体異性体の混合物を用いて次のステップに進むことができるが、キラル化合物 210 を使用すると、クロマトグラフィー（又はそれ以外の方法）によって分離することができるジアステレオ異性体が生成される。治療薬は一般に立体化学的に純粋であるので、この混合物は、式 211 a の単離化合物及び式 211 b の単離化合物を生成するためにクロマトグラフィー的に分離されることが多いが、これは必要条件でも限定条件でもない。よって、次反応の生成物は、立体化学的に純粋な又は出発材料の性質に基づいた立体化学混合物（次反応において精製されなくても）である。立体化学混合物が得られる場合、これらの化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

#### 【0217】

図 1 A を参照すれば、式 211 a 及び／又は 211 b の化合物は、アミドのアルコールへの変換によって式 212 の化合物に変換できる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ f に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に見られるように、立体化学的に純粋な 11 b は、無水条件下、低温、非プロトン性溶媒中で、水素化リチウムアルミニウム（ $\text{LiH}$ ）で処理したアルコール（12）を生成することができる。式 212 の化合物において、J、K、L、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_{32}$  は上記で定義した通りである。式 212 の化合物は、立体化学的に純粋であるか、又は立体化学混合物であり得る。立体化学混合物である場合、これらの化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

#### 【0218】

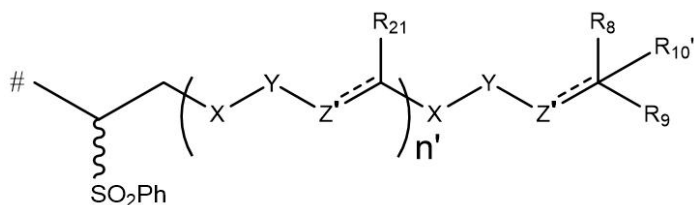
図 1 A を参照すれば、式 212 の化合物は、アルコール基とトリフルオロメタンスルホン酸無水物（又はそのアルコール誘導体を求核攻撃感受性とするその他の基（例えばトシル））との反応によって式 213 の化合物に変換できる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ g に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に見られるように、（12）は、低温（例えば  $0^{\circ}\text{C}$ ）にて DCM 中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物及びピリジンでの処理によって（13）に変換することができる。213 の化合物において式、J、K、L、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_{32}$  は上記で定義した通りであり、「OTf」は、トリフルオロメタンスルホンイルで保護されたヒドロキシル基を指す。式 213 の化合物は、立体化学的に純粋であるか、又は立体化学混合物であり得る。立体化学混

合物である場合、これらの化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

【0219】

図1Aを参照すれば、式213の化合物は、式203の化合物との反応によって式214化合物に変換できることが見て取れる。式203の化合物は、入手可能な供給源から購入することもできるし、又はそうでなければ図3並びにスキーム1及び実施例1の関連の記載に関して後述されるように製造することもできる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップh. に述べられる方法が示される。一般に、実施例1に見られるように、この反応は低温（例えば $-78^{\circ}\text{C}$ ）にて非プロトン性溶媒（例えばTHF）中、(3)及びヘキサメチルホスホルアミドを溶解又は懸濁させ、次いで、 $n\text{BuLi}$ を滴下した後にスルホン酸トリフルオロメタン(13)を加えることによって実施される。式214の化合物において、J、K、L、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$ 及び $R_{32}$ は、上記で定義した通りである。式214の化合物において、基 $B'$ は、式：

【化175】



を有し、式中、X、Y、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{21}$ は上記で定義した通りであり、 $n'$ は両端を含んで0～11であり、且つ#は結合点を示す。

【化176】

==

として現れる各結合は、一重結合又は二重結合の何れかである。

【化177】

==

が二重結合である場合、各 $Z'$ は上記で定義されるような $Z$ であり、且つ $R_{10}'$ は存在しない。

【化178】

==

が一重結合である場合、各 $Z'$ は上記で定義されるような $X$ であり、且つ $R_{10}'$ は上記で定義されるような $R_{10}$ である。略号Phは、フェニル基を指す(203の完全な構造は図3に示される)。式214の化合物は、立体化学的に純粋であるか、又は立体化学混合物であり得る。立体化学混合物である場合、これらの化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

【0220】

図1Aを参照すれば、式214の化合物は式215の化合物に変換できることが見て取られる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップi. に述べられる方法が示される。一般に、実施例1に見られるように、(14)をパラジウム触媒（例えば、ビス[(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリドの存在下で、水素化トリエチルホウ素リチウムで処理すると、それにより(15)が得られる。この反応は、低温（例えば $0^{\circ}\text{C}$

）にて非プロトン性溶媒（例えばTHF）中で実施することができる。式215の化合物において、

【化179】

として表される各結合、 $n$ 、 $J$ 、 $K$ 、 $L$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z'$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_0$ 、 $R_{21}$ 及び $R_{32}$ は、上記で定義した通りである。式215の化合物は、立体化学的に純粋であるか、又は立体化学混合物であり得る。立体化学混合物である場合、これらの化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

10

【0221】

図1Aを参照すれば、式215の化合物は、基 $R_{32}$ の除去によって式216の化合物に変換することができ、それにより、非保護フェノール（ $-OH$ ）が再生されることが見て取れる。 $R_{32}$ を除去するために使用される厳密な条件は、 $R_{32}$ の性質によって異なる。 $R_{32}$ がアルキルである場合、一般に、それは除去され、ゆえに、式215の化合物は式216の化合物に変換されない。 $R_{32}$ がシリル系保護基である場合、それは一般に、フッ化テトラ- $n$ -ブチルアンモニウム（TBAF）での処理など、フッ化物イオンの存在下での処理によって除去することができる。 $R_{32}$ がトリフェニルメチル系保護基である場合、それは一般に、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸又はトリフルオロ酢酸（無希釈又はDCMなどの適合する有機溶媒中に希釈）などの酸による処理によって除去することができる。他のフェノール保護基、それらの製造（すなわち、フェノールの保護）及び脱保護（保護フェノールからのフェノールの再生）のための方法は当業者に周知である。

20

【0222】

実施例1に示される化合物において、基 $R_{32}$ はベンジルである。このベンジル基の除去を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップj.に述べられる方法が示される。一般に、(15)をジエチルエーテルなどの非プロトン性溶媒中、 $n$ -プロピルアミン中のリチウム（金属）の懸濁液と反応させて(16)を得る。この反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液及びアルコール（例えばメタノール）を添加することにより急冷することができる。式216の化合物において、

30

【化180】

として示される各結合、 $n$ 、 $J$ 、 $K$ 、 $L$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z'$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_0$ 及び $R_{21}$ は、上記で定義した通りである。式216の化合物は、立体化学的に純粋であるか、又は立体化学混合物であり得る。立体化学混合物である場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。

40

【0223】

幾つかの実施形態では、式216の化合物において、 $R_8$ 及び $R_9$ はHであり、且つ $R_{10}'$ は存在しない。この構造の化合物の調製は一般に、図3に示され、式203の化合物の製造に関して下記により詳しく述べられるように（式214の化合物の製造において上記に述べられるように）、式201の好適なアルコールの利用可能性から得られる。 $R_8$ 及び $R_9$ がHであり、且つ $R_{10}'$ が存在しない式216の化合物の種を図1Bに示し、式216aの化合物として識別する。式201の化合物の利用可能性は限定されている場合があるので、図1Bに記載される方法は、 $R_8$ 及び $R_9$ がHである出発材料から所望の基 $R_8$ 及び $R_9$ （これらはHでない）を有する化合物の製造への別のアプローチを示す。

50

【0224】

図 1 B を参照すれば、式 2 1 6 a の化合物が提供される。この式の化合物は上記及び図 1 A に示されるように製造することができる。式 2 1 6 a の化合物（及び図 1 B に示される他の全ての化合物についても）に示されるアスタリスクは、キラル中心を特定する。利用可能であれば、式 2 1 6 a の立体化学的に純粋な化合物（すなわち、2 1 6 a の純粋な鏡像異性体）を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。2 1 6 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物も立体化学的に不純な化合物の混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。式 2 1 6 a の化合物において、

10

【化 1 8 1】

として示される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>21</sub>は上記で定義した通りである。

【0 2 2 5】

図 1 B を参照すれば、式 2 1 6 a の化合物は、環外フェノールの保護によって式 2 1 7 a の化合物に変換できることが見て取れる。フェノールの保護フェノールへのこの変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ k に述べられる方法が示される。実施例 1 ステップ k において、イミダゾール（塩基として）の存在下、DMF（溶媒として）中の塩化tert-ブチルジメチルシリルを用いて（1 6）のフェノールを保護し、それによりtert-ブチルジメチルシリルのより保護された生成物（1 7）が製造された。一般に、この保護反応は、乾燥非プロトン性（例えば、DMF）溶媒中、（無機又は有機）塩基の存在下で進行する。しかしながら、何れの好適な保護基及び何れの好適な条件も使用可能である。例えば、フェノールは、例えば、（置換又は非置換）塩化ベンジル及び類似の条件（例えば、化合物 2 0 6 の製造に関して上記に述べられているもの）の使用によって（置換又は非置換）ベンジル保護基で保護することができる。或いは、フェノールは、例えば、塩化トリフェニルメチル及び類似の条件の使用によってトリフェニルメチル系保護基で保護することができる。幾つかの実施形態では、フェノールは、任意選択により（但し、好ましくはない）、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル又はヨウ化イソプロピルなどのより恒久的な修飾を生成する試薬と反応させて、それによりそれぞれメチルエーテル、エチルエーテル又はイソプロピルエーテルを生成することができる。

20

30

【0 2 2 6】

利用可能であれば、式 2 1 6 a の立体化学的に純粋な化合物（すなわち、2 1 6 a の純粋な鏡像異性体）を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。2 1 6 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般に、生成物（すなわち 2 1 7 a）も立体化学的に不純な化合物の混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段（例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー）によって精製することができる。式 2 1 7 a の化合物において、

40

【化 1 8 2】

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>21</sub>は上記で定義した通りである。式 2 1 7 a の化合物において、基 R<sub>34</sub>は、何れのフェノール保護基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、トリフェニルメチル系保護基、シリル保護基又はベンジル保護基）も表すが、R<sub>34</sub>は水素（H）でない。例えば、R<sub>34</sub>は、tert-ブチルジメチルシリルなどのシリル系保護基であり得る。

【0 2 2 7】

図 1 B を参照すれば、式 2 1 7 a の化合物は式 2 1 8 a の化合物に変換できることが見

50

て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ l. に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に見られるように、化合物 (17) を低温 (例えば 0 °C) にて有機溶媒 (例えば THF) と水の混合物中、N-ブロモスクシンイミドで処理すると (18) が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式 217 a の立体化学的に純粋な化合物 (すなわち 217 a の純粋な鏡像異性体) が本明細書において記載されている方法において使用可能であるが、これは必要条件でも限定条件でもない。217 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこの生物 (218 a) も立体化学的に不純な化合物の混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段 (例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー) によって精製することができる。式 218 a の化合物において、

10

【化 183】

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub> 及び R<sub>34</sub> は上記で定義した通りである。

【0228】

図 1 B を参照すれば、式 218 a の化合物は塩基での処理により式 219 a のエポキシド化合物に変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ m. に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に見られるように、化合物 (18) を、低温 (例えば 0 °C)、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下、メタノール又はエタノール (又はアルコールの水性混合物) などのアルコール中で反応させると、エポキシド (19) が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式 218 a の立体化学的に純粋な化合物 (すなわち 218 a の純粋な鏡像異性体) を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。218 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物 (219 a) も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段 (例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー) によって精製することができる。式 219 a の化合物において、

20

30

【化 184】

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub> 及び R<sub>34</sub> は上記で定義した通りである。

【0229】

図 1 B を参照すれば、式 219 a の化合物が過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤での処理により式 220 a のアルデヒドに変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ n. に述べられる方法が示される。一般に、実施例 1 に示されるが、エポキシド (19) を低温 (例えば 0 °C) にて水又は水と有機溶媒の混合物中、過ヨウ素酸ナトリウム及び過ヨウ素酸で処理すると (20) が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式 219 a の立体化学的に純粋な化合物 (すなわち、219 a の純粋な鏡像異性体) を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。219 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物 (220 a) も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段 (例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー) によって

40

50

精製することができる。式 2 2 0 a の化合物において、

【化 1 8 5】

===

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及びR<sub>34</sub>は上記で定義した通りである。

【0 2 3 0】

図 1 B を参照すれば、式 2 2 0 a のアルデヒドは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤での処理により式 2 2 1 a のアルコールに変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ o. に述べられる方法が示される。一般に実施例 1 に示されるように、アルデヒド (2 0) を低温 (例えば 0 °C) にてアルコール (例えば、エタノール) 又は水とアルコールの混合物中、水素化ホウ素ナトリウムで処理するとアルコール (2 1) が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式 2 2 0 a の立体化学的に純粋な化合物 (すなわち 2 2 0 a の純粋な鏡像異性体) を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。2 2 0 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物 (2 2 1 a) も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段 (例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー) によって精製することができる。式 2 2 1 a の化合物において、

10

20

【化 1 8 6】

===

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及びR<sub>34</sub>は上記で定義した通りである。

【0 2 3 1】

図 1 B を参照すれば、式 2 2 1 a のアルコールはイミダゾール及びヨウ素での処理により式 2 2 2 a のヨウ化物に変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ p. に述べられる方法が示される。一般に実施例 1 に示されるように、アルコール (2 1) を、室温にて非プロトン性溶媒 (例えば DCM) 中、トリフェニルホスフィン、イミダゾール及びヨウ素で処理するとヨウ化物 (2 2) が得られる。しかしながら何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式 2 2 1 a の立体化学的に純粋な化合物 (すなわち 2 2 1 a の純粋な鏡像異性体) を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。2 2 1 a のラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物 (2 2 2 a) も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段 (例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー) によって精製することができる。式 2 2 2 a の化合物において、

30

40

【化 1 8 7】

===

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及びR<sub>34</sub>は上記で定義した通りである。

【0 2 3 2】

図 1 B を参照すれば、式 2 2 2 a のヨウ化物は大過剰のトリフェニルホスフィンでの処理により式 2 2 3 a のヨウ化トリフェニルホスホニウム塩に変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 2 のステップ q. に述べられる方法が示される。一般に実施例 1 に

50

示されるように、ヨウ化(22)を高温下(例えば85℃)、非プロトン性溶媒(例えばACN)中、大過剰のトリフェニルホスフィンで処理すると、ヨウ化トリフェニルホスホニウム塩(23)が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式222aの立体化学的に純粋な化合物(すなわち222aの純粋な鏡像異性体)を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。222aのラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物(223a)も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段(例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー)によって精製することができる。式223aの化合物において、

【化188】

===.

10

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及びR<sub>34</sub>は上記で定義した通りである。

【0233】

図1Bを参照すれば、式223aのヨウ化トリフェニルホスホニウム塩がヘキサメチルジシラジドで処理し、次いで式224の化合物を添加することによって式225aの化合物に変換できることが見て取れる。式224の化合物において、R<sub>8</sub>'は、上記に示されるR<sub>8</sub>の何れの定義も具体的に表し、R<sub>9</sub>'は、上記に示されるR<sub>9</sub>の何れの定義も具体的に表すが、但し、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>の両方がHではあり得ず(化合物216aを再生するため;この方法の出発材料は図1Bに示される)。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップr.に述べられる方法が示され、又は(i i)実施例2のスキーム3のステップa.が示される。一般に実施例1ステップr.に示されるように、ヨウ化トリフェニルホスホニウム塩(23)を、低温(例えば-78℃)にて非プロトン性溶媒(例えばTHF)中、ヘキサメチルジシラジド及びケトン(24)で処理すると化合物(25)が得られる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式223aの立体化学的に純粋な化合物(すなわち、223aの純粋な鏡像異性体)を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。223aのラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物(225a)も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段(例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー)によって精製することができる。式225aの化合物において、

20

30

【化189】

===.

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>'、R<sub>9</sub>'、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及びR<sub>34</sub>は上記で定義した通りである。更に、R<sub>8</sub>'及びR<sub>9</sub>'の両方がフッ素である化合物は、下記の実施例3に示される簡略化された手順に本質的に従うことによって生成され得ることに留意されたい。

40

【0234】

図1Bを参照すれば、式225aの化合物はフェノール保護基R<sub>34</sub>の除去により式226aの化合物に変換し、それにより非保護フェノール(-OH)を再生できることが見て取れる。R<sub>34</sub>を除去するために使用される厳密な条件は、R<sub>34</sub>の性質に依存する。R<sub>34</sub>がアルキルである場合、一般にそれは除去されず、ゆえに、式225aの化合物は式226aの化合物に変換されない。R<sub>34</sub>がシリル系保護基である場合、それは一般にフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)での処理など、フッ化物イオンの存在下での処理によって除去することができる。R<sub>34</sub>がトリフェニルメチル系保護基である場合、それは一般に、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸又はトリフルオロ酢酸(無希釈又は

50

D C Mなどの適合する有機溶媒中に希釈)などの酸による処理によって除去することができる。R<sub>34</sub>がベンジル保護基である場合、それは一般に実施例1スキーム2ステップjに記載されるように除去することができる。

【0235】

225aから226aへのこの変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、tert-ブチルジメチルシリル基除去するためには、実施例1のスキーム2のステップs.に述べられる方法が示される。一般に実施例1ステップs.に示されるように、保護された化合物(25)を、室温にて非プロトン性溶媒(例えばTHF)中、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)で処理すると脱保護化合物(26)が得られる。しかしながら何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式225aの立体化学的に純粋な化合物(すなわち、225aの純粋な鏡像異性体)を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。225aのラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物(226a)も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段(例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー)によって精製することができる。式226aの化合物において、

【化190】

---

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>'、R<sub>9</sub>'、R<sub>10</sub>、及びR<sub>21</sub>は上記で定義した通りである。更に、R<sub>8</sub>'及びR<sub>9</sub>'の両方がフッ素である化合物は、下記の実施例3に示される簡略化された手順に本質的に従うことによって生成され得ることに留意されたい。

【0236】

一般式216の化合物(図1Aに示される方法の生成物)及び226aの化合物(図1Bに示される方法の生成物)は、化合物226aの基Z、R<sub>8</sub>'及びR<sub>9</sub>'に比べて化合物216の基

【化191】

---

、Z'、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>'の構成が異なる。よって、化合物216及び226aは、それぞれ図1C及び1Dに示される方法に従うことによって、それぞれ式I又は式IIの治療上活性のある化合物に変換することができる。

【0237】

216の式Iの化合物への変換及び226aの式IIの化合物への変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例1のスキーム2のステップt.に述べられる方法が示される。一般に実施例1ステップt.に示されるように、非プロトン性溶媒(例えば酢酸イソプロピル)中の非保護フェノール化合物(26)を室温にて硝酸アンモニウムセリウム(IV)で処理すると治療薬(化合物A)が得られ、これが低温(例えば0℃)での反応の急冷、抽出及びカラムクロマトグラフィーの後に単離される。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式216又は226aの立体化学的に純粋な化合物(すなわち、それぞれ216又は226aの純粋な鏡像異性体)を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。216又は226aのラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物(式I又はII)も立体的に不純な混合物である。立体化学混合物の場合、化合物は任意選択により、立体化学的に純粋な生成物が望まれれば、適当な手段(例えば、該当する場合、クロマトグラフィー又はキラルクロマトグラフィー)によって精製することができる。

【0238】

---

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d、式 I e、式 I f、式 I g 又は式 I h（全て図 1 C に示される通り）として存在し得る。幾つかの実施形態では、式 II の化合物は、式 II a、式 II b、式 II c、又は式 II d（全て図 1 D に示される通り）として存在し得る。図 1 C に示される式 I、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d、式 I e、式 I f、式 I g 又は式 I h の化合物並びに図 1 D に示される式 II a、式 II b、式 II c、又は式 II d の全てに関して、

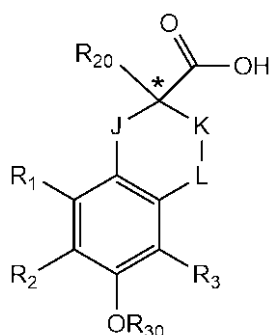
【化 1 9 2】

として表される各結合、n、J、K、L、X、Y、Z、Z'、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_8'$ 、 $R_9'$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_{20}$ 、及び  $R_{21}$  は上記で定義した通りである。

【0 2 3 9】

以下の幾つかの実施形態では、 $R_1$  及び  $R_2$  により表される基は、6 員炭素環式環又は複素環式環を形成することができ、これにより、図 1 A に示されるように式 2 0 4 の化合物：

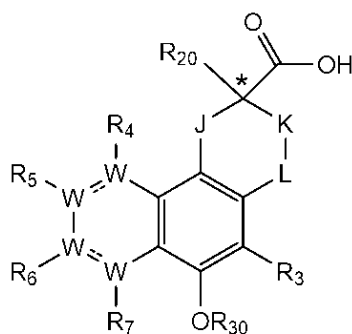
【化 1 9 3】



204

で出発する代わりに、図 2 A に示されるように出発材料を式 3 0 4 の化合物をすることができ：

【化 1 9 4】



304

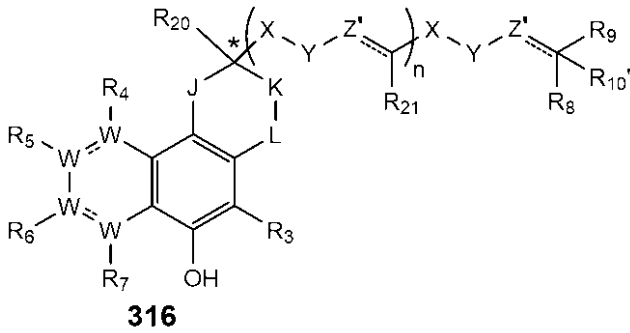
式中、

【化 1 9 5】

$W=W$

により表される各結合、各 W、並びに基 J、K、L、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{20}$  及び  $R_{30}$  は従前に定義した通りである。図 2 A に示されるように、式 3 0 4 の化合物は、式 2 0 4 の化合物の式 2 1 6 の化合物への変換に関して上記したように、 $R_1$  及び  $R_2$  によって形成される炭素環式環又は複素環式環の性質（従ってその置換）のみが異なる図 1 A に示されたものと類似の多段階法によって、式 3 1 6 の化合物：

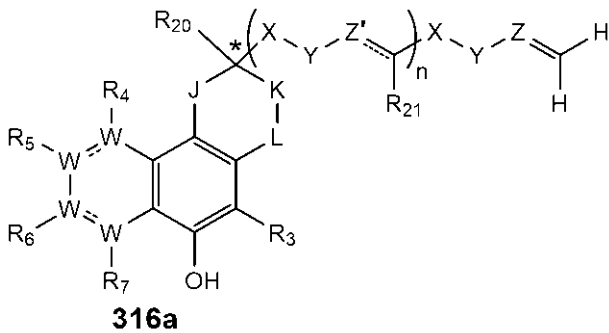
## 【化 1 9 6】



10

に変換することができる。同様に、図 2 B に示されるように、式 3 1 6 a の化合物：

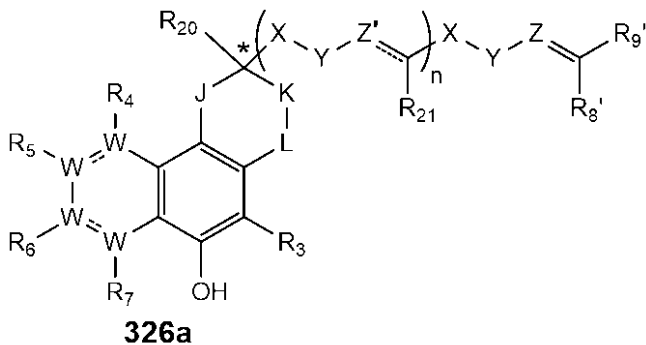
## 【化 1 9 7】



20

は、式 2 1 6 a の化合物の式 2 2 6 a の化合物への変換に関して上記したように、 $R_1$  及び  $R_2$  によって形成される炭素環式環又は複素環式環の性質（従ってその置換）のみが異なる図 1 B に示されたものと類似の多段階法によって、式 3 2 6 a の化合物：

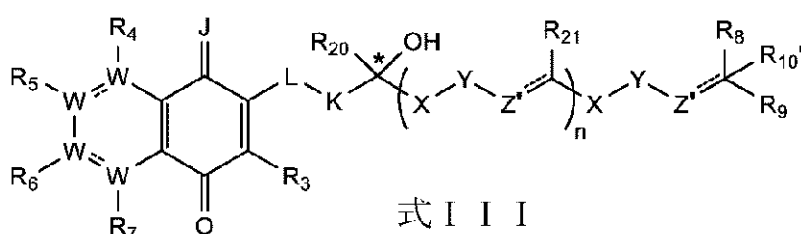
## 【化 1 9 8】



30

に変換することができる。図 2 C に示されるように、式 3 1 6 の化合物は、式 2 1 6 の化合物の式 I の化合物への変換に関して上記したように、 $R_1$  及び  $R_2$  によって形成される炭素環式環又は複素環式環の性質（従ってその置換）のみが異なる図 1 C に示されたものと類似の方法によって、式 I I I a、I I I b、I I I c、I I I d、I I I e、I I I f、I I I g 及び I I I h の化合物を含む式 I I I の化合物：

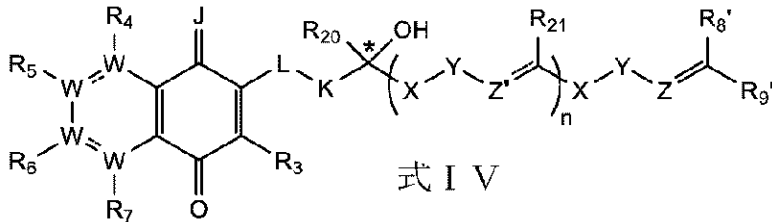
## 【化 1 9 9】



50

に変換することができる。更に、図 2 D に示されるように、式 3 2 6 a の化合物は、式 2 2 6 a の化合物の式 I I の化合物への変換に関して上記したように、 $R_1$  及び  $R_2$  によって形成される炭素環式環又は複素環式環の性質（従ってその置換）のみが異なる図 1 D に示されたものと類似の方法によって、式 I V a、I V b、I V c、及び I V d の化合物を含む式 I V の化合物：

【化 2 0 0】



10

に変換することができる。疑念を避けるため、図 2 A、2 B、2 C 又は 2 D の何れかで使用されるような

【化 2 0 1】

==

として表される各結合、

【化 2 0 2】

$W=W$

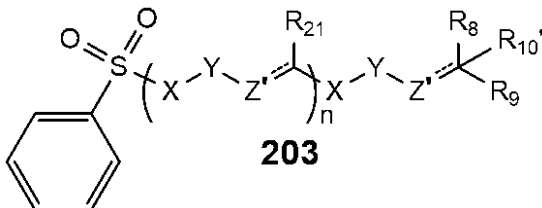
20

により表される各結合、各 W、n、並びに基 B'、J、K、L、X、Y、Z、Z'、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{33}$  及び  $R_{34}$  は従前に定義したような何れかの形態である。

【0 2 4 0】

上記のように、式 2 0 3 の化合物：

【化 2 0 3】



30

は、例えば、式 2 1 4（図 1 A）又は 3 1 4（図 2 A）の化合物の製造において有用であり、式中、

【化 2 0 4】

==

として表される各結合、n、X、Y、Z'、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$  及び  $R_{11}$  は上記で定義した通りである。このような式 2 0 3 の化合物は、商業的に入手可能であるか、又は本明細書に記載の方法において使用するために製造することもできる。

40

【0 2 4 1】

例えば、又、図 3 を参照すれば、式 2 0 3 の化合物は、式 2 0 1 のアルコールから出発して 2 ステップ法において製造することができる。より具体的には、図 3 を参照すれば、式 2 0 1 のアルコールは式 2 0 2 の臭化アルキルに変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 1 のステップ a. に述べられる方法が示される。一般に実施例 1 ステップ a. スキーム 1 及び付属の説明に示されるように、アルコール（1）を低温（例えば 0 °C）にて非プロトン性溶媒（例えば THF）中、三臭化リンで処理すると臭化アルキル（2）

50

を得ることができる。しかしながら何れの好適な条件も使用可能である。式 2 0 1 及び 2 0 2 の化合物において、

【化 2 0 5】

として表される各結合、 $n$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z'$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$  及び  $R_{11}$  は上記で定義した通りである。

【0 2 4 2】

次に、再び図 3 を参照すれば、式 2 0 2 の臭化アルキルは式 2 0 3 の化合物に変換できることが見て取れる。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例 1 のスキーム 1 のステップ b. に述べられる方法が示される。一般に実施例 1 ステップ b スキーム 1 及び付属の説明に示されるように、臭化アルキル (2) を室温にて非プロトン性溶媒 (例えば DMF) 中、フェニルスルフィン酸ナトリウム塩で処理すると所望の化合物 (3) を得ることができる。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。式 2 0 3 の化合物において、

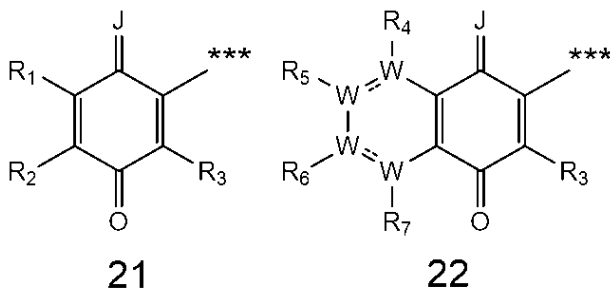
【化 2 0 6】

として表される各結合、 $n$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z'$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$  及び  $R_{11}$  は上記で定義した通りである。

【0 2 4 3】

よって、以上から、式 E - F により表される治療薬、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を製造することができ、式中、E は 2 1 又は 2 2 であり：

【化 2 0 7】



であり、且つ F は、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 又は 2 0：

10

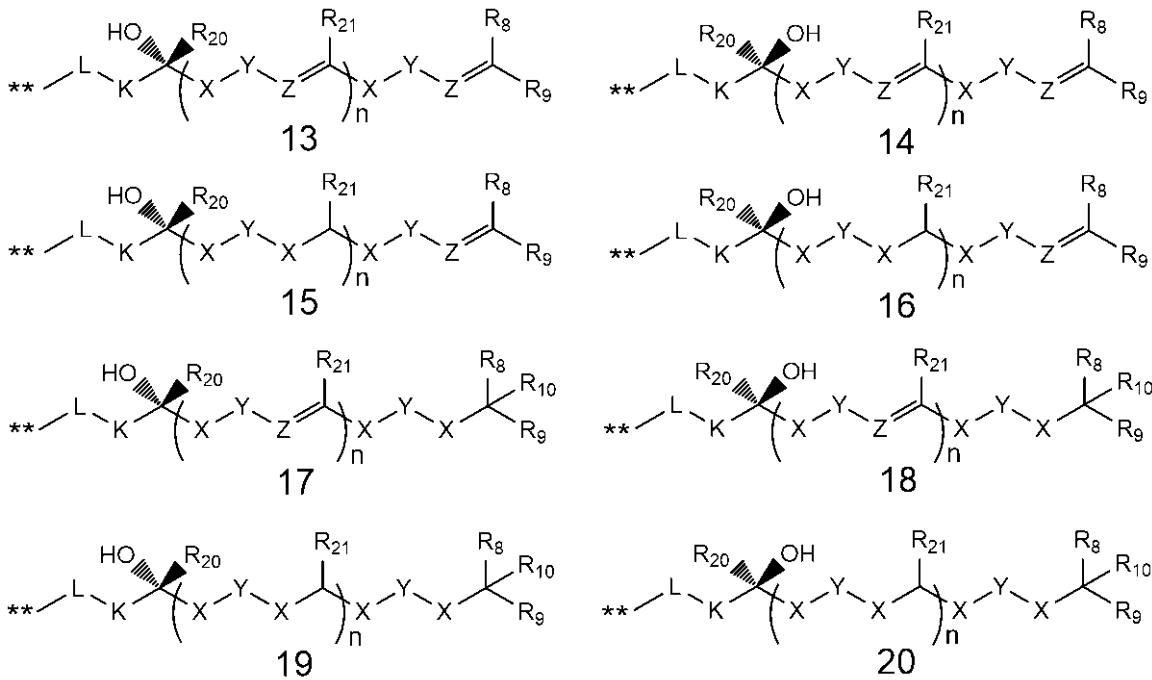
20

30

40

50

## 【化 2 0 8】



10

20

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり、Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、Lは-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、各Wは独立に、C(炭素)又はN(窒素)であり、ここで、

## 【化 2 0 9】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C(炭素)原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN(窒素)である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない(

30

## 【化 2 1 0】

W=W

が二重結合である場合)か、又はH、D及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され(

## 【化 2 1 1】

W=W

が一重結合である場合)、各Xは独立に式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Yは独立に、存在しないか、又は式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Zは独立に、式-(C R<sub>14</sub>)-の基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであるか;或いはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環又は6員複素環式環を形成し、各R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、それぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであるか;又はR<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は一緒に3員、4員、5員、6員、若しくは7員炭素環式若しくは複素環式環を形成し、R<sub>10</sub>は、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり、R<sub>11</sub>は、H、D又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>の各場合は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり、R<sub>20</sub>は、H、D、F又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルであ

40

50

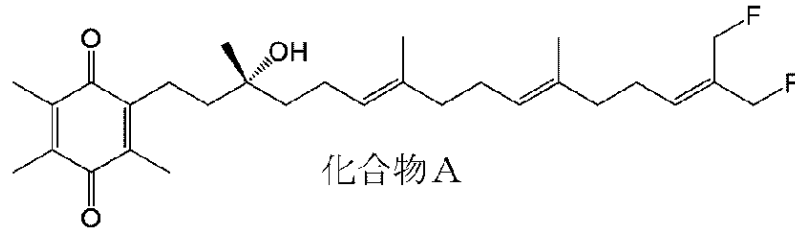
り、各  $R_{21}$  は、H、D、F、Cl、Br、I、又は  $C_1-C_4$  アルキルであり、 $n$  は、両端を含んで  $0 \sim 12$  の整数であり、且つ\*\*\*はFに対するEの結合点を示し、且つ\*\*はEに対するFの結合点を示し；更に但し、(i)式  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$  又は  $R_{21}$  の少なくとも1つの基は、少なくとも1個のフッ素原子を含み；且つ／又は(ii)  $R_8$  及び  $R_9$  は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。

【0244】

例として、本方法は、特に、以下を製造するために使用することができる。

化合物A：

【化212】



10

化合物B：

【化213】



20

化合物C：

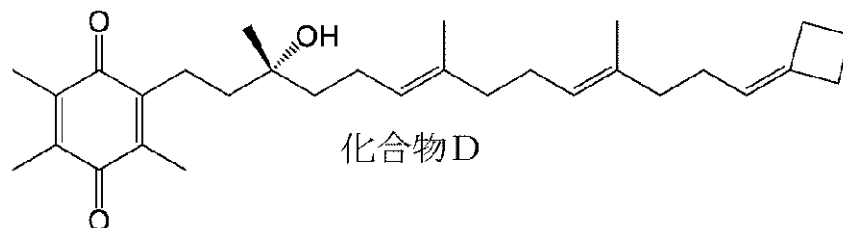
【化214】



30

化合物D：

【化215】



40

化合物E：

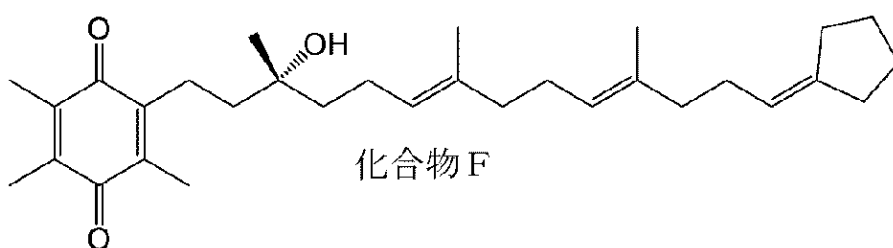
50

【化 2 1 6】



化合物 F :

【化 2 1 7】



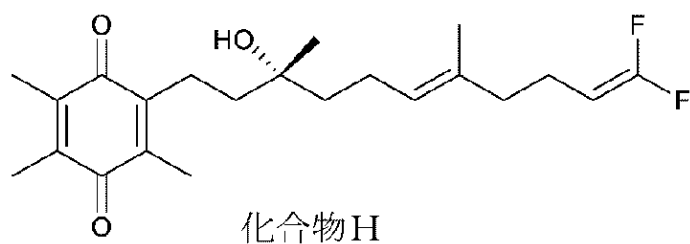
化合物 G :

【化 2 1 8】



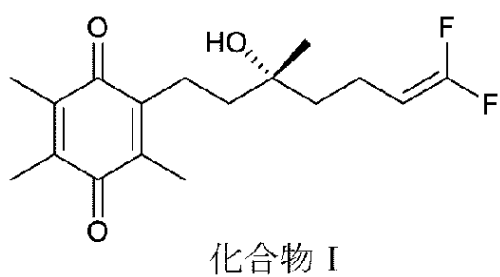
化合物 H :

【化 2 1 9】



化合物 I :

【化 2 2 0】



化合物 J :

10

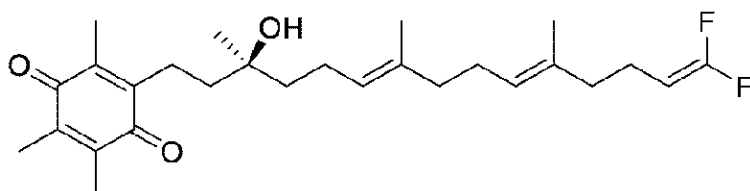
20

30

40

50

【化 2 2 1】

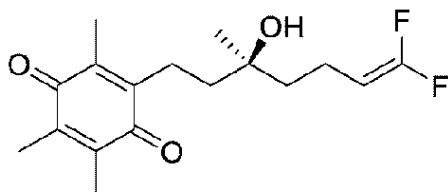


化合物 J

化合物 K :

10

【化 2 2 2】

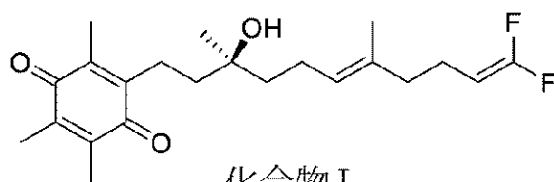


化合物 K

化合物 L :

20

【化 2 2 3】

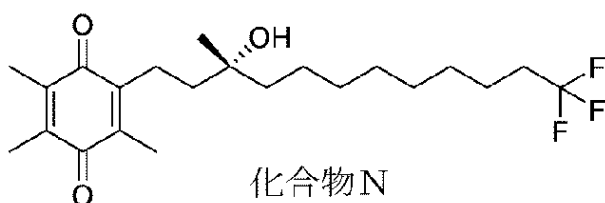


化合物 L

及び化合物 N :

30

【化 2 2 4】



化合物 N

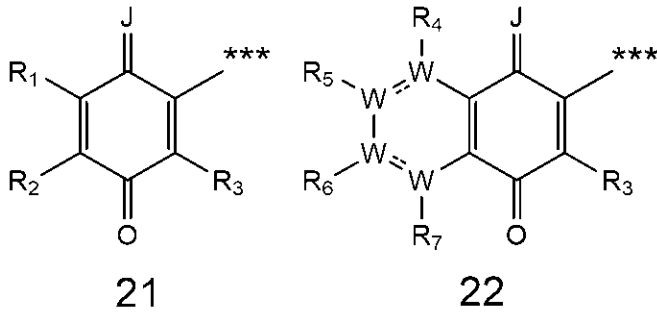
化合物 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L 及び N は全て式 I I の化合物である。

【0 2 4 5】

上記に列挙された方法を用いて製造される式 I h 及び I I I h の化合物には、式 E - I の化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物が含まれ、式中、E は 2 1 又は 2 2 であり：

40

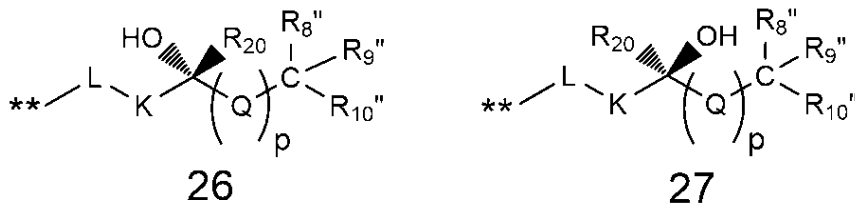
## 【化 2 2 5】



10

であり、且つ I は、26 又は 27：

## 【化 2 2 6】



20

であり、ここで、J は、O、S 又は N-R<sub>11</sub> であり；K は、存在しないか、又は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；L は -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 2 2 7】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

30

## 【化 2 2 8】

W=W

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され (

## 【化 2 2 9】

W=W

が一重結合である場合)；各 Q は独立に、式 -(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)- の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであるか、或いは R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し；各 R<sub>8</sub>'', R<sub>9</sub>'', 及び R<sub>10</sub>'' は独立に、H、F、又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、しかしながら但し、R<sub>8</sub>'', R<sub>9</sub>'', 及び R<sub>10</sub>'' の少なくとも 1 つは F であり；R<sub>11</sub> は、H、D 又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sub>12</sub> 及び R<sub>13</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり；R<sub>20</sub> は、H、D、F 又は C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルであり；p は、両端を含んで 0~20 の整数であり；且つ \*\*\* は I に対する E の結合点を示し、且つ \* は E に対する I の結合点を示す。

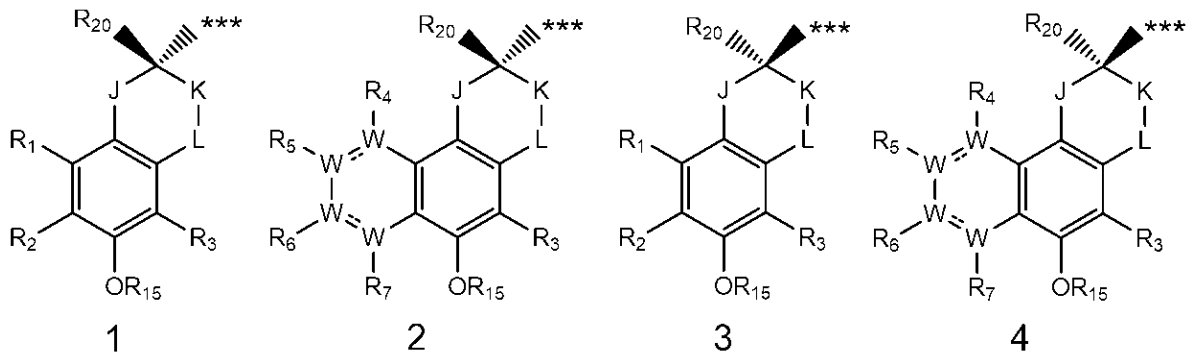
40

50

## 【0246】

同様に、以上から、式A-Bにより表される治療薬、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を製造することができ、式中、Aは、1、2、3又は4：

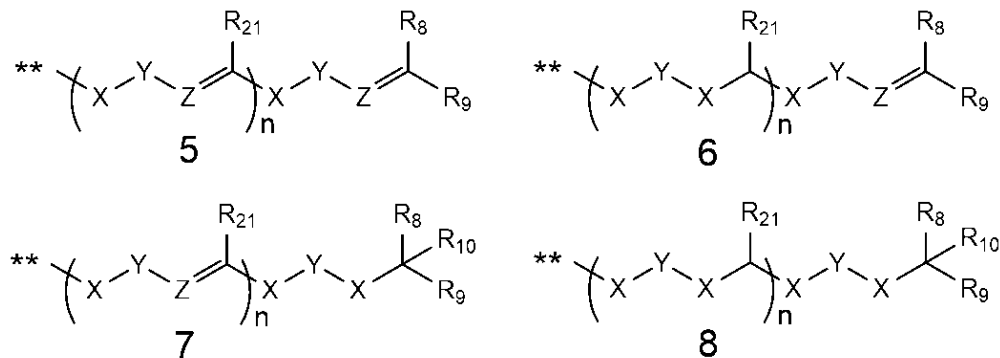
## 【化230】



10

であり、且つBは5、6、7又は8

## 【化231】



20

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり、Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、Lは-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり、各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

30

## 【化232】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない（

40

## 【化233】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され（

## 【化234】

W=W

が一重結合である場合）、各Xは独立に、式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Yは独立に、存在しないか、又は式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基であり、各Zは独立に、式-(C R<sub>14</sub>)-の基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br

50

、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであるか；或いは $R_1$ 及び $R_2$ は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環又は6員複素環式環を形成し、各 $R_8$ 及び $R_9$ はそれぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I若しくは $C_1-C_4$ アルキルであるか；又は $R_8$ 及び $R_9$ は一緒に3員、4員、5員、6員、若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、 $R_{10}$ は、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであり、 $R_{11}$ は、H、D又は $C_1-C_6$ アルキルであり、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ の各場合は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシであり、 $R_{15}$ は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又はPGであり、ここで、PGはフェノール保護基であり、 $R_{20}$ は、H、D、F又は $C_1-C_{12}$ アルキルであり、各 $R_{21}$ は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は $C_1-C_4$ アルキルであり、 $n$ は、両端を含んで0～12の整数であり、且つ\*\*\*はBに対するAの結合点を示し、且つ\*\*はDに対するCの結合点を示し；更に但し、(i)式 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$ 又は $R_{21}$ の少なくとも1つの基は、少なくとも1個のフッ素原子を含み；且つ／又は(ii) $R_8$ 及び $R_9$ は一緒に3員、4員、5員、6員若しくは7員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。前記式A-Bの中間体としては、限定されるものではないが、

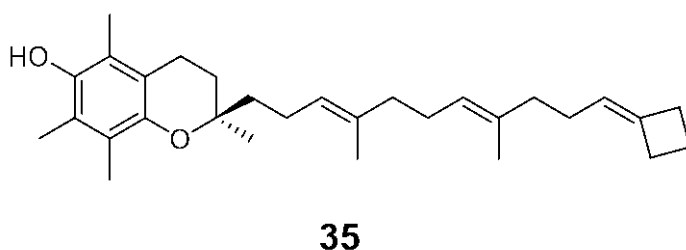
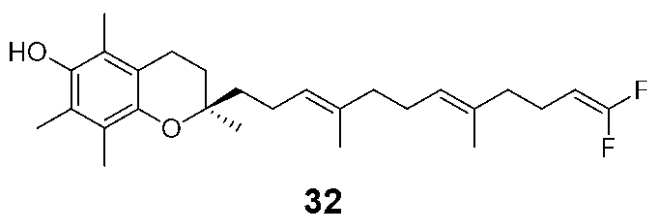
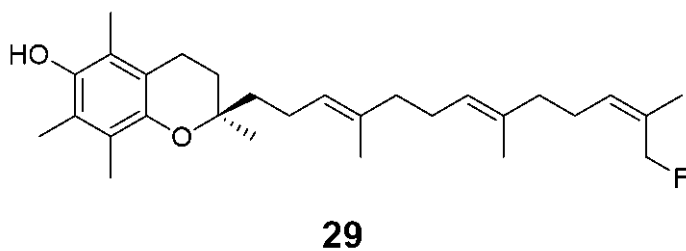
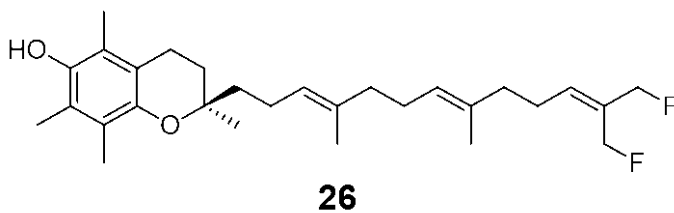
10

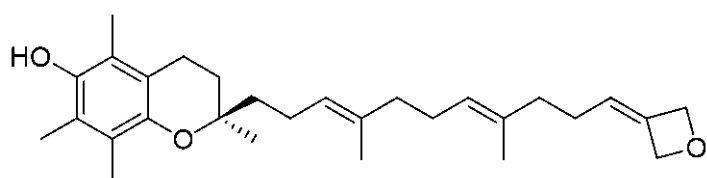
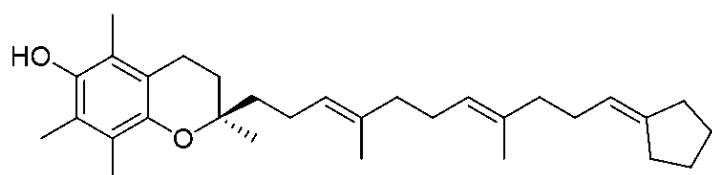
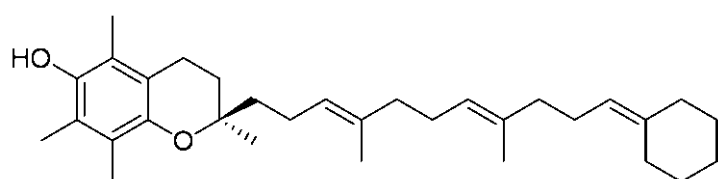
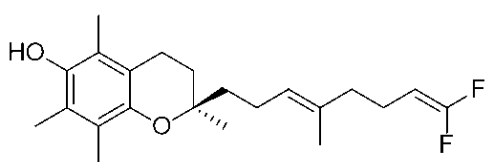
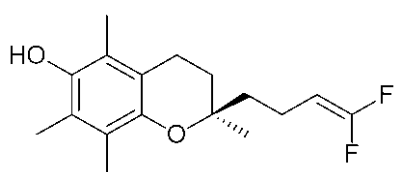
20

30

40

50



**38****41****44****56****67**

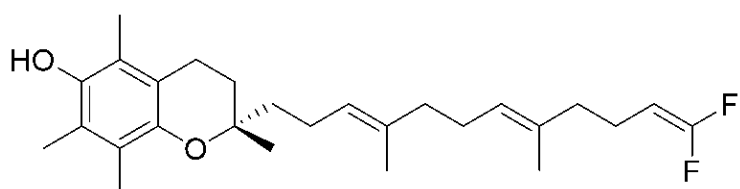
10

20

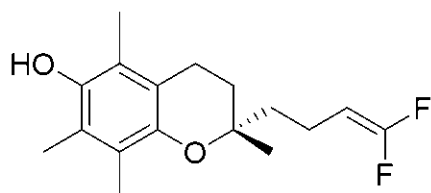
30

40

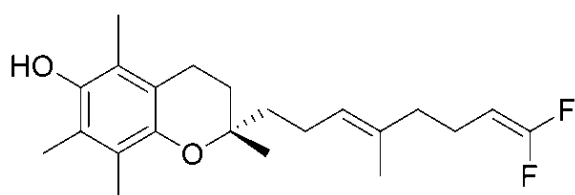
50



78

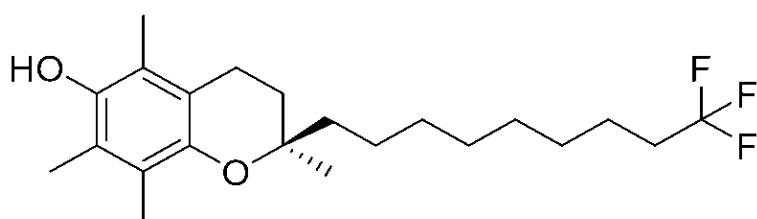


87



96

及び



104

が含まれる。

【 0 2 4 7 】

幾つかの実施形態では、上記に列挙された方法を用いて製造される式 A - B の化合物は、式 A - U の化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、式中、A は、1、2、3、又は 4

10

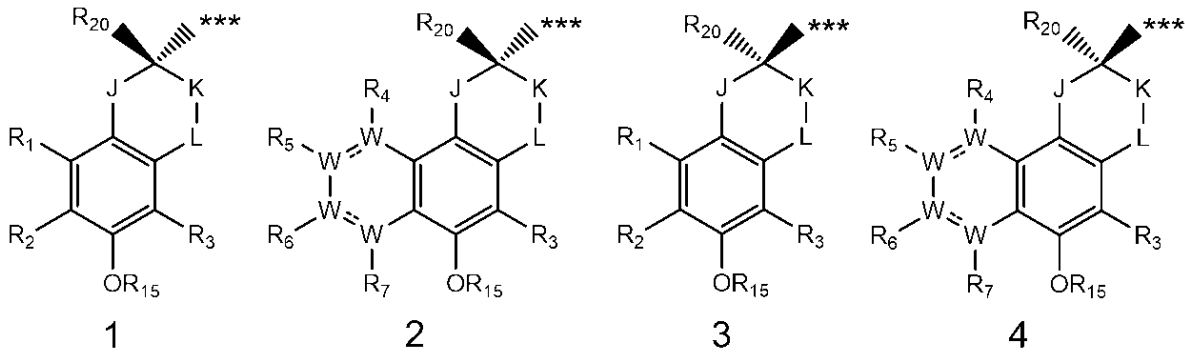
20

30

40

50

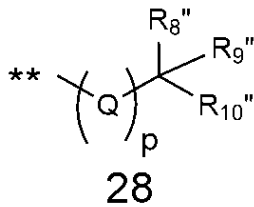
## 【化 2 3 6】



10

であり、且つUは28：

## 【化 2 3 7】



20

であり、ここで、Jは、O、S又はN-R<sub>11</sub>であり；Kは、存在しないか、又は-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；Lは、-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-であり；各Wは独立に、C（炭素）又はN（窒素）であり、ここで、

## 【化 2 3 8】

W=W

の各使用に関して、各W間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各C（炭素）原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>又はR<sub>7</sub>の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、且つWがN（窒素）である場合には、それに結合しているR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>のそれぞれは独立に、存在しない（

30

## 【化 2 3 9】

W=W

が二重結合である場合）か、又はH、D及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され（

## 【化 2 4 0】

W=W

が一重結合である場合）；各Qは独立に、式-(C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>)-の基、O又はSiであり、但し、各O及び各Siは、O又はSに直接結合しておらず；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり、或いはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒に5員炭素環、5員複素環式環、5員芳香族環若しくは複素芳香環、又は6員複素環式環を形成し；各R<sub>8</sub>'、R<sub>9</sub>'及びR<sub>10</sub>'は独立に、H、F、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、しかしながら但し、R<sub>8</sub>'、R<sub>9</sub>'及びR<sub>10</sub>'の少なくとも1つはFであり；R<sub>11</sub>は、H、D又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり；R<sub>15</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はPGであり、ここで、PGはフェノール保護基であり；R<sub>20</sub>は、H、D、F又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルであり；pは、両端を含んで0～20の整数であり；且つ\*\*\*はUに対するAの結合点を示し、且つ\*\*はAに対す

40

50

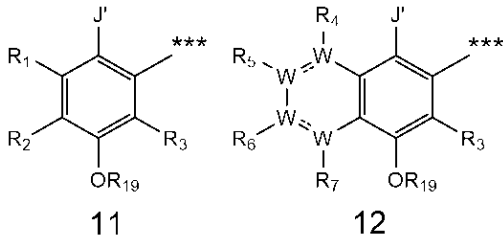
る U の結合点を示す。

【0248】

VII I . 還元型の治療化合物を作製するための方法

更に、同様に、以上から、式 C - D により表される治療薬 ( E - F の還元型又はプロドラッグであることを見なすことができる ) 、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 若しくは溶媒和物を製造することができ、式中、C は、11 又は 12 :

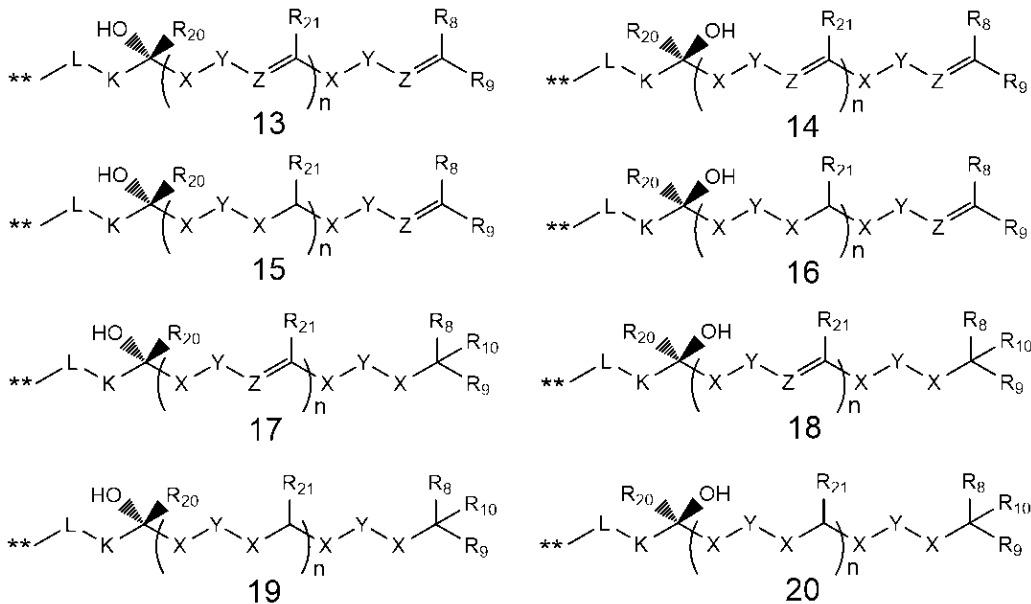
【化241】



10

であり、且つ D は、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 :

【化242】



20

30

であり、ここで、J' は、OH、SH 又は NH - R<sub>1</sub> であり、K は、存在しないか、又は - ( C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub> ) - であり、L は - ( C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub> ) - であり、各 W は独立に、C ( 炭素 ) 又は N ( 窒素 ) であり、ここで、

【化243】

W = W

40

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C ( 炭素 ) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N ( 窒素 ) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

【化244】

W = W

50

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され (【化 2 4 5】

W=W

が一重結合である場合)、各 X は独立に、式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基であり、各 Y は独立に、存在しないか、又は式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基であり、各 Z は独立に、式 - (C R<sub>14</sub>) - の基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであるか；或いは R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環又は 6 員複素環式環を形成し、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しないか、又は H、D 及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、各 R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> はそれぞれ独立に、H、D、F、Cl、Br、I 若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであるか；又は R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、R<sub>10</sub> は、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであり、R<sub>11</sub> は、H、D 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 及び R<sub>14</sub> の各場合は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであり、R<sub>19</sub> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル又はベンジル (置換又は非置換) であり、R<sub>20</sub> は、H、D、F 又は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルである、各 R<sub>21</sub> は独立に、H、D、F、Cl、Br、I、又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、n は両端を含んで 0 ~ 12 の整数であり、且つ<sup>\*\*\*</sup> は D に対する C の結合点を示し、且つ<sup>\*\*</sup> は D に対する C の結合点を示し；更に但し、(i) 式 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>20</sub> 又は R<sub>21</sub> の少なくとも 1 つの基は、少なくとも 1 個のフッ素原子を含み；且つ/又は (i i) R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成する。

【0 2 4 9】

例えば、本方法は、

10

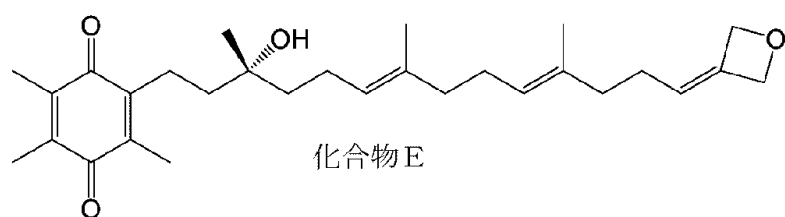
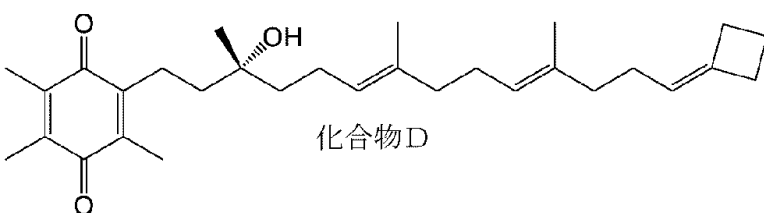
20

30

40

50

## 【化 2 4 6】



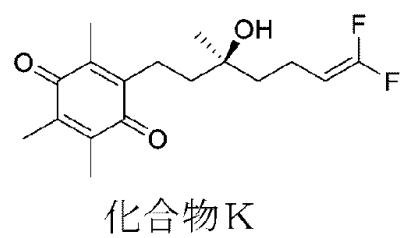
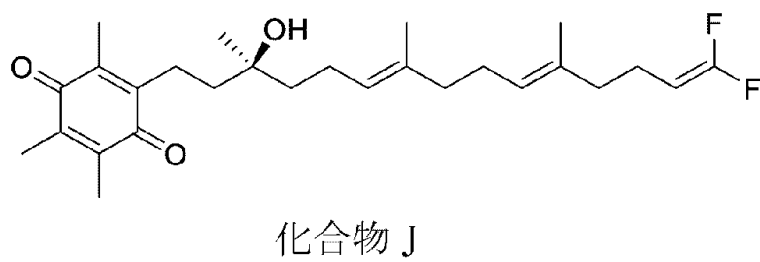
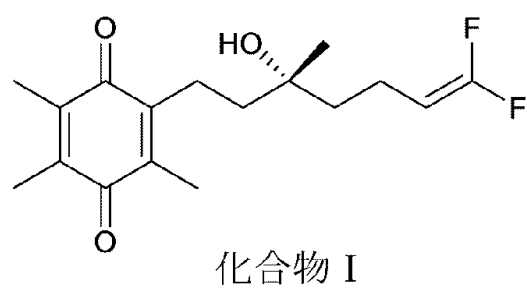
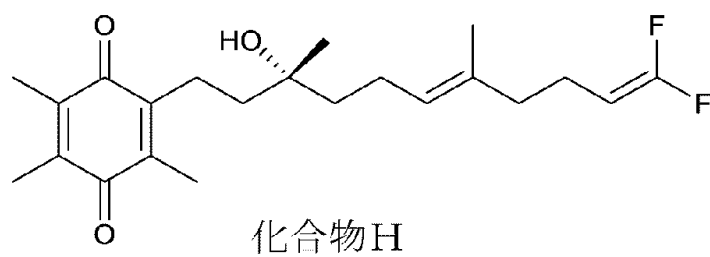
10

20

30

40

50



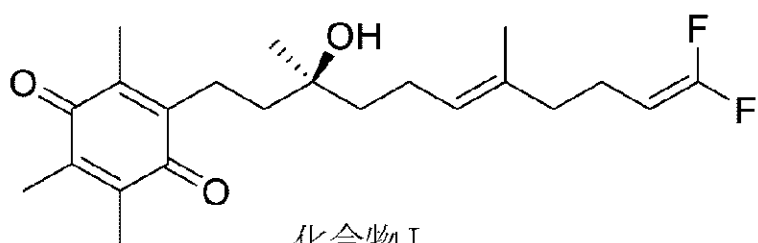
10

20

30

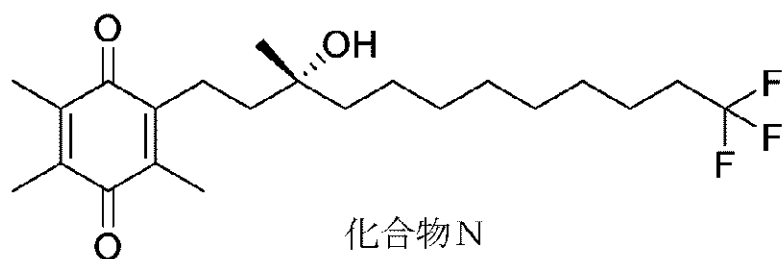
40

50



化合物L

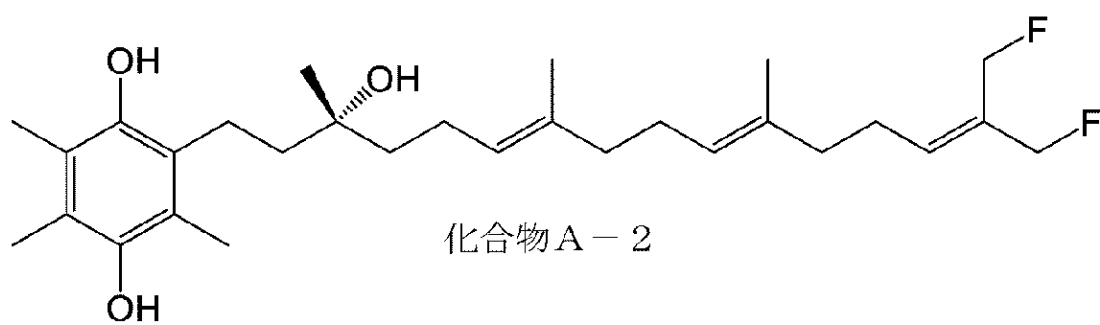
, 及び



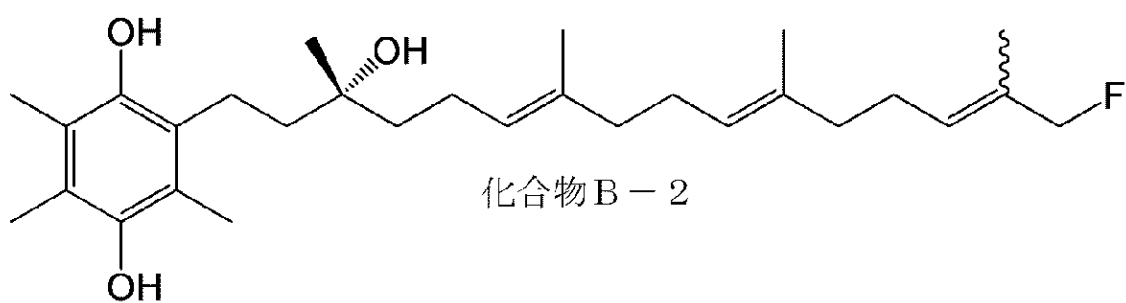
化合物N

を

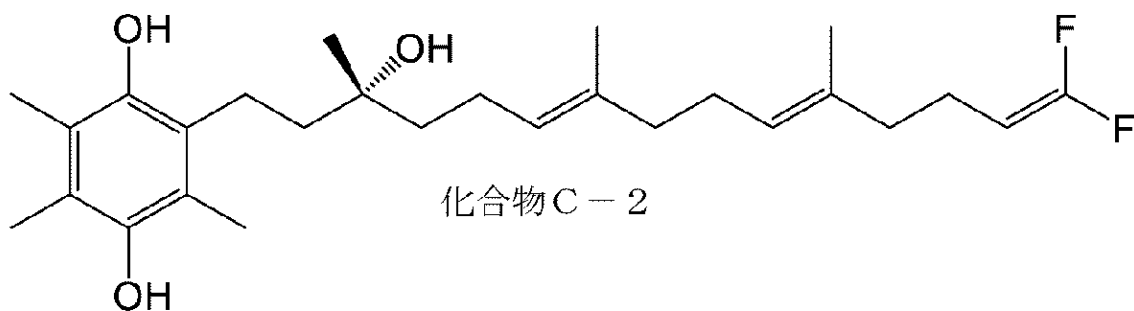
【化 2 4 7】



化合物A-2



化合物B-2



化合物C-2

10

20

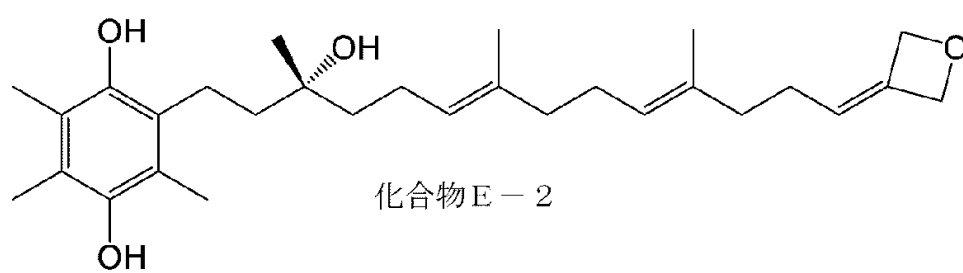
30

40

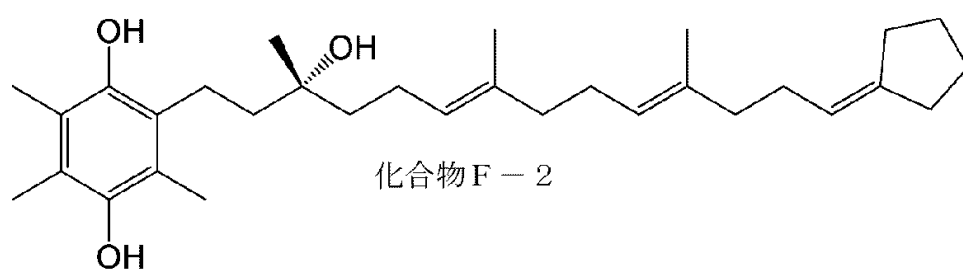
50



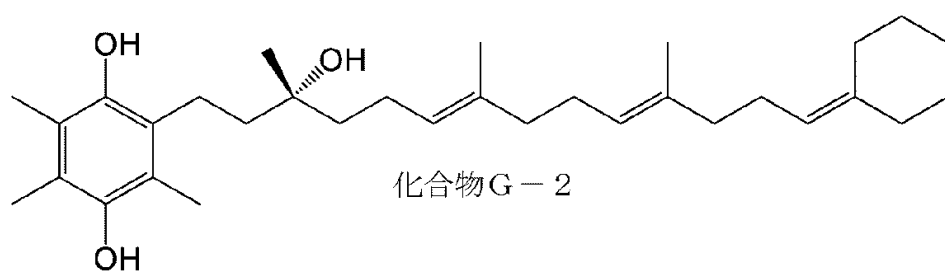
10



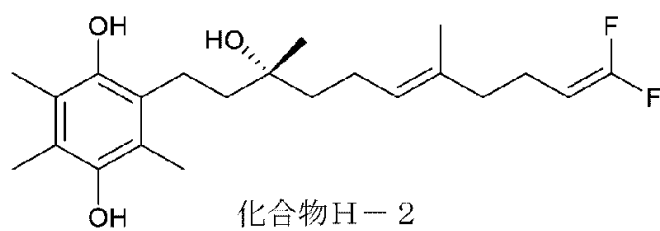
20



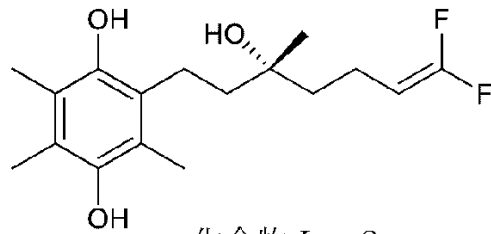
30



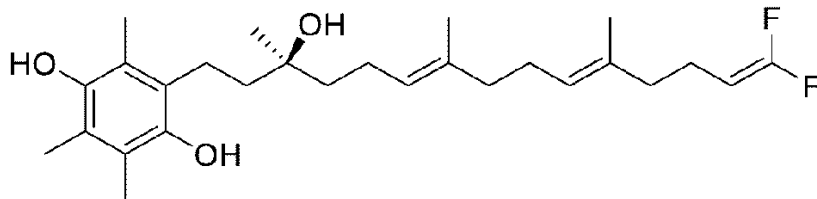
40



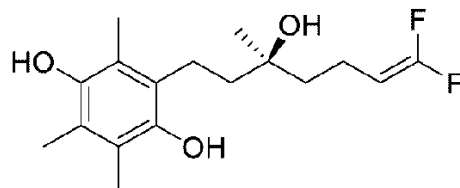
50



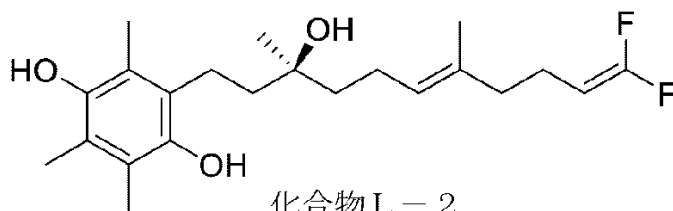
化合物 I - 2



化合物 J - 2

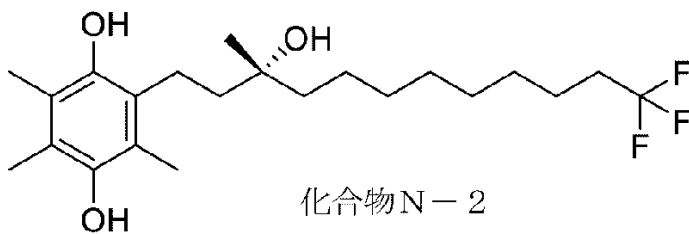


化合物 K - 2



化合物 L - 2

及び



化合物 N - 2

にそれぞれ変換するために使用することができる。

【0250】

変換の方法は、芳香環の2つの置換ヘテロ原子の還元を含む。図4を参照すれば、式I-Oの治療上活性のある試薬（JがOである式Iの化合物）が好適な還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウム）での処理によって式I-ORの化合物（式I-Oの還元型化合物）に変換できることが見て取れる。式I-O又は式I-ORの化合物において、

【化248】

10

20

30

40

50

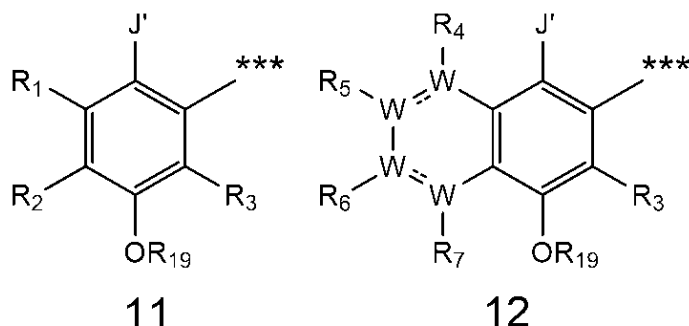
として表される各結合、 $n$ 、 $K$ 、 $L$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z'$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_{20}$ 及び $R_{21}$ は上記で定義した通りである。この変換を果たすために当技術分野で公知の何れの好適な方法を用いてもよいが、特に、実施例9のスキーム9のステップa.に述べられる方法が示される。一般に実施例9スキーム9ステップa.に示されるように、キノン化合物（化合物C）を低温（例えば $-15^{\circ}\text{C}$ ）にて不活性雰囲気下、アルコール（例えばエタノール）中、水素化ホウ素ナトリウムで処理すると、それによりヒドロキノンが生成される。しかしながら、何れの好適な条件も使用可能である。利用可能であれば、式I-Oの立体化学的に純粋な化合物（すなわち、式I-Oの純粋な鏡像異性体）を本明細書に記載の方法において使用することができるが、これは必要条件でも限定条件でもない。式I-Oのラセミ混合物が使用可能であるが、一般にこれらの生成物（式I-OR）も立体的に不純な混合物である。

10

#### 【0251】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるように製造された式C-Dの化合物は、式C-Iの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、式中、Cは、11又は12：

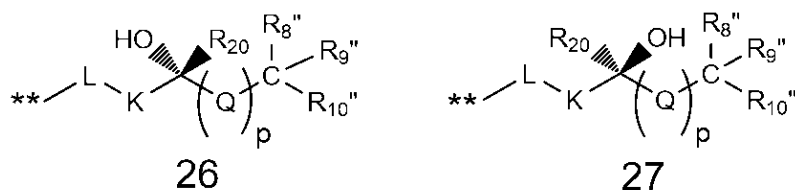
#### 【化249】



20

であり、且つIは26又は27：

#### 【化250】



30

であり、ここで、 $J'$ は、 $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 又は $\text{NH}-R_1$ であり； $K$ は、存在しないか、又は $-(\text{C}R_{12}R_{13})-$ であり； $L$ は $-(\text{C}R_{12}R_{13})-$ であり；各 $W$ は独立に、 $\text{C}$ （炭素）又は $\text{N}$ （窒素）であり、ここで、

#### 【化251】



40

の各使用に関して、各 $W$ 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 $\text{C}$ （炭素）原子は、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 又は $R_7$ の1つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ のそれぞれは独立に、 $\text{H}$ 、 $\text{D}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシから選択され、且つ $W$ が $\text{N}$ （窒素）である場合には、それに結合している $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ のそれぞれは独立に、存在しない（

#### 【化252】



が二重結合である場合）か、又は $\text{H}$ 、 $\text{D}$ 及び $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルから選択され（

50

## 【化 2 5 3】

W=W

が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に、式  $-(C R_{12} R_{13})-$  の基、O 又は S i であり、但し、各 O 及び各 S i は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであるか、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ; 各  $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  は独立に、H、F、又は  $C_1-C_4$  アルキルであり、しかしながら但し、 $R_8''$ 、 $R_9''$  及び  $R_{10}''$  の少なくとも 1 つは F であり ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{19}$  は、H、 $C_1-C_4$  アルキル又はベンジル (置換又は非置換) であり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ \*\*\* は I に対する C の結合点を示し、且つ \*\* は C に対する I の結合点を示す。

10

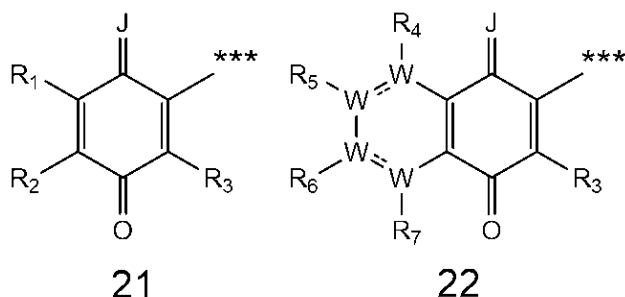
## 【0 2 5 2】

IX. ケイ素含有テル基を作製するための方法

幾つかの実施形態では、本願は、式 E-G の治療化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 若しくは溶媒和物を作製することに関し、式中、E は 21 又は 22 であり :

20

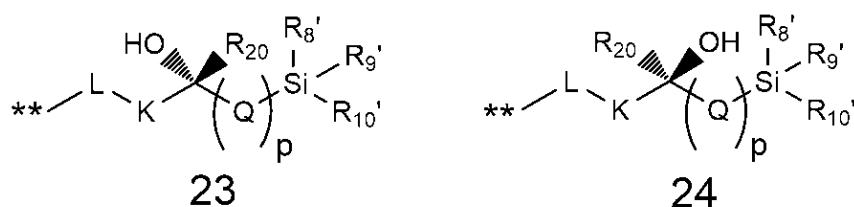
## 【化 2 5 4】



30

且つ G は、23 又は 24 :

## 【化 2 5 5】



であり、ここで、J は、O、S 又は N- $R_{11}$  であり ; K は、存在しないか、又は  $-(C R_{12} R_{13})-$  であり ; L は  $-(C R_{12} R_{13})-$  であり ; 各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

40

## 【化 2 5 6】

W=W

の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  又は  $R_7$  の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル及び  $C_1-C_6$  アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合し

50

ている  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは独立に、存在しない (

【化 2 5 7】

$W=W$

が二重結合である場合) か、又は H、D 及び  $C_1-C_6$  アルキルから選択され (

【化 2 5 8】

$W=W$

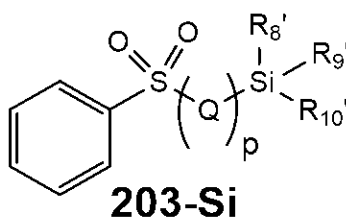
が一重結合である場合) ; 各 Q は独立に、 $-(CR_{12}R_{13})-$  の基式、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ;  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し ;  $R_{8'}$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $C_1-C_4$  アルキルであるか、又は  $R_{8'}$  及び  $R_9'$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し ;  $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり ;  $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり ; p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 且つ  $^{***}$  は、G に対する E の結合点を示し、且つ  $^{**}$  は、E に対する G の結合点を示す。

10

20

式 E-G の化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 若しくは溶媒和物は、式 E-F の化合物の生成に関して実質的に上記したように製造することができるが、但し、本明細書に記載されるように、式 203 の化合物は、式 203-Si の化合物で置換され、ここで、式 203-Si の化合物は、式 :

【化 2 5 9】



30

を有し、ここで、p は、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり ; 各 Q は独立に、式  $-(CR_{12}R_{13})-$  の基、O 又は Si であり、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず ; 且つ  $R_{8'}$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $C_1-C_4$  アルキル基である。或いは、以下の実施例 15 に記載の方法を別法として使用することができ、脂肪族テールが更に酸素原子を含むことを望む場合には適合可能である。

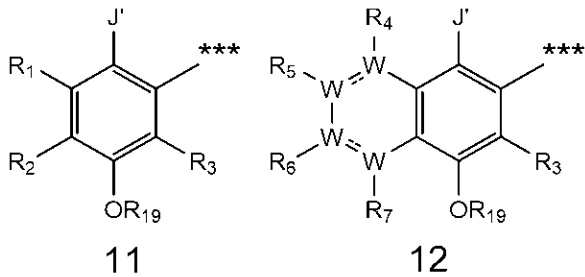
【0 2 5 4】

同様に、類推によれば、式 C-D の化合物を生成するために使用した実質的に何れの方法を用いて式 C-G の化合物 (式 E-G の化合物の還元型である) を製造することもできる。よって、幾つかの実施形態では、本願は、式 C-G の治療化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び / 若しくは溶媒和物を製造することに関し、式中、C は、11 又は 12 :

40

50

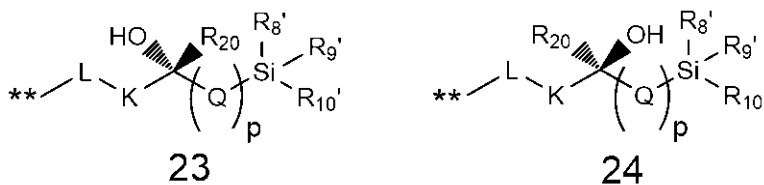
## 【化 2 6 0】



10

であり、且つ G は 2 3 又は 2 4 :

## 【化 2 6 1】



20

であり、ここで、J' は、OH、SH 又は NH-R<sub>1</sub> であり；K は、存在しないか、又は  
であり - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - であり；L は - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - であり；各 W は独立に、C  
(炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

## 【化 2 6 2】



の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一  
重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに  
結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、  
R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合し  
ている R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

30

## 【化 2 6 3】



が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

## 【化 2 6 4】



が一重結合である場合)；各 Q は独立に、式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基、O 又は Si であ  
り、但し、各 O 及び各 Si は、O 又は S に直接結合しておらず；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> のそれ  
ぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキ  
シであり、或いは R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若し  
くは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し；R<sub>8</sub>'、R<sub>9</sub>' 及び R<sub>10</sub>' のそれぞれは独立  
に C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであるか、又は R<sub>8</sub>' 及び R<sub>9</sub>' は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若し  
くは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し；R<sub>11</sub> は、H、D 又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキ  
ルであり；R<sub>12</sub> 及び R<sub>13</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
アルキル又は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシであり；R<sub>19</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル又はベンジル  
(置換又は非置換) であり；R<sub>20</sub> は、H、D、F 又は C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキルであり；p は  
、両端を含んで 0 ~ 20 の整数であり；且つ \*\*\* は G に対する C の結合点を示し、且つ \*\*  
は C に対する G の結合点を示す。

40

## 【0 2 5 5】

50

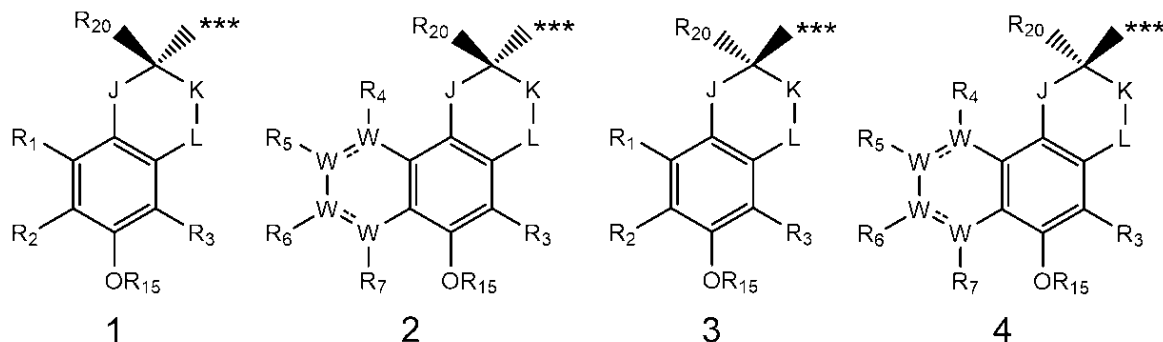
例えば、式 C - G の化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物は、式 E - G の化合物の製造及び次いで本明細書に開示されるような前記化合物の還元に関して実質的に上記したように製造することができる。

【0256】

同様に、類推によれば、式 A - B の化合物を製造するために本明細書に開示される実質的に何れの方法を用いて式 A - H の化合物を製造することもできる。よって、幾つかの実施形態では、本願は、式 A - H の治療化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を作製することに関し、式中、A は、1、2、3、又は 4：

10

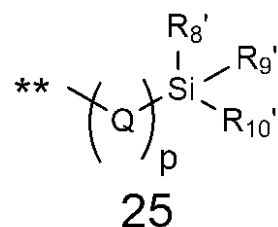
【化265】



20

であり、且つ H は 25：

【化266】



30

であり、ここで、J は、O、S 又は N - R<sub>11</sub> であり；K は、存在しないか、又は - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - であり；L は - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - であり；各 W は独立に、C (炭素) 又は N (窒素) であり、ここで、

【化267】



の各使用に関して、各 W 間の結合は、一重結合又は二重結合であってよく、更に但し、一重結合の場合には、各 C (炭素) 原子は、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 又は R<sub>7</sub> の 1 つに加えてそれに結合している水素原子を有し、且つ、何れの場合にも、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、且つ W が N (窒素) である場合には、それに結合している R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> のそれぞれは独立に、存在しない (

40

【化268】



が二重結合である場合) か、又は H、D 及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルから選択され (

【化269】



が一重結合である場合)；各 Q は独立に、式 - (C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>) - の基、O 又は Si であ

50

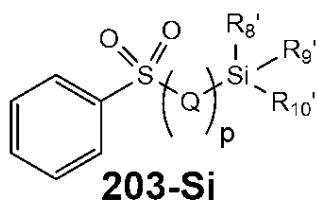
り、但し、各 O 及び各 S i は、O 又は S に直接結合しておらず； $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシ、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒に 5 員炭素環、5 員複素環式環、5 員芳香族環若しくは複素芳香環、又は 6 員複素環式環を形成し； $R_{8'}$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $Q-C_4$  アルキルであるか、又は  $R_{8'}$  及び  $R_9'$  は一緒に 3 員、4 員、5 員、6 員若しくは 7 員炭素環式環若しくは複素環式環を形成し； $R_{11}$  は、H、D 又は  $C_1-C_6$  アルキルであり； $R_{12}$  及び  $R_{13}$  のそれぞれは独立に、H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_6$  アルキル又は  $C_1-C_6$  アルコキシであり； $R_{15}$  は、H、 $C_1-C_4$  アルキル又は PG であり、ここで、PG はフェノール保護基であり； $R_{20}$  は、H、D、F 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルであり；p は、両端を含んで 0～20 の整数であり；且つ\*\*\*は H に対する A の結合点を示し、且つ\*\*は A に対する H の結合点を示す。

10

【0257】

例えば、式 A-H の化合物、又はこれらの薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物は、上記のように式 A-B の化合物の製造に関して実質的に上記したように製造することができるが、但し、本明細書に記載されているように式 203 の化合物は式 203-Si の化合物で置換され、ここで、式 203-Si の化合物は、式：

【化270】



20

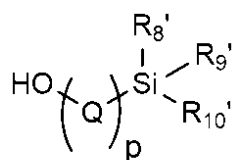
を有し、ここで、p は、両端を含んで 0～20 の整数であり；各 Q は独立に、式  $-(C R_{12} R_{13})-$  の基、O 又は S i であり、但し、各 O 及び各 S i は、O 又は S に直接結合しておらず；且つ  $R_{8'}$ 、 $R_9'$  及び  $R_{10}'$  のそれぞれは独立に  $Q-C_4$  アルキル基である。

【0258】

式 203-Si の組成物は、201 から 203 への移行に関して図 3 に記載されているように製造することができ、ここで、出発材料は、式：

30

【化271】

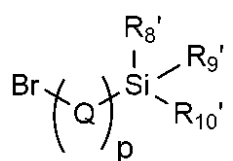


**201-Si**

の 201-Si であり、且つ中間体 202 は、式：

40

【化272】



**202-Si**

を有する 202-Si である。

【0259】

50

## X. フリードライヒ運動失調症を治療するための方法及び関連の使用方法

以下の考察は例として示すに過ぎず、限定を意図するものではない。

### (a) 治療方法

本願の一態様は、フラタキシン発現レベルの低下を有する、有する疑いがある、又は有するリスクがあると診断された対象においてフラタキシン発現の低下を治療する方法を含む。本願の一態様は、フリードライヒ運動失調症を有する、有する疑いがある、又は有するリスクがあると診断された対象においてフリードライヒ運動失調症を治療する方法を含む。本明細書に開示される何れかの実施形態において、式C-D又はE-Fの化合物（上記に詳細に開示されている通り）或いは式C-D若しくはE-Fの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物組成物又は薬剤は、前記ミトコンドリア病（例えば、フラタキシン発現レベルの低下又はフリードライヒ運動失調症）に罹患している疑いのある、又は既に罹患している対象に、その合併症及び疾患の発生における中間的な病的表現型を含む疾患の症状の1以上の重症度を軽減する、又は少なくとも部分的に停止させる、若しくは遅延させるために十分な量で投与され得る。本明細書に開示される何れかの実施形態において、式C-G又はE-Gの化合物（上記に詳細に開示される通り）或いは式C-G若しくはE-Gの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む組成物又は薬剤は、前記ミトコンドリア病（例えば、フラタキシン発現レベルの低下又はフリードライヒ運動失調症）に罹患している疑いのある、又は既に罹患している対象に、その合併症及び疾患の発生における中間的な病的表現型を含む疾患の症状の1以上の重症度を軽減する、又は少なくとも部分的に停止させる、若しくは遅延させるために十分な量で投与される。

10

20

30

40

50

### 【0260】

フラタキシン発現レベルの低下又はフリードライヒ運動失調症に罹患している対象は、当技術分野で公知の診断アッセイ又は予後アッセイの何れか又は組合せによって識別することができる。例えば、フリードライヒ運動失調症の典型的な症状としては、例えば、特に腕及び脚の筋力低下、協調失調、運動制御障害、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害などの症状が挙げられる。幾つかの実施形態では、対象は、正常な対象と比較して、当技術分野で公知の技術を用いて測定可能なフラタキシン発現レベルの低下を示し得る。幾つかの実施形態では、対象は、フリードライヒ運動失調症に関連するFXN遺伝子に、当技術分野で公知の技術を用いて検出可能な1以上の突然変異を示し得る。

### 【0261】

#### (b) 予防方法

一態様において、本願は、正常な対象と比較してフラタキシン発現レベルの低下を有するリスクのある対象において、フリードライヒ運動失調症の発症又はフリードライヒ運動失調症の症状を予防する又は遅延させるための方法を提供する。幾つかの実施形態では、対象は、フリードライヒ運動失調症に関連するFXN遺伝子に、当技術分野で公知の技術を用いて検出可能な1以上の突然変異を示し得る。フラタキシン発現レベルの低下又はフリードライヒ運動失調症のリスクのある対象は、当技術分野で公知の診断アッセイ又は予後アッセイの何れか又は組合せによって識別することができる。予防適用の本明細書に開示される何れかの実施形態において、式C-D若しくはE-Fの化合物或いは式C-D若しくはE-Fの化合物、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む医薬組成物又は薬剤は、ミトコンドリア病又は例えばフリードライヒ運動失調症などの病態に感受性のある、又はそうでなければそのリスクがある対象に、疾患の生化学的、組織学的及び／又は行動的症状、疾患の進行中に呈するその合併症及び中間的な病的表現型を含む、疾患を排除する、そのリスクを軽減する、その重症度を軽減する、又はその発症を遅延させるために十分な量で投与され得る。予防適用の本明細書に開示される何れかの実施形態において、式C-G若しくはE-Gの化合物或いは式C-G若しくはE-Gの化合物、又はその薬学上許容される塩

、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む医薬組成物又は薬剤は、ミトコンドリア病又は例えばフリードライヒ運動失調症などの病態に感受性のある、又はそうでなければそのリスクがある対象に、疾患の生化学的、組織学的及び／又は行動的症状、疾患の進行中に呈するその合併症及び中間的な病的表現型を含む、疾患を排除する、そのリスクを軽減する、その重症度を軽減する、又はその発症を遅延させるために十分な量で投与され得る。本技術の化合物の予防的投与は、疾患又は障害が予防されるよう、或いは又、その進行が遅延されるように、疾患又は障害の特徴的な症状の発現の前に行うことができる。

【0262】

フラタキシン発現レベルの低減又はフリードライヒ運動失調症のリスクのある対象は、下記の限定されないリスク因子：心筋症、骨格筋異常、好中球減少症、緩徐発達、筋緊張弱体化、尿及び血中有機酸レベルの上昇、並びに／又は肺炎などの頻回の細菌感染症の1以上を示し得る。

【0263】

治療適用及び／又は予防適用については、本技術の化合物或いは本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む組成物が対象に投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1日に1回、2回、3回、4回、又は5回投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1日に5回より多く投与される。その上に又はその代わりに、幾つかの実施形態では、組成物は、毎日、1日おき、3日毎、4日毎、5日毎、又は6日毎に投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1週間毎、2週間毎、3週間後と、又は毎月投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1週間、2週間、3週間、4週間、又は5週間投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、6週間以上投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、12週間以上投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1年未満の期間投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、1年より長い期間投与される。幾つかの実施形態では、組成物は、対象の生涯の残りの期間にわたって投与される。

【0264】

治療適用及び／又は予防適用について、本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む組成物は、1種類以上の更なる薬剤と組み合わせて投与され得る。幾つかの実施形態では、本願の化合物と1種類以上の更なる薬剤との間には相乗作用が存在する。

【0265】

（c）治療薬の生物学的効果の決定

種々の実施形態において、特定の本技術の化合物或いは本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む組成物の効果、及びその投与が治療の適応となるかどうかを決定するために好適な *in vitro* 又は *in vivo* アッセイを行うことができる。このような *in vitro* アッセイは、例えば、以下の実施例 17～22に見出すことができる。種々の実施形態において、*in vivo* アッセイは、所与の本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物がフラタキシン発現の増大、及びフリードライヒ運動失調症の予防又は治療という所望の効果を発揮するかどうかを決定するために、代表的な動物モデルを用いて行うことができる。療法において使用するための化合物（及び前記化合物を含む組成物）は、ヒト対象における試験前に、限定されるものではないが、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなどを含む好適な動物モデル系で試験することができる。同様に、*in vivo* 試験のために、ヒト対象に対する投与の前に、技術分野で公知の動物モデル系の何れかを使用することができる。幾つかの実施形態では、*in vitro* 又は *in vivo* 試験

10

20

30

40

50

は、本技術の化合物（若しくは前記化合物を含む組成物）、又はこのような化合物の薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物（又は前記化合物を含む組成物）の生物学的機能を対象とする。

【0266】

（d）投与様式及び有効投与量

細胞、器官又は組織を本技術の化合物（若しくは前記化合物を含む組成物）、又はこのような化合物（若しくは前記化合物を含む組成物）の薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物と接触させるために当業者に公知の何れの方法も使用可能である。好適な方法として、*in vitro*、*ex vivo*、又は*in vivo*法が挙げられる。*in vivo*法は一般に、上記のものなどの本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物の、対象、好適には哺乳動物又はヒトへの投与を含む。療法のために*in vivo*において使用する場合、本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物は、有効量（すなわち、所望の治療効果をもたらす量）で対象に投与され得る。用量及び投与レジメンは、対象における疾患の程度、特定の本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物の特徴、例えば、その治療係数、対象、及び対象の病歴によって異なる。

【0267】

有効量は、医師及び臨床家に公知の方法によって、前臨床試験及び臨床試験中に決定され得る。これらの方法において有用な有効量の化合物は、それを必要とする哺乳動物に、医薬化合物を投与するためのいくつかの周知の方法の何れによって投与してもよい。治療上活性のある化合物は、全身に又は局所的に投与され得る。

本技術の化合物（上記に詳細に開示される通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物は、本明細書に記載の障害の治療又は予防のために対象に、単独で又は組み合わせて、投与のための医薬組成物に配合することができる。このような組成物は一般に、有効薬剤及び薬学上許容される担体を含む。医薬組成物は一般に、その意図される投与経路に適合するように調剤される。例示的投与経路は本明細書の従前に記載されている。

【0268】

（e）実施形態

よって、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Fの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である（すなわち、それらは*in vivo*において還元型と酸化型：それぞれC-D $\leftrightarrow$ E-Fの間を循環し得る）と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式C-Dの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0269】

幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によ

ては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【0270】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Fの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Fの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式E-F又はC-Dの化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

【0271】

幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式E-Fの化合物又は式C-Dの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【0272】

本願は更に、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するために使用される(i)式E-Fの化合物を含む組成物；又は(ii)式C-Dの化合物に関する。幾つかの実施形態では、化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルを増大させる又は維持するために有効である。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルの低下を緩徐化するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

【0273】

本願は更に、必要とする対象においてフラタキシン発現レベルを増大させるために使用される(i)式E-Fの化合物を含む組成物；又は(ii)式C-Dの化合物に関する。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

【0274】

本願は更に、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-F の化合物、又は (ii) 式 C-D の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。本願は更に、哺乳動物対象において、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルを増大させるための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-F の化合物、又は (ii) 式 C-D の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。

幾つかの実施形態では、この薬剤は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象においてフラタキシンレベルを増大させるために有効である。

10

#### 【0275】

幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体 I 欠乏症治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-F の化合物 (上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である (すなわち、それらは *in vivo* において還元型と酸化型：それぞれ C-D  $\leftrightarrow$  E-F の間を循環し得る) と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体 I 欠乏症を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 C-D の化合物 (上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

20

#### 【0276】

幾つかの実施形態では、式 E-F の化合物又は式 C-D の化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-F の化合物又は式 C-D の化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-F の化合物又は式 C-D の化合物は、複合体 I 欠乏症と診断されている対象に投与され、場合によっては、複合体 I 欠乏症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-F の化合物又は式 C-D の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

30

#### 【0277】

本願は更に、哺乳動物対象において複合体 I 欠乏症を治療するために使用される (i) 式 E-F の化合物を含む組成物；又は (ii) 式 C-D の化合物に関する。このような使用の有効性は、正常な対照対象との比較によって決定することができる。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択される複合体 I 欠乏症の 1 以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

40

#### 【0278】

本願は更に、必要とする対象において複合体 I 欠乏症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-F の化合物、又は (ii) 式 C-D の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。幾つかの実施形態では、この薬剤は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬

50

剤は、複合体Ⅰ欠乏症を有すると診断された対象において細胞内アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）レベルを増大させるために有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象などの対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）レベルを増大させるために有効である。

【０２７９】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリボキシゲナーゼ－１５活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式Ｅ－Ｆの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリボキシゲナーゼ－１５活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式Ｃ－Ｄの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆ又はＣ－Ｄの化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

【０２８０】

幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、６週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、１２週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の１以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【０２８１】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式Ｅ－Ｆの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式Ｃ－Ｄの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆ又はＣ－Ｄの化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

【０２８２】

幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、６週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、１２週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の１以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式Ｅ－Ｆの化合物又は式Ｃ－Ｄの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

## 【0283】

よって、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-G の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である（すなわち、それらは *in-vivo* において還元型と酸化型：それぞれ C-G  $\leftrightarrow$  E-G の間を循環し得る）と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 C-G の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

10

## 【0284】

幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、6 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、12 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

20

## 【0285】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-G の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 C-G の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式 E-G 又は C-G の化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシシン発現の低下を有する。

30

## 【0286】

幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、6 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、12 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

40

## 【0287】

本願は更に、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するために使用される (i) 式 E-G の化合物を含む組成物；又は (ii) 式 C-G の化合物に

50

関する。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルを増大させる又は維持するために有効である。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルの低下を緩徐化するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

【0288】

本願は更に、必要とする対象においてフラタキシン発現レベルを増大させるために使用される(i)式E-Gの化合物を含む組成物；又は(ii)式C-Gの化合物に関する。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

【0289】

本願は更に、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の(i)式E-Gの化合物、又は(ii)式C-Gの化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。本願は更に、哺乳動物対象において正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルを増大させるための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の(i)式E-Gの化合物、又は(ii)式C-Gの化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。

幾つかの実施形態では、この薬剤は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象においてフラタキシンレベルを増大させるために有効である。

【0290】

幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体I欠乏症を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Gの化合物(上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である(すなわち、それらは*in-vivo*において還元型と酸化型：それぞれC-G $\leftrightarrow$ E-Gの間を循環し得る)と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体I欠乏症を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式C-Gの化合物(上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0291】

幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、複合体I欠乏症と診断されている対象に投与され、場合によっては、複合体I欠乏症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜

10

20

30

40

50

内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【0292】

本願は更に、哺乳動物対象において複合体Ⅰ欠乏症を治療するために使用される (i) 式 E-G の化合物を含む組成物；又は (ii) 式 C-G の化合物に関する。このような使用の有効性は、正常な対照対象との比較によって決定することができる。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択される複合体Ⅰ欠乏症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

10

【0293】

本願は更に、必要とする対象において複合体Ⅰ欠乏症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-G の化合物、又は (ii) 式 C-G の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。幾つかの実施形態では、この薬剤は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、複合体Ⅰ欠乏症を有すると診断された対象において細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) レベルを増大させるために有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象などの対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) レベルを増大させるために有効である。

20

【0294】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリポキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-G の化合物 (上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリポキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 C-G の化合物 (上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式 E-G 又は C-G の化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

30

【0295】

幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-G の化合物又は式 C-G の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

40

【0296】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-G の化合物 (上記の通り)、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与す

50

ることを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトーシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式C-Gの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式E-G又はC-Gの化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

【0297】

幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式E-Gの化合物又は式C-Gの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【0298】

幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシンレベル若しくは活性の低下の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Iの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である（すなわち、それらは*in vivo*において還元型と酸化型：それぞれC-I $\leftrightarrow$ E-Iの間を循環し得る）と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症又はフラタキシンレベル若しくは活性の徴候若しくは症状を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式C-Iの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

【0299】

幾つかの実施形態では、式E-Iの化合物又は式C-Iの化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Iの化合物又は式C-Iの化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式E-Iの化合物又は式C-Iの化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式E-Iの化合物又は式C-Iの化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

【0300】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式E-Iの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてミトコンドリア鉄を低減するための方法であって、対象に治療上有効な量の式C-Iの化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒

和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式 E-I 又は C-I の化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、6 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、12 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

10

#### 【0301】

本願は更に、(i) 式 E-I の化合物を含む組成物；又は (ii) 式 C-I の化合物は、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するために使用される。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルを増大させる又は維持するために有効である。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、フリードライヒ運動失調症を有する疑いのある対象においてフラタキシンレベルの低下を緩徐化するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の 1 以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6 週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12 週間以上毎日投与される場合に有効である。

20

#### 【0302】

本願は更に、必要とする対象においてフラタキシン発現レベルを増大させるために使用される (i) 式 E-I の化合物を含む組成物；又は (ii) 式 C-I の化合物に関する。幾つかの実施形態では、この化合物又は組成物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択されるフリードライヒ運動失調症の 1 以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6 週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12 週間以上毎日投与される場合に有効である。

30

#### 【0303】

本願は更に、必要とする対象においてフリードライヒ運動失調症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-I の化合物、又は (ii) 式 C-I の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。本願は更に、哺乳動物対象において正常な対照対象と比較してフラタキシン発現レベルを増大させるための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式 E-I の化合物、又は (ii) 式 C-I の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。

40

幾つかの実施形態では、この薬剤は、6 週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12 週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象においてフラタキシンレベルを増大させるために有効である。

#### 【0304】

幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体 I 欠乏症を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-I の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、

50

及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。それらは代替的な治療実施形態である（すなわち、それらは *in-vivo* において還元型と酸化型：それぞれ  $C-I \leftrightarrow E-I$  の間を循環し得る）と考えられるので、幾つかの実施形態では、本願は、必要とする対象において複合体 I 欠乏症を治療又は予防するための方法であって、対象に治療上有効な量の式  $C-I$  の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

#### 【0305】

幾つかの実施形態では、式  $E-I$  の化合物又は式  $C-I$  の化合物は、6週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式  $E-I$  の化合物又は式  $C-I$  の化合物は、12週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式  $E-I$  の化合物又は式  $C-I$  の化合物は、複合体 I 欠乏症と診断されている対象に投与され、場合によっては、複合体 I 欠乏症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の1以上を含む。幾つかの実施形態では、対象は哺乳動物である。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式  $E-I$  の化合物又は式  $C-I$  の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

#### 【0306】

本願は更に、哺乳動物対象において複合体 I 欠乏症を治療するために使用される (i) 式  $E-I$  の化合物を含む組成物；又は (ii) 式  $C-I$  の化合物に関する。このような使用の有効性は、正常な対照対象との比較によって決定することができる。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害からなる群から選択される複合体 I 欠乏症の1以上の症状を治療するために有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この組成物又は化合物は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。

#### 【0307】

本願は更に、必要とする対象において複合体 I 欠乏症を治療又は予防するための薬剤の調製における組成物の使用に関し、この組成物は、治療上有効な量の (i) 式  $E-I$  の化合物、又は (ii) 式  $C-I$  の化合物、その薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物を含む。幾つかの実施形態では、この薬剤は、6週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、12週間以上毎日投与される場合に有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、複合体 I 欠乏症を有すると診断された対象において細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) レベルを増大させるために有効である。幾つかの実施形態では、この薬剤は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断された対象などの対象の組織において細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) レベルを増大させるために有効である。

#### 【0308】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリポキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式  $E-I$  の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてリポキシゲナーゼ-15活性を低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式  $C-I$  の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式  $E-I$  又は  $C-I$  の化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキシン発現の低下を有する。

## 【0309】

幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、6 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、12 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

10

## 【0310】

幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 E-I の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、本願は、フリードライヒ運動失調症を有する又は有する疑いのある哺乳動物対象においてフェロトシスを低減又は阻害するための方法であって、対象に治療上有効な量の式 C-I の化合物（上記の通り）、又はその薬学上許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。幾つかの実施形態では、式 E-I 又は C-I の化合物が投与される哺乳動物対象は、正常な対照対象と比較してフラタキン

20

## 【0311】

幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、6 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、12 週間以上、毎日投与される。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、フリードライヒ運動失調症を有すると診断されている対象に投与され、場合によっては、フリードライヒ運動失調症は、筋力低下、協調失調、視覚障害、聴覚障害、不明瞭言語、脊柱側湾症、糖尿病、及び心臓障害の 1 以上を含む。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、式 E-I の化合物又は式 C-I の化合物は、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹膜内投与、皮内投与、眼内投与、眼科投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、イオン導入投与、経粘膜投与、硝子体内投与、又は筋肉内投与される。

30

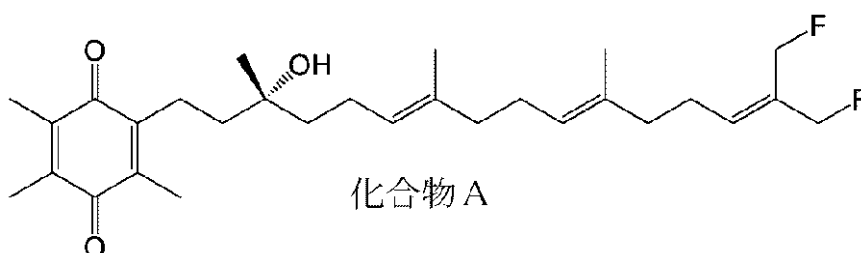
## 【実施例】

## 【0312】

実施例 1：2-((R, 6E, 10E)-16-フルオロ-15-(フルオロメチル)-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルヘキサデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン（化合物 A）の合成

40

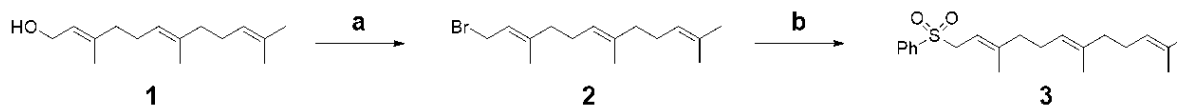
## 【化 273】



スキーム 1：

50

## 【化 2 7 4】



## 【0 3 1 3】

ステップ a. (2E, 6E) - 1 - ブロモ - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 2, 6, 10 - トリエン (2) の合成

乾燥テトラヒドロフラン (THF、30 mL) 中、(2E, 6E) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 2, 6, 10 - トリエン - 1 - オール (1、2 g、8.99 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に、三臭化リン (PBr<sub>3</sub>、1.02 mL、10.8 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を氷上に注ぎ (50 g)、ジエチルエーテル (Et<sub>2</sub>O、3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して 2 (2.5 g) を 98% の収率で得た。

10

## 【0 3 1 4】

ステップ b. ((2E, 6E) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 2, 6, 10 - トリエン - 1 - イル) スルホニル) ベンゼン (3) の合成

乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF、30 mL) 中、2 (2.5 g、8.81 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に、フェニルスルフィン酸ナトリウム塩 (1.89 g、11.5 mmol) を一度に加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (80 mL) 及び酢酸エチル (EtOAc、500 mL) の添加により急冷し、室温で 15 分間攪拌した。水相を除去し、有機相を飽和 NaCl (ブライン、4 × 80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 10 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、3 (1.36 g) を 45% の収率で得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ = 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.68 - 7.48 (m, 3H), 5.24 - 5.00 (m, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 8H), 1.62 - 1.53 (m, 9H), 1.32 - 1.29 ppm (m, 3H)。

30

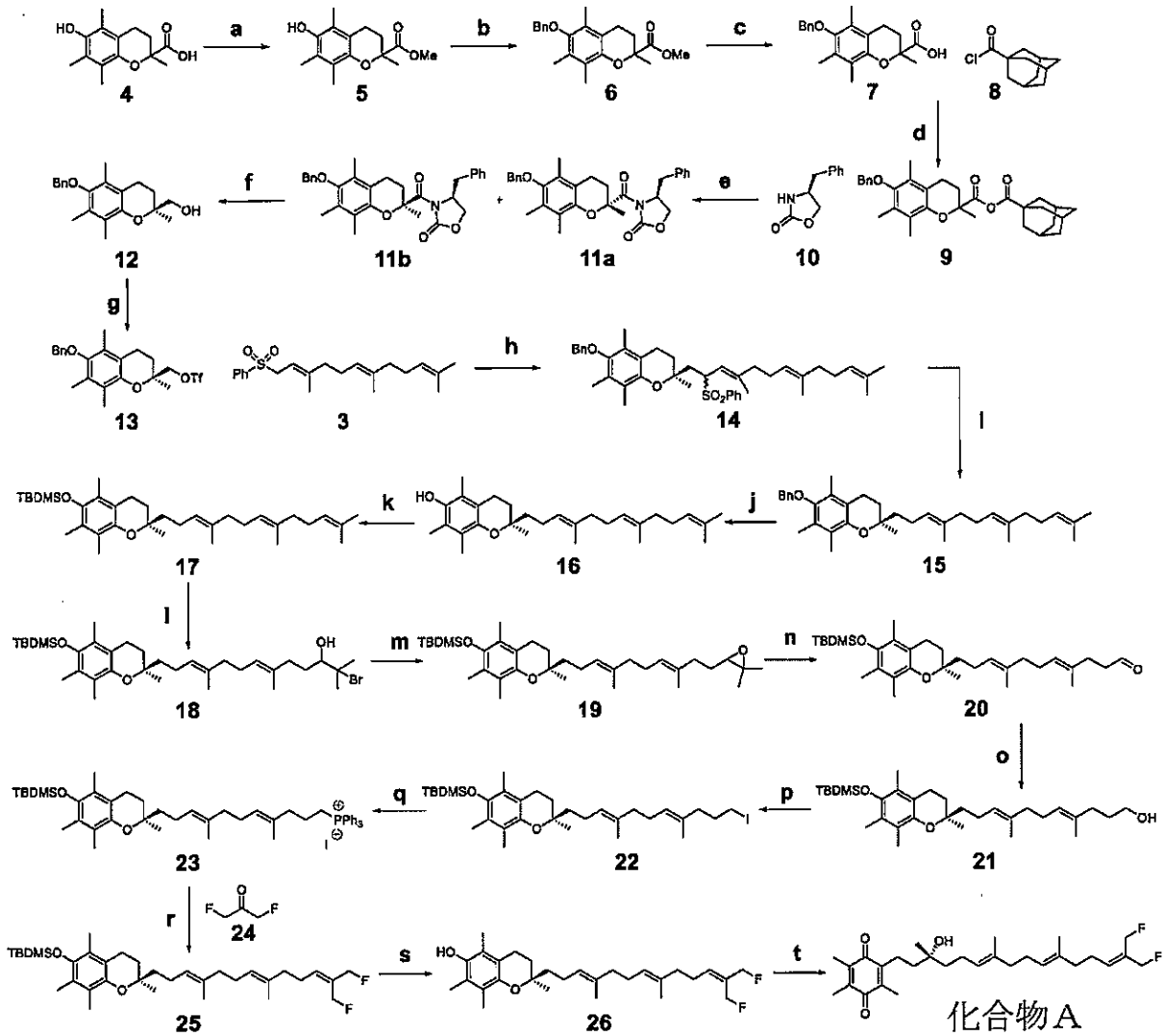
## 【0 3 1 5】

スキーム 2 :

40

50

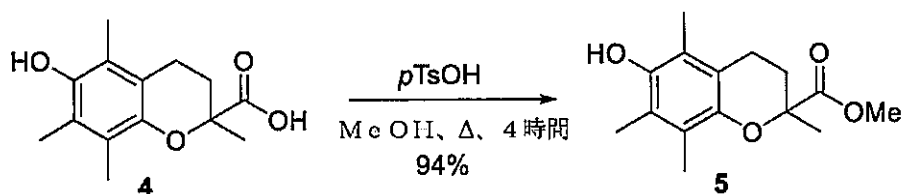
## 【化 2 7 5】



## 【0 3 1 6】

ステップ a. 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル (5) の合成

## 【化 2 7 6】



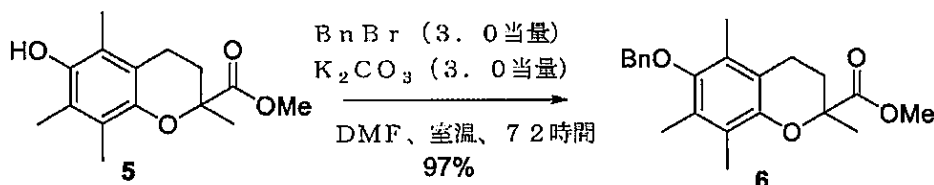
4 (10 g、40 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (3.8 g、20 mmol) の混合物に乾燥メタノール (80 mL) を加え、この反応混合物を還流下で 4 時間撹拌した。室温に冷却した後、メタノール (MeOH) を減圧下で除去した。次に、EtOAc (600 mL) 及び飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (200 mL) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間撹拌した。水相を分離し、有機相を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( $3 \times 100$  mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。減圧下で揮発性物質を蒸発させた後、5 (9.9 g) を 94% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.45 (br s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.62–2.46 (m, 1H), 2.42–2.23 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86–1.71 (m, 1H), 1.51 ppm (s, 3H).

【0317】

ステップb. 6 – (ベンジルオキシ) – 2, 5, 7, 8 – テトラメチルクロマン – 2 – カルボン酸メチル (6) の合成

【化277】



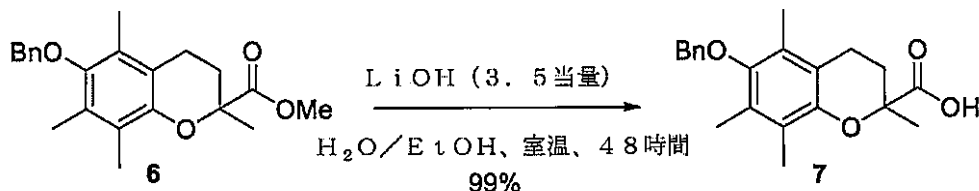
乾燥DMF (30 mL) 中、5 (5.0 g、18.9 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.8 g、56.7 mmol) の懸濁液に臭化ベンジル (6.7 mL、56.7 mmol) を加え、この反応混合物を室温で72時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (600 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (100 mL) の添加により急冷し、室温で15分間撹拌した。水相を分離した後、有機相をブライン (3 × 150 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc (20:1) の混合物を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、6 (6.5 g) を97%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.53–7.29 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.70–2.38 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.94–1.81 (m, 1H), 1.62 ppm (s, 3H).

【0318】

ステップc. 6 – (ベンジルオキシ) – 2, 5, 7, 8 – テトラメチルクロマン – 2 – カルボン酸 (7) の合成

【化278】



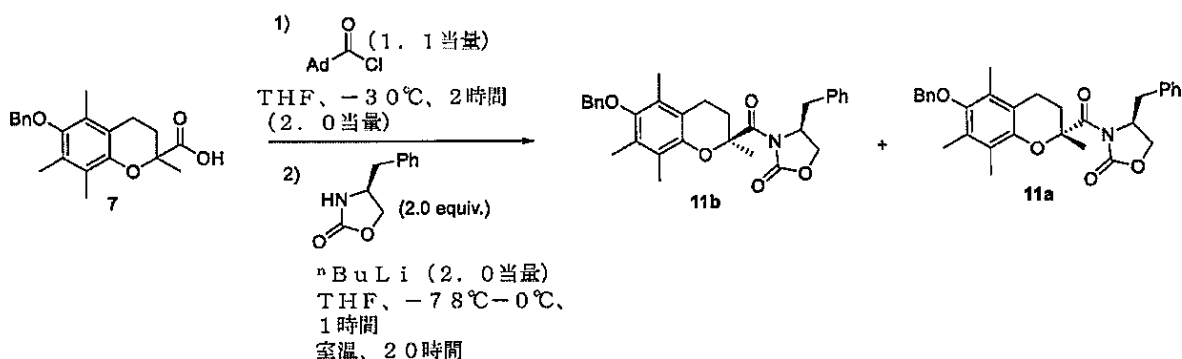
$\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (70 mL; 1:2.5) 中、6 (3.6 g、10.2 mmol) の懸濁液に  $\text{LiOH}$  (1.50 g、35.7 mmol) を加え、得られた混合物を室温で48時間撹拌した。減圧下でエタノールを除去した後、残った水溶液を水 (10 mL) で希釈し、pH 2 に酸性化した。生じた白色沈澱を濾過し、水 (3 × 15 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、7 (3.44 g) を99%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.52–7.29 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 2.66–2.24 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09–2.03 (m, 6H), 1.81–1.68 (m, 1H), 1.51 ppm (s, 3H).

## 【0319】

ステップd、e. (S)-4-ベンジル-3-((S)-6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボニル)オキサゾリジン-2-オン(11aと11bの混合物)の合成

## 【化279】



10

アルゴン雰囲気下、乾燥THF(120 mL)中、7(6.62 g、19.5 mmol)の冷却( $-30^\circ\text{C}$ )溶液に、乾燥THF(20 mL)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (3.5 mL、25.4 mmol)中、塩化1-アダマンタンカルボニル(4.25 g、21.4 mmol)の溶液を加え、得られた混合物を同じ温度で2時間撹拌した。次に、反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。乾燥THF(100 mL)中、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(6.91 g、39 mmol)の冷却( $-78^\circ\text{C}$ )溶液に、 $n$ -ブチルリチウム( $n\text{BuLi}$ 、ヘキサン中2.3 M、17 mL、39 mmol)を滴下し、得られた混合物をカニューレによって10分かけて、活性化された酸溶液に移した。次に、この反応混合物を氷浴に置き、1時間撹拌した。冷却浴を除去した後、この反応混合物を室温で20時間撹拌した。この反応混合物を $\text{EtOAc}$ (500 mL)及び水(100 mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で15分間撹拌した。水相を分離した後、有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液( $3 \times 100\text{ mL}$ )及びブライン(100 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られたジアステレオマーの粗混合物を、石油エーテルと $\text{EtOAc}$ の混合物を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより分離した。極性の低いジアステレオマー11aは $\text{PE}/\text{EtOAc}$ (40:3)によりカラムから溶出したが、求める極性のより高い11bは $\text{PE}/\text{EtOAc}$ (10:1)により溶出した。従って、11b(2.9 g)を60%の収率で得、極性のより低い11a(3.4 g)を70%の収率で得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$  of 11b: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.50–7.17 (m, 8H), 7.09–7.04 (m, 2H), 4.72–4.60 (m, 3H), 4.16–4.08 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.69–2.49 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19–2.07 (m, 4H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.87 ppm (s, 3H).

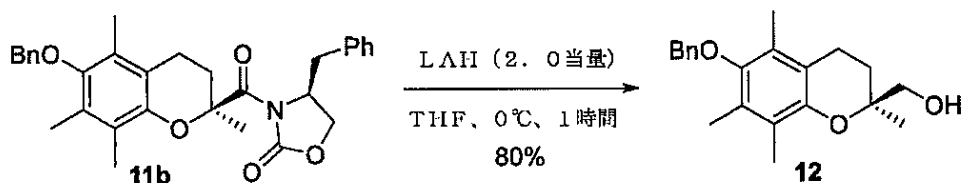
40

## 【0320】

ステップf. (S)-((6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メタノール(12)の合成

50

## 【化 2 8 0】



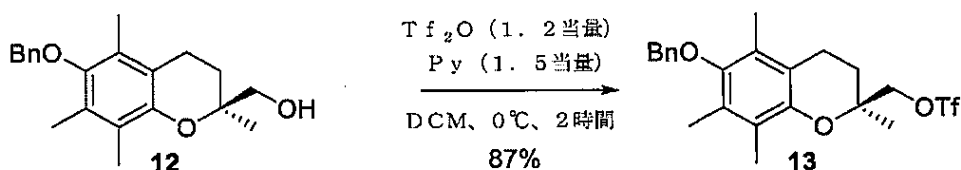
乾燥 THF (150 mL) 中、11b (14.4 g、28.8 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、THF 中、水素化リチウムアルミニウム溶液 (1 M、58 mL、57.6 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。継続的冷却下、余分な水素化リチウムアルミニウムが急冷されるまでエタノールを滴下した。次に、1 M NaOH 水溶液 (230 mL) を滴下し、室温で 15 分間攪拌した。再び 0 °C に冷却した後、得られた混合物が約 pH 4 になるまで 1 M 塩酸水溶液 (HCl) を加えた。次に、ジクロロメタン (DCM、500 mL) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。有機相を分離した後、水相を DCM (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 40 : 7) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、12 (7.5 g) を 80 % の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.53–7.47 (m, 2H), 7.45–7.30 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 3.70–3.57 (m, 2H), 2.70–2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.25–1.23 ppm (m, 3H).

## 【0321】

ステップ g. トリフルオロメタンスルホン酸 (S) – (6 – (ベンジルオキシ) – 2, 5, 7, 8 – テトラメチルクロマン – 2 – イル) メチル (13) の合成

## 【化 2 8 1】



乾燥 DCM (100 mL) 中、12 (7.5 g、23.0 mmol) の溶液に、ピリジン (2.8 mL、34.5 mmol) を加えた。0 °C に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4.6 mL、27.6 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷 (30 g) の添加により急冷し、室温に温めた。次に、EtOAc (600 mL) 及び水 (150 mL) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。水相を分離し、有機相をブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。揮発性物質を除去した後、13 (9.15 g) を 87 % の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.55–7.30 (m, 5H), 4.70 (s, 2H), 4.53–4.40 (m, 2H), 2.72–2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.38 ppm (s, 3H).

ステップ h. (2S) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 -  
 ( (3E, 7E) - 4, 8, 12 - トリメチル - 2 - (フェニルスルホニル) トリデカ -  
 3, 7, 11 - トリエン - 1 - イル) クロマン (14) の合成  
 【化 282】



20

30

【化 2 8 3】



50

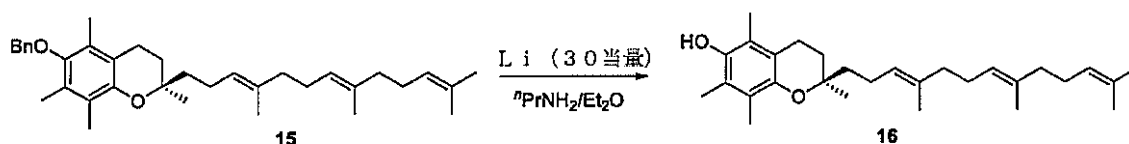
無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物 (1 : 0 → 50 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、15 (3.5 g) を 87% の収率で得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.53–7.47 (m, 2H), 7.43–7.30 (m, 3H), 5.18–5.06 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 2.64–2.57 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19–2.02 (m, 12H), 2.02–1.92 (m, 4H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.70–1.52 (m, 14H), 1.27 ppm (s, 3H)。

【0324】

10

ステップ j. (R)–2, 5, 7, 8–テトラメチル–2–((3E, 7E)–4, 8, 12–トリメチルトリデカ–3, 7, 11–トリエン–1–イル)クロマン–6–オール (16) の合成

【化284】



20

アルゴン下、*n*–プロピルアミン (100 mL) 及びジエチルエーテル (60 mL) 中、リチウム (1.21 g, 175 mmol) の冷却 (0 °C) 懸濁液に、 $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) 中、15 (3.0 g, 5.83 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。再び 0 °C に冷却した後、この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) に添加によって注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物 (1 : 0 → 20 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、定量的収量の 16 (2.48 g) を得た。

30

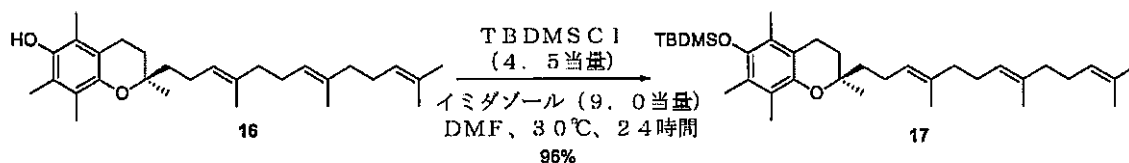
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.17–5.05 (m, 3H), 4.16 (br s, 1H), 2.66–2.56 (m, 2H), 2.18–1.93 (m, 19H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.70–1.49 (m, 14H), 1.25 ppm (s, 3H)。

【0325】

ステップ k. *tert*–ブチルジメチル ((R)–2, 5, 7, 8–テトラメチル–2–((3E, 7E)–4, 8, 12–トリメチルトリデカ–3, 7, 11–トリエン–1–イル)クロマン–6–イル)オキシ)シラン (17) の合成

【化285】

40



乾燥 DMF (10.0 mL) 中、塩化 *tert*–ブチルジメチルシリル (TBDMSCl, 3.95 g, 26.2 mmol) の溶液に、乾燥 DMF (10. mL) 中、16 (2.48 g, 5.83 mmol) 及びイミダゾール (3.57 g, 52.5 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液を加え、この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次に、この反応混

50

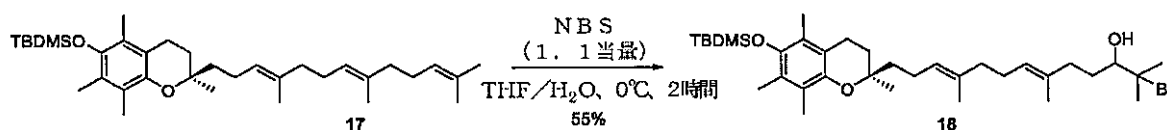
合物をEtOAc (600 mL) 及び水 (100 mL) で希釈し、室温で15分間撹拌した。水相を分離し、有機相を水 (3×100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物を溶離剤 (1:0→50:1) として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、17 (3.00 g) を96%の収率で無色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17–5.06 (m, 3H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 15H), 2.01–1.93 (m, 4H), 1.87–1.73 (m, 2H), 1.70–1.48 (m, 14H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H)。

10

【0326】

ステップl. (6E, 10E)–2–ブromo–13–((R)–6–((tert–ブチルジメチルシリル)–オキシ)–2, 5, 7, 8–テトラメチルクロマン–2–イル)–2, 6, 10–トリメチルトリデカ–6, 10–ジエン–3–オール (18) の合成  
【化286】



20

0°Cで、THF (30 mL) 及びH<sub>2</sub>O (12 mL) 中、17 (1.2 g、2.23 mmol) の溶液に、THF (10 mL) 中、N–ブromosuccinimide (436 mg、2.45 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を0°Cで2時間撹拌した後、この反応混合物をEt<sub>2</sub>O (300 mL) 及び水 (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で15分間撹拌した。有機相を分離し、水相をEt<sub>2</sub>O (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物を溶離剤 (1:0→100:3) として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、18 (0.78 g) を55%の収率で無色のオイルとして得た。

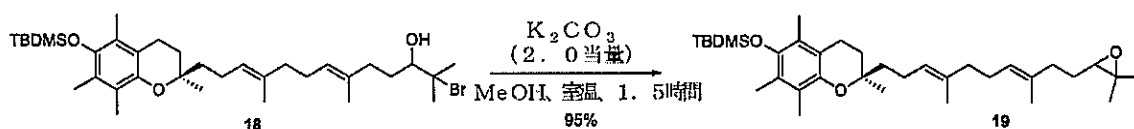
30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.22–5.10 (m, 2H), 4.00–3.94 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.18–1.91 (m, 18H), 1.87–1.72 (m, 3H), 1.69–1.47 (m, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H)。

【0327】

ステップm. tert–ブチル ((2R)–2–((3E, 7E)–10–(3, 3–ジメチルオキシラン–2–イル)–4, 8–ジメチルデカ–3, 7–ジエン–1–イル)–2, 5, 7, 8–テトラメチルクロマン–6–イル) オキシ) ジメチルシラン (19) の合成  
【化287】

40



MeOH (30 mL) 中、18 (2.1 g、3.30 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

50

(0.912 g、6.60 mmol)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間撹拌した。次に、この反応混合物を水(100 mL)で急冷し、得られた水相をEt<sub>2</sub>O(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗19(1.74 g)を95%の収率で得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

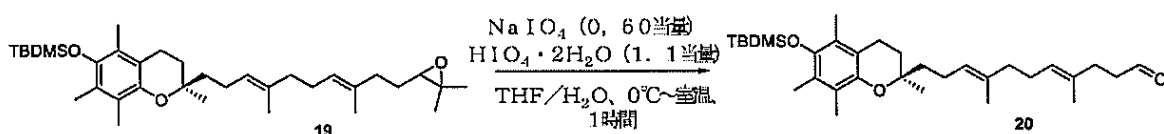
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.18–5.09 (m, 2H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 15H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.70–1.47 (m, 10H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

10

【0328】

ステップn. (4E, 8E)-11-((R)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4,8-ジメチルウンデカ-4,8-ジエナール(20)の合成

【化288】



20

0℃で、19(1.74 g、3.14 mmol)、THF(20 mL)、及び水(4.0 mL)の撹拌混合物を、過ヨウ素酸ナトリウム(402 mg、1.88 mmol)及び過ヨウ素酸(786 mg、3.45 mmol)で順次処理した。得られた混合物を0℃で10分間撹拌した後、室温に温めた。1時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間撹拌した。二相性の層を分離し、水層をEt<sub>2</sub>O(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗20(1.61 g)をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

30

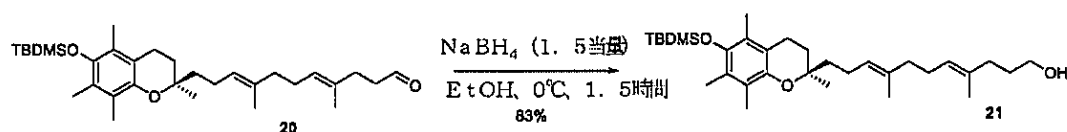
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.73 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.9 Hz, 1H), 5.16–5.08 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 4H), 2.34–2.27 (m, 2H), 2.16–2.00 (m, 13H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.87–1.73 (m, 2H), 1.68–1.48 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0329】

ステップo. (4E, 8E)-11-((R)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4,8-ジメチルウンデカ-4,8-ジエン-1-オール(21)の合成

40

【化289】



0℃で、エタノール(25 mL)中、20(1.61 g、3.14 mmol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(178 mg、4.71 mmol)を加えた。室温で1.5時間撹拌した後、この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)の添加により急冷し、ジエチル

50

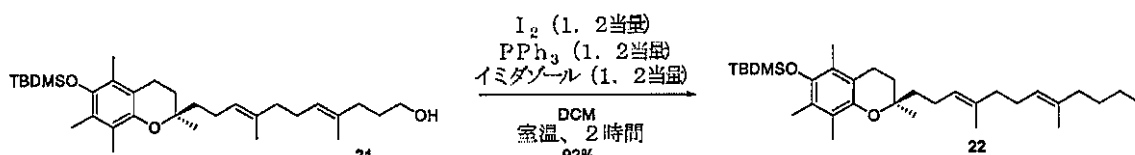
エーテル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 1/0 → 20/3) により精製し、21 (1.34 g、83%) を無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.17–5.10 (m, 2H), 3.65–3.58 (m, 2H), 2.60–2.53 (m, 2H), 2.17–1.93 (m, 17H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.70–1.46 (m, 10H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H)。

【0330】

ステップ p. *tert*-ブチル ((*R*)-2-((3*E*, 7*E*)-11-ヨード-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-6-イル) オキシ) ジメチル-シラン (22) の合成

【化290】



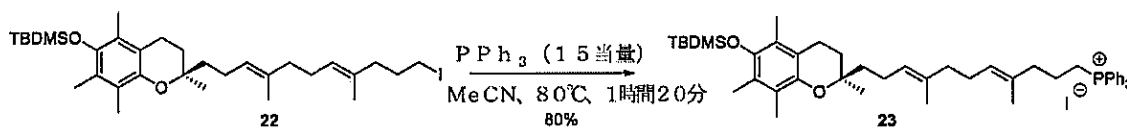
乾燥 DCM (30 mL) 中、 $\text{PPh}_3$  (818 mg、3.12 mmol) 及びイミダゾール (212 mg、3.12 mmol) の溶液に、乾燥 DCM (20 mL) 中、21 (1.34 g、2.60 mmol) の溶液を加えた。次に、ヨウ素 (792 mg、3.12 mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を石油エーテル (200 mL) で希釈し、得られた懸濁液をシリカゲル層で濾過した。このシリカゲルを追加量の石油エーテルと DCM (5:1; 50 mL) の混合物で洗浄し、得られた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:0 → 50:1) により精製し、22 (1.49 g、92%) を無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.18–5.09 (m, 2H), 3.13 (t,  $^3J_{(\text{H},\text{H})}$  = 7.0 Hz, 2H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.18–1.72 (m, 21H), 1.68–1.47 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H)。

【0331】

ステップ q. ヨウ化 (4*E*, 8*E*)-11-((*R*)-6-((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-イル)-4, 8-ジメチルウンデカ-4, 8-ジエン-1-イル) トリフェニル-ホスホニウム (23) の合成

【化291】



乾燥 MeCN (12 mL) 中、22 (0.6 g、0.960 mmol) 及び  $\text{PPh}_3$  (3.78 g、14.4 mmol) の溶液を 85 °C で1時間20分攪拌した。室温に冷却した後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCMと EtOAc の混合物 (

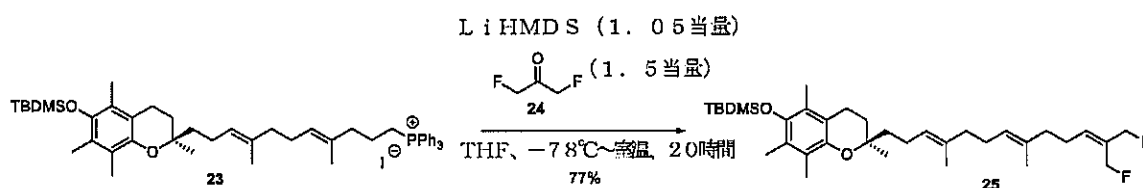
1 : 0 → 1 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、23 (0.68 g) を80%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.88–7.63 (m, 15H), 5.17–5.04 (m, 2H), 3.74–3.63 (m, 2H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 2H), 2.12–1.97 (m, 13H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.84–1.69 (m, 4H), 1.65–1.41 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0332】

ステップr. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-13-フルオロ-12-(フルオロメチル)-4, 8-ジメチルトリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)-ジメチルシラン(25)の合成

【化292】



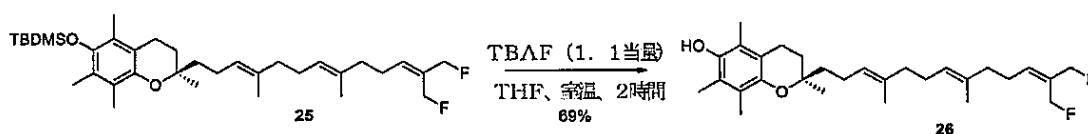
アルゴン雰囲気下、乾燥THF (20 mL) 中、23 (0.800 g、0.902 mmol) の冷却 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 撹拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド (THF 中1 M 溶液、0.95 mL、0.947 mmol) を加えた。同じ温度で30分間撹拌した後、乾燥THF (2.0 mL) 中、1, 3-ジフルオロアセトン (24、97  $\mu\text{L}$ 、1.35 mmol) の溶液を滴下した。同じ温度で1時間、継続的に撹拌した後、この反応混合物をゆっくり (およそ4時間で) 室温に温め、一晚撹拌した。この反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、得られた混合物を室温で5分間撹拌した。次に、有機相を分離し、水相を  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル /  $\text{EtOAc}$  1 : 0 → 100 : 1) により精製し、25 (0.4 g) を77%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.88–5.80 (m, 1H), 5.18–5.07 (m, 2H), 4.99 (d,  $^2J_{\text{H,F}} = 48 \text{ Hz}$ , 2H), 4.87 (d,  $^2J_{\text{H,F}} = 48 \text{ Hz}$ , 2H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 2H), 2.18–1.92 (m, 17H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.69–1.48 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

【0333】

ステップs. (R)-2-((3E, 7E)-13-フルオロ-12-(フルオロメチル)-4, 8-ジメチルトリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール (26) の合成

【化293】



10

20

30

40

50

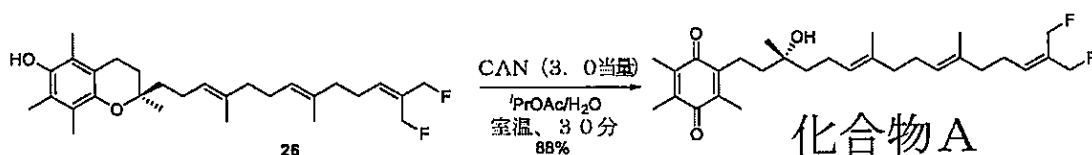
乾燥THF (20 mL) 中、25 (0.4 g、0.696 mmol) の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF 中、1 M フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF) 溶液 (0.77 mL、0.766 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後 (薄層クロマトグラフィー (TLC) により決定)、冷却 (氷浴) 反応混合物を Et<sub>2</sub>O (150 mL) 及び水 (50 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相を Et<sub>2</sub>O (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 1 : 0 → 40 : 3) により精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (MeCN / H<sub>2</sub>O ; 85 - 100 % の MeCN) により再精製し、26 (220 mg) を 69 % の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.88 - 7.79 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.7 Hz, 2H), 4.86 (d, <sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.6 Hz, 2H), 4.17 (br s, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 1.92 (m, 17H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 8H), 1.25 ppm (s, 3H) .

【0334】

ステップ t. 2 - ((R, 6E, 10E) - 16-フルオロ-15-(フルオロメチル)-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルヘキサデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル) - 3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物 A) の合成

【化294】



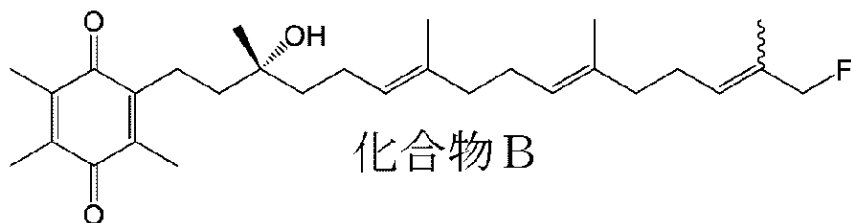
室温で、酢酸イソプロピル (*i*PrOAc、6.0 mL) 中、26 (220 mg、0.478 mmol) の溶液に、水 (1.4 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (CAN、784 mg、1.43 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0 ° に冷却した後、この反応混合物をブライン (50 mL) 及び EtOAc (200 mL) により急冷した。得られた混合物を室温で。次に、水相を分離し、有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 20 : 3) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 A (200 mg) を 88 % の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ = 5.89 - 5.80 (m, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.6 Hz, 2H), 4.86 (d, <sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 17H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.25 ppm (s, 3H) .

【0335】

実施例 2 : 2 - ((R, 6E, 10E) - 16-フルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル) - 3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物 B) の合成

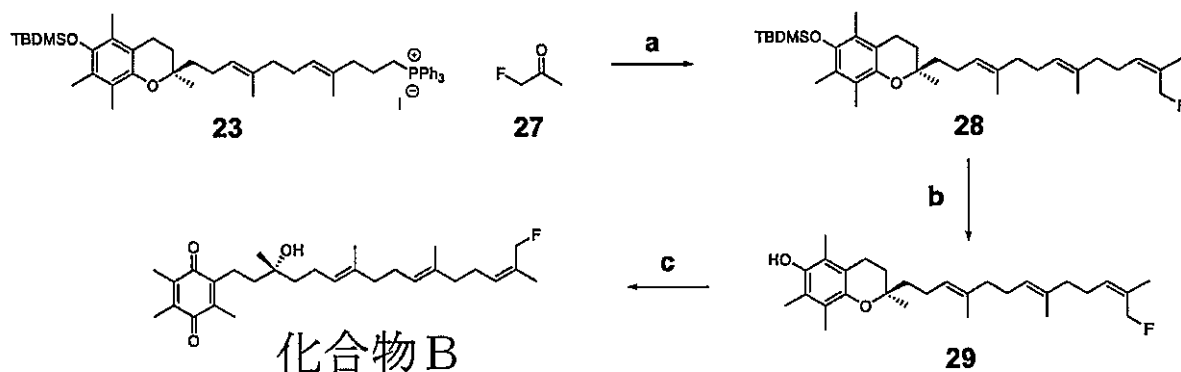
【化 2 9 5】



スキーム 3 :

【化 2 9 6】

10



20

【0 3 3 6】

ステップ a. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-13-フルオロ-4, 8, 12-トリメチルトリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(28)の合成

アルゴン雰囲気下、乾燥 THF (15 mL) 中、23 (0.750 g、0.845 mmol、実施例 1 で上記した手順に従って作製) の冷却 (-78 °C) 攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド (THF 中 1 M 溶液、0.89 mL、0.887 mmol) に加えた。同じ温度で 30 分間攪拌した後、乾燥 THF (2.0 mL) 中、フルオロアセトン (27、92 μL、1.27 mmol) の溶液を滴下した。同じ温度で 1 時間、継続的に攪拌した後、この反応混合物をゆっくり (およそ 4 時間で) 室温に温め、一晩攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (150 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 1:0 → 100:1) により精製し、28 (0.37 g、11 Z/11 E dr 約 6:1、<sup>1</sup>H-NMR により決定) を 79% の収率でジアステレオマーの混合物として得た。

30

主要な 11 Z-ジアステレオマーの <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.43 – 5.36 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.7 Hz, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 2.20 – 1.91 (m, 17H), 1.88 – 1.72 (m, 4H), 1.71 – 1.46 (m, 11H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

40

【0 3 3 7】

ステップ b. (R)-2-((3E, 7E)-13-フルオロ-4, 8, 12-トリメチルトリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-6-オール (29) の合成

乾燥 THF (15 mL) 中、28 (0.37 g、0.664 mmol) の溶液を氷浴中

50

で冷却すると共に、THF中1M TBAF溶液（0.66 mL、0.664 mmol）を滴下した。この反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応が完了した後（TLCにより決定）、冷却（氷浴）反応混合物をEt<sub>2</sub>O（150 mL）及び水（50 mL）の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル（2×80 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 1：0→40：3）により精製し、29（270 mg、dr 約7：1、<sup>1</sup>H-NMRにより決定）を92%の収率でジアステレオマーの混合物として得た。

主要な11Z-ジアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：  
 $\delta$  = 5.44 - 5.34（m，1H），5.17 - 5.06（m，2H），4.86（d，<sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.7 Hz，2H），4.18（s，1H），2.67 - 2.55（m，2H），2.23 - 1.91（m，17H），1.88 - 1.72（m，4H），1.70 - 1.49（m，11H），1.25 ppm（s，3H）。

10

【0338】

ステップc. 2-（（R，6E，10E）-16-フルオロ-3-ヒドロキシ-3，7，11，15-テトラメチルヘキサデカ-6，10，14-トリエン-1-イル）-3，5，6-トリメチルシクロヘキサ-2，5-ジエン-1，4-ジオン（化合物B）の合成  
 室温で、iPrOAc（5.9 mL）中、29（222 mg、0.502 mmol）の溶液に、水（1.3 mL）中、硝酸アンモニウムセリウム（IV）（828 mg、1.51 mmol）の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン（50 mL）及びEtOAc（200 mL）の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→10：1）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物B（150 mg）を65%の収率でジアステレオマーの混合物として得た（14Z：14E dr 約8：1、<sup>1</sup>H-NMRにより決定）。

20

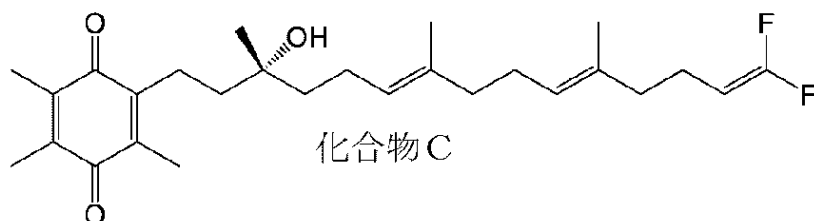
主要な14Z-ジアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>，400 MHz）：  
 $\delta$  = 5.37 - 5.28（m，1H），5.13 - 4.98（m，2H），4.80（d，<sup>2</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 47.7 Hz，2H），2.53 - 2.43（m，2H），2.15 - 1.85（m，17H），1.75 - 1.68（m，3H），1.57（s，3H），1.54 - 1.39（m，9H），1.18（s，3H）。MS（M+H）：459.3266。

30

【0339】

実施例3：2-（（R，6E，10E）-15，15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3，7，11-トリメチルペンタデカ-6，10，14-トリエン-1-イル）-3，5，6-トリメチルシクロヘキサ-2，5-ジエン-1，4-ジオン（化合物C）の合成  
 【化297】

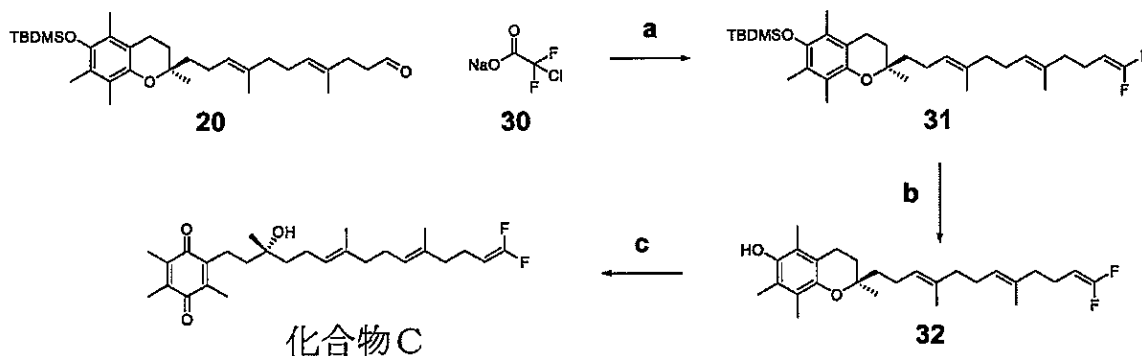
40



スキーム4：

50

## 【化 2 9 8】



10

## 【0340】

ステップa. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-12, 12-ジフルオロ-4, 8-ジメチルドデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(31)の合成

アルゴン下、20(1.30g、2.53mmol、実施例1で記載した手順に従って作製)、2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(30、771mg、5.06mmol)、及びトリフェニルホスフィン(PPh<sub>3</sub>、1.33g、5.06mmol)の混合物に、乾燥DMF(5.2mL)を加え、この反応混合物を105℃で2時間撹拌した。氷浴中で冷却した後、水(5.0mL)をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水(60mL)及びEt<sub>2</sub>O(400mL)により希釈し、室温で5分間撹拌した。水相を分離し、有機相を水(3×60mL)及びブライン(60mL)で洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→200:3)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、31(0.8g)をおよそ1当量のPPh<sub>3</sub>と共に39%の収率で得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17 – 5.06 (m, 2H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 19H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

30

## 【0341】

ステップb. (R)-2-((3E, 7E)-12, 12-ジフルオロ-4, 8-ジメチルドデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール(32)の合成

乾燥THF(30mL)中、およそ1.0当量のPPh<sub>3</sub>を含有する31(0.70g、0.865mmol)の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1M TBAF溶液(0.86mL、0.865mmol)を滴下した。この反応混合物を0℃で2時間撹拌した。反応が完了した後(TLCにより決定)、冷却(氷浴)反応混合物をEt<sub>2</sub>O(150mL)及び水(50mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間撹拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:0→20:1)により精製し、32(260mg)を74%の収率で得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.18 – 1.94 (m, 19

50

H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.47 (m, 8H), 1.25 ppm (s, 3H).

【0342】

ステップc. 2-((R, 6E, 10E)-15, 15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルペンタデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物C)の合成

室温で、*i*PrOAc (7.0 mL) 中、32 (260 mg、0.601 mmol) の溶液に、水 (1.6 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム(IV) (987 mg、1.80 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン (60 mL) 及びEtOAc (300 mL) の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0→10:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物C (150 mg) を56%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 19H), 1.67 – 1.44 (m, 10H), 1.24 ppm (s, 3H). MS (M+H): 449.2859.

【0343】

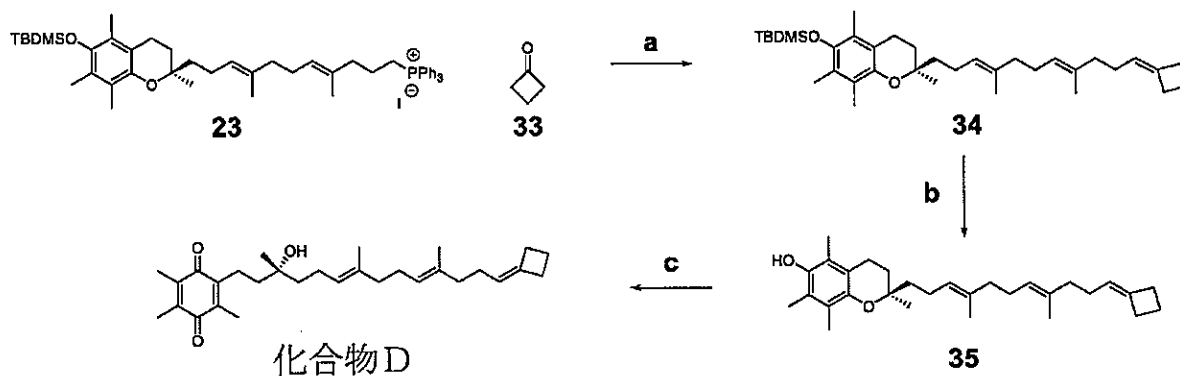
実施例4: 2-((R, 6E, 10E)-14-シクロブチリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物D)の合成

【化299】



スキーム5:

【化300】



【0344】

ステップa. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-11-シクロブチリデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(34)の合成

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下、乾燥THF（15 mL）中、23（0.750 g、0.845 mmol、実施例1で記載した手順に従って作製）の冷却（−78℃）攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（THF中1 M溶液、0.89 mL、0.887 mmol）を加えた。同じ温度で30分間攪拌した後、乾燥THF（2.0 mL）中、シクロブタノン（33、93 μL、1.27 mmol）の溶液を滴下した。同じ温度で1時間、継続的に攪拌した後、この反応混合物をゆっくり（およそ4時間で）室温に温め、一晚攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル（150 mL）及び水（50 mL）で希釈し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル（2×80 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 1：0→100：1）により精製し、34（0.37 g）を80%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： δ = 5.18 – 5.07（m, 2H）, 5.05 – 5.00（m, 1H）, 2.67 – 2.52（m, 6H）, 2.17 – 2.02（m, 13H）, 2.02 – 1.87（m, 8H）, 1.86 – 1.72（m, 2H）, 1.70 – 1.48（m, 8H）, 1.26（s, 3H）, 1.05（s, 9H）, 0.12 ppm（s, 6H）。

【0345】

ステップb.（R）-2-（（3E, 7E）-11-シクロブチリデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル）-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール（35）の合成

乾燥THF（20 mL）中、34（0.37 g、0.672 mmol）の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1 M TBAF溶液（0.74 mL、0.739 mmol）を滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後（TLCにより決定）、冷却（氷浴）反応混合物をEt<sub>2</sub>O（150 mL）及び水（50 mL）の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル（2×80 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 1：0→30：1）により精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（100%のMeCN）により再精製し、35（206 mg）を70%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： δ = 5.17 – 5.07（m, 2H）, 5.05 – 4.99（m, 1H）, 4.18（br s, 1H）, 2.67 – 2.58（m, 6H）, 2.20 – 2.03（m, 13H）, 2.02 – 1.88（m, 8H）, 1.88 – 1.73（m, 2H）, 1.70 – 1.50（m, 8H）, 1.26（s, 3H）。

【0346】

ステップc. 2-（（R, 6E, 10E）-14-シクロヘキシリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル）-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン（化合物D）の合成

室温で、iPrOAc（5.5 mL）中、35（206 mg、0.472 mmol）の溶液に、水（1.3 mL）中、硝酸アンモニウムセリウム（IV）（778 mg、1.42 mmol）の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン（50 mL）及びEtOAc（200 mL）の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→40：3）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（100%のMeCN）により再精製し、化合物D（142 mg）を66%の収率

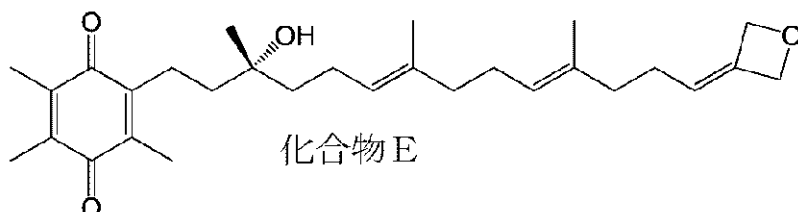
で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.18–5.11 (m, 1H), 5.11–5.05 (m, 1H), 5.04–4.97 (m, 1H), 2.65–2.50 (m, 6H), 2.14–1.85 (m, 21H), 1.66–1.45 (m, 10H), 1.24 ppm (s, 3H). MS (M+H): 453.3357.

【0347】

実施例5: 2-((R, 6E, 10E)-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチル-14-(オキセタン-3-イリデン)テトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物E)の合成  
【化301】

10

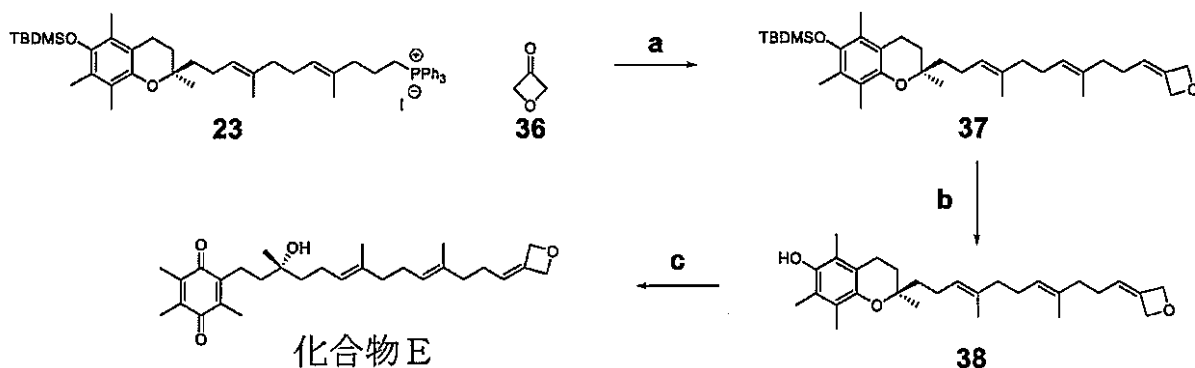


化合物E

スキーム6:

【化302】

20



30

【0348】

ステップa. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-4, 8-ジメチル-11-(オキセタン-3-イリデン)ウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(37)の合成

アルゴン雰囲気下、乾燥THF(15mL)中、23(0.750g、0.845mmol、実施例1で記載した手順に従って作製)の冷却(-78℃)攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(THF中1M溶液、0.89mL、0.887mmol)を加えた。同じ温度で30分間攪拌した後、乾燥THF(2.0mL)中、オキセタン-3-オン(36、81μL、1.27mmol)の溶液を滴下した。同じ温度で1時間、継続的に攪拌した後、この反応混合物をゆっくり(およそ4時間で)室温に温め、一晩攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル(150mL)及び水(50mL)で希釈し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×80mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:0→200:3)により精製し、37(0.316g)を68%の収率で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.24–5.19 (m, 2H), 5.19–5.06 (m, 5H), 2.61–2.52

50

(m, 2H), 2.18 – 1.89 (m, 19H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.47 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

【0349】

ステップb. (R)-2-((3E, 7E)-4, 8-ジメチル-11-(オキセタン-3-イリデン)ウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール (38) の合成

乾燥THF (20 mL) 中、37 (0.31 g、0.561 mmol) の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF 中、1 M フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液 (0.56 mL、0.561 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により決定)、冷却 (氷浴) 反応混合物を Et<sub>2</sub>O (150 mL) 及び水 (50 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 1:0→10:1) により精製し、38 (216 mg) を 88% の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.25 – 5.05 (m, 7H), 4.29 (s, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.25 – 1.89 (m, 19H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 8H), 1.25 ppm (s, 3H).

【0350】

ステップc. 2-((R, 6E, 10E)-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチル-14-(オキセタン-3-イリデン)テトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物E) の合成

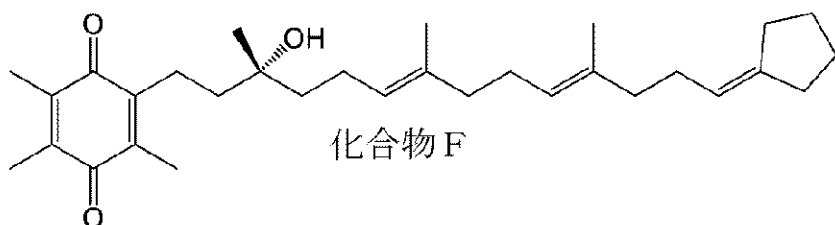
室温で、iPrOAc (5.9 mL) 中、38 (210 mg、0.479 mmol) の溶液に、水 (1.3 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (789 mg、1.44 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で 25 分間攪拌した。0℃ に冷却した後、この反応混合物をブライン (50 mL) 及び EtOAc (200 mL) の添加により急冷した。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0→20:3) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物E (155 mg) を 71% の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.25 – 5.05 (m, 7H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.15 – 1.88 (m, 19H), 1.64 (s, 3H), 1.61 – 1.45 (m, 7H), 1.25 ppm (s, 3H). MS (M+H): 455.3152.

【0351】

実施例6: 2-((R, 6E, 10E)-14-シクロペンチリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物F) の合成

【化303】



10

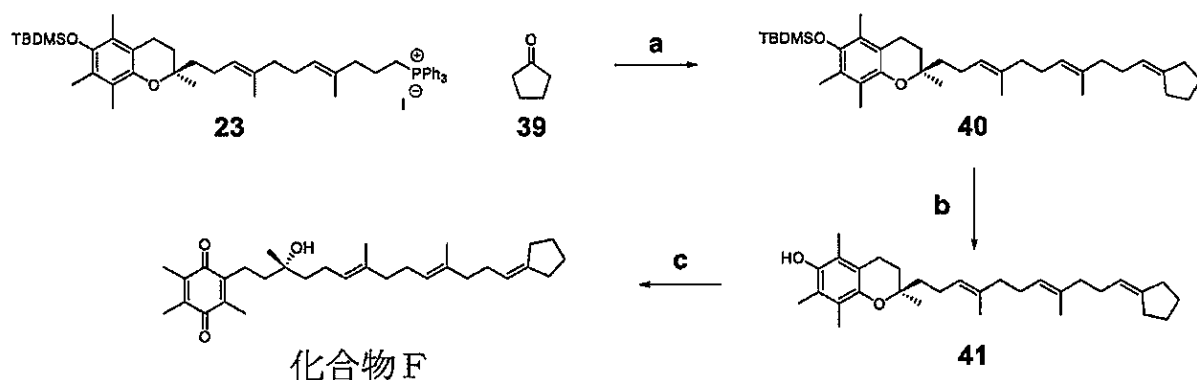
20

30

40

50

スキーム 7 :  
【化 3 0 4】



10

【0 3 5 2】

ステップ a. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-11-シクロペンチリデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(40)の合成

アルゴン雰囲気下、乾燥 THF (15 mL) 中、23 (0.750 g、0.845 mmol、実施例 1 で記載した手順に従って作製) の冷却 (-78°C) 攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド (THF 中 1 M 溶液、0.89 mL、0.887 mmol) を加えた。同じ温度で 30 分間攪拌した後、乾燥 THF (2.0 mL) 中、シクロペンタノン (39、112 μL、1.27 mmol) の溶液を滴下した。同じ温度で 1 時間、継続的に攪拌した後、この反応混合物をゆっくり (およそ 4 時間で) 室温に温め、一晩攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (150 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 1:0 → 100:1) により精製し、40 (0.32 g) を 67% の収率で得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17 - 5.07 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 1.93 (m, 23H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 12H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

30

【0 3 5 3】

ステップ b. (R)-2-((3E, 7E)-11-シクロペンチリデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール(41)の合成

乾燥 THF (15 mL) 中、40 (0.300 g、0.531 mmol) の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF 中 1 M TBAF 溶液 (0.58 mL、0.584 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC により決定)、冷却 (氷浴) 反応混合物を Et<sub>2</sub>O (150 mL) 及び水 (50 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 1:0 → 30:1) により精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (100% の MeCN) により再精製し、41 (170 mg) を 71% の収率で得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.18 - 5.07 (

50

m, 3 H), 4.20 (s, 1 H), 2.66 – 2.58 (m, 2 H), 2.27 – 1.94 (m, 23 H), 1.88 – 1.73 (m, 2 H), 1.69 – 1.44 (m, 12 H), 1.26 (s, 3 H).

【0354】

ステップc. 2-((R, 6E, 10E)-14-シクロペンチリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物F)の合成

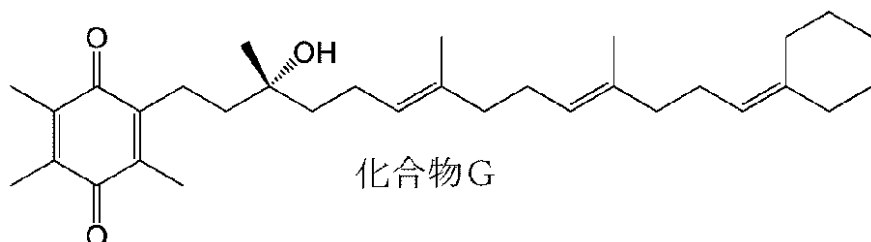
室温で、*i*PrOAc (4.4 mL) 中、41 (170 mg、0.377 mmol) の溶液に、水 (1.0 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム(IV) (619 mg、1.13 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン (50 mL) 及びEtOAc (200 mL) により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0 → 10:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (100%のMeCN) により再精製し、化合物F (57 mg) を32%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.18–5.07 (m, 3 H), 2.58–2.51 (m, 2 H), 2.23–2.14 (m, 4 H), 2.13–1.95 (m, 19 H), 1.65–1.43 (m, 14 H), 1.24 (s, 3 H). MS (M+H): 465.3377.

【0355】

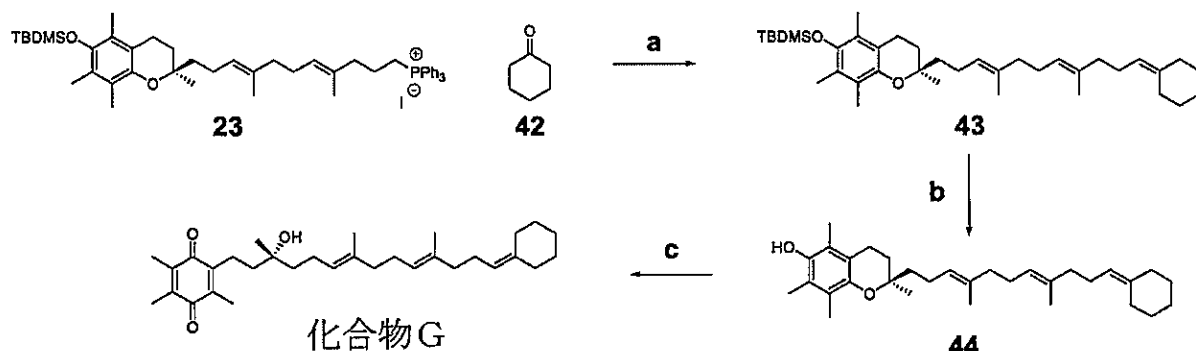
実施例7: 2-((R, 6E, 10E)-14-シクロヘキシリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物G)の合成

【化305】



スキーム8:

【化306】



【0356】

ステップa. tert-ブチル((R)-2-((3E, 7E)-11-シクロヘキシ

リデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(43)の合成

アルゴン雰囲気下、乾燥THF(15 mL)中、23(0.780 g、0.879 mmol、実施例1で記載した手順に従って作製)の冷却(-78℃)攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(THF中1 M溶液、0.92 mL、0.923 mmol)を加えた。同じ温度で30分間攪拌した後、乾燥THF(2.0 mL)中、シクロヘキサノン(42、137 µL、1.32 mmol)の溶液を滴下した。同じ温度で1時間、継続的に攪拌した後、この反応混合物をゆっくり(およそ4時間で)室温に温め、一晚攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル(150 mL)及び水(50 mL)で希釈し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:0→400:3)により精製し、43(0.46 g)を90%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.18 - 5.01 (m, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 19H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.43 (m, 14H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

【0357】

ステップb. (R)-2-((3E, 7E)-11-シクロヘキシリデン-4, 8-ジメチルウンデカ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール(44)の合成

乾燥THF(25 mL)中、43(0.44 g、0.760 mmol)の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1 M TBAF溶液(0.84 mL、0.836 mmol)を滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後(TLCにより決定)、冷却(氷浴)反応混合物をEt<sub>2</sub>O(150 mL)及び水(50 mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:0→40:3)により精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(100%のMeCN)により再精製し、44(260 mg)を74%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.18 - 5.00 (m, 3H), 4.19 (br s, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.21 - 1.91 (m, 23H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.41 (m, 14H), 1.26 (s, 3H).

【0358】

ステップc. 2-((R, 6E, 10E)-14-シクロヘキシリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン(化合物G)の合成

室温で、iPrOAc(6.5 mL)中、44(260 mg、0.559 mmol)の溶液に、水(1.5 mL)中、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(921 mg、1.68 mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン(50 mL)及びEtOAc(200 mL)の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→10:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(100%のMeCN)により再精製し、化合物G(205 mg)を76%の収率

で得た。

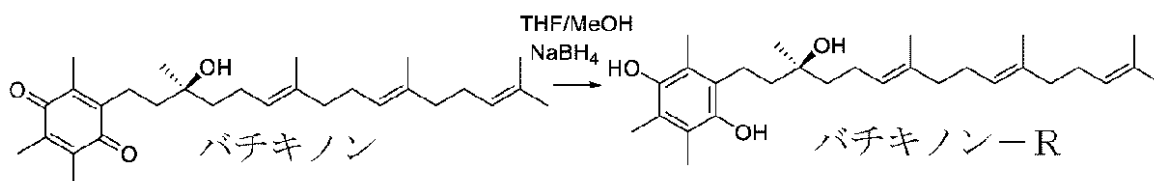
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.19–5.01 (m, 3H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.14–1.93 (m, 21H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58–1.43 (m, 12H), 1.25 ppm (s, 3H). MS (M+H): 481.3667.

【0359】

実施例8：還元型のバチキノン（「バチキノン-R」）の製造

スキーム9：

【化307】



バチキノン (20 mg) を、アルゴン雰囲気下で MeOH / THF (1 mL + 1 mL) の混合物に溶解させた。その後、 $\text{NaBH}_4$  (3 mg) を加え、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、室温で 2 分間攪拌しながら、この反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) 及び  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 mL) の添加により急冷した。水相を分離し、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、0.015 g (収率 74%) の還元バチキノン (バチキノン-R) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.17–5.08 (m, 3H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 9H), 2.11–1.96 (m, 11H), 1.71–1.68 (m, 5H), 1.62–1.56 (m, 11H), 1.25 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  145.9, 145.5, 136.1, 135.3, 131.4, 125.9, 124.5, 124.2, 124.0, 121.8, 120.7, 119.1, 74.0, 41.9, 41.0, 40.0, 30.5, 26.9, 26.7, 26.7, 25.8, 23.0, 20.7, 17.8, 16.2, 16.2, 12.5, 12.4, 12.2.

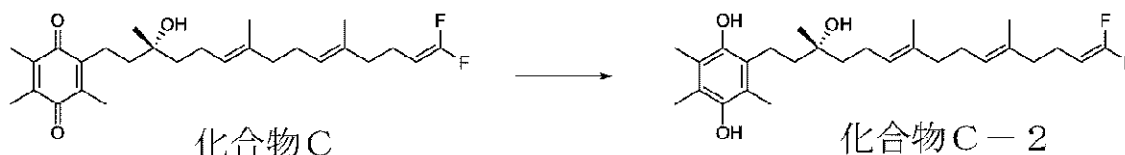
HRMS, [M+H]:  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_3$  (理論値: 443.3525). 実測値: 443.3516.

【0360】

実施例9：2-((R, 6E, 10E)-14-シクロヘキシリデン-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルテトラデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物 C 2; すなわち、還元型の化合物 C) の合成

スキーム10：

【化308】



アルゴン雰囲気下、 $\text{EtOH}$  (12 mL) 中、化合物 C (0.225 g、0.50 mmol、スキーム4で記載した手順に従って作製) の冷却 ( $-15^\circ\text{C}$ ) 攪拌溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (10 mg 0.25 mmol) を加えた。 $-15^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、この

反応物を 5 % (水溶液) 希 HCl 溶液の添加により急冷した。この反応混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。有機相を濾過し、溶媒を蒸発させた。次に、粗混合物をクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 1 : 0 → 40 : 3 及び EtOAc (1 : 0 → 10 : 1) により精製して純粋な化合物 C-2 を得た。

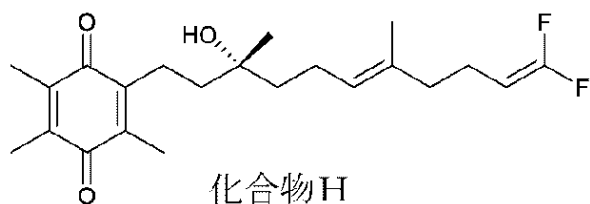
【0361】

この手順は化合物 C 及びパチキノンの両方に適合可能であるので、本明細書に開示される任意のキノン化合物をそれらの対応するヒドロキノン誘導体に変換するために好適であるはずである。

【0362】

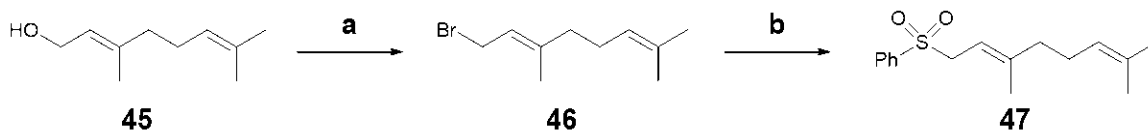
実施例 10 : (R, E) - 2 - (11, 11-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7-ジメチルウンデカ-6, 10-ジエン-1-イル) - 3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物 H) の合成

【化309】



スキーム 11 :

【化310】



【0363】

ステップ a. (E) - 1 - ブロモ - 3, 7 - ジメチルオクタ - 2, 6 - ジエン (46) の合成

乾燥 THF (100 mL) 中、45 (10 g、64.8 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、PBr<sub>3</sub> (7.39 mL、77.8 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0 °C で 40 分間攪拌した。次に、この反応混合物を氷上に注ぎ (200 g)、Et<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮し、46 (13.4 g) を 95 % の収率で得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップ (ステップ b) で使用した。

【0364】

ステップ b. (E) - ( (3, 7 - ジメチルオクタ - 2, 6 - ジエン - 1 - イル) スルホニル) ベンゼン (47) の合成

乾燥 DMF (130 mL) 中、46 (13.4 g、61.7 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、フェニルスルフィン酸ナトリウム塩 (13.2 g、80.2 mmol) を一度に加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (200 mL) 及び EtOAc (1200 mL) の添加により急冷し、室温で 15 分間攪拌した。水相を除去し、有機相をブライン (4 × 150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 10 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、47 (13.4 g) を 78 % の収率で得た。

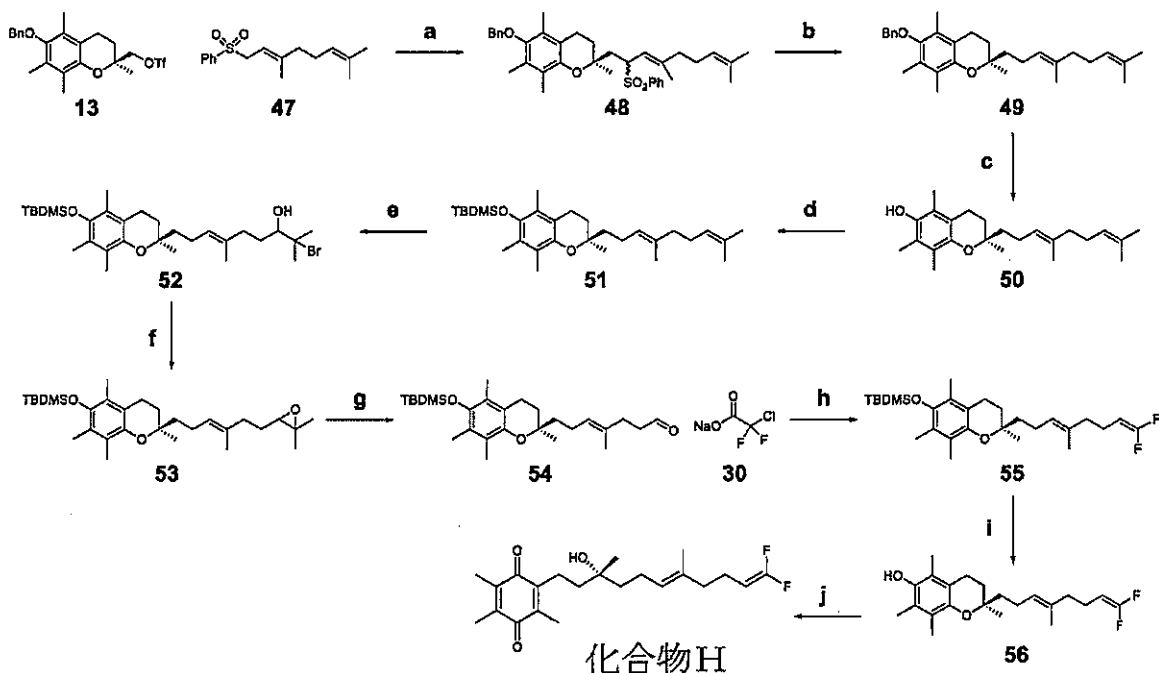
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H),

3.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.03–1.96 (m, 4H), 1.70–1.65 (m, 3H), 1.59–1.57 (m, 3H), 1.32–1.29 ppm (m, 3H).

【0365】

スキーム12:

【化311】



10

20

【0366】

ステップa. (2S)-6-(ベンジルオキシ)-2-((E)-4,8-ジメチル-2-(フェニルスルホニル)ノナ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン(48)の合成

アルゴン下、乾燥THF(60mL)中、47(4.84g、17.4mmol)の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド(15.9mmol)を加え、得られた混合物を-78℃に冷却した。次に、 $n\text{BuLi}$ (ヘキサン中2.3M、5.7mL、13.1mmol)を滴下し、この反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。乾燥THF(60mL)中、13(5.00g、10.9mmol)の溶液を滴下した後、この反応混合物を-78℃で8時間攪拌し、攪拌を室温で20時間継続した。この反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (1000mL)で希釈し、水(2×150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと $\text{EtOAc}$ の混合物(1:0→5:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、48(7.73g)を、残存する47(約0.5当量)のプレミックスを含有するジアステレオマーの混合物として得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップ(ステップb)で使用した。

30

40

【0367】

ステップb. (R)-6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((3E,7E)-4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエン-1-イル)クロマン(49)の合成

アルゴン下、48(およそ0.5当量の47を含有)(7.73g、およそ13.2mmol)及び $\text{PdCl}_2\text{dppp}$ (779mg、1.32mmol)の混合物に、乾燥THF(100mL)を加え、得られた懸濁液を0℃に冷却した。次に、 $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (THF中1.7M、23.3mL、39.6mmol)を滴下し、この反応混合物を0℃で5時間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (800mL)で希釈し、

50

1 M NaCN水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (100 mL) で順次洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0 → 40:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、49 (3.83 g) を2ステップで79%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.56–7.50 (m, 2H), 7.46–7.29 (m, 3H), 5.21–5.08 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23–2.05 (m, 10H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.93–1.76 (m, 2H), 1.75–1.54 (m, 11H), 1.30 ppm (s, 3H).

10

【0368】

ステップc. (R, E)-2-(4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール (50) の合成

アルゴン下、n-プロピルアミン (100 mL) 及びジエチルエーテル (60 mL) 中、リチウム (1.77 g、255 mmol) の冷却 (0°C) 懸濁液に、ジエチルエーテル (40 mL) 中、49 (3.8 g、8.51 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。再び0°Cに冷却した後、この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) の添加により注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0→40:3) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、50 (2.92 g) を96%の収率で得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.18–5.06 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.67–2.58 (m, 2H), 2.21–2.02 (m, 13H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.90–1.73 (m, 2H), 1.73–1.49 (m, 11H), 1.26 ppm (s, 2H).

【0369】

30

ステップd. (R, E)-tert-ブチル((2-(4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン (51) の合成

乾燥DMF (18 mL) 中、TBDMSCl (5.14 g、34.1 mmol) の溶液を、乾燥DMF (18 mL) 中、50 (2.70 g、7.57 mmol) 及びイミダゾール (4.64 g、68.1 mmol) の冷却 (0°C) 溶液に加え、この反応混合物を室温で20時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc (1000 mL) 及び水 (150 mL) で希釈し及び室温で15分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水 (3×150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0→50:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、51 (3.28 g) を92%の収率で無色のオイルとして得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.18–5.06 (m, 2H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.19–2.02 (m, 13H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.72–1.48 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.13 ppm (s, 6H).

【0370】

ステップe. (E)-2-ブromo-9-((R)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-2,6-ジメ

50

## チルノン-6-エン-3-オール (52) の合成

0℃で、THF (81 mL) 及び H<sub>2</sub>O (30 mL) 中、51 (3.2 g、6.80 mmol) の溶液に、THF (24.3 mL) 中、N-ブロモスクシンイミド (1.33 g、7.48 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した後、反応混合物を Et<sub>2</sub>O (300 mL) 及び水 (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。有機相を分離し、水相を Et<sub>2</sub>O (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0→40:3) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィにより精製し、52 (2.63 g) を 68% の収率で無色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.26–5.19 (m, 1H), 4.02–3.93 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 2H), 2.37–2.27 (m, 1H), 2.22–2.03 (m, 13H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 3H), 1.70–1.46 (m, 5H), 1.40–1.30 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

[0371]

ステップ f. tert-ブチル ((2R)-2-((E)-6-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)-4-メチルヘキサ-3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル) オキシ) ジメチルシラン (53) の合成

MeOH (42 mL) 中、52 (2.60 g、4.58 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.27 g、9.16 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次に、この反応混合物を水 (200 mL) で急冷し、得られた水相を Et<sub>2</sub>O (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗 53 (2.17 g) を 98% の収率で得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.23–5.15 (m, 1H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.60–2.53 (m, 2H), 2.20–2.01 (m, 13H), 1.88–1.72 (m, 2H), 1.71–1.48 (m, 7H), 1.33–1.21 (m, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

[0372]

ステップ g. (R,E)-7-(6-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4-メチルヘプタ-4-エナール (54) の合成

0℃で、53 (2.17 g、4.46 mmol)、THF (28 mL)、及び水 (5.6 mL) の攪拌混合物を、過ヨウ素酸ナトリウム (573 mg、2.68 mmol) 及び過ヨウ素酸 (1.12 g、4.91 mmol) で順次処理した。得られた混合物を 0℃で 10 分間攪拌した後、室温に温めた。1 時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) 及びジエチルエーテル (200 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。二相性の層を分離し、水層をジエチルエーテル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗 54 (1.80 g) を 91% の収率で得た。これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.75 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22–5.13 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 2H), 2.53–2.47 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.18–2.03 (m, 11H), 1.88–1.72 (m, 2H), 1.72–1.46 (m, 7H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

10

20

30

40

50

## 【0373】

ステップh. (R, E)-2-(8, 8-ジフルオロ-4-メチルオクタ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-イル) オキシ) ジメチルシラン (55) の合成

アルゴン下、54 (1.70 g、3.82 mmol)、2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (30、1.16 g、7.64 mmol)、及び  $\text{PPh}_3$  (2.00 g、7.64 mmol) の混合物に、乾燥 DMF (7.9 mL) を加え、この反応混合物を 105 °C で 2 時間攪拌した。氷浴中で冷却した後、水 (5.0 L) をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水 (100 mL) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 mL) で希釈し、室温で 5 分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水 (3 × 80 mL) 及びブライン (80 mL) で洗浄した。無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物 (1:0 → 100:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、55 (0.86 g) を、およそ 0.2 当量の  $\text{PPh}_3$  と共に 47 % の収率で得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.20–5.13 (m, 1H), 4.18–4.03 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.20–1.99 (m, 15H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.71–1.49 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.14 ppm (s, 6H).

## 【0374】

ステップi. (R, E)-2-(8, 8-ジフルオロ-4-メチルオクタ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール (56) の合成

乾燥 THF (40 mL) 中、およそ 0.2 当量の  $\text{PPh}_3$  を含有する 55 (0.80 g、1.67 mmol) の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF 中 1 M フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム溶液 (1.7 mL、1.67 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応が完了した後 (TLC)、冷却 (氷浴) 反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) 及び水 (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc}$  1:0 → 20:1) により精製し、56 (0.49 g) を 80 % の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.20–5.12 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.17–4.02 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 2H), 2.21–1.98 (m, 15H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.71–1.49 (m, 5H), 1.26 ppm (s, 3H). MS: 364.2.

## 【0375】

ステップj. (R, E)-2-(11, 11-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7-ジメチルウンデカ-6, 10-ジエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物H) の合成

$i\text{PrOAc}$  (13.3 mL) 中、56 (390 mg、1.07 mmol) の冷却 (氷浴) 溶液に、水 (3.2 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (1.76 g、3.21 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で 25 分間攪拌した。0 °C に冷却した後、この反応混合物をブライン (60 mL) 及び  $\text{EtOAc}$  (300 mL) により急冷した。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相を水 (80 mL) 及びブライン (80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物 (1:0 → 10:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッ

シクロマトグラフィー（１００％ＭｅＣＮ）により再精製し、化合物Ｈ（３００ｍｇ）を７４％の収率で得た。

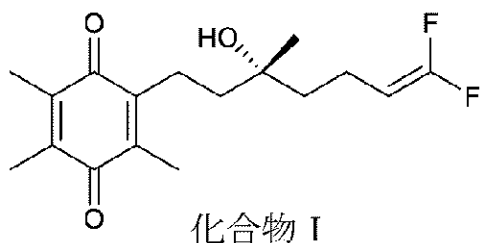
$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ，４００ＭＨｚ）： $\delta$ ＝５．１９－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０２（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，１３Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．２５ｐｐｍ（ｓ，３Ｈ）． $\text{MS}$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）：３８１．２２４２（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）：３８１．２２４２．

【０３７６】

実施例１１：（Ｒ）－２－（７，７－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－３－メチルヘプター６－エン－１－イル）－３，５，６－トリメチルシクロ－ヘキサ－２，５－ジエン－１，４－ジオン（化合物Ｉ）の合成

10

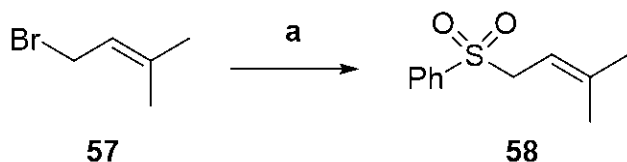
【化３１２】



20

スキーム１３：

【化３１３】



【０３７７】

30

ステップ a．（（３－メチルブター２－エン－１－イル）スルホニル）ベンゼン（５８）の合成

乾燥 DMF（２００ｍＬ）中、５７（２０ｇ、１３４ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に、フェニルスルフィン酸ナトリウム塩（２８．６ｇ、１７４ｍｍｏｌ）を一度に加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液（２００ｍＬ）及び  $\text{EtOAc}$ （１２００ｍＬ）により急冷し、室温で１５分間攪拌した。水相を除去し、有機相を水（４×１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物（１：０→２０：３）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、５７（２０．９ｇ）を７４％の収率で白色固体として得た。

40

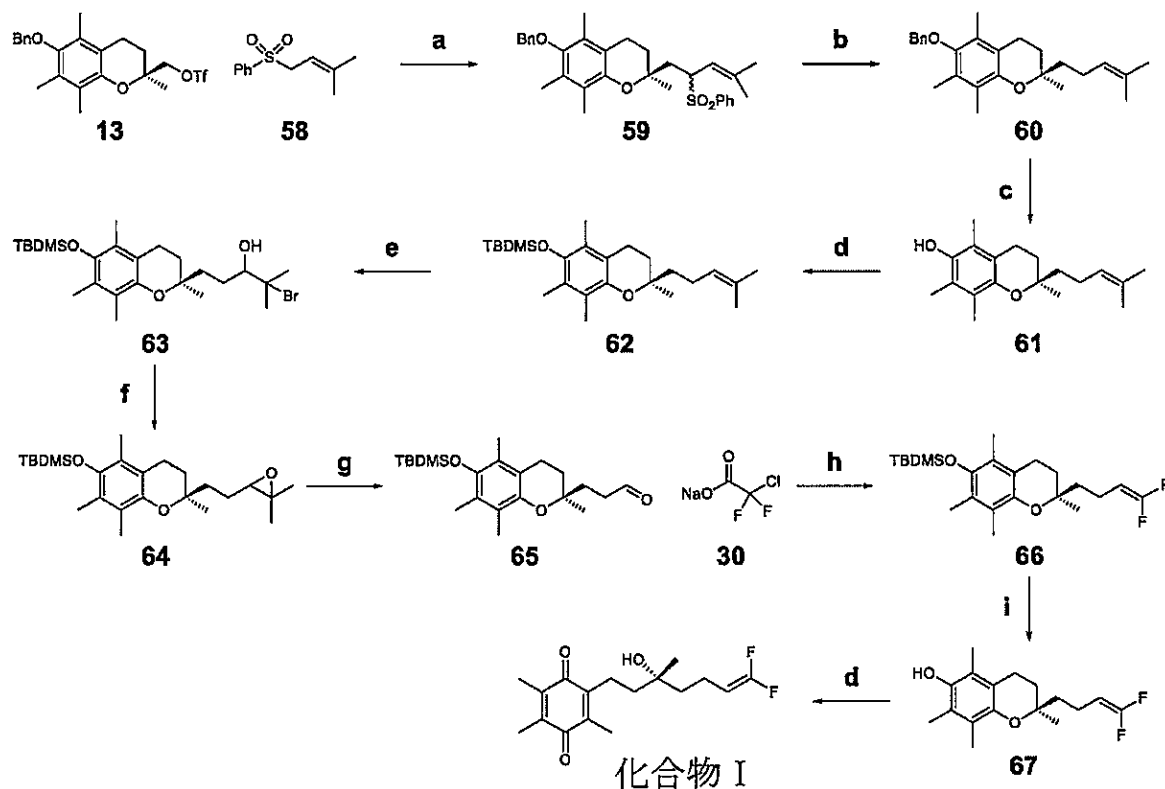
$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ，４００ＭＨｚ）： $\delta$ ＝７．９０－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），５．２２－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．２９ｐｐｍ（ｍ，３Ｈ）．

【０３７８】

スキーム１４：

50

## 【化 3 1 4】



10

20

## 【0379】

ステップ a. (2S)-6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4-メチル-2-(フェニルスルホニル)ペンタ-3-エン-1-イル)クロマン (59) の合成

アルゴン下、乾燥 THF (60 mL) 中、58 (3.66 g、17.4 mmol) の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド (15.9 mmol) を加え、得られた混合物を -78 °C に冷却した。次に、<sup>n</sup>BuLi (ヘキサン中 2.3 M、5.7 mL、13.1 mmol) を滴下し、この反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。乾燥 THF (60 mL) 中、13 (5.00 g、10.9 mmol) 溶液を滴下した後、この反応混合物を -78 °C で 8 時間攪拌し、攪拌を室温で 20 時間継続した。この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (1000 mL) で希釈し、水 (2 × 150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0 → 5:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、59 (4.95 g) を、残存する 58 (約 1.3 当量) のプレミックスを含有するジアステレオマーの混合物として得た。この生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

30

40

## 【0380】

ステップ b. (R)-6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)クロマン (60) の合成

アルゴン下、59 (およそ 1.3 当量の 58 を含有) (4.95 g、およそ 14.5 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub>dppp (855 mg、1.45 mmol) の混合物に、乾燥 THF (100 mL) を加え、得られた懸濁液を 0 °C に冷却した。次に、LiEt<sub>3</sub>BH (THF 中 1.7 M、25.6 mL、43.5 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0 °C で 5 時間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (800 mL) で希釈し、1 M NaCN 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (100 mL) で順次洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生

50

成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→40：1）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、60（1.87 g）を2ステップで45%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.55–7.50 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 1H), 5.19–5.12 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.66–2.58 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21–2.10 (m, 8H), 1.93–1.75 (m, 2H), 1.73–1.53 (m, 8H), 1.29 ppm (s, 3H).

【0381】

ステップc. (R)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)クロマン-6-オール(61)の合成

アルゴン下、n-プロピルアミン(50 mL)及びジエチルエーテル(20 mL)中、リチウムの冷却(0℃)懸濁液(1.03 g、148 mmol)に、ジエチルエーテル(30 mL)中、60(1.87 g、4.94 mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。再び0℃に冷却した後、この反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(30 mL)及びメタノール(30 mL)の添加により注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水(100 mL)で希釈し、ジエチルエーテル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→40：3）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、61(1.25 g)を88%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.18–5.10 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.68–2.58 (m, 2H), 2.22–2.07 (m, 11H), 1.90–1.73 (m, 2H), 1.72–1.50 (m, 8H), 1.26 ppm (s, 3H).

【0382】

ステップd. (R)-tert-ブチルジメチル((2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)クロマン-6-イル)オキシ)シラン(62)の合成

乾燥DMF(10 mL)中、TBDMSCl(2.71 g、18.0 mmol)の溶液を、乾燥DMF(7 mL)中、61(1.15 g、3.99 mmol)及びイミダゾール(2.44 g、35.9 mmol)の冷却(0℃)溶液に加え、この反応混合物を室温で20時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc(800 mL)及び水(100 mL)で希釈し、室温で15分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水(3×150 mL)及びブライン(150 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→40：1）を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、62(1.46 g)を91%の収率で無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.17–5.10 (m, 1H), 2.60–2.54 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 11H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.72–1.48 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.13 ppm (s, 6H).

【0383】

ステップe. 4-プロモ-1-((S)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4-メチルペンタ-3-オール(63)の合成

0℃で、THF(43 mL)及び $\text{H}_2\text{O}$ (15.9 mL)中、62(1.46 g、3.63 mmol)の溶液に、THF(12.9 mL)中、N-プロモスクシンイミド(710 mg、3.99 mmol)の溶液を滴下した。この反応混合物を0℃2時間攪拌した後

10

20

30

40

50

、反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 mL) 及び水 (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。有機相を分離し、水相を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルと  $\text{EtOAc}$  の混合物 (1:0→20:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、63 (1.49 g) を82%の収率で無色のオイルとして得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.08–3.94 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 2H), 2.22–2.01 (m, 11H), 1.97–1.58 (m, 5H), 1.41–1.31 (m, 6H), 1.27–1.22 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

10

## 【0384】

ステップf. *tert*-ブチル((2*S*)-2-(2-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)エチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(64)の合成

$\text{MeOH}$  (25 mL) 中、63 (1.40 g、2.80 mmol) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (774 mg、5.60 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。次に、この反応混合物を水 (200 mL) の添加により急冷し、得られた水相を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 200$  mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗64 (1.1 g) を94%の収率で得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.78–2.69 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 9H), 1.89–1.55 (m, 6H), 1.34–1.20 (m, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

## 【0385】

ステップg. (S)-3-(6-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)プロパナル(65)の合成

0℃で、64 (1.07 g、2.56 mmol)、 $\text{THF}$  (16 mL)、及び水 (3.2 mL) の攪拌混合物を過ヨウ素酸ナトリウム (329 mg、1.54 mmol) 及び過ヨウ素酸 (643 mg、2.82 mmol) で順次処理した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、室温に温めた。1時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。二相性の層を分離し、水層をジエチルエーテル ( $2 \times 100$  mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗65 (0.96 g) を99%の収率で得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

30

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.80 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 2.65–2.55 (m, 3H), 2.13–1.99 (m, 10H), 1.93–1.75 (m, 2H), 1.32–1.12 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

40

## 【0386】

ステップh. (R)-*tert*-ブチル((2-(4,4-ジフルオロブタ-3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(66)の合成

アルゴン下、65 (0.9 g、2.39 mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (30.729 mg、4.78 mmol)、及び  $\text{PPh}_3$  (1.25 g、4.78 mmol) の混合物に、乾燥  $\text{DMF}$  (4.9 mL) を加え、この反応混合物を105℃で2時間攪拌した。氷浴中で冷却した後、水 (5.0 mL) をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水 (80 mL) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) により希釈し、室温で

50

5 分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水 (3 × 60 mL) 及びブライン (60 mL) で洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 100 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、66 (0.68 g) を、およそ 1.1 当量の PPh<sub>3</sub>と共に 42 % の収率で得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用了。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.22–4.09 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 2H), 2.19–2.02 (m, 1H), 1.87–1.51 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.12 ppm (s, 6H).

10

【0387】

ステップ i. (R)-2-(4,4-ジフルオロブタ-3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール (67) の合成

乾燥 THF (20 mL) 中、およそ 1.1 当量の PPh<sub>3</sub>を含有する 67 (0.68 g、およそ 1.07 mmol) の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF 中 1 M フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液 (1.7 mL、1.1 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応が完了した後 (TLC)、冷却 (氷浴) 反応混合物を Et<sub>2</sub>O (150 mL) 及び水 (80 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 1 : 0 → 50 : 1) により精製し、67 (257 mg) を 81 % の収率で得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.26–4.09 (m, 2H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.21–2.08 (m, 1H), 1.88–1.66 (m, 3H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.25 ppm (s, 3H). MS: 296.1.

【0388】

ステップ j. (R)-2-(7,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルヘプタ-6-エン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン (化合物 I) の合成

30

iPrOAc (6.7 mL) 中、67 (160 mg、0.540 mmol) の冷却 (氷浴) 溶液に、水 (1.6 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (888 mg、1.62 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で 25 分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン (30 mL) 及び EtOAc (150 mL) の添加により急冷した。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 10 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (100 % MeCN) により再精製し、化合物 I (122 mg) を 72 % の収率で得た。

40

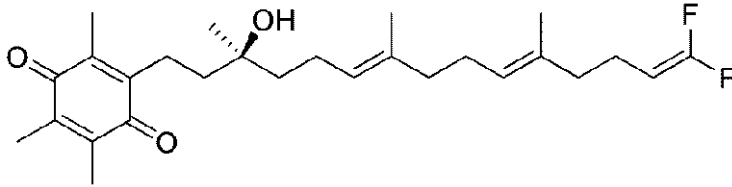
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 4.24–4.11 (m, 1H), 2.58–2.50 (m, 2H), 2.14–1.97 (m, 1H), 1.62–1.46 (m, 4H), 1.25 ppm (s, 3H). MS (M+H<sup>+</sup>): 313.1622.

【0389】

実施例 12: 2-((S,6E,10E)-15,15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルペンタデカ-6,10,14-トリエン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン (化合物 J) の合成

50

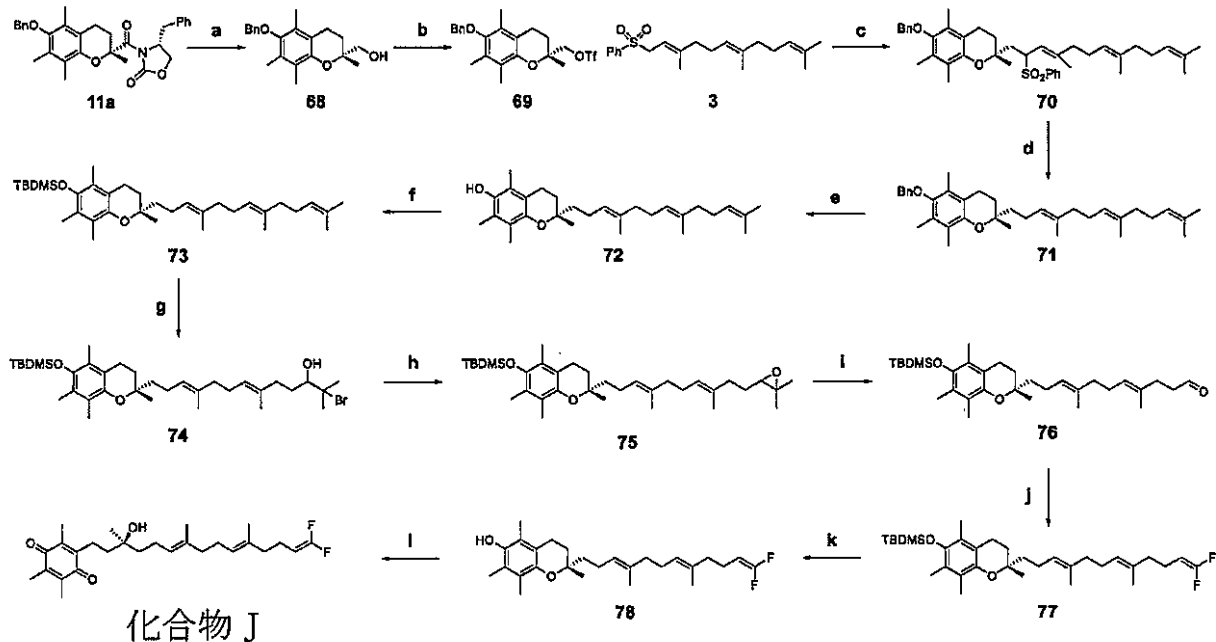
## 【化 3 1 5】



化合物 J

## スキーム 15 :

## 【化 3 1 6】



化合物 J

## 【0 3 9 0】

ステップ a. (R) - (6 - (ベンジルオキシ) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロモン - 2 - イル) メタノール (68) の合成

乾燥 THF (300 mL) 中、11a (38.6 g、77.35 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、THF 中、水素化リチウムアルミニウム溶液 (1 M、155 mL、154.7 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。継続的冷却下、余分な水素化リチウムアルミニウムが急冷されるまでエタノールを滴下した。次に、1 M NaOH 水溶液 (615 mL) を滴下し、室温で 15 分間攪拌した。再び 0 °C に冷却した後、得られた混合物が約 pH 4 となるまで 1 M HCl 水溶液を加えた。次に、DCM (700 mL) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。有機相を分離した後、水相を DCM (2 × 350 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 40 : 7) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、68 (23 g) を 92 % の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.52–7.49 (m, 2H), 7.43–7.32 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 3.69–3.59 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

## 【0 3 9 1】

ステップ b. トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - (6 - (ベンジルオキシ) - 2,

## 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メチル(69)の合成

乾燥DCM(100mL)中、68(22g、67.0mmol)の溶液に、ピリジン(8.15mL、100.0mmol)を加えた。0℃に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(13.52mL、80.0mmol)を滴下し、この反応混合物を0℃で2時間攪拌した。この反応混合物を氷(200g)の添加により急冷し、室温に温めた。次に、EtOAc(900mL)及び水(300mL)を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。水相を分離し、有機相をブライン(2×350mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。揮発性物質を除去した後、69(29.4g)を96%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.52-7.51(m, 2H), 7.44-7.32(m, 3H), 4.70(s, 2H), 4.51-4.42(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.38 ppm(s, 3H).

## 【0392】

ステップc.(2S)-6-(ベンジルオキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-((3E, 7E)-4, 8, 12-トリメチル-2-(フェニルスルホニル)トリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)クロマン(70)の合成

アルゴン下、乾燥THF(50mL)中、3(5.30g、15.3mmol)の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド(12.7mmol)を加え、得られた混合物を-78℃に冷却した。次に、<sup>n</sup>BuLi(ヘキサン中2.3M、5.0mL、11.5mmol)を滴下し、この反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。乾燥THF(50mL)中、69(4.38g、9.56mmol)溶液を滴下した後、この反応混合物を-78℃で8時間攪拌し、攪拌を室温で20時間継続した。この反応混合物をEt<sub>2</sub>O(500mL)で希釈し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→20:3)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、70(7.2g)をジアステレオマーの混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.89-7.71(m, 4H), 7.67-7.28(m, 16H), 5.23-4.96(m, 6H), 4.68(s, 2H), 4.20-3.99(m, 2H), 2.64-2.45(m, 4H), 2.23-1.45(m, 6H), 1.34-1.09 ppm(m, 16H).

## 【0393】

ステップd.(R)-6-(ベンジルオキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-((3E, 7E)-4, 8, 12-トリメチルトリデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル)クロマン(71)の合成

アルゴン下、70(7.2g、10.99mmol)及びPdCl<sub>2</sub>dppp(643mg、1.09mmol)の混合物に、乾燥THF(350mL)を加え、得られた懸濁液を0℃に冷却した。次に、LiEt<sub>3</sub>BH(THF中1.7M、19.39mL、32.97mmol)を滴下し、この反応混合物を0℃で5時間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物をEt<sub>2</sub>O(700mL)で希釈し、1M NaCN水溶液(100mL)、水(100mL)、及びブライン(100mL)で順次洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→50:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、71(4.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.53-7.47(m, 2H), 7.43-7.30(m, 3H), 5.18-5.06(m, 3H), 4.70(s, 2H), 2.64-2.57(m, 2H), 2.22

(s, 3H), 2.19–2.02 (m, 12H), 2.02–1.92 (m, 4H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.70–1.52 (m, 14H), 1.27 ppm (s, 3H).

【0394】

ステップe. (S)–2, 5, 7, 8–テトラメチル–2–((3E, 7E)–4, 8, 12–トリメチルトリデカ–3, 7, 11–トリエン–1–イル)クロマン–6–オール (72) の合成

アルゴン下、n–プロピルアミン (100 mL) 及びジエチルエーテル (60 mL) 中、リチウム (1.53 g、219 mmol) の冷却 (0°C) 懸濁液に、ジエチルエーテル (40 mL) 中、71 (4.8 g、7.32 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。再び0°Cに冷却した後、この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) の添加により注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0→20:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、72 (3.5 g) を93%の収率で得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.16–5.07 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 2.63–2.60 (m, 2H), 2.16–1.95 (m, 19H), 1.87–1.73 (m, 2H), 1.68–1.10 (m, 14H), 1.25 ppm (s, 3H).

【0395】

ステップf. tert–ブチルジメチル((S)–2, 5, 7, 8–テトラメチル–2–((3E, 7E)–4, 8, 12–トリメチルトリデカ–3, 7, 11–トリエン–1–イル)クロマン–6–イル)オキシ)シラン (73) の合成

乾燥DMF (15.0 mL) 中、TBDMSCl (5.59 g、37.14 mmol) の溶液を、乾燥DMF (13 mL) 中、72 (3.5 g、8.25 mmol) 及びイミダゾール (5.0 g、74.3 mmol) の冷却 (0°C) 溶液に加え、この反応混合物を室温で20時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc (650 mL) 及び水 (120 mL) で希釈し、室温で15分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水 (3×120 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0→50:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、73 (3.89 g) を88%の収率で無色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.16–5.07 (m, 3H), 2.58–2.54 (m, 2H), 2.15–2.04 (m, 15H), 1.99–1.95 (m, 4H), 1.87–1.73 (m, 2H), 1.68–1.49 (m, 14H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0396】

ステップg. (6E, 10E)–2–ブromo–13–((S)–6–(tert–ブチルジメチルシリル)オキシ)–2, 5, 7, 8–テトラメチル–クロマン–2–イル)–2, 6, 10–トリメチルトリデカ–6, 10–ジエン–3–オール (74) の合成

0°Cで、THF (60 mL) 及びH<sub>2</sub>O (24 mL) 中、73 (3.8 g、7.05 mmol) の溶液に、THF (15 mL) 中、N–ブromosuccinimide (1.25 g、7.05 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を0°Cで2時間攪拌した後、この反応混合物をEt<sub>2</sub>O (400 mL) 及び水 (150 mL) で急冷し、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。有機相を分離し、水相をEt<sub>2</sub>O (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。

減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物 (1:0

→100:3)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、74(2.4g)を53%の収率で無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.22–5.10 (m, 2H), 4.00–3.94 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.18–1.91 (m, 18H), 1.87–1.72 (m, 3H), 1.69–1.47 (m, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0397】

ステップh. tert-ブチル((2S)-2-((3E, 7E)-10-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)-4,8-ジメチルデカ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(75)の合成

MeOH(30mL)中、74(2.4g、3.77mmol)の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.04g、7.54mmol)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。次に、この反応混合物を水(100mL)の添加により急冷し、得られた水相を $\text{Et}_2\text{O}$ (3×150mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗75(2g)を95%の収率で、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.16–5.11 (m, 2H), 2.71–2.68 (m, 1H), 2.58–2.54 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 15H), 1.99–1.95 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.66–1.54 (m, 10H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0398】

ステップi. (4E, 8E)-11-((S)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4,8-ジメチルウンデカ-4,8-ジエナール(76)の合成

0℃で、75(2g、3.6mmol)、THF(20mL)、及び水(4.0mL)の攪拌混合物を、過ヨウ素酸ナトリウム(460mg、2.1mmol)及び過ヨウ素酸(900mg、3.96mmol)で順次処理した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、室温に温めた。1時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(110mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。二相性の層を分離し、水層をジエチルエーテル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗76(1.8g)をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.73 (t,  $^3J_{\text{H,H}}$  = 1.9 Hz, 1H), 5.15–5.10 (m, 2H), 2.58–2.47 (m, 4H), 2.32–2.28 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 13H), 1.98–1.94 (m, 2H), 1.87–1.73 (m, 2H), 1.65–1.50 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0399】

ステップj. tert-ブチル((S)-2-((3E, 7E)-12,12-ジフルオロ-4,8-ジメチルドデカ-3,7,11-トリエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(77)の合成

アルゴン下、76(1.8g、3.51mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(30、1.07g、7.02mmol)、及び $\text{PPh}_3$ (1.83g、7.02mmol)の混合物に、乾燥DMF(7mL)を加え、この反応混合物を105

10

20

30

40

50

℃で2時間攪拌した。氷浴中で冷却した後、水（6.0 mL）をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水（60 mL）及びEt<sub>2</sub>O（400 mL）により希釈し、室温で5分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水（3×60 mL）及びブライン（60 mL）で洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→200：2）を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、77（0.91 g）を、およそ1当量のPPh<sub>3</sub>と共に39%の収率で得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： δ = 5.15 – 5.09（m, 2H）, 4.15 – 4.04（m, 1H）, 2.58 – 2.54（m, 2H）, 2.15 – 1.96（m, 19H）, 1.87 – 1.74（m, 2H）, 1.68 – 1.49（m, 8H）, 1.25（s, 3H）, 1.04（s, 9H）, 0.11 ppm（s, 6H）.

10

【0400】

ステップk.（S）-2-（（3E, 7E）-12, 12-ジフルオロ-4, 8-ジメチルドデカ-3, 7, 11-トリエン-1-イル）-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール（78）の合成

乾燥THF（30 mL）中、およそ1.0当量のPPh<sub>3</sub>を含有する77（0.91 g）の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1 Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液（1.2 mL）を滴下した。この反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応が完了した後（TLC）、この冷却（氷浴）反応混合物をEt<sub>2</sub>O（150 mL）及び水（50 mL）の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 1：0→25：1）により精製し、78（400 mg）を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： δ = 5.15 – 5.08（m, 2H）, 4.18（s, 1H）, 4.14 – 4.04（m, 1H）, 2.63 – 2.60（m, 2H）, 2.16 – 1.96（m, 19H）, 1.87 – 1.74（m, 2H）, 1.68 – 1.50（m, 8H）, 1.25 ppm（s, 3H）.

30

【0401】

ステップl. 2-（（S, 6E, 10E）-15, 15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルペンタデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル）-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン（化合物J）の合成

室温で、iPrOAc（13.0 mL）中、78（400 mg、0.925 mmol）の溶液に、水（3 mL）中、硝酸アンモニウムセリウム（IV）（1.5 g、2.77 mmol）の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン（70 mL）及びEtOAc（400 mL）の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→10：1）を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物J（326 mg）を78%の収率で得た。

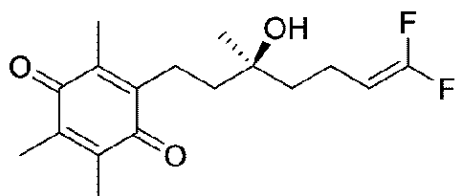
40

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz）： δ = 5.17 – 5.09（m, 2H）, 4.15 – 4.04（m, 1H）, 2.57 – 2.53（m, 2H）, 2.12 – 1.98（m, 19H）, 1.63（s, 3H）, 1.59（s, 3H）, 1.57 – 1.48（m, 4H）, 1.25 ppm（s, 3H）. MS（M+H<sup>+</sup>）： 449.2854.

【0402】

50

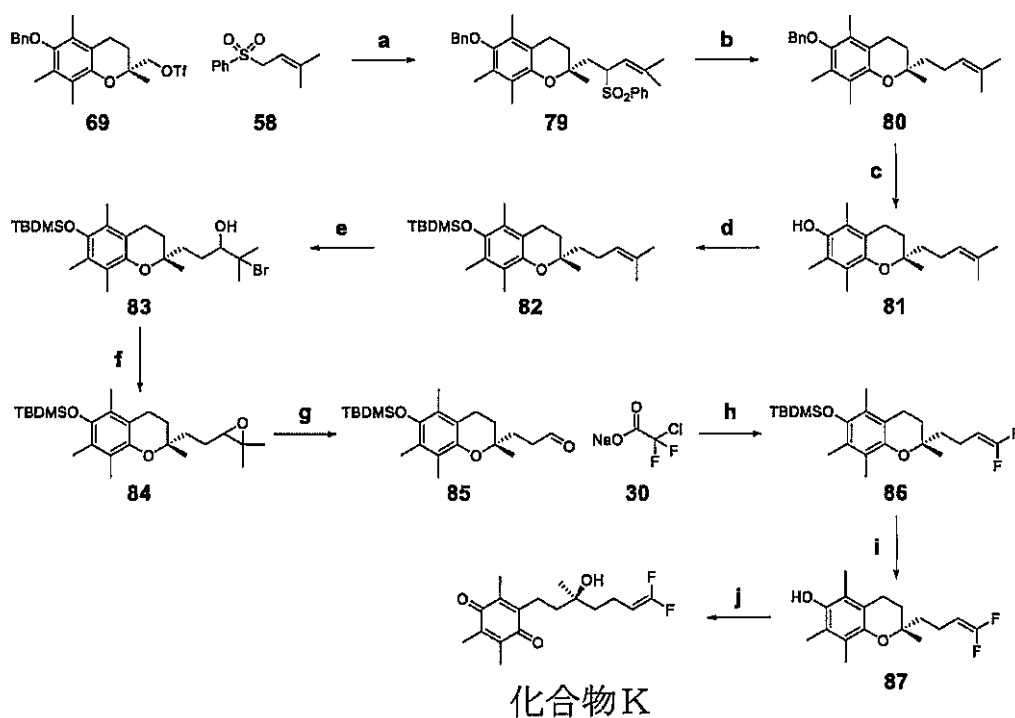
実施例 13：2-((S, 6E, 10E)-15, 15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルペンタデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物 K) の合成  
【化 3 1 7】



化合物 K

10

スキーム 16：  
【化 3 1 8】



化合物 K

20

30

【0 4 0 3】

ステップ a. (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4-メチル-2-(フェニルスルホニル)ペンタ-3-エン-1-イル)クロマン (79) の合成

アルゴン下、乾燥 THF (60 mL) 中、58 (3.21 g、15.3 mmol) の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド (15.9 mmol) を加え、得られた混合物を -78 °C に冷却した。次に、<sup>n</sup>BuLi (ヘキサン中 2.3 M、5.4 mL、12.4 mmol) を滴下し、この反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。乾燥 THF (60 mL) 中、69 (4.38 g、9.56 mmol) 溶液を滴下した後、この反応混合物を -78 °C で 8 時間攪拌し、攪拌を室温で 20 時間継続した。この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (800 mL) で希釈し、水 (2 × 150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1 : 0 → 5 : 1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、79 (6 g) を、残存する 58 (約 1.3 当量) のプレミックスを含むジアステレオマーの混合物として得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップ

40

50

で使用した。

【0404】

ステップb. (S)-6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4-メチルペンター-3-エン-1-イル)クロマン(80)の合成

アルゴン下、79(およそ1.3当量の58を含有)(6g、およそ11.6mmol)及びPdCl<sub>2</sub>dppp(680mg、1.15mmol)の混合物に、乾燥THF(100mL)を加え、得られた懸濁液を0℃に冷却した。次に、LiEt<sub>3</sub>BH(THF中1.7M、20.4mL、34.7mmol)を滴下し、この反応混合物を0℃で5時間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物をEt<sub>2</sub>O(800mL)で希釈し、1M NaCN水溶液(100mL)、水(100mL)、及びブライン(100mL)で順次洗淨した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→40:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、80(2.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.52-7.50(m, 2H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 5.16-5.12(m, 1H), 4.70(s, 2H), 2.63-2.59(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.17-2.10(m, 8H), 1.89-1.75(m, 2H), 1.69-1.53(m, 8H), 1.27 ppm(s, 3H)。

【0405】

ステップc. (S)-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4-メチルペンター-3-エン-1-イル)クロマン-6-オール(81)の合成

アルゴン下、n-プロピルアミン(50mL)及びジエチルエーテル(20mL)中、リチウム(1.2g、174mmol)の冷却(0℃)懸濁液に、ジエチルエーテル(30mL)中、80(2.2g、5.8mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。再び0℃に冷却した後、この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)及びメタノール(30mL)の添加により注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水(100mL)で希釈し、ジエチルエーテル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗淨し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→40:3)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、81(1.55g)を92%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.14-5.10(m, 1H), 4.17(s, 1H), 2.63-2.60(m, 2H), 2.16-2.09(m, 11H), 1.87-1.73(m, 2H), 1.68-1.50(m, 8H), 1.25 ppm(s, 3H)。

【0406】

ステップd. (S)-tert-ブチルジメチル((2,5,7,8-テトラメチル-2-(4-メチルペンター-3-エン-1-イル)クロマン-6-イル)オキシ)シラン(82)の合成

乾燥DMF(10mL)中、TBDMSCl(2.9g、19.5mmol)の溶液を、乾燥DMF(7mL)中、81(1.25g、4.33mmol)及びイミダゾール(2.65g、38.9mmol)の冷却(0℃)溶液に加え、この反応混合物を室温で20時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc(700mL)及び水(100mL)で希釈し、室温で15分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水(3×150mL)及びブライン(150mL)で洗淨し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→40:1)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、82(1.55g)を89%の収率で無色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.14-5.10(m,

1 H), 2.58–2.54 (m, 2 H), 2.14–2.05 (m, 11 H), 1.86–1.73 (m, 2 H), 1.67–1.48 (m, 8 H), 1.25 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 0.11 ppm (s, 6 H).  
【0407】

ステップ e. 4-ブromo-1-((R)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-オール (83) の合成

0℃で、THF (30 mL) 及び H<sub>2</sub>O (12 mL) 中、82 (1.55 g、3.72 mmol) の溶液に、THF (10 mL) 中、N-ブロモスクシンイミド (660 mg、3.72 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した後、この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (300 mL) 及び水 (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。有機相を分離し、水相を Et<sub>2</sub>O (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0→20:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、83 (1.25 g) を 67% の収率で無色のオイルとして得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.06–3.96 (m, 1 H), 2.60–2.57 (m, 2 H), 2.16–2.05 (m, 11 H), 1.93–1.61 (m, 5 H), 1.38–1.33 (m, 6 H), 1.23–1.22 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

【0408】

ステップ f. tert-ブチル(((2R)-2-(2-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)エチル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン (84) の合成

MeOH (25 mL) 中、83 (1.19 g、2.52 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (689 mg、5.04 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次に、この反応混合物を水 (200 mL) で急冷し、得られた水相を Et<sub>2</sub>O (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗 84 (1.1 g) を 96% の収率で得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.76–2.70 (m, 1 H), 2.59–2.55 (m, 2 H), 2.09–2.05 (m, 9 H), 1.86–1.58 (m, 6 H), 1.30–1.22 (m, 9 H), 1.04 (s, 9 H), 0.12 ppm (s, 6 H).

【0409】

ステップ g. (R)-3-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)プロパナール (85) の合成

0℃で、84 (1 g、2.38 mmol)、THF (15 mL)、及び水 (3 mL) の攪拌混合物を、過ヨウ素酸ナトリウム (300 mg、1.43 mmol) 及び過ヨウ素酸 (590 mg、2.22 mmol) で順次処理した。得られた混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、次いで、室温に温めた。1 時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) の添加により急冷し、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。二相性の層を分離し、水層をジエチルエーテル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗 85 (0.9 g) を 94% の収率で得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.79 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 2.64–2.55 (m, 3 H), 2.09–1.99 (m, 10 H), 1.91–1.77 (m, 2 H), 1.26–1.20 (

m, 5 H), 1.04 (s, 9 H), 0.11 ppm (s, 6 H).

【0410】

ステップh. (S)-tert-ブチル((2-(4,4-ジフルオロブター3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(86)の合成

アルゴン下、85(0.9 g、2.22 mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(30、676 mg、4.44 mmol)、及びPPh<sub>3</sub>(1.16 g、4.44 mmol)の混合物に、乾燥DMF(4.9 mL)を加え、この反応混合物を105℃で2時間撹拌した。氷浴中で冷却した後、水(5.0 mL)をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水(80 mL)及びEt<sub>2</sub>O(400 mL)で希釈し、室温で5分間撹拌した。水相を分離し、有機相を水(3×60 mL)及びブライン(60 mL)で洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→100:1)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、86(0.396 g)を、およそ3当量のPPh<sub>3</sub>と共に28%の収率で得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.21-4.10 (m, 1 H), 2.59-2.50 (m, 2 H), 2.18-2.04 (m, 11 H), 1.86-1.67 (m, 4 H), 1.25 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 0.12 ppm (s, 6 H).

【0411】

ステップi. (S)-2-(4,4-ジフルオロブター3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール(87)の合成

乾燥THF(20 mL)中、およそ3当量のPPh<sub>3</sub>を含有する86(0.396 g)の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1 Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液(0.8 mL)を滴下した。この反応混合物を0℃で30分間撹拌した。反応が完了した後(TLC)、冷却(氷浴)反応混合物をEt<sub>2</sub>O(150 mL)及び水(80 mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間撹拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(60 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:0→50:1)により精製し、87(110 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.21-4.10 (m, 2 H), 2.64-2.60 (m, 2 H), 2.22-2.08 (m, 11 H), 1.85-1.77 (m, 3 H), 1.62-1.58 (m, 1 H), 1.24 ppm (s, 3 H).

【0412】

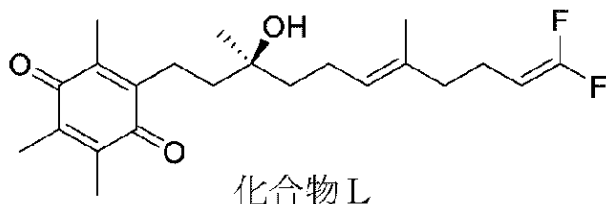
1) ステップj. (S)-2-(7,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルヘプター6-エン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン(化合物K)の合成

iPrOAc(4 mL)中、87(111 mg、0.370 mmol)の冷却(氷浴)溶液に、水(1 mL)中、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(610 mg、1.11 mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間撹拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン(30 mL)及びEtOAc(150 mL)により急冷した。得られた混合物を室温で5分間撹拌した。次に、水相を分離し、有機相を水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→10:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(100% MeCN)により再精製し、化合物K(54 mg)を48%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 4.25–4.10 (m, 1H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.13–2.00 (m, 1H), 1.60–1.47 (m, 4H), 1.25 ppm (s, 3H).  
 MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 313.1615.

【0413】

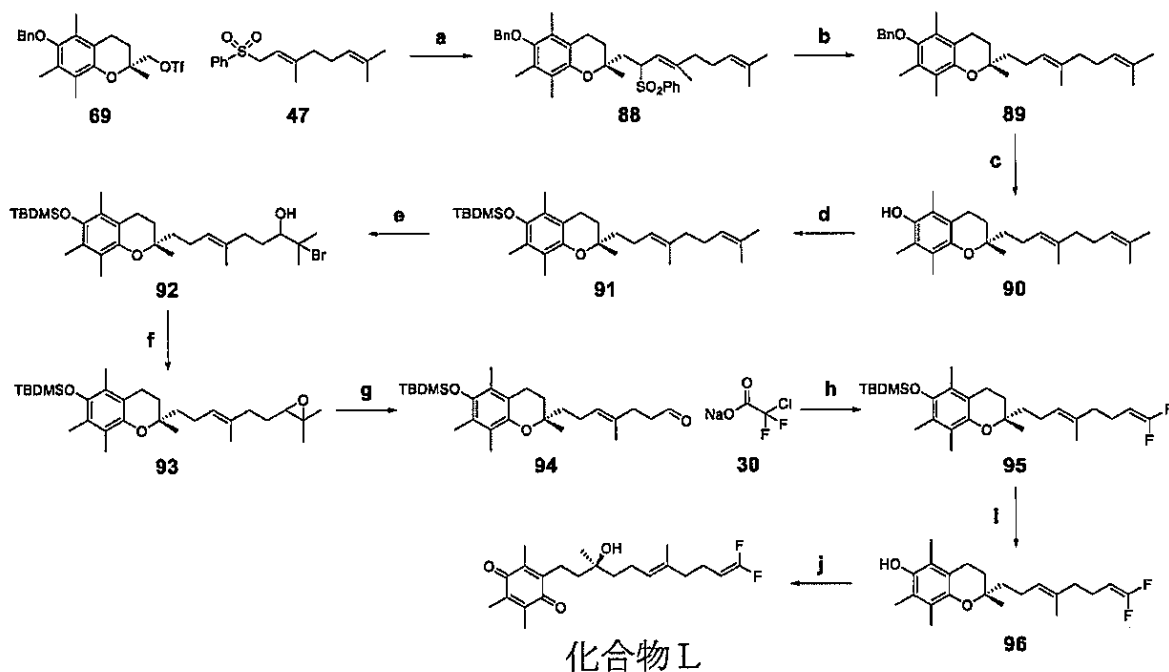
実施例14: 2-((S, 6E, 10E)-15, 15-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3, 7, 11-トリメチルペンタデカ-6, 10, 14-トリエン-1-イル)-3, 5, 6-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-ジオン (化合物L) の合成  
 【化319】



10

スキーム17:

【化320】



20

30

【0414】

ステップa. (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-((E)-4, 8-ジメチル-2-(フェニルスルホニル)ノナ-3, 7-ジエン-1-イル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン (88) の合成

40

アルゴン下、乾燥THF (60 mL) 中、47 (4.25 g、15.3 mmol) の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド (15.9 mmol) を加え、得られた混合物を-78℃に冷却した。次に、 $n\text{BuLi}$  (ヘキサン中2.3 M、5.4 mL、12.4 mmol) を滴下し、この反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。乾燥THF (60 mL) 中、69 (4.38 g、9.56 mmol) 溶液を滴下した後、この反応混合物を-78℃で8時間攪拌し、攪拌を室温で20時間継続した。この反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) で希釈し、水 (2×150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと $\text{EtOAc}$ の混合物 (1:0→5:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフ

50

ィーにより精製し、**88** (6.79 g) を、残存する **47** (約 0.5 当量) のプレミックスを含有するジアステレオマーの混合物として得た。この材料を次のステップでそれ以上精製せずに使用した。

#### 【0415】

ステップ **b**. (S, E) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン (**89**) の合成

アルゴン下、**88** (およそ 0.5 当量の **47** を含有) (6.79 g、およそ 11.5 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub>dppp (682 mg、1.11 mmol) の混合物に、乾燥 THF (100 mL) を加え、得られた懸濁液を 0℃ に冷却した。次に、LiEt<sub>3</sub>BH (THF 中 1.7 M、20.4 mL、34.7 mmol) を滴下し、この反応混合物を 0℃ で 5 時間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (800 mL) で希釈し、1 M NaCN 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (100 mL) で順次洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0→40:1) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、**89** (3.9 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 5.17 - 5.07 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 10H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 11H), 1.28 ppm (s, 3H).

#### 【0416】

ステップ **c**. (S, E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - オール (**90**) の合成

アルゴン下、*n*-プロピルアミン (70 mL) 及びジエチルエーテル (70 mL) 中、リチウム (1.8 g、260 mmol) の冷却 (0℃) 懸濁液に、ジエチルエーテル (30 mL) 中、**89** (3.9 g、8.71 mmol) の溶液を加え、この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。再び 0℃ に冷却した後、この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) の添加により注意深く急冷した。有機溶媒を室温にて減圧下で除去し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルと EtOAc の混合物 (1:0→40:3) を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、**90** (2.6 g) を 83% の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 13H), 1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 11H), 1.26 ppm (s, 3H).

#### 【0417】

ステップ **d**. (S, E) - tert - ブチル ((2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 6 - イル) オキシ) ジメチルシラン (**91**) の合成

乾燥 DMF (15 mL) 中、TBDMSCl (4.39 g、29.1 mmol) の溶液を、乾燥 DMF (15 mL) 中、**90** (2.3 g、6.48 mmol) 及びイミダゾール (3.9 g、58.0 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に加え、この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次に、この反応混合物を EtOAc (1000 mL) 及び水 (150 mL) で希釈し、室温で 15 分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水 (3×150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した

。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→50：1）を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、91（2.99 g）を98%の収率で無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：  $\delta$  = 5.16–5.06（m, 2H）, 2.58–2.55（m, 2H）, 2.15–2.03（m, 13H）, 1.98–1.94（m, 2H）, 1.87–1.74（m, 2H）, 1.79–1.49（m, 11H）, 1.25（s, 3H）, 1.05（s, 9H）, 0.12 ppm（s, 6H）。

【0418】

ステップe. (E)-2-ブロモ-9-((S)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-2,6-ジメチルノン-6-エン-3-オール（92）の合成

0℃で、THF（40 mL）及び $\text{H}_2\text{O}$ （20 mL）中、91（2.9 g、6.1 mmol）の溶液に、THF（20 mL）中、N-ブロモスクシンイミド（1.09 g、6.16 mmol）の溶液を滴下した。この反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、この反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ （300 mL）及び水（100 mL）の添加により急冷し、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。有機相を分離し、水相を $\text{Et}_2\text{O}$ （2×100 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物（1：0→40：3）を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、92（2.63 g）を63%の収率で無色のオイルとして得た。

【0419】

ステップf. tert-ブチル((2S)-2-((E)-6-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)-4-メチルヘキサ-3-エン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン（93）の合成

MeOH（35 mL）中、92（2.2 g、3.87 mmol）の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （1.07 g、7.75 mmol）を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。次に、この反応混合物を水（200 mL）の添加により急冷し、得られた水相を $\text{Et}_2\text{O}$ （3×200 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗93（2 g）を98%の収率で得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：  $\delta$  = 5.20–5.16（m, 1H）, 2.71–2.67（m, 1H）, 2.58–2.54（m, 2H）, 2.18–2.02（m, 13H）, 1.86–1.73（m, 2H）, 1.67–1.53（m, 7H）, 1.29–1.24（m, 9H）, 1.04（s, 9H）, 0.11 ppm（s, 6H）。

【0420】

ステップg. (S,E)-7-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)-4-メチルヘプタ-4-エナール（94）の合成

0℃で、93（2.0 g、4.11 mmol）、THF（30 mL）、及び水（6 mL）の攪拌混合物を、過ヨウ素酸ナトリウム（520 mg、2.46 mmol）及び過ヨウ素酸（1.02 g、4.51 mmol）で順次処理した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、室温に温めた。1時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（100 mL）及びジエチルエーテル（200 mL）の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。二相性の層を分離し、水層をジエチルエーテル（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗94（1.5 g）を83%の収率で得た。この材料をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）：  $\delta$  = 9.74（t, J =

1.9 Hz, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 11H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.24 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H).

【0421】

ステップh. (S, E)-tert-ブチル((2-(8,8-ジフルオロ-4-メチルオクタ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-イル)オキシ)ジメチルシラン(95)の合成

アルゴン下、94(1.5g、3.37mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(30、1.02g、6.74mmol)、及び $\text{PPh}_3$ (1.76g、6.74mmol)の混合物に、乾燥DMF(8mL)を加え、この反応混合物を105℃で2時間攪拌した。氷浴中で冷却した後、水(5.0mL)をゆっくり加えた。次に、得られた混合物を水(100mL)及び $\text{Et}_2\text{O}$ (600mL)により希釈し、室温で5分間攪拌した。水相を分離し、有機相を水(3×80mL)及びブライン(80mL)で洗浄した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、石油エーテルと $\text{EtOAc}$ の混合物(1:0→100:1)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95(0.95g)を、およそ1当量の $\text{PPh}_3$ と共に得た。得られた生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.20-5.13 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 15H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.14 ppm (s, 6H).

【0422】

ステップi. (S, E)-2-(8,8-ジフルオロ-4-メチルオクタ-3,7-ジエン-1-イル)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール(96)の合成

乾燥THF(40mL)中、およそ0.5当量の $\text{PPh}_3$ を含有する95(0.95g)の溶液を氷浴中で冷却すると共に、THF中1Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液(1mL)を滴下した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応が完了した後(TLC)、冷却(氷浴)反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (200mL)及び水(100mL)の添加により急冷し、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/ $\text{EtOAc}$  1:0→20:1)により精製し、96(0.59g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.17-5.13 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 15H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 5H), 1.25 ppm (s, 3H).

【0423】

ステップj. (S, E)-2-(11,11-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3,7-ジメチルウンデカ-6,10-ジエン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン(化合物L)の合成

$i\text{PrOAc}$ (15mL)中、96(590mg、1.61mmol)の冷却(氷浴)溶液に、水(3.5mL)中、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(2.66g、4.85mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温で25分間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン(60mL)及び $\text{EtOAc}$ (400mL)により急冷した

。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相を水(80 mL)及びブライン(80 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテルとEtOAcの混合物(1:0→10:1)を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(100% MeCN)により再精製し、化合物L(300 mg)を74%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 5.18–5.14 (m, 1H), 4.14–4.04 (m, 1H), 2.57–2.53 (m, 2H), 2.13–2.01 (m, 15H), 1.62–1.48 (m, 7H), 1.25 ppm (s, 3H). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 381.2244.

10

【0424】

実施例15: (R)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(3-(トリメチルシリル)プロポキシ)ブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン(化合物M)の合成

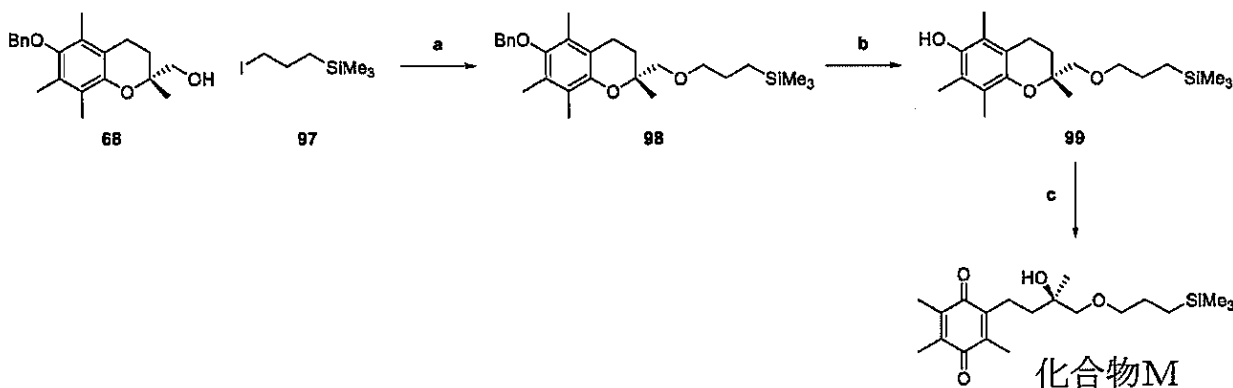
【化321】



20

スキーム18:

【化322】



30

【0425】

ステップa. (R)-(3-(6-(ベンジルオキシ)-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ)プロピル)トリメチルシラン(98)の合成

40

乾燥DMF(2 mL)中、12(0.38 g、1.16 mmol)及びNaH(72 mg、1.5 mmol)の溶液に、(3-ヨードプロピル)トリメチルシラン(97、0.6 g、2.5 mmol)を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物にEtOAc(50 mL)を加え、まず水(50 mL)で、次いでブライン(3×50 mL)で洗浄した。その後、有機相を分離し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン-EtOAc(10:1、 $R_f$ (PR)0.6))により精製し、98(180 mg)を無色のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.54–7.48 (m, 2H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.37–7.31

50

(m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 – 2.16 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 – 1.13 (m, 2H), 0.97 – 0.86 (m, 1H), 0.53 – 0.44 (m, 2H), –0.00 (s, 9H).

【0426】

ステップb. (R) – 2, 5, 7, 8 – テトラメチル – 2 – ((3 – (トリメチルシリル) プロポキシ) メチル) クロマン – 6 – オール (99) の合成

MeOH (10 mL) 中、98 (180 mg) の溶液に、10% Pd/C (8 mg) を加え、この反応混合物に水素ガスを室温で2時間バブリングした。濾過及び蒸発の後、90 mg の99を白色固体として得た。この材料を精製せずに次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.51 – 3.42 (m, 3H), 3.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 3H), 0.52 – 0.43 (m, 2H), –0.01 (s, 9H).

【0427】

ステップc. (S) – 2 – (3 – ヒドロキシ – 3 – メチル – 4 – (3 – (トリメチルシリル) プロポキシ) ブチル) – 3, 5, 6 – トリメチルシクロヘキサ – 2, 5 – ジエン – 1, 4 – ジオン (化合物M) の合成

i-PrOAc (3 mL) 及び水 (0.7 mL) の混合物中、99 (90 mg、0.257 mmol) の溶液に、室温で硝酸セリウムアンモニウム (423 mg、0.771 mmol) を加え、1時間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物をブライン (5 mL) 及びEtOAc (20 mL) により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、水相を分離し、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM-MeOH (50:1, R<sub>f</sub> (PR) 0.3)) により精製し、75 mg (80%) の化合物Mを黄色オイルとして得た (HPLC 純度 96.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 2.63 – 2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.63 – 1.44 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.50 – 0.43 (m, 2H), –0.02 (s, 9H). MS (M-H): 365.3.

【0428】

実施例16: (R) – 2, 3, 5 – トリメチル – 6 – (12, 12, 12 – トリフルオロ – 3 – ヒドロキシ – 3 – メチルドデシル) シクロヘキサ – 2, 5 – ジエン – 1, 4 – ジオン (化合物N) の合成

10

20

30

40

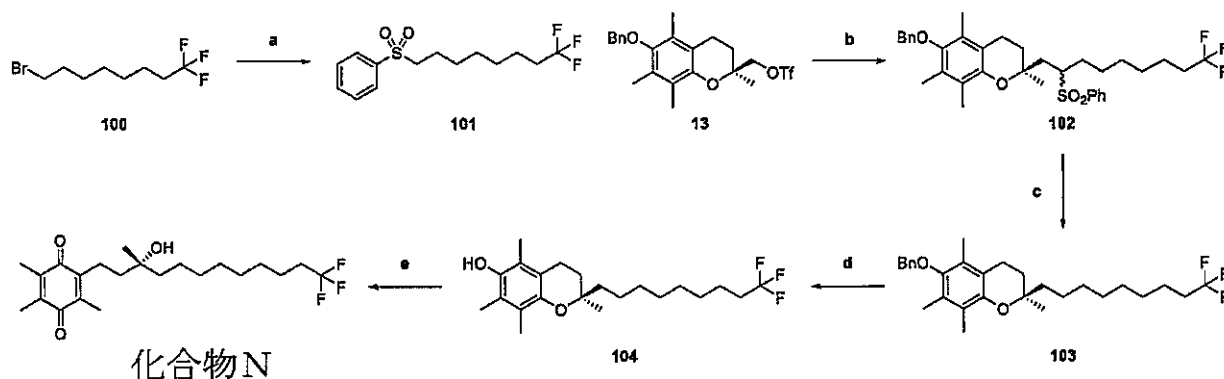
50

【化 3 2 3】



スキーム 19 :

【化 3 2 4】



【0 4 2 9】

ステップ a. ( (8, 8, 8-トリフルオロオクチル) スルホニル) ベンゼン (101) の合成

8-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロオクタン (100、5.00 g、20.2 mmol) を、0℃で、DMF (15 mL) 中、ベンゼンスルホン酸ナトリウム (NaSO<sub>2</sub>Ph、4.31 g、26.3 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (30 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL)、水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して黄色オイルを得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE=15:85) により精製し、101 を無色のオイルとして得た (3.57 g、57%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95-7.86 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 6H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -66.39 (t, J = 11.0 Hz).

【0 4 3 0】

ステップ b. (2S)-6-(ベンジルオキシ)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(9, 9, 9-トリフルオロ-2-(フェニルスルホニル)-ノニル) クロマン (102) の合成

アルゴン下、乾燥 THF (20 mL) 中、101 (1.78 g、5.76 mmol) の溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド (814 μL、4.68 mmol) を加え、得られた混合物を-78℃に冷却した。次に、n-BuLi (ヘキサン中 2.3 M、2.03 mL、4.68 mmol) を滴下し、反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。乾燥 THF (20 mL) に溶解させた 13 (1.65 g、3.60 mmol) を滴下した後、この反応混合物を-78℃で 8 時間攪拌し、攪拌を室温で 20 時間継続した。この反応混合物を Et<sub>2</sub>O (125 mL) で希釈し、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>S

O<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、石油エーテル（PE）中EtOAc（0-10%）の混合物を溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、102をジアステレオマーの混合物として1.96 g（収率88%）で得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.86-7.80（m，3H），7.70-7.64（m，2H），7.62-7.55（m，1H），7.53-7.47（m，4H），7.44-7.38（m，5H），7.37-7.31（m，5H），4.64-4.56（m，4H），3.33-3.26（m，1H），3.11-3.05（m，1H），3.03-2.97（m，1H），2.54-2.44（m，3H），2.28-2.21（m，1H），2.20（s，3H），2.19（s，3H），2.15（s，3H），2.14（s，3H），2.00-1.59（m，17H），1.92（s，6H），1.57-1.16（m，20H）。

10

【0431】

ステップc.（R）-6-（ベンジルオキシ）-2，5，7，8-テトラメチル-2-（9，9，9-トリフルオロノニル（rifluorononyl））クロマン（103）の合成

室温で、MeOH（50 mL）中、102（1.00 g、1.62 mmol）の混合物に、NiCl<sub>2</sub>（21.0 mg、0.162 mmol）を加えた。60℃に温めた後、Mg粉末（1.71 g、64.9 mmol）を3バッチで加えた。2時間後、この反応混合物をHCl水溶液（1 M、25 mL）の添加により急冷し、EtOAc（2×45 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をブライン（25 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、及び濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（PE中0-30%のEtOAc）により精製し、103（390 mg）を無色のガラス質として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.53-7.48（m，2H），7.44-7.38（m，2H），7.36-7.31（m，1H），4.70（s，2H），2.59（t，J=6.8 Hz，2H），2.22（s，3H），2.17（s，3H），2.10（s，3H），2.09-2.00（m，2H），1.87-1.73（m，2H），1.65-1.50（m，5H），1.46-1.28（m，8H），1.24（s，3H）。<sup>19</sup>F NMR（376 MHz，クロロホルム-d） δ -66.39（t，J=11.0 Hz）。

30

【0432】

ステップd.（R）-2，5，7，8-テトラメチル-2-（9，9，9-トリフルオロノニル）クロマン-6-オール（104）の合成

MeOH（10 mL）中、103（370 mg、0.776 mmol）の溶液に、Pd/C（10% w/w、70 mg）を加えた。反応混合物中に室温で2時間水素をパージした。次に、この反応混合物をセライトパッドで濾過し、MeOH（10 mL）で洗浄した。溶媒を蒸発により除去して290 mgの104を得た。得られたオイル（290 mg、96%）を精製せずに次のステップで使用した。

40

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 4.17（s，1H），2.60（t，J=6.9 Hz，2H），2.16（s，3H），2.11（s，6H），2.09-1.98（m，2H），1.85-1.71（m，2H），1.63-1.49（m，5H），1.44-1.26（m，9H），1.22（s，3H）。<sup>19</sup>F NMR（376 MHz，クロロホルム-d） δ -66.40（t，J=11.1 Hz）。

【0433】

ステップe.（R）-2，3，5-トリメチル-6-（12，12，12-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルドデシル）シクロヘキサ-2，5-ジエン-1，4-ジオン（化合物N）の合成

50

室温で、 $i\text{-PrOAc}$  (7 mL) 中、104 (280 mg、0.725 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (1.19 g、2.17 mmol) の溶液を加えた。室温で0.5時間攪拌した後、この反応混合物を0℃で冷却し、ブライン (30 mL) 及び  $\text{EtOAc}$  (50 mL) の添加により急冷した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。有機層を分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=25/1) により精製し、化合物 N (250 mg、85%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHloroform-d}$ )  $\delta$  2.57-2.49 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 11H), 1.59-1.45 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (s, 3H).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CHloroform-d}$ )  $\delta$  -66.40 (t,  $J=11.0$  Hz). MS (M-H): 401.2.

【0434】

実施例17：フラタキシン欠乏線維芽細胞生存アッセイ (「BSOアッセイ」)

参照文献：Matthias L. Jauslin, Thomas Wirth, Thomas Meier and Fabrice Schoumacher, A cellular model for Friederichs Ataxia reveals small-molecule glutathione peroxidase mimetics as novel treatment strategy, Human Molecular Genetics, 2002, Vol. 11 (24): 3055-3063

本実施例は、種々の新規組成物を、フリードライヒ運動失調症の治療におけるそれらの潜在的有効性に関して評価するため (及びそれらを序列化するため) に使用した一実質的に上記に引用した参照文献 (Matthias et al.) に記載の通り。このデータは、活性治療薬の開発に向けられた動物試験を含む、更なる試験のための候補を選択するために使用することができる。

【0435】

導入：

このアッセイは、フラタキシン欠乏線維芽細胞 (すなわち、フリードライヒ運動失調 (FRDA) 患者の材料に由来する線維芽細胞) を、対象とする化合物が病的細胞及び対照 (健常) 細胞においてレーブチオニンスルフォキシミン誘発 (BSO誘発) 細胞死を阻害する/遅延させる/防止する可能性があるかどうかを決定することによって細胞生存率をアッセイするための手段として使用する。

【0436】

試験品：

試験品の保存溶液は、ジメチルスルホキシド (10 mMのDMSO) で調製した。検量線用保存溶液 (2倍濃縮) は、試験当日にアッセイに使用する各細胞培養培地 (培地の説明は以下に詳細に示す) で調製した。以下の化合物 (表1) を使用して図5に示すデータを得た。これら及び検討したその他の化合物の更なるデータは以下の表2に示す。

【表1】

表1

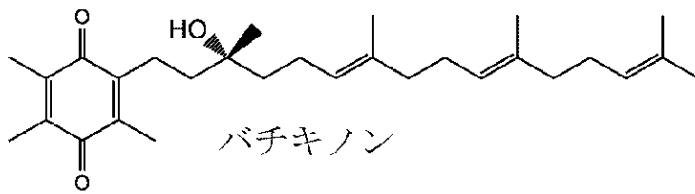
| 化合物ID | MW     | HPLCによる純度 |
|-------|--------|-----------|
| バチキノ  | 440.67 | 98.4      |
| 化合物C  | 448.59 | 96.1      |
| 化合物D  | 452.68 | 94.4      |

【0437】

バチキノンは、下式の既知の化合物である (参照：国際出願PCT/US2011/0

61540 (国際公開2012/068552))。

【化325】



【0438】

10

アッセイ試験：

患者由来フラタキシン欠乏線維芽細胞株は、Coriell Instituteから入手した。より具体的には、以下の細胞株／DNAサンプルを、Coriell Institute for Medical ResearchのNIGMS Human Genetic Cell Repository: GM03665から入手した。BSO毒性に感受性のある細胞に対する種々の増殖条件の重要性を評価するために、細胞を、

増殖因子不含MEM (Sigma-Aldrich) 15%ウシ胎仔血清 (FBS)；  
増殖因子含有MEM (Sigma-Aldrich) 15% FBS (カタログ番号100-18B、Recombinant Human FGF-basic及びカタログ番号AF-100-15、Animal-Free Recombinant Human EGF from Peprtech)；

20

増殖因子含有MEM199/MEM EBS (Biconcept Ltd.) 10% FBS、インスリン10 µg/ml、L-グルタミン2mM (Peprtechから、カタログ番号100-18B、Recombinant Human FGF-basic (154 a. a.) 及びカタログ番号AF-100-15、Animal-Free Recombinant Human EGF)

で増殖させた。

【0439】

試験を行うために、線維芽細胞 (全ての増殖条件からのもの) を96ウェルプレートの、増殖因子を含有するMEM199/MEM EBS培地10% FBS、インスリン10 µg/ml、L-グルタミン2mM中に播種し (100 µL (3×10<sup>3</sup>細胞/ウェル))、プレート上で24時間増殖させた。24時間後、培地を除去した後、対象とする試験化合物を96ウェルプレートに添加し (100 µL、2倍濃縮保存液) (DMSO終濃度が0.5%を超えないこと)、24時間インキュベートした。次に、L-ブチオニンスルフォキシミン (BSO、Acros Organicsから、カタログ番号235520010) を1~10mMの範囲の終濃度で加えた (100 µL、2倍濃縮保存液)。試験化合物及びBSOの両方を、増殖因子含有MEM199/MEM EBS培地10% FBS、インスリン10 µg/ml、L-グルタミン2mMに溶解させた。細胞生存率をモニタリングし、24時間後又は48時間後何れかの細胞生存率をMTT (チアゾリルブルー臭化テトラゾリウム) アッセイによってアッセイした。MTTアッセイの場合、培地を除去し、100 µLのMTT 1mg/mlを添加し、+37℃で2時間インキュベートした後、培地を除去し、100 µLのイソプロパノールを添加して沈澱を溶解させた。570 nm (OD570) 及び650 nm (OD650) の波長で吸収を測定した。対照細胞 (BSO及び化合物の代わりにビヒクル) 及びビヒクル対照 (BSOを含み、試験化合物の代わりにビヒクル) をBSO及び化合物を伴う細胞と同様に試験した。全ての細胞培地にペニシリン及びストレプトマイシン各100 U/mlを含有した。

30

40

【0440】

計算：

吸収の読み取りは次のように処理し：値Δ = 値OD570 - 値OD650、得られた値を用いて、細胞生存率を対照細胞 (すなわち、BSO不含、化合物不含、ビヒクルのみ) の生存

50

率に対する%として計算した。

反復：

全てのサンプルは、試験化合物については少なくとも3反復、対照（すなわち、両対照（BSO不含、化合物不含）及びビヒクル対照（すなわち、BSO含有、化合物不含）については少なくとも8反復とした。各データ点の正確なN数を図／表の凡例に示す。上記の表1に挙げた化合物の結果を図5に示す。試験した他の化合物の更なるデータは、以下の表2に見出せる。いくつかの場合では、中間体（例えば（56）及び（67））も試験した。

【0441】

考察：

これは、内因性グルタチオン防御機構の枯渇に続く酸化ストレスから起こる細胞傷害性を測定する細胞系アッセイである。これらの細胞は、グルタチオン産生に必要とされる酵素であるγグルタミルシンセターゼの阻害剤としてのBSO中で48時間インキュベートした初代フリードライヒ運動失調（FA）患者線維芽細胞であった。健常な対照線維芽細胞に比べて、FA患者の線維芽細胞は、フラタキシンの低下及びそれに続くサイトゾルの鉄の蓄積がROSによって誘発される脂質の過酸化の過程を加速化するために、BSOにより誘発される細胞死に感受性が高くなる。このアッセイにおいて、細胞は、BSOを10mMの固定用量で加える前日に、250nMから6.125nMに用量を減じた薬物で前処理した。細胞傷害性は、48時間後にMTTアッセイで測定し、48時間BSO不含培地で増殖させた細胞に対して正規化したMTT吸光度のパーセントとして報告した。特に断りのない限り、各データ点は、96ウェルプレートの3連のウェルで行った。得られたデータを以下の表2に示す。このデータに関して、表では、このアッセイで100nM未満のEC50を示す化合物をAとし、BSOにより誘発される細胞死に対する保護において良好な活性を示すと見なされる。表では、このアッセイにおいて100nm~1000nMのEC50を示す化合物Bとし、BSOにより誘発される細胞死に対する保護において中等度の活性を有すると見なされる。表では、このアッセイにおいて1000nMより大きいEC50を示す化合物をCとし、BSOにより誘発される細胞死に対する保護において不十分な活性を有すると見なされる。

【0442】

実施例18：ロテノンATPアッセイ

導入：

このアッセイは、Haefeli RH, Erb M, Gemperli AC, Robay D, Courdier Fruh I, et al. (2011) NQO1-Dependent Redox Cycling of Idebenone: Effects on Cellular Redox Potential and Energy Levels. PLoS ONE 6 (3): e17963から採用したものである。HepG2ヒト肝癌細胞を電子伝達鎖複合体I毒素ロテノン+/-対象化合物を共インキュベートし、ATP合成に対する対応する効果を生物発光基質で測定した。このアッセイは、ロテノンにより誘発される複合体Iのブロック（これはミトコンドリア呼吸を著しく障害し、内因性基質から生じるATPの正味の減少をもたらす）を「迂回」することができる化合物の特定に有用である。

【0443】

試験品：

試験品の保存溶液（本アッセイを用いて検討した試験品の一覧については以下の表2を参照）は、ジメチルスルホキシド（10mMのDMSO）で調製した。検量線用保存溶液は、試験当日に、50マイクロモルのロテノンを添加したグルコース不含、無血清ダルベッコの改変イーグル培地（DMEM）で調製した。

アッセイ試験：

簡単に述べると、HepG2細胞を低グルコース（1グラム／リットル）DMEM培地+10%ウシ胎仔血清中にウェル当たり25,000細胞で播種し、24時間インキュベ

10

20

30

40

50

ートした。翌日、培地をデカントし、次いで50マイクロモルのロテノン及び対象化合物を添加したグルコース不含／無血清DMEMに置き換えた。化合物の連続希釈液を、25マイクロモルから始めて3倍希釈で調製した。細胞を加湿組織培養インキュベーター内で60分間インキュベートした。インキュベーション後、ATPレベルを生物発光アッセイ（Promega TiterMax Gloアッセイキット）によって定量し、読み取りを標準的なマイクロプレートリーダーにキャプチャーした。

【0444】

計算：

ATP生物発光を対象化合物の対数に対してプロットし、データを使用してEC50値を求めた。曲線のフィッティングはシグモイド用量反応曲線フィット関数（GraphPad Prismソフトウェア）を用いて行った。

10

反復：

EC50値は、各用量で $n=3$ のテクニカルレプリケートで実施した7点用量反応曲線から導いた。曲線フィットのロバスト性を質的対照指標として評価し、良好な曲線フィットには少なくとも0.80のR二乗値が必要とされる。ビヒクル対照と比較してATP生物発光の増大を示す対象化合物は、各用量で $n=3$ のテクニカルレプリケートの独立した生物学的反復で確認した。

【0445】

考察：

このアッセイは、ミトコンドリア電子伝達鎖の複合体Iの阻害の条件下でATP産生を回復させる対象化合物の能力を直接的に評価するものである。電子伝達鎖を介して産生されたATPの大部分は複合体I活性に由来すると考えられるので、複合体I機能の著しい障害は、切迫した生物学的結果を有する。複合体I突然変異はリー症候群及びレーベル遺伝性視神経症（LHON）を含む複数のミトコンドリア病における病態生理学を駆動すると考えられるが、フリードライヒ運動失調症、パーキンソン病及びハンチントン病を含む神経変性疾患においては、複合体I活性の消失及びその結果としてのATP産生の弱化解が示されていることに留意されたい。データを以下の表2に示す。このデータに関して、表では、このアッセイで1000nM未満のEC50を示す化合物をAとし、良好な複合体I迂回活性を示すと見なした。表では、このアッセイで1000nm~3000nMのEC50を示す化合物をBとし、中等度の複合体I迂回活性を有すると見なした。表では、このアッセイで3000nMより大きいEC50を示す化合物をCとし、不十分な複合体I迂回活性を示すと見なした。

20

30

【0446】

BSOアッセイ及びロテノンATPアッセイの両方における高いスコアに対する有意性の考察：

BSOアッセイ及びロテノンATPアッセイの両方において活性を有する化合物は、独自に効能のある多重薬理学を有すると考えられる。本発明者らのスクリーニングアッセイで評価された指標化合物（例えば、バチキノン、イデベノン及びオマベロキシロン）は、BSOにより誘発される細胞死を迂回する能力（バチキノン、オマベロキシロン）又は複合体Iが阻害された場合にATP産生を回復させる能力（イデベノン）の何れかを有すると思われる。しかしながら、これらの指標化合物（すなわち、バチキノン、イデベノン及びオマベロキシロン）は、両方の活性を有さない。重要なことに、本発明者らは、両方の活性を有する複数の化合物（例えば、化合物E、（67）、L及びN）を発見及び特性決定し、本発明者らは、これらの化合物がフェルトーシス／脂質の過酸化により引き起こされる細胞死が機能不全の複合体I活性による生体エネルギー障害と共存している適応症において、一経路単独を標的とする治療アプローチよりも優れた有効性を提供すると考えている。高いアンメット・メディカル・ニーズの、フリードライヒ運動失調症を含むいくつかの衰弱性のミトコンドリア病及び神経変性疾患はこの特性に適合する。

40

## 【表 2】

表2: BS0アッセイのEC<sub>50</sub>及びロテノンATPアッセイのEC<sub>50</sub>:

| 化合物ID        | EC <sub>50</sub> (nM) BS0アッセイ* | EC <sub>50</sub><br>ロテノンATPアッセイ** |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 化合物A         | A                              |                                   |
| 化合物B         | A                              |                                   |
| 化合物C         | A                              |                                   |
| 化合物D         | A                              | C                                 |
| 化合物E         | A                              | B                                 |
| 化合物F         | A                              |                                   |
| 化合物G         | A                              |                                   |
| 化合物56        | A                              |                                   |
| 化合物H         | B                              | A                                 |
| 化合物67        | A                              |                                   |
| 化合物I         | B                              | C                                 |
| 化合物J         | A                              |                                   |
| 化合物K         | A                              | C****                             |
| 化合物L         | A                              | A                                 |
| 化合物M         | Nd                             | B****                             |
| 化合物N         | B                              | B                                 |
| バチキノン        | A                              | C                                 |
| イデベノン        | Nd                             | B                                 |
| オマベロキシロ<br>ン | A***                           | C                                 |

Nd = 決定されず (シグナルが低すぎてEC<sub>50</sub>が計算できず)\*BS0アッセイ: EC<sub>50</sub>: A < 100 nM; 100 nM ≤ B ≤ 1000 nM; C > 1000 nM\*\*複合体Iアッセイ: EC<sub>50</sub>: A < 1000 nM; 1000nM ≤ B ≤ 3000 nM; C > 3000 nM

\*\*\*1000 nMを超える毒性

\*\*\*\*アッセイは1回のみ実施(他は少なくともn=2の実施)

化合物A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L及びNは上記のように調製した。

10

20

30

## 【0447】

## 実施例19: RSL3毒性アッセイ(RSL3アッセイ)

このアッセイは、Hinman, A., Holst, C. R., Latham, J. C., Bruegger, J. J., Ulas, G., McCusker, K. P., Amagata, A., Davis, D., Hoff, K. G., Kahn-Kirby, A. H., Kim, V., Kosaka, Y., Lee, E., Malone, S. A., Mei, J. J., Richards, S. J., Rivera, V., Miller, G., Trimmer, J. K., Shrader, W. D., "Vitamin E hydroquinone is an endogenous regulator of ferroptosis via redox control of 15-lipoxygenase", (2018) PLoS ONE 13(8): e0201369から採用したものである。このアッセイは、フリードライヒ運動失調症を有する対象由来の線維芽細胞が鉄及び脂質の過酸化により触媒されるフェロトシスとして知られる調節された細胞死の過程の既知の誘導因子であるRSL3の毒性作用を受ける場合に、本明細書に開示される新規な化合物が保護効果を示すかどうかを決定するように設計される。

40

## 【0448】

簡単に述べると、GM03665細胞(Correll Institute)を96

50

ウェルプレート (Sarstedt) の 10 % ウシ胎仔血清及び 1 % ペニシリン・ストレプトマイシン (Pen-Strep) 抗生物質ミックスを含有する DMEM 細胞培養培地に、 $2 \times 10^4 / \text{mL}$  ( $100 \mu\text{L}$  又は  $2 \times 10^3$  細胞/ウェル) に播種した。細胞を 5 %  $\text{CO}_2$  の加湿雰囲気中、 $37^\circ\text{C}$  で一晩休止させて、培養プレートに細胞を接着させた。試験化合物を DMSO 保存液 (10 mM) で調製し、細胞培養培地で連続的に希釈して 2 倍検量線用溶液を得た。細胞培地を廃棄し、 $50 \mu\text{L}$  の試験化合物溶液又は対照ウェルではビヒクルを含む細胞培地に置き換えた。15 分以内に、1S, 3R-RSL3 (CAS # 1219810-16-8, Sigma-Aldrich) (5 mM DMSO 保存溶液から細胞培養培地で希釈) の 2 倍検量線用溶液 ( $4 \mu\text{M}$ ) を添加した。最終反応量は  $100 \mu\text{L}$  であり、反応の DMSO 終濃度は、0.2 % (v/v) より低く全てのウェルで等しく維持した。RSL3 終濃度は  $2 \mu\text{M}$  であり、反応の試験化合物終濃度は  $1000 \text{ nM}$  までとした。24 時間のインキュベーションの後、細胞生存率を MTT 試験により評価した。アッセイの 1 時間前に  $1 \times \text{PBS}$  ( $\text{pH} = 7.4$ ) 中に MTT (Sigma-Aldrich) 溶液  $1 \text{ mg/mL}$  を調製し、Filtropur S 0.2 フィルター (Sarstedt) で濾過した。試験化合物を含む細胞培地を廃棄し、 $100 \mu\text{L}$  の MTT 溶液を細胞に添加した。これらのプレートを  $+37^\circ\text{C}$  で 2 時間インキュベートした。その後、MTT 溶液を除去し、 $100 \mu\text{L}$  のイソプロパノールを添加して沈澱を溶解させた。570 nm 及び 650 nm での吸収を、Hidex Sense マイクロプレートリーダーを用いて測定した。得られたデータを、GraphPad Prism ソフトウェアを用いて分析して、下表 3 に報告した  $\text{EC}_{50}$  値を計算した。

表 3 に示したデータは、検討した 5 種類の新規な化合物 (すなわち、化合物 E、H、L、M 及び N) 全てに、このアッセイで活性があったことを示す。いくつかはバチキノンとほぼ同等であり (恐らくいくつかはやや良好であった)、少数はバチキノンに比べてやや低活性であった。オマベロキシロンは、このアッセイでは不活性であった。まとめると、このアッセイで試験した新規な化合物は全て、RSL3 の毒性作用に曝された際にフリードライヒ運動失調症線維芽細胞に保護的であることが判明した。

【0449】

考察 - BSO 及び RSL3 は両方とも、フェロトシスとして知られる調節された細胞死経路を誘導するためによく使用される。フェロトシスは、鉄により触媒される酸化ストレス及び脂質の過酸化の連携活性を必要とすると考えられ、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病及びアルツハイマー病を含む複数の神経変性疾患の細胞及び動物モデル記載されている。両アッセイにおいて活性のある化合物は、理論上、強力な抗フェロトシス活性を有するはずである。驚くことに、対照化合物オマベロキシロンは、BSO アッセイでは抗フェロトシス活性を示したが、RSL3 アッセイでは示さなかった。これらのデータは、フェロトシスの下流機構は試験的障害に基づいて差次的に調節される可能性があり、オマベロキシロンなどのいくつかの化合物は全ての状況で有効であるわけではないことを示唆する。化合物 E、H、L、M 及び N は、BSO 又は RSL3 の何れかが誘導刺激として使用された場合にフェロトシス細胞死を防ぐことができ、これらの化合物がオマベロキシロンと異なっていたことに留意されたい。

【表 3】

表3

|     | Omap | Vatig | Ideb | 化合物E | 化合物H  | 化合物L | 化合物M | 化合物N |
|-----|------|-------|------|------|-------|------|------|------|
| 平均* | 不活性  | 56.0  | ND   | 73.2 | 178.6 | 41.9 | 41.2 | 93.0 |
| SD  |      | 25.5  |      | 31.1 | 27.3  | 15.9 | 17.5 | 65.6 |

\*少なくとも 3 回の測定の平均; SD は、標準偏差; Vatig は、バチキノンの省略; Omap は、オマベロキシロンの省略; Ideb は、イデベノンの省略; ND は、決定されず。

【0450】

実施例 20: ロテノンオキシグラフアッセイ (無傷 HepG2 細胞の高解像度呼吸計測 (

## High-resolution respirometry))

オキシグラフ-2k (O2k、OROBOROS INSTRUMENTS、オーストリア) を無傷細胞の呼吸の測定に使用した。呼吸計測は、追加を行わない高グルコースのダルベッコの改変イーグル培地 (DMEM) で行った。試験は全て 37℃ で実施した。

HepG2 細胞 (ATCC コレクションコード HB-8065 (商標)) は、10 cm<sup>2</sup> 培養皿の、10% ウシ胎仔血清 (FBS) 及び 100 単位/mL ペニシリン及び 100 µg/mL ストレプトマイシンを添加した高グルコース DMEM 培地でおおよそ 90% の集密度となるまで培養した。呼吸計測アッセイを実施する直前に、細胞を FBS 不含培地で洗浄し、トリプシンで処理し、FBS 不含の高グルコース DMEM に再懸濁させた。

O2k チャンバー中の無傷細胞の終密度は  $0.5 \cdot 10^6$  / mL であった。呼吸が安定した後、終濃度 1 µM の複合体 I 阻害剤ロテノンを、複合体 I を介した電子束を阻害するために添加した。次に、供試化合物を終濃度 10 µM で添加し、無傷細胞の呼吸数の変化をモニタリングした。呼吸数の増加は、複合体 I の迂回が起こっていることを示す。

## 【0451】

表 4 に示したデータは、検討した 5 種類の新規な試験化合物全てに、このアッセイで活性があったことを示す。パチキノン及びオマベロキソロンはこのアッセイでは不活性であった。まとめると、このアッセイで検討した新規な試験化合物は全て、かなり強い複合体 I 迂回活性を示すことが判明した。

## 【表 4】

表4:ATPの増加パーセント

|    | Vatig | Omax | Ideb               | 化合物E            | 化合物H          | 化合物L            | 化合物M            | 化合物N            |
|----|-------|------|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 平均 | 不活性   | 不活性  | 70.2+/-<br>-<br>15 | 37.9+/-<br>10.7 | 54.3+/-<br>13 | 58.6+/-<br>15.5 | 56.6+/-<br>11.3 | 44.8+/-<br>10.3 |

## 【0452】

## 実施例 21: Nrf-2 活性化アッセイ (Nrf-2 アッセイ)

このアッセイは内部開発したものであり、本明細書に開示される新規な試験化合物 Nrf-2 を活性化し、それによりオマベロキソロンの活性を担うと考えられる機構によって炎症の消散を促進するかどうかを決定するように設計されていた。

## 【0453】

簡単に述べれば、GM03665 フリードライヒ運動失調患者線維芽細胞 (TC 細胞 + F) (Sarstedt、ニュウムブレヒト ドイツ) を 12 ウェルプレートにて、10% FBS 及び 1% Pen / Strep を添加した DMEM / F12 (Gibco、ThermoFisher Scientific、ウォルサム、MA、USA) 細胞培地中、 $1.2 \times 10^4$  細胞 / ウェルの密度で増殖させた。細胞を 5% CO<sub>2</sub> の加湿雰囲気中、37℃ で一晩休止させて、培養プレートに細胞を接着させた。アッセイを続ける前に、細菌及び真菌の混入がないか検出するために光学顕微鏡によって視覚的検査を行った。検査の後、細胞を、細胞培地に溶解させた (終濃度として 1 µM) 試験化合物 (反応物中の DMSO 終濃度を 0.2% より低く、全てのウェルで等しく維持するために、試験化合物 DMSO 保存溶液を細胞培地 / DMSO で更に希釈した) で 24 時間処理した。インキュベーション後、細胞培地を除去し、細胞からの全 RNA を、E. Z. N. A. (登録商標) Total RNA Kit I (Omega Bio-tek、ノークロス、ジョージア州、USA) スピンカラムを用いて単離し、第一鎖 cDNA 合成は、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems (商標)、Foster City、CA) を用いて、製造者の説明書に従って行った。遺伝子発現の qPCR 分析は、SYBR (登録商標) Green Master Mix (Applied Biosystems (商標)) と合成された cDNA 並びにフォワードプライマー及びリバースプライマーを混合することによ

て行った。プライマーはプライマー-BLASTツール (Ye et al., 2012) を用いて設計し、以下の表 5 に挙げる。反応は、製造者のプロトコルに従い、Bio-Molecular Systems MIC qPCR Cycler にて、及び using the 以下の条件：95℃10分、[95℃15秒、60℃60秒] (60 サイクル)、及び95℃60秒、次いで72～95℃、0.3℃/秒で融解曲線解析を用いて行った。各遺伝子の相対発現レベルを、 $\Delta\Delta Ct$ 法を用いて計算し、REEP5 遺伝子及びSNRPD3 遺伝子の発現に対して正規化した。得られたデータを図 7 にまとめる。

【表 5】

表5. 本研究に用いたプライマー

10

| 遺伝子名   | フルネーム                     | NCBI受託番号     | フォワードプライマー配列 (5' → 3')       | リバースプライマー配列 (5' → 3')        | アンプリコン長, bp |
|--------|---------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|-------------|
| NRF-2  | 核因子赤血球2関連因子2              | >NM_006164.5 | AACTACTCCCAGGT<br>TGCCCA     | AATGTCTGCGCCA<br>AAAGCTG     | 80          |
| SNRPD3 | 核内低分子リボヌクレオタンパク質D3        | >NM_004175.5 | AACATGAACTGCCA<br>GATGTCCA   | AGAAAGCGGATTT<br>TGCTGCC     | 101         |
| REEP5  | 受容体アセリタンパク質5              | >NM_005669.5 | CCATGAGGGAGAGG<br>TTCGAC     | CACCAGTCCGATG<br>ACACCAA     | 125         |
| Nqo1   | NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ [キノン]1    | >NM_000903.3 | AAAGGCTGGTTTGA<br>GCGAGT     | GCCTTCTTACTCC<br>GGAAGGG     | 89          |
| GCLC   | グルタミン酸-システインリガー-セ触媒サブユニット | >NM_001498.4 | GACAATGAGATTTA<br>AGCCCCCTCC | TTCTGTGCTACCT<br>TCATGTTCTCA | 204         |
| SRXN1  | スルフィレドキシナーゼ1              | >NM_080725.3 | TGGACACGATCCGG<br>GAGG       | ATGGTCTCTCGCT<br>GCAGTTG     | 142         |
| TXNRD1 | チオレドキシナーゼ1, 細胞質           | >NM_182729.3 | TGGACGATTCCGTC<br>AAGAGATAA  | AGCCCACAACACG<br>TTCATTG     | 82          |
| HMOX   | ヘムオキシゲナーゼ1                | >NM_002133.3 | GACAGCATGCCCCA<br>GGATTT     | ATCACCAGCTTGA<br>AGCCGTC     | 134         |

20

30

## 【0454】

図 7 に示したデータは、検討した5種類の新規な試験化合物の全てがこのアッセイで不活性であったことを示し、具体的には、Nrf-2 応答遺伝子を活性化化合物としてそれにより炎症の消散を促進するとは思われなかった。このアッセイは、文献報告に基づいて予想されたようにオマベロキシロン陽性であった。まとめると、このアッセイで検討した新規な試験化合物は全て、それらの作用機序がオマベロキシロンと異なっていることが判明した。

40

## 【0455】

## 実施例 22：リボキシゲナーゼ-15 アッセイ (LO-15 アッセイ)

このアッセイは、Hinman, A., Holst, C. R., Latham, J. C., Bruegger, J. J., Ulas, G., McCusker, K. P., Amagata, A., Davis, D., Hoff, K. G., Kahn-Kirby, A. H., Kim, V., Kosaka, Y., Lee, E., Malone, S. A., Mei, J. J., Ric

50

hards, S. J., Rivera, V., Miller, G., Trimmer, J. K., Shrader, W. D., "Vitamin E hydroquinone is an endogenous regulator of ferroptosis via redox control of 15-lipoxygenase", (2018) PLoS ONE 13 (8): e0201369 から採用したものである。このアッセイは、本明細書に開示される新規な化合物が 15-リポキシゲナーゼを標的とし、それによりミトコンドリア病に関連する、15-リポキシゲナーゼにより誘発されるフェロトシスを阻害するために使用可能であるかどうかを決定するように設計されていた。

【0456】

簡単に述べると、反応は、Corning 96 ハーフウェル黒色平底アッセイプレートで行い、100mM Tris-HCl、pH 7.5 中、基質としての終濃度 50  $\mu$ M のアラキドン酸 (Cayman Chemical)、1:10 (v:v) コール酸ミックス (試験化合物を含有する又は含有しない 2% (w:v) コール酸ナトリウム (Sigma-Aldrich) 及び 2% (v:v) DMSO)、40  $\mu$ M ジヒドロローダミン 123 (Sigma-Aldrich) 及び 1:200 リポキシゲナーゼ-15 酵素 (リポキシゲナーゼ阻害剤スクリーニングアッセイキットアイテム No. 760700 (Cayman Chemical) からのダイズ酵素) を含有した。コール酸ミックスは、2% (v:v) DMSO に溶解させた 2% (w:v) コール酸ナトリウムを含有した。コール酸ミックスは、陽性対照ウェル (100% 酵素活性) に使用する。試験化合物保存溶液は 100% DMSO に溶解させたという事実のために、コール酸ミックスは補正を行い (コール酸ナトリウムは水に溶解させた)、試験化合物 DMSO 保存溶液は、反応物中の DMSO 終濃度は 0.2% より低く、全てのウェルで等しく維持するために、この溶液で更に希釈した。試験化合物を還元状態で維持するためにアッセイバッファー及び DMSO は脱酸素化した<sup>\*\*</sup>。試験化合物の保存溶液は DMSO で調製した後、コール酸及び DMSO 終濃度が 0.2% に維持されるようにコール酸ミックスでアッセイ終濃度に希釈した。反応は、100mM Tris-HCl、pH 7.5 中に 50  $\mu$ L の基質及びコール酸ミックスを含有するウェルに、50  $\mu$ L の酵素ミックス (100mM Tris-HCl、pH 7.5 中、80  $\mu$ M ジヒドロローダミン 123 及び 1:100 リポキシゲナーゼ-15 酵素) を添加することによって開始し、直線速度は、Hidex Sense マイクロプレートリーダーにて 485 / 535 nm の励起 / 発光を用いて室温で 5 分間 10 秒毎に蛍光を測定することによって評価した。最初の 1 分を、GraphPad Prism ソフトウェアを用いて IC<sub>50</sub> 値を計算するための完全直線範囲として使用した。初回の実施として、化合物を 100  $\mu$ M 及び 10  $\mu$ M 濃度で試験し、10  $\mu$ M 化合物の存在下でリポキシゲナーゼ-15 活性がビヒクル対照の 50% を下回った化合物に関して IC<sub>50</sub> 値を求めた。このアッセイの結果を表 6 に示す。

【0457】

表 6 に示したデータは、検討下 5 種類の新規な試験化合物のうち 4 種類は LO-15 アッセイにおいて活性があったことを示す。化合物 M は最良の結果を示し、それはバチキノンとほぼ同等であった。化合物 H、L 及び N は活性があったが、バチキノン又は化合物 M ほど良好ではなかった。化合物 E の結果は、IC<sub>50</sub> が決定できなかったもので、アッセイの範囲外であった。オマベロキシロン及びイデベノンは、このアッセイでは検討されなかった。要するに、このアッセイで検討した新規な試験化合物の 4 / 5 は、ロテノンにより誘発された酸化ストレス及びアポトーシスを受けた際に Hep G2 細胞に保護的であることが判明した。

10

20

30

40

50

【表 6】

表6

|       | IC <sub>50</sub> , $\mu$ M |
|-------|----------------------------|
| 化合物E  | NM                         |
| 化合物H  | 2.93                       |
| 化合物L  | 5.76                       |
| 化合物M  | 0.83                       |
| 化合物N  | 2.67                       |
| パチキノン | 0.59                       |

10

N Mは有意でない。

\*\* このアッセイは、各化合物の還元形態の使用を必要とする。よって、このアッセイは、表 6 に列挙した化合物のそれぞれのヒドロキノン型を用いて行った。

20

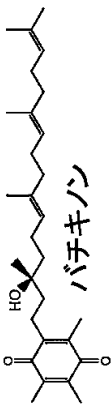
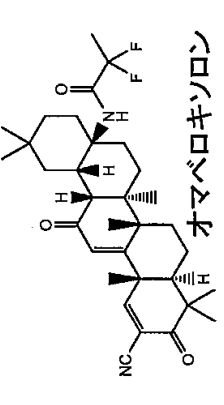
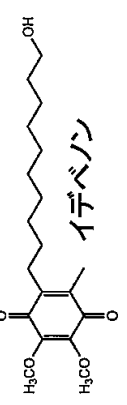
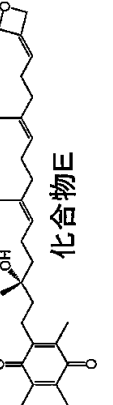
30

40

50

【表 7】

表7：予約データ表

| 化合物      | 構造                                                                                   | BSOアッセイ      | ロデノン<br>ATPアッセイ<br>EC50、nM | RSL3アッセイ<br>EC50、nM | ロデノン<br>オキシグラフ<br>アッセイ<br>増加% | Nrf-2<br>アッセイ | LO-15<br>アッセイ<br>IC50、<br>μM |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------|
| バチキノン    |   | 44.3+/-17.5  | 不活性                        | 56.0+/-25.5         | 不活性                           | --            | 0.59                         |
| オマベロキシロン |   | 48.6+/-10.5* | 不活性                        | 不活性                 | 不活性                           | 活性            | --                           |
| イデベノン    |   | >1000nM      | 1561+/-910                 | --                  | 70.2+/-15                     | --            | --                           |
| 化合物E     |  | 65.1+/-20.5  | 2808+/-1126                | 73.2+/-31.11        | 37.9+/-10.7                   | 不活性           | NM                           |

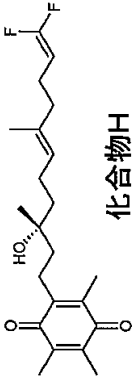
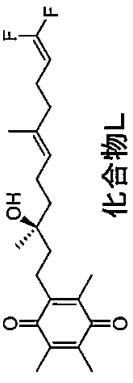
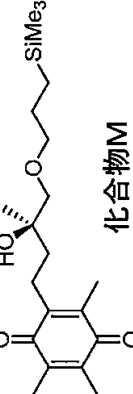
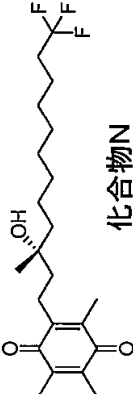
10

20

30

40

50

|      |                                                                                     |               |               |              |              |     |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|-----|------|
| 化合物H |  | 164+/- 44     | 1141+/- 552   | 179+/- 27    | 54.3+/- 13   | 不活性 | 2.93 |
| 化合物L |  | 39.1+/- 2     | 891+/- 448    | 41.9+/- 16   | 58.6+/- 15.5 | 不活性 | 5.76 |
| 化合物M |  | 61.2+/- 20.6  | 1336+/- 1153  | 41.2+/- 17.5 | 56.6+/- 11.3 | 不活性 | 0.83 |
| 化合物N |  | 144.2+/- 28.5 | 2365+/- 798.9 | 93.0+/- 65.6 | 44.8+/- 10.3 | 不活性 | 2.67 |

\*オマベロキシロンは330nMより高用量で細胞に毒性がある

10

20

30

40

50

#### 【0458】

7のデータは次の用に要約することができる。

a. 化合物E、H、L、M、N及びイデベノンは、複合体I迂回において活性がある。オマベロキシロン及びバチキノンは活性がない。

b. 化合物E、H、L、M、N及びバチキノンは、BOTHフェロトーシスアッセイ（BSO及びRSL3アッセイ）において活性がある。イデベノンは、BSOアッセイでは極めて弱い活性／境界的不活性であり、RSL3アッセイでは試験しなかった。オマベロキシロンはBSOアッセイでは活性があるが、RSL3アッセイでは完全に不活性である。

c. 化合物 E、H、L、M、及び N は Nrf-2 経路を活性化しないが、オマベロキシロンは活性化する。イデベノン及びバチキノン試験しなかった。

d. 化合物 E、H、L、M 及び N は、バチキノン、オマベロキシロン及びイデベノンの指標化合物とは異なる特性を示し、化合物 E、H、L、M 及び N は、以下の基準：BSO により誘発されるフェルトーシスからの保護；RSL3 により誘発されるフェルトーシスからの保護；及び複合体 I 迂回活性の全てを満たす唯一の化合物としてより広範囲の治療活性を示し得る。加えて、少なくとも化合物 H、L、M 及び N は、リポキシゲナーゼ 15 の有効な阻害剤である。

#### 【0459】

##### 均等論

本願は、本願に記載の特定の実施形態に関して限定されず、それらは本明細書で提供される発明組成物及び方法の個々の態様の単一の例示として意図される。当業者には明らかであるように、その趣旨及び範囲から逸脱することなく本技術の多くの改変及び変形をなし得る。当業者には以上の説明から、本明細書に列挙されたものの他、本願の範囲内の機能的な等価な方法及び装置が明らかであろう。このような改変及び変形は、添付の特許請求の範囲内にあるものとする。本願は、添付の特許請求の範囲と、そのような特許請求の範囲に権利が与えられるものと均等の全範囲とに関してのみ限定される。本願は特定の方法、試薬、化合物、組成物又は生物系に限定されず、それらは当然のことながら可変であると理解されるべきである。又、本明細書において使用される技術用語は特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、限定を意図するものではないと理解されるべきである。

更に、本開示の特徴又は範囲がマーカッシュ群に関して記載される場合、当業者は、本開示は又それによりマーカッシュ群の個々のメンバー又はメンバーのサブグループに関して記載されることを認識するであろう。

#### 【0460】

当業者に理解されるように、ありとあらゆる目的で、特に記述された説明を提供することに関して、本明細書に開示される全ての範囲は又、ありとあらゆる可能性のある下位範囲及びその下位範囲の組合せも包含する。列挙された何れの範囲も、同じ範囲が少なくとも二等分、三等分、四等分、五等分、十等分などに分割されることを十分に記載し、可能とすることが容易に認識され得る。限定されない例として、本明細書に述べられる各範囲は、下位の三分の一、中央の三分の一、及び上位の三分の一などに容易に分割され得る。又、当業者に理解されるように、「まで」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」などの全ての用語は列挙された数字を含み、次に上述のように下位範囲に分割可能な範囲を指す。最後に、当業者に理解されるように、範囲は各個のメンバーを含む。よって、例えば、1～3 細胞を有する群は、1、2、又は 3 個の細胞を有する群を指す。同様に、1～5 個の細胞を有する群は、1、2、3、4、又は 5 個の細胞を有する群を指すなどである。

#### 【0461】

本明細書に参照又は引用される全ての特許、特許出願、仮出願、及び刊行物は、本明細書の明確な教示と一貫性がないものでない限り、全ての図及び表を含め、それらの全内容が本明細書の一部として援用される。

他の実施形態は以下の特許請求の範囲内に示される。

10

20

30

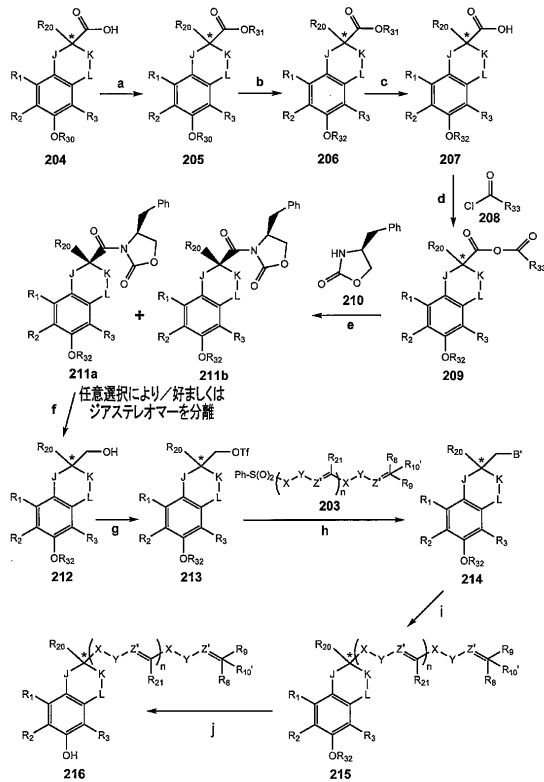
40

50

## 【図面】

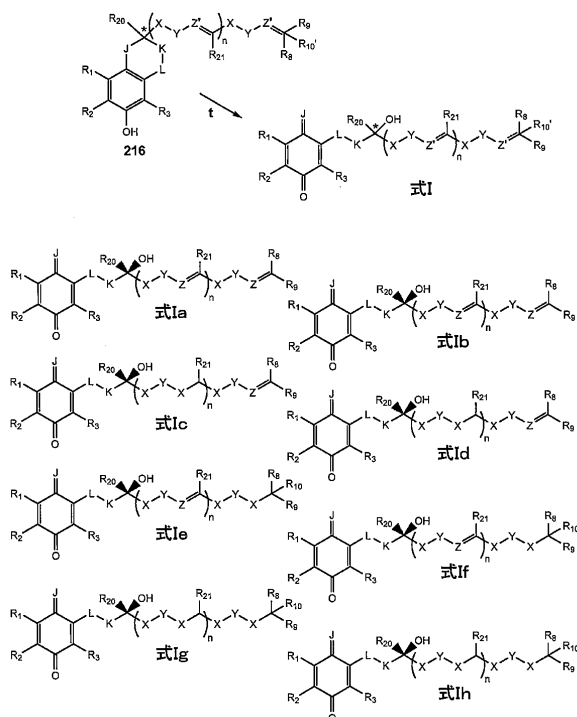
## 【図 1 A】

Fig. 1A



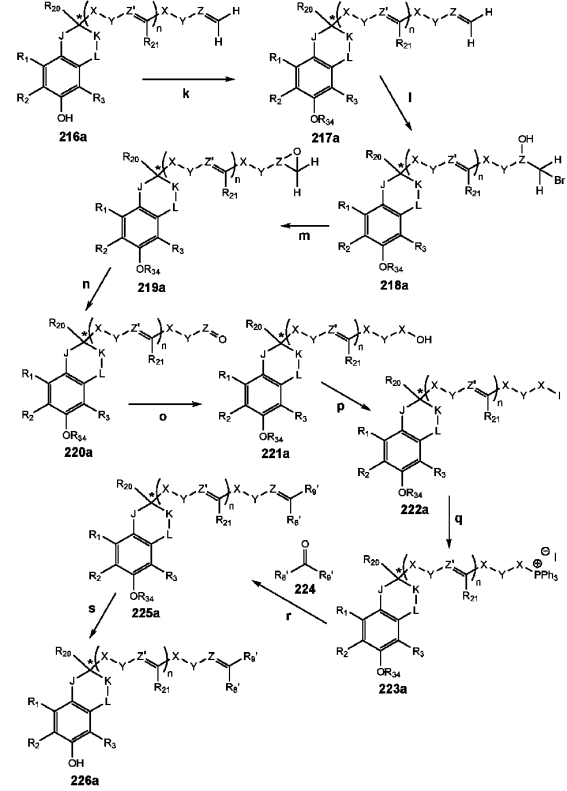
## 【図 1 C】

Fig. 1C



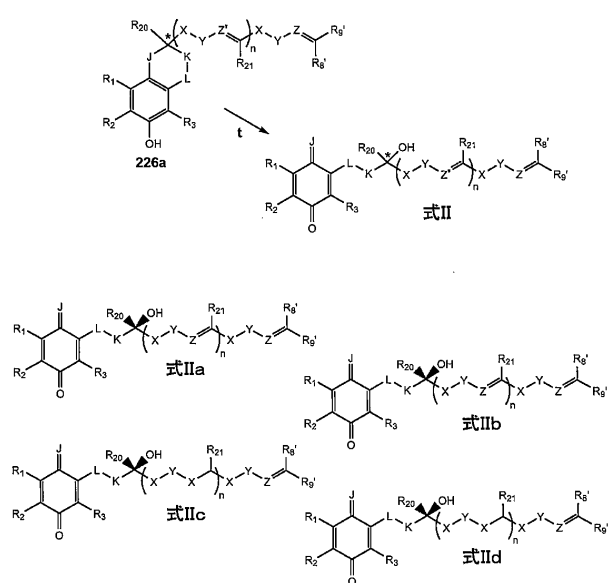
## 【図 1 B】

Fig. 1B

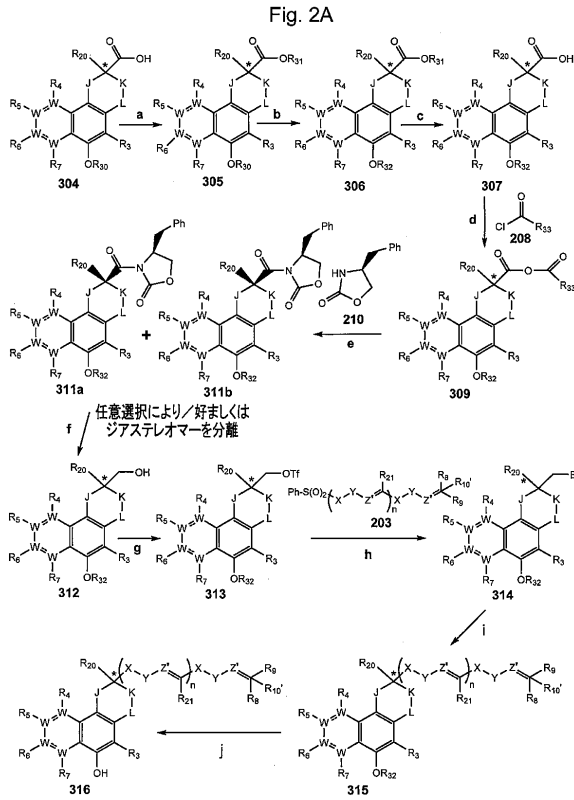


## 【図 1 D】

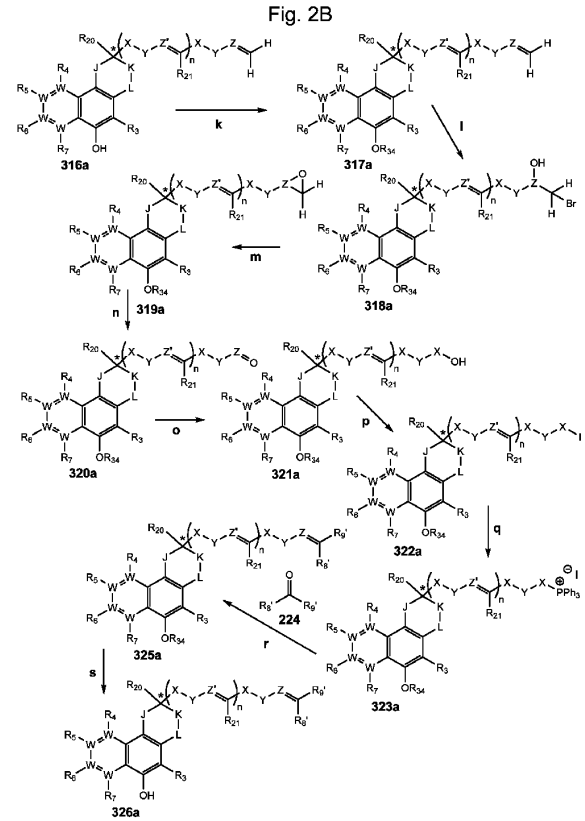
Fig. 1D



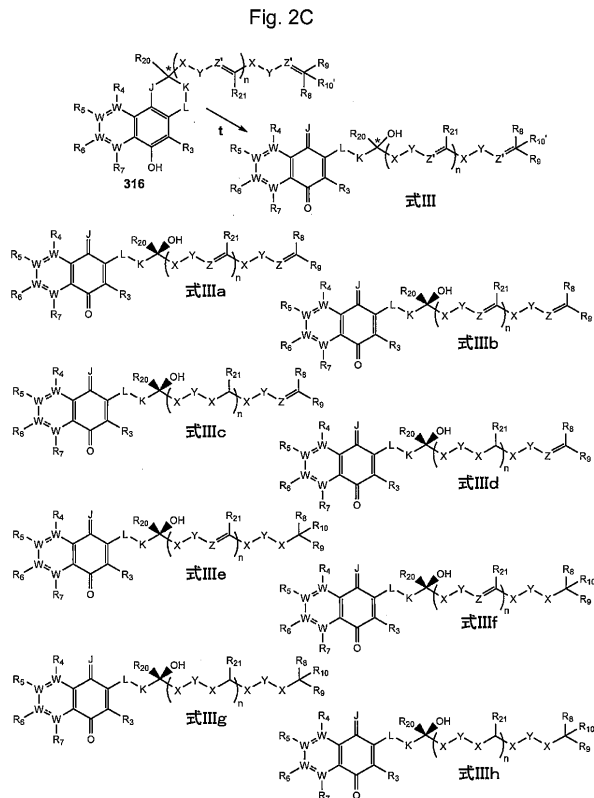
【図 2 A】



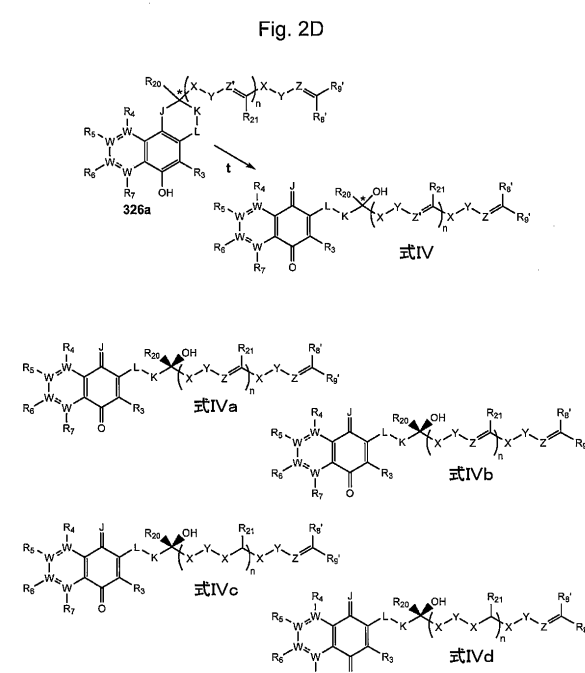
【図 2 B】



【図 2 C】



【図 2 D】



10

20

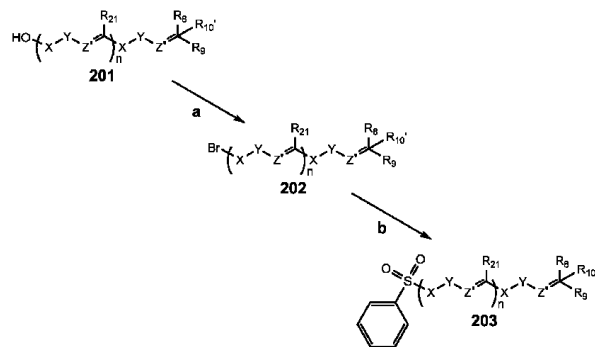
30

40

50

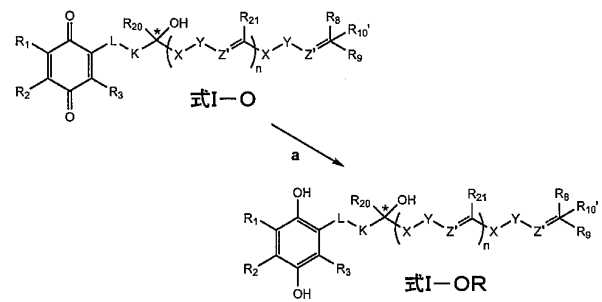
【図 3】

Fig. 3



【図 4】

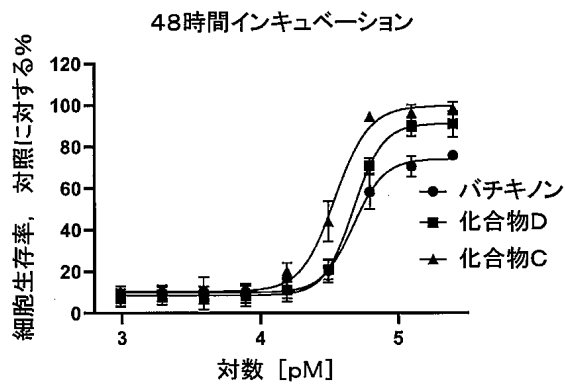
Fig. 4



10

【図 5】

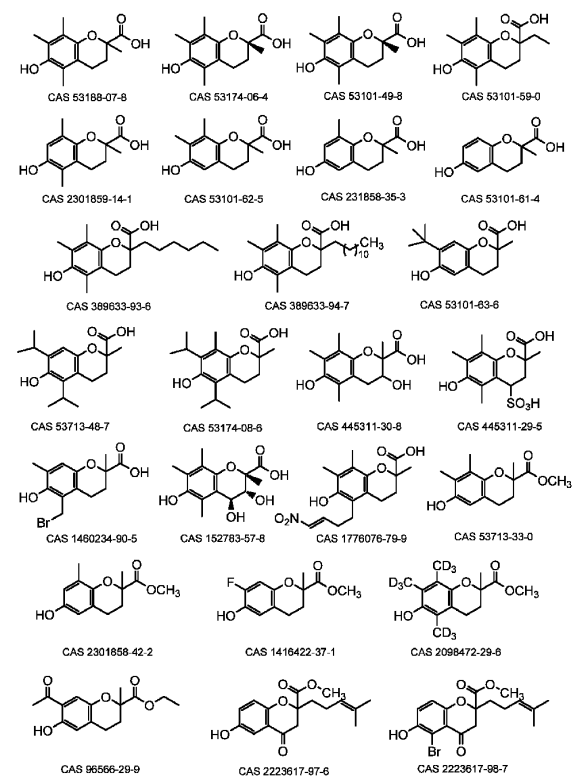
Fig. 5



| 化合物  | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------|-----------------------|
| パチキノ | 47.53                 |
| 化合物C | 35.07                 |
| 化合物D | 47.65                 |

【図 6 A】

Fig. 6A



20

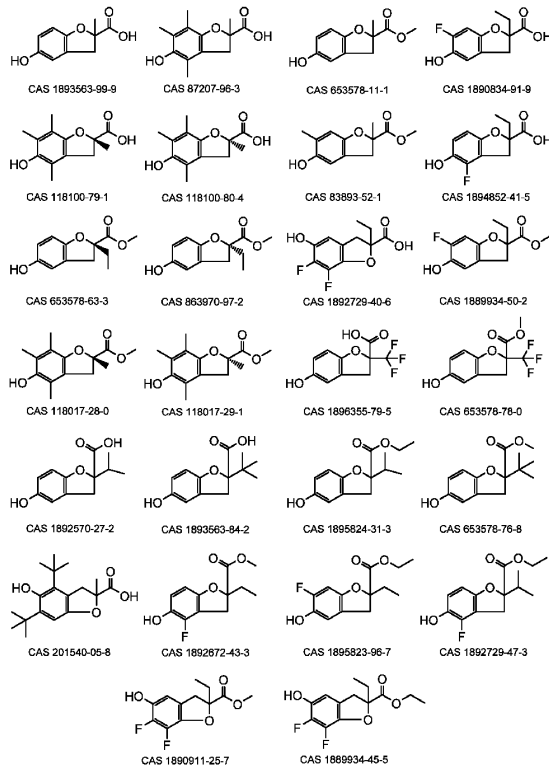
30

40

50

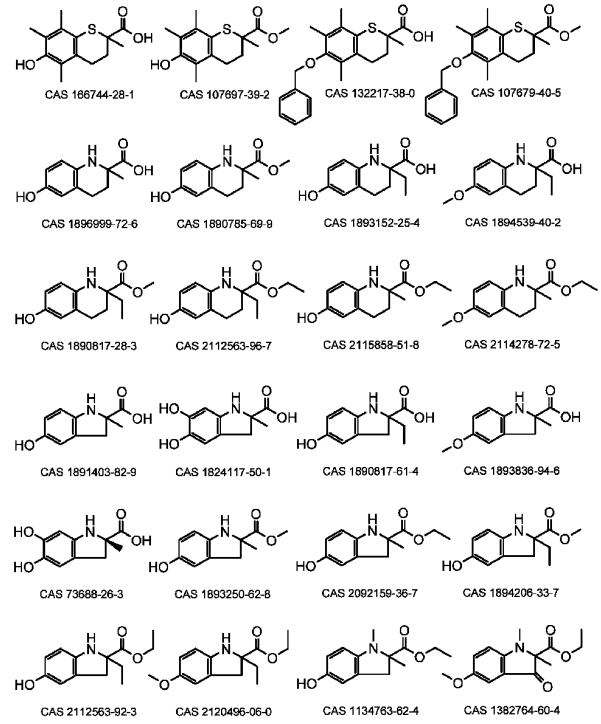
## 【図 6 B】

Fig. 6B

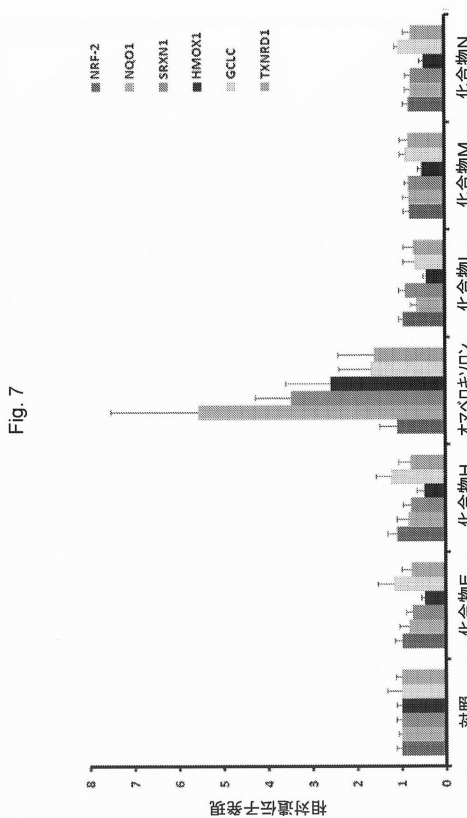


## 【図 6 C】

Fig. 6C



## 【図 7】



10

20

30

40

50

【配列表】

2022551270000001.app

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2020/054107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07F7/08 C07C50/28 C07D201/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| X<br>Y    | EP 2 332 534 A1 (EDISON PHARMACEUTICALS INC [US]) 15 June 2011 (2011-06-15)<br>compound 34 on page 42, featuring a quinone, a stereocenter, a hydroxyl-group, an aliphatic chain substituted with a heterocycle at the end of the aliphatic chain<br>Use of such compounds for treating Friedreich's disease: claim 8<br>-----<br>-/-- | 1<br><br>2-101,<br>159-232 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2021

Date of mailing of the international search report

16/03/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lange, Tim

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/054107

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2017/106803 A1 (BIOELECTRON TECH CORP [US]) 22 June 2017 (2017-06-22)<br>quinones with long aliphatic tail, terminating in CF <sub>3</sub> groups: the compounds of claims 42-47, 52-55<br>Use of such compounds for treatment of mitochondrial disorders such as Complex I deficiency, Friedreich's ataxia: claim 144<br>quinones with long aliphatic tail, terminating in a heterocyclic group: the compounds of claims 128-129, 138-139<br>----- | 2-101,<br>159-232     |
| Y         | WO 2014/145116 A2 (EDISON PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 September 2014 (2014-09-18)<br>quinones with long aliphatic tail terminating in heterocycle or fluorinated heterocycle: compounds of claim 33<br>Use of such compounds in treatment of mitochondrial disorder diseases such as Complex I deficiency and Friedreich's ataxia: claim 82<br>-----                                                                                                  | 2-101,<br>159-232     |
| Y         | WO 2012/022467 A2 (SANTHERA PHARMACEUTICALS CH [CH]; FEURER ACHIM [DE] ET AL.) 23 February 2012 (2012-02-23)<br>quinones with long aliphatic chain, a hydroxyl group, a stereocenter and at least one fluorine atom: example 39<br>quinones with long aliphatic chain terminating in heterocycle: example 41<br>Use of compounds in treatment of diseases such as Friedreich's ataxia: claim 11<br>-----                                               | 2-101,<br>159-232     |
| T         | WO 2017/087795 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]) 26 May 2017 (2017-05-26)<br>Compound 33 on page 47<br>Use of compounds for treatment of Friedreich's disease: claims 17-18<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                               | 102-141,<br>158       |
| T         | LUTZ F. TIETZE ET AL: "Enantioselective Synthesis of the Chromane Moiety of Vitamin E",<br>EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 1999, no. 5, 1 May 1999 (1999-05-01), pages 1075-1084, XP055760513, DE<br>ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199905)1999:5<1075::AID-EJOC1075>3.0.CO;2-I<br>compound 19<br>-----<br>-/--                                                                                                             | 142-158               |

3

Form PCT/ISA/Z10 (continuation of second sheet) (April 2009)

page 2 of 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/054107

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| T         | SEKIMOTO M ET AL: "Asymmetric syntheses of daedalin A and quercinol and their tyrosinase inhibitory activity", BIORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 20, no. 3, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 1063-1064, XP026861868, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-12-11] compound 15, page 1064<br>----- | 102-141,<br>158       |
| X,P       | XINGUI LIU ET AL: "Synthesis and Liver Microsomal Metabolic Stability Studies of a Fluorine-Substituted [delta]-Tocotrienol Derivative", CHEMMEDCHEM, vol. 15, no. 6, 19 January 2020 (2020-01-19), pages 506-516, XP055760690, DE ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.201900676 the whole document compounds DT3-F2, 31<br>-----        | 1-101,<br>159-232     |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2020/054107**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: 10
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 20
3. Additional comments:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | International application No.<br>PCT/US2020/054107 |
| <b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                    |
| <p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br/>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br/>because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br/>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                    |
| <b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                    |
| <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:<br/>1-101(completely); 159-232(partially)</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p> |                                                    |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2020/ 054107

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-101(completely); 159-232(partially)

Compounds of formula E-F or C-D and their use in mitochondrial disorder relates diseases such as Friedreich's ataxia, reduced frataxin level, complex 1 deficiencies or diseases/disorders where mitochondrial Fe needs to be reduced, lipogenase-15 activity or ferroptosis needs to be inhibited.

---

2. claims: 102-141, 159-232(all partially)

Compounds of formula A-B and their use in mitochondrial disorder relates diseases such as Friedreich's ataxia, reduced frataxin level, complex 1 deficiencies or diseases/disorders where mitochondrial Fe needs to be reduced, lipogenase-15 activity or ferroptosis needs to be inhibited.

---

3. claims: 102-141, 158-232(all partially)

Compounds of formula A-H and their use in mitochondrial disorder relates diseases such as Friedreich's ataxia, reduced frataxin level, complex 1 deficiencies or diseases/disorders where mitochondrial Fe needs to be reduced, lipogenase-15 activity or ferroptosis needs to be inhibited.

---

4. claims: 142-157(completely); 158-232(partially)

Compounds of formula E-G and their use in mitochondrial disorder relates diseases such as Friedreich's ataxia, reduced frataxin level, complex 1 deficiencies or diseases/disorders where mitochondrial Fe needs to be reduced, lipogenase-15 activity or ferroptosis needs to be inhibited.

---

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/054107

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 2332534 A1                             | 15-06-2011          | EP 2332534 A1              | 15-06-2011          |
|                                           |                     | EP 2617417 A1              | 24-07-2013          |
|                                           |                     | EP 2617418 A1              | 24-07-2013          |
| WO 2017106803 A1                          | 22-06-2017          | AU 2016369616 A1           | 05-07-2018          |
|                                           |                     | CA 3008849 A1              | 22-06-2017          |
|                                           |                     | CN 108712903 A             | 26-10-2018          |
|                                           |                     | EP 3389646 A1              | 24-10-2018          |
|                                           |                     | JP 2019504018 A            | 14-02-2019          |
|                                           |                     | US 2018370892 A1           | 27-12-2018          |
|                                           |                     | US 2020331835 A1           | 22-10-2020          |
|                                           |                     | WO 2017106803 A1           | 22-06-2017          |
| WO 2014145116 A2                          | 18-09-2014          | CA 2906145 A1              | 18-09-2014          |
|                                           |                     | EP 2970158 A2              | 20-01-2016          |
|                                           |                     | HK 1220451 A1              | 05-05-2017          |
|                                           |                     | JP 2016515526 A            | 30-05-2016          |
|                                           |                     | US 2016024085 A1           | 28-01-2016          |
|                                           |                     | WO 2014145116 A2           | 18-09-2014          |
| WO 2012022467 A2                          | 23-02-2012          | EP 2606022 A2              | 26-06-2013          |
|                                           |                     | WO 2012022467 A2           | 23-02-2012          |
| WO 2017087795 A1                          | 26-05-2017          | EP 3377179 A1              | 26-09-2018          |
|                                           |                     | WO 2017087795 A1           | 26-05-2017          |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/122 (2006.01)  
 C 0 7 D 305/10 (2006.01)  
 C 0 7 F 7/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 K 31/122  
 C 0 7 D 305/10 C S P  
 C 0 7 D 305/10 Z N A  
 C 0 7 C 49/743 C  
 C 0 7 F 7/08 H

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O  
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD  
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,  
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,  
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z  
 W

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 キーフ デニス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 3 0 ベドフォード アルコット ストリート 9

(72)発明者 ゼン グオズー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0 レキシントン メリアム ストリート 1 4

(72)発明者 アルセンジャンス パヴェルス

ラトヴィア エルヴィー 1 0 2 4 リガ ヴァンガズ 3 0 - 4 5

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 MA01 MA04 MA52 MA56 MA58 MA59

MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA94 ZB21 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 CB27 KA01 MA01 MA04 MA72 MA76 MA78

MA79 MA86 NA14 ZA02 ZA33 ZA34 ZA36 ZA94 ZB21 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20

4H049 VN01 VP01 VQ24 VR24 VU06 VW01 VW02