

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7538040号
(P7538040)

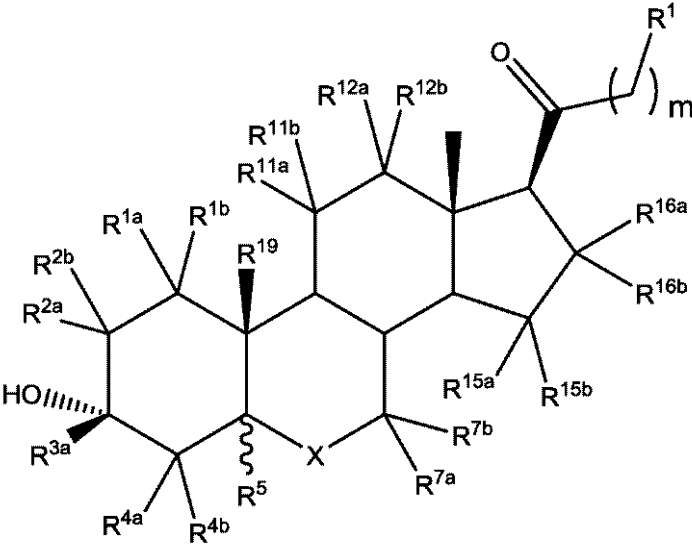
(45)発行日 令和6年8月21日(2024.8.21)

(24)登録日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 J	73/00 (2006.01)	C 0 7 J	73/00	C S P
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/343(2006.01)	A 6 1 K	31/343	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
請求項の数 48 (全182頁)				
(21)出願番号	特願2020-538573(P2020-538573)	(73)特許権者	514058913	
(86)(22)出願日	平成31年1月11日(2019.1.11)		セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2021-510695(P2021-510695 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート 2 1 5	
(43)公表日	令和3年4月30日(2021.4.30)	(74)代理人	100078282	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/013315		弁理士 山本 秀策	
(87)国際公開番号	WO2019/140272	(74)代理人	100113413	
(87)国際公開日	令和1年7月18日(2019.7.18)		弁理士 森下 夏樹	
審査請求日	令和4年1月7日(2022.1.7)	(74)代理人	100181674	
(31)優先権主張番号	62/728,514		弁理士 飯田 貴敏	
(32)優先日	平成30年9月7日(2018.9.7)	(74)代理人	100181641	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔	
(31)優先権主張番号	62/616,768	(74)代理人	230113332	
(32)優先日	平成30年1月12日(2018.1.12)			
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 C N S障害の処置における使用のためのアザ、オキサ、およびチアープレグナン- 2 0 - オン- 3 α-オール化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式 (I - I) :
【化 6 5】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

mは、0、1、または2であり；

Xは、 $-O-$ であり；

R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ $(=O)$ 基を形成し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、-

NH_2 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つの $\text{R}^{\text{D}1}$ 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ($=\text{O}$)基を形成し、

ここで m が0である場合、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{A}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つの $\text{R}^{\text{A}1}$ 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； $\text{R}^{\text{A}2}$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

R^{1a} および R^{1b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、 $-\text{OR}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

R^{1a} および R^{1b} の各々は、独立して、水素または置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである、請求項1または請求項2に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項4】

R^{1a} および R^{1b} の各々は、独立して、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項1または請求項2に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

R^{1a} および R^{1b} の各々は、水素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項6】

R^{2a} および R^{2b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-\text{OR}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非

置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

R^{2a} および R^{2b} の各々は、独立して、水素または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

R^{2a} および R^{2b} の各々は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R^{2a} および R^{2b} の各々は、水素である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

R^{3a} は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

R^{3a} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

R^{3a} は、非置換エチルまたは非置換メチルである、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

R^{4a} および R^{4b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 14】

R^{4a} および R^{4b} の各々は、独立して、水素または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

R^{4a} および R^{4b} の各々は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

R^{4a} および R^{4b} の各々は、水素である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

R^5 は、 R^{19} に対してシス位の水素または非置換メチルである、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 18】

R^5 は、水素である、請求項 17 に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

R^5 は、 R^{19} に対してトランス位の水素または非置換メチルである、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 20】

R^5 は、水素である、請求項 19 に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 21】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} および R^{12b} の各々は、独立して、水素、

10

20

30

40

50

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項22】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} および R^{12b} の各々は、独立して、水素または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項23】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} および R^{12b} の各々は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項24】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} および R^{12b} の各々は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項25】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} および R^{12b} の各々は、水素である、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項26】

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} および R^{16b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項27】

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} および R^{16b} の各々は、独立して、水素または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項28】

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} および R^{16b} の各々は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

40

【請求項29】

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} および R^{16b} の各々は、水素である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

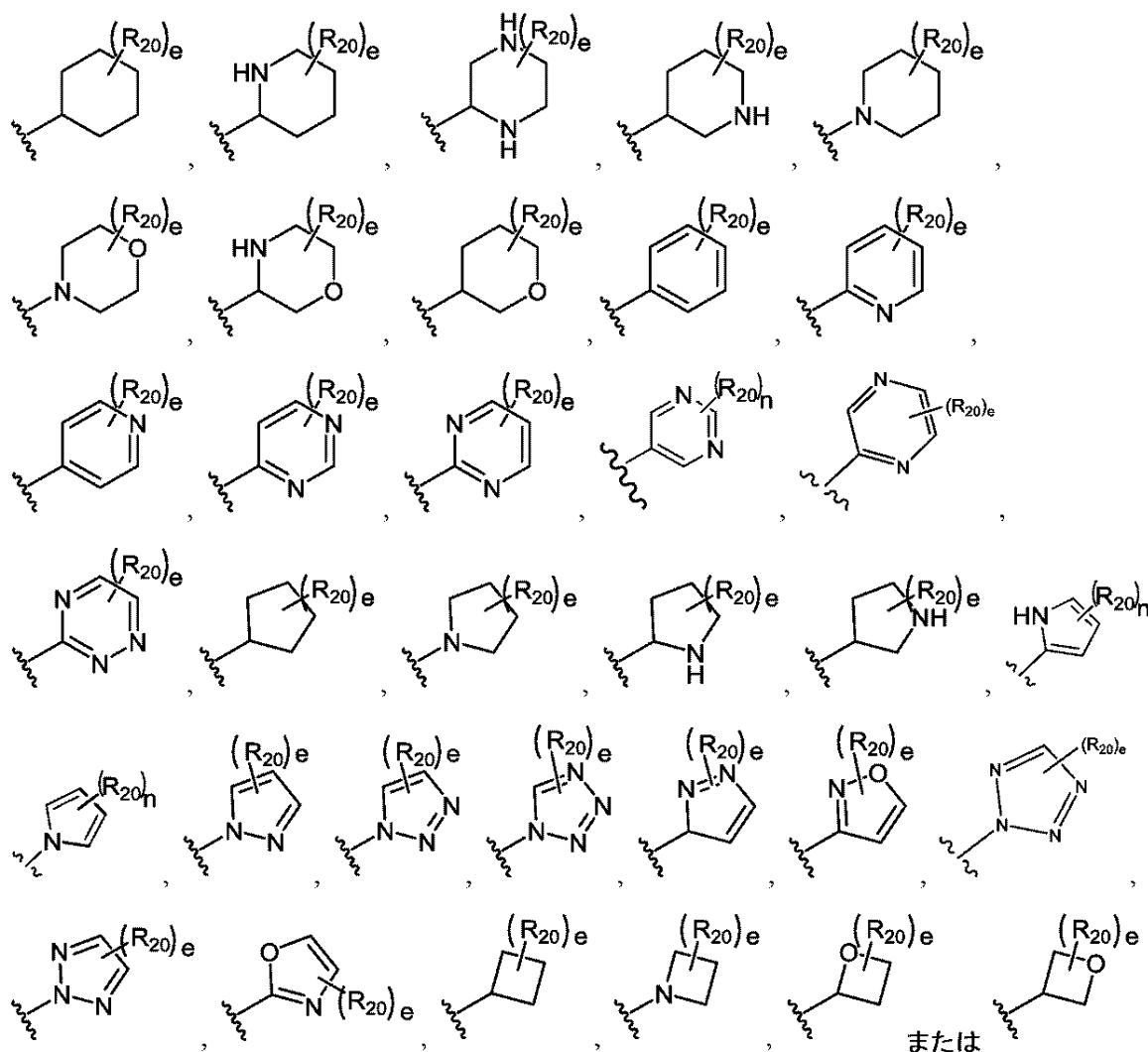
【請求項30】

m は1または2であり、 R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項31】

50

mは1であり、 R^1 は、
【化67】



であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～4員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて2つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の3～4員炭素環または複素環式環を形成し；

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

eは、0、1、2、3、4、または5であり、

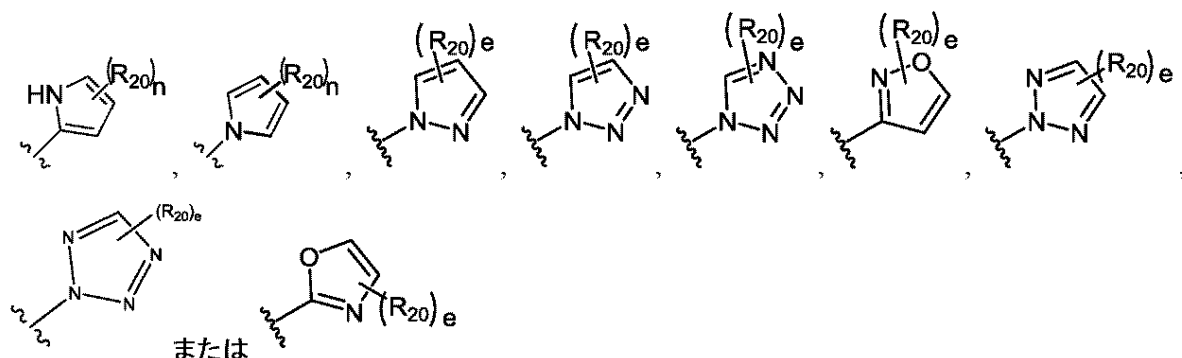
nは、0、1、2、3、4、または5である、

請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項32】

R¹は、

【化68】



10

であり、ここで、各場合のR₂₀は独立して、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{GA}、-N(R^{GA})₂、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})₂、-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}、-OC(=O)N(R^{GA})₂、-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}、-S(=O)₂R^{GA}、-S(=O)₂OR^{GA}、-OS(=O)₂R^{GA}、-S(=O)₂N(R^{GA})₂、または-N(R^{GA})S(=O)₂R^{GA}；置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換C₃~C₄カルボシクリル、置換もしくは非置換の3~4員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて2つのR^{GA}が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の3~4員炭素環または複素環式環を形成し；

20

ここで、各場合のR^{GA}は独立して、水素、置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換C₃~C₆カルボシクリル、置換もしくは非置換の3~6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つのR^{GA}基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

30

eは、0、1、2、3、4、または5であり、

nは、0、1、2、3、4、または5である、

請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項33】

R¹⁹は、水素、または置換もしくは非置換C₁~C₆アルキルである、請求項1~32のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項34】

R¹⁹は、水素、非置換エチルまたは非置換メチルである、請求項1~33のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

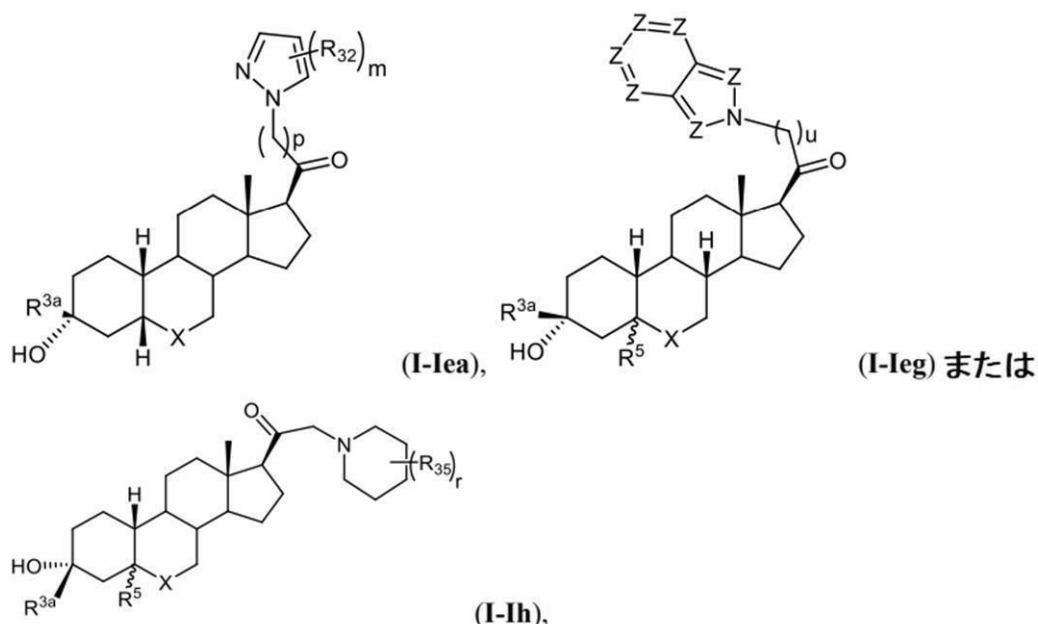
【請求項35】

式(I-I)の前記化合物は、式(I-I e a)、(I-I e g)または(I-I h)

40

50

【化 7 0】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、
 m および r の各々は、独立して、0、1、2、または3であり；

R_{32} および R_{35} の各々は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり、

p および u の各々は、独立して、0、1、または2であり；

Z の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、

請求項1に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩。

【請求項36】

前記化合物は、

10

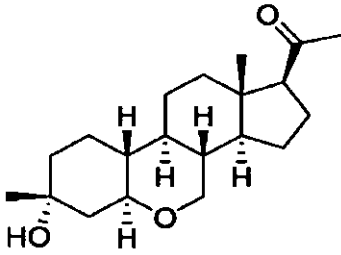
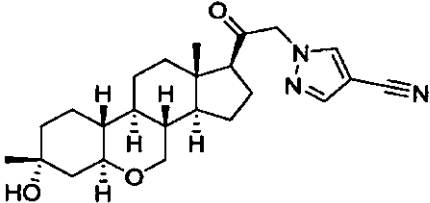
20

30

40

50

【化 9 7 - 1】

化合物 ID	構造
I-A15	
I-A17	

10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 7】

請求項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物。

20

【請求項 3 8】

C N S 関連障害の処置を必要とする被験体における C N S 関連障害を処置するのに使用するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 3 9】

前記 C N S 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、耳鳴、あるいはてんかん発作重積状態である、請求項 3 8 に記載の組成物。

30

【請求項 4 0】

前記 C N S 関連障害は、うつである、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記うつは、産後うつである、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記うつは、大うつ病性障害である、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記大うつ病性障害は、中程度の大うつ病性障害または重度の大うつ病性障害である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記 C N S 関連障害が、脳卒中である、請求項 3 8 に記載の組成物。

40

【請求項 4 5】

前記 C N S 関連障害が、てんかんまたはてんかん発作重積状態である、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記 C N S 関連障害が、振顫である、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記振顫が、本態性振顫である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、経口投与、静脈内投与、経皮投与、鼻

50

腔内投与、または皮下投与されることを特徴とする、請求項 3 8 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国仮特許出願第 6 2 / 6 1 7 , 1 3 4 号 (2 0 1 8 年 1 月 1 2 日出願) 、米国仮特許出願第 6 2 / 6 1 6 , 7 6 8 号 (2 0 1 8 年 1 月 1 2 日出願) 、および米国仮特許出願第 6 2 / 7 2 8 , 5 1 4 号 (2 0 1 8 年 9 月 7 日出願) の優先権および利益を主張する。これらの米国仮特許出願の各々の全体が本明細書中で参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脳の興奮性は、昏睡状態から痙攣に及ぶ連続である動物の覚醒レベルと定義され、様々な神経伝達物質によって制御されている。一般に、神経伝達物質は、ニューロン膜を横断するイオンのコンダクタンスの制御に関与する。安静時、ニューロン膜は、およそ -70 mV という電位 (または膜電圧) を有し、細胞内部は、細胞外部に対して負である。電位 (電圧) は、ニューロン半透膜を横断するイオン (K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機アニオン) バランスの結果である。神経伝達物質は、前シナプス小胞に貯蔵され、ニューロン性活動電位の影響下において放出される。シナプス間隙へ放出されると、 -70 mV から -50 mV への電位の変化が生じる。この作用は、 Na^+ イオンに対する膜透過性を高めるアセチルコリンによって刺激されるシナプス後ニコチン性レセプターにより媒介される。低下した膜電位は、シナプス後活動電位の形でニューロンの興奮性を刺激する。

【0003】

GABA レセプター複合体 (GRC) の場合、脳の興奮性に対する作用は、神経伝達物質である γ アミノ酪酸 (GABA) によって媒介される。脳内の最大 40 % のニューロンが、GABA を神経伝達物質として利用するので、GABA は、脳全体の興奮性に対して著しい影響を及ぼす。GABA は、ニューロン膜を横断する塩素イオンのコンダクタンスを制御することによって個々のニューロンの興奮性を制御する。GABA は、GRC 上の認識部位と相互作用することにより、塩素イオンが GRC の電気化学勾配の下方に向かって細胞内に流れるのを促進する。このアニオンのレベルの細胞内上昇は、膜内外電位の過分極を引き起こし、興奮性入力に対するニューロンの感受性を低下させる (すなわち、ニューロンの興奮性が低下する) 。換言すれば、ニューロン内の塩素イオン濃度が高いほど、脳の興奮性および覚醒レベルは低下する。

【0004】

GRC は、不安、発作活動および鎮静の媒介に関与することが充分証明されている。従って、GABA、および GABA のように作用するかまたは GABA の作用を増強する薬物 (例えば、治療的に有用なバルビツレートおよびベンゾジアゼピン (BZ) 、例えば、Valium (登録商標)) は、GRC 上の特異的な制御部位と相互作用することによってその治療的に有用な効果をもたらす。蓄積された証拠から、現在、GRC は、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレート結合部位に加えて、神経刺激性ステロイドのための別個の部位を含むと示唆されている。例えば、Lan, N. C. ら, Neurochem. Res. (1991) 16 : 347 - 356 を参照のこと。

【0005】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイドは、 3α -ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オンおよび 3α -21-ジヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン (それぞれ、ホルモン性ステロイドであるプロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンの代謝産物) である。これらのステロイド代謝産物が脳の興奮性を変化させる能力は、1986 年に認識された (Majewska, M. D. ら, Science 232 : 1004 - 1007 (1986) ; Harrison, N. L. ら, J Pharmacol. Exp. Ther. 241 : 346 - 35

10

20

30

40

50

3 (1987))。

脳の興奮性に対する調節物質、ならびにCNS関連疾患の予防および処置のための薬剤として作用する新規および改善された化合物が必要とされている。本明細書中に記載される化合物、組成物および方法は、この目的に対するものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Lan, N. C. ら, Neurochem. Res. (1991) 16:347-356

【文献】Majewska, M. D. ら, Science 232:1004-1007 (1986)

10

【文献】Harrison, N. L. ら, J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

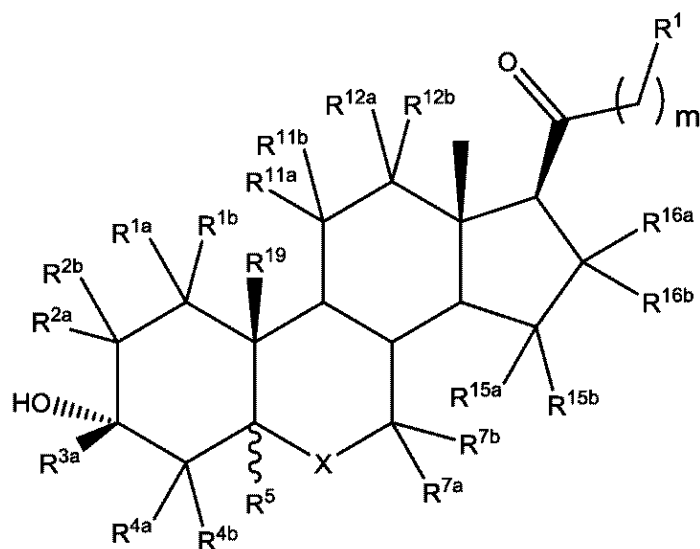
例えば、GABA調節因子として作用するように設計された化合物を本明細書中に提供する。一部の実施形態では、かかる化合物は、CNS関連障害を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

【0008】

20

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、式(I-I)

【化1】



30

(I-I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

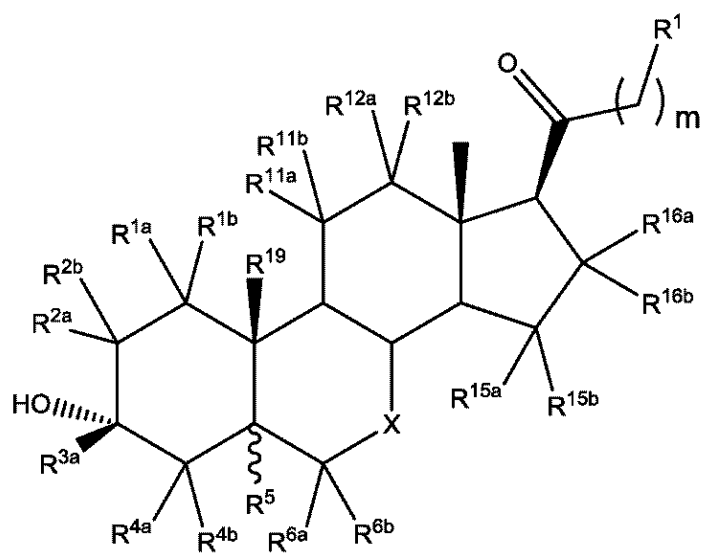
【0009】

40

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、式(I-II)：

50

【化 2】



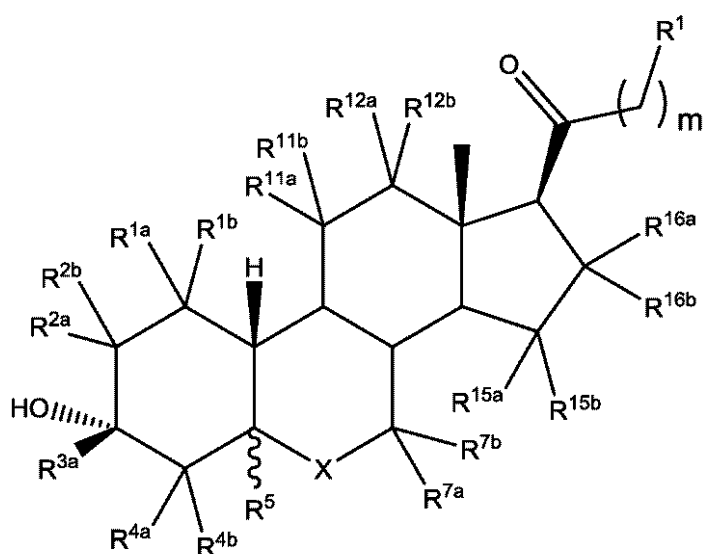
(I-II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 0 】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、式（I - I I I）：

【化 3】



(I-III)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 1 】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、式（I - I V）：

10

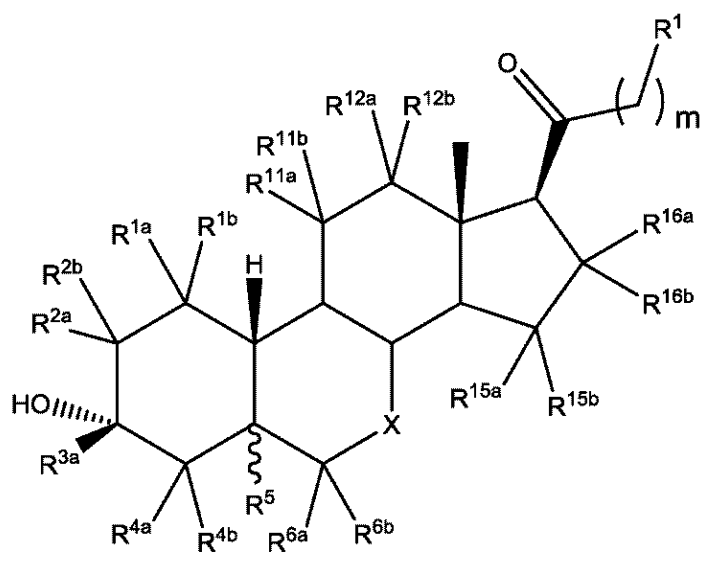
20

30

40

50

【化 4】



10

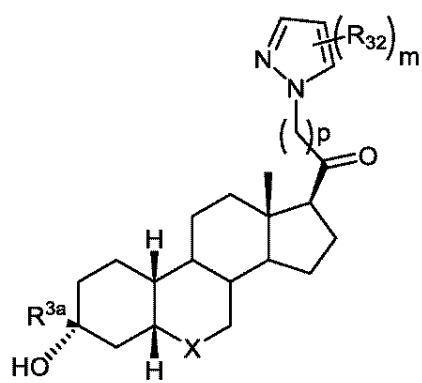
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 2】

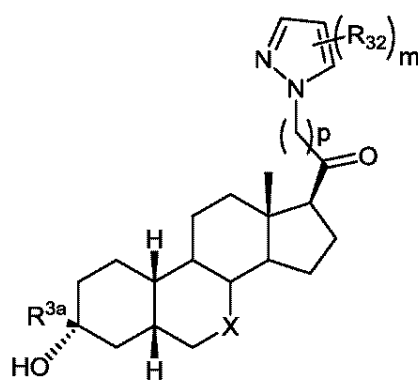
一部の実施形態では、化合物は、式 (I-I e a) もしくは式 (I-I e a-1)

20

【化 5】



(I-Iea)



(I-Iea-1),

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

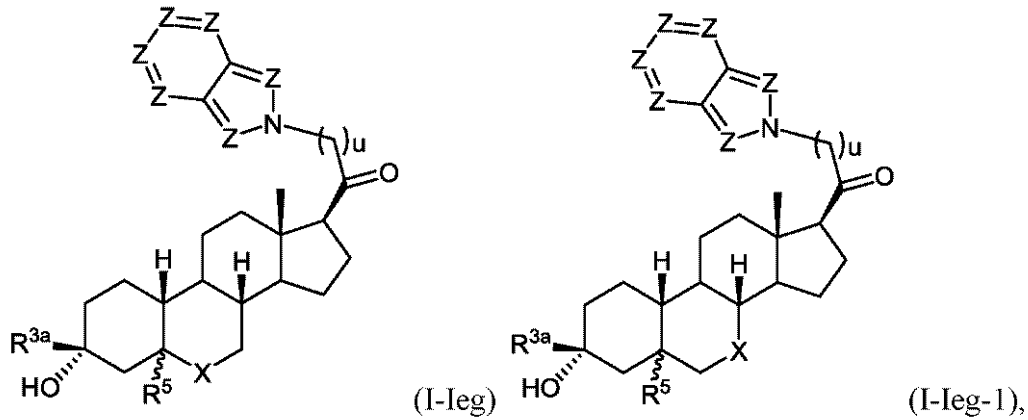
【 0 0 1 3】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I-I e g) もしくは式 (I-I e g-1)

40

50

【化 6】



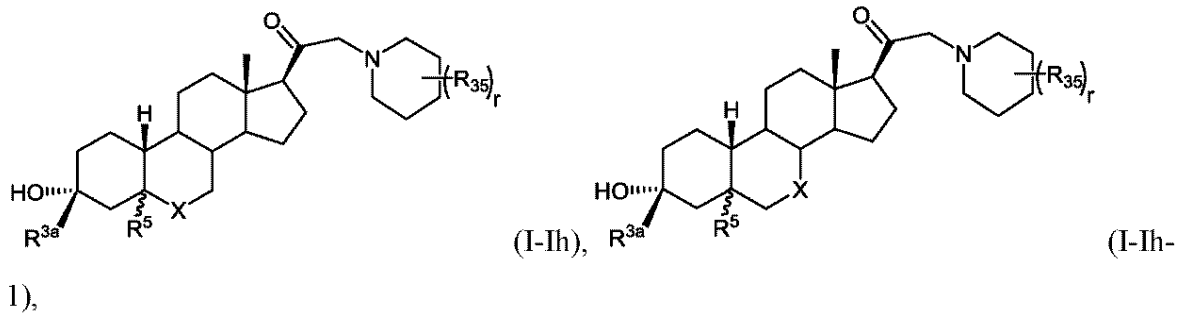
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 4】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I-Ih) もしくは式 (I-Ih-1)

【化 7】



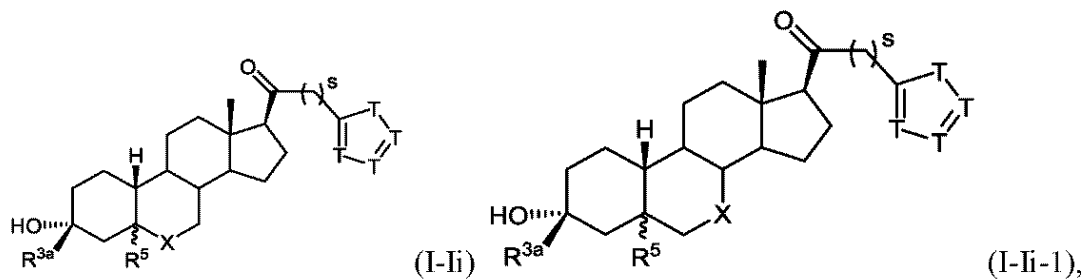
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 5】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I-Ii) もしくは式 (I-Ii-1)

【化 8】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 6】

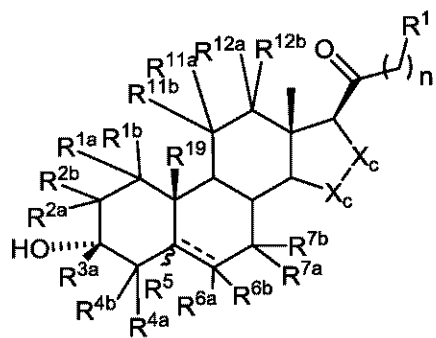
一部の実施形態では、化合物は、本明細書中の表 I-1 で特定される化合物からなる群から選択される。

【 0 0 1 7】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、式 (I-I-I)

50

【化 9】



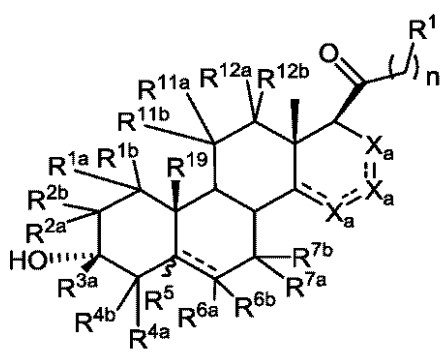
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 8】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、式 (I I - I I)

【化 1 0】



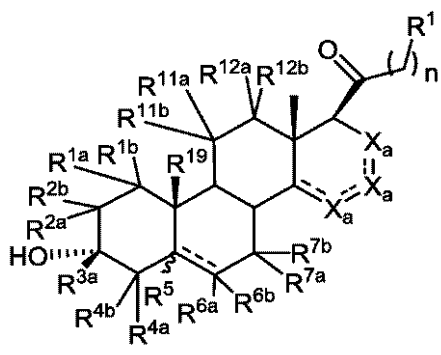
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 1 9】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、式 (I I - I I a)

【化 1 1】



40

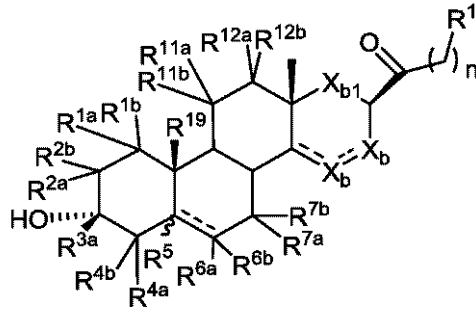
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 2 0】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、式 (I I - I I I)

50

【化 1 2】



(II-III)

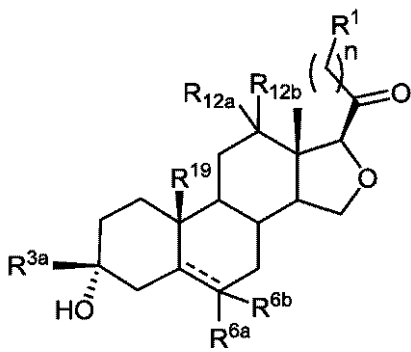
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

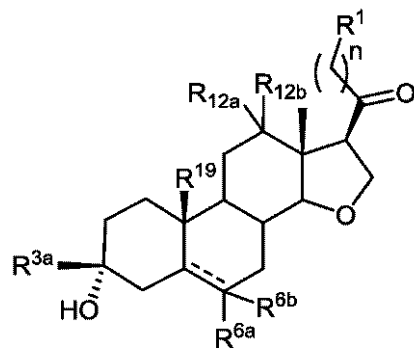
【 0 0 2 1】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Ia)、(II-Iaa)、(II-Iab)、もしくは (II-Iad)

【化 1 3】

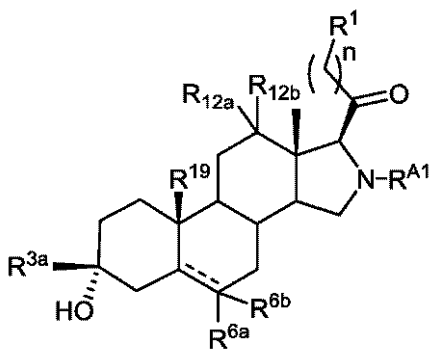


(II-Ia),

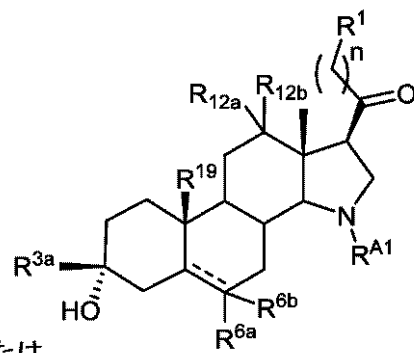


(II-Iaa),

20



(II-Iab) または



(II-Iad)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

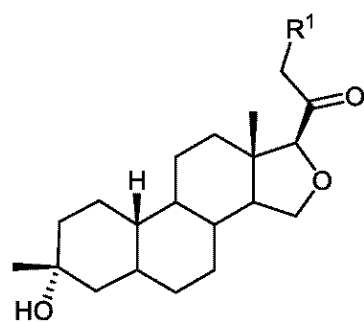
【 0 0 2 2】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iba)、(II-Ibb)、(II-Ibc)、もしくは (II-Ibd)

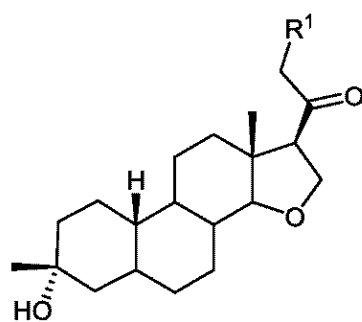
40

50

【化 1 4】

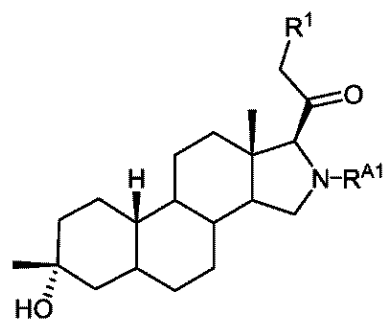


(II-Iba),

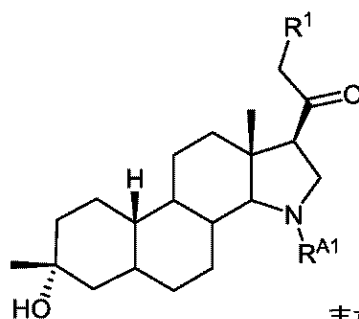


(II-Ibb),

10



(II-Ibc),



または (II-Ibd)

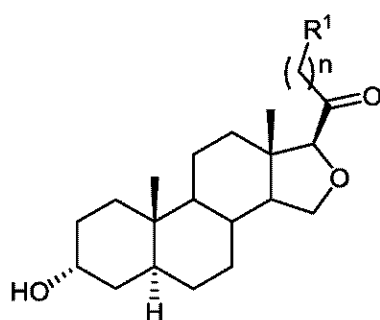
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

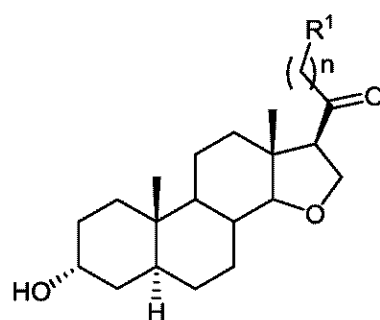
【 0 0 2 3】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Ica)、(II-Icb)、(II-Icc)、もしくは (II-Icd)

【化 1 5】

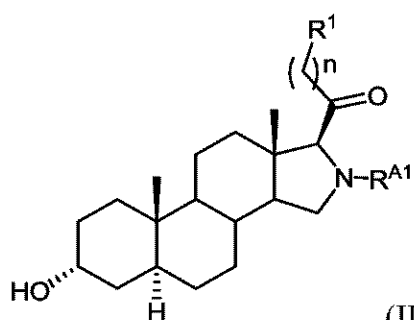


(II-Ica),

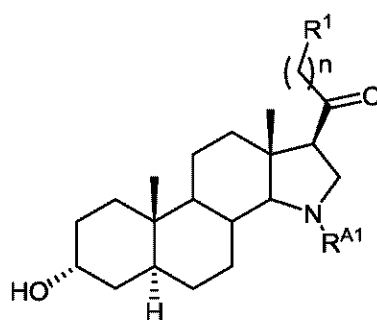


(II-Icb),

30



(II-Icc) または



(II-Icd)

40

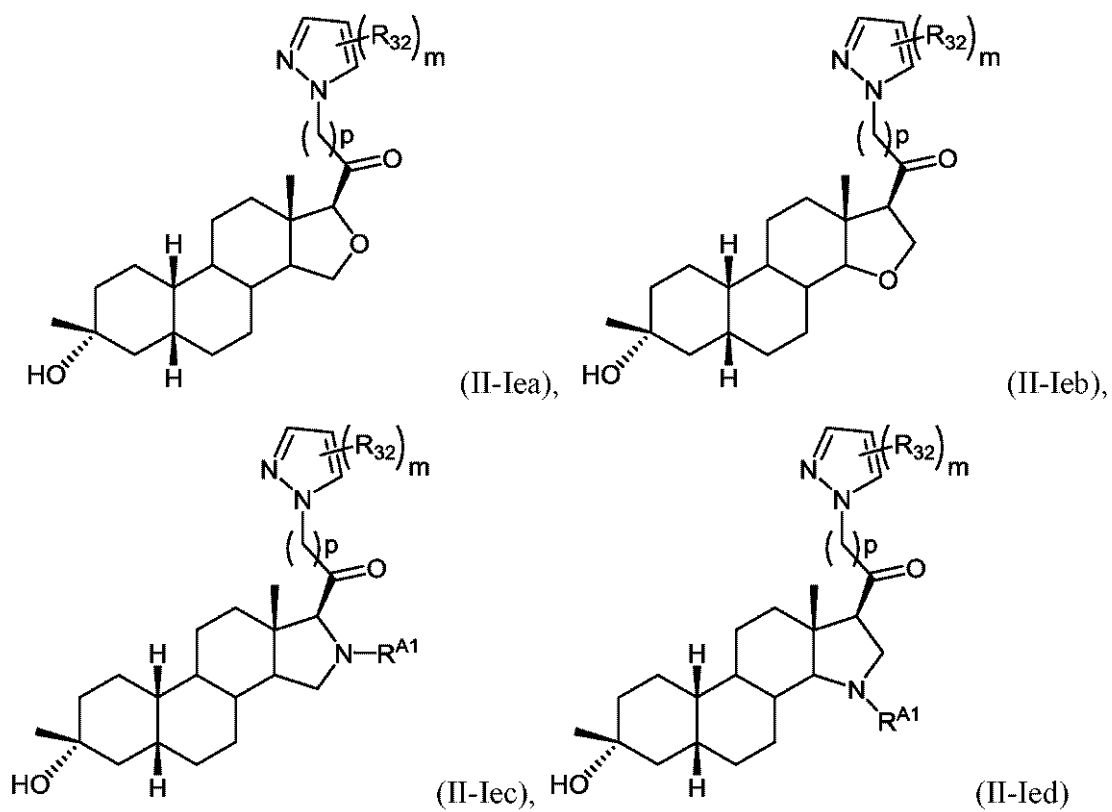
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 2 4】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iea)、(II-Ieb)、(II-Iec)、もしくは (II-Ied)

50

【化 1 6】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0025】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-I e g a)、(II-I e g b)、(II-I e g c)、もしくは (II-I e g d)

10

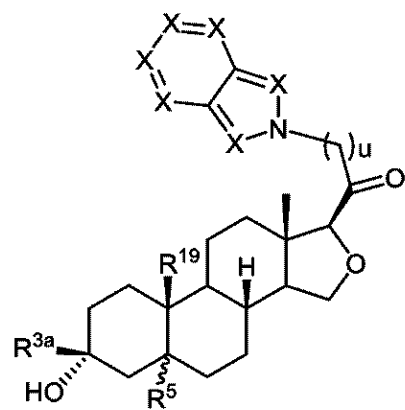
20

30

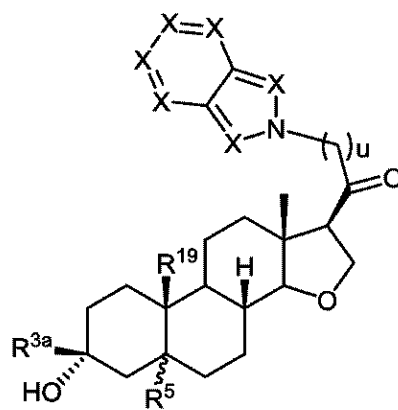
40

50

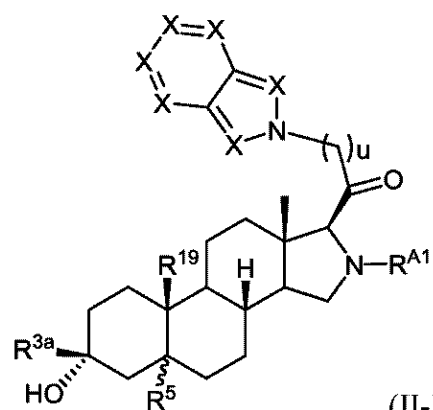
【化 1 7】



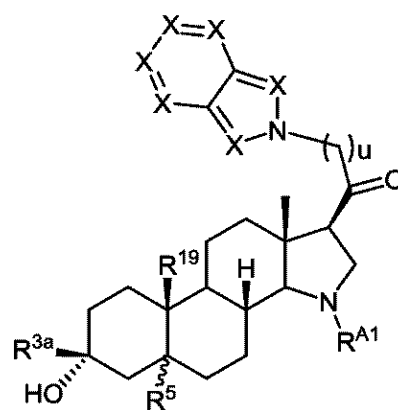
(II-Iega),



(II-Iegb),



(II-Iegc) または



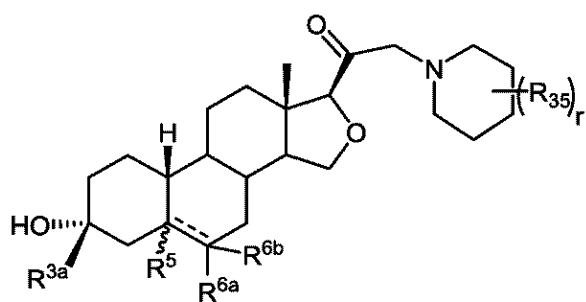
(II-Iegd)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

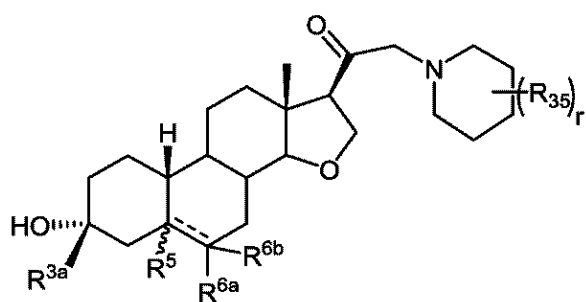
【 0 0 2 6】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iha)、(II-Ihb)、(II-Ihc)、もしくは (II-Ihd)

【化 1 8 - 1】



(II-Iha),



(II-Ihb),

10

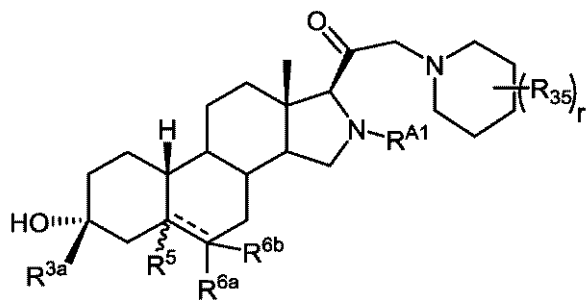
20

30

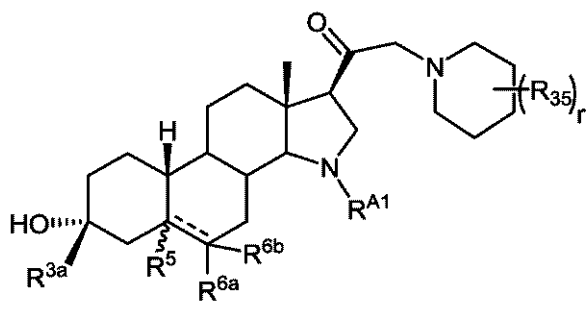
40

50

【化 18-2】



10



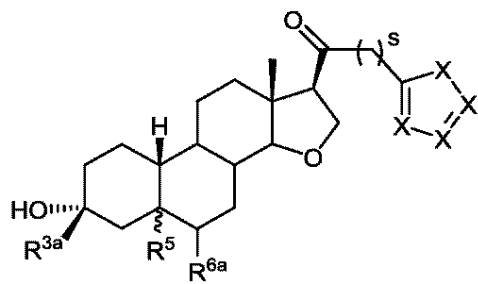
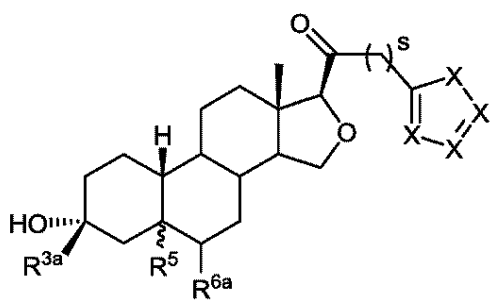
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

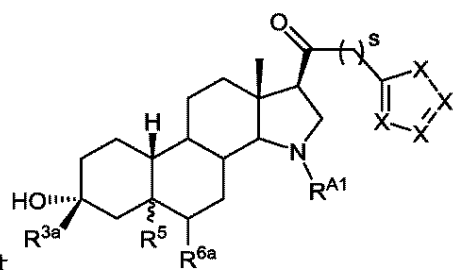
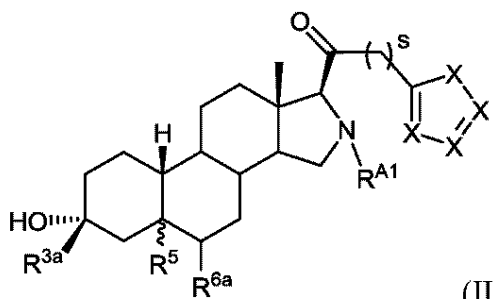
【0027】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iia)、(II-Iib)、(II-Iic)、もしくは (II-Iid)

【化 19】



30



40

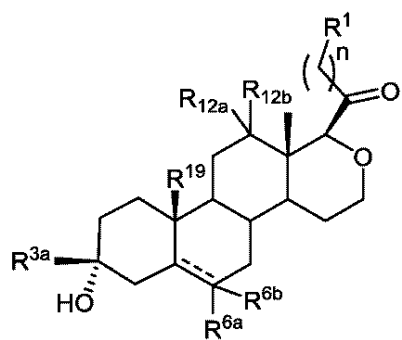
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0028】

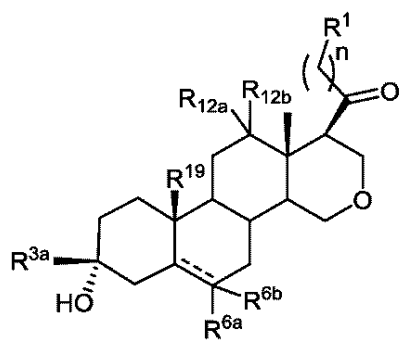
一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-IIa) の化合物は、式 (II-IIa)、(II-IIaa)、(II-IIab)、(II-IIac)、(II-IIad)、もしくは (II-IIae)

50

【化 2 0】

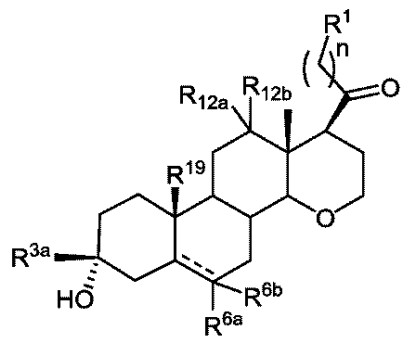


(II-IIa),

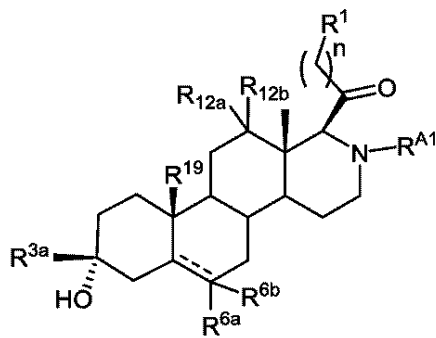


(II-IIaa),

10

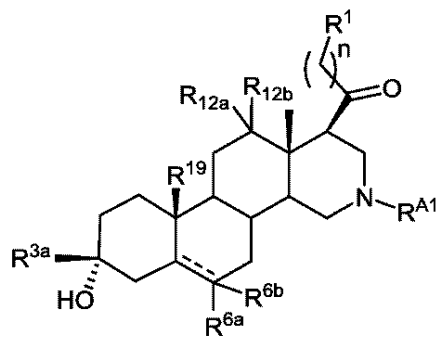


(II-IIab),

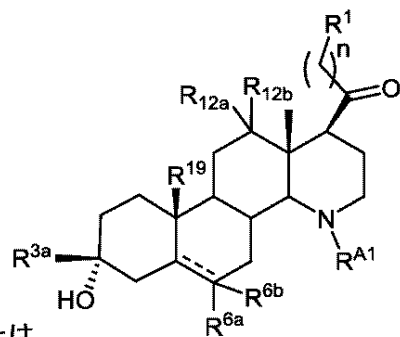


(II-IIac),

20



(II-IIad) または



(II-IIae),

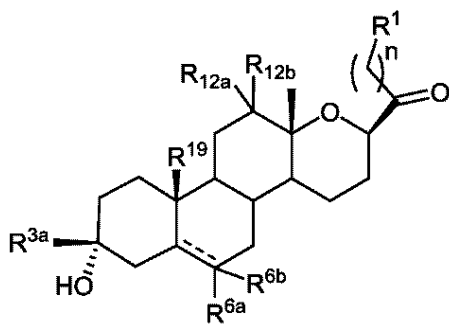
30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

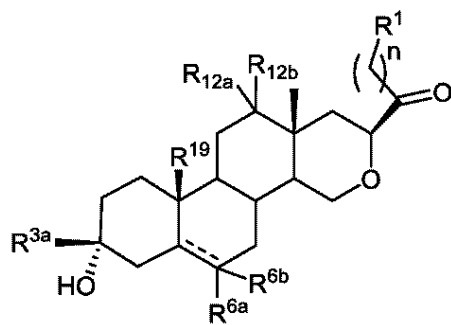
【0029】

一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-III) の化合物は、式 (II-IIa)、(II-IIb)、(II-IIc)、(II-IId)、もしくは (II-IIE)

【化 21-1】



(II-IIa),

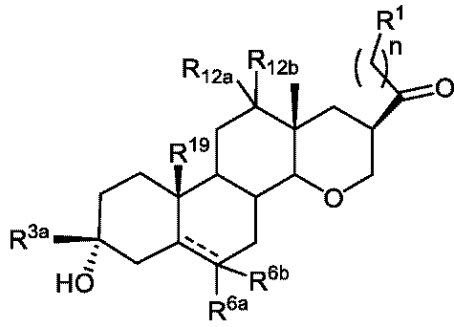


(II-IIb),

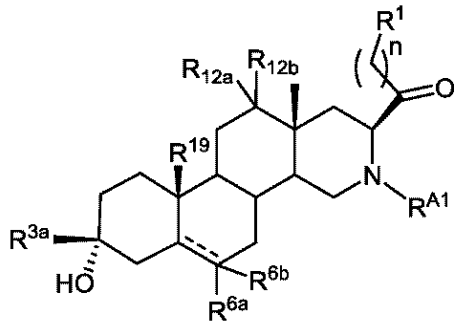
40

50

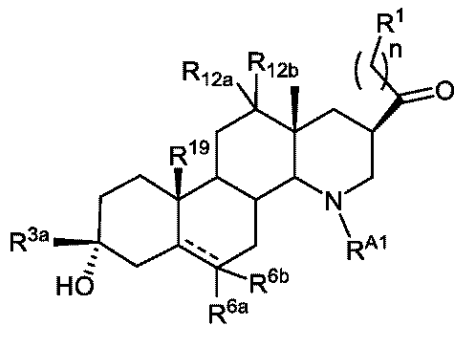
【化 2 1 - 2】



10



20



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

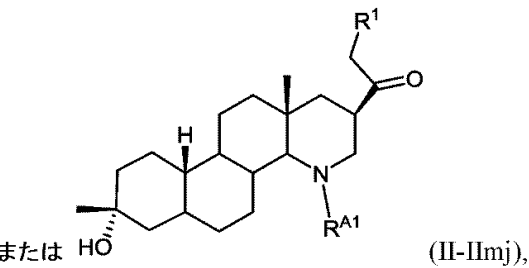
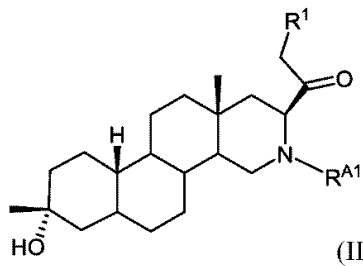
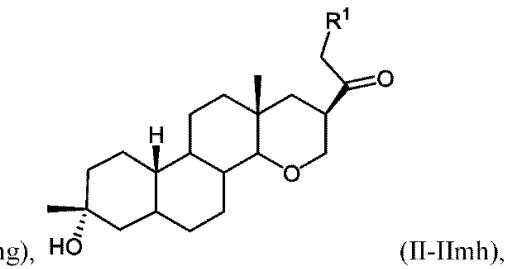
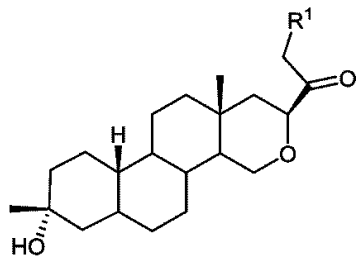
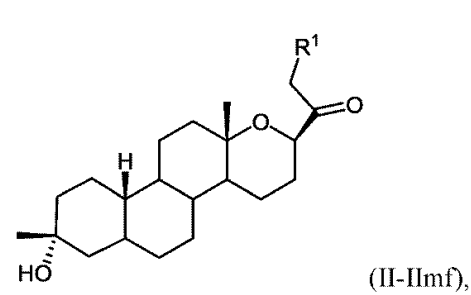
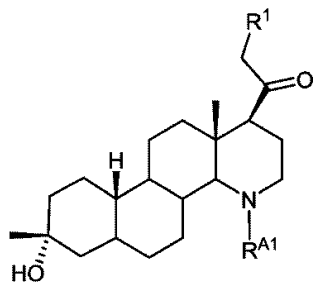
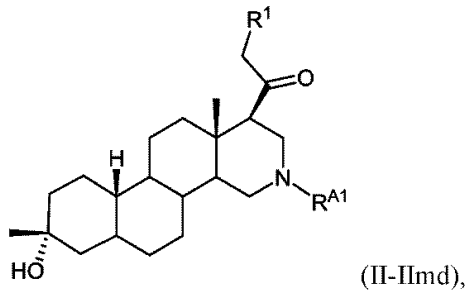
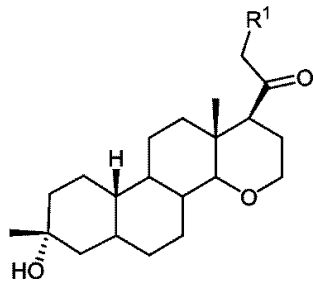
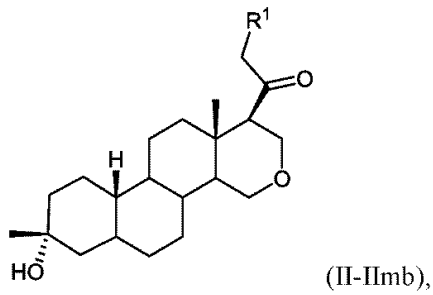
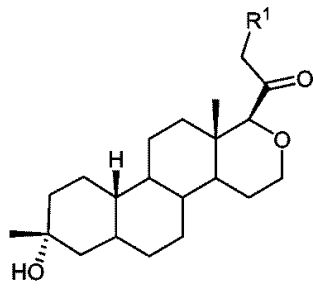
【 0 0 3 0】

一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-IIII) の化合物は、式 (II-IIIma)、(II-IIImb)、(II-IIImc)、(II-IIImd)、(II-IIIme)、(II-IIImf)、(II-IIImg)、(II-IIImh)、(II-IIImi)、もしくは (II-IIImj)

40

50

【化 2 2】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0031】

一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-III) の化合物は、式 (II-IIpa)、(II-IIpb)、(II-IIpc)、(II-IIpd)、(II-IIpe)、(II-IIpf)、(II-IIpg)、(II-IIph)、(II-IIpi)、(II-IIpj)、もしくは (II-IIpk)

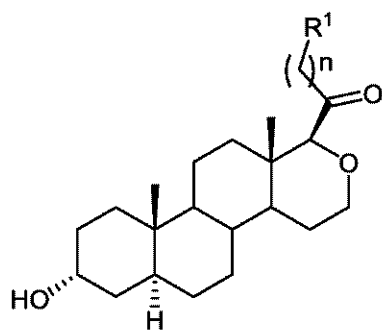
10

20

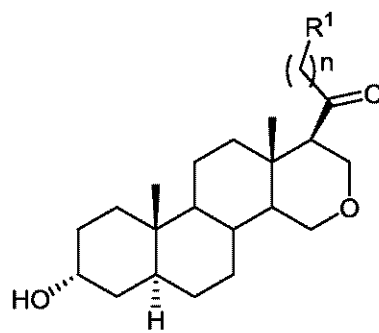
30

40

【化 2 3 - 1】

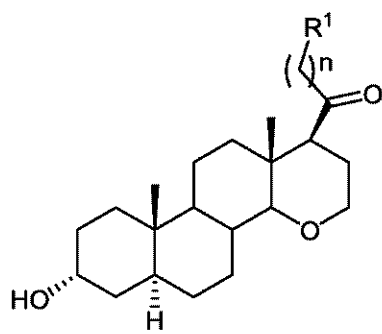


(II-IIpa),

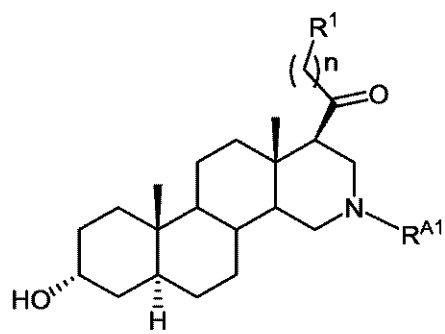


(II-IIpb),

10

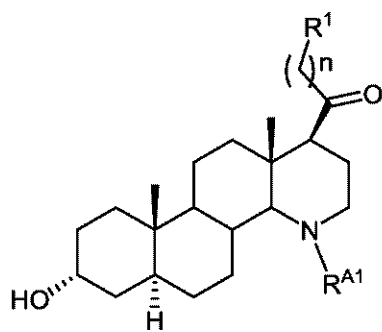


(II-IIpc),

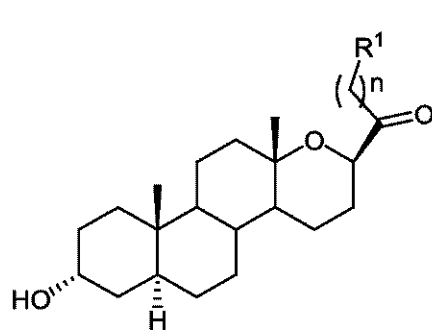


(II-IIpd),

20

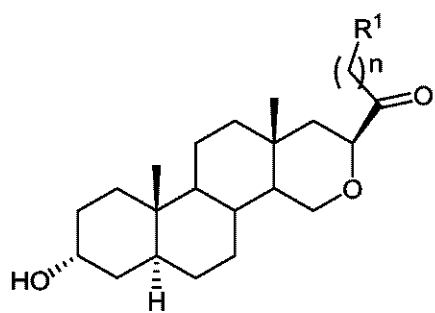


(II-IIpe),

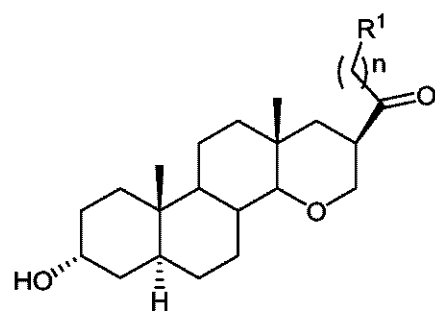


(II-IIpf),

30



(II-IIpg),

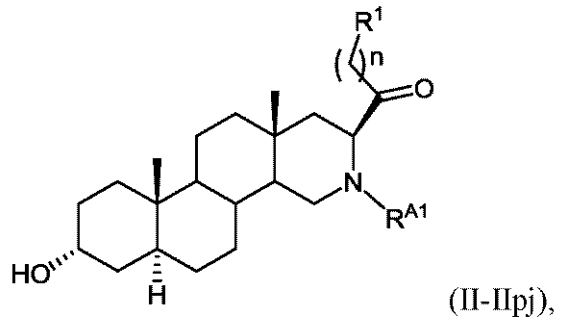
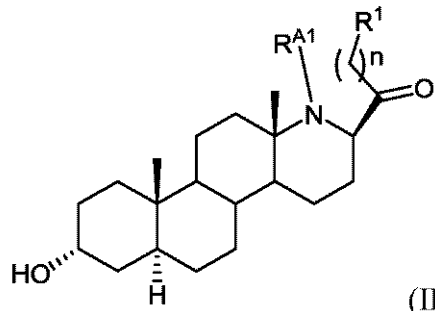


(II-IIph),

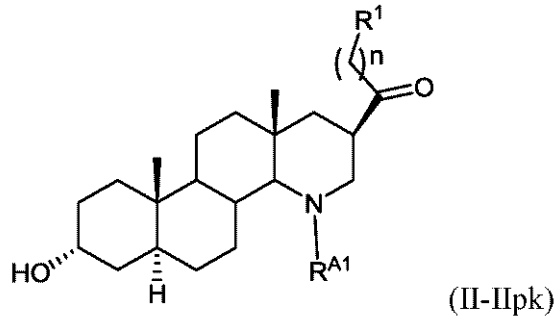
40

50

【化 2 3 - 2】



10



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 3 2】

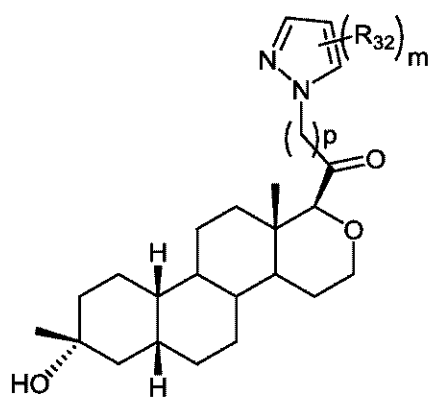
一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-III) の化合物は、式 (II-IIwa)、(II-IIwb)、(II-IIwc)、(II-IIwd)、(II-IIwe)、(II-IIwf)、(II-IIwg)、(II-IIwh)、(II-IIwi)、(II-IIwj)、もしくは (II-IIwk)

30

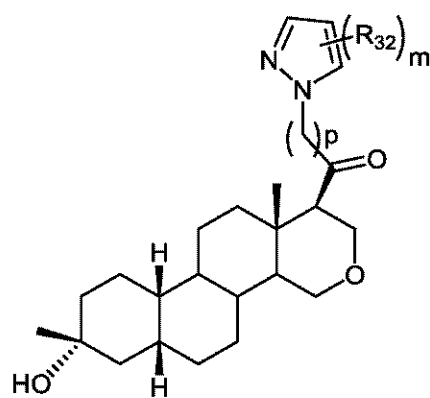
40

50

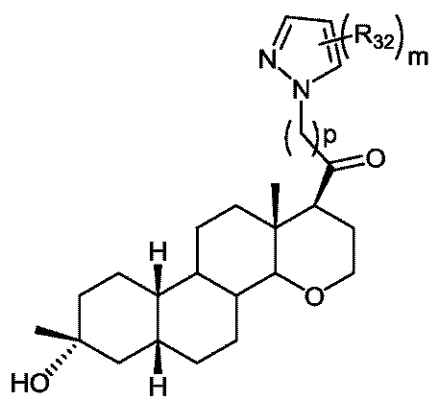
【化 2 4 - 1】



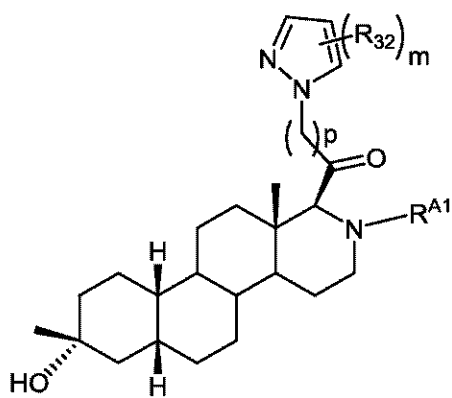
(II-IIwa),



(II-IIwb),



(II-IIwc),



(II-IIwd),

10

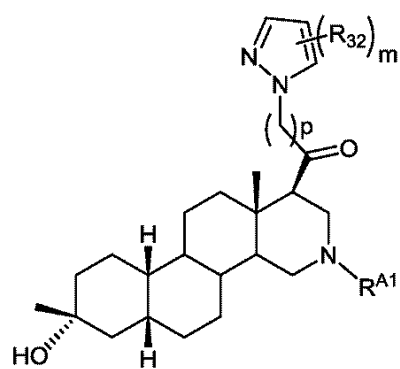
20

30

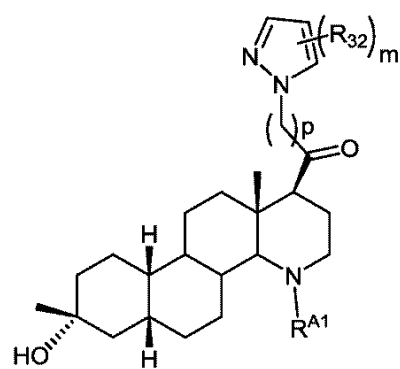
40

50

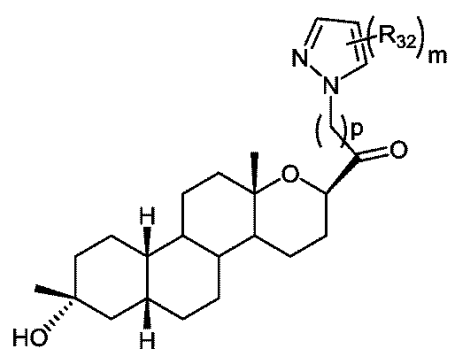
【化 2 4 - 2】



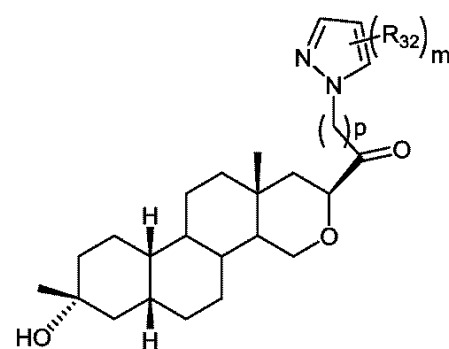
(II-IIwe),



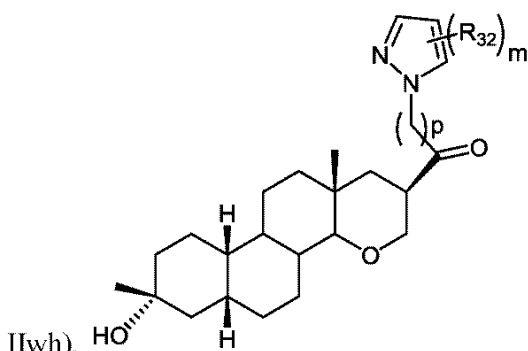
(II-IIwf),



(II-IIwg),

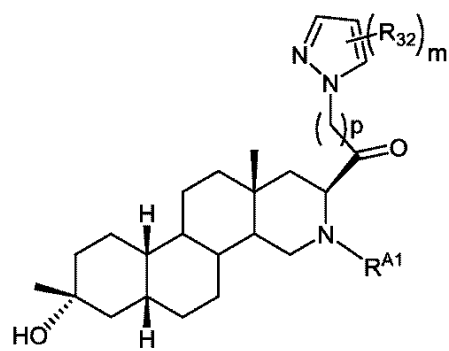


(II-

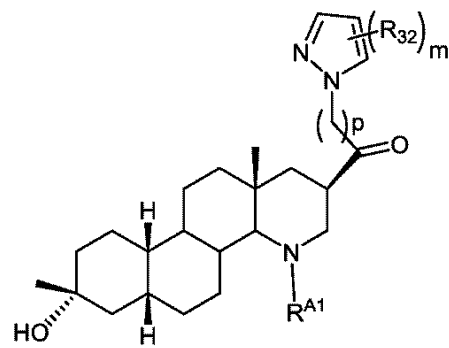


IIwh),

(II-IIwi),



(II-IIwj) または



(II-IIwk)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

一部の実施形態では、式 (II-II) または (II-III) の化合物は、式 (II-IIega)、(II-IIegb)、(II-IIegc)、(II-IIegd)、(II-IIege)、(II-IIegf)、(II-IIegg)、(II-IIegh)、(II-IIegi)、(II-IIegj)、もしくは (II-IIegk)

10

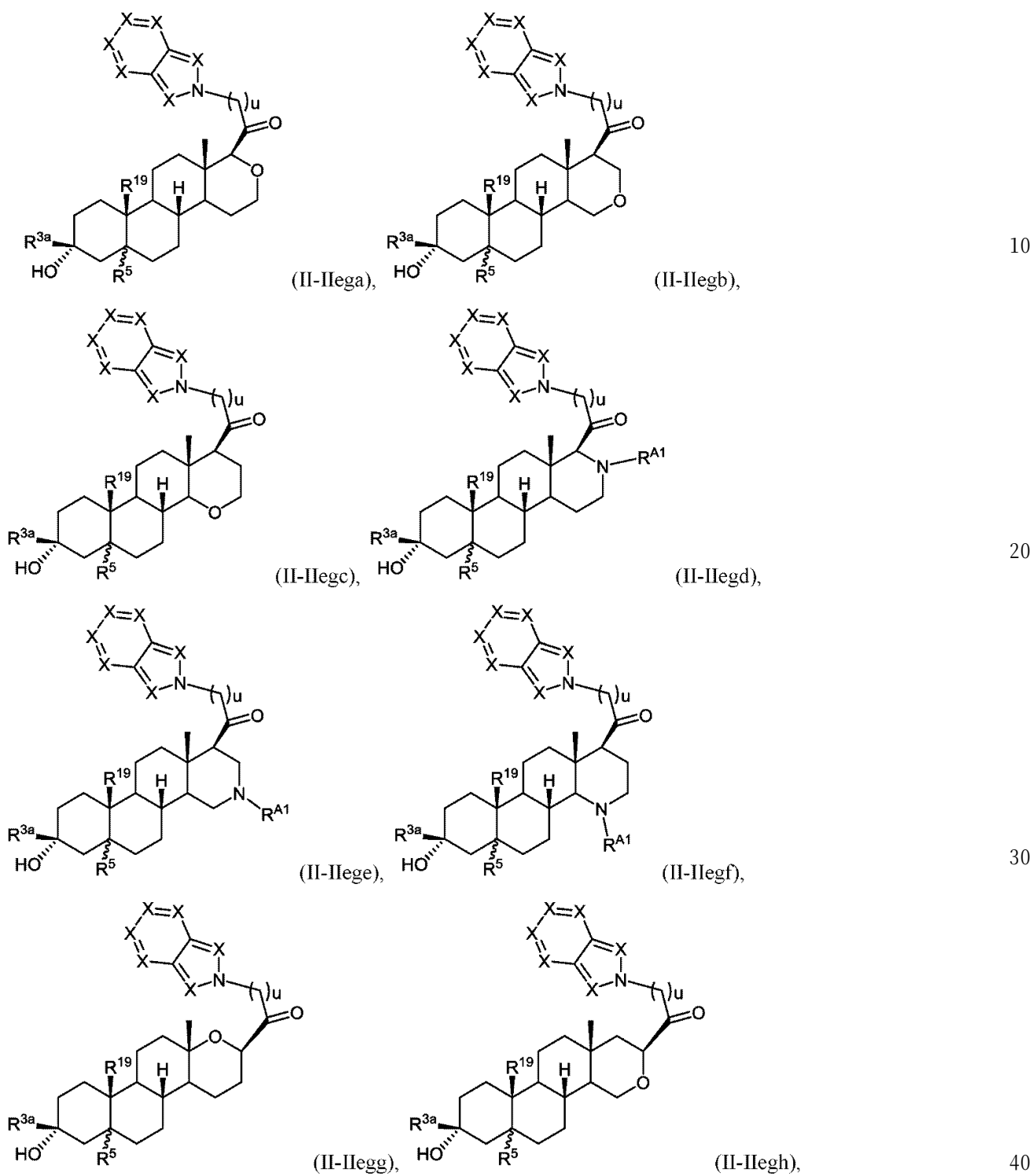
20

30

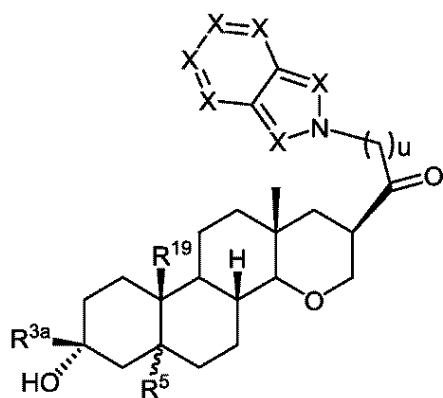
40

50

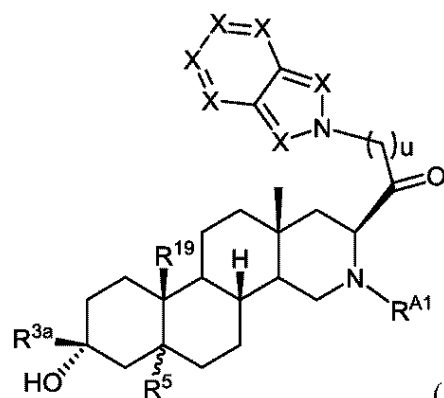
【化 2 5 - 1】



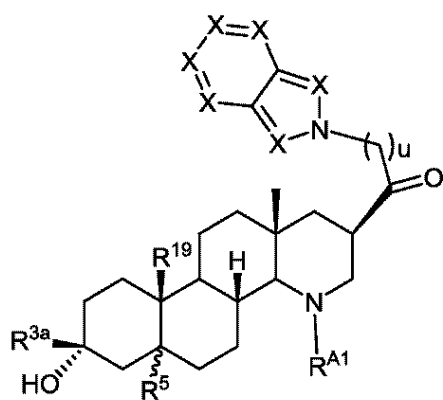
【化 2 5 - 2】



(II-IIegi),



(II-IIegi) または



(II-IIegk)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 3 3】

一部の実施形態では、化合物は、本明細書中の表 I I - 1 で特定される化合物からなる群から選択される。

10

20

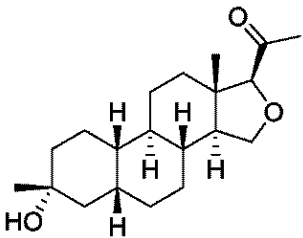
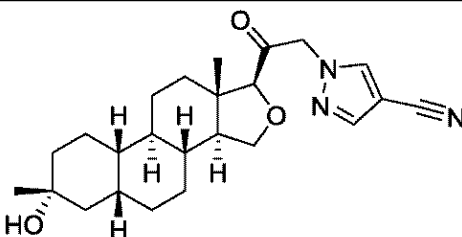
30

40

50

【表 2 - 3】

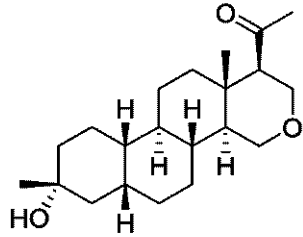
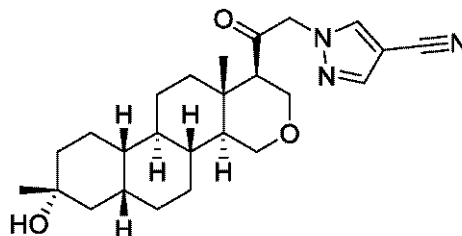
表 II-1

実施例	化合物 ID	構造
II-1	II-A11b	
II-2	II-A13b	

10

20

【表 2 - 4】

II-3	II-B12	
II-4	II-B14	

30

40

【 0 0 3 4】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）の薬学的に許容され得る塩を本明細書中に提供する。

【 0 0 3 5】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）

50

)、(I-II)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または(III-I)の化合物)またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物を本明細書中に提供する。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。特定の実施形態において、本発明の化合物を、予防有効量で提供する。

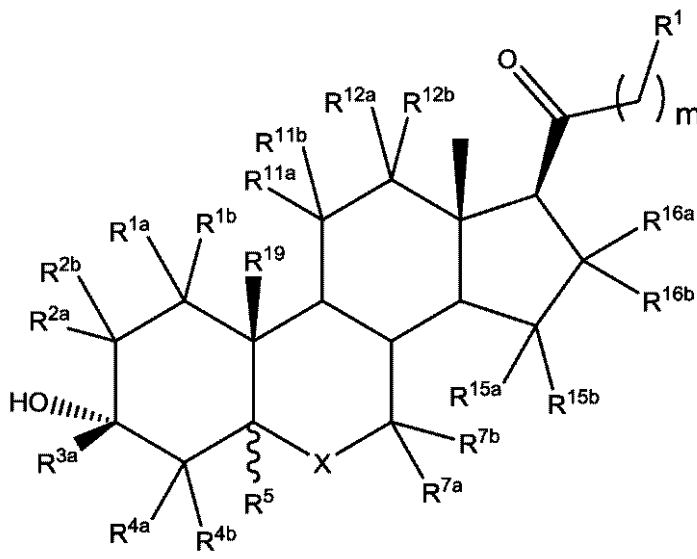
【0036】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物は、ある特定の実施形態において、例えば、GABA_Aレセプターに正または負の様式で作用する(e f f e c t)GABA調節因子として作用する。そのような化合物は、GABA_Aレセプターを調節する能力によって媒介されるような中枢神経系(CNS)の興奮性の調節因子として、CNS活性を有すると予想される。従って、別の局面において、CNS関連障害の処置を必要とする被験体において、CNS関連障害を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。ある特定の実施形態において、CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、耳鳴、あるいはてんかん発作重積状態である。ある特定の実施形態において、CNS関連障害は、うつである。ある特定の実施形態において、CNS関連障害は、産後うつである。ある特定の実施形態において、CNS関連障害は、大うつ病性障害である。ある特定の実施形態において、大うつ病性障害は、中程度の大うつ病性障害である。ある特定の実施形態において、大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である。特定の実施形態において、この化合物は、経口投与、皮下投与、静脈内投与、または筋肉内投与される。特定の実施形態において、この化合物は、経口投与される。特定の実施形態において、この化合物は、長期投与される。特定の実施形態において、この化合物は、例えば、連続的な静脈内注入によって連続投与される。本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I-I)：

【化65】



(I-I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

mは、0、1、または2であり；

Xは、-O-、-N(R^X)-、または-S(O)_y-であり、ここで、R^Xは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換

もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換も

10

20

30

40

50

しくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ (=O) 基を形成し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ (=O) 基を形成し、

ここで m が0である場合、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

式 (I-II)：

10

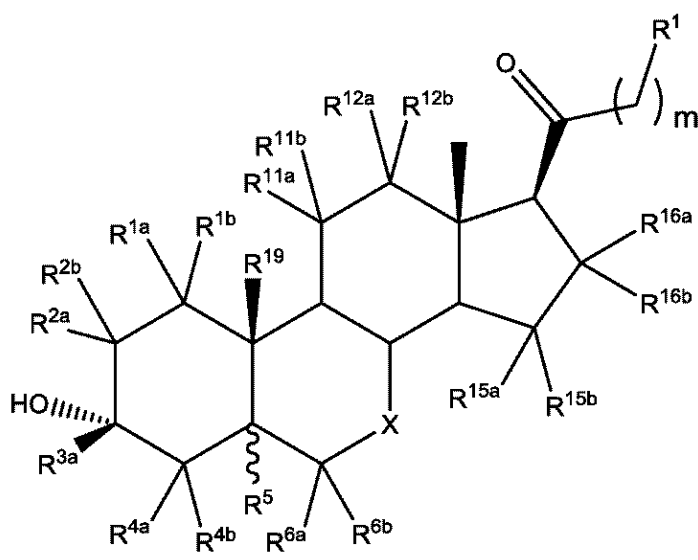
20

30

40

50

【化 6 6】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール

、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成し、

ここで m が0である場合、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2$

OR^{A1} であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

(項目3)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目5)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目6)

R^{2a} および R^{2b} の両方が水素である、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目1～6のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目9)

R^{2a} および R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目1～8のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1}

50

は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 2)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素である、項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 4)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 7)

R^{4a} または R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 8)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 9)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$

50

であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 20)

R^{4a} および R^{4b} の両方が水素である、項目 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 21)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 22)

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 23)

R^{4a} および R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 24)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 25)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 26)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 27)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して水素である、項目 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 28)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 29)

R^{11a} または R^{11b} の各々は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 1～28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 30)

10

20

30

40

50

R^{11a}またはR^{11b}は、各々独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目1～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

R^{15a}またはR^{15b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目1～30のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

R^{15a}またはR^{15b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合のR^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目33)

R^{16a}またはR^{16b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

R^{16a}またはR^{16b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合のR^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

R^{7a}またはR^{7b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合のR^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

(項目36)

R^{7a}およびR^{7b}の両方が水素である、項目1～35のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

R^{7a}およびR^{7b}は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目1～36のいずれか1項に記載の化合物。

(項目38)

R^{7a}およびR^{7b}の各々は独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目39)

R^{7a}またはR^{7b}は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目1～38のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

C H₃)₂である、項目 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 0)

R⁵は、C 1 9 位に対してシス位の水素である、項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 1)

R⁵は、C 1 9 位に対してトランス位の水素である、項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 2)

R⁵は、C 1 9 位に対してシス位のメチルである、項目 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 3)

R⁵は、C 1 9 位に対してトランス位のメチルである、項目 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 4)

mは、1である、項目 1 ～ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5)

mは、2である、項目 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^{3 a}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

R^{3 a}は、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 8)

R^{3 a}は、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 9)

R^{3 a}は、水素である、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 0)

R^{3 a}は、置換アルキルである、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 1)

R^{3 a}は、非置換アルキルである、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 2)

R^{3 a}は、水素またはメチルである、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 3)

R^{3 a}は、メチルである、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 4)

R^{1 9}は、エチルである、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 5)

R^{1 9}は、水素である、項目 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 6)

R^{1 9}は、置換アルキルである、項目 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 7)

R^{1 9}は、非置換アルキルである、項目 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 8)

R^{1 9}は、置換 C₂ ～ C₆ アルキルである、項目 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 9)

R^{1 9}は、非置換 C₂ ～ C₆ アルキルである、項目 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

10

20

30

40

50

(項目 6 0)

R¹⁹は、置換 C₂～C₆アルケニルである、項目 1～55 のいずれか 1 項に記載の化合物
。

(項目 6 1)

R¹⁹は、非置換 C₂～C₆アルケニルである、項目 1～55 のいずれか 1 項に記載の化合物
。

(項目 6 2)

R¹⁹は、置換 C₂～C₆アルキニルである、項目 1～55 のいずれか 1 項に記載の化合物
。

(項目 6 3)

R^{6a}および R^{6b}は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 1～62 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 4)

R^{6a}および R^{6b}は独立して、水素または置換アルキルである、項目 2～63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 5)

R^{6a}および R^{6b}の両方が水素である、項目 2～63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 6)

R^{6a}は、ハロまたはアルキルであり、R^{6b}は、水素である、項目 2～63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 7)

R^{6a}および R^{6b}の両方がハロである、項目 2～63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 8)

R^{6a}および R^{6b}の両方がアルキルである、項目 2～63 のいずれか 1 項に記載の化合物
。

(項目 6 9)

R^{12a}および R^{12b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 0)

R^{12a}および R^{12b}は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～69 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 1)

R^{12a}および R^{12b}は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1}は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 2)

R^{12a}およびR^{12b}の両方が水素である、項目1～71のいずれか1項に記載の化合物
。

(項目73)

R^{12a}およびR^{12b}は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目1～72のいずれか1項に記載の化合物。

(項目74)

R^{12a}およびR^{12b}の各々は独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルコキシハロ、または-OHである、項目1～73のいずれか1項に記載の化合物。

(項目75)

R^{12a}およびR^{12b}は、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、または-C₆H₅である、項目1～74のいずれか1項に記載の化合物。

(項目76)

R^{12a}およびR^{12b}の両方が水素である、項目1～75のいずれか1項に記載の化合物
。

(項目77)

R^{12a}およびR^{12b}が一緒になってオキソを形成する、項目1～76のいずれか1項に記載の化合物。

(項目78)

R^{12a}およびR^{12b}は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目1～77のいずれか1項に記載の化合物。

(項目79)

R^{12a}およびR^{12b}は、各々、Hである、項目1～78のいずれか1項に記載の化合物
。

(項目80)

R¹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～79のいずれか1項に記載の化合物。

(項目81)

R¹は、

10

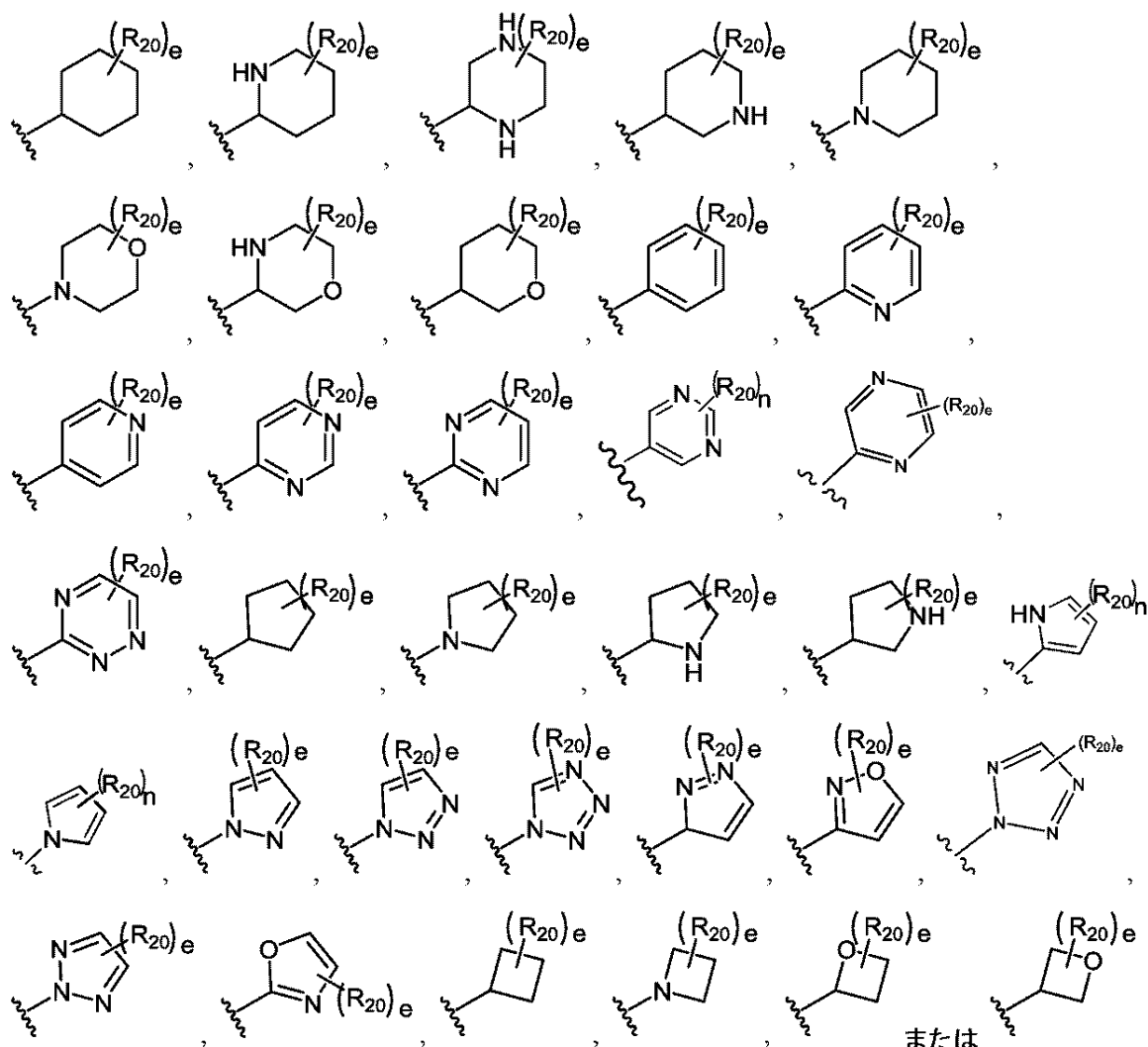
20

30

40

50

【化 6 7】



であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{3\sim 4}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～4 員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて 2 つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の 3～4 員炭素環または複素環式環を形成し；

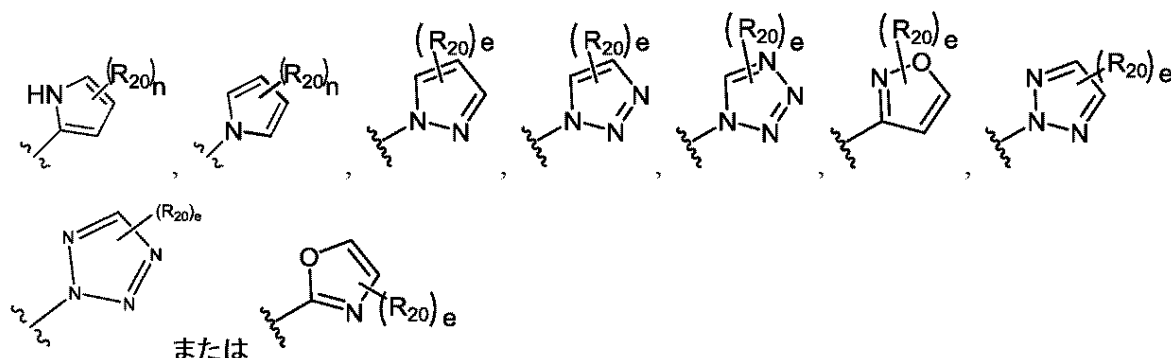
ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{3\sim 6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

e は、0、1、2、3、4、または 5 であり、 n は、0、1、2、3、4、または 5 である、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 2)

R^1 は、

【化 6 8】



10

であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～4 員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて 2 つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の 3～4 員炭素環または複素環式環を形成し；

20

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

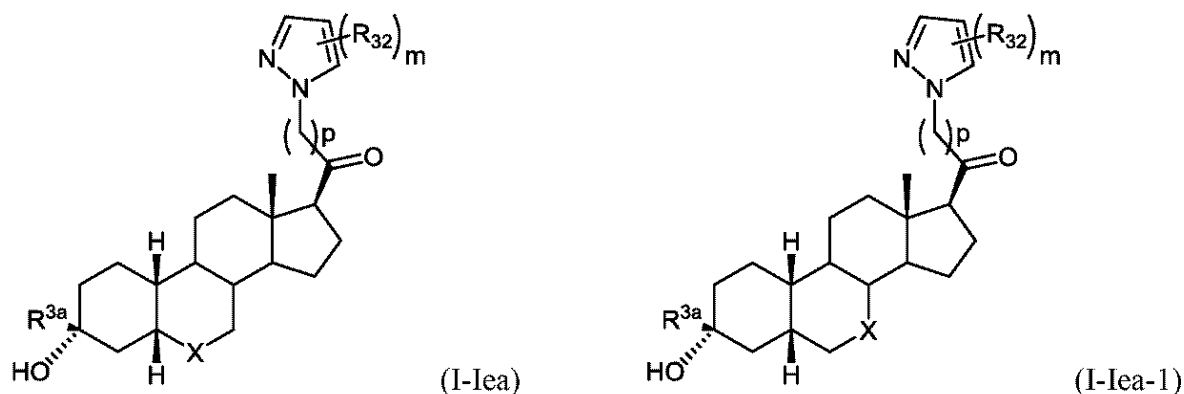
e は、0、1、2、3、4、または 5 であり、 n は、0、1、2、3、4、または 5 である、項目 1～81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 83)

前記化合物は、式 (I-Iea) または式 (I-Iea-1)

【化 6 9】



40

の化合物であり、ここで、 m は、0、1、2、または 3 であり；

p は、0、1、2、または 3 であり；

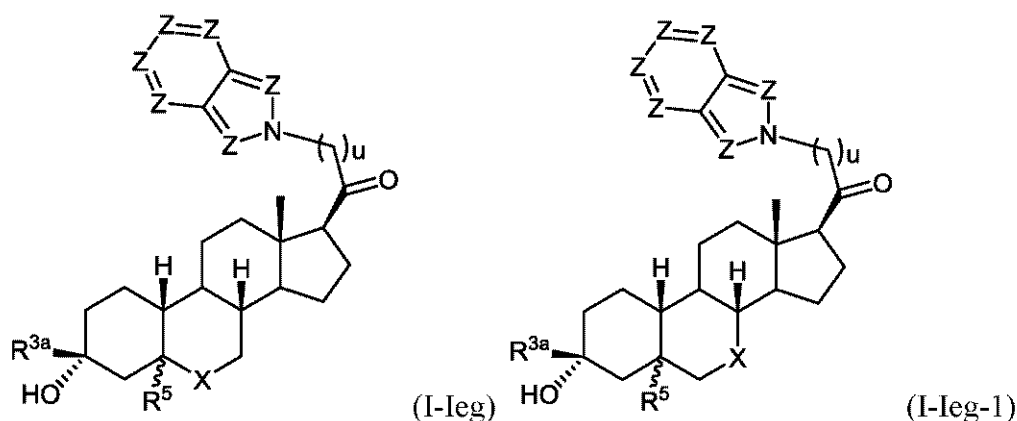
R_{32} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである、項目 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

(項目 8 4)

前記化合物は、式 (I-Ieg) または式 (I-Ieg-1)

【化 7 0】



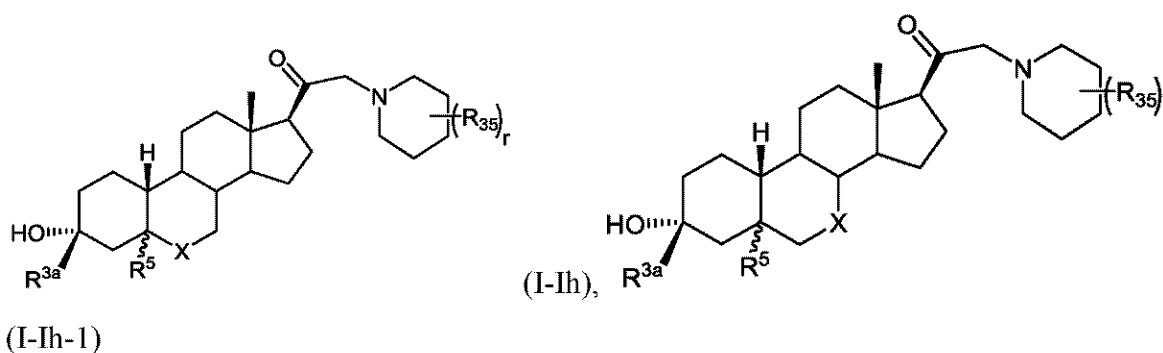
の化合物であり、ここで、 u は、0、1、または2であり； Z の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、項目1または2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 5)

前記化合物は、式 (I-Ih) または式 (I-Ih-1)

【化 7 1】



の化合物であり、ここで、 R_{35} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり； r は、0、1、2、または3である、項目1または2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 6)

前記化合物は、式 (I-Ii) または式 (I-Ii-1)

10

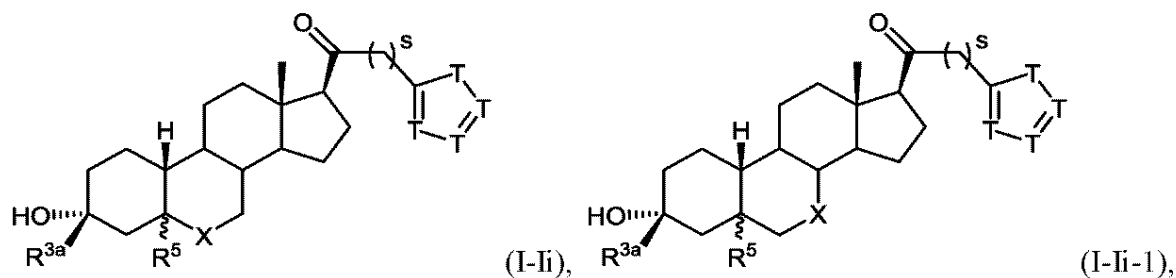
20

30

40

50

【化 7 2】



10

の化合物であり、ここで、 s は、0、1、または2であり； T の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

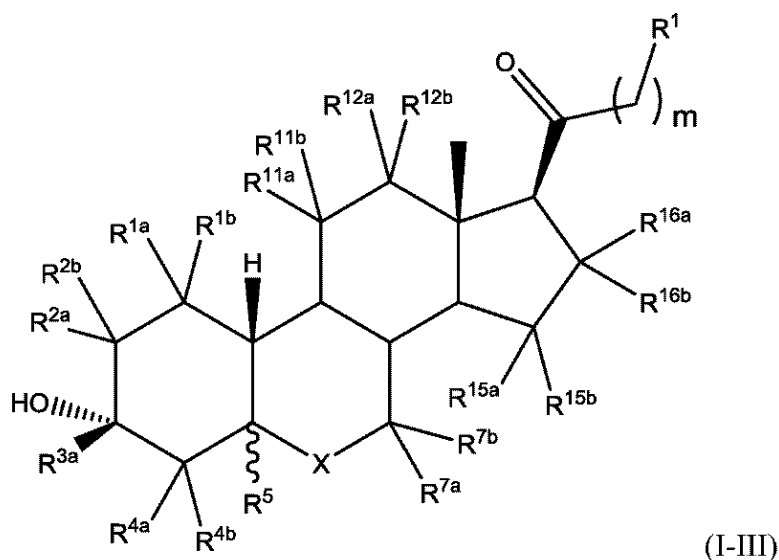
各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にな

20

(項目 8 7)

式 (I-II-I) :

【化 7 3】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは

50

は非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換

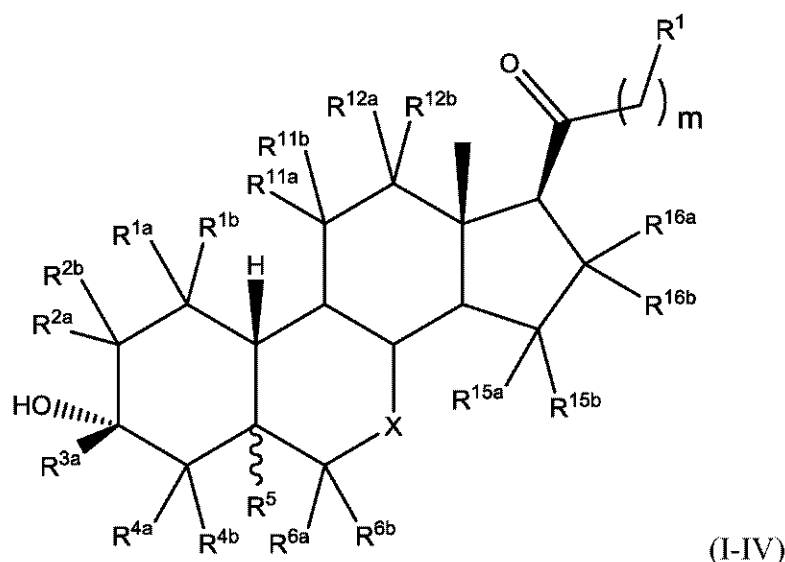
もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成する、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

(項目 88)

式 (I-IV) :

【化 74】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

40

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは

50

非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

10

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ(=O)基を形成し、

20

30

40

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R

50

2 b、R^{4 a}およびR^{4 b}、R^{11 a}およびR^{11 b}、ならびにR^{12 a}およびR^{12 b}のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成する、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目89)

項目1～86のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目90)

CNS関連障害の処置を必要とする被験体におけるCNS関連障害を処置する方法であって、有効量の項目1～87のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目91)

前記CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、耳鳴、あるいはてんかん発作重積状態である、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記CNS関連障害は、うつである、項目90に記載の方法。

(項目93)

前記CNS関連障害は、産後うつである、項目90に記載の方法。

(項目94)

前記CNS関連障害は、大うつ病性障害である、項目90に記載の方法。

(項目95)

前記大うつ病性障害は、中程度の大うつ病性障害である、項目90に記載の方法。

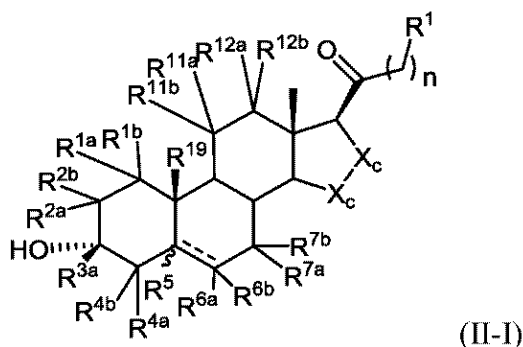
(項目96)

前記大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である、項目90に記載の方法。

(項目97)

式(II-I)：

【化75】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

nは、0、1、または2であり；

X_cの各々は独立して、-C(R^{15 a})(R^{15 b})-、-O-、-N(R^{B1})-、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり、ここでR^{B1}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで1つのX_cは、-O-、-N(R^{A1})-、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり；

R^{15 a}およびR^{15 b}の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、

置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

10

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

20

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであるか、または
【化76】

が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

30

R^{6a} および R^{6b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは

40

50

は非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、または R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成し；

ここで、

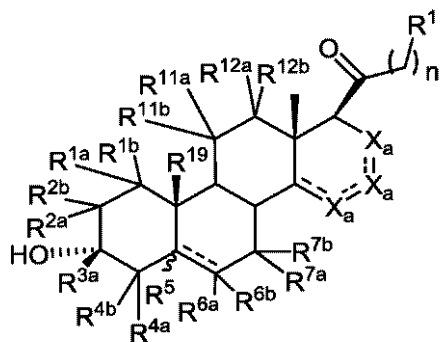
【化77】

は、単結合または二重結合を表すが、二重結合が環B内に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の1つは存在しない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目98)

式(II-I)：

【化78】



(II-II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

変数 n 、 R^5 、 R^{19} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、および R^{15b} は、式II-Iの場合と同様に定義され；

X_a の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つの X_a は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

ここで少なくとも1つの X_a が $-O-$ であり、 R^{3a} が水素であり、 R^{19} がメチルであり、 R^{7a} または R^{7b} がヒドロキシルである場合、 R^{15a} および R^{15b} はオキソを形成しない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目99)

式(II-IIa)：

10

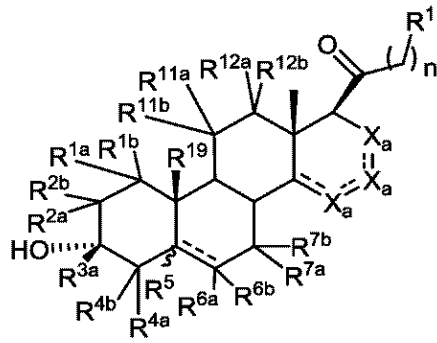
20

30

40

50

【化 7 9】



(II-IIa)

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

変数 n 、 R^5 、 R^{19} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、および R^{15b} は、式 II-I の場合と同様に定義され；

X_a の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも 1 つの X_a は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

20

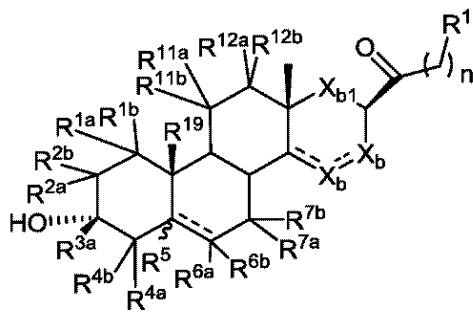
R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 100)

式 (II-II)：

【化 8 0】

30



(II-III)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

変数 n 、 R^5 、 R^{19} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、および R^{15b} は、式 II-I の場合と同様に定義され；

40

X_b および X_{b1} の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも 1 つの X_b または X_{b1} は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

(項目 1 0 1)

X_{b1} が $-O-$ であり、 R^{19} がメチルである場合、 R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキルである、項目 1 0 0 に記載の化合物。

(項目 1 0 2)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 0 3)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 0 4)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 5)

R^{2a} および R^{2b} の両方が水素である、項目 9 7 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 6)

R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 9 7 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 0 7)

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 9 7 ~ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 8)

R^{2a} および R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 9)

X_c は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、または $-N(CH_2CH_3)-$ である、項目 9 7 ~ 1 0 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 1 0)

X_b または X_{b1} は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、または $-N(CH_2CH_3)-$ である、項目 9 7 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 1)

X_a は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_3)-$ 、または $-S(O)_2-$ である、項目 9 7 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 2)

X_c は、 $-O-$ である、項目 9 7 ~ 1 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 1 1 3)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 4)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 5)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 6)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して水素である、項目 9 7 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 7)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 9 7 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 8)

R^{1a} または R^{1b} の各々は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 9 7 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 9)

R^{1a} または R^{1b} は、各々独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 9 7 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 0)

R^{4a} または R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 1)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～120 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 122)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 197～121 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 123)

R^{4a} および R^{4b} の両方が水素である、項目 97～122 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 124)

R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 97～123 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 125)

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 97～124 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 126)

R^{4a} および R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 97～125 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 127)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～126 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 128)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～127 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 129)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～128 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 130)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して水素である、項目 97～129 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 131)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである

10

20

30

40

50

、項目 97～130 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 132)

R^{11a} または R^{11b} の各々は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 97～131 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 133)

R^{11a} または R^{11b} は、各々独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 97～132 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 134)

R^{15a} または R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 97～133 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 135)

R^{15a} または R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～134 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 136)

R^{7a} または R^{7b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～135 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 137)

R^{7a} および R^{7b} の両方が水素である、項目 97～136 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 138)

R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 97～137 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 139)

R^{7a} および R^{7b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である、項目 97～138 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 140)

R^{7a} または R^{7b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 97～139 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 141)

R^5 は、 C_{19} 位に対してシス位の水素である、項目 97～140 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 142)

R^5 は、 C_{19} 位に対してトランス位の水素である、項目 97～141 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 1 4 3)

R^5 は、C 1 9 位に対してシス位のメチルである、項目 9 7 ～ 1 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 4)

R^5 は、C 1 9 位に対してトランス位のメチルである、項目 9 7 ～ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 5)

n は、1 である、項目 9 7 ～ 1 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 6)

n は、2 である、項目 9 7 ～ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 4 7)

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 9 7 ～ 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 8)

R^{3a} は、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ～ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 9)

R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキルである、項目 9 7 ～ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 5 0)

R^{3a} は、水素である、項目 9 7 ～ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 1)

R^{3a} は、置換アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 2)

R^{3a} は、非置換アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 3)

R^{3a} は、メチルである、項目 9 7 ～ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 4)

R^{19} は、エチルである、項目 9 7 ～ 1 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 5 5)

R^{19} は、メチルである、項目 9 7 ～ 1 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 6)

R^{19} は、水素である、項目 9 7 ～ 1 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 7)

R^{19} は、置換アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 8)

R^{19} は、非置換アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 9)

R^{19} は、置換 C₁ ～ C₆ アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 6 0)

R^{19} は、非置換 C₁ ～ C₆ アルキルである、項目 9 7 ～ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 1)

R^{19} は、置換 C₂ ～ C₆ アルケニルである、項目 9 7 ～ 1 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 2)

R^{19} は、非置換 C₂ ～ C₆ アルケニルである、項目 9 7 ～ 1 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 1 6 3)

R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである、項目 9 7 ~ 1 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 4)

R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 9 7 ~ 1 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 5)

R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または置換アルキルである、項目 9 7 ~ 1 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 6)

R^{6a} および R^{6b} の両方が水素である、項目 9 7 ~ 1 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 7)

R^{6a} は、ハロまたはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である、項目 9 7 ~ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 8)

R^{6a} および R^{6b} の両方がハロである、項目 9 7 ~ 1 6 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 9)

R^{6a} および R^{6b} の両方がアルキルである、項目 9 7 ~ 1 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 0)

R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 1)

R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 2)

R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 9 7 ~ 1 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 3)

R^{12a} および R^{12b} の両方が水素である、項目 9 7 ~ 1 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 4)

R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである

10

20

30

40

50

、項目 97～173 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 175)

R^{12a} および R^{12b} の各々は独立して、水素、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ アルコキシハロ、または -OH である、項目 97～174 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 176)

R^{12a} および R^{12b} は、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、または -CH(CH₃)₂ である、項目 97～175 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 177)

R^{12a} および R^{12b} の両方が水素である、項目 97～176 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 178)

R^{12a} および R^{12b} が一緒になってオキソを形成する、項目 97～177 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 179)

R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 97～178 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 180)

R^{12a} および R^{12b} は、各々、H である、項目 97～179 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 181)

R¹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 97～180 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 182)

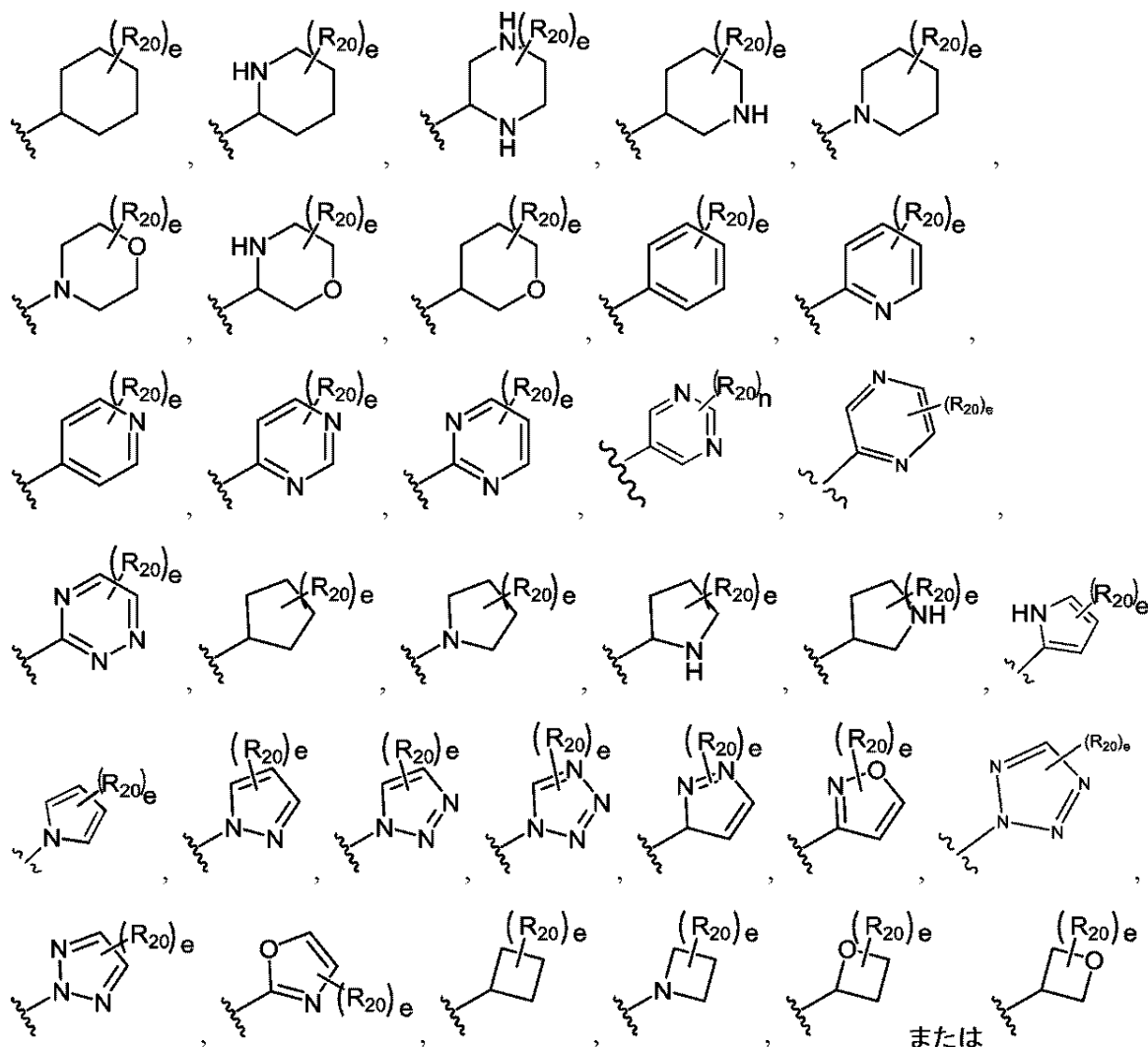
R¹ は、

30

40

50

【化 8 1】



であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})_2$ 、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-OC(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 、または $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$ ；置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim4}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～4員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて2つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の3～4員炭素環または複素環式環を形成し；

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

e は、0、1、2、3、4、または5であり、 n は、0、1、2、3、4、または5である、項目97～181のいずれか1項に記載の化合物。

(項目183)

10

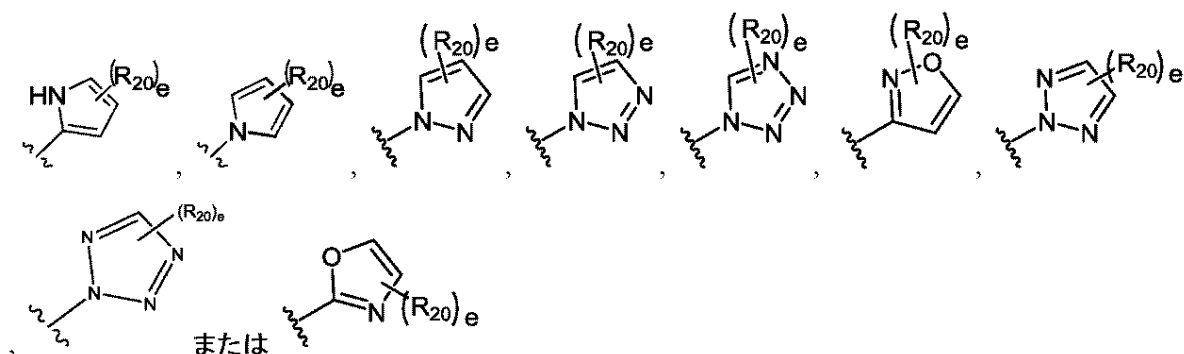
20

30

40

50

R¹は、
【化 8 2】



10

であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～4 員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて 2 つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の 3～4 員炭素環または複素環式環を形成し；

20

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

e は、0、1、2、3、4、または 5 である、項目 97～182 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

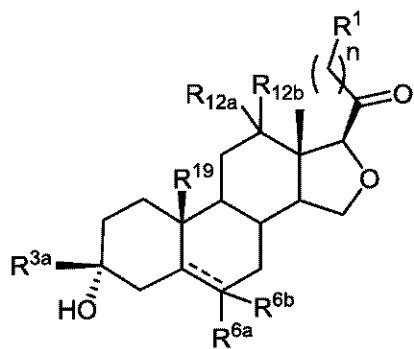
(項目 184)

式 (II-I) の前記化合物は、式 (II-Ia)、(II-Iaa)、(II-Iab)、または (II-Iad)

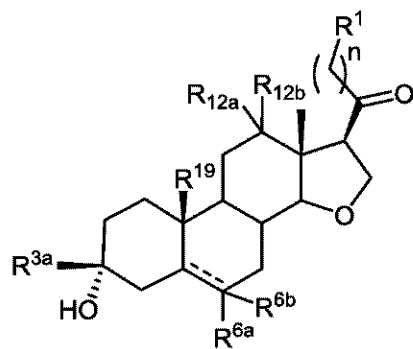
40

50

【化 8 3】

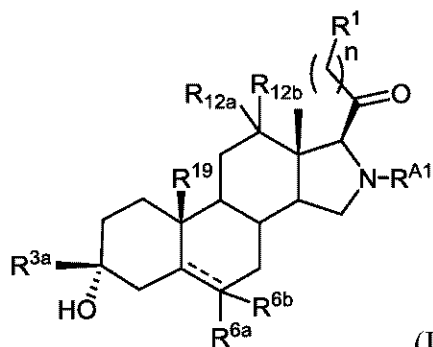


(II-Ia),

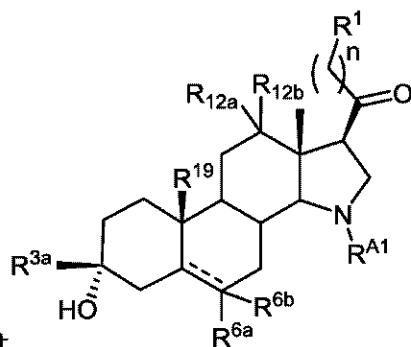


(II-Iaa),

10



(II-Iab) または



(II-Iad)

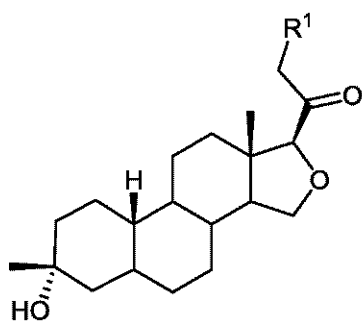
20

の化合物である、項目 9 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

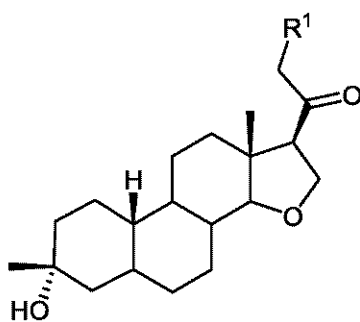
(項目 1 8 5)

式 (II-I) の前記化合物は、式 (II-Iba)、(II-Ibb)、(II-Ibc)、または (II-Ibd)

【化 8 4】

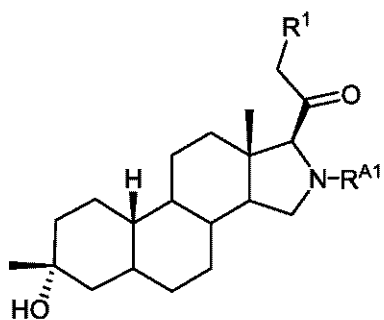


(II-Iba),

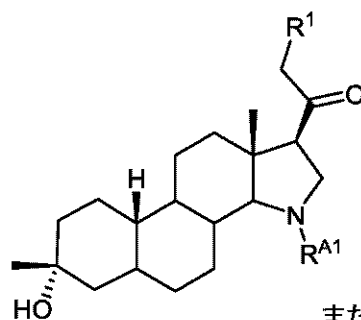


(II-Ibb),

30



(II-Ibc),



または (II-Ibd)

40

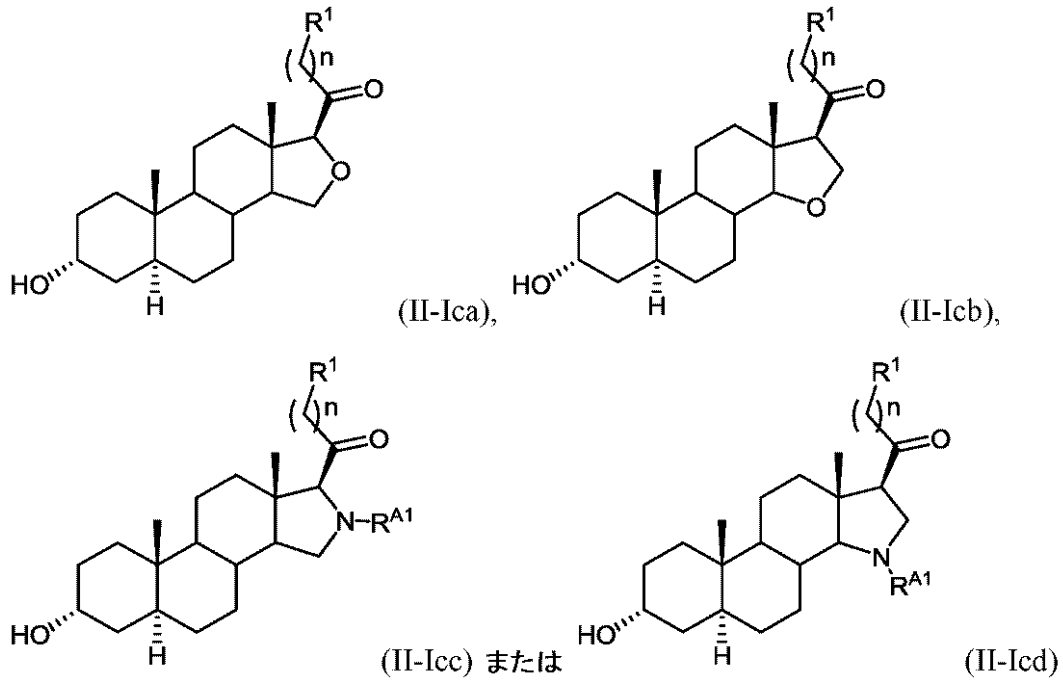
の化合物である、項目 9 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 8 6)

式 (II-I) の前記化合物は、式 (II-Ica)、(II-Icb)、(II-Icc)、または (II-Icd)

50

【化 8 5】



10

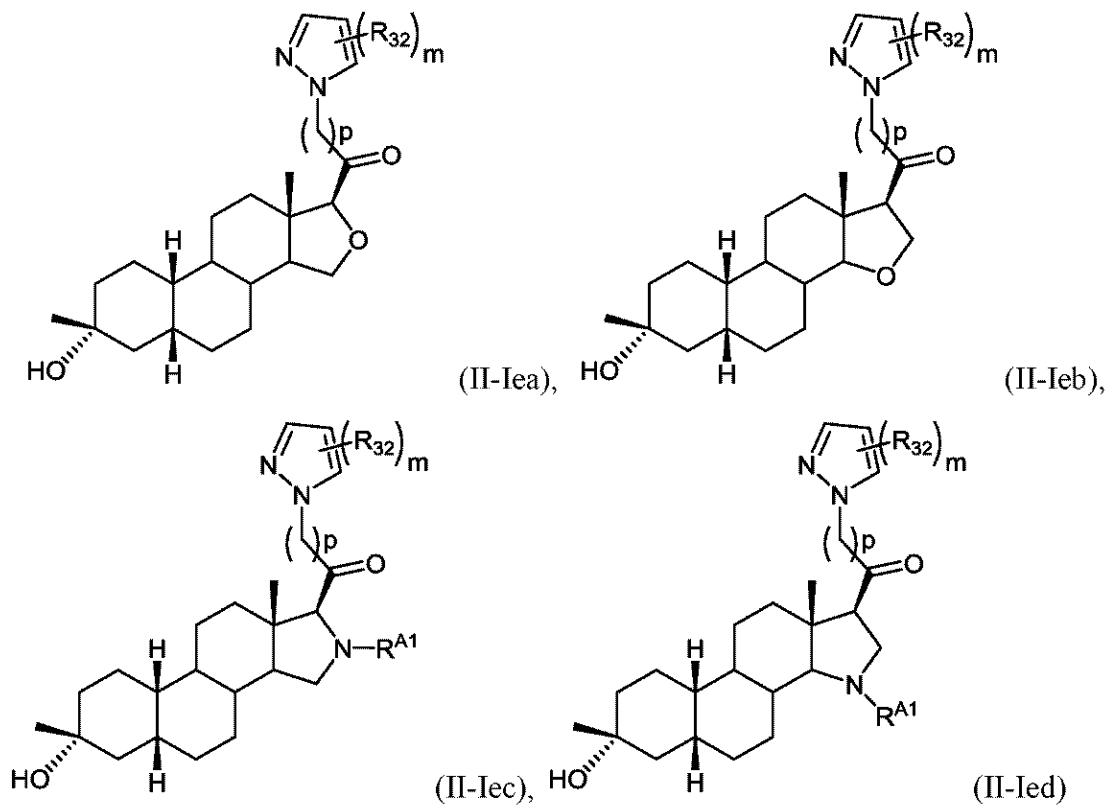
20

の化合物である、項目 9 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 8 7)

式 (II-I) の前記化合物は、式 (II-Iea)、(II-Ieb)、(II-Iec)、または (II-Ied)

【化 8 6】



30

40

の化合物であり、ここで、 m は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、または3であり；

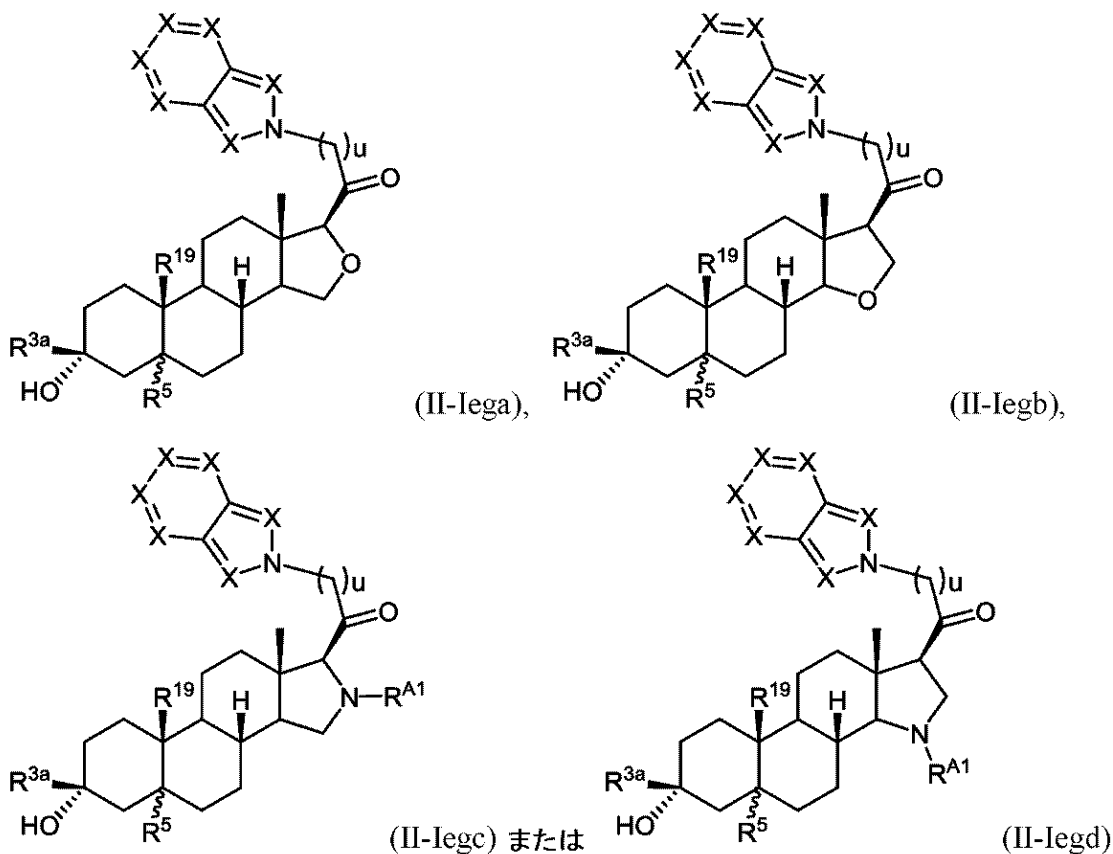
50

R₃₂の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである、項目97に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目188)

前記化合物は、式(II-Iega)、(II-Iegb)、(II-Iegc)または(II-Iegd)

【化87】



の化合物であり、ここで、uは、0、1、または2であり；Xの各々は独立して、-C(R^N)-、-C(R^N)₂-、-O-、-S-、-N-、またはN(R^N)-であり、ここでR^Nは独立して、水素、置換もしくは非置換C₁~6アルキル、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})₂、-S(=O)₂R^{GA}、または-S(=O)₂N(R^{GA})₂であり；

各場合のR^{GA}は独立して、水素、置換もしくは非置換C₁~6アルキル、置換もしくは非置換C₂~6アルケニル、置換もしくは非置換C₂~6アルキニル、置換もしくは非置換C₃~6カルボシクリル、置換もしくは非置換の3~6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのR^{GA}基が介在原子と一緒にな

(項目189)

式(II-I)の前記化合物は、式(II-Iha)、(II-Ihb)、(II-Ihc)、または(II-Ihd)

10

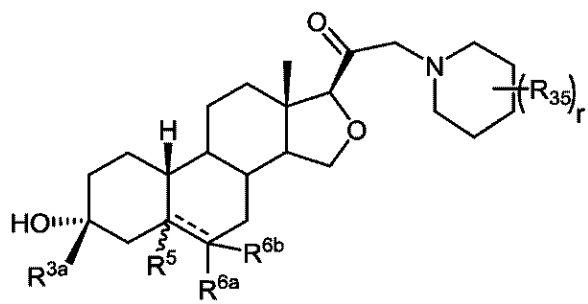
20

30

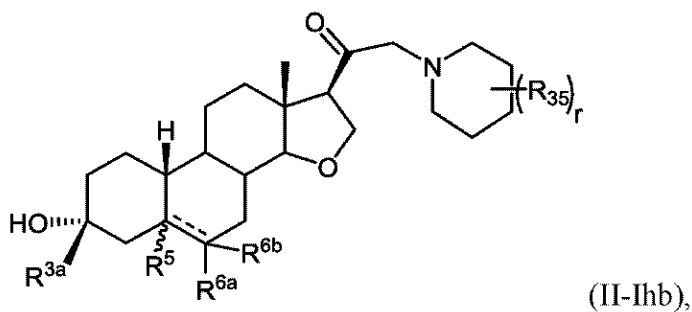
40

50

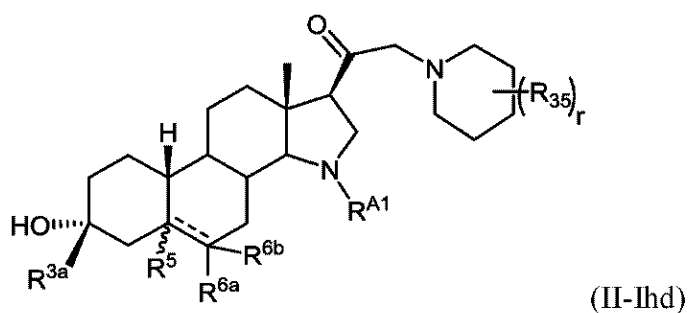
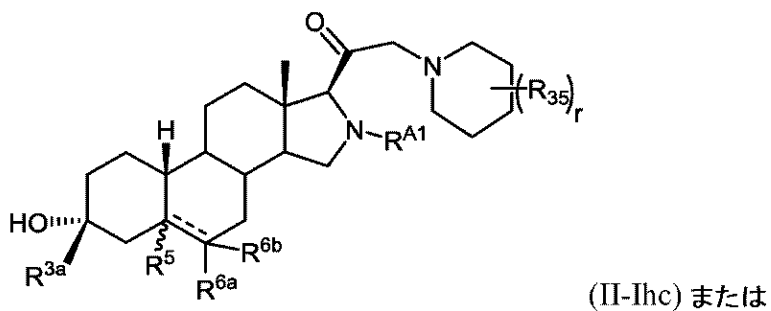
【化 8 8】



10



20



30

の化合物であり、ここで、 R_{35} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり； r は、0、1、2、または3である、項目97に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

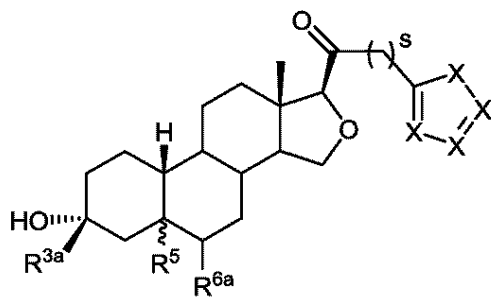
40

(項目190)

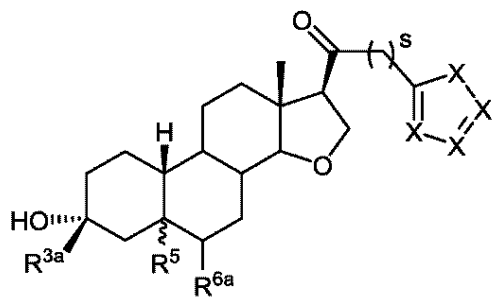
式(II-I)の前記化合物は、式(II-Ia)、(II-Ib)、(II-Ic)または(II-Id)

50

【化 8 9】



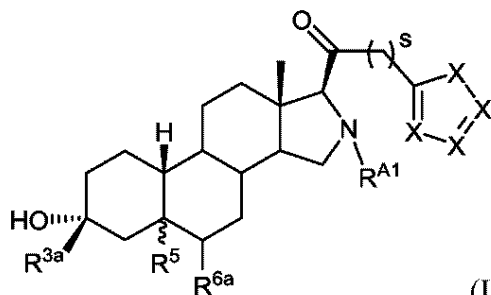
(II-Iia),



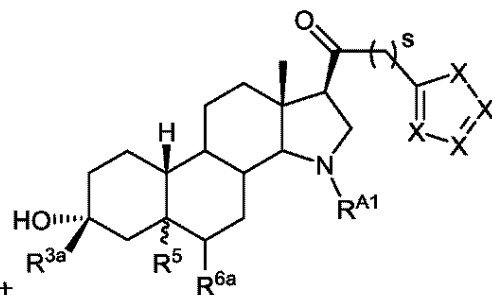
(II-

lib),

10



(II-Iic) または



(II-

Iid)

20

の化合物であり、ここで、 s は、0、1、または2であり； X の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、項目97に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

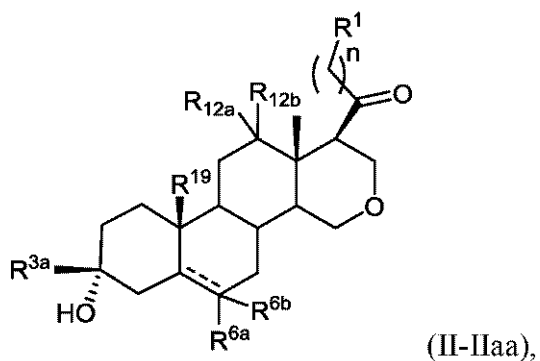
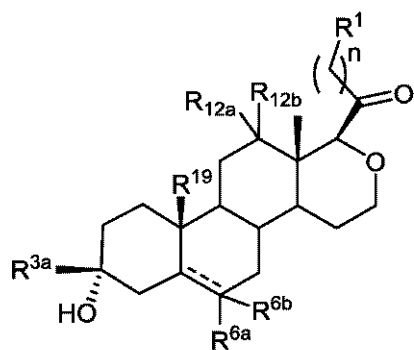
(項目191)

式(II-II)の前記化合物は、式(II-IIa)、(II-IIaa)、(II-IIab)、(II-IIac)、(II-IIad)、または(II-IIae)

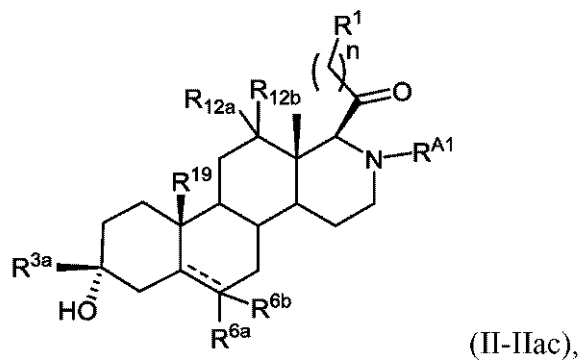
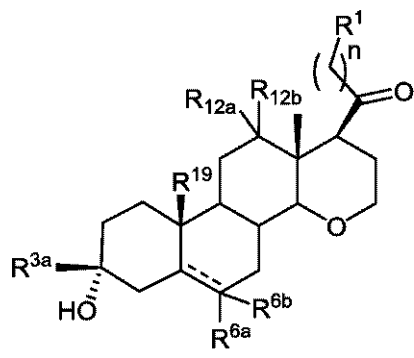
40

50

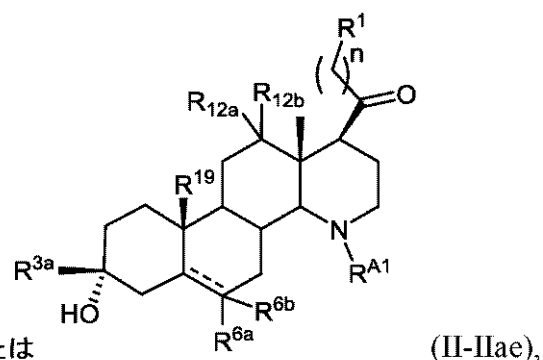
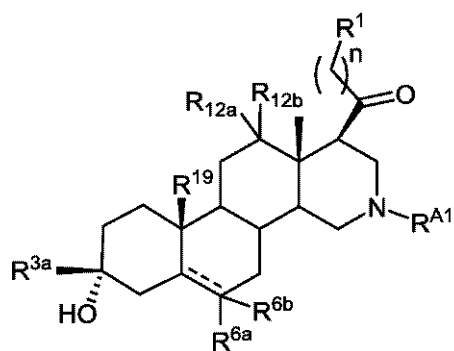
【化 9 0】



10



20



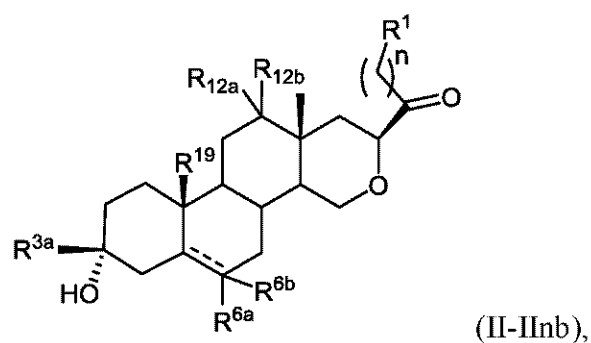
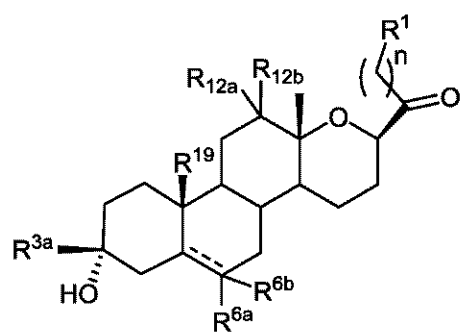
30

の化合物である、項目 9 8 ～ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 9 2)

式 (II-II) の前記化合物は、式 (II-IIIna)、(II-IIInb)、(II-IIInc)、(II-IIInd)、または (II-IIIne)

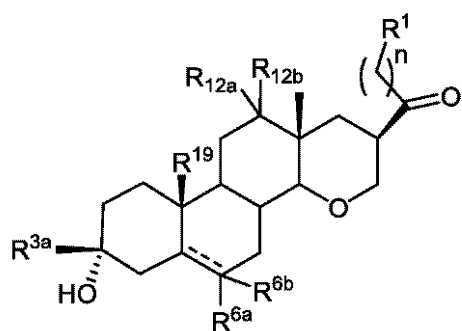
【化 9 1-1】



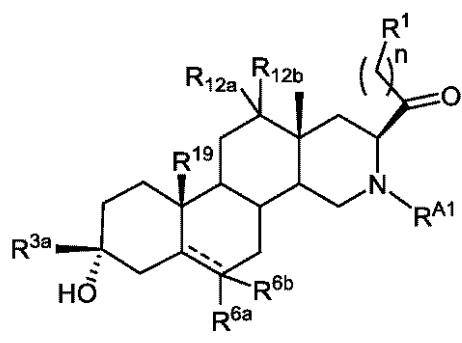
40

50

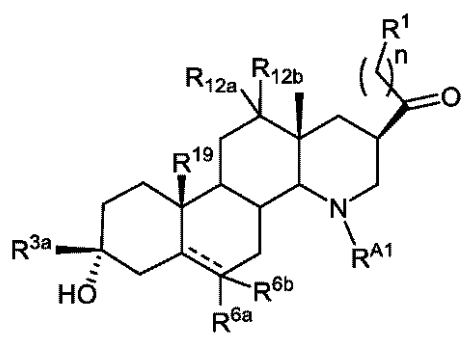
【化 9 1 - 2】



10



20



30

の化合物である、項目 9 8 ～ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

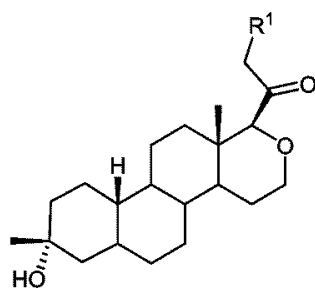
(項目 1 9 3)

式 (II-II) の前記化合物は、式 (II-IIma)、(II-IImb)、(II-IImc)、(II-IImd)、(II-IIme)、(II-IImf)、(II-IImg)、(II-IImh)、(II-IImi)、または (II-IImj)

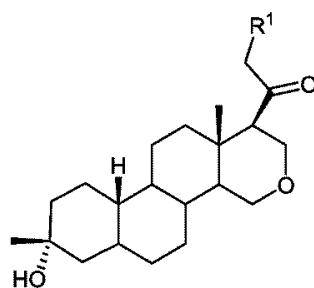
40

50

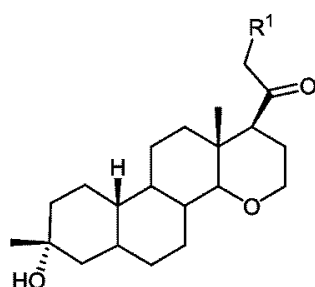
【化 9 2】



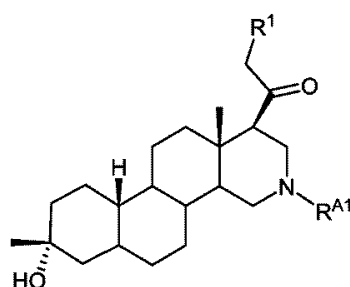
(II-IIma),



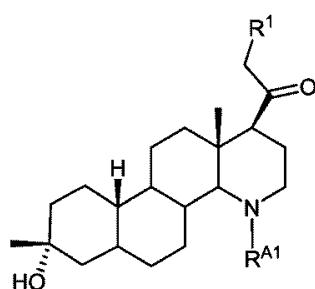
(II-IImb),



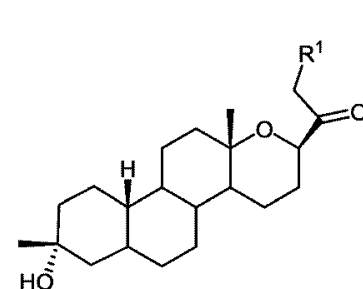
(II-IImc),



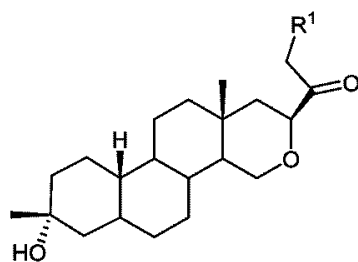
(II-IImd),



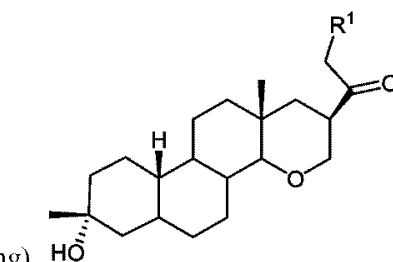
(II-IIme),



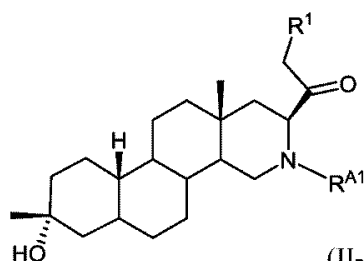
(II-IImf),



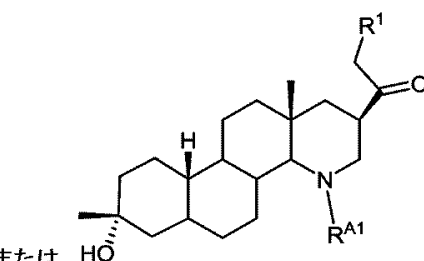
(II-IImg),



(II-IImh),



(II-IImi) または



(II-IImj),

の化合物である、項目 98～100 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 194)

式 (II-II) の前記化合物は、式 (II-IIpa)、(II-IIpb)、(II-IIpc)、(II-IIpd)、(II-IIpe)、(II-IIpf)、(II-IIpg)、(II-IIph)、(II-IIpi)、(II-IIpj)、または (II-IIpk)

10

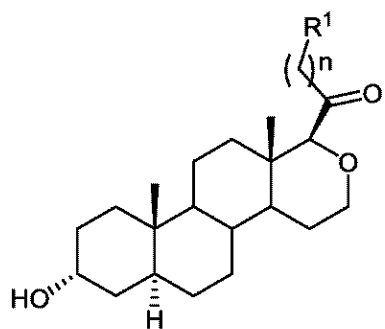
20

30

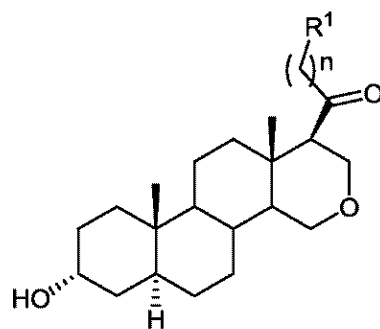
40

50

【化 9 3 - 1】

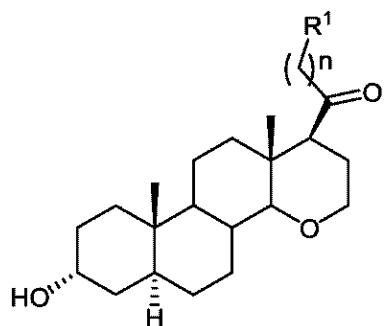


(II-IIpa),

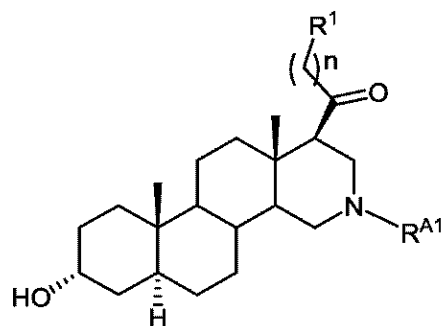


(II-IIpb),

10

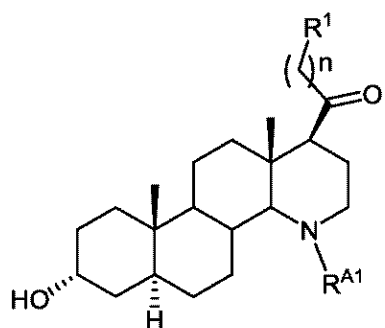


(II-IIpc),

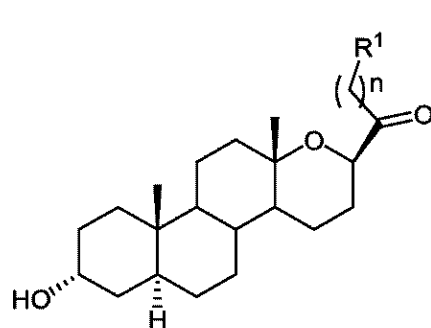


(II-IIpd),

20

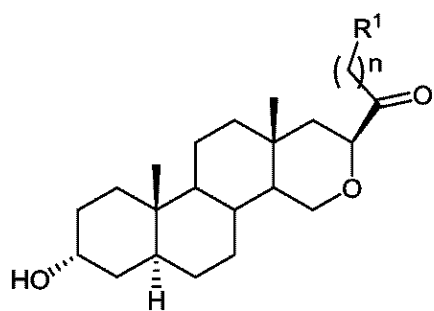


(II-IIpe),

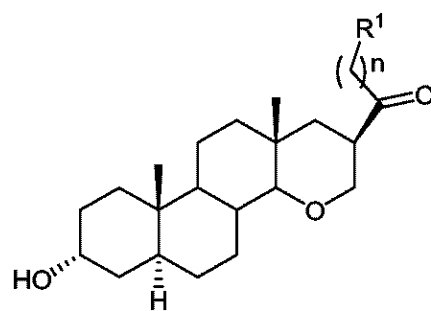


(II-IIpf),

30



(II-IIpg),

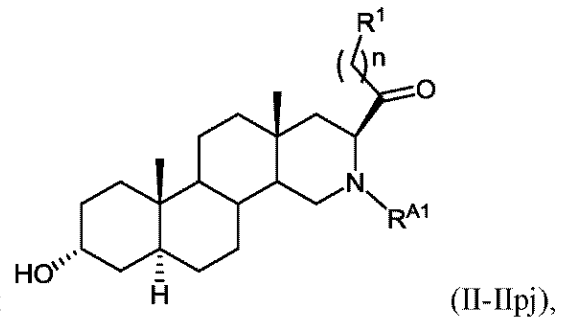
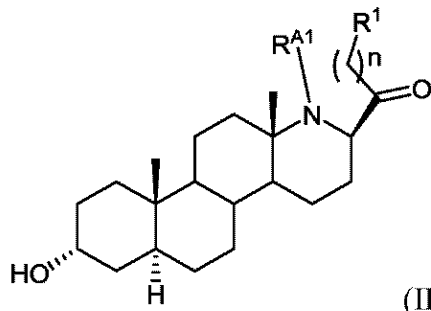


(II-IIph),

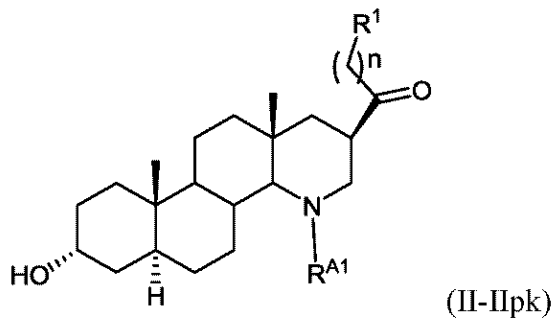
40

50

【化 9 3 - 2】



10



20

の化合物である、項目 9 8 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 9 5)

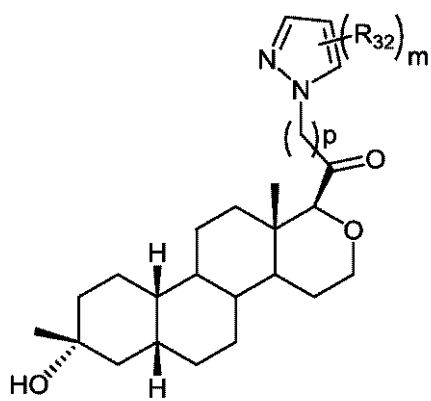
式 (II-II) の前記化合物は、式 (II-IIwa)、(II-IIwb)、(II-IIwc)、(II-IIwd)、(II-IIwe)、(II-IIwf)、(II-IIwg)、(II-IIwh)、(II-IIwi)、(II-IIwj)、または (II-IIwk)

30

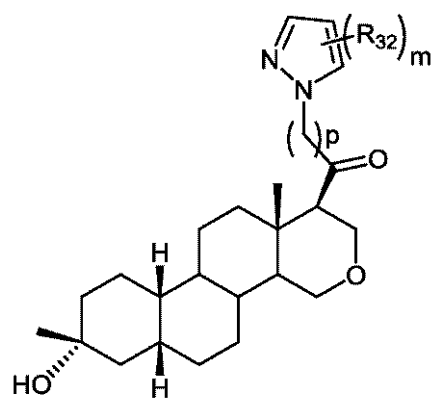
40

50

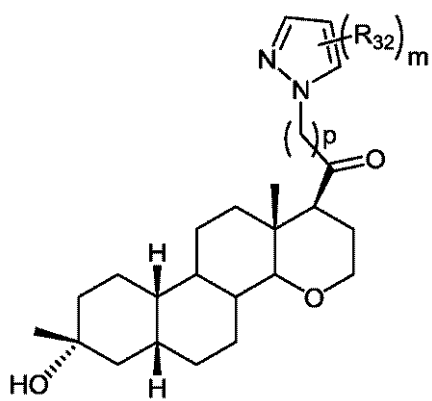
【化 9 4 - 1】



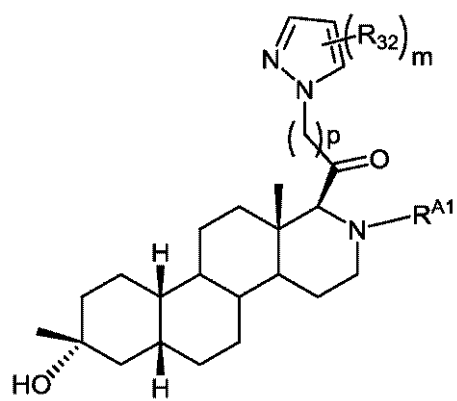
(II-IIwa),



(II-IIwb),



(II-IIwc),



(II-IIwd),

10

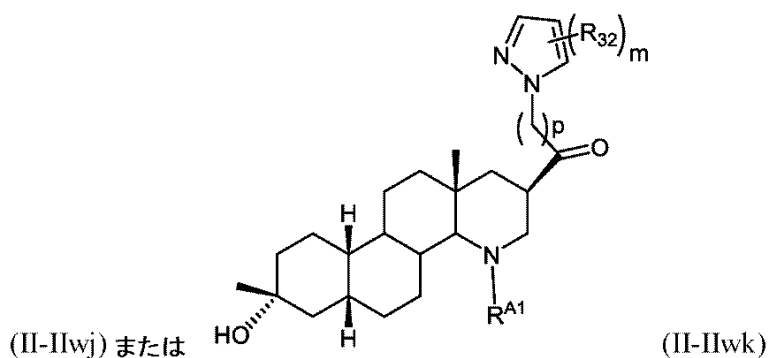
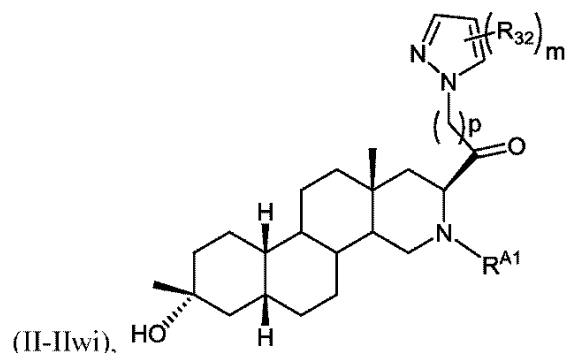
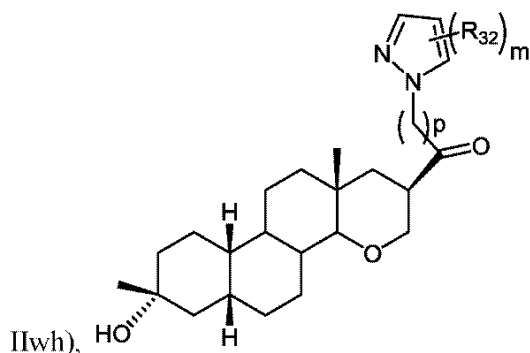
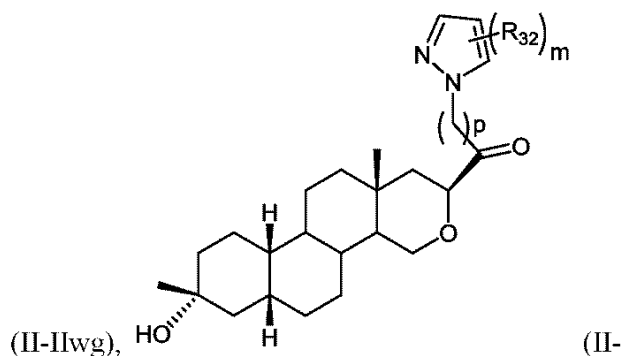
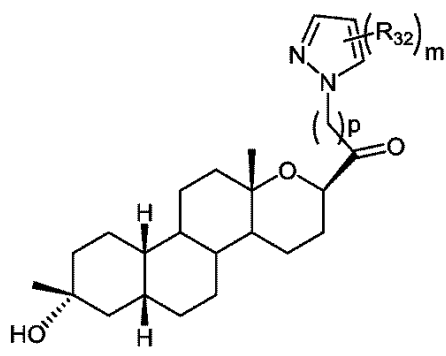
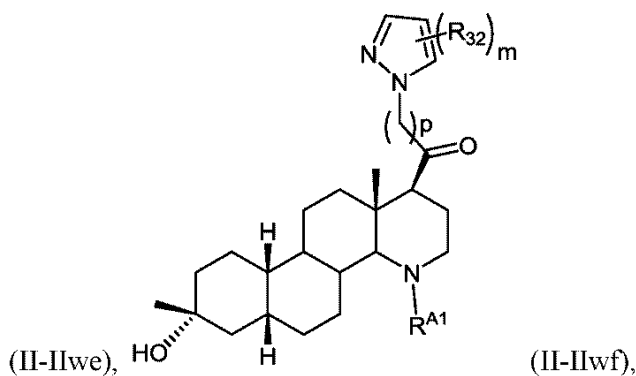
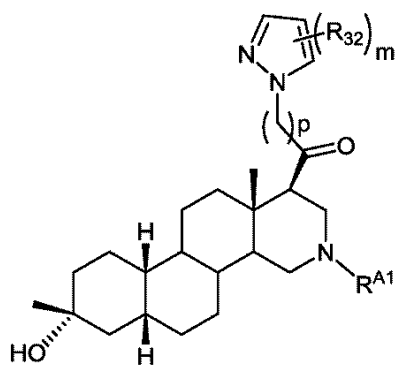
20

30

40

50

【化 9 4 - 2】



の化合物であり、ここで、 m は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、または3であり；

R_{32} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである、項目98～100のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目196)

式(II-II)の前記化合物は、式(II-IIega)、(II-IIegb)、(II-IIegc)、(II-IIegd)、(II-IIege)、(II-IIegf)、(II-IIegg)、(II-IIegh)、(II-IIegi)、(II-IIegj)または((II-IIegk))

10

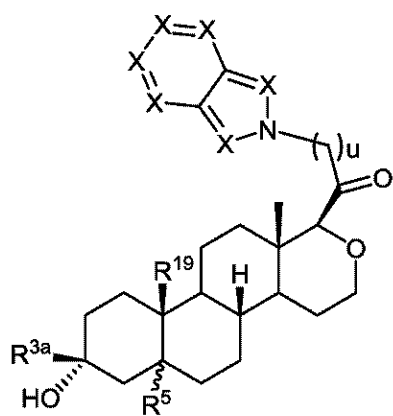
20

30

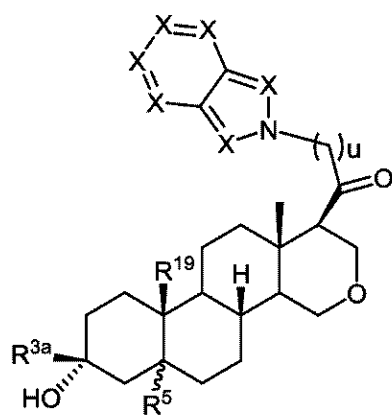
40

50

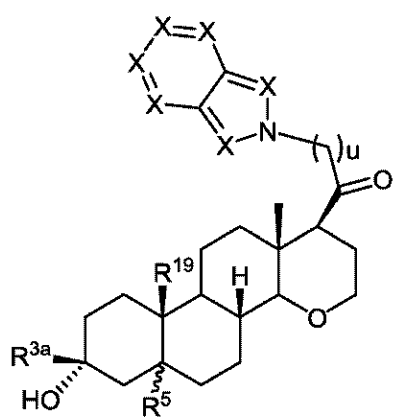
【化 9 5 - 1】



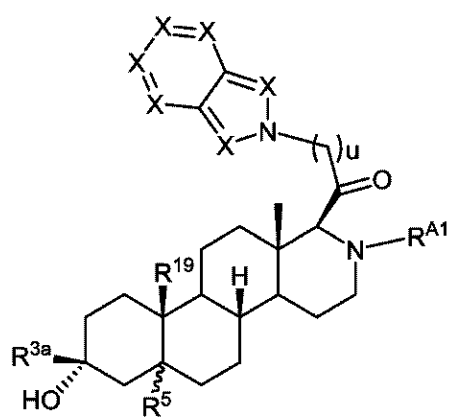
(II-IIega),



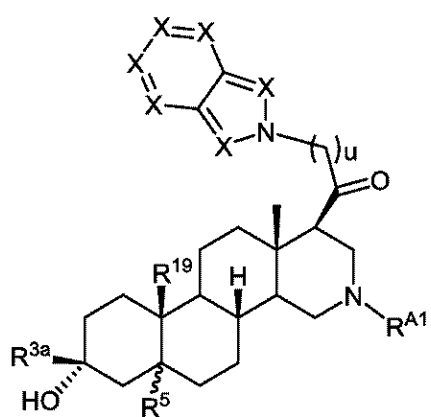
(II-IIegb),



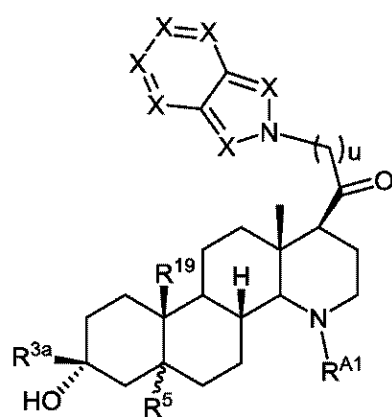
(II-IIegc),



(II-IIegd),



(II-IIege),



(II-IIegf),

10

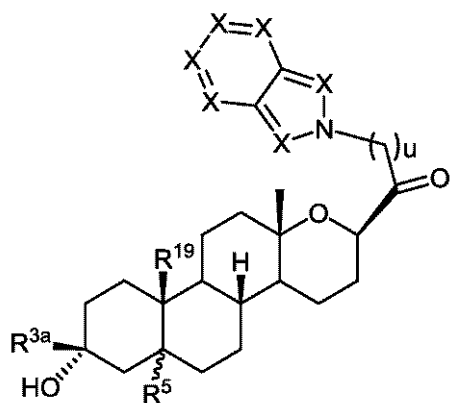
20

30

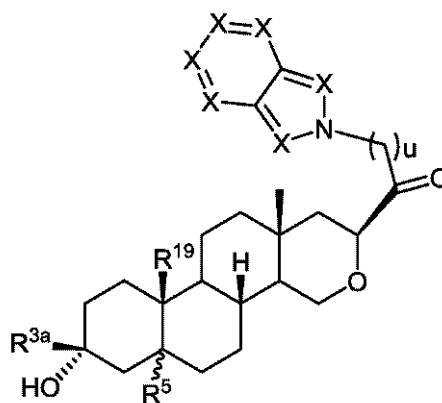
40

50

【化 9 5 - 2】

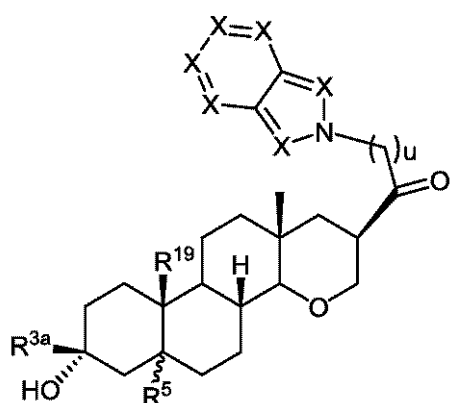


(II-IIegg),

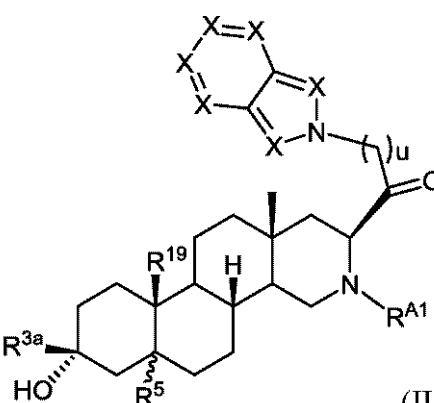


(II-IIegh),

10

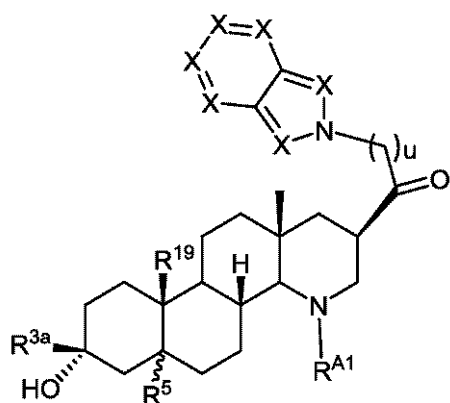


(II-IIegi),



(II-IIegj) または

20



(II-IIegk)

30

の化合物であり、ここで、 u は、0、1、または2であり； X の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

40

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、項目98～100のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目197)

項目97～196のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、お

50

よび薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目 198)

CNS 関連障害の処置を必要とする被験体における CNS 関連障害を処置する方法であって、有効量の項目 97～197 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目 199)

前記 CNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、耳鳴、あるいはてんかん発作重積状態である、項目 198 に記載の方法。

(項目 200)

前記 CNS 関連障害は、うつである、項目 198 に記載の方法。

(項目 201)

前記 CNS 関連障害は、産後うつである、項目 198 に記載の方法。

(項目 202)

前記 CNS 関連障害は、大うつ病性障害である、項目 198 に記載の方法。

(項目 203)

前記大うつ病性障害は、中程度の大うつ病性障害である、項目 198 に記載の方法。

(項目 204)

前記大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である、項目 198 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0037】

発明の特定の実施形態の詳細な説明

本明細書中に一般的に記載されるように、本発明は、例えば、GABA_A調節因子として作用するように設計された化合物を提供する。ある特定の実施形態において、かかる化合物は、CNS 関連障害（例えば、本明細書中に記載の障害、例えば、産後うつまたは大うつ病性障害などのうつ）を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

【0038】

定義

化学的定義

特定の官能基および化学的用語の定義を下記で詳細に説明する。化学元素は、元素周期表（CASバージョン，Handbook of Chemistry and Physics，第75版，内表紙）に従って特定され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の通則、ならびに特定の官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smithおよび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; およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0039】

異性体（例えば、立体異性体）は、当業者に公知の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成を含む）によって混合物から単離され得るか；または好ましい異性体が、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochem

10

20

30

40

50

istry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel 編者, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。本発明はさらに、本明細書中に記載される化合物を、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、およびあるいは様々な異性体の混合物として、含む。

【0040】

「立体異性体」：同じ分子式を有するが、原子の性質もしくは結合順序または空間における原子配置の点で異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解されるべきである。空間における原子配置の点で異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、そして互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「エナンチオマー」と称される。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、それは、4個の異なる基に結合しており、一組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その非対称中心の絶対配置により特徴付けられ得、そしてカーンおよびプレローグのRおよびS順序付けルールによって表されるか、あるいは分子が偏光面を回転させる方法によって表され、そして右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体）と表記される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物としてのいずれかで存在し得る。等しい割合のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

【0041】

本明細書中で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰）。換言すれば、「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」型のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」とは、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。特定の実施形態において、重量は、化合物の全てのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0042】

本明細書中で提供される組成物では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分と共に存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なR-位置／中心／炭素化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なR-化合物を含み得る。特定の実施形態において、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋なR-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約95重量%のR-化合物および多くとも約5重量%のS-化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS-化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なS-化合物を含み得る。特定の実施形態において、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋なS-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約95重量%のS-化合物および多くとも約5重量%のR-化合物を含み得る。特定の実施形態において、活性成分は、少量の賦形剤もしくはキャリアと共に製剤化され得るか、または賦形剤もしくはキャリアなしで製剤化され得る。

【0043】

本明細書中で使用される場合、用語「ジアステレオマー純度」とは、示した化合物とそのジアステレオマーの総量に対する百分率で表される、示した絶対立体化学を有する化合物の量のことを指す。用語「ジアステレオマー的に純粋な」は、化合物が75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、91重量%を超える、92重量%を超える、93重量%を超える、94重量%を超える、95重量%を超

える、96重量%を超える、97重量%を超える、98重量%を超える、98.5重量%を超える、99重量%を超える、99.2重量%を超える、99.5重量%を超える、99.6重量%を超える、99.7重量%を超える、99.8重量%を超える、または99.9重量%を超えるジアステレオマーを含むことを意味する。ジアステレオマー純度およびエナンチオマー純度の決定方法は、当該分野で周知である。ジアステレオマー純度は、化合物とそのジアステレオマーとを定量的に区別することができる任意の分析方法（高速液体クロマトグラフィー（HPLC）など）によって決定することができる。

【0044】

冠詞「a」および「an」は、その冠詞の文法上の目的語が1つまたはそれより多い（すなわち、少なくとも1つである）ことを指すために本明細書中で使用され得る。例として、「アナログ（an analogue）」は、1つのアナログまたは1つより多いアナログを意味する。

10

【0045】

ある範囲の値が列挙される場合、その範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁~6アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~6、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₂~6、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₃~6、C₃~5、C₃~4、C₄~6、C₄~5、およびC₅~6のアルキルを包含すると意図される。

【0046】

以下の用語は、それに関して以下に提示される意味を有することを意図され、そして本明細書および本発明の意図される範囲を理解する際に有用である。

20

【0047】

「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル（「C₁~20アルキル」）のことを指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~12個の炭素原子を有する（「C₁~12アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~10個の炭素原子を有する（「C₁~10アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~9個の炭素原子を有する（「C₁~9アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~8個の炭素原子を有する（「C₁~8アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~7個の炭素原子を有する（「C₁~7アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~6個の炭素原子を有する（本明細書中で「低級アルキル」とも称される「C₁~6アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~5個の炭素原子を有する（「C₁~5アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~4個の炭素原子を有する（「C₁~4アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~3個の炭素原子を有する（「C₁~3アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個~2個の炭素原子を有する（「C₁~2アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、2個~6個の炭素原子を有する（「C₂~6アルキル」）。C₁~6アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、n-プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、n-ブチル（C₄）、tert-ブチル（C₄）、sec-ブチル（C₄）、iso-ブチル（C₄）、n-ペンチル（C₅）、3-ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3-メチル-2-ブタニル（C₅）、第3級アミル（C₅）およびn-ヘキシル（C₆）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n-ヘプチル（C₇）、n-オクチル（C₈）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換C₁~10アルキル（例えば、-CH₃）である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換C₁~10アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me（-CH₃）、Et（-CH₂CH₃）、iPr（-CH（CH₃）₂）、nPr

30

40

50

($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、 $n\text{-Bu}$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、または $i\text{-Bu}$ ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) が挙げられる。

【0048】

「アルキレン」とは、2 価のラジカルが生じるように 2 つの水素が除去されたアルキル基のことを指し、置換または非置換であり得る。非置換アルキレン基としては、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、ブチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、ペンチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびヘキシレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な、例えば、1 つもしくはそれより多くのアルキル (メチル) 基で置換された置換アルキレン基としては、置換メチレン ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、置換エチレン ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、置換プロピレン ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$) などが挙げられるが、これらに限定されない。炭素の範囲または数が特定のアルキレン基に与えられている場合、前述の範囲または数は、2 価の炭素直鎖中の炭素の範囲または数を指すと理解される。アルキレン基は、1 つもしくはそれより多くの本明細書中に記載の置換基で置換されていても非置換でもよい。

【0049】

「アルケニル」とは、2 ~ 20 個の炭素原子、1 個またはそれより多くの炭素-炭素二重結合 (例えば、1、2、3、または 4 個の炭素-炭素二重結合)、および必要に応じて、1 個またはそれより多くの炭素-炭素三重結合 (例えば、1、2、3、または 4 個の炭素-炭素三重結合) を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル (「 $\text{C}_{2\sim 20}$ アルケニル」) のことを指す。特定の実施形態において、アルケニルは、いかなる三重結合も含まない。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 10 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 9}$ アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 8 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 7}$ アルケニル」)。一部の実施形態において、アルケニル基は、2 個 ~ 6 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル」)。一部の実施形態において、アルケニル基は、2 個 ~ 5 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 5}$ アルケニル」)。一部の実施形態において、アルケニル基は、2 個 ~ 4 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル」)。一部の実施形態において、アルケニル基は、2 個 ~ 3 個の炭素原子を有する (「 $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニル」)。一部の実施形態において、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 つもしくはそれより多くの炭素-炭素二重結合は、内部に存在し得る (例えば、2-ブテニル) かまたは末端に存在し得る (例えば、1-ブテニル)。 $\text{C}_{2\sim 4}$ 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。 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル基の例としては、上述の $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル基、ならびにペンテニル (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。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル (C_7)、オクテニル (C_8)、オクタトリエニル (C_8) などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない (「非置換アルケニル」) か、または 1 つもしくはそれより多くの置換基、例えば、1 ~ 5 個の置換基、1 ~ 3 個の置換基もしくは 1 個の置換基で置換される (「置換アルケニル」)。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニルである。

【0050】

「アルキニル」とは、2 ~ 20 個の炭素原子、1 個またはそれより多くの炭素-炭素三重結合 (例えば、1、2、3、または 4 個の炭素-炭素三重結合)、および必要に応じて

、1個またはそれより多くの炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素二重結合）を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 $C_2 \sim 20$ アルキニル」）のことを指す。特定の実施形態において、アルキニルは、いかなる二重結合も含まない。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 10$ アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 9$ アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 8$ アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 7$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～5個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 5$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 3$ アルキニル」）。一部の実施形態において、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つもしくはそれより多くの炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。 $C_2 \sim 4$ 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 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては、上述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基、ならびにペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキニル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

【0051】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、親鎖内に1個もしくはそれより多くの（例えば、1、2、3、または4個の）ヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をさらに含み、ここで、前述の1個もしくはそれより多くのヘテロ原子が親炭素鎖内の隣接炭素原子の間に挿入されており、そして／または1つもしくはそれより多くのヘテロ原子が炭素原子と親分子との間（すなわち、結合点の間）に挿入されている、本明細書中に定義のアルキル基のことを指す。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1～10個の炭素原子および1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル」）のことを指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 9$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 8$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 7$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1、2、または3個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 5$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 4$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_1 \sim 2$ アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテ

「 C_1 アルキル」)である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキル」)である。別段特定されない限り、各場合のヘテロアルキル基は独立して、非置換(「非置換ヘテロアルキル」)であるか、1つもしくはそれより多くの置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキル」)。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキルである。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキルである。

【0052】

「アリール」とは、6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式(例えば、二環式もしくは三環式)の $4n+2$ 芳香環系(例えば、環状の配列において共有される6、10または14個の π 電子を有する)のラジカル(「 $C_{6\sim14}$ アリール」)のことを指す。一部の実施形態において、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)。一部の実施形態において、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-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。一部の実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する(「 C_{14} アリール」;例えば、アントラシル)。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つまたはそれより多くのカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を指摘する。典型的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、およびトリナフタレン由来の基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基には、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換アリール」)か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される(「置換アリール」)。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。

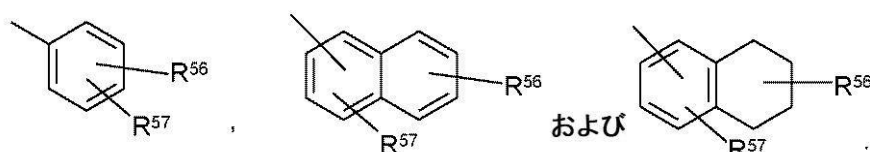
【0053】

ある特定の実施形態において、アリール基は、ハロ、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1\sim C_8$ アルコキシおよびアミノから選択される、1つまたはそれより多くの基で置換される。

【0054】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる：

【化26】



ここで、 R^{56} および R^{57} の一方は、水素であり得、 R^{56} および R^{57} の少なくとも1つは、各々独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}$

OR⁵⁹、NR⁵⁸R⁵⁹、SO₂NR⁵⁸R⁵⁹、S-アルキル、SOアルキル、SO₂アルキル、Sアリール、SOアリール、SO₂アリールから選択されるか；またはR⁵⁶およびR⁵⁷は、連結されて、5～8個の原子（必要に応じて、N、OまたはSの群から選択される1つまたはそれより多くのヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。R⁶⁰およびR⁶¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C₆～C₁₀アリール、置換C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは置換5～10員ヘテロアリールである。

【0055】

「縮合アリール」とは、その環炭素のうちの2個を、第2のアリール環もしくはヘテロアリール環またはカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環と共有するアリールのことを指す。

【0056】

「ヘテロアリール」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～10員の単環式または二環式の4n+2芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6または10π電子を有する）のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。1つまたはそれより多くの窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、結合価が許容するとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に1つまたはそれより多くのヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されたようなヘテロアリール環が1つまたはそれより多くのカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合している環系を含み、ここで、結合点は、ヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、引き続きヘテロアリール環系内の環メンバーの数を指摘する。「ヘテロアリール」は、上で定義されたようなヘテロアリール環が1つまたはそれより多くのアリール基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、アリール環上またはヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系内の環メンバーの数を指摘する。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）、結合点は、いずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）上に存在し得る。

【0057】

一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～10員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～8員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～6員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。別段特定されない限り、ヘテロアリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換ヘテロアリール」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

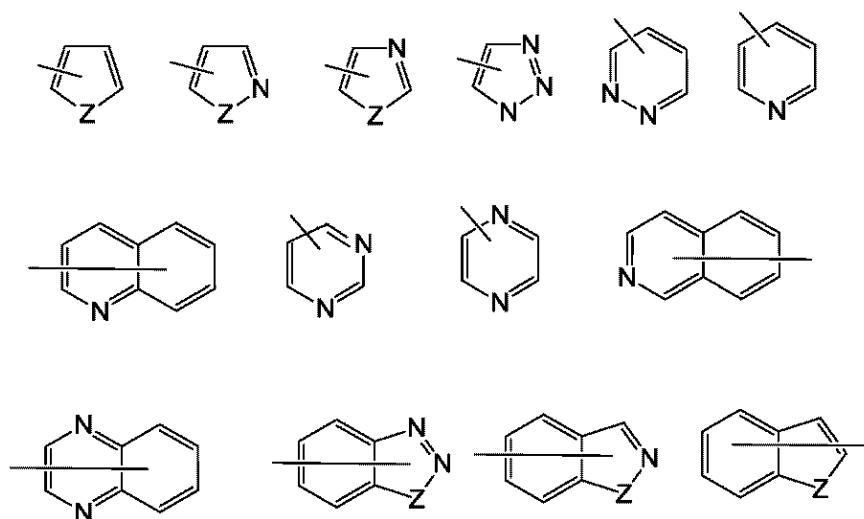
【0058】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるがこれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるがこれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられるがこれらに限定されない。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0059】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下：

【化27】



が挙げられ、ここで、各Zは、カルボニル、N、NR⁶⁵、OおよびSから選択され；R⁶⁵は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、C₃~C₁₀シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールである。

【0060】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に3~10個の環炭素原子（「C₃~10カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルのことを指す。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、3個~8個の環炭素原子を有する（「C₃~8カルボシクリル」）。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、3個~6個の環炭素原子を有する（「C₃~6カルボシクリル」）。一部の実

施形態において、カルボシクリル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「C₃～6カルボシクリル」）。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～10カルボシクリル」）。例示的なC₃～6カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC₃～8カルボシクリル基としては、上述のC₃～6カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC₃～10カルボシクリル基としては、上述のC₃～8カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証されるとき、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」））を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が1つまたはそれより多くのアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換カルボシクリル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換C₃～10カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換C₃～10カルボシクリルである。

【0061】

一部の実施形態において、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基（「C₃～10シクロアルキル」）である。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、3個～8個の環炭素原子を有する（「C₃～8シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「C₃～6シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C₅～6シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～10シクロアルキル」）。C₅～6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C₅）およびシクロヘキシル（C₆）が挙げられる。C₃～6シクロアルキル基の例としては、上述のC₅～6シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（C₃）およびシクロブチル（C₄）が挙げられる。C₃～8シクロアルキル基の例としては、上述のC₃～6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）およびシクロオクチル（C₈）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない（「非置換シクロアルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換C₃～10シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換C₃～10シクロアルキルである。

【0062】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する3～10員の非芳香環系のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「3～10員ヘテロシクリル」）。1つまたはそれより多くの窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、結合価が許容するとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル

基は、単環式環系（「単環式ヘテロシクリル」）または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」））であり得、飽和であり得るか、あるいは部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に1つまたはそれより多くのヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つまたはそれより多くのカルボシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上、または上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つまたはそれより多くのアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系上に存在し、ここで、結合点は、ヘテロシクリル環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、引き続きヘテロシクリル環系内の環メンバーの数を指摘する。別段特定されない限り、ヘテロシクリルの各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換ヘテロシクリル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

【0063】

一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0064】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、アジルジニル（aziridinyl）、オキシラニル、チオレニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるがこれらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアアジアゾリニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるがこれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられるがこれらに限定されない。C₆アリール環に縮合された例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書中で5,6-二環式複素環式環とも称される）としては、イン

ドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。アリール環に縮合された例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書中で6, 6-二環式複素環式環とも称される）としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0065】

「窒素含有ヘテロシクリル」基は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～7員の非芳香族環式基（例えば、限定ではないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、および4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、およびN-アルキルピペラジン（N-メチルピペラジンなど））のことを意味する。特定の例としては、アゼチジン、ピペリドン、およびピペラゾンが挙げられる。

【0066】

化合物または化合物上に存在する基を説明するために使用する場合の「ヘテロ」は、化合物または基中の1つもしくはそれより多くの炭素原子が窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子に置き換えられていることを意味する。ヘテロを、上記のヒドロカルビル基のいずれかに適用することができる（1～5個、特に1～3個のヘテロ原子を有するアルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリール、例えば、ヘテロアリール、およびシクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなど）。

【0067】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$ ラジカルのことを指し、ここで、 R^{20} は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 R^{20} が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（ $-CHO$ ）、アセチル（ $-C(=O)CH_3$ ）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（ $-C(=O)Ph$ ）、ベンジルカルボニル（ $-C(=O)CH_2Ph$ ）、 $-C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ シクロアルキル) および $-C(O)-(CH_2)_t(4\sim10$ 員ヘテロシクリル)（ t は、0～4の整数である）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{21} は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1\sim C_8$ アルキル；または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル（それらの各々は、非置換 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアリールもしくは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている）である。

【0068】

「アルコキシ」とは、 $-OR^{29}$ 基のことを指し、ここで、 R^{29} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキソキシおよび1, 2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシであり、すなわち、1～6個の炭素原子を有する。さらなる特定のアルコキシ基は、1個～4個の炭素原子を有する。

【0069】

ある特定の実施形態において、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、

アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、ハロゲン、5～10員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、特に、1～3個の置換基、特に、1個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-O-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-O-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリールまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。特に例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CH_2OH$ および $-OCH_2CH_2NMe_2$ である。

【0070】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを指す。

【0071】

「オキシ」基とは、 $-C(=O)-$ を指す。

【0072】

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基のことを指し、ここで、 R^{38} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、 R^{38} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の形態において、各 R^{38} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクリルもしくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$ アルケニル；ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$ アルキニル、あるいは $-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)または $-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)から選択され、ここで、 t は、0～8の整数であり、それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリールまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されているか；あるいは両方の R^{38} 基が結合して、アルキレン基を形成する。

【0073】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{39}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-NR^{39}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4、例えば、1または2の整数であり、各 R^{39} は、独立して、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシによって置換され得；存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアリールまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記で定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアル

【 0 0 7 4 】

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

【 0 0 7 7 】

【 0 0 7 8 】

【 0 0 7 9 】

【 0 0 8 0 】

【 0 0 8 1 】

【0082】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$

$R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^a$
 a 、 $-NR^{bb}SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2OR^a$
 a 、 $-OSO_2R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、
 $-OSi(R^a)_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^a$ 、 $-C(=S)$
 SR^a 、 $-SC(=S)SR^a$ 、 $-SC(=O)SR^a$ 、 $-OC(=O)SR^a$
 $-SC(=O)OR^a$ 、 $-SC(=O)R^a$ 、 $-P(=O)_2R^a$ 、 $-OP(=O)$
 $_2R^a$ 、 $-P(=O)(R^a)_2$ 、 $-OP(=O)(R^a)_2$ 、 $-OP(=O)($
 $OR^c)_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=$
 $O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^c)_2$
 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^c)_2$ 、 $-P(R^c)_3$ 、 $-OP(R^c)$
 $_2$ 、 $-OP(R^c)_3$ 、 $-B(R^a)_2$ 、 $-B(OR^c)_2$ 、 $-BR^a(OR^c)$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の R^{dd} 基で置換されるか；または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^a$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^a$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^a$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^c$ で置き換えられ；

10

R^a の各存在は、独立して、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^a 基が連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

20

R^{bb} の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、
 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)N(R^c)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C$
 $(=NR^c)OR^a$ 、 $-C(=NR^c)N(R^c)_2$ 、 $-SO_2N(R^c)_2$ 、 $-$
 SO_2R^c 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SOR^a$ 、 $-C(=S)N(R^c)_2$ 、 $-C(=O)$
 SR^c 、 $-C(=S)SR^c$ 、 $-P(=O)_2R^a$ 、 $-P(=O)(R^a)_2$ 、
 $-P(=O)_2N(R^c)_2$ 、 $-P(=O)(NR^c)_2$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim$
 10 ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^{bb} 基が連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

30

R^c の各存在は、独立して、水素、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^c 基が連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

40

R^{dd} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^e$ 、 $-ON(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_3^+X^-$ 、 $-N(OR^e)R^f$ 、 $-SH$ 、 $-SR^e$ 、 $-SSR^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-OCO_2R^e$ 、 $-C(=O)N(R^f)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^f)_2$ 、 $-NR^fC(=O)R^e$ 、 $-NR^fC$

50

O_2R^{ee} 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の R^{gg} 基で置換されるか；または2つのジェミナル R^{dd} 置換基は、一緒になって $=O$ または $=S$ を形成することができ；

10

R^{ee} の各存在は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $3\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{gg} 基で置換され；

【0083】

R^{ff} の各存在は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^{ff} 基が連結して、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{gg} 基で置換され；

20

【0084】

R^{gg} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1\sim 6$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1\sim 6$ アルキル)($C_1\sim 6$ アルキル)、 $-N(OH)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1\sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-OCO_2(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $C(=O)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_1\sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2OC_1\sim 6$ アルキル、 $-OSO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-SOC_1\sim 6$ アルキル、 $-Si(C_1\sim 6$ アルキル) $_3$ 、 $-OSi(C_1\sim 6$ アルキル) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-C(=S)SC_1\sim 6$ アルキル、 $-SC(=S)SC_1\sim 6$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-P(=O)(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OP(=O)(C_1\sim 6$

30

40

50

アルキル)₂、-OP(=O)(OC_{1~6}アルキル)₂、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~10}カルボシクリル、C_{6~10}アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールであるか；または2つのジェミナルR^g置換基は、一緒になって=Oまたは=Sを形成することができ；ここで、X⁻は、対イオンである。

【0085】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第4級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0086】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明および特許請求の範囲において詳細に記載されている。本発明は、いかなる方法によっても上記の置換基の例示的な列挙によって限定されないと意図されている。

【0087】

他の定義

本明細書中で使用される場合、用語「調節」とは、GABA_Aレセプター機能の阻害または相乗作用のことを指す。「調節因子」（例えば、調節因子化合物）は、例えば、GABA_Aレセプターのアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、または部分アンタゴニストであり得る。

【0088】

「薬学的に受容可能な」とは、連邦もしくは州政府の規制当局、または米国以外の国の対応する当局によって承認されているかまたは承認可能であること、あるいは米国薬局方または動物（より具体的には、ヒト）で使用するための他の一般に認められている薬局方に記載されていることを意味する。

【0089】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩のことを指す。特に、このような塩は非毒性であり、無機酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。具体的には、このような塩としては、（1）無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと形成される；もしくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などと形成される酸付加塩；あるいは（2）親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか；または有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位する場合に形成される塩が挙げられる。塩としてはさらに、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウ

10

20

30

40

50

ムなど；および化合物が塩基性官能基を含む場合には、非毒性有機酸または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。用語「薬学的に受容可能なカチオン」とは、酸性官能基の受容可能なカチオン性対イオンのことを指す。このようなカチオンは、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオン、アンモニウムカチオン、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。例えば、B e r g e r、J . P h a r m . S c i . (1 9 7 7) 6 6 (1) : 1 - 7 9 を参照のこと。

【0090】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で本発明の治療活性薬剤に変換される治療非活性化合物を含むことが意図される。プロドラッグの1つの作製方法は、所望の分子が現れるように生理学的条件下で標的化された *i n v i v o* 作用部位において加水分解または切断され、次いで、その治療効果を生じる選択部分を設計することである。ある特定の実施形態において、プロドラッグは、被験体の酵素活性によって変換される。

【0091】

代替的な実施形態では、本発明は、式 (I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または (II-III) の化合物のプロドラッグであって、このプロドラッグは、式 (I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または (II-III) に示される通りの C3 ヒドロキシ上に切断可能な部分を含むプロドラッグを提供する。

【0092】

「互変異性体」とは、交換可能な形態の特定の化合物構造の化合物であって、そして水素原子および電子の変位が変動する化合物のことを指す。従って、2つの構造は、 π 電子および原子（通常は H）の移動によって平衡状態にあり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基のいずれかによる処理によって迅速に相互変換されるので互変異性体である。互変異性の別の例は、酸または塩基による処理によって同様に形成されるフェニルニトロメタンの酸形態およびニトロ形態である。互変異性体は、目的の化合物の最適な化学的反応性および生物学的活性の獲得に関連し得る。

【0093】

投与が企図された「被験体」としては、ヒト（すなわち、任意の年齢群、例えば、小児被験体（例えば、乳児、小児、青年）または成人被験体（例えば、若年成人、中年成人または高齢成人）の男性または女性）および／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコおよび／またはイヌ）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、被験体は、ヒトである。ある特定の実施形態において、被験体は、非ヒト動物である。

【0094】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも称される）である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ （ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書中で定義されるとおりである）が挙げられるが、これらに限定されない。酸素保護基は、当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999（参照により本明細書中に援用される）に詳細に記載されているものが挙げられる。

【0095】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、2-メトキシエ

トキシメチル (MEM)、ベンジル (Bn)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMP S)、メタンスルホネート (メシレート)、およびトシレート (Ts) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基 (チオール保護基とも称される) である。硫黄保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書中で定義されるとおりである。硫黄保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される) に詳細に記載されているものが挙げられる。

【0097】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基 (本明細書中で窒素保護基とも称される) である。アミノ保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3~14 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリール、および 5~14 員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は独立して、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{dd} 基で置換されており、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は、本明細書中で定義されるとおりである。アミノ保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される) に詳細に記載されているものが挙げられる。

【0098】

例示的なアミノ保護基としては、アミド基 (例えば、 $-C(=O)R^{aa}$) (ホルムアミドおよびアセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない) ; カルバメート基 (例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$) (9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、*t*-ブチルカルバメート (BOC)、およびベンジルカルバメート (Cbz) が挙げられるが、これらに限定されない) ; スルホンアミド基 (例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$) (p-トルエンスルホンアミド (Ts)、メタンスルホンアミド (Ms)、および N -[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (SEM) が挙げられるが、これらに限定されない) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

疾患、障害、および状態は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0100】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、用語「処置する (treat)」、「処置する (treating)」および「処置 (treatment)」は、被験体が特定の疾患、障害または状態を罹患している間に行われ、その疾患、障害または状態の重篤度を低下させるか、あるいは疾患、障害または状態の進行を遅延させるかまたは遅

くする行為を想定する。代替の実施形態では、本発明は、被験体が特定の疾患、障害、または容態に罹患し始める前の予防薬としての本発明の化合物の投与を意図する。

【0101】

一般に、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を惹起するため、例えば、CNS関連障害を処置するために十分な量のことを指し、麻酔または鎮静を誘導するために充分である。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的目標、化合物の薬物動態学、処置される疾患、投与様式、ならびに被験体の年齢、体重、健康状態、および状態などの要因に依存して、変わり得る。有効量は、治療上および予防上の処置を含む。

【0102】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「治療有効量」とは、疾患、障害または状態の処置において治療上の利点を提供するか、あるいはその疾患、障害または状態に関連する1つまたはそれより多くの症状を遅延させるかまたは最小にするために十分な量である。化合物の治療有効量とは、その疾患、障害または状態の処置において治療上の利点を提供する、単独でかまたは他の治療と組み合わせての、治療剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、治療全体を改善させる量、疾患または状態の症状または原因を減少させるかまたは回避する量、あるいは別の治療剤の治療効力を増強する量を包含し得る。

【0103】

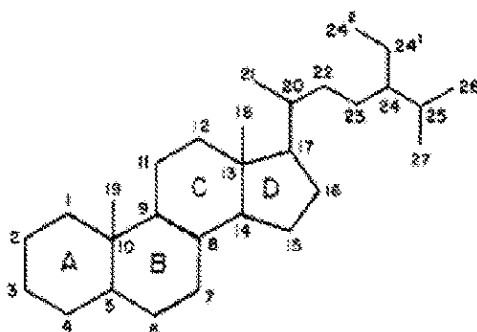
本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、疾患、障害もしくは状態、またはその疾患、障害もしくは状態に関連する1つもしくはそれより多くの症状を予防するため、あるいはその再発を予防するために十分な量である。化合物の予防有効量とは、その疾患、障害または状態の予防において予防上の利点を提供する、単独でかまたは他の剤と組み合わせての、治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、予防全体を改善させる量、または別の予防剤の予防効力を増強する量を包含し得る。

【0104】

化合物

本明細書中に記載の式が特定の炭素原子（C17、C3、C19など）について言及することができることと認識すべきである。これらの言及は、以下に示す当該産業で公知であり、かつ使用されているステロイド命名法に従った炭素原子の位置に基づく：

【化28】



例えば、C17とは、17位の炭素のことを指し、C3とは、3位の炭素のことを指す。

【0105】

1つの局面において、本明細書には、式（I-I）：

10

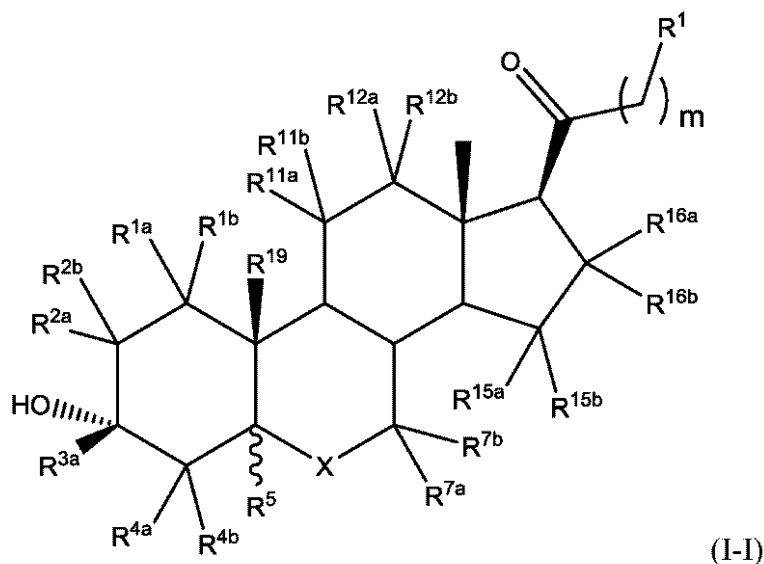
20

30

40

50

【化 29】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

20

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

30

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成

40

50

し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成し、

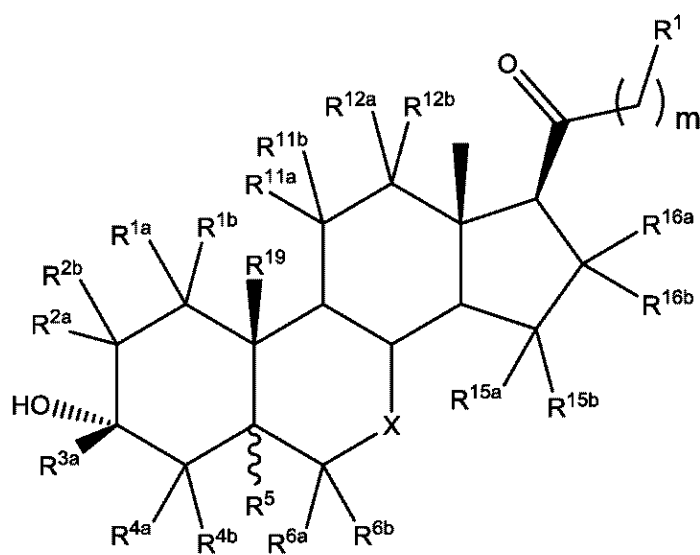
ここで m が0である場合、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置

換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0106】

1つの局面において、本明細書には、式（I-II）：

【化30】



(I-II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、

$-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

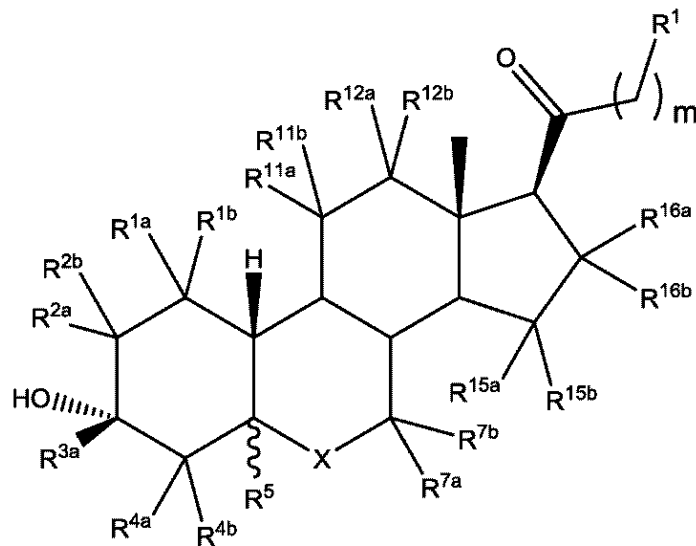
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成し、

ここで m が0である場合、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0107】

1つの局面において、本明細書には、式(I-III)：

【化31】



(I-III)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

テロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

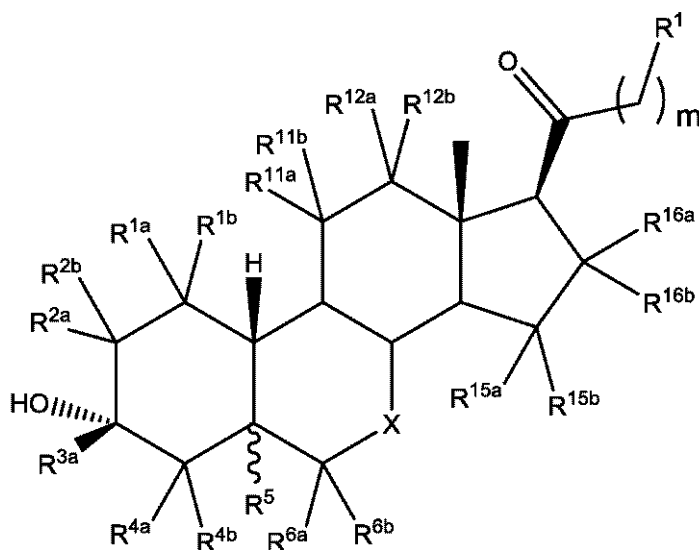
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル

、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成する。

【0108】

1つの局面において、本明細書には、式(I-IV)：

【化32】



(I-IV)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

m は、0、1、または2であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2であり；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素またはメチルであり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ(=O)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)$

) OR^{A1} 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} もしくは R^{16a} および R^{16b} が結合してオキソ(=O)基を形成し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{D1} 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ(=O)基を形成する。

【0109】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)：整数m

一部の実施形態では、mは、0である。一部の実施形態では、mは、1である。一部の

実施形態では、 m は、2である。一部の実施形態では、 m は、1または2である。

【0110】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)：X

一部の実施形態では、Xは、 $-O-$ 、 $-N(R^X)-$ 、または $-S(O)_y-$ であり、ここで R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり得、ここで、各場合の R^{A0} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 y は、0、1、または2である。

【0111】

一部の実施形態では、Xは、Oである。

【0112】

一部の実施形態では、Xは、 $-N(R^X)-$ であり、 R^X は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、 $-S(O)_2(R^{A0})$ 、 $-C(O)(R^{A0})$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0113】

一部の実施形態では、Xは、 $-N(R^X)-$ であり、 R^X は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0114】

一部の実施形態では、Xは、 $-S(O)_y-$ であり、 y は、0、1、または2である。一部の実施形態では、Xは、 $-S(O)_y-$ であり、 y は、0である。一部の実施形態では、Xは、 $-S(O)_y-$ であり、 y は、1である。一部の実施形態では、Xは、 $-S(O)_y-$ であり、 y は、2である。

【0115】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{1a} および R^{1b} 基

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0116】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0117】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換

アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0118】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} の両方が水素である。

【0119】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0120】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

10

【0121】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0122】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{2a} および R^{2b} 基

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0123】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0124】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0125】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} の両方が水素である。

40

【0126】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0127】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

【0128】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

50

【0129】

式 (I-I)、(I-II)、(I-III)、および (I-IV) : R^{4a} および R^{4b} 基

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0130】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0131】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0132】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} の両方が水素である。さらなる実施形態では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0133】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。一部の他の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

30

【0134】

式 (I-I)、(I-II)、(I-III)、および (I-IV) : R^{11a} および R^{11b} 基

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0135】

一部さらなる実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

50

【0136】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} の両方が水素である。

【0137】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

【0138】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0139】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} が一つに結合して、オキソ(=O)を形成する。

【0140】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{15a} および R^{15b} 基

一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0141】

一部の実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0142】

一部の実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0143】

一部のさらなる実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} の両方が水素である

【0144】

一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

10

20

30

40

50

【0145】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{16a} および R^{16b} 基

一部の局面では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0146】

一部の実施形態では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0147】

一部の実施形態では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0148】

一部のさらなる実施形態では、 R^{16a} および R^{16b} の両方が水素である

【0149】

一部の局面では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{16a} および R^{16b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。一部の局面では、 R^{16a} および R^{16b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

30

【0150】

式(I-I)および(I-III)： R^{7a} および R^{7b} 基

一部の実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R^{7a} および R^{7b} のいずれかが一つ結合して、オキソ($=O$)を形成する。

40

【0151】

一部のさらなる実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

50

【0152】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0153】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} の全てが水素である。

【0154】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

【0155】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0156】

一部の実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} のいずれかが一つに結合して、オキソ(=O)を形成する。

【0157】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^5 基

一部の局面では、 R^5 は、 C_{19} 位に対してシス位の水素である。一部の他の局面では、 R^5 は、 C_{19} 位に対してトランス位の水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 C_{19} 位に対してシス位のメチルである。一部のさらなる実施形態では、 R^5 は、 C_{19} 位に対してトランス位のメチルである。

【0158】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{3a} 基

一部の実施形態では、 R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

【0159】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0160】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキルである。

【0161】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換アルキル(例えば、 $-CH_2OMe$ または $-CH_2OEt$ など)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、非置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、メチルである。

【0162】

式(I-I)および(I-II)： R^{19} 基

一部の局面では、 R^{19} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の局面では、 R^{19} は、ジユウテリウム置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0163】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0164】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。

【0165】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【0166】

一部の局面では、 R^{19} は、エチルである。

【0167】

一部の実施形態では、 R^{19} は水素である。

【0168】

式(I-II)および(I-IV)： R^{6a} 基および R^{6b} 基

【0169】

一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

10

【0170】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0171】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または非置換アルキルである。

【0172】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、水素である。一部の局面では、 R^{6a} は、ハロまたはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、ハロである。

20

【0173】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、アルキルである。

【0174】

一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ基を形成する。

【0175】

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、および(I-IV)： R^{12a} および R^{12b} 基

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0176】

一部の局面では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0177】

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

50

$-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～4員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて2つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の3～4員炭素環または複素環式環を形成し；

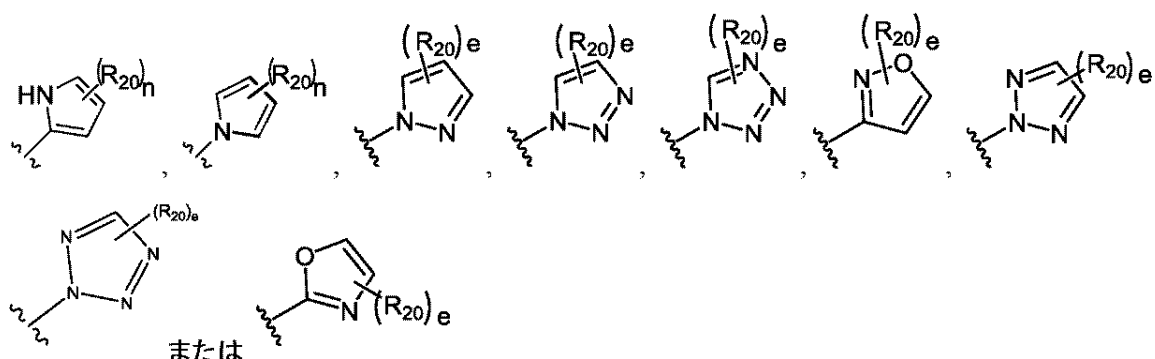
ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

e は、0、1、2、3、4、または5であり、 n は、0、1、2、3、4、または5である。

【0184】

一部の実施形態では、 R^1 は、

【化34】



であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～4員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて2つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の3～4員炭素環または複素環式環を形成し；

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または複素環式環を形成し；

e は、0、1、2、または3であり、 n は、0、1、2、3、または4である。

【0185】

一部の実施形態では、化合物は、式(I-Iea)または式(I-Iea-1)

10

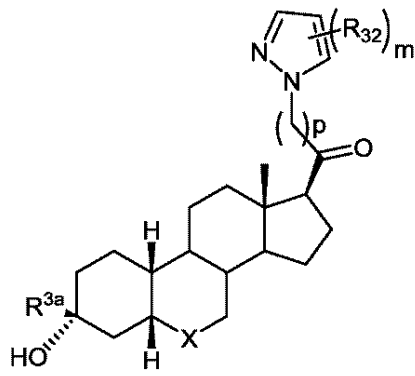
20

30

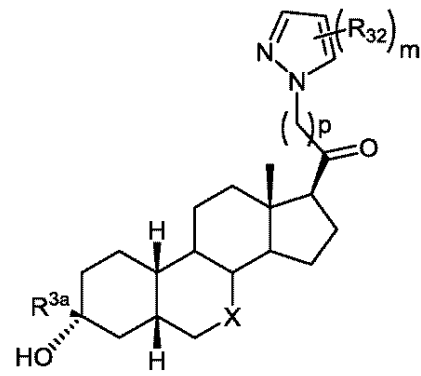
40

50

【化 3 5】



(I-Iea)



(I-Iea-1)

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 m は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、または3であり；

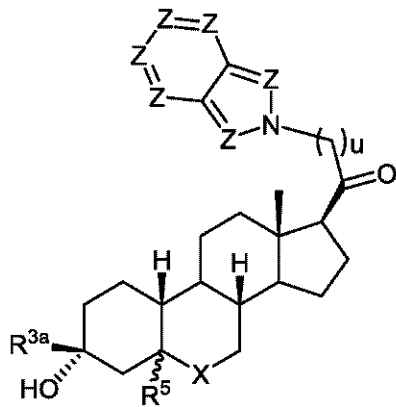
R_{32} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである。

【0186】

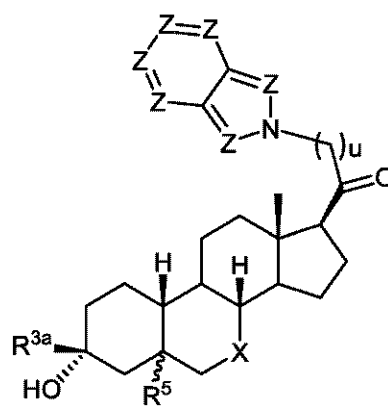
一部の実施形態では、化合物は、式 (I-Ieg) または式 (I-Ieg-1)

【化 3 6】

20



(I-Ieg)



(I-Ieg-1)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 u は、0、1、または2であり； Z の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

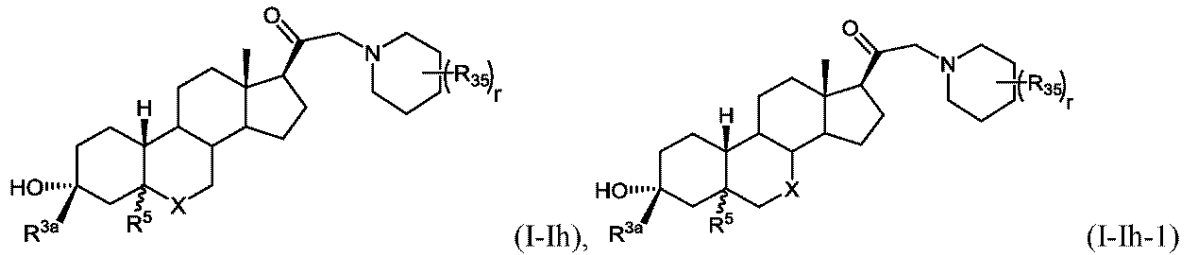
【0187】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I-Ih) または式 (I-Ih-1)

40

50

【化 3 7】



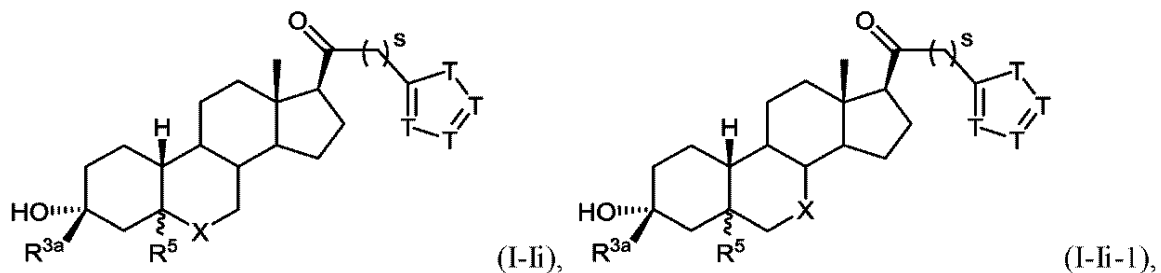
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 R_{35} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり； r は、0、1、2、または3である。

【0188】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I-Ii) または式 (I-Ii-1)

【化 3 8】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 s は、0、1、または2であり； T の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

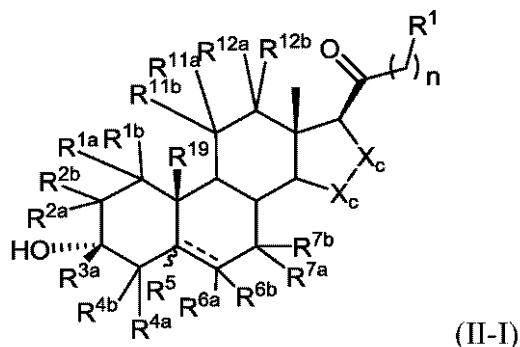
30

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0189】

一部の実施形態では、本明細書では、式 (II-I) :

【化 3 9】



40

50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

n は、0、1、または2であり；

X_c の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{B1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで1つの X_c は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

R^{15a} および R^{15b} の各々は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})$ 、 $-CN(R^{A1})_2$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、各場合の R^{A1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；または R^{15a} および R^{15b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルであり；

R^5 は、水素またはメチルであるか、または

【化40-1】

が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{6a} および R^{6b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、または R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ($=O$)基を形成し；

R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、-

$\text{NHC}(\text{=O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{OS}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{OS}(\text{=O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(\text{=O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}2}$ 、または $-\text{S}(\text{=O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{A}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $\text{R}^{\text{A}1}$ 基が結合して置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換の複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； $\text{R}^{\text{A}2}$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、または R^{12b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-\text{OR}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または $-\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $\text{R}^{\text{D}1}$ 基が結合して置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} 、ならびに R^{12a} および R^{12b} のいずれか1つが結合してオキソ($=\text{O}$)基を形成し；

ここで、

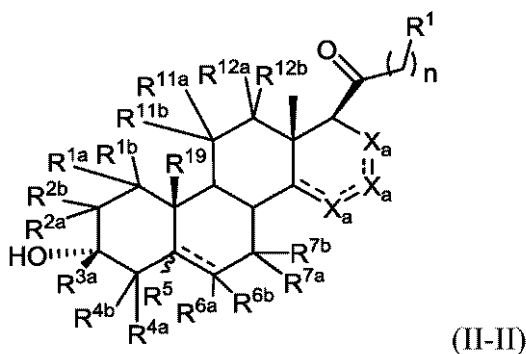
【化40-2】

は、単結合または二重結合を表すが、二重結合が環B内に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の1つは存在しない。

【0190】

一部の実施形態では、本明細書では、式(II-II)：

【化41】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

変数 n 、 R^5 、 R^{19} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、および R^{15b} は、式II-Iの場合と同様に定義され；

X_a の各々は独立して、 $-\text{C}(\text{R}^{15a})(\text{R}^{15b})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})-$ 、

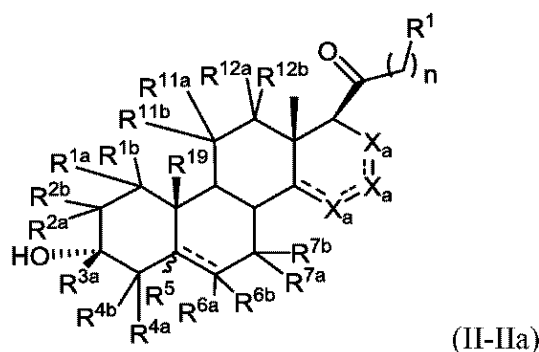
—N—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—であり、ここでR^{A1}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つのX_aは、—O—、—N(R^{A1})—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—であり；

ここで少なくとも1つのX_aが—O—であり、R^{3a}が水素であり、R¹⁹がメチルであり、R^{7a}またはR^{7b}がヒドロキシルである場合、R^{15a}およびR^{15b}はオキソを形成しない。

【0191】

一部の実施形態では、本明細書では、式(II-IIa)：

【化42】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

変数n、R⁵、R¹⁹、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{15a}、およびR^{15b}は、式II-Iの場合と同様に定義され；

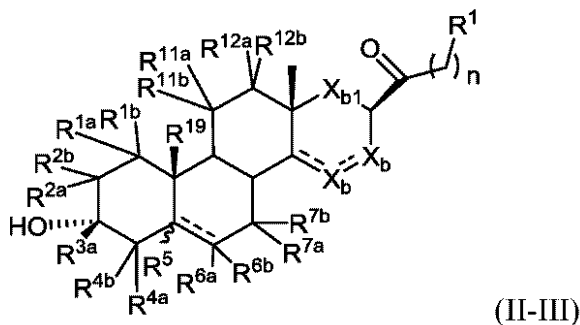
X_aの各々は独立して、—C(R^{15a})(R^{15b})—、—O—、—N(R^{A1})—、—N—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—であり、ここでR^{A1}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つのX_aは、—O—、—N(R^{A1})—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—であり；

R^{3a}は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0192】

一部の実施形態では、本明細書では、式(II-III)：

【化43】



10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで、

変数 n 、 R^5 、 R^{19} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、および R^{15b} は、式 $II-I$ の場合と同様に定義され；

X_b および X_{b1} の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つの X_b または X_{b1} は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。

10

【0193】

式 $(II-I)$ 、 $(II-II)$ 、または $(II-III)$ ： X_a 、 X_b 、 X_{b1} 、または X_c

一部の実施形態では、 X_c の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{B1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで1つの X_c は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。

20

【0194】

一部の実施形態では、 X_a の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つの X_a は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；ここで少なくとも1つの X_a が $-O-$ であり、 R^{3a} が水素であり、 R^{19} がメチルであり、 R^{7a} または R^{7b} がヒドロキシルである場合、 R^{15a} および R^{15b} はオキソを形成しない。

30

【0195】

一部の実施形態では、 X_b および X_{b1} の各々は独立して、 $-C(R^{15a})(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで少なくとも1つの X_b または X_{b1} は、 $-O-$ 、 $-N(R^{A1})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。

【0196】

一部の実施形態では、 X_{b1} が $-O-$ であり、 R^{19} がメチルである場合、 R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキルである。

40

【0197】

一部の実施形態では、 X_c は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、または $-N(CH_2CH_3)-$ である。

【0198】

一部の実施形態では、 X_b または X_{b1} は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、または $-N(CH_2CH_3)-$ である。

【0199】

一部の実施形態では、 X_a は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2$

50

CH_3)—、または— $\text{S}(\text{O})_2$ —である。

【0200】

一部の実施形態では、 X_c は、— O —である。

【0201】

式(II—I)、(II—II)および(II—III)： R^{1a} および R^{1b} 基

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、— $\text{OR}^{\text{D}1}$ 、— $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、— NH_2 、— $\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または— $\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0202】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、— $\text{OR}^{\text{D}1}$ 、— $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、— NH_2 、または— $\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0203】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、— $\text{OR}^{\text{D}1}$ 、— $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、— NH_2 、— $\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または— $\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0204】

一部の局面では、 R^{1a} および R^{1b} の両方が水素である。

【0205】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

30

【0206】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシハロ、または— OH である。

【0207】

一部の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は、— CH_3 、— CH_2CH_3 、— OH 、— OCH_3 、または— $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0208】

式(II—I)、(II—II)および(II—III)： R^{2a} および R^{2b} 基

40

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、— $\text{OR}^{\text{D}1}$ 、— $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ 、— NH_2 、— $\text{N}(\text{R}^{\text{D}1})_2$ 、または— $\text{NR}^{\text{D}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}1}$ であり、ここで、各場合の $\text{R}^{\text{D}1}$ は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0209】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒド

50

ロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0210】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0211】

一部の局面では、 R^{2a} および R^{2b} の両方が水素である。

【0212】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0213】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

20

【0214】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0215】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{4a} および R^{4b} 基

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0216】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0217】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0218】

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} の両方が水素である。さらなる実施形態では、 R^{16a} および R^{16b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0219】

50

一部の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。一部の他の局面では、 R^{4a} および R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0220】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{11a} および R^{11b} 基

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0221】

一部さらなる実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0222】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} の両方が水素である。

【0223】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。

30

【0224】

一部の局面では、 R^{11a} および R^{11b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0225】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} が一つに結合して、オキソ(=O)を形成する。

【0226】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{15a} および R^{15b} 基

一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0227】

50

一部の実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0228】

一部の実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0229】

一部のさらなる実施形態では、 R^{15a} および R^{15b} の両方が水素である。

【0230】

一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、または $-OH$ である。一部の局面では、 R^{15a} および R^{15b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

20

【0231】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{7a} および R^{7b} 基

一部の実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R^{7a} および R^{7b} のいずれかが一つ結合して、オキソ(=O)を形成する。

30

【0232】

一部のさらなる実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0233】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0234】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} の全てが水素である。

【0235】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ、また

50

は-OHである。

【0236】

一部の局面では、 R^{7a} および R^{7b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0237】

一部の実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} のいずれかが一つに結合して、オキソ(=O)を形成する。

【0238】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^5 基

一部の局面では、 R^5 は、C19位に対してシス位の水素である。一部の他の局面では、 R^5 は、C19位に対してトランス位の水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、C19位に対してシス位のメチルである。一部のさらなる実施形態では、 R^5 は、C19位に対してトランス位のメチルである。

10

【0239】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{3a} 基

一部の実施形態では、 R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

【0240】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0241】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキルである。

【0242】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換アルキル(例えば、 $-CH_2OMe$ または $-CH_2OEt$ など)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は、非置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、メチルである。

【0243】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{19} 基

一部の実施形態では、 R^{19} は、水素である。

30

【0244】

一部の局面では、 R^{19} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の局面では、 R^{19} は、ジウテリウム置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0245】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0246】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。

【0247】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

40

【0248】

一部の実施形態では、 R^{19} はメチル(例えば、 $-CH_3$)である。

【0249】

一部の局面では、 R^{19} は、エチルである。

【0250】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{6a} 基および R^{6b} 基

一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルで

50

ある。

【0251】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0252】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、水素または非置換アルキルである。

【0253】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、水素である。一部の局面では、 R^{6a} は、ハロゲンまたはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、ハロゲンである。

10

【0254】

一部の局面では、 R^{6a} および R^{6b} の両方は、アルキルである。

【0255】

一部の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} が結合してオキソ基を形成する。

【0256】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)： R^{12a} および R^{12b} 基

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0257】

一部の局面では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、または $-N(R^{D1})_2$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0258】

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、各場合の R^{D1} は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0259】

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} の両方が水素である。

40

【0260】

一部のさらなる実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0261】

一部の実施形態では、 R^{12a} および R^{12b} が一つに結合して、オキソ基(=O)を形成する。

【0262】

式(II-I)、(II-II)および(II-III)：整数n

一部の実施形態では、nは、1である。一部の他の実施形態では、nは、2である。

【0263】

50

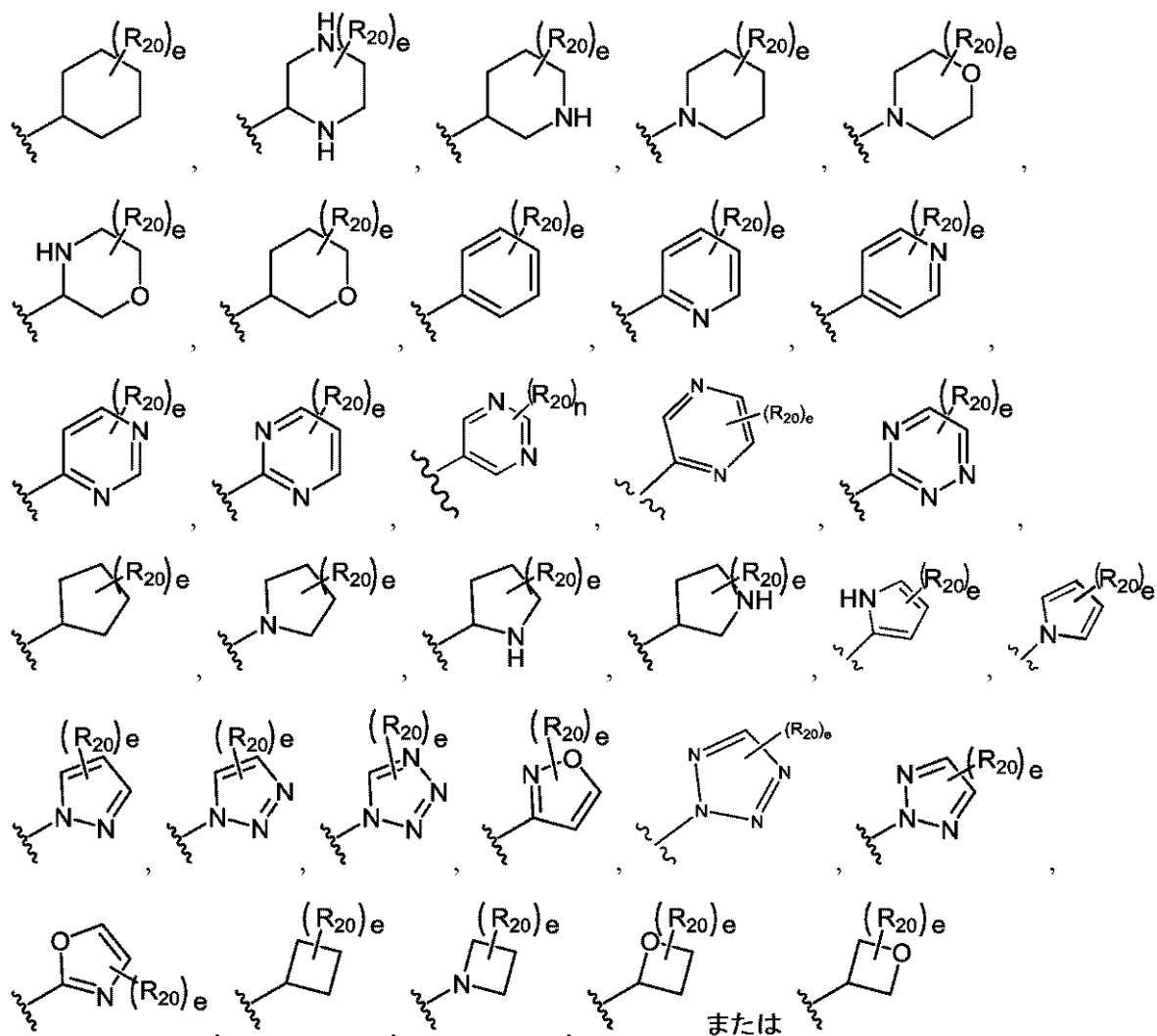
式 (II-I)、(II-II) および (II-III) : R^1 基

一部の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0264】

一部の実施形態では、 R^1 は、

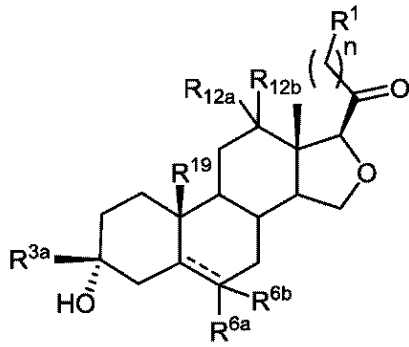
【化44】



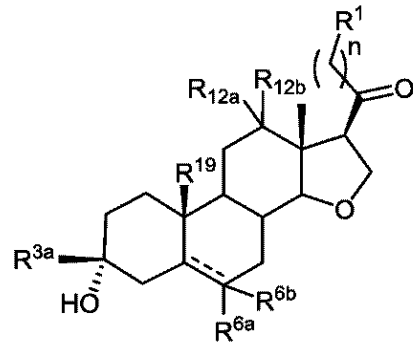
であり、ここで、各場合の R_{20} は独立して、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{3\sim4}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～4 員ヘテロシクリルであるか、または必要に応じて 2 つの R^{GA} が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の 3～4 員炭素環または複素環式環を形成し；

ここで、各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、置換もし

【化 4 6】

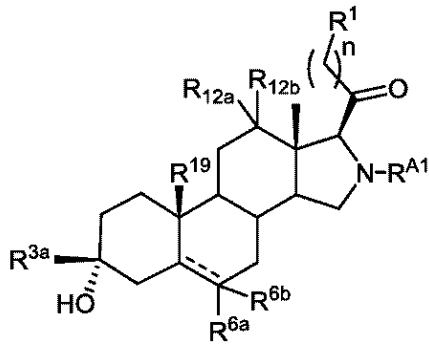


(II-Ia),

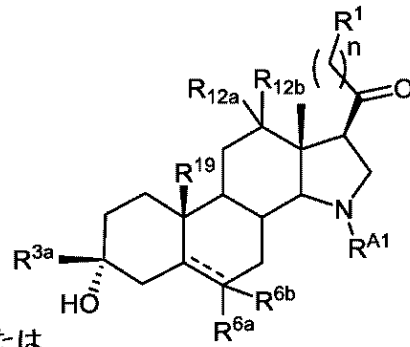


(II-Iaa),

10



(II-Iab) または



(II-Iad)

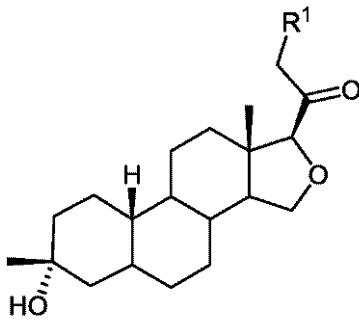
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

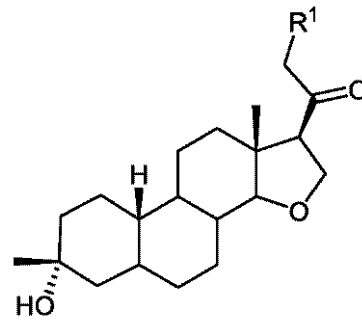
【0265】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iba)、(II-Ib)、(II-Ibc)、または (II-Ibd)

【化 4 7】

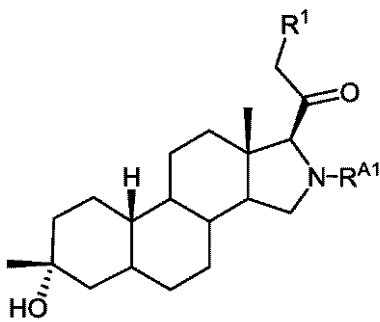


(II-Iba),

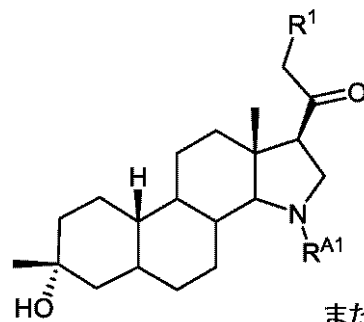


(II-Ibb),

30



(II-Ibc),



または (II-Ibd)

40

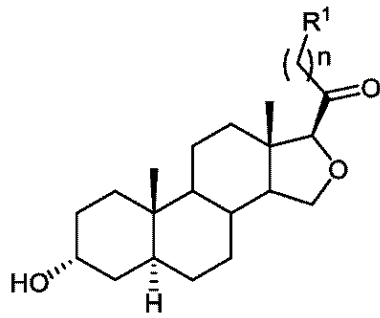
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0266】

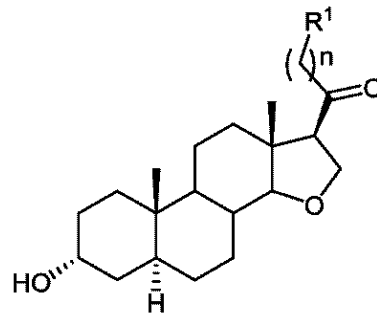
一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Ica)、(II-Ic)、(II-Icc)、または (II-Icd)

50

【化 4 8】

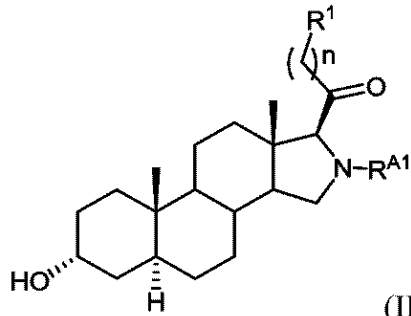


(II-Ica),

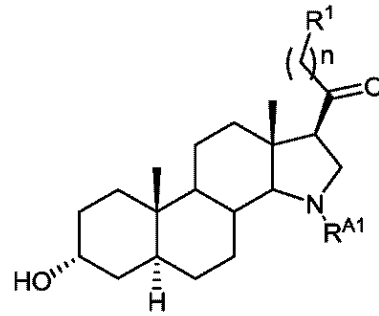


(II-Icb),

10



(II-Icc) または



(II-Icd),

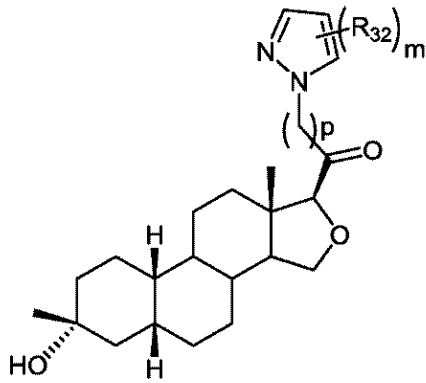
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

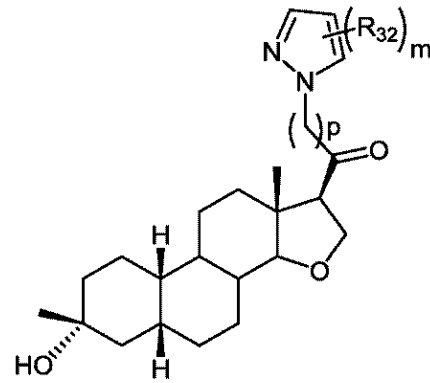
【 0 2 6 7】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iea)、(II-Ieb)、(II-Iec)、または (II-Ied)

【化 4 9】

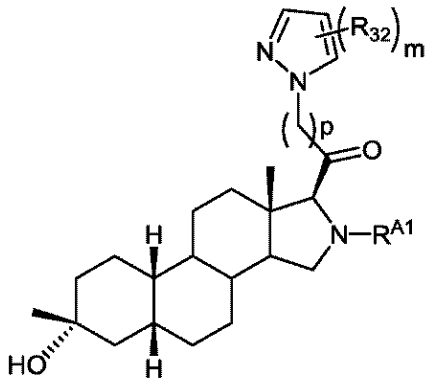


(II-Iea),

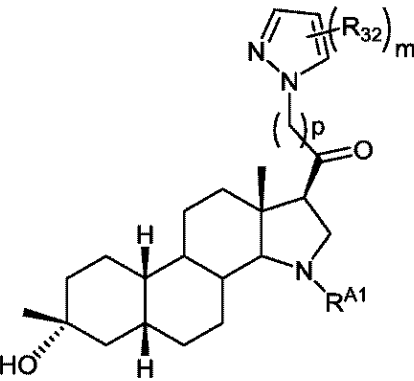


(II-Ieb),

30



(II-Iec),



(II-Ied)

40

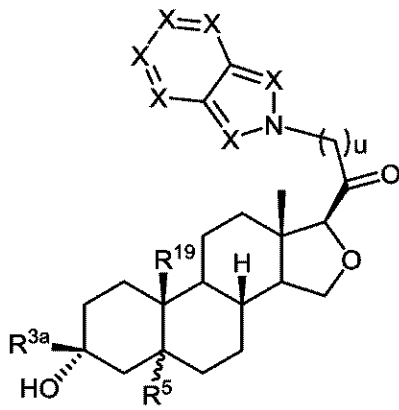
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、mは、0、1、2、または3であり；

pは、0、1、2、または3であり；

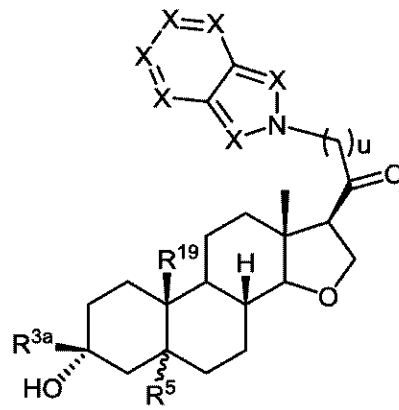
50

R_{32} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである。
【0268】

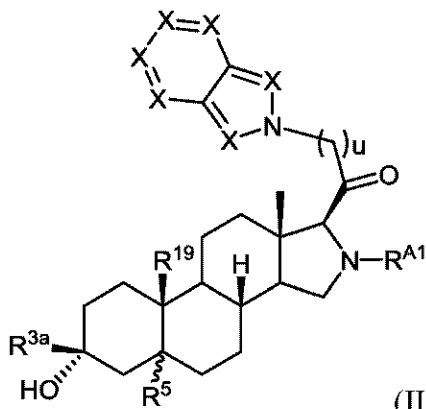
一部の実施形態では、化合物は、式 (II-Iega)、(II-Iegb)、(II-Iegc) または (II-Iegd) である。
【化50】



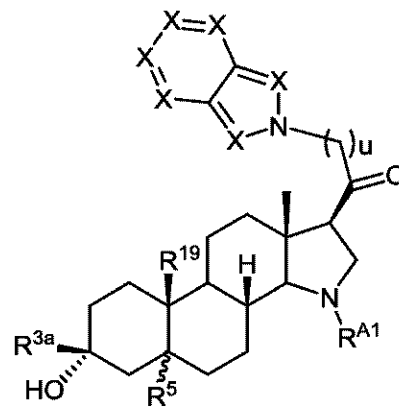
(II-Iega),



(II-Iegb),



(II-Iegc) または



(II-Iegd)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 u は、0、1、または2であり； X の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0269】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Iha)、(II-Ihb)、(II-Ihc)、または (II-Ihd) である。

10

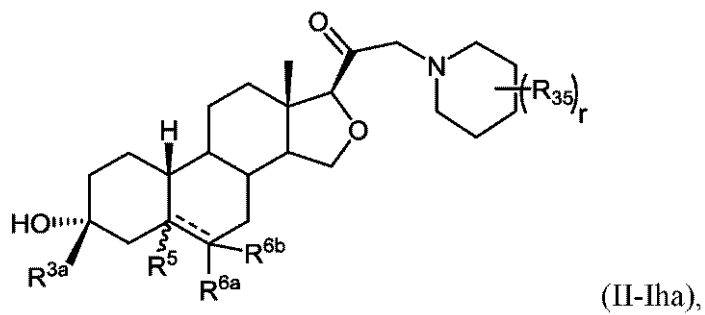
20

30

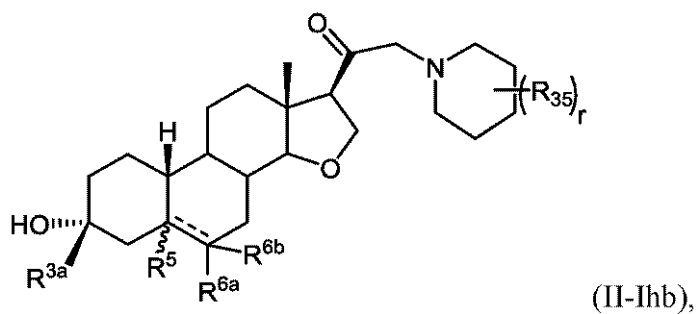
40

50

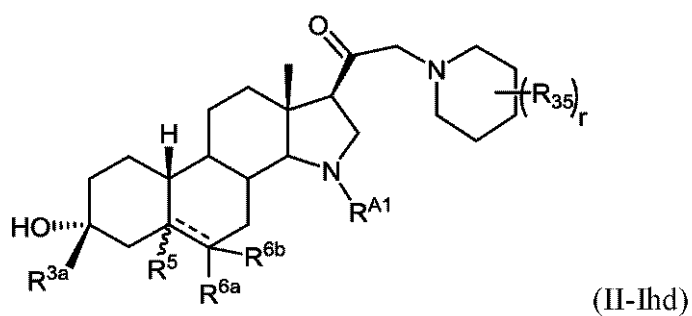
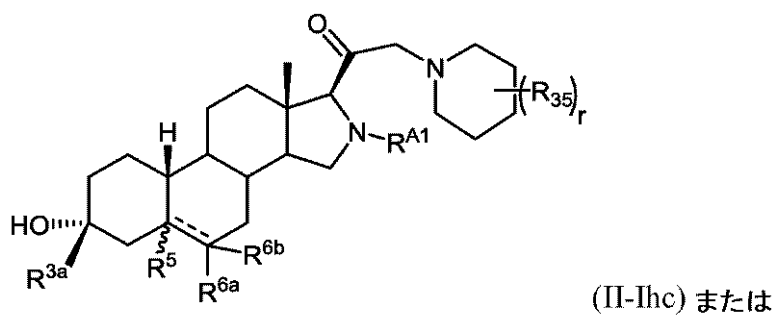
【化 5 1】



10



20



30

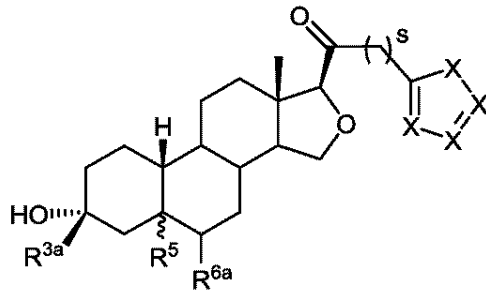
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 R_{35} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり； r は、0、1、2、または3である。

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-Ia)、(II-Ib)、(II-Ic) または (II-Id)

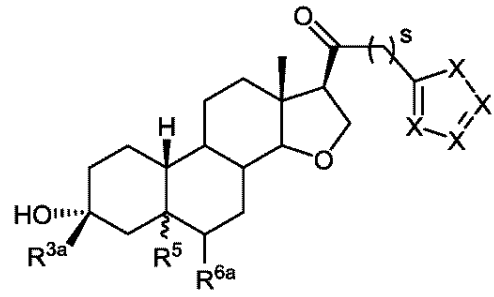
40

50

【化 5 2】



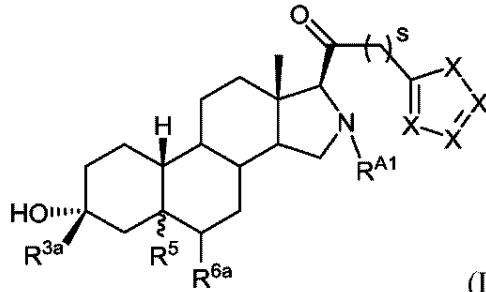
(II-Iia),



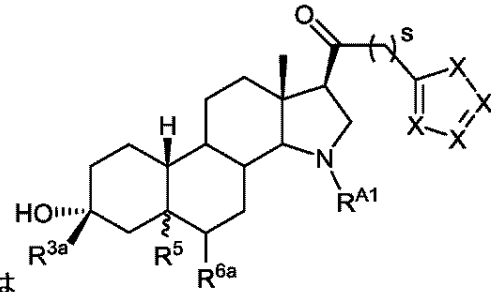
(II-

lib),

10



(II-Iic) または



(II-

Iid)

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 s は、0、1、または2であり； X の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

30

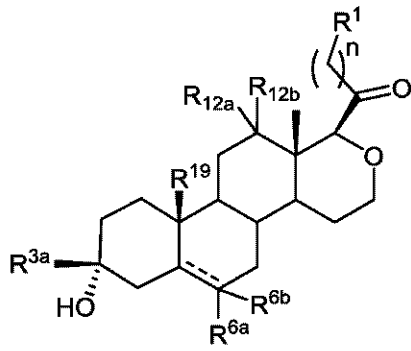
【0270】

一部の実施形態では、式 (II-I) の化合物は、式 (II-I Ia)、(II-I Iaa)、(II-I Iab)、(II-I Iac)、(II-I Iad)、または (II-I Iae)

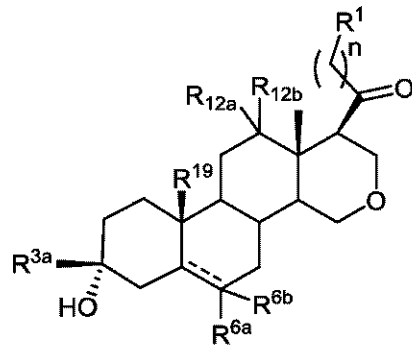
40

50

【化 5 3】

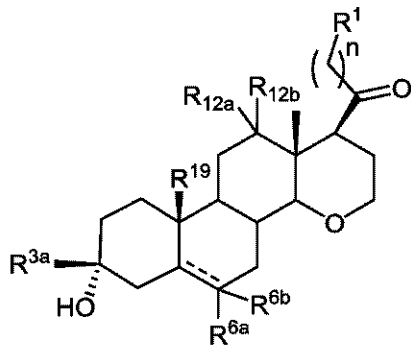


(II-IIa),

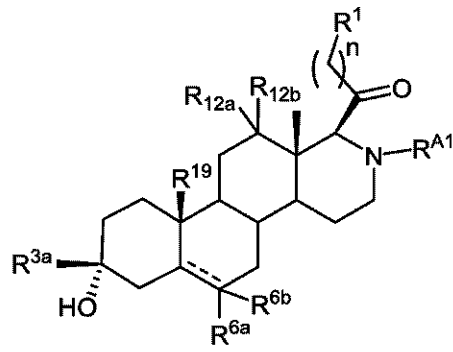


(II-IIaa),

10

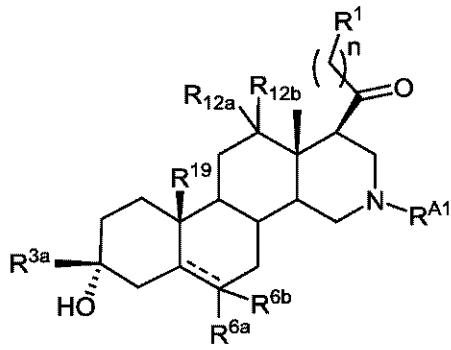


(II-IIab),

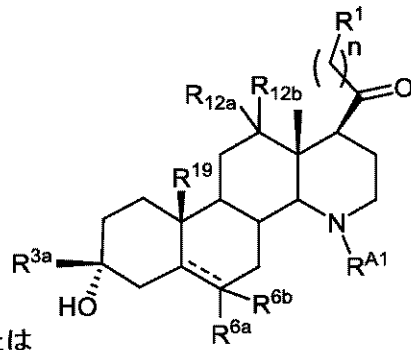


(II-IIac),

20



(II-IIad) または



(II-IIae),

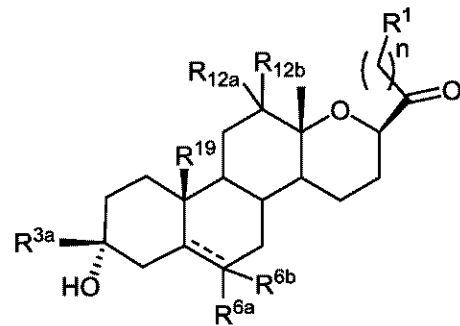
30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

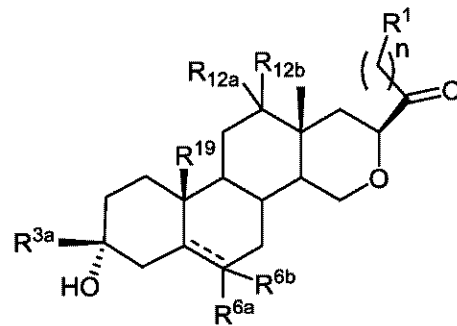
【0271】

一部の実施形態では、式 (II-II) の化合物は、式 (II-IIa)、(II-IIb)、(II-IIc)、(II-IId)、または (II-IIE)

【化 5 4 - 1】



(II-IIa),

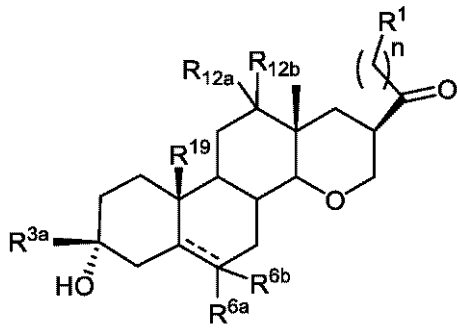


(II-IIb),

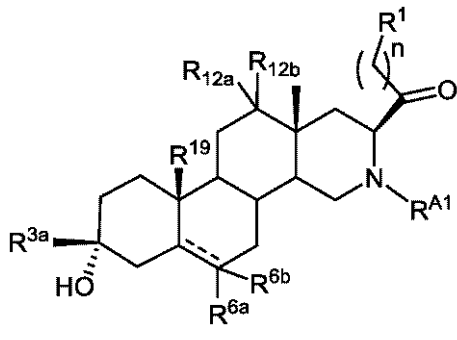
40

50

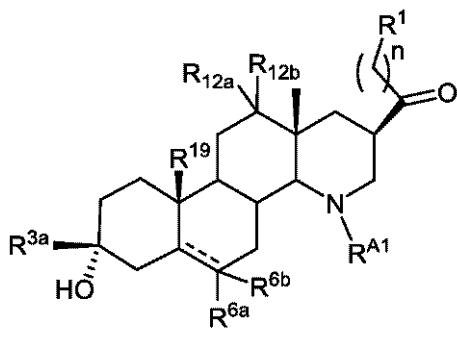
【化 5 4 - 2】



10



20



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

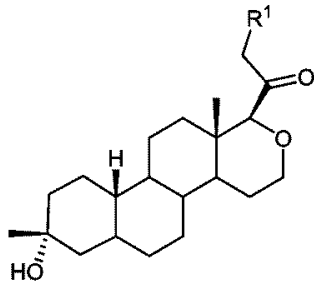
【 0 2 7 2】

一部の実施形態では、式 (II-II) の化合物は、式 (II-IIma)、(II-IImb)、(II-IImc)、(II-IImd)、(II-IIme)、(II-IImf)、(II-IImg)、(II-IImh)、(II-IImi)、または (II-IImj)

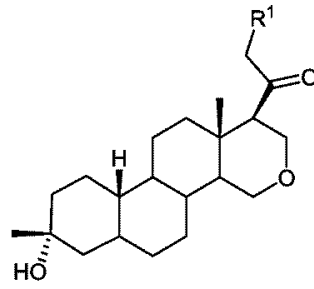
40

50

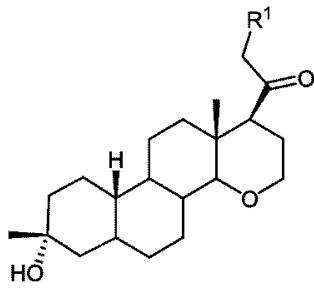
【化 5 5】



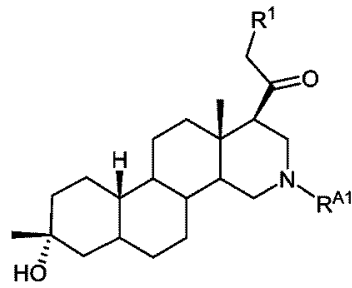
(II-IIma),



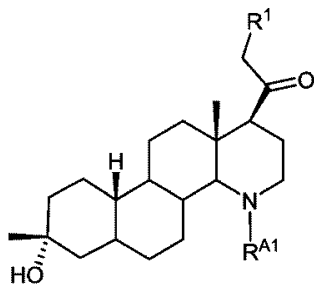
(II-IImb),



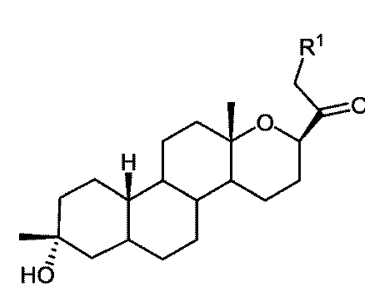
(II-IImc),



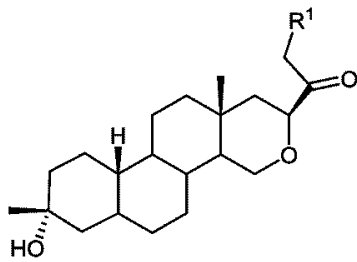
(II-IImd),



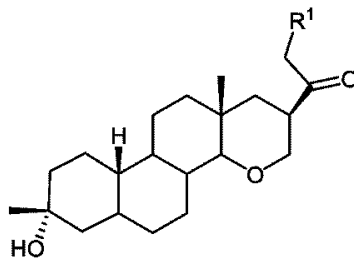
(II-IIme),



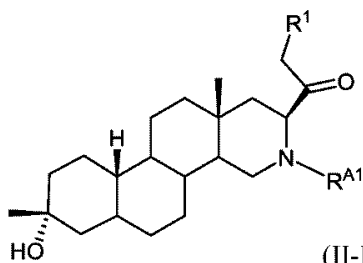
(II-IImf),



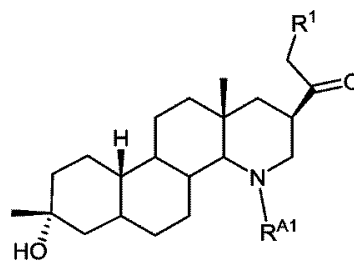
(II-IImg),



(II-IImh),



(II-IImi) または



(II-IImj),

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0273】

一部の実施形態では、式 (II-II) の化合物は、式 (II-IIpa)、(II-IIpb)、(II-IIpc)、(II-IIpd)、(II-IIpe)、(II-IIpf)、(II-IIpg)、(II-IIph)、(II-IIpi)、(II-IIpj)、または (II-IIpk)

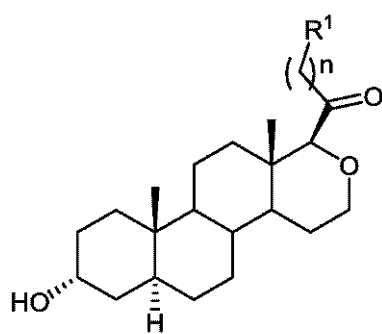
10

20

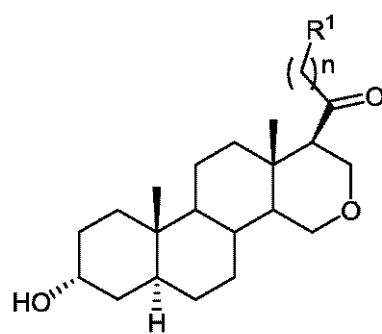
30

40

【化 5 6 - 1】

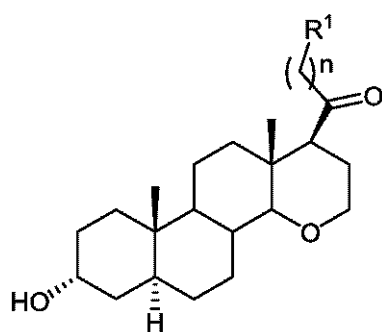


(II-IIpa),

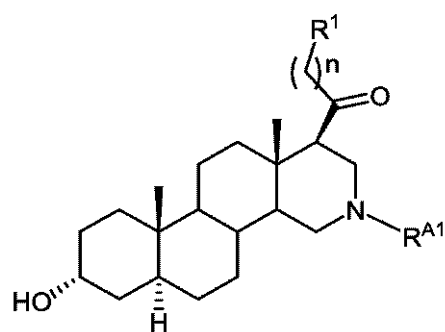


(II-IIpb),

10

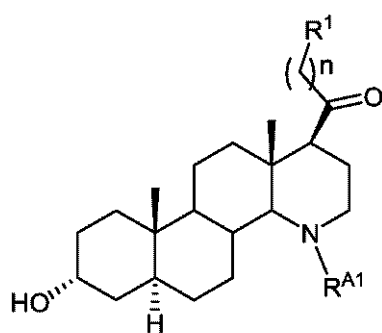


(II-IIpc),

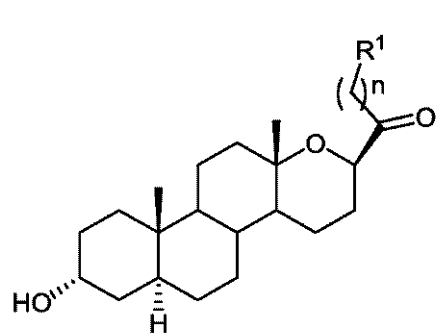


(II-IIpd),

20

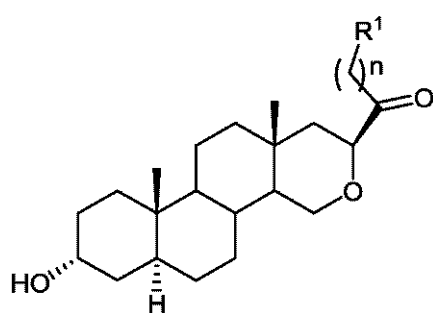


(II-IIpe),

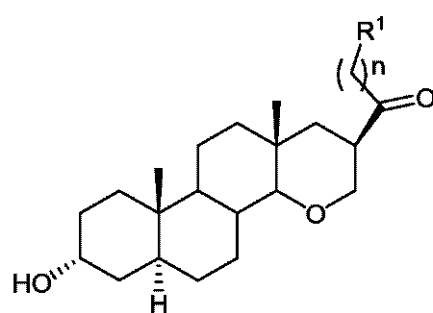


(II-IIpf),

30



(II-IIpg),

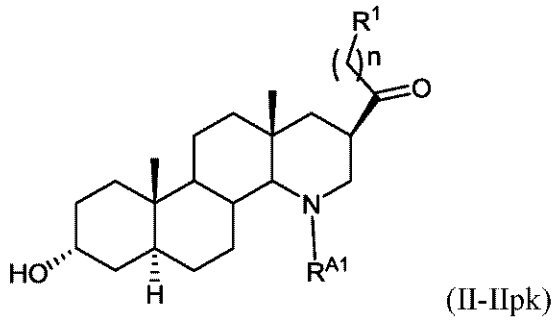
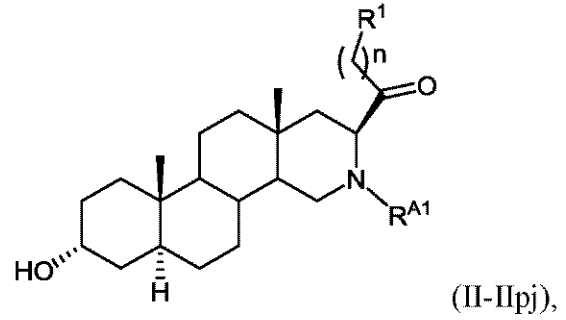
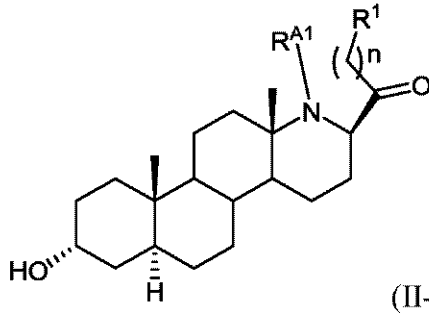


(II-IIph),

40

50

【化 5 6 - 2】

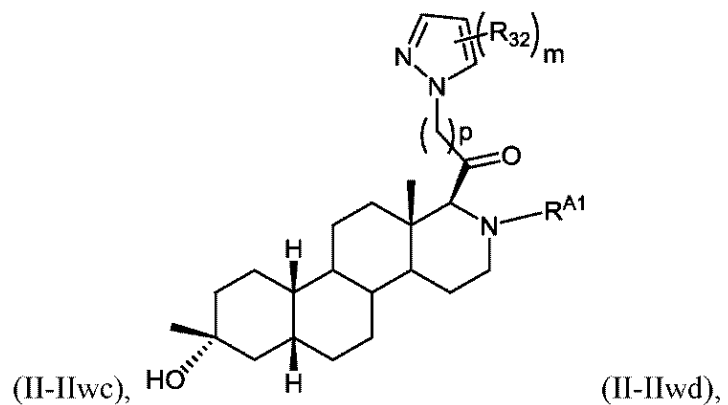
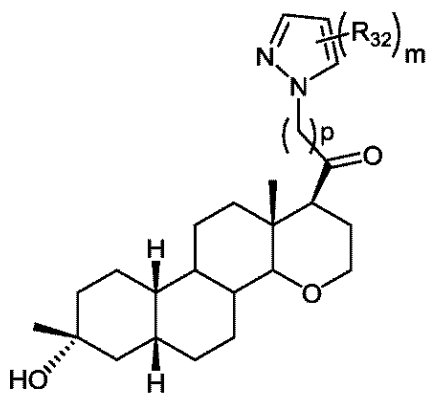
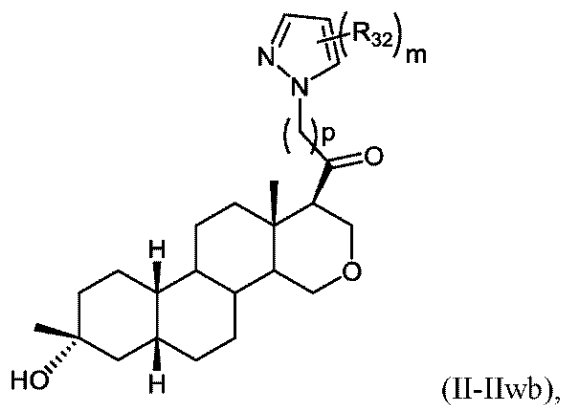
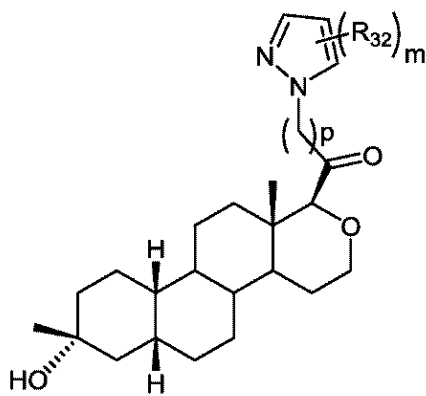


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 7 4】

一部の実施形態では、式 (II-II) の化合物は、式 (II-IIwa)、(II-IIwb)、(II-IIwc)、(II-IIwd)、(II-IIwe)、(II-IIwf)、(II-IIwg)、(II-IIwh)、(II-IIwi)、(II-IIwj)、または (II-IIwk)

【化 5 7 - 1】



10

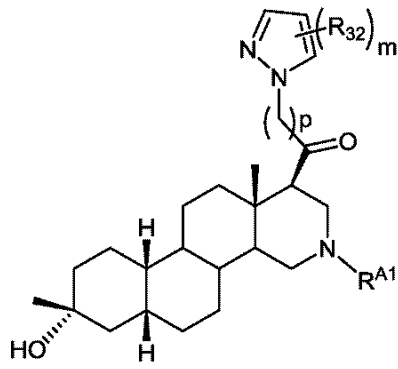
20

30

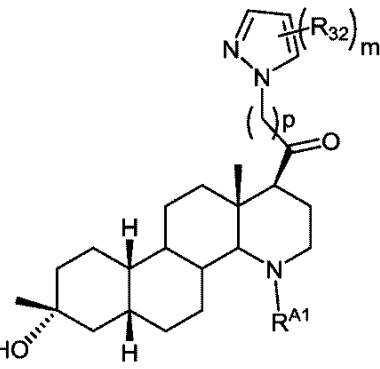
40

50

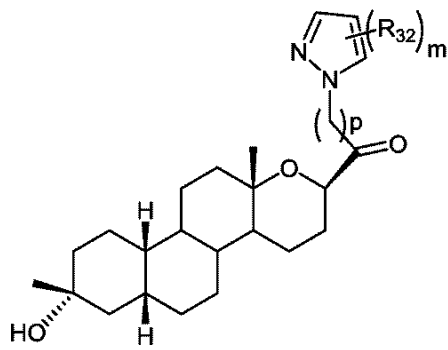
【化 5 7 - 2】



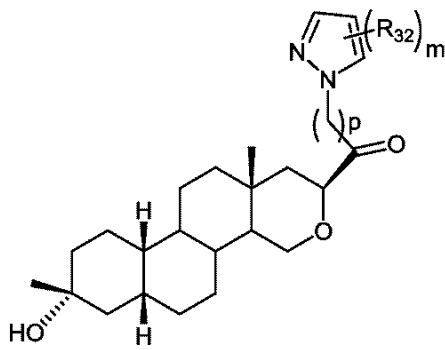
(II-IIwe),



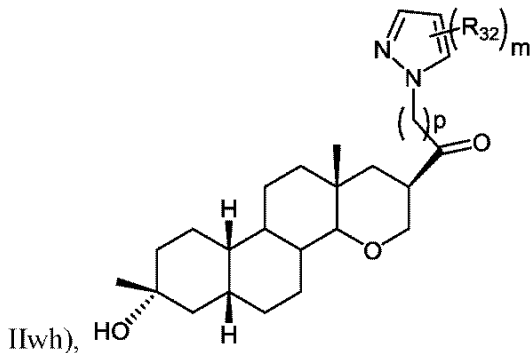
(II-IIwf),



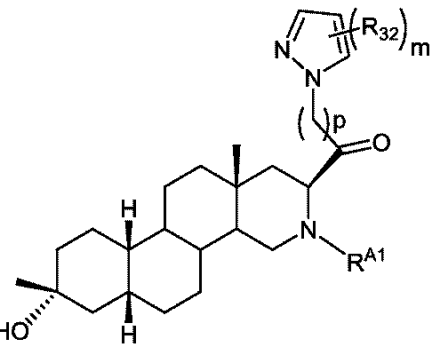
(II-IIwg),



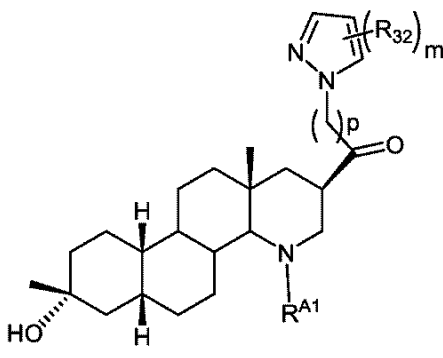
(II-



(II-IIwi),



(II-IIwj) または



(II-IIwk)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 m は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、または3であり；

R_{32} の各々は独立して、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノである。

【0275】

一部の実施形態では、式 (II-II) の化合物は、式 (II-IIega)、(II-IIegb)、(II-IIegc)、(II-IIegd)、(II-IIege)、(II-IIegf)、(II-IIegg)、(II-IIegh)、(II-IIegi)、(II-IIegj) または (II-IIegk) である。

10

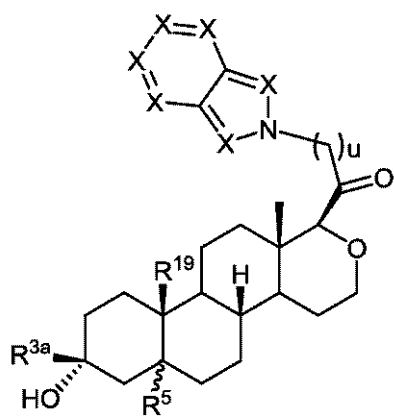
20

30

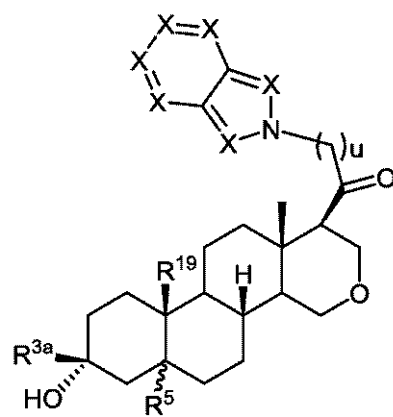
40

50

【化 5 8 - 1】

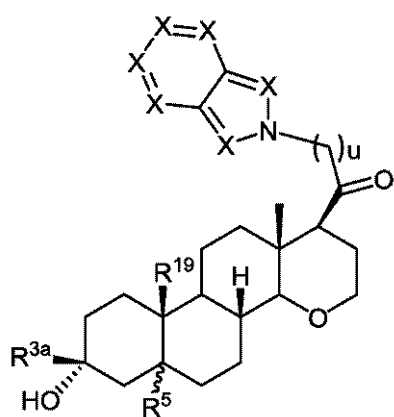


(II-Ilegb),

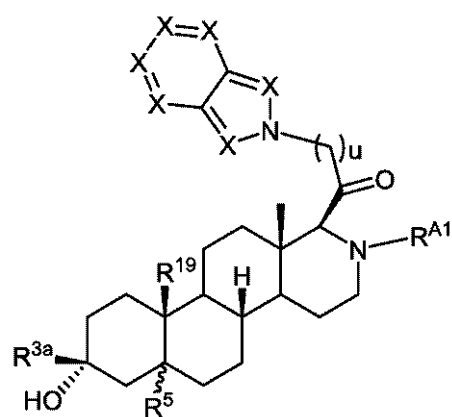


(II-Ilegb),

10

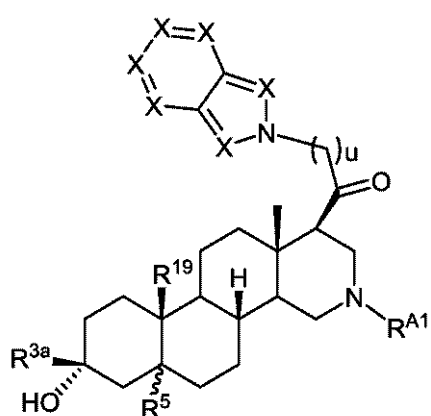


(II-Ilegc),

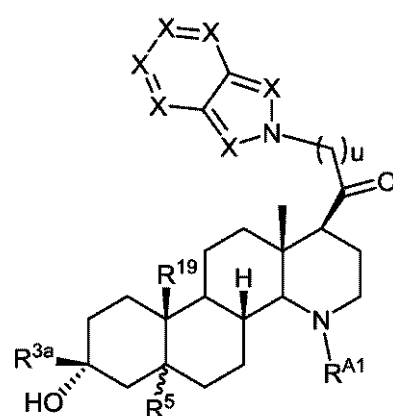


(II-Ilegd),

20



(II-Ilege),



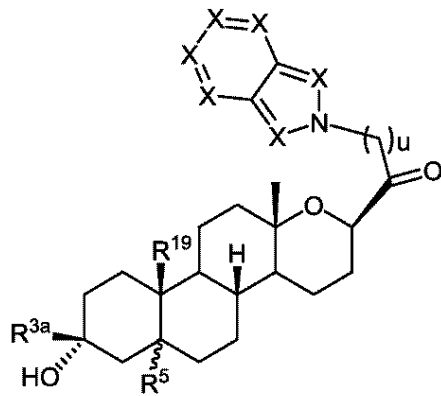
(II-Ilegf),

30

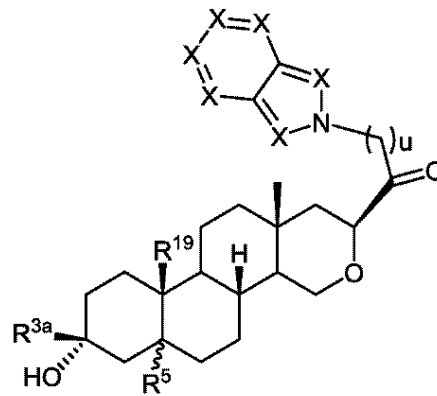
40

50

【化 5 8 - 2】

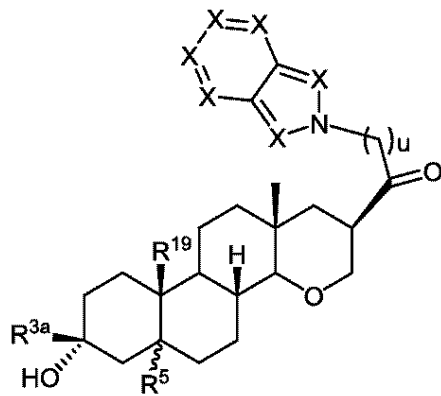


(II-IIegg),

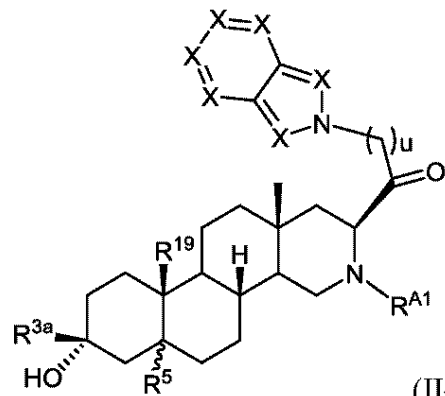


(II-IIegh),

10

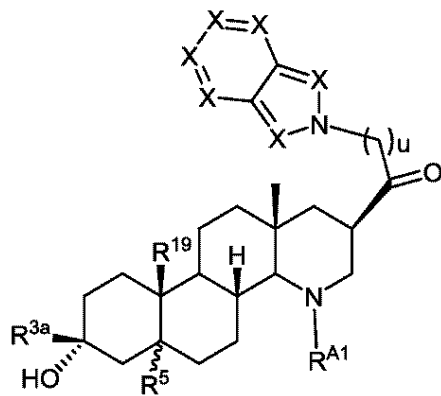


(II-IIegi),



(II-IIegj) または

20



(II-IIegk)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 u は、0、1、または2であり； X の各々は独立して、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで R^N は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；

40

各場合の R^{GA} は独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換の3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合する場合の酸素保護基、窒素に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{GA} 基が介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0276】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-IIII）、（I-IV）、（II-I）、

50

(I I - I I)、または(I I - I I I)の化合物)の薬学的に受容可能な塩である。

【0277】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、本明細書中に記載の化合物(例えば、式(I - I)、(I - I I)、(I - I I I)、(I - I V)、(I I - I)、(I I - I I)、または(I I - I I I))の化合物)またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物である。特定の実施形態において、本発明の化合物を、有効量で薬学的組成物中に提供する。特定の実施形態において、本発明の化合物を、治療有効量で提供する。特定の実施形態において、本発明の化合物を、予防有効量で提供する。

【0278】

本明細書中に記載の本発明の化合物は、特定の実施形態において、例えば、G A B A A レセプターに正または負の様式で作用するG A B A 調節因子として作用する。そのような化合物は、G A B A A レセプターを調節する能力によって媒介されるような中枢神経系(C N S)の興奮性の調節因子として、C N S活性を有すると予想される。

【0279】

したがって、別の局面では、C N S 関連障害の処置を必要とする被験体においてC N S 関連障害を処置する方法であって、被験体に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。特定の実施形態において、C N S 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／もしくは認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／もしくは離脱症候群、耳鳴、またはてんかん発作重積状態である。特定の実施形態において、C N S 関連障害は、うつである。特定の実施形態において、C N S 関連障害は、産後うつである。特定の実施形態において、C N S 関連障害は、大うつ病性障害である。特定の実施形態において、大うつ病性障害は、中程度のうつ病性障害である。特定の実施形態において、大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である。特定の実施形態において、化合物は、経口、皮下、静脈内、または筋肉内に投与される。特定の実施形態において、化合物は、経口投与される。特定の実施形態において、化合物は、慢性的に投与される。特定の実施形態において、化合物は、例えば、持続静脈内注入により持続性に投与される。

【0280】

例示的な本発明の化合物を、当業者に公知の方法または一定の参考文献を使用して、以下の公知の出発物質から合成することができる。1つの局面において、本明細書において提供されるのは、本明細書中に記載の化合物(例えば、式(I - I)、(I - I I)、(I - I I I)、(I - I V)、(I I - I)、(I I - I I)、または(I I - I I I)の化合物)の薬学的に受容可能な塩である。

【0281】

代替の実施形態

代替の実施形態において、本明細書中に記載される化合物はまた、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得る。例えば、水素は、例えば、 ^2H (Dまたはジウテリウム)または ^3H (Tまたはトリチウム)であり得る；炭素は、例えば、 ^{13}C または ^{14}C であり得る；酸素は、例えば、 ^{18}O であり得る；窒素は、例えば、 ^{15}N であり得る、などである。他の実施形態において、特定の同位体(例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O または ^{15}N)は、化合物の特定部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%または少なくとも99.9%に相当し得る。

薬学的組成物

【0282】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物を本明細書中に提供する。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。特定の実施形態において、本発明の化合物を、予防有効量で提供する。

【0283】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、有効量の有効成分を含む。特定の実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の有効成分を含む。特定の実施形態において、薬学的組成物は、予防有効量の有効成分を含む。

10

【0284】

本明細書中に提供される薬学的組成物は、種々の経路（経口（経腸）投与、非経口（注射による）投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、鞣内投与、皮下（SC）投与、静脈内（IV）投与、筋肉内（IM）投与、および鼻内投与が挙げられるが、これらに限定されない）によって投与され得る。

【0285】

一般的に、本明細書中に提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、関連する状況（処置される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症候の重症度などを含む）に照らして、医師によって決定される。

20

【0286】

CNS障害の発生を予防するために使用されるとき、本明細書中に提供される化合物は、典型的には、医師の助言によりおよび医師の監視下において、上に記載された投与量レベルで、その症状を発症する危険がある被験体に投与され得る。特定の症状を発症する危険がある被験体としては、一般に、その症状の家族歴を有する被験体、またはその症状の発症の影響を特に受けやすいと遺伝子検査もしくはスクリーニングによって特定された被験体が挙げられる。

【0287】

本明細書中に提供される薬学的組成物はまた、長期投与される（「長期投与」）。長期投与とは、長期間、例えば、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、5年などにわたるか、または例えば、被験体の寿命の残りの期間にわたって無期限に継続され得る、化合物またはその薬学的組成物の投与のことを指す。ある特定の実施形態において、長期投与は、長期間にわたって血中に一定レベルの、例えば、治療濃度域（therapeutic window）内の化合物を提供するように意図されている。

30

【0288】

本発明の薬学的組成物はさらに、種々の投薬方法を使用して送達され得る。例えば、特定の実施形態において、この薬学的組成物は、ボラスとして、例えば、血液中でその化合物の濃度を有効レベルまで上昇させる目的で、与えられ得る。ボラス用量の配置は、身体全体で望まれる活性成分の全身レベルに依存し、例えば、筋肉内または皮下のボラス用量は、活性成分のゆっくりとした放出を可能にし、一方で、静脈に直接送達されるボラス（例えば、IV滴注による）は、より速い送達を可能にし、これは、血液中の活性成分の濃度を有効レベルまで迅速に上昇させる。他の実施形態において、この薬学的組成物は、連続注入として、例えば、IV滴注によって投与されて、被験体の身体内での、活性成分の定常状態濃度の維持を提供し得る。さらに、なおさらに他の実施形態において、この薬学的組成物は、最初にボラス用量として投与され得、その後、連続注入が行われ得る。

40

【0289】

経口投与用の組成物は、バルクの液体の溶液もしくは懸濁液またはバルクの粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投薬を促進する単位剤形

50

で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に不連続の単位のことを指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤とともに所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約0.1～約50重量%または好ましくは約1～約40重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたは賦形剤および所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0290】

経口投与の場合、1日あたり1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が、代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを使用するとき、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本明細書中に提供される化合物をもたらす、好ましい用量は、各々、約0.1～約10mg/kg、特に、約1～約5mg/kgをもたらす。

【0291】

経皮用量は一般に、注射用量を使用して達成されるレベルと類似であるかまたはより低い血液中レベルを提供するように選択され、一般に、約0.01重量%～約20重量%、好ましくは、約0.1重量%～約20重量%、好ましくは、約0.1重量%～約10重量%、そしてより好ましくは、約0.5重量%～約15重量%の範囲の量である。

【0292】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも20mg/kg/時の範囲であり、すべて約1～約120時間、特に、24～96時間にわたる。約0.1mg/kg～約10mg/kgまたはそれより多くの前負荷ボラス（preloading bolus）も、適切な定常状態レベルを達成するために投与されてもよい。最大総用量は、40～80kgのヒト患者にとって約5g/日を越えると予想されない。

【0293】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁化剤および予製剤（dispensing agents）、着色剤、香料などを含む好適な水性または非水性のビヒクルを含み得る。固体の形態は、例えば、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含み得る：結合剤（例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、Primogelまたはトウモロコシデンプン）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；滑剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；または香味料（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー）。

【0294】

注射可能組成物は、典型的には、注射可能な滅菌された生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水または当該分野で公知の他の注射可能な賦形剤に基づくものである。従来どおり、そのような組成物における活性な化合物は、典型的には、しばしば約0.05～10重量%である微量の成分であり、残りは、注射可能な賦形剤などである。

【0295】

経皮的組成物は、典型的には、活性成分（単数または複数）を含む局所的軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化されるとき、活性成分は、典型的には、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤と混和される。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を含む、クリームとして製剤化され得る。そのような経皮的製剤は、当該分野で周知であり、一般に、活性成分または製剤の皮膚浸透力または安定性を高めるさらなる成分を含む。そのような公知の経皮的製剤および成分のすべてが、本明細書中に提供される範囲内に含まれる。

【0296】

本明細書中に提供される化合物は、経皮的デバイスによっても投与され得る。従って、経皮的投与は、レザバータップもしくは多孔質膜タイプまたは固体マトリックス種類のパッチを用いて達成され得る。

10

20

30

40

50

【0297】

経口的に投与可能な、注射可能な、または局所的に投与可能な組成物について上に記載された構成要素は、単に代表的なものである。他の材料ならびに加工手法などは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, PennsylvaniaのPart 8 (参照により本明細書中に援用される) に示されている。

【0298】

本発明の化合物はまた、徐放形態でまたは徐放薬物送達系から投与され得る。代表的な徐放材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

【0299】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩にも関する。薬学的に受容可能な塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、薬理的に許容され得るアニオンを含む塩 (例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラートルエンスルホン酸塩など) を形成する酸である。

【0300】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物 (例えば、静脈内 (IV) 投与などの注射に適切な組成物) を提供する。

【0301】

薬学的に受容可能な賦形剤としては、所望の特定の剤形、例えば注射に適切な任意の全ての希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、防腐剤、滑沢剤などが挙げられる。薬学的組成物の製剤化および／または製造における一般的な考察は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) に見出すことができる。

【0302】

例えば、注射用調製物、例えば滅菌注射用水性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術によって製剤化され得る。用いられ得る例示的な賦形剤としては、水、滅菌生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水、またはリンゲル液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0303】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、シクロデキストリン誘導体をさらに含む。最も一般的なシクロデキストリンは、結合される糖部分上に必要に応じて1個またはそれより多くの置換基 (それらとしては、置換または非置換のメチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない) を含む、それぞれ6個、7個および8個の α -1, 4-結合グルコース単位からなる α -、 β -および γ -シクロデキストリンである。特定の実施形態において、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) としても公知のスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンである。例えば、米国特許第5, 376, 645号を参照のこと。特定の実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル β -シクロデキストリンを含む。より具体的な実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル β -シクロデキストリン (水中10~50%) を含む。

【0304】

注射用組成物は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

10

20

30

40

50

【0305】

一般に、本明細書中で提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、関連する状況（処置される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症候の重症度などを含む）に照らして、医師によって決定される。

【0306】

組成物は、正確な投薬を容易にする単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として適切な物理的に不連続な単位のことを指し、各単位は、適切な薬学的賦形剤とともに、所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器が挙げられる。このような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約0.1～約50重量%または好ましくは約1～約40重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0307】

本明細書中で使用される場合、「発症時服薬レジメン (episodic dosing regimen)」は、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、もしくは(II-III)の化合物または式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、もしくは(II-III)の化合物を含む組成物を、障害またはその症状の診断（例えば、うつ、大うつ病性障害、双極性うつ、不安、または産後うつのエピソードの診断または症状）に対応して限定した期間にわたって被験体に投与する服薬レジメンである。一部の実施形態では、大うつ病性障害は、中程度のうつ病性障害である。一部の実施形態では、大うつ病性障害は、重度のうつ病性障害である。一部の実施形態では、化合物は、個別の投薬単位（各単位は、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、もしくは(II-III)の化合物および1つもしくはそれより多くの適切な薬学的賦形剤を含む）として製剤化される。一部の実施形態では、発症時服薬レジメンの期間は、数週間（例えば、約8週間）である。本明細書中で定義されるような慢性投与と対照的に、化合物の発症時服薬は、障害（例えば、うつまたはその症状）の診断に対応して限定した期間（例えば、約2週間～約8週間）にわたって行う。一部の実施形態では、発症時服薬は、複数週（例えば、約2週間～約6週間）にわたって1日1回実施する。1つの実施形態では、発症時服薬期間は、2週間である。一部の実施形態では、1つより多くの発症時服薬レジメン（例えば、2またはそれより多くの発症時レジメン）を、被験体の生涯にわたって被験体に施す。

【0308】

本明細書中で提供される化合物は、単一の活性剤として投与され得るか、または他の活性剤と組み合わせて投与され得る。1つの局面において、本発明は、本発明の化合物と、別の薬理学的に活性な薬剤との組み合わせ物を提供する。組み合わせでの投与は、当業者に明らかである任意の技術（例えば、別々の投与、逐次投与、同時投与、および交互投与が挙げられる）によって進行し得る。

【0309】

本明細書中で提供される薬学的組成物の説明は、ヒトへの投与に適切な薬学的組成物を主に対象とするが、このような組成物は、一般に、全ての種類の動物への投与に適切であることを当業者は理解するであろう。ヒトへの投与に適切な薬学的組成物を様々な動物への投与に適切な組成物とするための改変は十分に理解されており、そして通常の知識を有する獣医薬理学者は、通常の実験でこのような改変を設計および／または実施し得る。薬学的組成物の製剤化および／または製造における一般的な考察は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見出すことができる。

【0310】

1つの局面において、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または(II-III)の化合物を含む組成物(例えば、固体組成物)を含むキットを提供する。

【0311】

使用および処置の方法

ある局面において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または(II-III)の化合物)は、必要とする被験体(例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体)においてCNS関連障害(例えば、睡眠障害、気分障害(例えば、うつ病)、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発生、記憶および/または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/または離脱症候群、あるいは耳鳴)を処置するための治療剤として有用であることが想定される。GABA調節に関連する例示的なCNS状態としては、睡眠障害[例えば、不眠症]、気分障害[例えば、うつ病(例えば、大うつ病性障害(MDD))、気分変調性障害(例えば、軽症うつ病)、双極性障害(例えば、I型および/またはII型)、不安障害(例えば、全般性不安障害(GAD)、社会的不安障害)、ストレス、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、強迫障害(例えば、強迫性障害(OCD))]、統合失調症スペクトラム障害[例えば、統合失調症、統合失調感情障害]、痙攣障害[例えば、てんかん(例えば、てんかん発作重積状態(SE))、発作]、記憶および/または認知の障害[例えば、注意障害(例えば、注意欠陥過活動性障害(ADHD))、痴呆(例えば、アルツハイマー型痴呆、ルイス体型痴呆(Lewis body type dementia)、脳血管型痴呆]、運動障害[例えば、ハンティングトン病、パーキンソン病]、人格障害[例えば、反社会性人格障害、強迫性人格障害]、自閉症スペクトラム障害(ASD)[例えば、自閉症、シナプス変性症(synaptophathy)などの自閉症の一宿主性原因(例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群]、疼痛[例えば、ニューロパシー性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、外傷性脳損傷(TBI)、脈管疾患[例えば、脳卒中、虚血、血管奇形]、物質乱用障害および/または離脱症候群[例えば、アヘン製剤、コカイン、および/またはアルコールの嗜癖(addiction)]、ならびに耳鳴が挙げられるが、これらに限定されない。

【0312】

特定の実施形態において、CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および/もしくは認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/もしくは離脱症候群、耳鳴、またはてんかん発作重積状態である。特定の実施形態において、CNS関連障害は、うつである。特定の実施形態において、CNS関連障害は、産後うつである。特定の実施形態において、CNS関連障害は、大うつ病性障害である。特定の実施形態において、大うつ病性障害は、中程度の大うつ病性障害である。特定の実施形態において、大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である。

【0313】

1つの局面において、被験体において発作活動を軽減または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。一部の実施形態において、本方法は、てんかん発生を軽減または予防する。

【0314】

なお別の局面において、本発明の化合物と別の薬理学的に活性な剤との組み合わせ物が提供される。本明細書中に提供される化合物は、単一の活性剤として投与され得るか、または他の剤と組み合わせて投与され得る。組み合わせでの投与は、当業者に明らかである任意の技術(例えば、別々の投与、逐次投与、同時投与、および交互投与が挙げられる)

によって進行し得る。

【0315】

別の局面において、脳の興奮に関連する状態に罹りやすいかまたは苦しんでいる被験体において、脳の興奮を処置または予防する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物をこの被験体に投与する工程を包含する。

【0316】

なお別の局面において、被験体においてストレスまたは不安を処置または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

【0317】

なお別の局面において、被験体において不眠症を軽減または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

【0318】

なお別の局面において、睡眠を誘導し、正常な睡眠において見られるREM睡眠のレベルを実質的に維持する方法であって、実質的な反跳不眠症が誘導されない方法が提供され、この方法は、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0319】

なお別の局面において、被験体において月経前症候群(PMS)または産後うつ病(PND)を軽減または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0320】

なお別の局面において、被験体において気分障害を処置または予防する方法であって、このような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、気分障害は、うつ病である。

【0321】

なお別の局面において、被験体に治療有効量の本発明の化合物を投与することによる、認知増強または記憶障害の処置の方法が提供される。特定の実施形態において、この障害はアルツハイマー病である。特定の実施形態において、この障害はレット症候群である。

【0322】

なお別の局面において、被験体に治療有効量の本発明の化合物を投与することによって、注意障害を処置する方法が提供される。特定の実施形態において、この注意障害はADHDである。

【0323】

特定の実施形態において、この化合物は、被験体に長期投与される。特定の実施形態において、この化合物は、被験体に経口投与、皮下投与、筋肉内投与、または静脈内投与される。

【0324】

神経内分泌障害および機能不全

神経内分泌障害および機能不全を処置するために使用され得る方法が、本明細書中に提供される。本明細書中で使用される場合、「神経内分泌障害」または「神経内分泌機能不全」とは、脳に直接関連する身体のホルモン産生の不均衡によって引き起こされる種々の状態のことを指す。神経内分泌障害には、神経系と内分泌系との間の相互作用が関わる。視床下部および脳下垂体は、ホルモンの産生を制御する脳の2つの領域であるので、例えば外傷性脳損傷による、視床下部または脳下垂体への損傷は、ホルモンの産生および脳の他の神経内分泌機能に影響し得る。一部の実施形態において、神経内分泌障害または機能不全は、女性の健康障害または状態(例えば、本明細書中に記載される女性の健康障害または状態)と関連する。一部の実施形態において、女性の健康障害または状態と関連する神経内分泌障害または機能不全は、多嚢胞性卵巣症候群である。

【0325】

神経内分泌障害の症状としては、行動性、情動性および睡眠関連の症状、生殖機能に関連する症状、ならびに身体症状が挙げられるが、これらに限定されず、それらの症状としては、疲労、記憶不良、不安、うつ、体重増加または減少、情動不安定、集中力欠如、注意困難、性欲減退（loss of libido）、不妊、無月経、筋肉量の低下、腹部体脂肪の増加、低血圧、低心拍数、脱毛、貧血、便秘、寒冷不耐性および皮膚乾燥が挙げられるが、これらに限定されない。

【0326】

神経変性疾患および障害

神経変性疾患および障害を処置するために使用され得る方法が、本明細書中に提供される。用語「神経変性疾患」は、ニューロンの構造もしくは機能の進行性の喪失、またはニューロンの死に関連する、疾患および障害を包含する。神経変性疾患および障害としては、アルツハイマー病（軽症、中等度または重篤な認知機能障害の関連する症状を包含する）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；無酸素性および虚血性の損傷；運動失調および痙攣（処置および予防のため、ならびに統合失調感情障害によって、または統合失調症を処置するために使用される薬物によって引き起こされる発作の予防のためを包含する）；良性健忘；脳水腫；小脳性運動失調（マクラウド神経有棘赤血球症候群（MLS）が挙げられる）；閉鎖性頭部外傷；昏睡；挫傷による損傷（例えば、脊椎損傷および頭部損傷）；痴呆（多発脳梗塞性痴呆および老年痴呆が挙げられる）；意識の障害；ダウン症候群；薬物により誘導されるかまたは薬剤により誘導される振顫麻痺（例えば、精神遮断薬により誘導される急性静座不能、急性失調症、振顫麻痺もしくは遅発性ジスキネジー、神経弛緩薬性悪性症候群、または薬剤により誘導される姿勢振顫）；てんかん；脆弱X症候群；ジル・ド・ラ・ツレット症候群；頭部外傷；聴覚障害および聴覚損失；ハンティングトン病；レノックス症候群；レボドパにより誘導されるジスキネジー；精神遅滞；運動不能症および無動（硬直）症候群を含む運動障害（脳幹神経石灰化、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、振顫麻痺－ALS痴呆複合症、パーキンソン病、脳炎後振顫麻痺および進行性核上性麻痺が挙げられる）；筋肉の痙攣および筋肉の痙性または虚弱に関連する障害（舞踏病（例えば、良性遺伝性舞踏病、薬物により誘導される舞踏病、片側バリスム、ハンティングトン病、神経有棘赤血球症、シドナム舞踏病および症候性舞踏病）、ジスキネジー（複合チック、単純チックおよび症候性チックなどのチックが挙げられる）、ミオクローヌス（全身性ミオクローヌスおよび限局性シロクローヌス（focal cycloclonus）が挙げられる）、振顫（例えば、安静時振顫、姿勢振顫および企図振顫）ならびに失調症（軸性失調症、ジストニー性書痙、片麻痺性失調症、発作性失調症および限局性失調症（例えば、眼瞼痙攣、口顎ジストニア（oromandibular dystonia）、ならびに痙攣性発声障害および斜頸）が挙げられる）が挙げられる）；ニューロン損傷（眼の損傷、眼の網膜症または黄斑変性が挙げられる）；脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害；パーキンソン病；発作；てんかん発作重積状態；脳卒中；耳鳴；尿細管硬化症、ならびにウイルス感染により誘導される神経変性（例えば、後天性免疫不全症候群（AIDS）および脳障害により引き起こされるもの）が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患としてはまた、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患を処置または予防する方法はまた、神経変性障害に特徴的であるニューロン機能の喪失を処置または予防することを包含する。

【0327】

気分障害

気分障害、例えば臨床的うつ病、産後うつ病もしくは産後うつ、周産期うつ病、非定型うつ病、メランコリー型うつ病、心因性大うつ病、緊張性うつ病、季節性情動障害、気分変調、二重抑うつ症、抑うつ性格障害、再発性短期うつ病、小うつ病性障害、双極性障害もしくは躁うつ病性障害、慢性病状によって引き起こされるうつ病、処置抵抗性うつ病、

10

20

30

40

50

難治性うつ病、自殺、自殺念慮または自殺行動を処置するための方法もまた、本明細書中に提供される。一部の実施形態において、本明細書中に記載の方法は、うつ病（例えば、中程度または重度のうつ病）に罹患している被験体に対して治療効果を提供する。一部の実施形態において、気分障害は、本明細書中に記載の疾患または障害（例えば、神経内分泌疾患および障害、神経変性疾患および障害（例えば、てんかん）、運動障害、振顫（例えば、パーキンソン病）、女性の健康障害または健康状態）に関連する。

【0328】

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害（MDD）、単極性うつ病、単極性障害および反復性うつ病としても知られ、低い自尊心および通常は楽しめる活動への興味または喜びの喪失を伴う広汎性および持続性の落ち込んだ気分により特徴付けられる精神障害のことを指す。臨床的うつ病を有する一部の人は、睡眠が難しく、やせて、概して動揺を感じ、被刺激性になる。臨床的うつ病は、個体がどのように感じるか、考えるかおよび振る舞うかに影響し、種々の情動的および肉体的な問題に至り得る。臨床的うつ病を有する個体は、日々の活動を行うのに苦労することがあり、生きていく価値がないかのように感じることがある。

【0329】

周産期うつ病は、妊娠中のうつ病を指す。症状には、被刺激性、号泣、焦燥感、睡眠困難、極度の疲労（情動的および／または肉体的）、食欲の変化、集中困難、不安および／または心配の増加、乳児および／または胎児から離れたたいという感情、ならびに以前楽しかった活動への興味喪失が含まれる。

【0330】

産後うつ病（PND）は、産後うつ（PPD）とも称され、出産後の女性が罹る臨床的うつ病の一種のことを指す。症状としては、悲哀、疲労、睡眠および食習慣の変化、性的願望の低下、号泣エピソード、不安ならびに被刺激性が挙げられ得る。一部の実施形態において、PNDは、処置抵抗性うつ病（例えば、本明細書中に記載される処置抵抗性うつ病）である。一部の実施形態において、PNDは、難治性うつ病（例えば、本明細書中に記載される難治性うつ病）である。

【0331】

一部の実施形態において、PNDを有する被験体はまた、妊娠中にうつ病またはうつ病の症候を経験している。このうつ病は、本明細書中では周産期うつ病と称される。ある実施形態において、周産期うつ病を経験している被験体は、PNDを経験するリスクが高い。

【0332】

非定型うつ病（AD）は、気分反応性（例えば、逆説的快感消失（paradoxical anhedonia））および積極性、著しい体重増加または食欲亢進により特徴付けられる。ADに罹患している患者は、過剰な睡眠または傾眠（睡眠過剰）、四肢重感、および認知される対人拒絶への過敏性の結果としての著しい社会的障害も有し得る。

【0333】

メランコリーうつ病は、ほとんどまたは全ての活動に対する喜びの喪失（快感消失）、楽しい刺激に反応しないこと、悲嘆もしくは喪失の気分よりも明白な抑うつ気分、過剰な体重減少、または過度の罪悪感により特徴付けられる。

【0334】

精神病性大うつ病（PMD）または精神病性うつ病とは、個体が妄想および幻覚などの精神病性の症状を経験する、大うつ病エピソード、特に、メランコリー性質の大うつ病エピソードのことを指す。

【0335】

緊張性うつ病とは、運動行動の障害および他の症状を伴う大うつ病のことを指す。個体は、口がきけなくなり、昏迷状態（stuporose）になることがあり、動けなくなるか、または目的のない運動もしくは奇異な運動を示す。

【0336】

季節性感情障害（SAD）とは、個体が秋または冬に生じ始める季節性のパターンのう

10

20

30

40

50

うつ病エピソードを有する季節性うつ病の一種のことを指す。

【0337】

気分変調とは、単極性うつ病に関連する状態のことを指し、同じ身体的および認知的な問題が、明らかである。それらは、それほど重篤ではなく、長く（例えば、少なくとも2年）続く傾向がある。

【0338】

二重うつ病とは、少なくとも2年続き、大うつ病の期間によって時々中断する、かなり抑うつの気分（気分変調）のことを指す。

【0339】

抑うつ性人格障害（DPD）とは、うつ病性の特徴を有する人格障害のことを指す。

10

【0340】

反復性短期うつ病（Recurrent Brief Depression）（RBD）とは、個体が1ヶ月に約1回、うつ病エピソードを有する状態のことを指し、その各エピソードは、2週間またはより短期間、典型的には、2～3日未満続く。

【0341】

小うつ病性障害または小うつ病とは、少なくとも2つの症状が2週間存在するうつ病のことを指す。

【0342】

双極性障害または躁うつ病性障害は、ハイ（high）の情動（躁病または軽躁病）およびロー（low）の情動（うつ）を含む極端な気分変動を引き起こす。躁病の期間中、個体は、異常に幸福、エネルギーまたは被刺激性に感じるかまたは行動することがある。それらの個体は、結果（consequences）をほとんど無視して思慮に欠けた決断をすることが多い。通常、睡眠欲求が減少する。うつ病の期間中、号泣することがあり、他者とあまり視線を合わないことがあり、人生に対して後ろ向きの見方をすることがある。この障害を有する者の自殺のリスクは、20年間で6%超と高く、30～40%が自傷（self harm）を起こす。不安障害および物質使用障害などの他の精神衛生上の問題は、一般に双極性障害に合併する。

20

【0343】

慢性病状によって引き起こされるうつ病とは、がんまたは慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスなどの慢性病状によって引き起こされるうつ病のことを指す。

30

【0344】

処置抵抗性うつ病とは、個体がうつ病の処置を受けているが症状が改善しない状態のことを指す。例えば、抗うつ薬または心理学的（psychological）カウンセリング（精神療法）は、処置抵抗性うつ病を有する個体のうつ症状を和らげない。いくつかの症例では、処置抵抗性うつ病を有する個体は、症状を改善するが、戻ってしまう。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRIならびに二重および三重取り込み阻害薬、ならびに／または抗不安薬を含む標準的な薬理学的処置、ならびに非薬理学的処置（例えば、精神療法、電気ショック治療、迷走神経刺激および／または経頭蓋磁気刺激）に抵抗性のうつ病に罹患している患者において生じる。

【0345】

40

術後うつ病は、（例えば、死への直面の結果としての）外科的処置に続くうつ状態を指す。例えば、個体は、持続的な悲しみもしくは空虚感、普段楽しんでいた趣味および活動への喜びまたは興味の喪失、または持続的な無価値感もしくは絶望感を感じ得る。

【0346】

女性の健康状態または健康障害に関連する気分障害は、女性の健康状態または健康障害（例えば、本明細書中に記載のもの）に関連する（例えば、起因する）気分障害（例えば、うつ病）を指す。

【0347】

自殺傾向、希死念慮、自殺行動とは、個体が自殺を犯す傾向のことを指す。希死念慮は、自殺に関する考えまたは自殺への異常な執着に係る。希死念慮の範囲は、例えば、

50

【 0 3 4 8 】

【 0 3 4 9 】

【 0 3 5 0 】

一部の実施形態において、被験体は、軽度のうつ病性障害、例えば、軽度のうつ病性障害を有する。一部の実施形態において、被験体は、中程度のうつ病性障害、例えば、中程度のうつ病性障害を有する。一部の実施形態において、被験体は、重度のうつ病性障害、例えば、重度のうつ病性障害を有する。一部の実施形態において、被験体は、非常に重度のうつ病性障害、例えば、非常に重度のうつ病性障害を有する。一部の実施形態において、被験体のベースラインHAM-D総スコア（すなわち、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（II-I）、（II-II）、または（II-III）の化合物）による処置の前）は、少なくとも24である。一部の実施形態において、被験体のベースラインHAM-D総スコアは、少なくとも18である。一部の実施形態において、被験体のベースラインHAM-D総スコアは、14および18を含む14と18との間である。一部の実施形態において、被験体のベースラインHAM-D総スコアは、19および22を含む19と22との間である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（II-I）、（II-II）、または（II-III）の化合物）で処置する前の被験体のHAM-D総スコアは、23を超えるかまたは23と等しい。一部の実施形態において、ベースラインスコアは、少なくとも10、15または20である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（II-I）、（II-II）、または（II-III）の化合物）で処置した後の被験体のHAM-D総スコアは、約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2または1、

8) である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）で処置した後のHAM-D総スコアは、10、7、5または3未満である。一部の実施形態において、HAM-D総スコアの低下は、約20～30（例えば、22～28、23～27、24～27、25～27、26～27）のベースラインスコアから、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）で処置した後の約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2または1.8）のHAM-D総スコアへの低下である。一部の実施形態において、ベースラインHAM-D総スコアから、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）で処置した後のHAM-D総スコアへの低下は、少なくとも1、2、3、4、5、7、10、25、40、50または100倍）である。一部の実施形態において、ベースラインHAM-D総スコアから、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）で処置した後のHAM-D総スコアへの減少率は、少なくとも50%（例えば、60%、70%、80%または90%）である。一部の実施形態において、治療効果は、ベースラインHAM-D総スコアと比較した、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）で処置した後（例えば、投与の12、24、48時間後；または24、48、72、96時間後もしくはそれを超えた後；または1日、2日、14日後もしくはそれを超えた後）のHAM-D総スコアの減少として測定され、少なくとも10、15または20ポイントである。

【0351】

一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、14、10、4、3、2もしくは1日以内または24、20、16、12、10もしくは8時間以内またはそれ未満以内に治療効果（例えば、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）の低下によって測定した場合）を提供する。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）での処置の1日または2日目以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な減少によって判定した場合）を提供する。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）での処置の開始から14日未満または14日と等しい期間以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な減少によって判定した場合）を提供する。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）での処置の開始から21日未満または21日と等しい期間以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な減少によって判定した場合）を提供する。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）での処置の開始から28日未満または28日と等しい期間以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な減少によって判定した場合）を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（I-V）、（I-VI）、または（I-VII）の化合物）による処置（例えば、14日間にわ

10

20

30

40

50

たる1日1回の化合物1による処置)の後の、HAM-D総スコアのベースラインからの減少である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)で処置する前の被験体のHAM-D総スコアは、少なくとも24である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)で処置する前の被験体のHAM-D総スコアは、少なくとも18である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)で処置する前の被験体のHAM-D総スコアは、14および18を含む14と18との間である。一部の実施形態において、ベースラインHAM-D総スコアと比較して、被験体を本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)で処置した後のHAM-D総スコアの低下は、少なくとも10である。一部の実施形態において、ベースラインHAM-D総スコアと比較して、被験体を本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)で処置した後のHAM-D総スコアの低下は、少なくとも15(例えば、少なくとも17)である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)による被験体の処置に関連するHAM-D総スコアは、6~8の範囲の数値以下である。一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-I)、(I-II)、または(I-III)の化合物)による被験体の処置に関連するHAM-D総スコアは、7以下である。

【0352】

一部の実施形態において、本方法は、14、10、4、3、2もしくは1日以内または24、20、16、12、10もしくは8時間以内またはそれ未満以内に治療効果(例えば、臨床全般印象改善尺度(CGI)の低下によって測定した場合)を提供する。一部の実施形態において、CNS障害は、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害である。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、処置期間の2日目以内に治療効果を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点(例えば、投与の14日後)における、ベースラインからのCGIスコアの低下である。

【0353】

一部の実施形態において、本方法は、14、10、4、3、2もしくは1日以内または24、20、16、12、10もしくは8時間以内またはそれ未満以内に治療効果(例えば、モントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度(MADRS)の低下によって測定した場合)を提供する。一部の実施形態において、CNS障害は、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害である。一部の実施形態において、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、処置期間の2日目以内に治療効果を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点(例えば、投与の14日後)における、ベースラインからのMADRSスコアの低下である。

【0354】

大うつ病性障害に対する治療効果は、被験体が見せるモントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度(MADRS)スコアの低下によって判定され得る。例えば、MADRSスコアは、4、3、2もしくは1日以内;または96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8時間以内もしくはそれ未満以内に低下し得る。モントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度(MADRS)は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために精神科医が使用する10項目の診断質問表(外見に表出さ

れる悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、倦怠、感情を持てないこと、悲観的思考、および自殺思考に関する）である。

【0355】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、エジンバラ産後うつ病質問票（EPDS）の低下によって測定した場合）を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、EPDSによって測定された改善である。

【0356】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、全般的性不安障害7項目尺度（GAD-7）の低下によって測定した場合）を提供する。

10

【0357】

不安障害

不安障害（例えば、全般的性不安障害、パニック障害、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害）を処置する方法が本明細書中に提供される。不安障害とは、数種の異なる形態の、異常なおよび病理学的な恐怖および不安を網羅する、総括的な用語である。現在の精神医学的診断基準は、広範な種々の不安障害を認識している。

【0358】

全般的性不安障害とは、いずれの1つの対象にも状況にも焦点を合わせられない、長期にわたる不安によって特徴付けられる、一般的な慢性障害である。全般的性不安に苦しむ人々は、非特異的な持続性の恐怖および心配を経験し、そして平凡な事態を過剰に心配するようになる。全般的性不安障害は、高齢の成人に影響を与える最も一般的な不安障害である。

20

【0359】

パニック障害において、ヒトは、強い恐怖および気がかりの短時間の発作に苦しみ、しばしば、振顫、震え、錯乱、眩暈感、悪心、呼吸困難により特徴付けられる。これらのパニック発作（APAにより、不意に起こり、10分未満でピークに達する恐怖または不快と定義される）は、数時間持続し得、そしてストレス、恐怖、または運動によってさえも誘発され得るが、特定の原因が常に明らかであるわけではない。再発性の予測できないパニック発作に加えて、恐怖性障害の診断はまた、その発作が慢性的な結果（その発作の潜在的な意味に対する心配、将来の発作に対する持続的な恐怖、またはその発作に関する行動の有意な変化のいずれか）を有することを必要とする。従って、恐怖性障害の患者は、特定のパニックエピソードの範囲外でさえも、症状を経験する。しばしば、心拍動の通常の変化が、パニックに苦しむ人により気付かれ、心臓がどこか具合が悪い、または別のパニック発作に罹っているところであると考えさせる。いくつかの症例において、身体機能の高まった知覚（過剰覚醒（hypervigilance））が、パニック発作中に起こり、この場合、何らかの知覚される生理学的変化が、生命を脅かす可能な疾病と解釈される（すなわち、過度の心気症）。

30

【0360】

強迫性障害とは、不安障害の1つの型であり、反復的な強迫観念（窮迫した、持続性の、侵害的な思考または心像）および脅迫行為（特定の動作または儀式を行う衝動）により主として特徴付けられる。OCDの思考パターンは、そのヒトが現実には存在していない原因的関係を信じることを包含する限り、迷信に結び付けられ得る。しばしば、そのプロセスは完全に非論理的である。例えば、特定のパターンでの歩行という強迫行為は、切迫した危険の強迫観念を軽減するために使用され得る。そして多くの症例において、この強迫行為は完全に説明不可能ではなく、単に、神経質により誘発される儀式を完遂することの衝動である。症例のうちの少数において、OCDの患者は、明白な強迫行為なしに強迫観念を経験するのみであり得、より少数の患者は、強迫行為のみを経験する。

40

【0361】

不安障害の1つの最も大きいカテゴリーは、恐怖症のものであり、これは、恐怖および

50

不安が特定の刺激または状況によって誘発される、全ての症例を包含する。患者は代表的に、自分の恐怖の対象（これは、動物、場所、体液に及ぶ何かであり得る）に遭遇することからの恐ろしい結果を予期する。

【0362】

心的外傷後ストレス障害またはPTSDとは、外傷性の経験から生じる不安障害である。外傷後ストレスは、極端な状況（例えば、戦争、強姦、人質の状況、または重大な災難でさえも）から生じ得る。これはまた、重篤なストレスへの長期間の（慢性的な）曝露から生じ得る（例えば、個々の戦闘には耐えるが連続的な戦争にはうまく対処できない兵士）。一般的な症状としては、フラッシュバック、回避行動、およびうつ病が挙げられる。

10

【0363】

女性の健康障害

女性の健康に関連する状態または障害を処置する方法が本明細書中に提供される。女性の健康に関連する状態または障害としては、婦人科系の健康および障害（例えば、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD））、妊娠に関する問題（例えば、流産、中絶）、不妊および関連障害（例えば、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、他の障害および状態、ならびに女性の全体的な健康および健全に関連する問題（例えば、閉経）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0364】

女性に影響を及ぼす婦人科系の健康および障害には、月経および月経不順；尿路の健康（尿失禁および骨盤底障害が挙げられる）；ならびに細菌性膣症、膣炎、子宮頸線維、および外陰痛などの障害が挙げられる。

20

【0365】

月経前症候群（PMS）は、生理の1～2週間前に生じる身体症状および情動性症状を指す。症状は多様であるが、出血、気分動揺、乳房の圧痛、大食症、疲労、被刺激性、ざ瘡、およびうつ病が挙げられ得る。

【0366】

月経前不快気分障害（PMDD）は、重症型のPMSである。PMDDの症状はPMSに類似しているが、より重篤であり、労働、社会活動、および関係性を妨げ得る。PMDDの症状としては、気分動揺、抑うつ気分（*depressed mood*）または絶望感、著しい怒り、対人葛藤の増加、緊張および不安、被刺激性、通常の活動に対する興味の減退、集中困難、疲労、食欲の変化、制御不能感または困惑、睡眠の問題、身体的な問題（例えば、鼓脹、乳房圧痛、腫脹、頭痛、関節痛または筋肉痛）が挙げられる。

30

【0367】

妊娠に関する問題としては、受胎前ケアおよび産前ケア、妊娠損失（流産および死産）、早期分娩および早産、乳児突然死症候群（SIDS）、母乳栄養、および出生時欠損が挙げられる。

【0368】

流産は、妊娠20週以内の自発的な妊娠の終了を指す。

【0369】

中絶は、妊娠28週までに行うことができる妊娠の意図的な終了を指す。

40

【0370】

不妊および関連障害としては、子宮頸線維、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、および原発性卵巣機能不全が挙げられる。

【0371】

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、生殖可能年齢の女性における内分泌系障害を指す。PCOSは、女性における男性ホルモンの上昇に起因する一連の症状である。PCOSを有する多くの女性は、その卵巣上に多数の小嚢胞が発達する。PCOSの症状としては、月経不順または無月経、重い生理、過剰な体毛および顔の毛、ざ瘡、骨盤痛、妊娠困難、および肥厚した暗色の滑らかな皮膚の斑点が挙げられる。PCOSは、2型糖尿病、肥

50

満、閉塞性睡眠時無呼吸、心疾患、気分障害、および子宮内膜がんが挙げられる状態に関連し得る。

【0372】

女性のみに影響を及ぼす他の障害および状態としては、ターナー症候群、レット症候群、ならびに卵巣がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【0373】

女性の全体的な健康および健全に関連する問題としては、女性に対する暴力、身体障害および固有の課題を有する女性、骨粗鬆症および骨の健康、ならびに閉経が挙げられる。

【0374】

閉経は、女性の最後の月経期から12ヶ月後を指し、月経周期の終了を示す。閉経は、代表的には、40代または50代の女性で起こる。閉経ののぼせおよび情動性症状などの身体症状は、睡眠を妨げ得るか、エネルギーを低下させ得るか、不安または悲しみまたは喪失感を引き起こし得る。閉経としては、自然閉経および外科的閉経（手術（例えば、子宮摘出術、卵巣摘出術；がん）などの事象に起因する誘導型閉経である）が挙げられる。閉経は、例えば、放射線、化学療法、または他の薬物療法によって卵巣が大きな損傷を受けた場合に誘導される。

【0375】

てんかん

式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または(II-III)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な組成物は、本明細書中に記載される方法、例えば本明細書中に記載される障害、例えばてんかん、てんかん重積症、または発作の処置に使用され得る。

【0376】

てんかんは、長期に亘って繰り返される発作によって特徴付けられる脳障害である。てんかんのタイプには、これらに限定されないが、全般性てんかん、例えば、小児欠神てんかん、若年性のミオクローヌス(myoclonic)てんかん、覚醒時大発作の発作を伴うてんかん、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群、部分てんかん、例えば、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、小児期の良性の焦点性てんかんが含まれることができる。

【0377】

てんかん発生

本明細書中に記載の化合物および方法を、てんかん発生を処置または予防するために使用することができる。てんかん発生は、正常な脳がてんかん（発作が起こる慢性症状）を発症する段階的プロセスである。てんかん発生は、初期傷害によって引き起こされる神経損傷から生じる（例えば、てんかん重積持続状態）。

【0378】

てんかん発作重積状態(SE)

てんかん発作重積状態(SE)には、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態；非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態；全般性周期性てんかん型放電；および周期性一側性てんかん型放電を含むことができる。痙攣性てんかん発作重積状態は、痙攣性てんかん重積発作の存在によって特徴付けられ、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態を含むことができる。早期てんかん発作重積状態は、第一選択治療で処置される。確立したてんかん発作重積状態は、第一選択治療による処置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられ、第二選択治療が行われる。難治性てんかん発作重積状態は、第一選択治療および第二選択治療による処置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられ、全身麻酔剤が一般に投与される。超難治性てんかん発作重積状態は、第一選択治療、第二選択治療および24時間またはそれを超える全身麻酔剤による処

10

20

30

40

50

置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられる。

【0379】

非痙攣性てんかん発作重積状態は、例えば、焦点性非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、複雑性部分非痙攣性てんかん発作重積状態、単純部分非痙攣性てんかん発作重積状態、微細非痙攣性てんかん発作重積状態；全般性非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、晩期発症型欠神非痙攣性てんかん発作重積状態、非定型欠神非痙攣性てんかん発作重積状態、または定型欠神非痙攣性てんかん発作重積状態を含むことができる。

【0380】

式 (I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(II-I)、(II-II)、または (II-III) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な組成物はまた、発作の発症の前に、CNS 障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん発作重積状態、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態；非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態；全般性周期性てんかん型放電；および周期性一側性てんかん型放電を有する被験体への予防として投与することができる。

【0381】

発作

発作とは、脳内の異常な電気活性のエピソードの後に起こる、行動の身体的知見または変化である。用語「発作」はしばしば、「痙攣」と交換可能に使用される。痙攣は、ヒトの身体が急速に制御不可能に震える場合である。痙攣中に、そのヒトの筋肉は、収縮と弛緩とを繰り返す。

【0382】

行動および脳の活性の型に基づいて、発作は、2つの広いカテゴリー、すなわち、全身および部分（局所または限局性とも呼ばれる）に分けられる。発作の型を分類することは、患者がてんかんを有するか否かを医師が診断することを補助する。

【0383】

全身発作は、脳全体からの電気インパルスにより発生し、一方で、部分発作は、脳の比較的小さい部分の電気インパルスによって（少なくとも最初は）発生する。発作を発生させる脳の部分は時々、病巣と呼ばれる。

【0384】

全身発作には、6つの型が存在する。最も一般的かつ劇的であり、従って最も周知であるものは、全身痙攣（大発作とも呼ばれる）である。この型の発作において、患者は意識を失い、そして通常、虚脱する。この意識消失の後に、全身の身体硬直（発作の「緊張」段階と呼ばれる）が30～60秒間起こり、次いで激しい攣縮（「間代」段階）が30～60秒間起こり、その後、この患者は深い睡眠に落ちる（「発作後（postictal）」または発作後（after-seizure）段階）。大発作中に、障害および事故（例えば、舌を噛むことおよび尿失禁）が起こり得る。

【0385】

アブサンス発作は、症状がほとんどまたは全くない、短時間（ほんの数秒間）の意識消失を引き起こす。患者（最も頻繁には小児である）は代表的に、活動を中断し、そしてぼんやりと見つめる。これらの発作は、不意に開始して終了し、1日に数回起こり得る。患者は通常、「時間を失うこと」に気が付き得る場合を除いて、自分が発作を有するとは気付かない。

【0386】

ミオクローヌス発作は、通常は身体の両側での、散発性攣縮からなる。患者は時々、これらの攣縮を、短い電気ショックと説明する。激しい場合、これらの発作は、物体を落とすこと、または不随意に投げることをもたらす得る。

【0387】

間代発作は、同時に身体の両側が関与する、反復性の律動性攣縮である。

【0388】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0389】

無緊張発作は、突然の全身（特に、腕および脚）の筋緊張の低下からなり、しばしば、転倒をもたらす。

【0390】

本明細書に記載される発作は、てんかん発作；急性反復性発作；群発性発作；連続発作；間断のない発作；持続性発作；再発性発作；てんかん重積発作、例えば、難治性痙攣性てんかん発作重積状態、非痙攣性てんかん重積発作；難治性発作；ミオクローヌス発作；強直発作；強直間代発作；単純性部分発作；複雑性部分発作；二次性全般性発作；非定型欠神発作；欠神発作；無緊張発作；良性のローランド発作；熱性発作；情動発作；焦点性発作；笑い発作；全般性発症発作；點頭痙攣；ジャックソン発作；汎発性両側性ミオクローヌス発作；多焦点性発作；新生児期発症発作；夜間発作；後頭葉発作；外傷後発作；微細発作；シルヴァン発作（Sylvan seizures）；視覚性反射発作；または離脱発作を含むことができる。一部の実施形態において、発作は、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、複合結節性硬化症、レット症候群またはPCDH19女児てんかんに関連する全身発作である。

【0391】

運動障害

運動障害を処置するための方法もまた、本明細書中に記載される。本明細書中で使用される場合、「運動障害」とは、運動過剰障害および関係する筋肉制御の異常に関連する種々の疾患および障害のことを指す。例示的な運動障害としては、パーキンソン病および振顫麻痺（特に運動緩徐によって定義される）、ジストニー、舞踏病およびハンティングトン病、運動失調、振顫（例えば、本態性振顫）、ミオクローヌスおよび驚愕、チックおよびトゥーレット症候群、下肢静止不能症候群、スティッフパーソン症候群ならびに歩行障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0392】

振顫

本明細書中に記載される方法は、振顫を処置するために使用され得、例えば、式（I-I）、（I-II）、（I-III）、（I-IV）、（II-I）、（II-II）、または（II-III）の化合物は、例えば、小脳性振顫または企图振顫、ジストニー性振顫、本態性振顫、起立性振顫、パーキンソン振顫、生理的振顫、心因性振顫または赤核振顫（rubral tremor）を処置するために使用され得る。振顫には、遺伝性、変性および特発性の障害、例えば、それぞれウィルソン病、パーキンソン病および本態性振顫；代謝疾患（例えば、甲状腺（thyroid）-副甲状腺疾患、肝疾患および低血糖症）；末梢神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病、ルシー・レヴィ病、真性糖尿病、複合性局所性疼痛症候群に関連する）；毒素（ニコチン、水銀、鉛、CO、マンガ、ヒ素、トルエン）により誘導される障害；薬物（睡眠薬、三環系抗うつ薬（tricyclics）、リチウム、コカイン、アルコール、アドレナリン、気管支拡張薬、テオフィリン、カフェイン、ステロイド、バルプロエート、アミオダロン、甲状腺ホルモン、ビンクリスチン）により誘導される障害；ならびに心因性障害が含まれる。臨床上の振顫は、生理的振顫、疲労誘発性生理的振顫（enhanced physiologic tremor）、本態性振顫症候群（古典的本態性振顫、原発性起立性振顫ならびにタスク特異的および体位特異的振顫を包含する）、ジストニー性振顫、パーキンソン振顫、小脳性振顫、ホームズ振顫（すなわち、赤核振顫）、口蓋振顫、神経障害性振顫、中毒性または薬剤性振顫および心因性振顫に分類され得る。

【0393】

振顫は、1つまたはそれを超える身体部分（例えば、手、腕、眼、顔面、頭部、声帯ヒダ、体幹、脚）の振動または攣縮を伴い得る、不随意の、時にリズムカルな、筋肉の収縮および弛緩である。

【0394】

小脳性振顫または企図振顫は、意図的動作の後に起きる四肢のゆっくりとした広範な振顫である。小脳性振顫は、例えば、腫瘍、脳卒中、疾患（例えば、多発性硬化症、遺伝性変性障害）に起因する、小脳における病変または小脳への損傷によって引き起こされる。

【0395】

ジストニー性振顫は、持続性の不随意筋収縮がねじりおよび反復の運動ならびに／または有痛性の異常な姿勢もしくは体位を引き起こす運動障害であるジストニーを患っている個体において生じる。ジストニー性振顫は、身体の任意の筋肉に影響し得る。ジストニー性振顫は、不規則に起こり、しばしば絶対安静によって緩和し得る。

【0396】

本態性振顫または良性本態性振顫は、最も一般的なタイプの振顫である。本態性振顫は、一部では軽症かつ非進行性である場合もあり、身体の片側から始まるが3年以内に両側が影響を受けるゆっくりとした進行性である場合もある。最も頻繁に影響を受けるのは手であるが、頭部、声、舌、脚および体幹も関与し得る。振顫の頻度は、歳を取るにつれて減少し得るが、重症度は高まり得る。感情の高ぶり、ストレス、発熱、肉体疲労または低血糖が、振顫を引き起こし得、かつ／またはその重症度を高め得る。症状は、一般に、長期に亘って発展していき、発症後に目に見えるようになり、かつ持続し得る。

【0397】

起立性振顫は、起立直後の脚および体幹に起きる速い（例えば、12 Hz 超の）リズミカルな筋収縮により特徴付けられる。痙攣は、大腿および脚に感じ、患者は、一点で起立するように求められた場合に抑え切れずに震えることがある。起立性振顫は、本態性振顫を有する患者に起こることがある。

【0398】

パーキンソン振顫は、運動を制御する脳内の構造に対する損傷によって引き起こされる。パーキンソン振顫は、パーキンソン病の前兆であることが多く、典型的には、手の「丸薬丸め」運動として見られ、おとがい、口唇、脚および体幹にも影響し得る。パーキンソン振顫の発症は、典型的には、60歳以降に開始する。運動は、片肢または身体の片側で始まり、進行して、もう片側にも及び得る。

【0399】

生理的振顫は、正常な個体に生じ得、臨床的有意性を有しない。生理的振顫は、全ての随意筋群に見られ得る。生理的振顫は、特定の薬物、アルコール離脱（alcohol withdrawal）、または甲状腺機能亢進および低血糖症を含む病状によって引き起こされ得る。この振顫は、古典的に約10 Hzの周波数を有する。

【0400】

心因性振顫またはヒステリー性振顫は、安静時または姿勢運動中もしくは活動的運動中に生じ得る。心因性振顫を有する患者は、転換性障害または別の精神医学的疾患を有し得る。

【0401】

赤核振顫は、安静時、姿勢時および意図したときに顕れ得るゆっくりとした粗大振顫により特徴付けられる。この振顫は、中脳の古典的な珍しい脳卒中において赤核に影響する状態に関連し得る。

【0402】

パーキンソン病は、ドーパミンを産生する脳の神経細胞に影響する。症状としては、筋硬直、振顫ならびに発語および歩行の変化が挙げられる。振顫麻痺は、振顫、運動緩徐、硬直および体位不安定により特徴付けられる。振顫麻痺は、パーキンソン病に見られる症状（symptoms）を共有するが、進行性の神経変性疾患ではなく症状群である。

【0403】

ジストニーは、異常であってしばしば反復性の運動または姿勢を引き起こす持続的または断続的な筋収縮により特徴付けられる運動障害である。ジストニー運動は、パターン化し得、ねじりであり得、振顫性であり得る。ジストニーは、随意運動によって惹起または

10

20

30

40

50

悪化することが多く、筋肉の活性化のオーバーフローに関連することが多い。

【0404】

舞踏病は、典型的には肩、臀部および顔面に影響する律動性不随意運動により特徴付けられる神経障害である。ハンティングトン病は、脳の神経細胞を衰弱させる遺伝性疾患である。症状としては、制御不可能な運動、不器用および平衡障害が挙げられる。ハンティングトン病は、歩行、談話および嚥下を妨げ得る。

【0405】

運動失調とは、身体運動の完全制御の喪失のことを指し、指、手、腕、脚、身体、言語および眼球運動に影響し得る。

【0406】

ミオクロヌス (Myoclonus) および驚愕は、聴覚性、触覚性、視覚性または前庭性であり得る突然かつ予想外の刺激に対する反応である。

【0407】

チックは、通常突然に発症し、短い反復性であるがリズムカルでない、典型的には、正常な行動を模倣し、正常な活動のバックグラウンドの範囲外で生じることが多い、不随意運動である。チックは、運動チックまたは音声チックに分類され得、運動チックは運動に関連し、音声チックは音に関連する。チックは、単純型または複合型として特徴付けられ得る。例えば、単純型運動チックは、特定の身体部分に限定されたいくつかの筋肉だけが関わっている。トゥーレット症候群は、小児期に発症する遺伝性の神経精神障害であり、複数の運動チックおよび少なくとも1つの音声チックにより特徴付けられる。

【0408】

下肢静止不能症候群は、安静時に脚を動かそうとする抗しがたい衝動により特徴付けられる神経性の感覚運動障害である。

【0409】

スティッフパーソン症候群は、通常、腰および脚が関与する、不随意の有痛性攣縮および筋肉の硬直により特徴付けられる進行性の運動障害である。典型的には、腰部の過度の脊柱前弯過度を伴う強直性歩行が生じる。典型的には、傍脊椎の体軸筋の連続的な運動単位活動のEMG記録における特徴的な異常が認められる。異型としては、限局性硬直をもたらず、典型的には脚の遠位部および足に影響する、「四肢硬直 (stiff-limb) 症候群」が挙げられる。

【0410】

歩行障害とは、神経筋の、関節炎の、または他の身体の変化に起因する、歩行の様式またはスタイルにおける異常 (abnormality) のことを指す。歩行は、異常な歩行運動に関する体系に従って分類され、歩行には、片麻痺歩行、両麻痺歩行 (diplegic gait)、神経障害性歩行、筋障害性歩行、パーキンソン病様歩行、舞踏病様歩行、失調性歩行および感覚性歩行が含まれる。

【0411】

麻酔／鎮静

麻酔とは、健忘症、痛覚脱失、反応性の喪失、骨格筋反射の喪失、低下したストレス応答、またはこれらすべての同時の、薬理学的に誘導される可逆的状态である。これらの影響は、影響の正しい組み合わせを単独で提供する1個の薬物から得られ得るか、または時々、結果の非常に特殊な組み合わせを達成するために、薬物（例えば、催眠薬、鎮静薬、麻痺薬、鎮痛薬）の組み合わせを用いて得られ得る。麻酔は、患者が外科手術および他の手順を、麻酔を受けなければ経験するであろう困難および疼痛を経験せずに、行うことを可能にする。

【0412】

鎮静とは、一般的には医学手順または診断手順を容易にするための、薬理学的剤の投与による、神経過敏または動揺の減少である。

【0413】

鎮静および痛覚脱失は、最小の鎮静（不安緩解）から全身麻酔までに及ぶ、連続した意

10

20

30

40

50

識の状態を包含する。

【0414】

最小の鎮静は、不安緩解としても公知である。最小の鎮静とは、患者が言語命令に正常に応答する、薬物により誘導される状態である。認知機能および協調が損なわれ得る。換気および心臓血管機能は代表的に、影響を受けない。

【0415】

中程度の鎮静／痛覚脱失（意識のある鎮静）とは、患者が単独でかまたは軽い触覚刺激を伴ってかのいずれかで、言語命令に意図的に応答する、薬物により誘導される意識の低下である。通常、患者の気道を維持するための介入は、必要とされない。自発的換気は代表的に、充分である。心臓血管機能は通常、維持される。

10

【0416】

深い鎮静／痛覚脱失とは、患者が容易には目覚めることができないが、繰り返しの刺激または有痛刺激の後に意図的に（有痛刺激からの反射的な撤退ではなく）応答する、薬物により誘導される意識の低下である。独立した換気機能が損なわれ得るので、この患者は、患者の気道を維持するための補助を必要とし得る。自発的換気が不充分であり得る。心臓血管機能は通常、維持される。

【0417】

全身麻酔とは、患者が有痛刺激に対してさえ覚醒不可能である、薬物により誘導される意識消失である。独立した換気機能を維持する能力がしばしば損なわれるので、患者の気道を維持するための補助がしばしば必要とされる。低下した自発的換気または薬物により誘導される神経筋機能の低下に起因して、正圧換気が、必要とされ得る。心臓血管機能が損なわれ得る。

20

【0418】

集中治療室（ICU）における鎮静は、患者の環境に対する意識の低下、および外部刺激に対する応答の減少を可能にする。これは、危篤状態の疾病である患者の治療において役割を果たし得、そして患者の疾病の経過全体にわたって患者ごとに、そして個体ごとに変わる、広い範囲の症状制御を包含する。集中治療における重い鎮静は、気管内チューブの許容性および人工呼吸器の同期化（しばしば、神経筋遮断薬を伴う）を容易にするために、使用されている。

【0419】

一部の実施形態において、鎮静（例えば、長期鎮静、持続的鎮静）は、ICUにおいて誘導され、そして延長された期間（例えば、1日、2日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、1か月、2か月）にわたって維持される。長期鎮静剤は、長い作用持続時間を有し得る。ICUにおける鎮静剤は、短い排泄半減期を有し得る。

30

【0420】

処置時の鎮静および痛覚脱失（意識のある鎮静ともまた称される）とは、被験体が心肺機能を維持しながら、快適でない処置に耐えることを可能にするために、鎮痛薬を伴ってかまたは伴わずに、鎮静薬または解離剤を投与する技術である。

【実施例】

【0421】

本明細書中に記載される本発明がより充分に理解され得る目的で、以下の実施例を示す。本願に記載される合成および生物学の実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を例証するために提供されるものであって、決してその範囲を限定すると解釈されるべきでない。

40

【0422】

材料および方法

本明細書中に提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、別段述べられない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解される。最適反応条件は

50

、使用される特定の反応体または溶媒によって変動し得るが、そのような条件は、慣用的な最適化によって当業者によって決定され得る。

【0423】

さらに、当業者には明らかであり得るように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望まれない反応を起こすことを防ぐために必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択ならびに保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版, Wiley, New York, 1991およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

10

【0424】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、倍散、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)が挙げられる(がこれらに限定されない)。以下のスキームは、本明細書中に列挙される代表的なオキステロールの調製に関して詳細に提示される。本明細書中に提供される化合物は、有機成分分野の当業者によって、公知のまたは商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製され得る。本明細書中に提供されるエナンチオマー/ジアステレオマーの分離/精製において使用するために利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALPAK(登録商標)AD-10、CHIRALCEL(登録商標)OB、CHIRALCEL(登録商標)OB-H、CHIRALCEL(登録商標)OD、CHIRALCEL(登録商標)OD-H、CHIRALCEL(登録商標)OF、CHIRALCEL(登録商標)OG、CHIRALCEL(登録商標)OJおよびCHIRALCEL(登録商標)OKが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0425】

本明細書中で報告した¹H-NMR(例えば、約0.5~約4 ppmの δ (ppm)の間の領域について)は、化合物のNMRスペクトルの例示的な解釈(例えば、例示的なピーク積分)であると理解される。

【0426】

分取HPLCのための例示的な一般方法: カラム: Waters RBridge prep 10 μ m C18、19×250mm。移動相: アセトニトリル、水(NH₄HCO₃) (30 L水、24 g NH₄HCO₃、30 mL NH₃・H₂O)。流速: 25 mL/分。

30

【0427】

分析HPLCのための例示的な一般方法: 移動相: A: 水(10 mMのNH₄HCO₃)、B: アセトニトリル、勾配: 5%~95%のBを1.6分間または2分間 流量: 1.8または2 mL/分; カラム: XBridge C18、4.6×50mm、3.5 μ m、45°C。

【0428】

LC-ELSD/MS移動相: 1.5 mL/4 L TFAを含む水(溶媒A)および0.75 mL/4 L TFAを含むアセトニトリル(溶媒B)、流速1.2 mL/分で溶出勾配10%~80%(溶媒B)を0.9分間および80%で0.6分間保持を使用; カラム: Xtimate C18 2.1×30mm、3 μ m; カラム温度: 50°C; PDA波長: UV 220 nm; MSイオン化: ESIおよびELSD。

40

【0429】

SFCのための例示的な一般方法: カラム: CHIRALPAK(登録商標)AD C SP(250mm×30mm、10 μ m)、勾配: 45%B、A=NH₃H₂O、B=MeOH、流速: 60 mL/分。例えば、AD_3_EtOH_DEA_5_40_25 MLは、以下を示す: 「カラム: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.、3 μ m 移動相: A: CO₂ B: エタノール(0.05% DEA) 勾配: 5分間

50

で 5 % から 40 % までの B および 40 % で 2.5 分間保持、次いで、5 % の B を 2.5 分間。流速：2.5 mL / 分。カラム温度：35 °C」。

【0430】

式 (I I - I)、(I I - I I)、または (I I - I I I) の略語：

略語：P E：石油エーテル；T L C：薄層クロマトグラフィ；石油エーテル；E t O A c：酢酸エチル；T H F：テトラヒドロフラン；P C C：クロロクロム酸ピリジニウム；T L C：薄層クロマトグラフィ；t - B u O K：カリウム t e r t - ブトキシド；9 - B B N：9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン；P d (t - B u ₃ P) ₂：ビス (トリ - t e r t - ブチルホスフィン) パラジウム (0)；A c C l：塩化アセチル；i - P r M g C l：イソプロピルマグネシウムクロリド；T B S C l：t e r t - ブチル (クロロ) ジメチルシラン；(i - P r O) ₄ T i：チタンテトライソプロポキシド；B H T：2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキシド；M e：メチル；i - P r：イソプロピル；t - B u：t e r t - ブチル；P h：フェニル；E t：エチル；B z：ベンゾイル；B z C l：塩化ベンゾイル；C s F：フッ化セシウム；D C C：ジシクロヘキシルカルボジイミド；D C M：ジクロロメタン；D M A P：4 - ジメチルアミノピリジン；D M P：デス・マーチン・ペルヨージナン；E t M g B r：エチルマグネシウムブロミド；E t O A c：酢酸エチル；T E A：トリエチルアミン；A l a O H：アラニン；B o c：t - ブトキシカルボニル。P y：ピリジン；T B A F：フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム；T B S：t - ブチルジメチルシリル；T M S：トリメチルシリル；T M S C F ₃：(トリフルオロメチル) トリメチルシラン；T s：p - トルエンシルホニル；B u：ブチル；T i (O i P r) ₄：テトライソプロポキシチタン；L A H：水素化アルミニウムリチウム；L D A：リチウムジイソプロピルアミド；L i O H . H ₂ O：水酸化リチウム水和物；M A D：メチルアルミニウムビス (2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキシド)；M e C N：アセトニトリル；N B S：N - ブロモスクシンイミド；N a ₂ S O ₄：硫酸ナトリウム；N a ₂ S ₂ O ₃：チオ硫酸ナトリウム；M e C N：アセトニトリル；M e O H：メタノール；B o c：t - ブトキシカルボニル；M T B E：メチル t e r t - ブチルエーテル；K - セレクトリド：カリウムトリ (s - ブチル) ボロヒドリド；D I B A L - H：水素化ジイソブチルアルミニウム；H A T U：O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；m - C P B A：メタクロロ過安息香酸。

【0431】

実施例 I - 1：1 - ((1 S, 3 a S, 3 b R, 5 a S, 7 R, 9 a R, 9 b S, 11 a S) - 7 - ヒドロキシ - 7, 11 a - ジメチルヘキサデカヒドロインデノ [4, 5 - c] クロメン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (I - A 15) の合成

10

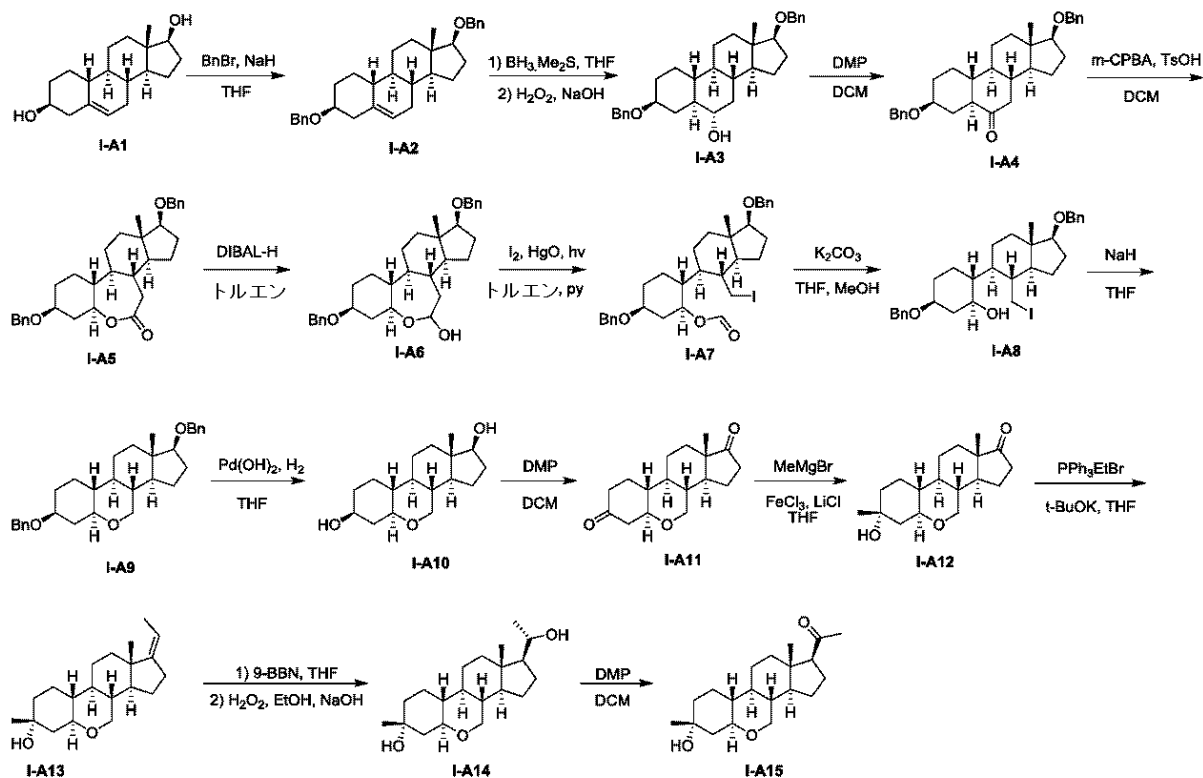
20

30

40

50

【化 5 9】



10

20

【0 4 3 2】

I-A2の合成

I-A1 (文献 *Tetrahedron*, 2006, 4384-4392 で報告されている) (70 g, 0.25 mol) の THF (1.5 L) 中の懸濁物に、NaH (40.3 g, 60%, 1.0 mol) および BnBr (173 g, 1.0 mol) を 20℃ で添加した。混合物を 40℃ で 40 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl 水溶液 (200 mL) によってクエンチした。混合物を濃縮して THF を除去した。残渣を PE/EtOAc (10:1, 500 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、材料 (170 g) を得た。この材料ををフラッシュカラム (PE 中 0~10% EtOAc) によって精製して、I-A2 を固体として得た。

30

【0 4 3 3】

I-A3の合成

I-A2 (65 g, 0.14 mol) の THF (650 mL) 中の溶液に、BH₃·Me₂S (42.6 mL, 10 M, 0.42 mol) を添加し、混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。混合物に EtOH (65.4 g, 1.42 mol)、その後、NaOH (283 mL, 5 M) および H₂O₂ (141 mL, 10 M) を滴下により添加した。混合物を 60℃ で 5 時間攪拌した。混合物を Na₂SO₃ (2 L, 10%) によってクエンチし、EtOAc (1 L) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、I-A3 (55 g) を固体として得た。

40

【0 4 3 4】

I-A4の合成

I-A3 (180 g, 379 mmol) の DCM (2 L) 中の溶液に、DMP (240 g, 568 mmol) および水 (6.59 g, 365 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) および Na₂S₂O₃ 水溶液 (500 mL) によってクエンチした。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して I-A4 (190 g) を得、これをフラッシュカラム (PE 中 0~30% EtOAc) によって精製して、I-A4 (60 g) を固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.45–7.20 (m, 1H), 4.59–4.37 (m, 4H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 2.45–2.20 (m, 2H), 2.11–1.83 (m, 6H), 1.55–1.37 (m, 3H), 1.25–0.70 (m, 9H), 0.75 (s, 3H).

[0435]

I-A5の合成

I-A4 (25 g, 52.8 mmol) のDCM (1 L) 中の溶液に、m-CPBA (21.2 g, 85%, 105 mmol) およびTsOH (9.09 g, 52.8 mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を Na_2SO_3 (2 L, 5%) によってクエンチした。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中10~20% EtOAc) によって精製して、I-A5 (12 g, 46.5%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.40–7.20 (m, 10H), 4.65–4.45 (m, 4H), 4.20–4.05 (m, 1H), 3.45–3.20 (m, 2H), 2.60–2.15 (m, 3H), 2.10–1.85 (m, 4H), 1.75–1.50 (m, 5H), 1.50–1.05 (m, 6H), 0.95–0.75 (m, 5H).

[0436]

I-A6の合成

I-A5 (12 g, 24.5 mmol) のトルエン (240 mL) 中の溶液に、DIBAL-H (73.5 mL, トルエン中1M, 73.5 mmol) を添加した。混合物を-70℃で2時間攪拌した。混合物に $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (30 g) を添加し、濾過した。濾液を濃縮してI-A6 (9 g, 75%) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.40–7.20 (m, 10H), 5.15–5.00 (m, 1H), 4.60–4.45 (m, 4H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.45–3.30 (m, 2H), 2.68 (br, 1H), 2.10–1.80 (m, 7H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.45–1.00 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.80–0.60 (m, 1H).

[0437]

I-A7の合成

I-A6 (9 g, 18.3 mmol) のトルエン (900 mL) 中の溶液に、セライト (9 g)、ピリジン (27 mL)、 HgO (11.8 g, 54.9 mmol)、および I_2 (13.9 g, 54.9 mmol) を20℃で添加して、懸濁物を得た。混合物を、内部温度を20~25℃に維持するために流水によって冷却しながら高圧水銀灯によって2時間照射して懸濁物を得た。混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~30% EtOAc) によって精製して、I-A7 (7 g) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.10 (s, 1H), 7.40–7.20 (m, 10H), 4.88 (dt, 1H), 4.60–4.45 (m, 4H), 3.50–3.35 (m, 2H), 3.31 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.55–2.54 (m, 1H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.70–1.55 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 8H), 0.84 (s, 3H), 0.80–0.70 (s, 1H).

[0438]

I-A8の合成

I-A7 (6.1 g, 9.9 mmol) のTHF (60 mL) およびMeOH (60 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (6.92 g, 49.4 mmol) を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物に水 (200 mL) を添加し、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、6 g

を油状物として得た。生成物（6 g）を生成物の別のバッチ（1.1 g）と合わせ、フラッシュカラム（PE中10～15% EtOAc）によって精製して、I-A8（5.7 g，72%）を油状物として得た。

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 7.40–7.20（m，10H），4.60–4.45（m，4H），3.55–3.35（m，2H），3.35–3.25（m，1H），3.25–3.15（m，1H），2.55–2.45（m，1H），2.15–2.00（m，2H），1.95–1.85（m，1H），1.75–1.45（m，6H），1.45–1.05（m，9H），0.85（s，3H），0.80–0.70（m，1H）。

【0439】

I-A9の合成

I-A8（5.7 g，9.7 mmol）のTHF（90 mL）中の溶液に、NaH（3.86 g，60%，97 mmol）を添加した。混合物を20℃で4時間攪拌した。混合物を水（100 mL）によってクエンチし、PE（200 mL）で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラム（PE中0～10% EtOAc）によって精製して、I-A9（3.7 g，83%）を固体として得た。

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 7.40–7.20（m，10H），4.60–4.45（m，4H），3.85（dd，1H），3.45–3.30（m，2H），3.07（t，1H），2.95–2.70（m，1H），2.40–2.30（m，1H），2.10–1.85（m，4H），1.75–1.70（m，1H），1.55–0.95（m，10H），0.87（s，3H），0.80–0.70（m，2H）。

【0440】

I-A10の合成

I-A9（4 g，8.7 mmol）のTHF（50 mL）中の溶液に、Pd(OH)₂/C（乾燥，10%，1 g）をN₂下で添加した。懸濁物を減圧下で脱気し、H₂でパージすることを3回行った。混合物をH₂（45 psi）下にて40℃で16時間攪拌して、懸濁物を得た。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、THF（3×10 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュカラム（PE中25～90% EtOAc）によって精製して、I-A10（1.4 g，58%）を固体として得た。

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 3.85（dd，1H），3.75–3.60（m，2H），3.09（t，1H），3.00–2.85（m，1H），2.30–2.20（m，1H），2.10–1.70（m，5H），1.60–0.90（m，12H），0.85–0.70（m，5H）；LC-ELSD/MS純度99%、C₁₇H₂₇O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値263.2、実測値263.2。

【0441】

I-A11の合成

I-A10（1.38 g，4.9 mmol）のDCM（80 mL）中の溶液に、DMP（8.31 g，19.6 mmol）を25℃で添加し、内部温度を30℃まで上昇させた。混合物を30℃で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃（200 mL，飽和）およびNa₂S₂O₃（200 mL，飽和）の混合溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム（PE中15～35% EtOAc）によって精製して、I-A11（1.3 g，96%）を固体として得た。

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 4.01（dd，1H），3.32–3.17（m，2H），2.70（ddd，1H），2.52–2.36（m，3H），2.32–2.21（m，1H），2.18–2.03（m，2H），1.94–1.80（m，3H），1.74（dq，1H），1.66–1.53（m，1H），1.51–1.41（m，1H），1.40–1.21（m，3H），1.13（dq，1H），1.04–0.96（m，

10

20

30

40

50

1 H), 0.94 (s, 3 H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $C_{17}H_{25}O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 277.2、実測値 277.1。

【0442】

I-A12 の合成

LiCl (1.58 g, 37.4 mmol, 無水) の THF (100 mL, 無水) 中の懸濁物を、 N_2 下にて 20°C で 30 分間攪拌した。FeCl₃ (3.13 g, 19.3 mmol, 無水) を 20°C で添加した。混合物を -30°C に冷却した。混合物に MeMgBr (24.1 mL, ジエチルエーテル中 3 M, 72.4 mmol) を -30°C で滴下により添加した。混合物を -30°C で 10 分間攪拌した。I-A11 (1.67 g, 6.0 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を、-30°C で添加した。混合物を -15°C で 2 時間攪拌した。混合物にクエン酸 (100 mL, 15% 水溶液) を添加した。混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、I-A12 (1.7 g, 96%) を固体として得た。生成物 (50 mg) を EtOAc (1 mL) から磨砕して、I-A12 (21 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.97 (dd, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.97 (t, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.44 (td, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.43-1.10 (m, 10H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.87 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%、 $C_{18}H_{27}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ の MS ESI 計算値 275.2、実測値 275.1。

【0443】

I-A13 の合成

MePPh₃Br (6.27 g, 16.9 mmol) の THF (20 mL) 中の混合物に、t-BuOK (1.89 g, 16.9 mmol) を 25°C で N_2 下にて添加した。得られた混合物を 40°C で 30 分間攪拌した。I-A12 (1.65 g, 5.6 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を、40°C で添加した。反応混合物を 40°C で 1 時間攪拌して、懸濁物を得た。反応混合物を 10% NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機相を減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 5~20% EtOAc) によって精製して、I-A13 (1.4 g, 82%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.12 (tq, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.31 (ddd, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.88 (ddd, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.65 (td, 3H), 1.65-1.46 (m, 5H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.12 (m, 4H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.90 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%、 $C_{20}H_{31}O$ $[M+H-H_2O]^+$ の MS ESI 計算値 287.2、実測値 287.2。

【0444】

I-A14 の合成

9-BBN 二量体 (3.29 g, 13.5 mmol) を含む I-A13 (1.38 g, 4.5 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を、40°C で 16 時間攪拌した。得られた混合物に、エタノール (2.08 g, 45.3 mmol) を 15°C で、その後、NaOH 水溶液 (9.06 mL, 5.0 M, 45.3 mmol) を 15°C で添加した。過酸化水素 (4.53 mL, 10 M, 45.3 mmol) を、0°C で滴下により添加した。反応混合物を 60°C で 1 時間攪拌した。混合物を 15°C に冷却した。混合物を Na₂SO₃ (20 mL, 10%) によってクエンチし、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 30~

60% EtOAc) によって精製して、I-A14 (1.45 g, 99%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.85 (dd, 1H), 3.80–3.65 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.00–1.85 (m, 3H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.55–1.30 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.15–0.90 (m, 9H), 0.70 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ の MS ESI 計算値 305.2、実測値 305.2。

【0445】

I-A15 の合成

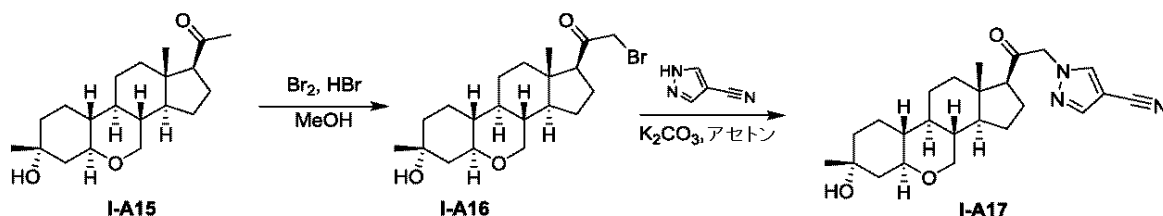
I-A14 (1.43 g, 4.4 mmol) の DCM (30 mL) 中の溶液に、DMP (3.75 g, 8.8 mmol) を 25℃ で添加し、内部温度を 30℃ まで上昇させた。混合物を 30℃ で 1 時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (100 mL, 飽和) および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL, 飽和) の混合溶液で 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、MeCN (20 mL) 中で磨砕して、I-A15 (1.12 g, 79%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.85 (dd, 1H), 3.31 (ddd, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.52 (t, 1H), 2.24–2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.92–1.60 (m, 5H), 1.57–1.30 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.25–1.10 (m, 4H), 1.06 (br, 1H), 1.12–0.87 (m, 2H), 0.65 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ の MS ESI 計算値 303.2、実測値 303.2。

【0446】

実施例 I-2: 1-(2-((1S, 3aS, 3bR, 5aS, 7R, 9aR, 9bS, 11aS)-7-ヒドロキシ-7, 11a-ジメチルヘキサデカヒドロインドノ[4, 5-c]クロメン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (I-A17) の合成

【化60】



【0447】

I-A16 の合成

I-A15 (150 mg, 0.5 mmol) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、HBr (18.9 mg, 0.1 mmol, 水中 40%) および Br_2 (74.7 mg, 0.5 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (20 mL, 飽和) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、I-A16 (170 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.95–3.89 (m, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.39–3.25 (m, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.82 (t, 1H), 2.26–2.13 (m, 1H),

1.98–1.69 (m, 5H), 1.67–1.61 (m, 3H), 1.53–1.43 (m, 2H), 1.42–1.29 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24–1.15 (m, 3H), 1.02–0.90 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).

【0448】

I-A17の合成

I-A16 (170mg, 0.4mmol) のアセトン (3mL) 中の溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (59.4mg, 0.6mmol) および K_2CO_3 (175mg, 1.3mmol) を添加した。混合物を 25℃で16時間攪拌した。混合物に水 (20mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×20mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中30～80% EtOAc) によって精製して、I-A17 (100mg, 上記2工程で52%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.06–4.86 (m, 2H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.37–3.29 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.29–2.17 (m, 1H), 2.11–2.04 (m, 1H), 1.92–1.70 (m, 4H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.55–1.47 (m, 2H), 1.44–1.28 (m, 3H), 1.28–1.18 (m, 6H), 1.04–0.81 (m, 3H), 0.71 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%、 $C_{24}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値412.2、実測値412.2。

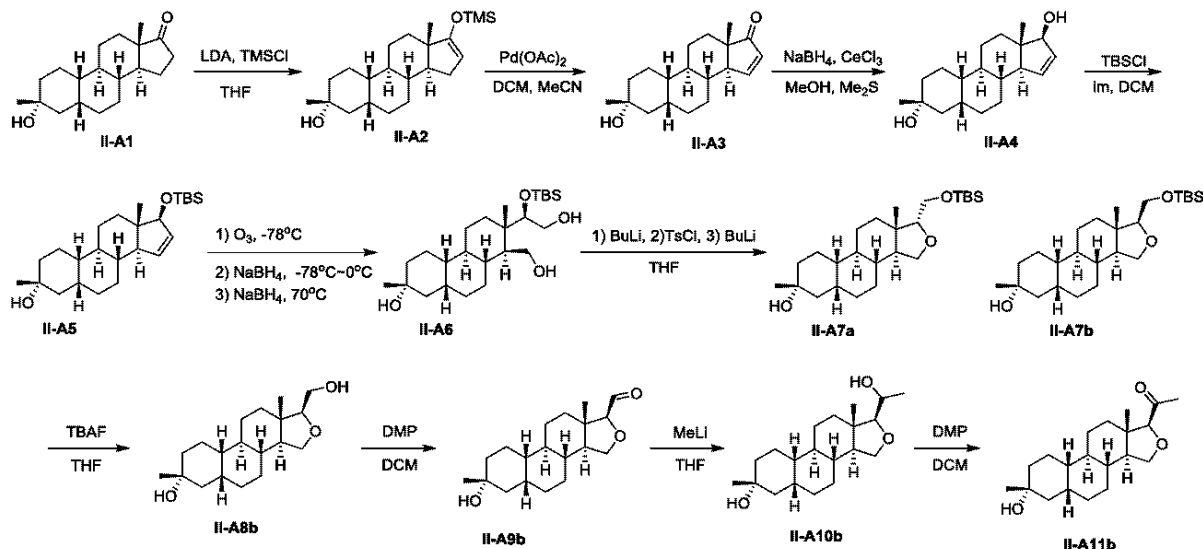
【0449】

式 (II-I)、(II-II)、および (II-III) の略語：

略語：PE：石油エーテル；TLC：薄層クロマトグラフィ；石油エーテル；EtOAc：酢酸エチル；THF：テトラヒドロフラン；PCC：クロロクロム酸ピリジニウム；TLC：薄層クロマトグラフィ；*t*-BuOK：カリウム *tert*-ブトキシド；9-BBN：9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン；Pd (*t*-Bu₃P)₂：ビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0)；AcCl：塩化アセチル；*i*-PrMgCl：イソプロピルマグネシウムクロリド；TBSCl：*tert*-ブチル (クロロ) ジメチルシラン；(*i*-PrO)₄Ti：チタネートライソプロポキシド；BHT：2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド；Me：メチル；*i*-Pr：イソプロピル；*t*-Bu：*tert*-ブチル；Ph：フェニル；Et：エチル；Bz：ベンゾイル；BzCl：塩化ベンゾイル；CsF：フッ化セシウム；DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド；DCM：ジクロロメタン；DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；DMP：デス・マーチン・ペルヨージナン；EtMgBr：エチルマグネシウムブロミド；EtOAc：酢酸エチル；TEA：トリエチルアミン；AlaOH：アラニン；Boc：*tert*-ブトキシカルボニル。Py：ピリジン；TBAF：フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム；THF：テトラヒドロフラン；TBS：*tert*-ブチルジメチルシリル；TMS：トリメチルシリル；TMSCF₃：(トリフルオロメチル) トリメチルシラン；Ts：*p*-トルエンスルホン；Bu：ブチル；Ti (OiPr)₄：テトライソプロポキシチタン；LAH：水素化アルミニウムリチウム；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；LiOH·H₂O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス (2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド)；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：*tert*-ブトキシカルボニル；MTBE：メチル *tert*-ブチルエーテル；K-セレクトリド：カリウムトリ (*s*-ブチル) ボロヒドリド。

実施例 II-1：1-((1S, 3aS, 3bR, 5aR, 7R, 9aS, 9bR, 11aS)-7-ヒドロキシ-7, 11a-ジメチルヘキサデカヒドロフェナントロ [1, 2-c] フラン-1-イル) エタン-1-オン (II-A11b) の合成

【化 6 1】



10

【0 4 5 0】

II-A2の合成

i-Pr₂NH (13.8 g, 137 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、BuLi (54.8 mL, 2.5 M, 137 mmol) を -70°C で添加した。混合物を 0°C に加温し、0°C で 10 分間攪拌した。混合物に、II-A1 (特許明細書 WO 2014/169833 号で報告されている) (10 g, 34.4 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液を -70°C で添加した。混合物を -70°C で 1 時間攪拌した。混合物に TMSCl (11.1 g, 103 mmol) を添加した。混合物を -70°C で 1 時間および 0°C で 15 分間攪拌した。混合物を NH₄Cl (100 mL, 飽和) によってクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-A2 (16.2 g) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.52–4.45 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.90–1.55 (m, 7H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.35–1.20 (m, 7H), 1.20–1.00 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)。

【0 4 5 1】

II-A3の合成

II-A2 (16.2 g, 44.6 mmol) の DCM (240 mL) およびアセトニトリル (80 mL) 中の溶液に、Pd(OAc)₂ (10 g, 44.6 mmol) を添加した。混合物を 15°C で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、DCM (100 mL) で洗浄した。合わせた有機濾液を Na₂EDTA (15 g) および Na₂CO₃ (10 g) の水 (200 mL) 中の混合溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 15~50% EtOAc) によって精製して、II-A3 (9 g, 上記 2 工程で 90%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.52 (dd, J = 0.8, 6.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.43–2.41 (m, 1H), 1.96–1.61 (m, 8H), 1.59–1.26 (m, 13H), 1.26–1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H); LC-ELSD 純度 99%、C₁₉H₂₇O [M+H-H₂O] + の MS ESI 計算値 271.2、実測値 271.2。

【0 4 5 2】

II-A4の合成

50

II-A3 (7.5 g, 26.0 mmol) の MeOH (150 mL) および THF (30 mL) 中の溶液に、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10.6 g, 28.6 mmol) および Me_2S (400 mg, 6.4 mmol) を添加した。混合物を 15°C で 1 時間攪拌した。−5°C で維持しながら、 NaBH_4 (983 mg, 26.0 mmol) を、小片に分割して添加した。混合物を 0°C で 10 分間攪拌した。混合物を NH_4Cl (50 mL, 飽和) によってクエンチし、水 (300 mL) で希釈し、濾過した。固体を水 (3×50 mL) で洗浄し、減圧下乾燥させて、II-A4 (7.3 g, 97%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.91 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.72–5.56 (m, 1H), 4.38–4.26 (m, 1H), 1.92–1.80 (m, 5H), 1.74–1.60 (m, 3H), 1.55–1.28 (m, 13H), 1.25–1.07 (m, 3H), 0.82 (s, 3H); LC-ELSD 純度 99%, $\text{C}_{19}\text{H}_{28} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ の MS ESI 計算値 255.2、実測値 255.3。

[0453]

II-A5 の合成

II-A4 (7.7 g, 26.5 mmol) の DCM (100 mL) 中の懸濁物に、*i*m (5.41 g, 79.5 mmol) および TBSCl (5.98 g, 39.7 mmol) を添加した。混合物を、15°C で 1 時間攪拌した。混合物に水 (100 mL) を添加し、濾過した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~15% EtOAc) によって精製して、II-A5 (10.8 g, 100%) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.88–5.78 (m, 1H), 5.62–5.52 (m, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 1.90–1.60 (m, 7H), 1.55–1.35 (m, 8H), 1.35–1.20 (m, 6H), 1.20–1.05 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.15–0.00 (m, 6H)。

[0454]

II-A6 の合成

II-A5 (8.8 g, 21.7 mmol) の DCM (200 mL) および MeOH (200 mL) 中の溶液に、 NaHCO_3 (8.8 g, 104 mmol) を添加した。混合物が青色に変わるまで (約 10 分間)、混合物にオゾン (1 atm) を −70°C で通した。O₂ をこの溶液にさらに 5 分間通した。混合物に NaBH_4 (3.28 g, 86.8 mmol) を −70°C で分割して添加し、溶液を 1 時間にわたって 0°C に加温した。混合物を NH_4Cl (200 mL, 飽和水溶液) によってクエンチし、DCM (200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、10 g のラクトール中間体を泡様固体として得た。

ラクトール中間体 (10 g) の THF (50 mL) および *i*-PrOH (50 mL) 中の溶液に、 NaBH_4 (4 g, 106 mmol) を添加した。混合物を 70°C で 20 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (200 mL, 飽和) によってクエンチし、濃縮してほとんどの有機溶媒を除去した。残渣を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 25~50% EtOAc) によって精製して、II-A6 (7.2 g, 75%) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.80–3.55 (m, 5H), 3.15–2.85 (br, 1H), 2.70–2.40 (br, 1H), 1.90–1.50 (m, 11H), 1.45–1.05 (m, 12H), 1.00–0.85 (m, 12H), 0.09 (s, 6H)。

[0455]

II-A7a および II-A7b の合成

II-A6 (5.6 g, 12.7 mmol) の THF (60 mL) 中の溶液に、BuLi (5.6 mL, ヘキサン中 2.5 M, 14 mmol) を 0°C で添加し、10 分間攪拌し

た。混合物に、THF (30 mL) 中のTsCl (2.64 g, 13.9 mmol) を0℃で添加し、10分間攪拌した。混合物に、BuLiの別のバッチ (5.6 mL, ヘキサン中2.5 M, 14 mmol) を0℃で添加し、30分間攪拌した。混合物に、THF (10 mL) 中のTsCl (500 mg) を0℃で添加し、10分間攪拌した。BuLiの別のバッチ (5.6 mL, ヘキサン中2.5 M, 14 mmol) を0℃で添加し、30分間攪拌した。BuLiの別のバッチ (5.6 mL, ヘキサン中2.5 M, 14 mmol) を30℃で添加し、1時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) によってクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~50% EtOAc) によって精製して、II-A7a (2.8 g, 44%) およびII-A7b (1.7 g, 27%) の両方を油状物として得た。エピマーをHMBCによって帰属させた。

II-A7a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.48 (dt, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 1.90–1.60 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.30–1.00 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

II-A7b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 1.90–1.60 (m, 7H), 1.50–1.00 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).

【0456】

II-A8bの合成

II-A7b (1.7 g, 4.0 mmol) のTHF (20 mL) 中の溶液に、TBAF (3.13 g, 12 mmol) を添加した。混合物を20℃で4時間攪拌した。混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、水 (3×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた材料をPE (50 mL) と共に60℃にて磨砕して、II-A8b (1.1 g, 89%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80–3.60 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.75–1.60 (m, 6H), 1.50–1.050 (m, 15H), 0.78 (s, 3H); LC-ELSD/MS純度99%、C₁₉H₃₁O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値291.2、実測値291.3。

【0457】

II-A9bの合成

II-A8b (1.28 g, 4.1 mmol) のDCM (30 mL) 中の溶液に、DMP (3.51 g, 8.3 mmol) を25℃で添加し、内部温度を30℃まで上昇させた。混合物を30℃で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ (100 mL, 飽和) およびNa₂S₂O₃ (100 mL, 飽和) の混合溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-A9b (1.2 g, 95%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.90–3.80 (m, 2H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 1.95–1.75 (m, 6H), 1.75–1.60 (m, 7H), 1.50–1.20 (m, 14H), 0.91 (s, 3H).

【0458】

II-A10bの合成

II-A9b (1.2 g, 3.9 mmol) の THF (30 mL) 中の溶液に、MeLi (24.4 mL, 1.6 M, 39 mmol) を -70°C で添加した。混合物を -70°C で1時間攪拌し、 0°C に加温し、10分間攪拌した。混合物を水 (50 mL) によってクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-A10b (1.16 g, 92%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.6$, 11.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95–1.60 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 7H), 1.30–1.10 (m, 8H), 0.90–0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 321.2、実測値 321.2。

[0459]

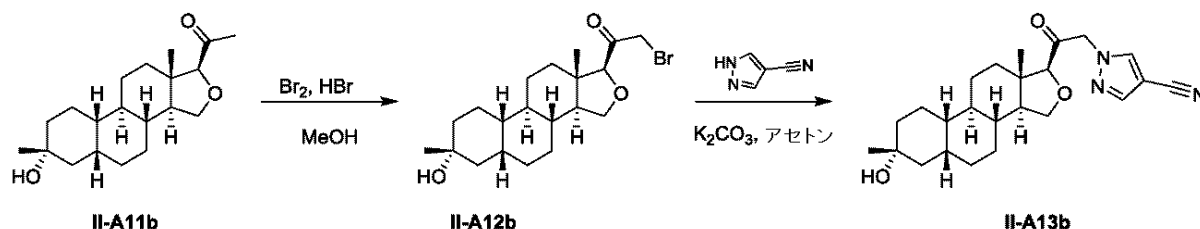
II-A11bの合成

II-A10b (1.16 g, 3.6 mmol) の DCM (30 mL) 中の溶液に、DMP (3.04 g, 7.2 mmol) を 25°C で添加し、内部温度を 30°C まで上昇させた。混合物を 30°C で1時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (100 mL, 飽和) および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL, 飽和) の混合溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 10~30% EtOAc) によって精製して、II-A11b (570 mg, 50%, 24 mg 生成) を固体として得た。構造を 2D NMR によって確認した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.6$, 11.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95–1.60 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 7H), 1.30–1.10 (m, 8H), 0.90–0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 321.2、実測値 321.2。

実施例 II-2: 1-(2-((1S, 3aS, 3bR, 5aR, 7R, 9aS, 9bR, 11aS)-7-ヒドロキシ-7, 11a-ジメチルヘキサデカヒドロフェナントロ[1, 2-c]フラン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (II-A13b) の合成

[化62]



[0460]

II-A12bの合成

II-A11b (150 mg, 0.47 mmol) の MeOH (3 mL) 中の溶液に、HBr (18.9 mg, 0.1 mmol, 水中 40%) および Br_2 (74.7 mg, 0.47 mmol) を 25°C で添加した。混合物を 25°C で3時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (10 mL, 飽和) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-A12b (200 mg)

g) を固体として得た。

【0461】

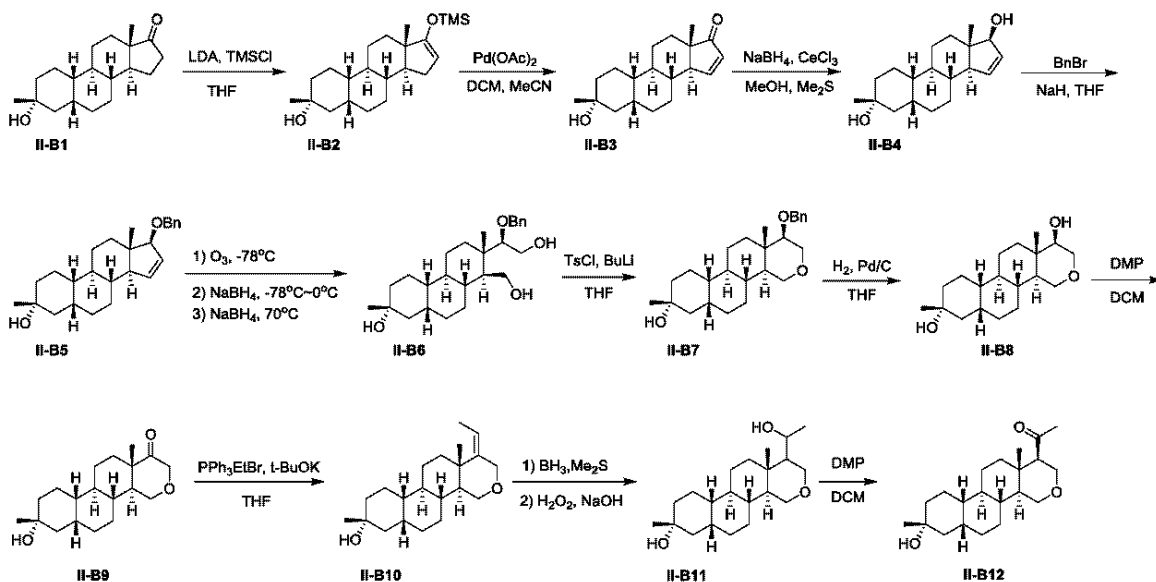
II-A13bの合成

II-A12b (200mg, 0.5mmol) のアセトン (3mL) 中の溶液に、4-シアノピラゾール (69.9mg, 0.8mmol) および K_2CO_3 (345mg, 2.5mmol) を添加した。混合物を 25℃で16時間攪拌した。混合物に水 (20mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×20mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中25~60% EtOAc) によって精製して、II-A13b (100mg) を得た。材料 (100mg) を HPLC 分離によって精製して、II-A13b (4mg, 2%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.85–7.80 (m, 2H), 5.38–5.09 (m, 2H), 4.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.95–1.66 (m, 7H), 1.52–1.37 (m, 8H), 1.35–1.19 (m, 7H), 1.17–1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%、 $C_{24}H_{34}N_3O_3$ [M+H]⁺のMS ESI計算値412.2、実測値412.2。

実施例3: 1-((1R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-ヒドロキシ-8, 12a-ジメチルヘキサデカヒドロ-2H-ナフト[1, 2-h]イソクロメン-1-イル)エタン-1-オン (II-B12) の合成

【化63】



【0462】

II-B2の合成

i-Pr₂NH (13.8g, 137mmol) のTHF (100mL) 中の溶液に、BuLi (54.8mL, 2.5M, 137mmol) を-70℃で添加し、これを0℃に加温し、10分間攪拌した。-70℃の新たに調製したLDA溶液に、II-B1 (10g, 34.4mmol, 特許「WO2014/169833号、2014年、A1」で報告されている) のTHF (100mL) 中の溶液を添加した。-70℃で1時間の攪拌後、混合物を、THF中のTMSCl (11.1g, 103mmol) に添加した。-70℃で1時間、次いで、0℃で15分間の攪拌後、混合物をNH₄Cl (100mL, 飽和) でクエンチし、EtOAc (200mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-B2 (16.2g) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.52–4.45 (m, 1

H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.90–1.55 (m, 7H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.35–1.20 (m, 7H), 1.20–1.00 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

【0463】

II-B3の合成

II-B2 (16.2 g, 44.6 mmol) のDCM (240 mL) およびMeCN (80 mL) の溶液に、Pd(OAc)₂ (10 g, 44.6 mmol) を添加した。15℃で16時間の攪拌後、反応混合物をセライトのパッドで濾過し、DCM (100 mL) で洗浄した。合わせた有機濾液をNa₂EDTA (15 g) およびNa₂CO₃ (10 g) の水 (200 mL) 中の混合溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、フラッシュカラム (PE中15~50% EtOAc) によって精製して、II-B3 (9 g, 上記2工程で収率90%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.52 (dd, J = 0.8, 6.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.43–2.41 (m, 1H), 1.96–1.61 (m, 8H), 1.59–1.26 (m, 13H), 1.26–1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%、C₁₉H₂₇O [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値271.2、実測値271.2。

【0464】

II-B4の合成

II-B4 (7.5 g, 26.0 mmol) のMeOH (150 mL) およびTHF (30 mL) 中の溶液に、CeCl₃·7H₂O (10.6 g, 28.6 mmol) およびMe₂S (400 mg, 6.4 mmol) を添加した。15℃で1時間の攪拌後、-5℃に維持しながら、NaBH₄ (983 mg, 26.0 mmol) を、小片に分割して添加した。0℃で10分間の攪拌後、混合物をNH₄Cl (50 mL, 飽和) でクエンチし、水 (300 mL) で希釈し、濾過した。固体を水 (3×50 mL) で洗浄し、減圧下乾燥させてII-B4 (7.3 g, 97%) を得た。NOEによってH17を位置化学的に帰属させた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.72–5.56 (m, 1H), 4.38–4.26 (m, 1H), 1.92–1.80 (m, 5H), 1.74–1.60 (m, 3H), 1.55–1.28 (m, 13H), 1.25–1.07 (m, 3H), 0.82 (s, 3H); LC-ELSD/MS純度99%、C₁₉H₂₈ [M+H-2H₂O]⁺のMS ESI計算値255.2、実測値255.3。

【0465】

II-B5の合成

20℃のII-B4 (4.5 g, 15.4 mmol) のTHF (50 mL) 中の懸濁物に、NaH (2.45 g, 60%, 61.6 mmol) およびBnBr (10.5 g, 61.6 mmol) およびHMPA (2.75 g, 15.4 mmol) を添加した。40℃で16時間の攪拌後、混合物をNH₄Cl溶液 (50 mL, 飽和) でクエンチし、PE/EtOAc (10:1, 300 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (PE中0~30% EtOAc) によって精製して、II-B5 (5.4 g, 92%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.45–7.30 (m, 5H), 5.95–5.85 (m, 1H), 5.75–5.65 (m, 1H), 4.70–4.50 (m, 2H), 4.15–4.10 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 8H), 1.75–1.50 (m, 6H), 1.50–1.30 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.20–1.05 (m, 2H), 0.83 (s, 3H)。

【0466】

II-B6の合成

II-B5 (4.99 g, 13.1 mmol) の DCM (50 mL) および MeOH (50 mL) 中の溶液に、NaHCO₃ (4.99 g, 59.4 mmol) を添加した。混合物が青色に変わるまで (約 10 分間)、混合物にオゾン (1 atm) を -70 °C で通し、その後、溶液が無色に変わるまで O₂ をさらに 5 分間通した。混合物に NaBH₄ (1.98 g, 52.4 mmol) を -70 °C で分割して添加した。1 時間にわたる 0 °C への加温後、混合物を NH₄Cl (100 mL, 飽和水溶液) でクエンチし、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、ラクトール中間体 (4.4 g) を得た。

ラクトール中間体 (4.4 g) の THF (20 mL) および i-PrOH (20 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (1.86 g, 49.4 mmol) を添加した。70 °C で 16 時間の攪拌後、混合物を NH₄Cl (30 mL, 飽和) によってクエンチし、濃縮してほとんどの有機溶媒を除去した。残渣を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 25 ~ 50 % EtOAc) によって精製して、II-B6 (2.9 g, 53 %) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.45–7.30 (m, 5 H), 4.80–4.65 (m, 2 H), 3.95–3.80 (m, 2 H), 3.70–3.60 (m, 2 H), 3.40–3.35 (m, 1 H), 2.40–2.10 (br, 2 H), 1.90–1.70 (m, 4 H), 1.70–1.40 (m, 8 H), 1.40–1.35 (m, 4 H), 1.35–1.20 (m, 4 H), 1.20–1.00 (m, 3 H), 0.95 (s, 3 H).

[0467]

II-B7 の合成

II-B6 (2.9 g, 6.96 mmol) の THF (45 mL) 中の溶液に、BuLi (3.06 mL, ヘキサン中 2.5 M, 7.6 mmol) を 0 °C で添加した。10 分間の攪拌後、THF (5 mL) 中の TsCl (1.45 g, 1.83 mmol) を 0 °C で添加した。10 分間の攪拌後、さらなる BuLi (3.06 mL, ヘキサン中 2.5 M, 7.6 mmol) を 0 °C で添加した。30 分間の攪拌後、BuLi の第 3 のバッチ (2 mL, ヘキサン中 2.5 M, 5.0 mmol) を 0 °C で添加した。10 分間の攪拌後、THF (3 mL) 中のさらなる TsCl (1.0 g, 5.2 mmol) を 0 °C で添加した。さらなる 10 分後、BuLi の最終バッチ (2 mL, ヘキサン中 2.5 M, 5.0 mmol) を 0 °C で添加し、30 分間攪拌した。混合物を、NH₄Cl (20 mL, 飽和) によってクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機溶液を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、EtOAc (15 mL) から磨砕して、II-B7 (1.5 g, 54 %) を固体として得た。C17a の立体化学的帰属を、HMBC によって確認した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.36–7.27 (m, 5 H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 4.4, 11.6 Hz, 1 H), 3.40 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.14 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1 H), 2.05–2.00 (m, 1 H), 1.90–1.85 (m, 1 H), 1.80–1.65 (m, 4 H), 1.55–1.30 (m, 10 H), 1.26 (s, 3 H), 1.15–1.00 (m, 4 H), 0.97 (s, 3 H).

[0468]

II-B8 の合成

II-B7 (1.9 g, 4.8 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、Pd(OH)₂/C (乾燥, 10 %, 1 g) を N₂ 下で添加した。懸濁物を減圧下で脱気し、H₂ でパージすることを 3 回行った。混合物を H₂ (45 psi) 下にて 40 °C で 16 時間攪拌して、黒色懸濁物を得た。混合物をセライトのパッドで濾過し、THF (3 × 10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc (20 mL) から磨砕して、II-B8 (1.

1 g, 75%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.74 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.45–3.30 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.00–1.85 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 3H), 1.65–1.50 (m, 3H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.35–1.20 (m, 6H), 1.15–0.95 (m, 4H), 0.93 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ の MS ESI 計算値 273.2、実測値 273.2。

【0469】

II-B9 の合成

II-B8 (0.4 g, 1.3 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、DMP (1.09 g, 2.6 mmol) を 25°C で添加した。30°C で1時間の攪拌後、反応混合物を NaHCO_3 (50 mL, 飽和) および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL, 飽和) の混合溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 10~30% EtOAc) によって精製して、II-B9 (370 mg, 92%, 不純) を油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.12 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 6.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.85–1.70 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.55–1.50 (m, 1H), 1.45–1.25 (m, 11H), 1.25–0.95 (m, 6H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ の MS ESI 計算値 289.2、実測値 289.1。

【0470】

II-B10 の合成

EtPPh₃Br (10 g, 27 mmol) の THF (40 mL) 中の混合物に、*t*-BuOK (3.02 g, 27 mmol) を N_2 下で添加した。50°C で30分間の攪拌後、II-B9 (1.38 g, 4.5 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を、50°C で添加した。60°C で16時間の攪拌後、反応混合物 (reaction mixture) を 10% NH_4Cl 水溶液 (30 mL) で15°C にてクエンチし、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 10~20% EtOAc) によって精製して、II-B10 (1.38 g, 96%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.30–5.20 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.95–3.80 (m, 2H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.80–1.65 (m, 4H), 1.65–1.50 (m, 3H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.30–1.20 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.10–1.00 (m, 3H)。

【0471】

II-B11 の合成

II-B10 (1.18 g, 3.7 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.84 mL, 10 M, 18.5 mmol) を添加した。25°C で16時間の攪拌後、EtOH (3.4 g, 74 mmol)、その後、NaOH (7.39 mL, 5 M, 37 mmol) および H_2O_2 (3.69 mL, 10 M, 37 mmol) を滴下により添加した。50°C で1時間の攪拌後、混合物を Na_2SO_3 (60 mL, 10%) によってクエンチし、EtOAc (80 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、II-B11 (1.6 g) を固体として得た。

【0472】

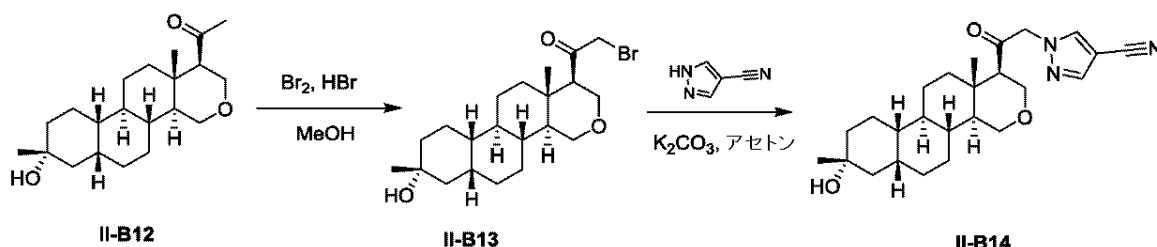
II-B12 の合成

II-B11 (1.6 g, 4.7 mmol) の DCM (30 mL) 中の溶液に、DMP (4.02 g, 9.5 mmol) を 25℃ で添加した。30℃ で 1 時間の攪拌後、混合物を、NaHCO₃ (100 mL, 飽和) および Na₂S₂O₃ (100 mL, 飽和) の混合溶液で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 20~40% EtOAc) によって精製して、II-B12 (0.99 g, 2 工程の収率 80%) を油状物として得た。II-B12 のバッチ (150 mg) を、分取 HPLC (装置: AA; カラム: Xbridge 150×30 mm×10 μm; 条件: 水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN; B: 48 で開始; B: 68 で終了; 勾配時間 (分): 7; 100% B 保持時間 (分): 0; 流量 (mL/分): 25) によってさらに精製し、凍結乾燥させて、II-B12 (62 mg) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.81 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.89–1.67 (m, 5H), 1.55–1.23 (m, 15H), 1.14–0.98 (m, 6H); LC-ELSD/MS 純度 99%、C₂₁H₃₃O₂ [M+H-H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 317.2、実測値 317.2。

10

実施例 4: 1-(2-((1R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-ヒドロキシ-8, 12a-ジメチルヘキサデカヒドロ-2H-ナフト[1, 2-h]イソクロメン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (II-B14) の合成
【化 64】

20



30

【0473】

II-B13 の合成

II-B12 (220 mg, 0.65 mmol) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、HBr (26.5 mg, 0.13 mmol, 40% 水溶液) および Br₂ (105 mg, 0.65 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 3 時間の攪拌後、混合物を NaHCO₃ (2 mL, 飽和) によってクエンチし、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、II-B13 (220 mg, 収率 81%) を固体として得た。

【0474】

II-B14 の合成

II-B13 (220 mg, 0.53 mmol) のアセトン (3 mL) 中の溶液に、4-シアノーピラゾール (197 mg, 2.1 mmol) および K₂CO₃ (292 mg, 2.1 mmol) を添加した。25℃ で 16 時間の攪拌後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を濃縮し、分取 HPLC (装置: BF; カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; B: 50 で開始; B: 70 で終了; 勾配時間 (分): 7.5; 100% B 保持時間 (分): 2; 流量 (mL/min): 30) によって精製し、凍結乾燥させ、MeCN/H₂O (20 mL, 1:1) から再結晶して、II-B14 (84 mg, 37%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDC

40

50

l_3) δ_H , 7.84–7.78 (m, 2H), 5.07 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.88–3.77 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 3.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 3.6, 11.2$ Hz, 1H), 1.89–1.69 (m, 5H), 1.55–1.24 (m, 15H), 1.16–0.99 (m, 6H); LC-ELSD/MS 純度 99%, $C_{25}H_{34}N_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ の MS ESI 計算値 408.3、実測値 408.2。

【0475】

生物学的データ

TBPS 結合のステロイド阻害

【0476】

5mM GABA の存在下においてラット脳皮質膜を使用する [35S] - t-ブチルピシクロホスホロチオネート (TBPS) 結合アッセイが報告されている (Gee ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346–353; Hawkinson ら、Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977–985; Lewin, A. H ら、Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189–194)。

【0477】

簡潔には、二酸化炭素で麻酔された Sprague-Dawley ラット (200–250 g) の断頭術後、速やかに皮質を取り出す。その皮質を、ガラス/テフロン (登録商標) ホモジナイザーを使用して 10 体積の氷冷 0.32 M スクロース中でホモジナイズし、4℃、1500 × g において 10 分間遠心分離する。得られた上清を 4℃、10,000 × g において 20 分間遠心分離して、P2 ペレットを得る。その P2 ペレットを、200 mM NaCl / 50 mM リン酸 Na-K pH 7.4 緩衝液に再懸濁し、4℃、10,000 × g において 10 分間遠心分離する。この洗浄手順を 2 回繰り返し、ペレットを 10 体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート (100 mL) を、3 nM [35S] - TBPS、および 5 mM GABA の存在下のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解された試験薬物 (最終 0.5%) の 5 mL のアリコートとともにインキュベートする。このインキュベーションによって、緩衝液を含む 1.0 mL という最終体積が生じる。非特異的結合が、2 mM 非標識 TBPS の存在下において測定され、それは、15–25% の範囲である。室温での 90 分間のインキュベーションの後、細胞回収器 (Brandell) を使用するガラスファイバーフィルター (Schleicher and Schuell No. 32) での濾過によってアッセイを終了させ、氷冷緩衝液で 3 回すすぐ。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって測定する。各濃度について平均された各薬物に対するデータ全体の非線形カーブフィッティングを、Prism (GraphPad) を使用して行う。F 検定によって平方和が有意に低い場合、完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにデータを当てはめる。同様に、F 検定によって平方和が有意に低い場合、1 成分阻害モデルの代わりに 2 成分阻害モデルにデータを当てはめる。特異的結合の 50% 阻害をもたらす試験化合物の濃度 (IC50) および阻害の最大程度 (Imax) を、データ全体に対して使用された同じモデルを用いて個々の実験について測定し、次いで、その個々の実験の平均値 ± SEM を計算する。ピクロトキシンは、これらの研究のためのポジティブコントロールとして働く。なぜなら、TBPS 結合を強く阻害することが実証されているからである。

【0478】

様々な化合物を、インビトロにおける [35S] - TBPS 結合の調節因子としての潜在能力を測定するためにスクリーニングするまたはスクリーニングし得る。これらのアッセイは、上記に従って行われるまたは行われ得る。

実施例 I-3

【0479】

10

20

30

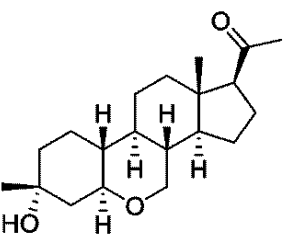
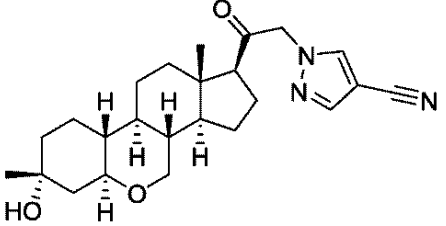
40

50

以下の表 I-1 では、A は $0.1 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、B は $0.1 \mu\text{M}$ から $1 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、C は $1 \mu\text{M}$ から $10 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、D は $10 \mu\text{M}$ 以上を意味する。

【表 1】

表 I-1:

実施例	化合物 ID	構造	IC_{50} (μM)
I-1	I-A15		C
I-2	I-A17		C

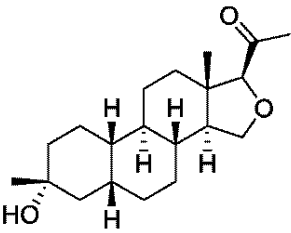
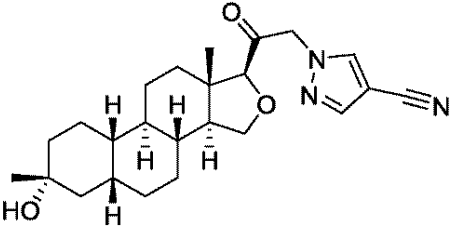
【0480】

実施例 II-9:

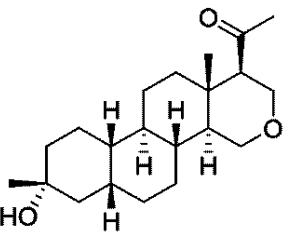
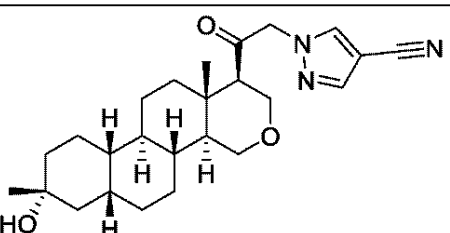
以下の表 II-2 では、A は $0.1 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、B は $0.1 \mu\text{M}$ から $1 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、C は $1 \mu\text{M}$ から $10 \mu\text{M}$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、D は $10 \mu\text{M}$ 以上を意味する。

【表 2 - 1】

表 II-2:

実施例	化合物 ID	構造	IC ₅₀ (μM)
II-1	II-A11b		D
II-2	II-A13b		C

【表 2 - 2】

II-3	II-B12		B
II-4	II-B14		B

【0481】

等価物および範囲

請求項において、冠詞（例えば、「a」、「an」および「the」）は、反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、1つまたはそれより多いことを意味し得る。反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、ある群の1つ以上のメンバー間に「または」を含む請求項または説明は、1つの、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連していることを満たすと考えられる。本発明は、その群の厳密に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。本発明は、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。

10

【0482】

さらに、本発明は、列挙される請求項の1つ以上からの1つ以上の制限、エレメント、節および記述用語が別の請求項に導入されているすべてのバリエーション、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように改変され得る。エレメントが、例えば、マーカッシュ群の形式でリストとして提示される場合、そのエレメントの各部分群もまた開示され、任意のエレメントが、その群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の局面が、特定のエレメントおよび／または特徴を含むと言及される場合、本発明または本発明の局面のある特定の実施形態は、そのようなエレメントおよび／もしくは特徴からなるかまたはそれらから本質的になると理解されるべきである。単純にする目的で、それらの実施形態は、この通りの言葉で本明細書中に明確に示されていない。用語「含む (comprising)」および「含む (containing)」は、オープンであるように意図されており、さらなるエレメントまたは工程を含むことを許容することも注意されたい。範囲が与えられている場合、終点は含まれる。さらに、別段示されないかまたは別段文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、本発明の種々の実施形態において述べられた範囲内の任意の特定の値または部分範囲をその範囲の下限の単位の10分の1まで想定し得る。

20

30

【0483】

本願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学術論文、および他の刊行物（これらのすべてが、参照により本明細書中に援用される）について言及する。援用される任意の参考文献と本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配するものとする。さらに、従来技術の範囲内に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の1つ以上から明白に除外され得る。そのような実施形態は、当業者に公知であると見なされるので、それらは、その除外が本明細書中に明示的に示されなかったとしても、除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関係しているか否かを問わず、任意の請求項から、任意の理由で除外され得る。

【0484】

当業者は、単なる慣用的な実験法を使用して、本明細書中に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識し得るかまたは確かめることができるだろう。本明細書中に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、それは、添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。当業者は、以下の特許請求の範囲に定義されるような本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および改変が行われ得ることを認識するだろう。

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/617,134

(32)優先日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ロビチャウド, アルバート ジーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02110, ボストン, フランクリン ストリート 1, ユ
ニット 4105

(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マールボロー, ベイカー ドライブ 25

(72)発明者 ブランコーピヤド, マリア ヘスス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, セスダ ストリート 72

(72)発明者 ラ, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02467, チェスナット ヒル, ランドルフ ロード 51

(72)発明者 ハリソン, ボイド エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550, プリンストン ジャンクション, ウィートスト
ン コート 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2016-517851(JP, A)

特表平10-509458(JP, A)

Tetrahedron, 2007年, 63, 11355-11362

Tetrahedron, 2006年, 62, 4762-4768

Tetrahedron, 2005年, 61, 2269-2278

J. Med. Chem., 2006年, 49, 3225-3234

Steroids, 2000年, 65, 349-356

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07J

A61K 31/

A61P

CAplus/REGISTRY (STN)