

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6966486号
(P6966486)

(45) 発行日 令和3年11月17日 (2021. 11. 17)

(24) 登録日 令和3年10月25日 (2021. 10. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 23/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/20 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C 0 7 J 9/00 C S P

A 6 1 P 23/00

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 35/00

請求項の数 43 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-568810 (P2018-568810)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月7日 (2017. 7. 7)
 (65) 公表番号 特表2019-519587 (P2019-519587A)
 (43) 公表日 令和1年7月11日 (2019. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/041199
 (87) 国際公開番号 W02018/009867
 (87) 国際公開日 平成30年1月11日 (2018. 1. 11)
 審査請求日 令和2年6月30日 (2020. 6. 30)
 (31) 優先権主張番号 62/359, 532
 (32) 優先日 平成28年7月7日 (2016. 7. 7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 514058913
 セージ セラピューティクス, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト
 ストリート 2 1 5
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

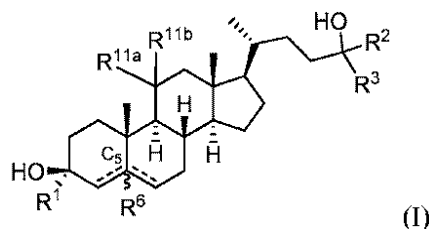
(54) 【発明の名称】 オキシステロールおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 3 9】



(I)

[式中、

R¹ は、水素または C₁ - C₆ アルキルであり；R² および R³ の各々は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルもしくはカルボシクリルであるか、またはR² および R³ は、それらが結合している炭素原子と一緒に 3 ~ 8 員環を形成し；R⁶ は存在しないか、または水素であり；R^{11a} は、水素もしくは C₁ - C₆ アルキルであり、そして R^{11b} は、-OH もしくは C₁ - C₆ アルキルであるか、または R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオ

キソを形成し；そして

【化 4 0】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで、一方の

【化 4 1】

=====

が二重結合である場合、他方の

【化 4 2】

=====

10

は単結合であり；そして

【化 4 3】

=====

の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない] の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R^1 は C_{1-6} アルキルである、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。

20

【請求項 3】

R^1 は、水素、メチルもしくはエチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である、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 4】

R^1 は非置換 C_{1-6} アルキルである、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 5】

R^1 は水素である、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。

30

【請求項 6】

R^1 は $-CH_3$ である、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 7】

R^1 は $-CH_2CH_3$ である、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 8】

R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、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 9】

R^2 および R^3 の各々は独立して、メチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである、請求項 8 に記載の化合物 またはその薬学的に受容可能な塩。

40

【請求項 10】

R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である、請求項 8 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 11】

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、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 12】

50

R^{11a} は水素であり、そして R^{11b} は -OH である、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 13】

R^{11a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして R^{11b} は -OH である、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 14】

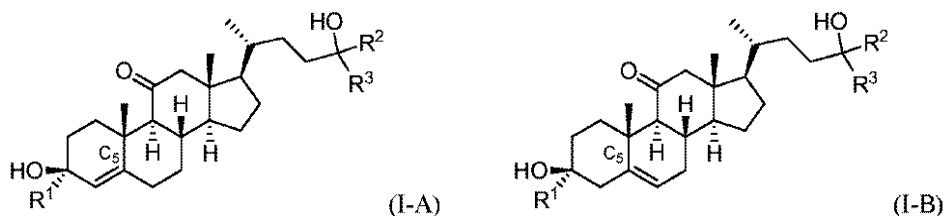
R^{11a} および R^{11b} は互いに合わさってオキソを形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

式 (I) の前記化合物は、式 (I-A) もしくは式 (I-B) :

10

【化 44】



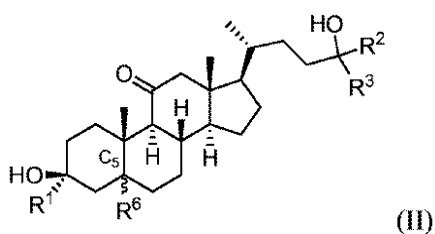
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

20

式 (I) の前記化合物は、式 (II) :

【化 46】



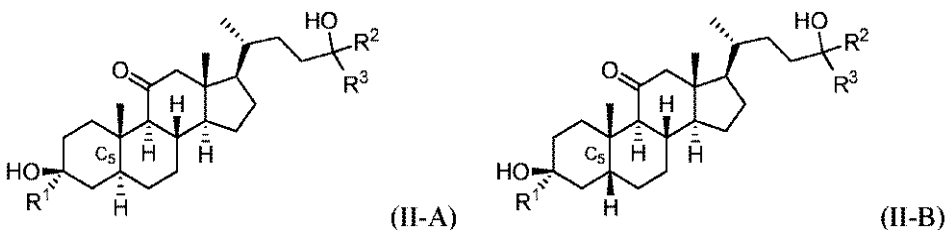
30

の化合物である、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 17】

式 (II) の前記化合物は、式 (II-A) もしくは式 (II-B) :

【化 47】



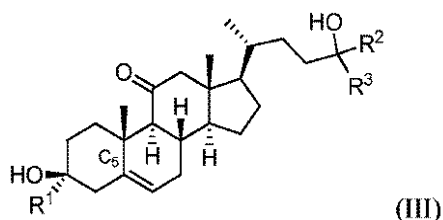
40

の化合物である、請求項 16 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 18】

式 (I) の前記化合物は、式 (III) :

【化 50】



の化合物である、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 19】

R^1 は C_{1-6} アルキルである、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 20】

R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 21】

R^1 は非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 22】

R^1 は水素である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 23】

R^1 は $-CH_3$ である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 24】

R^1 は $-CH_2CH_3$ である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 25】

R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 26】

R^2 および R^3 の各々は独立して、メチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである、請求項 25 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 27】

R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である、請求項 25 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 28】

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項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 29】

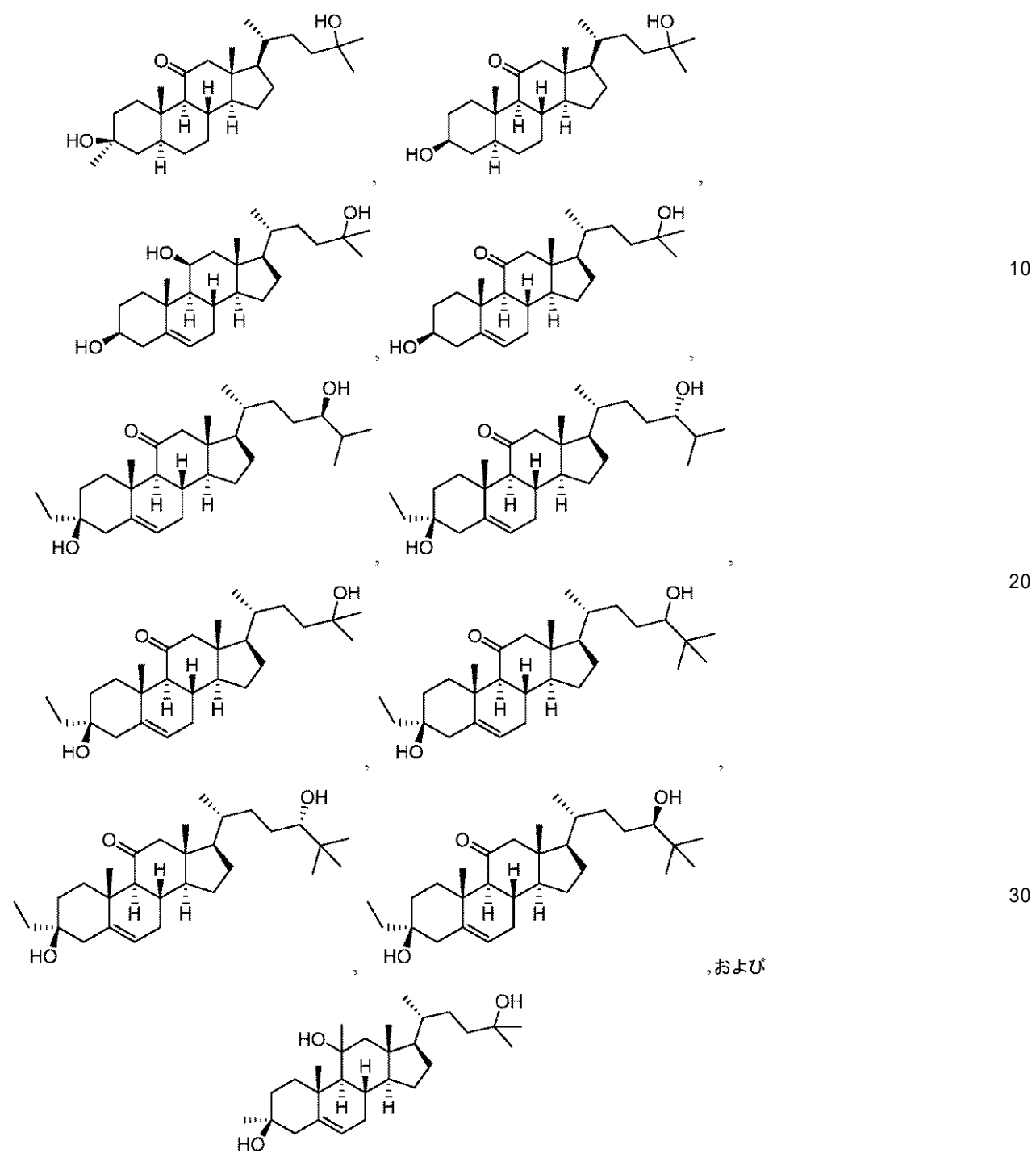
10

20

30

40

【化 4 8】

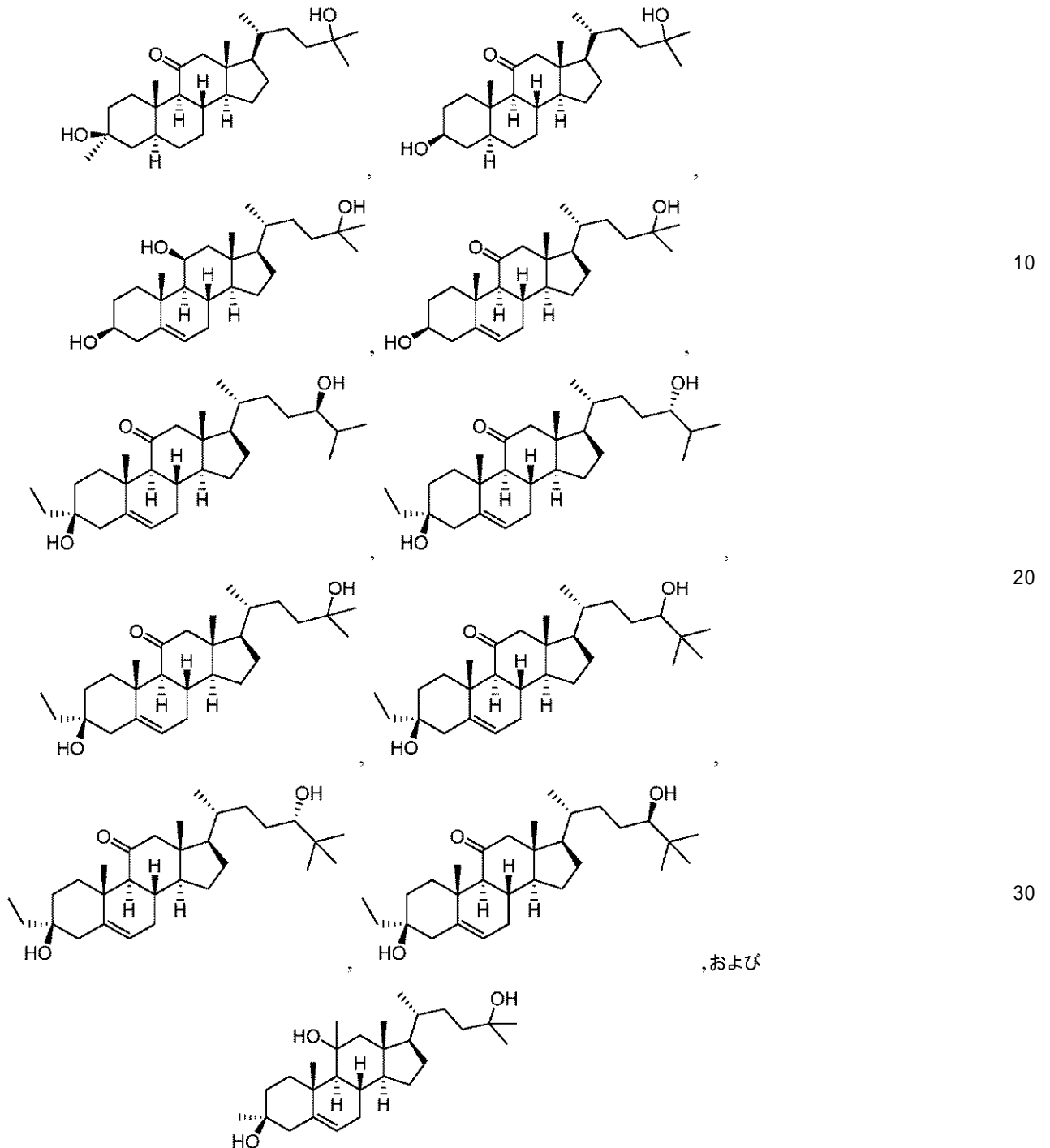


からなる群より選択される、化合物。

【請求項 30】

40

【化 4 9】



からなる群より選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 3 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、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 2】

鎮静または麻酔を誘導するための、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

障害を処置するためまたは予防するための、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 1 に記載の薬学的組成物であって、前記障害は、胃腸 (G I) 障害、G I に影響を及ぼす構造障害、肛門障

40

50

害、大腸ポリープ、がん、糖尿病またはステロール合成障害である、組成物。

【請求項 3 4】

前記 G I 障害は、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、潰瘍性大腸炎、大腸炎またはクローン病である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記障害は、炎症性腸疾患である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記肛門障害は、痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍または肛門フィステルである、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記障害は、がん、糖尿病またはステロール合成障害である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

C N S 関連状態を処置するためまたは予防するための、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

前記 C N S 関連状態は、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、統合失調症または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、神経発達障害、多発性硬化症、ステロール合成障害、疼痛、ある医学的状態に対して二次的な脳障害、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害、視覚障害、聴覚障害、あるいは耳鳴である、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記 C N S 関連状態は精神病性障害であり、前記精神病性障害は統合失調症である、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記 C N S 関連状態は、自閉症スペクトラム障害である、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記 C N S 関連状態は運動障害であり、前記運動障害はハンティングトン病またはパーキンソン病である、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記 C N S 関連状態は認知障害であり、前記認知障害はアルツハイマー病である、請求項 3 9 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の引用

本願は、2016年7月7日に提出された米国出願第62/359,532号に対する優先権を主張し、この米国仮出願の全体が、参照によって本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

NMDA レセプターは、NR 1、NR 2、および/または NR 3 サブユニットを含むヘテロメリック複合体であり、外因性リガンドおよび内因性リガンドのための異なる認識部位を有する。これらの認識部位は、グリシンのための結合部位ならびにグルタミン酸アゴニストおよびモジュレーターを含む。NMDA レセプターは、末梢組織および CNS において発現され、ここで興奮性シナプス伝達に参与する。これらのレセプターを活性化すると、状況によってはシナプス可塑性に参与し、他の場合には興奮毒性に参与する。これらのレセプターは、グルタメートとグリシンとの結合後に Ca^{2+} を受け入れるリガンド依存性イオンチャネルであり、そして興奮性神経伝達および正常な CNS 機能にとって基本

10

20

30

40

50

的である。正のモジュレーターは、認知増強剤として、およびグルタミン酸作動性伝達が低下または欠損している精神障害の治療において潜在的な臨床用途を有する治療剤として有用であり得る（例えば、Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325を参照のこと）。対照的に、負のモジュレーターは、グルタミン酸作動性伝達が病理学的に増加している精神医学的障害（例えば、治療抵抗性うつ病）の治療において潜在的な臨床用途を有する治療薬として有用であり得る。

オキシステロールは、NMDAレセプター機能のモジュレーターである、コレステロールアナログである。NMDAの発現および機能に関連する状態の予防および治療のためにNMDAレセプターを調節する新規なオキシステロールが必要とされている。本明細書に

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

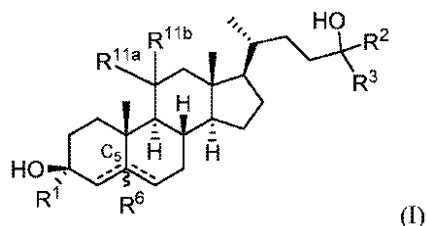
発明の要旨

20

本明細書中で、広範な障害（NMDAにより媒介される障害が挙げられるが、これに限定されない）を予防および/または処置するために有用な、新規なオキシステロールが提供される。さらに、本発明の化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこれらの使用および処置の方法が提供される。

1つの局面において、式(I)：

【化1】



(I)

30

による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(I)において：

【0005】

R¹は、水素またはC₁-C₆アルキルであり；R²およびR³の各々は独立して、水素、C₁-C₆アルキルもしくはカルボシクリルであるか、またはR²およびR³は、それらが結合している炭素原子と一緒に3～8員環を形成し；R⁶は存在しないか、または水素であり；R^{11a}は、水素もしくはC₁-C₆アルキル（例えば、メチル）であり、そしてR^{11b}は、-OHもしくはC₁-C₆アルキルであるか、またはR^{11a}およびR^{11b}は、互いに合わさってオキソを形成し；そして

40

【化2】

==

は、単結合または二重結合を表し、ここで、一方の

【化3】

==

が二重結合である場合、他方の

【化4】

==

50

は単結合であり；そして

【化 5】

====

の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない。

【0006】

いくつかの実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを形成しない。

【0007】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチルまたはエチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、非置換 C_{1-6} アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ ）である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0008】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、メチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである。

【0009】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

【0010】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

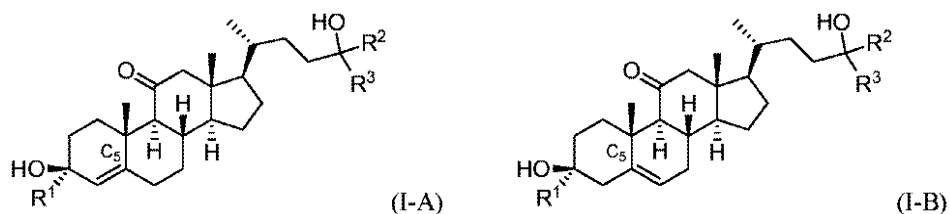
【0011】

いくつかの実施形態において、 R^{11a} は水素であり、そして R^{11b} は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^{11a} は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル）であり、そして R^{11b} は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを形成する。

【0012】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I-A) もしくは式 (I-B)：

【化 6】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0013】

いくつかの実施形態において、

【化 7】

====

の各々は、単結合である。

【0014】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (II)：

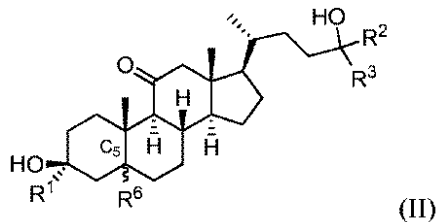
10

20

30

40

【化 8】

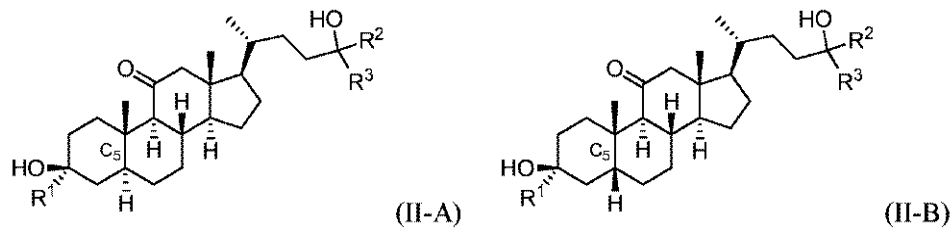


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0015】

いくつかの実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (II-A) もしくは式 (II-B) である。

【化 9】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0016】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0017】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、tert-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0018】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

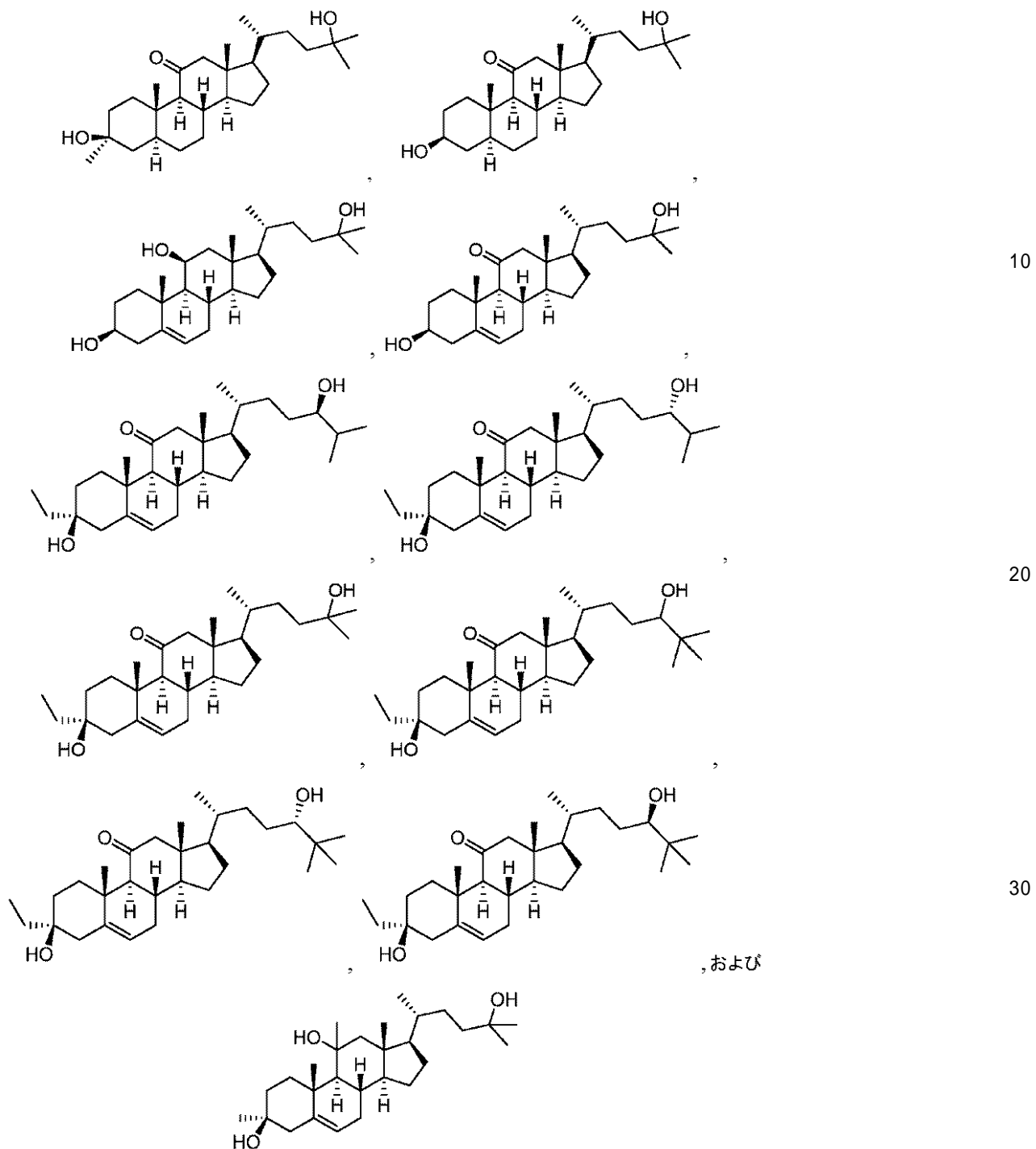
【0019】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0020】

ある局面において、

【化 1 0】



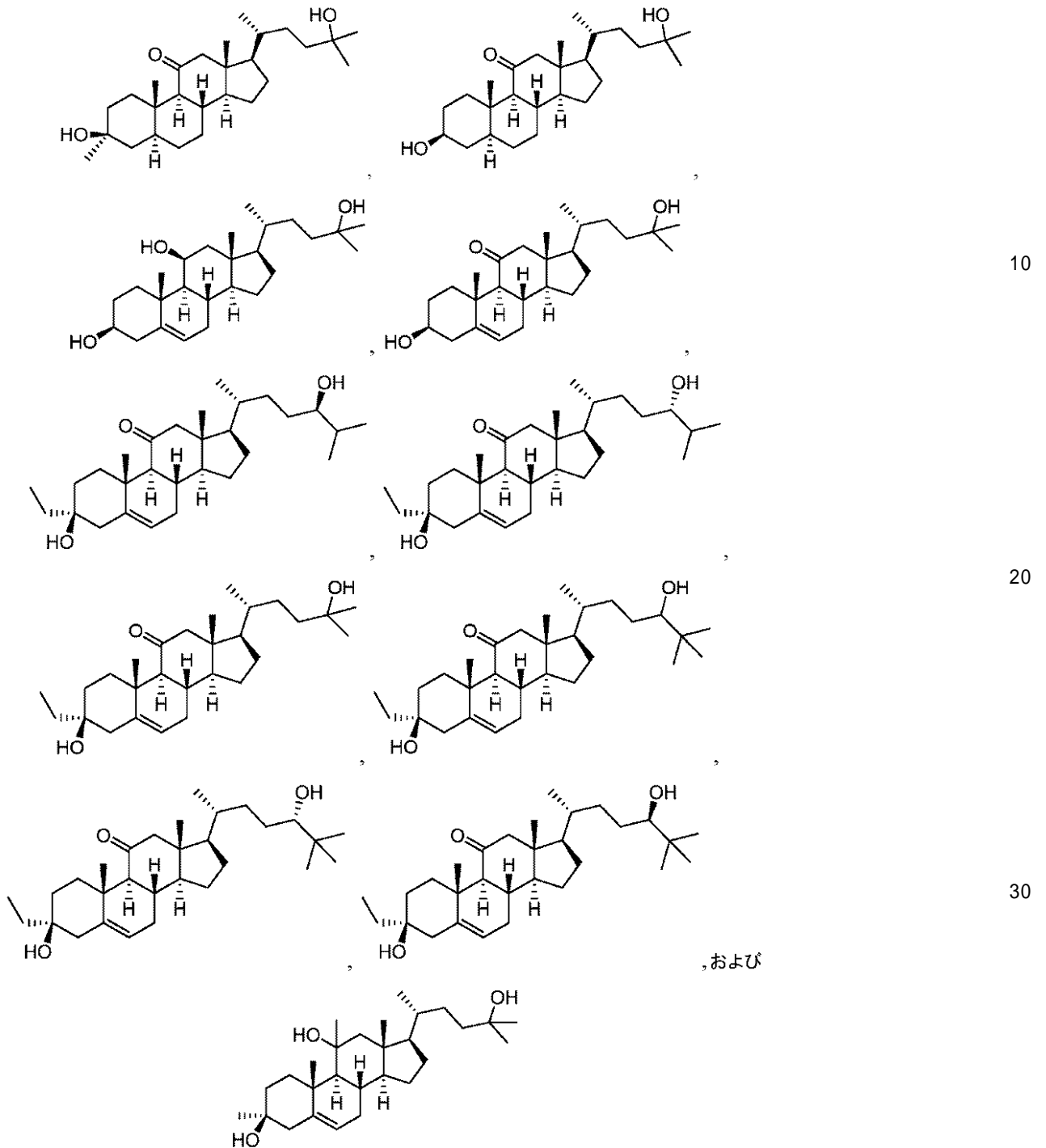
からなる群より選択される化合物が本明細書中に提供される。

【 0 0 2 1】

ある局面において、

40

【化 1 1】

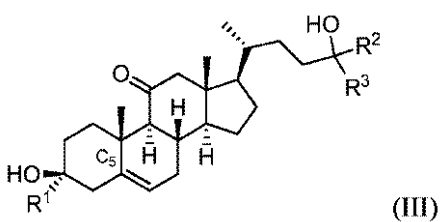


からなる群より選択される化合物の薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供される。

【 0 0 2 2】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I I I) :

【化 1 2】



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】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0024】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0025】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

10

【0026】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0027】

ある局面において、本明細書中に記載される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キャリアを含む薬学的組成物が本明細書中に提供される。

【0028】

ある局面において、鎮静または麻酔を誘導する方法が本明細書中に提供され、その方法は、有効量の本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を被験体に投与することを含む。

20

【0029】

ある局面において、本明細書中に記載される障害を処置するためまたは予防するための方法が本明細書中に提供され、その方法は、その処置または予防を必要とする被験体に、有効量の本明細書中に記載されるような化合物またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を投与することを含む。

【0030】

いくつかの実施形態において、この障害は胃腸（GI）障害であり、例えば、便秘症、過敏性腸症候群（*irritable bowel syndrome*）（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害（*structural disorders*）、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、大腸炎である。

30

【0031】

いくつかの実施形態において、障害は、炎症性腸疾患である。

【0032】

いくつかの実施形態において、障害は、がん、糖尿病またはステロイド合成障害である。

【0033】

1つの局面において、状態（例えば、CNS関連状態）を処置するためまたは予防するための方法であって、その処置または予防を必要とする被験体に有効量の本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を投与する工程を含む、方法が、本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、状態は、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆（大脳皮質基底核認知症進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語症、パーキンソン病認知症およびレビー小体認知症が挙げられる）が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質乱用関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉

40

50

症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛および神経因性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、結節性脳硬化症複合体（TSC）および点頭てんかんが挙げられる）、脳卒中、くも膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、代謝性脳症（フェニルケトン尿症が挙げられる）、分娩後精神病、高力価の抗NMDAレセプター抗体に関連する症候群（抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、神経変性障害、神経炎症、神経精神ループス、ニーマン・ピックC障害および耳鳴である。

10

【0034】

いくつかの実施形態において、障害は、ステロール合成障害である。

【0035】

他の目的および利点は、次の詳細な説明、実施例および特許請求の範囲を考慮することによって、当業者に明らかになるだろう。

定義**化学的定義****【0036】**

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、通常、その中に記載されているとおり定義される。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。

20

30

【0037】

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）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）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, Stereochemistry 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。

40

【0038】

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。

【0039】

不斉中心の絶対配置は、当業者に公知の方法を使用して決定され得る。いくつかの実施形態において、化合物の不斉中心の絶対配置は、化合物のX線単結晶構造から解明され得

50

る。いくつかの実施形態において、既知の絶対配置の不斉中心は、キラル反応物、例えばキラルエポキシドを用いて化合物に導入され得る。

【0040】

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、「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、および $C_5 \sim 6$ のアルキルを包含すると意図される。

【0041】

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。本発明（これは、化合物、このような化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこのような化合物および組成物を使用する方法を包含し得る）を説明する場合、以下の用語は、存在する場合、他に示されない限り、以下の意味を有する。本明細書中に記載される場合、以下に規定される部分のいずれかは、種々の置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義は、以下に記載されるようなそれらの範囲内の置換された部分を包含することを意図されることもまた、理解されるべきである。他に記載されない限り、用語「置換（された）」は、以下に記載されるように定義される。用語「基」および「ラジカル」は、本明細書中で使用される場合、交換可能であると考えられ得ることが、さらに理解されるべきである。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それより多いアナログを意味する。

【0042】

「脂肪族」とは、本明細書中で定義されるような、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはシクロアルキル基をいう。

【0043】

「アルキル」とは、1個～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（「 $C_1 \sim 20$ アルキル」）をいう。いくつか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（「 $C_1 \sim 12$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 10$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 9$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 8$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 7$ アルキル」）。いくつか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「 $C_1 \sim 6$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 5$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 4$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 3$ アルキル」）。いくつか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（「 $C_1 \sim 2$ アルキル」）。いくつか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（「 C_1 アルキル」）。いくつか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（「 $C_2 \sim 6$ アルキル」）。 $C_1 \sim 6$ アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、n-プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、n-ブチル（ C_4 ）、tert-ブチル（ C_4 ）、sec-ブチル（ C_4 ）、イソ-ブチル（ C_4 ）、n-ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、第三級アミル（ C_5 ）およびn-ヘキシル（ C_6 ）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（ C_7 ）、n-オクチル（ C_8 ）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

10

20

30

40

50

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つ以上の置換基；例えば、1個～5個の置換基、1個～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 $C_{1 \sim 10}$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換 $C_{1 \sim 10}$ アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me（ $-CH_3$ ）、Et（ $-CH_2CH_3$ ）、iPr（ $-CH(CH_3)_2$ ）、nPr（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、n-Bu（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、または i-Bu（ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0044】

「アルキレン」とは、2個の水素が除去されて二価のラジカルを与え、そして置換されていても置換されていないか、アルキル基をいう。非置換アルキレン基としては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、ペンチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、およびヘキシレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキレン基（例えば、1個またはそれより多くのアルキル（メチル）基で置換されている）としては、置換メチレン（ $-CH(CH_3)-$ 、 $(-C(CH_3)_2-)$ ）、置換エチレン（ $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ ）、および置換プロピレン（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ）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関して提供されている場合、この範囲または数は、直鎖の炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数をいうことが理解される。アルキレン基は、本明細書中に記載されるような1個またはそれより多くの置換基で置換されていても、置換されていないか、アルキル基をいう。

【0045】

「アルケニル」とは、2個～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個、2個、3個、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個、2個、3個、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（「 $C_{2 \sim 20}$ アルケニル」）をいう。特定の実施形態において、アルケニルは、三重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～9個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 9}$ アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 8}$ アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～7個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 7}$ アルケニル」）。いくつか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（「 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル」）。いくつか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（「 $C_{2 \sim 5}$ アルケニル」）。いくつか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（「 $C_{2 \sim 4}$ アルケニル」）。いくつか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（「 $C_{2 \sim 3}$ アルケニル」）。いくつか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つ以上の炭素-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）。 $C_{2 \sim 4}$ アルケニル基の例としては、エテニル（ C_2 ）、1-プロベニル（ C_3 ）、2-プロベニル（ C_3 ）、1-ブテニル（ C_4 ）、2-ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル（ C_4 ）などが挙げられる。 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基の例としては、上述の $C_{2 \sim 4}$ 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

10

20

30

40

50

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つ以上の置換基、例えば、1個～5個の置換基、1個～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 C_{2-10} 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 C_{2-10} アルケニルである。

【0046】

「アルキニル」とは、2個～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個、2個、3個、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個、2個、3個、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_{2-20} アルキニル」）をいう。特定の実施形態において、アルキニルは、二重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～9個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～7個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルキニル」）。いくつか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_{2-6} アルキニル」）。いくつか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_{2-5} アルキニル」）。いくつか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_{2-4} アルキニル」）。いくつか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_{2-3} アルキニル」）。いくつか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つ以上の炭素-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_{2-4} 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_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} 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つ以上の置換基；例えば、1個～5個の置換基、1個～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_{2-10} 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_{2-10} アルキニルである。

【0047】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはそれより多く（例えば、1個、2個、3個、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）をその親鎖中にさらに含み、この1個またはそれより多くのヘテロ原子は、その親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されており、そして/あるいは1個またはそれより多くのヘテロ原子は、炭素原子とその親分子との間（すなわち、結合点の間）に挿入されている、本明細書中で定義されるようなアルキル基をいう。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1個～10個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-10} アルキル」）をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～9個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-9} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～8個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-8} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～7個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-7} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～6個の炭素

原子および 1 個、2 個、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。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1 個～5 個の炭素原子および 1 個または 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。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1 個～4 個の炭素原子および 1 個または 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。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1 個～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。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1 個～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。いくつかの実施形態において、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（「ヘテロ C_1 アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、2 個～6 個の炭素原子および 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキル」）である。他に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各々の例は独立して、置換されていない（「非置換ヘテロアルキル」）か、または 1 個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 $C_{1 \sim 10}$ 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 $C_{1 \sim 10}$ アルキルである。

【0048】

「アリール」とは、6 個～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 個、10 個または 14 個の電子を有する）のラジカル（「 $C_{6 \sim 14}$ アリール」）をいう。いくつか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）。いくつか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）。いくつか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 つ以上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*s-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-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から得られる基が挙げられるが、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を含む。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 つ以上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 $C_{6 \sim 14}$ 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 $C_{6 \sim 14}$ アリールである。

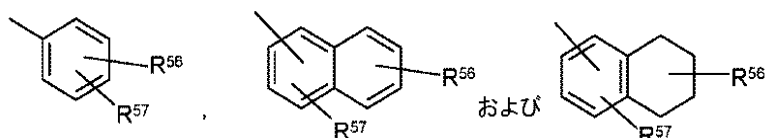
【0049】

ある特定の実施形態において、アリール基は、ハロ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシおよびアミノから選択される基の 1 つ以上で置換される。

【0050】

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 13】



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、ヘテロアリアルオキシ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリアル、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、S-アルキル、SO アルキル、 SO_2 アルキル、S アリアル、SO アリアル、 SO_2 アリアルから選択されるか；または R^{56} および R^{57} は、連結されて、5 個 ~ 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 つ以上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。 R^{60} および R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5 ~ 10 員ヘテロアリアルまたは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリアルである。

【0051】

「縮合アリアル」とは、その環炭素のうちの 2 個が、第二のアリアル環もしくはヘテロアリアル環と、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通である、アリアルをいう。

【0052】

「アラルキル」は、本明細書中で定義されるようなアルキルおよびアリアルのサブセットであり、必要に応じて置換されるアリアル基によって置換された必要に応じて置換されるアルキル基をいう。

【0053】

「ヘテロアリアル」とは、環炭素原子および 1 個 ~ 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 個または 10 個の電子を有する）のラジカルをいい、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 員ヘテロアリアル」）。1 つ以上の窒素原子を含むヘテロアリアル基では、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。ヘテロアリアル二環式環系は、一方または両方の環に 1 つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリアル」は、上で定義されたようなヘテロアリアル環が 1 つ以上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、ヘテロアリアル環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、引き続きヘテロアリアル環系内の環メンバーの数を指摘する。「ヘテロアリアル」は、上で定義されたようなヘテロアリアル環が 1 つ以上のアリアル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、アリアル環上またはヘテロアリアル環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、縮合（アリアル / ヘテロアリアル）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アル基（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。

【0054】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、環炭素原子および 1 個 ~ 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 員ヘテロアリアル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、環炭素原子および 1 個 ~ 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」）。いくつか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個～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」）。いくつか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個～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつか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個～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつか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つ以上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

【0055】

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個または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。

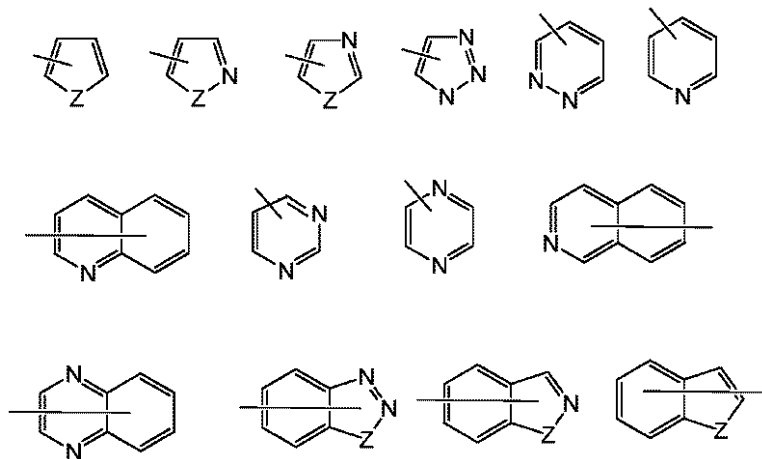
20

30

【0056】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下：

【化 1 4】



10

が挙げられ、ここで、各 Z は、カルボニル、N、 NR^{65} 、O および S から選択され； C^{65} は、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0057】

「ヘテロアルキル」は、本明細書中で定義されるようなアルキルおよびヘテロアリーのサブセットであり、必要に応じて置換されるヘテロアリール基によって置換された必要に応じて置換されるアルキル基をいう。

20

【0058】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に 3 個 ~ 10 個の環炭素原子（「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 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をいう。いくつか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（「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクリル」）。いくつか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（「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 個 ~ 7 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5 個 ~ 10 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ カルボシクリル」）。例示的な $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ カルボシクリル基としては、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクリル基としては、上述の $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘブテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ カルボシクリル基としては、上述の $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）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 つ以上のアリール基またはヘテロアリー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

30

40

50

カルボシクリル」)か、または1つ以上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 $C_3 \sim 10$ 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 $C_3 \sim 10$ カルボシクリルである。

【0059】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3個～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(「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」)である。いくつか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(「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」)。いくつか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(「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5個～6個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5個～10個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 10$ シクロアルキル」)。 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C_5)およびシクロヘキシル(C_6)が挙げられる。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例としては、上述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C_3)およびシクロブチル(C_4)が挙げられる。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例としては、上述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C_7)およびシクロオクチル(C_8)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つ以上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 $C_3 \sim 10$ 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 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。

【0060】

「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個～4個の環ヘテロ原子を有する3員～10員の非芳香環系のラジカルをいい、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員～10員ヘテロシクリル」)。1つ以上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つ以上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つ以上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つ以上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つ以上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員～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員～10員ヘテロシクリルである。

【0061】

いくつか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個～4個の環ヘテロ原子を有する5員～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員～10員ヘテロシクリル」)。いくつか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個～4個の環ヘテロ原子を有する5員～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」)。いくつか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個～4個の環

ヘテロ原子を有する 5 員～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 員～6 員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、5 員～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～3 個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5 員～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～2 個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5 員～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。

【0062】

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ェニル、ジヒドロチオフェニル、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、オキサスルフラニル、ジスル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。

【0063】

「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、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（例えば、N - メチルピペラジン）を含む 4 ～ 7 員の非芳香族環式基のことを意味する。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。

【0064】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用されるとき、その化合物または基における 1 つ以上の炭素原子が、窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子によって置き換えられていることを意味する。ヘテロは、1 個～5 個、特に、1 個～3 個のヘテロ原子を有する、上に記載された任意のヒドロカルビル基（例えば、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、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなど）に適用され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$ ラジカルをいい、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 ~ 10 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 ~ 10 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 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ 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。

10

【 0 0 6 6 】

「アルコキシ」とは、 $-OR^{29}$ 基をいい、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 個 ~ 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。

20

【 0 0 6 7 】

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 個以上の置換基、例えば、1 個 ~ 5 個の置換基、特に、1 個 ~ 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 ~ 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 ~ 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 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ 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。

30

40

【 0 0 6 8 】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルをいう。

【 0 0 6 9 】

「オキソ」とは、 $=O$ 基をいう。

【 0 0 7 0 】

50

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{3-8})_2$ のアミノ基をいい、ここで、各 R^{3-8} 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またはアミノ保護基であり、ここで、 R^{3-8} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、各 R^{3-8} 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 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ 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^{3-8} 基が連結して、アルキレン基を形成する。

【0071】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{3-9}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{3-9}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{3-9}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{3-9}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-NR^{3-9}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 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^{3-9} は、独立して、H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 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ 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キルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0072】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルをいう。

【0073】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルをいう。

【0074】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)およびヨード(I)をいう。ある特定の実施形態において、ハロ基は、フルオロまたはクロロである。

【0075】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルをいう。

【0076】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルをいう。

【0077】

「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基がシクロアルキル基で置換されたアルキルラジカルをいう。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペ

10

20

30

40

50

ンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチルおよびシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル基がヘテロシクリル基で置換されたアルキルラジカルをいう。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

「チオケト」とは、=S基をいう。

10

【0080】

本明細書中で定義されるような、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基は、必要に応じて置換される（例えば、「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」ヘテロアリール基）。一般に、用語「置換される」は、その前に用語「必要に応じて」があるかまたはないかに関係なく、ある基（例えば、炭素または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容され得る置換基、例えば、置換されたときに、安定した化合物、例えば、自発的に変換（例えば、転位、環化、脱離または他の反応によるもの）を起こさない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段示されない限り、「置換された」基は、その基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が置換されるとき、置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。用語「置換される」は、有機化合物の許容され得るすべての置換基、安定した化合物を形成する本明細書中に記載される任意の置換基による置換を含むと企図される。本発明は、安定な化合物を得る目的で、任意の全てのこのような組み合わせを想定する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の結合価を満たし、その結果、安定した部分を形成する、本明細書中に記載されるような水素置換基および/または任意の好適な置換基を有し得る。

20

【0081】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{a a}、-ON(R^{b b})₂、-N(R^{b b})₂、-N(R^{b b})₃⁺X⁻、-N(OR^{c c})R^{b b}、-SH、-SR^{a a}、-SSR^{c c}、-C(=O)R^{a a}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-OC(=O)R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=O)N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=O)R^{a a}、-NR^{b b}CO₂R^{a a}、-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})₂、-C(=NR^{b b})R^{a a}、-C(=NR^{b b})OR^{a a}、-OC(=NR^{b b})R^{a a}、-OC(=NR^{b b})OR^{a a}、-C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-OC(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-C(=O)NR^{b b}SO₂R^{a a}、-NR^{b b}SO₂R^{a a}、-SO₂N(R^{b b})₂、-SO₂R^{a a}、-SO₂OR^{a a}、-OSO₂R^{a a}、-S(=O)R^{a a}、-OS(=O)R^{a a}、-Si(R^{a a})₃、-OSi(R^{a a})₃、-C(=S)N(R^{b b})₂、-C(=O)SR^{a a}、-C(=S)SR^{a a}、-SC(=S)SR^{a a}、-SC(=O)SR^{a a}、-OC(=O)SR^{a a}、-SC(=O)OR^{a a}、-SC(=O)R^{a a}、-P(=O)₂R^{a a}、-OP(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)₂N(R^{b b})₂、-OP(=O)₂N(R^{b b})₂、-P(=O)(NR^{b b})₂、-OP(=O)(NR^{b b})₂、-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})₂、-NR^{b b}P(=O)(NR^{b b})₂、-P(R^{c c})₂、-P(R^{c c})₃、-OP(R^{c c})₂、-OP(R^{c c})₃、-B(R^{a a})₂、-B(OR^{c c})₂、-BR^{a a}(OR^{c c})、C₁₋₁₀

30

40

50

アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリールおよび $5 \sim 14$ 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 個、1 個、2 個、3 個、4 個もしくは 5 個の $R^{d,d}$ 基で置換されるか；

【0082】

または炭素原子上の 2 つのジェミナル水素は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{b,b})_2$ 、 $=NNR^{b,b}C(=O)R^{a,a}$ 、 $=NNR^{b,b}C(=O)OR^{a,a}$ 、 $=NNR^{b,b}S(=O)_2R^{a,a}$ 、 $=NR^{b,b}$ もしくは $=NOR^{c,c}$ 基で置き換えられ；

10

【0083】

$R^{a,a}$ の各存在は、独立して、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリールおよび $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの $R^{a,a}$ 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 個、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の $R^{d,d}$ 基で置換され；

【0084】

$R^{b,b}$ の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{a,a}$ 、 $-N(R^{c,c})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{a,a}$ 、 $-C(=O)N(R^{c,c})_2$ 、 $-CO_2R^{a,a}$ 、 $-SO_2R^{a,a}$ 、 $-C(=NR^{c,c})OR^{a,a}$ 、 $-C(=NR^{c,c})N(R^{c,c})_2$ 、 $-SO_2N(R^{c,c})_2$ 、 $-SO_2R^{c,c}$ 、 $-SO_2OR^{c,c}$ 、 $-SOR^{a,a}$ 、 $-C(=S)N(R^{c,c})_2$ 、 $-C(=O)SR^{c,c}$ 、 $-C(=S)SR^{c,c}$ 、 $-P(=O)_2R^{a,a}$ 、 $-P(=O)(R^{a,a})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{c,c})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{c,c})_2$ 、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリールおよび $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの $R^{b,b}$ 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 個、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の $R^{d,d}$ 基で置換され；

20

30

【0085】

$R^{c,c}$ の各存在は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリールおよび $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの $R^{c,c}$ 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 個、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の $R^{d,d}$ 基で置換され；

40

【0086】

$R^{d,d}$ の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{e,e}$ 、 $-ON(R^{f,f})_2$ 、 $-N(R^{f,f})_2$ 、 $-N(R^{f,f})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{e,e})R^{f,f}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{e,e}$ 、 $-SSR^{e,e}$ 、 $-C(=O)R^{e,e}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{e,e}$ 、 $-OC(=O)R^{e,e}$ 、 $-OCO_2R^{e,e}$ 、 $-C(=O)N(R^{f,f})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{f,f})_2$ 、 $-NR^{f,f}C(=O)R^{e,e}$ 、 $-NR^{f,f}CO_2R^{e,e}$ 、 $-NR^{f,f}C(=O)N(R^{f,f})_2$ 、 $-C(=NR^{f,f})OR^{e,e}$ 、 $-OC(=NR^{f,f})R^{e,e}$ 、 $-OC(=NR^{f,f})OR^{e,e}$ 、 $-C(=NR^{f,f})N(R^{f,f})_2$ 、 $-OC(=NR^{f,f})N(R^{f,f})_2$ 、 $-NR^{f,f}C(=NR^{f,f})N(R^{f,f})_2$ 、 $-NR^{f,f}SO_2R^{e,e}$ 、 $-SO_2N(R^{f,f})_2$ 、 $-SO_2R$

50

R^{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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 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、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 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個、1個、2個、3個、4個もしくは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} 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；

10

【0087】

R^{ee} の各存在は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 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、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $3-10$ 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個、1個、2個、3個、4個または5個の R^{gg} 基で置換され；

【0088】

R^{ff} の各存在は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 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、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリールおよび $5-10$ 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、 $3-14$ 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個、1個、2個、3個、4個または5個の R^{gg} 基で置換され；

20

【0089】

R^{gg} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_3^+ X^-$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})_2^+ X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6} \text{ アルキル})^+ X^-$ 、 $-NH_3^+ X^-$ 、 $-N(OC_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SS(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOC_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-OSO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-Si(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC(=S)SC_{1-6}$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=$

30

40

50

O) (OC₁₋₆ アルキル)₂、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ペルハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ カルボシクリル、C₆₋₁₀ 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 g}置換基が連結して、=Oもしくは=Sを形成し得；ここで、X⁻は、対イオンである。

【0090】

「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四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⁻、SO₄⁻² 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。

【0091】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-CN、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=NR^{b b})R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、-P(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)₂N(R^{c c})₂、-P(=O)(NR^{c c})₂、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ペルハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₃₋₁₀ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄ アリールおよび5~14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した2つのR^{c c}基は、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個、1個、2個、3個、4個または5個のR^{d d}基で置換され、R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}およびR^{d d}は、上で定義されたとおりである。

【0092】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および請求項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。

他の定義

【0093】

用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益/危険比に釣り合う、塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、Bergeらは、薬学的に受容可能な塩を、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66, 1-19において詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の

10

20

30

40

50

薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサナ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される薬学的に受容可能な塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを含む。

10

【0094】

20

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。用語「ヒト」、「患者」および「被験体」は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0095】

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。

30

【0096】

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（「治療処置」）を想定し、そしてまた、被験体が特定の疾患、障害または状態を罹患し始める前に行われる行為（「予防処置」）を想定する。

【0097】

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に十分な量をいう。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、健康状態、および状態などの要因に依存して、変わり得る。有効量とは、治療処置および予防処置を包含する。

40

【0098】

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たの、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

50

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。

【 0 0 9 9 】

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。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 1 0 0 】

本発明の特定の実施形態の詳細な説明

上に一般的に記載されたように、本発明は、広範な障害（NMDAにより媒介される障害が挙げられるが、これに限定されない）を予防および／または処置するために有用なオキシステロールを提供する。

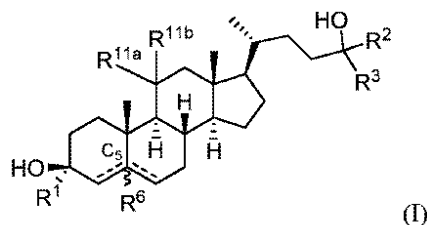
化合物

【 0 1 0 1 】

1つの局面において、式（I）：

【化15】

20



による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式（I）において：

【 0 1 0 2 】

30

R^1 は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり； R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはカルボシクリルであるか、または R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に 3 ~ 8 員環を形成し； R^6 は存在しないか、または水素であり； R^{11a} は、水素もしくは $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）であり、そして R^{11b} は、-OHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを形成し；そして

【化16】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、一方の

【化17】

40

が二重結合である場合、他方の

【化18】

は単結合であり；そして

【化19】

の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを

50

形成しない。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 - 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチルまたはエチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、非置換 $C_1 - 6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ ）である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、メチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

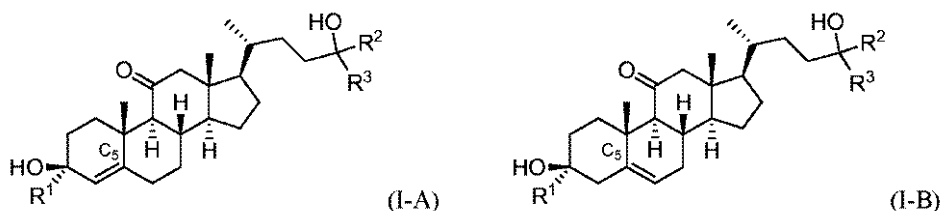
【0108】

いくつかの実施形態において、 R^{11a} は水素であり、そして R^{11b} は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^{11a} は $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）であり、そして R^{11b} は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを形成する。

【0109】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I-A) もしくは式 (I-B) :

【化20】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0110】

いくつかの実施形態において、

【化21】

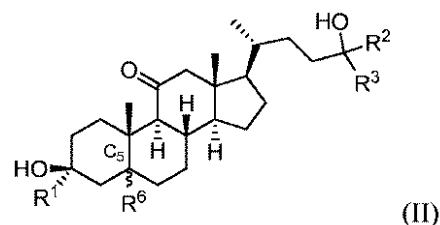
====

の各々は、単結合である。

【0111】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (II) :

【化22】

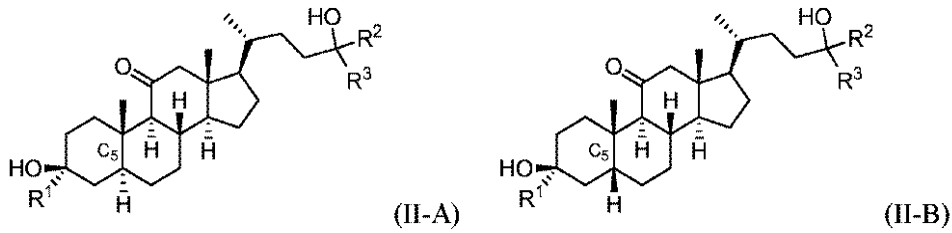


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、式 (I I - A) もしくは式 (I I - B) :

【 化 2 3 】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル (例えば、*tert*-ブチル)、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

20

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

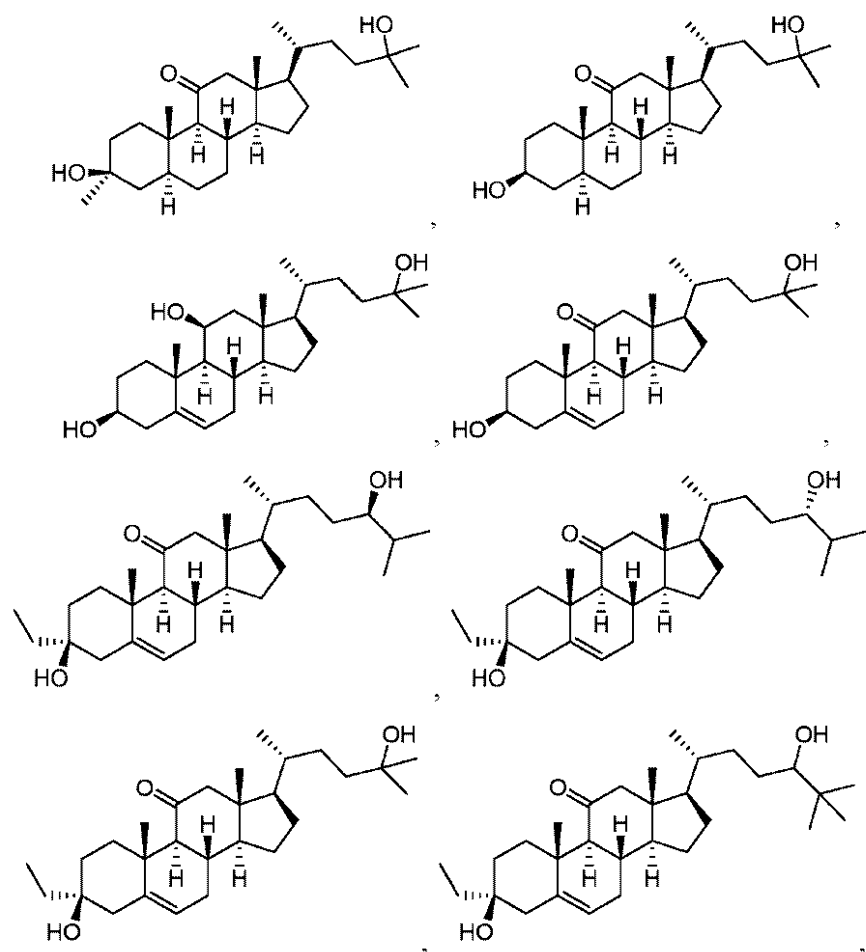
【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【 0 1 1 7 】

ある局面において、

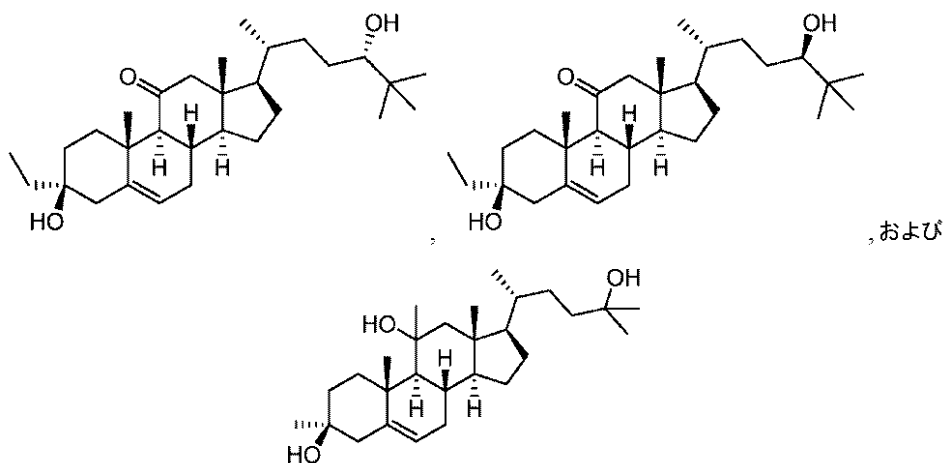
【化 2 4】



10

20

【化 2 5】



30

, および

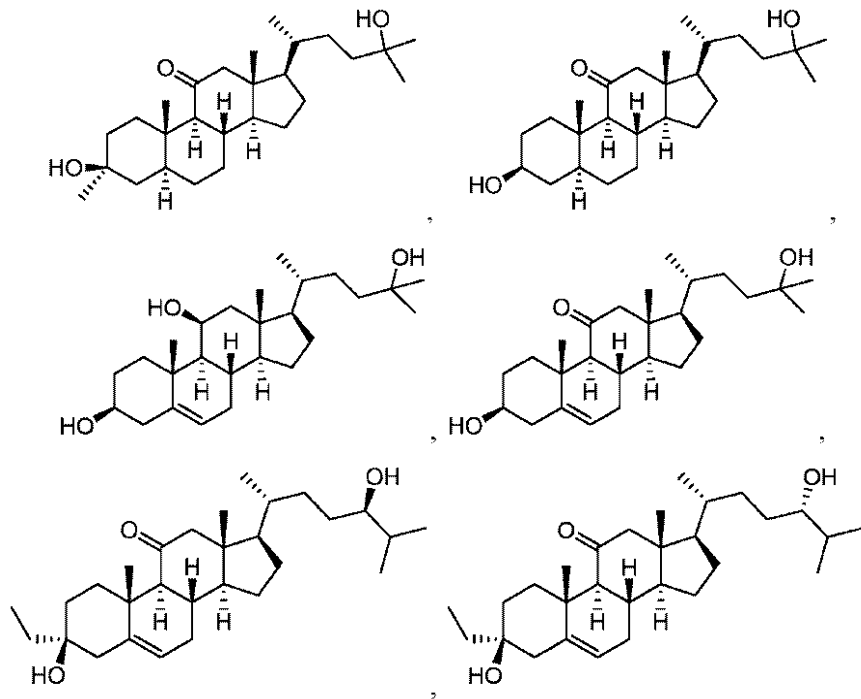
40

からなる群より選択される化合物が本明細書中に提供される。

【0118】

ある局面において、

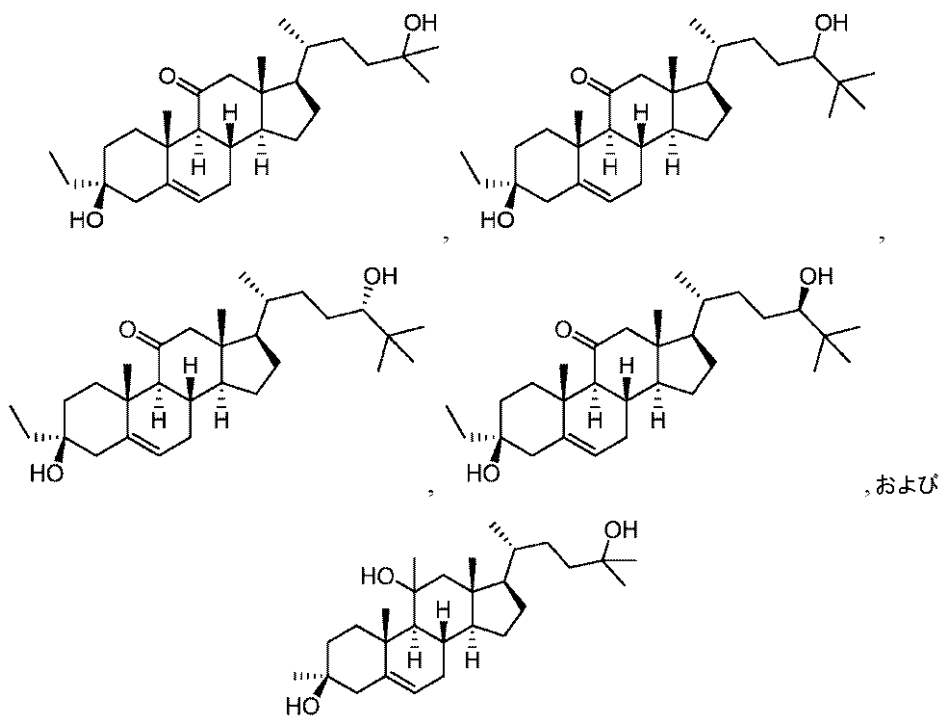
【化 2 6】



10

20

【化 2 7】



30

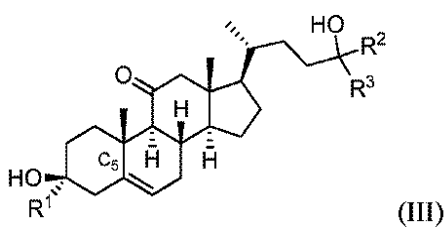
40

からなる群より選択される化合物の薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供される。

【 0 1 1 9】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 2 8】



50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0120】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0121】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

10

【0122】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である。

【0123】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル（例えば、*tert*-ブチル）、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

代替の実施形態

【0124】

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、 2H （Dもしくはジウテリウム）または 3H （Tもしくはトリチウム）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。

20

薬学的組成物

30

【0125】

別の局面において、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、および有効量の式(I)の化合物を含有する薬学的組成物を提供する。

【0126】

医薬品として使用される場合、本明細書中で提供される化合物は代表的に、薬学的組成物の形態で投与される。このような組成物は、製薬の分野において周知である方法で調製され得、そして少なくとも1つの活性化合物を含有し得る。

【0127】

1つの実施形態において、薬学的組成物に関して、そのキャリアは、非経口キャリア、経口キャリアまたは局所キャリアである。

40

【0128】

本発明はまた、医薬品または医薬として使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的組成物に関する。

【0129】

通常、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。

【0130】

本明細書中で提供される薬学的組成物は、種々の経路（経口、直腸、経皮、皮下、静脈

50

内、筋肉内、および鼻腔内投与が挙げられる)によって投与され得る。意図される送達経路に依存して、本明細書中で提供される化合物は、好ましくは、注射可能または経口用の組成物のいずれかとして、あるいは軟膏剤として、ローションとして、またはパッチとして(すべて、経皮投与用)製剤化される。

【0131】

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をいい、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。

10

【0132】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁剤および予製剤(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)。

20

【0133】

注射可能組成物は、典型的には、注射可能な滅菌された食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水または当該分野で公知の他の注射可能なキャリア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、注射可能なキャリアなどである。

【0134】

経皮的組成物は、典型的には、活性成分(単数または複数)を、一般的には約0.01~約20重量%の範囲、好ましくは約0.1~約20重量%の範囲、好ましくは約0.1~約10重量%の範囲、そしてより好ましくは約0.5~約15重量%の範囲の量で含む、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、その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。

30

【0135】

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、レザバータイ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。

40

【0136】

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。

【0137】

50

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 The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, 刊行元: Lippincott Williams & Wilkins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。

【0138】

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。

10

【0139】

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に受容可能な製剤にも関する。1つの実施形態において、その製剤は、水を含む。別の実施形態において、その製剤は、シクロデキストリン誘導体を含む。最も一般的なシクロデキストリンは、連結される糖部分上に必要に応じて1つ以上の置換基(それらとしては、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 - 1, 4 - 結合グルコース単位からなる - 、 - および - シクロデキストリンである。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 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) としても知られるスルホブチルエーテル - 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。ある特定の実施形態において、上記製剤は、ヘキサプロピル - シクロデキストリンを含む。さらなる特定の実施形態において、上記製剤は、ヘキサプロピル - シクロデキストリン(例えば、水中10~50%)を含む。

20

【0140】

本発明は、式(I)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、薬理学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-トルエンスルホン酸塩など)を形成する酸である。

30

【0141】

以下の製剤の例は、本発明に従って調製され得る代表的な薬学的組成物を例証している。しかしながら、本発明は、以下の薬学的組成物に限定されない。

【0142】

例示的な製剤1 - 錠剤: 式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1:2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で240~270mgの錠剤(錠剤1つあたり80~90mgの活性な化合物)に形成する。

【0143】

例示的な製剤2 - カプセル: 式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末としてデンプン希釈剤とおおよそ1:1重量比で混和し得る。その混合物を250mgのカプセル(カプセル1つあたり125mgの活性な化合物)に充填する。

40

【0144】

例示的な製剤3 - 液体: 式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩(125mg)を、スクロース(1.75g)およびキサンタンガム(4mg)と混和し得、得られた混合物を混ぜて、No.10メッシュU.S.シープに通し、次いで、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム(11:89, 50mg)の事前に調製された水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10mg)、香料および着色料を水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えることにより、総体積を5mL

50

にし得る。

【0145】

例示的な製剤4 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で450～900mgの錠剤（150～300mgの活性な化合物）に形成する。

【0146】

例示的な製剤5 - 注射剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、滅菌された緩衝食塩水の注射可能な水性媒質に、およそ5mg/mLの濃度に溶解または懸濁し得る。

10

【0147】

例示的な製剤6 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で90～150mgの錠剤（錠剤1つあたり30～50mgの活性な化合物）に形成する。

【0148】

例示的な製剤7 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で30～90mgの錠剤（錠剤1つあたり10～30mgの活性な化合物）に形成する。

20

【0149】

例示的な製剤8 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で0.3～30mgの錠剤（錠剤1つあたり0.1～10mgの活性な化合物）に形成する。

【0150】

例示的な製剤9 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で150～240mgの錠剤（錠剤1つあたり50～80mgの活性な化合物）に形成する。

30

【0151】

例示的な製剤10 - 錠剤：式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で270～450mgの錠剤（錠剤1つあたり90～150mgの活性な化合物）に形成する。

【0152】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/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またはそれ以上の前負荷ボース（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2g/日を越えると予想されない。

40

【0153】

長期間の状態の予防および/または処置のためには、そのレジメンは通常、何か月間、または何年間にもわたるので、患者の簡便さおよび耐性のためには、経口投薬が好ましい。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し、好ましい用量は、各々、約0.1～約10mg/kg、特に、約1～約5mg/kgをもたらし。

【0154】

経皮投与は一般に、注射投与を使用して達成されるものと類似であるかまたはより低い

50

血液中レベルを与えるように、選択される。

【0155】

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。

処置の方法および使用

【0156】

本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩）は、本明細書中に記載されるように、一般に、NMDA機能を調節するように設計され、従って、被験体における例えばCNS関連状態の処置および予防のためのオキシステロールとして働くように、設計される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩）は、本明細書中に記載されるように、一般に、血液脳関門を透過するように設計される（例えば、血液脳関門を横切って輸送されるように設計される）。調節とは、本明細書中で使用される場合、例えば、NMDAレセプター機能の阻害または相乗作用をいう。特定の実施形態において、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、NMDAの負のアロステリックモジュレーター（NAM）として働き、そしてNMDAレセプター機能を阻害する。特定の実施形態において、本発明（例えば、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）は、NMDAの正のアロステリックモジュレーター（PAM）として働き、そしてNMDAレセプター機能を相乗作用する。ある特定の実施形態（ceratin embodiments）において、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、天然に存在する基質によるNMDAレセプター機能の相乗作用または阻害を遮断または軽減する。このような化合物は、NMDAの負のアロステリックモジュレーター（NAM）としても正のアロステリックモジュレーター（PAM）としても作用しない。いくつかの実施形態において、この障害はがんである。いくつかの実施形態において、この障害は糖尿病である。いくつかの実施形態において、この障害はステロール合成障害である。いくつかの実施形態において、この障害は、胃腸（GI）障害であり、例えば、便秘症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、または大腸炎である。いくつかの実施形態において、この障害は炎症性腸疾患である。

【0157】

NMDA調節に関連する例示的な状態としては、胃腸（GI）障害（例えば、便秘症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、大腸炎）、ならびにCNS状態（例えば、本明細書中に記載されるようなもの）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0158】

NMDA調節に関連する例示的な状態（例えば、CNS状態）としては、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆（大脳皮質基底核認知症進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語症、パーキンソン病認知症およびレビー小体認知症が挙げられる）が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質乱用関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクト

10

20

30

40

50

ラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛および神経因性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、結節性脳硬化症複合体（TSC）および點頭てんかんが挙げられる）、脳卒中、くも膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、代謝性脳症（フェニルケトン尿症が挙げられる）、分娩後精神病、高力価の抗NMDAレセプター抗体に関連する症候群（抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、神経変性障害、神経炎症、神経精神ループス、ニーマン・ピックC障害および耳鳴が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0159】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物、例えば式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、鎮静または麻酔を誘導するために使用され得る。

【0160】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆（大脳皮質基底核認知症進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語症、パーキンソン病認知症およびレビー小体認知症が挙げられる）が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質乱用関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛および神経因性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、結節性脳硬化症複合体（TSC）および點頭てんかんが挙げられる）、脳卒中、くも膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、代謝性脳症（フェニルケトン尿症が挙げられる）、分娩後精神病、高力価の抗NMDAレセプター抗体に関連する症候群（抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、神経変性障害、神経炎症、神経精神ループス、ニーマン・ピックC障害および耳鳴りの処置または予防において有用である。

20

30

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆（大脳皮質基底核認知症進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語症、パーキンソン病認知症およびレビー小体認知症が挙げられる）が挙げられる）、物質乱用関連障害、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、あるいは分娩後精神病の処置または予防において有用である。

40

【0161】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛および神経因性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、結節性脳硬化症複合体（TSC）および點頭てんかんが挙げられる）、脳卒中、く

50

も膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、代謝性脳症（フェニルケトン尿症が挙げられる）、高力価の抗NMDAレセプター抗体に関連する症候群（抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、神経変性障害、神経炎症、神経精神ループス、ニーマン・ピックC障害または耳鳴の処置または予防において有用である。

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、例えば、NMDAレセプター機能のPAMとして働く式（I）の化合物は、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、多発性硬化症、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、代謝性脳症（フェニルケトン尿症が挙げられる）、分娩後精神病、ならびに高力価または抗NMDAレセプター抗体に関連する症候群（抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）を含めた状態（例えば、CNS関連状態）の処置または予防において有用であり得る。

10

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、例えば、NMDAレセプター機能のNAMとして働く式（I）の化合物は、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、疼痛（急性および慢性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、結節性脳硬化症複合体（TSC）および点頭てんかんが挙げられる）、脳卒中、外傷性脳損傷、適応障害、神経精神ループス、ならびに耳鳴を含めた状態（例えば、CNS関連状態）の処置または予防において有用であり得る。

20

【0164】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、例えば、NMDAレセプター機能のPAMまたはNAMとして働く式（I）の化合物は、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆（大脳皮質基底核認知症進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語症、パーキンソン病認知症およびレビー小体認知症が挙げられる）が挙げられる）、ステロイド合成障害、ならびに摂食障害を含めた状態（例えば、CNS関連状態）の処置または予防において有用であり得る。

30

【0165】

別の局面において、脳の興奮性に関連する状態が疑われるかまたは悩む被験体において、脳の興奮性を処置または予防するための方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）を投与する工程を包含する。

なお別の局面において、本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）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）によって進行し得る。

40

運動障害

【0166】

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、舞蹈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

50

害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0167】

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。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、マンガン、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、ピンクリスチン）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。他の形態の振戦としては、小脳振戦または企図振戦、ジストニア振戦、本態性振戦、起立時振戦、パーキンソン振戦、生理的振戦、心因性振戦または赤核振戦が挙げられる。

【0168】

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。

【0169】

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。

【0170】

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。

【0171】

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）リズム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。

【0172】

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。

【0173】

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

10

20

30

40

50

w i t h d r a w l)、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。

【 0 1 7 4 】

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。

【 0 1 7 5 】

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。

【 0 1 7 6 】

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 (s y m p t o m s) 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。

【 0 1 7 7 】

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。

【 0 1 7 8 】

舞蹈病は、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。

【 0 1 7 9 】

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。

【 0 1 8 0 】

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。

【 0 1 8 1 】

ミオクローヌス (M y l o c l o n u s) 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。

【 0 1 8 2 】

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。

【 0 1 8 3 】

トゥレット症候群は、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。

【 0 1 8 4 】

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。

【 0 1 8 5 】

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

10

20

30

40

50

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、限局性硬直をもち、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。

【0186】

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、舞蹈病様歩行、失調性歩行および感覚性歩行が含まれる。

気分障害

10

【0187】

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、気分変動、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、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。

【0188】

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害(MDD)、重度うつ病、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もある。

20

【0189】

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。いくつか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。いくつか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。

30

【0190】

いくつか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。

【0191】

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。

40

【0192】

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。

【0193】

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

50

ピソードのことを指す。

【0194】

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。

【0195】

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。

【0196】

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。

【0197】

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。

【0198】

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。

【0199】

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週間またはそれより短期間、典型的には、2~3日未満続く。

【0200】

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。

【0201】

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。

【0202】

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。

【0203】

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。

【0204】

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、瞬間的な考えから広範な考え、詳細な計画、ロールプレイング、不完全な試みまで、大き

10

20

30

40

50

く異なる。症状としては、自殺について話すこと、自殺を犯す手段を入手すること、社会的接触を断つこと、死のことばかり考えていること、身動きが取れないまたはある状況について望みがないと感ずること、アルコールまたは薬物の使用が増えること、危険なまたは自滅的なことを行うこと、二度と会えないかのように人々に別れを告げることが挙げられる。

【0205】

うつ病の症状としては、持続的な不安なまたは悲しい感情、無力な感情、無希望、悲観主義、無価値、低エネルギー、焦燥感、睡眠困難、不眠、被刺激性、疲労、運動の問題 (motor challenges)、愉快的活動または趣味への興味喪失、集中力の低下、エネルギーの低下、低い自尊心、前向きな考えまたは計画が無いこと、過剰な睡眠、過食、食欲の喪失、不眠症、自傷、自殺の考えおよび自殺の試みが挙げられる。症状の存在、重症度、頻度および持続時間は、場合によって異なり得る。うつ病の症状およびその緩和は、医師または心理学者 (例えば、精神状態の検査) によって確かめられ得る。

10

不安障害

【0206】

不安障害を処置するための方法が、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。

【0207】

全般性不安障害とは、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

【0208】

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

【0209】

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

【0210】

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。

【0211】

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、重篤なストレッサーへの長期間の（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

てんかん

【0212】

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（nyctonic）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-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。

てんかん発生

【0213】

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）。

てんかん発作重積状態（SE）

【0214】

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。

30

【0215】

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。

発作

【0216】

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

50

緩とを繰り返す。

【0217】

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。

【0218】

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。

【0219】

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。

【0220】

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。

【0221】

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し得る。

【0222】

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。

【0223】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0224】

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。

【0225】

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；点頭痙攣；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。いくつかの実施形態において、発作は、ドラベ症候群、レノックス・ゲシュタウト症候群、結節性脳硬化症複合体、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。

【実施例】

【0226】

本明細書中に記載される本発明がより十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のおよび生物学的な実施例は、本明細書中に提供される化合物、

10

20

30

40

50

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。

材料および方法

【0227】

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）が与えられるが、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、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。

10

【0228】

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。

【0229】

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、再結晶、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ピラゾ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、有機合成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

30

【0230】

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 \times 250 mm。移動相：アセトニトリル、水（NH₄HCO₃）（30 Lの水、24 gのNH₄HCO₃、30 mLのNH₃・H₂O）。流量：25 mL/分。

【0231】

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 \times 50 mm、3.5 μ m、45 C。

40

NMDAモジュレーション

【0232】

下記のように、ホールセルパッチクランプを使用して化合物のPAM活性を決定して、NMDAレセプターを発現した哺乳動物細胞におけるNMDA相乗作用を評価した。下記のように、自動パッチ-クランプシステムを使用して、化合物のNAM活性を決定し得る。

哺乳動物細胞のホールセルパッチクランプ（Ionworks Barracuda（IWB））

50

ホールセルパッチクランプ技術を使用して、哺乳動物細胞において発現された G l u n N 1 / G l u N 2 A および G l u N 2 B グルタメートレセプターに対する試験化合物の正のアロステリックモジュレーション活性の効果を調査した。その結果を表 1 および表 2 に示す。

H E K 2 9 3 細胞を、アデノウイルス 5 DNA で形質転換させ、そしてヒト G R I N 1 / G R I N 2 A 遺伝子をコードする c D N A でトランスフェクトした。安定なトランスフェクション物を、発現プラスミドに組み込んだ G 4 1 8 およびゼオシン (Z e o c i n) 抵抗性遺伝子を使用して、そして淘汰圧を培地中の G 4 1 8 およびゼオシンで維持して、選択した。細胞を、10%のウシ胎仔血清、100 μ g / m l のペニシリン G ナトリウム、100 μ g / m l の硫酸ストレプトマイシン、100 μ g / m l のゼオシン、5 μ g / m l のブラストサイジンおよび 500 μ g / m l の G 4 1 8 を補充したダルベッコ改変イーグル培地 / 栄養分混合物 (D - M E M / F - 1 2) 中で培養した。

試験物品の効果を、8 点濃度応答フォーマット (4 連のウェル / 濃度) で評価した。全ての試験溶液およびコントロール溶液が、0.3%の D M S O および 0.01%の K o l l i p h o r (登録商標) E L (C 5 1 3 5 , S i g m a) を含んだ。試験物品の処方物を、384 ウェルの化合物プレートに、自動液体ハンドリングシステム (S c i C l o n e A L H 3 0 0 0 , C a l i p e r L i f e S c i e n s e s) を使用して装填した。測定を、I o n W o r k s B a r r a c u d a プラットフォームを使用して、この手順に従って行った：

電気生理学的手順：

- a) 細胞内溶液 (m M) : 50 m M の C s C l , 90 m M の C s F , 2 m M の M g C l ₂ , 5 m M の E G T A , 10 m M の H E P E S . C s O H で p H 7.2 に調整。
- b) 細胞外溶液、H B - P S (m M での組成) : N a C l , 137 ; K C l , 1.0 ; C a C l ₂ , 5 ; H E P E S , 10 ; グルコース , 10 ; p H を N a O H で 7.4 に調整 (使用まで冷蔵) 。
- c) 保持電位 : - 70 m V 、アゴニスト / P A M 増幅中の電位 : - 40 m V 。

記録手順：

- a) 細胞外バッファは、P P C プレートウェルに装填される (1 ウェルあたり 11 μ L) 。細胞懸濁物は、P P C 平面電極のウェルにピペットで入れられる (1 ウェルあたり 9 μ L) 。
- b) ホールセル記録構成は、パッチ穿孔により確立され、膜電流は、オンボードパッチクランプ増幅器によって記録される。
- c) 2 回の記録 (走査) が行われる。1 回目は、試験物品単独の増幅前の間 (増幅前の持続時間 - 5 分間) であり、そして 2 回目は、試験物品およびアゴニスト (E C ₂₀ L - グルタメートおよび 30 μ M のグリシン) の同時適用中であり、試験物品の正の調節効果を検出する。

試験物品の投与：1 回目の予備適用は、20 μ L の、2 倍に濃縮した試験物品溶液の添加からなり、そして 2 回目は、20 μ L の 1 倍濃度の試験物品およびアゴニストの 10 μ L / s での添加からなる (2 秒間の全適用時間) 。

チャンネルに対する正のアロステリックモジュレーター (P A M) の相乗作用効果

チャンネルに対する正のアロステリックモジュレーター (P A M) の相乗作用効果を以下のように計算する。

$$\% \text{ 活性化 } = (I_{P A M} / I_{E C_{10-30}}) \times 100 \% - 100 \%$$

式中、 $I_{P A M}$ は、様々な濃度の試験物品の存在下における L - グルタメート E C ₁₀₋₃₀ 誘発電流であり、そして $I_{E C_{20}}$ は、L - グルタメート E C ₂₀ で誘発される平均電流である。

P A M 濃度応答データを以下の形の方程式に当てはめる：

$$\% \text{ 活性化 } = \% \text{ L - グルタメート E C}_{20} + \{ (\% \text{ M A X } - \% \text{ L - グルタメート E C}_{20}) / [1 + ([\text{試験}] / E C_{50})^N] \}$$

式中、[試験] は、P A M (試験物品) の濃度であり、E C ₅₀ は、半最大活性化をもた

らすPAMの濃度であり、Nは、ヒル係数であり、%L-グルタメートEC₂₀は、L-グルタメートEC₂₀で誘発される電流の百分率であり、%MAXは、L-グルタメートEC₂₀と共に同時投与されるPAMの最高用量で活性化される電流の百分率であり、そして%活性化は、各PAM濃度においてL-グルタメートEC₁₀₋₃₀で誘発される電流の百分率である。

誘発電流の最大振幅を測定し、ピーク電流振幅(PCA)として定義する。

自動パッチ-クランプシステム(QPatch HTX)：

この研究では、GRIN1/2Aサブタイプのグルタメート活性化チャネルで安定的にトランスフェクトしたHEK 293細胞を、最大下NMDA濃度(300 μM NMDA、8 μMグリシンと同時に適用)と一緒に使用して、試験化合物の負のアロステリックモジュレーションを調査する。

10

細胞培養

一般に、約80%~90%のコンフルエンスで、細胞を継代する。電気生理学的測定では、培養完全培地を含有する滅菌培養フラスコから、約80%~90%のコンフルエンスで、細胞を採取する。PBS中の懸濁液として細胞を、遠心分離機/洗浄機へのQPatch 16XまたはQPatch HTXシステムに移す。

標準的な研究室条件：5%CO₂(約95%の相対湿度)を含む加湿雰囲気中で、細胞を37℃でインキュベートする。

培養培地：10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液および50 μM AP-5ブロッカーを補充したダルベッコ改変イーグル培地と栄養素混合物F-12との1:1混合物(D-MEM/F-12 1x、液体、L-グルタミンを含む)を含む滅菌培養フラスコ中で細胞を連続維持し、そして継代する。

20

抗生物質：上記に示されている完全培地に、100 μg/mLハイグロマイシン、15 μg/mLブラストサイジンおよび1 μg/mLピューロマイシンを補充する。

発現の誘導：実験開始の24時間前に、2.5 μg/mLテトラサイクリンを添加する。

投与製剤

用量レベルは、供給されるとおりの試験化合物に換算される。ビヒクルを添加して、10 mMのストック濃度を達成する(-10 ~ -30℃で保存)。DMSO中で、1.0 mMのさらなるストック溶液を調製する。ストック溶液の利用の詳細(解凍、投与製剤)を生データに記録する。ストック溶液の利用の時間を報告書に詳述する。

30

試験化合物濃度

用量レベルは、供給されるとおりの試験化合物に換算される。ビヒクルを添加して、10 mMのストック濃度を達成する(-10 ~ -30℃で保存)。DMSO中で、1.0 mMのさらなるストック溶液を調製する。ストック溶液の利用の詳細(解凍、投与製剤)を生データに記録する。ストック溶液の利用の時間を報告書に詳述する。

1.0 μMの一試験濃度を試験する。

電気生理学的実験の直前に、Mg不含バス溶液のみ、またはNMDA(300 μM)およびグリシン(8.0 μM)を含有するMg不含バス溶液のいずれかでストック溶液を希釈することによって、すべての試験溶液を調製し、使用時に室温(19 ~ 30℃)で保持する。ビヒクルとして0.1% DMSOを使用する。

40

調製頻度：各試験濃度について、試験化合物の新鮮溶液を毎日調製する。

投与製剤の安定性：すべての調製時間を生データに記録する。試験化合物の不安定性に関するあらゆる観察結果を生データに記載する。

投与製剤の保存：実験日に、投与製剤を使用時に室温(19 ~ 30℃)で維持する。

バス溶液

実験の準備およびギガオームシール(giga-ohm-seal)の形成では、以下の標準的なバス溶液を使用する：

塩化ナトリウム：137 mM；塩化カリウム：4 mM；塩化カルシウム：1.8 mM；塩化マグネシウム：1 mM；HEPES：10 mM；D-グルコース：10 mM；Crem

50

o p h o r : 0 . 0 2 % ; p H (N a O H) : 7 . 4

グルコースを含まない 10 × バス溶液および 100 × グルコース溶液を水で少なくとも 7 日間ごとに希釈することによって、1 × バス溶液を調製する。本研究の実験開始前に両ストック溶液を調製し、そして 1 ~ 9 (10 × バス溶液) または - 10 ~ - 30 ° (100 × グルコース溶液) で保存した。実験で使用したバス溶液のバッチ番号を生データに記録する。使用時に、1 × バス溶液を室温 (19 ~ 30) で保持する。不使用時には、1 × バス溶液を 1 ~ 9 で保存する。

ギガシール (g i g a - s e a l) の形成後、以下の M g 不含バス溶液を使用する：
塩化ナトリウム：137 mM；塩化カリウム：4 mM；塩化カルシウム：2.8 mM；H
E P E S：10 mM；D - グルコース：10 mM；C r e m o p h o r：0.02%；p
H (N a O H)：7.4

この M g 不含バス溶液を 1 × 溶液として調製し、そして 1 ~ 9 で保存する。それを少なくとも 10 日間ごとに新たに調製する。

細胞内溶液

本研究の実験開始前に調製した凍結 1 × 細胞内溶液から、1 × 細胞内溶液を毎日解凍し、分注し、そして - 10 ~ - 30 で保存する。使用時に、1 × 細胞内溶液を室温 (19 ~ 30) で保持する。残りの 1 × 細胞内溶液を冷蔵庫 (1 ~ 9) に保存する。

1 × 細胞内溶液は、以下に概説されている成分を含む：

塩化カリウム：130 mM；塩化マグネシウム：1 mM；M g - A T P：5 mM；H E P
E S：10 mM；E G T A：5 mM；p H (K O H)：7.2

細胞処理

この研究では、N M D A / グリシン、試験化合物または試験化合物 / N M D A / グリシンで細胞を連続灌流する。

すべての場合において、試験化合物による少なくとも 30 秒間の予洗工程を適用間を実施する。詳細については、以下の表 A を参照のこと。

少なくとも n = 3 の単離された細胞において、各実験タイプを分析する。本研究の実験開始前に、N M D A およびグリシンストック溶液を調製し、そして実験日まで凍結保存する (- 10 ~ - 30)。電気生理学的実験の直前に、凍結ストック溶液を解凍し、そして希釈する。

コントロール：N M D A レセプターの発現の成功を確実にするために、3 つの細胞において、ビヒクル (0.1 % D M S O) および D - (-) - 2 - アミノ - 5 - ホスホノペンタン酸 (A P - 5) (100 μ M) の効果を 2 週間ごとに測定する。

本研究の実験開始前に、A P - 5 の 50 mM ストック溶液を調製し、分注し、そして実験日まで凍結保存した (- 10 ~ - 30)。電気生理学的実験の直前に、凍結ストック溶液を解凍し、次いで、N M D A (300 μ M) およびグリシン (8.0 μ M) を含有する M g 不含バス溶液で希釈して、100 μ M の最終灌流濃度を得た。

実験手順

無血清培地中の懸濁液として細胞を Q P a t c h H T X システムに移し、そして実験中、細胞保存タンク / スターラーで保持する。細胞内溶液を含む細胞に適用したすべての溶液を室温 (19 ~ 30) で維持する。

密封過程中、上記標準的なバス溶液を使用する。ピペット溶液を含む細胞に適用したすべての溶液を室温 (19 ~ 30) で維持する。パッチ電極と個々のトランスフェクト H E K 2 9 3 細胞との間のギガオームシールの形成後、M g 不含バス溶液のみを灌流させ、そして細胞膜を破裂させて、細胞内部への電気的アクセスを確実にする (ホールセルパッチ構成)。300 μ M N M D A (および 8.0 μ M グリシン) をパッチクランプ細胞に 5 秒間適用して、内向き電流を測定する。全実験中、細胞を - 80 m V の保持電位に電圧クランプする。

試験化合物の分析では、300 μ M N M D A および 8.0 μ M グリシンおよび試験化合物の下記組み合わせによって、N M D A レセプターを刺激する。試験化合物による 30 秒間の予洗工程を適用間を実施する。

【表 A】

表A: 適用プロトコール; 試験化合物の使用依存性

適用番号	継続時間 (秒)	適用
1	4	NMDA / グリシン
2	30	バス
3	4	NMDA / グリシン
2 回反復		
4	30	1 μ M 試験化合物
5	4	1 μ M 試験化合物 + NMDA / グリシン
6 回反復		
6	30	バス
7	4	NMDA / グリシン
2 回反復		

10

20

【表 B】

表B: 適用プロトコール; コントロール実験

適用番号	継続時間 (秒)	適用
1	4	NMDA / グリシン
2	30	バス
3	4	NMDA / グリシン
2 回反復		
4	30	バス
5	4	NMDA / グリシン
6 回反復		
6	30	バス
7	4	NMDA / グリシン + 100 μ M AP-5
2 回反復		

30

40

合成手順

略語

THF : テトラヒドロフラン ; Na₂SO₄ : 硫酸ナトリウム ; PE : 石油エーテル ; DCM : ジクロロメタン ; EtOAc : 酢酸エチル ; PCC : クロロクロム酸ピリジニウム ; DMP : デス・マーチンペルヨージナン ; TBDPS : t - ブチルジフェニルシリル ; TBAF : テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド ; Ts : p - トルエンシルホニル ; Ac₂O : 無水酢酸 ; Py : ピリジン ; Me : メチル ; Et : エチル ; t - Bu : tert - ブチル ; Ph : フェニル ; 9 - BBN : 9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン

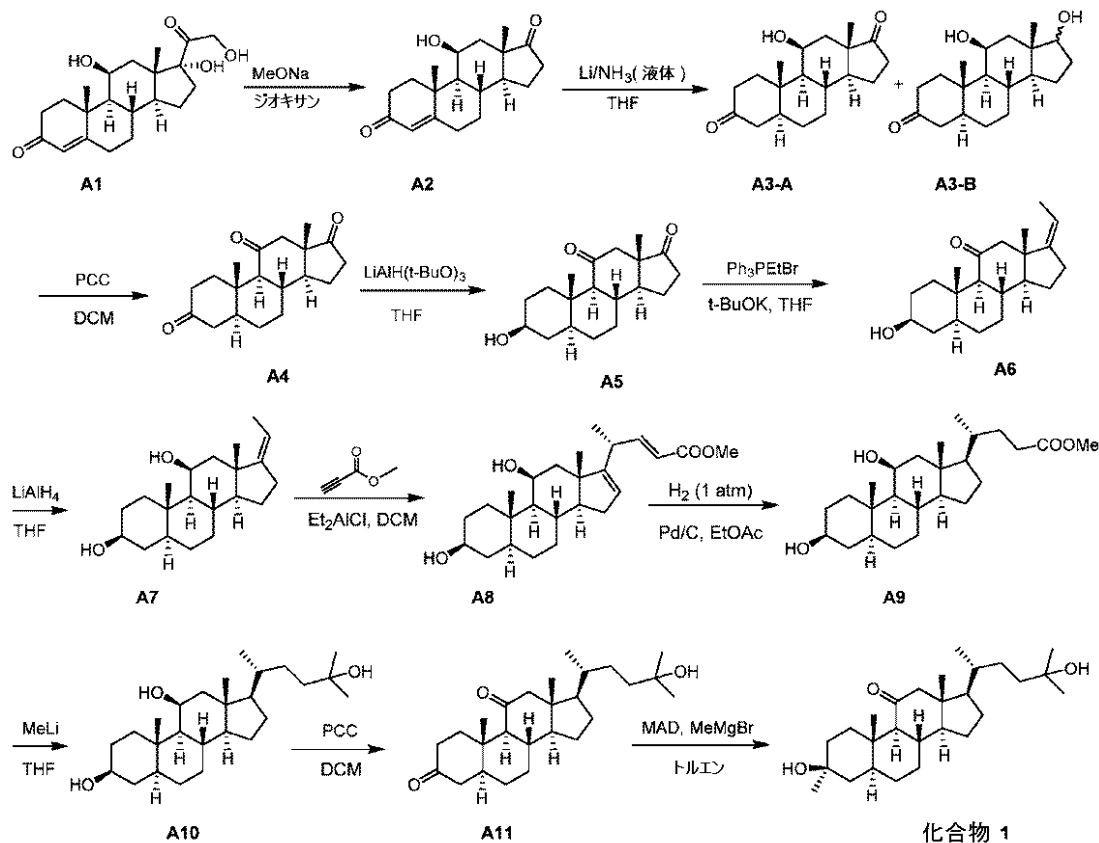
50

；T E A：トリエチルアミン；B H T：2，6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルフェノール；S F C：超臨界流体クロマトグラフィー；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 S：質量分析；L C M S：液体クロマトグラフィー - 質量分析；E S I：エレクトロスプレーイオン化；N M R：核磁気共鳴；T L C：薄層クロマトグラフィー；M e C N：アセトニトリル；t - B u O K：カリウム t e r t - ブトキシド。

【0233】

実施例 1。化合物 1 の合成。

【化 2 9】



【0234】

化合物 A 2 の合成。化合物 A 1（40 g、110 mmol）の乾燥ジオキサン（1 L）中の溶液に、ナトリウムメトキシド（30 g、550 mmol）を N₂ 下で添加した。この混合物を 110 で 16 時間攪拌し、その時点で、TLC 分析により、出発物質が消費されることが示された。この混合物を濃縮して、溶媒の約 1 / 3 の体積を除去し、そして 2 M HCl で 5 ~ 6 の pH に酸性化した。次いで、溶液を DCM（3 × 500 mL）で抽出し、水性 NaHCO₃（500 mL）およびブライン（500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲル（PE：EtOAc：MeOH 3：1：0.1）で精製して、化合物 A 2（11 g、33.1%）を固体として得た。

【0235】

化合物 A 3 - A および化合物 A 3 - B の合成。リチウム（2.5 g、363 mmol）の溶液に、液体アンモニア（1000 mL）を - 70 で少しずつ添加した。すべてのリチウムが溶解するまで、この混合物を - 70 で 30 分間攪拌した。化合物 A 2（11 g、36 mmol）および t e r t - B u O H（5.4 g、72.6 mmol）の無水テトラヒドロフラン（400 mL）中の溶液をこの反応物に滴下により添加し、そしてこの反応混合物が淡黄色に変化するまで、この混合物を 90 分間攪拌し、その時点で、TLC 分析により、出発物質が消費されることが示された。次いで、塩化アンモニウム（15 g）を添加し、この混合物を濃縮した。得られた残渣を 0.5 N HCl（500 mL）およびジクロロメタン（500 mL × 2）で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ で洗

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物A3-Aおよび化合物A3-Bの混合物(10g、不純)を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0236】

化合物A4の合成。化合物A3-Aおよび化合物A3-B(10g 粗製、27.9mmol)の無水ジクロロメタン(100mL)中の溶液に、PCC(17g、66mmol)およびシリカゲル(17g)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、TLC分析により、出発物質が消費されたことが示された。得られた溶液を濃縮し、そしてシリカゲル(PE:EtOAc 5:1~2:1)により精製して、化合物A4(4.6g、46%)を固体として得た。

10

【0237】

化合物A5の合成。化合物A4(4.6g、15mmol)のTHF(50mL)中の溶液に、 $\text{LiAlH}_4(\text{t-BuO})_3$ (4.2mg、17mmol)のTHF(20mL)中の溶液を N_2 下で-40℃でゆっくりと添加した。反応溶液を-40℃で15分間攪拌し、その時点で、TLC分析により、出発物質が消費されたことが示された。この混合物を飽和 NH_4Cl 溶液(50mL)でクエンチし、そしてEtOAc(50mL×2)で抽出した。その有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてコンピフラッシュ(PE:EA 100%~50%)により精製して、化合物A5(2.8g、61%)を固体として得た。

【0238】

20

化合物A6の合成。ブロモ(エチル)-トリフェニルホスホラン(17g、46mmol)の無水THF(100mL)中の懸濁液に、 t-BuOK (THF中1M、46mL、46mmol)を N_2 下で20℃で添加した。この混合物を60℃で1時間攪拌し、続いて、化合物A5(2.8g、9.19mmol)の無水THF(50mL)中の溶液を添加した。得られた混合物を60℃で16時間攪拌し、その時点で、TLC分析により、出発物質が消費されたことが示された。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲル(PE:EA:DCM 10:1:1)により精製して、化合物A7(2.2g、粗製)を固体として得た。

【0239】

30

化合物A7の合成。化合物A6のTHF(10mL)中の溶液に、 LiAlH_4 (110mg、3.1mmol)を添加した。この反応混合物を15℃で30分間攪拌し、その時点で、TLC分析により、反応が完了したことが示された。飽和 NH_4Cl (0.2mL)をこの反応物に添加し、そしてこの混合物を濾過した。濾液を濃縮して残渣を得、これに飽和 NaCl 溶液(10mL)を添加し、続いて、DCM(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮して、化合物A7(0.4g、80%)を固体として得た。

【0240】

化合物A8の合成。化合物A7(0.4g、1.3mmol)およびプロピオール酸メチル(260mg、3.1mmol)のDCM(10mL)中の溶液に、 Et_2AlCl (3.8mL、3.8mmol、ヘキサン中1M)を N_2 下で15℃で添加した。この反応混合物を15℃で16時間攪拌し、その時点で、TLC分析により、反応が完了したことが示された。この反応混合物をクエン酸溶液(10mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(10mL×2)で洗浄した。その有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてコンピフラッシュ(PE:EA=100%~65%)により精製して、所望の化合物A8を固体として得た。

40

【0241】

化合物A9の合成。化合物A8のEtOAc(10mL)中の溶液に、Pd/C(湿潤、10%、0.02g)を添加した。 H_2 で3回脱気した後、この反応混合物を H_2 (15psi)下で15℃で16時間攪拌し、その後、LCMS分析により、反応が完了した

50

ことが示された。この混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して粗化合物 A 9 を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【 0 2 4 2 】

化合物 A 1 0 の合成。化合物 A 9 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 7 m m o l) の T H F (1 0 m L) 中の溶液に、M e L i (1 . 2 m L 、 1 . 8 m m o l 、 ジエチルエーテル中 1 . 6 M) を添加した。反応溶液を 1 5 で 1 時間攪拌し、その時点で、T L C 分析により、反応が完了したことが示された。この混合物を N H ₄ C l 溶液 (1 0 m L) でクエンチし、E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出し、続いて、合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、そして濃縮して、化合物 A 1 0 (0 . 1 5 g) を固体として得た。

【 0 2 4 3 】

化合物 A 1 1 の合成。化合物 A 1 0 (1 5 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中の溶液に、シリコングリース (1 5 0 m g) および P C C (1 6 0 m g 、 0 . 7 4 m m o l) を添加した。得られた反応混合物を 1 5 で 2 時間攪拌し、その後、T L C 分析により、反応が完了したことが示された。この混合物を濾過し、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E : E A = 1 0 0 % ~ 7 5 %) により精製して、化合物 A 1 1 (1 3 0 m g 、 8 8 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 2.82-2.71 (m, 1H), 2.60-2.38 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 3H), 1.88-1.02 (m, 23H), 0.88 (d, J=5.8 Hz, 6H), 0.64 (s, 3H).

【 0 2 4 4 】

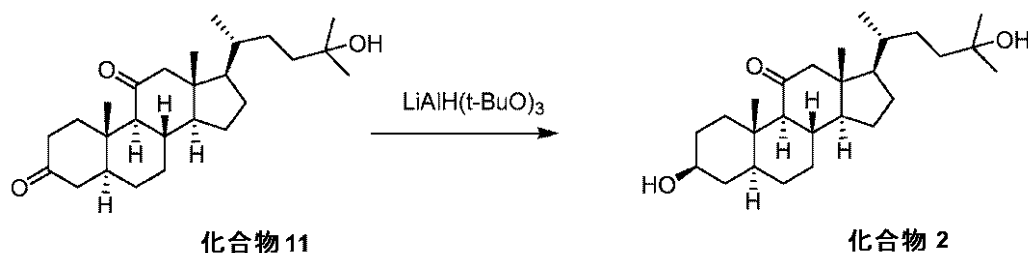
化合物 1 の合成。M A D (0 . 3 7 m m o l) のトルエン (5 m L) 中の溶液に、化合物 A 1 1 (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) のトルエン (1 m L) 中の溶液を N ₂ 下で - 7 0 で添加した。この混合物を - 7 0 で 3 0 分間攪拌し、続いて、N ₂ 下で M e M g B r (0 . 1 2 m L 、 0 . 3 7 m m o l 、 エーテル中 3 M) を添加した。得られた混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌し、その時点で、T L C により、反応が完了したことが示された。この混合物を飽和クエン酸溶液 (1 0 m L) でクエンチし、そして E t O A c (5 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E : E t O A c = 1 0 0 % ~ 7 0 %) により精製して、化合物 1 (6 . 5 m g 、 1 3 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 2.53-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.05 (m, 26H), 1.00 (s, 3H), 0.95-0.80 (m, 8H), 0.62 (s, 3H). C₂₇H₄₇O₃ [M+H]⁺ の LCMS MS ESI 計算値 419、実測値 401 [M+H-18]⁺.

【 0 2 4 5 】

実施例 2。化合物 2 の合成。

【 化 3 0 】



【 0 2 4 6 】

化合物 2 の合成。化合物 A 1 1 (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の T H F (2 m L) 中の溶液に、L i A l H (t - B u O) ₃ (4 7 . 2 m g 、 0 . 1 8 6 m m o l) を添加した。この反応混合物を N ₂ 下で 2 5 で 3 0 分間攪拌し、その後、T L C により、反応が完了したことが示された。次いで、この混合物を飽和 N H ₄ C l 溶液 (5 m L) でクエンチし、そして E t O A c (3 × 2 m L) で抽出した。合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルにより精製して、化合物 2 (7 . 5 m g 、 1 5 %) を

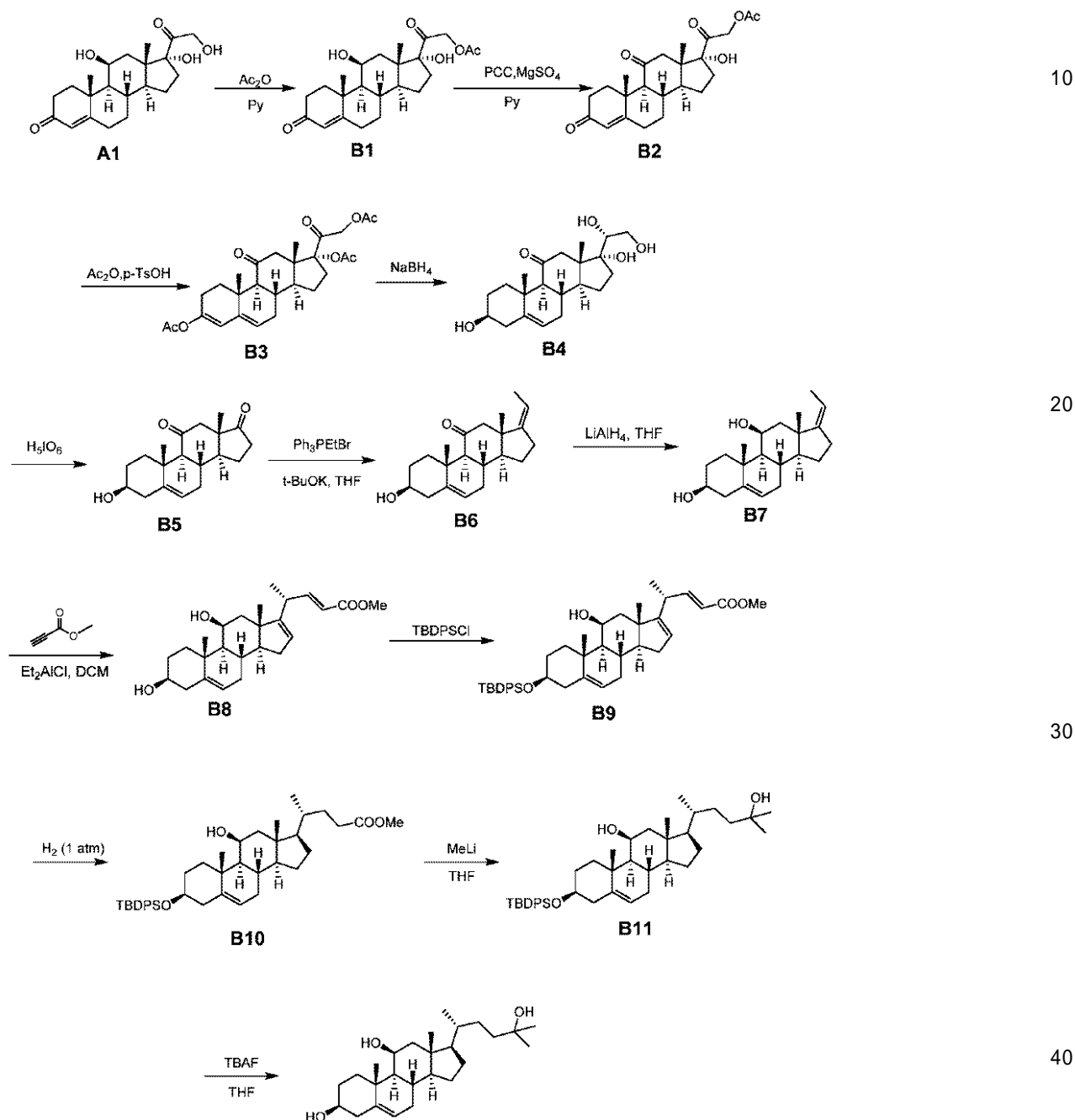
白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.65-3.49 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.85-0.97 (m, 32H), 0.93-0.76 (m, 4H), 0.62 (s, 3H). $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ LCMS ESI 計算値405、実測値387 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$.

【0247】

実施例3。化合物3の合成。

【化31】



化合物3

B1の合成。A1 (50 g、14 mmol) の py (500 mL) 中の溶液に、 Ac_2O (21 g、210 mmol) を0 で滴下により添加した。この反応物を25 で24時間攪拌した。この混合物を4 Lの水中に注いだ。25 で0.5時間攪拌した後、この混合物を濾過した。固体を HCl (1 L、1 M) で洗浄し、そして乾燥させて、B1 (55 g、99%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.69 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.51-4.44 (brs, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H)

), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.30-1.95 (m, 9H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 5H), 1.20-0.97 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

B 2 の合成。B 1 (5 5 g、1 4 m m o l) の p y (1 0 0 0 m L) 中の溶液に、M g S O ₄ (3 5 g、3 2 0 m m o l) および P C C (3 5 g、1 6 0 m m o l) を 0 で添加した。反応溶液を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。この混合物をセライトで濾過した。この混合物を 2 L の水に注いで、暗赤色懸濁液を得た。濾過後、フィルターケーキを 1 M H C l (2 × 5 0 0 m L) および H ₂ O (2 × 5 0 0 m L) で洗浄し、そして真空下で 0 で乾燥させて、B 2 (3 8 g、6 9 %) を褐色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 5.73 (s, 1H), 5.13 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.55-2.21 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.87-1.45 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

LCMS Rt=0.601min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90_2MIN_E.M、純度 77%、C₂₃H₃₁O₆ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 403、実測値 403.

B 3 の合成。B 2 (3 8 g、9 4 m m o l) の A c ₂ O (6 0 0 m L、6 . 3 m o l) 中の溶液に、p - T s O H (1 9 g、1 1 0 m m o l) を 2 0 で 6 時間かけて添加した。この混合物を 4 L の氷水に注ぎ、そして固体が形成されるまで 2 0 で 4 8 時間撹拌した。濾過ケーキを真空中、8 0 で濃縮して、3 5 g の不純生成物を黄色固体として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 3 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、B 3 (2 9 . 6 g、6 4 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 5.70-5.65 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.81-4.68 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.56-2.25 (m, 4H), 2.20-1.82 (m, 15H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

LCMS Rt=0.981min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90_2MIN_E.M、純度 61%、C₂₅H₃₁O₆ [M+H-OAc]⁺ の MS ESI 計算値 427、実測値 427.

B 4 および B 5 の合成。B 3 (1 5 g、3 1 m m o l) の E t O H (6 0 0 m L)、M e O H (6 0 m L) および D C M (5 0 m L) 中の溶液に、N a B H ₄ (4 0 g、1 . 1 m o l) を 0 でゆっくりと添加した。この反応混合物を 0 で 1 時間、次いで、2 0 で 1 5 時間撹拌した。6 0 0 m L の 1 M H C l を 0 で添加することによって、この反応混合物をクエンチした。この混合物を E t O A c (2 × 1 . 5 L) で抽出した。有機相を飽和 N a H C O ₃ (3 0 0 m L)、ブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、9 . 3 g の粗生成物を白色固体として得た。9 . 3 g の粗生成物 B 4 を 4 0 0 m L の M e O H に溶解させた。この溶液に、過ヨウ素酸 (7 g、3 6 m m o l) を 0 で添加した。2 0 で 6 時間撹拌した後、この混合物を 2 0 0 m L の 1 M H C l でクエンチし、そして 1 . 5 L の E t O A c で抽出した。有機相を 5 0 0 m L の飽和 N a H C O ₃、2 0 0 m L のブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、B 5 (6 . 3 g、粗製) を発泡油状物として得、これを精製せずに次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 5.42-5.23 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.78-2.41 (m, 2H), 2.37-2.10 (m, 4H), 1.95-1.62 (m, 6H), 1.46-0.72 (m, 11H).

LCMS Rt=0.440min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90_2MIN_E.M、純度 100%、C₁₉H₂₅O₂ [M+H-H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 285、実測値 285.

B 6 の合成。P h ₃ P E t B r (2 3 g、6 2 m m o l) の T H F (1 5 0 m L) 中のスラリーに、t - B u O K (7 . 2 g、6 4 m m o l) を N ₂ 下で添加した。添加後、この混合物を 5 0 で 3 0 分間撹拌した。T H F (5 0 m L) 中の B 5 (6 . 3 g、2 1 m m o l) を添加した。この混合物を 5 0 で 2 時間撹拌した。この混合物を飽和 N H ₄ C

1 (2 0 0 m L) でクエンチし、E t O A c (2 × 4 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (4 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュカラム (P E 中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、B 6 (2 . 7 g 、不純) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 5.39-5.33 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.58-2.06 (m, 6H), 1.99-0.92 (m, 17H), 0.86 (s, 3H).

B 7 の合成。B 6 (2 . 7 5 g 、 8 . 7 4 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 中の溶液に、L i A l H ₄ (0 . 7 g 、 1 8 m m o l) を少しずつ添加した。この反応混合物を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。この反応を 1 5 0 m L の 1 M H C l によって 0 でクエンチし、そして 4 0 0 m L の E t O A c で抽出した。層を分離した後、有機相を 1 0 0 m L の飽和 N a H C O ₃ 、 1 0 0 m L のブラインで洗浄し、N a S O ₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残渣を、P E : E t O A c = 2 0 : 1 ~ 4 : 1 で溶出するフラッシュカラムにより精製して、B 7 (1 . 7 g 、 6 0 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 5.28-5.24 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 5H), 1.45-1.04 (m, 13H).

B 8 の合成。B 7 (1 . 7 g 、 5 . 2 m m o l) およびプロピオン酸メチル (1 . 3 g 、 1 6 m m o l) の D C M (7 0 m L) 中の溶液に、E t ₂ A l C l (1 6 m L 、 1 6 m m o l 、ヘキサン中 1 M) を N ₂ 下で - 2 0 で添加した。この混合物を 2 0 で 4 時間攪拌し、2 0 m L の飽和 N a H C O ₃ 、 5 0 m L の飽和クエン酸 (s a t u r a t e d c r i t i c a c i d) によって 0 でクエンチした。この混合物を 3 0 0 m L の E t O A c で抽出した。有機相をブライン (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、そして P E : E t O A c = 2 0 : 1 ~ 2 : 1 で溶出して、B 8 (1 . 4 g 、 6 7 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 6.92 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 15.7, 1.0 Hz, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.22-1.82 (m, 8H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.36-1.03 (m, 13H).

B 9 の合成。B 8 (5 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中の溶液に、T B D P S C l (5 1 0 m g 、 1 . 9 m m o l) およびイミダゾール (1 7 0 m g 、 2 . 5 m m o l) を添加した。この混合物を 1 5 で 1 6 時間攪拌した。この混合物を水 (2 0 m L) でクエンチし、そして D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンピフラッシュ (P E 中 5 % E t O A c) により精製して、B 9 (7 0 0 m g 、 8 8 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 6.95-6.85 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.15-1.81 (m, 7H), 1.80-1.58 (m, 6H), 1.30-1.16 (m, 5H), 1.15-1.11 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 10H).

B 1 0 の合成。B 9 (7 0 0 m g 、 1 . 1 m m o l) の M e O H (2 0 m L) および E t O A c (1 0 m L) 中の溶液に、P t / C (5 0 m g) を添加した。H ₂ で 3 回脱気した後、この反応混合物を H ₂ バルーン下で 2 0 で 3 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして濃縮して、B 1 0 (6 4 0 m g 、 9 1 %) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.45-2.05 (m, 8H), 1.90-1.58 (m, 8H), 1.56-1.21 (m, 9H), 1.20-0.82 (m,

10

20

30

40

50

15H).

B 1 1 の合成。B 1 0 (6 4 0 m g 、 1 . 0 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の溶液に、M e L i (3 . 1 m L 、 5 . 0 m m o l 、 T H F 中 1 . 6 M) を N₂ 下で 0 で添加した。添加後、この反応混合物を 2 0 で 3 0 分間撹拌した。この混合物を飽和 N H₄ C l 溶液 (3 0 m L) でクエンチし、そして E t O A c (2 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E 中 0 ~ 1 0 % E t O A c) により精製して、B 1 1 (4 1 0 m g 、 6 4 %) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 10H), 1.56-1.21 (m, 14H), 1.20-1.06 (m, 9H), 1.05-0.85 (m, 13H).

10

化合物 3 の合成。B 1 1 (3 5 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を T B A F (5 m L 、 T H F 中 1 M) に溶解させた。この混合物を 7 0 で 2 4 時間撹拌した。この反応を飽和 N H₄ C l 溶液 (1 0 m L) でクエンチし、そして E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E 中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、化合物 3 (2 0 0 m g 、 9 1 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 5.26-5.22 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.70-1.41 (m, 4H), 1.40-0.85 (m, 29H).

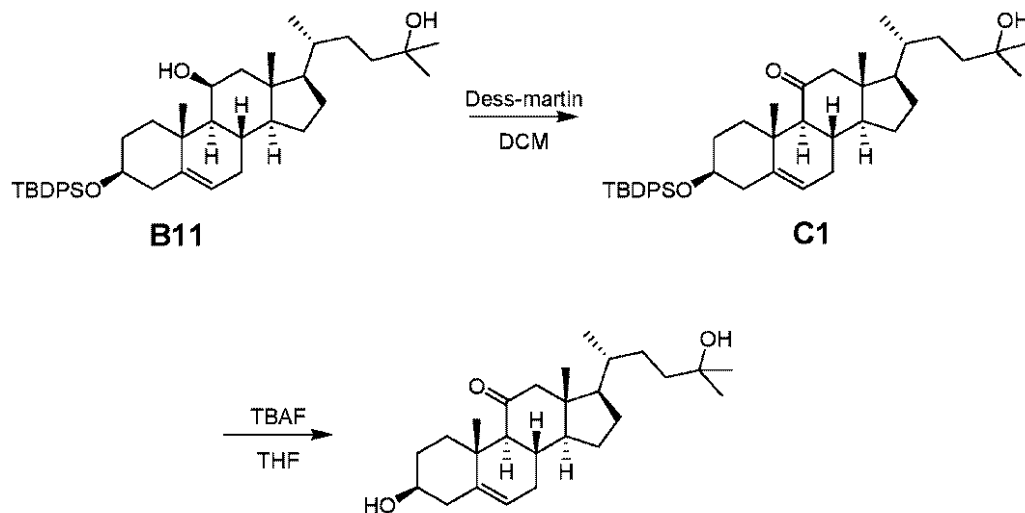
20

LCMS Rt=1.245min (2.0 分間のクロマトグラフィー) 、 10-80 AB、純度 100%、C₂₆H₄₄O₃N a [M+Na]⁺ の MS ESI 計算値 427、実測値 427。

【 0 2 4 8 】

実施例 4。化合物 4 の合成。

【 化 3 2 】



30

40

C 1 の合成。B 1 1 (6 0 m g 、 0 . 0 9 3 m m o l) の D C M (5 m L) 中の溶液に、D M P (7 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を添加した。この混合物を 2 0 で 1 6 時間撹拌した。この混合物を飽和 N a₂ S O₃ および飽和 N a H C O₃ (V : V = 1 : 1 、 1 0 m L) でクエンチし、そして D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、C 1 (6 5 m g 、 粗製) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 7.68-7.66 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.07-5.04 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.45-1.95 (m, 7H), 1.80-0.81 (m, 34H), 0.80-0.65 (m, 2H), 0.62 (s, 3H).

50

化合物4の合成。C1 (60 mg、0.094 mmol) をTBAF (3 mL) に溶解させ、そしてこの反応物を70 で3時間撹拌した。この反応を飽和NH₄Cl溶液 (10 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンピフラッシュ (PE中0 ~ 20 % EtOAc) により精製して、化合物4 (10 mg、27 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.35-5.30 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 5H), 1.94-1.58 (m, 7H), 1.56-1.05 (m, 17H), 1.04-0.75 (m, 6H), 0.65 (s, 3H).

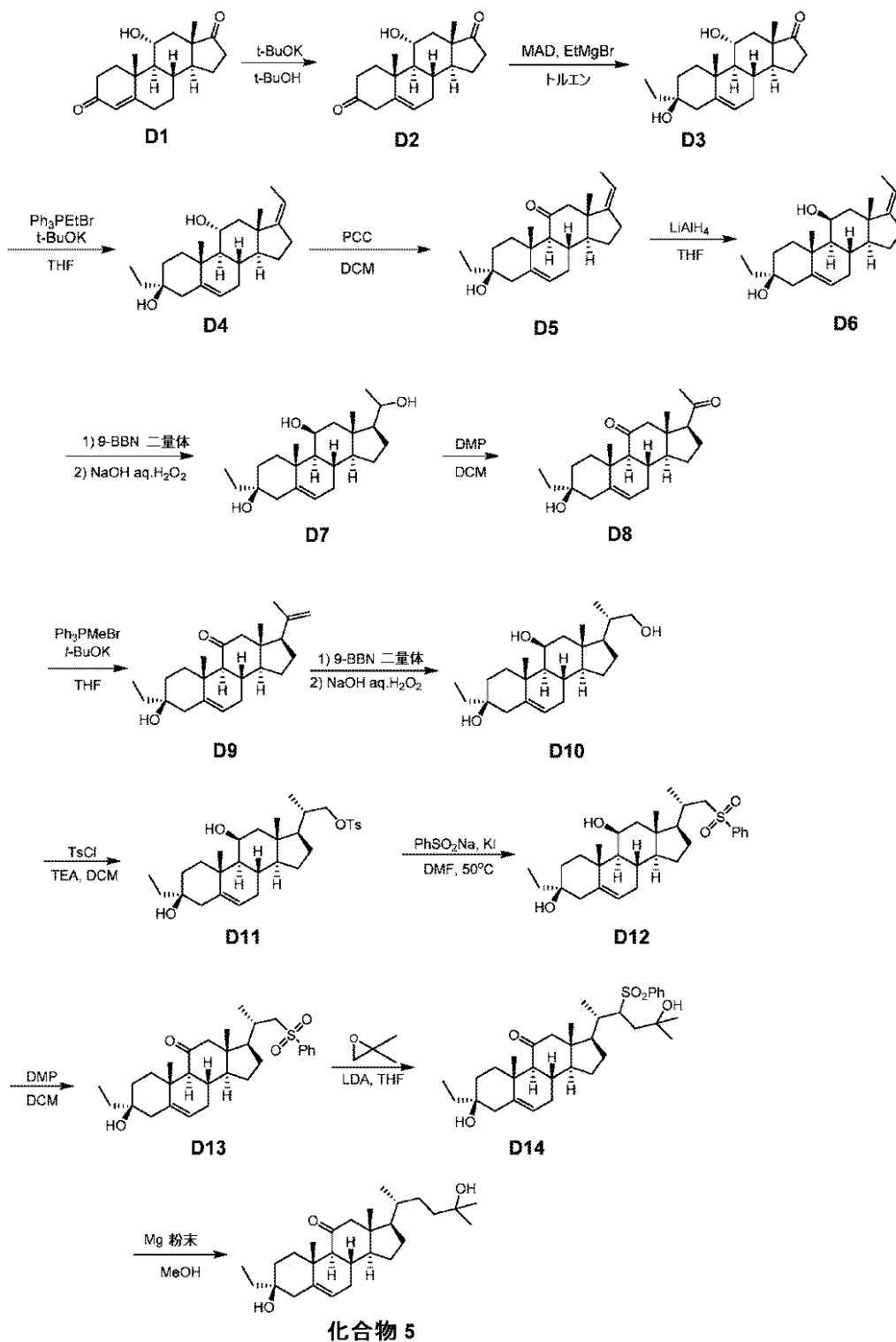
LCMS Rt = 1.227min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、C₂₆H₄₁O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値385、実測値385.

10

【0249】

実施例4。化合物5の合成。

【化 3 3】



D2の合成。t-BuOH (150 mL) を窒素下で35℃で三口丸底フラスコに入れ、そして窒素ガスバブリング下で10分間撹拌した。t-BuOK (20 g、180 mmol) を混合物に添加し、そして窒素ガスバブリング下で15分間撹拌した。D1 (5 g、17 mmol) を上記混合物に添加し、そして窒素ガスバブリング下で35℃で1.5時間撹拌した。この反応混合物を10%酢酸水溶液 (250 mL) に注ぎ、そして15分間撹拌した。水 (100 mL) を添加し、そして30分間撹拌した。この混合物のpHを重炭酸ナトリウム (28 g) で7~8に調整した。この混合物を30分間撹拌した。沈殿固体を濾別し、水で洗浄し、そして吸引乾燥させた。得られた生成物をDCMに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして40℃に維持した水浴下で濃縮して

10

20

30

40

50

、D 2 (3 . 6 g、7 2 %) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.45-5.40 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 5H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.94 (s, 3H).

B H T (1 6 g、7 1 m m o l) の無水トルエン (1 0 0 m L) 中の溶液に、 Me_3Al (トルエン中 2 M、1 8 m L、3 6 m m o l) を窒素下で 0 で滴下により添加した。この混合物を 2 0 に段階的に温め、そして 1 時間撹拌した。この混合物に、D 2 (3 . 6 g、1 2 m m o l) のトルエン (2 0 m L) および D C M (2 0 m L) 中の溶液を滴下により添加した。得られた混合物を - 7 8 で 3 0 分間撹拌した。E t M g B r (ジエチルエーテル中 3 M、1 2 m L および 3 6 m m o l) を上記混合物に滴下により添加し、そしてこの反応混合物を - 7 8 で 3 時間撹拌した。この反応を飽和クエン酸水溶液でクエンチし、そして水層を E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (P E / E t O A c / T H F = 4 / 1 / 1) により精製して、D 3 (3 g、7 6 %) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.40-5.38 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.20-2.05 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 7H), 1.29-1.16 (m, 6H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 3H), 0.86-0.80 (m, 3H).

D 4 の合成。プロモ (エチル) トリフェニルホスホラン (1 0 g、2 7 m m o l) の無水 T H F (1 0 0 m L) 中の懸濁液に、カリウム t - ブトキシド (3 . 0 g、2 7 m m o l) を窒素下で 2 5 で一度に添加した。この混合物の色は、濃橙色に変化した。この混合物を 4 0 に温め、そして D 3 (3 g、9 . 0 m m o l) を混合物に一度に添加した。得られた混合物を 4 0 で 1 6 時間撹拌した。この反応混合物を氷水 (1 0 0 m L) に注ぎ、そして E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (P E / E t O A c = 8 / 1) により精製して、D 4 (2 . 1 g、6 8 %) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.37-5.35 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 8H), 1.60-1.35 (m, 3H), 1.25-1.10 (m, 7H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 3H), 0.86-0.80 (m, 3H).

D 5 の合成。D 4 (1 g、2 . 9 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中の溶液に、シリカゲル (1 . 4 g) および P C C (1 . 3 m g、5 . 8 m m o l) を 2 5 で添加した。この反応物を 2 5 で 3 時間撹拌した。この反応物を濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これをコンピフラッシュ (P E 中 0 % ~ 1 2 % E t O A c) により精製して、D 5 (9 6 0 m g、9 7 %) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.30-5.26 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.55-1.25 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.80-0.80 (m, 6H).

D 6 の合成。D 5 (8 7 0 m g、2 . 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の溶液に、 LiAlH_4 (1 9 0 m g、5 . 1 m m o l) を 0 で添加した。この反応物を 2 0 で 2 0 分間撹拌した。この反応を H_2O (2 m L) でクエンチし、そして溶液が透明になるまで HCl (2 0 m L、1 N) で調整した。この混合物を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 (5 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物 D 6 (8 6 0 m g) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

D 7 の合成。D 6 (5 . 5 g、1 6 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 中の溶液に、9

10

20

30

40

50

- BBN二量体 (7.8 g、32 mmol) を N_2 下で 15 で添加した。50 で1時間攪拌した後、この混合物を 15 に冷却した。NaOH溶液 (32 mL、5 M、160 mmol) を 15 未満で滴下により添加し、続いて、 H_2O_2 (18 g、30%、160 mmol) を添加し、その間、内部温度を 15 未満に維持した。この混合物を水 (1000 mL) に注ぎ、そして濾過して粗 D7 (10 g) を固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.21-5.15 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 4H), 1.31-1.27 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 5H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.97-0.89 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 3H).

10

D8の合成。D7 (10 g、27 mmol) のDCM (500 mL) 中の溶液に、DMP (23 g、55 mmol) を添加した。15 で10分間攪拌した後、水層のpHが約9になるまで、この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液 (500 mL) でクエンチした。この混合物を濾過した。DCM層を分離し、そして水相をDCM (200 mL) で洗浄した。合わせた有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (3 × 400 mL)、飽和NaHCO₃ (400 mL) およびブライン (400 mL) で洗浄した。次いで、溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製物を得、これをコンピフラッシュ (PE中0 ~ 30% EtOAc) により精製して、D8 (3.5 g、35%) を固体として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.30-5.25 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 6H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.60 (s, 3H).

20

D9の合成。MePh₃PBr (6.2 g、18 mmol) のTHF (100 mL) 中の懸濁液に、t-BuOK (2.0 g、18 mmol) を添加した。40 で10分間攪拌した後、ウィッティヒ試薬を、D8 (3.2 g、8.8 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に 15 でゆっくりと滴下により添加した。添加後、この混合物をNH₄Cl (200 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンピフラッシュ (PE中0 ~ 25% EtOAc) により精製して、D9 (2.9 g、92%) を固体として得た。

30

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.36-5.18 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 4H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.31-1.13 (m, 6H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.55 (s, 3H).

D10の合成。D9 (3.2 g、9.0 mmol) のTHF (80 mL) 中の混合物に、9-BBN二量体 (4.4 g、18 mmol) を N_2 下で 15 で添加した。50 で1時間攪拌した後、この混合物を 15 に冷却した。NaOH溶液 (18 mL、5 M、90 mmol) を 15 未満で滴下により添加し、続いて、 H_2O_2 (10 g、30%、90 mmol) を 15 未満で添加した。この混合物をEtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和Na₂S₂O₃ (3 × 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗D10 (6 g) を固体として得、これを次の工程で直接使用した。

40

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.24-5.09 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 5H), 1.29-1.13 (m, 8H), 1.09-1.00 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.89-0.82 (m, 3H).

D11の合成。D10 (6 g、16 mmol) のDCM (200 mL) 中の溶液に、1 -

50

メチル - 1 H - イミダゾール (2 . 0 g 、 2 4 m m o l) および T E A (3 . 2 g 、 3 2 m m o l) を 2 0 で添加した。T s C l (6 . 1 g 、 3 2 m m o l) を上記溶液に添加した。2 0 で2時間攪拌した後、この混合物を水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E 中 0 ~ 4 0 % E t O A c) により精製して、D 1 1 (2 . 8 g 、 2 段階で収率 5 9 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.81-7.74 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), .5.21-5.14 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 4H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.50-1.31 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.26-1.09 (m, 5H), 1.05-0.92 (m, 5H), 0.91-0.80 (m, 6H).

10

D 1 2 の合成。D 1 1 (2 . 8 g 、 5 . 3 m m o l) の D M F (2 0 m L) 中の溶液に、K I (4 . 4 g 、 2 6 m o l) を 1 5 で添加した。6 0 で1時間攪拌した後、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム (5 . 2 g 、 3 2 m m o l) を一度に添加し、そしてこの混合物を 6 0 で2時間加熱した。次いで、この混合物を飽和 N H ₄ C l (5 0 m L) でクエンチし、そして E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を L i C l (水中 3 % 、 2 × 5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンビフラッシュ (P E 中 0 ~ 3 0 % E t O A c) により精製して、D 1 2 (1 . 6 g 、 6 1 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.95-7.88 (m, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.643-2.36 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.05 (m, 9H), 1.04-0.94 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86-0.82 (m, 3H).

20

D 1 3 の合成。D 1 2 (1 . 2 g 、 2 . 4 m m o l) の D C M (3 0 m L) 中の溶液に、D M P (2 . 0 g 、 4 . 8 m m o l) を添加した。この反応混合物を 1 5 で10分間攪拌した。次いで、水層の p H が約 9 になるまで、この反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 m L) でクエンチし、次いで、濾過した。その有機層を分離し、そして水相を D C M (2 0 m L) で洗浄した。合わせた有機相を飽和 N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液 (3 × 4 0 m L) 、飽和 N a H C O ₃ (4 0 m L) 、ブライン (4 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗 D 1 3 (1 . 1 g 、 9 2 %) を固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.29-5.24 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 7H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.27-1.16 (m, 9H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 3H), 0.64 (s, 3H).

D 1 4 の合成。ジイソプロピルアミン (1 6 0 m g 、 1 . 6 0 m m o l) の T H F (0 . 5 m L) 中の溶液に、n - B u L i (0 . 5 6 m L 、ヘキサン中 2 . 5 M , 1 . 4 0 m m o l) を N ₂ 下で - 7 0 で添加した。次いで、この混合物を 1 5 で10分間攪拌した。D 1 3 (2 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の T H F (1 . 5 m L) 中の溶液を - 7 0 で添加した。 - 7 0 で1時間攪拌した後、2 , 2 - ジメチルオキシラン (4 3 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を添加した。この混合物を - 7 0 でさらに1時間攪拌し、その後、この混合物を 1 5 に温め、そして16時間攪拌した。この混合物を N H ₄ C l (3 0 m L 、飽和水溶液) でクエンチし、そして E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。その有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、D 1 4 (2 0 0 m g 、粗製) を固体として得、これを次の工程に直接使用した。

40

化合物 5 の合成。D 1 4 (2 0 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の M e O H (3 0 m L) 中の溶液に、N i C l ₂ (8 . 8 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l) および M g 粉末 (3 4 0 m g 、 1 4 m m o l) を 6 5 で一度に添加した。6 5 で10分間攪拌した後、別のバッチの M g 粉末 (1 7 0 m g 、 7 m m o l) を一度に添加した。この混合物を 6 5 でさらに

50

10分間攪拌し、次いで、この反応物が透明になるまでHCl(20mL、2N)でクエンチし、そしてEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NH₄Cl(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0~15%EtOAc)により精製して、不純な化合物5(30mg、20%)を白色固体として得、これをSFC(カラム:OD(250mm×30mm, 5μm)、勾配:40~40%B(A=0.05%NH₃/H₂O、B=MeOH)、流量:50mL/分)によってさらに分離して、純粋な化合物5(10mg、7%)を固体として得た。

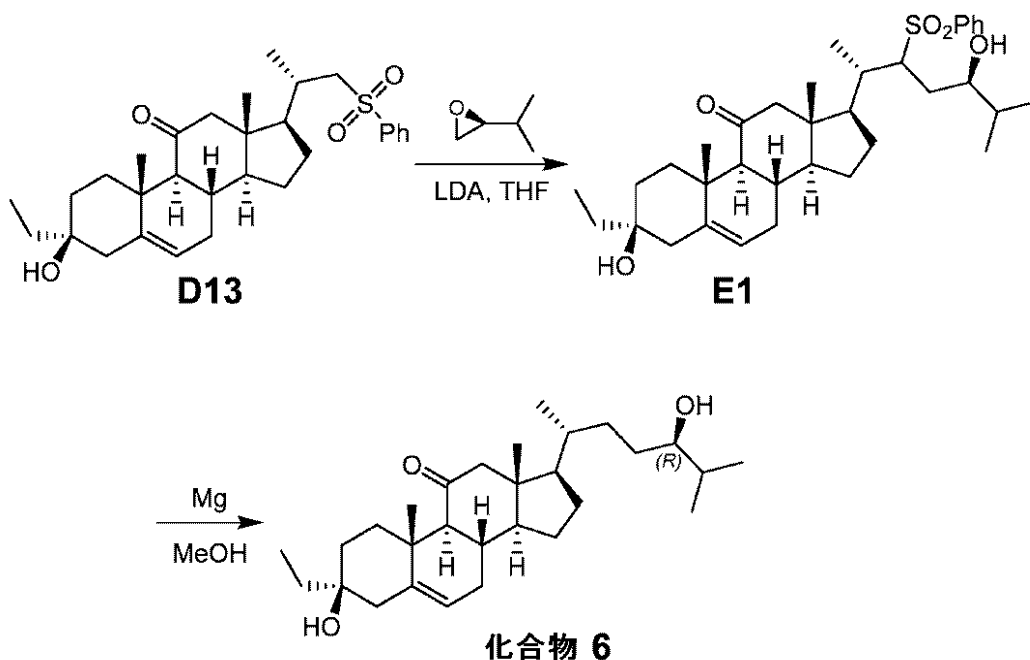
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.31-5.25 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.87-1.55 (m, 8H), 1.54-1.27 (m, 8H), 1.26-1.21 (m, 4H), 1.20-1.11 (m, 8H), 1.03-0.88 (m, 4H), 0.87-0.81 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.111min(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_E、純度100%、C₂₈H₄₅O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値413、実測値413.

【0250】

実施例5。化合物6の合成。

【化34】



E1の合成。ジイソプロピルアミン(160mg、1.60mmol)のTHF(0.5mL)中の溶液に、n-BuLi(0.56mL、ヘキサン中2.5M、1.4mmol)をN₂下で-70℃で添加した。次いで、この混合物を15℃で10分間攪拌した。D13(200mg、0.40mmol)のTHF(1.5mL)中の溶液を-70℃で添加した。-70℃で1時間攪拌した後、(S)-2-イソプロピルオキシラン(52mg、0.60mmol)を-70℃で添加した。この混合物を-70℃でさらに1時間攪拌し、15℃に温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl(50mL、水溶液)でクエンチし、そしてEtOAc(2×30mL)で抽出した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、E1(200mg、粗製)を固体として得、これを次の工程に直接使用した。

化合物6の合成。E1(250mg、0.43mmol)のMeOH(30mL)中の溶液に、NiCl₂(11mg、0.085mmol)およびMg粉末(410mg、17mmol)を65℃で一度に添加した。この混合物を65℃で10分間攪拌した。次いで、別のバッチのMg粉末(200mg、8.5mmol)を65℃で一度に添加した。この混合物を65℃でさらに10分間攪拌した。この反応物が透明になるまで、この混合

物をHCl(50mL、2N)でクエンチした。この混合物をEtOAc(3×20mL)で洗浄した。合わせた有機層を飽和NH₄Cl(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0~15%EtOAc)により精製して、不純な化合物6(40mg、21%)を得、これをSFC((カラム:AD(250mm×30mm, 10μm)、勾配:35~35%B(A=0.05%NH₃/H₂O、B=MeOH)、流量:60mL/分))によりさらに精製して、純粋な化合物6(8mg、4%)を固体として得た。

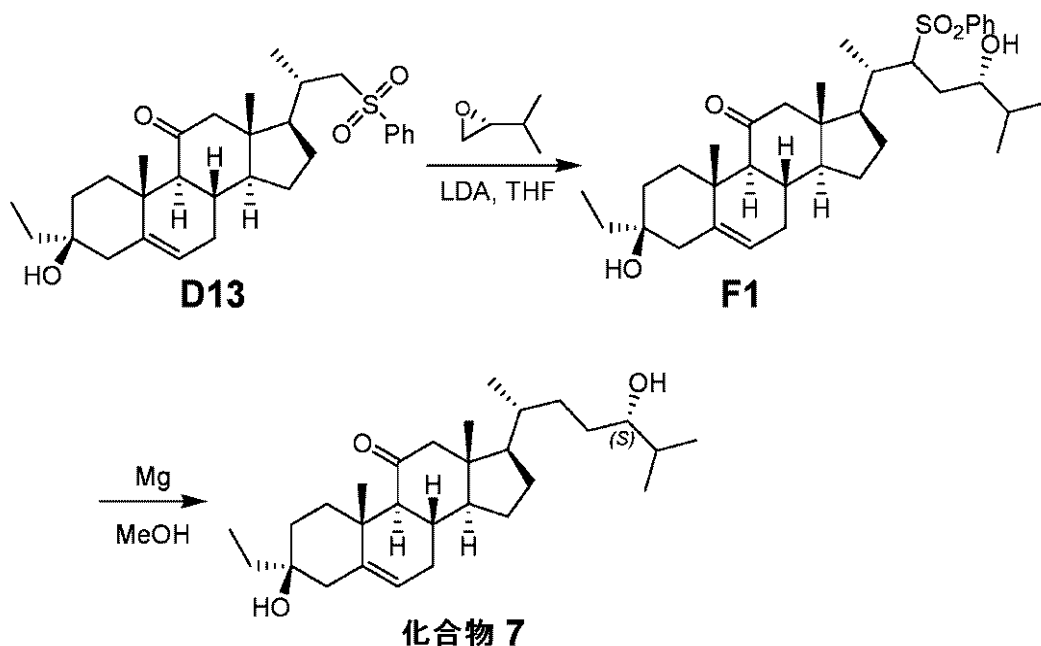
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.31-5.26 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.47-1.33 (m, 8H), 1.29-1.13 (m, 8H), 0.94-0.88 (m, 9H), 0.86-0.82 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt=1.182min(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_E、純度100%、C₂₉H₄₇O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値、実測値427.

【0251】

実施例6。化合物7の合成。

【化35】



F1の合成。ジイソプロピルアミン(160mg、1.60mmol)のTHF(0.5mL)中の溶液に、n-BuLi(0.56mL、ヘキサン中2.5M、1.40mmol)をN₂下で-70℃で添加した。得られた混合物を15℃で10分間撹拌した。D13(200mg、0.40mmol)のTHF(1.5mL)中の溶液を-70℃で添加した。-70℃で1時間撹拌した後、(R)-2-イソプロピルオキシラン(52mg、0.60mmol)を-70℃で添加した。この混合物を-70℃でさらに1時間撹拌し、15℃に温め、そして16時間撹拌した。この反応混合物をNH₄Cl(50mL、飽和水溶液)でクエンチし、そしてEtOAc(2×30mL)で抽出した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、F1(200mg、粗製)を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

化合物7の合成。F1(250mg、0.43mmol)のMeOH(30mL)中の溶液に、NiCl₂(11mg、0.085mmol)およびMg粉末(410mg、17mmol)を65℃で一度に添加した。65℃で10分間撹拌した後、別のバッチのMg粉末(200mg、8.5mmol)を65℃で一度に添加し、そして65℃でさらに10分間撹拌した。この反応物が透明になるまで、この反応混合物をHCl(50mL、2N)でクエンチし、そしてEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を

飽和 NH_4Cl (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 15 % EtOAc) により精製して、不純な化合物 7 (80 mg、42 %) を得、これを SFC ((カラム: AD (250 mm × 30 mm, 10 μm)、勾配: 35 ~ 35 % B (A = 0.05 % $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、B = MeOH)、流量: 60 mL / 分)) によりさらに精製して、純粋な化合物 7 (38 mg、20 %) を固体として得た。

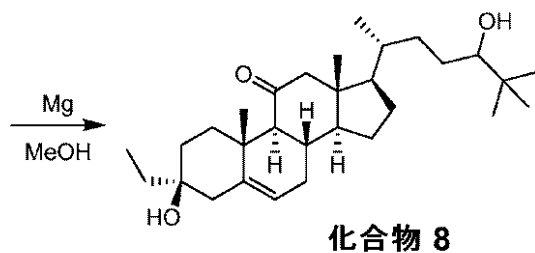
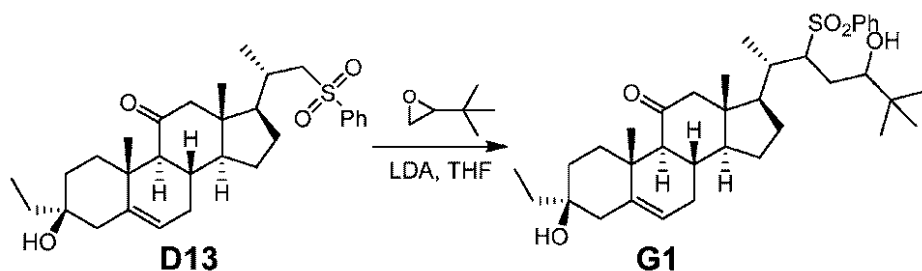
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.32-5.25 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 5H), 1.53-1.31 (m, 6H), 1.29-1.16 (m, 7H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 9H), 0.87-0.81 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt=1.179min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_E、純度100%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2$ [M+H- H_2O] $^+$ のMS ESI計算値427、実測値427.

【0252】

実施例 7。化合物 8 の合成。

【化36】



化合物 8

G1の合成。ジイソプロピルアミン (320 mg、3.2 mmol) の THF (0.5 mL) 中の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (1.1 mL、ヘキサン中 2.5 M、2.8 mmol) を N_2 下で -70 °C で添加した。添加後、この混合物を 15 °C で 10 分間攪拌した。D13 (400 mg、0.80 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液を -70 °C で添加した。 -70 °C で 1 時間攪拌した後、2-(tert-ブチル)オキシラン (120 mg、1.2 mmol) を -70 °C で添加した。この混合物を -70 °C でさらに 1 時間攪拌し、その後、この混合物を 15 °C に温め、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (30 mL) でクエンチし、そして EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、G1 (400 mg、粗製) を固体として得、これを次の工程に直接使用した。

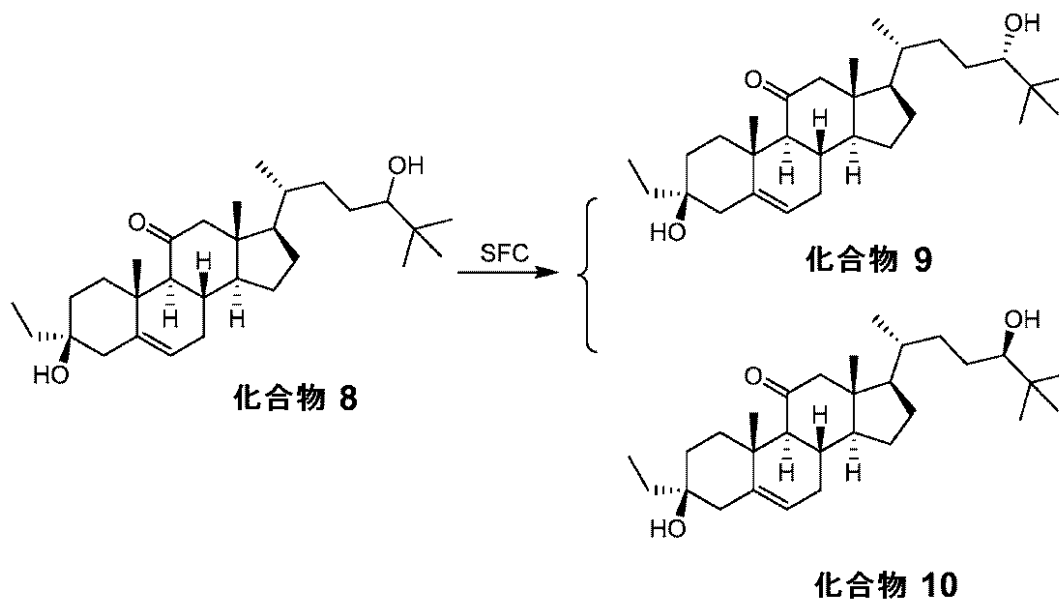
化合物 8 の合成。G1 (400 mg、0.67 mmol) の MeOH (40 mL) 中の溶液に、 NiCl_2 (17 mg、0.13 mmol) および Mg 粉末 (640 mg、27 mmol) を 65 °C で一度に添加した。65 °C で 10 分間攪拌した後、別のバッチの Mg 粉末 (320 mg、13 mmol) を 65 °C で一度に添加した。65 °C でさらに 10 分間攪拌した後、この反応物が透明になるまで、この混合物を HCl (20 mL、2 N) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH_4Cl (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲル

ルクロマトグラフィー（PE中0～15% EtOAc）により精製して、不純な化合物8（80mg、26%）を固体として得た。

【0253】

実施例8。化合物9および化合物10の調製。

【化37】



80mgの化合物8をSFC（（カラム：AD（250mm×30mm、5μm）、勾配：35～35%B（A=0.05%NH₃/H₂O、B=MeOH）、流量：60mL/分））により分離して、化合物9（ピーク1、21mg、26%）および化合物10（ピーク2、13mg、16%）を固体として得た。

化合物8のSFC

SFCピーク1: Rt=5.107minおよびピーク2 Rt=6.110min（10分間のクロマトグラフィー）、AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML（「カラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 移動相：A: CO₂ B: エタノール(0.05% DEA) 勾配: 5%～40%のBを5分間、および40%を2.5分間保持、次いで5%のBを2.5分間、流量：2.5mL/min、カラム温度：35°C」）。

化合物9のデータ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.30-5.25 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 5H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 3H), 0.94-0.87 (m, 12H), 0.86-0.81 (m, 3H), 0.65 (s, 3H),

LCMS Rt=1.216min（2.0分間のクロマトグラフィー）、30-90AB_E、純度100%、C₃₀H₄₉O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値441、実測値441。

SFC Rt=5.096min（10分間のクロマトグラフィー）、AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100%de

X線結晶学によって、化合物9の絶対立体化学を決定した。続いて、化合物9のX線結晶構造から、化合物10の構造を判断した。

化合物10のデータ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.30-5.25 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.86-1.71 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.50-1.34 (m, 7H), 1.32-1.24 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 12H), 0.86-0.82 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

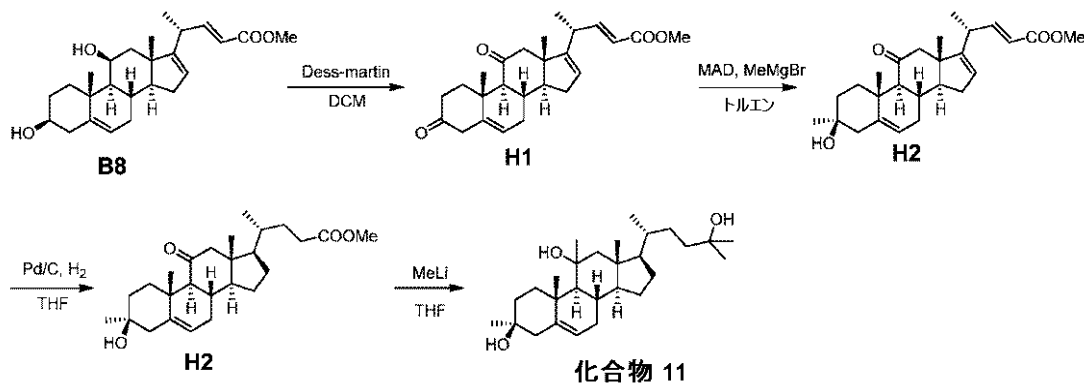
LCMS Rt=1.211min（2.0分間のクロマトグラフィー）、30-90AB_E、純度100%、C₃₀H₄₉O₂ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値441、実測値441。

SFC Rt = 6.049min (10分間のクロマトグラフィー)、AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 10 0%de.

【0254】

実施例9. 化合物11の合成。

【化38】



10

H1の合成。B8 (200 mg、0.5 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、DMP (840 mg、2 mmol) を添加した。15 で2時間撹拌した後、この混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをDCM (2 × 10 mL) で洗浄した。濾液を飽和Na₂SO₃ およびNaHCO₃ (50 mL、v/v = 1/1) でクエンチし、そして得られた溶液をDCM (2 × 10 mL) で洗浄して、H1 (220 mg、粗製) を油状物として得、これを直接使用した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.91-6.85 (m, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.40-5.39 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 3H), 2.60-1.82 (m, 8H), 1.49-1.15 (m, 8H), 0.90-0.72 (m, 5H).

H2の合成。2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (610 mg、2.8 mmol) のトルエン (20 mL) 中の溶液に、AlMe₃ (1.40 mL、トルエン中2 M、2.8 mmol) を0 で滴下により添加した。15 で1時間撹拌した後、化合物H1 (220 mg、0.55 mmol) のトルエン (5 mL) 中の溶液をN₂ 下で-78 で滴下により添加した。この混合物を-78 で1時間撹拌し、そしてMeMgBr (0.92 mL、エーテル中3 M、2.8 mmol) を-70 で滴下により添加した。この混合物を-70 でさらに1時間撹拌し、クエン酸溶液 (30 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてコンピフラッシュ (PE中0 ~ 25% EtOAc) により精製して、H2 (90 mg、39%) を固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.91-6.85 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.49-2.05 (m, 6H), 2.04-1.71 (m, 8H), 1.70-1.11 (m, 5H), 1.10-0.91 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 4H), 0.74 (s, 3H).

40

H3の合成。H2 (90 mg、0.22 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液に、Pd/C (湿潤、200 mg) を添加した。この混合物をH₂ (15 psi) 下で15 で16時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして濃縮して、H3 (90 mg、100%) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.30-5.29 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 12H), 1.10 (s, 3H), 0.90-0.89 (m, 6H), 0.65 (s, 3H).

化合物11の合成。H3 (90 mg、0.22 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液に、MeLi (0.68 mL、1.1 mmol、THF中1.6 M) をN₂ 下で添加し

50

た。15 で1時間攪拌した後、この混合物を飽和 NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュカラム (PE 中 15 % EtOAc / DCM = 2 / 1) により精製して、35 mg の不純な生成物を得、これをMeCN (2 mL) から3回再結晶して、純粋な化合物11 (6 mg、6 %) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.30-5.29 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.55-1.22 (m, 15H), 1.21-0.98 (m, 15H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.88 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.079min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_ELSD、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ のMS ESI 計算値397、実測値397.

【表1】

表1. NMDA相乗作用

化合物	GluN2A PCA IWB Ephys 3 μM での 相乗作用	GluN2B PCA IWB Ephys 3 μM での 相乗作用
化合物1	B	B
化合物2	A	A
化合物3	A	B
化合物4	B	B
化合物11	B	B

表1について、「A」は、100%までの%相乗作用を示し、「B」は、「チャンネルに対する正のアロステリックモジュレーター (PAM) の相乗作用効果」という表題の上記

セクションに記載されているように、> 100%の相乗作用を示す。

【表 2 - 1】

表2. EC₅₀およびE_{Max} データ

化合物	GluN2A PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2B PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2A PCA E _{Max} (%)	GluN2B PCA E _{Max} (%)
化合物1	E	E	I	I
化合物2	F	E	H	H
化合物3	G	E	H	I
化合物4	D	D	I	I
化合物5	D	D	I	I
化合物6	C	C	I	I
化合物7	C	C	I	I

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物	GluN2A PCA	GluN2B PCA	GluN2A PCA	GluN2B PCA
	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	E _{Max} (%)	E _{Max} (%)
化合物9	C	C	J	I
化合物10	C	C	J	I
化合物11	E	F	I	I

表 2 について、「C」は、1 ~ 100 nM の EC₅₀ を示し、「D」は、100 nM 超から 500 nM までの EC₅₀ を示し、「E」は、500 nM 超から 1 μM までの EC₅₀ を示し；「F」は、1 μM 超から 9.999 μM の EC₅₀ を示し；「G」は、10 μM 超またはそれに等しい EC₅₀ を示し、「H」は、100 % までの E_{Max} を示し、「I」は、100 % ~ 500 % の E_{Max} を示し、「J」は、500 % 超の E_{Max} を示す。

他の実施形態

【0255】

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。

【0256】

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序を包含する。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。

【0257】

本願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学术论文、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。

【0258】

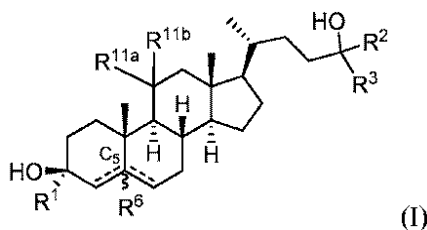
当業者は、単なる慣用的な実験法を使用して、本明細書中に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識し得るかまたは確かめることができる。本明細書中に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、それは、添付の請求項に示されるとおりである。当業者は、以下の請求項に定義されるような本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および改変が行われ得ることを認識する。

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) :

【化 39】



[式中、

R^1 は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはカルボシクリルであるか、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に 3 ~ 8 員環を形成し；

R^6 は存在しないか、または水素であり；

R^{11a} は、水素もしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして R^{11b} は、 $-OH$ もしくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または R^{11a} および R^{11b} は、互いに合わさってオキソを形成し；そして

【化 40】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで、一方の

【化 4 1】

が二重結合である場合、他方の

【化 4 2】

は単結合であり；そして

【化 4 3】

10

の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない] の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

R^1 は C_{1-6} アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^1 は、水素、メチルもしくはエチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 5)

R^1 は水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R^1 は $-CH_3$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^1 は $-CH_2CH_3$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 9)

R^2 および R^3 の各々は独立して、メチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 11)

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

R^{11a} は水素であり、そして R^{11b} は $-OH$ である、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 13)

R^{11a} は C_{1-6} アルキルであり、そして R^{11b} は $-OH$ である、項目 1 に記載の化合物。

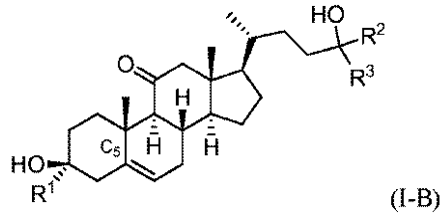
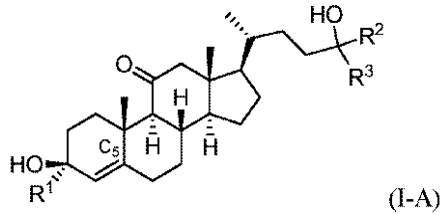
(項目 14)

R^{11a} および R^{11b} は互いに合わさってオキソを形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 15)

式 (I) の前記化合物は、式 (I-A) もしくは式 (I-B) :

【化 4 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 6)

10

【化 4 5】

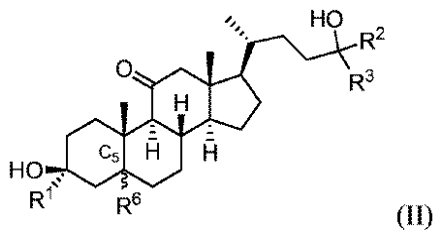
=====

の各々は単結合である、上記項目のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

式 (I) の前記化合物は、式 (II) :

【化 4 6】



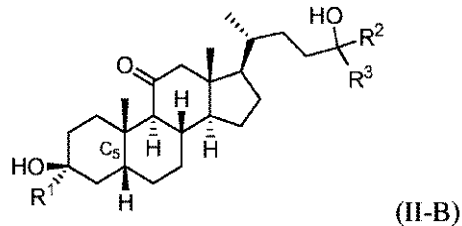
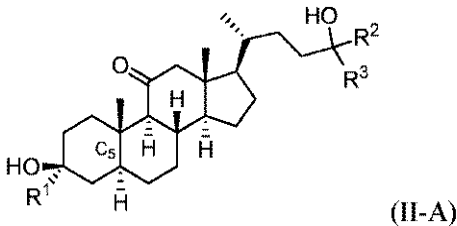
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 8)

式 (II) の前記化合物は、式 (II-A) もしくは式 (II-B) :

【化 4 7】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

R¹ は C₁₋₆ アルキルである、項目 1 8 に記載の化合物。

40

(項目 2 0)

R¹ は、水素、メチル、エチル、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OCH₃ または -CH₂OCH₂CH₃ である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 1)

R² および R³ の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、-CF₃ または -CH₂CF₃ である、項目 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

R² は、水素、メチル、エチルまたは -CF₃ である、項目 2 1 に記載の化合物。

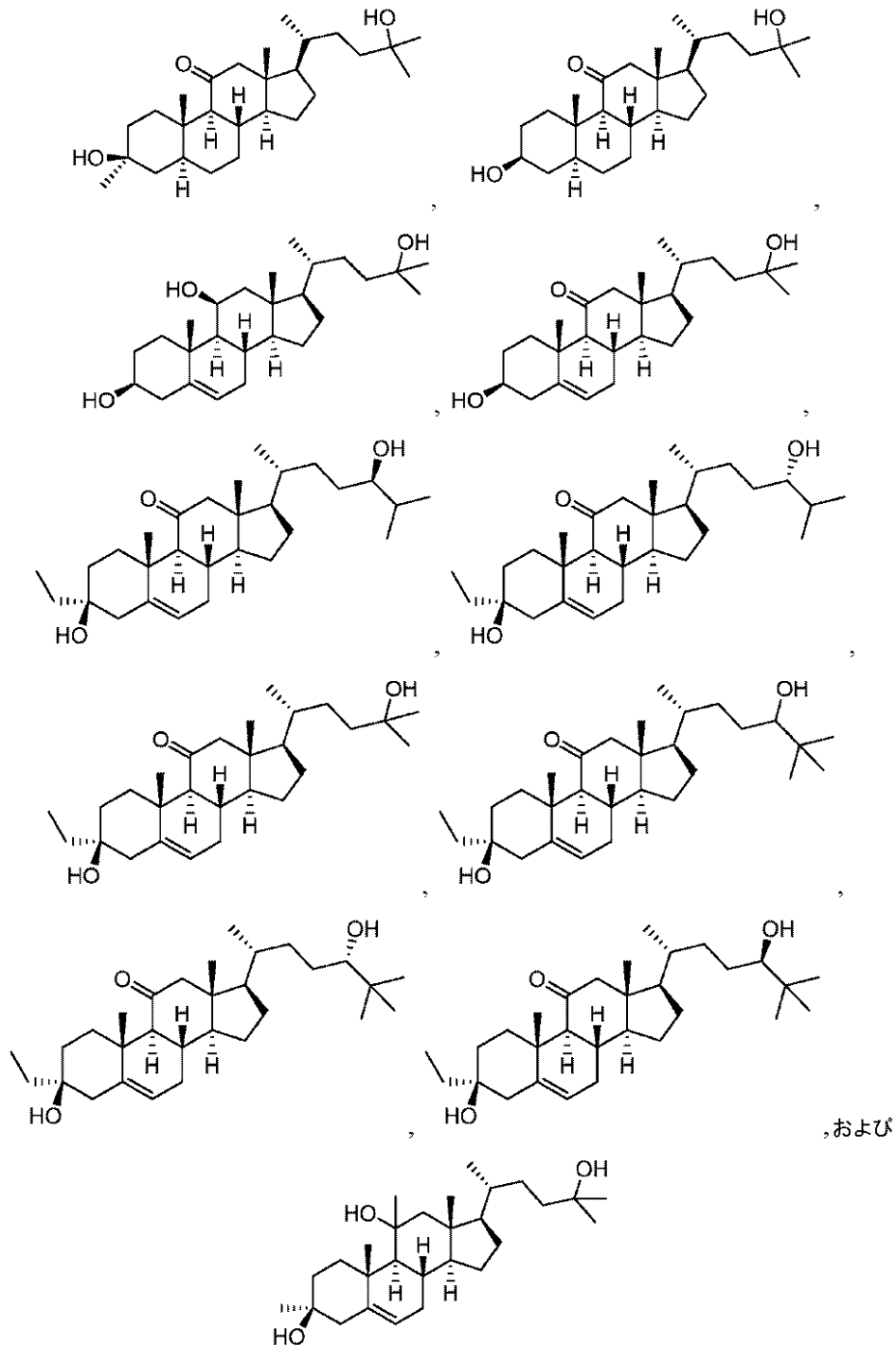
(項目 2 3)

50

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、項目 21 または 22 に記載の化合物。

(項目 24)

【化 48】



からなる群より選択される、化合物。

(項目 25)

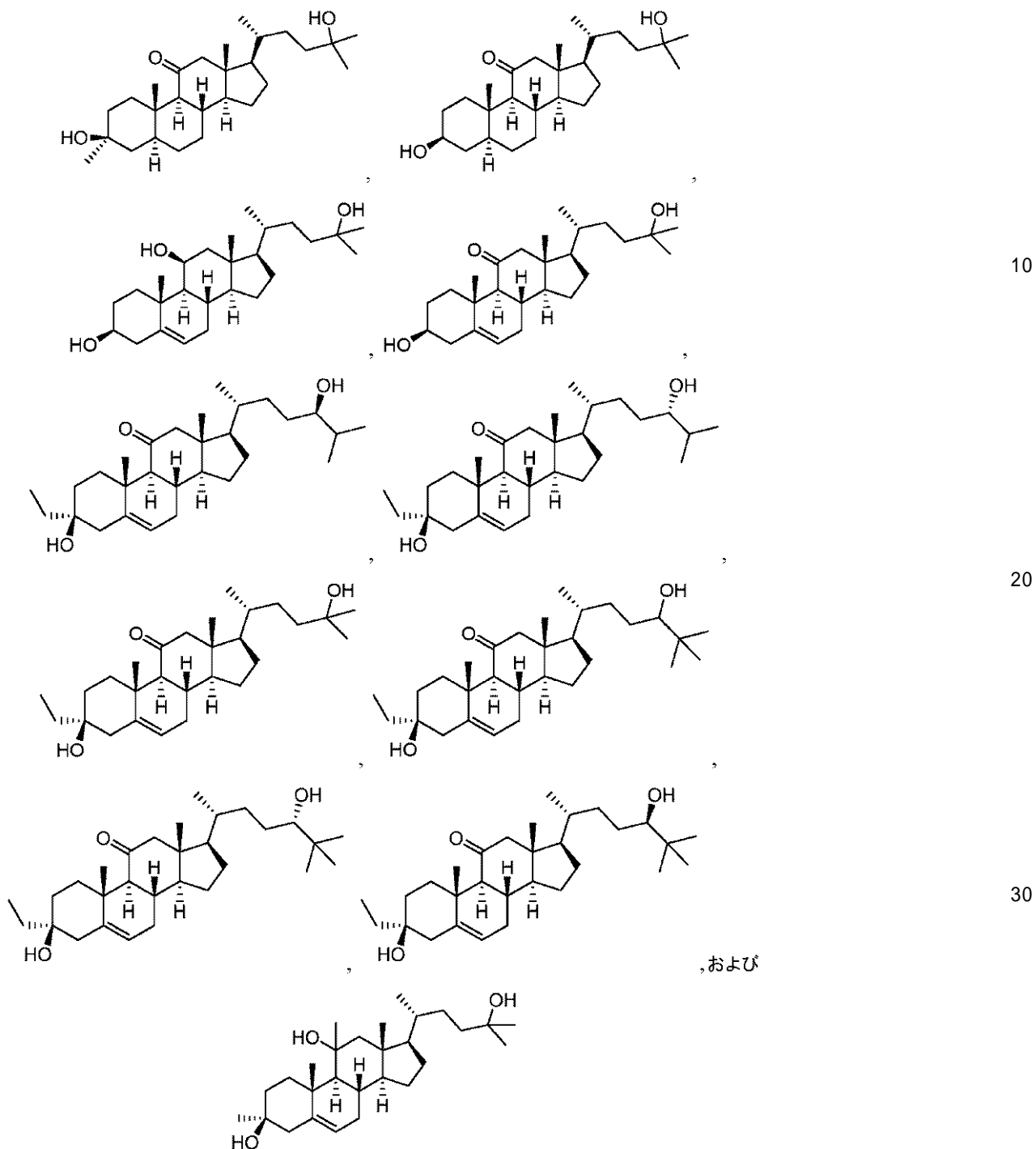
10

20

30

40

【化 4 9】

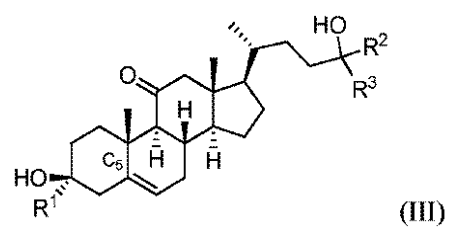


からなる群より選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

(項目 2 6)

式 (I) の前記化合物は、式 (I I I) :

【化 5 0】



40

50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 7)

R^1 は C_{1-6} アルキルである、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

R^1 は水素である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 9)

R^1 は $-CH_2CH_3$ である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 0)

R^1 は、水素、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OCH_2CH_3$ である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 1)

R^2 および R^3 の各々は独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 2)

R^2 は、水素、メチル、エチルまたは $-CF_3$ である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 3)

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 4)

上記項目のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目 3 5)

鎮静または麻酔を誘導する方法であって、被験体に、有効量の項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 3 4 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 6)

本明細書中に記載される障害を処置するためまたは予防するための方法であって、該処置または予防を必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 3 4 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 7)

前記障害は、胃腸 (GI) 障害、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、GI に影響を及ぼす構造障害、肛門障害、大腸ポリープ、がんまたは大腸炎である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記障害は、炎症性腸疾患である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記障害は、がん、糖尿病またはステロイド合成障害である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

状態を処置するためまたは予防するための方法であって、該処置または予防を必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 3 4 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 4 1)

前記状態は、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、統合失調症または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、神経発達障害、多発性硬化症、ステロイド合成障害、疼痛、ある医学的状态に対して二次的な脳障害、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害、視覚障害、聴覚障害、あるいは耳鳴である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記障害は、ステロール合成障害である、項目 4 1 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 K	31/575	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
			A 6 1 K 31/575

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(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 0 1 7 5 2, マールボロー, ベイカー ドライブ 2 5

(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 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, イアハート ストリート
2, 9 1 5

(72)発明者 マルティネス ボテラ, ガブリエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 8, ウェイランド, パーメンター ロード 1
7

(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 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクション, ウィート
ストン コート 9

(72)発明者 グリフィン, アンドリュー

カナダ国 エイチ9シー2ワイ ケベック, リル ビザール, リュ バレット 2 3 2

(72)発明者 ラ, ダニエル

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, セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 特表平11-509844(JP,A)

特表2014-526469(JP,A)

特表2016-513663(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 J

A 6 1 P

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY(STN)