

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7671244号

(P7671244)

(45)発行日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(24)登録日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 J 43/00 (2006.01)

C 0 7 J 43/00

C S P

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 83 (全114頁)

(21)出願番号 特願2021-519712(P2021-519712)

(86)(22)出願日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(65)公表番号 特表2022-504607(P2022-504607
A)

(43)公表日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/055926

(87)国際公開番号 WO2020/077255

(87)国際公開日 令和2年4月16日(2020.4.16)

審査請求日 令和4年9月30日(2022.9.30)

(31)優先権主張番号 62/745,109

(32)優先日 平成30年10月12日(2018.10.12)

(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 0 2 1 4 2 マサチュー
セッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジ
パークウェイ 5 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

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

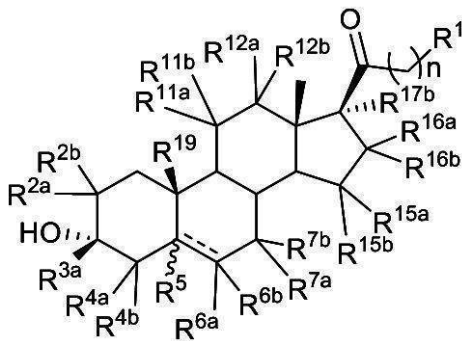
(54)【発明の名称】 C N S障害の処置において使用するための、1 0位において環式基で置換された神経刺激性ステロイド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化47】



(I)

またはその薬学的に許容される塩

【式中、

下式の部分構造

【化48】

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの1個は存在せず；

R^1 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、各 R^{A1} は独立に、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、または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から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 及び R^{17b} のそれぞれは独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、各 R^{A1} は独立に、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、または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から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；または R^{2a} 及び R^{2b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} 、 R^{7a} 及び R^{7b} 、 R^{11a} 及び R^{11b} 、並びに R^{12a} 及び R^{12b} のうちの1つ以上が、一緒にあって、オキソ(=O)基を形成し；

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

R^5 は、水素またはメチルであり；

下式の部分構造

【化49】

10

20

30

40

50

が二重結合である場合、 R^5 は、存在せず；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか；または R^{6a} 及び R^{6b} は一緒になって、オキソ(=O)基を形成しており；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 及び R^{16b} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、ここで、各 R^{C3} は独立に、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アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルから選択されるか、または2個の R^{C3} 基は、介在原子と一緒に、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R^{19} は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルまたは置換もしくは非置換アリールであり；かつ

n は、0、1または2である]。

【請求項2】

R^1 が、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、水素、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 が、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールであり、その際、それぞれが、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールでさらに置換されている、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R^1 が、下式で表される基：

10

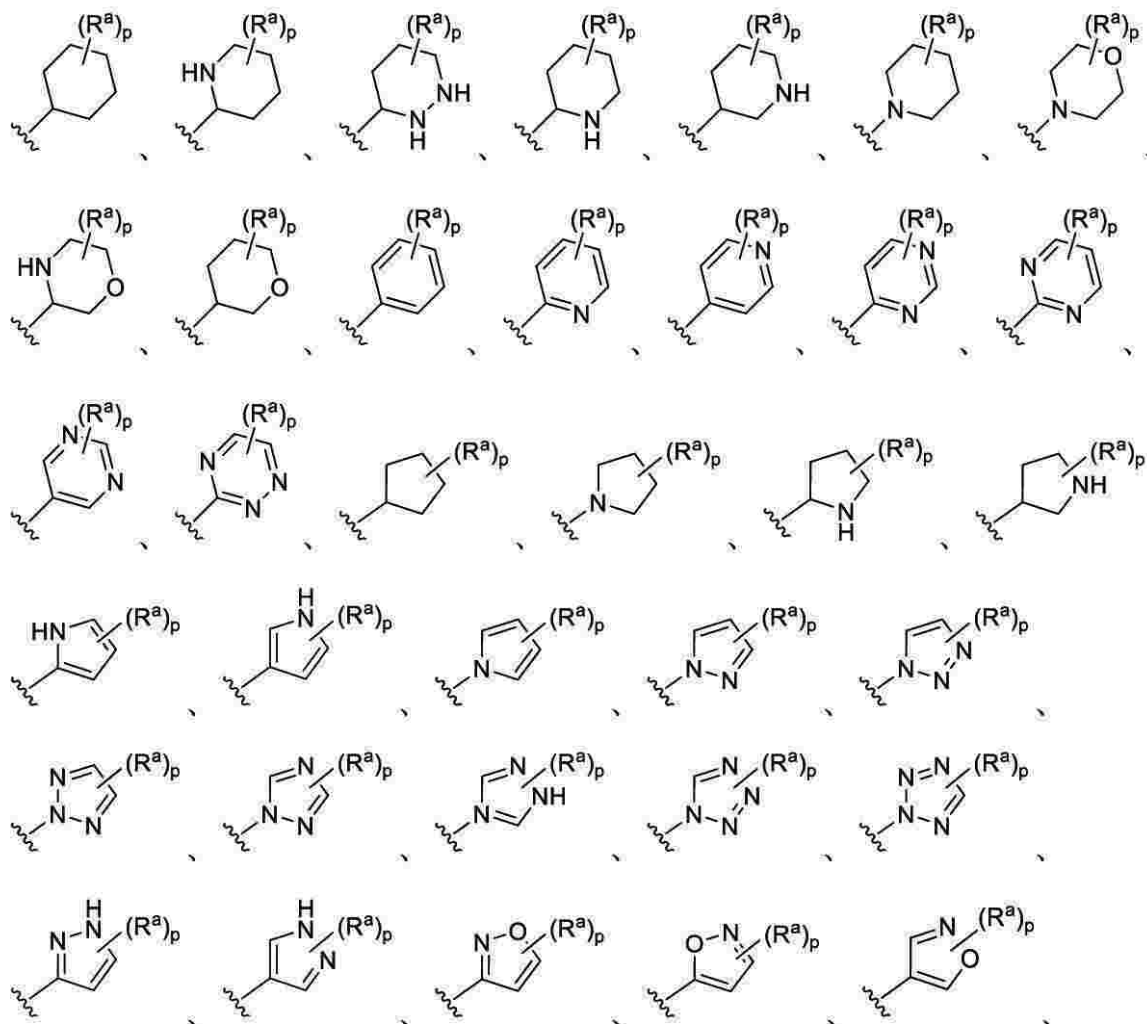
20

30

40

50

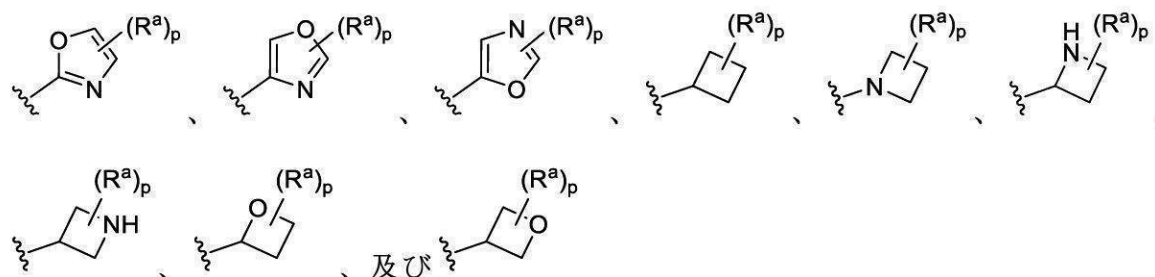
【化 5 0】



10

20

【化 5 1】



30

からなる群から選択され；
ここで、

各 R^a が独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3\sim6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 $5\sim10$ 員ヘテロアリールであり；

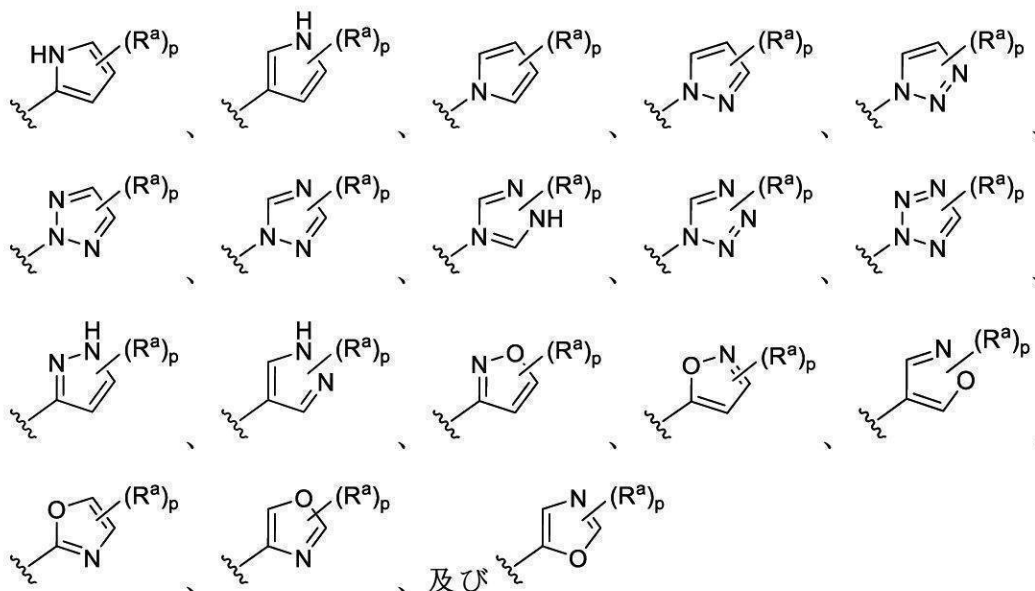
50

各 R^{D4} が独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_{6\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{D4} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；及び p が、0～11 から選択される整数である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 が、下式で表される基：

【化 5 2】



からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、 $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、または $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、各 R^{E5} が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、各 R^{F6} が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシである、請求項 1～6 のいずれ

10

20

30

40

50

か1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $C_1 \sim 6$ アルコキシハロである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^{2a} 及び R^{2b} が両方とも、水素である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^{2a} 及び R^{2b} が一緒になって、オキソ(=O)基を形成している、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R^{3a} が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^{3a} が、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R^{3a} が、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R^{3a} が、置換アルキルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R^{3a} が、非置換アルキルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

R^{3a} が、水素、メチル、メトキシメチル、またはエトキシメチルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R^{3a} が、水素である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、 $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、または $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、各 R^{E5} が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、各 R^{F6} が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルコキシである、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 24】

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $C_1\sim 6$ アルコキシハロである、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^{4a} 及び R^{4b} が両方とも、水素である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 27】

R^{4a} 及び R^{4b} が一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^5 が、 R^{19} に対してシス位の水素またはメチルである、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^5 が、 R^{19} に対してトランス位の水素またはメチルである、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 30】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが独立に、水素または置換アルキルである、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが独立に、水素または非置換アルキルである、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 33】

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、水素である、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R^{6a} が、ハロまたは置換もしくは非置換アルキルであり、かつ R^{6b} が、水素である、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、ハロである、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 3 6】

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、置換もしくは非置換アルキルである、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、 $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、または $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、各 R^{E5} が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 8】

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、各 R^{F6} が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3 9】

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシである、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 1】

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R^{7a} 及び R^{7b} が両方とも、水素である、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

R^{7a} 及び R^{7b} が一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 4 4】

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、 $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、または $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、各 R^{E5} が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項 1～43 のい

50

いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項45】

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；各 R^{F6} が独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項46】

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシである、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項47】

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項48】

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項49】

R^{11a} 及び R^{11b} が両方とも、水素である、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項50】

R^{11a} 及び R^{11b} が一緒になって、オキソ($=O$)基を形成している、請求項1～43のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項51】

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、 $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、または $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、各 R^{E5} が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項1～50のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項52】

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、各 R^{F6} が独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、請求項1～50のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項53】

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシである、請求項1～50のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 5 4】

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $C_1 \sim 6$ アルコキシハロである、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

R^{12a} 及び R^{12b} が両方とも、水素である、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5 7】

R^{12a} 及び R^{12b} が一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

R^{17b} が、フッ素、ヒドロキシル、メチル、水素、またはジウテリウムである、請求項 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

R^{19} が、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_6 \sim 10$ アリールである、請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6 0】

R^{19} が、置換または非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである、請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

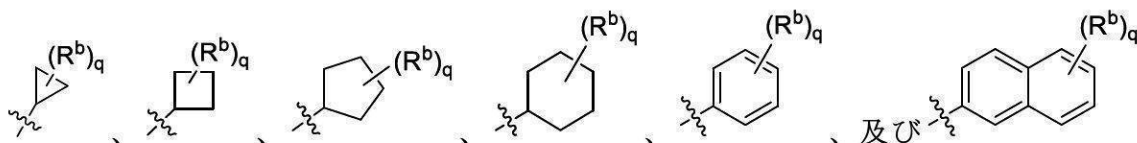
R^{19} が、置換または非置換 $C_6 \sim 10$ アリールである、請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

R^{19} が、下式で表される基：

【化 5 3】

30



からなる群から選択され；

ここで、

各 R^b が独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})_2$ 、 $-C(=O)R^{G7}$ 、 $-C(=O)OR^{G7}$ 、 $-C(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)OR^{G7}$ 、 $-S(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{G7}$ 、 $-OS(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G7})_2$ 、または $-N(R^{G7})S(=O)_2R^{G7}$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3 ～ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_6 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；

40

各 R^{G7} が独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3 ～ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_6 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであるか、または 2 個の R

50

G⁷ 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；かつ q が、0～11 から選択される整数である、請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 63】

n が、0 である、請求項 1～62 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 64】

n が、1 である、請求項 1～62 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

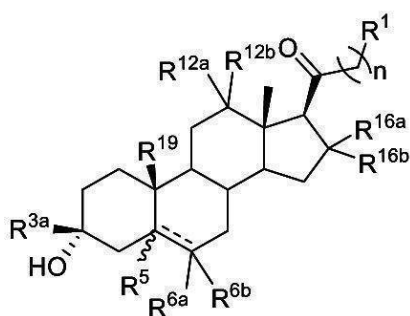
【請求項 65】

n が、2 である、請求項 1～62 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 66】

式 (I) の化合物が、式 (I-a) の化合物：

【化 54】



(I-a)

またはその薬学的に許容される塩であり、
ここで、

下式の部分構造

【化 66A】

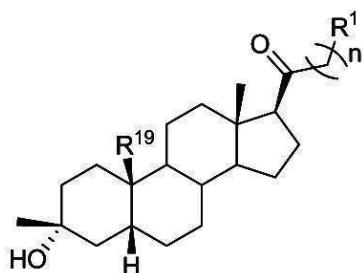
は、請求項 1 において定義されるとおりであり；そして

R¹、R^{3a}、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{16a}、R^{16b}、R¹⁹ および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりである、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 67】

式 (I) の化合物が、式 (I-b) の化合物：

【化 55】



(I-b)

またはその薬学的に許容される塩であり、
ここで、

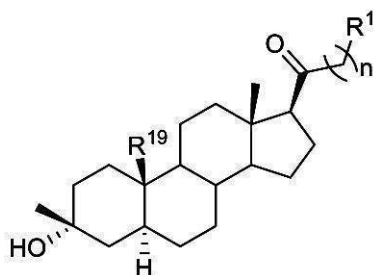
R¹、R¹⁹ および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりである、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

式 (I) の化合物が、式 (I - c) の化合物：

【化 5 6】



10

(I - c)

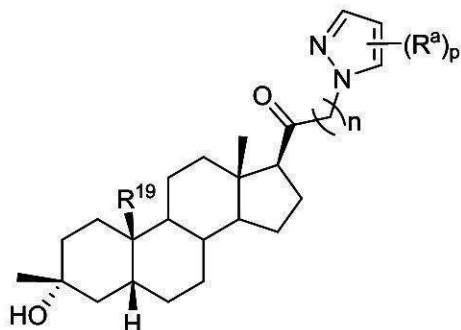
またはその薬学的に許容される塩であり、
ここで、

R^1 、 R^{19} および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりである、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

式 (I) の化合物が、式 (I - d) の化合物：

【化 5 7】



20

(I - d)

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

R^{19} および n は、請求項 1 において定義されるとおりであり；

各 R^a は独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、または置換もしくは非置換アルキルであり；かつ

p は、0、1、2 または 3 である]。

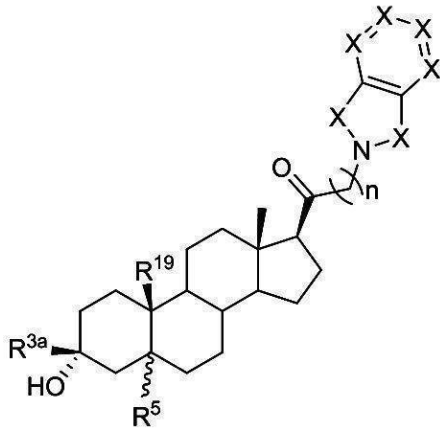
【請求項 7 0】

式 (I) の化合物が、式 (I - e) の化合物：

30

40

【化 5 8】



10

(I - e)

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

R^{3a} 、 R^5 、 R^{19} および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりであり；そして

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $-N(R^N)-$ であり、ここで、各 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；各 R^{GA} は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している]。

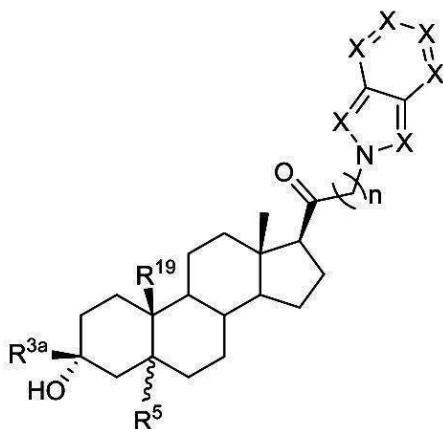
20

【請求項 7 1】

式 (I) の化合物が、式 (I - f) の化合物：

30

【化 5 9】



40

(I - f)

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

R^{3a} 、 R^5 、 R^{19} および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりであり；そして

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $-N(R^N)-$

50

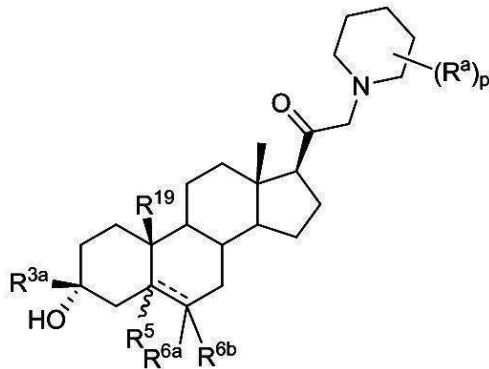
$N(R^N)$ —であり、ここで、各 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；各 R^{GA} は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している】。

【請求項 7 2】

式 (I) の化合物が、式 (I-g) の化合物：

10

【化 6 0】



20

(I-g)

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

【式中、

下式の部分構造

【化 7 2】



30

は、請求項 1 において定義されるとおりであり；

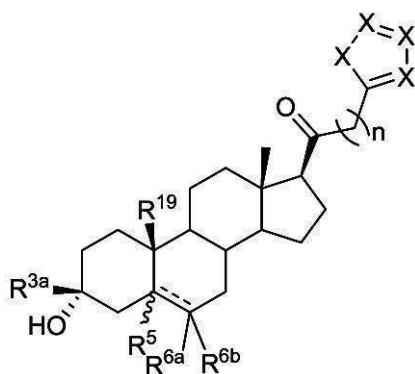
R^{3a} 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、および R^{19} のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりであり；

各 R^a は独立に、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり；かつ p が、0～11 から選択される整数である】。

【請求項 7 3】

式 (I) の化合物が、式 (I-h) の化合物：

【化 6 1】



40

(I-h)

50

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

〔式中、

下式の部分構造

【化 7 3】

は、請求項 1 において定義されるとおりであり、

R^{3a} 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{19} および n のそれぞれは、請求項 1 において定義されるとおりであり、そして

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $-N(R^N)-$ であり、ここで、各 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり；各 R^{GA} は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している〕。

【請求項 7 4】

以下の化合物 A 9、A 11、4. 12、5. 2、6、7. 4 および 8. 2 b：

10

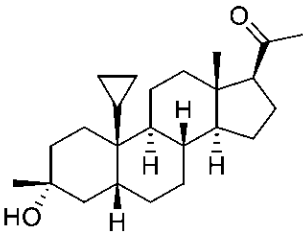
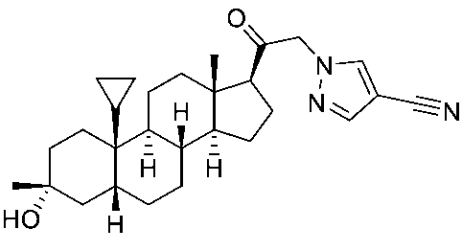
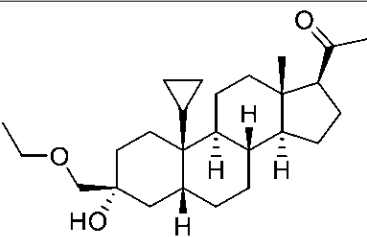
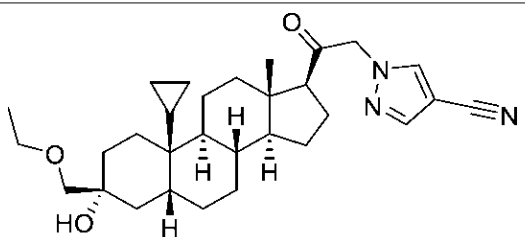
20

30

40

50

【化 1 0 1】

A9	 <chem>CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
A11	 <chem>N#Cc1cc[nN]c1CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
4.12	 <chem>CCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
5.2	 <chem>N#Cc1cc[nN]c1CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>

10

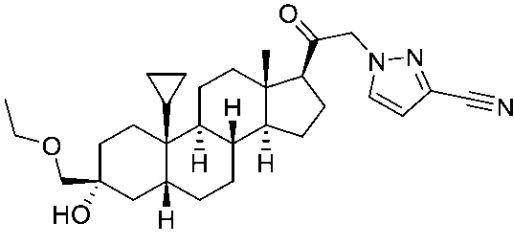
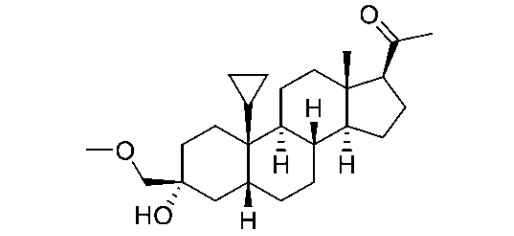
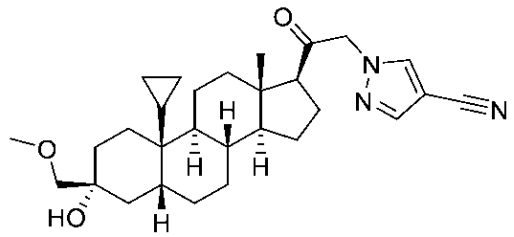
20

30

40

50

【化 1 0 2】

6	
7.4	
8.2b	

10

20

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 5】

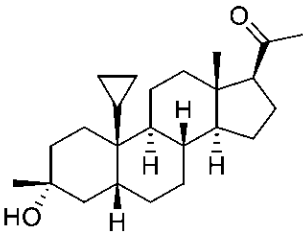
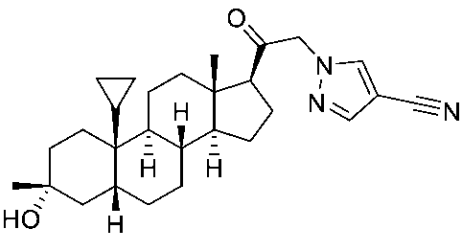
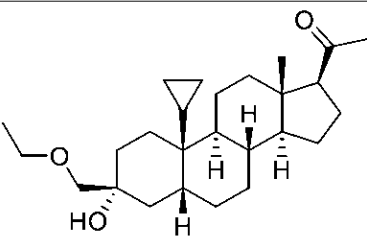
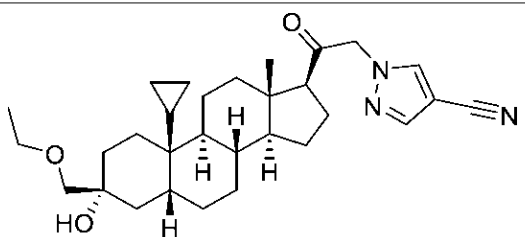
以下の化合物 A 9、A 1 1、4 . 1 2、5 . 2、6、7 . 4 および 8 . 2 b :

30

40

50

【化 7 5 - 1】

A9	 <chem>CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>
A11	 <chem>N#Cc1cc[nN]c1CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>
4.12	 <chem>CCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>
5.2	 <chem>N#Cc1cc[nN]c1CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>

10

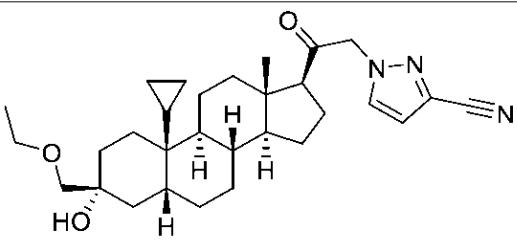
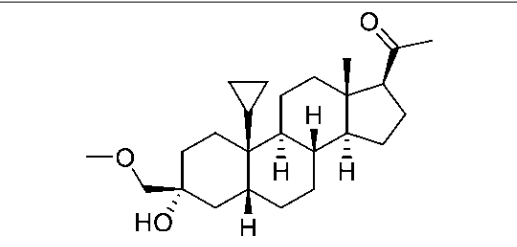
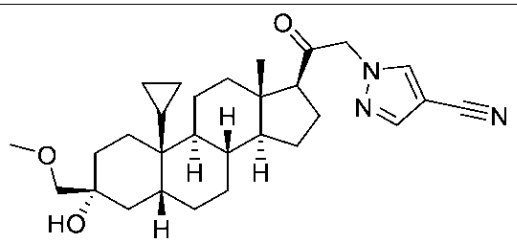
20

30

40

50

【化 7 5 - 2】

6	
7.4	
8.2b	

10

20

から選択される化合物。

【請求項 7 6】

請求項 1 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 7】

C N S 関連障害の処置を必要とする対象において前記 C N S 関連障害を処置するための、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物または請求項 7 6 に記載の医薬組成物であって、ここで、前記 C N S 関連障害が、うつ病、発作、振戦、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発作、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、耳鳴り、またはてんかん発作重積状態である、組成物または医薬組成物。

30

【請求項 7 8】

前記 C N S 関連障害がうつ病である、請求項 7 7 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記うつ病が産後うつ病である、請求項 7 8 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 0】

前記うつ病が大うつ病性障害である、請求項 7 8 に記載の組成物または医薬組成物。

40

【請求項 8 1】

前記 C N S 関連障害が発作である、請求項 7 7 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 2】

前記 C N S 関連障害が振戦である、請求項 7 7 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 3】

鎮静及び／または麻酔の誘発を必要とする対象において鎮静及び／または麻酔を誘発するための、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物または請求項 7 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に援用される2018年10月12日出願の米国特許出願第62/745,109号への優先権を請求する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脳興奮性は、動物の覚醒レベル、昏睡から痙攣までの範囲に及ぶ連続状態として定義され、様々な神経伝達物質により制御される。一般に、神経伝達物質は、神経単位膜を横断するイオンの電導度の制御を担っている。静止時には、神経単位膜は、約 -70mV の電位（または膜電圧）を有し、細胞内部は、細胞外部に対してマイナスである。電位（電圧）は、神経半透膜を横断するイオン（ K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機アニオン）平衡の結果である。神経伝達物質は前シナプス小胞に貯蔵されており、神経活動電位の影響を受けて放出される。シナプス間隙に放出されると、 -70mV から -50mV への電位変化が起こる。この作用は、アセチルコリンにより刺激されるシナプス後ニコチン受容体により媒介されて、 Na^+ イオンに対する膜透過性を上昇させる。膜電位の低下は、シナプス後活動電位の形で神経細胞興奮性を刺激する。

【0003】

GABA受容体複合体（GRC）の場合には、脳興奮性に対する作用は、神経伝達物質である γ -アミノ酪酸（GABA）により媒介される。脳内の神経細胞の最高40%が神経伝達物質としてGABAを利用しているので、GABAは全体的脳興奮性に対して重大な影響を有する。GABAは、神経単位膜を横断するクロリドイオンの電導度を制御することにより、個々の神経細胞の興奮性を制御している。GABAは、GRC上のその認識部位と相互作用して、細胞へのGRCの電気化学的勾配へ向かうクロリドイオンの流れを促進する。このアニオンのレベルの細胞内上昇は、膜電位差の過分極の原因となり、神経細胞の興奮性入力に対する感受性を低下させる、すなわち、神経細胞興奮性の低下をもたらす。言い換えると、神経細胞におけるクロリドイオンの濃度が高いほど、脳興奮性及び覚醒レベルが低くなる。

【0004】

GRCが不安、発作活性、及び鎮静の媒介を担っていることは、文書で十分に立証されている。したがって、GABA及びGABA様に変化するか、またはGABAの作用を促進する薬物（例えば、治療上有用なバルビツレート及びベンゾジアゼピン（BZ）、例えば、Valium（登録商標））は、GRC上の特異的制御部位と相互作用することにより、それらの治療上有用な効果を生成する。昨今では、蓄積された証拠により、ベンゾジアゼピン及びバルビツレート結合部位に加えて、GRCが神経刺激性ステロイドのための別個の部位を含有することが示されている。例えば、Lan, N. C. et al., Neurochem. Res. (1991) 16: 347-356を参照されたい。

【0005】

神経刺激性ステロイドは内因的に生じ得る。最も効力のある内因性神経刺激性ステロイドは、それぞれホルモステロイドのプロゲステロン及びデオキシコルチコステロンの代謝産物である 3α -ヒドロキシ-5-還元プレグナン-20-オン及び 3α -21-ジヒドロキシ-5-還元プレグナン-20-オンである。脳興奮性を変化させるこれらのステロイド代謝産物の能力は1986年に認められた（Majewska, M. D. et al., Science 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346-353 (1987)）。

脳興奮性のための調節薬、さらにはCNS関連疾患を予防及び処置するための薬剤として作用する新たな改善された神経刺激性ステロイドが必要とされている。本明細書に記載の化合物、組成物、及び方法は、この目的を対象としている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

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

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

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

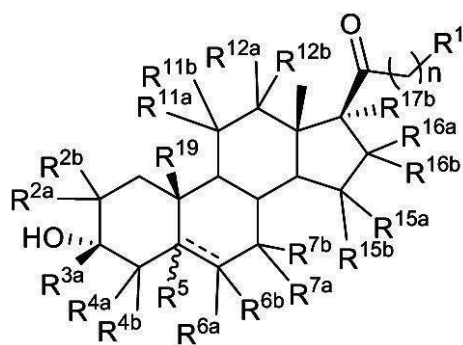
本明細書において、例えば、GABA調節薬として作用するように設計された化合物を提供する。一部の実施形態では、そのような化合物は、CNS関連障害を処置するための治療薬として有用であるように構想されている。

【発明を実施するための形態】

【0008】

一態様では、本明細書において、式(I)の化合物：

【化1】



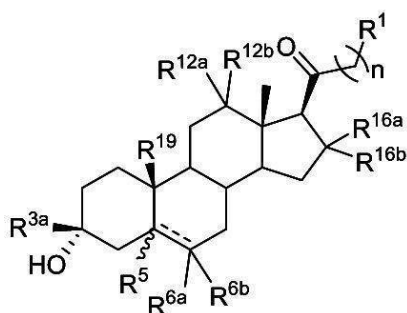
(I)

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-a)の化合物：

【化2】



(I-a)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0010】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-b)の化合物：

10

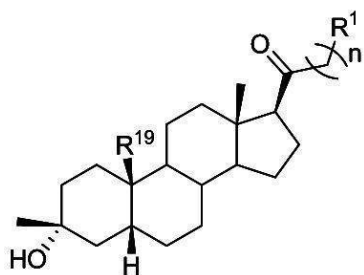
20

30

40

50

【化 3】



(I - b)

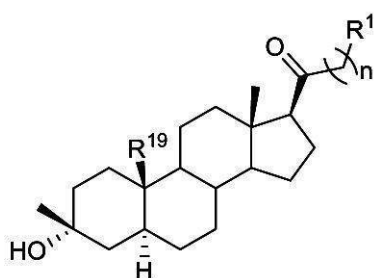
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - c) の化合物：

【化 4】



20

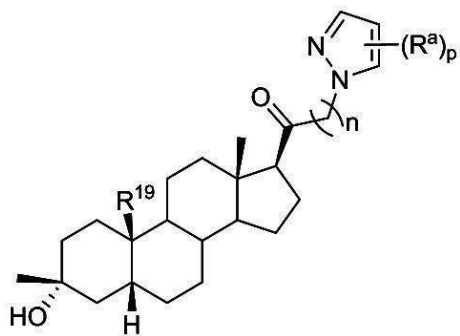
(I - c)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0012】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - d) の化合物：

【化 5】



30

(I - d)

またはその薬学的に許容される塩である。

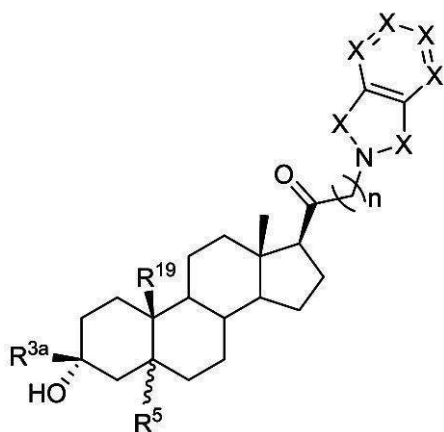
【0013】

40

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - e) の化合物：

50

【化 6】



10

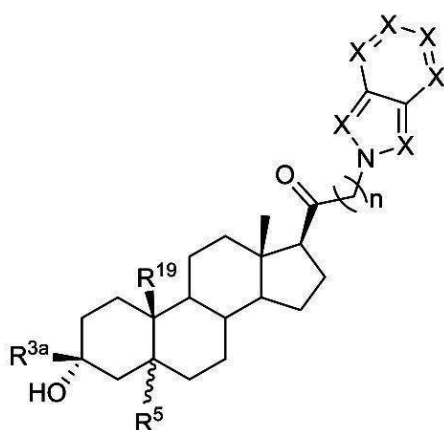
(I - e)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0014】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - f) の化合物：

【化 7】



20

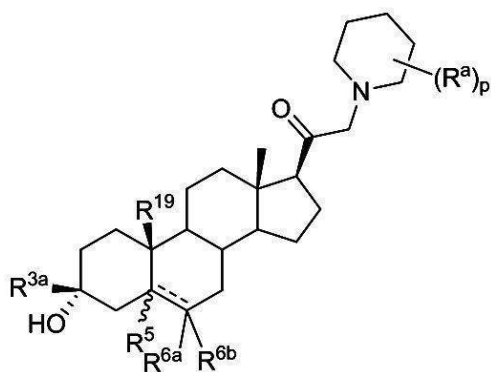
(I - f)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - g) の化合物：

【化 8】



40

(I - g)

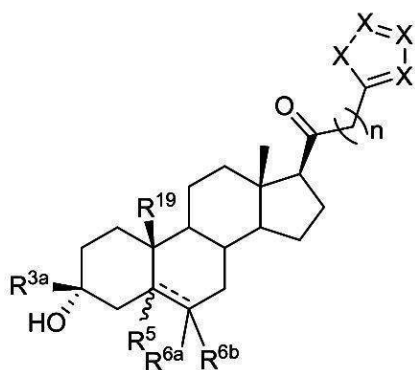
またはその薬学的に許容される塩である。

【0016】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - h) の化合物：

50

【化 9】



10

(I-h)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0017】

一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を医薬組成物中で有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を治療有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を予防有効量で提供する。

20

【0018】

一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）の薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

ある特定の実施形態では、上記化合物を経口、皮下、静脈内、または筋肉内投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を経口投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を長期投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を連続的に、例えば、連続静脈内注入により投与する。

【0020】

本明細書に記載のとおりの本発明の化合物は、ある特定の実施形態では、例えば、GABA_A受容体にポジティブまたはネガティブに作用するGABA調節薬として作用する。GABA_A受容体を調節するそれらの能力により媒介される中枢神経系（CNS）の興奮性の調節薬として、そのような化合物はCNS活性を有すると予測される。

30

【0021】

一態様では、本明細書において、CNS関連障害の処置を必要とする対象においてCNS関連障害を処置する方法であって、上記対象に有効量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む上記方法を記載する。

【0022】

一部の実施形態では、上記CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、耳鳴り、またはてんかん発作重積状態である。

40

【0023】

一部の実施形態では、上記CNS関連障害はうつ病である。一部の実施形態では、上記CNS関連障害は分娩後うつ病である。一部の実施形態では、上記CNS関連障害は大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記大うつ病性障害は中等度大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記大うつ病性障害は重度大うつ病性障害である。

【0024】

一部の実施形態では、上記化合物は、本明細書中の表1において同定されている化合物からなる群から選択される。

50

【0025】

本発明のある特定の実施形態の詳細な説明

本明細書に全般的に記載のとおり、本発明は、例えば、GABA_A受容体調節薬として作用するように設計された化合物を提供する。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、CNS関連障害（例えば、本明細書に記載のとおり障害、例えば、うつ病、例えば、分娩後うつ病または大うつ病性障害）を処置するための治療薬として有用であるように構想されている。

【0026】

定義

化学的定義

具体的な官能基及び化学的用語の定義を下に、より詳細に記載する。化学元素は、元素周期表、CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の内表紙に従って同定され、具体的な官能基は一般的に、そこに記載のとおり定義される。加えて、有機化学、さらには具体的な官能基部分及び反応性の一般原則は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley

& Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及び Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0027】

異性体、例えば、立体異性体を、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者に公知の方法により、混合物から単離することができるか；または好ましい異性体を不斉合成により調製することができる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本発明は加えて、本明細書に記載の化合物を、他の異性体を実質的に含有しない個々の異性体として、及び別法では、様々な異性体の混合物として包含する。

【0028】

「立体異性体」：同じ分子式を有するが、それらの原子の性質もしくは結合順序またはそれらの原子の空間上の配置が異なる化合物は「異性体」と呼ばれることも理解されるはずである。それらの原子の空間上の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。相互に鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、相互に重ね合わせるできない鏡像であるものは、「エナンチオマー」と呼ばれる。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、それは4個の異なる基に結合しており、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、Cahn及びPrelogのR-及びS-順序付け規則により、または分子が偏光面を回転させる手法により記載され、かつ右旋性または左旋性として（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体として）と指定される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーのいずれかとして、またはそれらの混合物として存在し得る。等割合のエナンチオマーを含有

10

20

30

40

50

する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0029】

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、上記化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、鏡像体過剰）。言い換えると、上記化合物の「S」体は、上記化合物の「R」体を実質的に含まず、したがって、「R」体の鏡像体過剰である。「エナンチオマー的に純粋」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、上記化合物が、75重量%より多い、80重量%より多い、85重量%より多い、90重量%より多い、91重量%より多い、92重量%より多い、93重量%より多い、94重量%より多い、95重量%より多い、96重量%より多い、97重量%より多い、98重量%より多い、98.5重量%より多い、99重量%より多い、99.2重量%より多い、99.5重量%より多い、99.6重量%より多い、99.7重量%より多い、99.8重量%より多いまたは99.9重量%より多いエナンチオマーを含むことを表す。ある特定の実施形態では、重量は、上記化合物の全エナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

10

【0030】

本明細書で提供する組成物では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性または不活性成分と共に存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なR位／中心／炭素化合物を含む医薬組成物は、例えば、添加剤約90%及びエナンチオマー的に純粋なR化合物約10%を含み得る。ある特定の実施形態では、そのような組成物中の上記エナンチオマー的に純粋なR化合物は、例えば、上記化合物の総重量に対して、少なくとも約95重量%のR化合物及び多くても5重量%のS化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS化合物を含む医薬組成物は、例えば、添加剤約90%及びエナンチオマー的に純粋なS化合物約10%を含み得る。ある特定の実施形態では、そのような組成物中の上記エナンチオマー的に純粋なS化合物は、例えば、上記化合物の総重量に対して、少なくとも約95重量%のS化合物及び多くても5重量%のR化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、上記活性成分は、ほとんど、またはまったく添加剤も担体も含まずに製剤化され得る。

20

【0031】

本明細書で使用される場合、「ジアステオマー純度」という用語は、表示されている化合物及びそのジアステレオマーの総量に対するパーセンテージとして表される、表示されている絶対立体化学を有する化合物の量を指す。「ジアステレオマー的に純粋な」という用語は、上記化合物が、75重量%より多い、80重量%より多い、85重量%より多い、90重量%より多い、91重量%より多い、92重量%より多い、93重量%より多い、94重量%より多い、95重量%より多い、96重量%より多い、97重量%より多い、98重量%より多い、98.5重量%より多い、99重量%より多い、99.2重量%より多い、99.5重量%より多い、99.6重量%より多い、99.7重量%より多い、99.8重量%より多いまたは99.9重量%より多いジアステレオマーを含むことを表す。ジアステレオマー及びエナンチオマー純度を決定する方法は当技術分野で周知である。ジアステレオマー純度は、化合物とそのジアステレオマーとを定量的に区別することができる任意の分析方法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により決定することができる。

30

40

【0032】

冠詞「a」及び「an」は、その冠詞の文法上の対象物の1つまたは1つより多く（すなわち、少なくとも1つ）を指すために本明細書で使用され得る。例として、「1つの類似体」は、1つの類似体または1つより多い類似体を意味する。

【0033】

値の範囲が列挙されている場合、これは、それぞれの値及びその範囲内のサブ範囲を包含することが意図されている。例えば、「C₁～6アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～6、C₁～5、C₁～4、C₁～3、C₁～2、C₂～6、C₂～5、C₂～4、C₂～3、C₃～6、C₃～5、C₃～4、C₄～6、C₄～5、及びC₅～6アルキ

50

ルを包含することが意図されている。

【0034】

次の用語は、以下で、それにより表される意味を有することが意図されており、本明細書及び本発明の意図された範囲を理解する際に有用である。

【0035】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C₁～20アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する（「C₁～12アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「C₁～10アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「C₁～9アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「C₁～8アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「C₁～7アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁～6アルキル」、本明細書では「低級アルキル」とも称される）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「C₁～5アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁～4アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁～3アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁～2アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～6アルキル」）。C₁～6アルキル基の例には、メチル（C₁）、エチル（C₂）、*n*-プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、*n*-ブチル（C₄）、*tert*-ブチル（C₄）、*sec*-ブチル（C₄）、*iso*-ブチル（C₄）、*n*-ペンチル（C₅）、3-ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3-メチル-2-ブタニル（C₅）、第三級アミル（C₅）、及び *n*-ヘキシル（C₆）が含まれる。アルキル基の追加の例には、*n*-ヘプチル（C₇）、*n*-オクチル（C₈）などが含まれる。別段に指定されていない限り、アルキル基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換アルキル」）、または1個もしくは複数の置換基；例えば、例として1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換されている（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、上記アルキル基は、非置換C₁～10アルキル（例えば、-CH₃）である。ある特定の実施形態では、上記アルキル基は、置換C₁～10アルキルである。一般的なアルキルの略語には、Me（-CH₃）、Et（-CH₂CH₃）、iPr（-CH（CH₃）₂）、nPr（-CH₂CH₂CH₃）、*n*-Bu（-CH₂CH₂CH₂CH₃）、または i-Bu（-CH₂CH（CH₃）₂）が含まれる。

【0036】

「アルキレン」は、2個の水素が除かれて二価ラジカルを提供していて、かつ置換されていてよい、または非置換であってよいアルキル基を指す。非置換アルキレン基には、これに限定されないが、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、ブチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）、ペンチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-）、ヘキシレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-）などが含まれる。例えば、1個または複数のアルキル（メチル）基で置換されている例示的な置換アルキレン基には、これに限定されないが、置換メチレン（-CH（CH₃）-）、（-C（CH₃）₂-）、置換エチレン（-CH（CH₃）CH₂-）、-CH₂CH（CH₃）-、-C（CH₃）₂CH₂-、-CH₂C（CH₃）₂-）、置換プロピレン（-CH（CH₃）CH₂CH₂-）、-CH₂CH（CH₃）CH₂-、-CH₂CH₂CH（CH₃）-、-C（CH₃）₂CH₂CH₂-、-CH₂C（CH₃）₂CH₂-、-CH₂CH₂C（CH₃）₂-）などが含まれる。炭素の範囲または数が特定のアルキレン基について示されている場合、その範囲または数は、直鎖炭素二価鎖中の炭素の範囲または数を指していると理解される。アルキレン基は、本明細書に記載のとおり1個または複数の置換基で置換されていてもよいし、または非置換であってもよい。

【0037】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素－炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4つの炭素－炭素二重結合）及び任意選択で1つまたは複数の炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4つの炭素－炭素三重結合）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す（「C₂～20アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニルは、いずれの三重結合も含有しない。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂～10アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂～9アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂～8アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂～7アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～6アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂～5アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂～4アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂～3アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素二重結合は、内部（2－ブテニルにおいてなど）または末端（1－ブテニルにおいてなど）にあってよい。C₂～4アルケニル基の例には、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが含まれる。C₂～6アルケニル基の例には、上述のC₂～4アルケニル基、さらにはペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが含まれる。アルケニルの追加の例には、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが含まれる。別段に指定されていない限り、アルケニル基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換アルケニル」）、または1個もしくは複数の置換基、例えば、例として1～5個の置換基、1～3個の置換基、または1個の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、上記アルケニル基は、非置換C₂～10アルケニルである。ある特定の実施形態では、上記アルケニル基は、置換C₂～10アルケニルである。

【0038】

「アルキニル」は、2～20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4つの炭素－炭素三重結合）、及び任意選択で1つまたは複数の炭素－炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4つの炭素－炭素二重結合）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す（「C₂～20アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニルは、いずれの二重結合も含まない。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂～10アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂～9アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂～8アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂～7アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～6アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂～5アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂～4アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂～3アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素三重結合は、内部（2－ブチニルにおいてなど）または末端（1－ブチニルにおいてなど）にあってよい。C₂～4アルキニル基の例には、限定ではないが、エチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブチニル（C₄）、2－ブチニル（C₄）などが含まれる。C₂～6アルケニル基の例には、上述のC₂～4アルキニル基、さらには、ペンチニル（C₅）、ヘキシニル（C₆）などが含まれる。アルキニルの追加の例には、ヘプチニル（C₇）、オクチニル（C₈）などが含まれる。

別段に指定されていない限り、アルキニル基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換アルキニル」）、または1個もしくは複数の置換基、例えば、例として1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換されている（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、上記アルキニル基は、非置換C₂～10アルキニルである。ある特定の実施形態では、上記アルキニル基は、置換C₂～10アルキニルである。

【0039】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアルキル」という用語は、親鎖の内部に1つまたは複数の（例えば、1、2、3、または4個の）ヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をさらに含み、上記1個または複数のヘテロ原子が親炭素鎖内の隣接する炭素原子の間に挿入されており、及び／または1個または複数のヘテロ原子が炭素原子と親分子との間、すなわち、結合点の間に挿入されている、本明細書で定義されるとおりのアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子と、1、2、3、または4個のヘテロ原子とを有する飽和基を指す（「ヘテロC₁～10アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子と、1、2、3、または4個のヘテロ原子（「ヘテロC₁～9アルキル」）とを有する飽和基である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子と、1、2、3、または4個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～8アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子と、1、2、3、または4個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～7アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子と、1、2、または3個のヘテロ原子とを有する基である（「ヘテロC₁～6アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子と、1または2個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～5アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子と、1または2個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～4アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子と、1個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～3アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子と、1個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁～2アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子と、1個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₁アルキル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子と、1または2個のヘテロ原子とを有する飽和基である（「ヘテロC₂～6アルキル」）。別段に指定されていない限り、ヘテロアルキル基の各例は独立に、非置換であるか（「非置換ヘテロアルキル」）、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態では、上記ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC₁～10アルキルである。ある特定の実施形態では、上記ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁～10アルキルである。

【0040】

「アリール」は、芳香環系に与えられる6～14個の環炭素原子と0個のヘテロ原子とを有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）4n+2芳香環系（例えば、環式配列中で共有される6、10、または14個のπ電子を有する）のラジカルを指す（「C₆～14アリール」）。一部の実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；例えば、フェニル）。一部の実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子（「C₁₀アリール」；例えば、ナフチル、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル）を有する。一部の実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」には、上記で定義したとおりのアリール環が、ラジカルまたは結合点がある1個または複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合している環系も含まれ、そのような場合、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を指定し続ける。典型的なアリール基には、これに限定されないが、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

10

20

30

40

50

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、ペンター２，４－ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレンから誘導される基が含まれる。特に、アリール基には、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが含まれる。別段に指定されていない限り、アリール基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換アリール」）、または１個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、上記アリール基は、非置換 $C_6 \sim 14$ アリールである。ある特定の実施形態では、上記アリール基は、置換 $C_6 \sim 14$ アリールである。

10

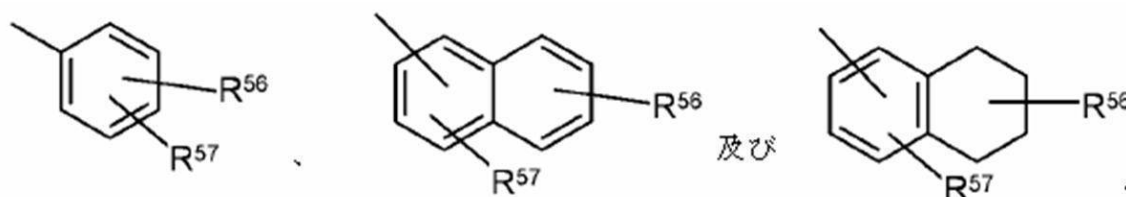
【００４１】

ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、及びアミノから選択される基のうちの１個または複数で置換されている。

【００４２】

代表的な置換アリールの例には、次のものが含まれる

【化１０】



20

〔式中、 R^{56} 及び R^{57} のうちの１個は、水素であってよく、かつ R^{56} 及び R^{57} のうちの少なくとも１個はそれぞれ独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、*S*－アルキル、*SO*アルキル、 SO_2 アルキル、*S*アリール、*SO*アリール、 SO_2 アリールから選択されるか；または R^{56} 及び R^{57} は一緒になって、任意選択で N 、 O 、または S の群から選択される１個または複数のヘテロ原子を含有する５～８個の原子の環式環（飽和または不飽和）を形成していてもよい。 R^{60} 及び R^{61} は独立に、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、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、５～１０員ヘテロアリール、または置換５～１０員ヘテロアリールである〕。

30

【００４３】

「縮合アリール」は、その環炭素のうちの２個が第２のアリールもしくはヘテロアリール環と、またはカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環と共通しているアリールを指す。

40

【００４４】

「ヘテロアリール」は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される芳香環系中に与えられる１～４個の環ヘテロ原子とを有する、５～１０員単環式または二環式 $4n+2$ 芳香環系（例えば、環式配列中で共有される６または１０個の π 電子を有する）のラジカルを指す（「５～１０員ヘテロアリール」）。１個または複数の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す範囲で、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、１つまたは両方の環中に、１個または複数のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上記で定義したとおりのヘテロアリール環が、結合点がヘテロアリール環上にある１個または複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合している環系を含み、そのような場合、環員数は、そのヘ

50

テロアリール環系中の環員数を指定し続ける。「ヘテロアリール」には、上記で定義したとおりのヘテロアリール環が、結合点が、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれかである1つまたは複数のアリール基と縮合する環系も含まれ、そのような場合、環員数は、その縮合（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する。一方の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点は、いずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を含む環上（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環上（例えば、5-インドリル）のいずれかであり得る。

【0045】

一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される芳香環系中に与えられる1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～10員芳香環系である（「5～10員ヘテロアリール」）。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される芳香環系中に与えられる1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～8員芳香環系である（「5～8員ヘテロアリール」）。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される芳香環系中に与えられる1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～6員芳香環系である（「5～6員ヘテロアリール」）。一部の実施形態では、上記5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、上記5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、上記5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別段に指定されていない限り、ヘテロアリール基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、上記ヘテロアリール基は、非置換C5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、上記ヘテロアリール基は、置換C5～14員ヘテロアリールである。

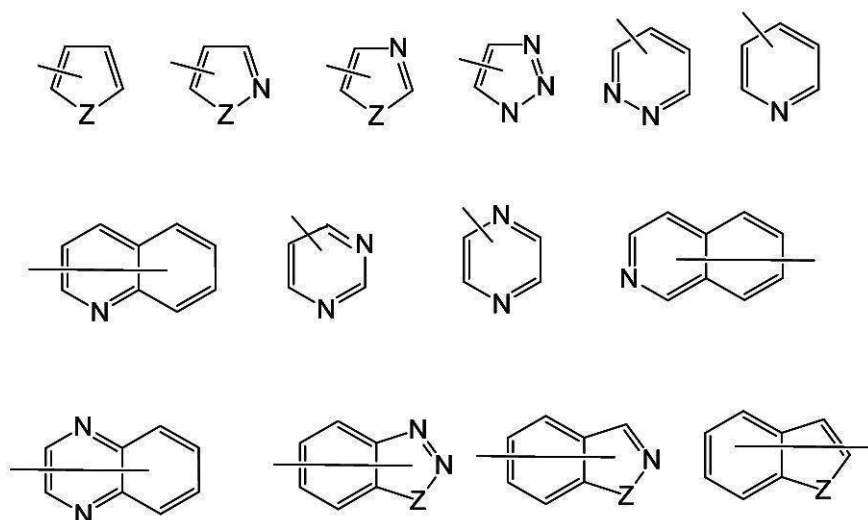
【0046】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基には、限定ではないが、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基には、限定ではないが、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、及びイソチアゾリルが含まれる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基には、限定ではないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが含まれる。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基には、限定ではないが、テトラゾリルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基には、限定ではないが、ピリジニルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基には、限定ではないが、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが含まれる。3または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基には、限定ではないが、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロアリール基には、限定ではないが、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが含まれる。例示的な5，6-二環式ヘテロアリール基には、限定ではないが、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、ベンズイミダゾリル、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、及びプリニルが含まれる。例示的な6，6-二環式ヘテロアリール基には、限定ではないが、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、シノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが含まれる。

【0047】

代表的なヘテロアリールの例には、次のもの：

【化 1 1】



が含まれ、ここで、各 Z は、カルボニル、N、NR⁶⁵、O、及び S から選択され；かつ R⁶⁵ は独立に、水素、C₁～C₈ アルキル、C₃～C₁₀ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクリル、C₆～C₁₀ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールである。

【0048】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族環系中に 3～10 個の環炭素原子（「C₃～10 カルボシクリル」）及び 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指す。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、3～8 個の環炭素原子を有する（「C₃～8 カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、3～6 個の環炭素原子（「C₃～6 カルボシクリル」）を有する。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、3～6 個の環炭素原子（「C₃～6 カルボシクリル」）を有する。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、5～10 個の環炭素原子（「C₅～10 カルボシクリル」）を有する。例示的な C₃～6 カルボシクリル基には、限定ではないが、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが含まれる。例示的な C₃～8 カルボシクリル基には、限定ではないが、上述の C₃～6 カルボシクリル基、さらには、シクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスシクロ [2.2.1] ヘプタニル（C₇）、ビスシクロ [2.2.2] オクタニル（C₈）などが含まれる。例示的な C₃～10 カルボシクリル基には、限定ではないが、上述の C₃～8 カルボシクリル基、さらには、シクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ [4.5] デカニル（C₁₀）などが含まれる。上述の例が例示しているとおり、ある特定の実施形態では、上記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、または二環式系（「二環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系を含有するかのいずれかであり、飽和または部分的に不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上記で定義したとおりのカルボシクリル環が、結合点がカルボシクリル環上にある 1 個または複数のアリールまたはヘテロアリール基と縮合している環系も含み、そのような場合、炭素数は、その炭素環式環構造中の炭素数を指定し続ける。別段に指定されていない限り、カルボシクリル基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または 1 個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態では、上記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では、上記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。

【0049】

一部の実施形態では、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である（「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、5～10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には、シクロペンチル（ C_5 ）及びシクロヘキシル（ C_6 ）が含まれる。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例には、上述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基、さらには、シクロプロピル（ C_3 ）及びシクロブチル（ C_4 ）が含まれる。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例には、上述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基、さらには、シクロヘプチル（ C_7 ）及びシクロオクチル（ C_8 ）が含まれる。別段に指定されていない限り、シクロアルキル基の各例は独立に、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、上記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では、上記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。

【0050】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～10員非芳香族環系のラジカルを指す（「3～10員ヘテロシクリル」）。1個または複数の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許すとおり、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（「単環式ヘテロシクリル」）また二環式系などの縮合、架橋もしくはスピロ環構造（「二環式シクロシクリル」）のいずれかであり得、飽和していてもよいし、または部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、1つまたは両方の環中に1個または複数のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義したとおりのヘテロシクリル環が、結合点がカルボシクリルあるいはヘテロシクリル環上のいずれかにある1個または複数のカルボシクリル基と縮合している環系、または上記で定義したとおりのヘテロシクリル環が、結合点がヘテロシクリル環上にある1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合している環系を含み、そのような場合、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を指定し続ける。別段に指定されていない限り、ヘテロシクリル基の各例は独立に、任意選択で置換されている、すなわち、非置換であるか（「非置換ヘテロシクリル」）、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、上記ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、上記ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

【0051】

一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～10員非芳香族環系である（「5～10員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～8員非芳香族環系である（「5～8員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～6員非芳香族環系である（「5～6員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、上記5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では

、上記5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0052】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル-2, 5-ジオンが含まれる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、ジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン-2-オンが含まれる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、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、及びチアニルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、トリアジナニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基には、限定ではないが、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが含まれる。C₆アリール環に縮合している例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書では5, 6-二環式複素環式環とも称される）には、限定ではないが、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含まれる。アリール環に縮合している例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書では6, 6-二環式複素環式環とも称される）には、限定ではないが、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含まれる。

【0053】

「窒素含有ヘテロシクリル」基は、少なくとも1個の窒素原子を含有する4～7員非芳香族環式基、例えば、限定ではないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル及び4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、2-ピロリジニル及び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、及びN-アルキルピペラジン、例えば、N-メチルピペラジンを意味する。特定の例には、アゼチジン、ピペリドン及びピペラゾンが含まれる。

【0054】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を説明するために使用される場合、その化合物または基中の1個または複数の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子により置き換えられていることを意味する。ヘテロは、1～5、特に、1～3個のヘテロ原子を有する上記ヒドロカルビル基のいずれか、例えば、アルキルに適用され得、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であり得る。

【0055】

「アシル」は、ラジカル-C(O)R²⁰を指し、ここで、R²⁰は、水素、本明細書で定義されるとおりの置換も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、アシル基であり、ここで、R²⁰は、水素以外の基である。代表的なアシル基には、これに限定されないが、ホルミル(-CHO)、アセチル(-C(=O)CH₃)、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 ($-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$)、ベンジルカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル)、及び $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル)が含まれ、ここで、 t は、 $0\sim 4$ の整数である。ある特定の実施形態では、 R^{21} は、ハロまたはヒドロキシで置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル；あるいは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ハロ、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルキル、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシでそれぞれ置換されている $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、アリールアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0056】

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

20

【0057】

ある特定の実施形態では、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、ハロゲン、 $5\sim 10$ 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 $-\text{S}(\text{O})-$ 、アリール $-\text{S}(\text{O})-$ 、アルキル $-\text{S}(\text{O})_2-$ 及びアリール $-\text{S}(\text{O})_2-$ からなる群から選択される1個または複数の置換基、例えば、 $1\sim 5$ 個の置換基、特に $1\sim 3$ 個の置換基、殊に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」基には、これに限定されないが、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル)、及び $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル)が含まれ、ここで、 t は、 $0\sim 4$ の整数であり、かつ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自体も、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ハロ、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルキル、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、及び $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ である。

30

【0058】

「アミノ」は、ラジカル $-\text{NH}_2$ を指す。

【0059】

「オキソ基」は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ を指す。

40

【0060】

「置換アミノ」は、式 $-\text{N}(\text{R}^{38})_2$ のアミノ基を指し、ここで、 R^{38} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはアミノ保護基であり、ここで、 R^{38} の少なくとも1個は水素ではない。ある特定の実施形態では、各 R^{38} は独立に、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、もしくは $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 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ている $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アル

50

キル；ハロもしくはヒドロキシで置換されている $C_3 \sim C_8$ アルケニル；ハロまたはヒドロキシで置換されている $C_3 \sim C_8$ アルキニル、または $-(CH_2)_t (C_6 \sim C_{10}$ 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)、もしくは $-(CH_2)_t (4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)（ここで、 t は、 $0 \sim 8$ の整数である）から選択され、これらはそれぞれ、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り置換されているか；または両方の R^{38} 基が一緒になって、アルキレン基を形成している。

【0061】

例示的な「置換アミノ」基には、これに限定されないが、 $-NR^{39}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t (C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t (C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、及び $-NR^{39}-(CH_2)_t (4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)が含まれ、ここで、 t は、 $0 \sim 4$ の整数、例えば、1または2であり、各 R^{39} は独立に、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；かつ存在する任意のアルキル基自体も、ハロ、置換もしくは非置換アミノ、またはヒドロキシにより置換されていてもよく；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自体も、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り置換されていてもよい。疑義を回避するために、「置換アミノ」という用語には、下記で定義するとおりの基、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、及び置換ジアルキルアミノが含まれる。置換アミノは、一置換アミノ及び二置換アミノ基の両方を包含する。

【0062】

「カルボキシ」は、ラジカル $-C(O)OH$ を指す。

【0063】

「シアノ」は、ラジカル $-CN$ を指す。

【0064】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、及びヨード(I)を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【0065】

「ハロアルキル」は、アルキル基が1個または複数のハロゲンで置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なハロアルキル基には、これに限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、ジブromoエチル、トリブromoメチル、テトラフルオロエチルなどが含まれる。

【0066】

「ヒドロキシ」は、ラジカル $-OH$ を指す。

【0067】

「ニトロ」は、ラジカル $-NO_2$ を指す。

【0068】

「チオケト」は、基 $=S$ を指す。

【0069】

本明細書で定義される場合のアルキル、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、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換されている（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、「任意選択で」という用語が前

にあってもなくても、「置換」という用語は、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも1個の水素が、許容される置換基、例えば、置換で安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などにより自然に変換が起こらない化合物もたらず置換基により置き換えられていることを意味する。別段に示されていない限り、「置換された」基は、その基の1つまたは複数の置換可能な位置に置換基を有し、いずれかの所与の構造中の1つより多い位置が置換されるとき、置換基は、各位置で、同じか、または異なる。「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基、安定な化合物の生成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかによる置換を含むと企図される。本発明は、安定な化合物に到達するためにあらゆるすべてのそのような組み合わせを企図する。本発明の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載の水素置換基及び／または任意の適切な置換基を有し得る。

【0070】

例示的な炭素原子置換基には、これに限定されないが、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{c c}})\text{R}^{\text{b b}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{b b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{a a}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{a a}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{a a}}(\text{OR}^{\text{c c}})$ 、 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 10$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、及び $5\sim 14$ 員ヘテロアリールが含まれ、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の $\text{R}^{\text{d d}}$ 基で置換されているか；または炭素原子上の2個のジェミナルな水素は、基 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{b b}}$ 、または $=\text{NOR}^{\text{c c}}$ 基で置き換えられており；

$\text{R}^{\text{a a}}$ の各例は独立に、 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 10$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、及び $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $\text{R}^{\text{a a}}$ 基は一緒になって、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の $\text{R}^{\text{d d}}$ 基で置換されており；

$\text{R}^{\text{b b}}$ の各例は独立に、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2$

10

20

30

40

50

R^{cc} 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリール、及び $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{bb} 基は一緒になって、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{cc} の各例は独立に、水素、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリール、及び $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{cc} 基は一緒になって、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{dd} の各例は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されているか、または2個のジェミナルな R^{dd} 置換基は一緒になって、 $=O$ または $=S$ を形成していてもよく；

R^{ee} の各例は独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、及び $3\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；

R^{ff} の各例は独立に、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{ff} 基は一緒になって、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；かつ

R^{gg} の各例は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1\sim 6$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1\sim 6$ アルキル) $(C_1\sim 6$ ア

10

20

30

40

50

ルキル)、 $-N(OH)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SS(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 6\text{アルキル})C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-C(=NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SO_2OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-OSO_2C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SOC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-Si(C_1\sim 6\text{アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1\sim 6\text{アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SC(=S)SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-P(=O)_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $C_1\sim 6\text{ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルケニル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルキニル}$ 、 $C_3\sim 10\text{カルボシクリル}$ 、 $C_6\sim 10\text{アリール}$ 、 $3\sim 10\text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5\sim 10\text{員ヘテロアリール}$ であるか；または2個のジェミナルなR⁸置換基は一緒になって、=Oまたは=Sを形成していてもよく；ここで、X⁻は対イオンである。

【0071】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中和を維持するために、カチオン性第四級アミノ基に会合する負の電荷をもつ電基である。例示的な対イオンには、ハライドイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-樟脳スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸塩、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸塩など）、及びカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など）が含まれる。

【0072】

これら及び他の例示的な置換基を、発明を実施するための形態、及び請求の範囲でより詳細に記載する。本発明は、いかなる方法によっても、上記の例示的な置換基の列挙により限定されることは意図されていない。

【0073】

他の定義

本明細書で使用される場合、「調節」という用語は、GABA_A受容体機能の阻害または強化を指す。「調節薬」（例えば、調節薬化合物）は、例えば、GABA_A受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、または部分的アンタゴニストであり得る。

【0074】

「薬学的に許容される」は、連邦政府もしくは州政府の規制当局または米国以外の国の相当当局により認可されたか、または認可可能であることを意味し、またはそれは、米国薬局方または動物、より具体的には、ヒトでの使用のための他の一般に認識された薬局方に列挙されている。

【0075】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、かつ親化合物の所望の薬理活性を有

する本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、非毒性であり、無機または有機酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩には、(1) 無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと共に形成される；もしくは有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフトレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などと共に形成される酸付加塩；あるいは(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオンに置き換えられる；または有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどに配位されるかのいずれかのときに生成される塩が含まれる。塩にはさらに、例にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；及び化合物が塩基性官能基を含有する場合には、非毒性有機または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが含まれる。「薬学的に許容されるカチオン」という用語は、酸性官能基の許容されるカチオン性対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどにより例示される。例えば、Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66 (1): 1-79を参照されたい。

【0076】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で本発明の治療活性な薬剤に変換される治療上不活性な化合物を包含することが意図されている。プロドラッグを作製するための1つの方法は、生理学的条件下で作用の標的化 *in vivo* 部位で加水分解または切断されて所望の分子を現し、次いで、その治療効果を生じる、選択された部分を設計することである。ある特定の実施形態では、上記プロドラッグは、対象の酵素活性により変換される。代替の一実施形態では、本発明は、上記プロドラッグが切断可能な部分を、式(I)に図示されているとおりのC3ヒドロキシ上を含む式(I)の化合物のプロドラッグを提供する。

【0077】

一部の実施形態では、式(I)の化合物はプロドラッグであり、その際、上記プロドラッグは、切断可能な部分を、式(I)に図示されているとおりのC3ヒドロキシ上を含む。例示的なヒドロキシル含有プロドラッグには、例えば、エステルが含まれる。

【0078】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態であり、かつ水素原子及び電子の変位が変化する化合物を指す。したがって、2つの構造が、 π 電子及び1個の原子(通常はH)の移動を介して平衡し得る。例えば、エノール及びケトン互変異性体であり、それというの、それらは、酸または塩基のいずれかで処理により急速に相互変換するためである。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンの *aci* 型及び *nitro* 型であり、これらも同様に、酸または塩基での処理により形成される。互変異性型は、目的の化合物の最適な化学的反応性及び生物学的活性の達成に関与し得る。

【0079】

投与を企図される「対象」には、これに限定されないが、ヒト(すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児対象(例えば、乳児、子供、青年)または成人対象(例えば、若年成人、中年成人または高齢者))及び/または非ヒト動物、例えば、霊長類

10

20

30

40

50

(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、及び／またはイヌなどの哺乳類が含まれる。ある特定の実施形態では、上記対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、上記対象は、非ヒト動物である。

【0080】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも称される）である。酸素保護基には、これに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が含まれ、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書で定義するとおりである。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものが含まれる。

10

【0081】

例示的な酸素保護基には、これに限定されないが、メチル、メトキシメチル (MOM)、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、ベンジル (Bn)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、メタンスルホナート (メシラート)、及びトシラート (Ts) が含まれる。

20

【0082】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（チオール保護基とも称される）である。硫黄保護基には、これに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が含まれ、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書で定義するとおりである。硫黄保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものが含まれる。

30

【0083】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基には、これに限定されないが、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ アリール、及び5～14員ヘテロアリール基が含まれ、この際、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、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、かつ R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 及び R^{dd} は、本明細書で定義するとおりである。アミノ保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd e

40

50

dition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものが含まれる。

【0084】

例示的なアミノ保護基には、これに限定されないが、アミド基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）（これに限定されないが、ホルムアミド及びアセトアミドが含まれる）；カルバマート基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）（これに限定されないが、9-フルオレニルメチルカルバマート（Fmoc）、 t -ブチルカルバマート（BOC）、及びベンジルカルバマート（Cbz）が含まれる）；スルホンアミド基（例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ ）（これに限定されないが、 p -トルエンスルホンアミド（Ts）、メタンスルホンアミド（Ms）、及び N -[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン（SEM）が含まれる）が含まれる。

10

【0085】

疾患、障害、及び状態は、本明細書で互換的に使用される。

【0086】

本明細書で使用される場合、及び別段に指定されていない限り、「処置する」、「処置すること」及び「処置」という用語は、疾患、障害もしくは状態の重症度を低下させるか、または疾患、障害もしくは状態の進行を遅延もしくは減速させる、対象が特定の疾患、障害または状態に患っている間に起こる行為を企図している。代替の一実施形態では、本発明は、指定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に予防としての本発明の化合物の投与を企図している。

20

【0087】

一般に、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発する、例えば、CNS関連疾患を処置するために十分な量を指し、麻酔または鎮静を誘発するために十分である。当業者には理解されるであろうとおり、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的終点、上記化合物の薬物動態、処置される疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、体重、健康、及び状態などの因子に応じて変動し得る。有効量は、治療的及び予防的処置を包含する。

【0088】

本明細書で使用される場合、及び別段に指定されていない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害もしくは状態の処置において治療効果を提供する、または疾患、障害もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を遅延させる、もしくは最小化するために十分な量である。化合物の治療有効量は、単独か、または疾患、障害もしくは状態の処置において治療効果を提供する他の治療薬との組合せでの治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的治療を改善する、症状または疾患もしくは状態の原因を軽減または回避する、あるいは別の治療薬の治療効力を増強する量を包含し得る。

30

【0089】

本明細書で使用される場合、及び別段に指定されていない限り、化合物の「予防有効量」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つまたは複数の症状を予防する、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は、単独か、または疾患、障害もしくは状態の予防で予防的利益を提供する他の薬剤との組合せでの治療薬の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的予防を改善する、または別の予防薬の予防有効性を増強する量を包含し得る。

40

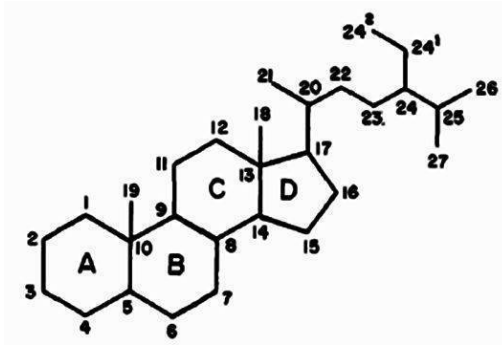
【0090】

化合物

本明細書に記載の式は、特定の炭素原子、例えば、C17、C3、C19などに言及することがあることは認められるはずである。これらの言及は、下に示すとおり当業界で公知であり使用されているステロイド命名法に従った炭素原子の位置に基づく：

50

【化 1 2】



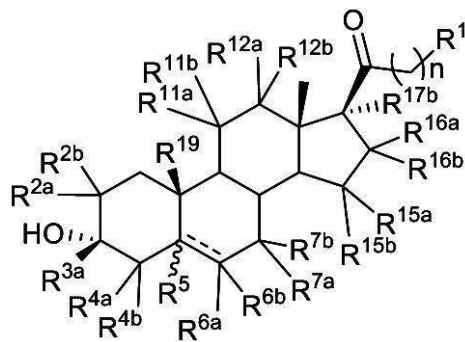
10

例えば、C 17 は、17 位の炭素を指し、C 3 は、3 位の炭素を指す。

【0091】

一態様では、本明細書において、式 (I) の化合物

【化 1 3】



20

(I)

またはその薬学的に許容される塩を提供する

【式中、

【化 1 4】

30

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの 1 個は存在せず；

R^1 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})$ 、 $N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} の各例は独立に、

40

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、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合

50

は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} または R^{17b} のそれぞれは独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} の各例は独立に、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、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

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

R^5 は、水素またはメチルであり；

【化15】

が二重結合である場合、 R^5 は、存在せず；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか；または R^{6a} 及び R^{6b} は一緒にあって、オキソ(=O)基を形成しており；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 及び R^{16b} のそれぞれは、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ で

あり、ここで、 R^{C3} の各例は独立に、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アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{C3} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R^{19} は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルまたは置換もしくは非置換アリールであり；かつ

n は、0、1または2である】。

【0092】

基 R^1

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

【0093】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである。

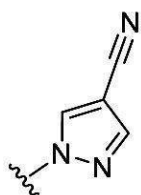
【0094】

一部の実施形態では、 R^1 は、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールであり、この際、それぞれ、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールでさらに置換されている。

【0095】

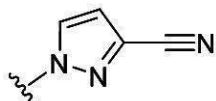
一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。一部の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、

【化16】



である。一部の実施形態では、 R^1 は、

【化17】



である。

【0096】

一部の実施形態では、 R^1 は、

10

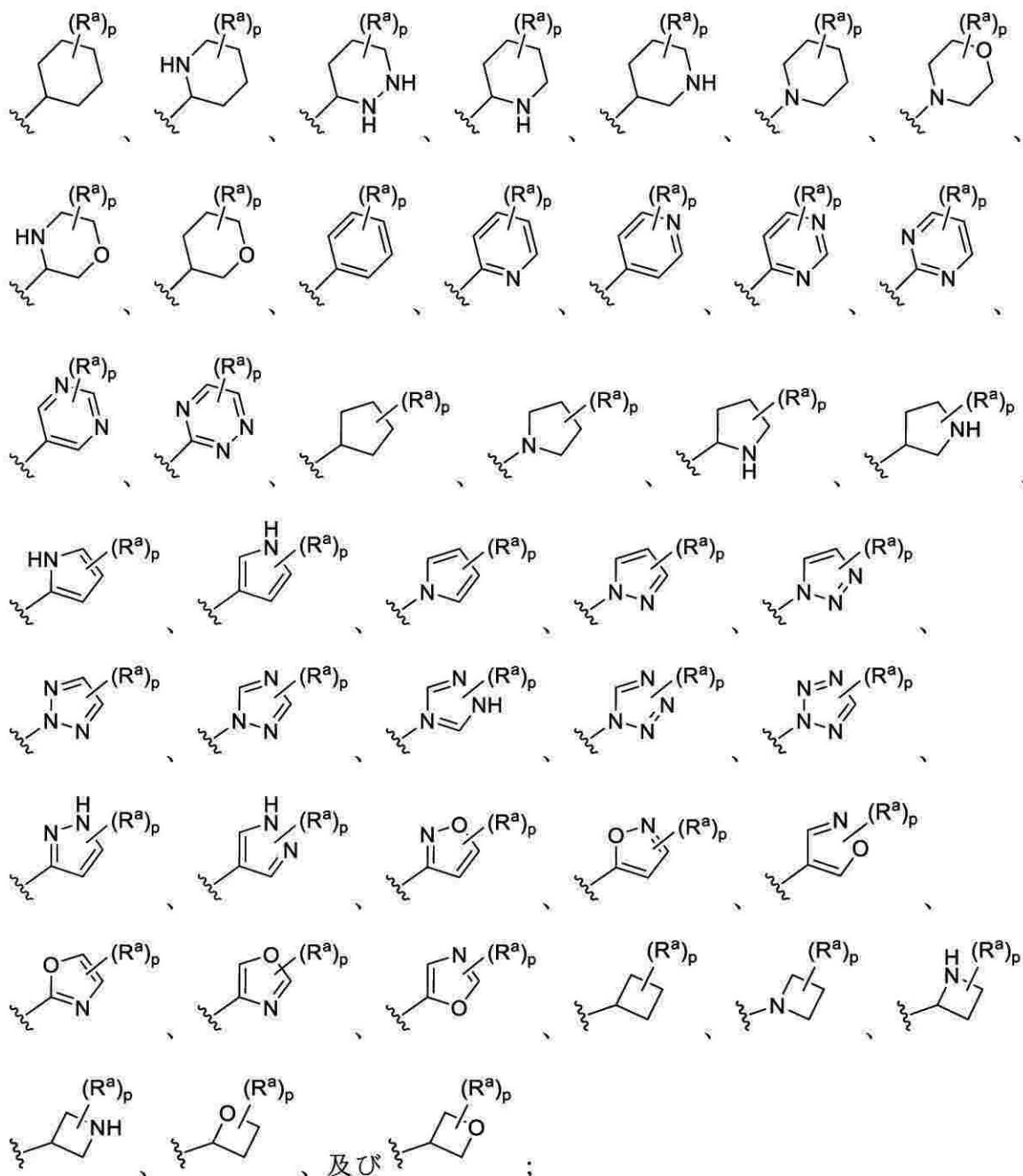
20

30

40

50

【化 18】



からなる群から選択され、ここで、

R^a の各例は独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $\text{C}_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

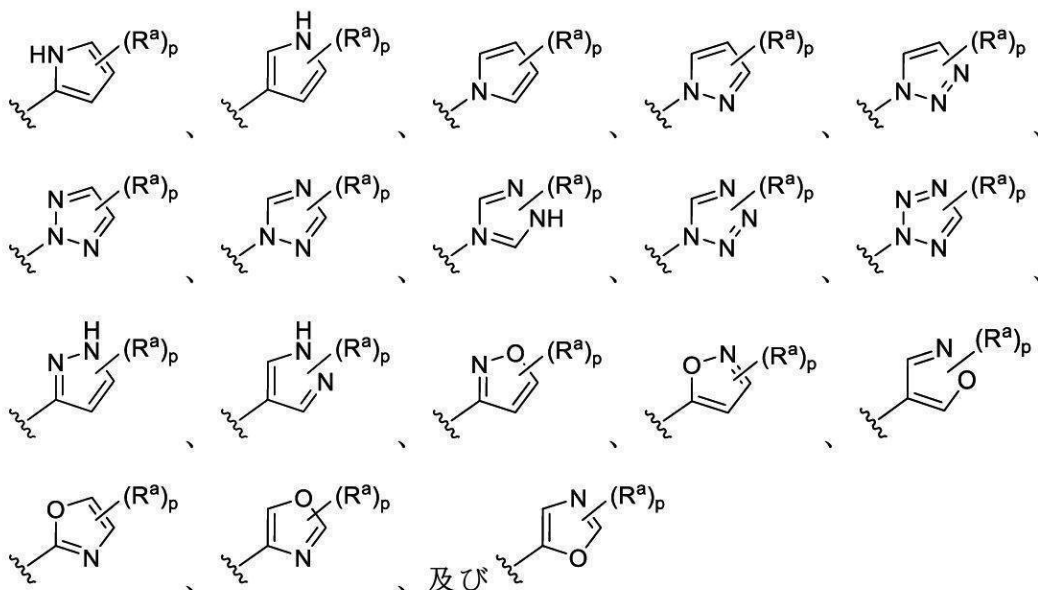
$R^{\text{D}4}$ の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非

置換 $C_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または2個の R^{D4} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；かつ p は、0～11から選択される整数である】。

【0097】

一部の実施形態では、 R^1 は、

【化19】



10

20

からなる群から選択され；

ここで、

R^a の各例は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})_2$ 、 $-C(=O)R^{D4}$ 、 $-C(=O)OR^{D4}$ 、 $-C(=O)N(R^{D4})_2$ 、 $-OC(=O)R^{D4}$ 、 $-OC(=O)OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$ 、 $-OC(=O)N(R^{D4})_2$ 、 $-N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$ 、 $-S(=O)_2R^{D4}$ 、 $-S(=O)_2OR^{D4}$ 、 $-OS(=O)_2R^{D4}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{D4})_2$ 、または $-N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

30

R^{D4} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または2個の R^{D4} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；かつ p は、0～11から選択される整数である】。

40

【0098】

基 R^{2a} 及び R^{2b}

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例は独立に、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

50

換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{E5} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0099】

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例は独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

10

【0100】

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0101】

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれは独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである。

【0102】

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

20

【0103】

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は両方とも、水素である。

【0104】

一部の実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は一緒にあって、オキソ($=O$)基を形成している。

【0105】

基 R^{3a}

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

30

【0106】

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

【0107】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0108】

一部の実施形態では、 R^3 は、置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、非置換アルキルである。

【0109】

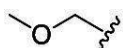
一部の実施形態では、 R^{3a} は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{3a} は、水素である。

40

【0110】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、

【化20】



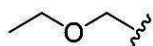
である。

【0111】

一部の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 2 1】



である。

【0 1 1 2】

基 R^{4a} 及び R^{4b}

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

10

【0 1 1 3】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例は独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

20

【0 1 1 4】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0 1 1 5】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれは独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである。

【0 1 1 6】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

30

【0 1 1 7】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は両方とも、水素である。

【0 1 1 8】

一部の実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は一緒にあって、オキソ ($=O$) 基を形成している。

【0 1 1 9】

基 R^5

一部の実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位の水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してトランス位の水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位のメチルである。一部の実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してトランス位のメチルである。

40

【0 1 2 0】

基 R^{6a} 及び R^{6b}

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

【0 1 2 1】

一部の実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は独立に、水素または置換アルキルである。

50

【0122】

一部の実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は独立に、水素または非置換アルキルである。

【0123】

一部の実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は両方とも、水素である。

【0124】

一部の実施形態では、 R^{6a} は、ハロまたはアルキルであり、かつ R^{6b} は、水素である。

【0125】

一部の実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は両方とも、ハロである。

【0126】

一部の実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は両方とも、アルキルである。

【0127】

基 R^{7a} 及び R^{7b}

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{E5} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0128】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例は独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0129】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0130】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれは独立に、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである。

【0131】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0132】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は両方とも、水素である。

【0133】

一部の実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は一緒にあって、オキソ ($=O$) 基を形成している。

【0134】

基 R^{11a} 及び R^{11b}

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$

10

20

30

40

50

5 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例は独立に、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アル、または置換もしくは非置換ヘテロアリアルであるか、または2個の R^{E5} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0135】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例は独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

10

【0136】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0137】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれは独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $C_1\sim 6$ アルコキシハロである。

20

【0138】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0139】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は両方とも、水素である。

【0140】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は一緒にあって、オキソ($=O$)基を形成している。

【0141】

基 R^{12a} 及び R^{12b}

30

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例は独立に、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アル、または置換もしくは非置換ヘテロアリアルであるか、または2個の R^{E5} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

40

【0142】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例は独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0143】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキルである。

50

【0144】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれは独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $C_1 \sim 6$ アルコキシハロである。

【0145】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0146】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は両方とも、水素である。

【0147】

一部の実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している。

【0148】

基 R^{17b}

一部の実施形態では、 R^{17b} は、フッ素、ヒドロキシル、メチル、または水素であり；この際、水素は、ジュウテリウムで任意選択で置き換えられていてもよいであろう。一部の実施形態では、 R^{17b} は、水素である。

【0149】

基 R^{19}

一部の態様では、 R^{19} は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_6 \sim 10$ アリールである。一部の実施形態では、 R^{19} は、置換または非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、シクロプロピルである。

【0150】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換または非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。

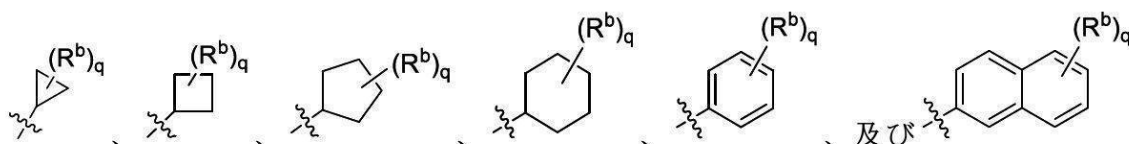
【0151】

一部の実施形態では、 R^{19} は、置換または非置換 $C_6 \sim 10$ アリールである。

【0152】

一部の実施形態では、 R^{19} は、

【化22】



からなる群から選択され；

ここで、

R^b の各例は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})_2$ 、 $-C(=O)R^{G7}$ 、 $-C(=O)OR^{G7}$ 、 $-C(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)OR^{G7}$ 、 $-S(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{G7}$ 、 $-OS(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G7})_2$ 、または $-N(R^{G7})S(=O)_2R^{G7}$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

R^{G7} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素に結合している場

合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または2個の R^{G7} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；かつ q は、0～11から選択される整数である。

【0153】

基 R^{15a} 及び R^{15b}

一部の実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} のそれぞれは、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、ここで、 R^{C3} の各例は独立に、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アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{C3} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【0154】

一部の実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} は両方とも、水素である。

【0155】

基 R^{16a} 及び R^{16b}

一部の実施形態では、 R^{16a} 及び R^{16b} のそれぞれは、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、ここで、 R^{C3} の各例は独立に、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アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{C3} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している。

【 0 1 5 6 】

一部の実施形態では、 R^{16a} 及び R^{16b} は両方とも、水素である。

【 0 1 5 7 】

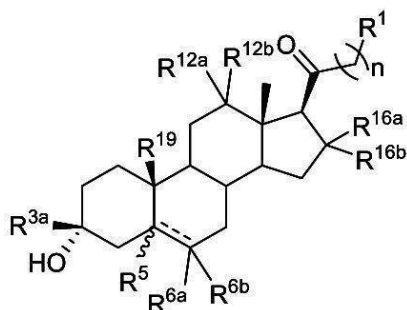
n

一部の実施形態では、n は、0 である。一部の実施形態では、n は、1 である。一部の他の実施形態では、n は、2 である。

【 0 1 5 8 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-a) の化合物：

【化 2 3】



10

(I-a)

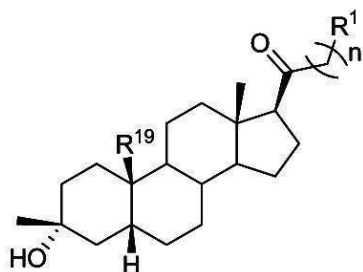
またはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 1 5 9 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-b) の化合物：

【化 2 4】



30

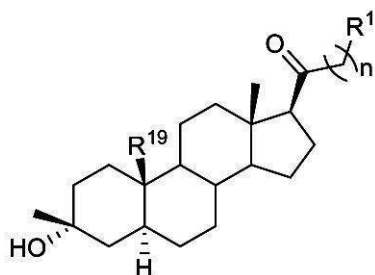
(I-b)

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 6 0 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-c) の化合物：

【化 2 5】



40

(I-c)

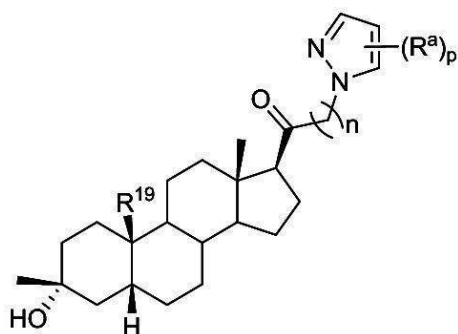
またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 6 1 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-d) の化合物：

50

【化 2 6】



10

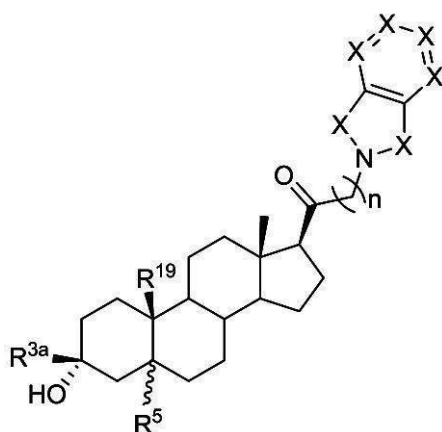
(I - d)

またはその薬学的に許容される塩である〔式中、 R^a の各例は独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、または置換もしくは非置換アルキルであり；かつ p は、0、1、2または3である〕。

【0162】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - e) の化合物：

【化 2 7】



20

(I - e)

またはその薬学的に許容される塩である〔式中、

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している〕。

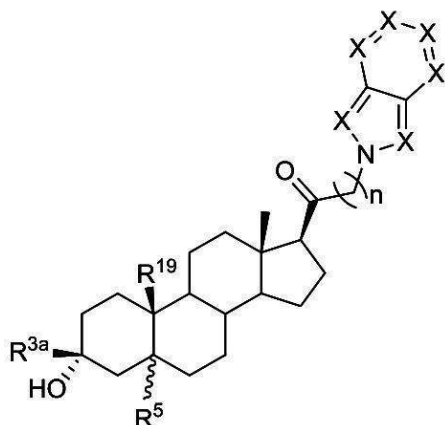
40

【0163】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - f) の化合物：

50

【化 2 8】



10

(I-f)

またはその薬学的に許容される塩である〔式中、

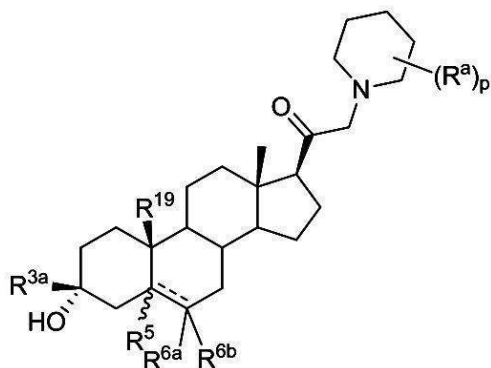
各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している。

20

【0164】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-g) の化合物：

【化 2 9】



30

(I-g)

またはその薬学的に許容される塩である〔式中、

R^a の各例は独立に、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり；かつ p は、0～11 から選択される整数である〕。

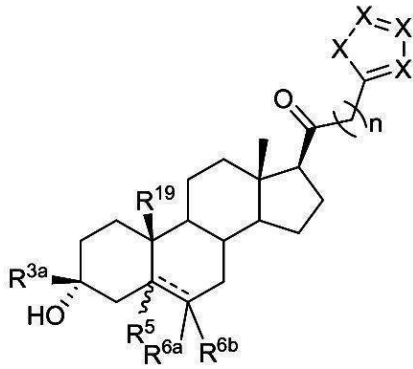
40

【0165】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-h) の化合物：

50

【化 3 0】



(I-h)

またはその薬学的に許容される塩である〔式中、

各Xは独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2\sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3\sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または2個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している〕。

【0166】

一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を、医薬組成物中に有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を治療有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を予防有効量で提供する。

【0167】

一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）の薬学的に許容される塩を提供する。

【0168】

ある特定の実施形態では、上記化合物を経口、皮下、静脈内、または筋肉内投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を経口投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を長期投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を連続的に、例えば、連続静脈内注入により投与する。

【0169】

本明細書に記載のとおりの本発明の化合物は、ある特定の実施形態では、例えば、 $GABA_A$ 受容体にポジティブまたはネガティブに作用する $GABA$ 調節薬として作用する。 $GABA_A$ 受容体を調節するそれらの能力により媒介される中枢神経系（CNS）の興奮性の調節薬として、そのような化合物はCNS活性を有すると予測される。

【0170】

一態様では、本明細書において、CNS関連障害の処置を必要とする対象においてCNS関連障害を処置する方法であって、上記対象に有効量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む上記方法を記載する。

【0171】

一部の実施形態では、上記CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペ

クトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、耳鳴り、またはてんかん発作重積状態である。

【0172】

一部の実施形態では、上記CNS関連障害はうつ病である。一部の実施形態では、上記CNS関連障害は分娩後うつ病である。一部の実施形態では、上記CNS関連障害は大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記大うつ病性障害は中等度大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記大うつ病性障害は重度大うつ病性障害である。

【0173】

一部の実施形態では、上記化合物は、下の表1において同定されている化合物からなる群から選択される。

10

20

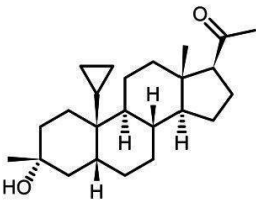
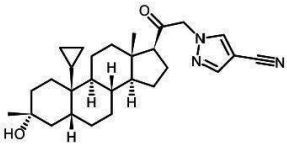
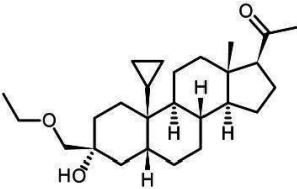
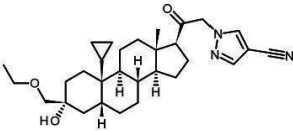
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

化合物	構造式
A 9	
A 1 1	
4 . 1 2	
5 . 2	

10

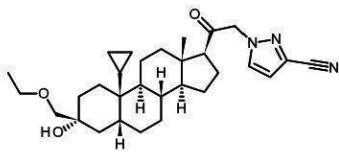
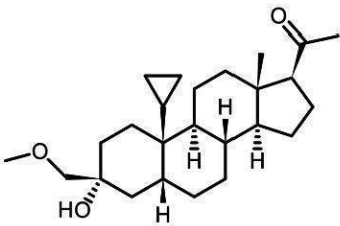
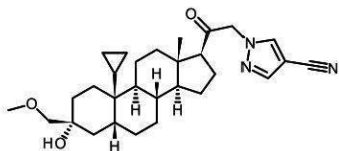
20

30

40

50

【表 1 - 2】

6	
7. 4	
8. 2 b	

10

20

30

【0174】

例示的な本発明の化合物は、当業者に公知の方法またはある特定の参照文献を使用して、以下の公知の出発物質から合成することができる。一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）の薬学的に許容される塩を提供する。

【0175】

代替の実施形態

代替の一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の同位体置換を含んでもよい。例えば、水素は、 ^2H （Dまたはジウテリウム）または ^3H （Tまたはトリチウム）であってよく；炭素は、例えば、 ^{13}C または ^{14}C であってよく；酸素は、例えば、 ^{18}O であってよく；窒素は、例えば、 ^{15}N などであってよい。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、または ^{15}N ）は、上記化合物の特異的な部位を占める元素の全同位体存在度のうちの少なくとも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9

40

50

9%、または少なくとも99.9%であってよい。

【0176】

医薬組成物

一態様では、本明細書において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を、医薬組成物中で有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を、治療有効量で提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物を予防有効量で提供する。

【0177】

ある特定の実施形態では、上記医薬組成物は、有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態では、上記医薬組成物は、治療有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態では、上記医薬組成物は、予防有効量の活性成分を含む。

【0178】

本明細書において提供する医薬組成物を、これに限定されないが、経口（腸内）投与、非経口（注射による）投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、髄腔内投与、皮下（SC）投与、静脈内（IV）投与、筋肉内（IM）投与、及び鼻腔内投与を含む様々な経路により投与することができる。

【0179】

一般に、本明細書において提供する化合物を有効量で投与する。実際に投与する化合物の量は典型的には、医師により、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を考慮して決定されることとなる。

【0180】

CNS障害の発症を予防するために使用される場合、本明細書において提供する化合物は、上記投薬レベルで、典型的には医師の助言及び監督下で、状態を発症するリスクのある対象に投与されることとなる。特定の状態を発症するリスクのある対象には一般に、その状態の家族歴を有する者、または特にその状態を発症し易いことが遺伝子検査またはスクリーニングにより同定されている者が含まれる。

【0181】

本明細書において提供する医薬組成物を長期的に投与することもできる（「長期投与」）。長期投与は、長期間にわたる例えば、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、5年などにわたる化合物またはその医薬組成物の投与を指すか、または例えば、対象の余生にわたって不確定に続いてよい。ある特定の実施形態では、上記長期投与は、例えば、長期間にわたって治療濃度域以内に、上記化合物の血中一定濃度を提供するように意図される。

【0182】

本発明の医薬組成物をさらに、様々な投与方法を使用して送達することができる。例えば、ある特定の実施形態では、上記医薬組成物を、例えば血中の上記化合物濃度を有効レベルに上昇させるために、ボラス剤として与えることができる。上記ボラス用量の設置は、全身で望ましい活性成分の全身レベルに依存し、例えば、筋肉内または皮下ボラス用量は、上記活性成分の徐放を可能とする一方で、静脈に直接送達されたボラス剤（例えば、点滴静注により）は、血中の上記活性成分濃度を有効レベルまで急速に上昇させるかなり速い送達を可能とする。他の実施形態では、上記医薬組成物を、対象の身体において上記活性成分の定常状態濃度を維持するように、連続注入として、例えば、点滴静注により投与してもよい。さらに、なおまた他の実施形態では、上記医薬組成物を、初めにボラス用量として、続いて連続注入として投与することができる。

【0183】

経口投与用の上記組成物は、バルク液体液剤もしくは懸濁剤、または混合散剤の形態を取り得る。しかしながら、より一般に、上記組成物を、正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳類のための単位投薬に適切な物理的に別個の単位を指し、その際、各単位は、適切な医薬品添加剤と合わせ

10

20

30

40

50

て、所望の治療効果が生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形には、上記液体組成物のプレフィルド、プレメジャードアンプルもしくはシリンジまたは固体組成物の場合には、丸剤、錠剤、カプセル剤が含まれる。そのような組成物では、上記化合物は通常、少量成分（約 0.1～約 50 重量%または好ましくは 1～40 重量%）であり、その際、残分は、様々なビヒクルまたは添加剤及び所望の投薬形態を形成するために役立つ加工助剤である。

【0184】

経口投薬では、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用いて、各用量は、約 0.01～約 20 mg/kg の本明細書において提供する化合物を提供し、その際、好ましい用量はそれぞれ、約 0.1～約 10 mg/kg、特に約 1～約 5 mg/kg を提供する。

10

【0185】

経皮用量は一般に、注射用量の使用で達成されるのと同様か、またはそれよりも低い血中濃度を提供するように、一般に約 0.01～約 20 重量%、好ましくは約 0.1～約 20 重量%、好ましくは約 0.1～約 10 重量%、より好ましくは約 0.5～約 15 重量%の範囲の量で選択される。

【0186】

注射用量レベルは、約 1～約 120 時間、特に 24～96 時間にわたって全部で、約 0.1 mg/kg/時～少なくとも、約 20 mg/kg/時の範囲である。約 0.1 mg/kg～約 10 mg/kg 以上のプレロードボラス剤を、十分な定常状態濃度を達成するために投与してもよい。最大総用量が、40～80 kg のヒト患者で約 5 g/日を超えることは予測されていない。

20

【0187】

経口投与に適した液体は、緩衝剤、懸濁剤及び分配剤、着色剤、香味剤などを含む適切な水性または非水性ビヒクルを含んでよい。固体は、例えば、次の成分、または同様な性質の化合物のいずれか：微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの添加剤；アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動化促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの香味剤を含んでよい。

30

【0188】

注射可能組成物は典型的には、注射可能な滅菌生理食塩水もしくはリン酸塩緩衝生理食塩水または当技術分野で公知の他の注射可能な添加剤を基剤とする。既に述べたように、そのような組成物中の上記活性化合物は典型的には、少量成分であり、多くの場合に、約 0.05～10 重量%であり、その際、残分は、上記注射可能な添加剤などである。

【0189】

経皮組成物を典型的には、上記活性成分（複数可）を含有する局所軟膏剤またはクリーム剤として製剤化する。軟膏剤として製剤化する場合、上記活性成分を典型的には、パラフィン系または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に混合することとする。別法では、上記活性成分を、例えば、水中油型クリーム基剤と共に、クリーム中に製剤化してもよい。そのような経皮製剤は、当技術分野で周知であり、一般に、上記活性成分または製剤の皮膚透過の安定性を増強するために、追加の成分を含む。すべてのそのような公知の経皮製剤及び成分が、本明細書において提供する範囲内に含まれる。

40

【0190】

本明細書において提供する化合物を経皮デバイスにより投与することもできる。したがって、経皮投与を、レザーバーもしくは多孔膜タイプ、または固体マトリックス多様体のいずれかの貼付剤を用いて行うことができる。

【0191】

経口投与可能、注射可能または局所投与可能な組成物用の上記構成成分は、代表にすぎ

50

ない。他の物質、さらには処理技術が、参照により本明細書に援用されるPart 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。

【0192】

本発明の化合物を、持続放出形態で、または持続放出薬物送達系から投与することもできる。代表的な持続放出物質の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciences. において見い出すことができる。

【0193】

本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩に関する。薬学的に許容される塩を調製するために使用することができる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、塩酸、ヨウ化水素、臭化水素、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラートルエンスルホン酸塩などの薬学的に許容されるアニオンを含む塩を生成するものである。

【0194】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物、例えば、静脈内（IV）投与用などの注射用に適した組成物を提供する。

【0195】

薬学的に許容される添加剤には、所望の特定の剤形、例えば、注射剤に適した、あらゆるすべての希釈剤または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、表面活性剤、等張化剤、防腐剤、滑沢剤などが含まれる。医薬組成物薬の処方及び／または製造の概論は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) において見い出すことができる。

【0196】

例えば、滅菌注射可能水性懸濁剤などの注射可能製剤を、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知技術に従って製剤化することができる。使用することができる例示的な添加剤には、これに限定されないが、水、滅菌生理食塩水もしくはリン酸塩緩衝生理食塩水、またはリンゲル液が含まれる。

【0197】

ある特定の実施形態では、上記医薬組成物はさらに、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、それぞれ6、7及び8つの α -1, 4-結合グルコース単位から成り、任意選択で、結合糖部分に1個または複数の置換基（これに限定されないが、置換または非置換メチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化、及びスルホアルキルエーテル置換が含まれる）を含む α -、 β -及び γ -シクロデキストリンである。ある特定の実施形態では、上記シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）としても公知のスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンである。例えば、U. S. 第5, 376, 645号を参照されたい。ある特定の実施形態では、上記組成物は、ヘキサプロピル- β -シクロデキストリンを含む。より特定の実施形態では、上記組成物は、ヘキサプロピル- β -シクロデキストリン（10～50%水溶液）を含む。

【0198】

上記注射可能組成物を、例えば、細菌保持フィルターによる濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能媒体中に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態に、滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

【0199】

一般に、本明細書において提供する化合物を有効量で投与する。実際に投与される上記

10

20

30

40

50

化合物の量は典型的には、医師により、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を考慮して決定されることとなる。

【0200】

上記組成物を、正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳類のための単位投薬に適切な物理的に別個の単位を指し、その際、各単位は、適切な医薬品添加剤と合わせて、所望の治療効果が生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形には、上記液体組成物のプレフィルド、プレメジャードアンプルもしくはシリンジが含まれる。そのような組成物では、上記化合物は通常、少量成分（約0.1～約50重量%または好ましくは1～40重量%）であり、その際、残分は、様々なビヒクルまたは担体及び所望の投薬形態を形成するために役立つ加工助剤である。

10

【0201】

本明細書において提供する化合物を、唯一の活性薬剤として投与することもできるし、またはそれらを、他の活性薬剤と組み合わせて投与することもできる。一態様では、本発明は、本発明の化合物及び別の薬理的活性薬剤の組合せを提供する。組合せ投与は、例えば、別々、連続的、同時、及び交互の投与を含む当業者に明らかな任意の技術により行うことができる。

【0202】

本明細書において提供する医薬組成物の記載は主に、ヒトへの投与に適した医薬組成物を対象にしているが、そのような組成物は一般に、あらゆる種類の動物への投与に適していることは、当業者により理解されるであろう。上記組成物を、様々な動物への投与に適したものとするための、ヒトへの投与に適した医薬組成物の修飾は、よく理解されており、当業の獣医薬理学者は、通常の実験方法でそのような修飾を設計及び／または実施することができる。医薬組成物の処方及び／または製造の概論は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005において見い出すことができる。

20

【0203】

一態様では、式(I)の化合物を含む組成物（例えば、固体組成物）を含むキットを提供する。

30

【0204】

使用及び処置方法

一態様では、本明細書に記載の化合物、例えば、式(I)の化合物は、必要とする対象（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する対象）におけるCNS関連障害（例えば、睡眠障害、気分障害、例えば、うつ病、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発作、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、または耳鳴り）を処置するための治療薬として有用であると企図される。GABA調節に関連する例示的なCNS状態には、これに限定されないが、睡眠障害[例えば、不眠症]、気分障害[例えば、うつ病、（例えば、大うつ病性障害(MDD)）、気分変調性障害（例えば、軽度うつ病）、双極性障害（例えば、I及び／またはII）、不安障害（例えば、全般性不安障害(GAD)、社会不安障害）、ストレス、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、強迫性障害（例えば、強迫性障害(OCD)）]、統合失調症スペクトラム障害[例えば、統合失調症、統合失調感情障害]、痙攣性障害[例えば、てんかん（例えば、てんかん発作重積状態(SE)）、発作]、記憶及び／または認知の障害[例えば、注意障害（例えば、注意欠陥多動障害(ADHD)）、認知症（例えば、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管型認知症）、運動障害[例えば、ハンチントン病、パーキンソン病]、人格障害[例えば、反社会性人格障害、強迫性人格障害]、自閉症スペクトラム障害(ASD)[例えば、自閉症、シナプス変性症(sy

40

50

naptothy)などの自閉症の一遺伝子的原因、例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群]、疼痛[例えば、神経障害性疼痛、外傷関連疼痛症候群、急性痛風、慢性疼痛]、外傷性脳障害(TBI)、血管性疾患[例えば、脳卒中、虚血性血管奇形]、物質乱用障害及び／または禁断症候群[例えば、アヘン、コカイン、及び／またはアルコールへの依存]、及び耳鳴りが含まれる。

【0205】

ある特定の実施形態では、CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣性障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、耳鳴り、またはてんかん発作重積状態である。ある特定の実施形態では、上記CNS関連障害はうつ病である。ある特定の実施形態では、上記CNS関連障害は分娩後うつ病である。ある特定の実施形態では、上記CNS関連障害は大うつ病性障害である。ある特定の実施形態では、上記大うつ病性障害は中等度大うつ病性障害である。ある特定の実施形態では、上記大うつ病性障害は重度大うつ病性障害である。

10

【0206】

一態様では、対象において発作活性を緩和する、または予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。一部の実施形態では、上記方法は、てんかん発作を緩和する、または予防する。

【0207】

また別の態様では、本発明の化合物及び別の薬理学的活性薬剤の組合せを提供する。本明細書において提供する化合物を、唯一の活性薬剤として投与することもできるし、またはそれらを、他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。組合せでの投与は、例えば、別々、連続的、同時、及び交互の投与を含む当業者に明らかな任意の技術により行うことができる。

20

【0208】

別の態様では、脳興奮性に関連する状態に罹患し易い、または罹患している対象において、脳興奮性を処置する、または予防する方法であって、上記対象に、有効量の本発明の化合物を上記対象に投与することを含む上記方法を提供する。

【0209】

また別の態様では、対象においてストレスまたは不安を処置する、または予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物、またはその組成物を投与することを含む上記方法を提供する。

30

【0210】

また別の態様では、対象において不眠症を緩和する、または予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物、またはその組成物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0211】

また別の態様では、睡眠を誘導し、かつ正常な睡眠で見い出されるREM睡眠のレベルを実質的に維持し、実質的な反動不眠を誘導しない方法であって、有効量の本発明の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。

40

【0212】

また別の態様では、対象において月経前症候群(PMS)または産後うつ病(PND)を緩和する、または予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0213】

また別の態様では、対象において気分障害を処置する、または予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。ある特定の実施形態では、上記気分障害はうつ病である。

【0214】

また別の態様では、対象に、治療有効量の本発明の化合物を投与することにより、認知

50

を増強する、または記憶障害を処置する方法を提供する。ある特定の実施形態では、上記障害はアルツハイマー病である。ある特定の実施形態では、上記障害はレット症候群である。

【0215】

また別の態様では、対象に、治療有効量の本発明の化合物を投与することにより、注意障害を処置する方法を提供する。ある特定の実施形態では、上記注意障害はADHDである。

【0216】

ある特定の実施形態では、上記化合物を上記対象に長期投与する。ある特定の実施形態では、上記化合物を上記対象に、経口、皮下、筋肉内、または静脈内投与する。

【0217】

神経内分泌障害及び機能障害

本明細書において、神経内分泌障害及び機能障害を処置するために使用することができる方法を提供する。本明細書で使用される場合、「神経内分泌障害」または「神経内分泌機能障害」は、脳に直接関連する身体ホルモンの産生の不均衡に起因する様々な状態のことを指す。神経内分泌障害には、神経系と内分泌系との間の相互作用が関わっている。視床下部及び脳下垂体は、ホルモンの産生を制御する脳の2つの領域であるので、例えば外傷性脳損傷による、視床下部または脳下垂体への損傷は、ホルモンの産生及び脳の他の神経内分泌機能に影響し得る。一部の実施形態では、神経内分泌障害または機能障害は、女性の健康障害または状態（例えば、本明細書に記載の女性の健康障害または状態）と関連する。一部の実施形態では、女性の健康障害または状態と関連する神経内分泌障害または機能障害は、多嚢胞性卵巣症候群である。

【0218】

神経内分泌障害の症状には、これに限定されないが、行動性、情動性及び睡眠関連の症状、生殖機能に関連する症状、ならびに身体症状が含まれ；これに限定されないが、疲労、記憶不良、不安、うつ、体重増加または減少、情動不安定、集中力欠如、注意困難、性欲減退（loss of libido）、不妊、無月経、筋肉量の低下、腹部体脂肪の増加、低血圧、低心拍数、脱毛、貧血、便秘、寒冷不耐性及び皮膚乾燥が含まれる。

【0219】

神経変性疾患及び障害

本明細書に記載の方法は、神経変性疾患及び障害を処置するために使用され得る。「神経変性疾患」という用語は、神経細胞の構造もしくは機能の進行性の喪失、または神経細胞の死滅に関連する疾患及び障害を包含する。神経変性疾患及び障害には、これに限定されないが、アルツハイマー病（軽度、中等度または重度の認知障害の関連症状を含む）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；無酸素性及び虚血性の損傷；運動失調及び痙攣（処置及び予防のため、ならびに統合失調感情障害により、または統合失調症を処置するために使用される薬物により引き起こされる発作の予防のためを含む）；良性健忘；脳水腫；小脳性運動失調（マクラウド神経有棘赤血球症症候群（MLS）を含む）；閉鎖性頭部外傷；昏睡；挫傷による損傷（例えば、脊椎損傷及び頭部損傷）；認知症（多発脳梗塞性認知症及び老年認知症を含む）；意識の障害；ダウン症候群；薬物誘導または薬剤誘導パーキンソン症候群（例えば、精神遮断薬誘導急性静座不能、急性失調症、パーキンソン症候群もしくは遅発性ジスキネジー、神経遮断薬性悪性症候群、または薬剤誘導姿勢振戦）；てんかん；脆弱X症候群；ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群；頭部外傷；聴覚障害及び聴覚損失；ハンチントン病；レノックス症候群；レボドパ誘導ジスキネジー；精神遅滞；運動不能症及び無動（硬直）症候群を含む運動障害（脳幹神経石灰化、大脳皮質基底核変性症、多発性萎縮症、パーキンソン症候群－ALS認知症複合症、パーキンソン病、脳炎後パーキンソン症候群及び進行性核上性麻痺を含む）；筋肉痙攣及び筋肉の痙攣または虚弱に関連する障害（舞踏病（例えば、良性遺伝性舞踏病、薬物誘導舞踏病、片側バリスム、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、シドナム舞踏病及び症候性舞踏病）、ジスキネジー（複合チック、単純チック及び症候性チックなどのチックが含まれる）、ミオクローヌス（

10

20

30

40

50

全身性ミオクローヌス及び限局性シロクローヌス（*focal cyclonius*）を含む）、振戦（例えば、安静時振戦、姿勢振戦及び企図振戦）ならびに失調症（軸性失調症、ジストニー性書痙、片麻痺性失調症、発作性失調症及び限局性失調症（例えば、眼瞼痙攣、口顎ジストニア（*oromandibular dystonia*）、ならびに痙攣性発声障害及び斜頸）を含む）を含む）；神経細胞損傷（眼の損傷、眼の網膜症または黄斑変性を含む）；脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死及び心拍停止の後の神経毒性障害；パーキンソン病；発作；てんかん発作重積状態；脳卒中；耳鳴；尿細管硬化症、ならびにウイルス感染誘導神経変性（例えば、後天性免疫不全症候群（*AIDS*）及び脳障害により引き起こされるもの）が含まれる。神経変性疾患にはまた、これに限定されないが、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死及び心拍停止の後の神経毒性障害が含まれる。神経変性疾患を処置または予防する方法はまた、神経変性障害に特徴的である神経細胞機能の喪失を処置または予防することを含む。

10

【0220】

気分障害

また本明細書において、気分障害、例えば臨床的うつ病、産後（*postnatal*）うつ病もしくは産後（*postpartum*）うつ病、周産期うつ病、非定型うつ病、メラニコリーうつ病、精神病性大うつ病、緊張性うつ病、季節性情動障害、気分変調症、二重うつ病、抑うつ性人格障害、反復性短期うつ病、小うつ病性障害、双極性障害もしくは躁うつ病性障害、慢性病状に起因するうつ病、処置抵抗性うつ病、難治性うつ病、自殺傾向、自殺念慮、または自殺行動を処置するための方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、うつ病（例えば、中等度または重度うつ病）に罹患している対象に、治療効果をもたらす。一部の実施形態では、上記気分障害は、本明細書に記載の疾患または障害（例えば、神経内分泌疾患及び障害、神経変性疾患及び障害（例えば、てんかん）、運動障害、振戦（例えば、パーキンソン病）、女性の健康障害または状態）と関連する。

20

【0221】

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、単極性障害及び反復性うつ病としても知られ、低い自尊心及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及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、睡眠障害、体重減少、概して動揺を感じ、被刺激性感情を有する。臨床的うつ病は、個体がどのように感じ、考え、かつ振る舞うかに影響し、様々な情動的及び肉体的な問題に至り得る。臨床的うつ病を有する個体は、日々の活動を行うのに苦労することがあり、生きていく価値がないかのように感じることがある。

30

【0222】

周産期うつ病は、妊娠時のうつ病を指す。症状には、神経過敏、号泣、落ち着かない感情、睡眠障害、極度の疲労（感情的及び／または身体的）、食欲変化、集中困難、不安及び／または心配の増大、乳児及び／または胎児とのつながりを感じられない、ならびに以前は楽しめた活動への興味喪失が含まれる。

40

【0223】

産後うつ病（*PND*）は、産後うつ（*PPD*）とも称され、出産後の女性が罹患する臨床的うつ病の一種のことを指す。症状には、悲哀、疲労、睡眠及び食習慣の変化、性欲減退、号泣エピソード、不安ならびに被刺激性が含まれ得る。一部の実施形態では、上記 *PND* は、治療抵抗性うつ病（例えば、本明細書に記載の治療抵抗性うつ病）である。一部の実施形態では、上記 *PND* は、難治性うつ病（例えば、本明細書に記載の難治性うつ病）である。

【0224】

一部の実施形態では、*PND* を有する対象は、うつ病、または妊娠中のうつ病の症候も

50

経験している。このうつ病は、本明細書において周産期うつ病と称される。一実施形態では、周産期うつ病を経験している対象は、PNDを経験する危険性が高い。

【0225】

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))及び積極性、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、及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。

【0226】

メランコリーうつ病は、ほとんどもしくはすべ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。

【0227】

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

【0228】

緊張性うつ病は、運動行動の障害及び他の症状を伴う大うつ病を指す。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。

【0229】

季節性情動障害(SAD)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を指す。

【0230】

気分変調は、単極性うつ病に関連する状態を指し、その際、同じ身体的及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。

【0231】

二重うつ病は、少なくとも2年続き、大うつ病の期間により時々中断する、かなり抑うつの気分(気分変調)を指す。

【0232】

抑うつ性人格障害(DPD)は、うつ病性の特徴を有する人格障害を指す。

【0233】

反復性短期うつ病(Recurrent Brief Depression)(RBD)は、個体が1ヶ月に約1回でうつ病エピソードを有する状態を指し、その各エピソードは、2週間以下、典型的には、2~3日未満持続する。

【0234】

小うつ病性障害または小うつ病は、少なくとも2つの症状が2週間にわたって存在するうつ病を指す。

【0235】

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)及びロー(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、エネルギーッシュ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せないことがあり、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%が自傷を起こす。不安障害及び物質使用障害などの他の精神衛生上の問題が一般に、双極性障害に合併する。

【0236】

慢性病状に起因するうつ病は、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起因するうつ病を指す。

10

20

30

40

50

【0237】

治療抵抗性うつ病は、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を指す。例えば、抗うつ薬または心理学的カウンセリング（心理療法）は、治療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、治療抵抗性うつ病を有する個体は、症状が改善しても、戻ってしまう。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRIならびに二重及び三重取り込み阻害薬、及び／または抗不安薬を含む標準的な薬理学的処置、さらには非薬理学的処置（例えば、心理療法、電気けいれん療法、迷走神経刺激及び／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。

【0238】

術後うつ病は、外科手術後のうつ感情を指す（例えば、自身の死亡率に直面した結果として）。例えば、個体は、持続的な悲哀または虚ろな感情、通常楽しんでいた趣味及び活動の楽しみもしくは興味の喪失、または持続的な無価値もしくは無希望な感情を感じることがある。

【0239】

女性の健康の状態または障害と関連する気分障害は、女性の健康の状態または障害（例えば、本明細書に記載のとおり）と関連する（例えばそれらから生じる）気分障害（例えば、うつ病）を指す。

【0240】

自殺傾向、自殺念慮、自殺行動は、個体が自殺を犯す傾向を指す。自殺念慮は、自殺に関する考えまたは自殺への異常な執着に関係する。自殺念慮の範囲は、例えば、一時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、大きく異なる。症状には、自殺について話すこと、自殺を犯すための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じること、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含まれる。

【0241】

うつ病の症状には、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、自殺の考え及び自殺の試みが含まれる。症状の存在、重症度、頻度及び持続時間は、場合によって異なり得る。うつ病の症状及びその緩和は、医師または心理学者（例えば、精神状態の検査）により確かめられ得る。

【0242】

一部の実施形態では、上記方法は、既知のうつ病尺度、例えば、ハミルトンうつ病（HAM-D）尺度、臨床全般印象－改善尺度（CGI）、及びモンゴベリーアスベルグうつ病評価尺度（MADRS）で対象をモニターすることを含む。一部の実施形態では、治療効果は、対象により示されるハミルトンうつ病（HAM-D）総スコアの低下により決定することができる。HAM-D総スコアの低下は、4、3、2、もしくは1日；または96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8時間もしくはそれより短期間以内に起こり得る。治療効果を、指定処置期間を通じて評価することができる。例えば、上記治療効果を、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物の投与後に、HAM-D総スコアの基線からの低下により決定することができる（例えば、投与から12、24、もしくは48時間後；または24、48、72、もしくは96時間以上；または1日、2日、14日、21日、または28日；または1週間、2週間、3週間、もしくは4週間；または1か月、2か月、6か月、もしくは10か月；または1年、2年、もしくは生涯にわたって）。

【0243】

一部の実施形態では、上記対象は、軽度うつ病性障害、例えば、軽度大うつ病性障害を有する。一部の実施形態では、上記対象は、中等度うつ病性障害、例えば、中等度大うつ

10

20

30

40

50

病性障害を有する。一部の実施形態では、上記対象は、重度うつ病性障害、例えば、重度大うつ病性障害を有する。一部の実施形態では、上記対象は、きわめて重度のうつ病性障害、例えば、きわめて重度の大うつ病性障害を有する。一部の実施形態では、上記対象の基線HAM-D総スコア（すなわち、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置前）は少なくとも24である。一部の実施形態では、上記対象の基線HAM-D総スコアは少なくとも18である。一部の実施形態では、上記対象の基線HAM-D総スコアは14～18の間で、それらを含む。一部の実施形態では、上記対象の基線HAM-D総スコアは19～22の間で、それらを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置前の上記対象のHAM-D総スコアは、23以上である。一部の実施形態では、上記基線スコアは少なくとも10、15、または20である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後の上記対象のHAM-D総スコアは約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2、または1.8）である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後のHAM-D総スコアは10、7、5、または3未満である。一部の実施形態では、HAM-D総スコアの低下は、約20～30（例えば、22～28、23～27、24～27、25～27、26～27）の基線スコアから、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後の約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2、または1.8）のHAM-D総スコアまでである。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後のHAM-D総スコアへの基線HAM-D総スコアの低下は、少なくとも1、2、3、4、5、7、10、25、40、50、または100倍である）。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後のHAM-D総スコアへの基線HAM-D総スコアの低下パーセンテージは、少なくとも50%（例えば、60%、70%、80%、または90%）である。一部の実施形態では、上記治療効果を、基線HAM-D総スコアと比べて少なくとも10、15、または20ポイントである、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置後（例えば、投与から12、24、48時間後；または24、48、72、96時間もしくはそれより長期間；または1日、2日、14日、もしくはそれより長期間）のHAM-D総スコアの低下として測定する。

【0244】

一部の実施形態では、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日、または24、20、16、12、10、もしくは8時間またはそれより短期間以内に治療効果（例えば、ハミルトンうつ病スコア（HAM-D）の低下により測定される）をもたらす。一部の実施形態では、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置の1日目または2日目以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な低下により決定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置を開始してから14日よりも短期間または14日以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な低下により決定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置を開始してから21日よりも短期間または21日以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な低下により決定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置を開始してから28日よりも短期間または28日以内に治療効果（例えば、HAM-D総スコアの統計学的に有意な低下により決定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、上記治療効果は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置（例えば、1日1回で14日間にわたる本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物での処置）後のHAM-D総スコアの基線からの低下である。一部の実施形態で

は、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での処置前の上記対象のHAM-D総スコアは少なくとも24である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での処置前の上記対象のHAM-D総スコアは少なくとも18である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での処置前の上記対象のHAM-D総スコアは14～18の間で、それらを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での処置後のHAM-D総スコアの低下は、基線HAM-D総スコアと比べて、少なくとも10である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での処置後のHAM-D総スコアの低下は、基線HAM-D総スコアと比べて、少なくとも15（例えば、少なくとも17）である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での対象の処置と関連するHAM-D総スコアは、6～8の範囲の数値以下である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物での対象の処置と関連するHAM-D総スコアは、7以下である。

【0245】

一部の実施形態では、上記方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日、または24、20、16、12、10、もしくは8時間またはそれより短期間以内に治療効果（例えば、臨床全般印象－改善尺度（CGI）の低下により測定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、上記CNS障害は、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、処置期間の2日目以内に治療効果をもたらす。一部の実施形態では、上記治療効果は、処置期間の終了時（例えば、投与後14日目）でのCGIスコアの基線からの低下である。

【0246】

一部の実施形態では、上記方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日、または24、20、16、12、10、もしくは8時間またはそれより短期間以内に治療効果（例えば、モンゴベリーアスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の低下により測定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、上記CNS障害は、うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害である。一部の実施形態では、上記うつ病性障害、例えば、大うつ病性障害を処置する方法は、処置期間の2日目以内に治療効果をもたらす。一部の実施形態では、上記治療効果は、処置期間の終了時（例えば、投与後14日目）でのMADRSスコアの基線からの低下である。

【0247】

大うつ病性障害についての治療効果を、上記対象により示されるモンゴベリーアスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコアの低下により決定することができる。例えば、上記MADRSスコアは、4、3、2、もしくは1日；または96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8時間もしくはそれより短期間以内に低下し得る。モンゴベリーアスベルグうつ病評価尺度（MADRS）は、精神科医が気分障害を有する患者のうつ病エピソードの重症度を測定するために使用する、10項目の診断用質問票である（外見に表出される悲哀、言葉で表現された悲哀、内的緊張、睡眠減少、食欲低下、集中困難、倦怠感、感情の消失、悲観的思考、及び自殺念慮に関する）。

【0248】

一部の実施形態では、上記方法は、4、3、2、1日、24、20、16、12、10、8時間、またはそれより短期間以内に、治療効果（例えば、エジンバラ産後うつ病尺度（EPDS）の低下により測定されたとおり）をもたらす。一部の実施形態では、上記治療効果は、EPDSにより測定される改善である。

【0249】

一部の実施形態では、上記方法は、4、3、2、1日、24、20、16、12、10、8時間、またはそれより短期間以内に、治療効果（例えば、全般性不安障害7項目尺度（GAD-7）の低下により測定されたとおり）をもたらす。

【0250】

不安障害

本明細書では、不安障害（例えば、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害）を処置するための方法を提供する。不安障害は、数種の異なる形態の、異常で病的な恐怖及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、広範囲の様々な不安障害を認識している。

【0251】

全般性不安障害は、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り特徴付けられる、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及び心配を経験し、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、高齢の成人が罹患する最も一般的な不安障害である。

【0252】

パニック障害では、ヒトは、強い恐怖及び気がかりの短時間の発作に苦しみ、多くの場合に、振戦、震え、錯乱、眩暈感、悪心、呼吸困難により特徴付けられる。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これらのパニック発作は、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、パニック障害の診断はまた、その発作が、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である慢性的な結果を有することを必要とする。したがって、パニック障害に罹患している人は、特定のパニックエピソードの範囲外でも、症状を経験する。多くの場合に、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）がパニック発作中に起こり、その際、何らかの知覚される生理学的変化が、生命を脅かし得る疾病と解釈される（すなわち、過度の心気症）。

【0253】

強迫性障害は、不安障害の1種であり、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）及び脅迫行為（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。多くの場合に、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。

【0254】

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、恐怖及び不安が特定の刺激または状況により誘発されるすべての症例を包含する。患者は典型的には、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。

【0255】

心的外傷後ストレス障害またはPTSD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）。一般的な症状には、フラッシュバック、回避行動、及びうつ病が含まれる。

【0256】

女性の健康障害

本明細書において、女性の健康に関する状態または障害を処置するための方法を提供する。女性の健康に関する状態または障害には、これに限定されないが、婦人科的な健康及び障害（例えば、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD）、妊娠の

10

20

30

40

50

問題（例えば、流産、堕胎）、不妊症及び関連障害（例えば、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、他の障害及び状態、ならびに女性の全体的な健康及びウェルネスに関する問題（例えば、閉経）が含まれる。

【0257】

女性に影響を及ぼす婦人科的な健康及び障害には、月経及び月経不順；尿失禁及び骨盤底障害を含む尿路健康；ならびに細菌性膣炎、膣炎、子宮筋腫及び外陰部痛などの障害が含まれる。

【0258】

月経前症候群（PMS）は、月経前の1～2週間に生じる身体的及び感情的症状を指す。症状は様々であるが、それらには、出血、気分変動、乳房の張り、大食、疲労、神経過敏、座瘡、及びうつ病が含まれ得る。

【0259】

月経前不快気分障害（PMDD）は、PMSの重度の形態である。PMDDの症状は、PMSに類似しているが、より重度であり、仕事、社会活動及び人間関係を妨害し得る。PMDDの症状には、気分変動、気分の落込みまたは絶望感、著しい怒り、対人間葛藤の増大、緊張及び不安、神経過敏、通常の活動への興味の低下、集中困難、疲労、食欲変化、抑えが利かないまたは圧倒される感情、睡眠の問題、身体の問題（例えば、腹部膨満、乳房の張り、浮腫、頭痛、関節または筋肉の疼痛）が含まれる。

【0260】

妊娠の問題には、妊娠前ケア及び出生前ケア、妊娠喪失（流産及び死産）、早期分娩及び早産、乳児突然死症候群（SIDS）、母乳養育、ならびに出生時欠損が含まれる。

【0261】

流産は、妊娠期間の最初の20週以内に自然に終了する妊娠を指す。

【0262】

堕胎は、妊娠の計画的な停止を指し、妊娠の最初の28週中に行われ得る。

【0263】

不妊及び関連障害には、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、及び原発性卵巣機能不全症が含まれる。

【0264】

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、生殖年齢の女性の内分泌系障害を指す。PCOSは、女性における男性ホルモンの上昇から生じる一組の症状である。PCOSを有するほとんどの女性は、卵巣上に多くの小嚢胞が生じる。PCOSの症状には、不規則な月経期間または月経期間がなくなること、重い生理、体及び顔の毛髪が濃くなること、座瘡、骨盤痛、妊娠困難、ならびに厚くなり黒ずんだベルベット状の皮膚斑点が含まれる。PCOSは、2型糖尿病、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、心疾患、気分障害、及び子宮内膜癌を含む状態と関連し得る。

【0265】

女性だけに影響を及ぼす他の障害及び状態には、ターナー症候群、レット症候群、ならびに卵巣癌及び子宮頸癌が含まれる。

【0266】

女性の全体的な健康及びウェルネスに関する問題には、女性への暴力、身体障害を伴う女性及びそうした女性独自の困難、骨粗鬆症及び骨の健康、ならびに閉経が含まれる。

【0267】

閉経は、女性の最終月経期間後、12ヶ月経過していることを指し、月経周期の終了を示す。閉経は典型的には、女性の40代または50代で生じる。閉経のホットフラッシュなどの身体的症状及び感情的症状は、睡眠を妨害し、活力を低下させ、または不安もしくは悲哀の感情もしくは喪失感を誘発する場合がある。閉経には、自然閉経及び外科的閉経が含まれ、後者は、外科手術（例えば、子宮摘出術、卵巣摘出術；がん）などの事象に起因して誘導された閉経の1種である。外科的閉経は、卵巣が、例えば放射線、化学療法、または他の薬物により多大な損傷を受けた場合に誘導される。

10

20

30

40

50

【0268】

てんかん

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的に許容される組成物を本明細書に記載の方法において、例えば、てんかん、てんかん発作重積状態、または発作などの本明細書に記載の障害の処置において使用することができる。

【0269】

てんかんは、経時的に反復される発作により特徴付けられる脳障害である。てんかんの型には、これに限定されないが、全般てんかん、例えば、小児欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、覚醒時けいれん大発作を伴うてんかん、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群、部分てんかん、例えば、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、小児の良性焦点性てんかんが含まれ得る。

10

【0270】

てんかん発作

本明細書に記載の化合物及び方法を、てんかん発作を処置または予防するために使用することができる。てんかん発作は、正常な脳がてんかん（発作が起こる慢性状態）を発症する漸進的経過である。てんかん発作は、当初発作により引き起こされた神経障害（例えば、てんかん発作重積状態）から生じる。

【0271】

てんかん発作重積状態（SE）

てんかん発作重積状態（SE）には、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態；非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態；全般性周期性てんかん型放電；及び周期性一側性てんかん型放電が含まれ得る。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り特徴付けられ、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み得る。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り特徴付けられ、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、第一選択治療及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り特徴付けられ、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、第二選択治療及び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り特徴付けられる。

20

30

【0272】

非痙攣性てんかん発作重積状態には、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が含まれ得る。

【0273】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的に許容される組成物を、発作の発症の前に、CNS障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん発作重積状態、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態；非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態；全般性周期性てんかん型放電；及び周期性一側性てんかん型放電を有する対象に予防として投与することもできる。

40

【0274】

発作

発作は、脳内の異常な電気活性のエピソードの後に起こる、行動の身体的所見または変

50

化である。「発作」という用語は多くの場合に、「痙攣」と互換的に使用される。痙攣は、ヒトの身体が急速に制御不可能に震える場合である。痙攣中に、そのヒトの筋肉は、収縮と弛緩とを繰り返す。

【0275】

行動及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、全身及び部分（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ために役立つ。

【0276】

全身発作は、脳全体からの電気インパルスにより発生する一方で、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り（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。

【0277】

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、したが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秒間にわたって起こり、次いで激しい攣縮（「間代」段階）が30～60秒間にわたって起こり、その後、そ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、障害及び事故（例えば、舌を噛むこと及び尿失禁）が起こり得る。

【0278】

欠神発作は、症状がほとんどまたはまったくない、短時間（ほんの数秒間）の意識消失を引き起こす。患者（最も多くは小児である）は典型的に、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、自分が発作を有しているとは気付かない。

【0279】

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。

【0280】

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。

【0281】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0282】

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

【0283】

本明細書に記載の発作には、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；または離脱発作が含まれ得る。一部の実施形態では、上記発作は、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、複合結節性硬化症、レット症候群またはPCDH19女児てんかと関連する全身発作である。

【0284】

運動障害

10

20

30

40

50

本明細書において、運動障害を処置するための方法も記載する。本明細書で使用される場合、「運動障害」は、運動過剰障害及び関係する筋肉制御の異常に関連する種々の疾患及び障害を指す。例示的な運動障害には、これに限定されないが、パーキンソン病及びパーキンソン症候群（特に運動緩徐により定義される）、ジストニー、舞蹈病及びハンチントン病、運動失調、振戦（例えば、本態性振戦）、ミオクローヌス及び驚愕、チック及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害が含まれる。

【0285】

振戦

本明細書に記載の方法は、振戦を処置するために使用することができ、例えば、式（I）の化合物を、小脳性振戦または企図振戦、ジストニー性振戦、本態性振戦、起立性振戦、パーキンソン振戦、生理的振戦、心因性振戦または赤核性振戦を処置するために使用することができる。振戦には、遺伝性、変性及び特発性の障害、例えば、それぞれウィルソン病、パーキンソン病及び本態性振戦；代謝疾患（例えば、甲状腺-副甲状腺疾患、肝疾患及び低血糖症）；末梢神経障害（シャルコー-マリー-トウス病、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。臨床上の振戦は、生理的振戦、疲労誘発性生理的振戦（*enhanced physiological tremor*）、本態性振戦症候群（古典的本態性振戦、原発性起立性振戦ならびにタスク特異的及び体位特異的振戦を包含する）、ジストニー性振戦、パーキンソン振戦、小脳性振戦、ホームズ振戦（すなわち、赤核性振戦）、口蓋振戦、神経障害性振戦、毒素または薬物誘導振戦及び心因性振戦に分類され得る。

【0286】

振戦は、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、筋肉の収縮及び弛緩である。

【0287】

小脳性振戦または企図振戦は、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戦である。小脳性振戦は、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）から生じる、小脳における病変または小脳への損傷により引き起こされる。

【0288】

ジストニー性振戦は、持続性の不随意筋収縮がねじり及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。ジストニー性振戦は、身体の任意の筋肉に影響し得る。ジストニー性振戦は、不規則に起こり、多くの場合に絶対安静により緩和し得る。

【0289】

本態性振戦または良性本態性振戦は、最も一般的なタイプの振戦である。本態性振戦は、一部では軽症かつ非進行性であることもあるし、かつ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こともある。最も頻繁に影響を受けるのは手であるが、頭部、声、舌、脚及び体幹も関与し得る。振戦の頻度は、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、振戦を引き起こし得、かつ／またはその重症度を高め得る。症状は一般に、長期間にわたって進展していき、発症後に目に見えるようになり、かつ持続し得る。

【0290】

起立性振戦は、起立直後の脚及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、大腿及び脚で感じられ、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。起立性振戦は、本態性振戦

を有する患者に起こることがある。

【0291】

パーキンソン振戦は、運動を制御する脳内の構造に対する損傷により引き起こされる。パーキンソン振戦は、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、脚及び体幹にも影響し得る。パーキンソン振戦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。

【0292】

生理的振戦は、正常な個体に生じ得、臨床的有意性がない。生理的振戦は、すべての随意筋群に見られ得る。生理的振戦は、特定の薬物、アルコール離脱、または甲状腺機能亢進及び低血糖症を含む病状により引き起こされ得る。この振戦は古典的に、約10Hzの周波数を有する。

【0293】

心因性振戦またはヒステリー性振戦は、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。心因性振戦を有する患者は、転換性障害または別の精神医学的疾患を有し得る。

【0294】

赤核性振戦は、安静時、姿勢時及び意図したときに顕れ得るゆっくりとした粗大振戦により特徴付けられる。この振戦は、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。

【0295】

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。症状には、筋硬直、振戦ならびに発語及び歩行の変化が含まれる。パーキンソン症候群は、振戦、運動緩徐、硬直及び体位不安定により特徴付けられる。パーキンソン症候群は、パーキンソン病に見られる症状を共有するが、進行性の神経変性疾患ではなく症状群である。

【0296】

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、振戦性であり得る。ジストニーは、随意運動により開始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。

【0297】

舞踏病は、典型的には肩、臀部及び顔面に影響する律動性不随意運動により特徴付けられる神経障害である。ハンチントン病は、脳の神経細胞を衰弱させる遺伝性疾患である。症状には、制御不可能な運動、不器用及び平衡障害が含まれる。ハンチントン病は、歩行、談話及び嚥下を妨げ得る。

【0298】

運動失調は、身体運動の完全制御の喪失を指し、指、手、腕、脚、身体、言語及び眼球運動に影響し得る。

【0299】

ミオクローヌス及び驚愕は、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。

【0300】

チックは、通常突然に発症し、短く反復性であるがリズムカルではない、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外で生じることが多い不随意運動である。チックは、運動チックまたは音声チックに分類され得、運動チックは運動に関連し、音声チックは音に関連する。チックは、単純型または複合型として特徴付けられ得る。例えば、単純型運動チックは、特定の身体部分に限定されたいくつかの筋肉だけが関わっている。トゥレット症候群は、小児期に発症する遺伝性の神経精神障害であり、複数の運動チック及び少なくとも1つの音声チックにより特徴付けられる。

【0301】

レストレスレッグ症候群は、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。

【0302】

スティッフパーソン症候群は、通常、腰及び脚が関与する、不随意の有痛性攣縮及び筋肉の硬直により特徴付けられる進行性の運動障害である。典型的には、腰部の過度の脊柱前弯過度を伴う強直性歩行が生じる。典型的には、傍脊椎の体軸筋の連続的な運動単位活動のEMG記録における特徴的な異常が認められる。異型には、限局性硬直をもたらす、典型的には脚の遠位部及び足に影響する「四肢硬直症候群」が含まれる。

【0303】

歩行障害は、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を指す。歩行は、異常な歩行運動に関する体系に従って分類され、歩行には、片麻痺歩行、両麻痺歩行（*diplegic gait*）、神経障害性歩行、筋障害性歩行、パーキンソン病様歩行、舞踏病様歩行、失調性歩行及び感覚性歩行が含まれる。

【0304】

麻酔／鎮静

麻酔は、健忘、鎮痛、応答性喪失、骨格筋反射喪失、ストレス応答減少、または同時にこれらすべての、薬理学的に誘導される可逆の状態である。これらの作用を、作用の適切な組み合わせを単独で提供する単一薬剤から、または時には、結果の非常に特異的な組み合わせを得るために薬物（例えば、睡眠薬、鎮静薬、麻酔薬、鎮痛薬）の組み合わせで得ることができる。麻酔は、患者が、さもないれば経験するであろう苦痛も痛みもなしに、手術及び他の処置を受けることを可能とする。

【0305】

鎮静は、一般に、医療処置または診断処置を容易にするための、薬剤の投与による過敏性または激越の低減である。

【0306】

鎮静及び鎮痛は、軽微な鎮静（不安緩解）から全身麻酔までの範囲である意識の連続状態を含む。

【0307】

軽微な鎮静は、不安緩解としても公知である。最小の鎮静は、患者がその間、言葉による指示に対して正常に応答する、誘導状態である。認知機能及び協調は損なわれてもよい。呼吸及び心血管機能は典型的には、影響されない。

【0308】

中程度の鎮静／鎮痛（意識下鎮静）は、患者がその間、単独または光触覚刺激に伴って、言葉による指示に対して意図的に応答する、薬物誘導意識低下である。通常、開放気道を維持するための処置は必要ない。通常、自発呼吸で十分である。通常、心血管機能は維持される。

【0309】

深い鎮静／鎮痛は、患者がその間、容易に覚醒することはできないが、意図的に応答（痛刺激から引き出される反射ではない）し、次いで反復または疼痛刺激がある、薬物誘導意識低下である。独立した呼吸機能を損ない得、患者は、開放気道の維持のための補助を要し得る。自発呼吸が、不十分であり得る。通常、心血管機能は維持される。

【0310】

全身麻酔は、患者がその間、痛みを伴う刺激に対してでさえ覚醒できない、薬物誘導意識喪失である。独立した呼吸機能を維持する能力は多くの場合に、損なわれ、開放気道を維持するため、しばしば、補助を必要とする。自発呼吸の低下または薬物誘導神経筋機能低下のために、陽圧呼吸を要し得る。心血管機能は、損なわれ得る。

【0311】

集中治療室（ICU）における鎮静は、環境に対する患者の意識の抑制及び外部刺激に対する応答の減少を可能とする。これは、危篤状態の患者の治療で役割を果たすことがで

10

20

30

40

50

き、患者間、及び患者の疾患の経過に渡って個体間で異なるだろう広範囲の症状管理を包含する。しばしば神経筋遮断薬と共に、気管内チューブ忍容性及び呼吸同調を容易にするため、救命医療では深い鎮静が使用されてきた。

【0312】

一部の実施形態では、鎮静（例えば、長時間鎮静、連続鎮静）を、長期間（例えば、1日、2日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月）にわたって、ICU内で誘導及び維持する。長期薬は、長期の作用持続時間を有し得る。ICU内での鎮静薬は、短い排出半減期を有し得る。

【0313】

処置鎮静及び鎮痛は、意識鎮静とも称され、対象が、心肺機能維持中に不快な処置に耐えることを可能とする状態を誘導するために、鎮痛薬を伴って、または伴わずに、鎮静薬または解離性薬剤を投与する技術である。

【実施例】

【0314】

本明細書に記載の本発明がより充分に理解され得るように、以下の実施例を示す。本出願に記載の

合成の及び生物学的な実施例は、本明細書において提供する化合物、薬学的組成物及び方法を例示するために提供するものであって、決してその範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0315】

物質及び方法

本明細書において提供する化合物は、以下の一般方法及び手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が示されている場合、別段に述べられていない限り、他のプロセス条件も使用することができることは分かるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒に伴って変化し得るが、そのような条件は、当業者であればルーチン的な最適化により決定することができる。

【0316】

加えて、当業者には分かるであろうとおり、ある特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために、慣用の保護基が必要なことがあり得る。特定の官能基のために適切な保護基を、さらには、保護及び脱保護のために適切な条件を選択することは、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入及び除去が、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991、及びそこに言及されている参考文献に記載されている。

【0317】

本明細書において提供する化合物は、公知の標準的な手順により単離及び精製することができる。そのような手順には、（これに限定されないが）再結晶化、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）が含まれる。次のスキームを、本明細書において列挙している代表的なオキシステロールの調製に関する詳細と共に示す。本明細書において提供する化合物は、有機合成の当業者であれば公知または市販の出発物質及び試薬から調製することができる。本明細書において提供するエナンチオマー／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には、これに限定されないが、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及びCHIRALCEL（登録商標）OKが含まれる。

【0318】

本明細書において報告する $^1\text{H-NMR}$ （例えば、約0.5～約4 ppm間の δ （pp

10

20

30

40

50

m) 範囲については、化合物のNMRスペクトル（例えば、例示的なピーク積分）の例示的な説明であると理解されるであろう。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 $\times$ 250mm。移動相：アセトニトリル、水（NH₄HCO₃）（水30L、NH₄HCO₃24g、NH₃・H₂O30mL）。流速：25mL／分。

【0319】

分析用HPLCのための例示的な一般方法：移動相：A：水（10mM NH₄HCO₃）、B：アセトニトリル、勾配：1.6または2分でB5%～95%、流速：1.8または2mL／分；カラム：XBridge C18、4.6 $\times$ 50mm、3.5 μ m、45C。

10

【0320】

分取HPLCのための例示的な一般方法：カラムWaters Xbridge 150 $\times$ 255 μ m、条件：水（10mM NH₄HCO₃）-ACN 開始B85、終了B100、勾配時間（分）6.5、B100%で保持時間（分）1、流速（mL／分）25、注入4）。

【0321】

SFCのための例示的な一般方法：カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm $\times$ 50mm、10 μ m；条件：0.1%NH₃H₂O ETOH；開始B：25%、終了B：25%；流速（mL／分）：200）

【0322】

LCMS／LC ELSDのための例示的な一般方法：30～90AB__2分。Lcm。（移動相：水中1.5mL／4LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中0.75mL／4LのTFA（溶媒B）、1.2mL／分の流速で0.9分かけて30%～90%（溶媒B）の溶離勾配及び0.6分間にわたって90%で保持を使用；カラム：Xtimate C18 2.1 $\times$ 30mm、3 μ m；Wavelength：UV220nm；カラム温度：50℃；MSイオン化：ESI；検出器：PDA&ELSD）

20

【0323】

略語：PE：石油エーテル；EtOAc：酢酸エチル；THF：テトラヒドロフラン；PCC：クロロクロム酸ピリジニウム；TLC：薄層クロマトグラフィー；PCC：クロロクロム酸ピリジニウム；t-BuOK：カリウムtert-ブトキシド；9-BBN：9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン；Pd（t-Bu₃P）₂：ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）；AcCl：塩化アセチル；i-PrMgCl：イソプロピルマグネシウムクロリド；TBSCl：tert-ブチル（クロロ）ジメチルシラン；（i-PrO）₄Ti：チタンテトライソプロポキシド；BHT：2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド；Me：メチル；i-Pr：イソプロピル；t-Bu：tert-ブチル；Ph：フェニル；Et：エチル；Bz：ベンゾイル；BzCl：ベンゾイルクロリド；CsF：フッ化セシウム；DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド；DCM：ジクロロメタン；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；DMSO：ジメチルスルホキシド；DMP：デスマーチンペルヨージナン；EtMgBr：エチルマグネシウムブロミド；EtOAc：酢酸エチル；TEA：トリエチルアミン；AlaOH：アラニン；Boc：tert-ブトキシカルボニル。Py：ピリジン；TBAF：テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド；THF：テトラヒドロフラン；TBS：tert-ブチルジメチルシリル；TMS：トリメチルシリル；TMSCF₃：（トリフルオロメチル）トリメチルシラン；Ts：p-トルエンシルホニル；Bu：ブチル；Ti（OiPr）₄：テトライソプロポキシチタン；LAH：水素化アルミニウムリチウム；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；LiOH・H₂O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド）；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：tert-ブトキシカルボニル；MTBE：メチ

30

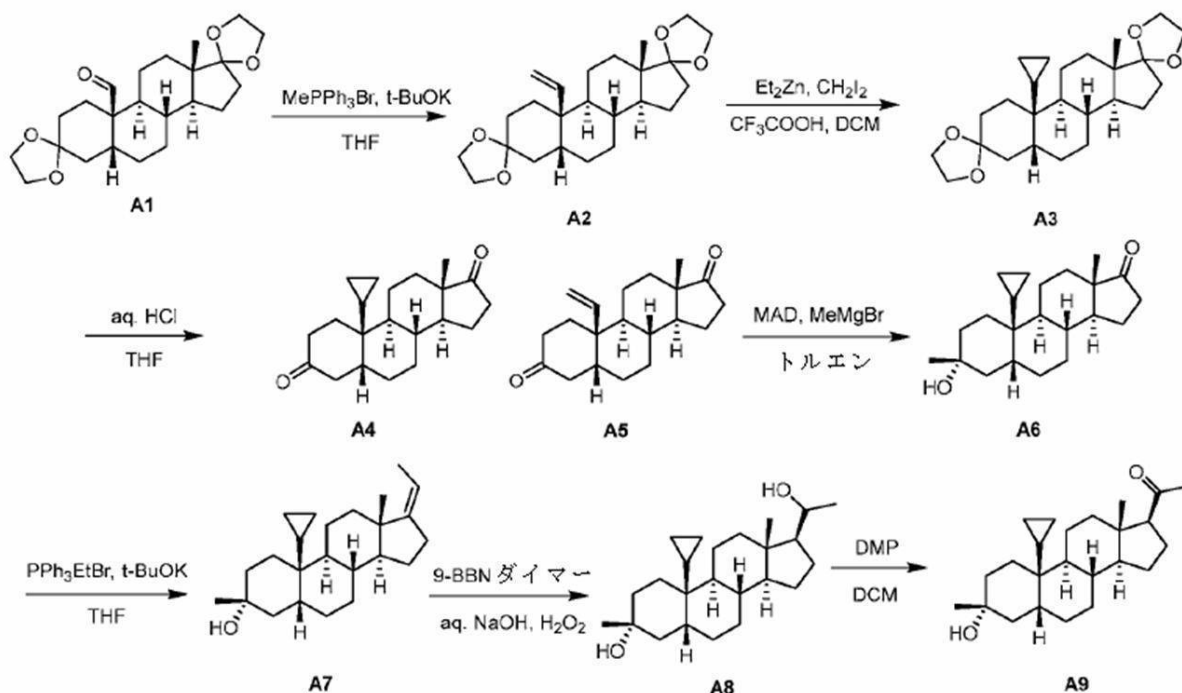
40

50

ル *tert*-ブチルエーテル；K-セレクトリド：カリウムトリ（*s*-ブチル）ボロヒド
リド；9-BBNダイマー：9-ボラビシクロ（3.3.1）ノナン（ダイマー）。

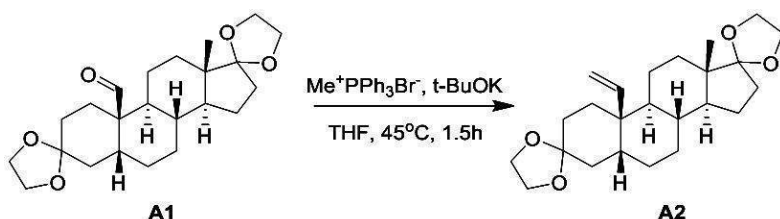
【0324】

実施例1：1-（（3*R*，5*R*，8*S*，9*S*，10*R*，13*S*，14*S*，17*S*）-10-
シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3，13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1*H*-シク
ロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル）エタン-1-オン（化合物A9）の合成
【化31】



化合物A2の合成

【化32】

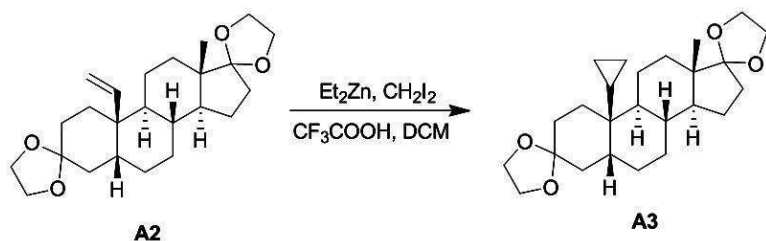


THF（300mL）中のMePPh₃Br（145g、408mmol）の懸濁液に、*t*-BuOK（45.7g、408mmol）を15℃で添加した。45℃で0.5時間
にわたって攪拌した後に、THF（200mL）中の化合物A1（CAS# 5696-44-6）（80g、204mmol）の溶液を45℃で添加し、反応混合物を45℃
で1時間にわたって攪拌した。混合物をPE（300mL）で希釈し、次いで、濾過した。
濾液を濃縮して、油状物（200g）を得た。生成物をPE（1L）と共に16時間に
わたって攪拌した後に、固体を濾過し、濾液を濃縮して、生成物化合物A2を油状物とし
て得、これをそのまま、次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）
δ_H 6.30（dd，*J* = 11.2，17.6 Hz，1H），5.15-4.96（m，2H），3.94-3.81（m，8H），2.02-1.73（m，
7H），1.58-1.35（m，13H），1.22-1.14（m，2H），0.81（s，3H）。

【0325】

化合物A3の合成

【化 3 3】

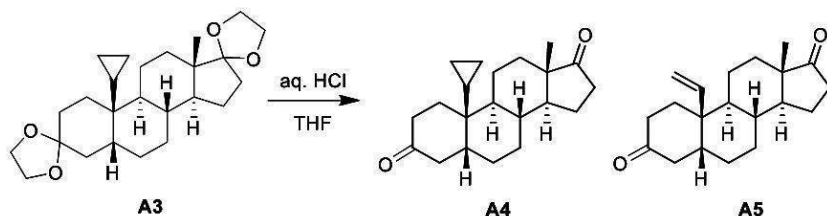


0℃のDCM (50 mL) 中の Et_2Zn (30.5 mL、ヘキサン中1 M) の溶液に、 CF_3COOH (3.47 g、30.4 mmol) (DCM 5 mL 中) を1時間かけて N_2 雰囲気下で滴下添加し、次いで、混合物に、 CH_2I_2 (8.16 g、30.5 mmol) (DCM 5 mL 中) を15分かけて滴下添加した。添加後に、化合物A2 (4 g、10.2 mmol) (DCM 5 mL 中) を反応混合物に添加し、0℃で3時間にわたって攪拌し、次いで、25℃で16時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (80 mL) の添加によりクエンチし、水相をDCM (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物A3 (4.5 g) を油状物として得た (H-NMRに基づく、約40% の出発物質が残留した)。

【0326】

化合物A4及び化合物A5の合成

【化 3 4】



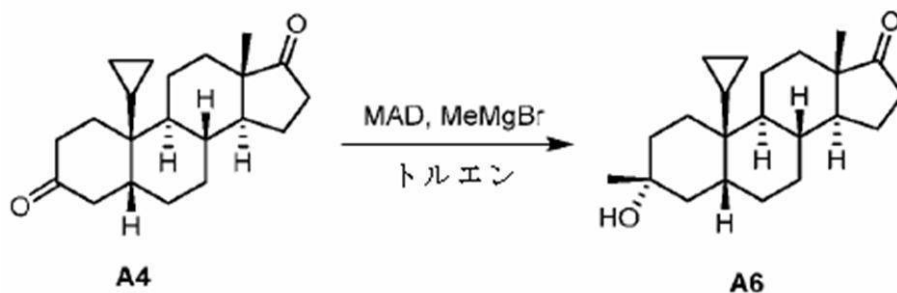
THF (25 mL) 中の化合物A3 (4.5 g) の溶液に、塩化水素 (12 mL、2 M 水溶液) を添加し、反応混合物を25℃で16時間にわたって攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 (50 mL) をpH約8まで添加し、 EtOAc (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%の EtOAc) により精製して、化合物A5 (1.1 g) を得た。SFCによる精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×50 mm、10 μm ; 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 開始B: 25%、終了B: 25%; 流速 (mL/分): 200) で、化合物A4 (550 mg、29.1%) 及び化合物A5 (420 mg) を両方とも油状物として得た。

化合物A4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.73–2.61 (m, 1H), 2.47 (dd, $J=8.8, 19.2$ Hz, 1H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.17–1.85 (m, 8H), 1.77–1.61 (m, 4H), 1.56–1.50 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 1H), 1.36–1.22 (m, 5H), 0.92 (s, 3H), 0.90–0.84 (m, 1H), 0.54–0.40 (m, 2H), 0.34–0.25 (m, 1H), 0.12–0.04 (m, 1H)。

【0327】

化合物A6の合成

【化 3 5】



10

窒素下、0℃のトルエン（6 mL）中のBHT（2.22 g、10.08 mmol）の溶液に、AlMe₃（2.6 mL、トルエン中2 M）を滴下添加した。混合物を25℃で1時間にわたって攪拌した。モニターも、さらなる精製もせずに、反応混合物をそのままMADの溶液として、次のステップのために使用した。MAD（5.04 mmol）溶液に、DCM（5 mL）中の化合物A4（530 mg、1.68 mmol）の溶液を−70℃で滴下添加した。N₂下で−70℃で1時間にわたって攪拌した後に、MeMgBr（1.7 mL、5.1 mmol、エチルエーテル中3 M）を−70℃で滴下添加した。得られた溶液を−70℃で、さらに3時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液（100 mL）に10℃未満で注ぎ入れ、EtOAc（2×80 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～20%のEtOAc）により精製して、化合物A6（480 mg、86.4%）を固体として得た。

20

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H 2.44（dd, J=8.2, 19.2 Hz, 1H）, 2.14–1.88（m, 4H）, 1.87–1.76（m, 2H）, 1.64–1.60（m, 1H）, 1.58–1.49（m, 5H）, 1.48–1.33（m, 4H）, 1.31–1.21（m, 6H）, 1.19（s, 3H）, 0.88（s, 3H）, 0.56–0.33（m, 3H）, 0.30–0.20（m, 1H）, 0.10–0.00（m, 1H）。

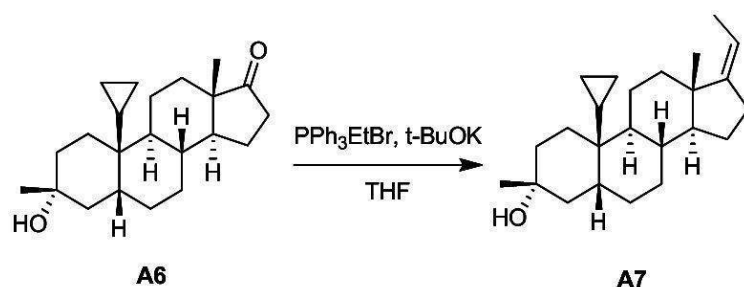
LCMS Rt=2分クロマトグラフィーで0.980分、30～90 AB—2分。Lc m.（移動相：水中1.5 mL／4 LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中0.75 mL／4 LのTFA（溶媒B）、1.2 mL／分の流速で0.9分かけて溶離勾配30%～90%（溶媒B）及び90%で0.6分にわたって保持を使用；カラム：Xtimate C18 2.1×30 mm、3 μm；波長：UV 220 nm；カラム温度：50℃；MSイオン化：ESI；検出器：PDA&ELSD）、LC-ELSD純度99%；C₂₂H₃₃OでのMS ESI計算値[M−H₂O+H]⁺ 313.2、実測値313.2。

30

【0328】

化合物A7の合成

【化 3 6】



40

THF（10 mL）中のEtPPh₃Br（1.52 g、4.11 mmol）の混合物に、t-BuOK（461 mg、4.11 mmol）を25℃で、N₂下で添加した。得

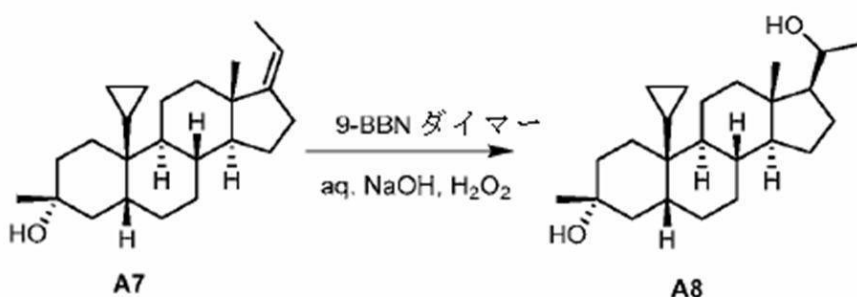
50

られた混合物を50℃で30分間にわたって攪拌した。化合物A6（455mg、1.37mmol）を40℃未満で添加した。反応混合物を40℃で3時間にわたって攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（150mL）で25℃でクエンチした。水溶液をEtOAc（2×80mL）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～10%のEtOAc）により精製して、化合物A7（320mg、68.2%）を油状物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ _H 5.16–5.07（m, 1H）, 2.42–2.31（m, 1H）, 2.29–2.13（m, 2H）, 2.07–1.89（m, 2H）, 1.68–1.61（m, 5H）, 1.54–1.40（m, 6H）, 1.38–1.14（m, 12H）, 0.93–0.79（m, 4H）, 0.53–0.33（m, 3H）, 0.29–0.16（m, 1H）, 0.09–0.04（m, 1H）.

【0329】

化合物A8の合成

【化37】



THF（10mL）中の化合物A7（300mg、0.88mmol）の溶液に、9-BBNダイマー（427mg、1.75mmol）を添加し、45℃で14時間にわたって攪拌した。得られた混合物に、エタノール（2mL）を15℃で、続いて、NaOH水溶液（1.75mL、5.0M、8.75mmol）を0℃で添加した。過酸化水素（1mL、10M、10mmol）を0℃で滴下で添加した。反応混合物を78℃で1時間にわたって攪拌した。混合物を15℃に冷却した。混合物を水（10mL）に添加した。飽和Na₂S₂O₃水溶液（20mL）を添加し、ヨウ化カリウムデンプン試験紙によりチェックして、過剰のH₂O₂が分解された（青色に変化しなかった）ことを確認した。水相をEtOAc（3×40mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中10～35%のEtOAc）により精製して、異性体1（150mg）及び異性体2（80mg）を両方とも固体として得た。

異性体1：¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ _H 3.76–3.63（m, 1H）, 2.02–1.82（m, 4H）, 1.71–1.60（m, 3H）, 1.53–1.32（m, 9H）, 1.31–1.09（m, 15H）, 0.67（s, 3H）, 0.52–0.33（m, 3H）, 0.28–0.19（m, 1H）, 0.08–0.03（m, 1H）.

異性体2：¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ _H 3.79–3.66（m, 1H）, 2.07–1.81（m, 5H）, 1.71–1.59（m, 4H）, 1.50–1.33（m, 6H）, 1.32–1.10（m, 16H）, 0.77（s, 3H）, 0.51–0.33（m, 3H）, 0.27–0.19（m, 1H）, 0.07–0.02（m, 1H）.

【0330】

化合物A9の合成

10

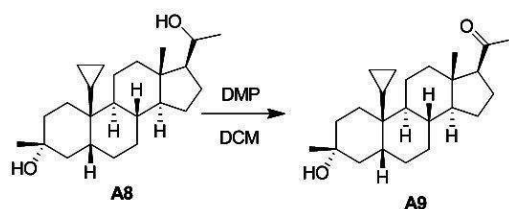
20

30

40

50

【化38】

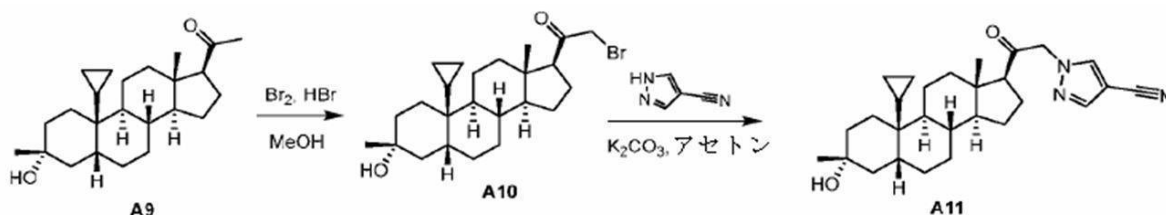


DCM (2 mL) 中の化合物 A8 (80 mg、0.22 mmol) の溶液に、DMP (188 mg、0.44 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 6 時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (80 mL) 及び飽和 Na₂S₂O₃ (30 mL) でクエンチし、DCM (2×50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 10~30% の EtOAc) により精製して、化合物 A9 を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.54 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.28–2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06–1.90 (m, 3H), 1.72–1.57 (m, 5H), 1.53–1.35 (m, 6H), 1.33–1.11 (m, 11H), 0.62 (s, 3H), 0.53–0.35 (m, 3H), 0.28–0.20 (m, 1H), 0.07–0.01 (m, 1H); LC-ELSD 純度 99%; C₂₄H₃₇O での MS ESI 計算値 [M–H₂O+H]⁺ 341.3、実測値 341.3。

【0331】

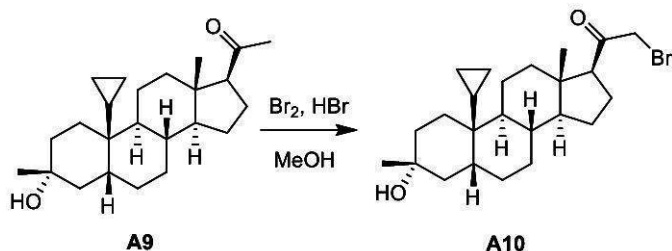
実施例 2: 1-(2-(3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-10-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (化合物 A11) の合成

【化39】



化合物 A10 の合成

【化40】

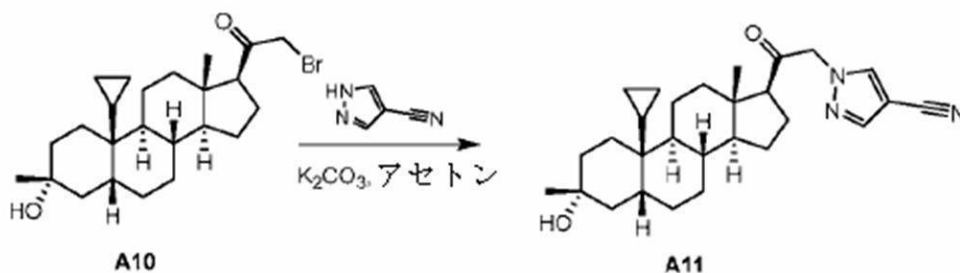


MeOH (2 mL) 中の化合物 A9 (60 mg、0.17 mmol) の溶液に、HBr (6.75 mg、0.03 mmol、水中 40%) 及び Br₂ (32 mg、0.2 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間にわたって攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (30 mL) で処理し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 A10 (65 mg) を油状物として得、そのまま次のステップのために使用した。

【0332】

化合物A11の合成

【化41】



10

アセトン（2 mL）中の化合物A10（65 mg、0.15 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （61.5 mg、0.45 mmol）及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（20.7 mg、0.22 mmol）を添加し、反応混合物を25℃で14時間にわたって攪拌した。混合物に水（20 mL）を添加し、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中20～50%のEtOAc）により精製して、化合物A11（15 mg、22.4%）を固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ_H 7.85（s, 1H）, 7.81（s, 1H）, 5.06–4.85（m, 2H）, 2.61（t, $J=8.8$ Hz, 1H）, 2.27–2.15（m, 1H）, 2.09–1.89（m, 3H）, 1.81–1.63（m, 4H）, 1.54–1.37（m, 5H）, 1.32–1.18（m, 12H）, 0.92–0.78（m, 1H）, 0.68（s, 3H）, 0.54–0.35（m, 3H）, 0.29–0.21（m, 1H）, 0.07–0.01（m, 1H）；LC-ELSD純度99%； $C_{28}H_{39}N_3O_2Na$ でのMS ESI計算値 $[M+Na]^+$ 472.3、実測値472.3。

20

【0333】

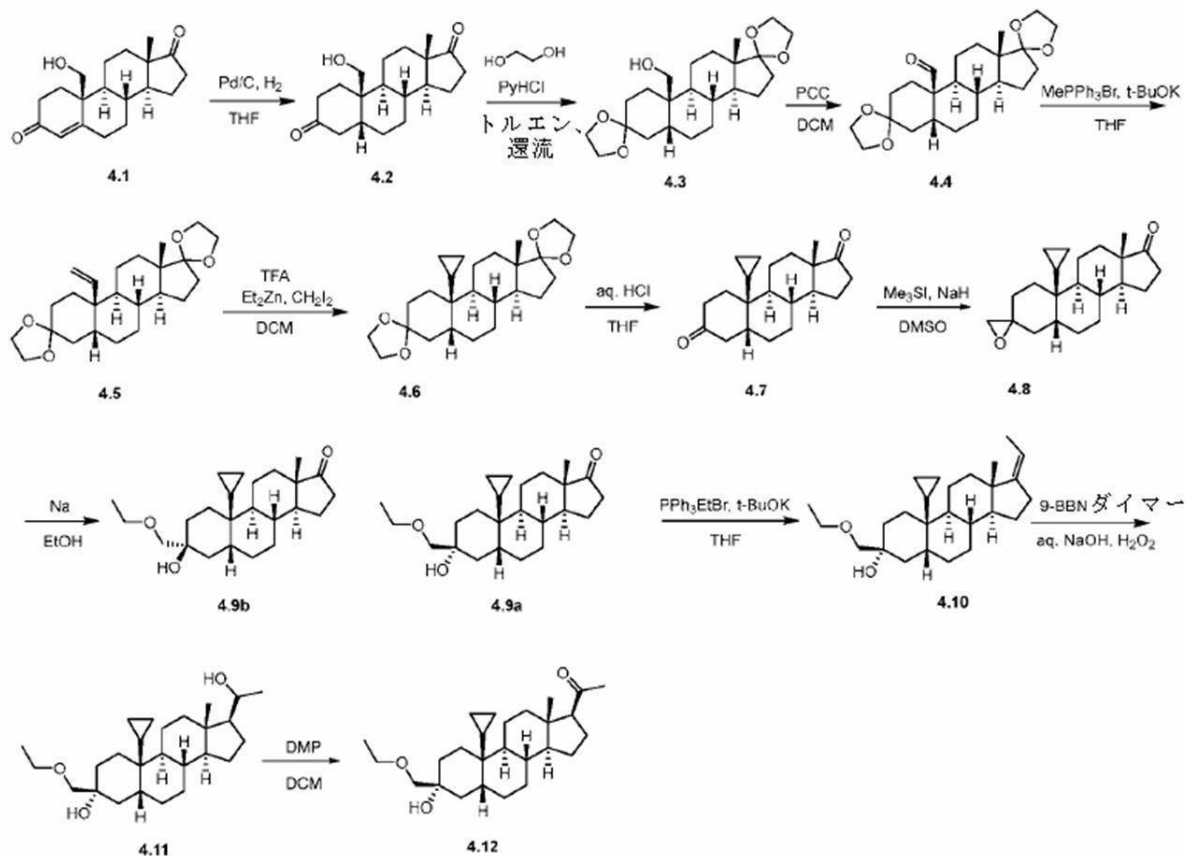
実施例4：1-（（3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S）-10-シクロプロピル-3-（エトキシメチル）-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）エタン-1-オン、化合物4.12の合成

30

40

50

【化 4 2】



化合物 4. 2 の合成

THF (500 mL) 中の化合物 4. 1 (50 g、165 mmol) の溶液に、Pd-C (湿潤、10%、5 g) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で 3 回パージした。混合物を H₂ (15 psi) 下で、25℃で、16 時間にわたって攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、THF (3×200 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、化合物 4. 2 (40 g) を固体として得た。固体をアセトン (150 mL) 中の他の 5 つのバッチ (5×50 g の化合物 4. 1 から) とブレンドし、25℃で 1 時間にわたって攪拌した。混合物を濾過して、化合物 4. 2 (180 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.94 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 8.8, 19.6 Hz, 1H), 2.39–2.23 (m, 3H), 2.12–1.80 (m, 8H), 1.69–1.19 (m, 10H), 0.86 (s, 3H)

【0334】

化合物 4. 3 の合成

トルエン (1500 mL) 中の化合物 4. 2 (180 g、591 mmol) の溶液に、塩酸ピリジン (13.5 g、118 mmol) 及びエタン-1, 2-ジオール (183 g、2955 mmol) を添加した。混合物を 140℃で 48 時間にわたって攪拌した。混合物を 25℃に冷却した。次いで、混合物に水 (1000 mL) を添加し、次いで、EtOAc (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×1000 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 4. 3 (180 g、460 mmol) を油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.95–3.79 (m, 10H), 2.05–1.92 (m, 3H), 1.78–1.64 (m, 5H), 1.56–1

. 36 (m, 10H), 1.30–1.03 (m, 5H), 0.82 (s, 3H)
【0335】

化合物4.4の合成

DCM (1000mL) 中の化合物4.3 (100g、254mmol) の溶液に、シリカゲル (82g) 及びPCC (81.9g、381mmol) を25℃で少しずつ添加した。混合物を25℃で1時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM (3×200mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、生成物化合物4.4 (100g、254mmol) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 9.57 (s, 1H), 3.96–3.84 (m, 8H), 2.26–2.07 (m, 2H), 1.84–1.46 (m, 20H), 0.91 (s, 3H)

【0336】

化合物4.5の合成

THF (500mL) 中のt-BuOK (86.1g、768mmol) の溶液に、PPh₃MeBr (274g、768mmol) を25℃で添加した。50℃で0.5時間にわたって攪拌した後に、THF (300mL) 中の化合物4.4 (100g、256mmol) の溶液を反応混合物に50℃で添加した。12時間にわたって50℃で攪拌した後に、混合物を水 (1000mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×500mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×500mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した (100g)。固体をMTBE (500mL) から25℃で摩砕して、化合物4.5 (90g) を油状物として得た。油状物を再びMTBE (500mL) から25℃で摩砕して、化合物4.5 (80g) を油状物として得、これをフラッシュカラム (PE中0～10%のEtOAc) により精製して、化合物4.5 (30g、38%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.30 (dd, $J = 11.2$, 17.6 Hz, 1H), 5.13–5.01 (m, 2H), 3.94–3.83 (m, 8H), 2.01–1.76 (m, 6H), 1.54–1.36 (m, 12H), 1.27–1.15 (m, 4H), 0.81 (s, 3H)

【0337】

化合物4.6の合成

0℃のDCM (250mL) 中のEt₂Zn (46.2mL、ヘキサン中1M) の溶液に、CF₃COOH (4.38g、38.5mmol) を1時間かけてN₂雰囲気下で滴下添加し、続いて、CH₂I₂ (12.3g、46.2mmol) を15分かけて滴下添加し、次いで最後に、DCM (50mL) 中の化合物4.5 (6g、15.4mmol) を滴下添加した。反応混合物を0℃で1時間にわたって攪拌し、次いで、25℃で12時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (150mL) の添加によりクエンチした。水相をDCM (3×100mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (150mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物4.7 (6.0g、14.9mmol) を油状物として得、これをそのまま使用した。

【0338】

化合物4.7の合成

THF (50mL) 中の化合物4.6 (6.0g、14.9mmol) の溶液に、塩化水素 (14.9mL、29.8mmol、2M) を添加した。25℃で16時間にわたって攪拌した後に、反応混合物を飽和NaHCO₃ (150mL) でpH=8に調節し、EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、フラッシュカラム (PE中0～30%のEtOAc) により精製して、化合物4.7 (1.8g、52%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.72–2.62 (m, 1H), 2.52–2.22 (m, 3H), 2.16–2.06 (m, 4H), 2.01–1.

6.7 (m, 7H), 1.60–1.29 (m, 8H), 0.92 (s, 3H), 0.55–0.36 (m, 2H), 0.34–0.25 (m, 1H), 0.12–0.02 (m, 1H)

【0339】

化合物4.8の合成

DMSO (10 mL) 及び THF (5 mL) 中のトリメチルスルホニウムヨージド (2.42 g、11.9 mmol) の攪拌溶液に、NaH (475 mg、11.9 mmol、油中60%) を0℃で1.0時間にわたってN₂下で添加した。混合物に、DMSO (5 mL) 中の化合物4.7 (2.5 g、7.9 mmol) の溶液を0℃で添加した。25℃で6時間にわたって攪拌した後に、反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2×50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物4.8 (2.5 g、7.6 mmol) を油状物として得、これをそのまま使用した。

【0340】

化合物4.9a及び化合物4.9bの合成

無水EtOH (10 mL) に、Na (874 mg、38.0 mmol) を25℃で3ポーションで添加した。75℃で1時間にわたって攪拌した後に、エトキシナトリウムの溶液に、無水EtOH (20 mL) 中の化合物4.8 (2.5 g、7.6 mmol) を75℃で添加した。75℃で4時間にわたって攪拌した後に、反応物を水 (50 mL) で希釈し、次いで、濃縮して、大部分の溶媒を除去した。混合物をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、化合物4.9a (950 mg、%de>99 (¹H NMRによる、R_f=0.3、PE/EtOAc=3/1) 及び化合物4.9b (750 mg、%de>99 (¹H NMRによる)、R_f=0.55、PE/EtOAc=3/1) を両方とも油状物として得た。

【0341】

化合物4.9a (50 mg) を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5μ、勾配: 50~80%B (水 (10 mM NH₄HCO₃) – ACN、流速: 25 mL/分) によりさらに精製して、化合物4.9a (10 mg、20%) を固体として得た。

【0342】

化合物4.9b (50 mg) を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5μ、勾配: 60~90%B (水 (10 mM NH₄HCO₃) – ACN、流速: 25 mL/分) によりさらに精製して、化合物4.9b (12 mg、24%) を固体として得た。

【0343】

化合物4.9a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 8.8, 24.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.14–1.59 (m, 9H), 1.55–1.24 (m, 12H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.47–0.36 (m, 3H), 0.29–0.21 (m, 1H), 0.06–0.03 (m, 1H) LC-ELSD/MS純度99%、C₂₄H₃₇O₂でのMS ESI計算値 [M–H₂O+H]⁺ 357.2、実測値357.2。

化合物4.9b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 8.8, 12.8 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.13–1.61 (m, 9H), 1.56–1.08 (m, 16H), 0.95–0.85 (m, 4H), 0.47–0.34 (m, 2H), 0.29–0.17 (m, 2H)

LC-ELSD/MS純度99%、 $C_{24}H_{37}O_2$ でのMS ESI計算値 $[M-H_2O+H]^+$ 357.3、実測値357.3。

【0344】

化合物4.10の合成

THF (20 mL) 中の $t-BuOK$ (1.33 g、11.9 mmol) の溶液に、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.41 g、11.9 mmol) を25℃で添加した。0.5時間にわたって40℃で攪拌した後に、THF (10 mL) 中の化合物4.9a (900 mg、2.4 mmol) の溶液を反応物に40℃で添加した。16時間にわたって40℃で攪拌した後に、混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得、これをフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、化合物4.10 (300 mg、32%) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.14–5.09 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 9.6, 15.2$ Hz, 2H), 2.40–2.16 (m, 4H), 2.01–1.82 (m, 3H), 1.68–1.45 (m, 16H), 1.30–1.10 (m, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.45–0.30 (m, 3H), 0.28–0.17 (m, 1H), 0.02–0.08 (m, 1H)

【0345】

化合物4.11の合成

THF (10 mL) 中の化合物4.10 (800 mg、2.1 mmol) の溶液に、9-BBNダイマー (2.01 g、8.24 mmol) を25℃で添加した。次いで、混合物を40℃で16時間にわたって攪拌して、溶液を得た。0℃に冷却した後に、混合物をエタノール (1.89 g、41.2 mmol) で、次いで、NaOH (8.24 mL、41.2 mmol、5M) で非常にゆっくり希釈した。添加が完了した後に、 H_2O_2 (4 mL、39.7 mmol、30%) をゆっくり添加し、内部温度を25℃未満に維持した。75℃で1時間にわたって攪拌した後に、飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を0℃でさらに1時間にわたって攪拌した。反応物をヨウ化カリウム–デンプン試験紙によりチェックして、過剰の H_2O_2 が分解されたことを確認した。混合物を冷却し、水 (50 mL) に添加した。混合物をEtOAc (3×20 mL) で抽出し、飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、下で濃縮した。残渣 (800 mg) をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、化合物4.11 (400 mg、50%) を油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.72–3.65 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 9.6, 24.0$ Hz, 2H), 2.00–1.83 (m, 7H), 1.69–1.32 (m, 15H), 1.28–1.11 (m, 9H), 0.66 (s, 3H), 0.44–0.30 (m, 3H), 0.27–0.17 (m, 1H), 0.02–0.09 (m, 1H)

【0346】

化合物4.12の合成

DCM (10 mL) 中の化合物4.11 (200 mg、0.5 mmol) の溶液に、DMP (419 mg、0.9884 mmol) を少しずつ添加した。25℃で0.5時間にわたって攪拌した後に、混合物を $NaHCO_3$ (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を $Na_2S_2O_3$ (2×50 mL) 及びブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣 (190 mg) をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、化合物4.12 (180 mg、95%) を固体として得た。

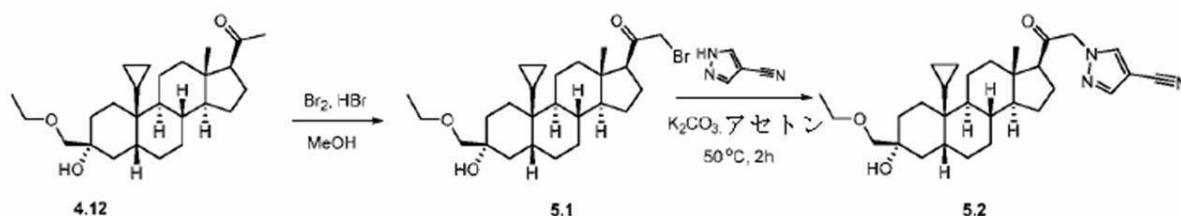
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 8.8, 23.2$ Hz, 2H), 2.70 (s, 1

H), 2.55 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.11 (m, 4H), 2.03–1.86 (m, 3H), 1.74–1.59 (m, 5H), 1.54–1.36 (m, 7H), 1.29–1.13 (m, 9H), 0.62 (s, 3H), 0.47–0.31 (m, 3H), 0.28–0.18 (m, 1H), 0.04–0.07 (m, 1H); LC-ELSD/MS純度98%、 $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_2$ でのMS ESI計算値 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ 385.3$ 、実測値385.3。

【0347】

実施例5：1-(2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-10-シクロプロピル-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、化合物5.2の合成

【化43】



MeOH (10 mL) 中の化合物4.12 (60 mg、0.15 mmol) の溶液に、HBr (6.5 mg、0.03 mmol、水中40%) 及び Br_2 (26.1 mg、0.16 mmol) を 25°C で添加した。 25°C で2時間にわたって攪拌した後に、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) 及び水 (30 mL) によりクエンチし、次いで、EtOAc ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相をブライン ($2 \times 50 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物5.1 (70 mg、0.15 mmol) を油状物として得、これをさらに精製せずにそのまま、次のステップのために使用した。

【0348】

化合物5.2の合成

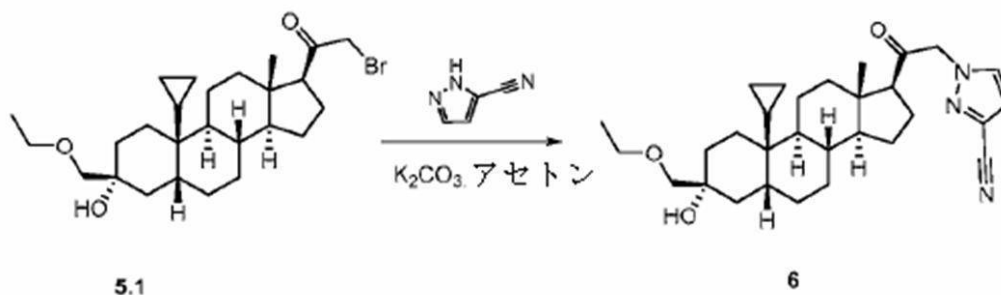
アセトン (5 mL) 中の化合物5.1 (70 mg、0.15 mmol) の溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (20.2 mg、0.22 mmol)、続いて、 K_2CO_3 (40.1 mg、0.29 mmol) を添加した。 50°C で2時間にわたって攪拌した後に、混合物を水 (30 mL) で希釈し、次いで、EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相をブライン ($2 \times 30 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム：Waters Xbridge 150 $\times$ 25 μm 、勾配：60~90% B (水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN、流速：25 mL/分) により精製して、化合物5.2 (17 mg、24%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.95 (dd, $J = 18.0, 51.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.34 (dd, $J = 9.2, 22.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.61 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.26–1.74 (m, 6H), 1.65–1.42 (m, 9H), 1.37–1.17 (m, 10H), 0.67 (s, 3H), 0.47–0.32 (m, 3H), 0.29–0.19 (m, 1H), 0.05–0.04 (m, 1H); LC-ELSD/MS純度97%、 $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ でのMS ESI計算値 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ 476.3$ 、実測値476.3。

【0349】

実施例6：1-(2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-10-シクロプロピル-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキ

サデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエチル) -1H-ピラゾール-3-カルボニトリル、化合物6の合成
【化44】

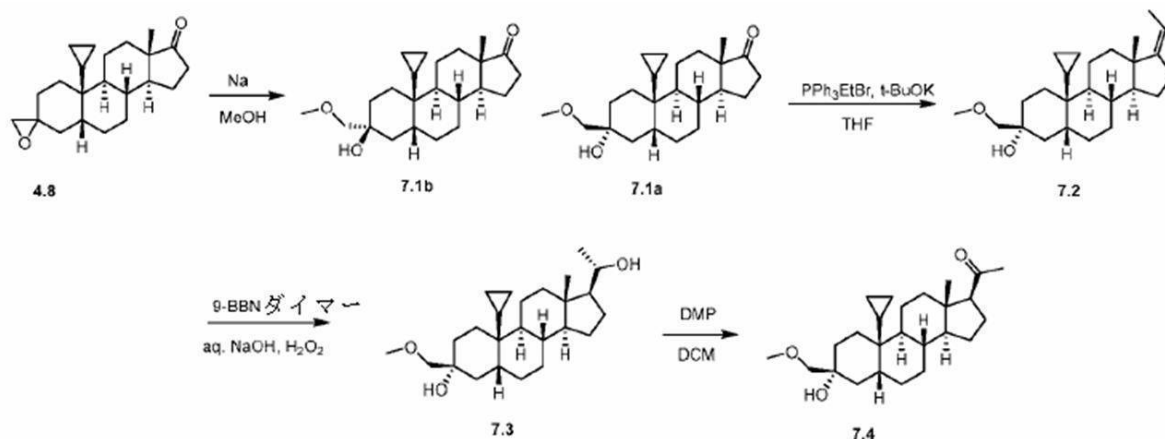


アセトン (10 mL) 中の化合物5.1 (110 mg、0.23 mmol) の溶液に、1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (31.8 mg、0.34 mmol) 及び K_2CO_3 (63.1 mg、0.46 mmol) を添加した。50℃で2時間にわたって攪拌した後、混合物を飽和水 (50 mL) に添加し、次いで、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、勾配: 65~95% B (水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN、流速: 30 mL/分) により精製して、化合物6 (28 mg、25%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 18.0$, 53.2 Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J = 9.2$, 22.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.61 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.25–1.88 (m, 4H), 1.79–1.59 (m, 6H), 1.52–1.18 (m, 15H), 0.68 (s, 3H), 0.48–0.34 (m, 3H), 0.31–0.20 (m, 1H), 0.06–0.07 (m, 1H); 構造をHMBCにより確認した (H1は、明白なシグナルをC4と共に示した); LC-ELSD/MS純度99%、 $C_{30}H_{42}N_3O_2$ でのMS ESI計算値 $[M-H_2O+H]^+$ 476.3、実測値476.3。

【0350】

実施例7: 1-((3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-10-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エタン-1-オン、化合物7.4の合成
【化45】



化合物 7. 1 a 及び化合物 7. 1 b の合成

無水MeOH (10 mL) に、Na (979 mg、42.6 mmol) を25℃で3ポートで添加した。反応混合物を65℃で1時間にわたって攪拌した。メチラートナトリウム溶液に、無水MeOH (20 mL) 中の化合物 4. 8 (2.8 g、8.5 mmol) を65℃で添加した。65℃で4時間にわたって攪拌した後に、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、次いで、濃縮して、大部分の溶媒を除去した。混合物をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、化合物 7. 1 a (900 mg、Rf=0.2、PE/EtOAc=3/1、%de>99 (¹H NMRによる)) 及び化合物 7. 1 b (900 mg、Rf=0.35、PE/EtOAc=3/1)、%de>99 (¹H NMRによる)) を得た。

10

【0351】

化合物 7. 1 a (100 mg) を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5 μm、勾配: 58~88% B (水 (10 mM NH₄HCO₃)) - ACN、流速: 25 mL/分) により精製して、化合物 7. 1 a (24 mg、24%) を固体として得た。

【0352】

化合物 7. 1 b (100 mg) を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5 μm、勾配: 58~88% B (水 (10 mM NH₄HCO₃)) - ACN、流速: 25 mL/分) により精製して、化合物 7. 1 b (25 mg、25%) を固体として得た。

20

化合物 7. 1 a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 8.8, 23.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.15-1.57 (m, 9H), 1.54-1.16 (m, 12H), 0.88 (s, 3H), 0.49-0.34 (m, 3H), 0.31-0.21 (m, 1H), 0.07-0.03 (m, 1H); LC-ELSD/MS 純度98%、C₂₃H₃₅O₂でのMS ESI計算値 [M-H₂O+H]⁺ 343.3、実測値343.3。

化合物 7. 1 b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.19 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.13-1.60 (m, 9H), 1.55-1.10 (m, 13H), 0.89 (m, 4H), 0.48-0.32 (m, 2H), 0.29-0.16 (m, 2H); LC-ELSD/MS 純度98%、C₂₃H₃₅O₂でのMS ESI計算値 [M-H₂O+H]⁺ 343.3、実測値343.3。

30

【0353】

化合物 7. 2 の合成

THF (20 mL) 中のt-BuOK (1.23 g、11.0 mmol) の溶液に、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.08 g、11.0 mmol) を25℃で添加した。40℃で0.5時間にわたって攪拌した後に、THF (10 mL) 中の化合物 7. 1 a (800 mg、2.2 mmol) の溶液を反応物に40℃で添加した。40℃で16時間にわたって攪拌した後に、混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得、これをフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、化合物 7. 2 (500 mg、1.3 mmol) を油状物として得た。

40

【0354】

化合物 7. 3 の合成

THF (10 mL) 中の化合物 7. 2 (500 mg、1.3 mmol) の溶液に、9-BBNダイマー (1.30 g、5.4 mmol) を25℃で添加した。混合物を40℃で

50

16時間にわたって攪拌して、溶液を得た。0℃に冷却した後に、混合物をエタノール（1.23g、26.8mmol）及びNaOH（5.36mL、26.8mmol、5M）で非常にゆっくり希釈した。添加が完了した後に、H₂O₂（2.7mL、26.8mmol、30%）をゆっくり添加し、内部温度を25℃未満に維持した。得られた溶液を75℃で1時間にわたって攪拌した。飽和Na₂S₂O₃水溶液（50mL）を添加し、混合物を0℃でさらに1時間にわたって攪拌した。反応物をヨウ化カリウム－デンプン試験紙によりチェックして、過剰のH₂O₂が分解したことを確認した。混合物を冷却し、水（50mL）に添加した。混合物をEtOAc（3×20mL）で抽出し、飽和ブライン（2×50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（500mg）をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、化合物7.3（250mg、50%）を油状物として得た。80mgの化合物7.3を分取HPLC（カラムHT Highload C18 250×25mm×5μm、条件：水（10mM NH₄HCO₃）－ACN、開始B75、終了B95）により精製して、化合物7.3（23mg）を固体として得た。

10

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H 4.25–4.15（m, 1H）, 3.40–3.27（m, 5H）, 2.07–1.77（m, 5H）, 1.70–1.00（m, 23H）, 0.67（m, 3H）, 0.45–0.30（m, 3H）, 0.30–0.20（m, 1H）, 0.05–（–0.05）（m, 1H）.

LC–ELSD/MS純度98%、C₂₅H₄₁OでのMS ESI計算値[M–H₂O+H]⁺ 373.3、実測値373.3。

20

【0355】

化合物7.4の合成

DCM（10mL）中の化合物7.3（150mg、0.4mmol）の溶液に、DM P（325mg、0.8mmol）を滴下添加した。25℃で0.5時間にわたって攪拌した後に、混合物を飽和NaHCO₃溶液（50mL）でクエンチし、EtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂S₂O₃（2×50mL）、ブライン（2×50mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（140mg）をフラッシュカラム（PE中0～50%のEtOAc）により精製して、化合物7.4（120mg、86%）を固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H 3.38（s, 3H）, 3.32（dd, J = 9.2, 22.4 Hz, 2H）, 2.60（s, 1H）, 2.54（t, J = 9.2 Hz, 1H）, 2.32–2.11（m, 5H）, 2.04–1.87（m, 3H）, 1.70–1.63（m, 4H）, 1.51–1.37（m, 7H）, 1.28–1.16（m, 6H）, 0.62（s, 3H）, 0.46–0.32（m, 3H）, 0.28–0.19（m, 1H）, 0.04–（–0.06）（m, 1H）

30

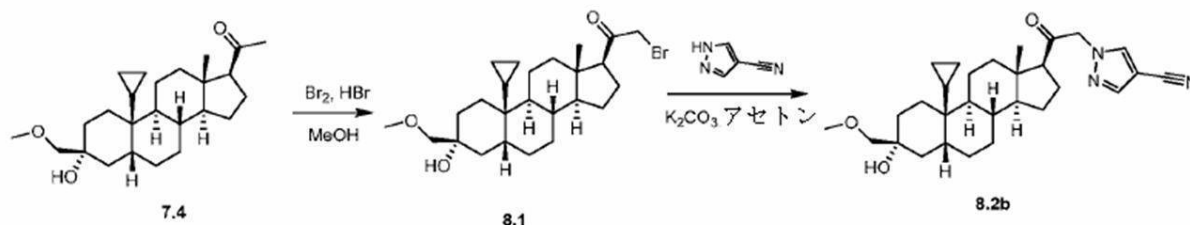
LC–ELSD/MS純度98%、C₂₅H₃₉O₂でのMS ESI計算値[M–H₂O+H]⁺ 371.3、実測値371.3。

【0356】

実施例8：1–（2–（（3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S）–10–シクロプロピル–3–ヒドロキシ–3–（メトキシメチル）–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–17–イル）–2–オキソエチル）–1H–ピラゾール–4–カルボニトリル（化合物8.2b）の合成

40

【化 4 6】



化合物 8 . 1 の合成

MeOH (10 mL) 中の化合物 7 . 4 (100 mg、0 . 3 mmol) の溶液に、HBr (10 . 4 mg、0 . 05 mmol、水中 40%) 及び Br₂ (45 . 2 mg、0 . 3 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 2 時間にわたって攪拌した後に、混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) 及び水 (30 mL) によりクエンチし、次いで、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物 8 . 1 (120 mg、0 . 3 mmol) を油状物として得、これをそのまま、さらに精製せずに次のステップのために使用した。

【0357】

化合物 8 . 2 b の合成

アセトン (10 mL) 中の化合物 8 . 1 (120 mg、0 . 3 mmol) の溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (35 . 8 mg、0 . 4 mmol) を、続いて、K₂CO₃ (70 . 9 mg、0 . 5 mmol) を添加した。50℃ で 12 時間にわたって攪拌した後に、混合物を水 (30 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、残渣に濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150 × 25 5 μ、勾配：60 ~ 90% B (水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN、流速：25 mL/分) により精製して、化合物 8 . 2 b (35 mg、28%) を固体として得た。

化合物 8 . 2 b : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7 . 85 (s, 1H), 7 . 81 (s, 1H), 4 . 96 (dd, J = 18 . 0, 51 . 6 Hz, 2H), 3 . 39 (s, 3H), 3 . 32 (dd, J = 8 . 8, 22 . 0 Hz, 2H), 2 . 68 - 2 . 56 (m, 2H), 2 . 26 - 2 . 16 (m, 1H), 2 . 08 - 1 . 65 (m, 8H), 1 . 53 - 1 . 16 (m, 13H), 0 . 68 (s, 3H), 0 . 47 - 0 . 34 (m, 3H), 0 . 28 - 0 . 19 (m, 1H), 0 . 05 - 0 . 03 (m, 1H)。構造を 2D NMR により確認した (H18 は明白なシグナルを H20 と共に示し、H18 は弱いシグナルを H17 と共に示した) ; LC-ELSD/MS 純度 99%、¹H-NMR に基づき 100% de ; C₂₉H₄₂N₃O₃ での MS ESI 計算値 [M+H]⁺ 480 . 3、実測値 480 . 3。

【0358】

実施例 9 :

TBPS 結合のステロイド阻害

5 mM GABA の存在下でラット脳皮質膜を使用する [³⁵S] - t-ブチルピシクロホスホロチオナート (TBPS) 結合アッセイは記載されている (Gee et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson et al, Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977-985; Lewin, A. H et al., Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194)。

【0359】

簡単に述べると、二酸化炭素で麻酔をかけた Sprague-Dawley ラット (2

00-250 g) の骨頭切除術後に、皮質を迅速に取り除く。ガラス／テフロン（登録商標）ホモジナイザーを使用して、皮質を10体積の氷冷0.32 Mスクロース中で均質化して、1500×gで10分間にわたって4℃で遠心する。得られた上清を10,000×gで20分間にわたって4℃で遠心して、P2ペレットを得る。P2ペレットを200 mM NaCl／50 mMリン酸Na-K pH7.4バッファーに再懸濁し、10,000×gで10分間にわたって4℃で遠心する。この洗浄手順を2回繰り返し、ペレットを10体積のバッファーに再懸濁する。膜懸濁液のアリコット（100 mL）を、5 mM

GABAの存在下でジメチルスルホキシド（DMSO）（最終0.5%）に溶解させた3 nM [³⁵S]-TBPS及び被験薬の5 mLアリコットと共にインキュベートする。インキュベーションをバッファーで1.0 mLの最終体積にする。2 mM非標識TBPSの存在下で非特異的結合を決定すると、15～25%の範囲である。室温での90分のインキュベーション後に、セルハーベスター（Brandel）を使用して、アッセイを、ガラスファイバーフィルター（Schleicher及びSchuell No. 32）を通す濾過により終了し、氷冷バッファーで3回すすぐ。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーション分光測定により測定する。各濃度で平均された各薬物でのデータ全体の非線形曲線フィッティングを、Prism（GraphPad）を用いて行う。F検定によると平方和が有意により低い場合には、データを完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにフィットさせる。同様に、F検定によると平方和が有意により低い場合、データを1構成要素阻害モデルの代わりに2構成要素阻害モデルにフィットさせる。特異的結合の50%阻害（IC₅₀）及び阻害の最大程度（I_{max}）を生じさせる試験化合物の濃度を、全体データのために使用した同じモデルで個々の実験について決定し、次いで、個々の実験の平均±SEMを計算する。TBPS結合を強固に阻害することが実証されているので、ピクロトキシンが、これらの研究のための陽性対照として役立つ。

【0360】

様々な化合物をスクリーニングして、*in vitro*での[³⁵S]-TBPS結合の調節薬としてのそれらのポテンシャルを決定するか、または決定することができる。これらのアッセイは、上記に従って行うか、または行うことができる。

【0361】

下の表2において、Aは、TBPS IC₅₀ (μM) < 0.1 μMを示し、Bは、0.1 μM～<1.0 μMのTBPS IC₅₀ (μM)を示し、Cは、1 μM～<10.0 μMのTBPS IC₅₀ (μM)を示し、Dは、≥10 μMを意味する。

10

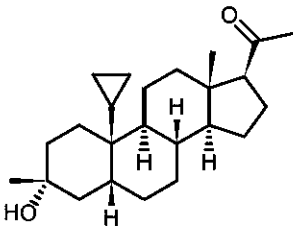
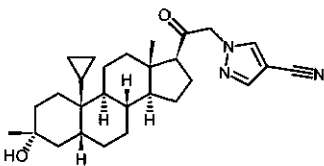
20

30

40

50

【表 2 - 1】
表 2.

実施例	化合物	構造	IC50
1	A 9		A
2	A 1 1		A

10

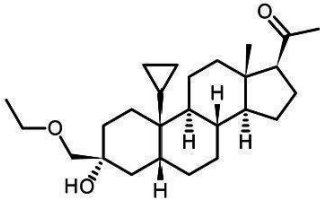
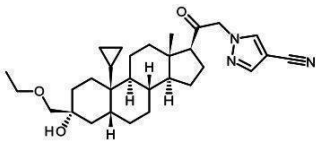
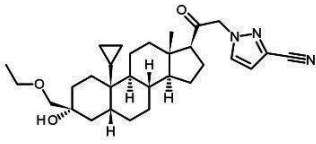
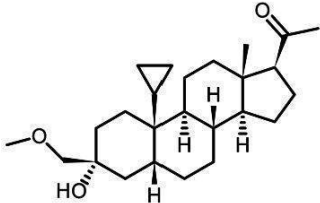
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4	4. 1 2		A
5	5. 2		A
6	6		A
7	7. 4		A

10

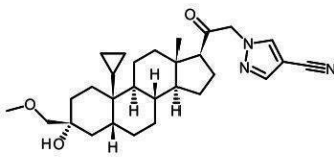
20

30

40

50

【表 2 - 3】

8. 2 b	8. 2 b		A
--------	--------	---	---

10

【0362】

均等物及び範囲

請求項において、冠詞、例えば、「a」、「an」及び「the」は、反対のことが示されていないか、または別段に文脈から明らかでない限り、1つまたは1つ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、または別段に文脈から明らかでない限り、ある群の1つまたは複数のメンバー間に「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、または別段に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、または別段に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。

20

【0363】

さらに、本発明は、列挙される請求項の1つまたは複数からの1つまたは複数の制限、エレメント、節及び記述用語が別の請求項に導入されているすべての変形形態、組み合わせ及び順序を包含する。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つまたは複数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開示され、任意のエレメント（複数可）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態様が、特定のエレメント及び／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態様のある特定の実施形態は、そのようなエレメント及び／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、このとおりの言葉で本明細書において明確に示されていない。「含む (comprising)」及び「含有する (containing)」という用語は、オープンであるように意図されており、追加の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。範囲が示されている場合、終点は含まれる。さらに、別段に示されていないか、または別段に文脈及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。

30

40

【0364】

本出願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物（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、本明細書が優先されるものとする。加えて、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つまたは複数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ていなくても、除外され得る。

50

。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。

【0365】

当業者は、単なるルーチン的な実験法を使用して、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識し得るか、または確かめることができるであろう。本明細書に記載の本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、それは、添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。当業者は、以下の特許請求の範囲に定義されるような本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更及び改変が行われ得ることを認識するだろう。

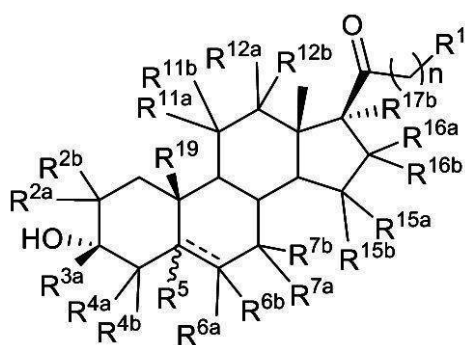
【0366】

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項1)

式Iの化合物：

【化47】



(I)

またはその薬学的に許容される塩

[式中、

【化48】

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの1個は存在せず；

R^1 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})$ 、 $N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} の各例は独立に、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、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって

、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} または R^{17b} のそれぞれは独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})$ 、 $N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} の各例は独立に、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、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個の R^{A1} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

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

R^5 は、水素またはメチルであり；

【化49】

が二重結合である場合、 R^5 は、存在せず；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか；または R^{6a} 及び R^{6b} は一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成しており；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 及び R^{16b} のそれぞれは、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})$ 、 $N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、ここで、 R^{C3} の各例は独立に、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アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基、硫黄に結合している場合は硫黄保護基から選択されるか、または2個のR^{C3}基は、介在原子と一緒に
になって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；

R¹⁹は、置換もしくは非置換C₃～C₆カルボシクリルまたは置換もしくは非置換アリールであり；かつ

nは、0、1または2である]。

(項2)

R¹が、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである、上記項1に記載の化合物。

10

(項3)

R¹が、水素、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである、上記項1に記載の化合物。

(項4)

R¹が、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールであり、その際、それぞれが、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールでさらに置換されている、上記項1に記載の化合物。

20

(項5)

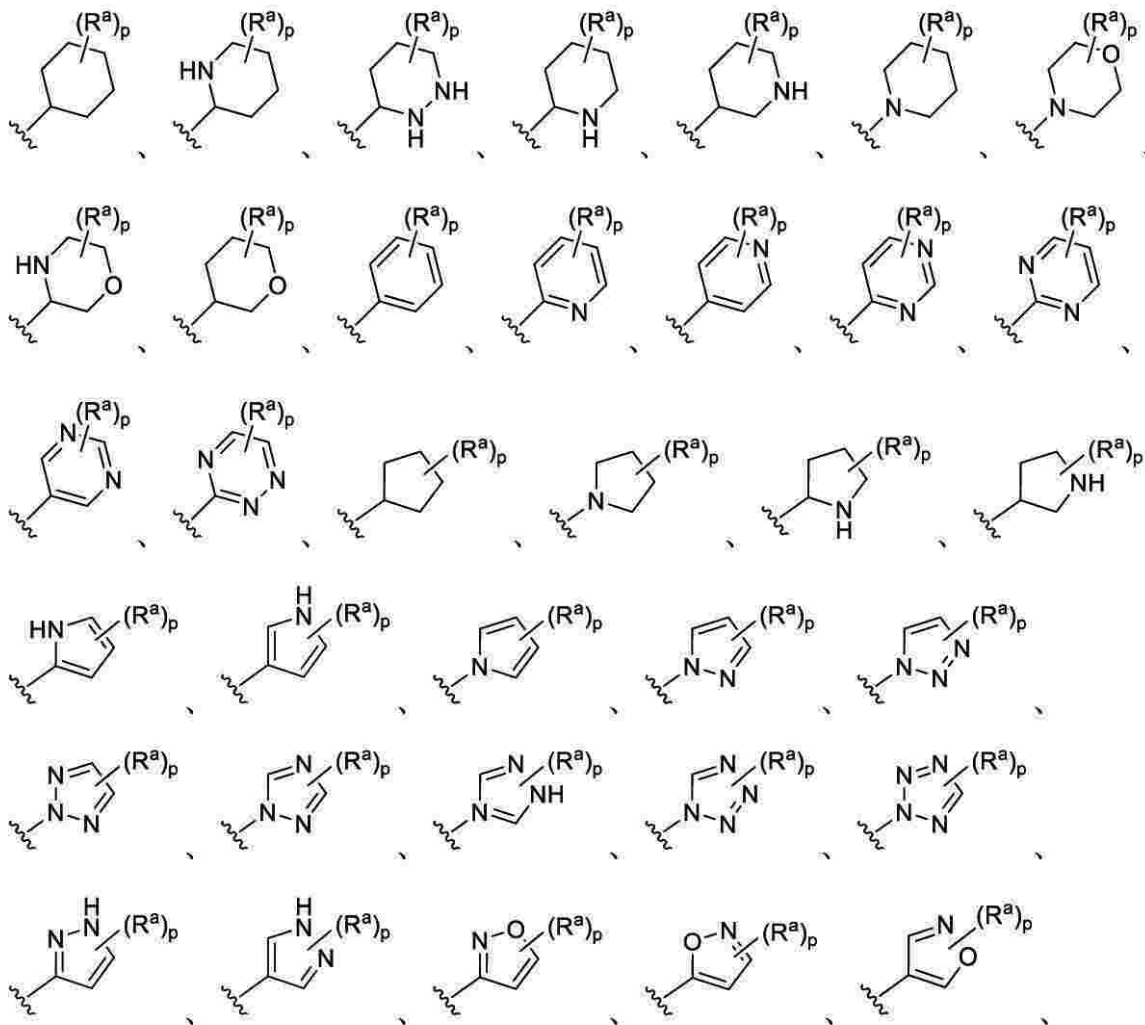
R¹が、

30

40

50

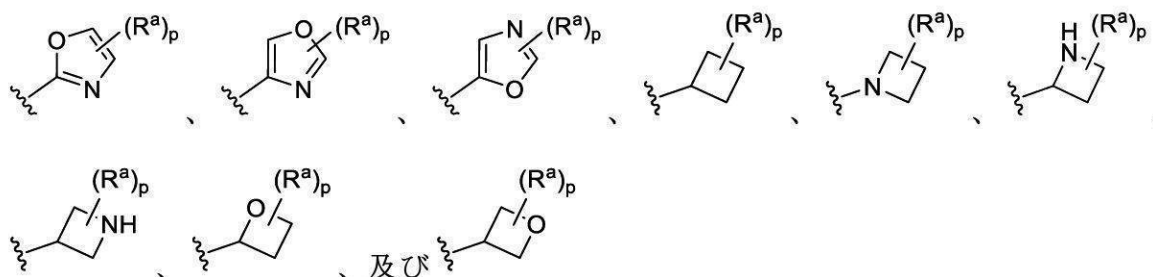
【化 5 0】



10

20

【化 5 1】



30

からなる群から選択され；

ここで、

R^a の各例が独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $\text{C}_5 \sim 10$ アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

40

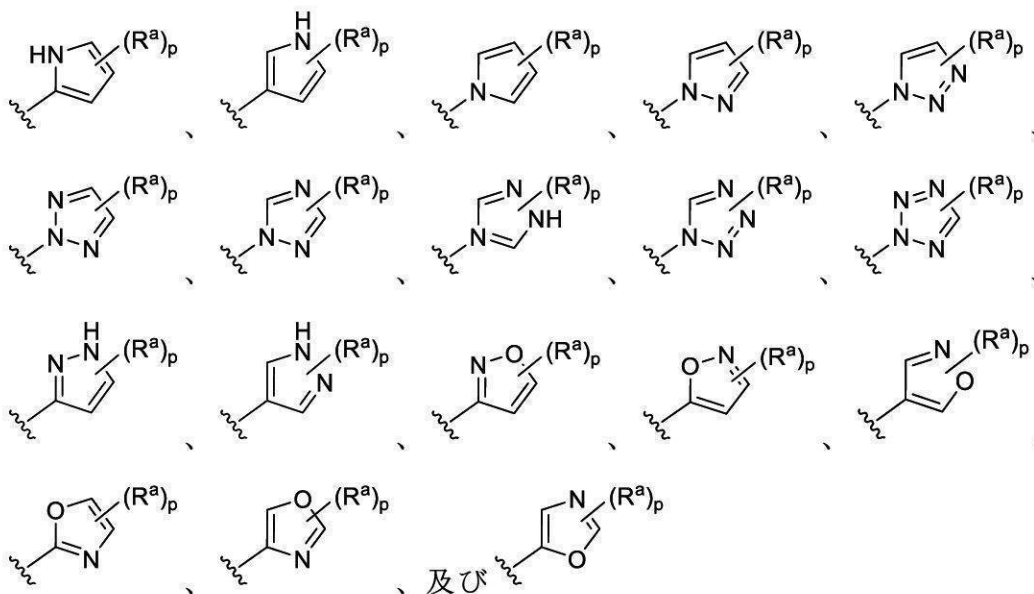
50

R^{D4} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_{5\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{D4} 基は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；及び p が、0～11 から選択される整数である、上記項 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6)

R^1 が、

【化 5 2】



からなる群から選択され；

ここで、 R^a 及び p が、上記項 5 において定義されているとおりである、上記項 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7)

R^{2a} 及び R^{2b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1～6 に記載の化合物。

(項 8)

R^{2a} 及び R^{2b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1～6 に記載の化合物。

(項 9)

R^{2a} 及び R^{2b} が独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル

である、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0)

R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1)

R^{2a} 及び R^{2b} が独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 2)

R^{2a} 及び R^{2b} が両方とも、水素である、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 3)

R^{2a} 及び R^{2b} が一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 4)

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

(項 1 5)

R^{3a} が、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、上記項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6)

R^{3a} が、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 7)

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

(項 1 8)

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

(項 1 9)

R^{3a} が、メチルである、上記項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 0)

R^{3a} が、水素である、上記項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 1)

R^{4a} 及び R^{4b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒に、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1 ～ 2 0 に記載の化合物。

(項 2 2)

R^{4a} 及び R^{4b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒に、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1 ～ 2 0 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項 2 3)

R^{4a} 及び R^{4b} が独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4)

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、上記項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5)

R^{4a} 及び R^{4b} が独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、上記項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項 2 6)

R^{4a} 及び R^{4b} が両方とも、水素である、上記項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 7)

R^{4a} 及び R^{4b} が一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成している、上記項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 8)

R^5 が、 R^{19} に対してシス位の水素である、上記項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9)

R^5 が、 R^{19} に対してトランス位の水素である、上記項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 3 0)

R^5 が、 R^{19} に対してシス位のメチルである、上記項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 1)

R^5 が、 R^{19} に対してトランス位のメチルである、上記項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 2)

R^{6a} 及び R^{6b} が独立に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項 3 3)

R^{6a} 及び R^{6b} が独立に、水素または置換アルキルである、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 4)

R^{6a} 及び R^{6b} が独立に、水素または非置換アルキルである、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 5)

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、水素である、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 3 6)

R^{6a} が、ハロまたはアルキルであり、かつ R^{6b} が、水素である、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 7)

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、ハロである、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 8)

R^{6a} 及び R^{6b} が両方とも、アルキルである、上記項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項 39)

R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1～38 に記載の化合物。

10

(項 40)

R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例が独立に、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であるか、または 2 個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1～38 に記載の化合物。

20

(項 41)

R^{7a} 及び R^{7b} が独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 42)

R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、上記項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 43)

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

(項 44)

R^{7a} 及び R^{7b} が両方とも、水素である、上記項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項 45)

R^{7a} 及び R^{7b} が一緒にあって、オキソ ($=O$) 基を形成している、上記項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 46)

R^{11a} 及び R^{11b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項 1～45 に記載の化合物。

40

(項 47)

R^{11a} 及び R^{11b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり； R^{F6} の各例が独立に、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

50

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であるか、または2個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項1～45に記載の化合物。

(項48)

R^{11a} 及び R^{11b} が独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

(項49)

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、上記項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

(項50)

R^{11a} 及び R^{11b} が独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、上記項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

(項51)

R^{11a} 及び R^{11b} が両方とも、水素である、上記項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

(項52)

R^{11a} 及び R^{11b} が一緒になって、オキソ(=O)基を形成している、上記項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

(項53)

R^{12a} 及び R^{12b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換も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、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり；ここで、 R^{E5} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{E5} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項1～52に記載の化合物。

(項54)

R^{12a} 及び R^{12b} がそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり；ここで、 R^{F6} の各例が独立に、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であるか、または2個の R^{F6} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成している、上記項1～52に記載の化合物。

(項55)

R^{12a} 及び R^{12b} が独立に、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記項1～52のいずれか1項に記載の化合物。

(項56)

R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれが独立に、水素、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $C_{1\sim6}$ アルコキシハロである、上記項1～52のいずれか1項に記載の化合物。

(項57)

R^{12a} 及び R^{12b} が独立に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、上記項1～52のいずれか1項に記載の化合物。

(項58)

R^{12a} 及び R^{12b} が両方とも、水素である、上記項1～52のいずれか1項に記載の

10

20

30

40

50

化合物。

(項 5 9)

R^{12a} 及び R^{12b} が一緒になって、オキソ (=O) 基を形成している、上記項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 0)

R^{17b} が、フッ素、ヒドロキシル、メチル、または水素であり；この際、前記水素が任意選択で、ジウテリウムで置き換えられていてもよい、上記項 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 1)

R^{19} が、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_{6\sim10}$ アリールである、上記項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 2)

R^{19} が、置換または非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリルである、上記項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

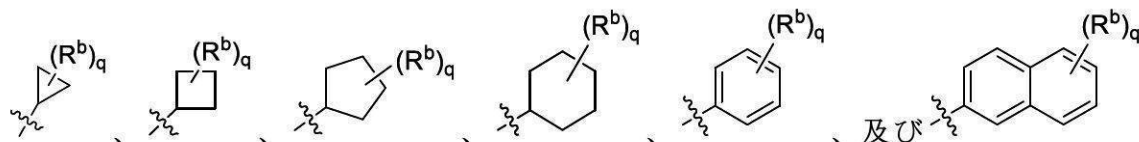
(項 6 3)

R^{19} が、置換または非置換 $C_{6\sim10}$ アリールである、上記項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 4)

R^{19} が、

【化 5 3】



からなる群から選択され；

ここで、

R^b の各例が独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})_2$ 、 $-C(=O)R^{G7}$ 、 $-C(=O)OR^{G7}$ 、 $-C(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)OR^{G7}$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)R^{G7}$ 、 $-OC(=O)N(R^{G7})_2$ 、 $-N(R^{G7})C(=O)OR^{G7}$ 、 $-S(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{G7}$ 、 $-OS(=O)_2R^{G7}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G7})_2$ 、または $-N(R^{G7})S(=O)_2R^{G7}$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクリル、置換も

しくは非置換 $C_{5\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^{G7} の各例が独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_{5\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{G7} 基が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換複素環式環を形成しており；かつ q が、0 ~ 11 から選択される整数である、上記項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 5)

n が、0 である、上記項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 6)

n が、1 である、上記項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

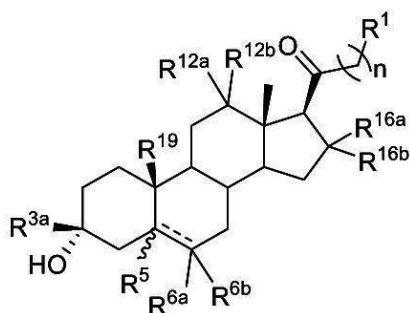
(項 6 7)

n が、2 である、上記項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 8)

式 I の化合物が、式 I - a の化合物：

【化 5 4】



10

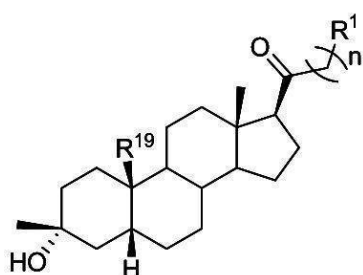
(I - a)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物。

(項 6 9)

式 I の化合物が、式 I - b の化合物：

【化 5 5】



20

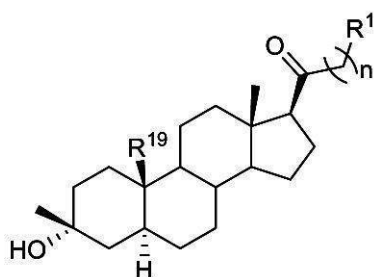
(I - b)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物。

(項 7 0)

式 I の化合物が、式 I - c の化合物：

【化 5 6】



30

(I - c)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物。

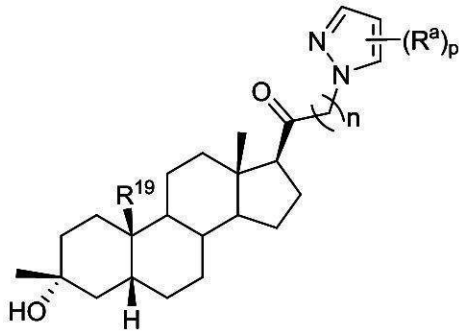
(項 7 1)

式 I の化合物が、式 I - d の化合物：

40

50

【化 5 7】



10

(I - d)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物

[式中、

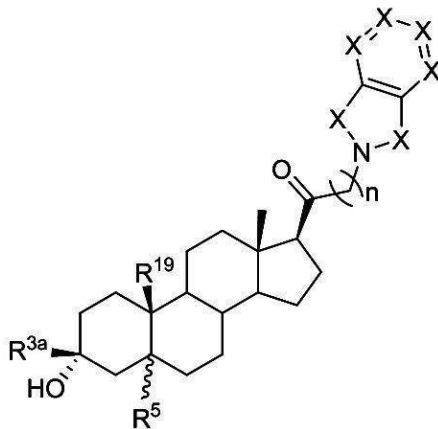
R^a の各例は独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、または置換もしくは非置換アルキルであり；かつ

p は、0、1、2 または 3 である]。

(項 7 2)

式 I の化合物が、式 I - e の化合物：

【化 5 8】



20

30

(I - e)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物

[式中、

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3\sim6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している]。

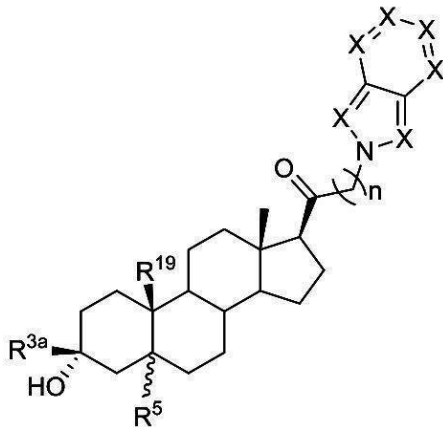
40

(項 7 3)

式 I の化合物が、式 I - f の化合物：

50

【化 5 9】



10

(I-f)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物

〔式中、

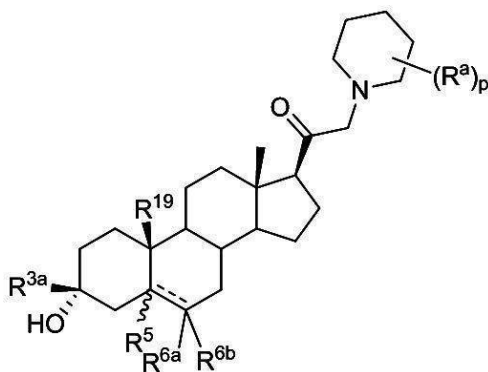
各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している〕。

20

(項 7 4)

式 I の化合物が、式 I-g の化合物：

【化 6 0】



30

(I-g)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物

〔式中、

R^a の各例は独立に、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、またはシアノであり；かつ p が、0～11 から選択される整数である〕。

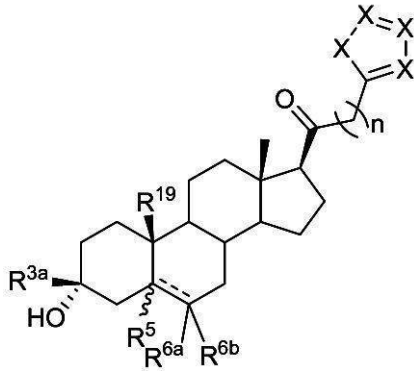
(項 7 5)

式 I の化合物が、式 I-h の化合物：

40

50

【化 6 1】



10

(I-h)

またはその薬学的に許容される塩である、上記項 1 に記載の化合物

〔式中、

各 X は独立に、 $-C(R^N)-$ 、 $-C(R^N)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、または $N(R^N)-$ であり、ここで、 R^N は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ であり； R^{GA} の各例は独立に、水素、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素に結合している場合は酸素保護基、窒素に結合している場合は窒素保護基であるか、または 2 個の R^{GA} 基は、介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成している〕。

20

(項 7 6)

上記項 1～7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

(項 7 7)

CNS 関連障害の処置を必要とする対象において前記 CNS 関連障害を処置する方法であって、前記対象に、有効量の上記項 1～7 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む前記方法。

30

(項 7 8)

前記 CNS 関連障害が、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳障害、血管性疾患、物質乱用障害及び／または禁断症候群、耳鳴り、またはてんかん発作重積状態である、上記項 7 7 に記載の方法。

(項 7 9)

前記 CNS 関連障害がうつ病である、上記項 7 7 に記載の方法。

(項 8 0)

前記 CNS 関連障害が産後うつ病である、上記項 7 9 に記載の方法。

40

(項 8 1)

前記 CNS 関連障害が大うつ病性障害である、上記項 7 9 に記載の方法。

(項 8 2)

前記大うつ病性障害が中等度大うつ病性障害である、上記項 8 1 に記載の方法。

(項 8 3)

前記大うつ病性障害が重度大うつ病性障害である、上記項 8 1 に記載の方法。

50

フロントページの続き

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブランコーピヤド, マリア ヘスス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, セスダ ストリート 72

(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マールボロー, ベイカー ドライブ 25

(72)発明者 モーニングスター, マーシャル リー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01701, フレーミングハム, ベルクナップ ロード 655

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表平09-510701 (JP, A)

特表2017-531019 (JP, A)

VELEIRO, A.S. et al., Structure-activity relationships of neuroactive steroids acting on the GABAA receptor, Current Medicinal Chemistry, 2009年, Vol.16, No.4, p.455-472

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07J 9/00

C07J 17/00

C07J 43/00

A61K 31/58

Caplus/REGISTRY (STN)