

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530982

(P2017-530982A)

(43) 公表日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-518329 (P2017-518329)	(71) 出願人	514058913
(86) (22) 出願日	平成27年10月7日 (2015.10.7)		セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月2日 (2017.6.2)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファーストストリート 215
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/054551	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02016/057713		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成28年4月14日 (2016.4.14)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/060, 932		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成26年10月7日 (2014.10.7)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経刺激性化合物およびその使用方法

(57) 【要約】

ステロール合成障害またはステロール欠乏障害、例えばスミス - レムリ - オピッツ症候群に罹っている対象を処置する方法であって、対象に有効量の NMDA 受容体調節化合物を投与するステップを含む方法を提供する。一態様では、有効量の NMDA 受容体調節化合物または薬学的に許容されるその塩を対象に投与するステップを含む、ステロール合成障害（例えば、コレステロール生合成の障害；ステロール生合成の著しい妨害によって特徴付けられる障害）またはステロール欠乏障害（例えば、異常なレベルの、本明細書に記載されるステロール；正常なステロールレベルを例えば少なくとも 1 標準偏差、例えば少なくとも 2 標準偏差下回る）に罹っている対象を処置する方法を本明細書に記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ステロール合成障害（例えば、コレステロール生合成の障害；ステロール生合成の著しい妨害によって特徴付けられる障害）またはステロール欠乏障害（例えば、異常なレベルの（例えば、異常に低い）本明細書に記載されるステロール；例えば、本明細書に記載される正常なステロールレベルより、2 標準偏差低い）に罹っている対象を処置する方法であって、前記対象に、有効量の N M D A 受容体調節化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

前記対象が、ステロール合成障害および 2 4 (S) - ヒドロキシコレステロール欠乏障害に罹っている、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ステロール欠乏障害が、ステロール欠乏障害に罹っていない対象の血漿と比較して、大幅に低いレベルでの（例えば、少なくとも 1 または 2 標準偏差低い）対象の血漿中の 2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールの存在によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールの代謝プロセッシングが、前記障害に罹っていない対象と比較して低い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物が、2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記化合物が、2 4 (S) - ヒドロキシコレステロール 3 - サルフェートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ステロールが、2 4 (S) - ヒドロキシコレステロール、2 5 - ヒドロキシコレステロールまたは 2 7 (S) - ヒドロキシコレステロールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ステロール障害が、スミス - レムリ - オピッツ症候群；コンラーディ - ヒューネルマン症候群；グリーンバーグ異形成症；デスモステロール症；脳腱黄色腫症（C T X）；メバロン酸キナーゼ欠乏症候群（M K D）；S C 4 M O L 遺伝子変異（S M O 欠乏症）；ラソステロール症；X 染色体連鎖優性点状軟骨異形成症；C H I L D 症候群または C K 症候群；自閉症スペクトラム障害；ニーマン - ピック病；およびドリコール合成または代謝の障害から選択される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記ステロール障害が、スミス - レムリ - オピッツ症候群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物が、1 0 μ M またはそれ未満（例えば、5 μ M、1 μ M、5 0 0 n M、3 5 0 n M、2 5 0 n M、1 0 0 n M、5 0 n M、1 0 n M またはそれ未満）の E C ₅₀ を有する、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記化合物が、1 0 ~ 8 0 0 n g / m L 血漿（例えば、1 0 ~ 6 0 0 n g / m L、1 0 ~ 5 0 0 n g / m L、2 5 ~ 5 0 0 n g / m L、4 0 ~ 5 0 0 n g / m L、2 5 ~ 3 5 0 n g / m L）の有効血漿中濃度で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物が、少なくとも 1 0 n g / m L 血漿（例えば、少なくとも 1 5 n g / m L、2 0 n g / m L、2 5 n g / m L、3 0 n g / m L、3 0 n g / m L、3 5 n g / m L、4 0 n g / m L、4 5 n g / m L、5 0 n g / m L、5 5 n g / m L）の有効血漿中濃度

50

で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記化合物が、NMDA 受容体モジュレーター（例えば、正のモジュレーター、負のモジュレーター）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記化合物が、式 (I)、(II - a)、(II - b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX - A)、(IX - B)、(X)、(XI - A) または (XI - B) の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化合物が、式 (I) の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、循環中のオキシステロールの濃度を正常化する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記対象への前記投与が、前記化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、組織および血漿中のコレステロールのレベルを上昇させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記対象が、乳児である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

前記対象が、21、18、15、13、12、10、8、6、4、3、2、1 才未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

追加の療法の投与をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記追加の療法が、食事によるコレステロール療法（例えば、コレステロール補給）、スタチン処置（例えば、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル補酵素 A レダクターゼ阻害剤（例えば、HMG CoA レダクターゼ阻害剤）、例えばシンバスタチン）、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法または外科的介入；抗酸化剤；遺伝子療法である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

対象での投与のために構成された式 (I)、(II - a)、(II - b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX - A)、(IX - B)、(X)、(XI - A) または (XI - B) の化合物を含む剤形であって、前記対象が小児である剤形。

【請求項 2 3】

前記剤形が、液体懸濁剤、スプリンクル剤、メルトアウェイ剤、舌下剤または注入剤である、請求項 2 2 に記載の剤形。

【請求項 2 4】

前記剤形が、固体剤形である、請求項 2 3 に記載の剤形。

40

【請求項 2 5】

前記固体剤形が、錠剤、カプセル剤または丸剤である、請求項 2 4 に記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2014 年 10 月 7 日に出願された米国仮特許出願第 62 / 060932 号に対する優先権を主張する。この米国仮特許出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

50

【背景技術】

【0002】

発明の背景

NMDA受容体は、CNSにおいて高度に発現され、興奮性シナプス伝達に関与する。これらの受容体を活性化させると、ある状況下ではシナプス可塑性に寄与し、他の状況下では興奮毒性に寄与する。これらの受容体は、神経伝達物質のグルタミン酸およびグリシンの結合後、 Ca^{2+} を受け入れるリガンド開口型イオンチャネルであり、これは、興奮性神経伝達および正常なCNS機能にとって重要である。NMDA受容体は、NR1、NR2および/またはNR3サブユニットを含む異種複合体であり、外因性および内因性リガンドに対して明確な認識部位を有する。これらの認識部位は、グリシンおよびグルタミン酸モジュレーターのための結合部位を含む。正のモジュレーターは、向知性剤としての潜在的な臨床用途を有する治療剤として、およびグルタミン酸作動性伝達が低下するかまたはそれに欠陥がある精神障害の処置において、有用である可能性がある（例えば、Horakら、J. of Neuroscience、2004年、24巻（46号）、10318～10325頁を参照されたい）。その一方、負のモジュレーターは、グルタミン酸作動性伝達が病理学的に増大する精神障害（例えば、処置抵抗性うつ病）の処置において、潜在的な臨床用途を有する治療剤として有用である可能性がある。

10

NMDAモジュレーター化合物、例えば硫酸プレグネノロン（PS）などの神経刺激性ステロイドは、GABA_A、グリシン、AMPA、カイニン酸（kainate）およびNMDA受容体などのいくつかの種類の神経伝達物質受容体に対して、直接的な調節効果を発揮することが示されている。NMDA受容体はPSによって正に調節されるが、その調節の度合いは、例えば受容体のサブユニット組成に応じて相当に変動する。

20

CNS関連状態の防止および処置のための、脳興奮性を調節する新規の改善された神経刺激性化合物が必要である。本明細書に記載する方法は、この目的に関する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Horakら、J. of Neuroscience、2004年、24巻（46号）、10318～10325頁

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

発明の要旨

したがって、一態様では、SLOSまたはステロール欠乏障害などのステロール合成障害を処置する方法を本明細書に記載する。処置方法は、対象にNMDA受容体調節化合物を投与することによって、対象を処置するステップを含むことができる。例示的な化合物を本明細書に記載する。

【0005】

一態様では、有効量のNMDA受容体調節化合物または薬学的に許容されるその塩を対象に投与するステップを含む、ステロール合成障害（例えば、コレステロール生合成の障害；ステロール生合成の著しい妨害によって特徴付けられる障害）またはステロール欠乏障害（例えば、異常なレベルの、本明細書に記載されるステロール；正常なステロールレベルを例えば少なくとも1標準偏差、例えば少なくとも2標準偏差下回る）に罹っている対象を処置する方法を本明細書に記載する。

40

【0006】

本明細書で使用される「正常なステロールレベル」は、年齢によって変動し、Bjorkhemら、J. of Lipid Res. 2001年、42巻：366～371頁に記載されているように；例えば、表2に提供されている値の2標準偏差以内（例えば、2標準偏差以内、1.5標準偏差以内または1以内の標準偏差以内）と定義される。例えば、様々な年齢群における、正常および異常なステロールレベル（例えば、24（S）-ヒドロキシコレステ

50

ロールおよび 27 (S) - ヒドロキシコレステロール) は、例えば Bjorkhem ら、J. of Lipid Res. 2001 年、42 巻: 366 ~ 371 頁; Bretillon ら、J. Lipid Res. 2000 年、41 巻: 840 ~ 845 頁; Bjorkhem ら、J. Lipid Res. 1998 年、39 巻: 1594 ~ 1600 頁; Lutjohann ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996 年、93 巻: 9799 ~ 9804 頁に報告されている。これらのそれぞれの内容を参照により本明細書に組み込む。

【0007】

一部の実施形態では、対象は、ステロール合成障害および 24 (S) - ヒドロキシコレステロール欠乏障害に罹っている。

【0008】

一部の実施形態では、ステロール欠乏障害は、ステロール欠乏障害に罹っていない対象の血漿と比べて著しく低いレベル (例えば、少なくとも 1 または 2 標準偏差低い) での、対象の血漿中の 24 (S) - ヒドロキシコレステロールの存在によって特徴付けられる。

【0009】

一部の実施形態では、上記障害に罹っていない対象と比べて、24 (S) - ヒドロキシコレステロールの代謝プロセッシングは低い。

【0010】

一部の実施形態では、上記化合物は、24 (S) - ヒドロキシコレステロールである。一部の実施形態では、化合物は天然産物ではない。一部の実施形態では、ステロールは、24 (S) - ヒドロキシコレステロール、25 - ヒドロキシコレステロールまたは 27 (S) - ヒドロキシコレステロールである。

【0011】

一部の実施形態では、ステロール障害は、スミス - レムリ - オピッツ症候群; コンラーディ - ヒューネルマン症候群; グリーンバーグ異形成症; デスモステロール症; 脳腱黄色腫症 (CTX); メバロン酸キナーゼ欠乏症候群 (MKD); SC4MOI 遺伝子変異 (SMO 欠乏症); ラソステロール症; X 染色体連鎖優性点状軟骨異形成症 (X-linked dominant chondrodysplasia punctata); CHILD 症候群または CK 症候群; 自閉症スペクトラム障害; ニーマン - ピック病; およびドリコール合成または代謝の障害から選択される。一部の実施形態では、ステロール障害は、スミス - レムリ - オピッツ症候群である。

【0012】

一部の実施形態では、化合物は、10 μ M またはそれ未満 (例えば、5 μ M、1 μ M、500 nM、350 nM、250 nM、100 nM、50 nM、10 nM もしくはそれ未満) の EC₅₀ を有する。

【0013】

一部の実施形態では、化合物は、10 ~ 800 ng/mL 血漿 (例えば、10 ~ 600 ng/mL、10 ~ 500 ng/mL、25 ~ 500 ng/mL、40 ~ 500 ng/mL、25 ~ 350 ng/mL) の有効血漿中濃度で存在する。一部の実施形態では、化合物は、少なくとも 10 ng/mL 血漿 (例えば、少なくとも 15 ng/mL、20 ng/mL、25 ng/mL、30 ng/mL、30 ng/mL、35 ng/mL、40 ng/mL、45 ng/mL、50 ng/mL、55 ng/mL) の有効血漿中濃度で存在する。

【0014】

一部の実施形態では、化合物は、NMDA 受容体モジュレーター (例えば、正のモジュレーター、負のモジュレーター) である。

【0015】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I)、(II - a)、(II - b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX - A)、(IX - B)、(X)、(XI - A) または (XI - B) の化合物である。一部の実施形態では、化合物は、式 (I) の化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態では、対象への投与は、化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、循環中のオキシステロールの濃度を正常化する。

【 0 0 1 7 】

一部の実施形態では、対象への投与は、化合物を投与されていないまたはプラセボを投与された対象と比較して、組織および血漿中のコレステロールのレベルを上昇させる。

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態では、対象は乳児である。一部の実施形態では、対象は、21才未満（例えば、18、15、13、12、10、8、6、4、3、2または1才未満）である。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態では、本方法は、追加の療法の投与をさらに含む。一部の実施形態では、追加の療法は、食事によるコレステロール療法（例えば、コレステロール補給）、スタチン処置（例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（例えば、HMG CoAレダクターゼ阻害剤）、例えばシンバスタチン）、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法または外科的介入；抗酸化剤；遺伝子療法である。

一態様では、小児である対象において投与するように構成された、式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)または(XI-B)の化合物を含む剤形を本明細書に記載する。一部の実施形態では、これらの剤形は、液体懸濁剤、スプリンクル剤(sprinkle)、メルトアウェイ剤、舌下剤または注入剤(injectable)である。一部の実施形態では、剤形は固体剤形である。一部の実施形態では、固体剤形は、錠剤、カプセル剤または丸剤である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 0 】

本発明の特定の実施形態の詳細な説明
疾患および障害

ステロール合成障害を処置する方法を本明細書に記載する。例示的な障害を本明細書に記載する。本方法は、対象、例えばSLOSなどのステロール合成障害に罹っている対象に、NMDA受容体調節化合物を投与するステップを含む。例示的な化合物を本明細書に記載する。一部の実施形態では、化合物は、24(S)ヒドロキシルコレステロールである。一部の実施形態では、化合物は、式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)または(XI-B)の化合物などの本明細書に記載される式の化合物である。

ステロール合成障害

一態様では、ステロール合成障害を処置する方法を本明細書に記載する。コレステロールは成長および発達において本質的な規則を有している。細胞の成長および分化、タンパク質糖化およびシグナル伝達経路において重要な役割を果たすのは、膜脂質および多くの分子の前駆体である。コレステロールの生合成は、いくつかの酵素および中間体と関係している。コレステロール生合成に関係する酵素のいずれかの欠乏によって起こる障害は、中間体の蓄積および生体分子における不均衡をもたらす、これは、先天性骨格奇形、異形症の顔の特徴、精神運動遅延および成長障害を含む障害をもたらす。一実施形態では、ステロール合成障害またはステロール合成障害の症状を、ステロール合成障害に罹っている対象に、本明細書に記載されるNMDA受容体調節化合物などの本明細書に記載される化合物を投与することによって処置することができる。追加の障害を以下に記載する。

スミス・レムリ・オピッツ症候群

一態様では、スミス・レムリ・オピッツ症候群（すなわち、SLOSまたは7-デヒドロコレステロールレダクターゼ欠乏症）を処置するための方法を本明細書に記載する。SLOSは、コレステロール合成の先天性異常である。小頭症、中等度から重度の知的障害、感覚性過敏症、常同的行動、異形症の顔の特徴および第2/第3趾の合指症に加えて、

10

20

30

40

50

この疾患の特徴は、セブレロステロール（24（S）-ヒドロキシコレステロール）レベルが低いことである。SLOSは、コレステロール合成経路の最終酵素の欠乏によってもたらされる常染色体劣性遺伝子状態であり、低いかまたは低～正常な血漿コレステロールレベル、および高い7-および8-デヒドロコレステロール（DHC；7DHCおよび8DHC）レベルをもたらす。現在使用されている共通的な療法としては、食事によるコレステロール補給、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（スタチンとしても公知のHMG CoAレダクターゼ阻害剤）での処置、ならびにコレステロールの産生および/または付着を増進させ；コレステロールの潜在的に毒性の前駆体である7DHCおよび8DHCの蓄積を減少させる薬剤での処置が挙げられる。

デスモステロール症

デスモステロール症は、デスモステロールレダクターゼの欠乏症であり、SLOSと類似した表現型を有する。一態様では、デスモステロール症を処置するための方法を本明細書に記載する。

シトステロール血症

シトステロール血症は、2つのATP結合カセット（ABC）トランスポーター遺伝子（ABCG5およびABCG8）の変異によって引き起こされる希少な常染色体劣性障害である。シトステロール血症は、植物ステロールおよびコレステロールの腸からの吸収を増進させる。患者は、一般に、腱および結節の黄色腫ならびに早期の冠動脈疾患（premature coronary artery disease）を示す。一態様では、シトステロール血症を処置するための方法を本明細書に記載する。

脳腱黄色腫症（CTX）

一態様では、脳腱黄色腫症（脳コレステリン沈着症またはヴァンボゲール-シェラー-エプシュタイン症候群とも称される）を処置するための方法を本明細書に記載する。CTXは、ステロール27-ヒドロキシラーゼ酵素を産生するCYP27A1遺伝子における変異によって引き起こされ得る。ステロール27-ヒドロキシラーゼは、コレステロールを代謝して、腸における脂肪の吸収において重要な胆汁酸（例えば、ケノデオキシコール酸）にする。酵素機能障害は、組織におけるコレステロール蓄積をもたらす可能性がある。CTXは、小児期の下痢、白内障、腱黄色腫、成人における知的能力の低下および異常動作によって特徴付けられる。

メバロン酸キナーゼ欠乏症候群（MKD）

メバロン酸キナーゼ欠乏症（メバロン酸尿症（MKDのより重篤な形態）、または周期熱症候群（period fever syndrome）を伴う高IgD症候群（HIDS、もしくは高免疫グロブリンD血症）（MKDのより良性的な形態）とも称される）は、メバロン酸キナーゼの活性不良の結果として、尿中でのメバロン酸の蓄積を引き起こす。MKDは、発育遅延、低血圧症、貧血症、肝脾腫大症、異形症的特徴、精神遅滞および全般的な成長障害をもたらす可能性がある。メバロン酸尿症は、身体的および精神的発達の遅れ、成長障害、嘔吐および下痢を伴う発熱の再発エピソード、肥大した肝臓、脾臓およびリンパ節、小頭症（小さなサイズの頭）、白内障、軽度の筋緊張、低身長症（short stature）、はっきりと異なる顔特徴、運動失調ならびに貧血症によって特徴付けられる。HIDSは、リンパ節の腫大、関節痛、胃腸の問題および皮疹を伴う発熱の再発エピソードによって特徴付けられる。一態様では、MKDを処置するための方法を本明細書に記載する。

SC4MOL遺伝子変異（SMO欠乏症）

SC4MOL遺伝子欠乏症は、コレステロール生合成経路における遺伝障害（例えば、新規なステロールオキシダーゼをコードするSC4MOL遺伝子における変異）である。SC4MOL欠乏は、血液、皮膚片または初代皮膚線維芽細胞において検出できる、ジメチルおよびモノメチルステロールの蓄積によって特徴付けられる。一態様では、SMO欠乏症を処置するための方法を本明細書に記載する。

ニーマン-ピック病

ニーマン-ピック病は、代謝に影響を及ぼす遺伝的変異によりもたらされるリソソーム蓄積症である。ニーマン-ピック病は、身体が物質を輸送できないことに起因して、コレ

10

20

30

40

50

ステロールおよび他の脂肪性物質（脂質）の異常蓄積をもたらす。この蓄積は患部に損傷を与える。

自閉症

一態様では、自閉症スペクトラム障害または自閉症を処置するための方法を本明細書に記載する。自閉症スペクトラム障害（ASD）および自閉症は、脳の発達の一群の複合的障害を指す。自閉症は、一般に、例えば言語および非言語コミュニケーションにおける社会的交流の困難さによって特徴付けられる。反復行動も、自閉症を有する個体においてしばしば見られる。自閉症は、知的障害、運動協調および注意力における困難ならびに身体的健康問題、例えば睡眠および胃腸障害を伴う可能性がある。自閉症を有する個体は、視覚技能、音楽、数学および芸術に秀でている可能性もある。自閉症は、自閉性障害、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害（*pervasive developmental disorder-not otherwise specified*）（PDD-NOS）およびアスペルガー症候群を指すこともできる。自閉症は、シナプス変性症（*synaptophathy*）の、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などの自閉症の単生的原因（*monogenetic cause*）も指す。

10

フェニルケトン尿症に伴う障害

一態様では、フェニルケトン尿症に伴う障害（例えば、認知障害）を処置するための方法を本明細書に記載する。フェニルケトン尿症は、低コレステロール血症（*hypochesteroemia*）およびビタミンD状態の低下をもたらす可能性がある。総コレステロールおよび低密度コレステロールならびに25-ヒドロキシビタミンDは、フェニルケトン尿症に罹っていない対象と比較して、フェニルケトン尿症に罹っている対象において低下することが見出されている（*Clin. Chim. Acta* 2013年、416巻：54～59頁）。24S-ヒドロキシコレステロールおよび27S-ヒドロキシコレステロールならびに7-ヒドロキシコレステロール（例えば、それぞれ末梢および肝臓コレステロール排出を担う）は、フェニルケトン尿症に罹っている対象において著しく減少するが、7-ヒドロキシコレステロール（例えば、酸化ストレスを反映する）は、フェニルケトン尿症に罹っている対象において著しく増大することが示されている。フェニルケトン尿症に罹っている対象において、24S-OHCおよび7-ヒドロキシコレステロールのレベルの変化はフェニルアラニンのレベルと相関しており、27S-ヒドロキシコレステロールレベルは、25-ヒドロキシビタミンDのレベルと相関している可能性がある。

20

化合物

30

【0021】

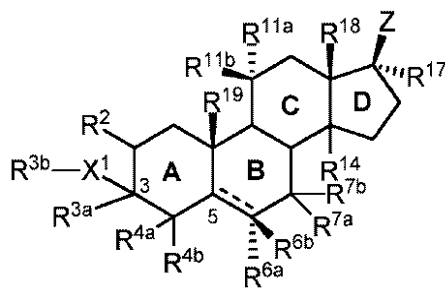
対象にNMDA受容体調節化合物を投与することによって、SLOSなどのステロール合成障害を処置する方法を本明細書に記載する。例示的な化合物を本明細書で以下に記載する。一部の実施形態では、化合物は、負のモジュレーター（例えば、負のアロステリックモジュレーター）である。一部の実施形態では、化合物は、正のモジュレーター（例えば、正のアロステリックモジュレーター）である。一部の実施形態では、化合物は、アロステリックモジュレーターである。

【0022】

例示的な化合物としては、式（I）：

【化1】

40



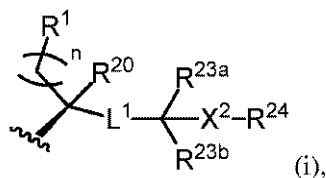
(I)

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくはN-オキシドまたはその組合せが挙げられ、

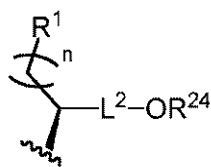
50

ここで、Zは、式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)：

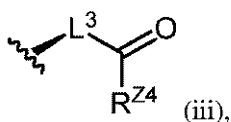
【化2】



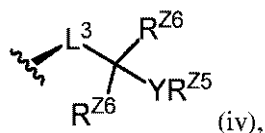
(i),



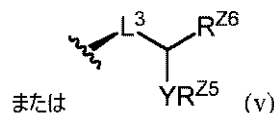
(ii),



(iii),



(iv),



または

(v)

10

の基であり、

L¹ および L² は結合、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキレン、置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルケニレン、置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルキニレン、置換または非置換ヘテロ C₁ ~ C₆ アルキレン、置換または非置換ヘテロ C₂ ~ C₆ アルケニレンおよび置換または非置換ヘテロ C₂ ~ C₆ アルキニレンからなる群から選択され；

L³ は、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキレン、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₆ アルケニレン、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₆ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₁ ~ C₆ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₂ ~ C₆ アルケニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ C₂ ~ C₆ アルキニレンであり；

20

X¹ および X² のそれぞれの例は、独立に、-O-、-S-、-N(R^x)-であり、R^x のそれぞれの例は、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、置換もしくは非置換ヘテロアルキルまたはアミノ保護基であり；

R¹ 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、ハロ、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-N=NR^{A1}、-N=C(R^{A1})₂、-N(OR^{A1})(R^{A1})、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-NR^{A1}C(=O)R^{A1}、-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-OS(=O)₂R^{A2}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-S-S(=O)₂R^{A2}、-S-S(=O)₂OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、-NR^{A1}SO₂R^{A2}、あるいは -SO₂N(R^{A1})₂ であり、ここで R^{A1} は、

30

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、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは、2つの R^{A1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており；R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{A1} 基と R^{A2} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており；

50

R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれの例は、独立に、水素、 $-OH$ 、ハロ、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、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、あるいは $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、ここで、 R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{B1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており； R^{B2} 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か、あるいは R^{B1} 基と R^{B2} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しているか；あるいは、任意選択で、 R^{4a} と R^{4b} および / または R^{7a} と R^{7b} および / または R^{11a} と R^{11b} のそれぞれは一緒になってオキソ($=O$)基を形成しており；

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^{3b} は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、 R^{C1} 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、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{C1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており； R^{C2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{6a} および R^{6b} のそれぞれは、独立に、水素、ハロ、置換も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り、

【化3】

は単結合または二重結合を表し、ただし、環B中に二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの1つは存在せず、環B中に単結合が存在する場合、C5の水素はアルフ

アまたはベータ位にあるという前提であり；

R^{14} は水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{17} は、水素、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、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 $-OR^{D1}$ であり、 R^{D1} 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、または酸素保護基であり；

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} のそれぞれの例は、独立に、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は、独立に、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{23a} と R^{23b} は一緒に置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成しており；

R^{24} 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、 $-C(=O)R^{E1}$ 、 $-C(=O)OR^{E1}$ 、 $-C(=O)SR^{E1}$ 、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{E2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)_2R^{E2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{E2})_2$ または $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ であり、 R^{E1} 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、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{E1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており； R^{E2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

Y は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Z5}-$ であり；

R^{Z4} は、独立に、置換もしくは非置換アルキル、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、 $-OR^{Z5}$ 、 $-SR^{Z5}$ または $-N(R^{Z5})_2$ であり；

R^{Z5} のそれぞれの例は、独立に、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、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{Z5} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており；

R^{Z6} のそれぞれの例は、独立に、水素または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは2つの R^{Z6} 基は一緒になって $C_3 \sim C_6$ 炭素環式環を形成しており；

下付き文字 n は 0、1、2 または 3 である。

【0023】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} が H であり、n が 1 であり、 R^{19} が Me である場合； R^1 は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニル以外である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} が H であり、 R^{3b} が $-COMe$ であり、 R^{19} が Me であり、n が 0 である場合； R^1 は OH である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} が H であり、n が 0 であり、 R^{20} がアルキルである場合； R^1 は OH 以外である。ある特定の実施形態では、 R^1

10

20

30

40

50

⁹ が Me である場合；R¹ は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニル以外である。ある特定の実施形態では、R¹ は H であり；R^{1 9} は Me 以外である。ある特定の実施形態では、R¹ および R^{3 a} の各々は H であり；R^{1 9} は Me 以外である。

【0024】

ある特定の実施形態では、R^{3 a} が H である場合、R¹ は H、置換も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以外である。ある特定の実施形態では、R^{3 a} が H である場合、R¹ 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、置換もしくは非置換ヘテロアリール、ハロ、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A 1}、-SR^{A 1}、-N(R^{A 1})₂、-N=NR^{A 1}、-N=C(R^{A 1})₂、-N(OR^{A 1})(R^{A 1})、-C(=O)R^{A 1}、-C(=O)OR^{A 1}、-C(=O)SR^{A 1}、-C(=O)N(R^{A 1})₂、-C(=O)N(OR^{A 1})(R^{A 1})、-OC(=O)R^{A 1}、-OC(=O)OR^{A 1}、-OC(=O)SR^{A 1}、-OC(=O)N(R^{A 1})₂、-NR^{A 1}C(=O)R^{A 1}、-NR^{A 1}C(=O)OR^{A 1}、-NR^{A 1}C(=O)SR^{A 1}、-NR^{A 1}C(=O)N(R^{A 1})₂、-SC(=O)R^{A 2}、-SC(=O)OR^{A 1}、-SC(=O)SR^{A 1}、-SC(=O)N(R^{A 1})₂、-OS(=O)₂R^{A 2}、-OS(=O)₂OR^{A 1}、-S-S(=O)₂R^{A 2}、-S-S(=O)₂OR^{A 1}、-S(=O)R^{A 2}、-SO₂R^{A 2}、-NR^{A 1}SO₂R^{A 2}、または-SO₂N(R^{A 1})₂である。

R^{3 a} の種々の実施形態

【0025】

上記で一般的に定義したように、R^{3 a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、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。R^{3 a} がアルファ（下）位であってもベータ（上）位であってもよいことが一般的に理解される。ある特定の実施形態では、R^{3 a} はアルファである。ある特定の実施形態では、R^{3 a} はベータである。

【0026】

ある特定の実施形態では、R^{3 a} は水素である。

【0027】

ある特定の実施形態では、R^{3 a} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C₁ ~ 2 アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ 3 アルキル、置換もしくは非置換 C₃ ~ 4 アルキル、置換もしくは非置換 C₄ ~ 5 アルキル、または置換もしくは非置換 C₅ ~ 6 アルキルである。例示的な R^{3 a} C₁ ~ 6 アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル（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）、イソブチル（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）、第三アミル（C₅）、n-ヘキシル（C₆）、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C₁ ~ 6 アルキル（例えば、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂ ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル）、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている C₁ ~ 6 アルキル（例えば、-CH₂Cl、-CHCl₂）、ならびにアルコキシ基で置換されている C₁ ~ 6 アルキル（例えば、-CH₂OCH₃ および -CH₂OCH₂CH₃）が挙げられる。ある特定の実施形態では、R^{3 a} は置換アルキルであり、例えば R^{3 a} は、ハロアルキル、アルコシアルキルまたはアミノアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{3 a} は、Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、メトキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシメチルである。

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、Me、Et、n-Pr、n-Buまたはi-Buである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} はトリフルオロメトキシメチルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルまたは2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} はトリフルオロメチルである。

【0028】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換アルケニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルからなる群から選択される1個もしくは複数の置換基で置換されている、エテニル(C_2)、プロペニル(C_3)またはブテニル(C_4)である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシで置換されている、エテニル、プロペニルまたはブテニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} はエテニルである。

【0029】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換アルキニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキニル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニルである。例示的な置換または非置換 R^{3a} アルキニル基としては、これらに限定されないが、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル(例えば、 CF_3)、アルコキシアルキル、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルもしくはシクロブチル)もしくはヒドロキシルで置換されている、エチニル、プロピニルまたはブチニルが挙げられる。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロエチニル、シクロプロピルエチニル、シクロブチルエチニルおよびプロピニル、フルオロプロピニルおよびクロロエチニルからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換されていないか、または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および置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群から選択される1個もしくは複数の置換基で置換されている、エチニル(C_2)、プロピニル(C_3)またはブチニル(C_4)である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換フェニルで置換されているエチニル(C_2)、プロピニル(C_3)またはブチニル(C_4)である。ある特定の実施形態では、フェニル置換基(substituent)は、ハロ、アルキル、トリフルオロアルキル、アルコキシ、アシル、アミノまたはアミドからなる群から選択される1個または複数の置換基でさらに置換されている。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル(oxazolyl)、チアゾリル、イソオキサゾリル(isoxazolyl)、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルで置換されている、エチニル(C_2)、プロピニル(C_3)またはブチニル(C_4)である。

【0030】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルで置換されている、エチニル、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換アリールで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換されていないかまたはハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、トリハロアルキルもしくはアシルで置換されているフェニルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換カルボシ

クリルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロアリールで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換のピリジニルまたはピリミジニルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロシクリルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル (morpholinyl) で置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されている、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、メトキシまたはエトキシで置換されている、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、C1で置換されているエチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、トリフルオロメチルで置換されているエチニルまたはプロピニルである。

10

【0031】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換カルボシクリル、例えば置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} カルボシクリル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} カルボシクリルである。

20

【0032】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば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 3 ~ 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 ~ 5 員ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

【0033】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は置換または非置換アリールである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は置換または非置換フェニルである。

30

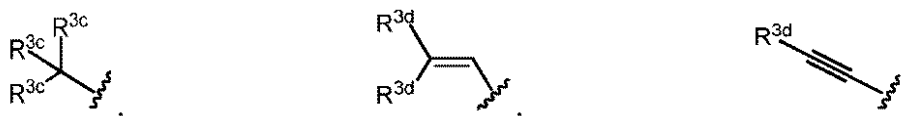
【0034】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば任意選択で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0035】

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基および置換または非置換アルキニル基としての R^{3a} のさらなる実施形態を以下で示す：

【化4】



40

【化5】



(式中、 R^{3c} のそれぞれの例は水素、ハロまたは $-OR^{F1}$ であり、 R^{F1} は置換または非置換アルキルであり； R^{3d} のそれぞれの例は水素、ハロ、または置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシク

50

リルである)。

【0036】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は水素である。ある特定の実施形態では、少なくとも2つの R^3 は水素である。ある特定の実施形態では、各 R^3 は水素である。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 はハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)である。ある特定の実施形態では、少なくとも2つの R^3 はハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)である。ある特定の実施形態では、各 R^3 はハロゲンである(例えば、フルオロであって基- CF_3 を提供する)。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は $-OR^F$ (例えば、OMeまたはOEt)である。ある特定の実施形態では、少なくとも2つの R^3 は $-OR^F$ (例えば、OMeまたはOEt)である。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は水素、F、 $-OMe$ または $-OEt$ である。ある特定の実施形態では、 R^3 のうちの1つはF、 $-OMe$ または OEt であり;残りはHである。

10

【0037】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は水素である。ある特定の実施形態では、各 R^2 は水素である。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 はハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)である。ある特定の実施形態では、各 R^3 はハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)である。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれはアルキルであり、例えば R^2 のそれぞれはMeである。ある特定の実施形態では、 R^3 の一方はアルキルであり;他方は水素である。例えば R^3 の一方はMeであり;他方は水素である。ある特定の実施形態では、 R^3 の一方は、置換または非置換カルボシクリル、例えばシクロプロピルまたはシクロブチルであり、他方は水素である。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、水素、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれの例はHである。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれの例は、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)である。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれの例は、アルキル、例えば $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ である。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれの例は、置換または非置換カルボシクリル、例えばシクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態では、 R^3 は置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^3 のそれぞれの例は、水素、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はMeまたはClである。ある特定の実施形態では、 R^3 は置換または非置換ヘテロシクリルである。

20

30

$-X^1-R^3$ の種々の実施形態

【0038】

上記で一般的に定義したように、基 $-X^1R^3$ について、 X^1 は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^X)$ であり、 R^X のそれぞれの例は、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、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、またはアミノ保護基であり; R^3 は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ または $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ であり、 R^{C1} 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、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{C1} 基は一緒になって置換または非置換

40

50

複素環式環を形成している。基 - $X^1 - R^{3b}$ は、アルファ（下）位にあってもベータ（上）位にあってもよいものと一般に理解される。ある特定の実施形態では、基 - $X^1 - R^{3b}$ はアルファである。ある特定の実施形態では、基 - $X^1 - R^{3b}$ はベータである。

【0039】

ある特定の実施形態では、 X^1 は - O - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - S - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - N (R^X) - である。ある特定の実施形態では、 R^X はアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^X は Me、Et または i - Pr である。ある特定の実施形態では、 R^X は H であり、すなわち X^1 は - NH - である。

【0040】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は水素である。例えば、ある特定の実施形態では、基 - $X^1 R^{3b}$ は - OH である。ある特定の実施形態では、基 - $X^1 R^{3b}$ は - SH である。ある特定の実施形態では、基 - $X^1 R^{3b}$ は - NH_2 または - NHR^X である。

10

【0041】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は、- C (= O) R^{C1} 、- C (= O) O R^{C1} 、- C (= O) S R^{C1} 、- C (= O) N (R^{C1})₂、- S (= O)₂ R^{C1} 、- S (= O)₂ O R^{C1} 、- P (= O)₂ R^{C1} 、- P (= O)₂ O R^{C1} 、- P (= O) (O R^{C1})₂、- P (= O) (R^{C1})₂ または - P (= O) (R^{C1}) (O R^{C1}) である。

【0042】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、水素、または保護基、すなわち、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基または窒素原子と結合している場合には窒素保護基である。ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は水素である。

20

【0043】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{C1} C_{1-6}$ アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、n - プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、n - ブチル (C_4)、tert - ブチル (C_4)、sec - ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、n - ペンチル (C_5)、3 - ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3 - メチル - 2 - ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5)、n - ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C_{1-6} アルキル（例えば、- CF_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル）、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている C_{1-6} アルキル（例えば、- CH_2Cl 、- $CHCl_2$ ）、ならびにアルコキシ基で置換されている C_{1-6} アルキル（例えば、- CH_2OCH_3 および - $CH_2OCH_2CH_3$ ）が挙げられる。

30

【0044】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルケニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニルである。

40

【0045】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルキニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキニル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニルである。

【0046】

50

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換カルボシクリル、例えば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 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。

【0047】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば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 3～4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4～5 員ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換 5～6 員ヘテロシクリルである。

【0048】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アリール、例えば置換または非置換フェニルである。

【0049】

ある特定の実施形態では、 R^{C1} の少なくとも1つの例は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば任意選択で置換されている 5～6 員ヘテロアリールである。

【0050】

ある特定の実施形態では、2つの R^{C1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環、例えば置換もしくは非置換ピペリジニル、置換もしくは非置換ピペラジニル、または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成している。

【0051】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ または $-C(=O)N(OR^{C1})(R^{C1})$ であり、 R^{C1} は本明細書で定義する通りである。

【0052】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)R^{C1}$ であり、例えば、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)(CH_2)_mCO_2H$ であり、*m* は 2～5 (それらを含む) の整数である。ある特定の実施形態では、*m* は 2 である。ある特定の実施形態では、*m* は 3 である。ある特定の実施形態では、*m* は 4 である。ある特定の実施形態では、*m* は 5 である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ である。

【0053】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)OR^{C1}$ であり、例えば、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。

【0054】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)SR^{C1}$ であり、例えば R^{C1} は、例えば、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。

【0055】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、例えば $-C(=O)NH_2$ または $-C(=O)NHR^{C1}$ であり、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6) であるか、あるいは R^1 は $-C(=O)N(R^{C1})_2$ であり、2つの R^{C1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環、例えば置換もしくは非置換ピペリジニル、置換もしくは非置換ピペラジニル、または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成している。

10

【0056】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-S(=O)_2R^{C1}$ または $-S(=O)_2OR^{C1}$ であり、 R^{C1} は、例えば、水素、または置換もしくは非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6)、あるいは置換もしくは非置換フェニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-S(=O)_2R^{C1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、例えば $-SO_3H$ である。

20

【0057】

ある特定の実施形態では、 R^{3b} は、 $-P(=O)_2R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ または $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ であり、各 R^{C1} は、例えば、独立に水素、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6)、あるいは置換または非置換フェニルである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-P(=O)_2R^{C1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は $-P(=O)_2OR^{C1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-P(=O)(OR^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は $-P(=O)(R^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ である。

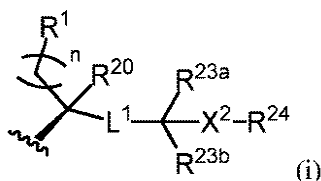
30

Z が式 (i) または (ii) の基である種々の実施形態

【0058】

ある特定の実施形態では、Z は式 (i) :

【化 6】



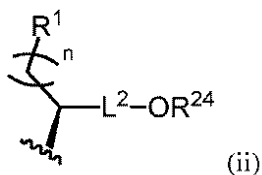
40

の基である。

【0059】

他の実施形態では、Z は式 (ii) :

【化 7】



の基である。

【 0 0 6 0 】

上記に一般的に定義したように、 L^1 および L^2 は結合である（すなわち、言い換えれば、存在しない）か、あるいは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニレンである。

10

【 0 0 6 1 】

ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は結合である。

【 0 0 6 2 】

ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_2$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_5 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハロからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されている、上記したようなアルキレン基である。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、
 - CH_2 -、- $CHMe$ -、- CMe_2 -、- $CH_2 - CH_2$ -、- $CF_2 - CH_2$ -
 - $CH_2 - CMe_2$ -、- $CH_2 - CH_2 - CH_2$ - または - $CH_2 - CH_2 - CMe_2$ - である。

20

30

【 0 0 6 3 】

ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_5$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_4$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_5 アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハロからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されている、上記したようなアルケニレン基である。

40

【 0 0 6 4 】

ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_5$ アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非

50

置換 $C_2 \sim C_3$ アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、置換または非置換 C_5 アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハロからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されている、上記したようなアルキニレン基である。

【0065】

さらに、ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキレン、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 \sim 2$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニレン (alkenylene)、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルケニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニレン、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルキニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルキニレンである。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 L^1 または L^2 は、置換されていないか、あるいはハロ (例えば、フルオロ) または置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されている、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンあるいはヘテロアルキニレンである。

【0066】

上記で一般的に定義したように、 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、ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、または $-SO_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは 2 つの R^{A1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{A1} 基と R^{A2} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成している。

【0067】

ある特定の実施形態では、 R^1 は水素である。

【0068】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルキル、例えば Me、Et または i-Pr である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルケニル、例えば置換もしくは非置換エテニル、または置換もしくは非置換プロペニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルキニルである。

【0069】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、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。

【0070】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アリール、例えばフェニルである。

【0071】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換ヘテロアリール、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノナゾリニル (quinazonyl)、キノキサリニル (quinoxilinylyl)、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル (benzimidazolyl)、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピリドピリミジニルまたはプリニルから選択される、置換または非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換または非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、置換または非置換アルキニル、オキシ、ヒドロキシ (hydroxy)、ハロ、アルコキシ、-S-アルキル、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、置換または非置換-SO-アルキル、置換または非置換-SO₂-アルキル、置換または非置換-SO-アリール、置換または非置換-SO₂-アリール、置換または非置換-SO-ヘテロアリール、置換または非置換-SO₂-ヘテロアリール、アミノ、シアノおよびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されている。ある特定の実施形態では、 R^1 は、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルであり；それぞれは、置換されていないか、あるいはオキシ、Me、F、Cl、-CN および -CF₃ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されている。ある特定の実施形態では、 R^1 は、キノリニル、イソキノリニルまたはプリニルであり；それぞれは、置換されていないか、あるいはオキシ、Me、F、Cl、-CN および -CF₃ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されている。

【0072】

ある特定の実施形態では、 R^1 は -OR^{A1} である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、-O-キノリニル、-O-イソキノリニル、-O-プリニルであり、それぞれは、置換されていないか、あるいは Me、F、Cl、-CN および -CF₃ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されている。ある特定の実施形態では、 R^1 は、-OH または -O-CO-CH₂-CH₂-CO₂H である。

【0073】

ある特定の実施形態では、 R^1 は -SR^{A1} である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、S-キノリニル、-S-イソキノリニルまたは -S-プリニルであり、それぞれは、置換されていないか、あるいは Me、F、Cl、-CN および -CF₃ から独立に選択される1つまたは2つの基で置換されている。ある特定の実施形態では、 R^1 は -SH である。

【0074】

ある特定の実施形態では、 R^1 は -OS(=O)₂R^{A2} である。ある特定の実施形態

では、 R^1 は、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$; 例えば $-O-SO_3H$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は $-S-S(=O)_2R^{A2}$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$; 例えば $-S-SO_3H$ である。

【0075】

上記で一般的に定義したように、 R^{20} は、独立に、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{20} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{20} は、置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

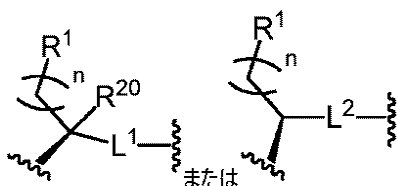
【0076】

上記に一般的に定義したように、 R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は、独立に、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{23a} と R^{23b} は一緒になって置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のうちの一方はハロゲン、例えばフルオロであり、 R^{23a} および R^{23b} の他方は、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は、ハロゲン、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は、独立に、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のそれぞれの例は Me である。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のうちの1つは H である。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のうちの一方は H であり ; 他方は置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{23a} および R^{23b} のうちの一方は H であり ; 他方は Me または Et である。ある特定の実施形態では、 R^{23a} と R^{23b} は一緒になって置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態では、 R^{23a} と R^{23b} は一緒になって置換または非置換シクロプロピルを形成している。

【0077】

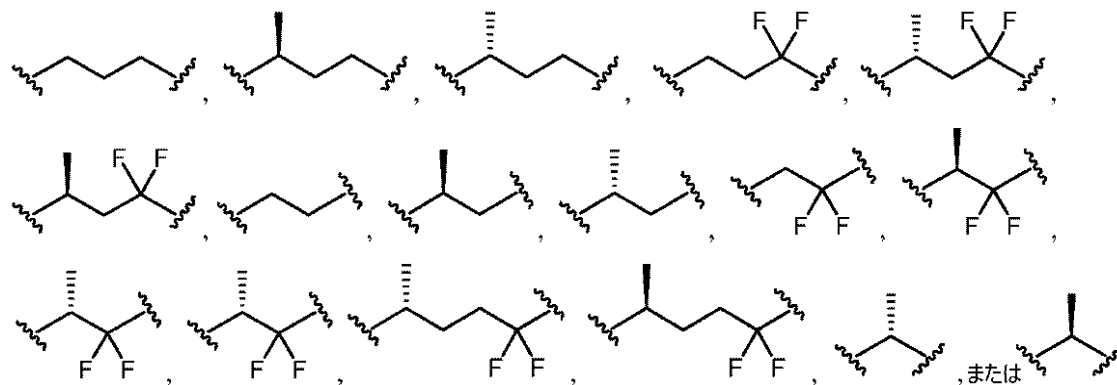
ある特定の実施形態では、基

【化8】



は式：

【化9】



のものである。

【0078】

上記で一般的に定義したように、 X^2 は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^X)$ - であり、 R^X のそれぞれの例は、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、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、またはアミノ保護基である。

【0079】

ある特定の実施形態では、 X^2 は - O - である。ある特定の実施形態では、 X^2 は - S - である。ある特定の実施形態では、 X^2 は - N (R^X) - である。ある特定の実施形態では、 R^X はアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^X は Me、Et または i - Pr である。ある特定の実施形態では、 R^X は水素である。

【0080】

ある特定の実施形態では、 X^1 は - O - であり、 X^2 は - O - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - O - であり、 X^2 は - S - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - O - であり、 X^2 は - N (R^X) - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - S - であり、 X^2 は - O - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - S - であり、 X^2 は - S - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - S - であり、 X^2 は - N (R^X) - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - N (R^X) - であり、 X^2 は - O - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - N (R^X) - であり、 X^2 は - S - である。ある特定の実施形態では、 X^1 は - N (R^X) - であり、 X^2 は - N (R^X) - である。

10

【0081】

上記で一般的に定義したように、 $R^{2,4}$ は、H、置換もしくは非置換アルキル、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、 $-C(=O)R^{E1}$ 、 $-C(=O)OR^{E1}$ 、 $-C(=O)SR^{E1}$ 、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{E2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)_2R^{E2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{E2})_2$ または $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ である。

20

【0082】

ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は水素である。

【0083】

ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は、置換または置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は、置換されていないか、または、ハロおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個もしくは複数の置換基で置換されている、アルキルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換アリールである。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は置換または置換ヘテロアリールである。

30

【0084】

ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-C(=O)R^{E1}$ であり、例えば $R^{2,4}$ は $-C(=O)(CH_2)_pCO_2H$ であり、p は 2 ~ 5 (それらを含む) の整数である。ある特定の実施形態では、p は 2 である。ある特定の実施形態では、p は 3 である。ある特定の実施形態では、p は 4 である。ある特定の実施形態では、p は 5 である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-C(=O)OR^{E1}$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-C(=O)SR^{E1}$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-C(=O)N(R^{E1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-S(=O)_2R^{E2}$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-S(=O)_2OR^{E1}$; 例えば $-SO_3H$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-P(=O)_2R^{E2}$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-P(=O)_2OR^{E1}$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-P(=O)(OR^{E1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-P(=O)(R^{E2})_2$ である。ある特定の実施形態では、 $R^{2,4}$ は $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ である。

40

【0085】

上記で一般的に定義したように、下付き文字 n は 0、1、2 または 3 である。ある特定

50

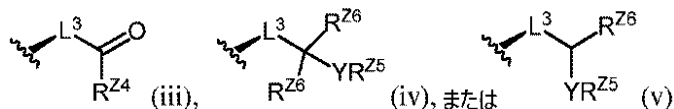
の実施形態では、 n は 0 である。ある特定の実施形態では、 n は 1 である。ある特定の実施形態では、 n は 2 である。ある特定の実施形態では、 n は 3 である。

Z が式 (iii)、(iv) または (v) の基である種々の実施形態

【0086】

ある特定の実施形態では、 Z は式 (iii)、(iv) または (v) :

【化10】



10

の基である。

【0087】

ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキレン、例えば置換もしくは非置換 $C_1 \sim 2$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキレン、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、例えば置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルケニレン、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニレン、例えば置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキニレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキニレン、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキニレン、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキニレンである。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換されていないか、あるいはハロ（例えば、フルオロ）、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび / または $-OR^{Z5}$ で置換されている、アルキレン、アルケニレンあるいはアルキニレンである。

20

【0088】

さらに、ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキレン、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 \sim 2$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニレン、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルケニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換または非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニレン、例えば置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_3 \sim 4$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_4 \sim 5$ アルキニレン、または置換もしくは非置換ヘテロ $C_5 \sim 6$ アルキニレンである。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 L^3 は、置換されていないか、あるいはハロ（例えば、フルオロ）、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび / または $-OR^{Z5}$ で置換されている、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンあるいはヘテロアルキニレンである。

30

40

【0089】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、少なくとも 1 つの R^{Z5} は水素である。

【0090】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも 1 つの例は、置換または非置換アルキル、例えば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 $C_1 \sim 2$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。例示的な $R^{Z5} C_1 \sim 6$ アルキル基としては、これ

50

らに限定されないが、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、ならびにアルコキシ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられる。

10

【0091】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルケニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルケニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルケニルである。

【0092】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルキニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキニルである。

20

【0093】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換カルボシクリル、例えば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 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。

【0094】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば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 3～4員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4～5員ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換 5～6員ヘテロシクリルである。

30

【0095】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アリール、例えば置換または非置換フェニルである。

【0096】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} の少なくとも1つの例は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば任意選択で置換されている 5～6員ヘテロアリールである。

40

【0097】

上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z5} は、保護基、例えば酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基である。

【0098】

2つの R^{Z5} が窒素原子と結合している、ある特定の実施形態では、これらの2つの R^{Z5} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環、例えば置換もしくは非置換ピペリジニル、置換もしくは非置換ピペラジニル、または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成している。

【0099】

50

さらに、上記または以下の例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z6} のそれぞれの例は、独立に、水素、置換もしくは非置換アルキルであるか、または2つの R^{Z6} 基は一緒になって C_{3-6} 炭素環式環を形成している。

【0100】

ある特定の実施形態では、 R^{Z6} の少なくとも1つの例は水素である。

【0101】

ある特定の実施形態では、 R^{Z6} の少なくとも1つの例は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{Z4}C_{1-6}$ アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、イソブチル(C_4)、*n*-ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第三アミル(C_5)、*n*-ヘキシル(C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、ならびにアルコキシ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$)が挙げられる。

10

20

【0102】

ある特定の実施形態では、2つの R^{Z6} 基は一緒になって C_{3-6} 炭素環式環、例えば、置換もしくは非置換シクロプロピル、置換もしくは非置換シクロブチル、置換もしくは非置換シクロペンチル、または置換もしくは非置換シクロヘキシル環を形成している。

【0103】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{Z4}C_{1-6}$ アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、イソブチル(C_4)、*n*-ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第三アミル(C_5)、*n*-ヘキシル(C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、ならびにアルコキシ基で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$)が挙げられる。

30

40

【0104】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換アルケニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニルである。

【0105】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換アルキニル、例えば置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非

50

置換 $C_3 \sim C_4$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_5$ アルキニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim C_6$ アルキニルである。

【0106】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換カルボシクリル、例えば置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_5$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリルである。

【0107】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば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 3 ~ 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 ~ 5 員ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

10

【0108】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換アリール、例えば置換または非置換フェニルである。

【0109】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば任意選択で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0110】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は $-OR^{Z5}$ であり、 R^{Z5} は本明細書で定義する通りであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6) である。

20

【0111】

ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は $-SR^{Z5}$ であり、 R^{Z5} は本明細書で定義する通りであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6) である。

30

【0112】

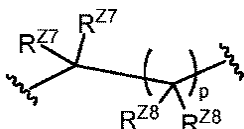
ある特定の実施形態では、 R^{Z4} は $-N(R^{Z5})_2$ であり、例えば R^{Z4} は $-NH_2$ または $-NHR^{Z5}$ であり、 R^{Z5} は本明細書で定義する通りであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6) であるか、あるいは R^{Z4} は $-N(R^{Z5})_2$ であり、2つの R^{Z5} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環、例えば置換もしくは非置換ピペリジニル、置換もしくは非置換ピペラジニル、または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成している。

40

【0113】

特定の L^3 アルキレン基を本明細書で考慮する。例えば、ある特定の実施形態では、 L^3 は式：

【化 1 1】



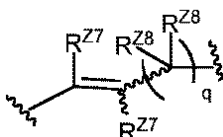
のアルキレン基である。ここで、 p は 1、2 または 3 であり； R^{Z7} および R^{Z8} のそれぞれの例は、独立に、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、または $-OR^{Z5}$ である。ある特定の実施形態では、 p は 1 である。ある特定の実施形態では、 p は 2 である。ある特定の実施形態では、 p は 3 である。

【0 1 1 4】

10

特定の L^3 アルケニレン基も本明細書で考慮する。例えば、ある特定の実施形態では、 L^3 は式：

【化 1 2】



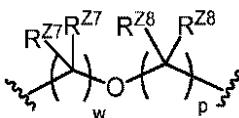
のアルケニレン基である。ここで、 q は 0、1 または 2 であり； R^{Z7} および R^{Z8} のそれぞれの例は、独立に、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、または $-OR^{Z5}$ である。ある特定の実施形態では、 q は 0 である。ある特定の実施形態では、 q は 1 である。ある特定の実施形態では、 q は 2 である。

20

【0 1 1 5】

特定の L^3 ヘテロアルキレン基も本明細書で考慮する。例えば、ある特定の実施形態では、 L^3 は式：

【化 1 3】



のヘテロアルキレン基である。ここで、 w は 0 または 1 であり、 p は 1、2 または 3 であるか、あるいは w は 1 であり、 p は 0、1、2 または 3 であり； R^{Z7} および R^{Z8} のそれぞれの例は、独立に、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、または $-OR^{Z5}$ である。

30

【0 1 1 6】

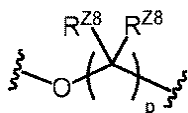
ある特定の実施形態では、 p は 0 である。ある特定の実施形態では、 p は 1 である。ある特定の実施形態では、 p は 2 である。ある特定の実施形態では、 p は 3 である。ある特定の実施形態では、 w は 0 である。ある特定の実施形態では、 w は 1 である。ある特定の実施形態では、 w は 0 であり、 p は 1 である。ある特定の実施形態では、 w は 0 であり、 p は 2 である。ある特定の実施形態では、 w は 0 であり、 p は 3 である。ある特定の実施形態では、 w は 1 であり、 p は 1 である。ある特定の実施形態では、 w は 1 であり、 p は 2 である。ある特定の実施形態では、 w は 1 であり、 p は 3 である。

40

【0 1 1 7】

例えば、 w が 0 である、ある特定の実施形態では、式：

【化 1 4】



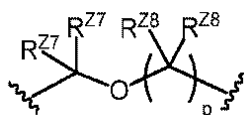
の L^3 ヘテロアルキレン基が提供される。ここで、 p および R^{Z8} は本明細書で定義される通りである。

50

【0118】

w が 1 である、ある特定の実施形態では、式：

【化15】



の L^3 ヘテロアルキレン基が提供される。ここで、 p 、 R^{Z7} および R^{Z8} は本明細書で定義される通りである。

【0119】

ある特定の実施形態では、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの例は水素である。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの例は、ハロ、例えばフルオロである。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの例は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な R^{Z7} C_{1-6} アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ超のクロロ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、ならびにアルコキシ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられる。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの例は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ (Et) または $-CH(CH_3)_2$ (iPr) である。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの例は、 $-OR^{Z5}$ 、例えば $-OH$ である。

【0120】

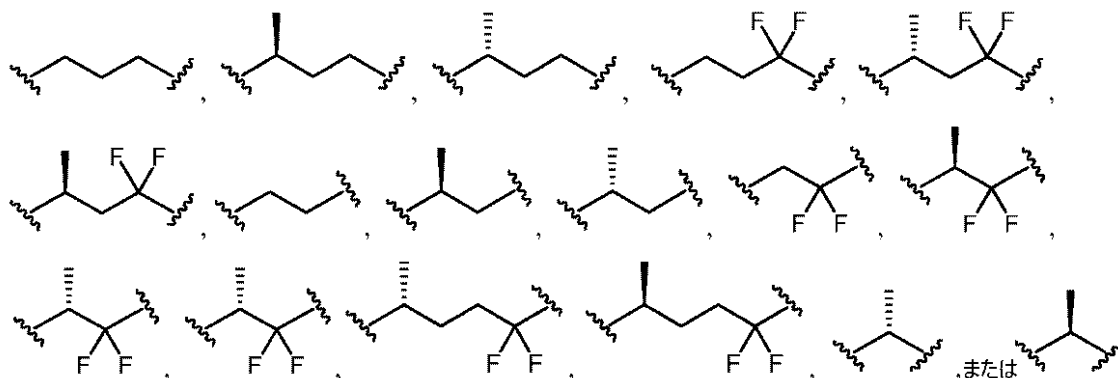
ある特定の実施形態では、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの例は水素である。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの例は、ハロ、例えばフルオロである。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの例は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な R^{Z8} C_{1-6} アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ超のフルオロ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれ超のクロロ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、ならびにアルコキシ基で置換されている C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられる。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z8} の少なくとも

1つの例は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et) または $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iPr) である。上記例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態では、 R^{Z8} の少なくとも1つの例は、 $-\text{OR}^{Z5}$ 、例えば $-\text{OH}$ である。

【0121】

例示的な L^3 アルキレン基としては、これらに限定されないが：

【化16】



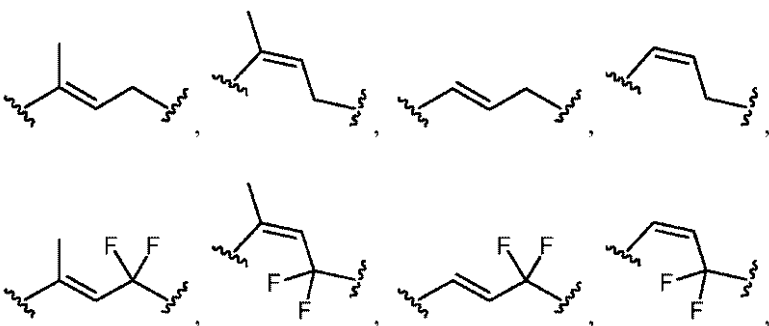
10

が挙げられる。

【0122】

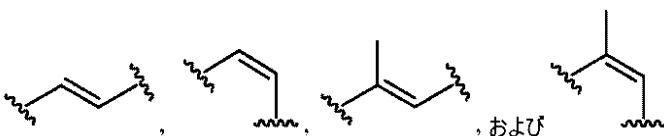
例示的な L^3 アルケニレン基としては、これらに限定されないが：

【化17】



20

【化18】



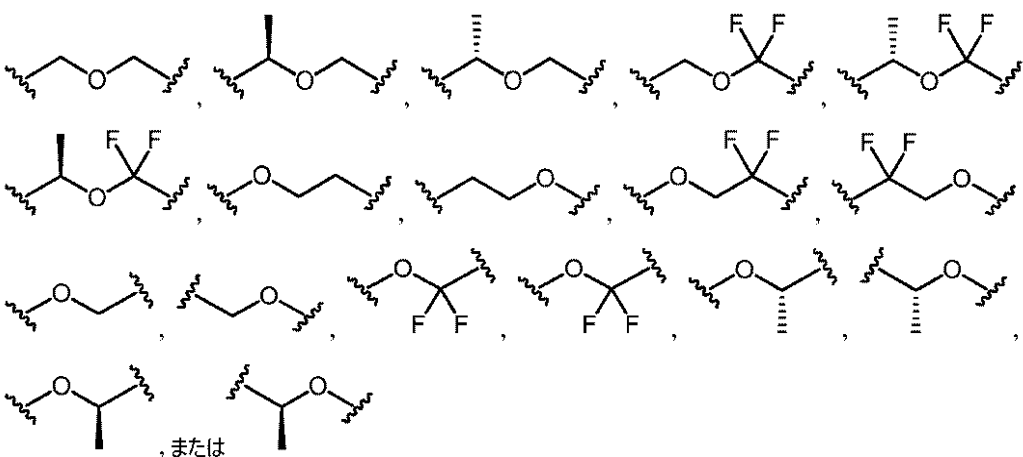
30

が挙げられる。

【0123】

例示的な L^3 ヘテロアルキレン基としては、これらに限定されないが：

【化19】



40

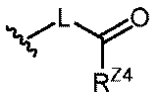
50

が挙げられる。

【 0 1 2 4 】

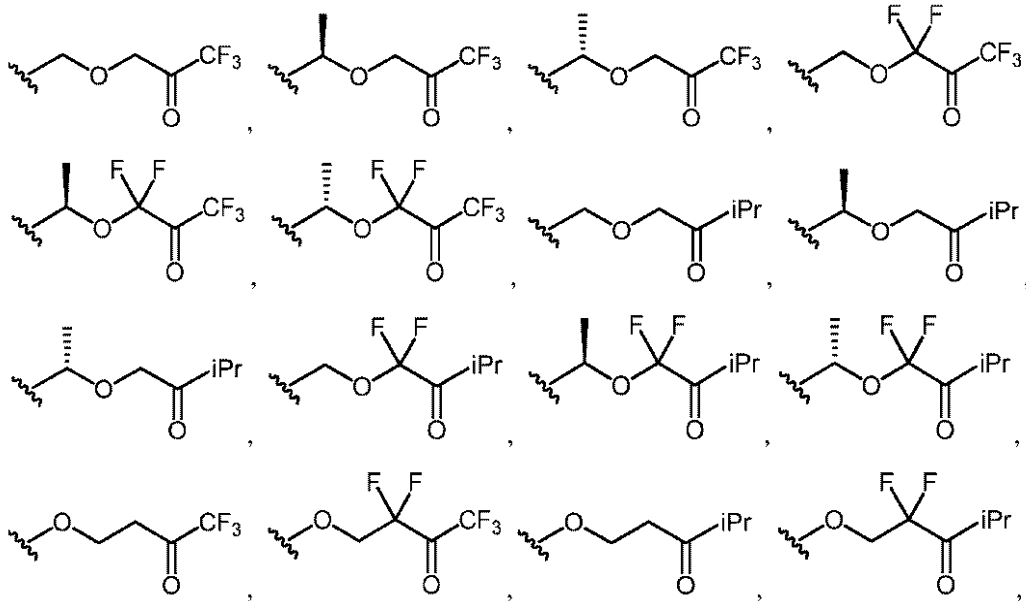
ある特定の実施形態では、 L^3 がアルキレンまたはヘテロアルキレン基である基

【 化 2 0 】



は式：

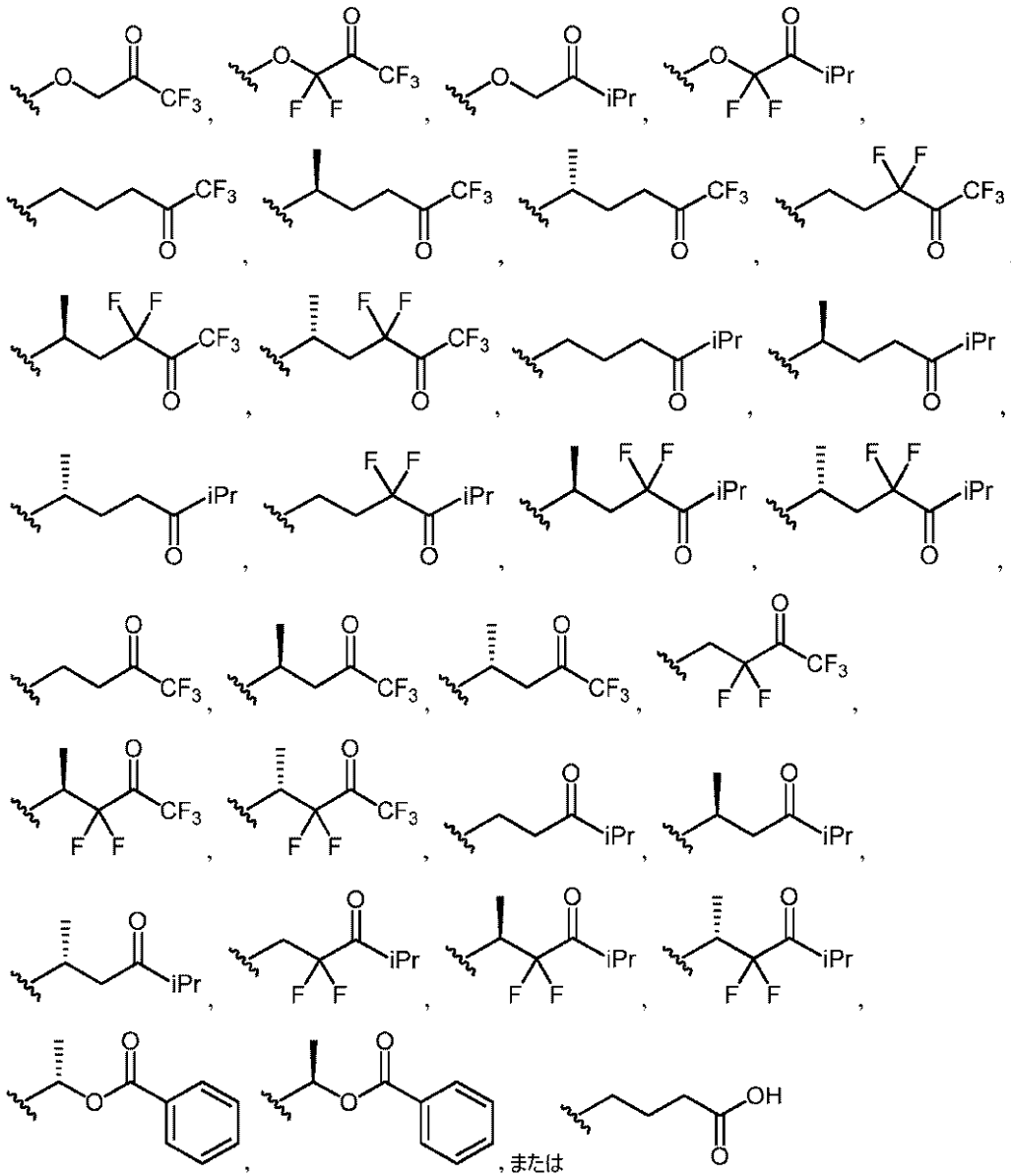
【 化 2 1 】



10

20

【化 2 2】

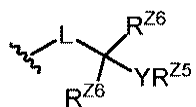


のものである。

【0 1 2 5】

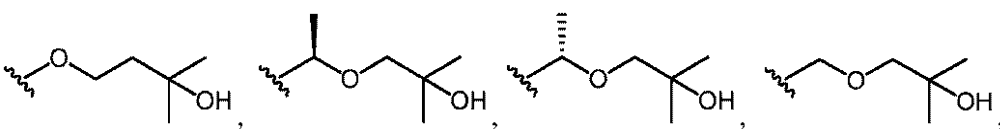
ある特定の実施形態では、Yが-O-であり、L³がアルキレンまたはヘテロアルキレン基である基

【化 2 3】



は式：

【化 2 4】

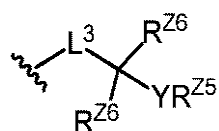


10



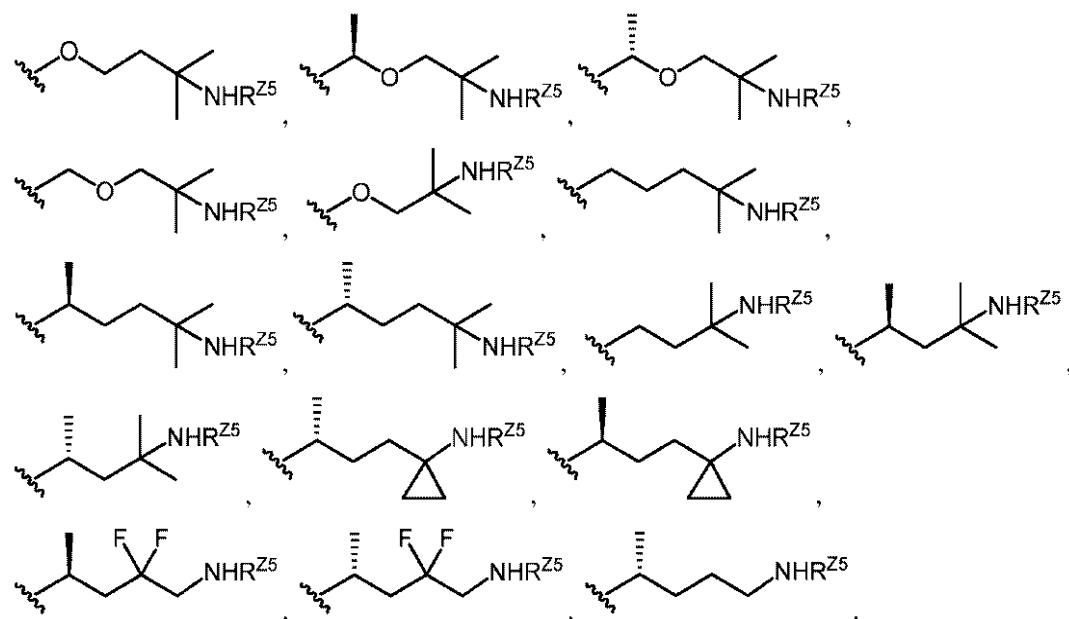
【 0 1 2 6 】

【化 2 6】

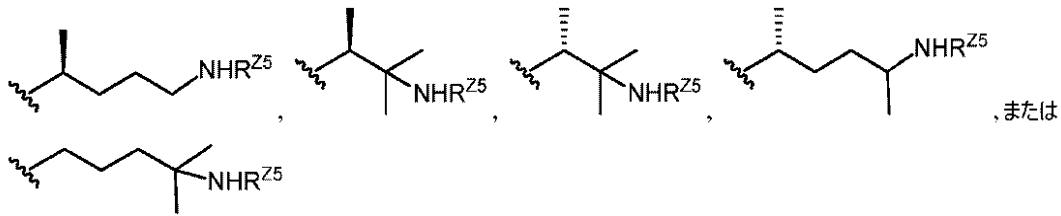


30

【化 2 7】



【化 2 8】

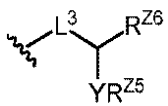


のものである。

【 0 1 2 7】

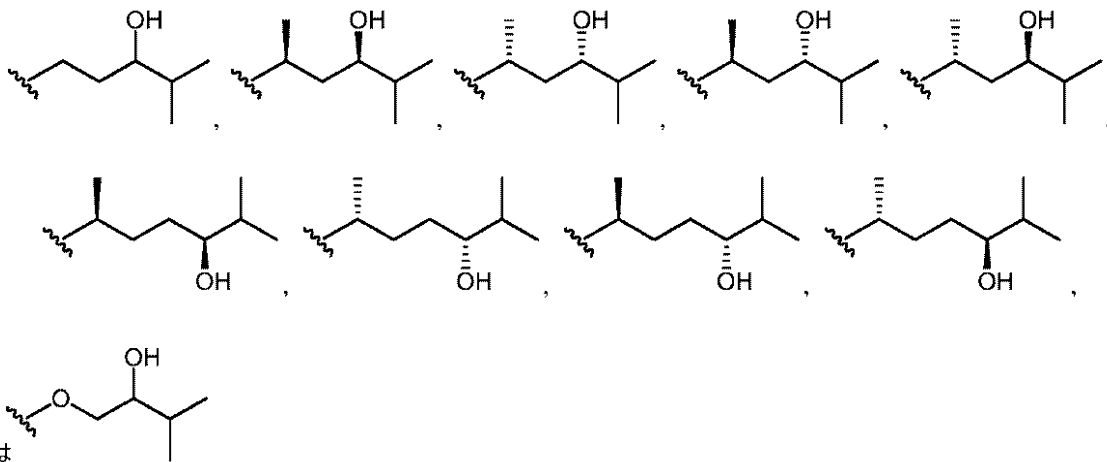
ある特定の実施形態では、Yが-O-であり、L³がアルキレンまたはヘテロアルキレン基である基 10

【化 2 9】



は式：

【化 3 0】



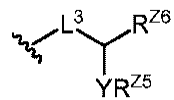
または

のものである。

【 0 1 2 8】

ある特定の実施形態では、Yが-NH-であり、L³がアルキレンまたはヘテロアルキレン基である基

【化 3 1】

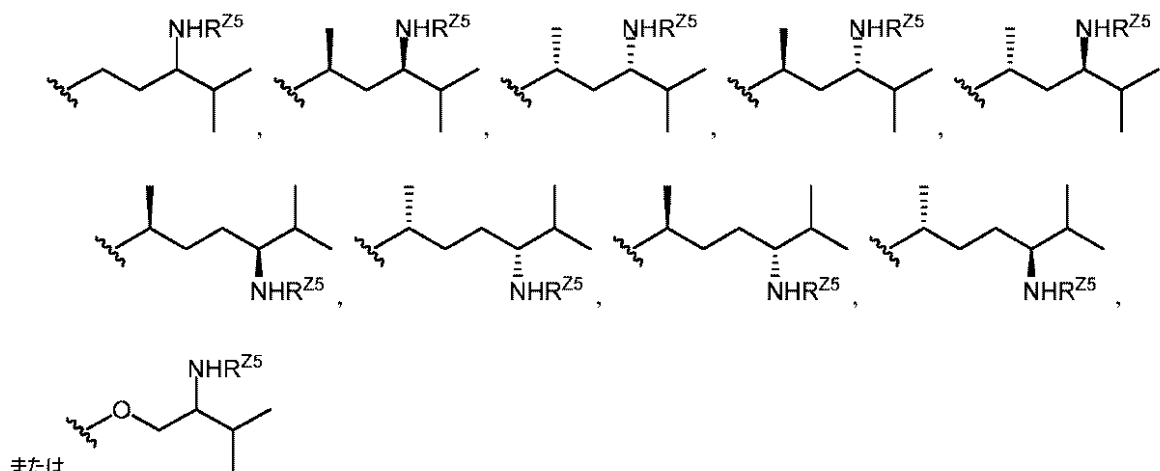


は式：

20

30

【化 3 2】



10

のものである。

R^2 、 R^{11a} および R^{11b} の種々の実施形態

【0129】

上記で一般的に定義したように、 R^2 、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれの例は、独立に、H、-OH、ハロ、置換も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、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしく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、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、または $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、かつ/あるいは R^{11a} と R^{11b} は一緒になってオキソ(=O)基を形成している。

20

30

【0130】

ある特定の実施形態では、 R^2 はHである。ある特定の実施形態では、 R^2 は置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は置換または非置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 は $-SR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 は $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、H、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、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、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、または $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 はF、Cl、Me、Et、n-Pr、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、エチニル、ヒドロキシブチニル、メトキシプロピニル、クロロエチニルまたはシクロプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は CF_3 、アミノまたはジメチルアミノである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、アルファ位の非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ベータ位の非水素基である。

40

【0131】

ある特定の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれの例は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} のうちの1つは水素である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} のうちの一方は水素であり；他方は $-OR^{B1}$ 、

50

SR^{B1} または $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} のうちの一方は H であり；他方は $-OH$ 、 $-OMe$ 、アミノまたはジアルキルアミノである。ある特定の実施形態では、 R^{11b} は非水素基であり、 R^{11a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は非水素基であり、 R^{11b} は水素である。

【0132】

ある特定の実施形態では、 R^{11a} と R^{11b} は一緒になってオキシ基を形成している。

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} の種々の実施形態

【0133】

上記で一般的に定義したように、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれの例は、独立に、水素、 $-OH$ 、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、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、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、または $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、 R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子と結合している場合には酸素保護基、硫黄原子と結合している場合には硫黄保護基、窒素原子と結合している場合には窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{B1} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しており； R^{B2} 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か、あるいは R^{B1} 基と R^{B2} 基は一緒になって置換または非置換複素環式環を形成しているか；あるいは、任意選択で、 R^{4a} と R^{4b} および / または R^{7a} と R^{7b} のそれぞれは一緒になってオキシ(=O)基を形成している。

【0134】

ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のそれぞれの例は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のうちの一方は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のうちの一方は水素であり；他方は、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、または置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のうちの一方は水素であり；他方は、Me、Et、エテニル、エチニル、プロペニルまたはプロビニルである。ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のそれぞれは、独立に、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{4a} および R^{4b} のそれぞれは Me である。

【0135】

ある特定の実施形態では、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれの例は水素である。

【0136】

上記で一般的に定義したように、 R^{6a} および R^{6b} のそれぞれは、独立に、水素、ハロ、置換も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は

10

20

30

40

50

非置換アルキニルであり、

【化 3 3】

は単結合または二重結合を表し、ただし、環 B 中に二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの 1 つは存在しないという前提であり、環 B 中に単結合が存在する場合、C 5 の水素はアルファ位またはベータ位にあるという前提である。

【0 1 3 7】

【化 3 4】

10

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のそれぞれの例は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のそれぞれの例は、ハロ、例えばフルオロである。

【0 1 3 8】

【化 3 5】

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} は、ハロ、置換も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。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} はハロ（例えば、フルオロ）である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルキニルである。

20

【0 1 3 9】

【化 3 6】

30

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素であり、 R^{6a} は、ハロ、置換も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。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素であり、 R^{6a} はハロ（例えば、フルオロ）である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素であり、 R^{6a} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素であり、 R^{6a} は置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素であり、 R^{6a} は置換または非置換アルキニルである。

40

【0 1 4 0】

【化 3 7】

が二重結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は水素である。

【化 3 8】

50

が二重結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は、ハ口、例えばフルオロである。

【化 39】

 が二重結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換アルキル、例えば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 $C_1 \sim 2$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【化 40】

10

 が二重結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は置換または非置換アルケニルである。

【化 41】

 が二重結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} は置換または非置換アルキニルである。

【0141】

20

上記で一般的に定義したように、 R^{17} は、水素、ハ口、置換もしくは非置換アルキル、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 $-OR^{D1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{17} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{17} はハ口である。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換アリールである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は置換または非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、 R^{17} は $-OR^{D1}$ (例えば、 $-OH$) である。

30

【0142】

上記で一般的に定義したように、 R^{14} は、 H または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{14} は H である。ある特定の実施形態では、 R^{14} は置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

【0143】

上記で一般的に定義したように、 R^{18} は、独立に、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{18} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{18} は置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

40

【0144】

上記で一般的に定義したように、 R^{19} は、独立に、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{19} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{19} は置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

【0145】

ある特定の実施形態では、 R^{14} は水素であり、 R^{18} は $-CH_3$ であり、 R^{19} は $-CH_3$ である。

【0146】

ある特定の実施形態では、 R^{14} は水素であり、 R^{18} は $-CH_3$ であり、 R^{19} は水素である。

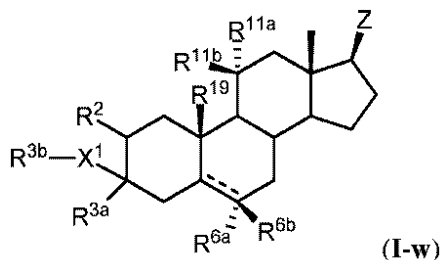
50

式 (I) の追加の実施形態

【 0 1 4 7 】

上記実施形態の種々の組合せを、本明細書でさらに考慮する。例えば、ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は式 (I - w) :

【化 4 2】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくは N - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は水素である。ある特定の実施形態では、C 3 位の基 - $X^1 R^{3b}$ はベータである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、

【化 4 3】

=====

は単結合を表し、 R^5 はアルファ (下) であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 4 4】

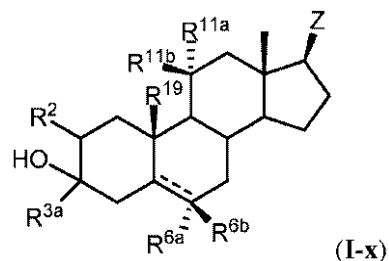
=====

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。

【 0 1 4 8 】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は式 (I - x) :

【化 4 5】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくは N - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、C 3 位の基 - OH はベータである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、

【化 4 6】

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

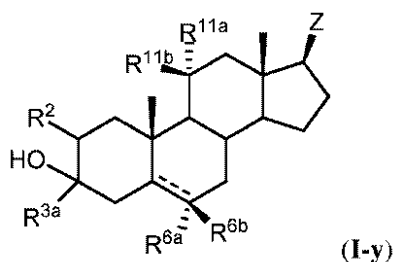
【化 4 7】

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の
10 実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。

【0149】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は式（I - y）：

【化 4 8】



20

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互
変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の
実施形態では、C 3 位の基 - OH はベータである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、
水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素ま
たは - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水
素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、
30

【化 4 9】

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

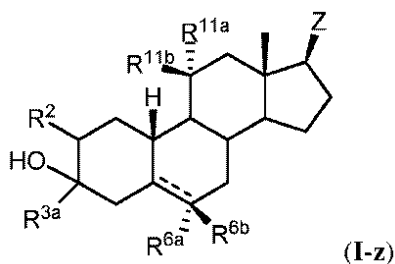
【化 5 0】

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。あ
る特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の
40 実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素で
ある。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。
。

【0150】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は式（I - z）：

【化 5 1】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキッドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、C3位の基-OHはベータである。ある特定の実施形態では、R^{3a}は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R²は水素または-OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、R^{11a}は水素であり、R^{11b}は水素または-OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、

【化 5 2】

=====

は単結合を表し、R⁵はアルファ(下)であり、R^{6a}は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 5 3】

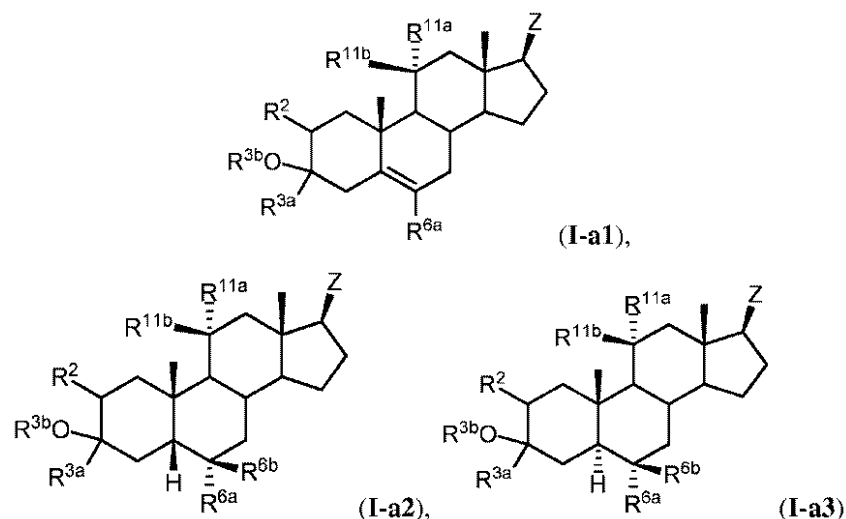
=====

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{6b}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、R^{6a}は水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらもハロ、例えばフルオロである。

【0151】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-a1)、(I-a2)または(I-a3)

【化 5 4】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキッドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、R^{3b}は水素である。ある特定の実施形態では、C3位の基-OR^{3b}はベータである。ある特定の実施形態では、R^{3a}は、水素または置換もしくは非置換アル

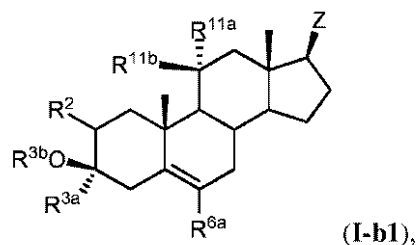
キルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。

【0152】

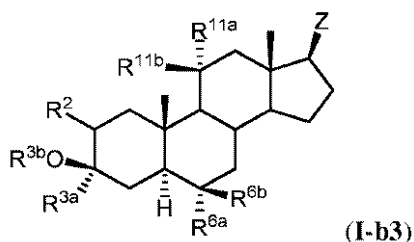
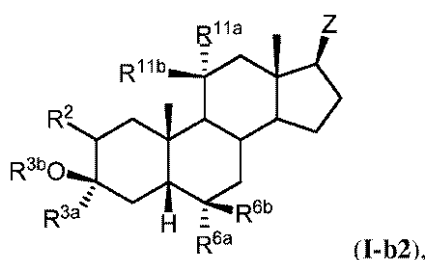
ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-b1)、(I-b2) または (I-b3) :

【化55】

10



20



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。

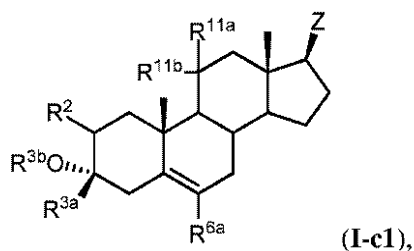
30

【0153】

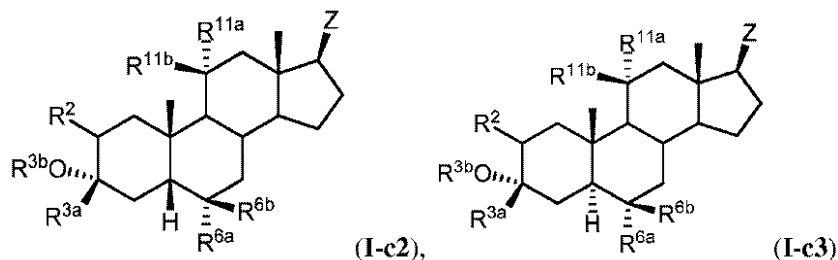
ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-c1)、(I-c2) または (I-c3) :

【化56】

40



【化 5 7】

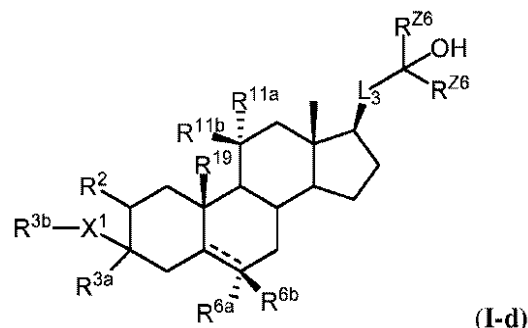


の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、R^{3b}は水素である。ある特定の実施形態では、R^{3a}は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R²は水素または - OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、R^{11a}は水素であり、R^{11b}は水素または - OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{6b}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、R^{6a}は水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらもハロ、例えばフルオロである。

【0154】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I - d) :

【化 5 8】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、R^{3b}は水素である。ある特定の実施形態では、C 3 位の基 - X¹R^{3b}はベータである。ある特定の実施形態では、R^{3a}は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、R²は水素または - OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、R^{11a}は水素であり、R^{11b}は水素または - OR^{B1}である。ある特定の実施形態では、

【化 5 9】

は単結合を表し、R⁵はアルファ（下）であり、R^{6a}は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 6 0】

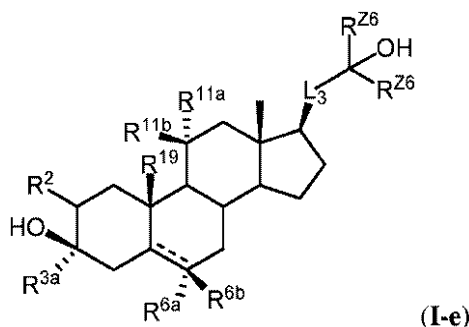
は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{6b}はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、R^{6a}は水素である。ある特定の実施形態では、R^{6a}とR^{6b}はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、R¹⁹はメチルである。ある特定の実施形態では、各R^{Z6}

は、独立に、水素またはメチルである。

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態では、化合物は式 (I - e) :

【 化 6 1 】



10

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、

【 化 6 2 】

=====

20

は単結合を表し、 R^5 はアルファ (下) であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

【 化 6 3 】

=====

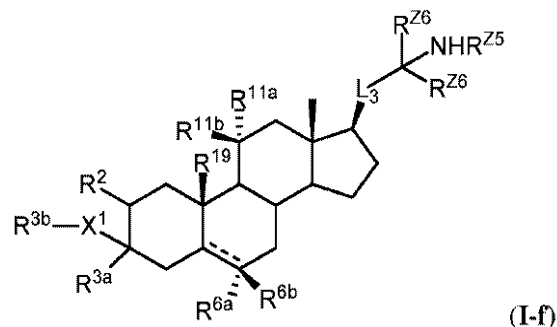
は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。ある特定の実施形態では、各 R^{Z6} は、独立に、水素またはメチルである。

30

【 0 1 5 6 】

ある特定の実施形態では、化合物は式 (I - f) :

【 化 6 4 】



40

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は水素である。ある特定の実施形態では、C 3 位の基 - X^1R^{3b} はベータである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または $-OR^{B1}$ である。ある

50

特定の実施形態では、

【化 6 5】

=====

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 6 6】

=====

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。ある特定の実施形態では、各 R^{Z6} は、独立に、水素またはメチルである。ある特定の実施形態では、 R^{Z5} は、水素またはメチルである。

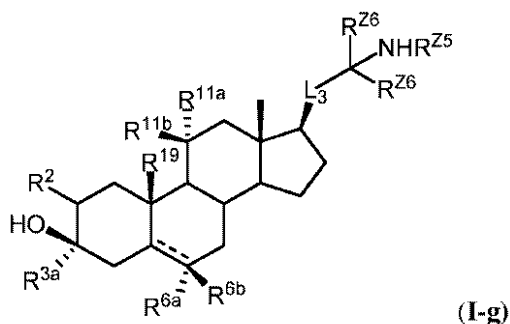
10

【0 1 5 7】

ある特定の実施形態では、化合物は式（I - g）：

【化 6 7】

20



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態では、

30

【化 6 8】

=====

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 6 9】

=====

40

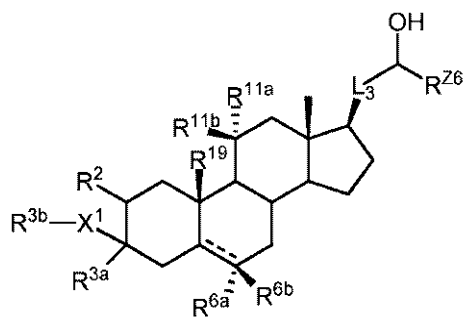
は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。ある特定の実施形態では、各 R^{Z6} は、独立に、水素またはメチルである。ある特定の実施形態では、 R^{Z5} は、水素またはメチルである。

【0 1 5 8】

ある特定の実施形態では、化合物は式（I - h）：

50

【化 7 0】



10

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3b} は水素である。ある特定の実施形態では、C 3 位の基 - $X^1 R^{3b}$ はベータである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、

【化 7 1】

20

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

【化 7 2】

30

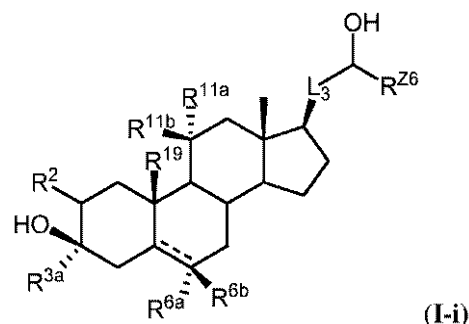
は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。ある特定の実施形態では、 R^{Z6} はイソプロピルである。

【0159】

ある特定の実施形態では、化合物は式 (I - i) :

【化 7 3】

40



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せである。ある特定の実施形態では、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、 R^{11a} は水素であり、 R^{11b} は水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態では、

【化 7 4】

は単結合を表し、 R^5 はアルファ（下）であり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、

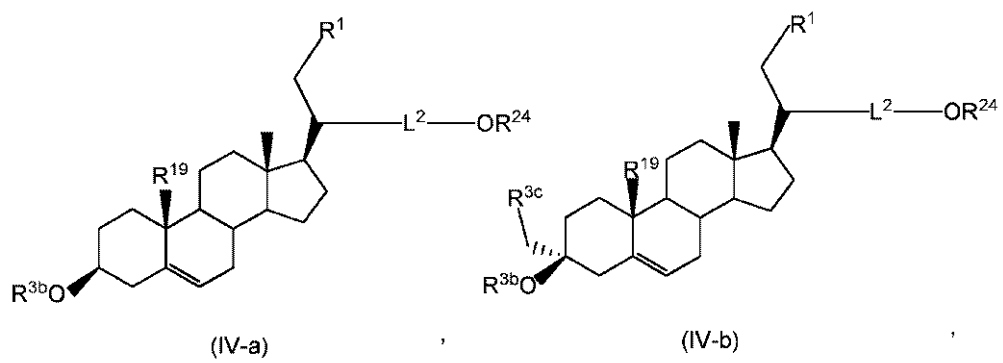
【化 7 5】

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルである。ある特定の
10
の実施形態では、 R^{6b} はハロ例えばフルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもハロ、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^{19} はメチルである。ある特定の実施形態では、 R^{26} はイソプロピルである。

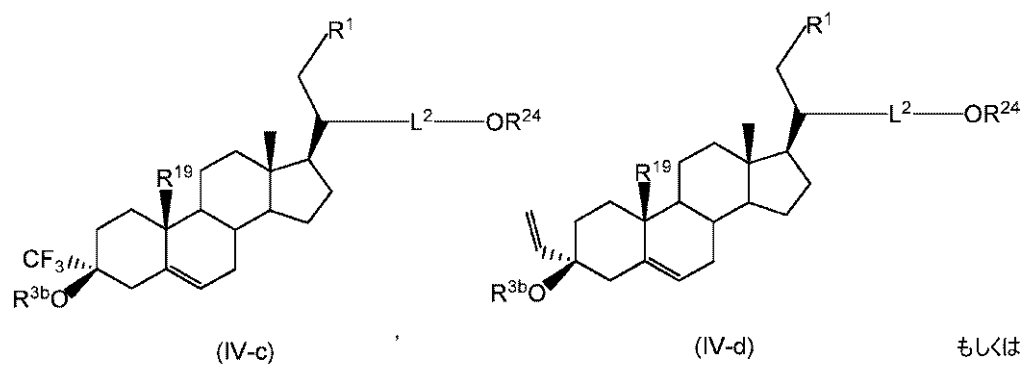
【0 1 6 0】

式（I）の追加の実施形態は以下の式：

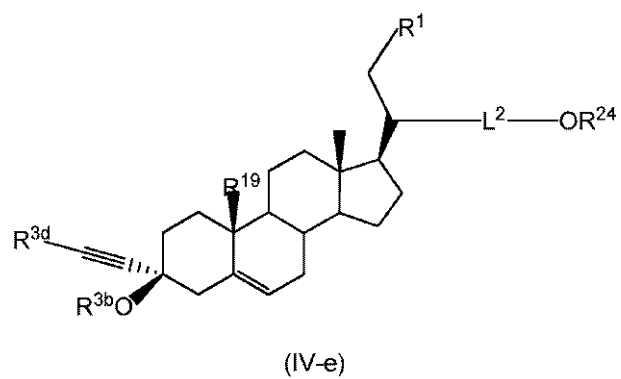
【化 7 6】



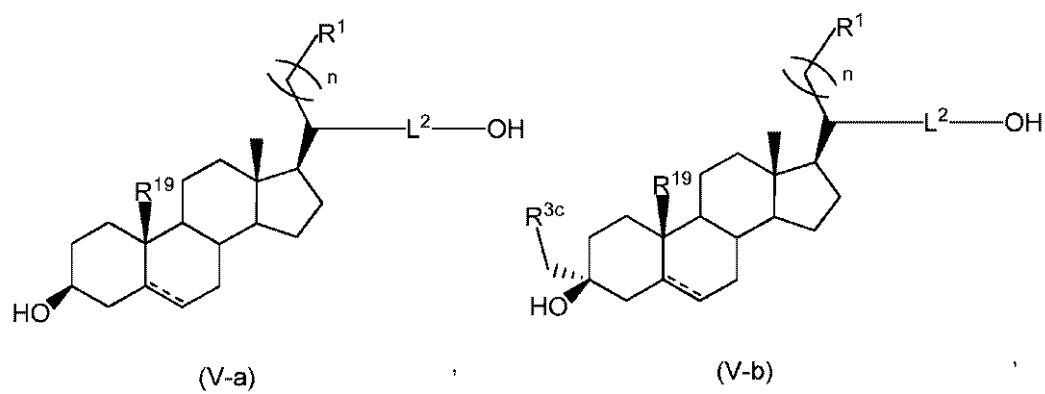
10



20

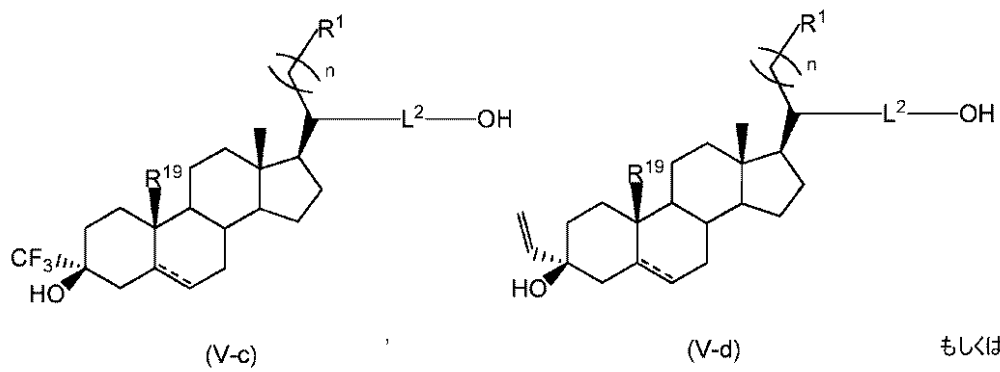


30

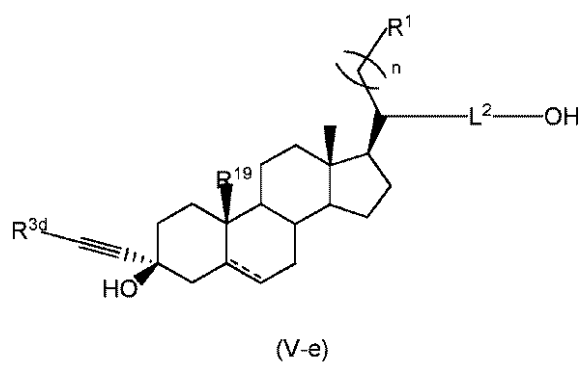


40

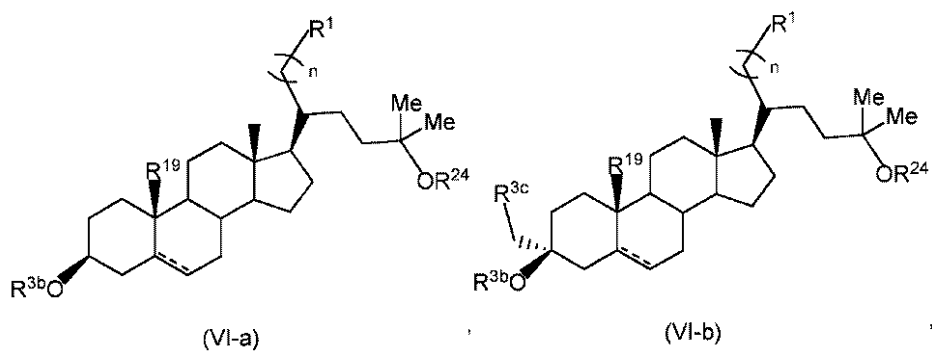
【化 7 7】



10

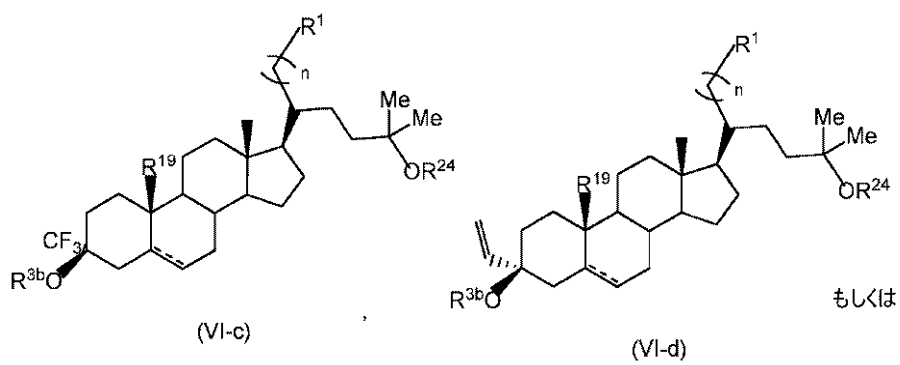


20

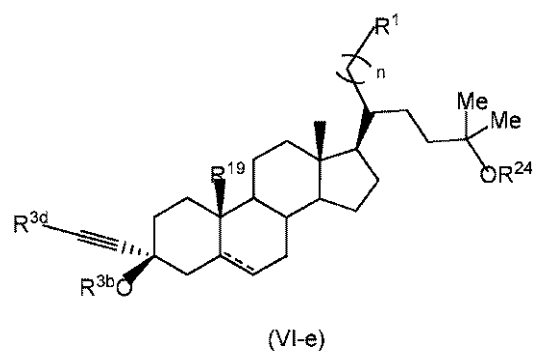


30

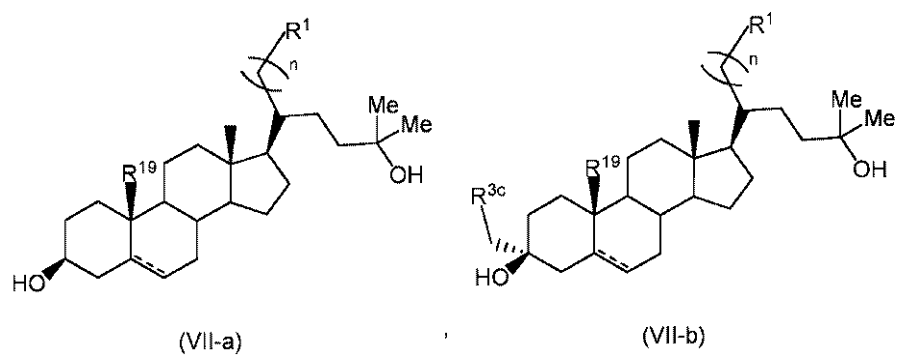
【化 7 8】



10

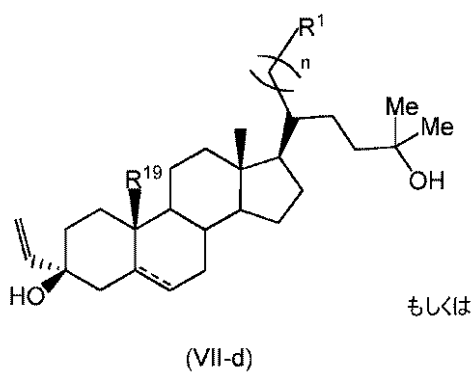
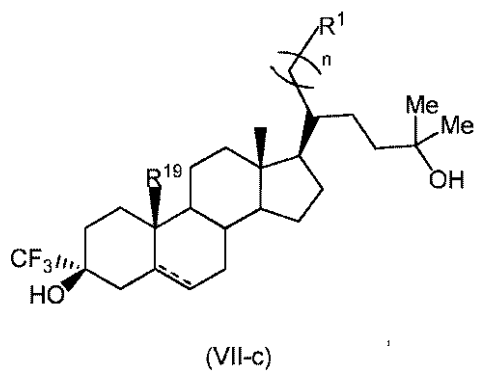


20



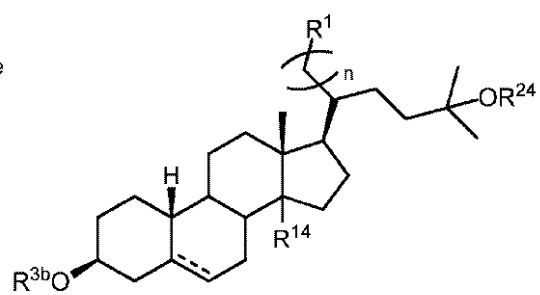
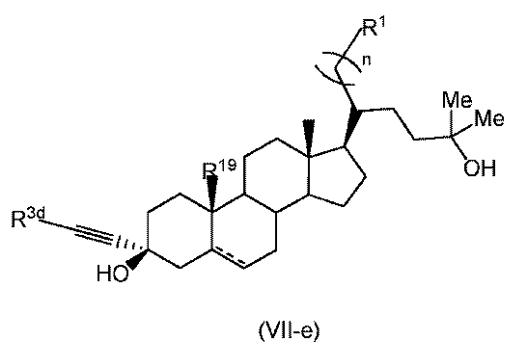
30

【化 7 9】

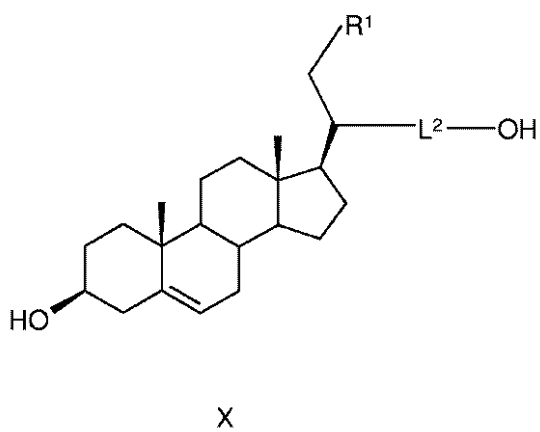
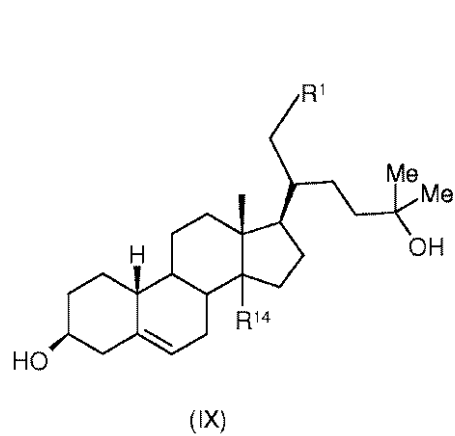


もしくは

10

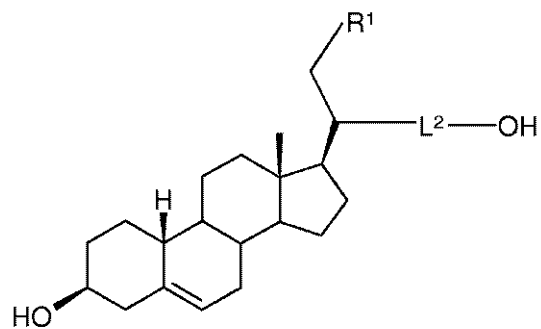


20



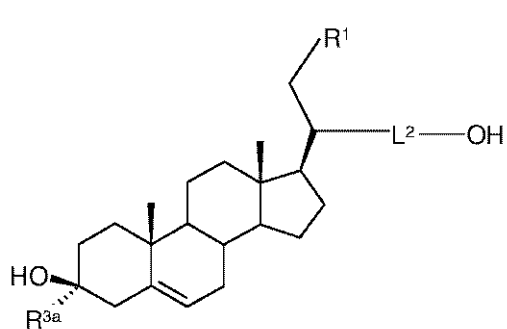
30

【化 8 0】



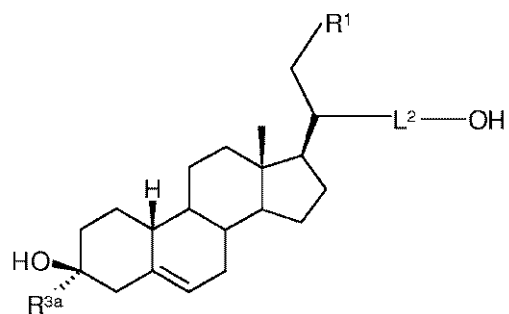
XI

10



XIIa

または



XIIb

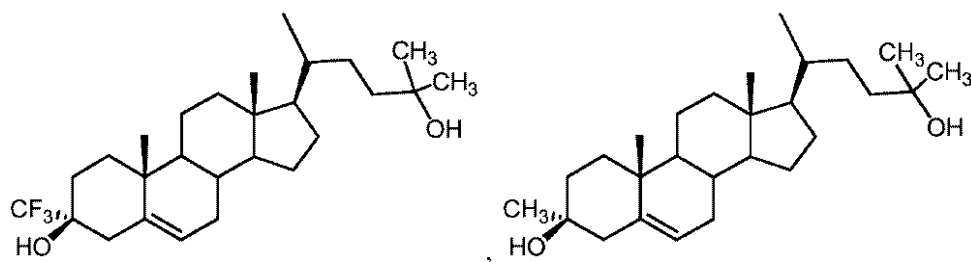
20

の化合物を含む。

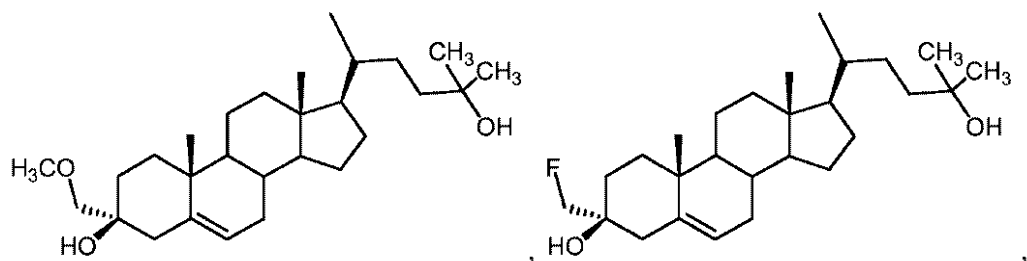
【 0 1 6 1】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

【化 8 1】

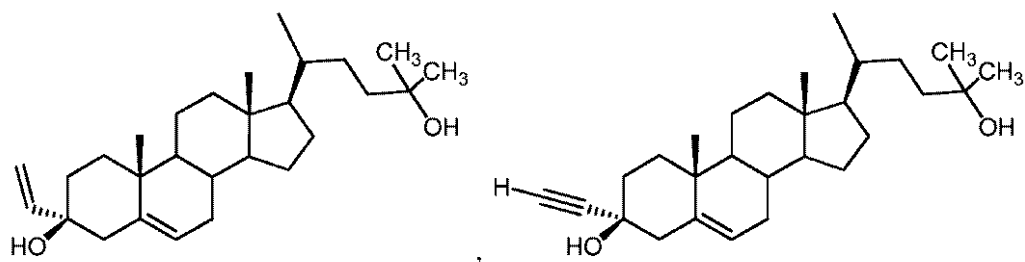


30

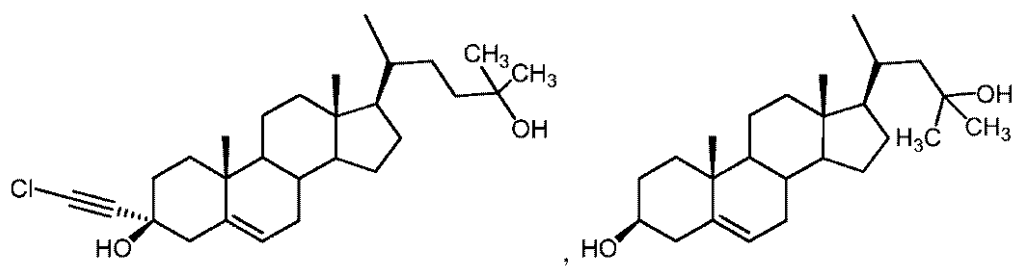


40

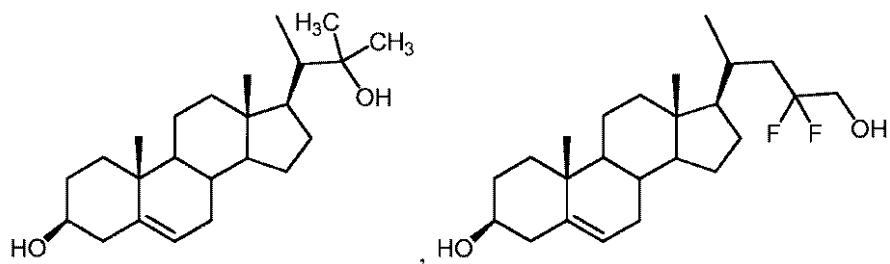
【化 8 2】



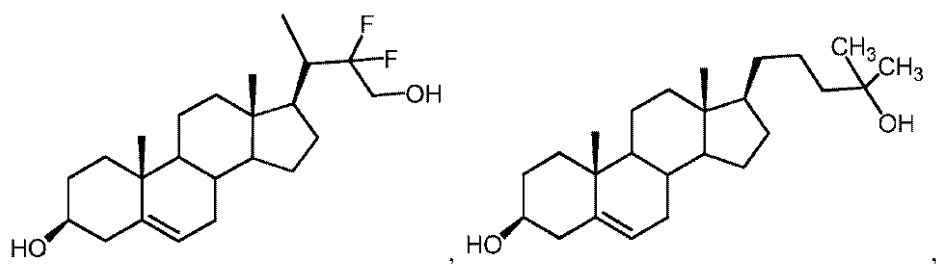
10



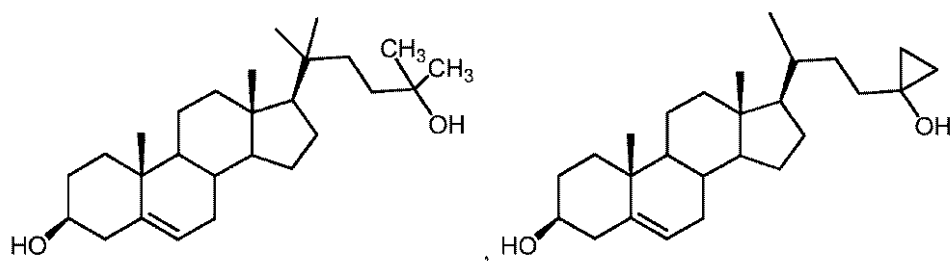
20



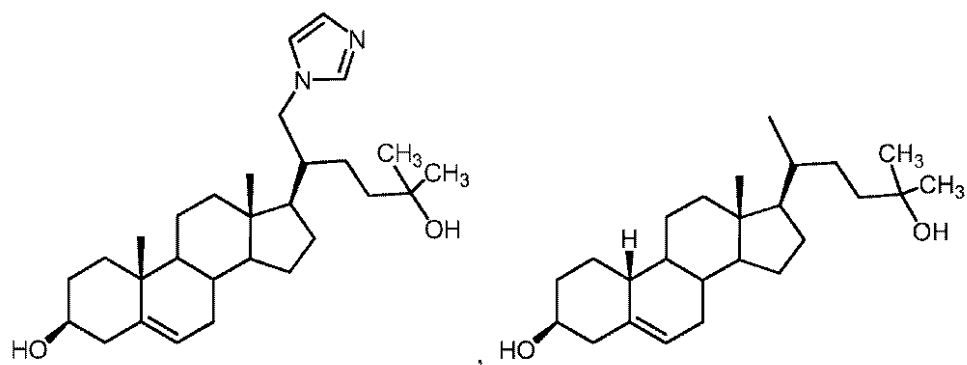
30



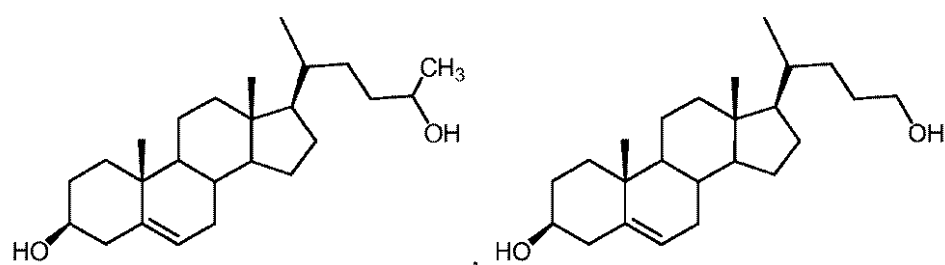
40



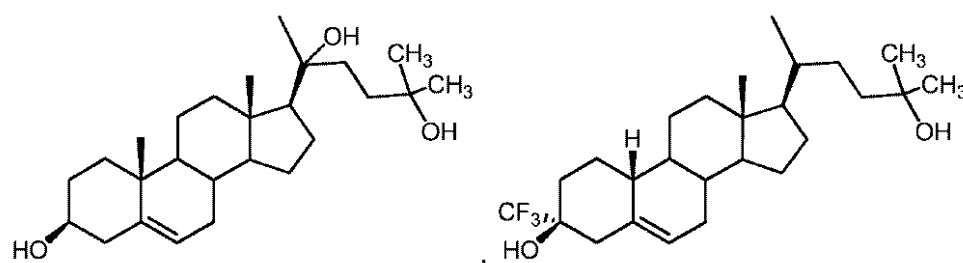
【化 8 3】



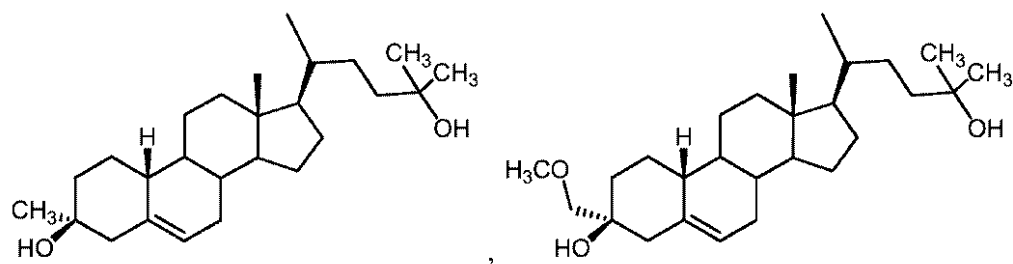
10



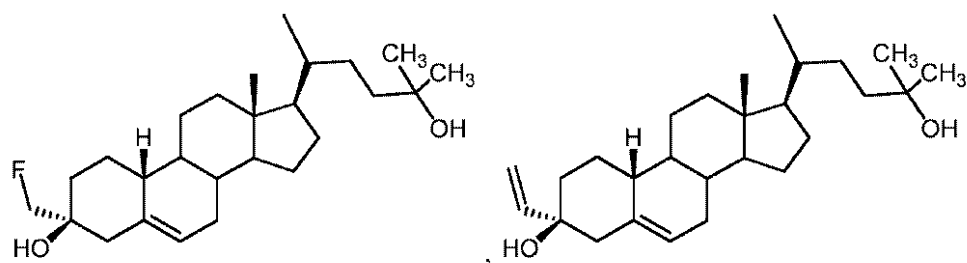
20



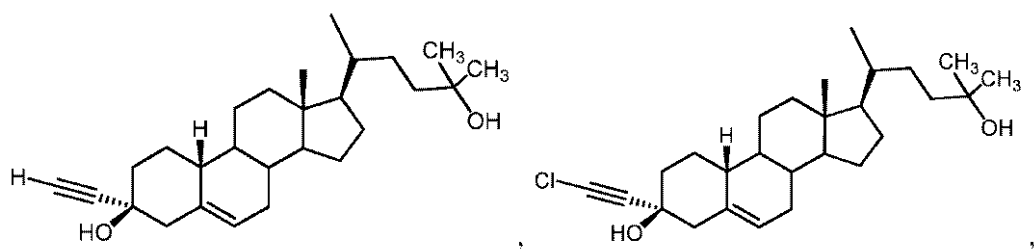
30



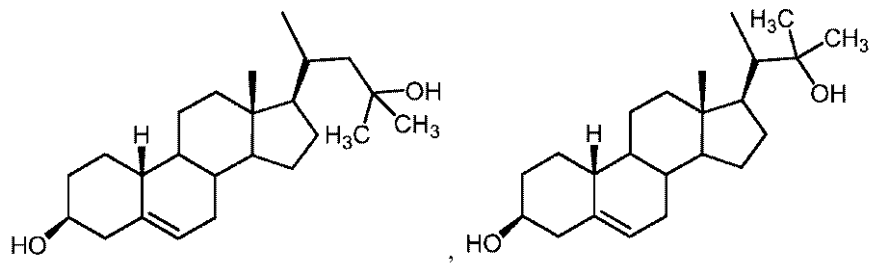
40



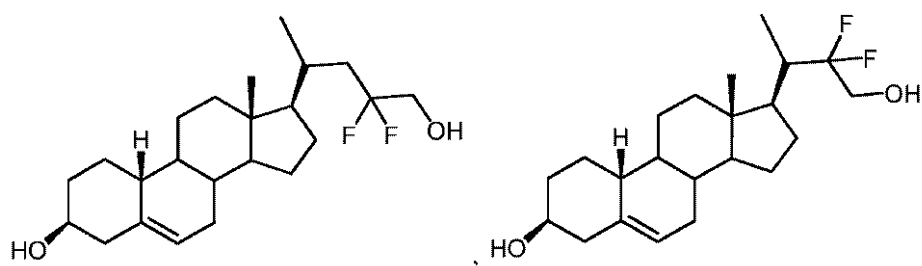
【化 8 4】



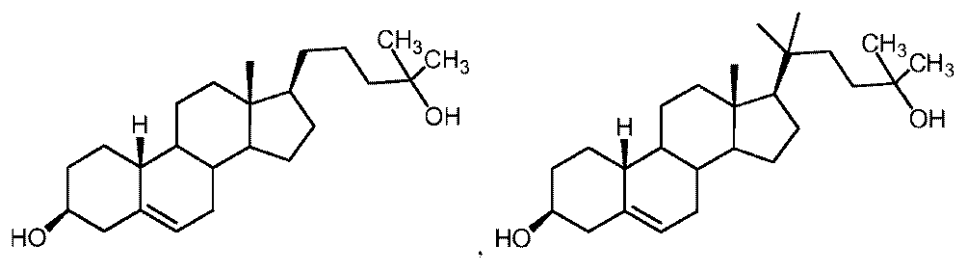
10



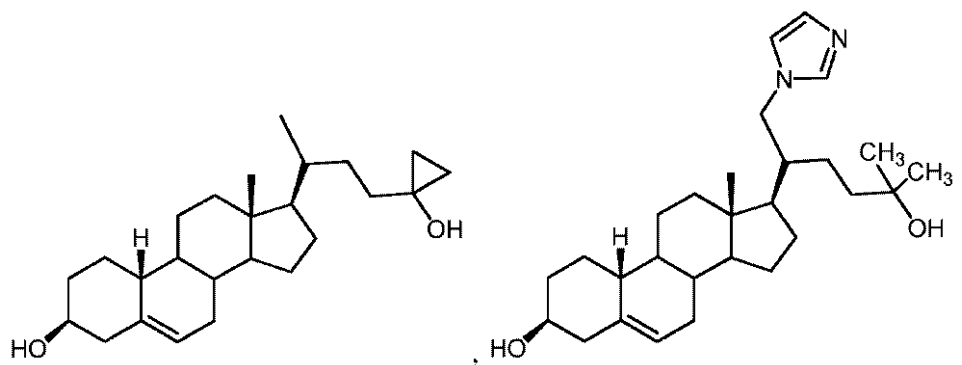
20



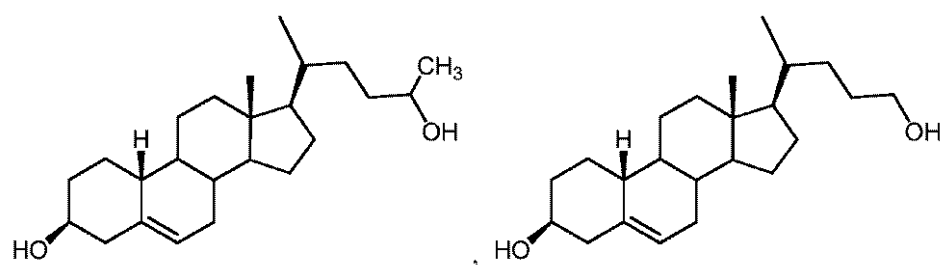
30



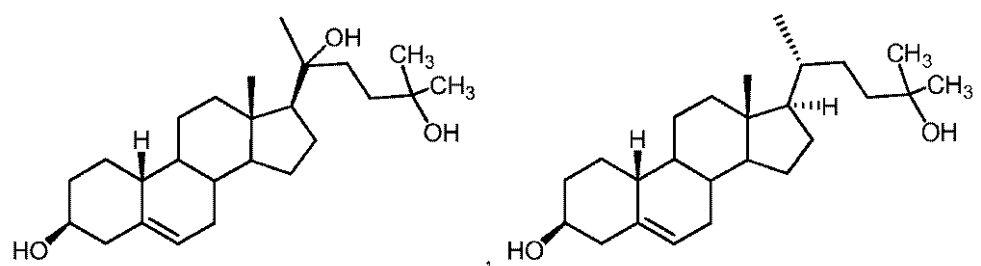
【化 8 5】



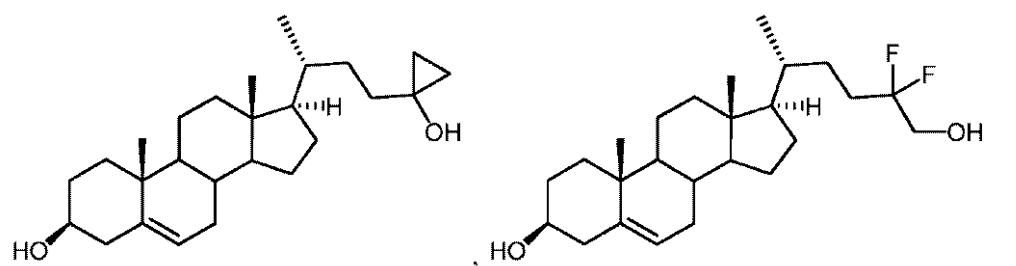
10



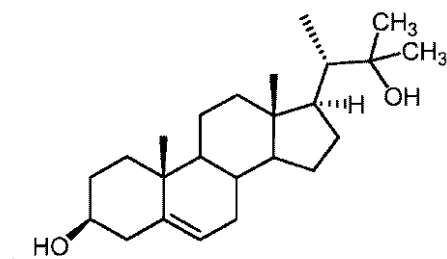
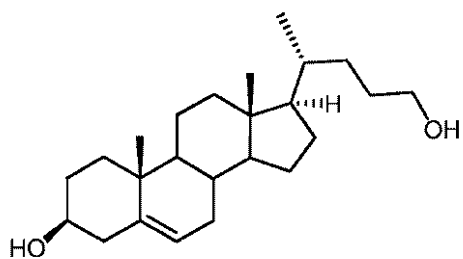
20



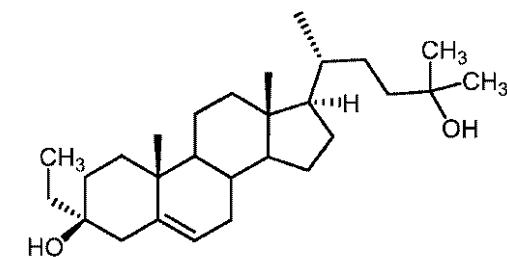
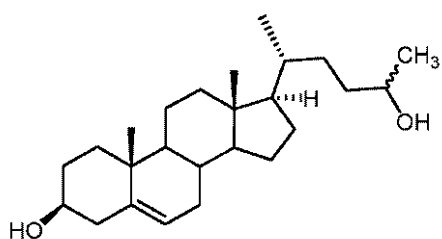
30



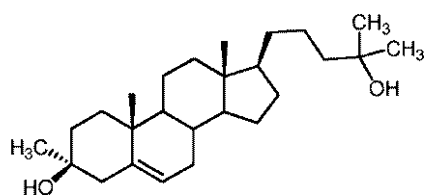
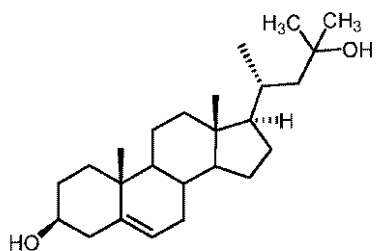
【化 8 6】



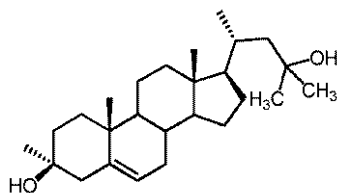
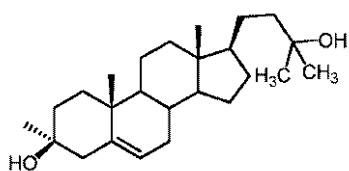
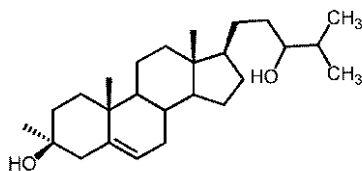
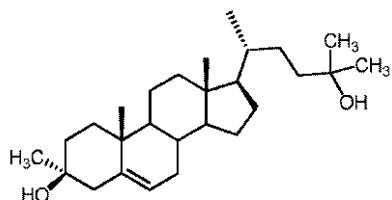
10



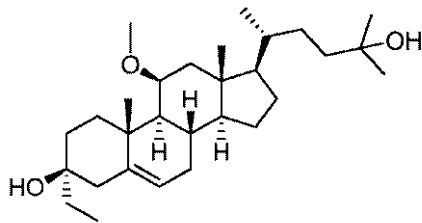
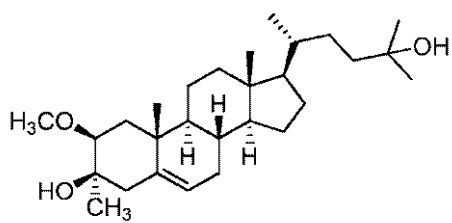
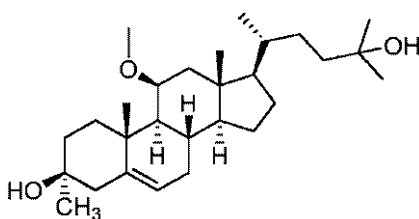
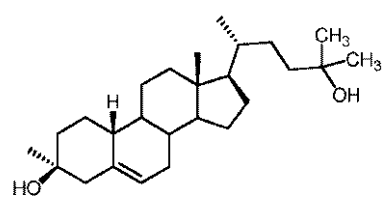
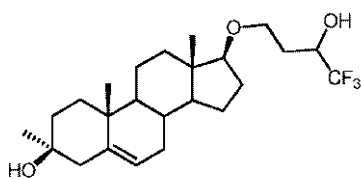
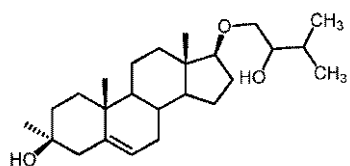
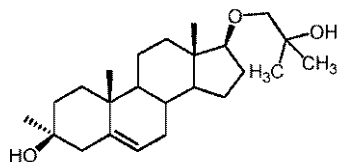
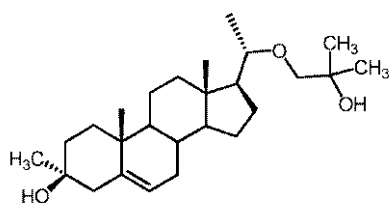
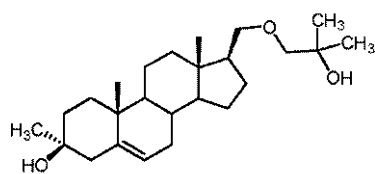
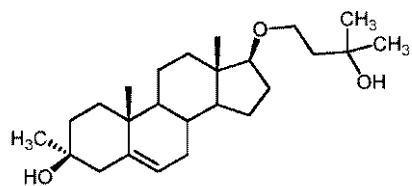
20



30



【化 8 7】

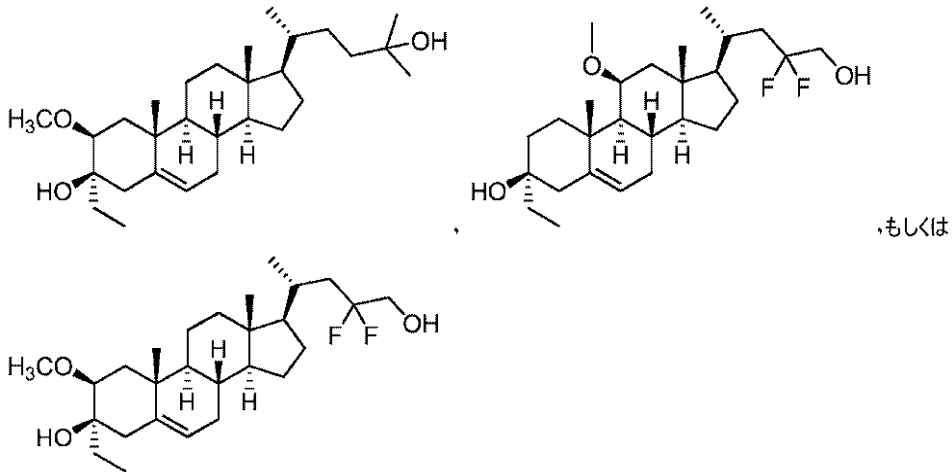


10

20

30

【化 8 8】

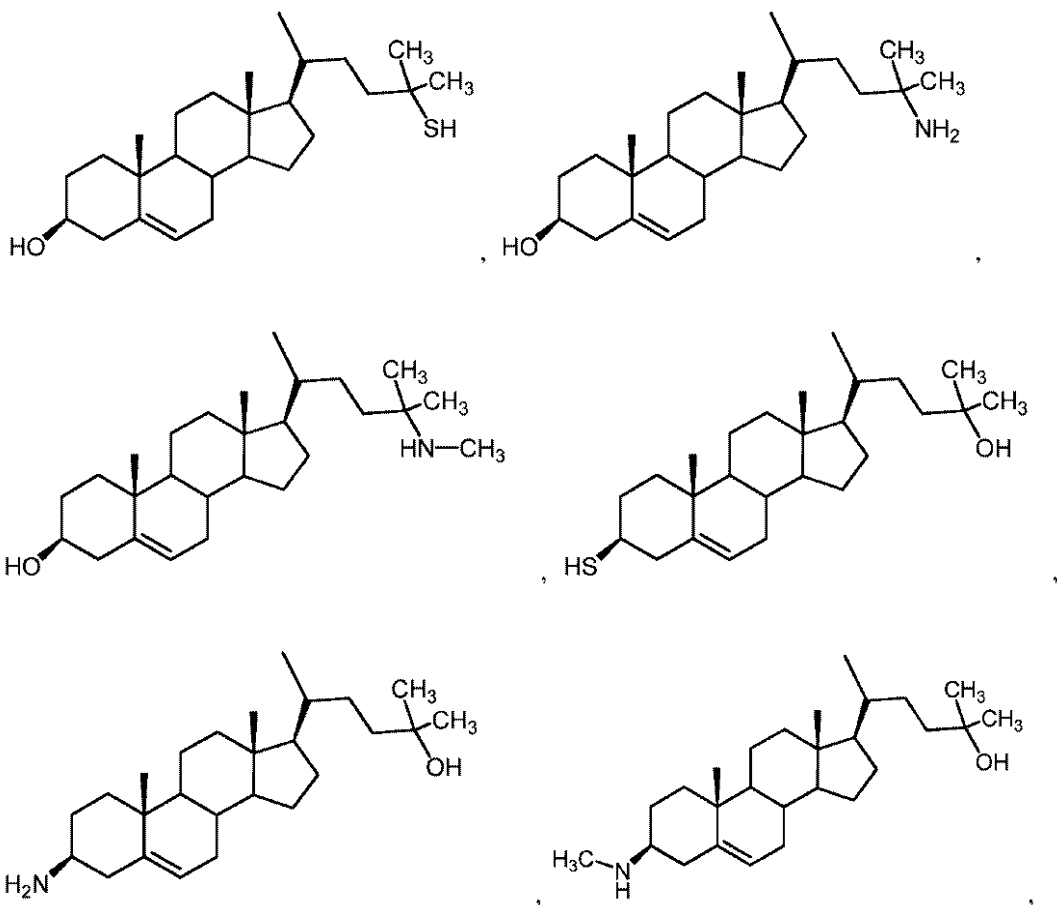


あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

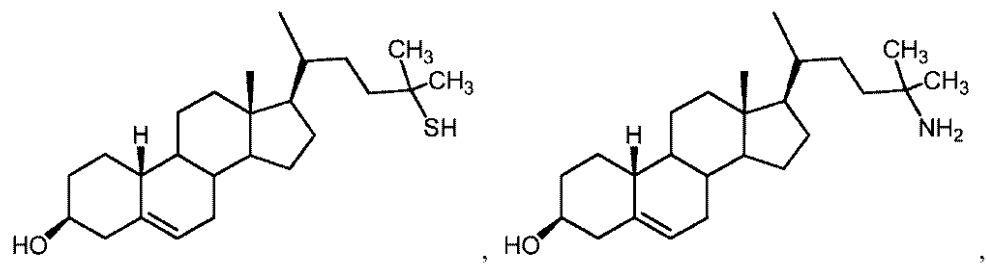
【 0 1 6 2】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

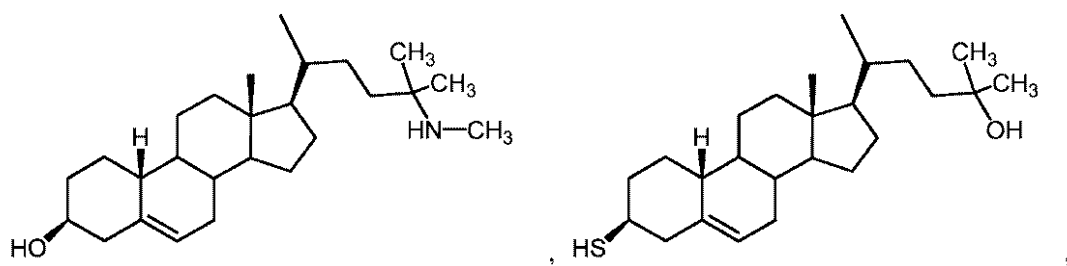
【化 8 9】



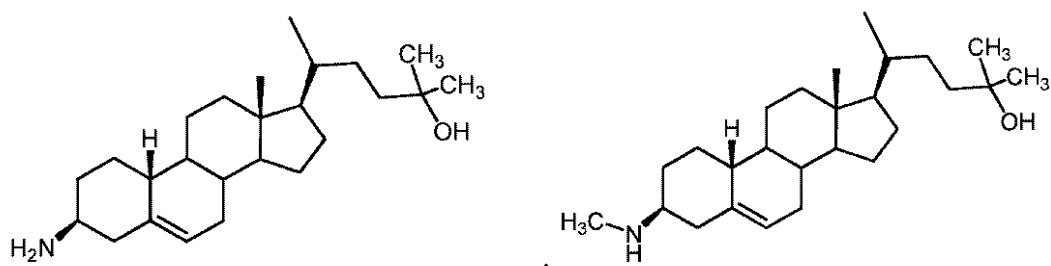
【化 9 0】



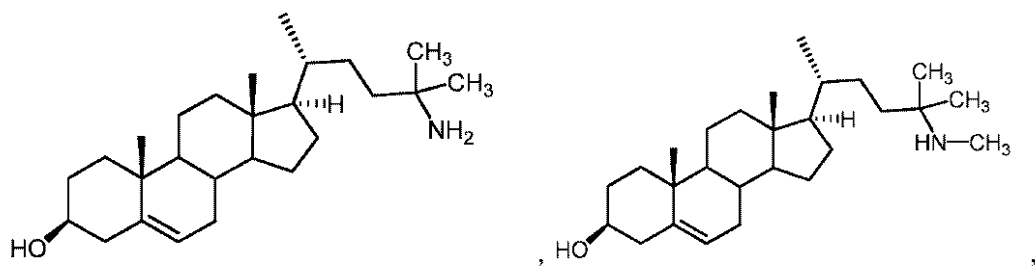
10



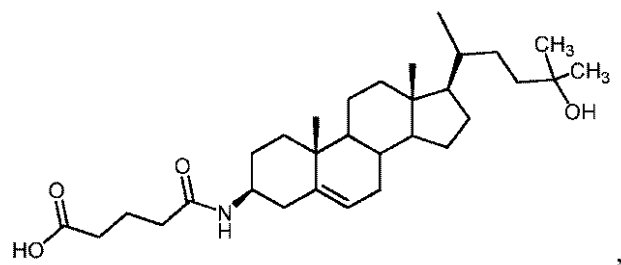
20



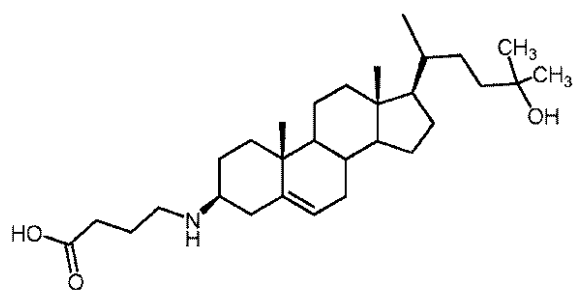
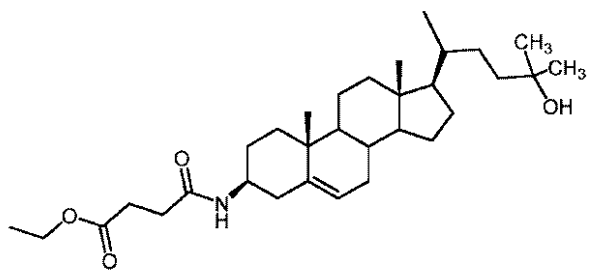
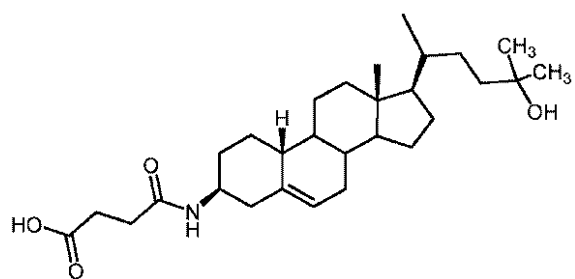
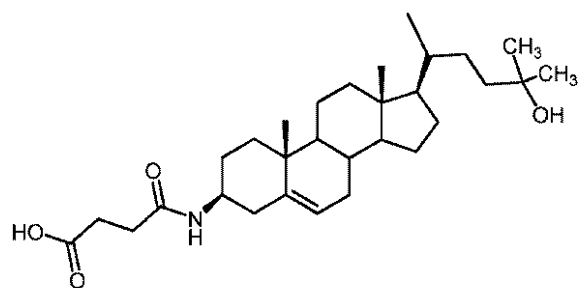
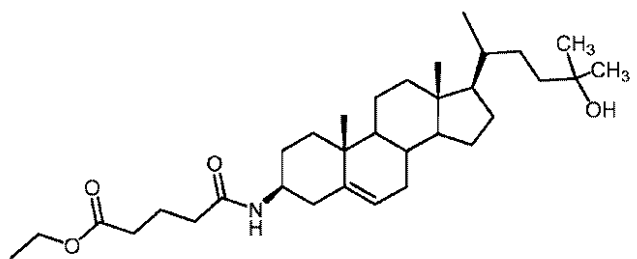
30



40



【化 9 1】

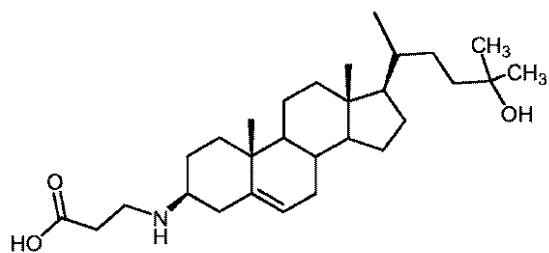


10

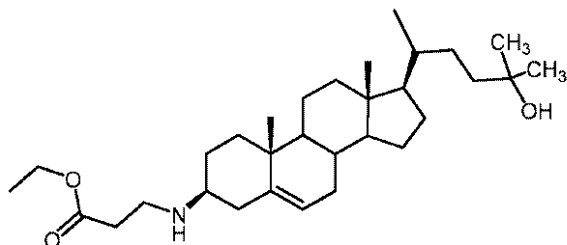
20

30

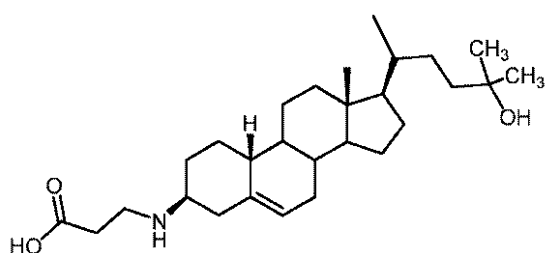
【化 9 2】



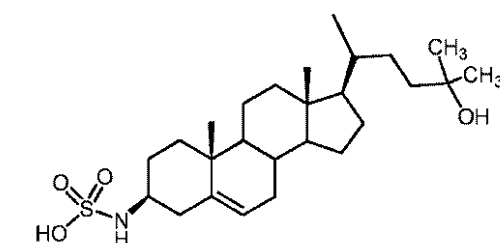
10



20



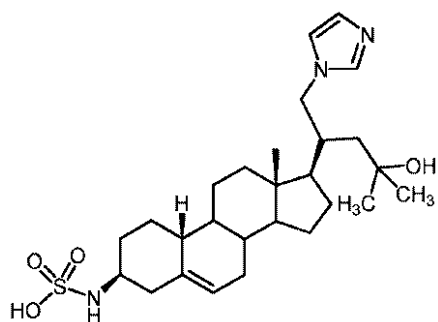
30



,または

【化 9 3】

40



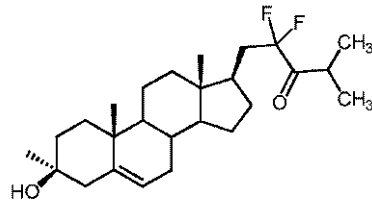
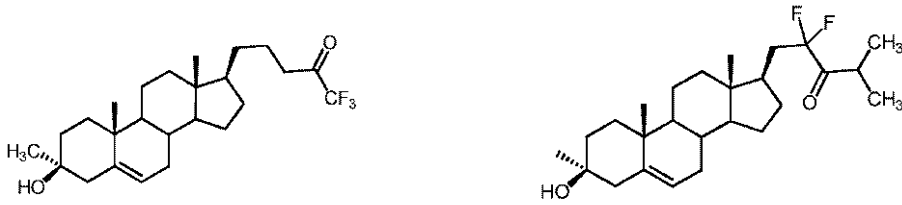
あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

50

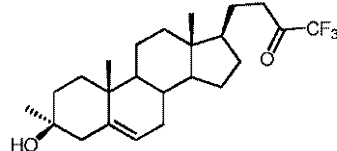
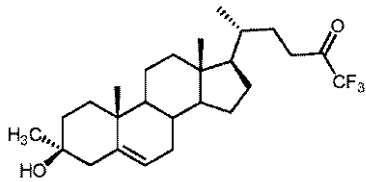
【 0 1 6 3 】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

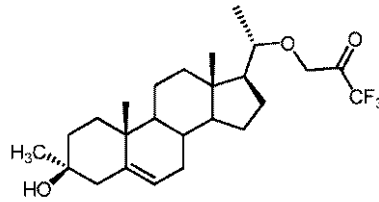
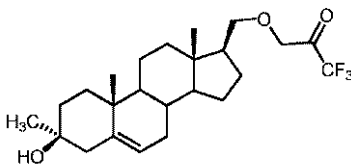
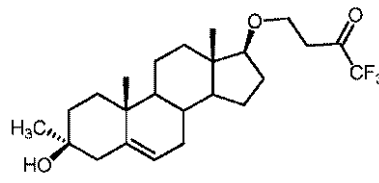
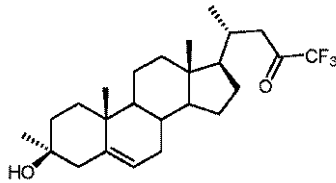
【 化 9 4 】



10

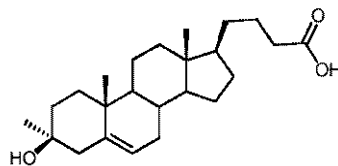
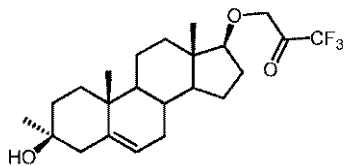


20

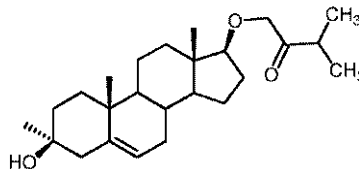
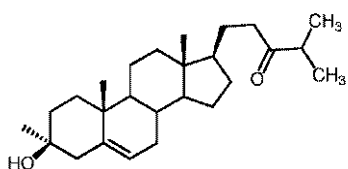
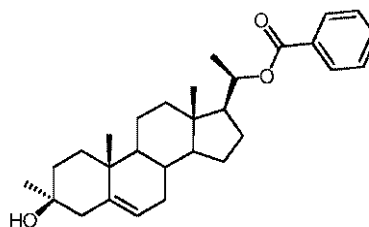
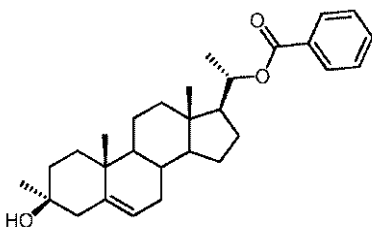


30

【 化 9 5 】



40



,または

あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体

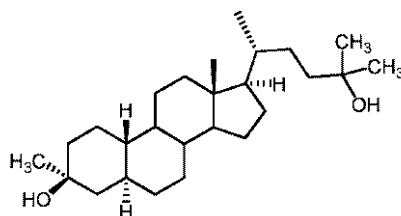
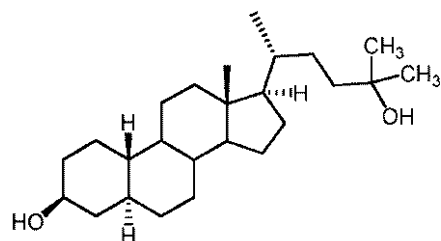
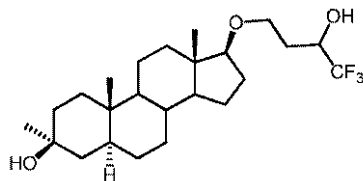
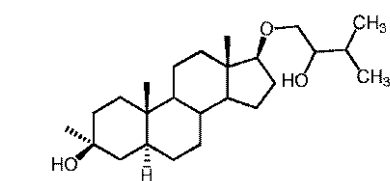
50

、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか 1 つである。

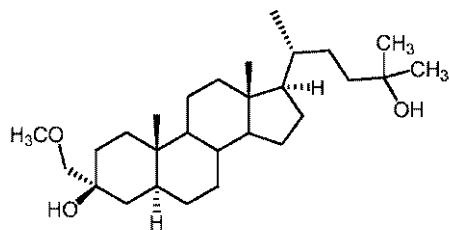
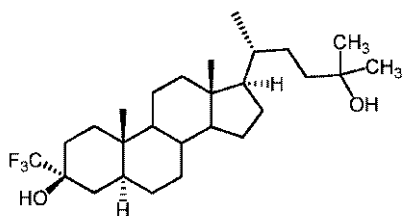
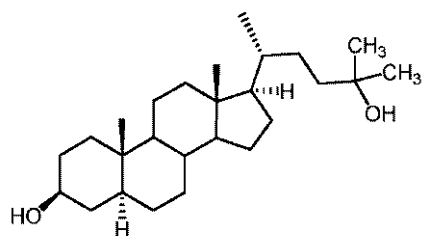
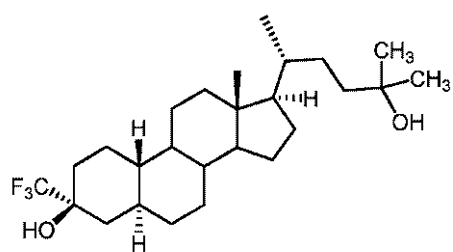
【 0 1 6 4 】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

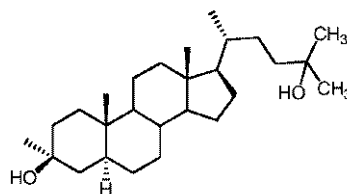
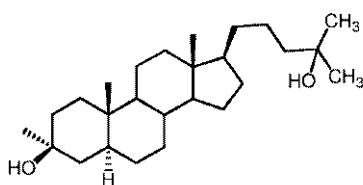
【 化 9 6 】



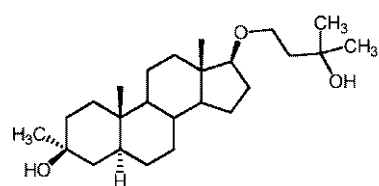
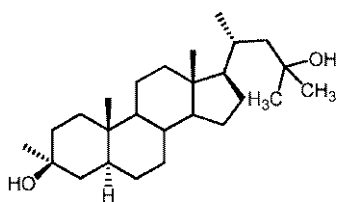
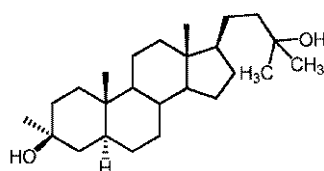
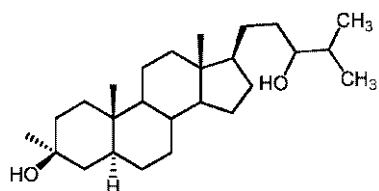
【化 9 7】



10

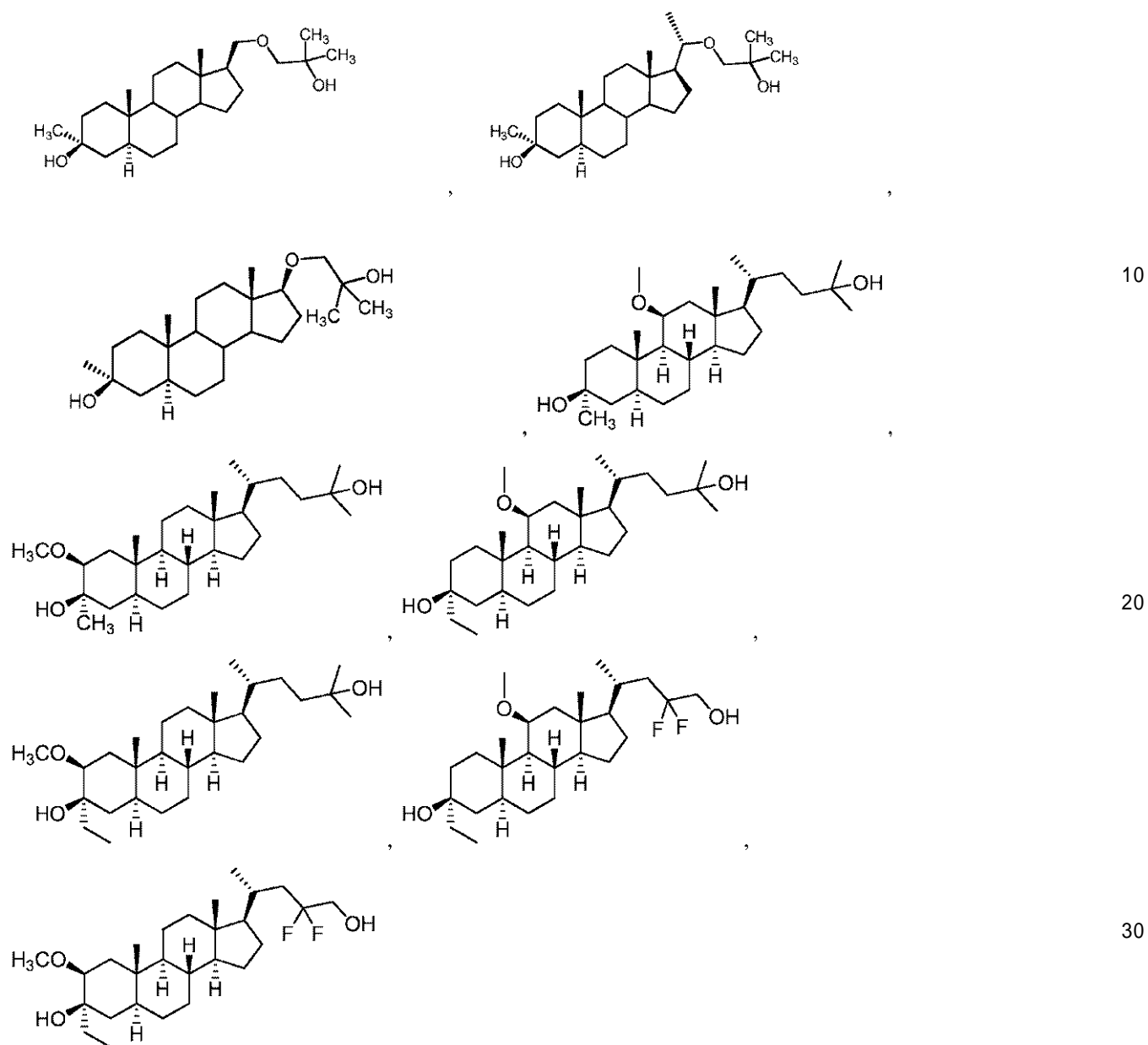


20



30

【化 9 8】

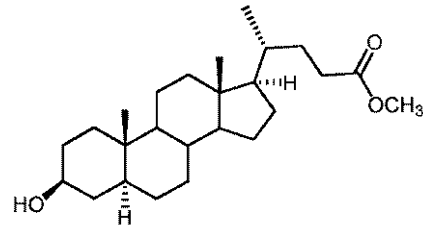
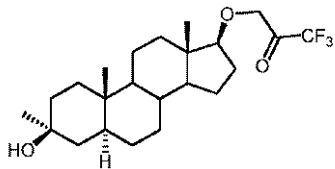
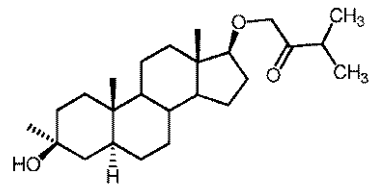
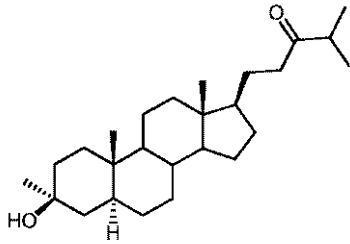


あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアントもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

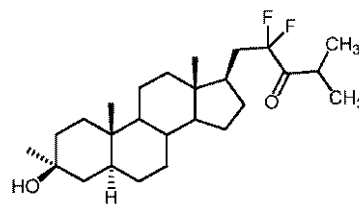
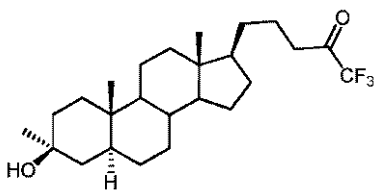
【0165】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

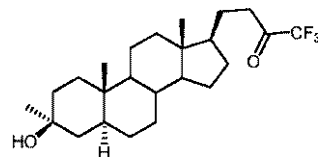
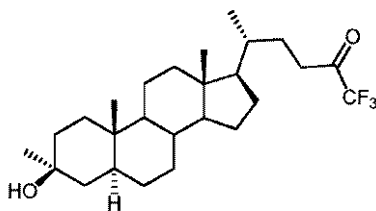
【化 9 9】



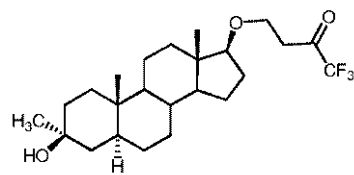
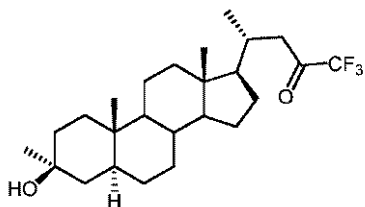
10



20

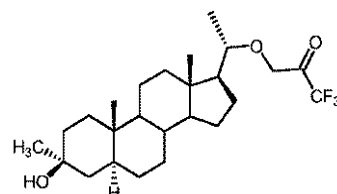
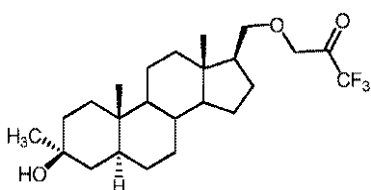


30



40

【化 1 0 0】



,または

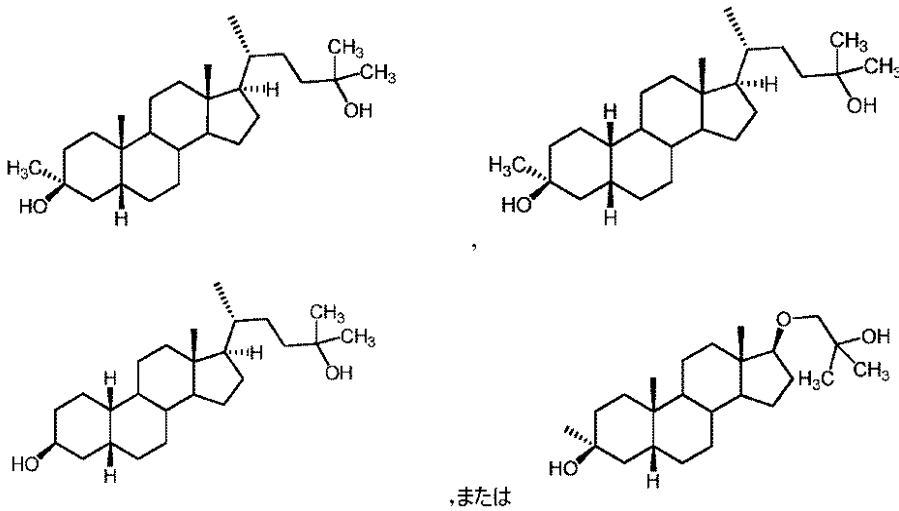
あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

【0 1 6 6】

50

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

【化 1 0 1】



10

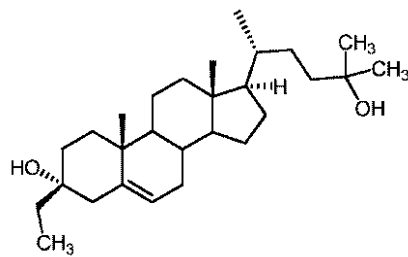
あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

【 0 1 6 7】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下の化合物：

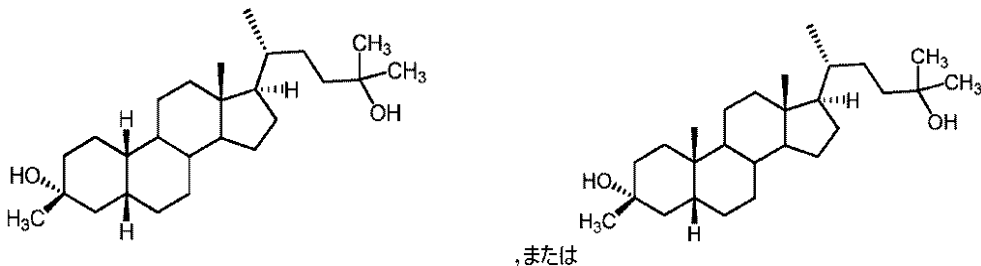
20

【化 1 0 2】



30

【化 1 0 3】



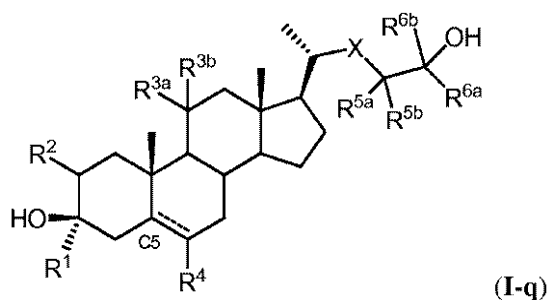
40

あるいは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドまたはその組合せのいずれか1つである。

【 0 1 6 8】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I) の化合物であり、式 (I - q) の化合物

【化 1 0 4】



50

および薬学的に許容されるその塩である：

ここで、

R^1 は、置換または非置換脂肪族 (a l p h a t i c) であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換シクロプロピル、または $-OR^{A2}$ であり、 R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{3a} は水素または $-OR^{A3}$ であり、 R^{A3} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、 R^{3b} は水素であるか；あるいは R^{3a} と R^{3b} は一緒になってオキソ ($=O$) 基を形成しており；

R^4 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、またはハロゲンであり；

X は $-C(R^X)_2-$ または $-O-$ であり、 R^X は水素またはフッ素であるか、あるいは 1 つの R^X 基と R^{5b} は一緒になって二重結合を形成しており；

R^{5a} および R^{5b} のそれぞれの例は、独立に、水素またはフッ素であり；

R^{6a} は、置換および非置換アルキル、置換および非置換アルケニル、置換および非置換アルキニル、置換および非置換カルボシクリル、置換および非置換ヘテロシクリル、置換および非置換アリール、ならびに置換および非置換ヘテロアリール基からなる群から選択される非水素基であり、この非水素基はフッ素で任意選択で置換されており；

R^{6b} は、水素、またはフッ素任意選択で置換されている置換もしくは非置換アルキル基であり；

【化 105】

10

20

は単結合または二重結合を表し、ただし、単結合が存在する場合、 C_5 の水素はアルファ配置であるものとし；

さらに：

(1) R^X 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも 1 つはフッ素である；または、

(2) R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つはフッ素で置換されている非水素基である；または、

(3) R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基であるものとする。

【0169】

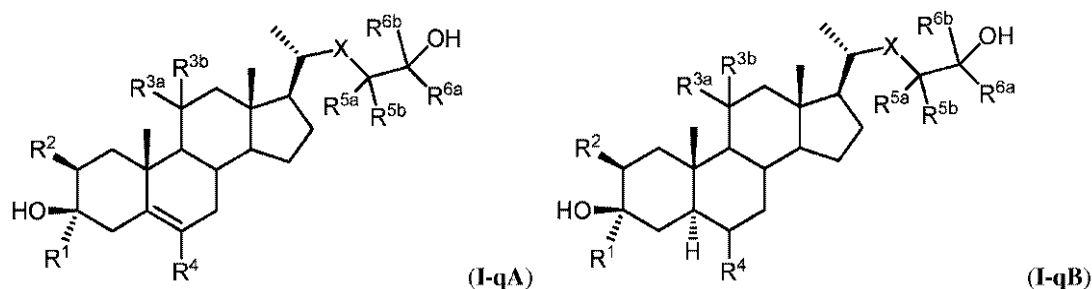
30

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は薬学的に許容される塩である。

【0170】

本明細書で一般的に記載されるように、 C_5 の水素がベータ配置で提供されている式 (I - q) の化合物は、 C_5 の水素がアルファにある化合物、または二重結合が $C_5 - C_6$ に存在する化合物と比較して、NMDA 相乗作用の損失を示す。したがって、式 (I - q) の化合物は式 (I - qA) および式 (I - qB)：

【化 106】



40

の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩だけを包含する。

式 (I - q) の化合物の基 R^1

【0171】

本明細書で一般的に定義されるように、 R^1 は、置換または非置換脂肪族、すなわち、置換もしくは非置換アルキル、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

50

キニル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0172】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルキル、例えば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 $C_1 \sim 2$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。例示的な $R^1 C_1 \sim 6$ アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換のメチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のフルオロ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ超のクロロ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、およびアルコキシ基で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ -シクロプロピル) が挙げられる。ある特定の実施形態では、 R^1 は置換アルキルであり、例えば R^1 は、ハロアルキル、アルコキシアルキルまたはアミノアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、Me、Et、 n -Pr、 n -Bu、 i -Bu、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、メトキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシメチルである。

【0173】

ある特定の実施形態では、 R^1 は非置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、例えば R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ である。

【0174】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、1個または複数のフッ素原子で置換されているアルキルであり；例えば R^1 は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である。

【0175】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の $-OR^{A1}$ 基で置換されているアルキルであり、 R^{A1} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は $-CH_2OR^{A1}$ であり、例えば R^{A1} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である。

【0176】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルケニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルケニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルからなる群から選択される1個もしくは複数の置換基で置換されている、エテニル (C_2)、プロベニル (C_3) またはブテニル (C_4) である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換されていないか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシで置換されている、エテニル、プロベニルまたはブテニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はエテニルである。

【0177】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アルキニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキニル、または置換もしくは非

置換 $C_5 \sim 6$ アルキニルである。例示的な置換もしくは非置換 R^1 アルキニル基としては、これらに限定されないが、置換されていないか、あるいはアルキル、ハロ、ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、アルコキシアルキル、シクロアルキル（例えば、シクロプロピルもしくはシクロブチル）またはヒドロキシルで置換されているエチニル、プロピニルあるいはブチニルが挙げられる。ある特定の実施形態では、 R^1 は、トリフルオロエチニル、シクロプロピルエチニル、シクロブチルエチニルおよびプロピニル、フルオロプロピニルおよびクロロエチニルからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換されていないか、または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および置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群から選択される 1 個もしくは複数の置換基で置換されている、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換フェニルで置換されているエチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。ある特定の実施形態では、フェニル置換基は、ハロ、アルキル、トリフルオロアルキル、アルコキシ、アシル、アミノまたはアミドからなる群から選択される 1 個または複数の置換基でさらに置換されている。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルで置換されている、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。

10

【0178】

20

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換されていないか、あるいはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシルで置換されている、エチニル、プロピニルあるいはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換アリールで置換されているエチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換されていないかまたはハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、トリハロアルキルもしくはアシルで置換されているフェニルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換カルボシクリルで置換されているエチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換ヘテロアリールで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換のピリジニルまたはピリミジニルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換ヘテロシクリルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルで置換されている、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されている、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、メトキシまたはエトキシで置換されている、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、クロロで置換されているエチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、トリフルオロメチルで置換されているエチニルまたはプロピニルである。

30

40

【0179】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換カルボシクリル、例えば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 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換シクロプロピル、ま

50

たは置換もしくは非置換シクロブチルである。

式 (I - q) の化合物の基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^4

【0180】

本明細書で一般的に定義されるように、 R^2 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換シクロプロピル、または $-OR^{A2}$ であり、 R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は $-OR^{A2}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{A2} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{A2} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{A2} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である。すなわち、式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2CH_3$ の基 R^2 を提供する。ある特定の実施形態では、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。

10

20

【0181】

本明細書で一般的に定義されるように、 R^{3a} は水素または $-OR^{A3}$ であり、 R^{A3} は水素または置換もしくは非置換アルキルであり、 R^{3b} は水素であるか；あるいは R^{3a} と R^{3b} は一緒になってオキソ (=O) 基を形成している。

【0182】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。

【0183】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} は一緒になってオキソ (=O) 基を形成している。

30

【0184】

ある特定の実施形態では、 R^{3a} は $-OR^{A3}$ であり、 R^{3b} は水素である。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態では、 R^{3a} はアルファ配置またはベータ配置にある。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態では、 R^{3a} はアルファ配置にある。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態では、 R^{3a} はベータ配置にある。ある特定の実施形態では、 R^{A3} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{A3} は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{A3} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である。すなわち、式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2CH_3$ の基 R^{3a} を提供する。

40

【0185】

本明細書で一般的に定義されるように、 R^4 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、またはハロゲンである。ある特定の実施形態では、 R^4 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えばフルオロである。ある特定の実施形態では、 R^4 は、置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキル、または置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。

50

\sim_6 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^4 は、 C_1 アルキル、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^4 は、水素、 $-CH_3$ または $-F$ である。

【化 107】

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^4 は、アルファ配置の非水素置換基である。

【化 108】

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^4 は、ベータ配置の非水素置換基である。
式 (I - q) の化合物の基 X 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b}

【0186】

本明細書で一般的に定義されるように、 X は $-C(R^X)_2-$ または $-O-$ であり、 R^X は水素もしくはフッ素であるか、または 1 つの R^X 基と R^{5b} は一緒になって二重結合を形成しており； R^{5a} および R^{5b} のそれぞれは、独立に水素またはフッ素であり； R^{6a} は、置換および非置換アルキル、置換および非置換アルケニル、置換および非置換アルキニル、置換および非置換カルボシクリル、置換および非置換ヘテロシクリル、置換および非置換アリール、ならびに置換および非置換ヘテロアリール基からなる群から選択される非水素基であり、その非水素基はフッ素で任意選択で置換されており； R^{6b} は、水素、またはフッ素で任意選択で置換されている置換もしくは非置換アルキル基であり；ただし：(1) R^X 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも 1 つはフッ素であるか；または (2) R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素で置換されている非水素基であるか；または (3) R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基という前提である。

【0187】

ある特定の実施形態では、 X は $-O-$ である。ある特定の実施形態では、 X は $-CH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 X は $-CF_2-$ である。

【0188】

ある特定の実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも 1 つは水素である。ある特定の実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも 1 つはフッ素である。ある特定の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はどちらもフッ素である。ある特定の実施形態では、 R^X と R^{5b} は一緒になって二重結合、例えばシスまたはトランス二重結合を形成している。

【0189】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、フッ素で置換されていない、本明細書に記載されるような非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$)、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、または置換もしくは非置換カルボシクリル (例えば、イソプロパノール) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、フッ素で置換されている本明細書に記載されるような非水素基である。

【0190】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} は本明細書に記載されるような非水素基であり、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は本明細書に記載されるような非水素基であり、 R^{6b} は、フッ素で任意選択で置換されている置換または非置換アルキル基である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、フッ素で置換されていないアルキル基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、フッ素で置換されているアルキル基である。

【0191】

ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、フッ素で任意選択で置換されている置換または非置換アルキル、例えば置換もしくは非置

10

20

30

40

50

換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、フッ素で任意選択で置換されている C_1 アルキル、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。

【0192】

ある特定の実施形態では、 R^6 は、置換または非置換アルキル、例えば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 $C_1 \sim 2$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。例示的な R^6 $C_1 \sim 6$ アルキル基としては、これらに限定されないが、置換または非置換メチル (C_1)、置換または非置換エチル (C_2)、置換または非置換 n -プロピル (C_3)、置換または非置換イソプロピル (C_3)、置換または非置換 n -ブチル (C_4)、置換または非置換 $tert$ -ブチル (C_4)、置換または非置換 sec -ブチル (C_4)、置換または非置換イソブチル (C_4)、置換または非置換 n -ペンチル (C_5)、置換または非置換 3-ペンタニル (C_5)、置換または非置換アミル (C_5)、置換または非置換ネオペンチル (C_5)、置換または非置換 3-メチル-2-ブタニル (C_5)、置換または非置換第三アミル (C_5)、置換または非置換 n -ヘキシル (C_6) が挙げられる。ある特定の実施形態では、 R^6 は、1個または複数のフッ素、例えば 1、2、3、4 個またはそれ超のフッ素で置換されている上記したようなアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルまたは 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) である。ある特定の実施形態では、 R^6 は、 R^A が水素または置換もしくは非置換アルキルである 1 つまたは複数の $-OR^A$ 基で置換されている、上記したようなアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、 $-CH_2OR^A$ 、 $-CH_2CH_2OR^A$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^A$ 、例えば $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ または $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0193】

ある特定の実施形態では、 R^6 は、フッ素で任意選択で置換されている、置換または非置換アルケニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルケニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。

【0194】

ある特定の実施形態では、 R^6 は、フッ素で任意選択で置換されている、置換または非置換アルキニル、例えば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 $C_2 \sim 3$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ アルキニル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。

【0195】

ある特定の実施形態では、 R^6 は、フッ素で任意選択で置換されている、置換または非置換カルボシクリル、例えば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 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は、置換もしくは非置換シクロプロピルである。

【0196】

ある特定の実施形態では、 R^6 は、フッ素で任意選択で置換されている、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば置換もしくは非置換 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim 5$ ヘテロシクリル、または

置換もしくは非置換 $C_5 \sim 6$ ヘテロシクリルである。

【0197】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、フッ素で任意選択で置換されている置換または非置換アリール、例えば置換または非置換フェニルである。

【0198】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、フッ素で任意選択で置換されている、置換または非置換ヘテロアリール、例えば任意選択で置換されている5～6員ヘテロアリールである。

【0199】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2～10個の炭素原子、例えば2～9、2～8、2～7、2～6、2～5、2～4または2～3（それらを含む）個の炭素原子を含む非水素基である。例えば、ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキニル、または置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルである。

【0200】

ある特定の実施形態では、 R^x 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも1つはフッ素であるか；または R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つはフッ素で置換されている非水素基であり； R^{6a} は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 3$ アルキニル、または置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルである。

【0201】

ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} は同じ基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} は異なる基であり、 R^{6a} が結合している炭素は、(S)配置または(R)配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は(S)配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は(R)配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は $-CF_3$ であり、 R^{6b} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はフッ素で置換されている非水素基であり、 R^{6b} は $-CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1つまたは複数の $-OR^{A6}$ 基で置換されており、 R^{A6} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 4$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキニル、または置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{6b} は $-CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、非置換 $C_2 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルケニルまたは非置換 $C_2 \sim 3$ アルキニルまたは非置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{6b} は $-CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} はフッ素で置換されている非水素基であり、 R^{6b} は $-CH_3$ である。

ある特定の実施形態の種々の組合せ

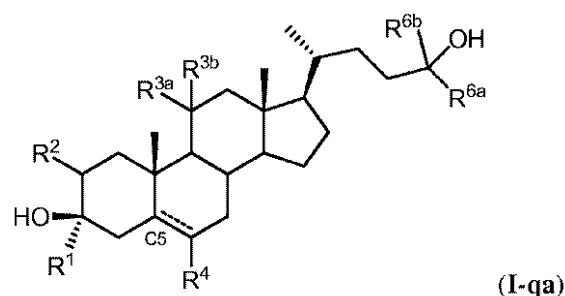
【0202】

ある特定の実施形態の種々の組合せを本明細書でさらに考慮する。

【0203】

例えば、Xが $-CH_2-$ であり、 R^{5a} と R^{5b} がどちらも水素である、ある特定の実施形態では、式(I-qa)：

【化109】



10

20

30

40

50

の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば - CH_3 または - CF_3 である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n - プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、- CH_2OR^{A6} 、- $CH_2CH_2OR^{A6}$ または - $CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、- CH_3 または - CF_3 である。ある特定の実施形態では、

【化 110】

=====

は単結合を表し、C5の水素はアルファである。ある特定の実施形態では、

【化 111】

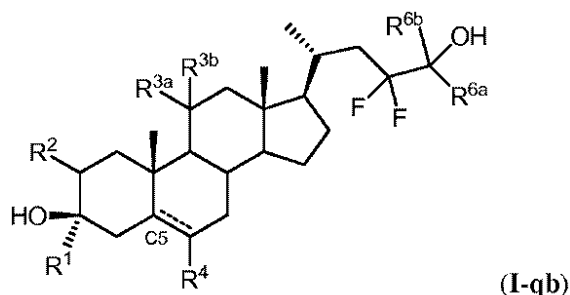
=====

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^1 は、- CH_3 または - CH_2CH_3 である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、水素、- OH 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH_2CH_2CH_3$ 、- CH_3 、- CH_2CH_3 、- $CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} は一緒になって = O (オキシ) を形成している。ある特定の実施形態では、 R^4 は水素である。

【0204】

X が - CH_2 - であり、 R^{5a} と R^{5b} がどちらもフッ素である、ある特定の実施形態では、式 (I - qb) :

【化 112】



の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば - CH_3 または - CF_3 である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチ

ル (C_2)、置換もしくは非置換 n -プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、

【化 113】

10

====

は単結合を表し、C5 の水素はアルファである。ある特定の実施形態では、

【化 114】

====

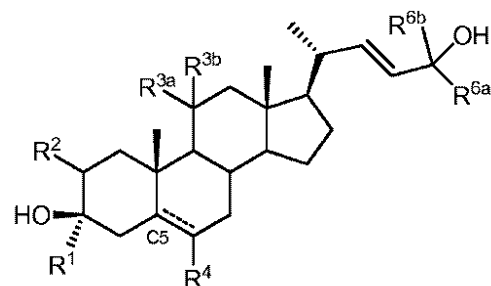
は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} は一緒になって $=O$ (オキソ) を形成している。ある特定の実施形態では、 R^4 は水素である。

20

【0205】

X が $-C(R^X)_2-$ であり、1 つの R^X 基と R^{5b} は一緒になってトランス二重結合を形成している、ある特定の実施形態では、式 (I-qc) :

【化 115】



(I-qc)

30

の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1 つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n -プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は

40

50

水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、

【化 1 1 6】

=====

は単結合を表し、C 5 の水素はアルファである。ある特定の実施形態では、

【化 1 1 7】

=====

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。ある特定の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} は一緒になって $=O$ (オキシ) を形成している。ある特定の実施形態では、 R^4 は水素である。

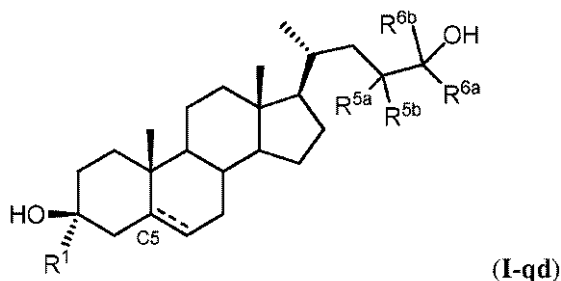
10

【0 2 0 6】

ある特定の実施形態では、式 (I - q) の化合物は式 (I - qd) :

【化 1 1 8】

20



の化合物または薬学的に許容されるその塩から選択される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1 つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n - プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、

30

40

【化 1 1 9】

=====

は単結合を表し、C 5 の水素はアルファである。ある特定の実施形態では、

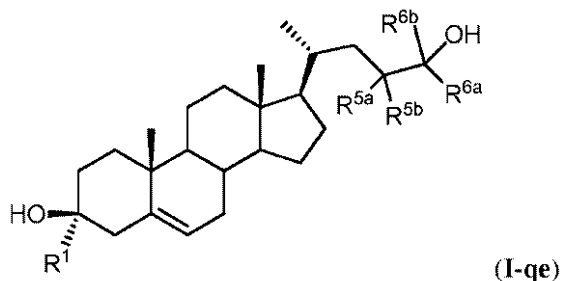
【化 1 2 0】

は二重結合を表す。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。

【0 2 0 7】

ある特定の実施形態では、式 (I - q) の化合物は式 (I - q e) :

【化 1 2 1】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩から選択される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n -プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。

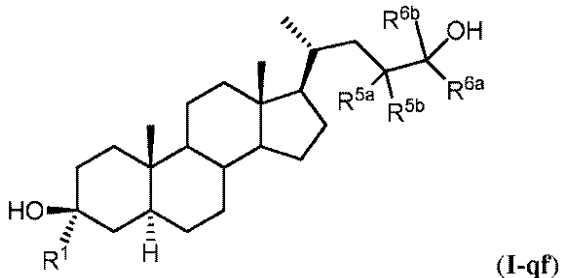
20

30

【0 2 0 8】

ある特定の実施形態では、式 (I - q) の化合物は式 (I - q f) :

【化 1 2 2】



40

の化合物または薬学的に許容されるその塩から選択される。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換されている非水素基である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (S) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} が結合している炭素は (R) 配置である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、1つまたは複数のフッ素で任意選択で置換されているメチル (C_1)、例えば $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換工

50

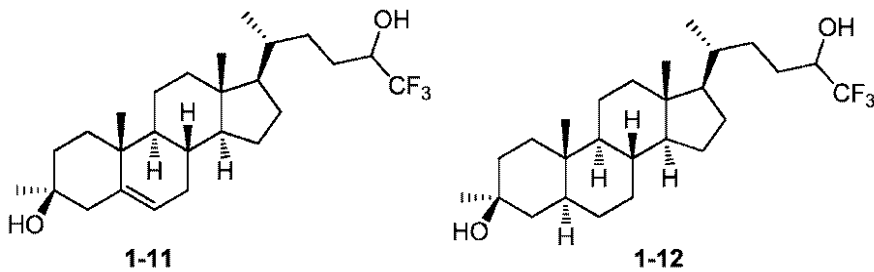
チル (C_2)、置換もしくは非置換 n -プロピル (C_3)、または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2)、または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2)、または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は水素である。ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。

【0209】

10

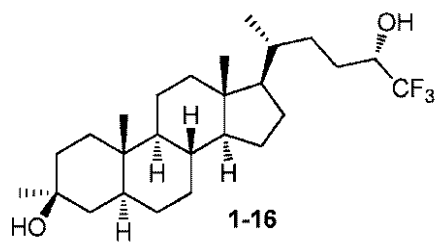
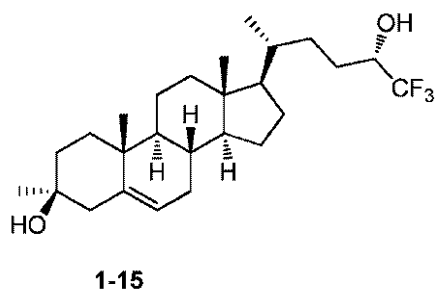
ある特定の実施形態では、式 (I - q) の化合物は：

【化123】

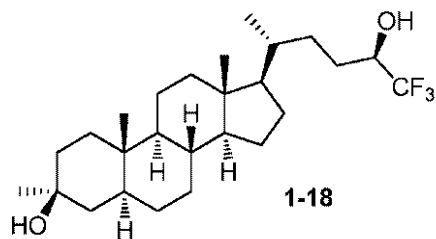
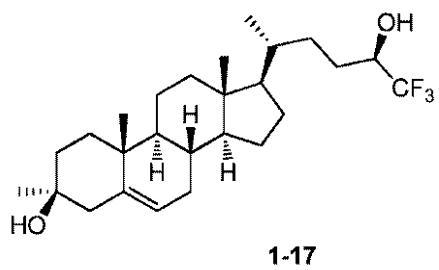


20

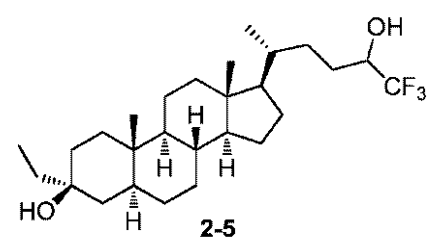
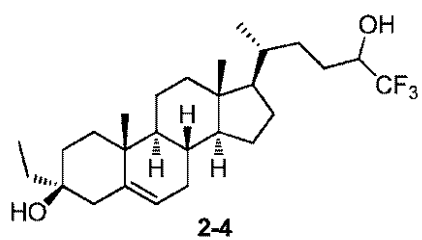
【化 1 2 4】



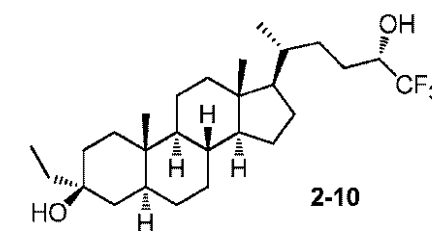
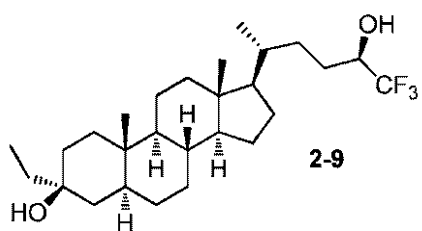
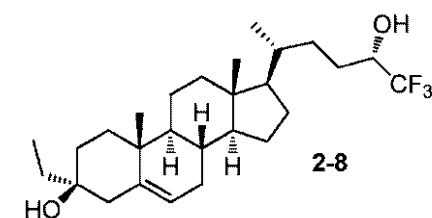
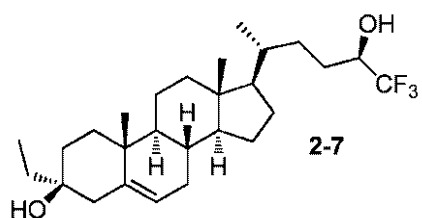
10



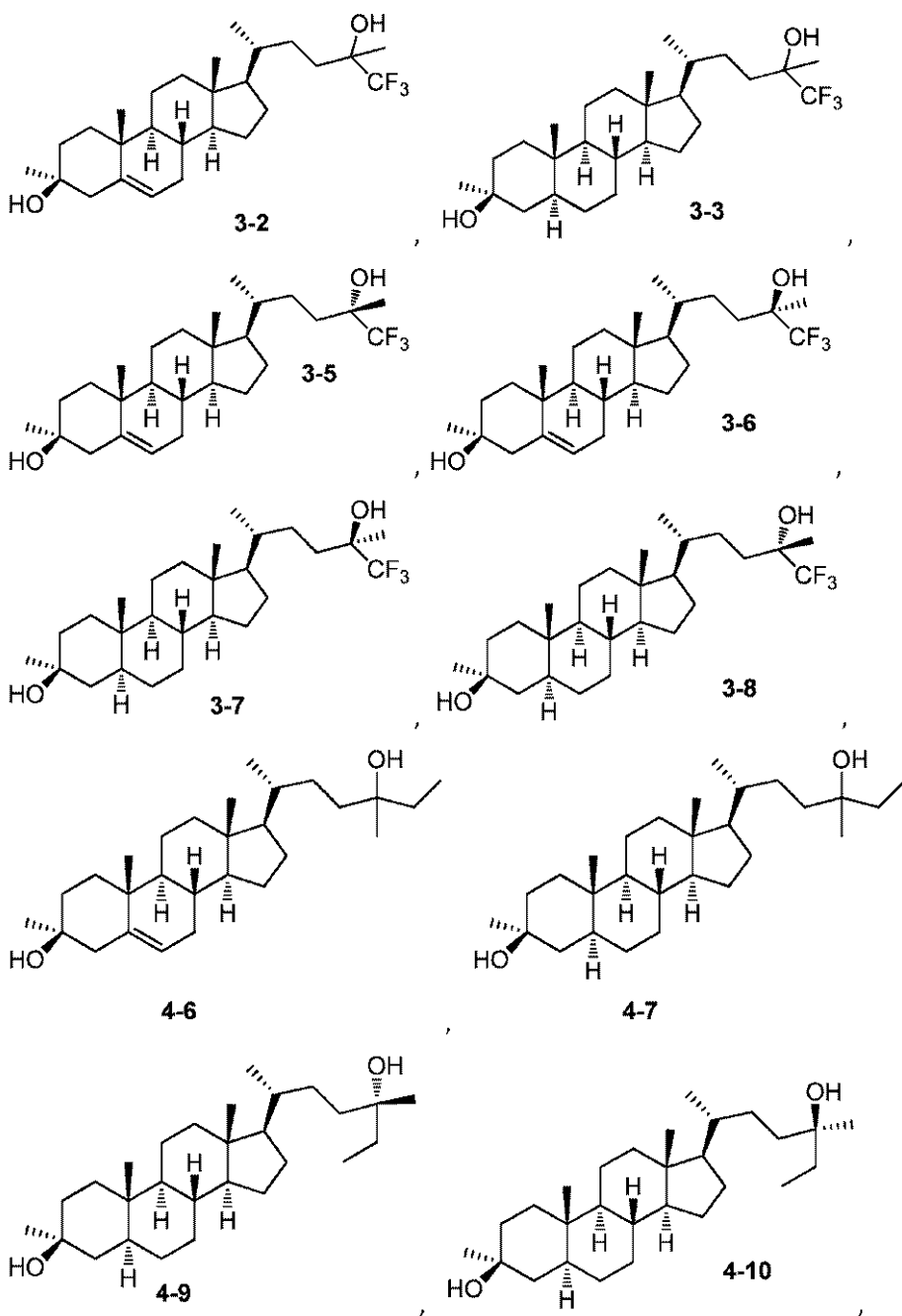
20



30



【化 1 2 5】

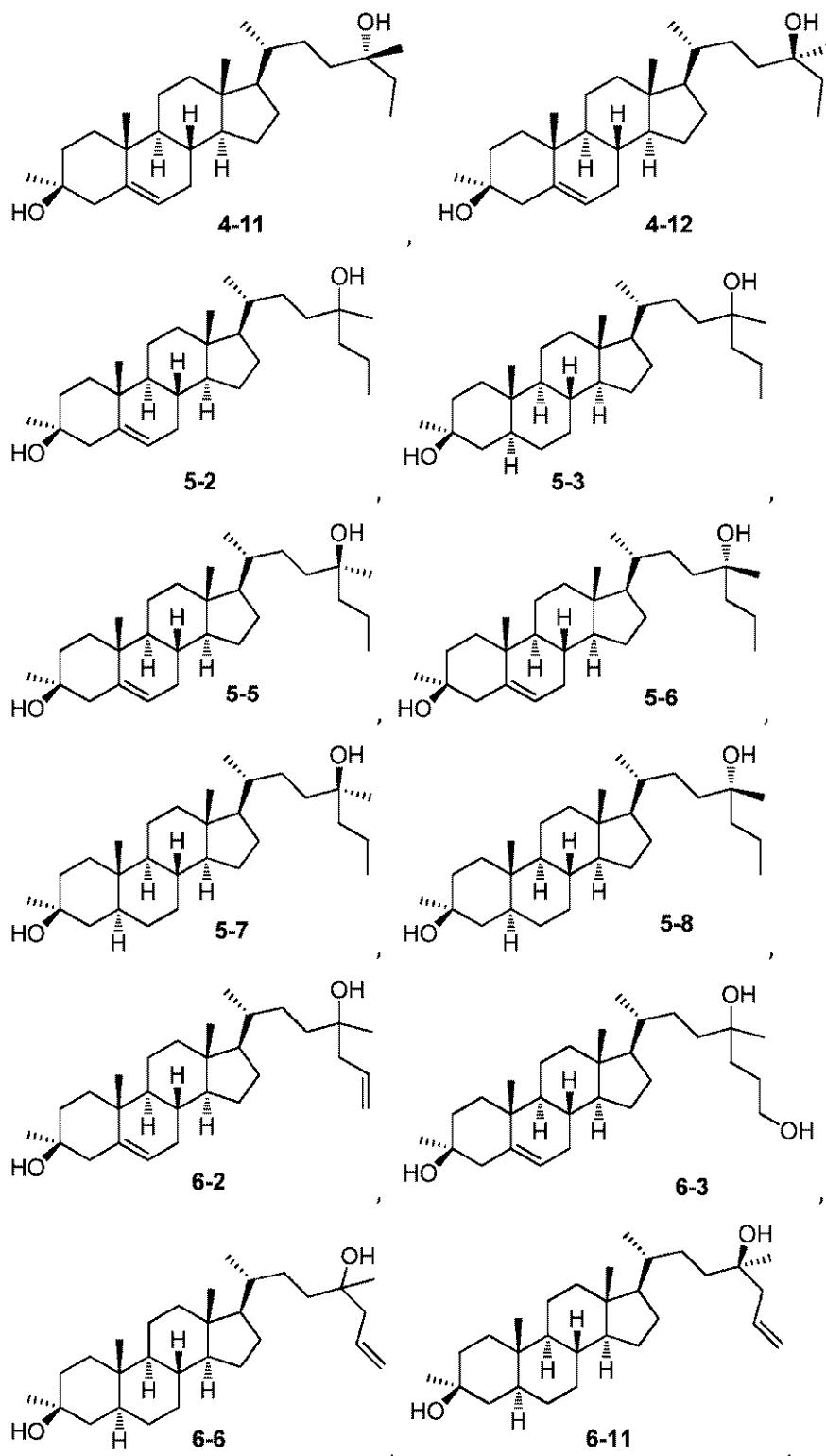


10

20

30

【化 1 2 6】



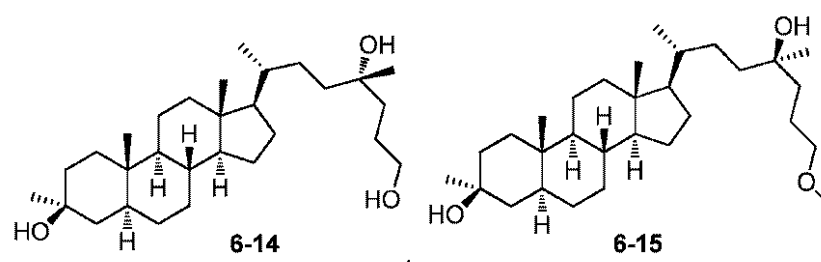
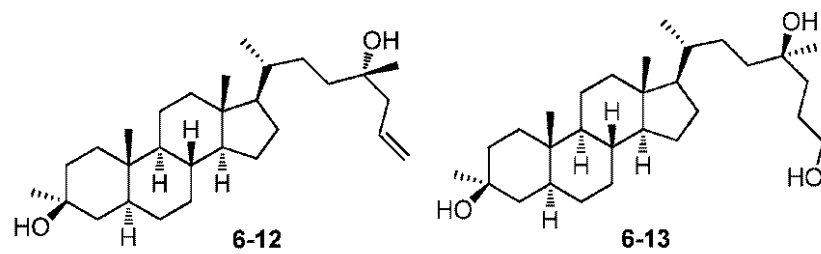
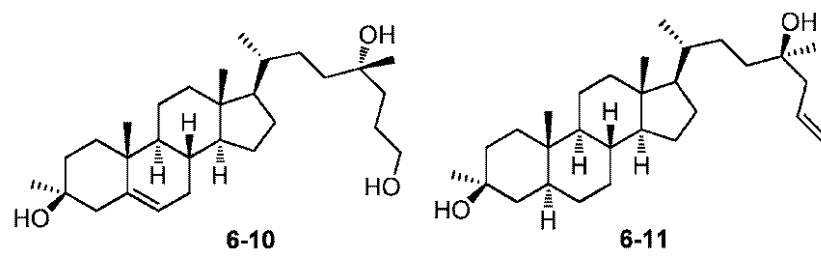
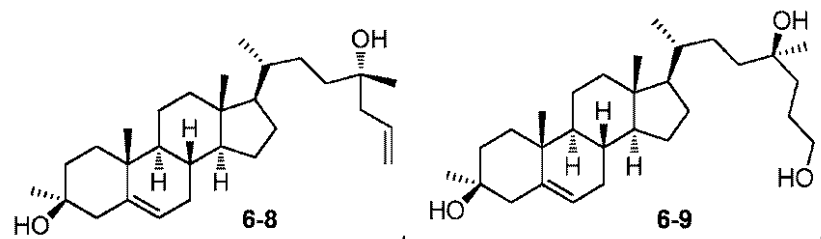
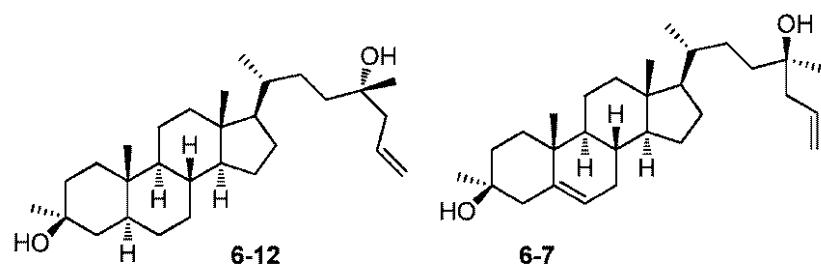
10

20

30

40

【化 1 2 7】

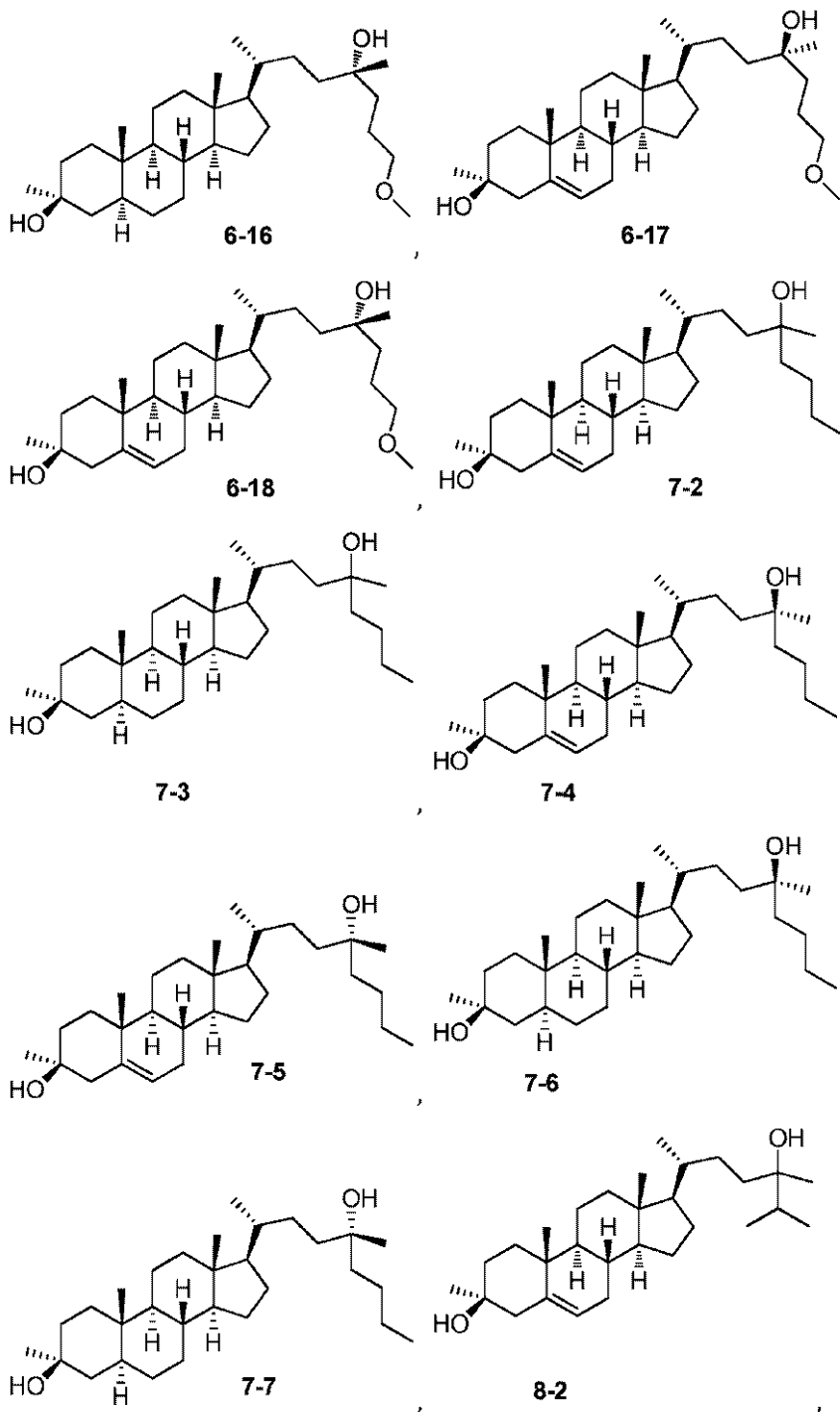


10

20

30

【化 1 2 8】

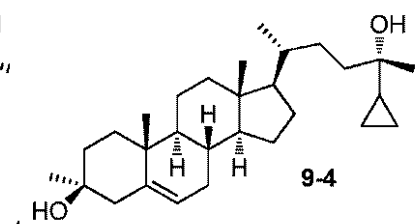
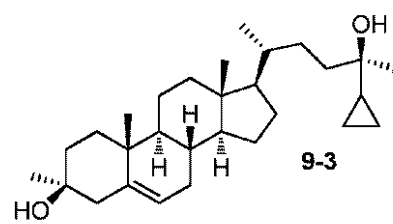
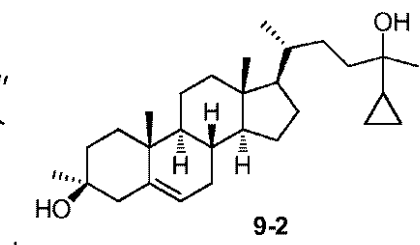
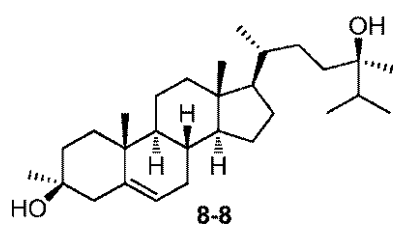
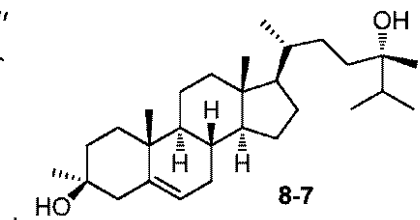
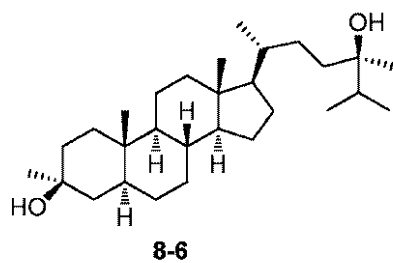
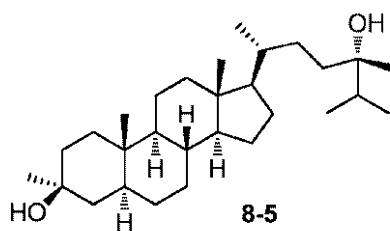
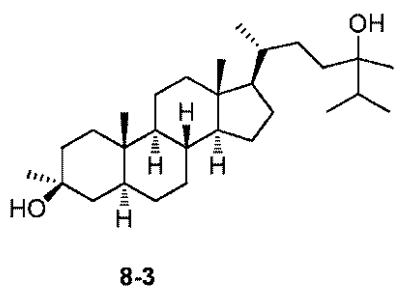


10

20

30

【化 1 2 9】

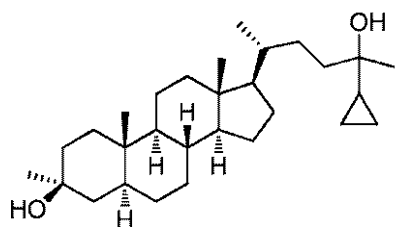


10

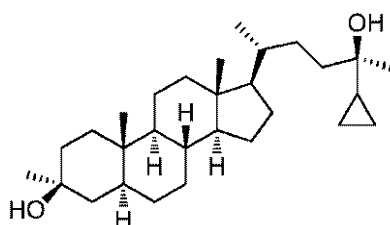
20

30

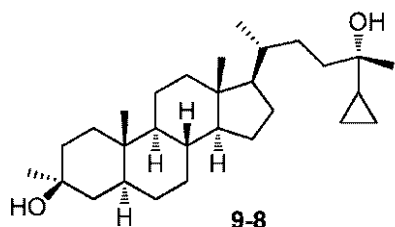
【化 1 3 0】



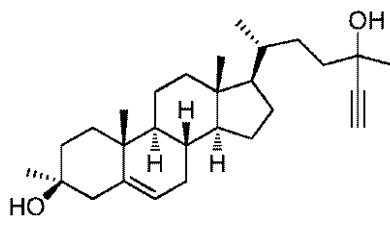
9-6



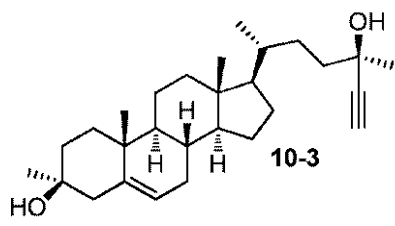
9-7



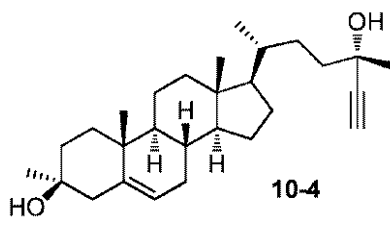
9-8



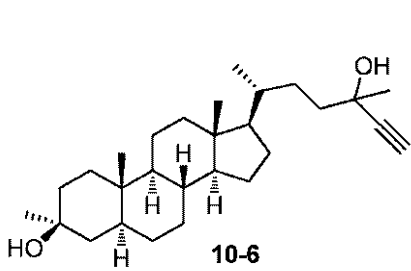
10-2



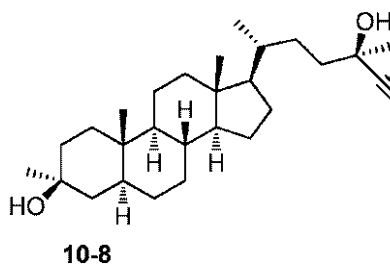
10-3



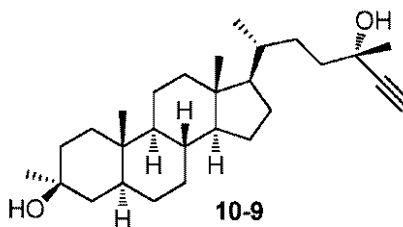
10-4



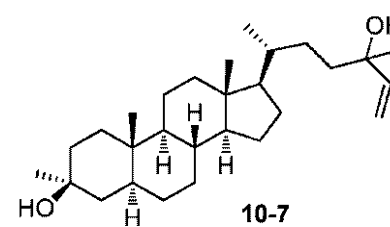
10-6



10-8



10-9



10-7

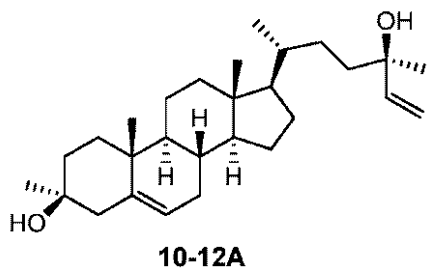
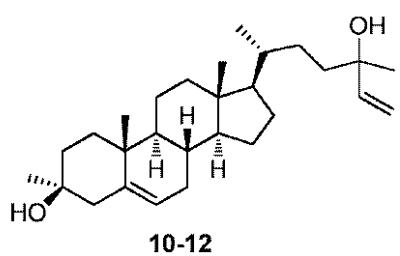
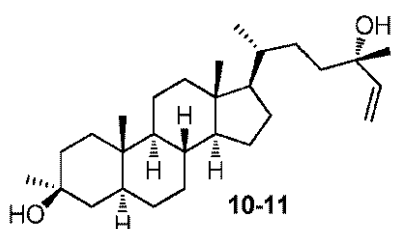
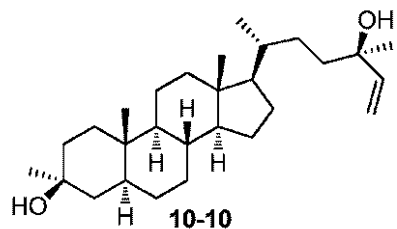
10

20

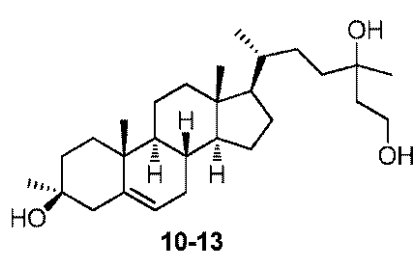
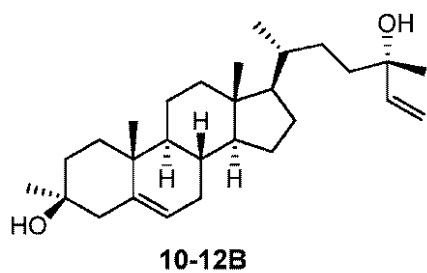
30

40

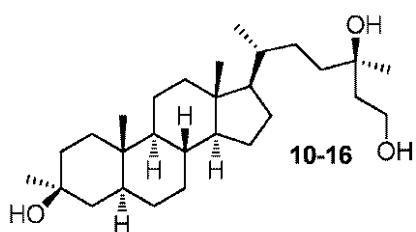
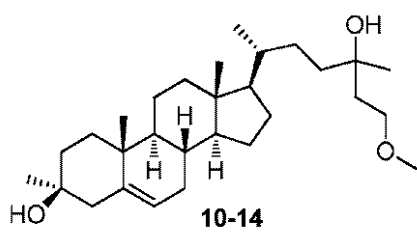
【化 1 3 1】



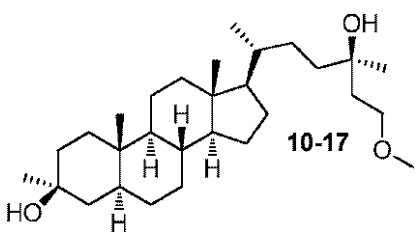
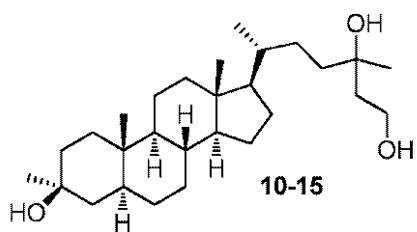
10



20

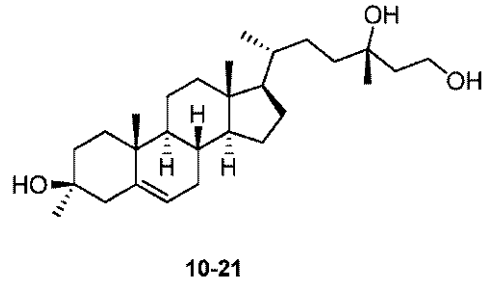
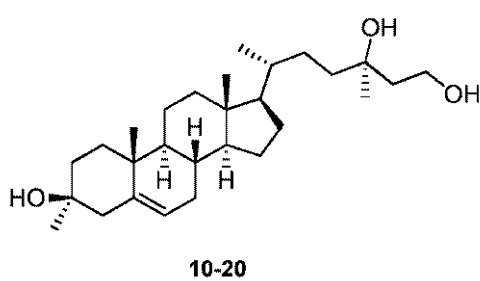
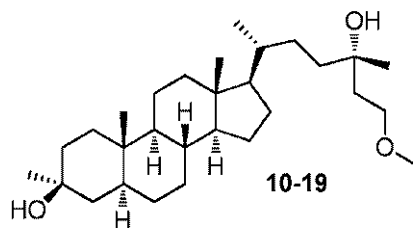
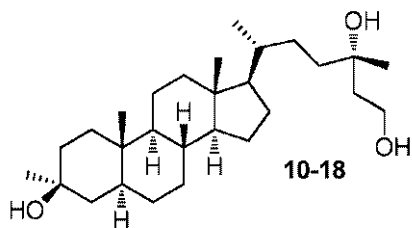


30

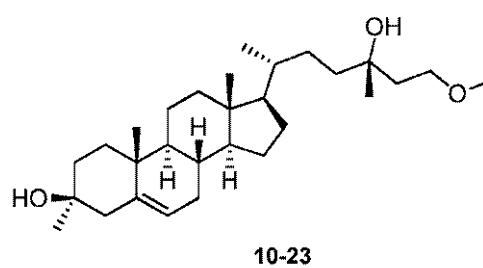
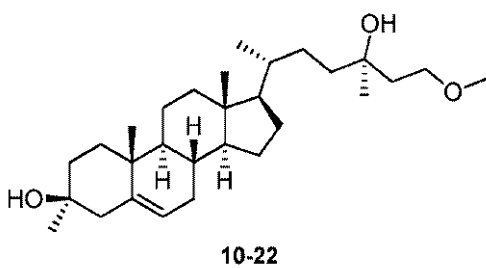


40

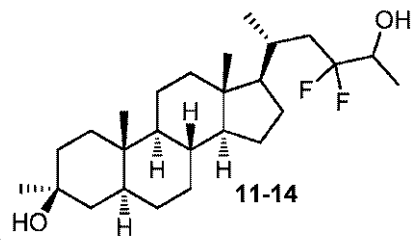
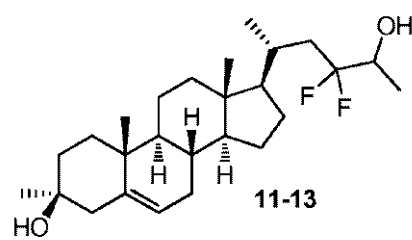
【化 1 3 2】



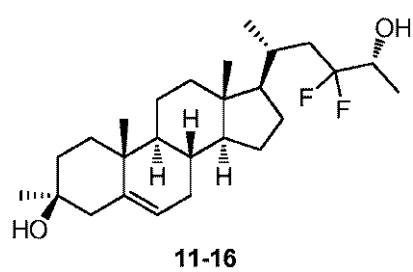
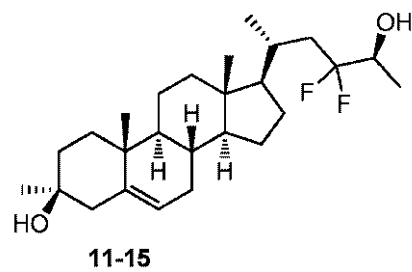
10



20

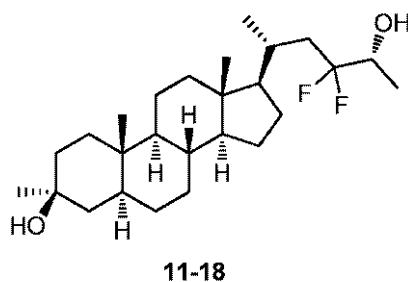
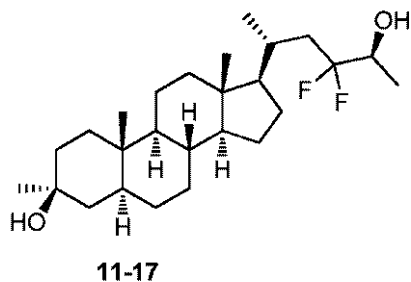


30

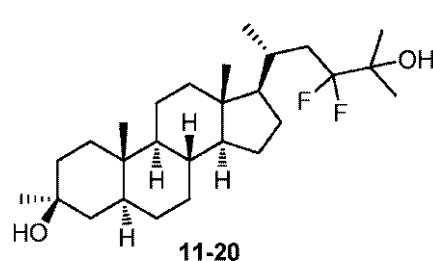
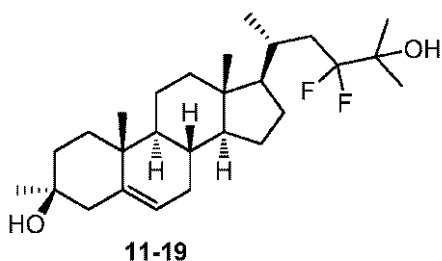


40

【化 1 3 3】



10



20

および薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される。

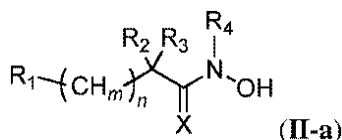
【0 2 1 0】

式 (I) の化合物および関連化合物は、その内容が全体として組み込まれる WO 2 0 1 3 / 0 3 6 8 3 5、WO 2 0 1 4 / 1 6 0 4 8 0 および WO 2 0 1 4 / 1 6 0 4 4 1 に記載されている。

【0 2 1 1】

例示的な本発明の化合物としては式 (II - a) :

【化 1 3 4】

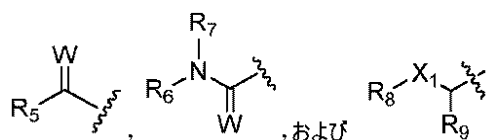


30

の化合物または薬学的に許容されるその塩も挙げられる。ここで、m は、0 ~ 2 の範囲の値を有する整数であってよく；n は 1 ~ 6 の範囲の値を有する整数であってよく；R₂ および R₃ は、アミノ基、低分子アルキルまたはハライドを含むことができる。R₂ または R₃ のうちのいずれか 1 つは、アミノ基を含むことができ、そして他方は、低分子アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、またはハロゲン基、例えばフルオロ、クロロおよびブロモを含むことができる。R₄ は、水素、低分子アルキル、置換アルキルを含むことができ；X は、酸素または硫黄を含むことができ；R₁ および R₂ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、フェニル、置換フェニル、複素環式環、ハライド、ニトレート、ニトライト、ニトリル、ヒドロキシル、チオール、スルホンアミド、アミン、グアニジン、イソグアニジン、シアネート、イソシアネートおよびカルボキシレート、または以下の構造式：

40

【化 1 3 5】



のうちの 1 つを含むことができ、

X は、酸素、硫黄、-S(O)- または -S(O)₂-、=NH、=NCN であってよく

50

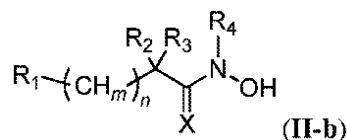
、 X_1 は、O、S、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり：

W は、酸素、硫黄または薬学的に許容されるその塩であってよく； R_5 は、アルコキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニルを含むことができ； R_6 および R_7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルおよび置換シクロアルケニルを含むことができるか；あるいは R_6 と R_7 は一緒になって 2 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキレンまたは置換アルキレン基を形成してよく； R_8 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルおよび置換シクロアルケニルを含むことができ； R_9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルおよび置換シクロアルケニルを含むことができるか；あるいは R_8 と R_9 は一緒になって 2 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキレンまたは置換アルキレン基を形成してよい；あるいは R_1 および R_2 は、 CH_3O- 、 C_5H_9O- 、 $C_6H_5SO_2O-$ 、 CH_3CO- 、 $C_6H_5SO_2NH-$ 、 $(C_6H_5SO_2)_2N-$ 、 C_4H_8N- 、 $C_5H_{10}N-$ および $C_5H_{11}NN-$ からなる群から選択することができる。

【0212】

例示的な本発明の化合物としては、式 (II-b)：

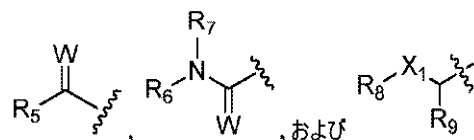
【化136】



の化合物または薬学的に許容されるその塩も挙げられる。ここで、

R_1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、フェニル、シアノ、ヒドロキシル、チオール、スルホンアミド、アミンまたは：

【化137】



から選択され、

X は酸素または硫黄であり；

X_1 は O、S、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

W は酸素または硫黄であり；

R_5 は、アルコキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルおよび置換シクロアルケニルからなる群から選択され；

R_6 および R_7 は、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキルからなる群から選択されるか；または R_6 と R_7 は一緒になって $C_3 \sim 10$ - シクロアルキルを形成しており；

R_8 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキルからなる群から選択され；

R_9 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim$

C_6 置換アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ 置換アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキルからなる群から選択され；

R_2 は、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され；

R_3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル - NH -、NH₂ -、- アルキル - C(O) - NH -、 $C_6H_5SO_2NH$ -、 $(C_6H_5SO_2)_2N$ -、 C_4H_8N - および $C_5H_{11}NN$ - からなる群から選択され；

R_4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ 置換アルキルからなる群から選択される。

【0213】

一部の実施形態では、 R_2 は水素であってよい。別の実施形態では、 R_4 はHであってよい、または R_4 は、低級アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ブチル、イソプロピルなどであってよい。

【0214】

ある特定の実施形態では、Xは酸素である。別の実施形態では、 R_3 は、NH₂ または $CH_3 - C(O) - NH$ - であってよい。

【0215】

R_1 は、アルキル基、例えば直鎖状または分枝状アルキル、例えばイソブチル、プロピル、エチル、メチル、*t*-ブチル、*n*-ブチルなどであってよい。一部の実施形態では、 R_2 および R_3 はキラル中心と連結されている。

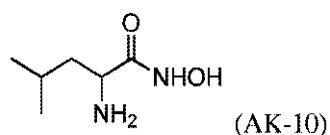
【0216】

一部の実施形態では、3, 4, 5, -三置換アリアルアミノヒドロキサム酸は、1つまたは複数のキラル中心を含むことができる。そうした化合物は、ラセミ混合物として調製することができる。しかし、望むなら、そうした化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体濃縮混合物として調製または単離することができる。式(II-a)および(II-b)のアルキルアミノヒドロキサム酸のすべてのそうした立体異性体および濃縮された混合物は、本開示の範囲に包含される。純粋な立体異性体または濃縮された混合物は、例えば、当技術分野で周知の光学的に活性な出発原料または立体選択性試薬を使用して調製することができる。あるいは、そうした化合物のラセミ混合物は、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離することができる。

【0217】

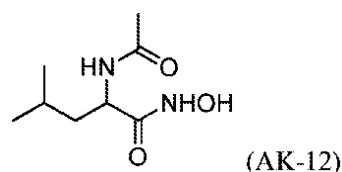
一部の実施形態では、化合物は：

【化138】



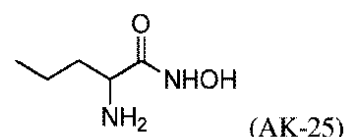
すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタミド (塩 TFA)；

【化139】



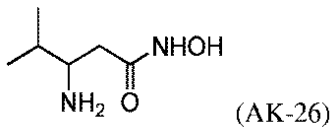
すなわち 2 - アセトアミド - N - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタミド；

【化140】



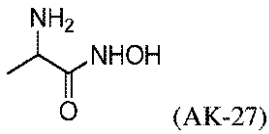
すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシペンタミド (塩 TFA)；

【化 1 4 1】



すなわち 3 - アミノ - N - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタミド (塩 T F A) ;

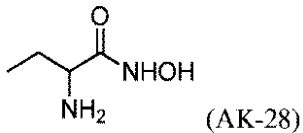
【化 1 4 2】



10

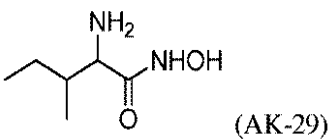
すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシプロパンアミド (塩 T F A) ;

【化 1 4 3】



すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシブタンアミド (塩 T F A) ;

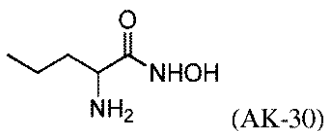
【化 1 4 4】



20

すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシ - 3 - メチルペンタミド (塩 T F A) ;

【化 1 4 5】



すなわち 2 - アミノ - N - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタミド (塩 T F A) および薬学的に許容されるその塩から選択される。

30

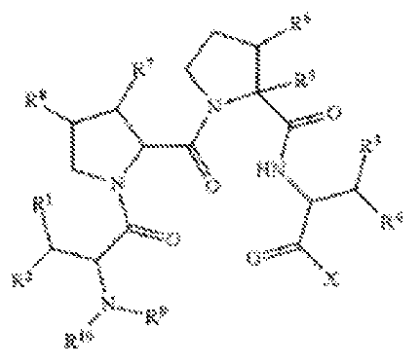
【0 2 1 8】

式 (I I - a) および (I I - b) の化合物ならびに関連化合物は、その内容が全体として組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 4 0 0 4 5 9 4 3 号に記載されている。

【0 2 1 9】

例示的な本発明の化合物としては式 (I I I) :

【化 1 4 6】



40

の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体、代謝産物および水和物も挙げられる。ここで、

R¹、R²、R³ および R⁴ は、独立に、水素；ハロゲン；環状または非環状、置換また

50

は非置換、分枝状または直鎖状の脂肪族；環状または非環状、置換または非置換、分枝状または直鎖状のヘテロ脂肪族；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； $-OR^X$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR^X$ ； $-C(O)R^X$ ； $-CO_2(R^X)$ ； $-C(O)N(R^X)_2$ ； $-C(NR^X)N(R^X)_2$ ； $-OC(O)R^X$ ； $-OCO_2R^X$ ； $-OC(O)N(R^X)_2$ ； $-N(R^X)_2$ ； $-SOR^X$ ； $-S(O)_2R^X$ ； $-NR^XC(O)R^X$ ； $-NR^XC(O)N(R^X)_2$ ； $-NR^XC(O)OR^X$ ； $-NR^XC(NR^X)N(R^X)_2$ ；および $-C(R^X)_3$ からなる群から選択されていてよく；出現ごとの R^X は、独立に、水素；ハロゲン；アシル；任意選択で置換されている脂肪族；任意選択で置換されているヘテロ脂肪族；任意選択で置換されているアリール；および任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され； R^5 および R^6 は、独立に、 $-Q-Ar$ および水素からなる群から選択されてよく、ただし、 R^5 および R^6 のうちの少なくとも1つは $-Q-Ar$ であり；ここで、 Q は、独立に、環状または非環状、置換または非置換、分枝状または直鎖状の脂肪族；環状または非環状、置換または非置換、分枝状または直鎖状のヘテロ脂肪族；および結合からなる群から選択され； Ar は、置換もしくは非置換アリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択されるか；または R^5 と R^6 は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換もしくは非置換4～6員複素環式もしくはシクロアルキル環を形成しており；

10

R^7 および R^8 は、独立に、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル；置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；置換もしくは非置換アリールからなる群から選択されてよい；または R^7 と R^8 は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換もしくは非置換4～6員複素環式もしくはシクロアルキル環を形成しており；

20

R^9 および R^{10} は、独立に、水素；それぞれハロゲン、オキソおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；それぞれハロゲン、オキソおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim 6$ アルケニル；それぞれハロゲン、オキソおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニル；それぞれ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；それぞれ $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシル； $-C(O)R^X$ ； $-CO_2(R^X)$ ； $-C(O)N(R^X)_2$ ； $-C(NR^X)N(R^X)_2$ ；および $-C(R^X)_3$ からなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択されてよく；

30

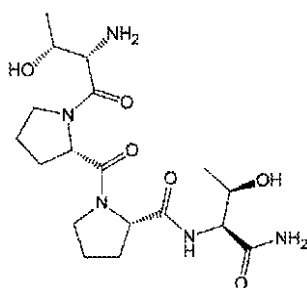
X は、 OR^X または NR^XR^X からなる群から選択され；出現ごとの R^X は、独立に、水素；ハロゲン； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル； $C_2 \sim 6$ アルキニル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；およびフェニルからなる群から選択されるか；あるいは R^9 と R^{10} は N と一緒にあって、それぞれ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成している。

40

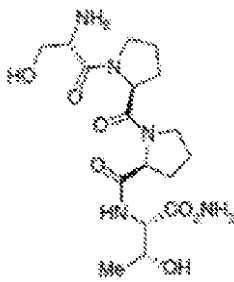
【0220】

一部の実施形態では、式(III)の化合物は、式(III-A)(III-B)および(III-C)；

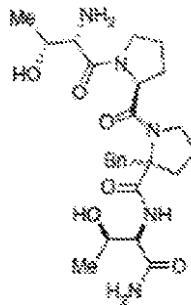
【化 1 4 7】



(III-A)



(III-B)



(III-C)

10

の化合物である。

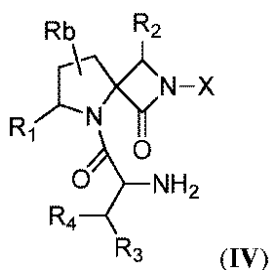
【 0 2 2 1】

式 (I I I - A) の化合物は G l y x - 1 3 とも称される。式 (I I I) の化合物は、その内容が全体として組み込まれる米国特許第 8 , 6 7 3 , 8 4 3 号に記載されている。

【 0 2 2 2】

例示的な本発明の化合物としては、式 (I V) :

【化 1 4 8】



(IV)

20

の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、立体異性体および N - オキシドも挙げられる。

ここで、

30

R b は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され；

R₁ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R₂ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R₃ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-OC(O)-C₁ ~ C₆ アルキルならびに -OC(O)-フェニル（ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₁ ~ C₆ アルコキシからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている）からなる群から選択され；

R₄ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

X は、水素、-C₁ ~ C₆ アルキレン-C₁ ~ C₃ シクロアルキル；C₁ ~ C₆ アルキレン-複素環（ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₁ ~ C₆ アルコキシからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている）ならびに -C₁ ~ C₆ アルキレン-ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₁ ~ C₆ アルコキシからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている）からなる群から選択される；

40

あるいは、他の実施形態では、式 (I I I) で示した変数は以下の通り：

R b は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノおよび C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、H）からなる群から選択され；

R₁ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R₂ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

50

R_3 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルならびに $-OC(O)-$ フェニル（ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている）からなる群から選択され；

R_4 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

X は：

(i) 水素；

(ii) $-C_1 \sim C_6$ アルキレン - $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

(iii) 環原子の 1、2 または 3 個が、独立に、N、NH、($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O および S からなる群から選択され；ヘテロシクリルが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシ) からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている、3 ~ 6 個の環原子を含む $-C_1 \sim C_6$ アルキレン - ヘテロシクリル；

(iv) 環原子の 1、2 または 3 個が、独立に、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O および S からなる群から選択され；ヘテロシクリルが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシ) からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている、3 ~ 6 個の環原子を含む $-C_1 \sim C_6$ アルキレン - C(O) - ヘテロシクリル；

(v) 環原子の 1、2 または 3 個が、独立に、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O および S からなる群から選択され；ヘテロアリールがハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意選択で置換されている、5 ~ 6 個の環原子を含む $-C_1 \sim C_6$ アルキレン - ヘテロアリール；

(vi) 分枝状非置換 $C_3 \sim C_6$ アルキル；および

(vii) 1つの炭素上で $-C(O)NH_2$ で、別の炭素上で $-OH$ で置換されている分枝状 $C_3 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

$-CH(R_3)(R_4)$ に隣接する炭素と結合している $-N^3/4$ 基は、 $-C(O)OR_{31}$ および $-C(O)R_{32}$ から選択される置換基で任意選択で置換されており；

R_{31} は： $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（この $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、1 ~ 3 個の独立に選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意選択で置換されている）； $-CH_2-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（この $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、1 ~ 3 個の独立に選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意選択で置換されている）； $-CH_2$ - フェニル（このフェニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル； $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_3$ アルコキシ； $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ；ニトロ；ハロ； SO_2Me 、シアノ；および $-OC(O)CH_3$ から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている）；ならびに $-CH_2$ - ピリジルからなる群から選択され；

R_{32} は：H； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；フェニル（このフェニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル； $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_3$ アルコキシ； $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ；ニトロ；ハロ； SO_2Me 、シアノ；および $-OC(O)CH_3$ から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている）；ならびにピリジルからなる群から選択される、

と定義される。

【0223】

一部の実施形態では、式 (IV) の化合物は式：

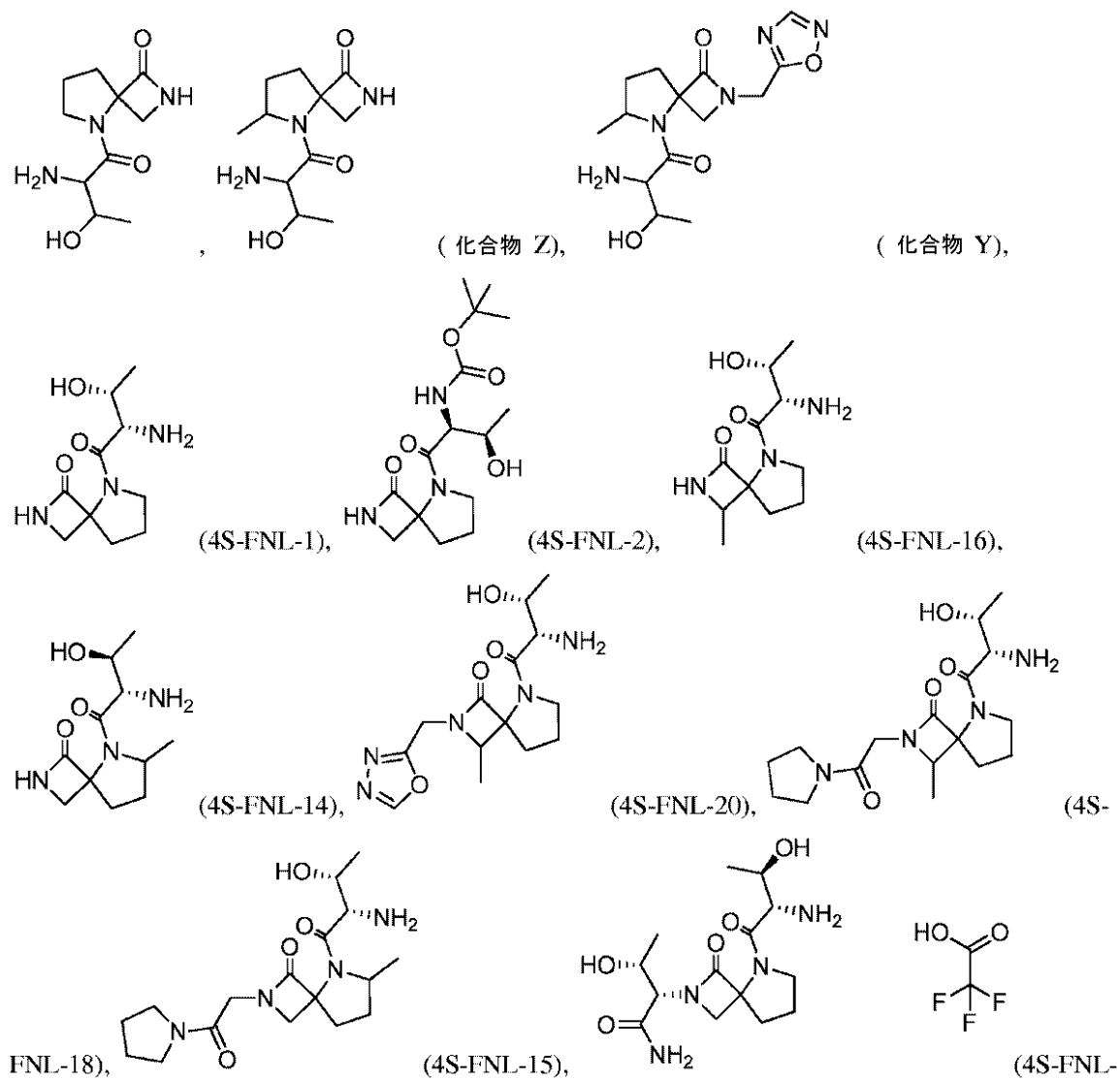
10

20

30

40

【化 1 4 9】

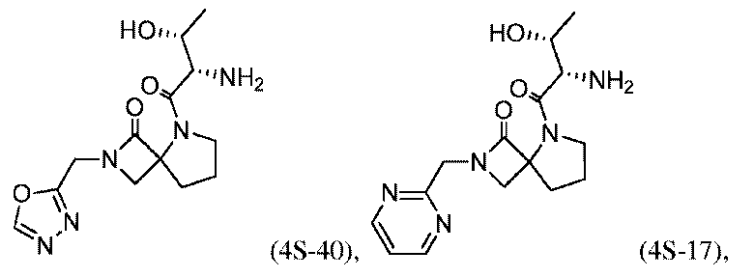
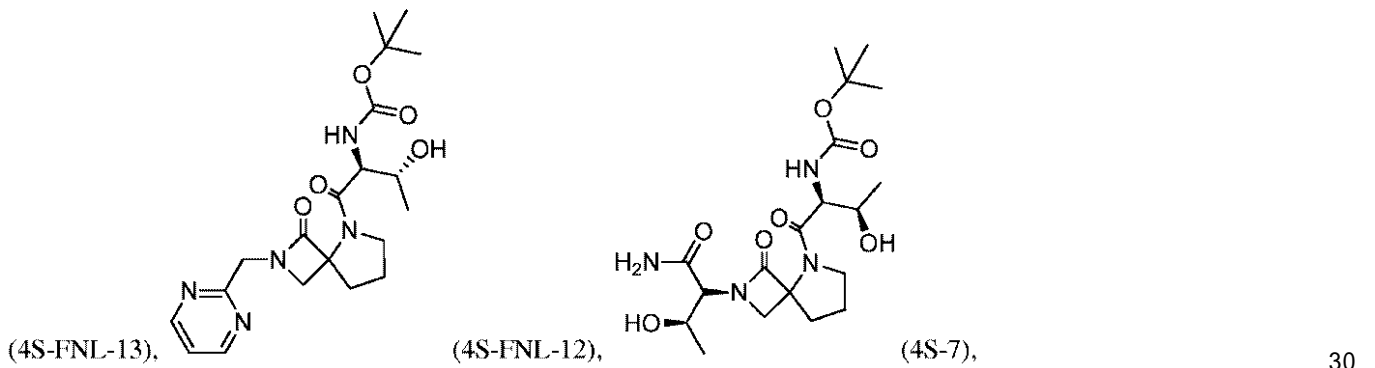
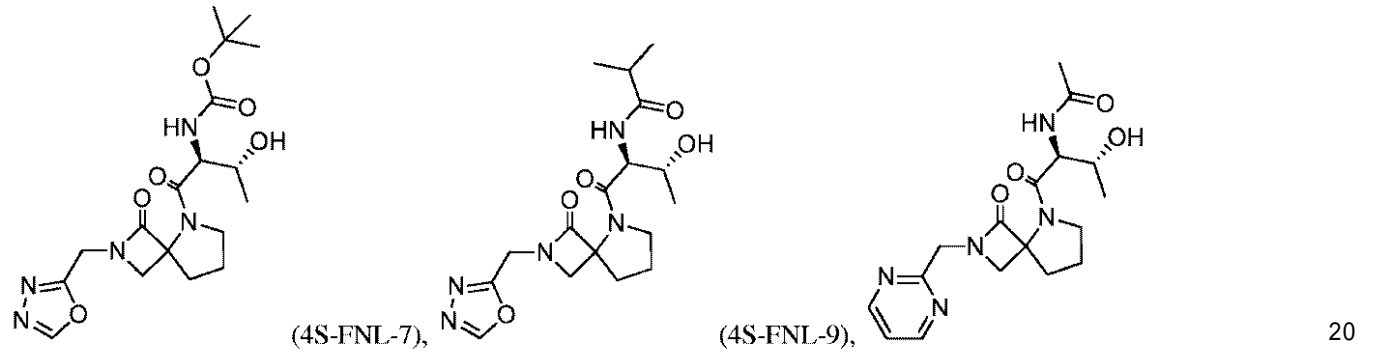
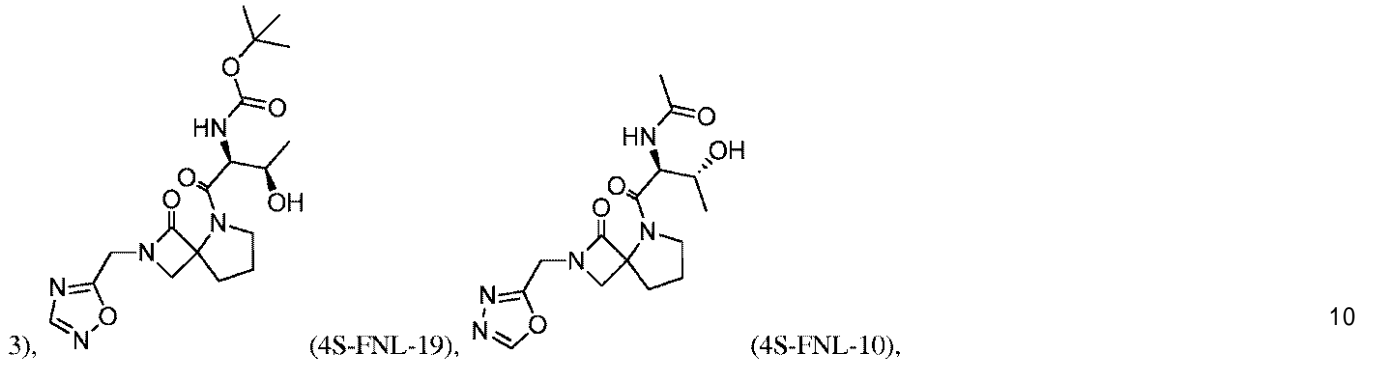


10

20

30

【化 1 5 0】



【化 1 5 1】



の化合物である。

【 0 2 2 4】

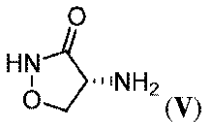
式 (IV) の化合物は、その内容が全体として組み込まれる WO 2 0 1 4 / 1 2 0 7 8

6に記載されている。

【0225】

例示的な本発明の化合物としては式(V)：

【化152】



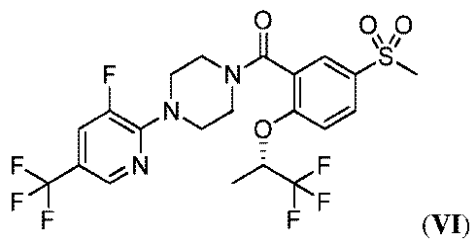
の化合物も挙げられる。

式(V)の化合物は、4-アミノ-3-イソオキサゾリジノン、(R)-4-アミノ-1,2-オキサゾリジン-3-オン、シクロセリンおよびセロマイシンとも称される。

【0226】

例示的な本発明の化合物としては式(VI)：

【化153】



の化合物または薬学的に許容されるその塩も挙げられる。

【0227】

式(VI)の化合物は、[4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}(5-メチルスルホニル)-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}メタノン、RG1678、RO-4917838およびピトペルチンとも称される。一部の実施形態では、本発明の化合物(例えば、式(VI)の化合物)はグリシン再摂取阻害剤である。一部の実施形態では、本発明の化合物(例えば、式(VI)の化合物)はグリシントランスポーター1(GlyT1)阻害剤である。

【0228】

一部の実施形態では、本発明の化合物(例えば、GlyT1)阻害剤は、その内容が全体として組み込まれる米国特許第8524909号および米国特許出願公開第20130158050号に記載されている。

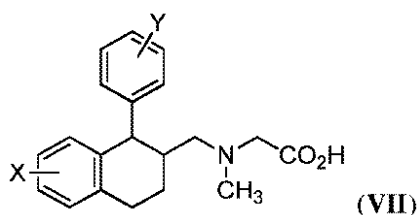
【0229】

一部の実施形態では、本発明の化合物(例えば、式(VI)の化合物)はグリシン再摂取阻害剤である。

【0230】

例示的な本発明の化合物としては式(VII)：

【化154】



の化合物または薬学的に許容されるその塩も挙げられる。

ここで、

Xは、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される1~3個の置換基であり；

10

20

30

40

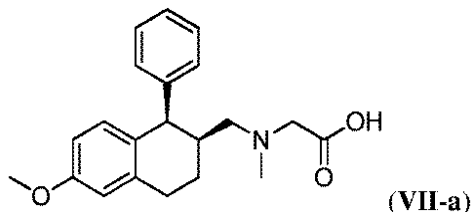
50

Y は水素、メチルおよびハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基である。

【0231】

一部の実施形態では、化合物（例えば、式（VII）の化合物）はグリシントランスポート 1 阻害剤である。一部の実施形態では、式（VII）の化合物は 2 - ([(1 R , 2 S) - 6 - メトキシ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] メチル - メチルアミノ) 酢酸である。一部の実施形態では、化合物は Org 25935 である。一部の実施形態では、式（VII）の化合物は式（VII-a）：

【化155】



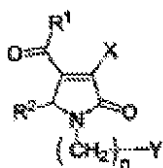
10

の化合物である。式（VII）の化合物は、その内容が全体として組み込まれる WO 2009 / 059961 に記載されている。

【0232】

例示的な本発明の化合物としては式（VIII）：

【化156】



20

式 (VIII)

の化合物またはその塩も挙げられる。ここで、

X は OH または NH₂ であり、X は J で任意選択で置換されており；

Y は二環式カルボシクリルであるか、または Ar¹ は、アリール、ヘテロシクリル、二環式ヘテロシクリル、1つの5員環および1つの6員環を含む二環式複素環、1つの5員複素環式環および1つの6員アリール環を含む二環式複素環、1つの5員複素環式環および1つの6員複素環式環を含む二環式複素環、2つの6員環を含む二環式複素環；2つの6員アリール環を含む二環式複素環、2つの6員複素環式環を含む二環式複素環、1つの複素環式6員環および1つの芳香族6員環を含む二環式複素環、あるいはYまたはAr¹が1つまたは複数の同じかもしくは異なるJで任意選択で置換されている二環式アリールであり；

30

n は 0、1、2、3、4 または 5 であり；

R¹ は、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル (alkylsulfmyl)、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、R¹ は、1つまたは複数の同じかもしくは異なるJで任意選択で置換されており；

40

R は、水素、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、R は、1つまたは複数の同じかもしくは異なるJで任意選択で置換されており；

J は、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールス

50

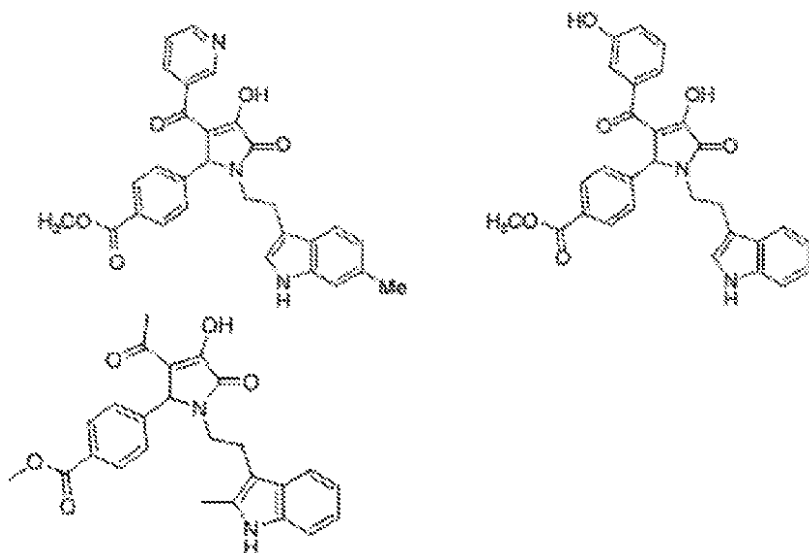
ルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、Jは、1つまたは複数の同じかもしくは異なるKで任意選択で置換されており；

Kは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイル、N - メチル - N - エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルである。

【 0 2 3 3 】

一部の実施形態では、式 (V I I I) の化合物は以下の式：

【 化 1 5 7 】



のものである。

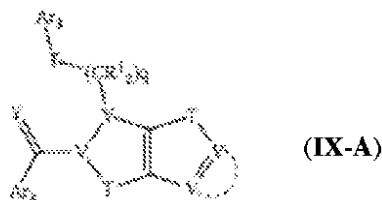
【 0 2 3 4 】

式 (V I I I) の化合物は、その内容が全体として組み込まれる W O 2 0 1 4 / 0 2 5 9 4 2 に記載されている。

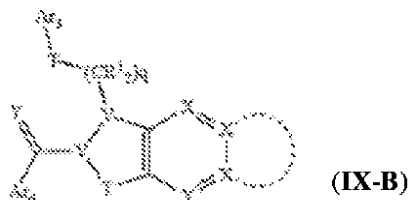
【 0 2 3 5 】

例示的な本発明の化合物としては、以下に示す式 (I X - A) および (I X - B)：

【化 1 5 8】

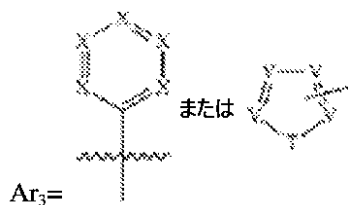


10

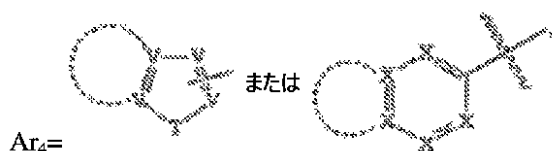


の化合物も挙げられる。ここで、式 (IX - A) および (IX - B) について、

【化 1 5 9】



20



30

X は、独立に、N、または H もしくは置換基 J と結合した C であり、ただし、3 つ以下の X が N であるという前提であり；

Y は、独立に、O、S、NR¹、CH₂ および CR¹₂ から選択され；

R¹ および R² は、独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよびヒドロキシから選択され、R¹ が炭素原子と結合している場合、R¹ は、ハロまたはシアノであってよく、

T は、独立に、CHR¹、CR¹₂、O、S または NR¹ であり、

V は、独立に、N、または H もしくは置換基 J と結合した C であり、

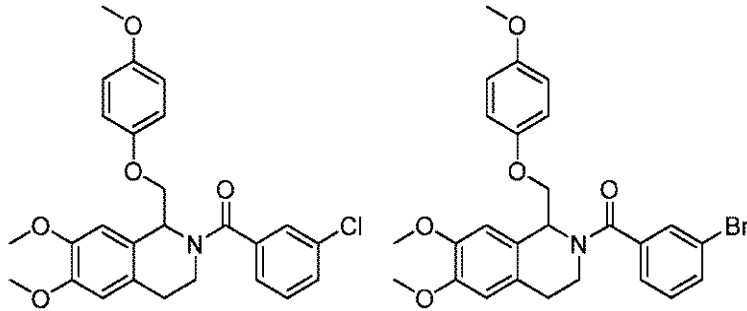
J は、ハロ (- F、- Cl、- Br、- I)、ニトロ、アミノ (NR¹R²)、OR¹、SR¹、- R¹、- CF₃、- CN、- C₂R¹、- SO₂CH₃、- C(=O)NR¹R²、- NR¹C(=O)R¹、- C(=O)R¹、- C(=O)OR¹、- (CH₂)_qOR¹、- OC(=O)R¹、- OC(=O)NR¹R²、- NR¹(C=Y)-NR¹R²、- NR¹(C=Y)-OH、- NR¹(C=Y)-SH、スルホニル、スルフィニル、ホスホリルおよびアゾからなる群から選択される非水素置換基であり、q は 0 ~ 5 である。

40

【0 2 3 6】

一部の実施形態では、式 (IX - A) および (IX - B) の化合物は以下の式：

【化 1 6 0】



10

のものである。

【 0 2 3 7】

式 (I X - A) および (I X - B) の化合物は、その内容が全体として組み込まれる W O 2 0 1 0 / 0 8 8 4 1 4 および米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 7 5 5 2 9 号に記載されている。

【 0 2 3 8】

例示的な本発明の化合物としては式 (X) :

【化 1 6 1】



20

の化合物も挙げられる。ここで :

各 L は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C(=O) - (C_1 \sim C_6) -$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アルカリール、ヒドロキシ、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アリール、 $-SH$ 、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アリール、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロまたはシアノであるか ; あるいは 2 つの L 基は、 Ar^1 と一緒になって : ジオキソラン環またはシクロブタン環を形成してよく ;

$k = 0, 1, 2, 3, 4$ または 5 であり ;

各 Ar^1 および Ar^2 は、独立に、アリールまたはヘテロアリールであり ;

W は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニルであり ;

X は、結合、 NR^1 または O であり ;

30

R^1 および R^2 の各々は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_6 \sim C_{12}$ アラルキルであるか ; あるいは

R^1 と R^2 は一緒になって 5 ~ 8 員環を形成してよく ;

R^3 および R^4 の各々は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C(=O) - (C_1 \sim C_6) -$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロまたはシアノであるか ; あるいは $CR^3 R^4$ は $C=O$ であり ;

n および p は、それぞれ独立に、1、2、3 または 4 であり ;

R^5 および R^6 の各々は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C(=O) - (C_1 \sim C_6) -$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロまたはシアノであるか ; あるいは $CR^5 R^6$ は $C=O$ または $C=CH_2$ であるか ; あるいは $-NR^2 - (CR^5 R^6)_p -$ は

40

【化 1 6 2】



であってよく、

Y は、結合、O、S、SO、SO₂、CH₂、NH、N ($C_1 \sim C_6$ アルキル) または N

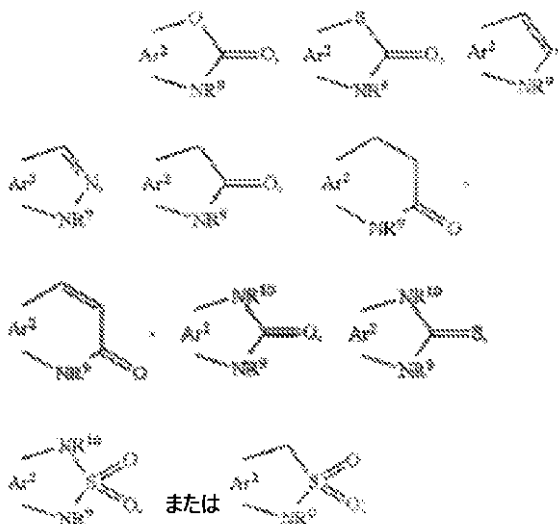
50

H C (= O) であり ;

Zは、OH、NR⁶R⁷、NR⁸SO₂(C₁~C₆アルキル)、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸C(S)NR⁶R⁷、NR⁸C(O)O(C₁~C₆アルキル)、NR⁸-ジヒドロチアゾールまたはNR⁸-ジヒドロイミダゾールであり；R⁶、R⁷およびR⁸の各々は、独立に、H、C₁~C₆アルキルまたはC₆~C₁₂アラルキルであるか；あるいは

$AR^2 - Z$ は、

【化 1 6 3】



10

20

であり、

R⁹ および R¹⁰ は、それぞれ独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、アラルキルである。

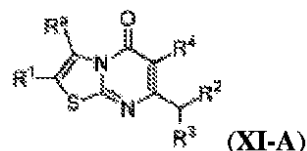
【 0 2 3 9 】

式 (X) の化合物は、その内容が全体として組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 1 6 0 2 2 3 号および米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 3 1 3 6 3 号に記載されている。

【 0 2 4 0 】

例示的な本発明の化合物としては、式 (X I - A) もしくは (X I - B) :

【化 1 6 4】



の化合物または薬学的に許容されるその塩も挙げられる。ここで、

R^a は、1つまたは複数の R^b 置換基でそれぞれ任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルまたは C₂ ~ 6 アルケニル；C₂ ~ 6 アルキニル；ハロ；-C(O)R^c；-NR^dR^e；-C(O)NR^dR^e；-C(S)NR^dR^e；-C(=N-OH)-C₁ ~ 4 アルキル；-OC₁ ~ 4 アルキル；-OC₁ ~ 4 ハロアルキル；-SC₁ ~ 4 アルキル；-SO₂C₁ ~ 4 アルキル；シアノ；1つまたは複数の R^f 置換基で任意選択で置換されている C₃ ~ 6 シクロアルキル；あるいはそれぞれの環が1つまたは複数の R^g 置換基で任意選択で置換されているフェニル、単環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環であり；

各 R^b 置換基は、独立に、-OH、-C₁~₄ アルコキシ、-NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-SC₁~₄ アルキル、-SO₂C₁~₄ アルキル、シアノ、ハロ、C₃~₆ シクロアルキルおよび単環式ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^c は、C₁ ~ C₄ アルキル、-C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたは単

40

50

環式の炭素結合ヘテロシクロアルキルであり；

R^d は H または C_{1-4} アルキルであり；

R^e は、H；-CN、-CF₃、-OH、もしくは単環式ヘテロシクロアルキルで任意選択で置換されている C_{1-4} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル；-OH；または-OC₁₋₄ アルコキシであるか；

あるいは R^d と R^e は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルまたは-OHで任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルを形成しており；

各 R^f 置換基は、独立に：-OH、シアノまたは C_{1-4} アルコキシで任意選択で置換されている C_{1-4} アルキル；-OH；ハロ； C_{1-4} ハロアルキル；-CONH₂；およびシアノからなる群から選択され；各 R^g 置換基は、独立に、 C_{1-4} アルキル、-CF₃、ハロ、-NH₂、-OCH₃、シアノおよび-OHからなる群から選択され；

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロ、-OC₁₋₄ アルキル、-OC₁₋₄ ハロアルキル、シアノおよび-C(O)C₁₋₄ アルキルからなる群から選択されるか；あるいは R^a と R^1 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、任意選択でOまたはNHを含み、1つまたは複数の R^h 置換基で任意選択で置換されている5～7員環を形成しており；

各 R^h 置換基は、独立に、-C(O)NR^{3/4j}もしくはシアノであるか、または-OH、-OCH₃、シアノもしくは-C(O)NR^{3/4j}で任意選択で置換されている C_{1-4} アルキルであるか；あるいは同じ炭素に結合している2つの R^h 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、カルボニルまたは C_{3-6} シクロアルキルを形成しており；

R^1 および R^j は、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^2 は、-R^m、-OR^mまたは-NR^mRⁿであり；

R^m は、それぞれ1つまたは複数の R^s 置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

各 R^s 置換基は、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル（ハロで任意選択で置換されている）、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル（-OHまたはハロで任意選択で置換されている）、単環式ヘテロアリール、-NH₂、-NO₂、-NH₂SO₂C₁₋₄ アルキル、および-SO₂C₁₋₄ アルキルからなる群から選択され；

R^n は、H、 C_{1-4} ハロアルキル、または-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意選択で置換されている C_{1-4} アルキルであるか；

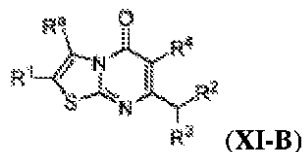
あるいは R^m と R^n は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで任意選択で置換されており、フェニルと任意選択で縮合している、ピロリジンまたはペリジン環を形成しており、前記フェニルはハロで任意選択で置換されており；

R^3 は H または メチル であり；

R^4 は H または フルオロ である。

一態様では、本発明は、式 (XI-B)：

【化 165】



の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

ここで、

R^a は、1つまたは複数の R^b 置換基で任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；ハロ；-C(O)R^c；-NR^dR^e；-C(O)NR^dR^e；-C(S)NR^dR^e；-C(=N-OH)- C_{1-4} アルキル；-S

10

20

30

40

50

O₂C₁ ~ 4 アルキル；シアノ；1つまたは複数のR^f置換基で任意選択で置換されているC₃ ~ 6 シクロアルキル；あるいはそれぞれの環が1つもしくは複数のR^g置換基で任意選択で置換されているフェニル、単環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環であり；

各R^b置換基は、独立に、-OH、-C₁ ~ 4 アルコキシ、-NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-SC₁ ~ 4 アルキル、-SO₂C₁ ~ 4 アルキル、シアノ、ハロおよび単環式ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^cは、C₁ ~ 4 アルキル、-C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキルまたは単環式の炭素結合ヘテロシクロアルキルであり；

R^dは、HまたはC₁ ~ 4 アルキルであり；

R^eは、H；-CN、-CF₃、-OH、もしくは単環式ヘテロシクロアルキルで任意選択で置換されているC₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；-OH；または-OC₁ ~ 4 アルコキシであるか；

あるいはR^dとR^eは、それらが結合している窒素と一緒にあって、C₁ ~ 4 アルキルまたは-OHで任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルを形成しており；

各R^f置換基は、独立に：-OH、シアノまたはC₁ ~ 4 アルコキシで任意選択で置換されているC₁ ~ 4 アルキル；C₁ ~ 4 ハロアルキル；-CONH₂；およびシアノからなる群から選択され；

各R^g置換基は、独立に、C₁ ~ 4 アルキル、-CF₃、ハロ、-NH₂、-OCH₃、シアノおよび-OHからなる群から選択され；

R¹は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキルおよびC₃ ~ 6 シクロアルキルからなる群から選択されるか；あるいはR^aとR¹は、それらが結合している炭素と一緒にあって、任意選択でOまたはNHを含み、1つまたは複数のR^h置換基で任意選択で置換されている5 ~ 7 員環を形成しており；各R^h置換基は、独立に、-C(O)NR³/₄^jもしくはシアノであるか、または-OH、-OCH₃、シアノもしくは-C(O)NR³/₄^jで任意選択で置換されているC₁ ~ 4 アルキルであるか；あるいは同じ炭素に結合している2つのR^h基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、カルボニルまたはC₃ ~ 6 シクロアルキルを形成しており；

R¹およびR^jは、それぞれ独立に、HまたはC₁ ~ 4 アルキルであり；R²は、-R^m、-OR^mまたは-NR^mRⁿであり；

R^mは、1つまたは複数のR^s置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

各R^s置換基は、独立に、C₁ ~ 4 アルキル、Q、₄ ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキル-OH、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、-NH₂SO₂C₁ ~ 4 アルキルおよび-SO₂C₁ ~ 4 アルキルからなる群から選択され；

Rⁿは、H、C₁ ~ 4 ハロアルキル、または-OHもしくはC₁ ~ 4 アルコキシで任意選択で置換されているC₁ ~ 4 アルキルであるか；

あるいはR^mとRⁿは、それらが結合している窒素と一緒にあって、C₁ ~ 4 アルキルで任意選択で置換され、かつフェニルと任意選択で縮合しているピロリジンまたはピペリジン環を形成しており、前記フェニルはハロで任意選択で置換されており；

R³は、Hまたはメチルであり；

R⁴は、Hまたはフルオロである。

式(XI-A)および(XI-B)の化合物は、その内容が全体として組み込まれるWO 2015/052226に記載されている。

【0241】

例示的な本発明の化合物としては：

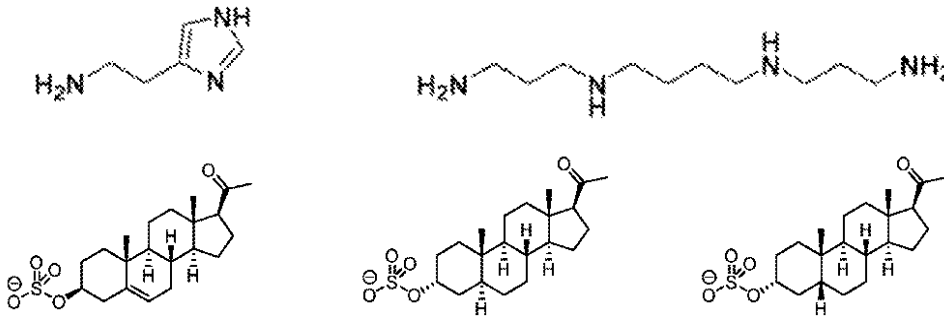
10

20

30

40

【化 1 6 6】



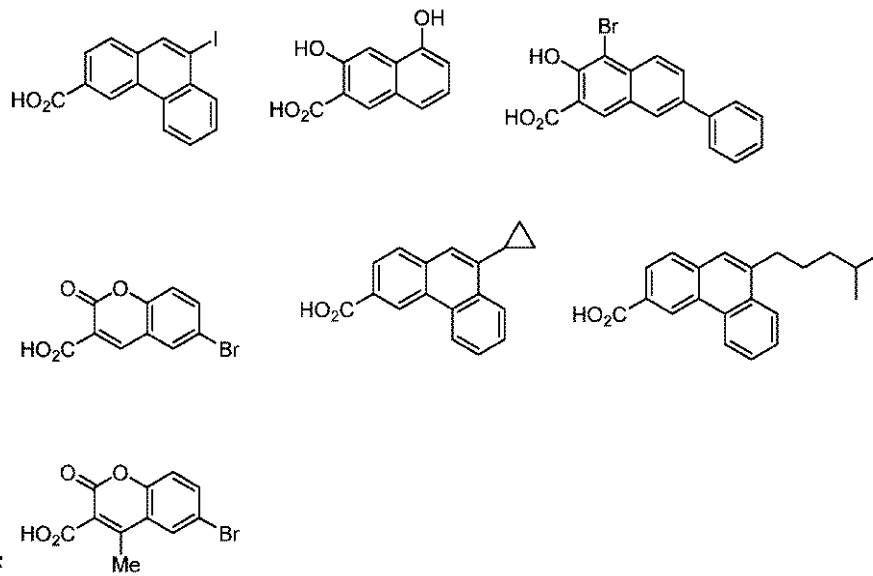
10

から選択される化合物も挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ヒスタミン、スperlミン、硫酸プレグネノロン (pregnenolone sulfate)、硫酸アロプレグナノロンまたは硫酸プレグナノロンである。

【0 2 4 2】

例示的な本発明の化合物としては：

【化 1 6 7】



20

30

から選択される化合物も挙げられる。

【0 2 4 3】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、その内容が全体として組み込まれる Costa BM、Irvine MW、Fang Gらの A novel family of negative and positive allosteric modulators of NMDA receptors、J Pharmacol Exp Ther 2010年；335巻（3号）：614～21頁に記載されている。

【0 2 4 4】

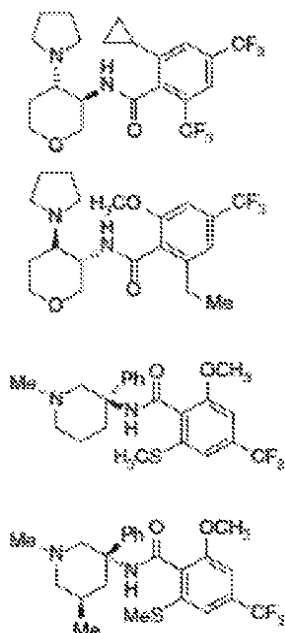
一部の実施形態では、本発明の化合物は、その内容が全体として組み込まれる WO 2015065891、WO 2014120800、WO 2014120789、WO 2014120783、WO 2014120786、WO 2014120784、米国特許出願公開第 20130035292号、WO 2011003064、WO 2010033757 および WO 2009039390 に記載されている。

40

【0 2 4 5】

例示的な本発明の化合物としては：

【化 1 6 8】



10

から選択される化合物も挙げられる。

化学的定義

20

【0 2 4 6】

特定の官能基および化学用語の定義を、以下でより詳細に記載する。化学元素は、Hand book of Chemistry and Physics、第 7 5 版の表紙裏の元素の周期表、C A S 版に従って特定され、特定の官能基は、そこに記載されているように一般的に定義される。さらに、有機化学の一般原則ならびに特定の官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell、Organic Chemistry、University Science Books、Sausalito、1 9 9 9 年；SmithおよびMarch、March's Advanced Organic Chemistry、第 5 版、John Wiley & Sons, Inc.、New York、2 0 0 1 年；Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers, Inc.、New York、1 9 8 9 年；ならびにCarruthers、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第 3 版、Cambridge University Press、Cambridge、1 9 8 7 年に記載されている。

30

【0 2 4 7】

本明細書に記載される化合物は 1 つまたは複数の不斉中心を含むことができ、したがって、種々の異性形態、例えばエナンチオマーおよび / またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であっても、また、ラセミ混合物、および 1 つまたは複数の立体異性体が濃縮された混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、ならびにキラル塩の生成および結晶化を含む当業者に公知の方法で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って調製することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1 9 8 1 年)；Wilensら、Tetrahedron 3 3 巻：2 7 2 5 頁 (1 9 7 7 年)；Eliel、Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1 9 6 2 年)；およびWilens、Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions、2 6 8 頁 (E.L. Eliel編、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1 9 7 2 年)を参照されたい。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載される化合物をさらに包含する。

40

【0 2 4 8】

本明細書に記載される化合物は、1 つまたは複数の同位体置換を含むこともできる。例えば、H は、 ^1H 、 ^2H (D すなわち重水素) および ^3H (T すなわち三重水素) を含む

50

任意の同位体形態であってよく；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を含む任意の同位体形態であってよく；Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態であってよい、などである。

【0249】

値の範囲が列挙されている場合、それは範囲内の各値および下位範囲を包含するものとする。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} および C_{5-6} アルキルを包含するものとする。

【0250】

以下の用語は、以下でそれとともに提示された意味を有するものとし、本発明の説明および意図する範囲を理解するのに有用である。化合物、そうした化合物を含む医薬組成物、ならびにそうした化合物および組成物を使用する方法を含み得る本発明を記載する場合、以下の用語は、存在する場合、別段の指定のない限り以下の意味を有する。本明細書で記載されている場合、以下で定義される部分のいずれもが様々な置換基で置換されていること、およびそれぞれの定義が、以下で示されるようなそれらの範囲内のそうした置換されている部分を含むものとすることも理解すべきである。別段の記述のない限り、「置換されている (substituted)」という用語は、以下で示すように定義されるものとする。「基」および「ラジカル」という用語は、本明細書で使用される場合、互いに交換可能であると考え得ることをさらに理解すべきである。「1つの (a)」および「1つの (an)」という冠詞は、本明細書では、その冠詞の文法的目的語のうちの1つまたは1つ超 (すなわち、少なくとも1つ) を指すために使用することができる。例として、「類似体 (an analogue)」は、1つの類似体または1つ超の類似体を意味する。

【0251】

「脂肪族」は、本明細書で定義されるようなアルキル、アルケニル、アルキニルまたはカルボシクリル基を指す。

【0252】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状飽和炭化水素基のラジカル (「 C_{1-20} アルキル」) を指す。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 (「 C_{1-12} 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 (「 C_{1-10} 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 (「 C_{1-9} 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 (「 C_{1-8} 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 (「 C_{1-7} 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 (「 C_{1-6} 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 (「 C_{1-5} 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 (「 C_{1-4} 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 (「 C_{1-3} 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 (「 C_{1-2} 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 (「 C_1 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 (「 C_{2-6} アルキル」)。 C_{1-6} アルキル基の例としては、メチル (C_1)、エチル (C_2)、n-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、n-ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、n-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第三アミル (C_5) および n-ヘキシル (C_6) が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、n-ヘプチル (C_7)、n-オクチル (C_8) などが挙げられる。別段の指定のない限り、アルキル基のそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない (「非置換アルキル」) か、または1個もしくは複数の置換基；例えば、1～

5 個の置換基、1 ~ 3 個の置換基もしくは 1 個の置換基で置換されている（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は非置換 $C_{1 \sim 10}$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態では、アルキル基は置換 $C_{1 \sim 10}$ アルキルである。一般的なアルキルの略語としては、Me ($-CH_3$)、Et ($-CH_2CH_3$)、iPr ($-CH(CH_3)_2$)、nPr ($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、または i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$) が挙げられる。

【0253】

本明細書で使用される「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」は、それぞれアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の二価ラジカルを指す。特定の「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」基について炭素の範囲または数が提供されている場合、この範囲または数は、直鎖状炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数を指すものと理解されたい。「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」基は、本明細書に記載するような 1 個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。

【0254】

「アルキレン」は、2 つの水素が取り除かれて二価ラジカルを提供しているアルキル基を指し、それは、置換されていても置換されていなくてもよい。非置換アルキレン基としては、これらに限定されないが、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$)、ブチレン ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、ペンチレン ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、ヘキシレン ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) などが挙げられる。例えば 1 つ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としては、これらに限定されないが、置換メチレン ($-CH(CH_3)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$)、置換エチレン ($-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$)、置換プロピレン ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) などが挙げられる。

【0255】

「アルケニル」は、2 ~ 20 個の炭素原子、1 個または複数の炭素 - 炭素二重結合（例えば、1、2、3 または 4 個の炭素 - 炭素二重結合）および任意選択の 1 個または複数の炭素 - 炭素三重結合（例えば、1、2、3 または 4 個の炭素 - 炭素三重結合）を有する直鎖状または分枝状炭化水素基のラジカル（「 $C_{2 \sim 20}$ アルケニル」）を指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、三重結合を全く含まない。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 10 個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 9}$ アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 8 個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 8}$ アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子を有する（「 $C_{2 \sim 7}$ 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（「 $C_{2 \sim 6}$ 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（「 $C_{2 \sim 5}$ 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（「 $C_{2 \sim 4}$ 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（「 $C_{2 \sim 3}$ 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（「 C_2 アルケニル」）。1 個または複数の炭素 - 炭素二重結合は、内部（2 - ブテニルにおけるなど）であっても末端（1 - ブテニルにおけるなど）であってもよい。 $C_{2 \sim 4}$ アルケニル基の例としては、エテニル (C_2)、1 - プロペニル (C_3)、2 - プロペニル (C_3)、1 - ブテニル (C_4)、2 - ブテニル (C_4)、ブタジエニル (C_4) などが挙げられる。 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基の例としては、上記 $C_{2 \sim 4}$ アルケニル基ならびにペンテニル (C_5)、ペンタジエニル (C_5)、ヘキセニル (C_6) などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル (C_7)

10

20

30

40

50

7)、オクテニル(C₈)、オクタトリエニル(C₈)などが挙げられる。別段の指定のない限り、アルケニル基のそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない(「非置換アルケニル」)か、または1個もしくは複数の置換基、例えば1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。ある特定の実施形態では、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、アルケニル基は、置換C₂~₁₀アルケニルである。

【0256】

「アルケニレン」は、2つの水素が取り除かれて二価ラジカルを提供しているアルケニル基を指し、それは、置換されていても置換されていなくてもよい。例示的な非置換二価アルケニレン基としては、これらに限定されないが、エテニレン(-CH=CH-)およびプロペニレン(例えば、-CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)が挙げられる。例えば1つ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ケニレン基としては、これらに限定されないが、置換エチレン(-C(CH₃)=CH-、-CH= C(CH₃)-)、置換プロピレン(例えば、-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH= C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH= C(CH₃)-)などが挙げられる。

【0257】

「アルキニル」は、2~20個の炭素原子、1個または複数の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3または4個の炭素-炭素三重結合)および任意選択の1個または複数の炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3または4個の炭素-炭素二重結合)を有する直鎖状または分枝状炭化水素基のラジカル(「C₂~₂₀アルキニル」)を指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは、二重結合を全く含まない。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個または複数の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおけるなど)であっても末端(1-ブチニルにおけるなど)であってもよい。C₂~₄アルキニル基の例としては、これらに限定されないが、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)などが挙げられる。C₂~₆アルケニル基の例としては、上記C₂~₄アルキニル基ならびにペンチニル(C₅)、ヘキシニル(C₆)などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル(C₇)、オクチニル(C₈)などが挙げられる。別段の指定のない限り、アルキニル基のそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない(「非置換アルキニル」)か、または1個もしくは複数の置換基；例えば1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。ある特定の実施形態では、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、アルキニル基は、置換C₂~₁₀アルキニルである。

【0258】

「アルキニレン」は、2つの水素が取り除かれて二価ラジカルを提供している直鎖状アルキニル基を指し、それは、置換されていても置換されていなくてもよい。例示的な二価アルキニレン基としては、これらに限定されないが、置換または非置換エチニレン、置換

10

20

30

40

50

または非置換プロピニレンなどが挙げられる。

【0259】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、その親鎖中に1個または複数の（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、この1個もしくは複数のヘテロ原子が親炭素鎖内の隣接炭素原子間に挿入されている、かつ/または1個もしく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ようなアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₁₀アルキル」）を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₉アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₈アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₇アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1、2または3個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₁₋₆アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₅アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₄アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₃アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₂アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁アルキル」）である。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₂₋₆アルキル」）である。別段の指定のない限り、ヘテロアルキル基のそれぞれの例は、独立に、置換されていない（「非置換ヘテロアルキル」）か、または1個もしくは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、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、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。

10

20

30

【0260】

本明細書で使用される「ヘテロアルケニル」という用語は、1個または複数の（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、この1個もしくは複数のヘテロ原子が親炭素鎖内の隣接炭素原子間に挿入されている、かつ/または1個もしく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ようなアルケニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～10個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₂₋₁₀アルケニル」）を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₉アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₈アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₇アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1、2または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₅アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニ

40

50

ル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～4}アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～3}アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～6}アルケニル」）。別段の指定のない限り、ヘテロアルケニル基のそれぞれの例は、独立に、置換されていない（「非置換ヘテロアルケニル」）か、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロC_{2～10}アルケニルである。ある特定の
10 実施形態では、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC_{2～10}アルケニルである。

【0261】

本明細書で使用されるような「ヘテロアルキニル」という用語は、1個または複数の（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、この1個もしくは複数のヘテロ原子が親炭素鎖内の隣接炭素原子間に挿入されている、かつ/または1個もしく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ようなアルキニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～10個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC_{2～10}アルキニル」）を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2
20 ～9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～9}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～8}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～7}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1、2または3
30 個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～6}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～5}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～4}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～3}アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～6}アルキニル」）。別段の指定のない限り、ヘテロアルキニル基のそれぞれの例は、独立に、置換されていない（「非置換ヘテロアルキニル」）か、または1個もしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。ある特定の
40 実施形態では、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロC_{2～10}アルキニルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC_{2～10}アルキニルである。

【0262】

本明細書で使用される「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」および「ヘテロアルキニレン」は、それぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル基、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニル基の二価ラジカルを指す。特定の「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」または「ヘテロアルキニレン」基について炭素の範囲または数が提供されている場合、この範囲または数は、直鎖状炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数を指すものと理解されたい。「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」および「ヘテロアルキニレン」基は、本明細書に記載するような1個または複数の置換基で
50

置換されていても置換されていなくてもよい。

【0263】

「アリール」は、芳香族環系中に提供されている6～14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状配列中で共有された6、10または14個の電子を有する）のラジカル（「 $C_{6\sim 14}$ アリール」）を指す。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（「 C_6 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個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例えば1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。一部の実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例えばアントラシル）。「アリール」は、上記で定義したようなアリール環が1つ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おり、ラジカルまたは結合点のアリール環上にある環系も含み、そうした場合、炭素原子の数は、アリール環系中の炭素原子の数を指定するように続く。典型的なアリール基としては、これらに限定されないが、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、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、およびトリナフタレンから誘導される基が挙げられる。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。別段の指定のない限り、アリール基のそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない（「非置換アリール」）か、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、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、アリール基は、置換 $C_{6\sim 14}$ アリールである。

10

20

【0264】

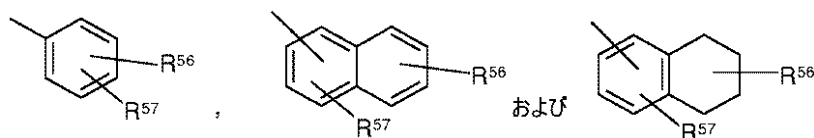
ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロ、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1\sim C_8$ アルコキシおよびアミノから選択される基のうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0265】

代表的な置換アリールの例としては以下の

【化169】



のものが挙げられる。ここで、 R^{56} および R^{57} のうちの1つは水素であってよく、 R^{56} および R^{57} のうちの少なくとも1つは、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；あるいは R^{56} と R^{57} は一緒になって、基N、OまたはSからなる群から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含む5～8個の原子の環状環（飽和または不飽和）を形成してよい。 R^{60} および 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。

40

50

【0266】

「縮合アリール」は、その環炭素のうちの2つが、第2のアリールもしくはヘテロアリール環、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。

【0267】

「アラルキル」は、本明細書で定義されるようなアルキルおよびアリールのサブセットであり、任意選択で置換されているアリール基で置換されている、任意選択で置換されているアルキル基を指す。

【0268】

「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供されている環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する5～10員単環式または二環式 $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状配列中で共有された6または10個の電子を有する）のラジカル（「5～10員ヘテロアリール」）を指す。1個または複数の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許容するように、炭素または窒素原子であってよい。ヘテロアリール二環式環系は、1つまたは両方の環の中に1個または複数のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、上記で定義したようなヘテロアリール環が1つ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おり、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含み、そうした場合、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を指定するように続く。「ヘテロアリール」は、上記で定義したようなヘテロアリール環が1つまたは複数のアリール基と縮合しており、結合点がアリール環またはヘテロアリール環のいずれか上にある環系も含み、そうした場合、環員数は、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。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点はいずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を担持する環上（例えば、2-インドリル）、またはヘテロ原子を含まない環上（例えば、5-インドリル）であってよい。

10

20

【0269】

一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供されている環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する5～10員芳香族環系（「5～10員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供されている環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は独立に、窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する5～8員芳香族環系（「5～8員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供されている環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子（各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素および硫黄から選択される）を有する5～6員芳香族環系（「5～6員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定のない限り、ヘテロアリール基のそれぞれの例は、独立に任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない（「非置換ヘテロアリール」）か、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、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

30

40

【0270】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、これらに限定されないが、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、これらに限定されないが、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、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられる

50

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

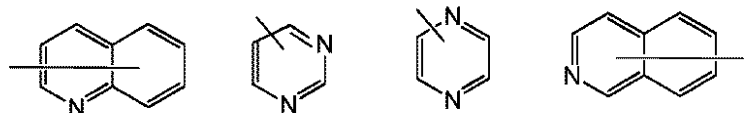
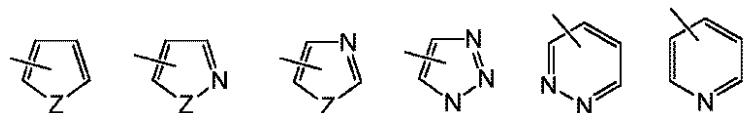
10

【0271】

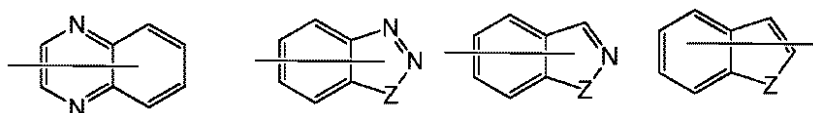
代表的なヘテロアリールの例としては以下：

20

【化170】



30



のものが挙げられる。ここで、各Zはカルボニル、N、NR^{6,5}、OおよびSから選択され；R^{6,5}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アリールおよび5~10員ヘテロアリールである。

【0272】

「ヘテロアラルキル」は、本明細書で定義されるようなアルキルおよびヘテロアリールのサブセットであり、任意選択で置換されているヘテロアリール基で置換されている、任意選択で置換されているアルキル基を指す。

40

【0273】

「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」）およびゼロ個のヘテロ原子を有する非芳香族環状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個の環炭素原子を有する（「C₃~₆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個の環炭素原子を有する（「C₃~₆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、5~10個の環炭素原子を有する（「C₅~₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃~₆カルボシクリル基としては、これらに限

50

定されないが、シクロプロピル (C_3)、シクロプロペニル (C_3)、シクロブチル (C_4)、シクロブテニル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロペンテニル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)、シクロヘキセニル (C_6)、シクロヘキサジエニル (C_6) などが挙げられる。例示的な $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、上記 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基ならびにシクロヘブチル (C_7)、シクロヘブテニル (C_7)、シクロヘプタジエニル (C_7)、シクロヘプタトリエニル (C_7)、シクロオクチル (C_8)、シクロオクテニル (C_8)、ビシクロ [2.2.1] ヘブタニル (C_7)、ビシクロ [2.2.2] オクタニル (C_8) などが挙げられる。例示的な $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、上記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基ならびにシクロノニル (C_9)、シクロノネニル (C_9)、シクロデシル (C_{10})、シクロデセニル (C_{10})、オクタヒドロ - 1H - インデニル (C_9)、デカヒドロナフタレニル (C_{10})、スピロ [4.5] デカニル (C_{10}) などが挙げられる。上記例が例示するように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は単環式 (「単環式カルボシクリル」) であるか、または縮合、橋かけもしくはスピロ環系、例えば二環式系 (「二環式カルボシクリル」) を含み、それは飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。「カルボシクリル」は、上記で定義したようなカルボシクリル環が 1 つまたは複数のアリアルまたはヘテロアリアル基と縮合しており、結合点がカルボシクリル環上にある環系も含み、そうした場合、炭素の数は、炭素環式環系中の炭素の数を指定するように続く。別段の指定のない限り、カルボシクリル基のそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない (「非置換カルボシクリル」) か、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、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、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。

10

20

30

40

【0274】

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の飽和カルボシクリル基 (「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」) である。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としては、シクロペンチル (C_5) およびシクロヘキシル (C_5) が挙げられる。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例としては、上記 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロプロピル (C_3) およびシクロブチル (C_4) が挙げられる。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例としては、上記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロヘブチル (C_7) およびシクロオクチル (C_8) が挙げられる。別段の指定のない限り、シクロアルキル基のそれぞれの例は、独立に、置換されていない (「非置換シクロアルキル」) か、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、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、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。

【0275】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子および 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される、3 ~ 10 員非芳香族環系のラジカル (「3 ~ 10 員ヘテロシクリル」) を指す。1 個または複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許容するように、炭素または窒素原子であってもよい。ヘテロシクリル基は、単環式 (「単環式ヘテロシクリル」) であっても、縮合、橋かけもしくはスピロ環系、例えば二環式系 (「二環式ヘテロシクリル」) であってもよく、それは飽和であっても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 つまたは両方の環の中に 1 個または複数のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」は、上記で定義したようなヘテロシクリル

50

環が1つまたは複数のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環上にある環系、あるいは、上記で定義したようなヘテロシクリル環が1つ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おり、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含み、そうした場合、その環員の数は、ヘテロシクリル環系中の環員の数を指定するように続く。別段の指定のない限り、ヘテロシクリルのそれぞれの例は、独立に、任意選択で置換されている。すなわち、置換されていない（「非置換ヘテロシクリル」）か、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、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、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

10

【0276】

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

20

【0277】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、アジリジニル（aziridinyl）、オキシラニル、チオレニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、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ェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、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およびチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、これに限定されないが、トリアジナニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、これらに限定されないが、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられる。 C_6 アリール環と縮合した例示的な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）としては、これらに限定されないが、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挙げられる。アリール環と縮合した例示的な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）としては、これらに限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロ

30

40

50

イソキノリニルなどが挙げられる。

【0278】

化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用される場合、「ヘテロ」は、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で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、アルキル、例えばヘテロアルキル、シクロアルキル、例えばヘテロシクリル、アリール、例えばヘテロアリール、シクロアルケニル、例えばシクロヘテロアルケニルなどの、1～5個、特に1～3個のヘテロ原子を有する上記したヒドロカルビル基のいずれかに適用し得る。

【0279】

「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ような置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、R²⁰ が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、これらに限定されないが、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(-C(=O)Ph)、ベンジルカルボニル(-C(=O)CH₂Ph)、-C(O)-C₁～C₈アルキル、-C(O)-(CH₂)_t(C₆～C₁₀アリール)、-C(O)-(CH₂)_t(5～10員ヘテロアリール)、-C(O)-(CH₂)_t(C₃～C₁₀シクロアルキル)および-C(O)-(CH₂)_t(4～10員ヘテロシクリル)(tは0～4の整数である)が挙げられる。ある特定の実施形態では、R²¹ は、ハロもしくはヒドロキシで置換されているC₁～C₈アルキル；または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、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル(そのそれぞれは、非置換C₁～C₄アルキル、ハロ、非置換C₁～C₄アルコキシ、非置換C₁～C₄ハロアルキル、非置換C₁～C₄ヒドロキシアルキルもしくは非置換C₁～C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)である。

【0280】

「アシルアミノ」はラジカル - NR²²C(O)R²³ を指し、ここで、R²² および R²³ のそれぞれの例は、独立に、水素、本明細書で定義されるような置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいはR²² はアミノ保護基である。例示的な「アシルアミノ」基としては、これらに限定されないが、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノおよびベンジルカルボニルアミノが挙げられる。特定の例示的な「アシルアミノ」基は、-NR²⁴C(O)-C₁～C₈アルキル、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₆～C₁₀アリール)、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(5～10員ヘテロアリール)、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₃～C₁₀シクロアルキル)および-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(4～10員ヘテロシクリル)であり、ここで、tは0～4の整数であり、各R²⁴ は独立にHまたはC₁～C₈アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R²⁵ は、H、ハロもしくはヒドロキシで置換されている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、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル(そのそれぞれは、非置換C₁～C₄アルキル、ハロ、非置換C₁～C₄アルコキシ、非置換C₁～C₄ハロアルキル、非置換C₁～C₄ヒドロキシアルキルまたは非置換C₁～C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)であり；R²⁶ は、H、ハロもしくはヒドロキシで置換されている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、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル(そのそれぞれは、非置換C₁～

10

20

30

40

50

C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシルで置換されている) であり; ただし、R^{2 5} および R^{2 6} のうちの少なくとも 1 つは H 以外である。

【0281】

「アシロキシ」はラジカル - OC(O)R^{2 7} を指し、ここで、R^{2 7} は、水素、本明細書で定義されるような置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。代表的な例としては、これらに限定されないが、ホルミル、アセチル、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、ベンゾイルおよびベンジルカルボニルが挙げられる。ある特定の実施形態では、R^{2 8} は、ハロもしくはヒドロキシで置換されている 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、アリールアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル (そのそれぞれは、非置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている) である。

10

【0282】

「アルコキシ」は基 - OR^{2 9} を指し、ここで、R^{2 9} 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。具体的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペントキシ、n - ヘキソキシ、および 1, 2 - ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシであり、すなわち 1 ~ 6 個の炭素原子を有する。さらなる特定のアルコキシ基は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

20

【0283】

ある特定の実施形態では、R^{2 9} は、アミノ、置換アミノ、C₆ ~ C₁₀ アリール、アリーロキシ、カルボキシル、シアノ、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、ハロゲン、5 ~ 10 員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリーロキシ、チオール、アルキル - S(O) - 、アリール - S(O) - 、アルキル - S(O)₂ - およびアリール - S(O)₂ - からなる群から選択される、1 個または複数の置換基、例えば 1 ~ 5 個の置換基、特に 1 ~ 3 個の置換基、特に 1 個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、これらに限定されないが、- O - (CH₂)_t (C₆ ~ C₁₀ アリール)、- O - (CH₂)_t (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、- O - (CH₂)_t (C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル) および - O - (CH₂)_t (4 ~ 10 員ヘテロシクリル) が挙げられ、ここで、t は 0 ~ 4 の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それら自体、非置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換 C₁ ~ C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されてよい。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は - OCF₃、- OCH₂CF₃、- OCH₂Ph、- OCH₂-シクロプロピル、- OCH₂CH₂OH および - OCH₂CH₂NMe₂ である。

30

40

【0284】

「アミノ」はラジカル - NH₂ を指す。

【0285】

「置換アミノ」は式 - N(R^{3 8})₂ のアミノ基を指し、ここで、R^{3 8} 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

50

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、 $R^{3\ 8}$ のうちの少なくとも1つは水素ではない。ある特定の実施形態では、各 $R^{3\ 8}$ は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクリルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル；ハロもしくはヒドロキシで置換されている $C_3 \sim C_8$ アルケニル；ハロもしくはヒドロキシで置換されている $C_3 \sim C_8$ 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)、または $-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) (t は0～8の整数であり、そのそれぞれは、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)から選択されるか；あるいは両方の $R^{3\ 8}$ 基は一緒になってアルキレン基を形成している。

10

20

30

40

50

【0286】

例示的な「置換アミノ」基としては、これらに限定されないが、 $-NR^{3\ 9}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10})$ アリール)、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル)および $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) (t は0～4、例えば1または2の整数である)が挙げられ、各 $R^{3\ 9}$ は、独立に、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それら自体、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシで置換されていてよく；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は、それら自体、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 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されていてよい。疑問を避けるためであるが、「置換アミノ」という用語は、以下で定義されるような、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、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノを含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0287】

「アジド」はラジカル $-N_3$ を指す。

【0288】

「カルバモイル」または「アミド」はラジカル $-C(O)NH_2$ を指す。

【0289】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」はラジカル $-C(O)N(R^{6\ 2})_2$ を指し、ここで、各 $R^{6\ 2}$ 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、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、 $R^{6\ 2}$ のうちの少なくとも1つは水素ではない。ある特定の実施形態では、 $R^{6\ 2}$ は、H、 $C_1 \sim C_8$ 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、アラルキル、5～10員ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル；または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アラルキル、5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロアラルキル(そのそれぞれは、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)から選択され；ただし、少なくとも1つの $R^{6\ 2}$ はH以外のものである。

【0290】

例示的な「置換カルバモイル」基としては、これらに限定されないが、 $-C(O)NR$

$^{6,4} - C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C(O)NR^{6,4} - (CH_2)_t (C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-C(O)N^{6,4} - (CH_2)_t (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)NR^{6,4} - (CH_2)_t (C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) および $-C(O)NR^{6,4} - (CH_2)_t (4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) (t は $0 \sim 4$ の整数である) が挙げられ、各 $R^{6,4}$ は、独立に、 H または $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それら自体、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 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されていてよい。

【0291】

10

「カルボキシ」はラジカル $-C(O)OH$ を指す。

【0292】

「シアノ」はラジカル $-CN$ を指す。

【0293】

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

【0294】

「ヒドロキシ」はラジカル $-OH$ を指す。

【0295】

20

「ニトロ」はラジカル $-NO_2$ を指す。

【0296】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基がシクロアルキル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、これらに限定されないが、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチルおよびシクロオクチルエチルなどが挙げられる。

【0297】

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

30

【0298】

「シクロアルケニル」は、 $3 \sim 10$ 個の炭素原子を有し、単一の環状環、または縮合および橋かけ環系を含む複数の縮合した環を有し、少なくとも1つ、特に1つ～2つのオレフィン性不飽和部位を有する置換または非置換カルボシクリル基を指す。そうしたシクロアルケニル基には、例として、単環構造、例えばシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロベニルなどが挙げられる。

40

【0299】

「縮合シクロアルケニル」は、その環炭素原子のうちの2つが第2の脂肪族または芳香族環と共通しており、そのオレフィン不飽和がシクロアルケニル環に芳香族性を付与するような位置にある、シクロアルケニルを指す。

【0300】

「エテニル」は、置換または非置換 $-(C=C)-$ を指す。

【0301】

「エチレン」は置換または非置換 $-(C-C)-$ を指す。

【0302】

「エチニル」は $-(C \equiv C)-$ を指す。

50

【0303】

「窒素含有ヘテロシクリル」基は、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員非芳香族環状基を意味し、例えば、これらに限定されないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンならびにN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジンである。特定の例には、アゼチジン、ピペリドンおよびピペラゾンが挙げられる。

【0304】

「チオケト」は基 = S を指す。

10

【0305】

本明細書で定義されるようなアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、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、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が先行していてもいなくても、基（例えば、炭素または窒素原子）の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（例えば置換によって安定化合物、例えば転位、環化、脱離または他の反応などによる変換を自発的には受けない化合物をもたらす置換基）で置き換えられていることを意味する。別段の指定のない限り、「置換された」基は、基の1つまたは複数の置換可能な位置で置換基を有し、所与の任意の構造中の1つ超の位置が置換されている場合、置換基は各位置で同じかまたは異なっている。「置換された」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基、安定化合物の生成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれかでの置換を含むと考えられる。本発明は、安定な化合物に到達するために、任意の全てのそうした組合せを考慮する。本発明のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、安定部分の生成をもたらす、水素置換基および/または本明細書に記載されるような任意の適切な置換基を有し得る。

20

【0306】

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

30

40

50

OR^{c c})、C₁～10 アルキル、C₁～10 ペルハロアルキル、C₂～10 アルケニル、C₂～10 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～14 員ヘテロシクリル、C₆～14 アリールおよび5～14 員ヘテロアリールが挙げられ、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4、または5個のR^{d d}基で置換されているか；

あるいは炭素原子上の2つのジェミナル水素は、基=O、=S、=NN(R^{b b})₂、=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}、=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}、=NNR^{b b}S(=O)₂R^{a a}、=NR^{b b}または=NR^{c c}で置き換えられており；

R^{a a}のそれぞれの例は、独立に、C₁～10 アルキル、C₁～10 ペルハロアルキル、C₂～10 アルケニル、C₂～10 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～14 員ヘテロシクリル、C₆～14 アリールおよび5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^{a a}基は一緒になって3～14 員ヘテロシクリルまたは5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で置換されており；

R^{b b}のそれぞれの例は、独立に、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-CN、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、-P(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)₂N(R^{c c})₂、-P(=O)(NR^{c c})₂、C₁～10 アルキル、C₁～10 ペルハロアルキル、C₂～10 アルケニル、C₂～10 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～14 員ヘテロシクリル、C₆～14 アリールおよび5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^{b b}基は一緒になって3～14 員ヘテロシクリルまたは5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で置換されており；

R^{c c}のそれぞれの例は、独立に、水素、C₁～10 アルキル、C₁～10 ペルハロアルキル、C₂～10 アルケニル、C₂～10 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～14 員ヘテロシクリル、C₆～14 アリールおよび5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^{c c}基は一緒になって3～14 員ヘテロシクリルまたは5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で置換されており；

R^{d d}のそれぞれの例は、独立に、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃⁺X⁻、-N(OR^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})OR^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})OR^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)₂R^{e e}、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(OR^{e e})₂、C₁～6 アルキル、C₁～6 ペルハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～10 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロ

10

20

30

40

50

アリールから選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換されているか、あるいは2つのジェミナルR^{d d}置換基と一緒に結合して=Oまたは=Sを形成してよく；

R^{e e}のそれぞれの例は、独立に、C₁ ~ 6アルキル、C₁ ~ 6ペルハロアルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、C₃ ~ 10カルボシクリル、C₆ ~ 10アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリルおよび3 ~ 10員ヘテロアリールから選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換されており；

R^{f f}のそれぞれの例は、独立に、水素、C₁ ~ 6アルキル、C₁ ~ 6ペルハロアルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、C₃ ~ 10カルボシクリル、3 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ ~ 10アリールおよび5 ~ 10員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^{f f}基は一緒になって3 ~ 14員ヘテロシクリルまたは5 ~ 14員ヘテロアリール環を形成しており、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換されており；

R^{g g}のそれぞれの例は、独立に、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁ ~ 6アルキル、-ON(C₁ ~ 6アルキル)₂、-N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-N(C₁ ~ 6アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁ ~ 6アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁ ~ 6アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁ ~ 6アルキル)(C₁ ~ 6アルキル)、-N(OH)(C₁ ~ 6アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁ ~ 6アルキル、-SS(C₁ ~ 6アルキル)、-C(=O)(C₁ ~ 6アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁ ~ 6アルキル)、-OC(=O)(C₁ ~ 6アルキル)、-OCO₂(C₁ ~ 6アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁ ~ 6アルキル)、-NHC(=O)(C₁ ~ 6アルキル)、-N(C₁ ~ 6アルキル)C(=O)(C₁ ~ 6アルキル)、-NHC(=O)(C₁ ~ 6アルキル)、-NHC(=O)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁ ~ 6アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁ ~ 6アルキル)、-OC(=NH)(C₁ ~ 6アルキル)、-OC(=NH)OC₁ ~ 6アルキル、-C(=NH)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁ ~ 6アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-OC(NH)NH(C₁ ~ 6アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C₁ ~ 6アルキル)、-SO₂N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-SO₂NH(C₁ ~ 6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁ ~ 6アルキル、-SO₂OC₁ ~ 6アルキル、-OSO₂C₁ ~ 6アルキル、-SOC₁ ~ 6アルキル、-Si(C₁ ~ 6アルキル)₃、-OSi(C₁ ~ 6アルキル)₃、-C(=S)N(C₁ ~ 6アルキル)₂、C(=S)NH(C₁ ~ 6アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁ ~ 6アルキル)、-C(=S)SC₁ ~ 6アルキル、-SC(=S)SC₁ ~ 6アルキル、-P(=O)₂(C₁ ~ 6アルキル)、-P(=O)(C₁ ~ 6アルキル)₂、-OP(=O)(C₁ ~ 6アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁ ~ 6アルキル)₂、C₁ ~ 6アルキル、C₁ ~ 6ペルハロアルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、C₃ ~ 10カルボシクリル、C₆ ~ 10アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、5 ~ 10員ヘテロアリールであるか；あるいは2つのジェミナルR^{g g}置換基と一緒に結合して=Oまたは=Sを形成してよく；ここで、X⁻は対イオンである。

【0307】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するためにカチオン性第四アミノ基と会合する、負の電荷をもつ基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH

10

20

30

40

50

$^-$ 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、10-カンファースルホン酸イオン、ナフタレン-2-スルホン酸イオン、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸イオン、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸イオンなど）およびカルボン酸イオン（例えば、酢酸イオン、エタン酸イオン、プロパン酸イオン、安息香酸イオン、グリセリン酸イオン、乳酸イオン、酒石酸イオン、グリコール酸イオンなど）が挙げられる。

【0308】

窒素原子は、原子価が許容するように、置換されていても置換されていなくてもよく、第一、第二、第三および第四窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、これらに限定されないが、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}\text{R}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{c}})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび5～14員ヘテロアリールが挙げられるか、あるいは窒素原子と結合している2つの R^{c} 基は一緒になって3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成しており、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に、0、1、2、3、4または5個の R^{d} 基で置換されており、 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} および R^{d} は、上記定義の通りである。

【0309】

上記および他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および特許請求の範囲において、より詳細に記載される。本発明は、上記の例として挙げた置換基によって限定されるものではない。

他の定義

【0310】

「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ、妥当な便益/リスク比に相応した塩を指す。薬学的に許容される塩は当技術分野で周知である。例えば、Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences (1977年) 66巻：1～19頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成させるか、あるいは、イオン交換などの当技術分野で使用されている他の方法の使用によるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、シヨウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸

塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+ (C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸、低級アルキルスルホン酸イオンならびにアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

【0311】

投与が考慮される「対象」としては、これらに限定されないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群、例えば小児科対象（例えば、乳児、小児、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人または老人）の男性または女性）、および／あるいは非ヒト動物、例えば哺乳動物、例えば霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲサル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、齧歯動物、ネコおよび／またはイヌが挙げられる。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は非ヒト動物である。「ヒト」、「患者」および「対象」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0312】

疾患、障害および状態は本明細書では互換的に使用される。

【0313】

別段の指定のない限り、本明細書で使用される「処置する」、「処置すること」および「処置」という用語は、疾患、障害または状態の重症度を軽減するか、あるいはその疾患、障害または状態の進行を遅延させるまたは減速させる、対象が特定の疾患、障害または状態に罹っている間にもたらされる作用（「治療的処置」）を考慮し、また対象が特定の疾患、障害または状態に罹患し始める前にもたらされる作用（「予防的処置」）も考慮する。

【0314】

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のに十分な量を指す。当業者に理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置を受ける疾患、投与方式ならびに対象の年齢、健康および状態などの因子に応じて変化し得る。有効量は、治療的処置および予防的処置を包含する。

【0315】

別段の指定のない限り、本明細書で使用される化合物の「治療有効量」は、疾患、障害または状態の処置において治療利益を提供するか、あるいは疾患、障害または状態に伴う1つまたは複数の症状を遅延させるまたは最少化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患、障害または状態の処置において治療利益を提供する単独かまたは他の療法との併用での治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全般的な療法を改善する、疾患または状態の症状または原因を減少または回避させる量、あるいは、別の治療剤の治療効能を増進させる量を包含することができる。

【0316】

別段の指定のない限り、本明細書で使用される、化合物の「予防有効量」は、疾患、障害もしくは状態、または疾患、障害もしくは状態に伴う1つもしくは複数の症状を防止するか、あるいは、その再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、疾患、障害または状態の防止において予防利益を提供する単独かまたは他の薬剤との併用での治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全般的な予防を改善する量、または別の予防剤の予防効能を増進させる量を包含することができる。

医薬組成物

【0317】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容される担体および有効量の式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合

10

20

30

40

50

物を含む医薬組成物を提供する。

【0318】

医薬品として使用する場合、本明細書で提供される化合物は、一般に、医薬組成物の形態で投与される。そうした組成物は、製薬技術分野で周知の仕方では調製することができ、少なくとも1つの活性化合物を含む。

【0319】

一実施形態では、医薬組成物に関連して、担体は、非経口用担体、経口または局所用担体である。

【0320】

本発明は、医薬品または医薬として使用するための本発明の化合物またはその医薬組成物にも関する。

【0321】

一般に、本明細書で提供される化合物は、治療有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、一般に、処置を受けるその状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定されることになる。

【0322】

本明細書で提供される医薬組成物は、経口、経直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含む様々な経路で投与することができる。意図する送達経路に応じて、本明細書で提供される化合物は、注入可能組成物かまたは経口組成物として、あるいは、すべて経皮投与のための、軟膏剤 (salve) として、ローション剤としてまたはパッチとして製剤化されることが好ましい。

【0323】

経口投与のための組成物は、バルク液状の液剤もしくは懸濁剤またはバルク散剤の形態を取ることができる。しかし、より一般的には、組成物は、正確な投薬を容易にするために、単位剤形で存在する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位投薬量として適した物理的に離散した単位を指し、各単位は、適切な医薬用添加剤と合わせて、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を含む。典型的な単位剤形は、予め充填され、予め測られた液体組成物のアンプル剤またはシリンジ剤、あるいは、固体組成物場合の丸剤、錠剤、またはカプセル剤などを含む。そうした組成物では、化合物は、通常少量の要素 (約 0.1 ~ 約 50 重量% または好ましくは約 1 ~ 約 40 重量%) であり、残りは、所望の投薬形態を形成させるのに助けとなる種々のビヒクルまたは担体および加工助剤である。

【0324】

経口投与に適した液体形態は、適切な水性または非水性ビヒクルを、緩衝剤、懸濁化剤および分散剤、着色剤、香味剤などと一緒に含むことができる。固体形態は、例えば、以下の成分または類似した性質の化合物: 結合剤、例えば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; 添加剤、例えばデンプンもしくはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogelもしくはコーンスターチ; 滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム; 流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素; 甘味剤、例えばスクロースもしくはサッカリン; または香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ香味剤のいずれかを含むことができる。

【0325】

注入可能な組成物は、一般に、注入可能な滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水または当技術分野で公知の他の注入可能な担体がもとなる。すでに述べたように、そうした組成物中の活性化合物は、一般に、少量の要素はしばしば約 0.05 ~ 10 重量% であり、残りは注入可能な担体などである。

【0326】

経皮用組成物は、一般に、活性成分 (単数または複数) を、概ね約 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

10

20

30

40

50

ましくは約 0.5 ~ 約 15 重量%の範囲の量で含む局所用軟膏剤またはクリーム剤として製剤化される。軟膏剤として製剤化される場合、活性成分は一般にパラフィン性かまたは水混和性軟膏基剤と一緒にされることになる。あるいは、活性成分は、例えば水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤に製剤化することができる。そうした経皮製剤は当技術分野で周知であり、それらは、一般に、活性成分または製剤の安定性の皮膚浸透を増進させるための追加の成分を含む。そうしたすべての公知の経皮製剤および成分は、本明細書で提供される範囲内に含まれる。

【0327】

本明細書で提供される化合物は、経皮デバイスによって投与することもできる。したがって、経皮投与は、リザーバーかもしくは多孔質膜型のパッチ、または固体マトリクス型のパッチを使用して達成することができる。

10

【0328】

経口投与可能な、注入可能な、または局所的に投与可能な組成物のための上記要素は、代表的なものに過ぎない。他の材料および加工技術などは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第 17 版、1985 年、Mack Publishing Company、Easton、Pennsylvania のパート 8 に示されている。これを参照により本明細書に組み込む。

【0329】

経口投与可能な、注入可能な、または局所的に投与可能な組成物のための上記要素は、代表的なものに過ぎない。他の材料および加工技術などは、Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第 21 版、2005 年、出版社:Lippincott Williams & Wilkins のパート 8 に示されている。これを参照により本明細書に組み込む。

20

【0330】

本発明の化合物は、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。代表的な持続放出材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences に見ることができる。

【0331】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される製剤にも関する。一実施形態では、製剤は水を含む。別の実施形態では、製剤はシクロデキストリン誘導体を含む。最も一般的なシクロデキストリンは、それぞれ 6、7 および 8 個の - 1, 4 - 結合型グルコース単位からなり、これらに限定されないがメチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換を含む、その結合された糖部分上に 1 個または複数の置換基を任意選択で含む -、 - および - シクロデキストリンである。ある特定の実施形態では、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (Captisol (登録商標) としても公知である) である。例えば米国特許第 5,376,645 号を参照されたい。ある特定の実施形態では、製剤は、ヘキサプロピル - シクロデキストリンを含む。より特定の実施形態では、製剤は、ヘキサプロピル - シクロデキストリン (水中 10 ~ 50%) を含む。

30

【0332】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩にも関する。薬学的に許容される塩を調製するのに使用し得る酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理的に許容されるアニオン、例えばヒドロクロリド、ヒドロヨージド、ヒドロプロミド、ニトレート、サルフェート、ビスルフェート、ホスフェート、アセテート、ラクテート、シトレート、タートレート、スクシネート、マレエート、フマレート、ベンゾエート、パラトルエンスルホネートなどを含む塩を形成するものである。

40

【0333】

注入用量レベルは、すべて約 1 ~ 約 120 時間、特に 24 ~ 96 時間にわたって、約 0.1 mg / kg / 時間から少なくとも 10 mg / kg / 時間の範囲である。妥当な定常状態レベルを達成するために、約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg またはそれ超の充填済みボラスを投与することもできる。最大全用量は、40 ~ 80 kg のヒト患者につい

50

て約 2 g / 日を超えるとは期待されない。

【 0 3 3 4 】

長期間にわたる状態の防止および / または処置のためには、処置のためのレジメンは通常、数カ月または数年にわたり延びることから、患者にとっての便利さと許容度のために経口投与が好ましい。経口投与で、1日に、1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口用量が代表的なレジメンである。これらの投与パターンを用いて、各用量は、約 0 . 0 1 ～ 約 2 0 m g / k g の本明細書で提供される化合物を提供する。それぞれ、約 0 . 1 ～ 約 1 0 m g / k g 、特に約 1 ～ 約 5 m g / k g を提供する用量が好ましい。

【 0 3 3 5 】

経皮用量は、一般に、注入用量を用いて達成されるのと同等かまたはそれより低い血液レベルを提供するように選択される。

【 0 3 3 6 】

C N S 障害の発現を防止するために使用される場合、本明細書で提供される化合物は、一般に、医師の助言でその監督のもと、上記した投薬レベルで、その状態の発生のリスクがある対象に投与されることになる。特定の状態の発生のリスクがある対象には、一般に、その状態の家族歴を有する対象、または遺伝子的な検査もしくはスクリーニングによって、その状態の進行を特に受けやすいことが特定されている対象が挙げられる。

併用処置

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象に追加の治療剤を投与するステップを含む処置方法などの別の方法と併用される。追加の治療剤を本明細書に記載する。本明細書で使用される「併用」投与は、2つの（またはそれ超の）異なる処置が、障害での対象の苦痛の過程の間に対象に送達される。例えば2つまたはそれ超の処置が、対象が障害と診断された後であって、障害が治癒または排除されるかあるいは他の理由で処置が停止される前に、送達されることを意味する。一部の実施形態では、その第2の処置の送達が始まったとき、1つの処置の送達は依然として行われており、その結果、投与に関して重複があることになる。これは、本明細書では「同時」または「並行送達」と称されることがある。他の実施形態では、一方の処置の送達は、他方の処置の送達が始まる前に終了する。いずれの場合でも、一部の実施形態では、併用投与に起因して、処置はより効果的である。例えば、第2の処置はより効果的である。例えば、より少ない第2の処置で同等の効果がみられるか、または第2の処置は、第1の処置無しで第2の処置が投与された場合にみられるのより、より大きい度合いで症状を軽減するか、あるいは、類似した状態が第1の処置でみられる。一部の実施形態では、送達は、障害に関連した症状または他のパラメーターの減少が、他方の非存在下で送達される一方の処置で観察されるのより、大きくなるようになされる。2つの処置の効果は、部分的に付加的な効果であっても、全体として付加的な効果であっても、また、付加的な効果を超えるものであってもよい。送達は、第2の処置が送達されたとき、送達された第1の処置の効果がなお検出可能なようなものであってよい。

追加の療法

追加の療法としては、これらに限定されないが、食事によるコレステロール療法（例えば、コレステロール補給）、スタチン処置（例えば、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル補酵素 A レダクターゼ阻害剤（例えば、H M G C o A レダクターゼ阻害剤）、胆汁酸補給または下流ホルモン補給、医学療法および外科的介入、抗酸化剤および遺伝子療法が挙げられる。

スタチン

スタチンは、酵素 H M G - C o A レダクターゼを阻害するヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル補酵素 A (H M G - C o A) レダクターゼ阻害剤 (S L O S における酵素欠損の近位にあるコレステロール経路) である。例示的なスタチンとしては、これらに限定されないが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/54551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/56; A61P 25/28 (2015.01) CPC - A61K 31/56; A61P 25/28 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/56; A61P 25/00; C07K 14/00, 16/44; C07J 9/00, 43/00 (2015.01) CPC: A61K 31/56; C07K 14/00, 16/44; C07J 9/00, 43/00; USPC: 514/177, 182 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer; Google; Google Scholar; IP.com; PubMed; Sage Therapeutics, Inc; Quirk, Doherty, Martinez Botella, sterol synthesis disorder, administering, NMDA receptor, modulator, agonist, antagonist, blocker, 24(S)-hydroxycholesterol, sulfate, Smith-Lemli-Opitz, Conrad-Hunermann, Greenberg, Desmosterolosis, Cerebrotendinous Xanthomatosis, CTX, Mevalonate Kinase Deficiency, MKD		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2014/160441 A1 (SAGE THERAPEUTICS, INC) 02 October 2014; paragraphs [0006], [0007]-[0009], [0011], [0013], [0022], [00121], [00366], [00381], [00508]-[00509], [00513]	1-7, 13-17, 20 — 8-12, 18-19, 21
X — Y	US 8,604,011 B2 (MELLON, S) 10 December 2013; column 1, lines 60-65; column 2, lines 60-65; column 3, lines 8-10; column 4, lines 24-27; column 25, lines 20-30, 55-65; column 26, lines 60-65; column 27, lines 25-30, 40-45	22-25 — 18, 21
Y — Y	TIERNEY, E et al. Abnormalities of Cholesterol Metabolism in Autism Spectrum Disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. Vol. 141B, No. 6, 5 September 2006, pp. 666-668 [online], [retrieved on 2015-11-20]. Retrieved from the Internet <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553243/pdf/nihms68285.pdf >; abstract; page 2, paragraphs 3-4	8-9, 19
Y — Y	FOSTER, PS et al. Effect of steroids on 13-adrenocaptor-mediated relaxation of pig bronchus. Br. J. Pharmac. Vol. 78, 1983, pp. 441-445 [online], [retrieved on 2015-11-20]. Retrieved from the Internet <URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.1983.tb09409.x/pdf >; page 441, column 2, paragraph 1; page 441, table 1	10
Y — Y	STAMP, TCB et al. Plasma Levels and Therapeutic Effect of 25-Hydroxycholecalciferol in Epileptic Patients taking Anticonvulsant Drugs. British Medical Journal, Vol. 4, 1972, pp. 9-12 [online], [retrieved on 2015-11-20]. Retrieved from the Internet <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1786129/pdf/bmedj02226-0023.pdf >; abstract; page 11, column 1, paragraph 2	11-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 November 2014 (20.11.2015)		Date of mailing of the international search report 08 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 K 31/56	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 クアーク, マイケル シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ, アクトン

(72)発明者 ドハーティ, ジェイムズ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730, ベッドフォード, フォスター ロード 7

(72)発明者 マルティネス ポテージャ, ガブリエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01778, ウェイランド, パーメンター ロード 17

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 MA35 MA37 NA14 ZA011 ZA151 ZA961 ZB211

ZC021

4C086 AA01 DA08 MA01 MA04 MA35 MA37 NA14 ZA01 ZA15 ZA96

ZB21 ZC02