

(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2014-528485

(P2014-528485A)

(43) 公表日 平成26年10月27日(2014.10.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 J 5/00 (2006.01)	C O 7 J 5/00 C S P	4 C O 8 6
C O 7 J 9/00 (2006.01)	C O 7 J 9/00	4 C O 9 1
C O 7 J 31/00 (2006.01)	C O 7 J 31/00	
C O 7 J 43/00 (2006.01)	C O 7 J 43/00	
C O 7 J 7/00 (2006.01)	C O 7 J 7/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 200 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-535962 (P2014-535962)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月12日 (2012.10.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月29日 (2014.5.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/060136
 (87) 国際公開番号 W02013/056181
 (87) 国際公開日 平成25年4月18日 (2013.4.18)
 (31) 優先権主張番号 61/698, 204
 (32) 優先日 平成24年9月7日 (2012.9.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/547, 291
 (32) 優先日 平成23年10月14日 (2011.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

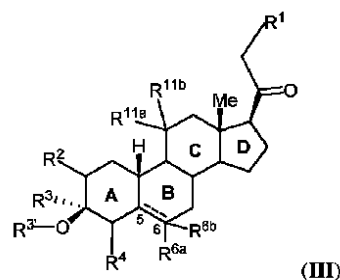
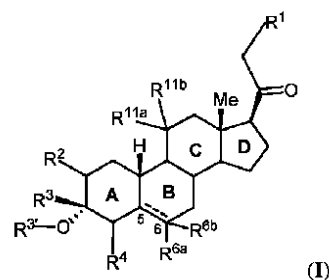
(71) 出願人 514058913
 セージ セラピューティクス, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 142, ケンブリッジ, ファースト
 ストリート 215
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 3-二置換 19-ノルプレグナン化合物およびその使用

(57) 【要約】

式 (I) および (II) に係る 3, 3-二置換 19-ノル-ステロイド化合物が、本明細書中に提供される：式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、本明細書中で定義されるとおりである。本発明の化合物は、種々の CNS 関連症状の予防および処置、例えば、睡眠障害、気分障害、不眠、不安、うつ、外傷性脳損傷 (TBI)、ストレスおよびてんかんの処置に有用であると企図される。本発明は、優良な効力、薬物動態学的 (PK) 特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性、安定性、安全性、クリアランスおよび/または代謝を有する新規 19-ノル化合物を提供したいという要望に部分的に基づく。

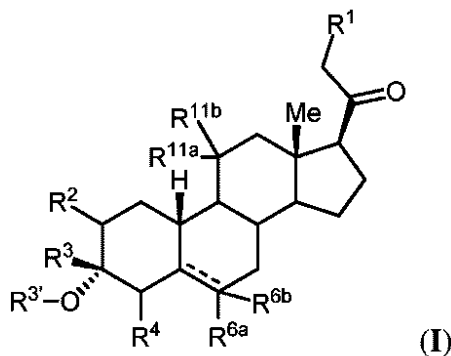


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1 2 6】



10

またはその薬学的に許容され得る塩であって；

式中：

R^1 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、 R^{A1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、または 2 つの R^{A1} 基が連結して、置換もしくは非置換の複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

20

30

R^2 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、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ であり、ここで、 R^{B1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは 2 つの R^{B1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し；

40

R^3 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；

$R^{3'}$ は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P($

50

$=O)_2 R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2 OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、ここで、 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、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{C1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し； 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；

10

R^4 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から選択され；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、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るか、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキソ(=O)基を形成し；

R^{11a} および R^{11b} の各々は、独立して、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、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、 R^{D1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{D1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成するか；あるいは R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキソ(=O)基を形成し；

20

式中、

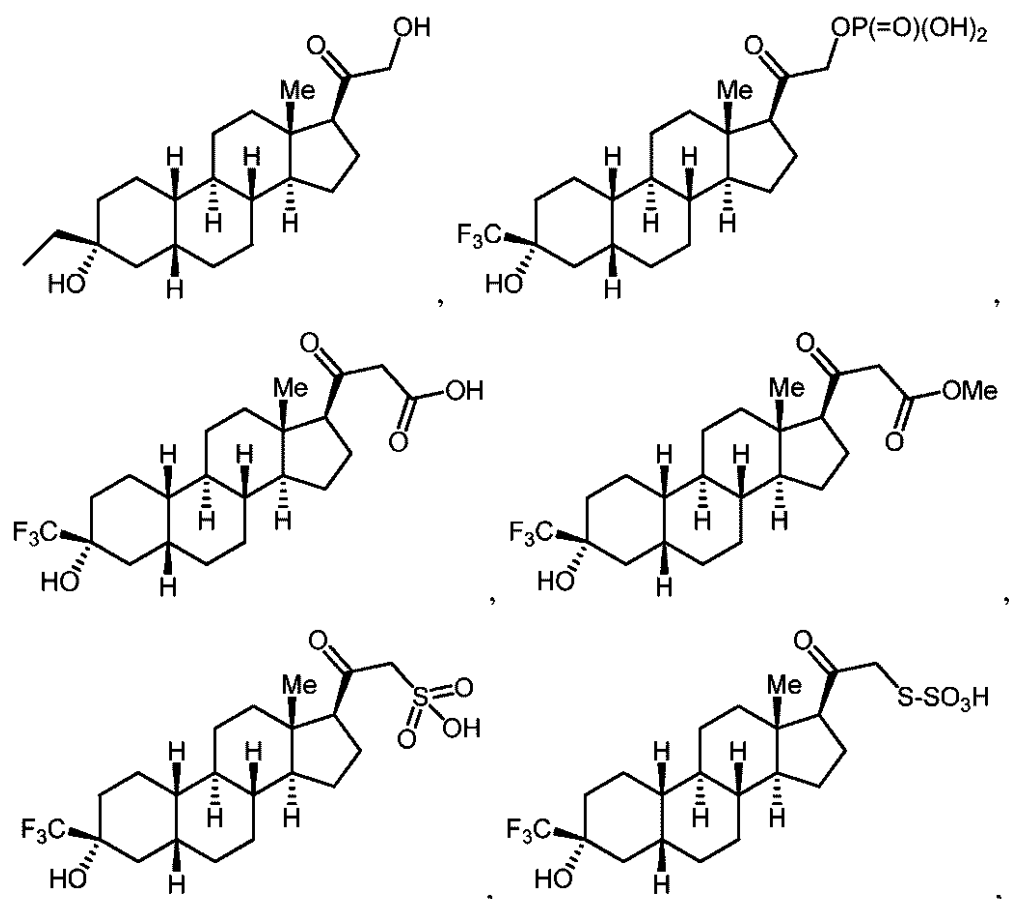
【化127】

30

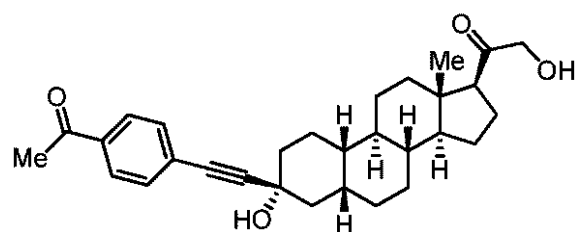
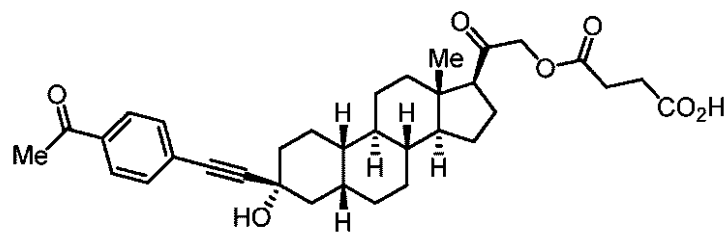
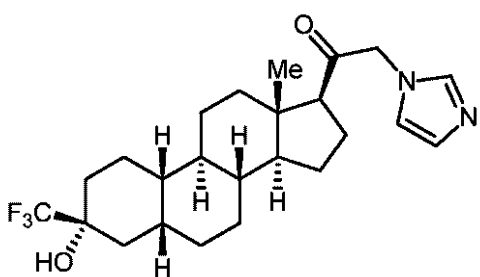
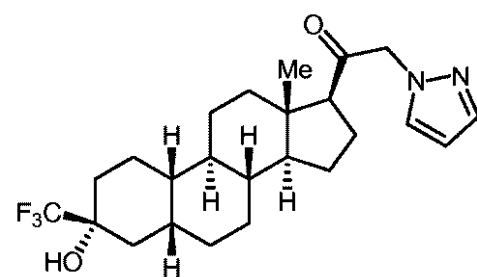
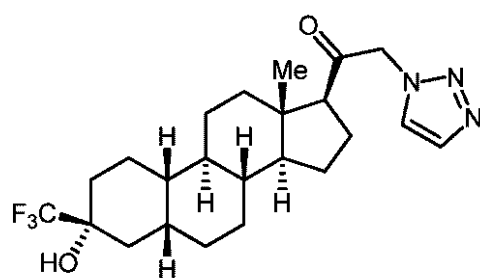
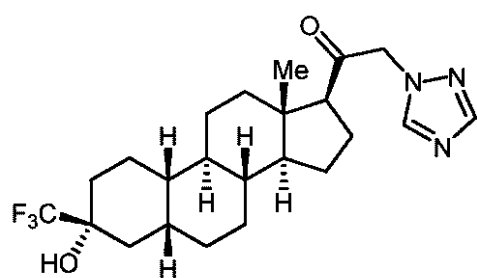
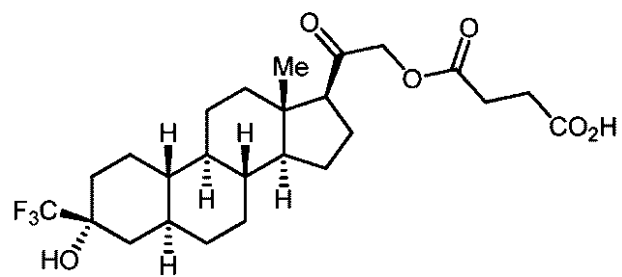
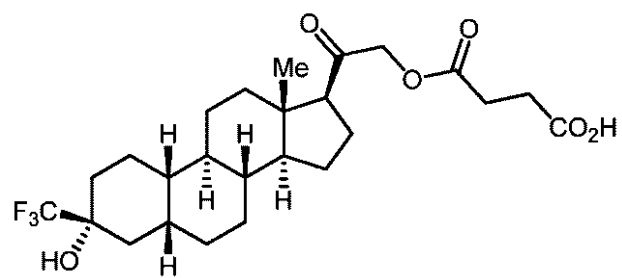
は、単結合または二重結合を表し、二重結合が環Bに存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は、存在せず、単結合が環Bに存在する場合、C5における水素は、アルファ位またはベータ位であるが；

ただし、以下の化合物およびその塩；

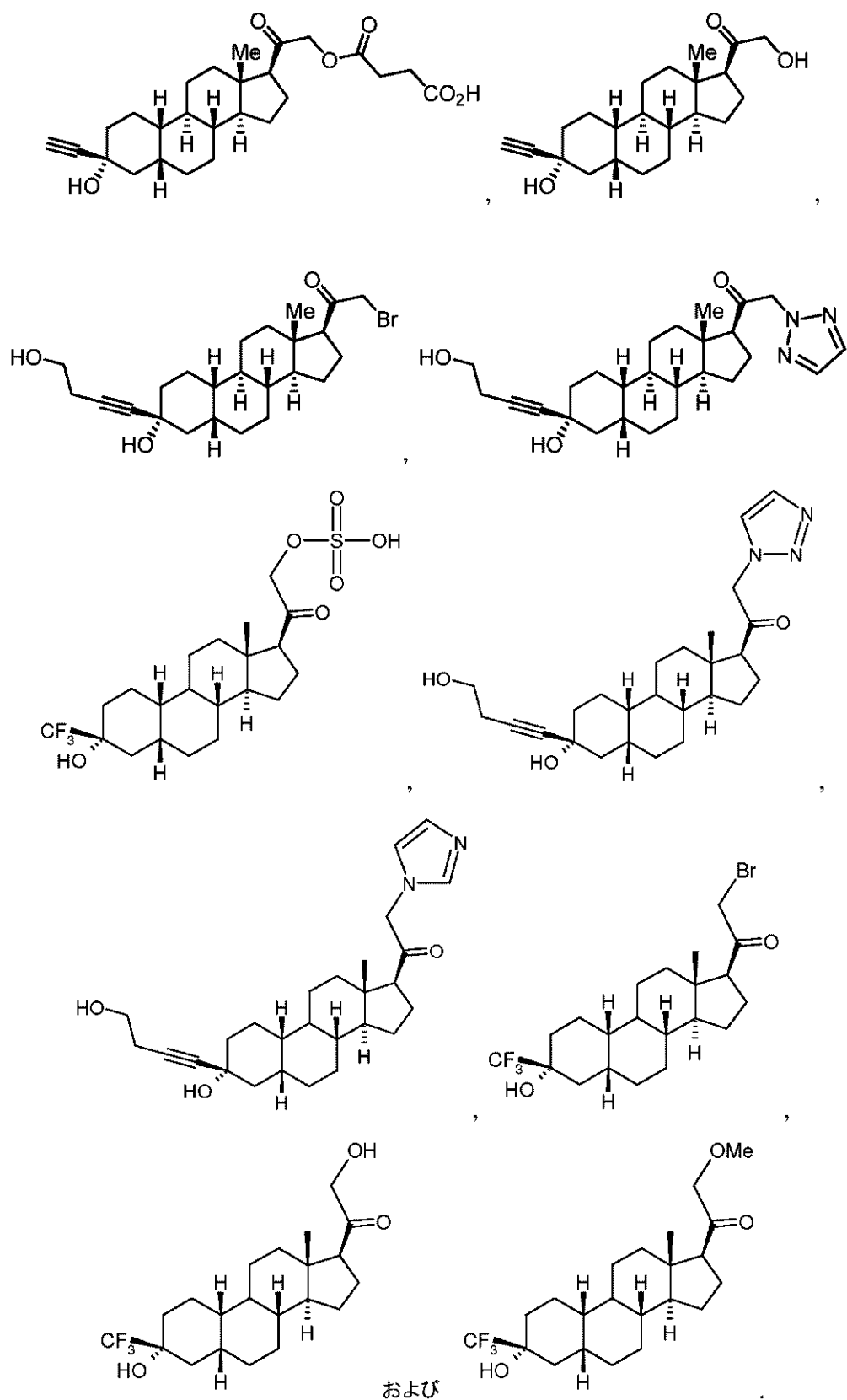
【化 1 2 8】



【化 1 2 9】



【化 1 3 0】



10

20

30

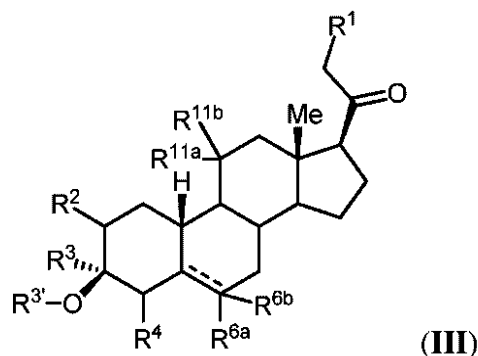
40

は、明確に排除される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

式 (III) の化合物：

【化 1 3 1】



10

またはその薬学的に許容され得る塩であって；

式中：

R^1 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、 R^{A1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、または2つの R^{A1} 基が連結して、置換もしくは非置換の複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

20

30

R^2 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、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ であり、ここで、 R^{B1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{B1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し；

40

R^3 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；

$R^{3'}$ は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、ここで、 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

50

アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしく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、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{C1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し； 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^4 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から選択され；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、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るか、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキソ（=O）基を形成し；

R^{11a} および R^{11b} の各々は、独立して、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、-OH、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH₂、-N(R^{D1})₂または-NR^{D1}C(=O)R^{D1}であり、ここで、R^{D1}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つのR^{D1}基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成するか；または R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキソ（=O）基を形成し；

式中、

【化132】

は、単結合または二重結合を表し、二重結合が環Bに存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は存在せず、単結合が環Bに存在する場合、C5における水素は、アルファ位またはベータ位である、

式(III)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

R^1 が、水素、ハロゲン、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})₂、-OS(=O)₂R^{A2}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-S-S(=O)₂R^{A2}、-S-S(=O)₂OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}または-S(=O)₂OR^{A1}である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、水素、ハロゲン、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-S-S(=O)₂R^{A2}、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 が、水素、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-OH、-OR^{B1}、-OC(=O)R^{B1}、-NH₂、-N(R^{B1})₂または-NR^{B1}C(=O)R^{B1}である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

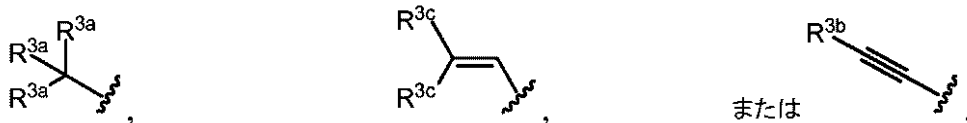
50

R^3 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、式：

【化 1 3 3】



の基であり、式中、 R^{3a} の各存在は、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^{3b} および R^{3c} の各存在は、独立して、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リルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

$R^{3'}$ が、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{6a} および R^{6b} の各々が、独立して、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るか、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキソ (=O) 基を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^{6a} と R^{6b} の両方が、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{6a} および R^{6b} の一方が、非水素基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{6a} が、非水素アルファ基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{6a} が、非水素ベータ基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R^{6a} が、ハロまたはアルキルであり、 R^{6b} が、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{6a} および R^{6b} が、両方ともハロである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{6a} および R^{6b} が、両方ともアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{6a} および R^{6b} が、連結して、オキソ基を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 19】

R^{11a} および R^{11b} の各々が、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ もしくは $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であるか、または R^{11a} および R^{11b} が、連結して、オキソ (=O) 基を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{11a} と R^{11b} の両方が、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^{11a} および R^{11b} の一方が、非水素基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 22】

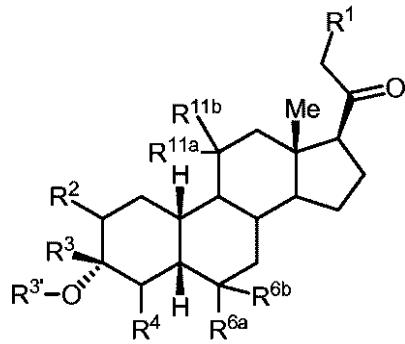
50

R^{11a} および R^{11b} が、連結して、オキソ基を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

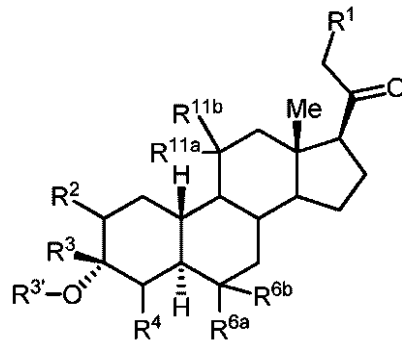
【請求項 23】

前記式 (I) の化合物が、式 (I-a1)、(I-a2) もしくは (I-a3) :

【化 134】

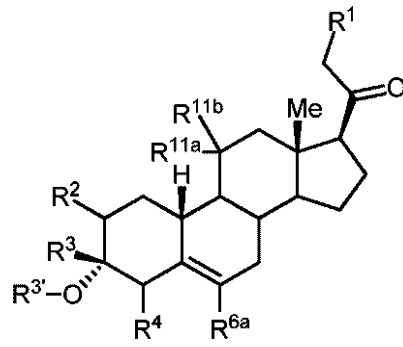


(I-a1)



(I-a2)

10



(I-a3)

20

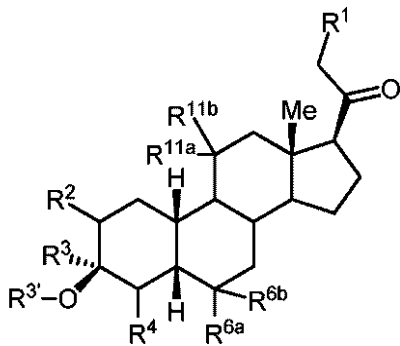
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

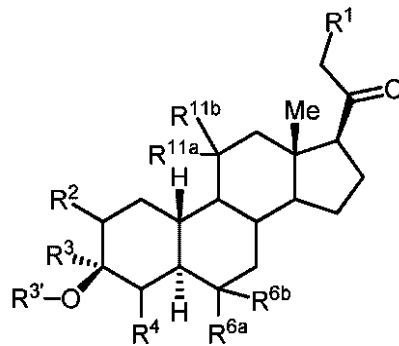
式 (III) の化合物が、式 (III-a1)、(III-a2) もしくは (III-a3) :

30

【化 135】



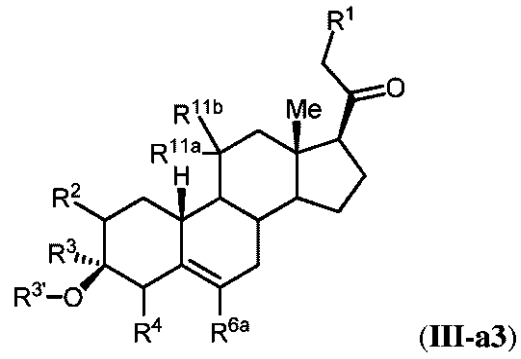
(III-a1)



(III-a2)

40

【化 1 3 6】



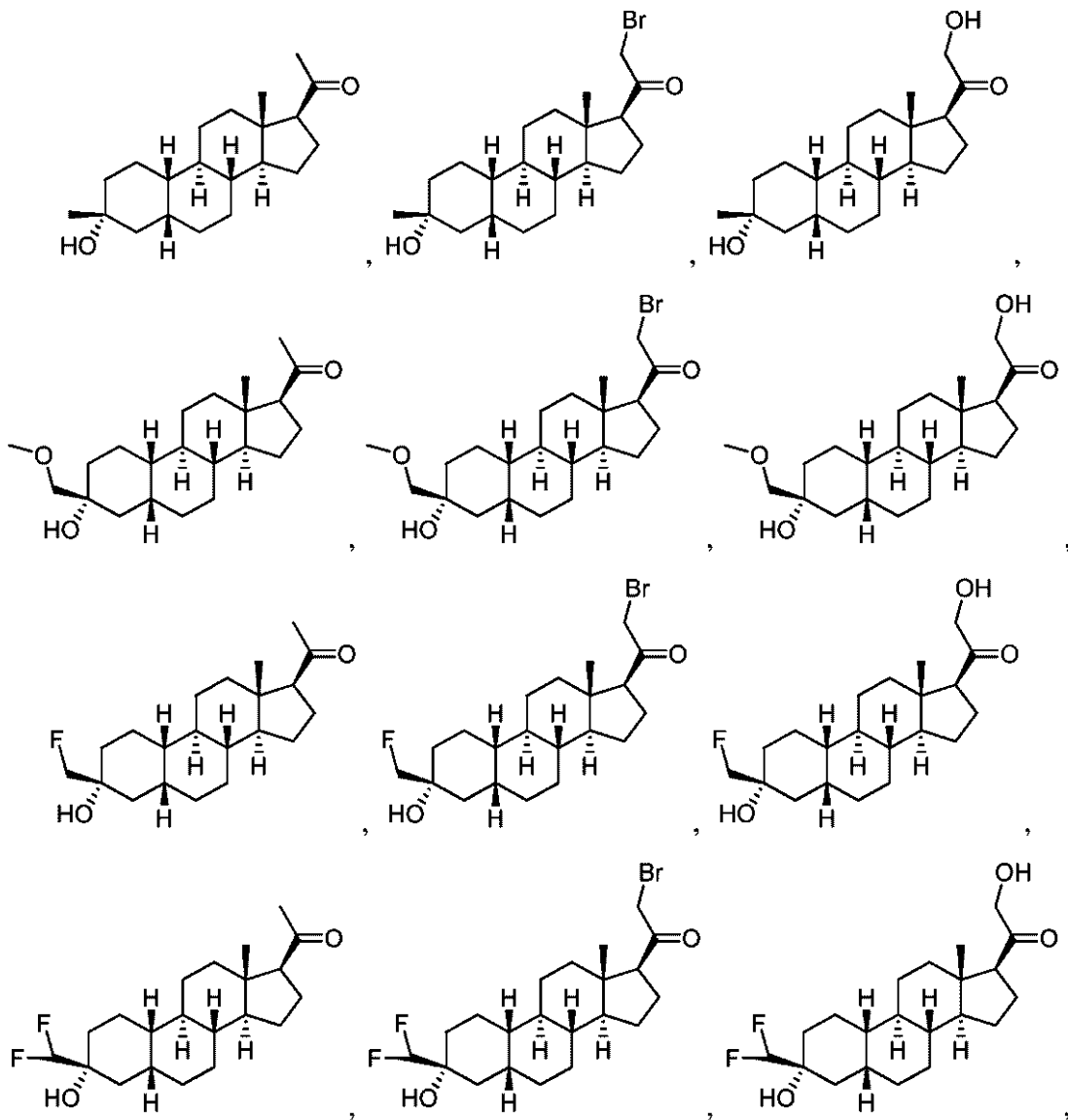
10

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物が：

【化 1 3 7】

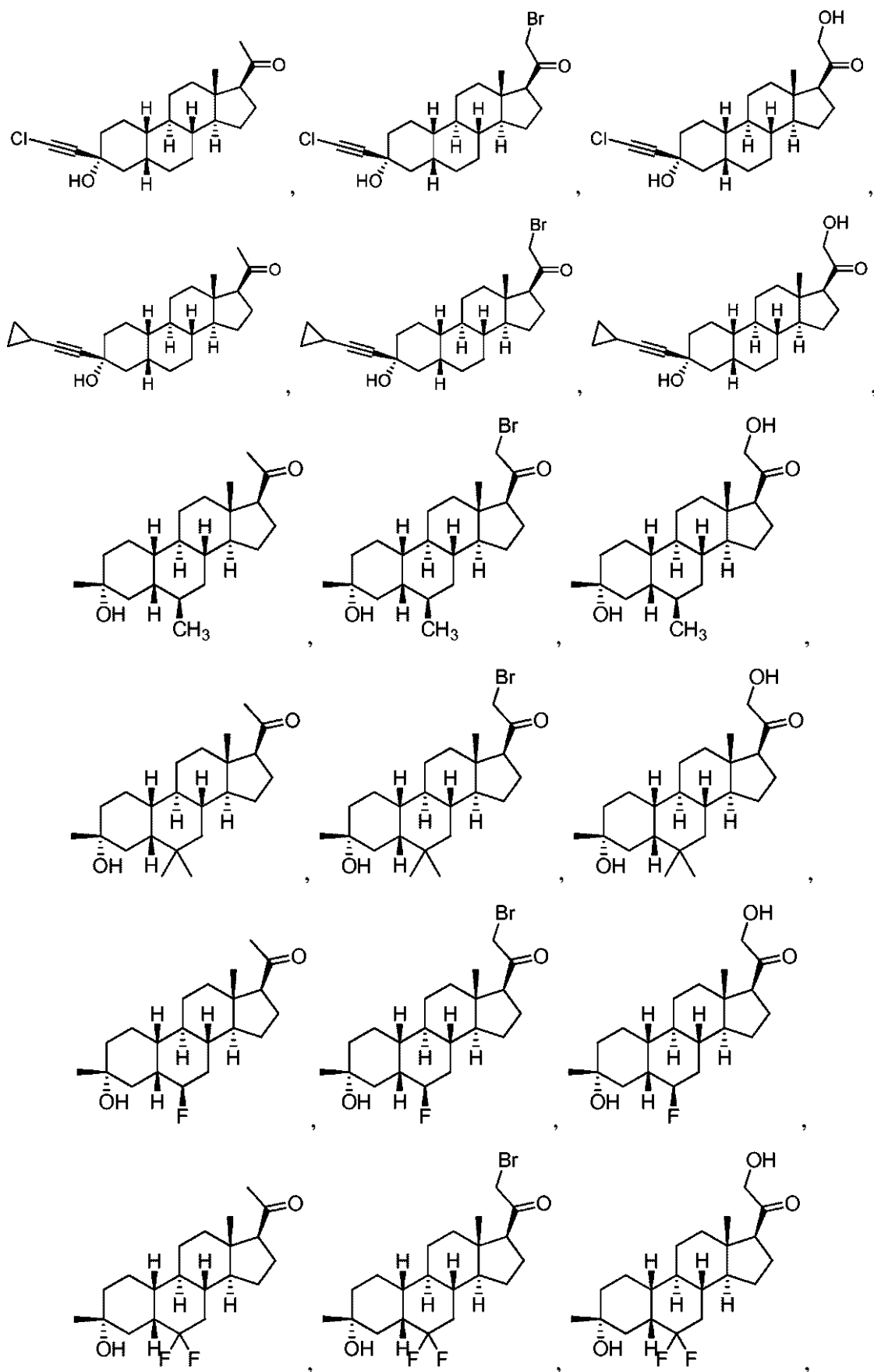


20

30

40

【化 1 3 8】



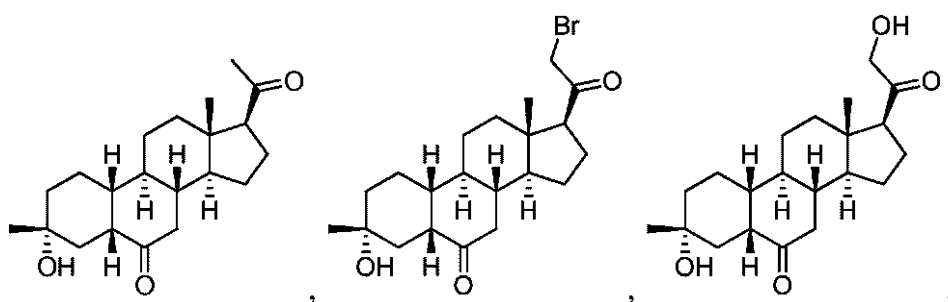
10

20

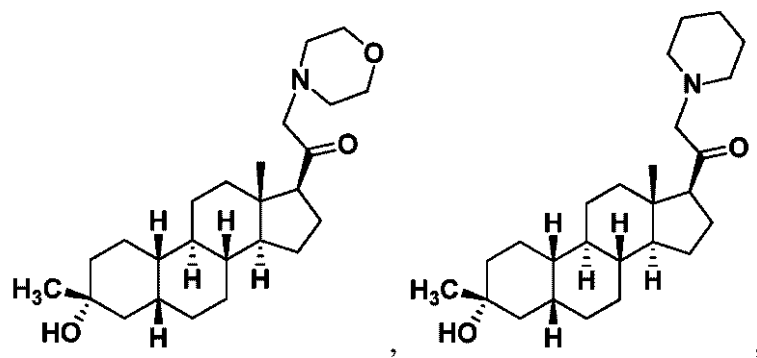
30

40

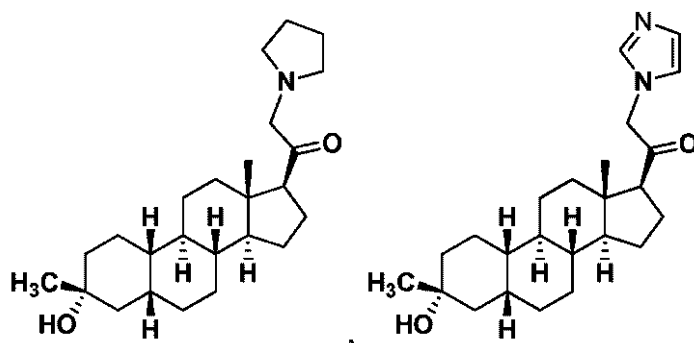
【化 1 3 9】



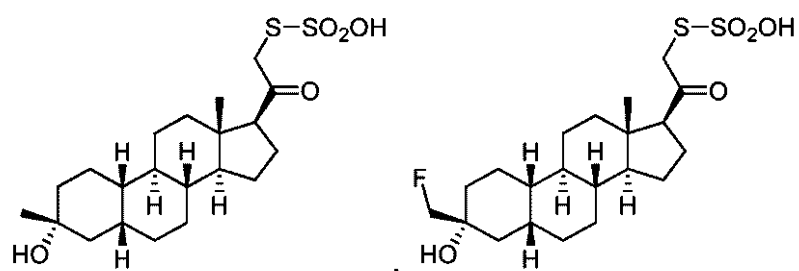
10



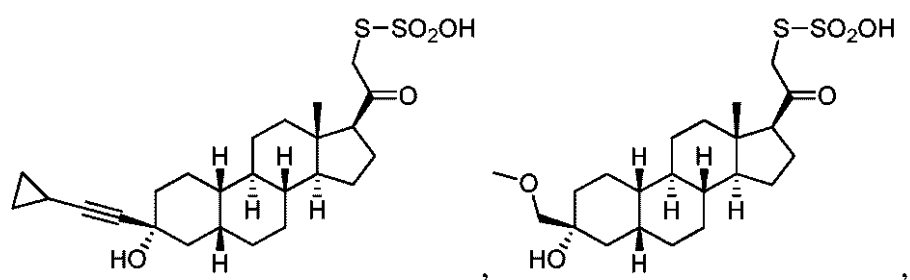
20



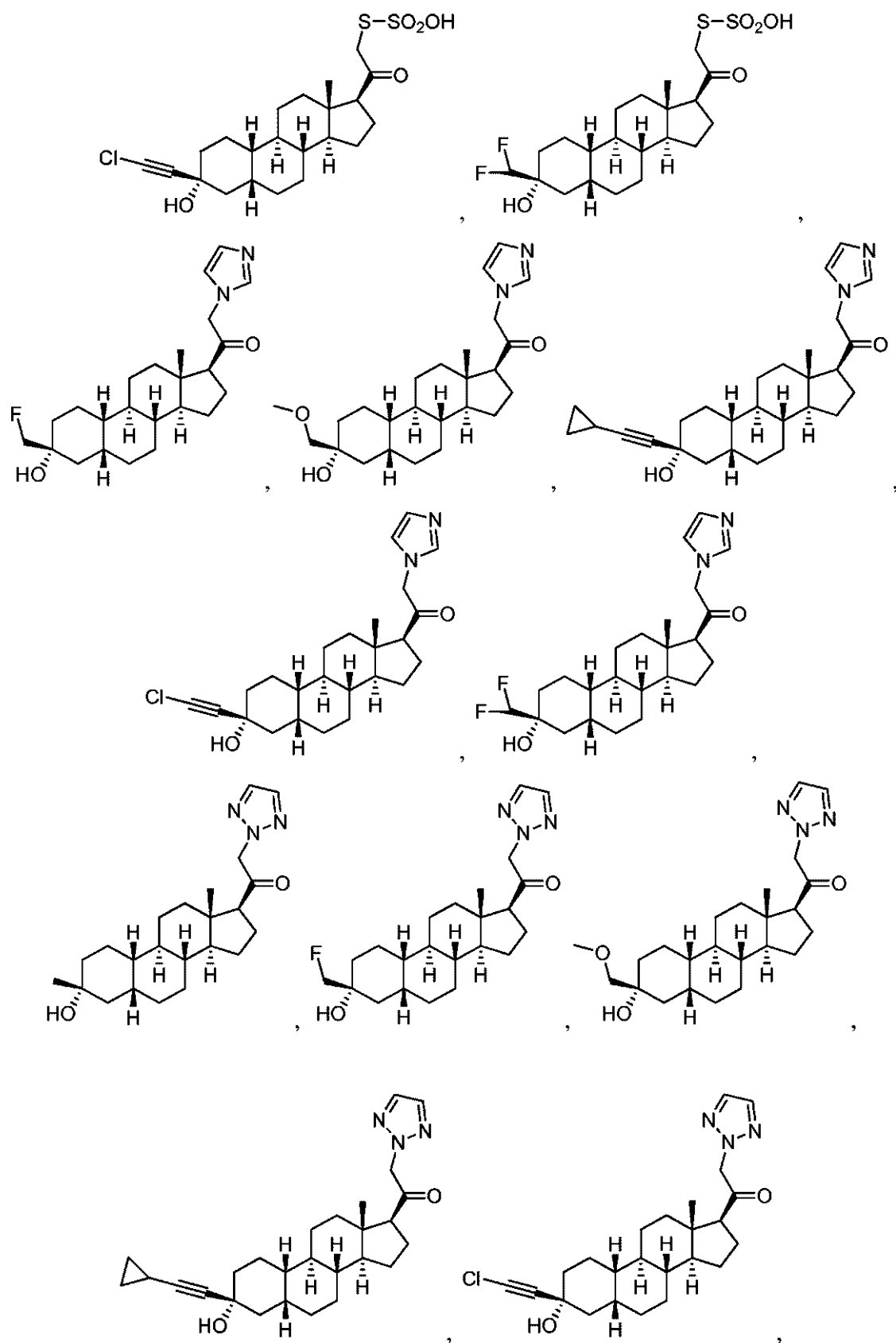
30



40



【化 1 4 0】



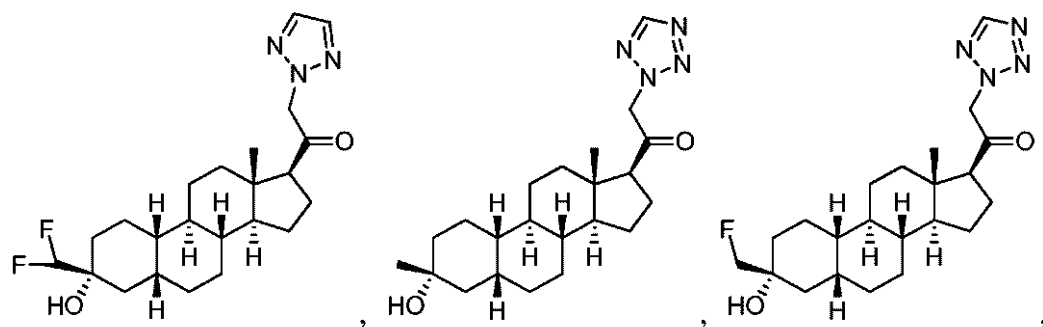
10

20

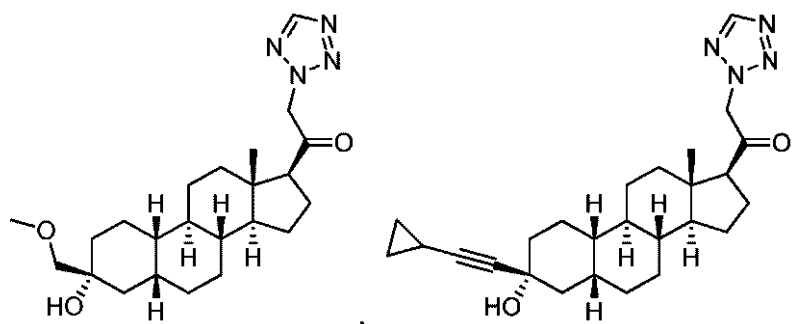
30

40

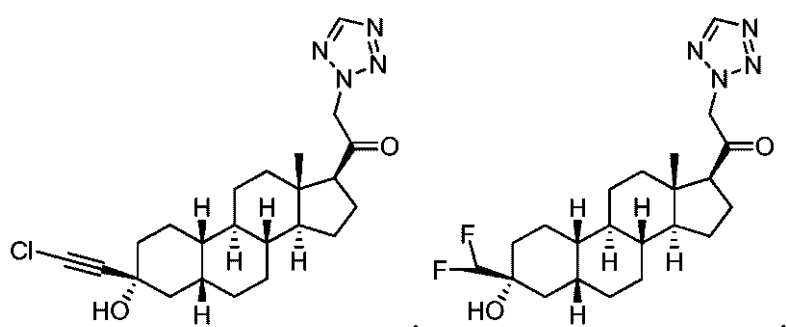
【化 1 4 1】



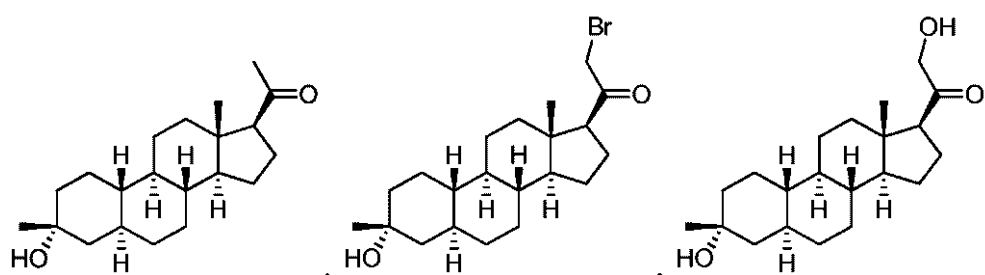
10



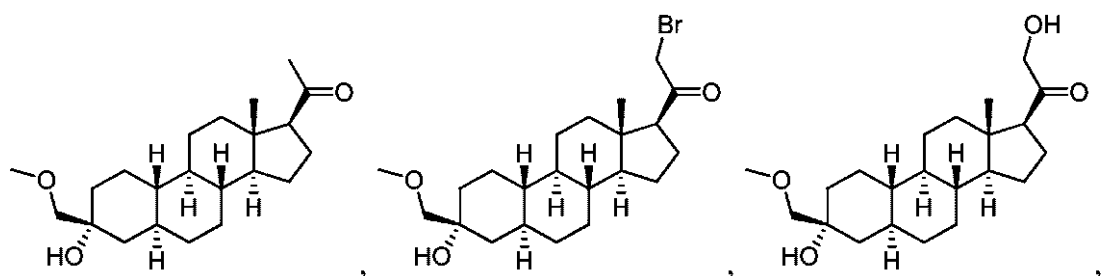
20



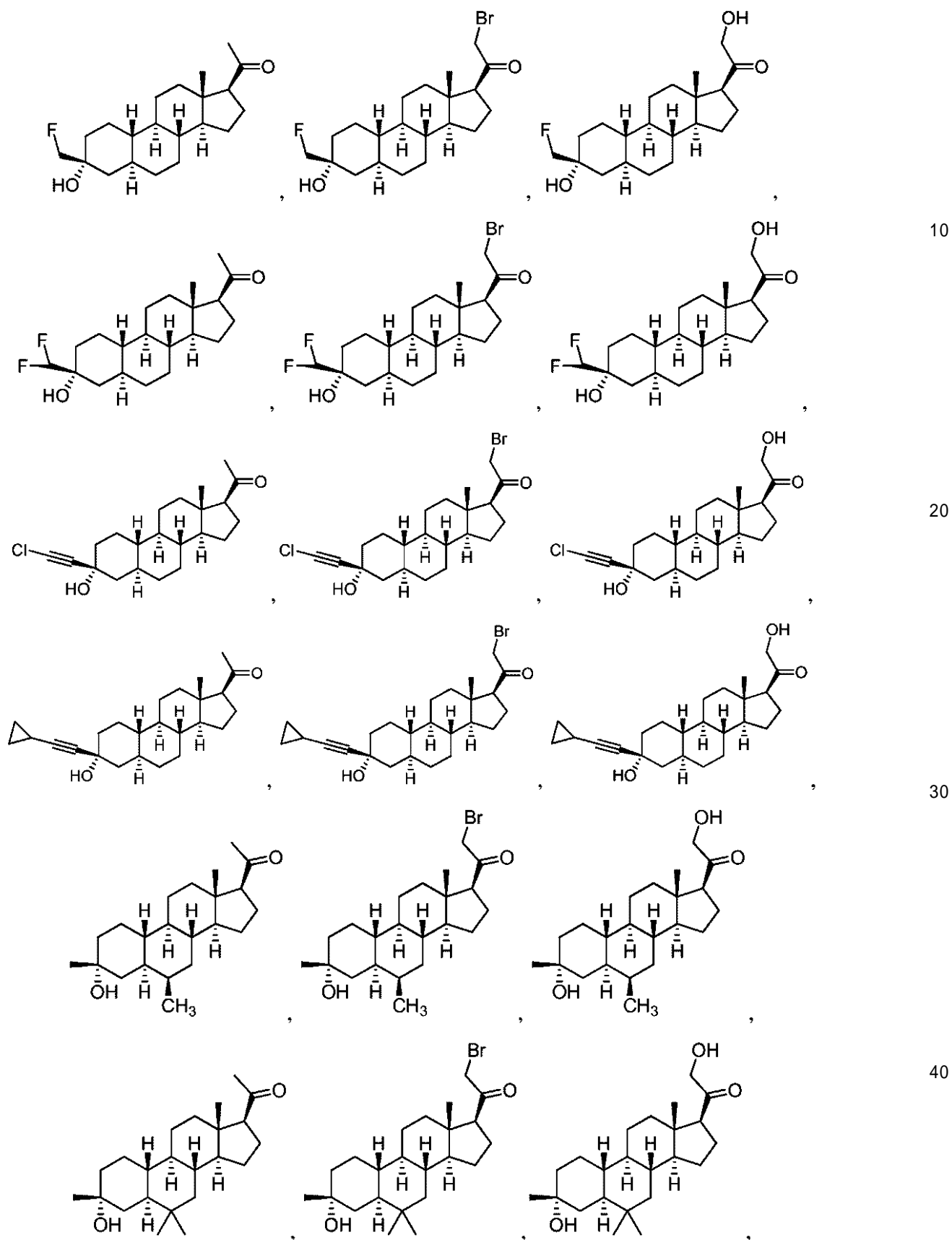
30



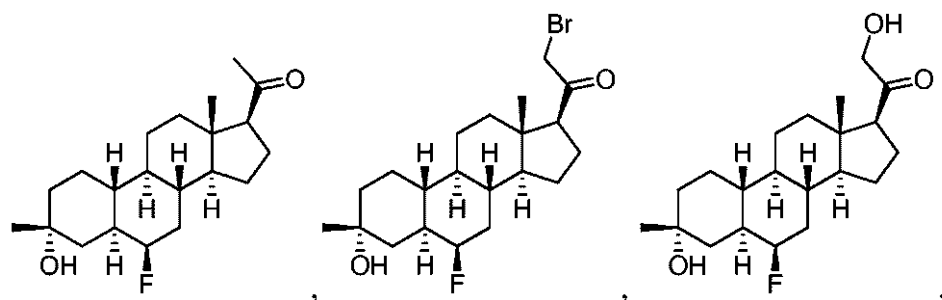
40



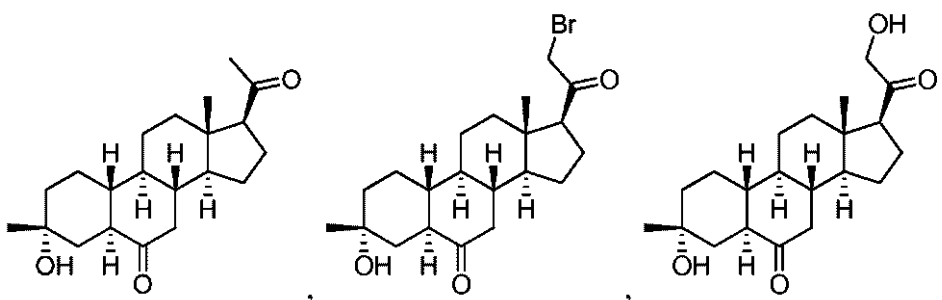
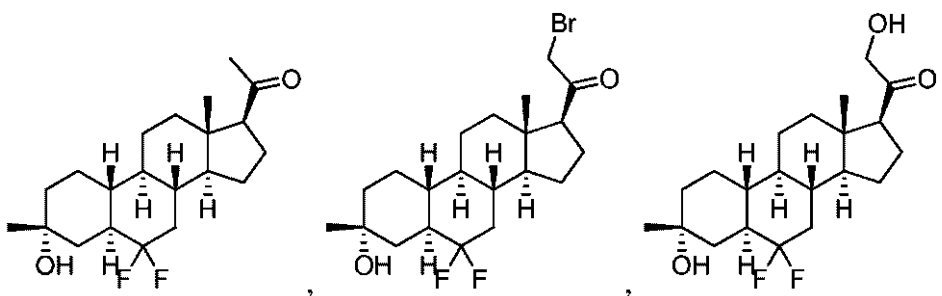
【化 1 4 2】



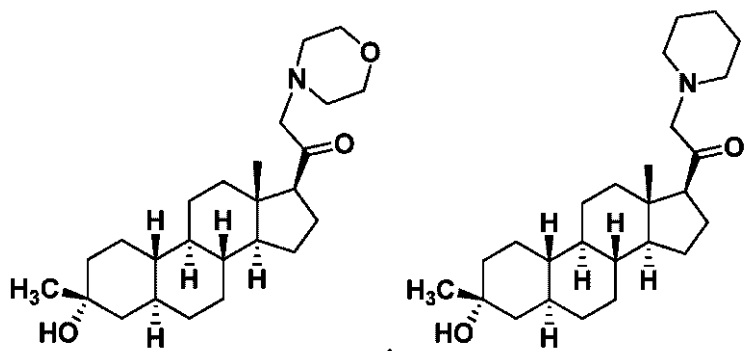
【化 1 4 3】



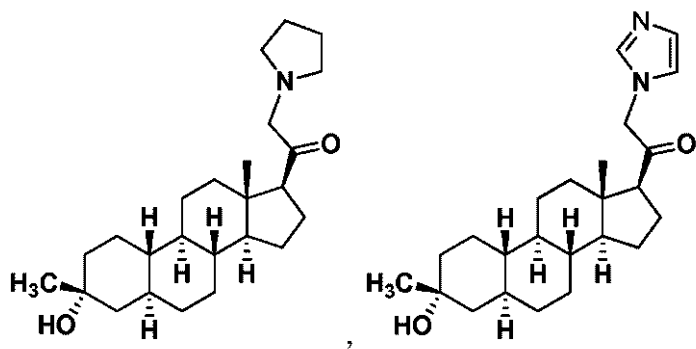
10



20



30

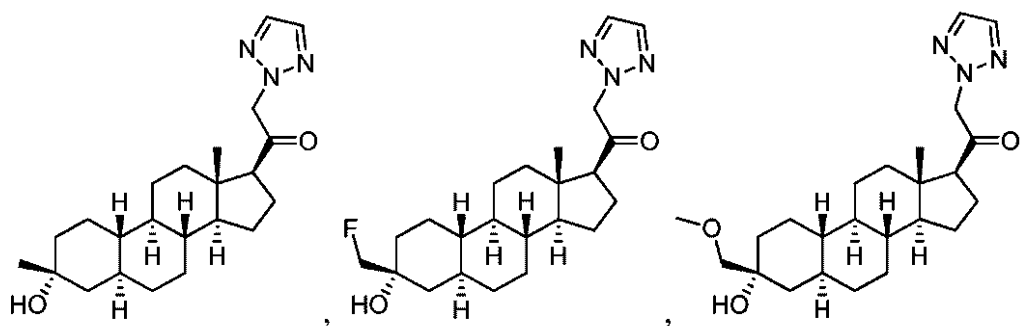


40

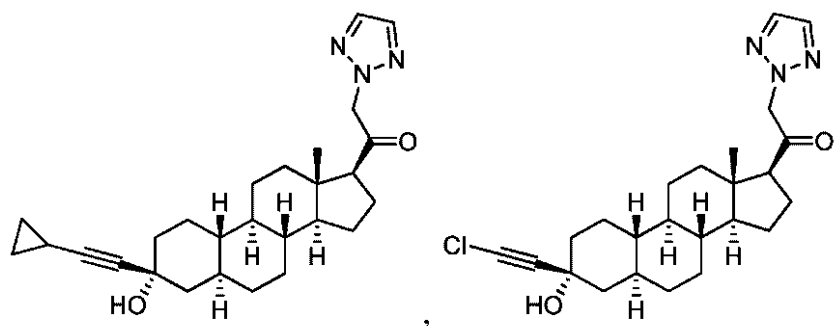
10



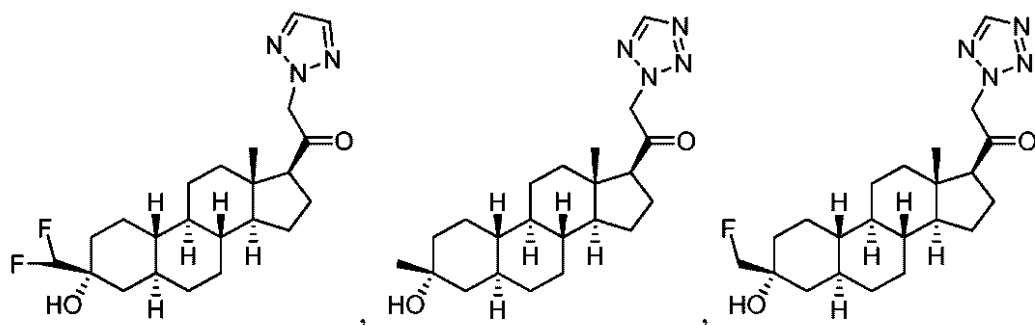
【化 1 4 5】



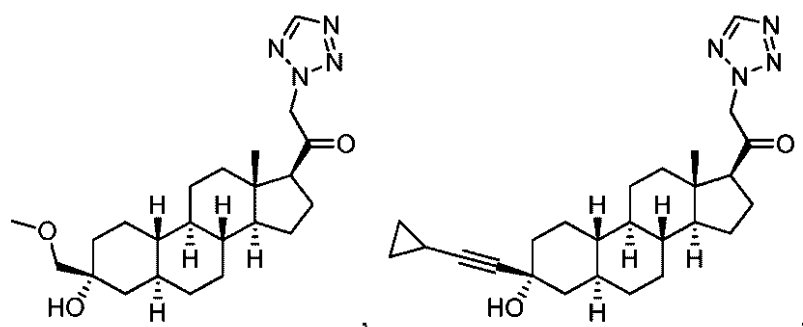
10



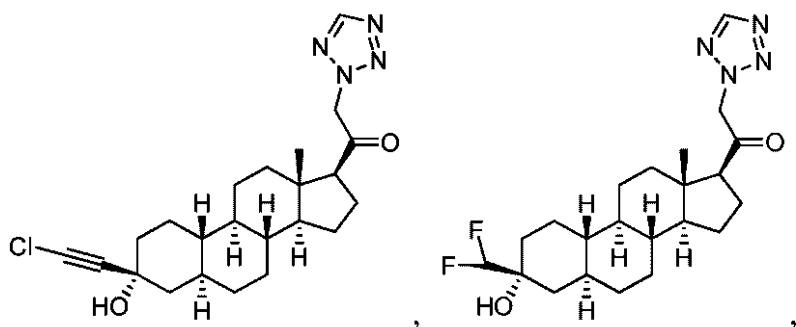
20



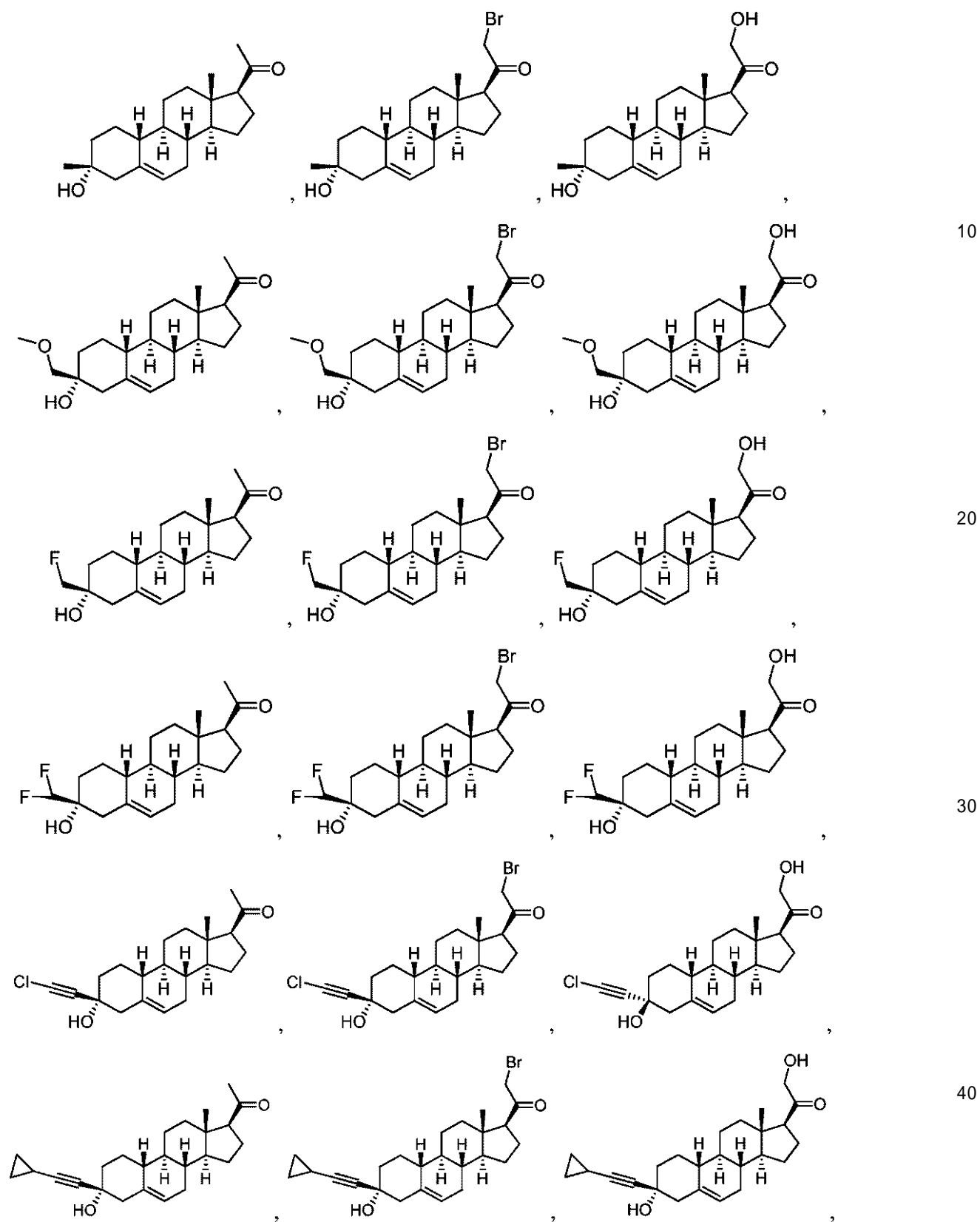
30



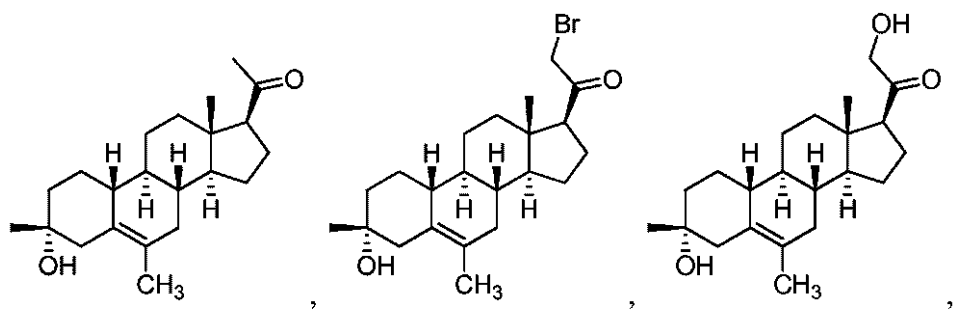
40



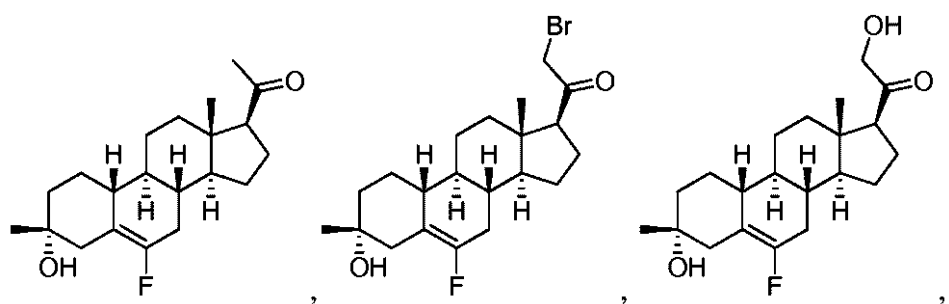
【化 1 4 6】



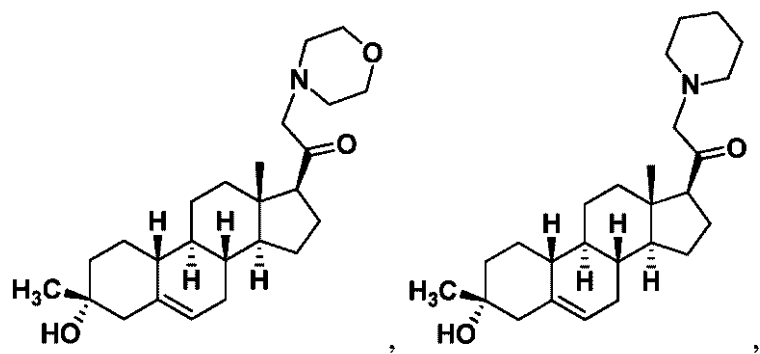
【化 1 4 7】



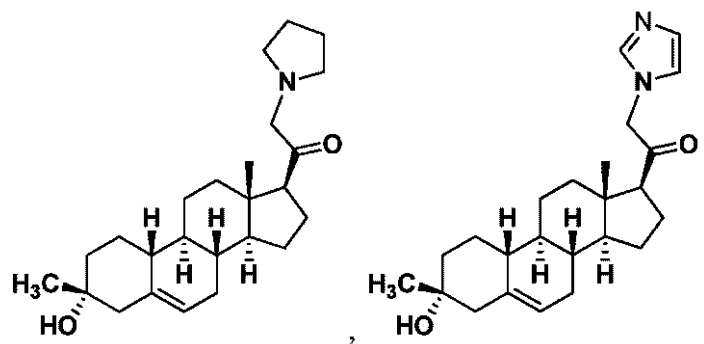
10



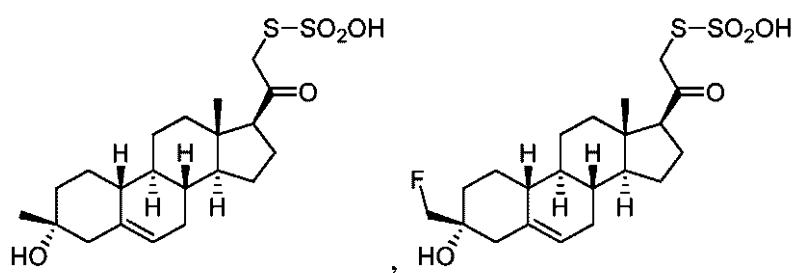
20



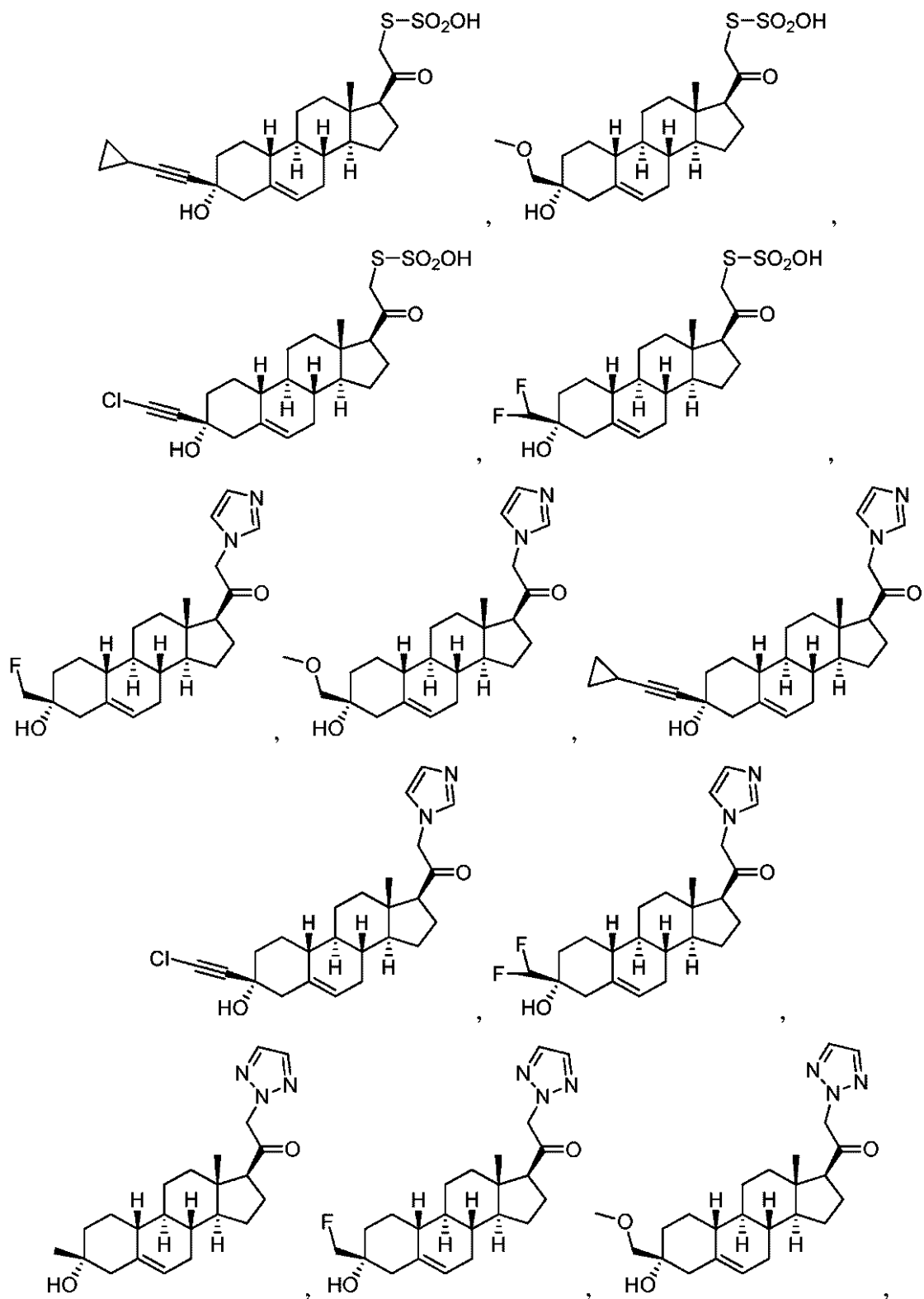
30



40



【化 1 4 8】



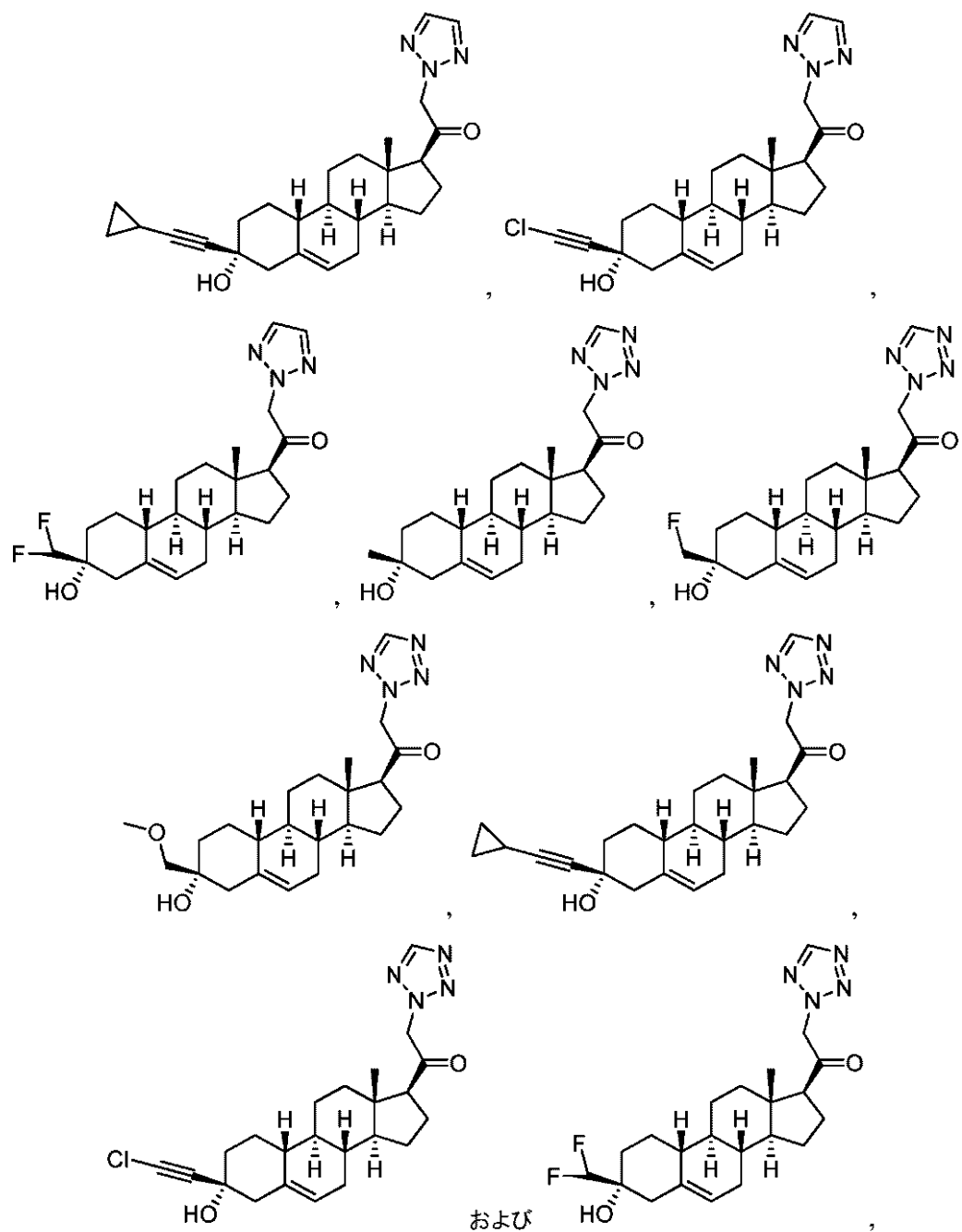
10

20

30

40

【化 1 4 9】



10

20

30

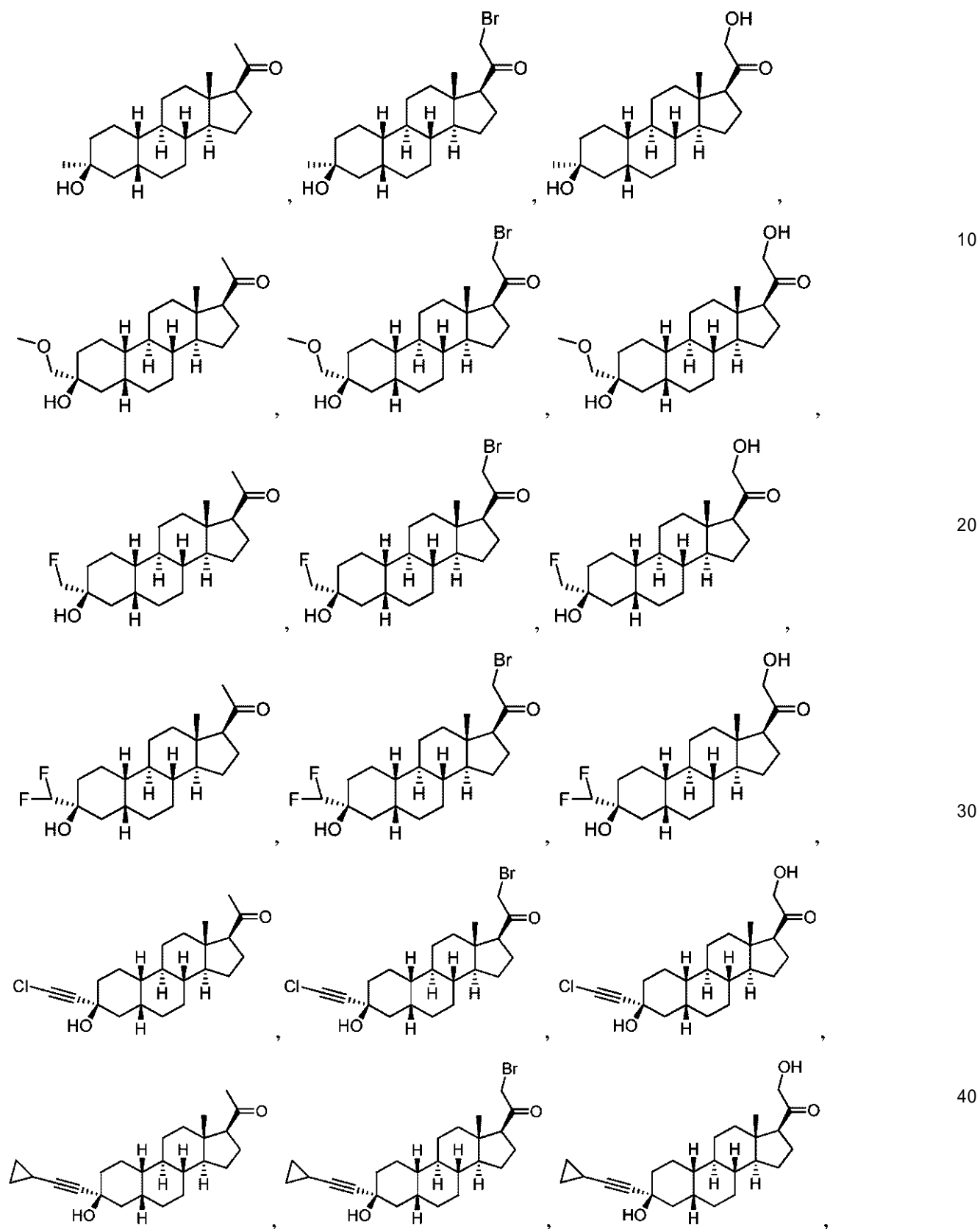
ならびにその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

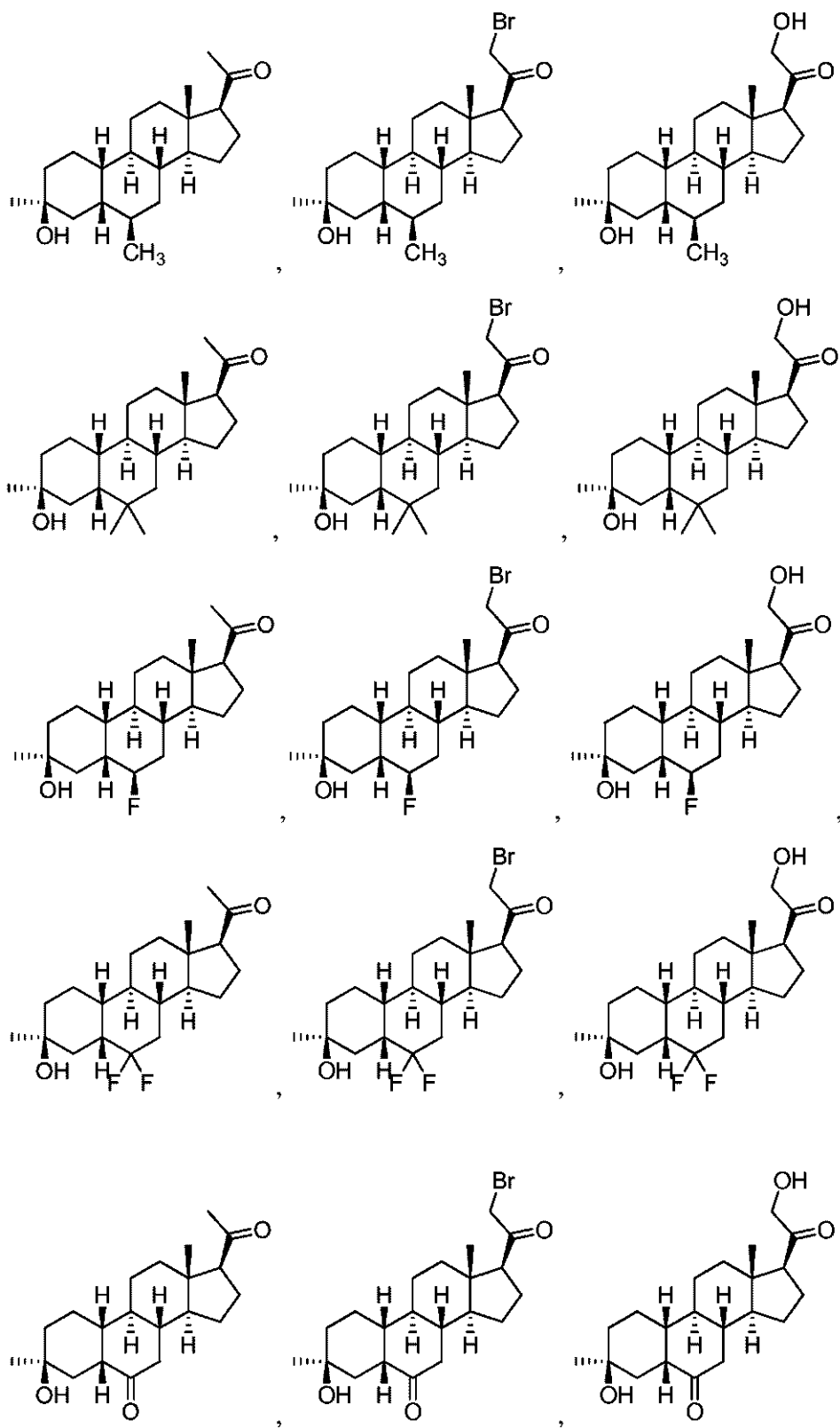
前記化合物が：

40

【化 1 5 0】



【化 1 5 1】



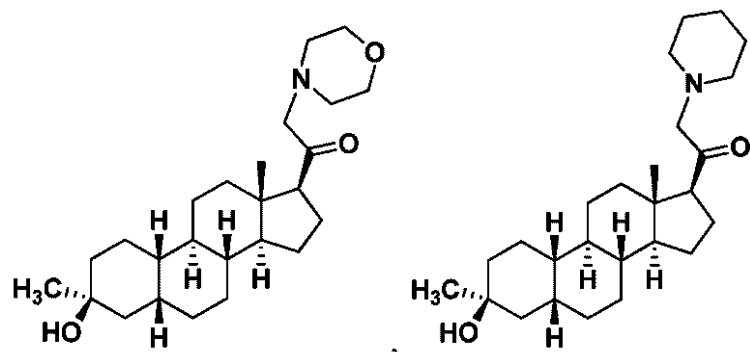
10

20

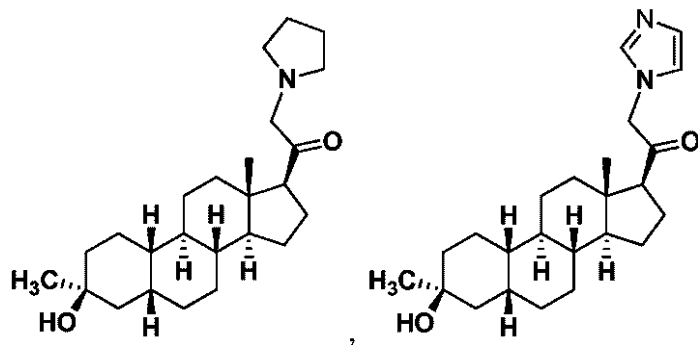
30

40

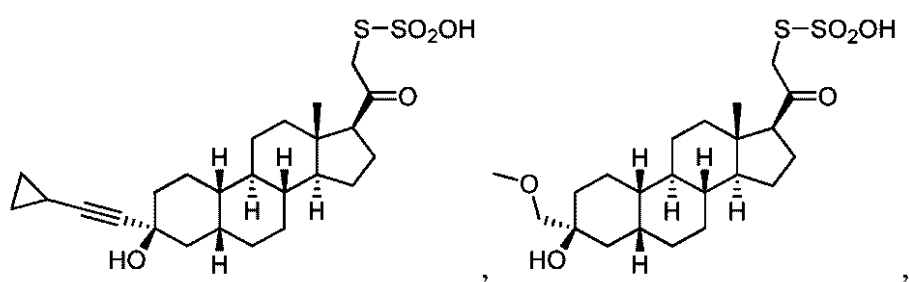
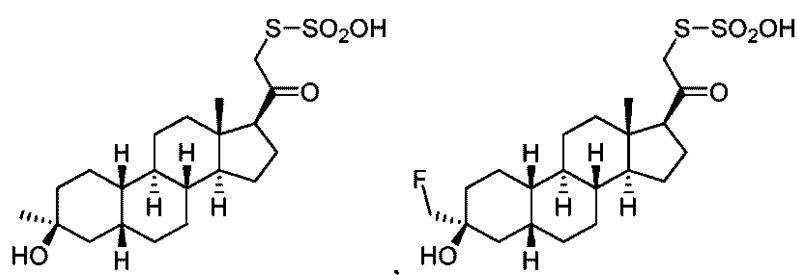
【化 1 5 2】



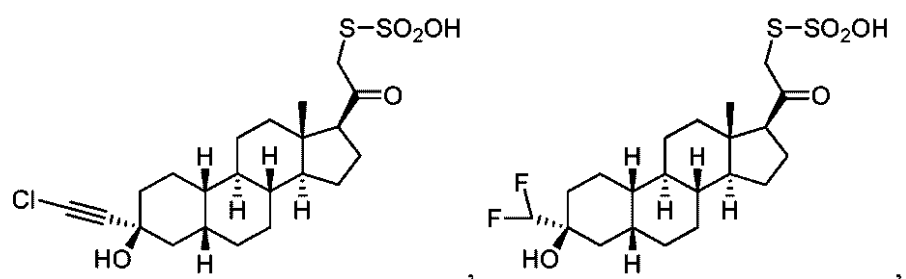
10



20

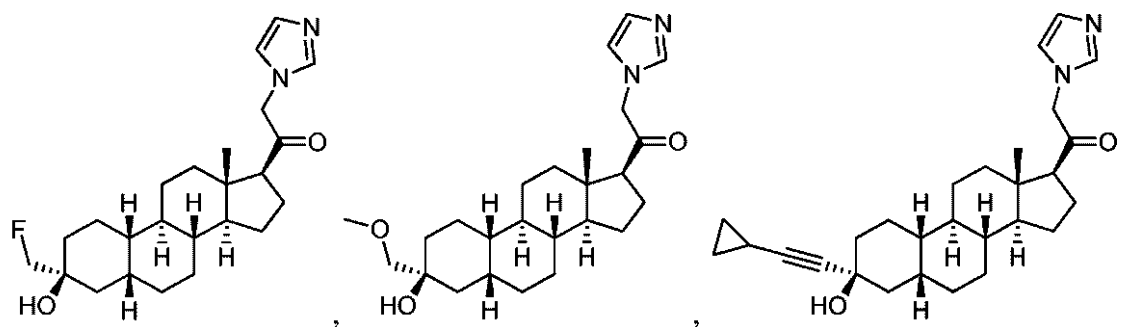


30

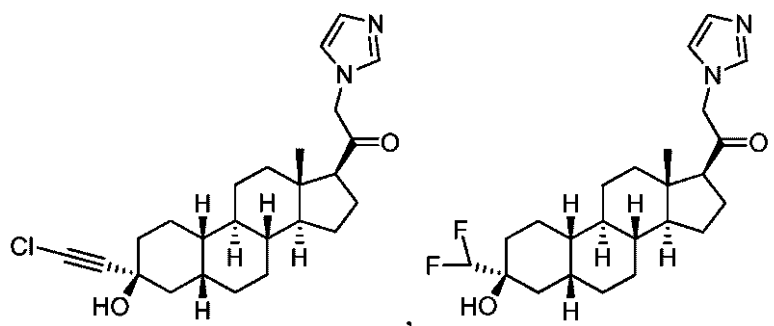


40

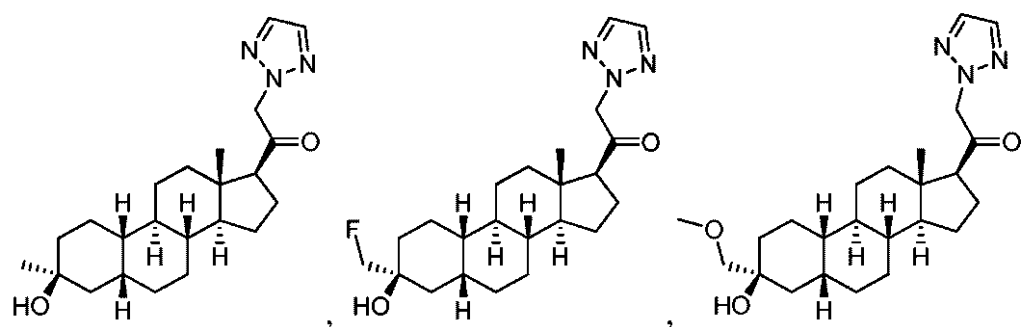
【化 1 5 3】



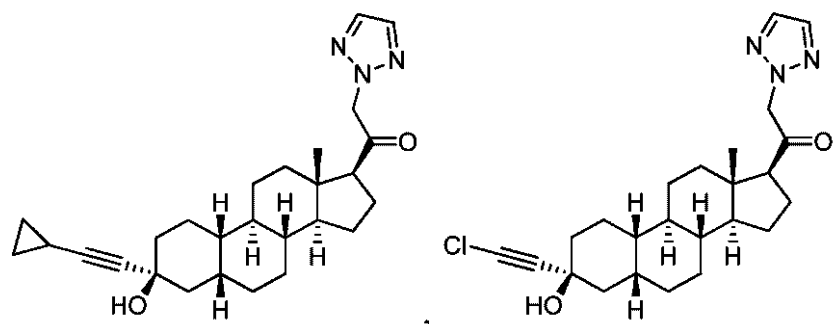
10



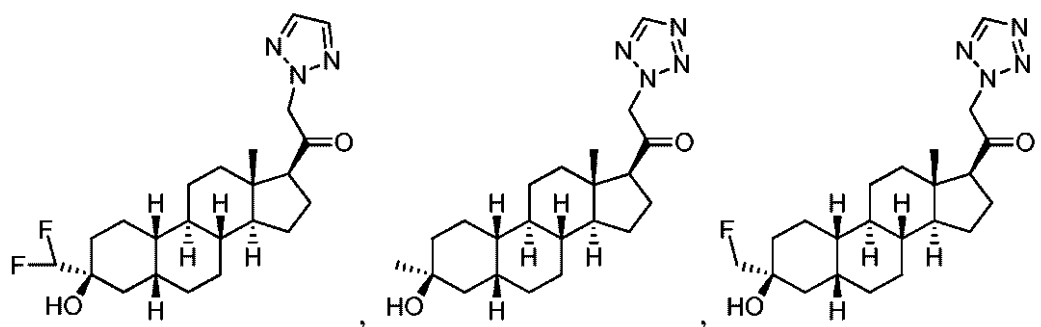
20



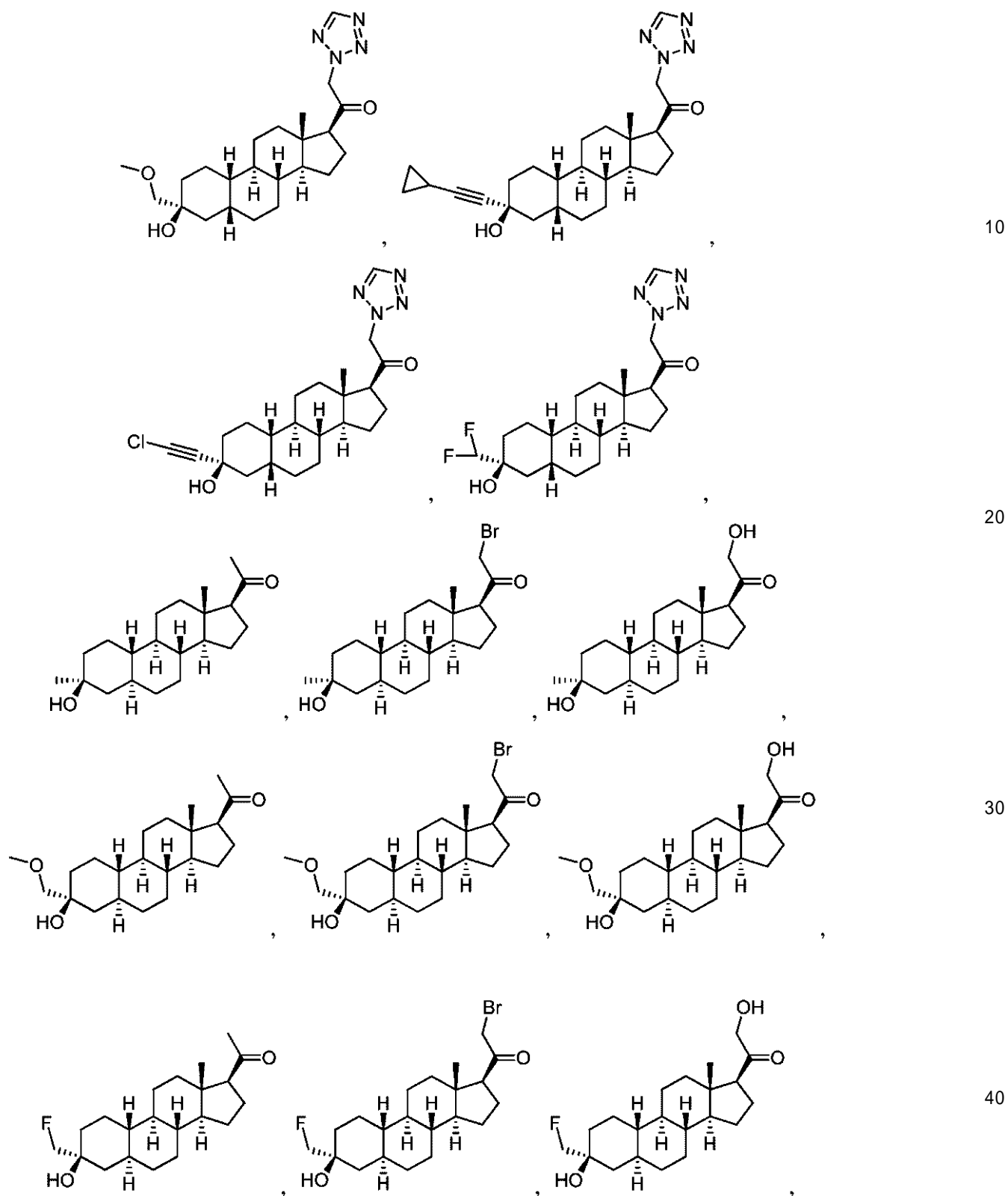
30



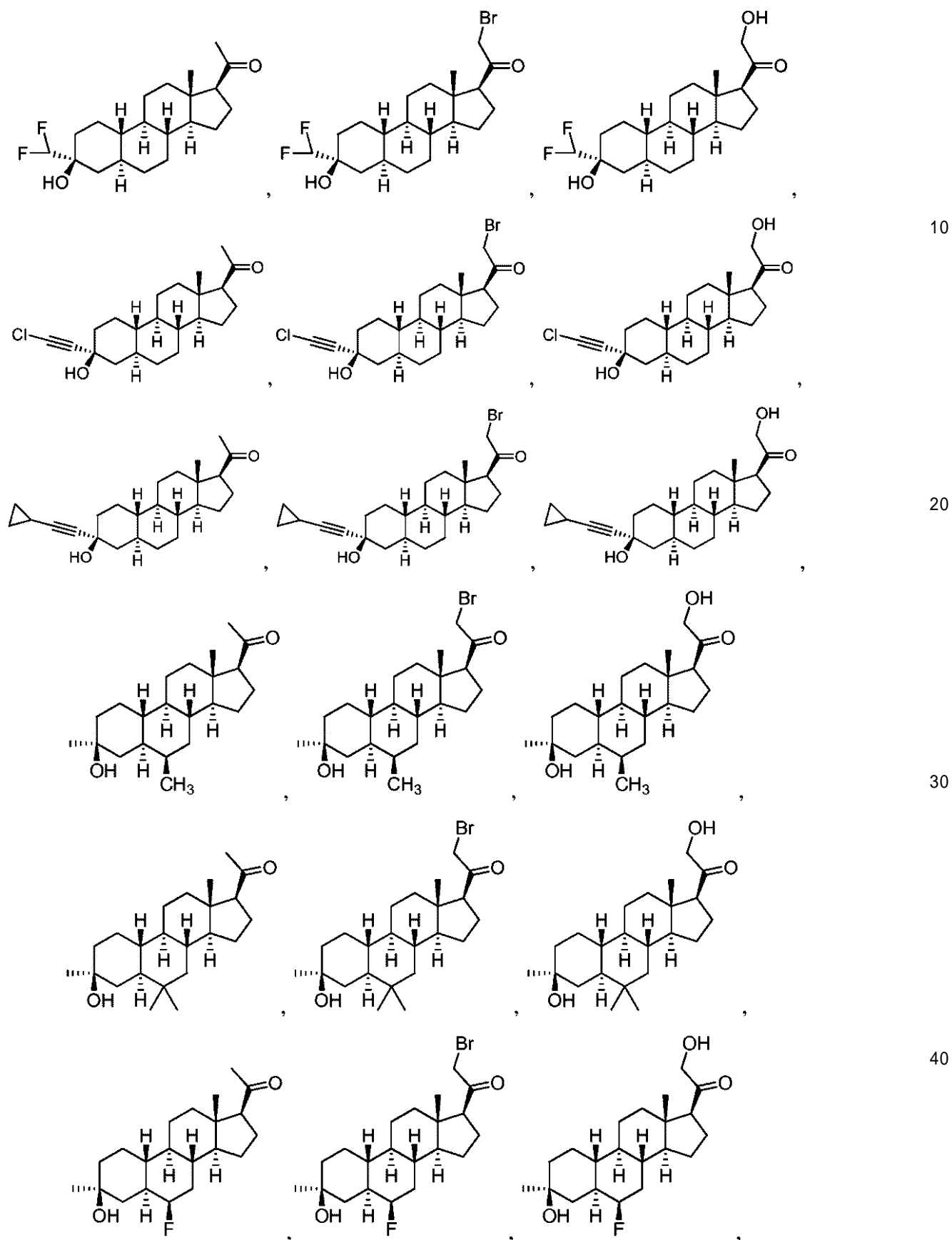
40



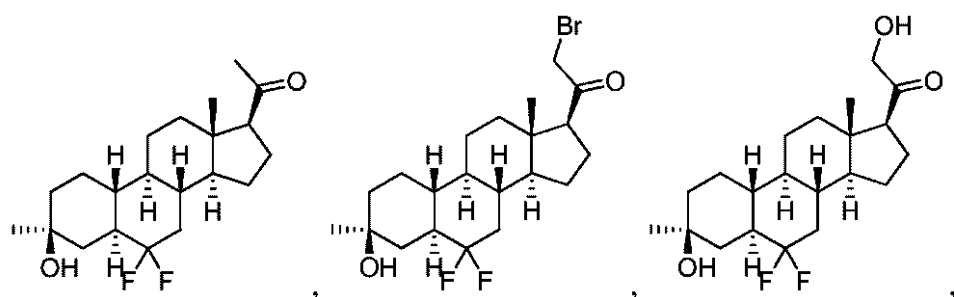
【化 1 5 4】



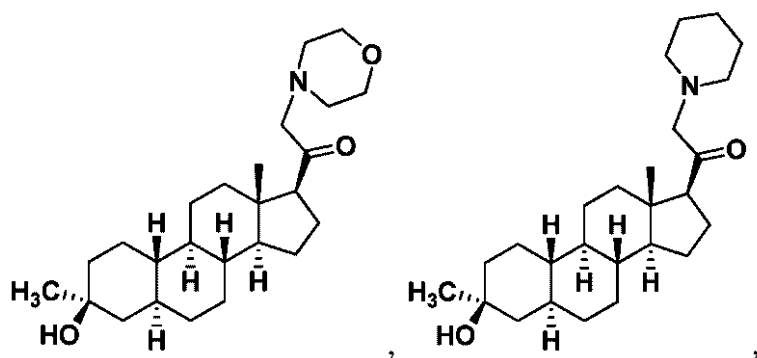
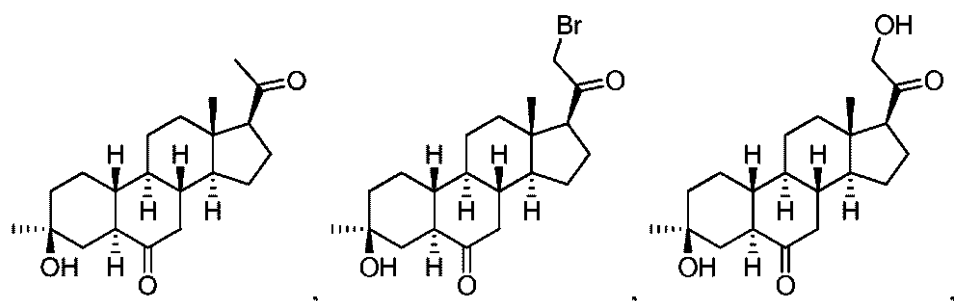
【化 1 5 5】



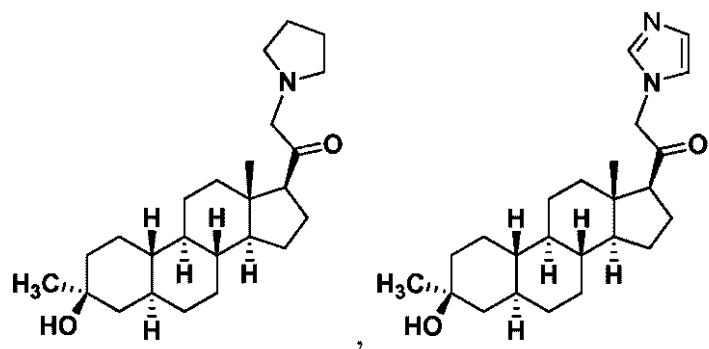
【化 1 5 6】



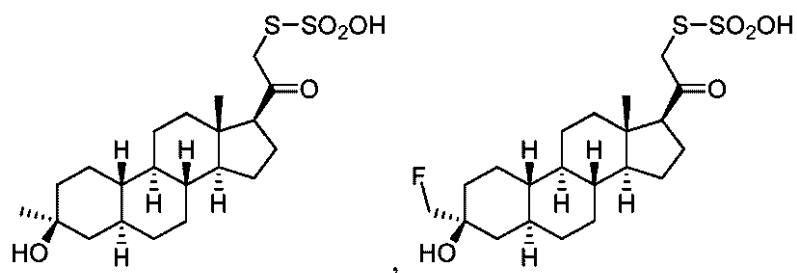
10



20

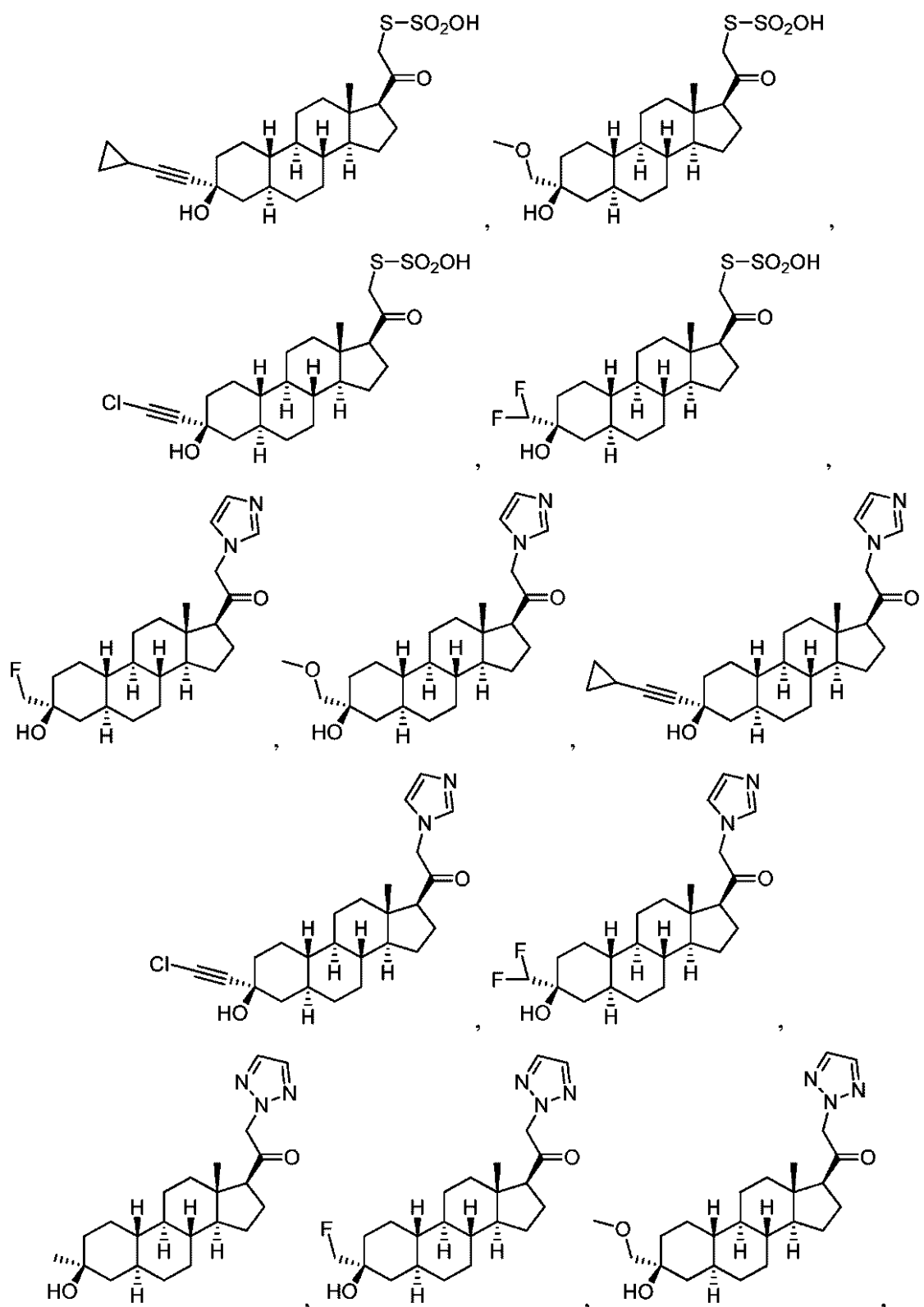


30



40

【化 1 5 7】



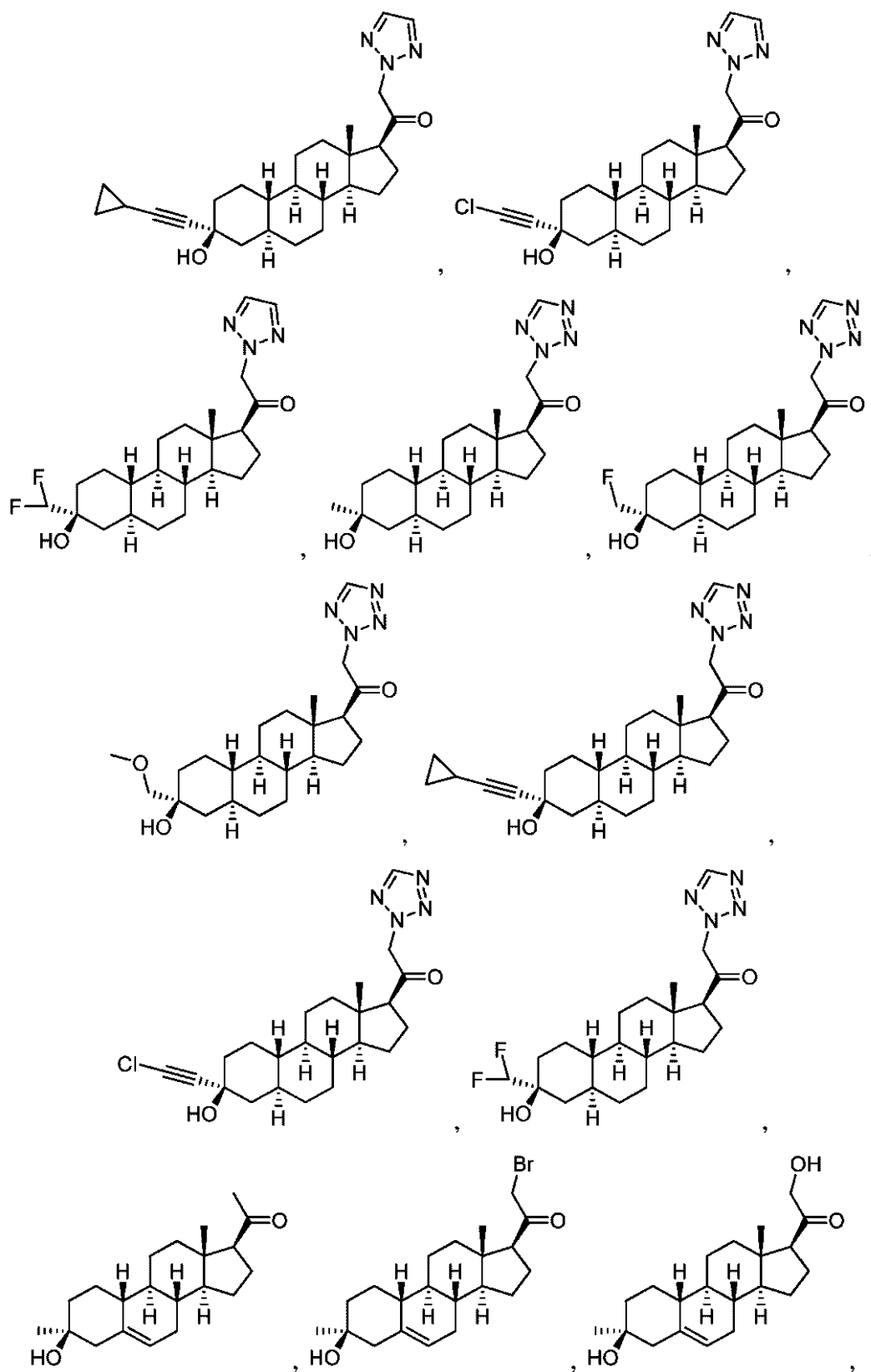
10

20

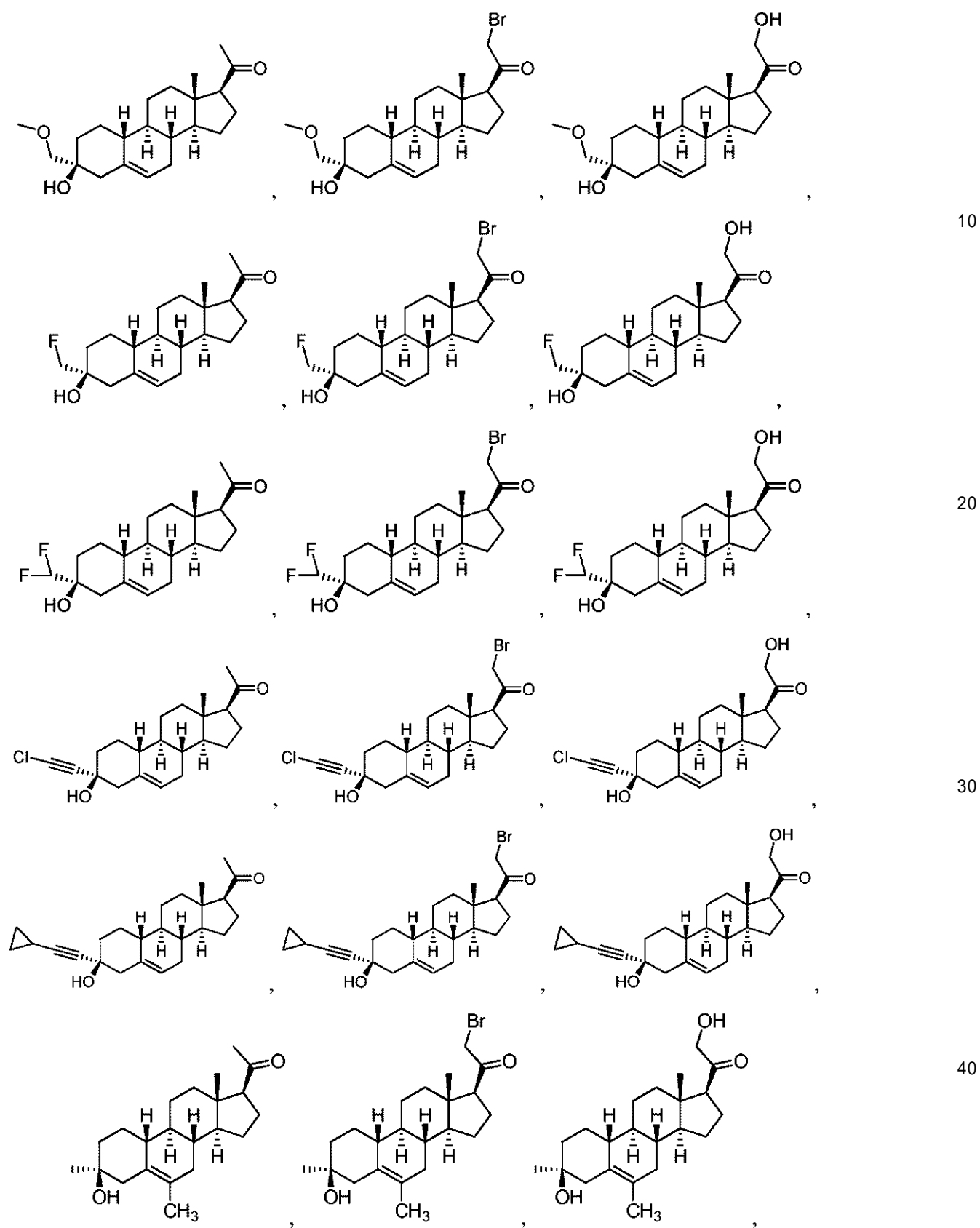
30

40

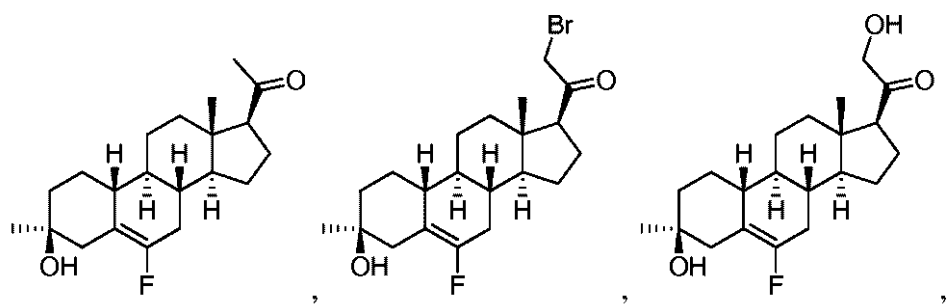
【化 1 5 8】



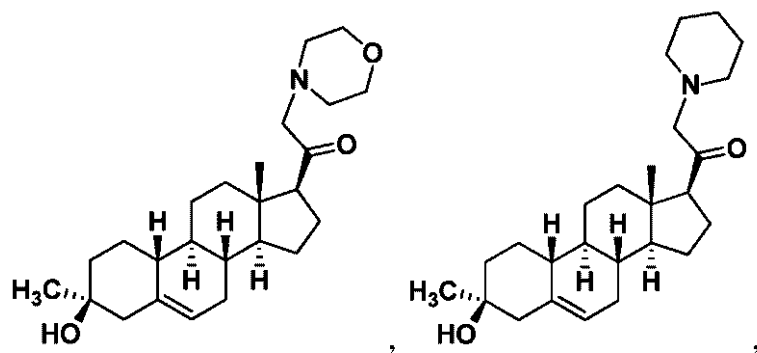
【化 1 5 9】



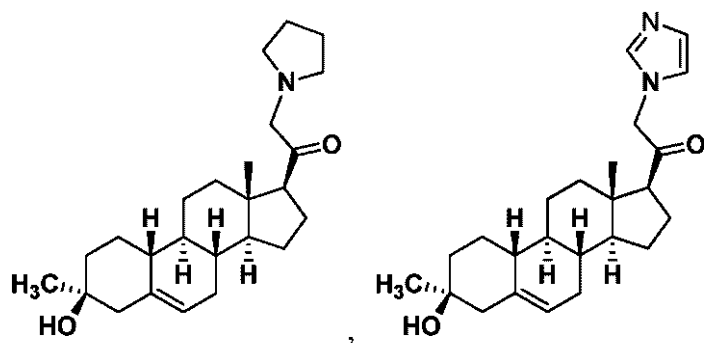
【化 1 6 0】



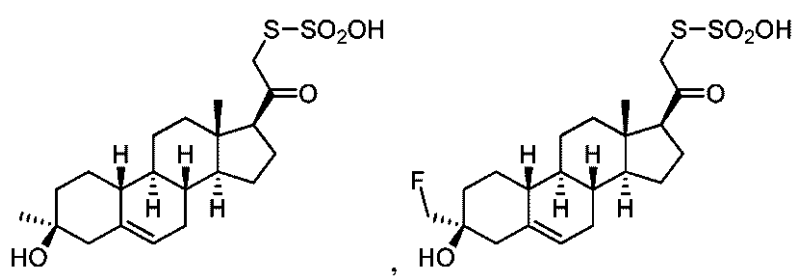
10



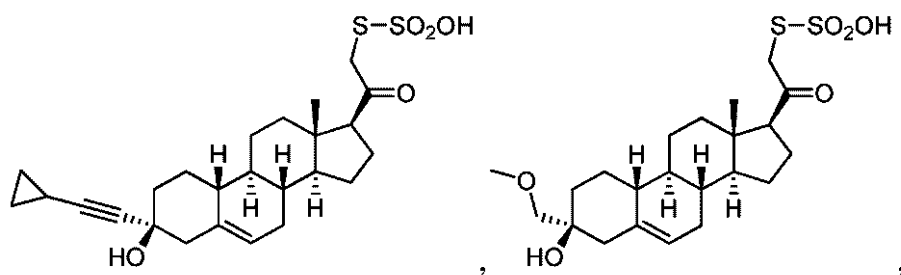
20



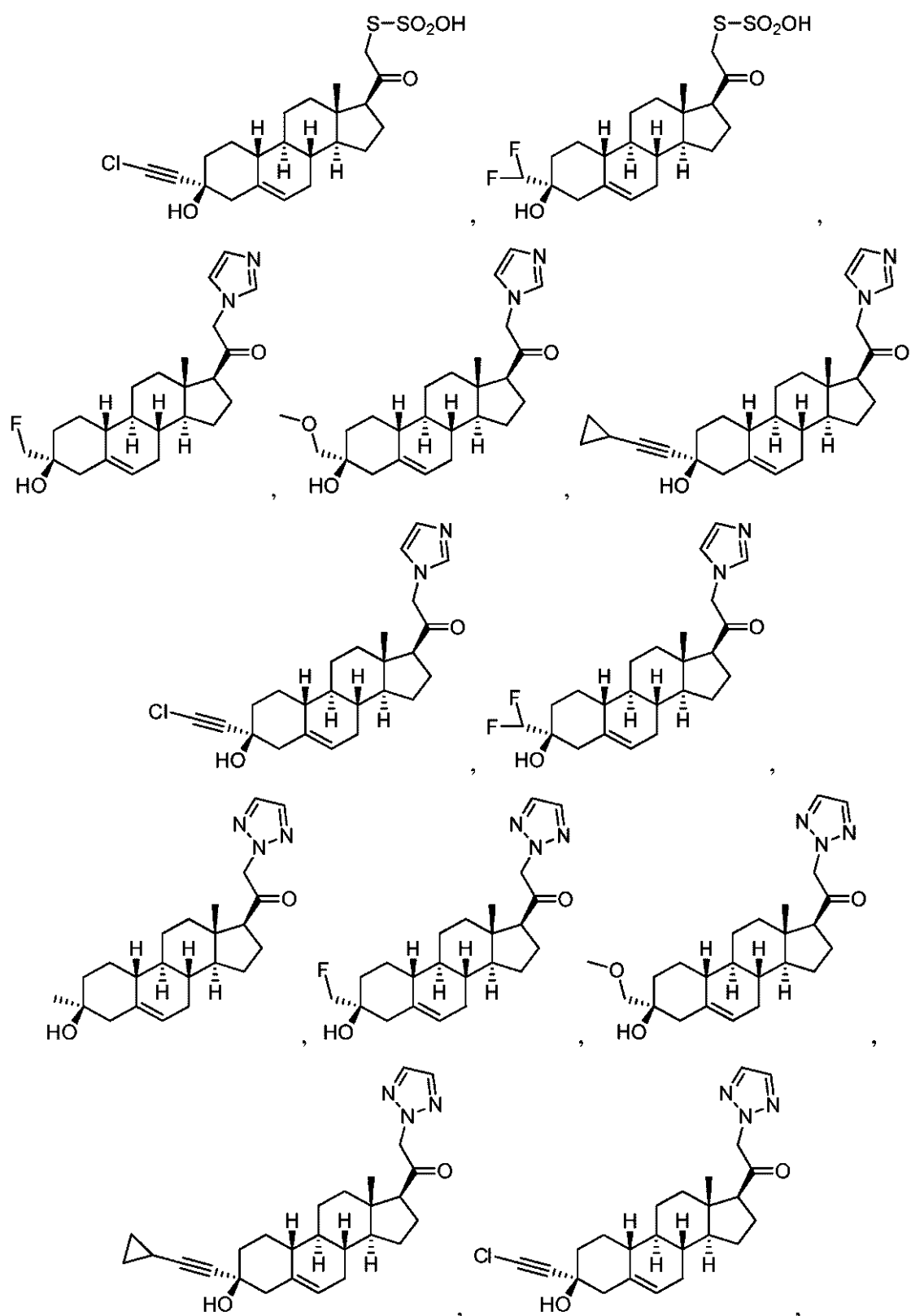
30



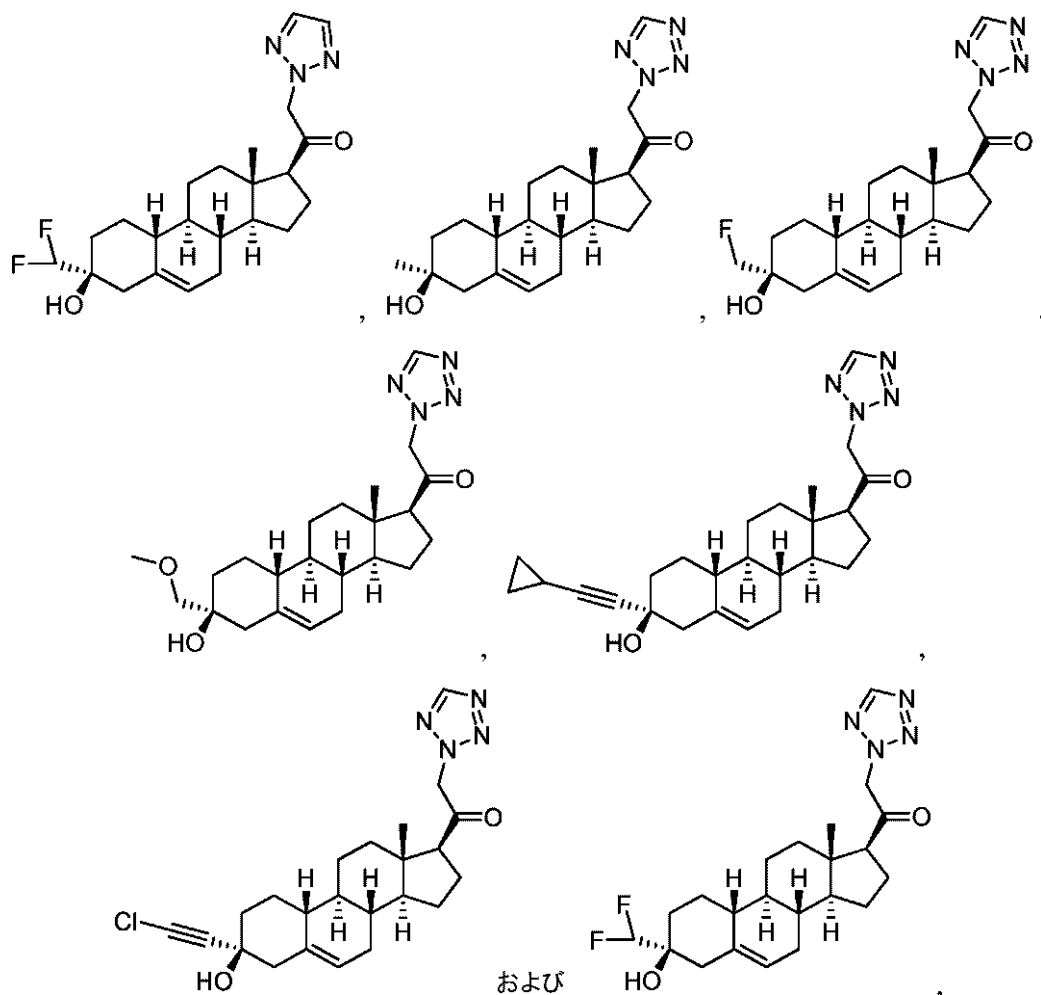
40



【化 1 6 1】



【化 1 6 2】



10

20

30

40

50

ならびにその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

薬学的に許容され得るキャリアおよび請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 8】

C N S 関連障害の処置を必要とする被験体における C N S 関連障害を処置するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 2 9】

前記疾患または症状が、不眠、うつ、気分障害、痙攣性障害、記憶障害、注意障害、不安障害、双極性障害、精神分裂病、うつ、双極性障害、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害、自閉症圏障害、気分変調、社会不安障害、強迫性障害、疼痛、睡眠障害、記憶障害、認知症、アルツハイマー病、発作性障害、外傷性脳損傷、脳卒中、嗜癮障害、自閉症、ハンチントン病、パーキンソン病、レット症候群、離脱症候群または耳鳴である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記化合物が、経口的に投与される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記化合物が、慢性的に投与される、請求項 2 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

関連出願

本出願は、2011年10月14日に出願された米国仮特許出願第61/547,291号および2012年9月7日に出願された米国仮特許出願第61/698,204号に対して、米国特許法§119(e)の下、優先権を主張する。これら出願の各々は、本明細書において参照として援用される。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

発明の背景

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

10

20

【 0 0 0 3 】

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

30

【 0 0 0 4 】

GRCは、不安、発作活動および鎮静の媒介に関与することが十分証明されている。したがって、GABA、およびGABAのように作用するかまたはGABAの作用を増強する薬物（例えば、治療的に有用なバルビツレートおよびベンゾジアゼピン（BZ）、例えば、Valium（登録商標））は、GRC上の特異的な制御部位と相互作用することによってその治療的に有用な効果をもたらす。蓄積された証拠から、現在、GRCは、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレート結合部位に加えて、神経刺激性ステロイドに対する別個の部位を含むと示唆されている（非特許文献1）。

【 0 0 0 5 】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイドは、3-ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オンおよび3-21-ジヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン（それぞれ、ホルモン性ステロイドであるプロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンの代謝産物）である。これらのステロイド代謝産物が脳の興奮性を変化させる能力は、1986年に認識された（非特許文献2；非特許文献3）。

40

【 0 0 0 6 】

卵巣ホルモンであるプロゲステロンおよびその代謝産物は、脳の興奮性に対して著しい影響を及ぼすと証明されている（非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7）。プロゲステロンおよびその代謝産物のレベルは、月経周期の時期に応じて変動す

50

る。プロゲステロンおよびその代謝産物のレベルが、月経開始前に低下することは十分に証明されている。月経開始前にある特定の身体的症候が毎月繰り返されることも十分に証明されている。月経前症候群（PMS）に伴って生じるこれらの症候としては、ストレス、不安および偏頭痛が挙げられる（非特許文献8）。PMSを有する被験体は、月経前に現れて月経後になくなる症候を毎月繰り返す。

【0007】

類似の様式で、プロゲステロンの減少は、女性のでんかん患者における発作頻度の上昇とも時間的に相関する（すなわち、月経でんかん）（非特許文献9）。より直接的な相関が、プロゲステロン代謝産物の減少とともに観察された（非特許文献10）。さらに、原発性全身小発作でんかんを有する被験体の場合、発作の時間的発生頻度は、月経前症候群の症候の発生頻度と相関した（非特許文献11）。ステロイドであるデオキシコルチコステロンは、月経周期と相関したでんかん発作を有する被験体を処置する際に有効であると見出された（非特許文献12）。

10

【0008】

また、低プロゲステロンレベルに関連する症候群は、産後うつ（PND）である。出産直後に、プロゲステロンレベルは劇的に低下し、PNDの発症をもたらす。PNDの症候は、軽度のうつから、入院を必要とする精神病に及ぶ。PNDは、重度の不安および神経過敏（irritability）も伴う。PNDに関連するうつは、従来の抗うつ剤による処置に適しておらず、PNDを経験している女性は、PMSの高い発生頻度を示す（非特許文献8）。

20

【0009】

まとめると、これらの知見は、月経でんかん、PMSおよびPNDに関連する発作活動または症候の増大として現れる脳の興奮性の恒常性制御におけるプロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンならびにより詳細にはそれらの代謝産物の重大な役割を暗示している。低レベルのプロゲステロンとPMS、PNDおよび月経でんかんに関連する症候との相関（非特許文献11；非特許文献8）は、それらの処置におけるプロゲステロンの使用を促した（非特許文献13および非特許文献8）。しかしながら、プロゲステロンは、上述の症候群の処置に常に有効であるとは限らない。例えば、PMSの処置では、プロゲステロンに対する用量反応関係は、存在しない（非特許文献14；非特許文献15）。

30

【0010】

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Lan, N. C. ら、Neurochem. Res. 16: 347 - 356 (1991)

【非特許文献2】Majewska, M. D. ら、Science 232: 1004 - 1007 (1986)

40

【非特許文献3】Harrison, N. L. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346 - 353 (1987)

【非特許文献4】Backstrom, T. ら、Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 130: 19 - 24 (1985)

【非特許文献5】Pfaff, D. W. and McEwen, B. S., Science 219: 808 - 814 (1983)

【非特許文献6】Gyermek, J. Med. Chem. 11: 117 (1968)

【非特許文献7】Lambert, J. ら、Trends Pharmacol. Sci. 8: 224 - 227 (1987)

【非特許文献8】Dalton, K., Premenstrual Syndrome

50

and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)

【非特許文献9】Laidlaw, J., Lancet, 1235 - 1237 (1956)

【非特許文献10】Rosciszevska, J. Neurol. Neurosurg. Psych. 49: 47 - 51 (1986)

【非特許文献11】Backstrom, T., J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2: 8 - 20 (1983)

【非特許文献12】Aird, R. B. and Gordan, G., J. Amer. Med. Soc. 145: 715 - 719 (1951)

【非特許文献13】Mattson, "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy," Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York (1984), pp. 279 - 282

【非特許文献14】Maddocks, Obstet. Gynecol. 154: 573 - 581 (1986)

【非特許文献15】Dennerstein, Brit. Med. J. 290: 16 - 17 (1986)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

発明の要旨

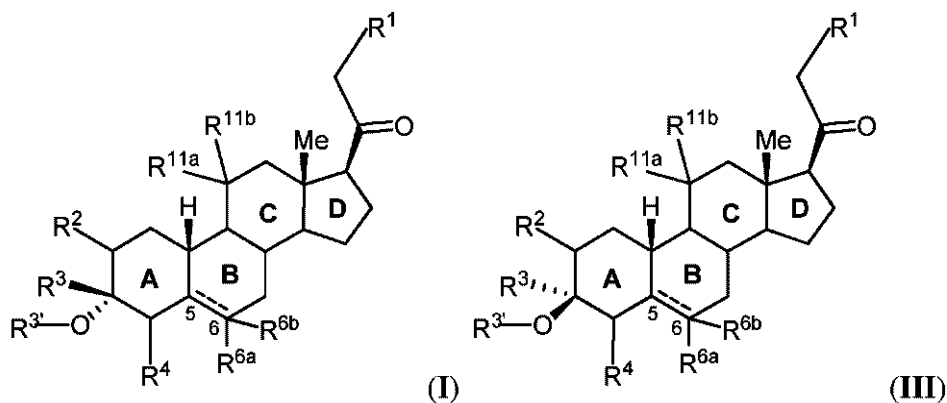
本発明は、優良な効力、薬物動態学的(PK)特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性(formulatability)、安定性、安全性、クリアランスおよび/または代謝を有する新規19-ノル化合物を提供したいという要望に部分的に基づく。本明細書中に記載されるような化合物の1つの重要な特徴は、C3位における二置換である。本発明者らは、C-3における二置換が、ケトンへの酸化に対する可能性を排除し、さらなる代謝を防ぎ、グルクロン酸抱合などの第2の排除経路に対する可能性を低下させると予想している。本発明者らはさらに、C3二置換の全体的な効果が、全体的なPKパラメータを改善しかつ潜在的な毒性および副作用を減少させるものであるはずであり、それによって、ある特定の実施形態において、経口的におよび/または慢性的に投与することが可能になり得ると予想している。本明細書中に記載されるような化合物の別の重要な特徴は、C10位におけるメチル基ではなく水素の存在である(「19-ノル」)。本発明者らは、19-ノル化合物が、そのC10-メチル対応物と比べて、改善された溶解性などの改善された物理的特性を有すると予想している。本発明者らはさらに(further)、例えば、AB環系がcis配置であるとき、溶解性が増大されると予想している。

【0013】

したがって、1つの態様において、式(I)もしくは(III)に係る化合物:

【0014】

【化 1】



10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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、あるいはそれらの組み合わせが、本明細書中に提供され；式中、 R^2 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、本明細書中で定義されるとおりであり、

R^1 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、 R^{A1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、または2つの R^{A1} 基が連結して、置換もしくは非置換の複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^3 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；

$R^{3'}$ は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、ここで、 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、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{C1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し； 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

20

30

40

50

は非置換ヘテロアリアルであり；
 式中、
 【 0 0 1 5 】
 【 化 2 】

は、独立して、単結合または二重結合を表し、二重結合が環 B に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は、存在せず、単結合が環 B に存在する場合、C 5 における水素は、アルファ位またはベータ位である。

【 0 0 1 6 】

別の態様において、式 (I) または (I I I) の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

したがって、別の態様において、C N S 関連症状の処置を必要とする被験体における C N S 関連症状を処置する方法が提供され、その方法は、その被験体に有効量の式 (I) または (I I I) の化合物をその被験体に投与する工程を含む。ある特定の実施形態において、C N S 関連症状は、不眠、うつ、気分障害、痙攣性障害、記憶障害、注意障害、不安障害、双極性障害、精神分裂病、うつ、双極性障害、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫症 (c o m p u l s i v e d i s o r d e r s) 、外傷後ストレス障害、自閉症圏障害、気分変調、社会不安障害、強迫性障害 (o b s e s s i v e c o m p u l s i v e d i s o r d e r) 、疼痛、睡眠障害、記憶障害、認知症、アルツハイマー病、発作性障害、外傷性脳損傷、脳卒中、嗜癮障害、自閉症、ハンチントン病、パーキンソン病、レット症候群、離脱症候群または耳鳴である。

【 0 0 1 9 】

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

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 0 】

定義

化学的定義

特定の官能基および化学的用語の定義を下記で詳細に説明する。化学元素は、元素周期表 (C A S バージョン , H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s , 7 5 t h E d . , 内表紙) に従って特定され、特定の官能基は、通常、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の通則、ならびに特定の官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Som

10

20

30

40

50

e Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0021】

本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得るので、様々な異性体、例えば、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物（ラセミ混合物、および1つ以上の立体異性体に濃縮された混合物を含む）の形態であり得る。異性体は、当業者に公知の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）によって混合物から単離され得るか；または好ましい異性体が、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilensら、Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliehl, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；およびWilens, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Ellel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。本発明はさらに、本明細書中に記載される化合物を、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、およびあるいは様々な異性体の混合物として、含む。

10

20

【0022】

本明細書中で使用されるとき、純粋な鏡像異性化合物は、その化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、鏡像体過剰である）。換言すれば、「S」型の化合物は、「R」型の化合物を実質的に含まず、ゆえに、「R」型の鏡像体過剰である。用語「鏡像異性的に純粋」または「純粋なエナンチオマー」は、その化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超のそのエナンチオマーを含むことを表す。ある特定の実施形態において、重量は、その化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

30

【0023】

本明細書中で使用されるとき、かつ別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋なR-化合物」とは、少なくとも約80重量%のR-化合物および多くとも約20重量%のS-化合物、少なくとも約90重量%のR-化合物および多くとも約10重量%のS-化合物、少なくとも約95重量%のR-化合物および多くとも約5重量%のS-化合物、少なくとも約99重量%のR-化合物および多くとも約1重量%のS-化合物、少なくとも約99.9重量%のR-化合物または多くとも約0.1重量%のS-化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

40

【0024】

本明細書中で使用されるとき、かつ別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋なS-化合物」または「S-化合物」とは、少なくとも約80重量%のS-化合物および多くとも約20重量%のR-化合物、少なくとも約90重量%のS-化合物および多くとも約10重量%のR-化合物、少なくとも約95重量%のS-化合物および多くとも約5重量%のR-化合物、少なくとも約99重量%のS-化合物および多くとも約1重量%のR-化合物または少なくとも約99.9重量%のS-化合物および多くとも約0.1重量%のR-化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

【0025】

50

本明細書中に提供される組成物において、鏡像異性的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分とともに存在し得る。例えば、鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90 % の賦形剤および約 10 % の鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物中の鏡像異性的に純粋な R - 化合物は、例えば、化合物の総重量に関して、少なくとも約 95 重量 % の R - 化合物および多くとも約 5 重量 % の S - 化合物を含み得る。例えば、鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90 % の賦形剤および約 10 % の鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物中の鏡像異性的に純粋な S - 化合物は、例えば、化合物の総重量に関して、少なくとも約 95 重量 % の S - 化合物および多くとも約 5 重量 % の R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、活性成分は、賦形剤またはキャリアをほとんどまたはまったく伴わずに製剤化され得る。

10

【0026】

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

【0027】

以下の用語は、下記にそれとともに示される意味を有すると意図されており、本発明の説明および意図される範囲を理解する際に有用である。

20

【0028】

ある範囲の値が列挙される時、それは、各値およびその範囲内の部分範囲を包含すると意図されている。例えば、「C₁₋₆ アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ および C₅₋₆ アルキルを包含すると意図されている。

【0029】

「アルキル」とは、1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル（「C₁₋₂₀ アルキル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 12 個の炭素原子を有する（「C₁₋₁₂ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する（「C₁₋₁₀ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 9 個の炭素原子を有する（「C₁₋₉ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する（「C₁₋₈ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 7 個の炭素原子を有する（「C₁₋₇ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する（本明細書中で「低級アルキル」とも称される「C₁₋₆ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 5 個の炭素原子を有する（「C₁₋₅ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する（「C₁₋₄ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子を有する（「C₁₋₃ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 2 個の炭素原子を有する（「C₁₋₂ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 個の炭素原子を有する（「C₁ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する（「C₂₋₆ アルキル」）。C₁₋₆ アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、n - プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、n - ブチル（C₄）、tert - ブチル（C₄）、sec - ブチル（C₄）、iso - ブチル（C₄）、n - ペンチル（C₅）、3 - ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3 - メチル - 2 - ブタニル（C₅）、第 3 級アミル（C₅）および n - ヘキシル（C₆）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n - ヘプチル（C₇）、n - オクチル（C₈）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換さ

30

40

50

れ、すなわち、置換されない（「非置換アルキル」）か、または1つ以上の置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 C_{1-10} アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換 C_{1-10} アルキルである。「アルキレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去された、上で定義されたような置換または非置換アルキル基のことを指す。例示的な二価のアルキレン基としては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン異性体（例えば、 $-CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH(CH_3)CH_2-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「アルケニル」とは、2～20個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有するが三重結合を有しない直鎖または分枝の炭化水素基のラジカル（「 C_{2-20} アルケニル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルケニル」）。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブテニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブテニル）。 C_{2-4} 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_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} アルケニル基、ならびにペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルケニル」）か、または1つ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 C_{2-10} アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0031】

「アルケニレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去された、上で定義されたような置換または非置換アルケニル基のことを指す。例示的な二価のアルケニレン基としては、エテニレン（ $-CH=CH-$ ）、プロペニレン（例えば、 $-CH=CHCH_2-$ および $-C(CH_3)=CH-$ および $-CH=C(CH_3)-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「アルキニル」とは、2～20個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素三重結合、および必要に応じて1つ以上の二重結合を有する直鎖または分枝の炭化水素基のラジカル（「 C_{2-20} アルキニル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有

10

20

30

40

50

する（「 C_{2-7} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。 C_{2-4} アルキニル基の例としては、エチニル（ C_2 ）、1-プロピニル（ C_3 ）、2-プロピニル（ C_3 ）、1-ブチニル（ C_4 ）、2-ブチニル（ C_4 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} アルキニル基、ならびにペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキニル」）か、または1つ以上の置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 C_{2-10} アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換 C_{2-10} アルキニルである。

10

【0033】

「アルキニレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去された、上で定義されたような置換または非置換アルキニル基のことを指す。例示的な二価のアルキニレン基としては、エチニレン、プロピニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0034】

「アリール」とは、6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の $4n+2$ 芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6、10または14個の電子を有する）のラジカル（「 C_{6-14} アリール」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つ以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系の炭素原子の数を指摘する。典型的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s -インダセン、s -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレンおよびトリナフタレンから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルを含む。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アリール」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 C_{6-14} アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 C_{6-14} アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 C_1-C_8 アルコキシおよびアミノから選択される基の1つ以上で置換される。

30

40

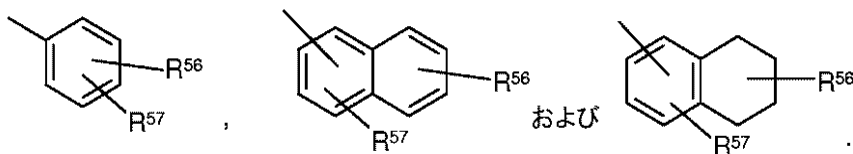
50

【 0 0 3 5 】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる：

【 0 0 3 6 】

【 化 3 】



これらの式において、 R^{56} および R^{57} の一方は、水素であり得、 R^{56} および R^{57} の少なくとも1つは、各々独立して、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $-NR^{58}COR^{59}$ 、 $-NR^{58}SOR^{59}$ 、 $-NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 $-COO$ アルキル、 $-COO$ アリール、 $-CONR^{58}R^{59}$ 、 $-CONR^{58}OR^{59}$ 、 $-NR^{58}R^{59}$ 、 $-SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 $-S$ アルキル、 $-SO$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-S$ アリール、 $-SO$ アリール、 $-SO_2$ アリールから選択されるか；または R^{56} および R^{57} は、連結されて、5 ~ 8 個の原子（必要に応じて、N、O または S の群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 R^{60} および R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、置換 $C_6 - C_{10}$ 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。

10

20

【 0 0 3 7 】

「縮合アリール」とは、第2のアリール環または脂肪族環と共通の2つの環炭素を有するアリールのことを指す。

【 0 0 3 8 】

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

【 0 0 3 9 】

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

30

40

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1 ~ 4 個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5 ~ 10 員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子

50

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

10

20

30

40

【００４１】

１個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニルおよびチオフエニルが挙げられるがこれらに限定されない。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００４２】

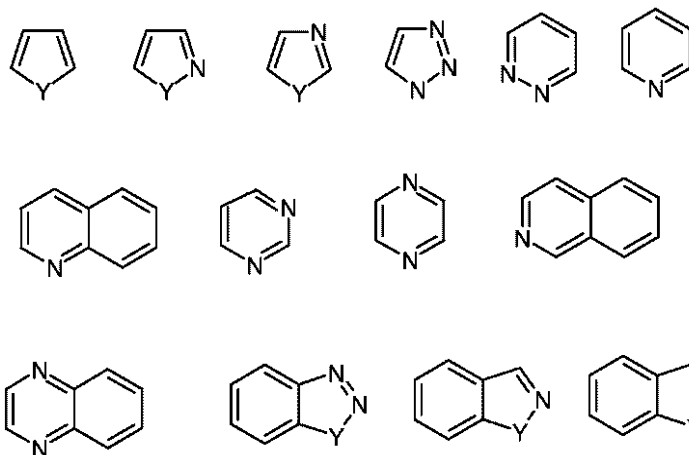
４個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるがこれに限定されない。１個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるがこれに限定されない。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられるがこれらに限定されない。３または４個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルが挙げられるがこれらに限定されない。１個のヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられ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

【００４３】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下：

【００４４】

【化 4】



10

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

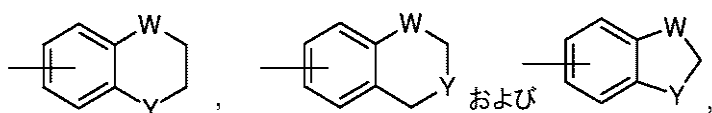
【0045】

ヘテロ原子含有置換を有する代表的なアリールの例としては、以下：

【0046】

20

【化 5】



が挙げられ、ここで、各 W は、 $\text{C}(\text{R}^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O および S から選択され；各 Y は、カルボニル、 NR^{66} 、O および S から選択され； R^{66} は、独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0047】

30

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

【0048】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に 3 ~ 10 個の環炭素原子（「 $\text{C}_3 - 10$ カルボシクリル」）および 0 個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルのことを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 8 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 - 8$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 7 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 - 7$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 6 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 - 6$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5 ~ 10 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_5 - 10$ カルボシクリル」）。例示的な $\text{C}_3 - 6$ カルボシクリル基としては、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な $\text{C}_3 - 8$ カルボシクリル基としては、上述の $\text{C}_3 - 6$ カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）などが挙げられるがこれらに

40

50

限定されない。例示的な C_{3-10} カルボシクリル基としては、上述の C_{3-8} カルボシクリル基、ならびにシクロノニル (C_9)、シクロノネニル (C_9)、シクロデシル (C_{10})、シクロデセニル (C_{10})、オクタヒドロ-1H-インデニル (C_9)、デカヒドロナフタレニル (C_{10})、スピロ[4.5]デカニル (C_{10}) などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証されるとき、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系(例えば、二環式系(「二環式カルボシクリル」))を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が1つ以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換カルボシクリル」)か、または1つ以上の置換基で置換される(「置換カルボシクリル」)。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換 C_{3-10} カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 C_{3-10} カルボシクリルである。

10

【0049】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3~10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基(「 C_{3-10} シクロアルキル」)である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「 C_{3-8} シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「 C_{3-6} シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「 C_{5-6} シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「 C_{5-10} シクロアルキル」)。 C_{5-6} シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル (C_5) およびシクロヘキシル (C_6) が挙げられる。 C_{3-6} シクロアルキル基の例としては、上述の C_{5-6} 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_{3-8} シクロアルキル基の例としては、上述の C_{3-6} シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル (C_7) およびシクロオクチル (C_8) が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない(「非置換シクロアルキル」)か、または1つ以上の置換基で置換される(「置換シクロアルキル」)。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換 C_{3-10} シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換 C_{3-10} シクロアルキルである。

20

30

【0050】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する3~10員の非芳香環系のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される(「3~10員ヘテロシクリル」)。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、結合価が許容するとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式環系(「単環式ヘテロシクリル」)または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系(例えば、二環式系(「二環式ヘテロシクリル」))であり得、飽和であり得るか、あるいは部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上、または上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つ以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系上に存在し、ここで、結合点は、ヘテロシクリル環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、引き続きヘテロシクリル環系内の環メンバーの数を指摘する。別段特定されない限り、ヘテロシクリルの各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換ヘテロシクリル

40

50

」)か、または1つ以上の置換基で置換される(「置換ヘテロシクリル」)。ある特定の
実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。ある
特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

【0051】

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

10

【0052】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、アジリジン、オキ
シラニル、チオレニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例
示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジン、オキセタニルおよびチエタニルが
挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0053】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニ
ル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニ
ル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンが挙げられるがこれらに限定され
ない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサニル
、オキサスフラニル、ジスフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるが
これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基として
は、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルが挙げられるがこれら
に限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペリ
ジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられるがこれ
らに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピ
ペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるがこれらに限定され
ない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニル
が挙げられるがこれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシク
リル基としては、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられるがこれらに
限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカ
ニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられるがこれらに限定されない。C₆アリール環
に縮合された例示的な5員ヘテロシクリル基(本明細書中で5,6-二環式複素環式環と
も称される)としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジ
ヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられるがこれらに限定され
ない。アリール環に縮合された例示的な6員ヘテロシクリル基(本明細書中で6,6-二環
式複素環式環とも称される)としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノ
リニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

30

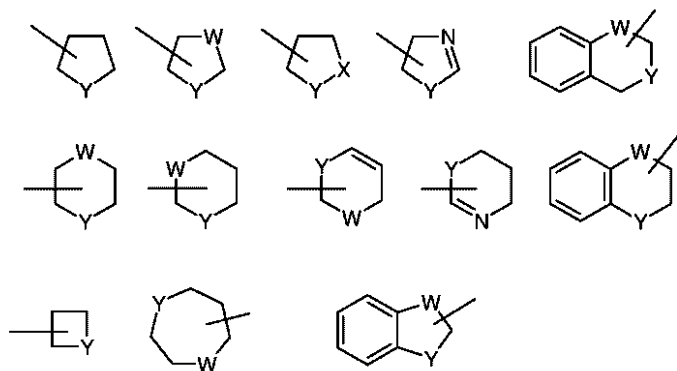
40

【0054】

ヘテロシクリル基の特定の例は、以下の例証的な例に示される：

【0055】

【化 6】



10

式中、各Wは、 $\text{CR}^{6,7}$ 、 $\text{C}(\text{R}^{6,7})_2$ 、 $\text{NR}^{6,7}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、 $\text{NR}^{6,7}$ 、OおよびSから選択され； $\text{R}^{6,7}$ は、独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールである。これらのヘテロシクリル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル（カルバモイルまたはアミド）、アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオール、
- S - アルキル、- S - アリール、- S(O) - アルキル、- S(O) - アリール、- S(O)₂ - アルキルおよび - S(O)₂ - アリールからなる群からなる群より選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され得る。置換基には、カルボニルまたはチオカルボニルが含まれ、それらは、例えば、ラクタム誘導体および尿素誘導体を提供する。

20

【0056】

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

30

【0057】

「アシル」とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ ラジカルのことを指し、ここで、 $\text{R}^{2,0}$ は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 $\text{R}^{2,0}$ が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（ $-\text{CHO}$ ）、アセチル（ $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（ $-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ ）、ベンジルカルボニル（ $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ ）、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_t (\text{C}_6 - \text{C}_{10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_t (5 \sim 10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_t (\text{C}_3 - \text{C}_{10}\text{シクロアルキル})$ および $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_t (4 \sim 10\text{員ヘテロシクリル})$ （ t は、0～4の整数である）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 $\text{R}^{2,1}$ は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル；または $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル（それらの各々は、非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、ハロ、非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている）である。

40

50

【0058】

「アシルアミノ」とは、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ラジカルのことを指し、ここで、 R^{22} および R^{23} の各存在は、独立して、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R^{22} 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、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が、これらに限定されない。特定の例示的な「アシルアミノ」基は、 $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ シクロアルキル) および $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(4\sim10$ 員ヘテロシクリル) であり、ここで、 t は、 $0\sim4$ の整数であり、各 R^{24} は、独立して、 H または C_1-C_8 アルキルを表す。ある特定の実施形態において、 R^{25} は、 H 、ハロもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_8 アルキル； C_3-C_{10} シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換 C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換 C_1-C_4 アルコキシ、非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、非置換 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されており； R^{26} は、 H 、ハロもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_8 アルキル； C_3-C_{10} シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換 C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換 C_1-C_4 アルコキシ、非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、非置換 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C_1-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が；ただし、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つは、 H 以外である。

10

20

【0059】

「アシルオキシ」とは、 $-OC(O)R^{27}$ ラジカルのことを指し、ここで、 R^{27} は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。代表的な例としては、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が、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{28} は、ハロもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_8 アルキル； C_3-C_{10} シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換 C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換 C_1-C_4 アルコキシ、非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、非置換 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルまたは非置換 C_1-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。

30

40

【0060】

「アルコキシ」とは、 $-OR^{29}$ 基のことを指し、ここで、 R^{29} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキソキシおよび $1,2$ -ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシであり、すなわち、 $1\sim6$ 個の炭素原子を有する。さらなる特定のアルコキシ基は、 $1\sim4$ 個の炭素原子を有する。

50

【0061】

ある特定の実施形態において、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、ハロゲン、5～10員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群より選択される1個以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に、1～3個の置換基、特に、1個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-O-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(CH_2)_t(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)および $-O-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。特に例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CH_2OH$ および $-OCH_2CH_2NMe_2$ である。

10

【0062】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを指す。

20

【0063】

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

30

【0064】

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

40

50

ノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0065】

「アジド」とは、 $-N_3$ ラジカルのことを指す。

【0066】

「カルバモイル」または「アミド」とは、 $-C(O)NH_2$ ラジカルのことを指す。

【0067】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、 $-C(O)N(R^{62})_2$ ラジカルのことを指し、ここで、各 R^{62} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、 R^{62} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、 R^{62} は、 H 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ 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た $C_1 - C_8$ アルキル；または $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ 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から選択され、それらの各々は、非置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるが；ただし、少なくとも1つの R^{62} は、 H 以外である。例示的な「置換カルバモイル」基としては、 $-C(O)NR^{64} - C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)NR^{64} - (CH_2)_t (C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-C(O)N^{64} - (CH_2)_t (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)NR^{64} - (CH_2)_t (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル) および $-C(O)NR^{64} - (CH_2)_t (4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4の整数であり、各 R^{64} は、独立して、 H または $C_1 - C_8$ 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、それ自体が、非置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。

10

20

30

【0068】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルのことを指す。

【0069】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを指す。

【0070】

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

40

【0071】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルのことを指す。

【0072】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルのことを指す。

【0073】

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

50

【 0 0 7 4 】

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

【 0 0 7 5 】

「シクロアルケニル」とは、3 ~ 10 個の炭素原子を有し、かつ単一の環式環または複数の縮合環（縮合環系および架橋環系を含む）を有し、かつ少なくとも1つの、特に、1 ~ 2 個のオレフィン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のことを指す。そのようなシクロアルケニル基としては、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。

10

【 0 0 7 6 】

「縮合シクロアルケニル」とは、第2の脂肪族環または芳香環と共通の2つの環炭素原子を有し、かつシクロアルケニル環に芳香族性を付与するように位置したオレフィン不飽和を有する、シクロアルケニルのことを指す。

【 0 0 7 7 】

「エテニル」とは、置換または非置換 - (C H = C H) - のことを指す。

【 0 0 7 8 】

「エチレン」とは、置換または非置換 - (C H ₂ - C H ₂) - のことを指す。

20

【 0 0 7 9 】

「エチニル」とは、- (C C) - のことを指す。

【 0 0 8 0 】

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

30

【 0 0 8 1 】

「チオケト」とは、= S 基のことを指す。

【 0 0 8 2 】

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

40

50

に記載されるような水素置換基および/または任意の好適な置換基を有し得る。

【0083】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 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} アリーールおよび5～14員ヘテロアリーールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の R^{dd} 基で置換されるか；または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ もしくは $=NOR^{cc}$ 基で置き換えられ；

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

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

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

R^{dd} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の R^{gg} 基で置換されるか、または2つのジェミナル R^{dd} 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；

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

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

R^{gg} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}$ アルキル)(C_{1-6} アルキル)、 $-N(OH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SS(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHCOC_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-SO_2OC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-OSO_2C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-SOC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-Si(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=S)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-6} \text{ ペルハロアルキル}$ 、 $C_{2-6} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-6} \text{ アルキニル}$ 、 $C_{3-10} \text{ カルボシクリル}$ 、 $C_{6-10} \text{ アリール}$ 、 $3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール}$ であるか；または2つのジェミナル R^g 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；ここで、 X^- は、対イオンである。

10

20

30

40

50

【0084】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第4級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、 p -トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0085】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級および第4級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基 (substituents) としては、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-10} \text{ ペルハロアルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、 $C_{3-10} \text{ カルボシクリル}$ 、 $3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $C_{6-14} \text{ アリール}$ および $5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール}$ が挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した2つの R^{cc} 基は、連結して、 $3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル}$ もしくは $5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール環}$ を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されたとおりである。

【0086】

ある特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（アミノ保護基とも称される）である。窒素保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_1

- 1_0 アルキル (例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 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 員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、本明細書中で定義されておりである。窒素保護基は、当該分野で周知であり、それらとしては、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される) に詳細に記載されているものが挙げられる。

10

【0087】

例えば、アミド基 (例えば、 $-C(=O)R^{aa}$) などの窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトロフェニルアセトアミド (nitrophenylacetamide)、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N' - ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシンナミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミドおよび o - (ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0088】

カルバメート基 (例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$) などの窒素保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート (carbamate)、9 - フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9 - (2, 7 - ジブromo)フルオロエニルメチルカルバメート、2, 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4 - メトキシフェナシルカルバメート (Phe noc)、2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2 - フェニルエチルカルバメート (hZ)、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブromoエチルカルバメート (DB - t - BOC)、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル)エチルカルバメート (Bpoc)、1 - (3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバメート (t - Bumeoc)、2 - (2' - および 4' - ピリジル)エチルカルバメート (Pyoc)、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t - ブチルカルバメート (BOC)、1 - アダマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1 - イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)、4 - ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (Cbz)、p - メトキシベンジルカルバメート (Moz)、p - ニトロベンジル (nitrobenzyl)カルバメート、p - ブromoベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2, 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート (MsZ)、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - (p - トルエン

30

40

50

スルホニル)エチルカルバメート、[2 - (1 , 3 - ジチアニル)] メチルカルバメート (D m o c)、4 - メチルチオフェニルカルバメート (M t p c)、2 , 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート (B m p c)、2 - ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバメート、5 - ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m - ニトロフェニルカルバメート、3 , 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3 , 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル (o - ニトロフェニル) メチルカルバメート、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシルオキシベンジルカルバメート、2 , 2 - ジメトキシシアシルビニルカルバメート、o - (N , N - ジメチルカルボキサミド) ベンジルカルバメート、1 , 1 - ジメチル - 3 - (N , N - ジメチルカルボキサミド) プロピルカルバメート、1 , 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ (2 - ピリジル) メチルカルバメート、2 - フラニルメチルカルバメート、2 - ヨードエチルカルバメート、イソボルニル (i s o b o r y n l) カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p - (p ' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロヘキシルカルバメート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバメート、2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバメート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバメートおよび 2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 9 】

スルホンアミド基 (例えば、 $-S(=O)_2R^{a,a}$) などの窒素保護基としては、p - トルエンスルホンアミド (T s)、ベンゼンスルホンアミド、2 , 3 , 6 , - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t r)、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b)、2 , 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e)、2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t e)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2 , 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4 ' , 8 ' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホンアミド (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミドおよびフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 0 】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル - (1 0) - アシル誘導体、N ' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N ' - フェニルアミノチオアシル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s)、N - 2 , 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2 , 5 - ジメチルピロール、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E)、5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3 , 5 - ジニト

ロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキシ - 3 - ピロオリン - 3 - イル)アミン、第四アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル)メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N - (N', N' - ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5, 5 - ジメチル - 3 - オキシ - 1 - シクロヘキセニル)アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタアシルクロム - またはタンゲステン)アシル]アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0091】

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

【0092】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t - ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p - メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4 - メトキシフェノキシ)メチル (p - AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス (2 - クロロエトキシ)メチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3 - プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S - ジオキシド、1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル)フェニル] - 4 - メトキシ

ピペリジン - 4 - イル (CTMP)、1, 4 - ジオキサン - 2 - イル、テトラヒドロフラ
 ニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 - 7, 8, 8 - トリメチル - 4, 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチ
 ル、1 - (2 - クロロエトキシ)エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル
 - 1 - ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、
 2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - (フェニルセレニル
)エチル、t - ブチル、アリル、p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、2, 4 -
 ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベン
 ジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2, 6 - ジクロロ
 ベンジル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、
 3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキシド、ジフェニルメチル、p, p' - ジニトロベンズ
 ヒドリル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 - ナフチルジフェニルメチル
 、p - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p - メトキシフェニル) フェニルメチル
 、トリ (p - メトキシフェニル) メチル、4 - (4' - プロモフェナシルオキシフェニル
)ジフェニルメチル、4, 4', 4'' - トリス (4, 5 - ジクロロフタルイミドフェニル
)メチル、4, 4', 4'' - トリス (レブリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4',
 4'' - トリス (ベンゾイルオキシフェニル) メチル、3 - (イミダゾール - 1 - イル) ビ
 ス (4', 4'' - ジメトキシフェニル) メチル、1, 1 - ビス (4 - メトキシフェニル)
 - 1' - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル) キサンテニル、9 - (9
 - フェニル - 10 - オキソ) アントリル、1, 3 - ベンゾジスルフラン - 2 - イル、ベ
 ンズイソチアゾリル S, S - ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリ
 ル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (I
 PDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、t
 - ブチルジメチルシリル (TBDMs)、t - ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、
 トリベンジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチ
 ルシリル (DPMS)、t - ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルメート
 、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリク
 ロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシ
 アセテート、フェノキシアセテート、p - クロロフェノキシアセテート、3 - フェニル
 プロピオネート、4 - オキソペンタノエート (レブリネート)、4, 4 - (エチレンジチオ
)ペンタノエート (レブリノイルジチオアセタール)、ビバロエート、アダマントエート
 、クロトネート、4 - メトキシクロトネート、ベンゾエート、p - フェニルベンゾエート
 、2, 4, 6 - トリメチルベンゾエート (メシトエート)、アルキルメチルカーボネート
 、9 - フルオレニルメチルカーボネート (Fmoc)、アルキルエチルカーボネート、アル
 キル 2, 2, 2 - トリクロロエチルカーボネート (Troc)、2 - (トリメチルシリ
 ル)エチルカーボネート (TMSEC)、2 - (フェニルスルホニル)エチルカーボネート
 (Psec)、2 - (トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート (Peoc)、アル
 キルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネ
 ート、アルキル p - ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキ
 ル p - メトキシベンジルカーボネート、アルキル 3, 4 - ジメトキシベンジルカーボネ
 ート、アルキル o - ニトロベンジルカーボネート、アルキル p - ニトロベンジルカーボネ
 ート、アルキル S - ベンジルチオカーボネート、4 - エトキシ - 1 - ナフチル (napth
 thyl)カーボネート、メチルジチオカーボネート、2 - ヨードベンゾエート、4 - ア
 ジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、o - (ジプロモメチル)ベン
 ズエート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、4
 - (メチルチオメトキシ)ブチレート、2 - (メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート
 、2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセテート、2, 6 - ジクロロ - 4 - (1,
 1, 3, 3 - テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2, 4 - ビス (1, 1 - ジメ
 チルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、
 モノスクシノエート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノエート、o - (メトキシアシル)

10

20

30

40

50

ベンゾエート、 α -ナフトエート、ニトレート、アルキル N, N, N', N' -テトラメチルホスホロジアミデート、アルキル N -フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル $2, 4$ -ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネートおよびトシレート(Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

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

10

20

【0094】

「本発明の化合物」および等価な表現は、本明細書中に記載されるような化合物、特に、本明細書中に列挙されるおよび/または記載される任意の式に係る化合物を包含すると意味されており、その表現は、文脈がそのように許容する場合、プロドラッグ、薬学的に許容され得る塩および溶媒和化合物、例えば、水和物を含む。同様に、それ自体が特許請求されているか否かに関係なく中間体に対する言及は、文脈がそのように許容する場合、それらの塩および溶媒和化合物を包含すると意味されている。これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および請求項において詳細に記載されている。本発明は、いかなる方法によっても上記の置換基の例示的な列挙によって限定されないと意図されている。

30

【0095】

他の定義

「薬学的に許容され得る」は、動物、より詳細にはヒトにおける使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局または米国以外の国の対応する機関によって承認されていることまたは承認可能なこと、あるいは米国薬局方または他の一般に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0096】

「薬学的に許容され得る塩」とは、薬学的に許容され得、かつ親化合物の所望の薬理的活性を有する、本発明の化合物の塩のことを指す。特に、そのような塩は、無毒性であり、無機酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。詳細には、そのような塩としては：(1)無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など)を用いて形成される；もしくは有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など)を用いて形成される酸付加塩；ある

40

50

いは(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか；または有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど)と配位結合するとき形成される塩が挙げられる。さらに、塩は、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；化合物が塩基性官能基を含むとき、無毒性の有機酸または無機酸の塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩など)を含む。

【0097】

用語「薬学的に許容され得るカチオン」とは、酸性官能基の許容され得るカチオン性対イオンのことを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例証される。例えば、B e r g e r、J . P h a r m . S c i . (1 9 7 7) 6 6 (1) : 1 - 7 9 を参照のこと。

10

【0098】

「溶媒和化合物」とは、通常、加溶媒分解反応によって、溶媒または水(「水和物」とも称される)と会合した化合物の形態のことを指す。この物理的会合には、水素結合が含まれる。従来の溶媒としては、水、エタノール、酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば、結晶の形態で調製され得、溶媒和され得るか、または水和され得る。好適な溶媒和化合物としては、薬学的に許容され得る溶媒和化合物(例えば、水和物)が挙げられ、さらに、化学量論的溶媒和化合物と非化学量論的溶媒和化合物の両方が挙げられる。ある特定の場合において、例えば、1つ以上の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に組み込まれているとき、溶媒和化合物は、単離することができるだろう。「溶媒和化合物」は、液相溶媒和化合物と単離可能な溶媒和化合物の両方を包含する。代表的な溶媒和化合物としては、水和物、エタノラートおよびメタノラートが挙げられる。

20

【0099】

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

30

【0100】

「症状」、「疾患」および「障害」は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0101】

「有効量」は、疾患を処置するためまたは予防するために被験体に投与されるとき、そのような処置または予防をもたらすのに十分な化合物の量のことを意味する。「有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される被験体の年齢、体重などに応じて変動し得る。「治療有効量」とは、治療的な処置のための有効量のことを指す。「予防有効量」とは、予防的な処置のための有効量のことを指す。

40

【0102】

「予防する」または「予防」または「予防的処置」とは、疾患または障害を獲得するまたは発症するリスクの低下のこと(すなわち、疾患を引き起こす物質に曝露されたことがない被験体またはその疾患にかかりやすい疾患発生前の被験体においてその疾患の臨床症候の少なくとも1つを発症させないこと)を指す。用語「防御」は、「予防」に関し、その目的が、疾患を処置することまたは治癒することではなく予防することである、措置または手順のことを指す。

【0103】

50

任意の疾患または障害に関する「処置する」または「処置」または「治療的処置」とは、疾患または障害を回復させること（すなわち、その疾患を停止すること、またはその臨床症候の少なくとも1つの徴候、程度もしくは重症度を低下させること）を指す。別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、少なくとも1つの身体的パラメータ（それは被験体によって識別可能でないかもしれない）を回復させることを指す。なおも別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、疾患または障害を理学的に（例えば、識別可能な症候の安定化）、生理的に（例えば、身体的パラメータの安定化）またはその両方で調節することを指す。さらなる実施形態において、「処置する」または「処置」は、疾患の進行の遅延に関する。

【0104】

本明細書中で使用されるとき、用語「同位体バリエーション」とは、ある化合物を構成する原子の1つ以上において非天然の比率の同位体を含むような化合物のことを指す。例えば、ある化合物の「同位体バリエーション」は、1つ以上の非放射性同位体、例えば、ジウテリウム（ ^2H または D ）、炭素-13（ ^{13}C ）、窒素-15（ ^{15}N ）などを含み得る。そのような同位体置換が行われている化合物では、以下の原子（存在する場合）は、例えば、任意の水素が $^2\text{H}/\text{D}$ であり得るか、任意の炭素が ^{13}C であり得るか、または任意の窒素が ^{15}N であり得るように変化し得ること、およびそのような原子の存在および配置が当該分野の技術の範囲内で決定され得ることが理解されるだろう。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物が、薬物および/または基質の組織分布研究のために使用され得る場合、放射性同位体を用いた同位体バリエーションの調製を含み得る。放射性同位体であるトリチウム、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、それらが取り込みやすいことおよびそれらの検出手段が整っていることに照らして、この目的のために特に有用である。さらに、陽電子放出同位体（例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N ）で置換されており、基質レセプターの占有を調べるための陽電子放出断層撮影法（*Topography*）（*PET*）研究において有用であり得る、化合物が調製され得る。放射性であるかまたは放射性でない、本明細書中に提供される化合物の同位体バリエーションのすべてが、本発明の範囲内に包含されると意図される。

【0105】

「立体異性体」：同じ分子式を有するが、性質またはそれらの原子の結合の配列もしくは空間における原子の配置が異なる化合物が、「異性体」と呼ばれることも理解されるべきである。空間における原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が、不斉中心を有するとき、例えば、異なる4つの基に結合しているとき、エナンチオマーの対が存在し得る。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけられ得、*Cahn*および*Prelog*のR-およびS-順位則によって、または分子が偏光面を回転し、右旋性もしくは左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）-異性体）として指し示される様式によって、記載される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーまたはそれらの混合物として存在し得る。同じ比率のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0106】

「互変異性体」とは、特定の化合物構造の相互交換可能な形態であり、水素原子および電子の転位が異なる化合物のことを指す。したがって、2つの構造は、電子および原子（通常、H）の運動によって平衡状態であり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基での処理によってすばやく相互変換するので、互変異性体である。互変異性の別の例は、酸または塩基での処理によって同様に形成されるアシおよびニトロ型のフェニルニトロメタンである。互変異性体は、目的の化合物の最適な化学反応性および生物学的活性の獲得に関連し得る。

【0107】

「薬学的に許容され得る代謝的に切断可能な基」とは、インビボで切断されることによ

10

20

30

40

50

り、本明細書中に示される構造式の親分子をもたらし基のことを指す。代謝的に切断可能な基の例としては、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR$ および $-CH_2OR$ ラジカルが挙げられ、ここで、 R は、各存在において、アルキル、トリアルキルシリル、炭素環式アリール、またはアルキル、ハロゲン、ヒドロキシもしくはアルコキシの1つ以上で置換された炭素環式アリールから独立して選択される。代表的な代謝的に切断可能な基の特定の例としては、アセチル、メトキシカルボニル、ベンゾイル、メトキシメチルおよびトリメチルシリル基が挙げられる。

【0108】

「プロドラッグ」とは、切断可能な基を有し、かつ加溶媒分解によってまたは生理学的条件下で、インビボにおいて薬学的に活性な本発明の化合物になる、化合物（本発明の化合物の誘導体を含む）のことを指す。そのような例としては、コリンエステル誘導体など、 N -アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸の形態と酸誘導体の形態の両方において活性を有するが、酸感受性の形態では、哺乳動物の生物において溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供することが多い（Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照のこと）。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体（例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されるエステル、あるいは親酸化合物と置換もしくは非置換アミンまたは酸無水物もしくは混合された無水物との反応によって調製されるアミド）が含まれる。本発明の化合物上のペンダント酸性基から得られる単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物が、特定のプロドラッグである。場合によっては、二重エステルタイプのプロドラッグ（例えば、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステル）を調製することが望ましい。特に、本発明の化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アリール、 $C_7 \sim C_{12}$ 置換アリールおよび $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステル。

10

20

【0109】

「本発明の化合物」および等価な表現は、本明細書中に記載されるような化合物、特に、本明細書中に列挙されるおよび/または記載される任意の式に係る化合物を包含すると意味されており、その表現は、文脈がそのように許容する場合、プロドラッグ、薬学的に許容され得る塩および溶媒和化合物、例えば、水和物を含む。同様に、それ自体が特許請求されているか否かに関係なく中間体に対する言及は、文脈がそのように許容する場合、それらの塩および溶媒和化合物を包含すると意味されている。

30

【0110】

本発明のある特定の実施形態の詳細な説明

本明細書中に記載されるとき、本発明は、優良な効力、薬物動態学的（PK）特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性、安定性、安全性、クリアランスおよび/または代謝を有する新規19-ノル化合物を提供したいという要望に部分的に基づく。本明細書中に記載されるような化合物の1つの重要な特徴は、 $C3$ 位における二置換である。本発明者らは、 $C-3$ における二置換が、ケトンへの酸化の可能性を排除し、さらなる代謝を防ぎ、グルクロン酸抱合などの第2の排除経路の可能性を低下させると予想している。本発明者らはさらに、 $C3$ 二置換の全体的な効果が、全体的なPKパラメータを改善し、かつ潜在的な毒性および副作用を減少させるものであるはずであり、それによって、ある特定の実施形態において、経口的および/または慢性的に投与することが可能になり得ると予想している。本明細書中に記載されるような化合物の別の重要な特徴は、 $C10$ 位におけるメチル基ではなく水素の存在である（「19-ノル」）。本発明者らは、19-ノル化合物が、その $C10$ -メチル対応物と比べて、改善された溶解性などの改善された物理的特性を有すると予想している。本発明者らはさらに、例えば、AB環系がcis配置であるとき、溶解性が増大されると予想している。

40

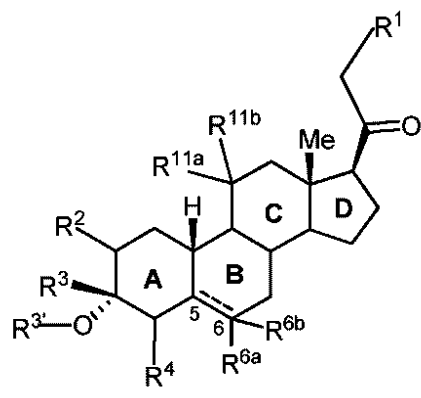
【0111】

50

したがって、1つの態様において、式(I)の3,3-二置換19-ノルプレグナン化合物:

【0112】

【化7】



(I)

10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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-オキシドあるいはそれらの組み合わせが提供され;

式中:

R¹は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})₂、-OS(=O)₂R^{A2}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-S-S(=O)₂R^{A2}、-S-S(=O)₂OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}または-S(=O)₂OR^{A1}であり、ここで、R^{A1}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基(酸素原子に結合しているとき)、硫黄保護基(硫黄原子に結合しているとき)、窒素保護基(窒素原子に結合しているとき)であるか、または2つのR^{A1}基が連結して、置換もしくは非置換の複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し; R^{A2}は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり;

20

30

R²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、-OH、-OR^{B1}、-OC(=O)R^{B1}、-NH₂、-N(R^{B1})₂または-NR^{B1}C(=O)R^{B1}であり、ここで、R^{B1}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基(酸素原子に結合しているとき)、窒素保護基(窒素原子に結合しているとき)であるか、あるいは2つのR^{B1}基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し;

40

R³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

50

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；
 $R^{3'}$ は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、
 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、
 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、ここで、 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、酸素保護基（酸
 素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基
 （窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{C1} 基が連結して、置換ま
 たは非置換の複素環式環を形成し； 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^4 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から選択され；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、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るか、あるいは R^{6a}
 および R^{6b} は、連結して、オキソ(=O)基を形成し；

R^{11a} および R^{11b} の各々は、独立して、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、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$
 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$
 であり、ここで、 R^{D1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、
 置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カ
 ルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは
 置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素
 保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{D1} 基が連結して、
 置換または非置換の複素環式環を形成するか；または R^{11a} および R^{11b} は、連結し
 て、オキソ(=O)基を形成し；

式中、

【0113】

【化8】

は、単結合または二重結合を表し、二重結合が環Bに存在する場合、 R^{6a} または R^{6b}
 の一方は、存在せず、単結合が環Bに存在する場合、C5における水素は、アルファ位ま
 たはベータ位であるが；

ただし、以下の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は、明確に排除される：

【0114】

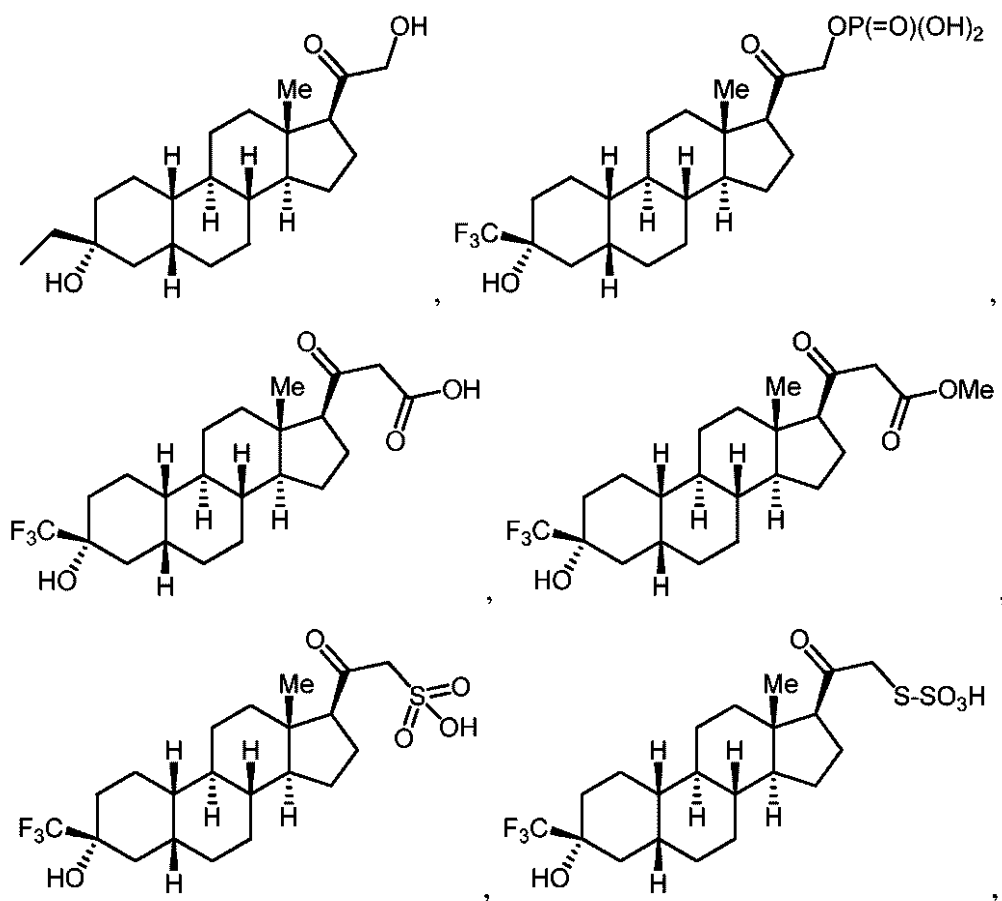
10

20

30

40

【化 9】



10

20

【 0 1 1 5 】

10

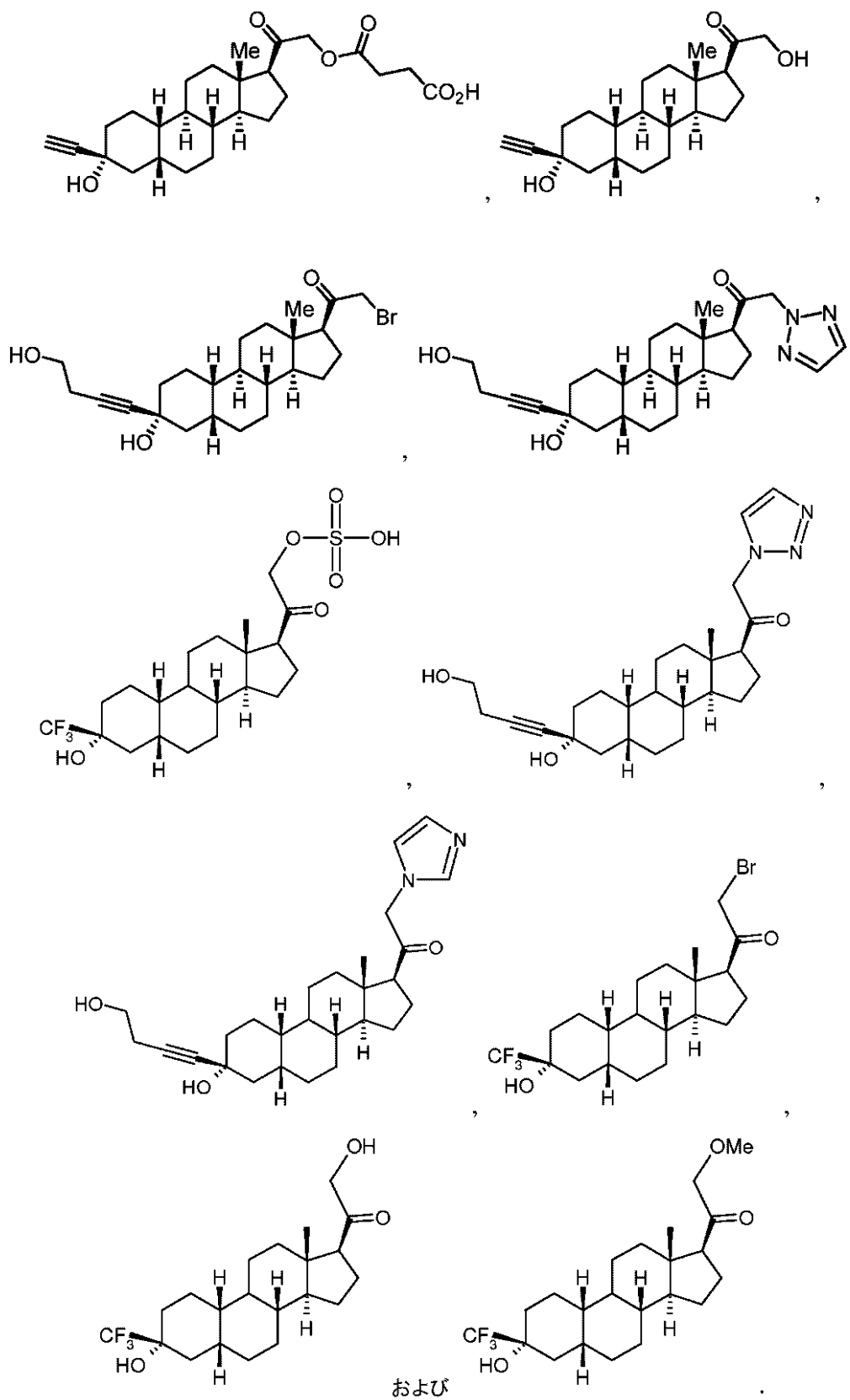


30

40

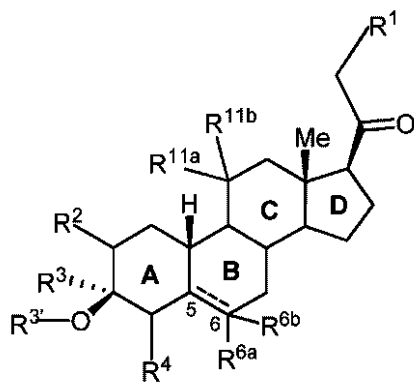
【 0 1 1 6 】

【化 1 1】



別の態様において、式 (I I I) の 3 , 3 - 二置換 1 9 - ノルプレゲナン化合物：
【 0 1 1 7 】

【化 1 2】



(III)

10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせが提供され；式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0118】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、薬学的に許容され得る塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩またはカルシウム塩である。ある特定の実施形態において、上記化合物は、ナトリウム塩である。ある特定の実施形態において、上記化合物は、酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩またはベシル酸塩である。

20

【0119】

式(I)および(III)の化合物は、ある特定の実施形態において、GABA調節因子として作用すると企図される。

【0120】

R^1 基

本明細書中で広く記載されるとき、 R^1 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで、 R^{A1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、または2つの R^{A1} 基が連結して、置換もしくは非置換の複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

40

【0121】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素である。

【0122】

50

ある特定の実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、例えば、フルオロ、プロモ、クロロまたはヨードである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、プロモである。

【0123】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルキル、例えば、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキル、 C_{3-6} アルキル、 C_{4-6} アルキル、 C_{5-6} アルキル、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルまたは C_6 アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換アルキル（例えば、ハロアルキル、アルコキシアルキル（alkoxyalkyl））である。

【0124】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしく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_{3-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_2 アルケニル、置換もしくは非置換 C_3 アルケニル、置換もしくは非置換 C_4 アルケニル、置換もしくは非置換 C_5 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_6 アルケニルである。

【0125】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしく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_{3-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_2 アルキニル、置換もしくは非置換 C_3 アルキニル、置換もしくは非置換 C_4 アルキニル、置換もしくは非置換 C_5 アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_6 アルキニルである。

【0126】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルである。

【0127】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしく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、例えば、置換もしくは非置換 3 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 5 員ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換 5 員ヘテロシクリル、例えば、ピロリジニル（pyrrolidinyl）である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換モルホリニル、置換もしくは非置換ピペリジニルまたは置換もしくは非置換ピペリジニル（piperidinyl）である。

【0128】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換アリール、例えば、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ナフチルである。

【0129】

ある特定の実施形態において、 R^1 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において、 R^1 は、置換または非置換 5 員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、1 個のヘテロ原子を有する置換または非置換 5 員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、2 個のヘテロ原子を有する置換または非置換 5 員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、3 個のヘテロ原子を有する置換または非置換 5 員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、4 個のヘテロ原子を有する置換または非置換 5 員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル（haloalkynyl）、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アシル、アシルアミノ、オキソ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-SO-$ アルキル、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO-$ アリ

10

20

30

40

50

ール、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールである。しかしながら、ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換ヘテロアリールである。

【0130】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換のイミダゾリル、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、テトラゾリル、キノロニル、イソキノロニル、ジヒドロキノロニルおよびジヒドロイソキノロニルからなる群より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において、 R^1 は、イミダゾリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、ピラゾリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、1,2,3-トリアゾリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、1,2,4-トリアゾリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、テトラゾリルである。

10

【0131】

ある特定の実施形態において、 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；各々は、非置換であるか、または $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、イミダゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イルまたは1,2,3-トリアゾール-2-イルであり、各々は、非置換であるか、または $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。

20

【0132】

ある特定の実施形態において、 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；各々は、非置換であるか、またはオキソで置換される。

【0133】

ある特定の実施形態において、 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；各々は、非置換であるか、または $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。

30

【0134】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、キノロニルまたはイソキノロニルであり；各々は、非置換であるか、または $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。

【0135】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、ジヒドロキノロニルまたはジヒドロイソキノロニルであり；各々は、非置換であるか、または $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。

40

【0136】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{A1}$ であり、例えば、 R^1 は、 $-OH$ または $-O-$ (ヘテロアリール)である。

【0137】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SR^{A1}$ であり、例えば、 R^1 は、 $-SH$ または $-S-$ (ヘテロアリール)である。

【0138】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、例えば、 $-O-C(=O)CH_2-CH_2-CO_2H$ である。

50

【0139】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OC(=O)OR^{A1}$ である。

【0140】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OC(=O)SR^{A1}$ である。

【0141】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ である。

【0142】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SC(=O)R^{A2}$ である。

【0143】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SC(=O)OR^{A1}$ である。

10

【0144】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SC(=O)SR^{A1}$ である。

【0145】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ である。

【0146】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ である。

【0147】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、例えば、 $-O-SO_3H$ である。

【0148】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ である。

20

【0149】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、例えば、 $-S-SO_3H$ である。

【0150】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-S(=O)R^{A2}$ である。

【0151】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-SO_2R^{A2}$ である。

【0152】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、例えば、 $-SO_3H$ である。

30

【0153】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-N(R^{A1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NHC(=O)R^{A1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ である。

【0154】

40

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-O-CO-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-O-SO_3H$ 、 $-SH$ 、 $-S-SO_3H$ 、ヘテロアリール、 $-O-$ （ヘテロアリール）および $-S-$ （ヘテロアリール）から選択され、ここで、ヘテロアリールは、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、テトラゾリル、キノリニル、イソキノリニルまたはプリニルであり；各ヘテロアリールは、非置換であるか、またはオキソ、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 CN 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ および $-CF_3$ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-O$ -キノリニル、 $-O$ -イソキノリニル、 $-O$ -プリニル、 $-S$ -キノリニル、 $-S$ -イソキノリニルまたは $-S$ -プリニルであり；各々は、非置換であるか、または $-CH_3$ 、 F 、 C

50

1、-CN、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で置換される。

【0155】

ある特定の実施形態において、R¹は、-OH、-O-CH₂-CH₂-CO₂H、-SO₃H、-OSO₃H、-SSO₃H、ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イルまたは1,2,3-トリアゾール-1-イルである。ある特定の実施形態において、R¹は、-OHである。ある特定の実施形態において、R¹は、-O-CH₂-CH₂-CO₂Hである。ある特定の実施形態において、R¹は、-SO₃Hである。ある特定の実施形態において、R¹は、-OSO₃Hである。ある特定の実施形態において、R¹は、-SSO₃Hである。ある特定の実施形態において、R¹は、ピラゾール-1-イルである。ある特定の実施形態において、R¹は、イミダゾール-1-イルである。ある特定の実施形態において、R¹は、1,2,4-トリアゾール-1-イルである。ある特定の実施形態において、R¹は、1,2,3-トリアゾール-1-イルである。

10

【0156】

ある特定の実施形態において、R¹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換チオアルコキシ(-S-アルキル)、-OH、-O-CO-(CH₂)_t-CO₂H、-SO₃H、-O-SO₃H、-SH、-S-SO₃Hまたは置換もしくは非置換-Y-(ヘテロアリール)であり；ここで、Yは、結合、-O-、-S-、C₁-C₄アルキレン、C₂-C₄アルケニレンまたはC₂-C₄アルキニレンであり；下付き文字tは、2以上5以下の整数である。

20

【0157】

ある特定の実施形態において、R¹は、Br、-OH、-OMe、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-O-CO-CH₂-CH₂-CO₂H、-SO₃H、-O-SO₃H、-S-SO₃H、O-P(=O)(OH)₂、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルであり；R²、R³、R⁴、R^{11a}およびR^{11b}の各々は、Hであり；点線の結合の各々は、単結合であり；R³は、Et、-CF₃、エチニル、4-ヒドロキシプロピニルまたは(4-アシル)-フェニルエチニルではない。

30

【0158】

上記の任意の実施形態において、少なくとも1つのR^{A1}は、非置換ヘテロアリールであるか、またはハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}、-C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})

40

50

)₂、-B(OR^{c c})₂、-BR^{a a}(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員ヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個のR^{d d}基で置換されるか；または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、=O、=S、=NN(R^{b b})₂、=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}、=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}、=NNR^{b b}S(=O)₂R^{a a}、=NR^{b b}もしくは=NR^{c c}基で置き換えられ；R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}、R^{d d}、R^{e e}およびR^{f f}は、本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0159】

上記の任意の実施形態において、少なくとも1つのR^{A 1}は、非置換のヘテロアリールであるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アシル、アシルアミノ、オキソ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、-SO-アルキル、-SO₂-アルキル、-SO-アリール、-SO₂-アリール、-SO-ヘテロアリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールである。

【0160】

上記の任意の実施形態において、少なくとも1つのR^{A 1}は、非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、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、キナゾリニル、キノキシリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル(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およびプリニルからなる群より選択されるヘテロアリールである。

20

【0161】

上記の任意の実施形態において、少なくとも1つのR^{A 1}は、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、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、キナゾリニル、キノキシリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、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およびプリニルからなる群より選択されるヘテロアリールであり、各々は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ヒドロキシ(hydroxy)、ハロ、アルコキシ、-S-アルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO-アルキル、-SO₂-アルキル、-SO-アリール、-SO₂-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロアリール、アミノ、シアノおよびアシルからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されている。

30

【0162】

R² 基

上で広く定義されたように、R²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、-OH、-OR^{B 1}、-OC(=O)R^{B 1}、-NH₂、-N(R^{B 1})₂または-NR^{B 1}C(=O)R^{B 1}であり、ここで、R^{B 1}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基(酸素原子に結合しているとき)、窒素保護基(窒素原子に結合しているとき)であるか、あるいは2つのR^{B 1}基は、連結して、置換または非置換の複素環式環を形成

40

50

する。

【0163】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素である。

【0164】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、ハロ、例えば、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-Cl$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-F$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-Cl$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-Br$ である。

【0165】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、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^2 C_{1-6} アルキル基としては、置換もしくは非置換メチル (C_1)、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)、置換もしくは非置換イソプロピル (C_3)、置換もしくは非置換 n -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 *tert*-ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 *sec*-ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 *iso*-ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 n -ペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-ペンタニル (C_5)、置換もしくは非置換アミル (C_5)、置換もしくは非置換ネオペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-メチル-2-ブタニル (C_5)、置換もしくは非置換第3級アミル (C_5) または置換もしくは非置換 n -ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキル基としては、ハロゲン基で置換されたアルキル (「ハロアルキル」) およびアルコキシ基で置換されたアルキル (「アルコシアルキル」) が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハロアルキル基としては、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、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、 $-CH_2Cl$ および $-CHCl_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコシアルキル基としては、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0166】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換もしく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。例示的な置換アルケニル基としては、ハロゲン基で置換されたアルケニル (「ハロアルケニル」) およびアルコキシ基で置換されたアルケニル (「アルコシアルケニル」) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0167】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換もしく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。例示的な置換アルキニル基としては、ハロゲン基で置換されたアルキニル (「ハロアルキニル」) およびアルコキシ基で置換されたアルキニル (「アルコシアルキニル」) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0168】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換もしく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。

【0169】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} ヘテ

50

ロシクリルである。例えば、ある特定の実施形態において、 R^2 は、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である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換モルホリニル環である。

【0170】

ある特定の実施形態において、 R^2 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。

【0171】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される5～6員ヘテロアリールである。

10

【0172】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ または $-OC(=O)R^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{B1} は、置換もしくは非置換アルキル、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 $R^{B1}C_{1-6}$ アルキル基としては、置換もしくは非置換メチル (C_1)、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)、置換もしくは非置換イソプロピル (C_3)、置換もしくは非置換 n -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 $tert$ -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 sec -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 iso -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 n -ペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-ペンタニル (C_5)、置換もしくは非置換アミル (C_5)、置換もしくは非置換ネオペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-メチル-2-ブタニル (C_5)、置換もしくは非置換第3級アミル (C_5) または置換もしくは非置換 n -ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0173】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{B1} は、水素または置換もしくは非置換アルキル、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 $R^{B1}C_{1-6}$ アルキル基としては、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)、 iso -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3級アミル (C_5) または n -ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0174】

ある特定の実施形態において、 R^2 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、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{B1}$ または $-OC(=O)R^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ である。

40

【0175】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換アルキル (例えば、ハロアルキル、アルコキシアルキル) である。

【0176】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、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

50

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。

【0177】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ位における非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ位における非水素基である。

【0178】

R^3 基

上で広く定義されたように、 R^3 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。

【0179】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換もしくは非置換アルキル、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 $R^3 C_{1-6}$ アルキル基としては、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)、*iso*-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3級アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上のフルオロ基で置換された 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個またはそれ以上のクロロ基で置換された C_{1-6} 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た C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換アルキルであり、例えば、 R^3 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において、 R^3 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において、 R^3 は、Me、Et、*n*-Pr、*n*-Buまたは *i*-Bu である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 R^3 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において、 R^3 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において、 R^3 は、トリフルオロメチルである。

【0180】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換もしく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において、 R^3 は、非置換であるかまたはアルキル、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より選択される1つ以上の置換基で置換された、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において、 R^3 は、非置換であるかまたはアルキル、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た、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において、 R^3 は、エテニルである。

【0181】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換もしく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。例示的な置換もしくは非置換 R^3 アルキニル基としては、非置換であるかまたはアルキル、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、シクロプロピルまたはシクロブチル）もしくはヒドロキシルで置換された、エチニル、プロピニルまたはブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^3 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より選択される。ある特定の実施形態において、 R^3 は、非置換である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より選択される 1 つ以上の置換基で置換された、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において、 R^3 は、置換フェニルで置換された、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において、そのフェニル置換基 (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より選択される 1 つ以上の置換基でさらに置換される。ある特定の実施形態において、 R^3 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、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、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た、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

20

30

40

【0182】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、非置換であるかまたはアルキル、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た、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において、 R^{3a} は、置換または非置換アリールで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、非置換であるかまたはハロ、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たフェニルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換または非置換カルボシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 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た、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換または非置換ヘテロアリールで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 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た、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 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、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、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た、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換または非置換ヘテロシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 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) で置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、メトキシまたはエトキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、 Cl で置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、トリフルオロメチルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。

【0183】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換もしくは非置換カルボシクリル、例えば、

50

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。

【0184】

ある特定の実施形態において、 R^3 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。

【0185】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換または非置換アリールである。ある特定の

10

【0186】

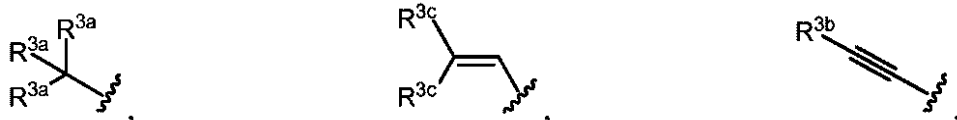
ある特定の実施形態において、 R^3 は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0187】

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および置換または非置換アルキニル基としての R^3 のさらなる実施形態は、下記に示される：

【0188】

【化13】



20

式中、 R^{3a} の各存在は、水素、ハロまたは $-OR^{F1}$ であり、ここで、 R^{F1} は、置換または非置換アルキルであり； R^{3b} および R^{3c} の各存在は、独立して、水素、ハロ、あるい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リルである。

【0189】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3a} は、水素である。ある特定の

ある特定の実施形態において、少なくとも2つの R^{3c} は、水素である。ある特定の

ある特定の実施形態において、各 R^{3a} は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3a} 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において、少なくとも2つの R^{3a} 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において、各 R^{3a} は、ハロゲン（例えば、 $-CF_3$ 基を提供するフルオロ）である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3a} は、 $-OR^{F1}$ （例えば、OMeまたはOEt）である。ある特定の実施形態において、少なくとも2つの R^{3a} は、 $-OR^{F1}$ （例えば、OMeまたはOEt）である。ある特定の

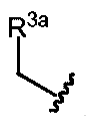
ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3a} は、水素、F、 $-OMe$ または $-OEt$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} の1つは、非水素基（例えば、 $-F$ 、 $-OMe$ または $-OEt$ ）であり；残りは、下記の式に提供されるようにHである：

30

40

【0190】

【化14】



ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} 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

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、アルキル、例えば、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2$

50

C1である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、置換または非置換のカルボシクリル、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において、 R^{3b} は、水素、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、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において、 R^{3b} 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において、 R^{3b} は、水素、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl、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において、 R^{3b} は、MeまたはClである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、置換または非置換ヘテロシクリルである。

【0191】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3c} は、水素である。ある特定の実施形態において、各 R^{3c} は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3c} 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において、各 R^{3c} 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において、 R^{3c} の各々は、アルキルであり、例えば、 R^{2c} の各々は、Meである。ある特定の実施形態において、 R^{3c} の1つは、アルキルであり；他のものは、水素であり、例えば、 R^{3c} の1つは、Meであり；他のものは、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3c} の1つは、置換または非置換のカルボシクリル、例えば、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、他のものは、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{3c} は、水素、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、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において、 R^{3c} の各存在は、Hである。ある特定の実施形態において、 R^{3c} の各存在は、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において、 R^{3c} の各存在は、アルキル、例えば、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Clである。ある特定の実施形態において、 R^{3c} の各存在は、置換または非置換のカルボシクリル、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において、 R^{3c} 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において、 R^{3c} の各存在は、水素、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl、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において、 R^{3c} は、MeまたはClである。ある特定の実施形態において、 R^{3c} は、置換または非置換ヘテロシクリルである。

【0192】

$R^{3'}$ 基

上で広く定義されたように、 $R^{3'}$ は、H、-C(=O) R^{C1} 、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂ R^{C2} 、-S(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)₂ R^{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、ここで、 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、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、あるいは2つの R^{C1} 基が連結して、置換または非置換の複素環式環を形成し； 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る。

【0193】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、H（水素）である。

【0194】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、-C(=O) R^{C1} 、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂ R^{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 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ である。

【0195】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、水素または保護基、すなわち、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、硫黄保護基（硫黄原子に結合しているとき）もしくは窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）である。ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、水素である。

【0196】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、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、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)、*iso*-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3級アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上のフルオロ基で置換された 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個またはそれ以上のクロロ基で置換された C_{1-6} 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た C_{1-6} アルキル（例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0197】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換もしく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。

【0198】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換もしく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。

【0199】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換もしく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。

【0200】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換もしく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。

【0201】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換または非置換アール、例えば、置換または非置換フェニルである。

【0202】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの存在は、置換または非置換ヘ

10

20

30

40

50

テロアリアル、例えば、必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリアルである。

【0203】

ある特定の実施形態において、2つの R^{C1} 基は、連結して、置換もしくは非置換の複素環式環、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する。

【0204】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ 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、ここで、 R^{C1} は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0205】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)R^{C1}$ であり、例えば、ここで、 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)、*iso*-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3級アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)(CH_2)_mCO_2H$ であり、ここで、*m* は、2以上5以下の整数である。ある特定の実施形態において、*m* は、2である。ある特定の実施形態において、*m* は、3である。ある特定の実施形態において、*m* は、4である。ある特定の実施形態において、*m* は、5である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ である。

【0206】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)OR^{C1}$ であり、例えば、ここで、 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)、*iso*-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3級アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。

【0207】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)SR^{C1}$ であり、例えば、ここで、 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)、*iso*-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3級アミル (C_5) または *n*-ヘキシル (C_6) である。

【0208】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、例えば、 $-C(=O)NH_2$ または $-C(=O)NHR^{C1}$ であり、ここで、 R^{C1} は、例えば、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)、*iso*-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3級アミル (C_5) もしくは *n*-ヘキシル (C_6) であるか、または $R^{3'}$ は、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ であり、ここで、2つの R^{C1} 基は、連結して、置換もしくは非置換の複素環式環、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する。

【0209】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-S(=O)_2R^{C1}$ または $-S(=O)_2OR^{C1}$ であり、ここで、 R^{C1} は、例えば、水素、あるいは置換もしくは非置換のメチ

10

20

30

40

50

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)、 iso -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3級アミル (C_5) もしくは n -ヘキシル (C_6) また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において、 $R^{3'}$ は、 $-S(=O)_2 R^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-S(=O)_2 OR^{C1}$ 、例えば、 $-SO_3H$ である。

【0210】

ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)_2 R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2 OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ または $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ であり、ここで、各 R^{C1} は、例えば、独立して、水素、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)、 iso -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3級アミル (C_5) もしくは n -ヘキシル (C_6) また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において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)_2 R^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)_2 OR^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 $R^{3'}$ は、 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ である。

10

20

【0211】

R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} および R^{11b} 基

上で広く定義されたように、 R^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または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0212】

ある特定の実施形態において、 R^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または置換もしくは非置換アルキニルである。

30

【0213】

ある特定の実施形態において、 R^4 は、H、 $-CH_3$ またはエチニルである。

【0214】

ある特定の実施形態において、 R^4 は、H である。

【0215】

上で広く定義されたように、 R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロ（例えば、フルオロ）、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か、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキソ ($=O$) 基を形成し、

40

【0216】

【化15】

は、単結合または二重結合を表し、二重結合が環 B に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は、存在せず、単結合が環 B に存在する場合、C5 における水素は、アルファ位またはベータ位である。

【0217】

上で広く定義されたように、

【0218】

【化 1 6】

は、独立して単結合または二重結合を表し、二重結合が環 B に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は、存在せず、単結合が環 B に存在する場合、C 5 における水素は、アルファ位またはベータ位である。ある特定の実施形態において、C 5 と C 6 との間の破線

【0 2 1 9】

【化 1 7】

10

は、単結合を表し、5 位における水素は、5 - 配座である。ある特定の実施形態において、C 5 と C 6 との間の破線

【0 2 2 0】

【化 1 8】

は、単結合を表し、5 位における水素は、5 - 配座である。ある特定の実施形態において、C 5 と C 6 との間の破線

【0 2 2 1】

【化 1 9】

20

は、二重結合を表す。

【0 2 2 2】

【化 2 0】

が単結合を表すある特定の実施形態では、 R^{6a} と R^{6b} の両方が水素である。

【0 2 2 3】

【化 2 1】

30

が単結合を表し、 R^{6a} および R^{6b} の一方が非水素基である、ある特定の実施形態では、 R^{6a} は、アルファ（下（down））であり、 R^{6b} は、ベータ（上（up））である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、アルファ（下）であり、 R^{6a} は、ベータ（上）である。

【0 2 2 4】

【化 2 2】

40

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において、 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において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、置換もしくは非置換アルキル、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において、 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において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、置換ま

50

たは非置換アルキニルである。

【 0 2 2 5 】

【 化 2 3 】

 が単結合である、ある特定の実施形態では、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、ハロ、置換も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において、 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において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、置換もしくは非置換アルキル、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において、 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において、 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。

10

【 0 2 2 6 】

あるいは、

【 0 2 2 7 】

【 化 2 4 】

20

 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} は、連結して、オキソ (= O) 基を形成する。

【 0 2 2 8 】

【 化 2 5 】

 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。

【 0 2 2 9 】

【 化 2 6 】

30

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

【 0 2 3 0 】

【 化 2 7 】

 が二重結合を表す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、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。

40

【 0 2 3 1 】

【 化 2 8 】

 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。

【 0 2 3 2 】

50

【化 29】

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。

【0233】

上で広く定義されたように、 R^{11a} および R^{11b} の各々は、独立して、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、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、ここで、 R^{D1} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素原子に結合しているとき）、窒素保護基（窒素原子に結合しているとき）であるか、または2つの R^{D1} 基は、連結して、置換もしくは非置換の複素環式環を形成するか；あるいは R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキソ（ $=O$ ）基を形成する。

10

【0234】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、アルファ（下）であり、 R^{11b} は、ベータ（上）である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、アルファ（下）であり、 R^{11a} は、ベータ（上）である。

20

【0235】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の各々は、Hである。

【0236】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、ハロ、例えば、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-Cl$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、ハロであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、ハロであり、 R^{11a} は、水素である。

【0237】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換もしくは非置換アルキル、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^{11a} C_{1-6} アルキル基としては、置換もしくは非置換メチル（ C_1 ）、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 ）、置換もしくは非置換 iso -プロピル（ C_3 ）、置換もしくは非置換 n -ブチル（ C_4 ）、置換もしくは非置換 $tert$ -ブチル（ C_4 ）、置換もしくは非置換 sec -ブチル（ C_4 ）、置換もしくは非置換 iso -ブチル（ C_4 ）、置換もしくは非置換 n -ペンチル（ C_5 ）、置換もしくは非置換3-ペンタニル（ C_5 ）、置換もしくは非置換アミル（ C_5 ）、置換もしくは非置換ネオペンチル（ C_5 ）、置換もしくは非置換3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、置換もしくは非置換第3級アミル（ C_5 ）または置換もしくは非置換 n -ヘキシル（ C_6 ）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキル基としては、ハロゲン基で置換されたアルキル（「ハロアルキル」）およびアルコキシ基で置換されたアルキル（「アルコキシアルキル」）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハロアルキル基としては、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、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、 $-CH_2Cl$ および $-CHCl_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシアルキル基としては、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換アルキル（例えば、ハロアルキル、アルコキシアルキル）である。ある特定の実施

30

40

50

形態において、 R^{11a} は、アルキルであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、アルキルであり、 R^{11a} は、水素である。

【0238】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換もしく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。例示的な置換アルケニル基としては、ハロゲン基で置換されたアルケニル（「ハロアルケニル」）およびアルコキシ基で置換されたアルケニル（「アルコキシアルケニル」）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、アルケニルであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、アルケニルであり、 R^{11a} は、水素である。

10

【0239】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換もしく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。例示的な置換アルキニル基としては、ハロゲン基で置換されたアルキニル（「ハロアルキニル」）およびアルコキシ基で置換されたアルキニル（「アルコキシアルキニル」）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、アルキニルであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、アルキニルであり、 R^{11a} は、水素である。

20

【0240】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換もしく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。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、カルボシクリルであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、カルボシクリルであり、 R^{11a} は、水素である。

【0241】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C_{3-6} ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} ヘテロシクリルである。例えば、ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、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である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換または非置換モルホリニル環である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、ヘテロシクリルであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、ヘテロシクリルであり、 R^{11a} は、水素である。

30

40

【0242】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、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。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、アリールであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、アリールであり、 R^{11a} は、水素である。

【0243】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される5～6員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、ヘテロアリールであり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、ヘテロアリールであり、 R^{11a}

50

は、水素である。

【0244】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ または $-OC(=O)R^{D1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{D1} は、置換もしくは非置換アルキル、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 $R^{D1}C_{1-6}$ アルキル基としては、置換もしくは非置換メチル (C_1)、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)、置換もしくは非置換イソプロピル (C_3)、置換もしくは非置換 n -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 $tert$ -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 sec -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 iso -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 n -ペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-ペンタニル (C_5)、置換もしくは非置換アミル (C_5)、置換もしくは非置換ネオペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-メチル-2-ブタニル (C_5)、置換もしくは非置換第3級アミル (C_5) または置換もしくは非置換 n -ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、 $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ または $-OC(=O)R^{D1}$ であり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ または $-OC(=O)R^{D1}$ であり、 R^{11a} は、水素である。

10

20

【0245】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{D1} は、水素または置換もしくは非置換アルキル、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 $R^{D1}C_{1-6}$ アルキル基としては、置換もしくは非置換メチル (C_1)、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)、置換もしくは非置換イソプロピル (C_3)、置換もしくは非置換 n -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 $tert$ -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 sec -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 iso -ブチル (C_4)、置換もしくは非置換 n -ペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-ペンタニル (C_5)、置換もしくは非置換アミル (C_5)、置換もしくは非置換ネオペンチル (C_5)、置換もしくは非置換 3-メチル-2-ブタニル (C_5)、置換もしくは非置換第3級アミル (C_5) または置換もしくは非置換 n -ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の少なくとも1つは、 $-N(R^{D1})_2$ 、例えば、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、 R^{11b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ または $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であり、 R^{11a} は、水素である。

30

40

【0246】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキソ ($=O$) 基を形成する。

【0247】

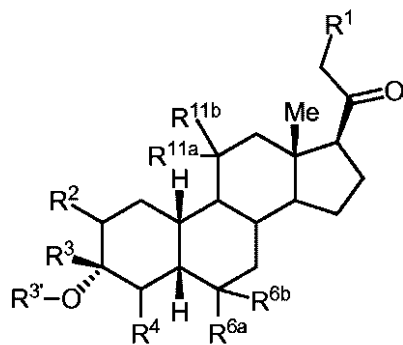
式 (I) および (III) のさらなる実施形態

上記の実施形態の様々な組み合わせが、さらに本明細書中で企図される。例えば、ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I-a1)、(I-a2) もしくは (I-a3) の化合物：

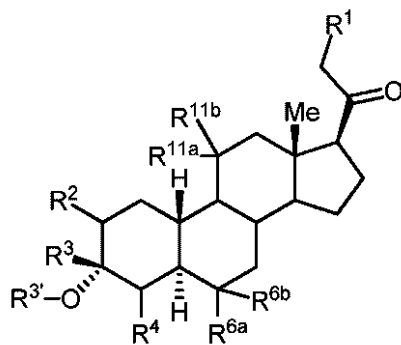
【0248】

50

【化 3 0】

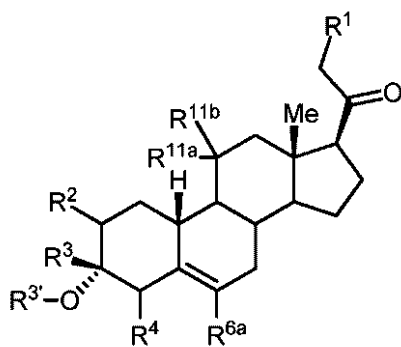


(I-a1)



(I-a2)

10



(I-a3)

20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、 $-OR^{A1}$ （例えば、 $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル（heterocyclyl）または置換もしくは非置換ヘテロアールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、臭素または $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 R^3 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} と R^{6b} の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、 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において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の

30

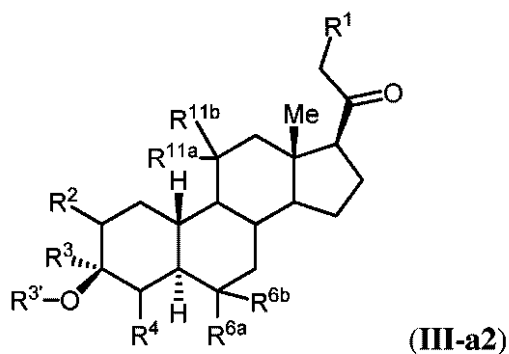
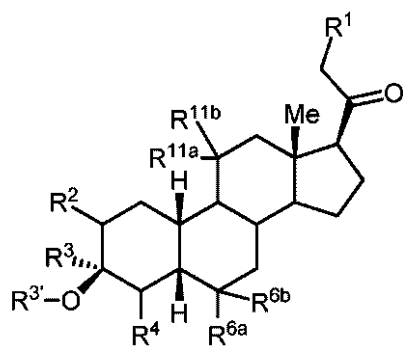
40

【0249】

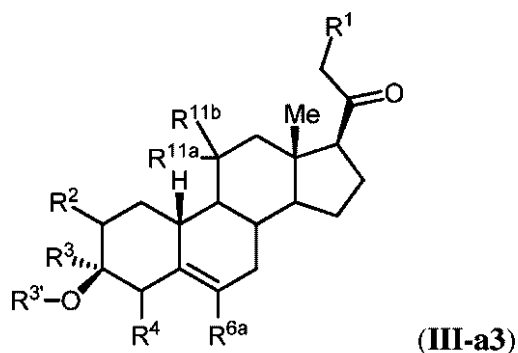
ある特定の実施形態において、式（III）の化合物は、式（III - a1）、（III - a2）もしくは（III - a3）の化合物：

【0250】

【化 3 1】



10



20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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-オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、 $-OR^{A1}$ （例えば、 $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、臭素または $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 R^3 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} と R^{6b} の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、 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において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともアルキル、例えば、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキシ基を形成する。ある特定の実施形態において、 R^{11a} と R^{11b} の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキシ基を形成する。

30

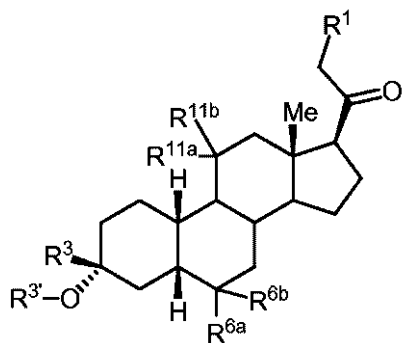
40

【0251】

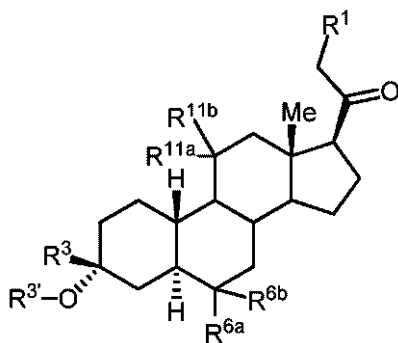
R^2 および R^4 が水素である、ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-b1)、(I-b2)もしくは(I-b3)の化合物：

【0252】

【化 3 2】

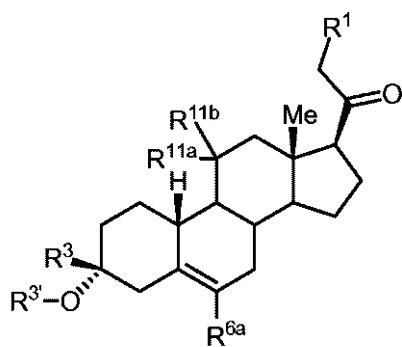


(I-b1)



(I-b2)

10



(I-b3)

20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、-OR^{A1}（例えば、-OH）、-N(R^{A1})₂、-S-S(=O)₂R^{A2}、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、臭素または-OHである。ある特定の実施形態において、R³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において、R^{3'}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}とR^{6b}の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、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において、R^{6a}は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、R^{6b}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともアルキル、例えば、メチルである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、連結して、オキシ基を形成する。ある特定の実施形態において、R^{11a}とR^{11b}の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、R^{11a}およびR^{11b}の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{11a}およびR^{11b}は、連結して、オキシ基を形成する。

30

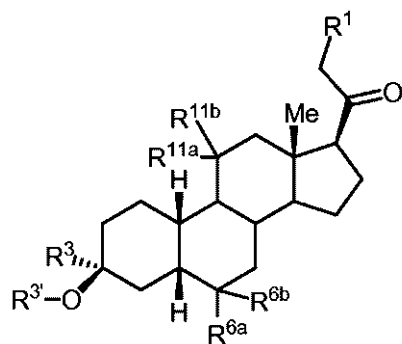
40

【0253】

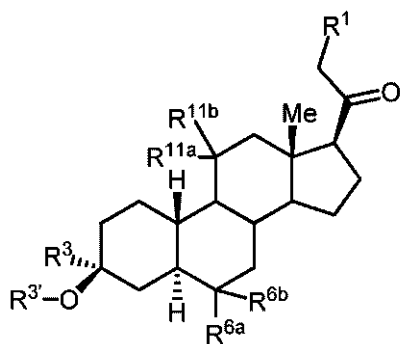
R²およびR⁴が水素である、ある特定の実施形態において、式(III)の化合物は、式(III-b1)、(III-b2)もしくは(III-b3)の化合物：

【0254】

【化 3 3】

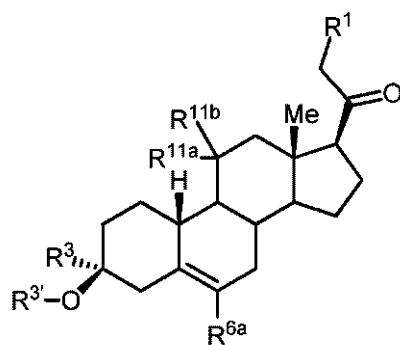


(III-b1)



(III-b2)

10



(III-b3)

20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、-OR^{A1}（例えば、-OH）、-N(R^{A1})₂、-S-S(=O)₂R^{A2}、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、臭素または-OHである。ある特定の実施形態において、R³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において、R^{3'}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}とR^{6b}の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、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において、R^{6a}は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、R^{6b}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともアルキル、例えば、メチルである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、連結して、オキシ基を形成する。ある特定の実施形態において、R^{11a}とR^{11b}の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、R^{11a}およびR^{11b}の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{11a}およびR^{11b}は、連結して、オキシ基を形成する。

30

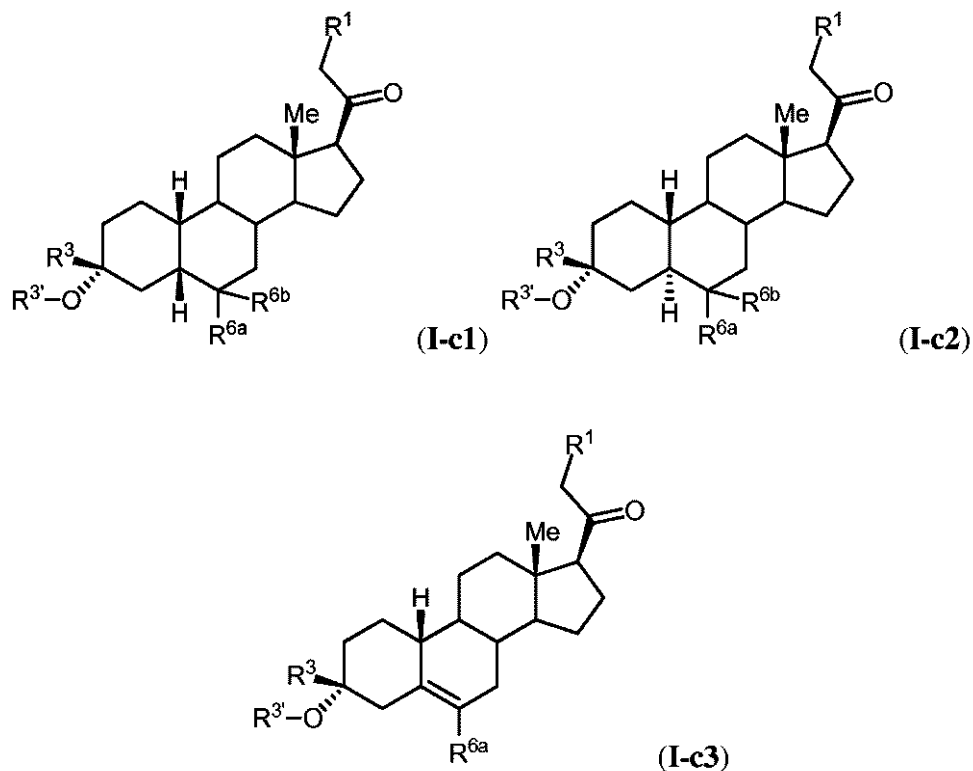
40

【0255】

R²、R⁴、R^{11a}およびR^{11b}が水素である、ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-c1)、(I-c2)もしくは(I-c3)の化合物：

【0256】

【化 3 4】



10

20

30

40

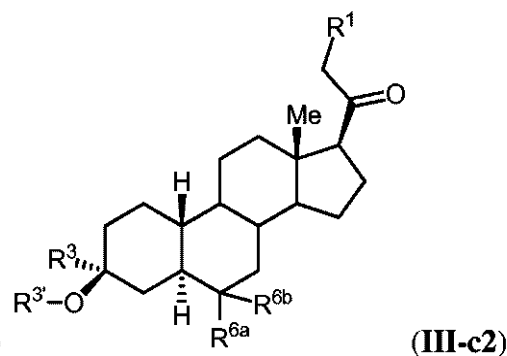
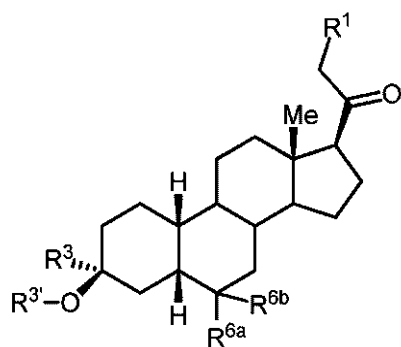
またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、-OR^{A1}（例えば、-OH）、-N(R^{A1})₂、-S-S(=O)₂R^{A2}、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、R¹は、水素、臭素または-OHである。ある特定の実施形態において、R³は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、R^{3'}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}とR^{6b}の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、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において、R^{6a}は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、R^{6b}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、両方ともアルキル、例えば、メチルである。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}は、連結して、オキシ基を形成する。

【0257】

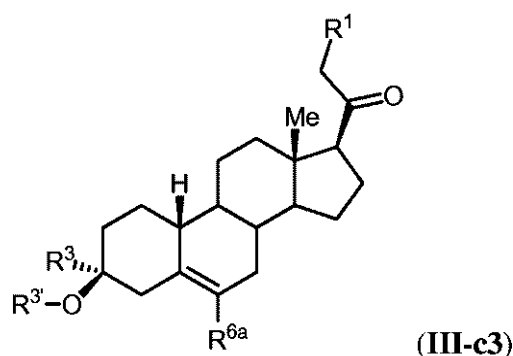
R²、R⁴、R^{11a}およびR^{11b}が水素である、ある特定の実施形態において、式(III)の化合物は、式(III-c1)、(III-c2)もしくは(III-c3)の化合物：

【0258】

【化 3 5】



10



20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、 $-OR^A$ （例えば、 $-OH$ ）、 $-N(R^A)_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^A$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、臭素または $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 $R^{3'}$ は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} と R^{6b} の両方が、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} の一方は、非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素アルファ基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非水素ベータ基である。ある特定の実施形態において、 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において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともアルキル、例えば、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキシ基を形成する。

30

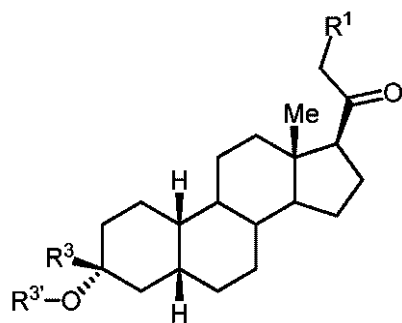
【0259】

40

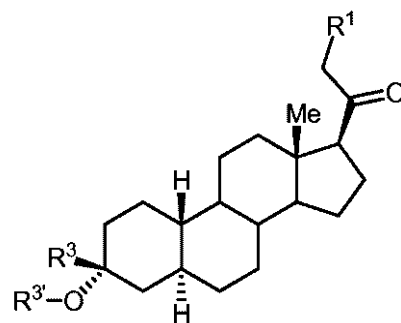
R^2 、 R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} が水素である、ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - d1)、(I - d2) もしくは (I - d3) の化合物：

【0260】

【化 3 6】

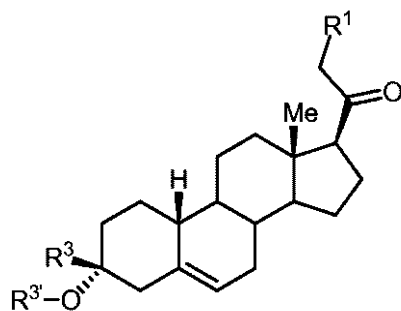


(I-d1)



(I-d2)

10



(I-d3)

20

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、 $-OR^A$ （例えば、 $-OH$ ）、 $-N(R^A)_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^A$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、臭素または $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 $R^{3'}$ は、水素である。

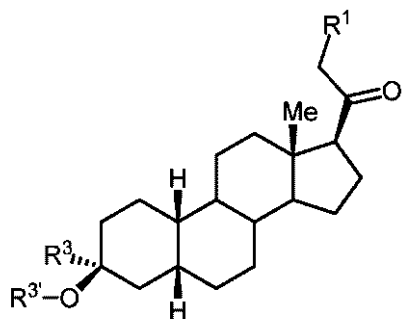
【0261】

R^2 、 R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} が水素である、ある特定の実施形態において、式 (III) の化合物は、式 (III-d1) (III-d2) もしくは (III-d3) の化合物：

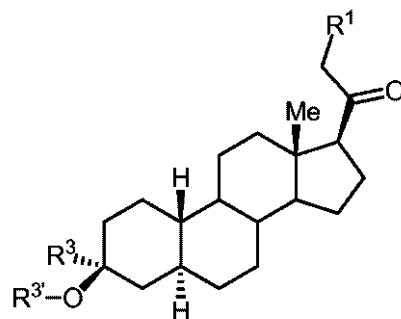
30

【0262】

【化 3 7】



(III-d1)

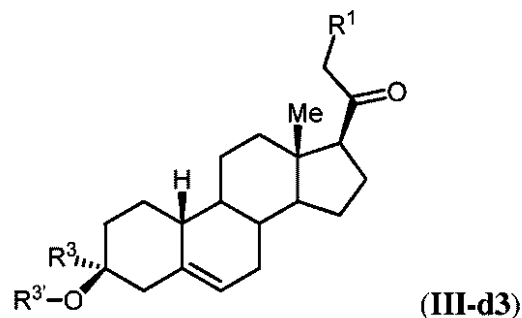


(III-d2)

40

【0263】

【化 3 8】



10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン（例えば、臭素）、 $-OR^{A1}$ （例えば、 $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素、臭素または $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^3 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において、 $R^{3'}$ は、水素である。

20

【0264】

式 (I) および (III) のある特定のさらなる実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり； R^2 は、水素、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ または $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ であり； R^3 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； $R^{3'}$ は、水素であり； R^4 は、水素であり； R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、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るか、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、連結して、オキソ ($=O$) 基を形成し； R^{11a} および R^{11b} の各々は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ もしくは $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ であるか、または R^{11a} および R^{11b} は、連結して、オキソ ($=O$) 基を形成する。

30

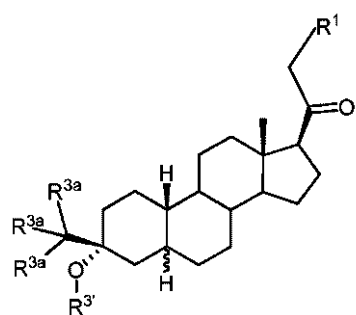
【0265】

40

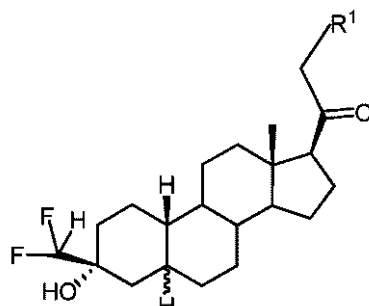
式 (I) のさらなる実施形態は、本明細書中でさらに検討される。例えば、ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0266】

【化 3 9】

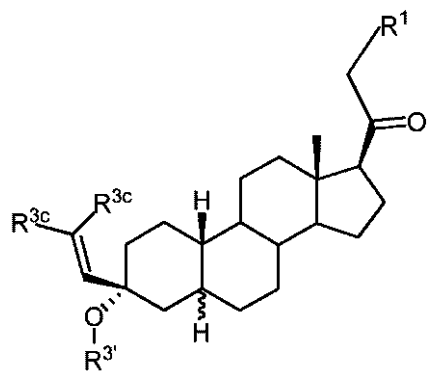


(II-a),

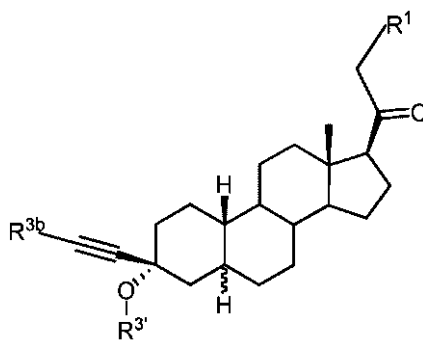


(II-a'),

10

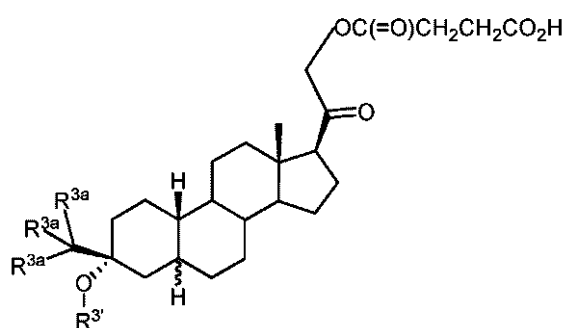


(II-b),



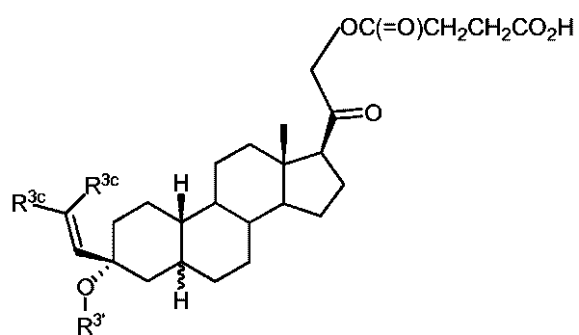
(II-c),

20



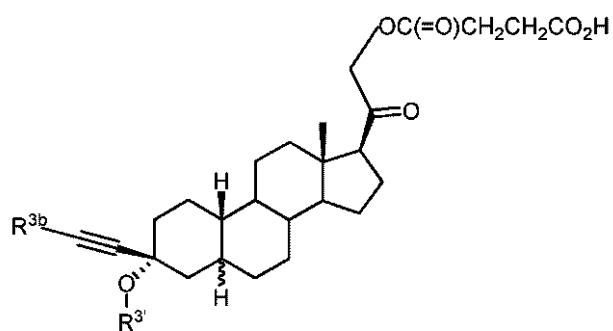
(II-e),

30



(II-f),

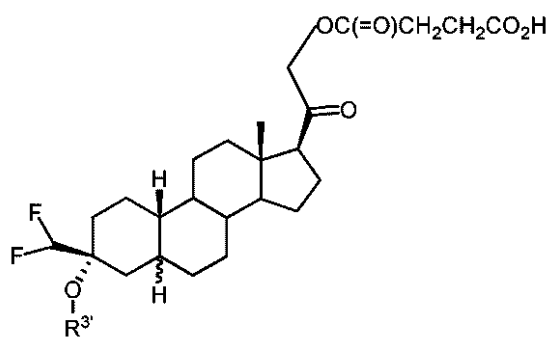
40



(II-g),

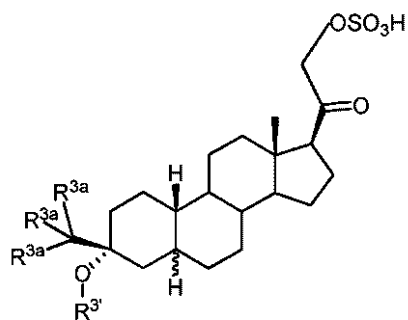
【 0 2 6 7 】

【化 4 0】

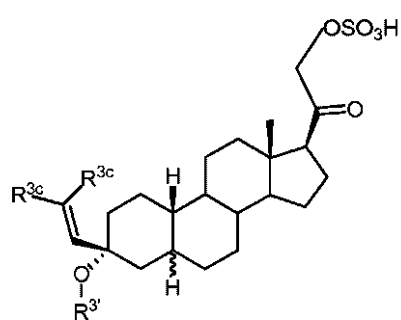


(II-h),

10

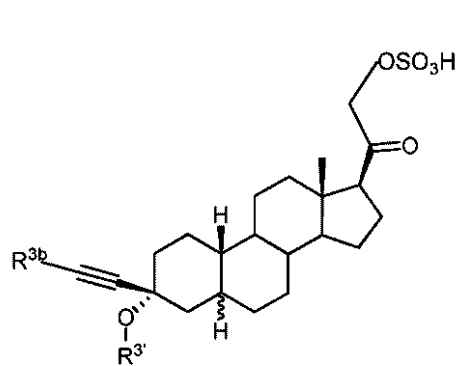


(II-j),

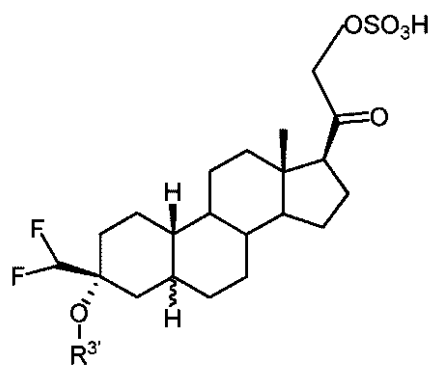


(II-k),

20

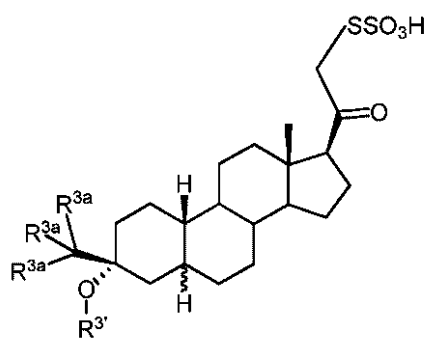


(II-l),

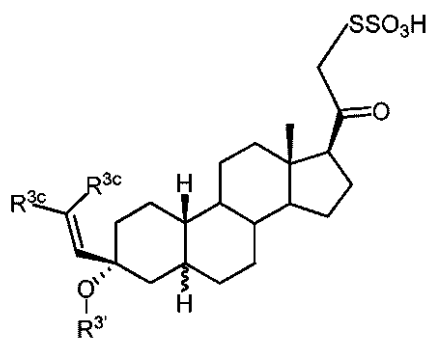


(II-m),

30



(II-n),

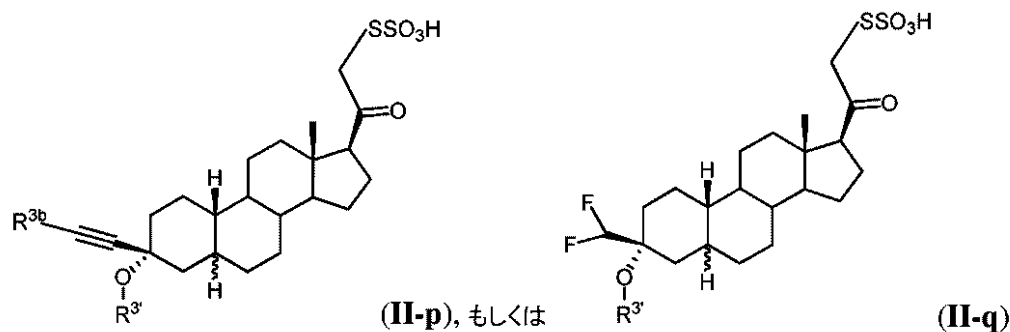


(II-o),

40

【 0 2 6 8 】

【化 4 1】



10

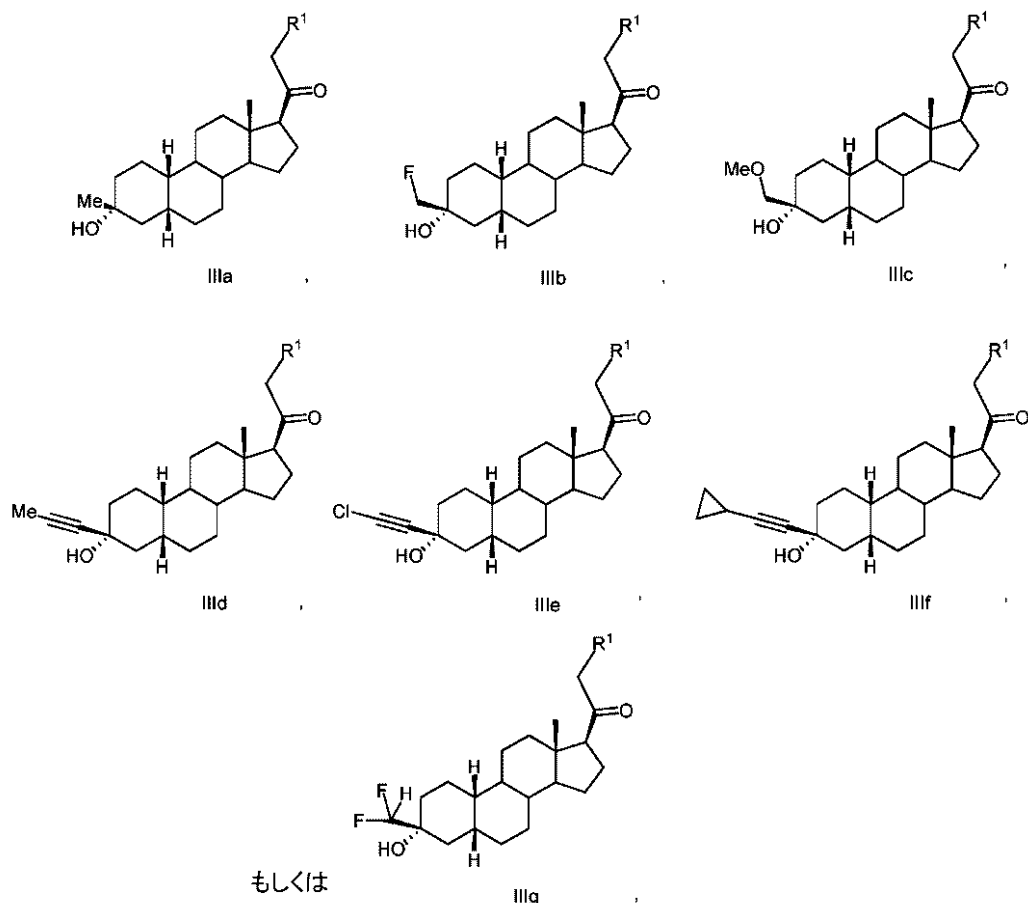
のうちのいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0269】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0270】

【化 4 2】



20

30

40

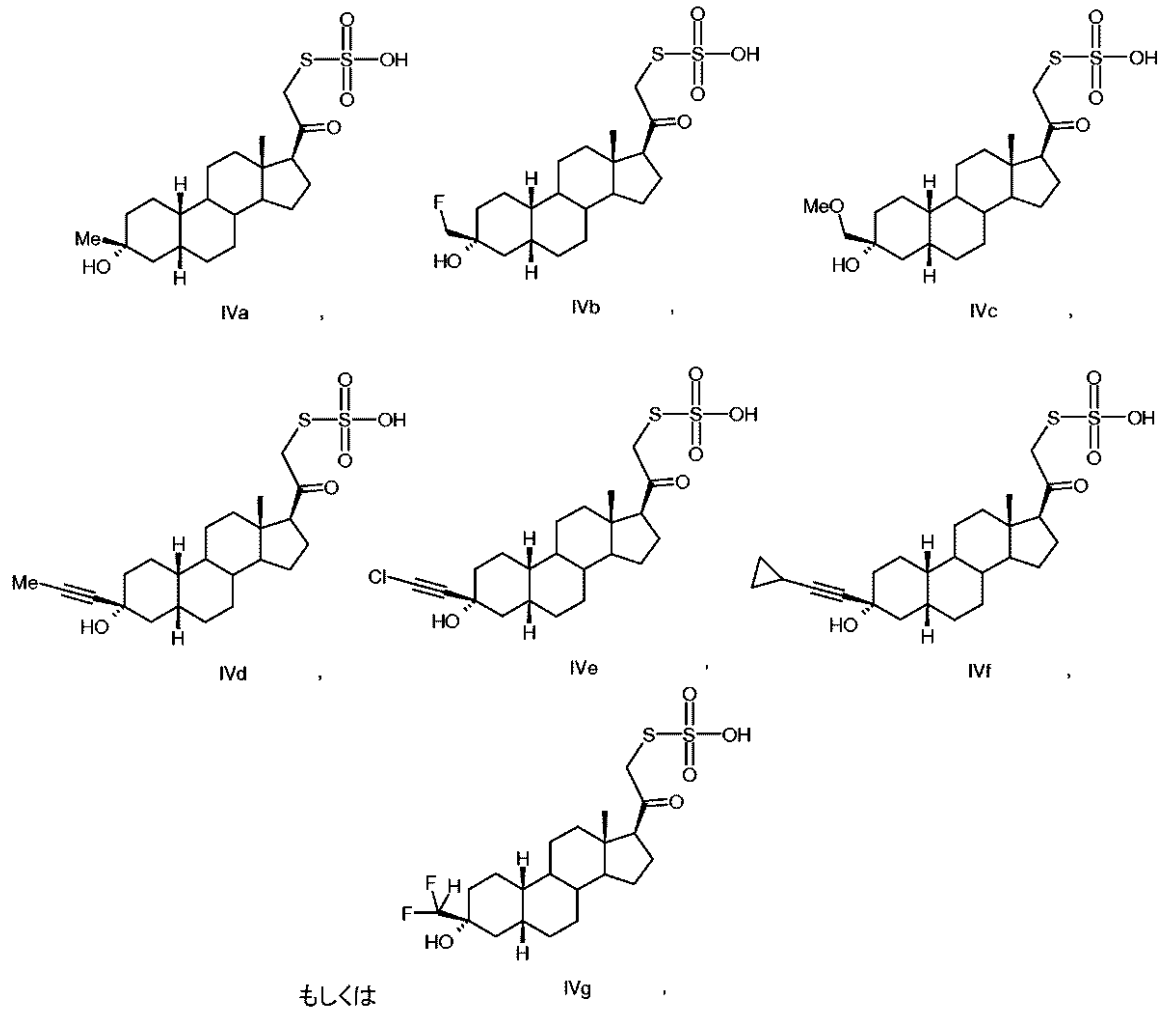
のうちのいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体バリエーションあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0271】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0272】

【化 4 3】



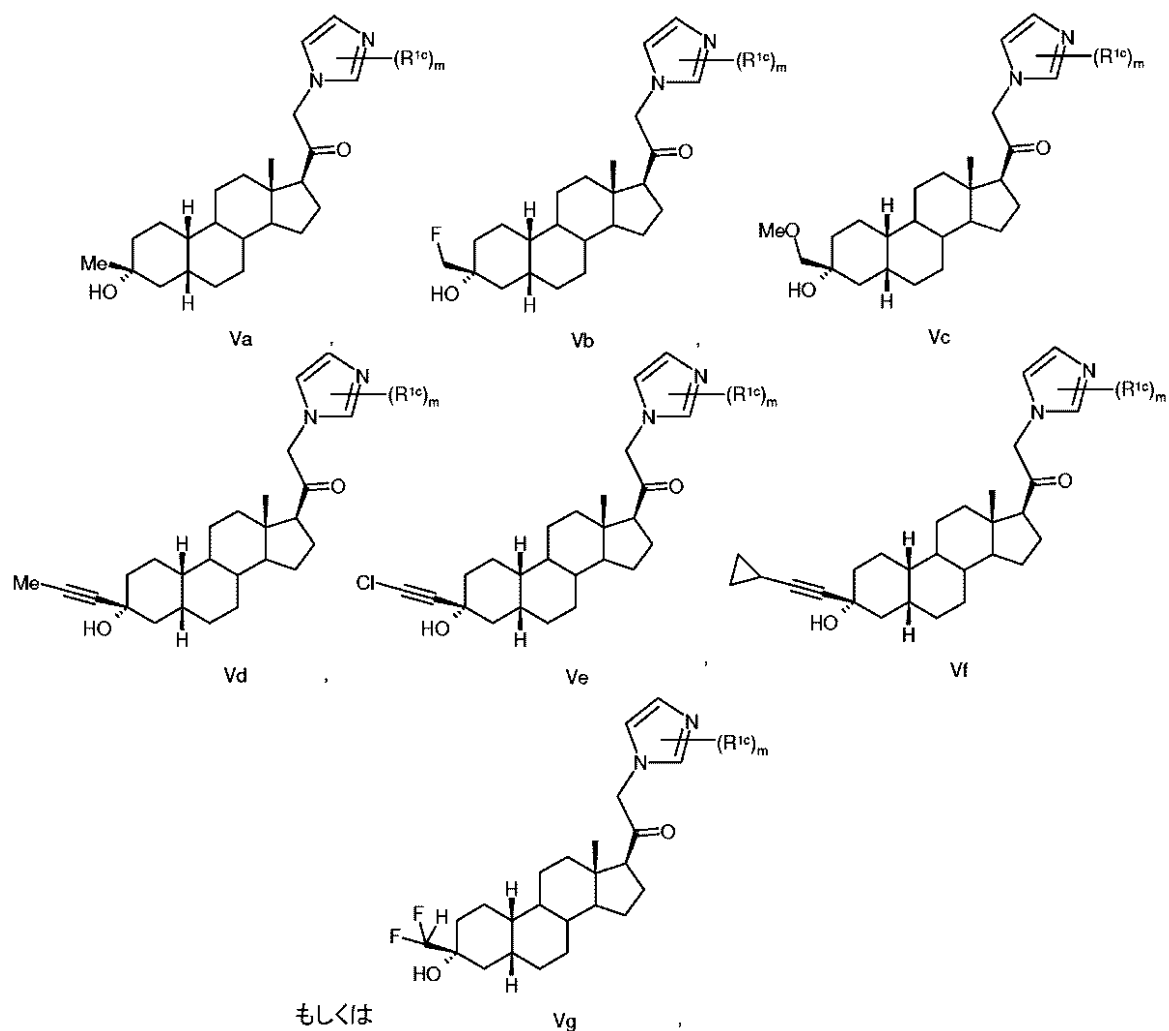
のうちのいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロ
 ドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体バリエーションあるいはそれらの組み合わ
 せから選択される。 30

【0273】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0274】

【化 4 4】



10

20

30

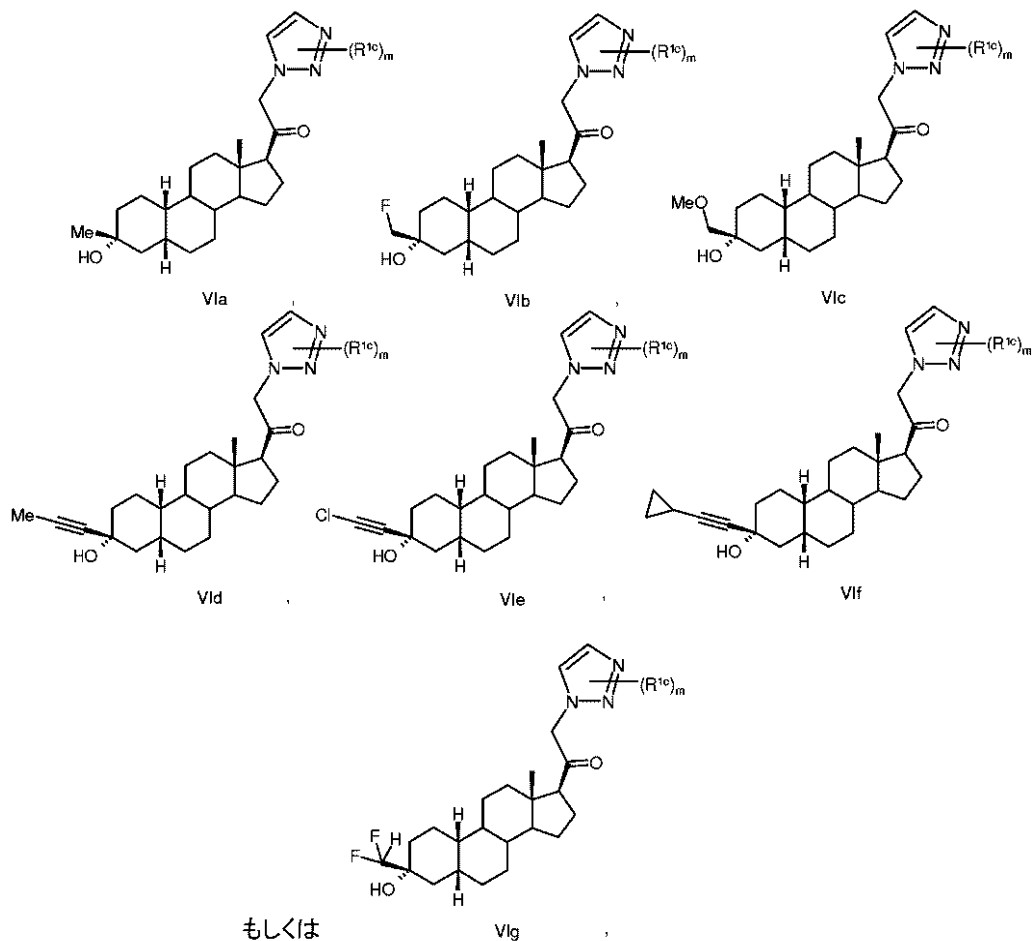
のうちのいずれか1つ（式中、 m は、0、1または2であり；各 R^{1c} は、独立して（*i* *n* *d* *e* *p* *e* *n* *d* *e* *n* *t* *l* *y*）、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である）；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0275】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、以下の式：

【0276】

【化 4 5】



10

20

のうちのいずれか1つ(式中、mは、0、1または2であり；各R¹は、独立して、-CH₃、F、Cl、-CN、-OMe、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂または-CF₃である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

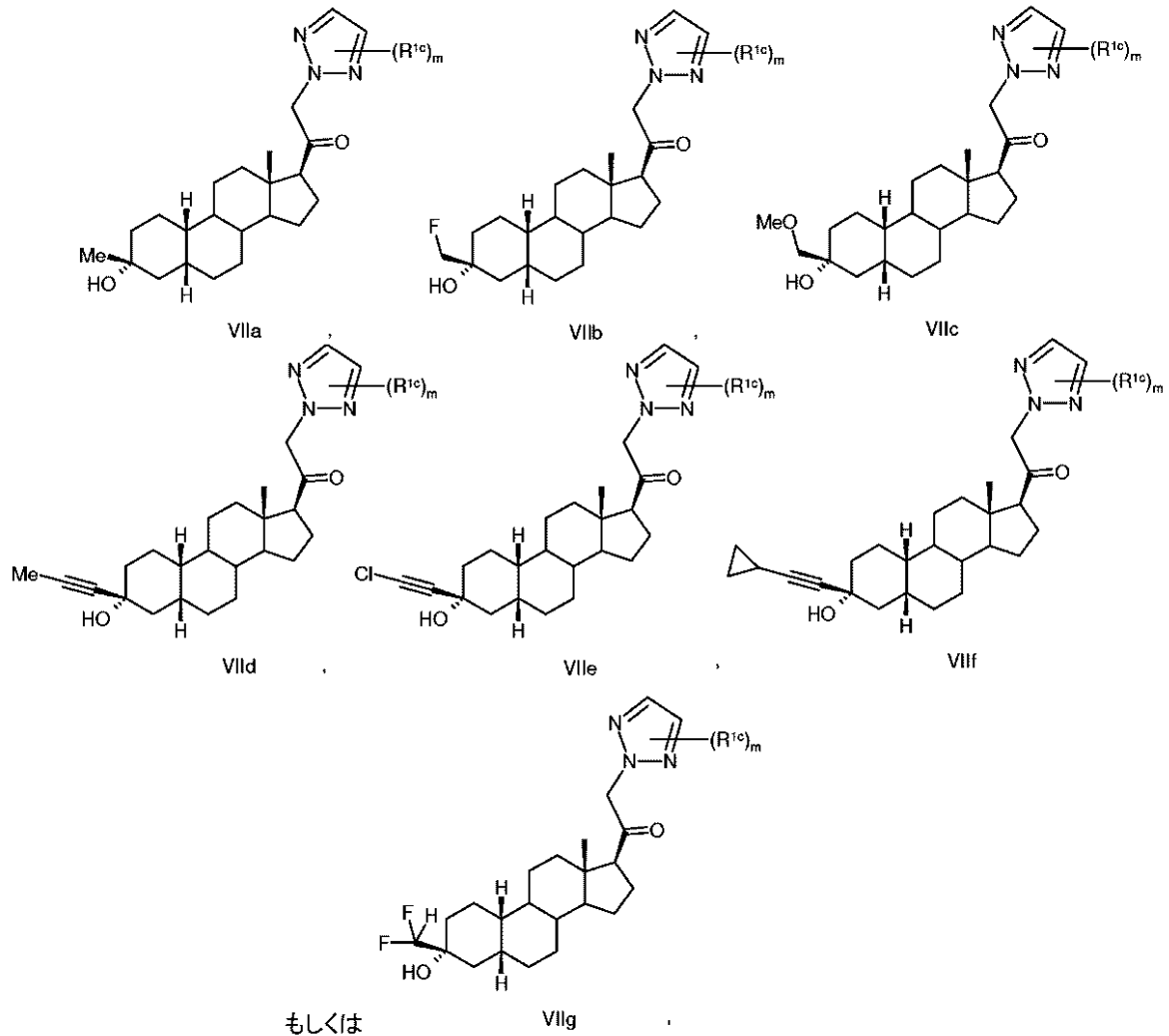
30

【 0 2 7 7 】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【 0 2 7 8 】

【化 4 6】



10

20

30

のうちのいずれか 1 つ（式中、 m は、0、1 または 2 であり；各 R^{1c} は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である）；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、 m は、0 である。ある特定の実施形態において、 m は、1 である。ある特定の実施形態において、 m は、2 である。ある特定の実施形態において、 m は、1 であり、各 R^{1c} は、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ または $-CN$ である。ある特定の実施形態において、 m は、2 であり、各 R^{1c} は、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ または $-CN$ である。

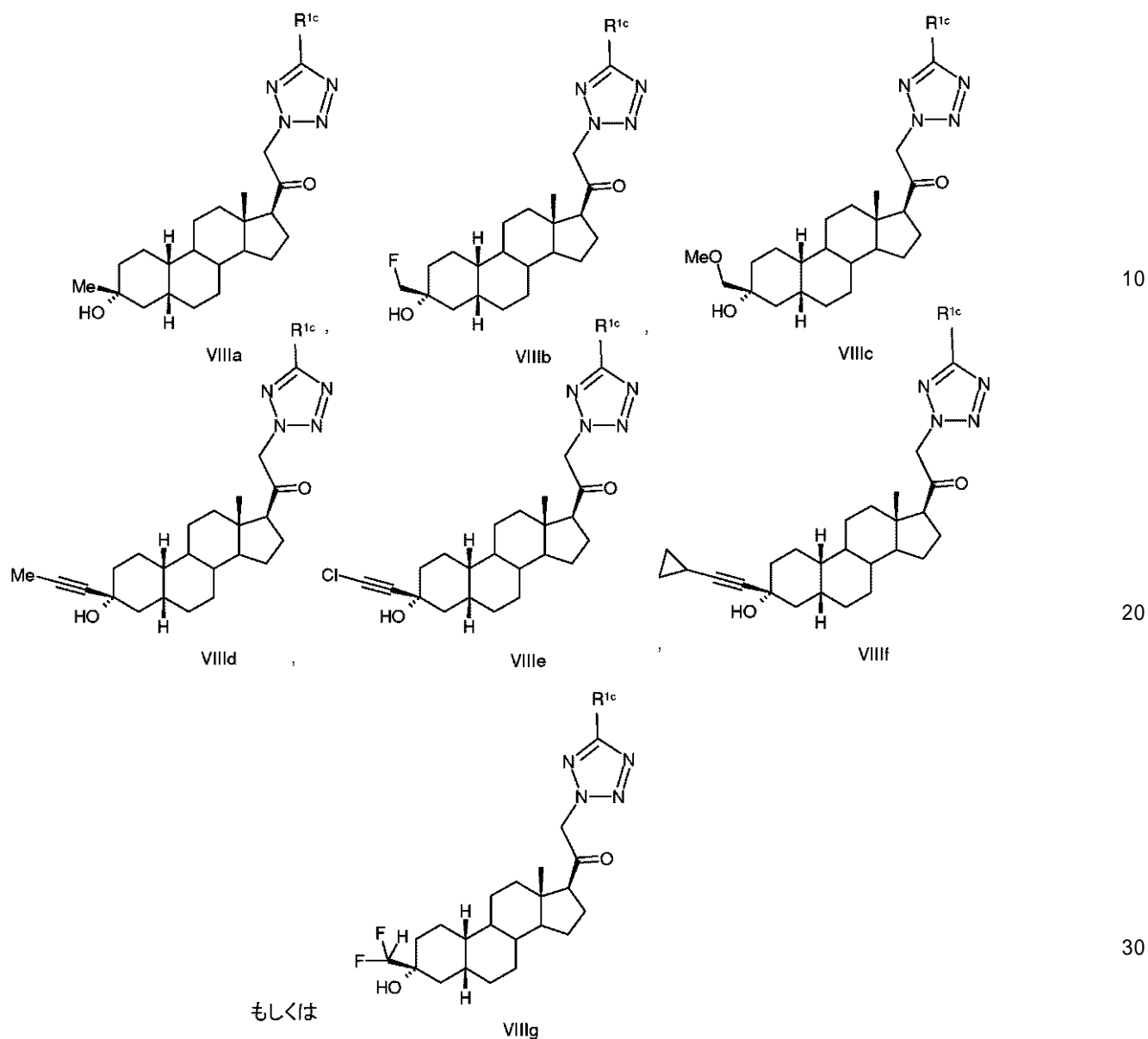
【0279】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

40

【0280】

【化 4 7】



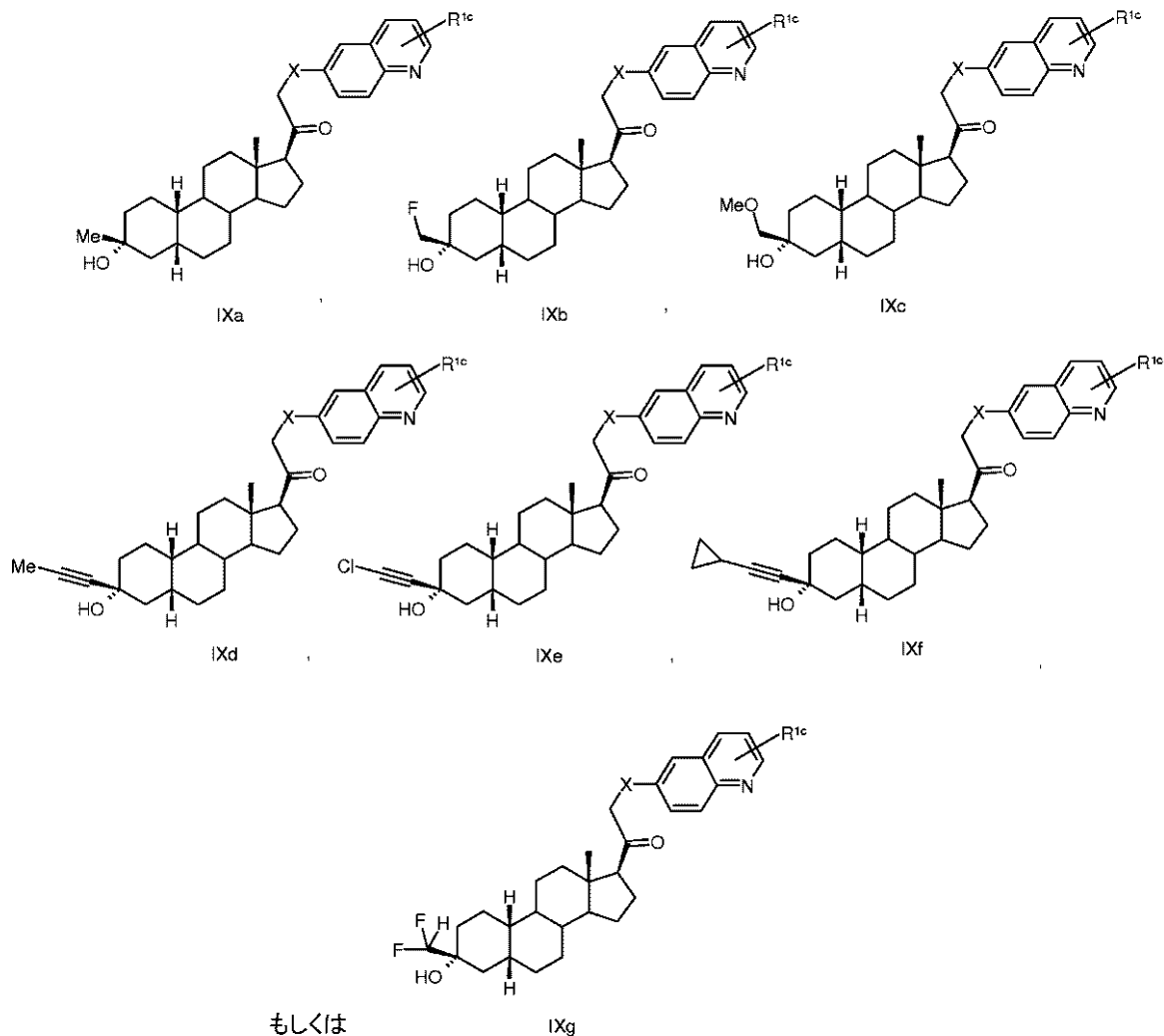
のうちのいずれか1つ(式中、 R^{1c} は、H、 $-CH_3$ 、Cl、F、 $-CN$ 、OMe、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0281】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、以下の式：

【0282】

【化 4 8】



10

20

30

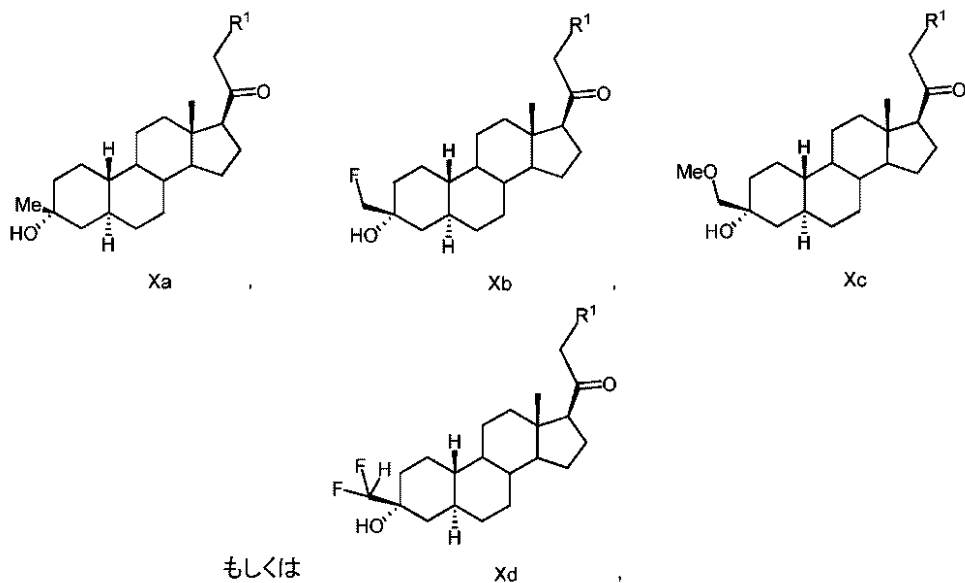
のうちのいずれか 1 つ（式中、X は、- O - または - S - であり； R^{1c} は、独立して、H、- CH₃、F、Cl、- CN、OMe、- SMe、- S O Me、- S O₂ Me、- C H₂ F、- C H F₂ または - C F₃ である）；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0283】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、以下の式：

【0284】

【化 4 9】



10

のうちのいずれか1つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体バリエーションあるいはそれらの組み合わせから選択される。

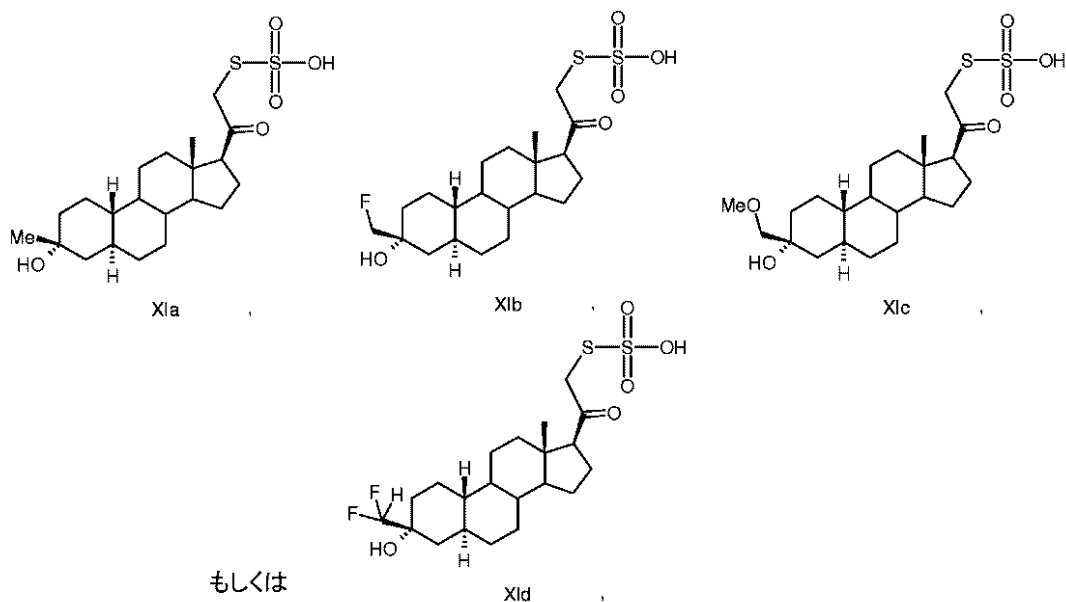
20

【 0 2 8 5 】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【 0 2 8 6 】

【化 5 0】



30

40

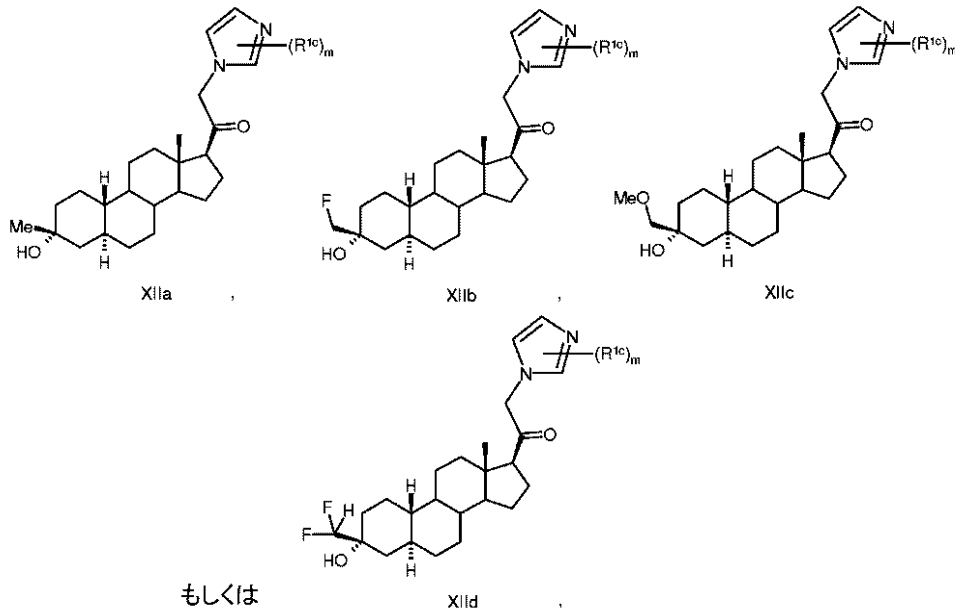
のうちのいずれか１つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体バリエーションあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【 0 2 8 7 】

ある特定の実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、以下の式：

【 0 2 8 8 】

【化 5 1】



10

のうちのいずれか 1 つ (式中、 m は、0、1 または 2 であり；各 R^{1c} は、独立して、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、 m は、0 である。ある特定の実施形態において、 m は、1 である。ある特定の実施形態において、 m は、2 である。ある特定の実施形態において、 m は、2 であり、各 R^{1c} は、 $-CH_3$ 、 Cl または $-CN$ である。

20

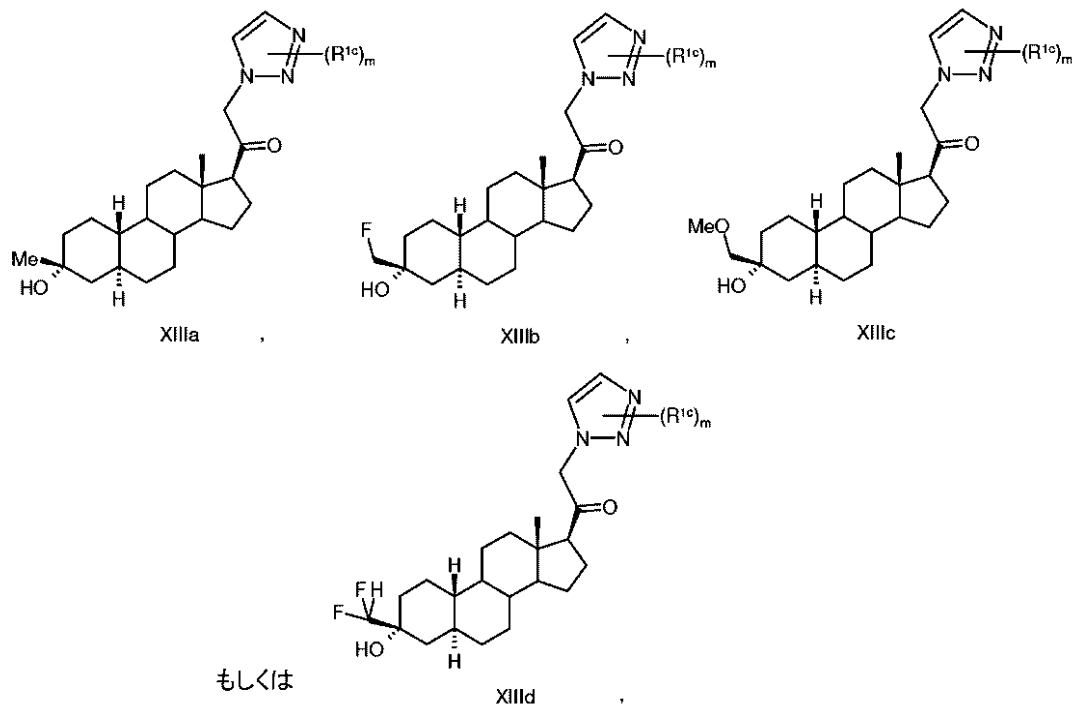
【0289】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0290】

【化 5 2】

30



40

のうちのいずれか 1 つ (式中、 m は、0、1 または 2 であり；各 R^{1c} は、独立して、 $-$

50

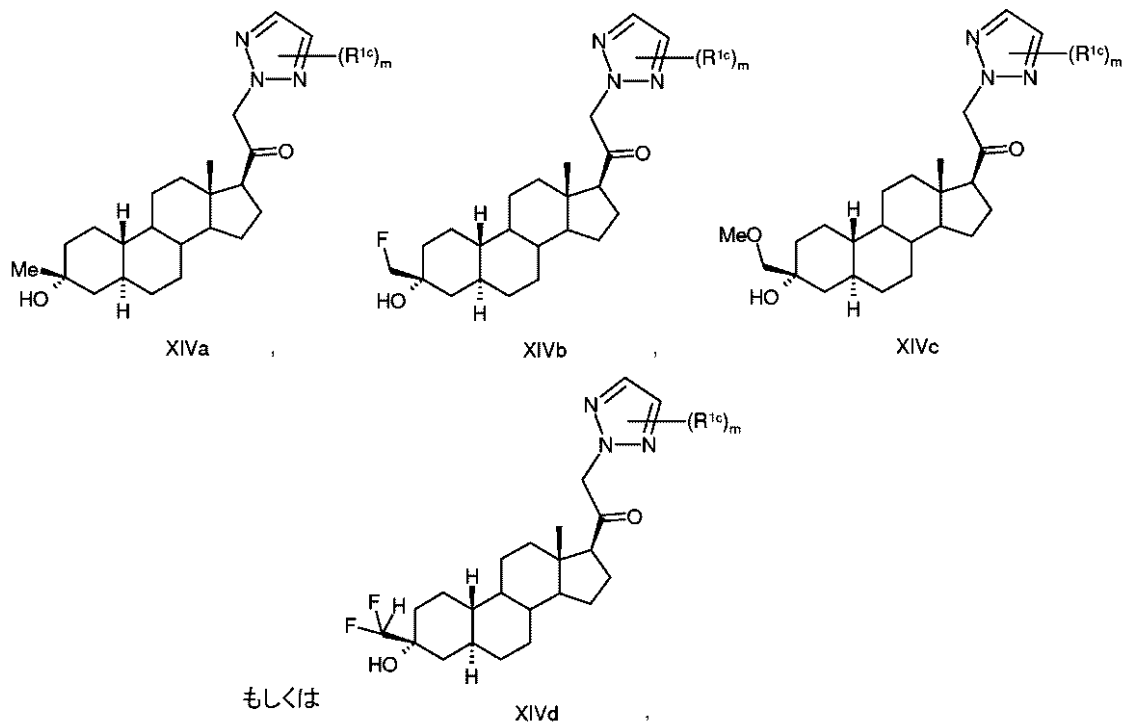
CH₃、F、Cl、-CN、-OMe、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂または-CF₃である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0291】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、以下の式：

【0292】

【化53】



10

20

のうちのいずれか1つ(式中、mは、0、1または2であり；各R^{1c}は、独立して、-CH₃、F、Cl、-CN、-OMe、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂または-CF₃である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

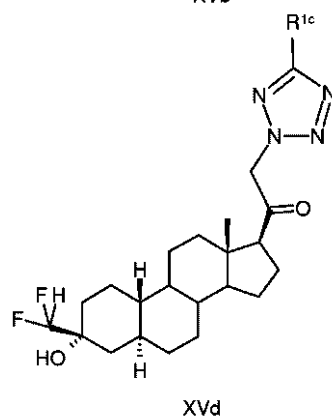
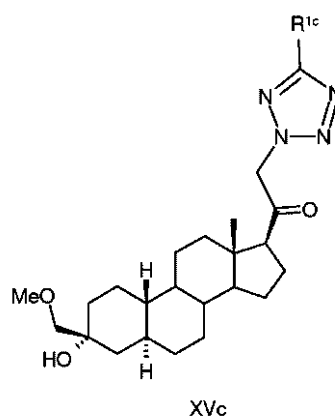
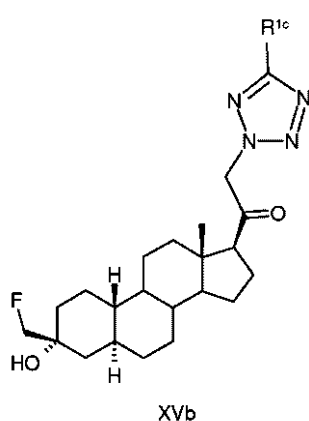
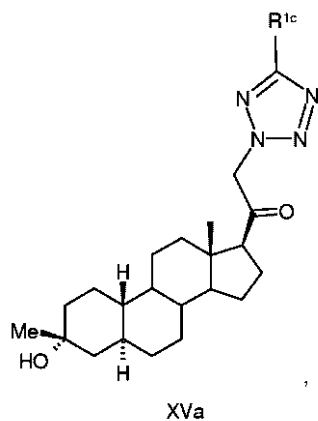
30

【0293】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、以下の式：

【0294】

【化 5 4】



もしくは

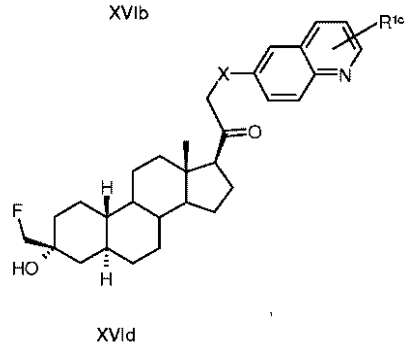
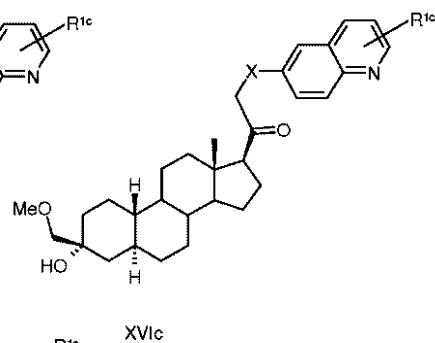
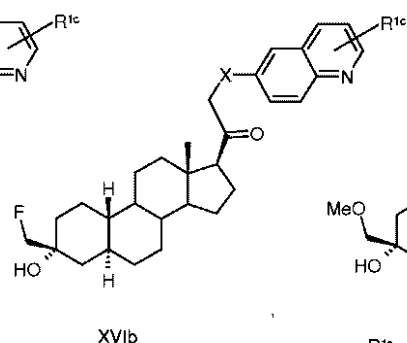
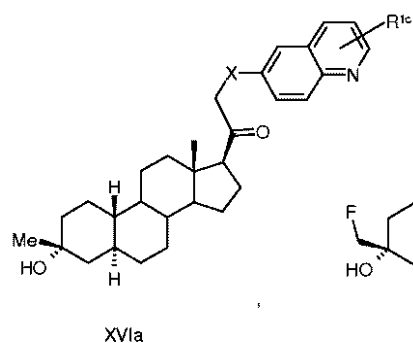
のうちのいずれか1つ(式中、 R^{1c} は、H、 $-CH_3$ 、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-F$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である)；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

【0295】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、以下の式：

【0296】

【化 5 5】



もしくは

10

20

30

40

50

のうちのいずれか 1 つ（式中、X は、- O - または - S - であり； R^1 は、独立して、H、- CH₃、F、Cl、- CN、- OMe、- SMe、- SOMe、- SO₂Me、- CH₂F、- CHF₂ または - CF₃ である）；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、各 R^1 は、独立して、H、- CH₃、F、Cl、- CN、- OMe、- SMe、- SOMe、- SO₂Me、- CH₂F、- CHF₂ または - CF₃ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、- CH₃、- CH₂F、- CHF₂ または - CF₃ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、F、Cl または CN である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、OMe である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、SMe、- SOMe または - SO₂Me である。ある特定の実施形態において、X は、- O - である。ある特定の実施形態において、X は、- S - である。

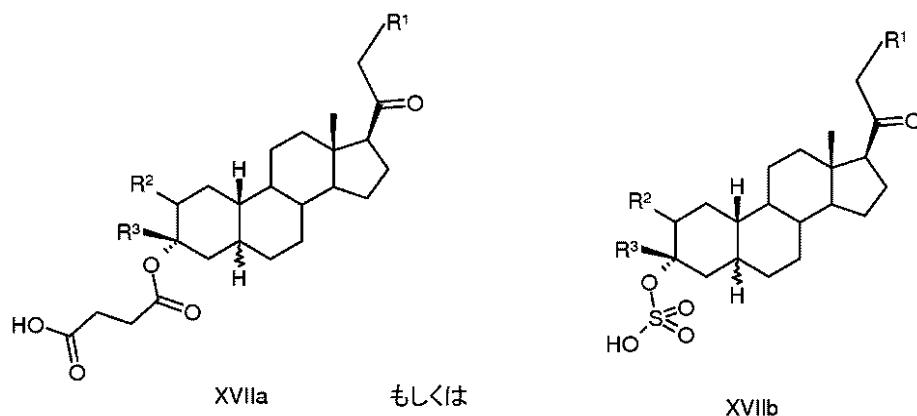
10

【0297】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【0298】

【化56】



20

のうちのいずれか 1 つ（式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、本明細書中に記載されるとおりである）；またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物、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 - オキシドあるいはそれらの組み合わせから選択される。

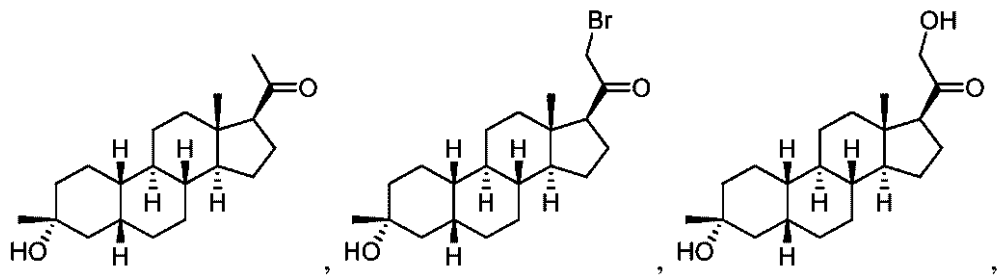
30

【0299】

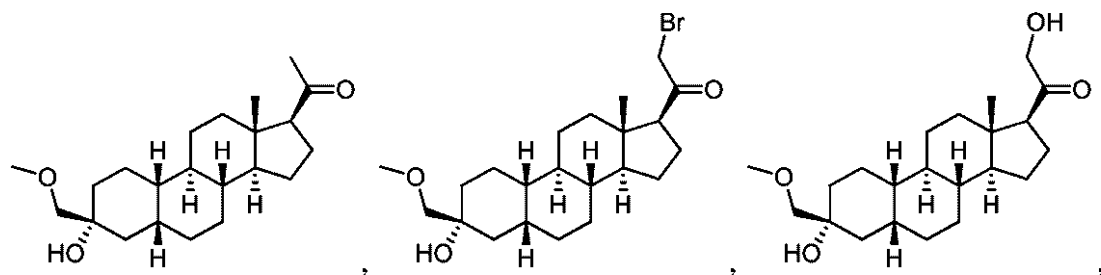
ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーション、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

【0300】

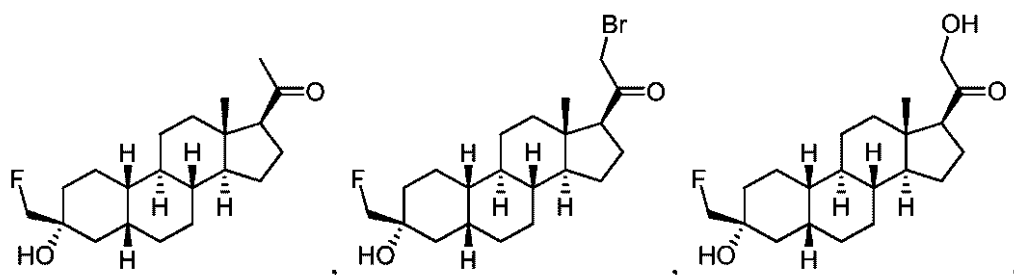
【化 5 7】



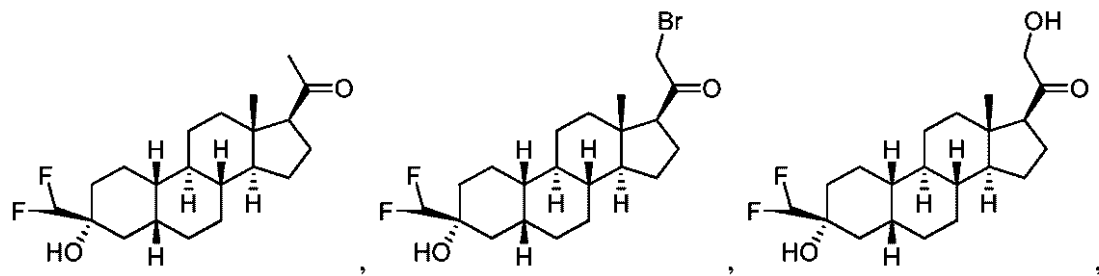
10



20

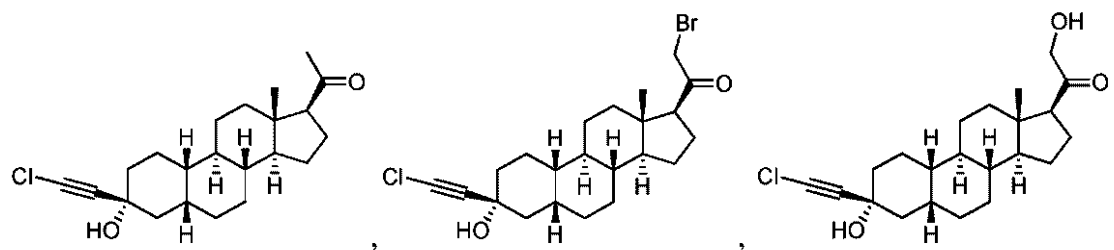


30

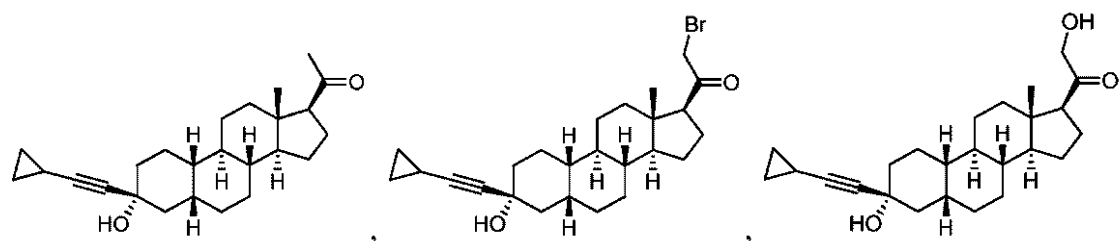


【 0 3 0 1 】

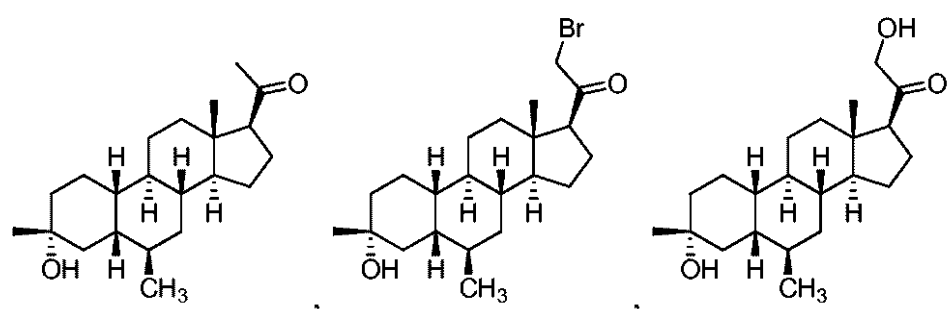
【化 5 8】



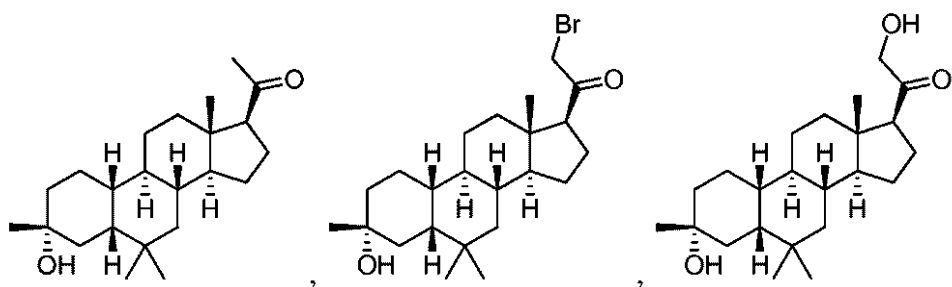
10



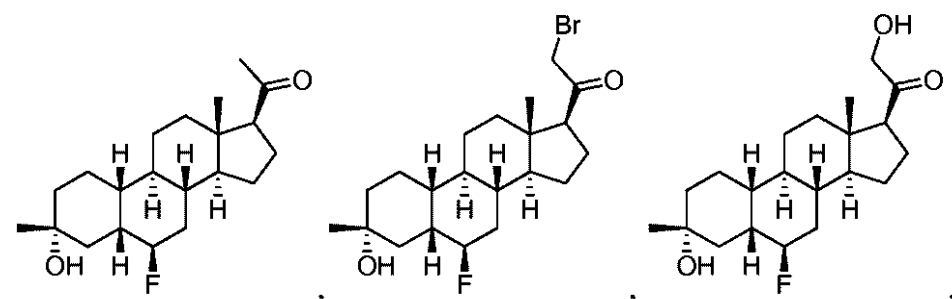
20



30

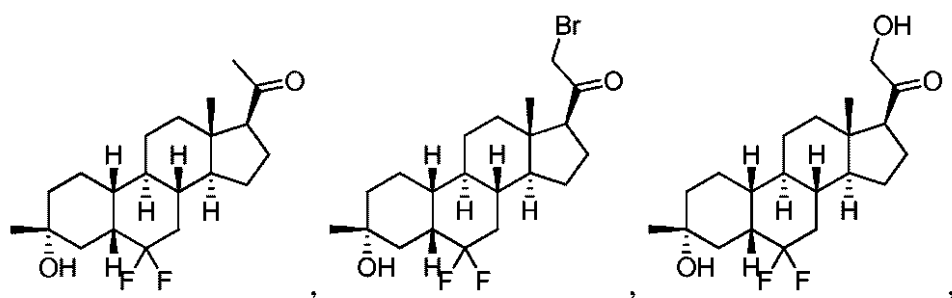


40

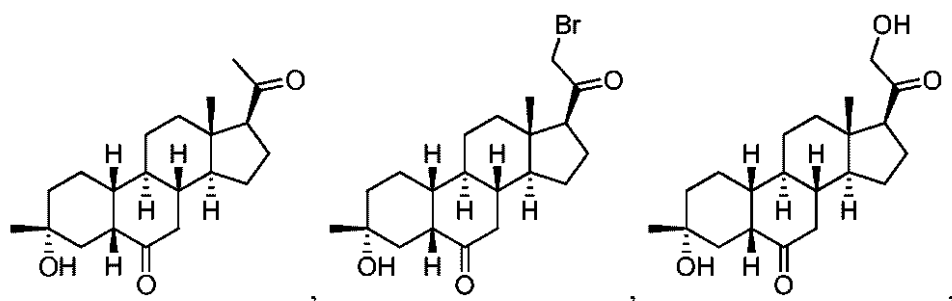


【 0 3 0 2 】

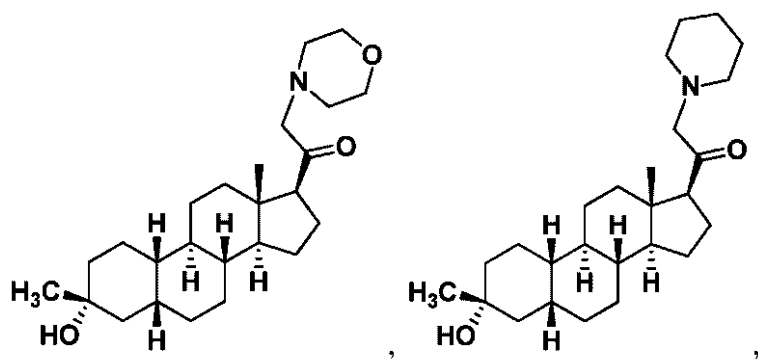
【化 5 9】



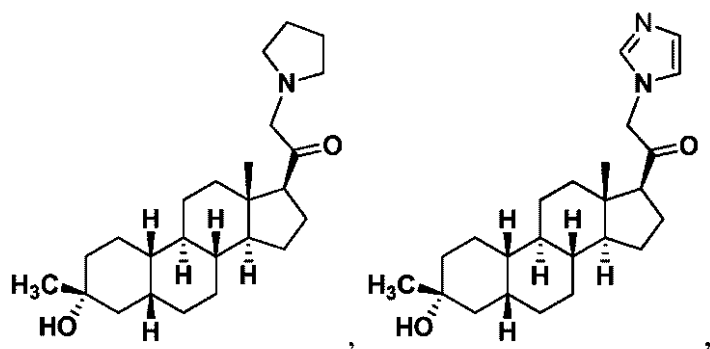
10



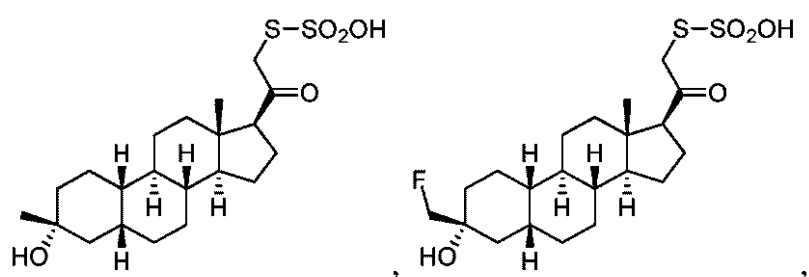
20



30



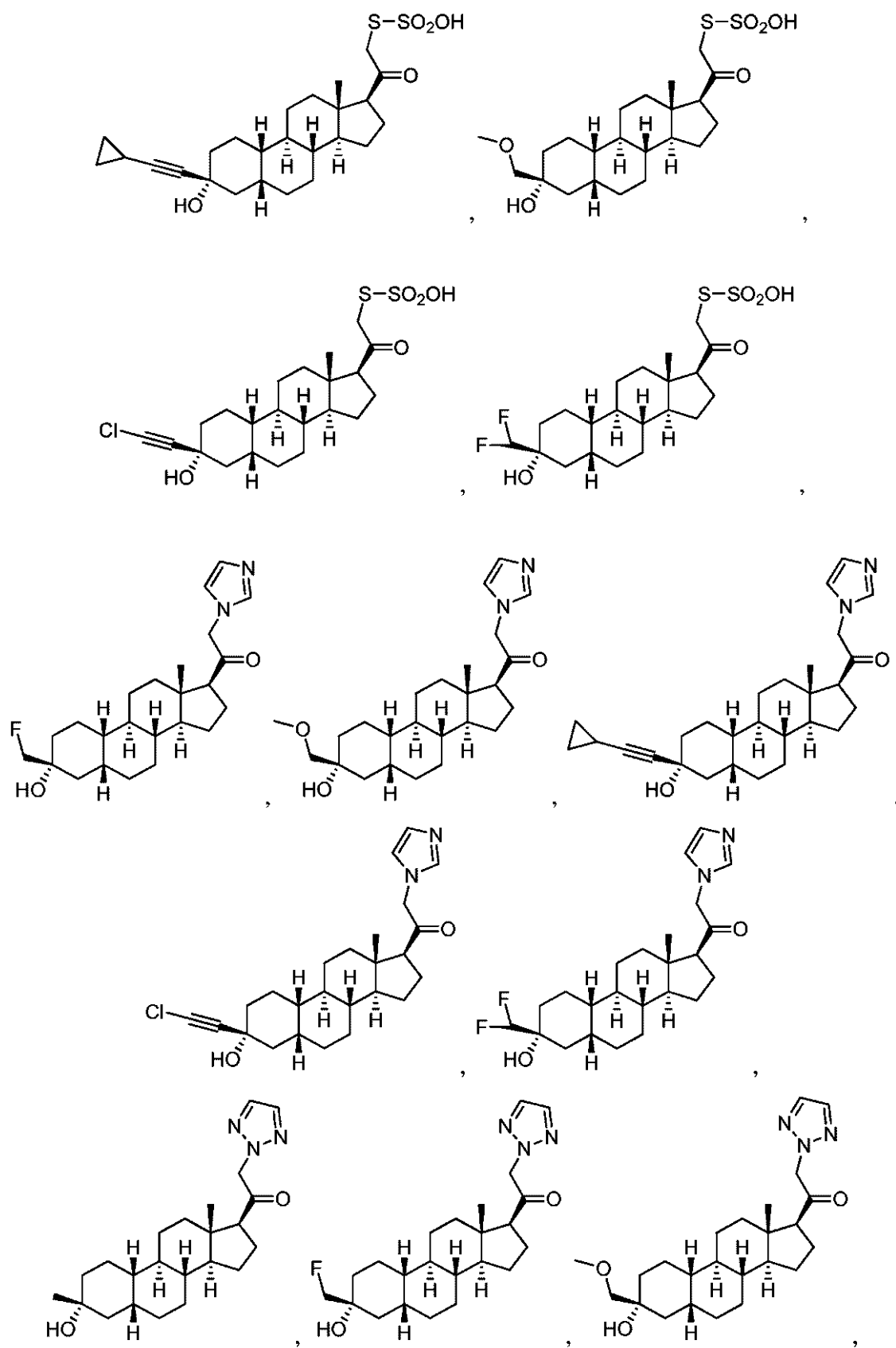
40



【 0 3 0 3】

50

【化 6 0】



10

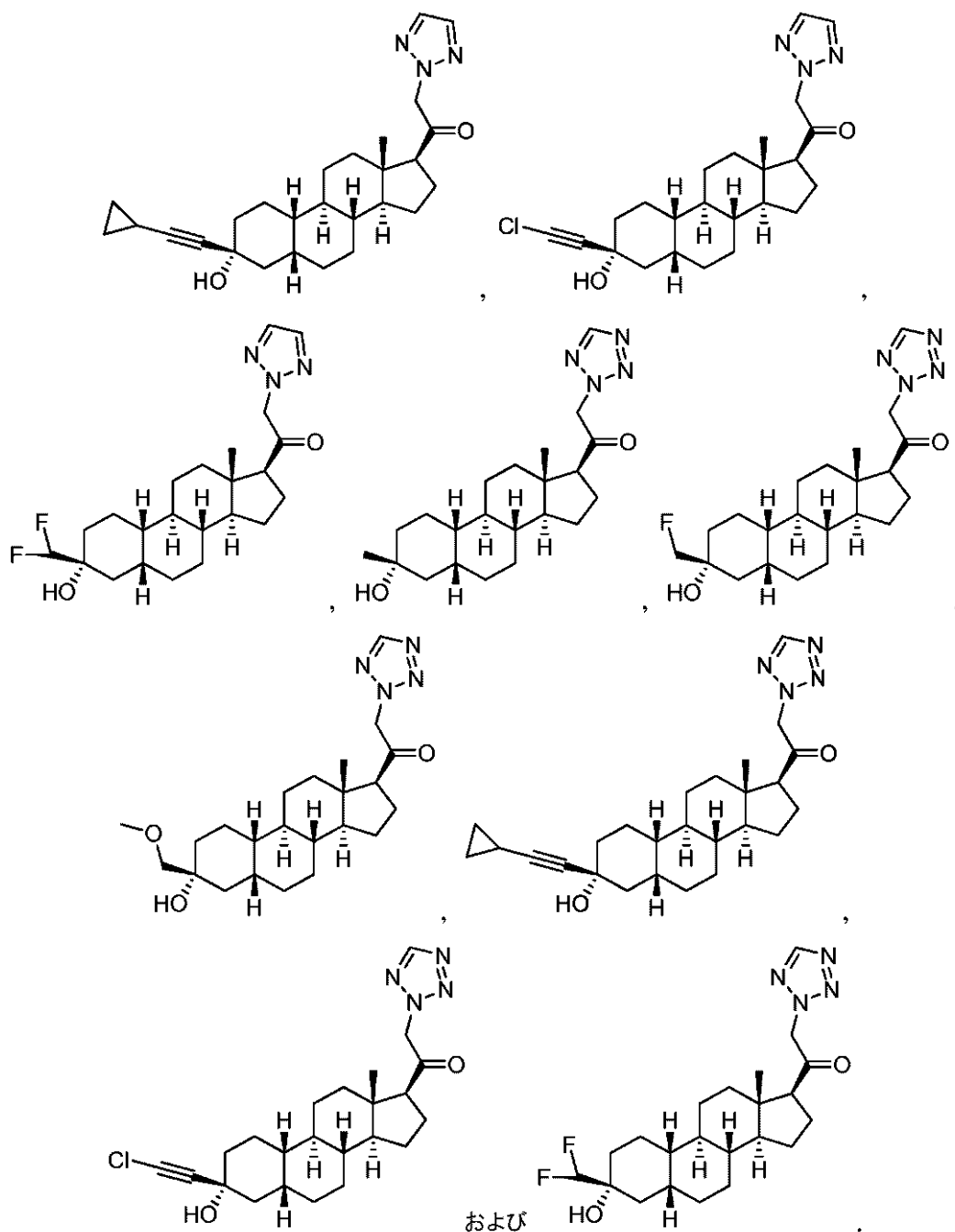
20

30

40

【 0 3 0 4】

【化 6 1】



10

20

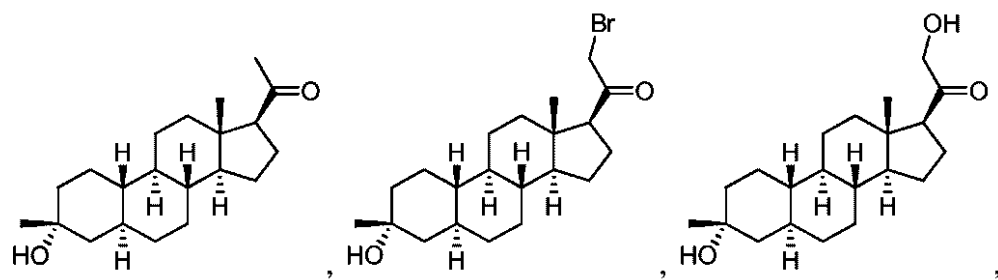
30

40

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体パリアント、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

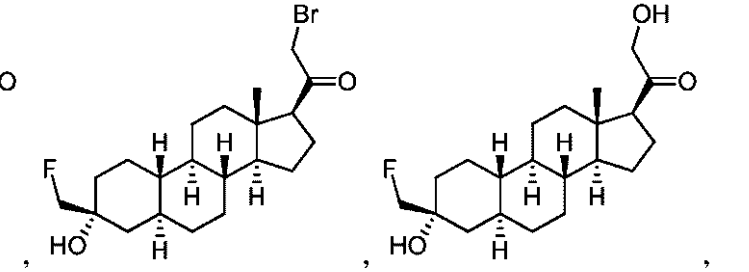
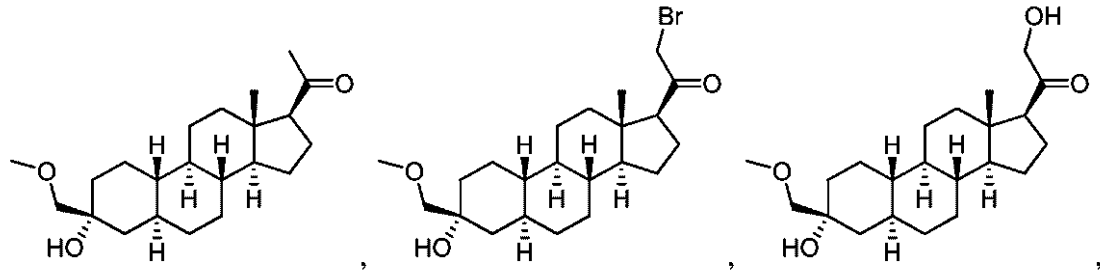
【 0 3 0 5 】

【化 6 2】

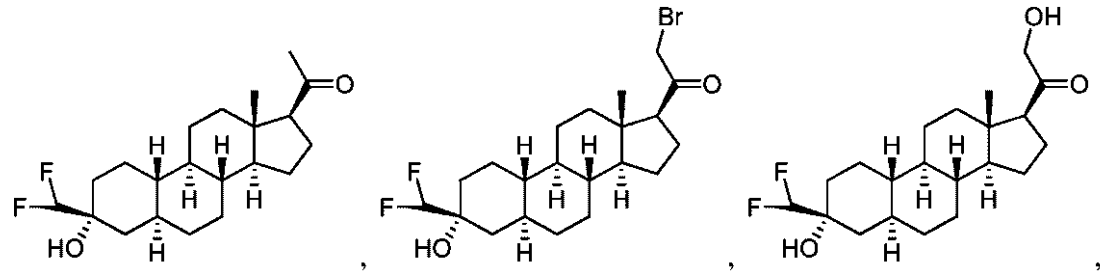


【 0 3 0 6】

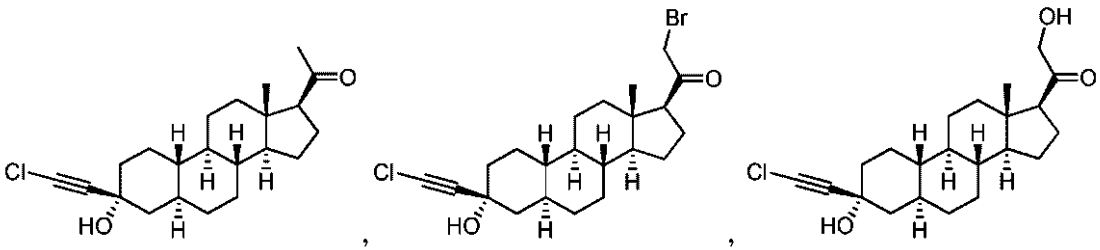
【化 6 3】



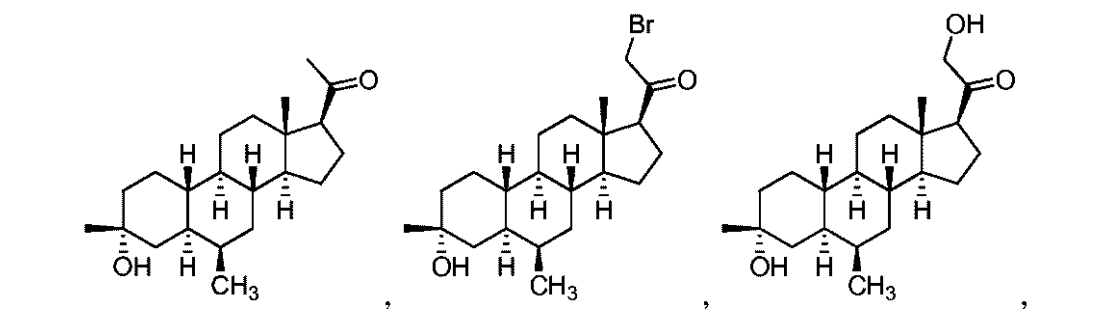
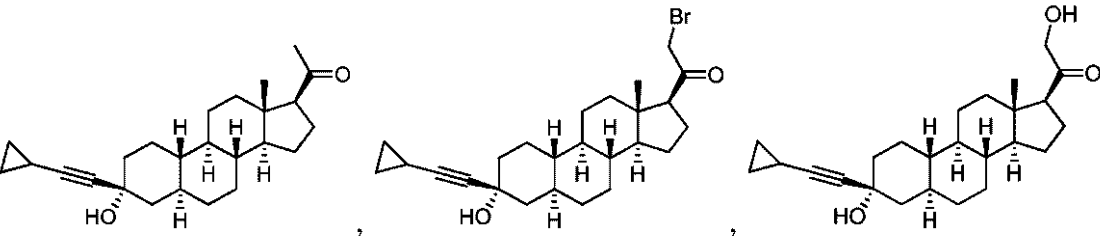
10



20



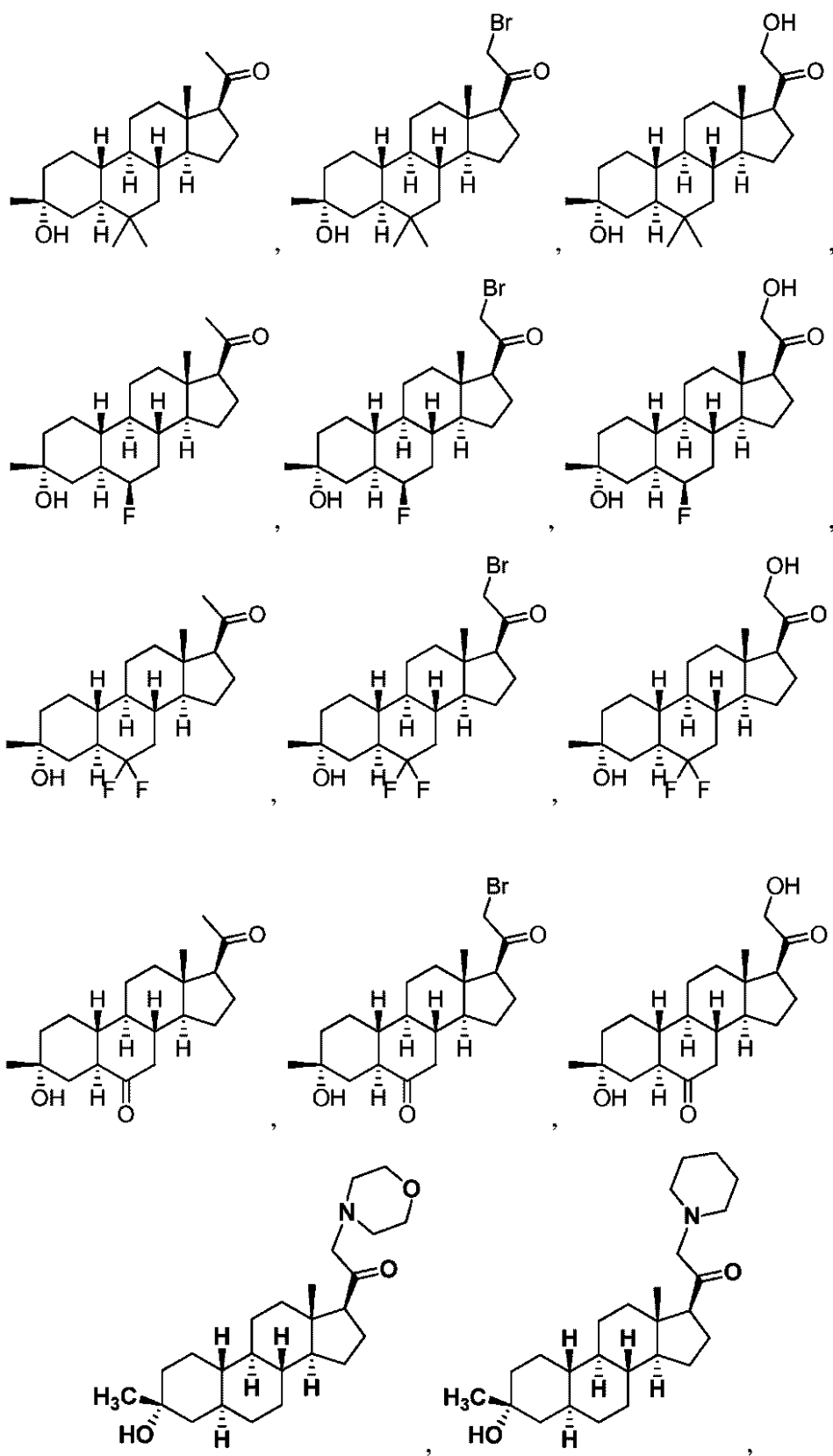
30



40

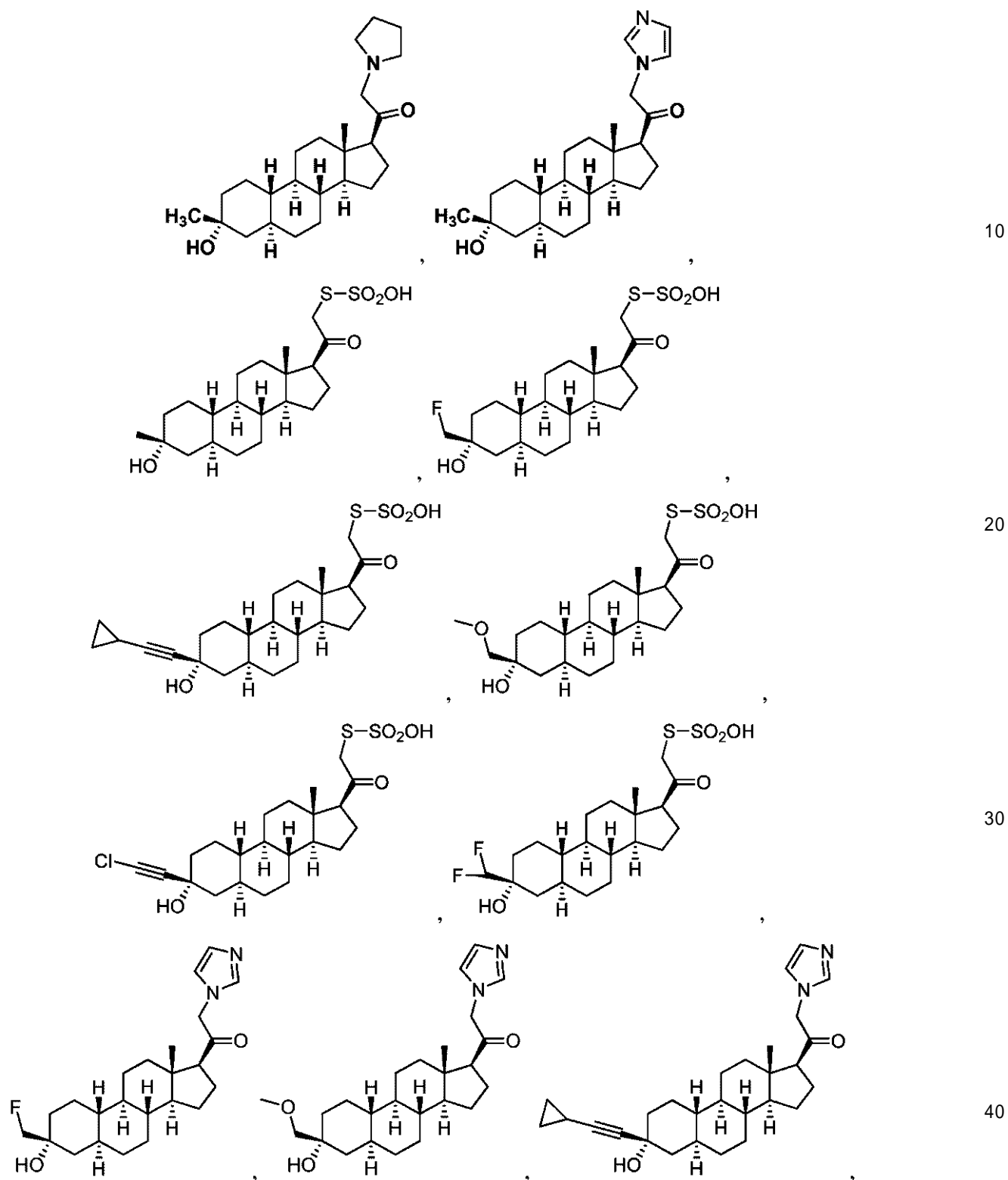
【 0 3 0 7 】

【化 6 4】



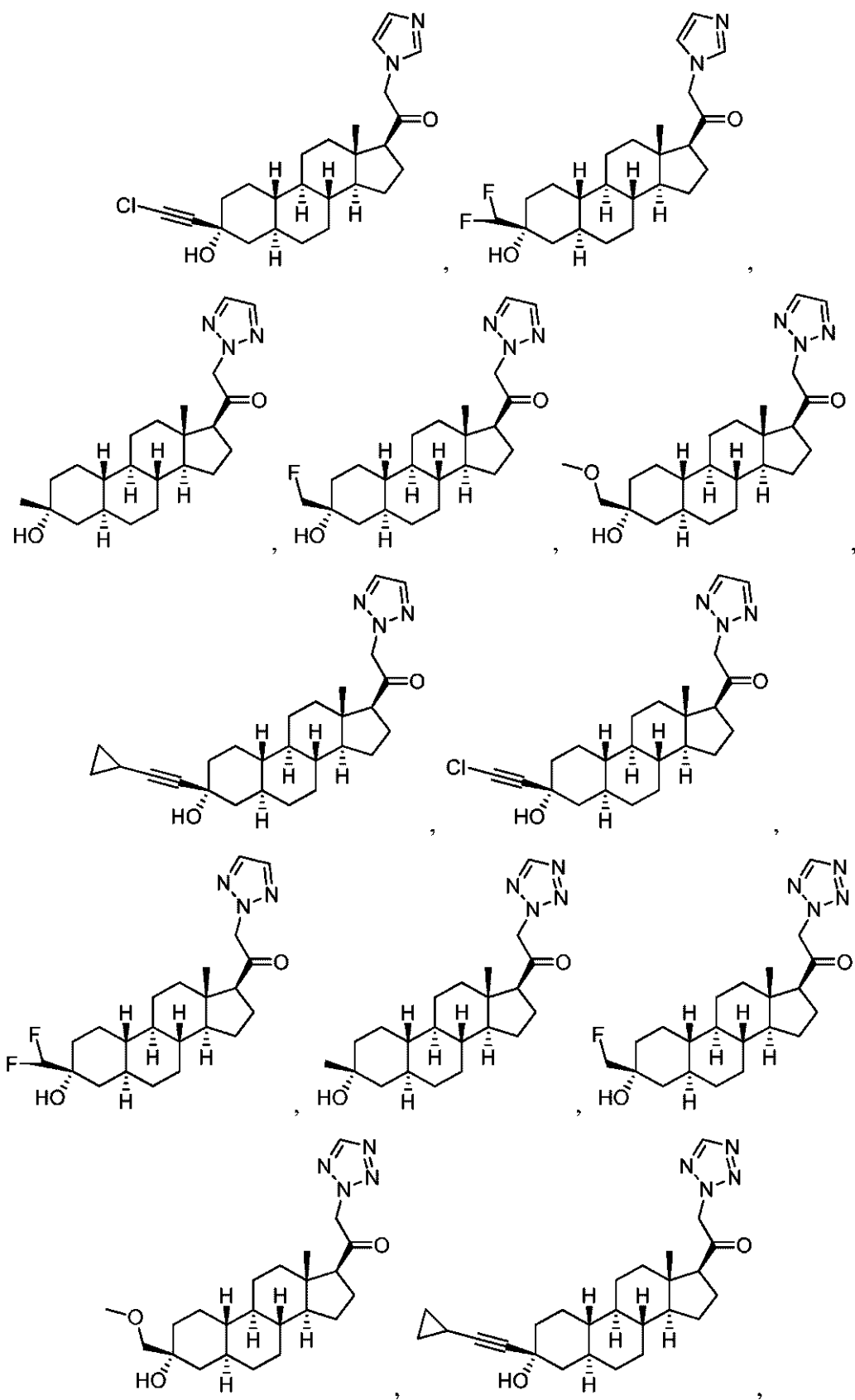
【0308】

【化 6 5】



【0309】

【化 6 6】



10

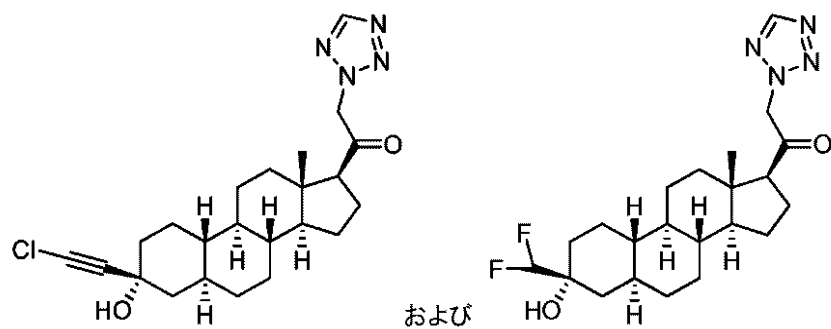
20

30

40

【0310】

【化 6 7】

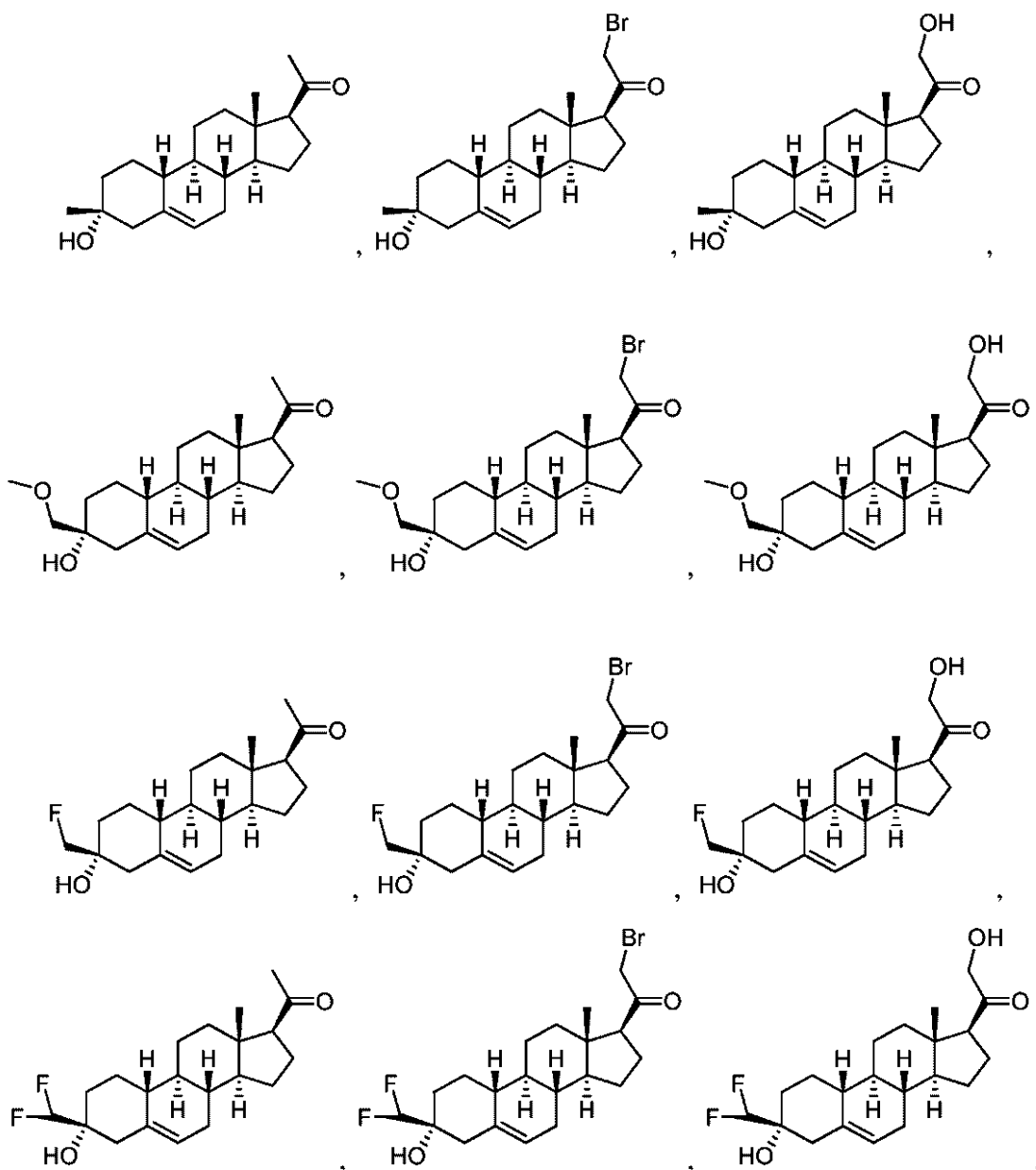


10

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、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、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

【 0 3 1 1 】

【化 6 8】



20

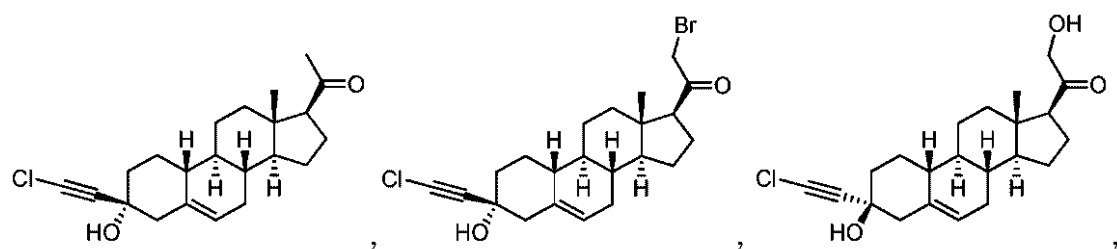
30

40

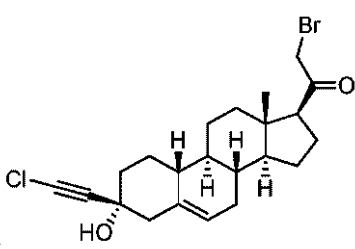
50

【 0 3 1 2 】

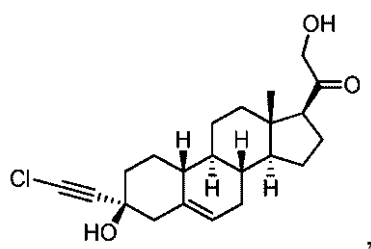
【 化 6 9 】



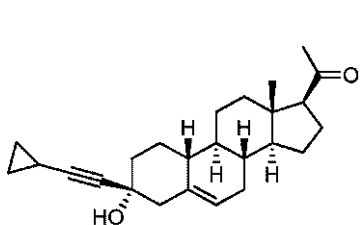
,



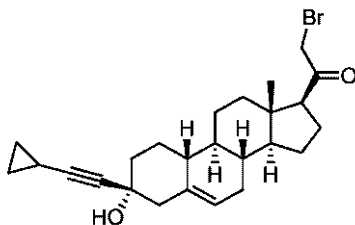
,



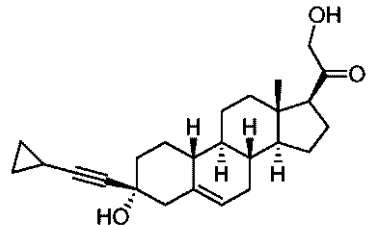
,



,

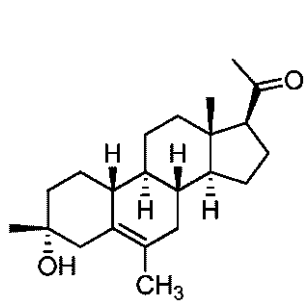


,

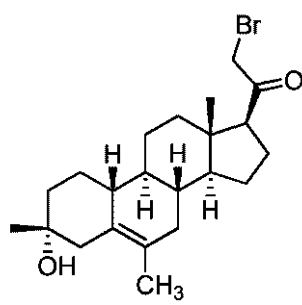


,

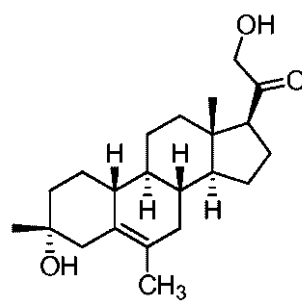
10



,

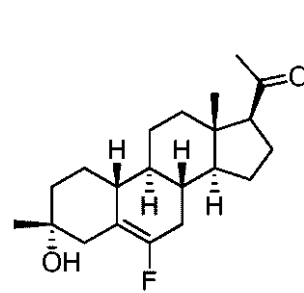


,

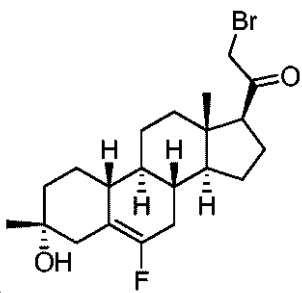


,

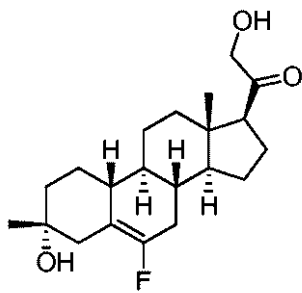
20



,

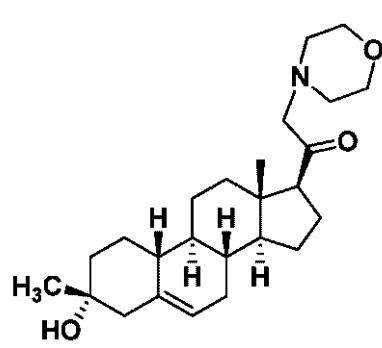


,

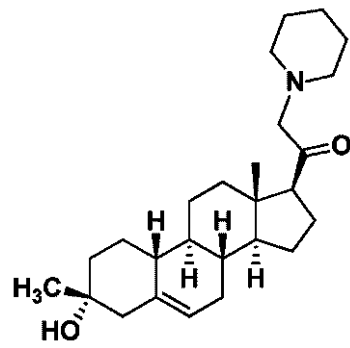


,

30



,

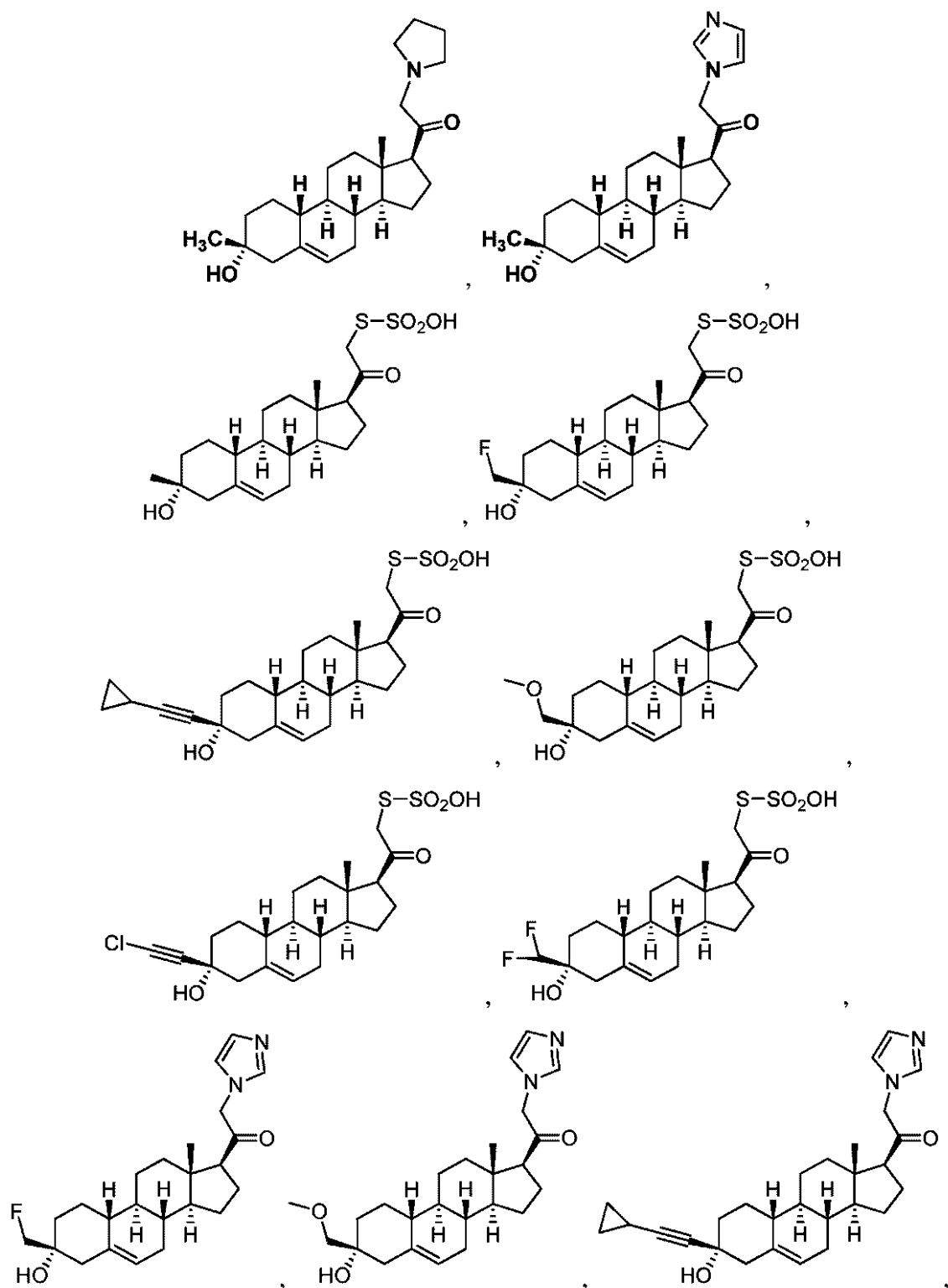


,

40

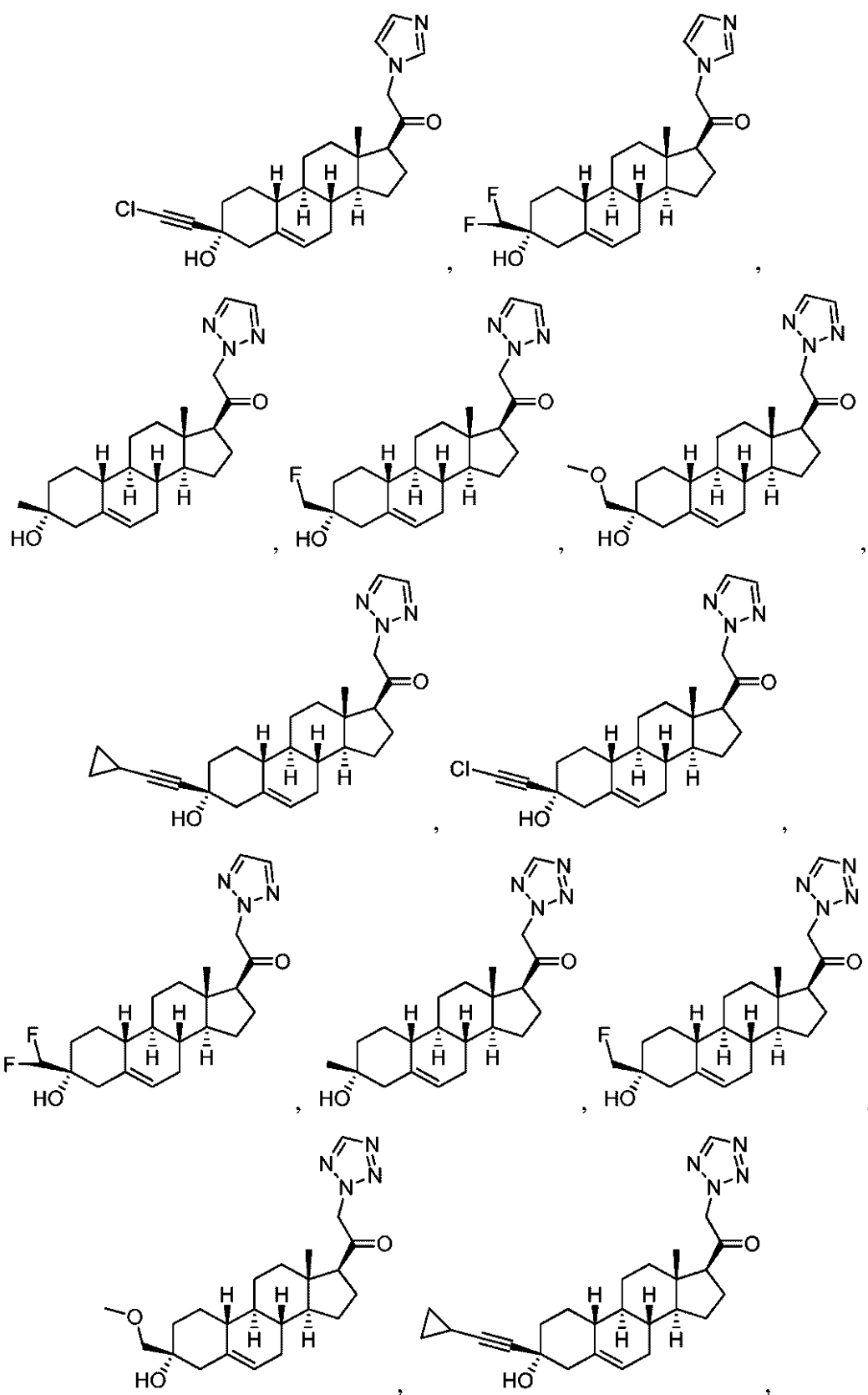
【 0 3 1 3 】

【化 7 0】



【 0 3 1 4】

【化 7 1】



10

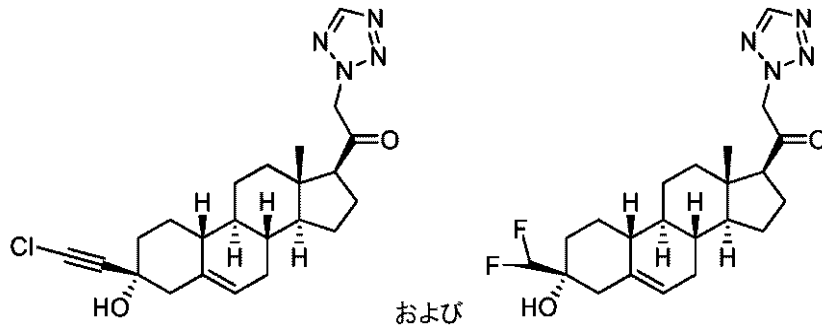
20

30

40

【 0 3 1 5 】

【化 7 2】

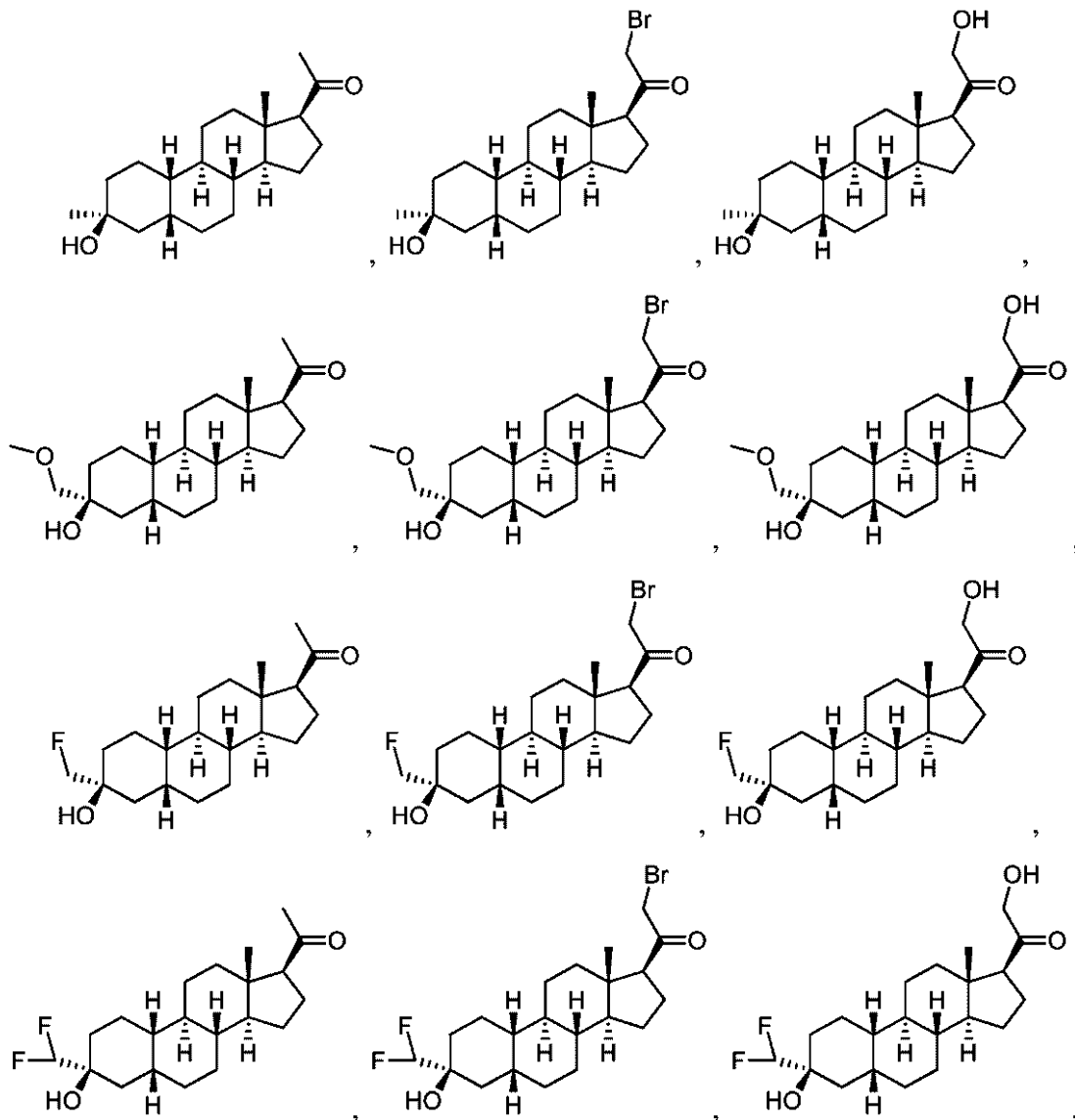


10

ある特定の実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、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、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

【 0 3 1 6 】

【化 7 3】



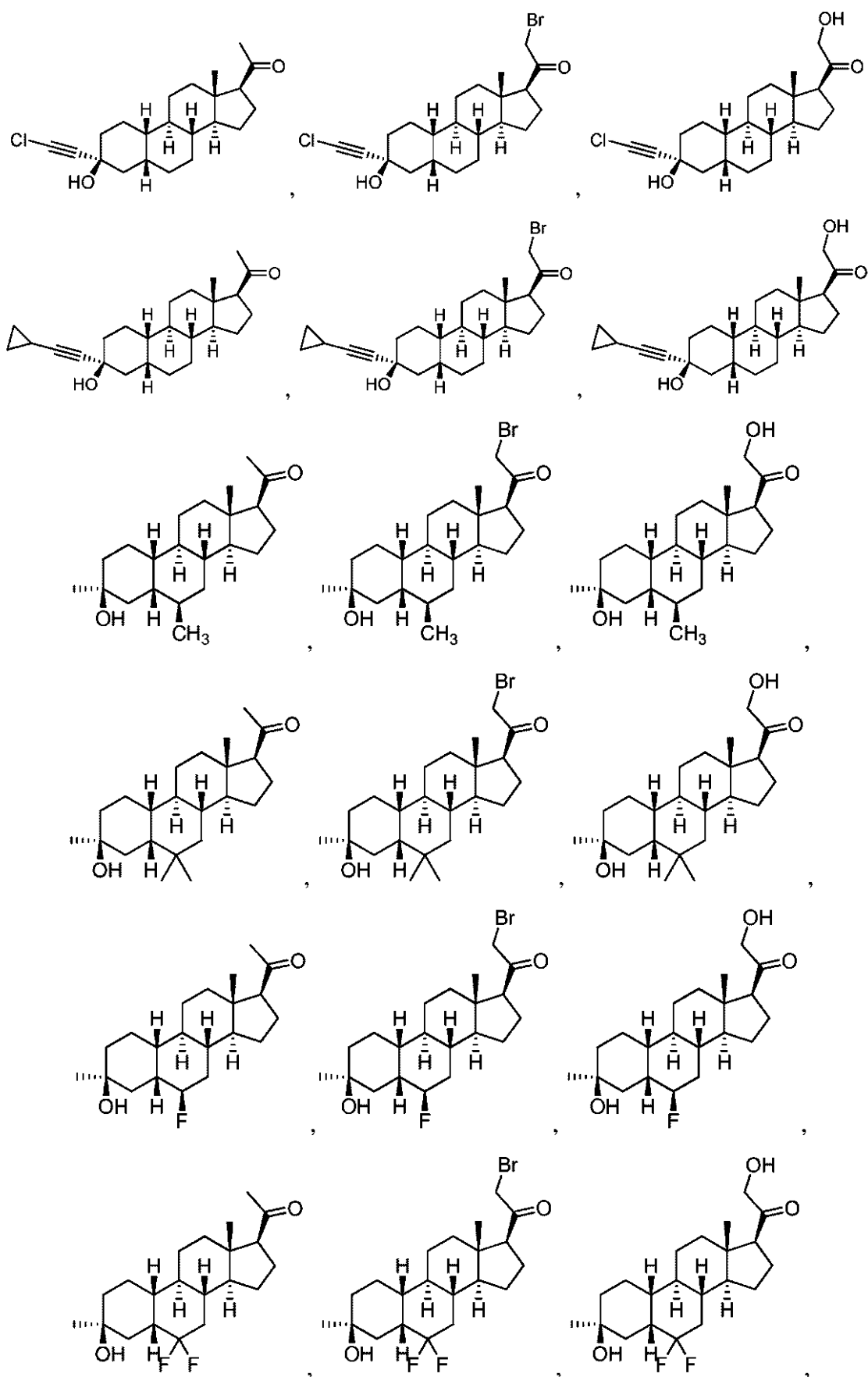
20

30

40

【 0 3 1 7 】

【化 7 4】



10

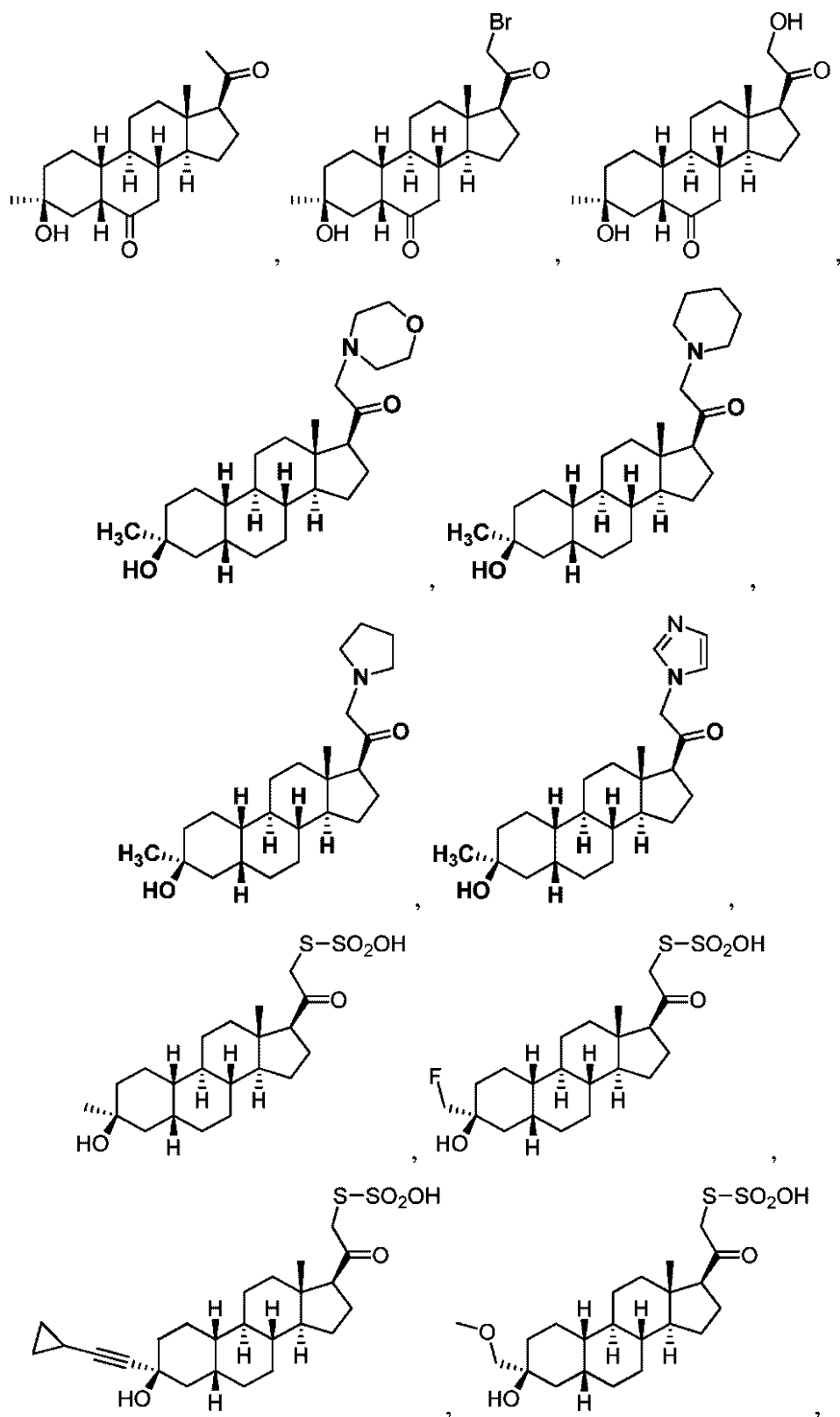
20

30

40

【 0 3 1 8 】

【化 7 5】



10

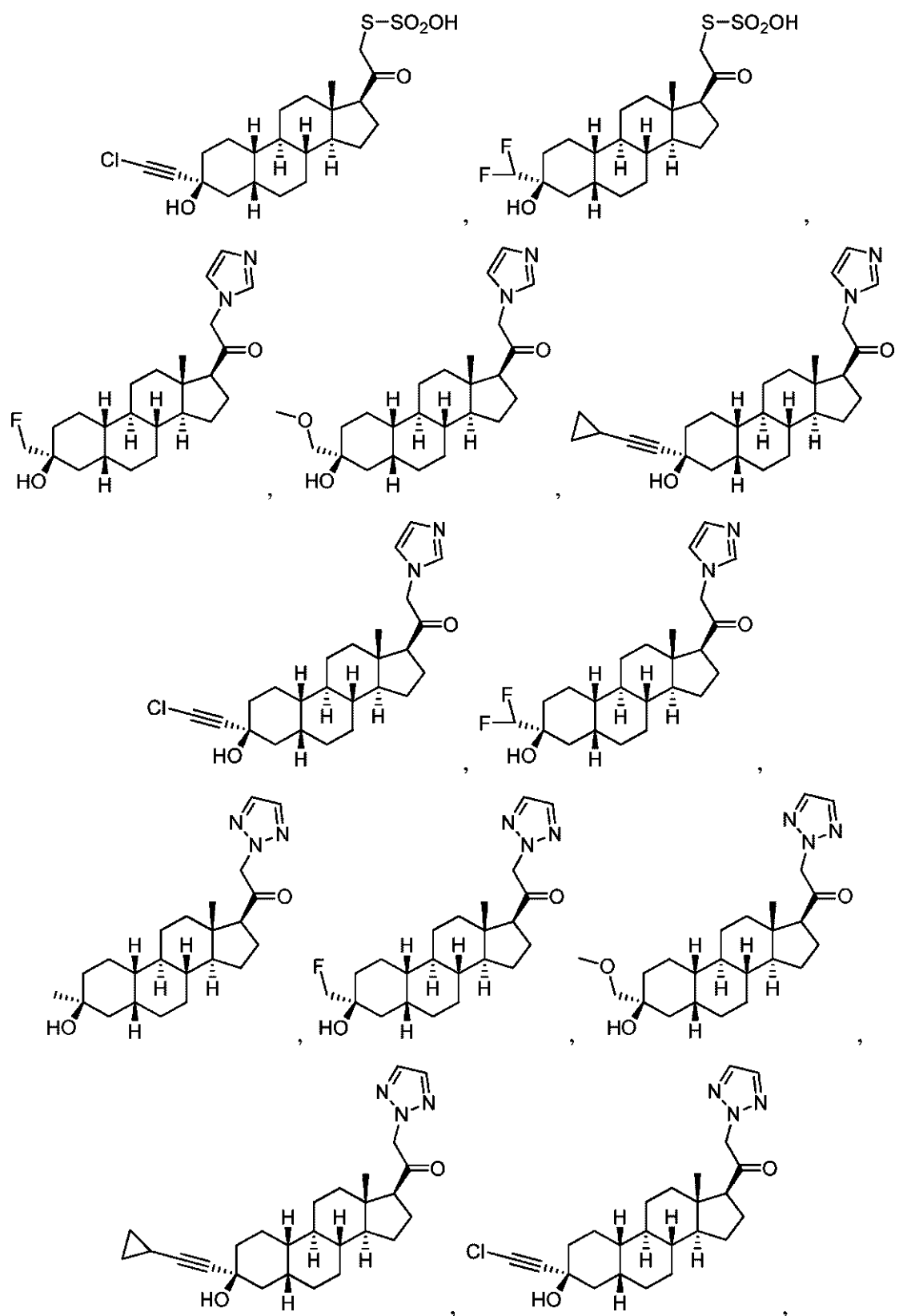
20

30

40

【 0 3 1 9 】

【化 7 6】



10

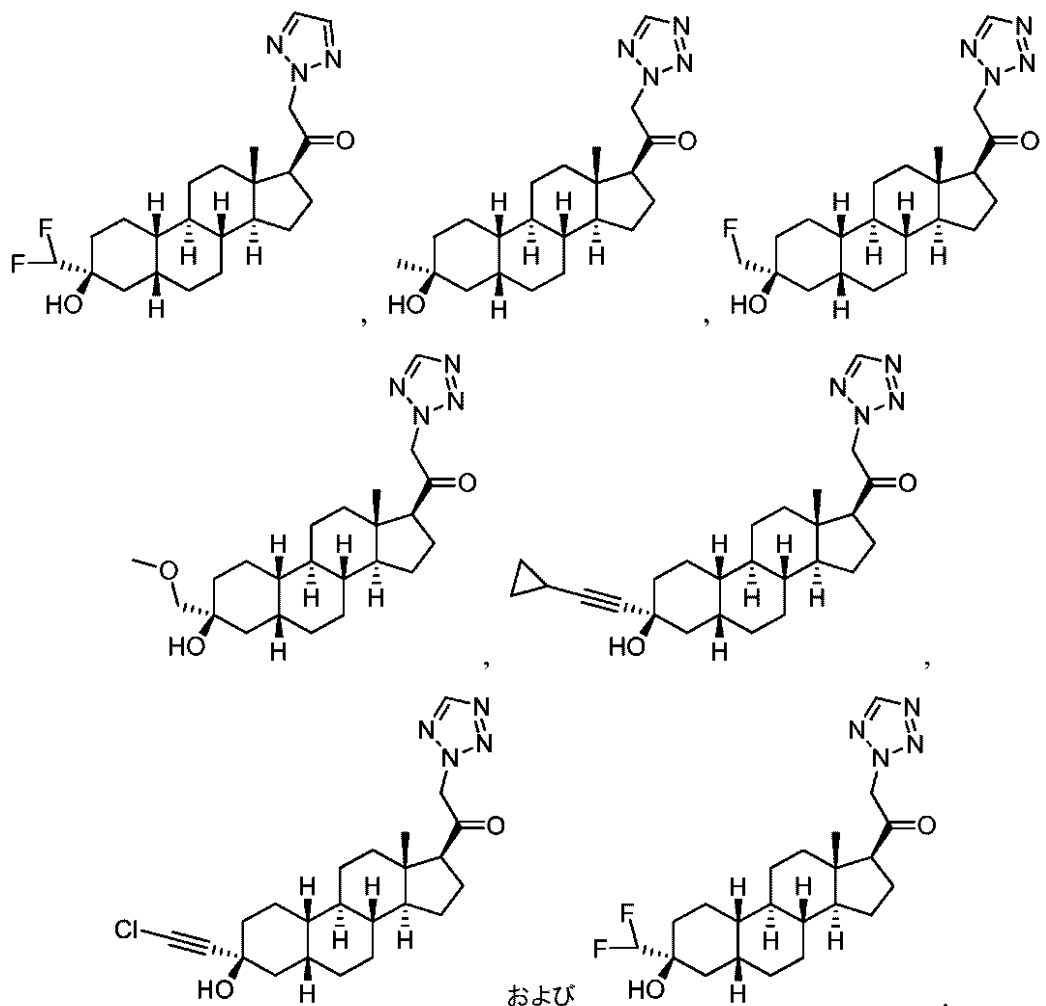
20

30

40

【 0 3 2 0 】

【化 7 7】



10

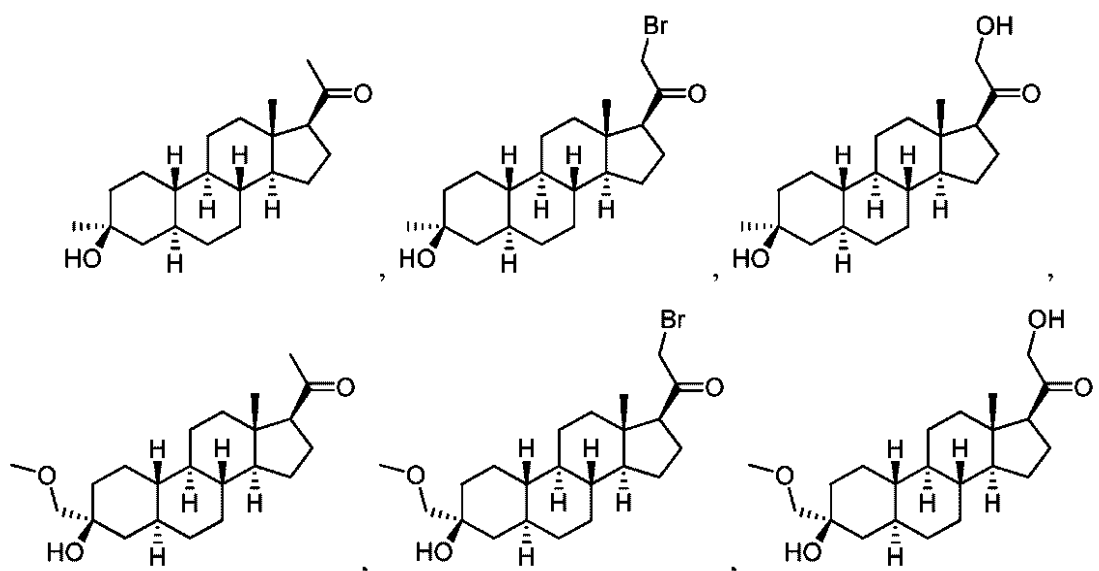
20

30

ある特定の実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、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、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

【 0 3 2 1 】

【化 7 8】

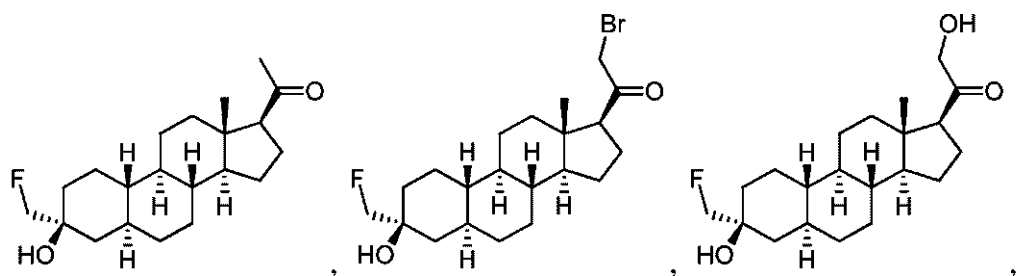


40

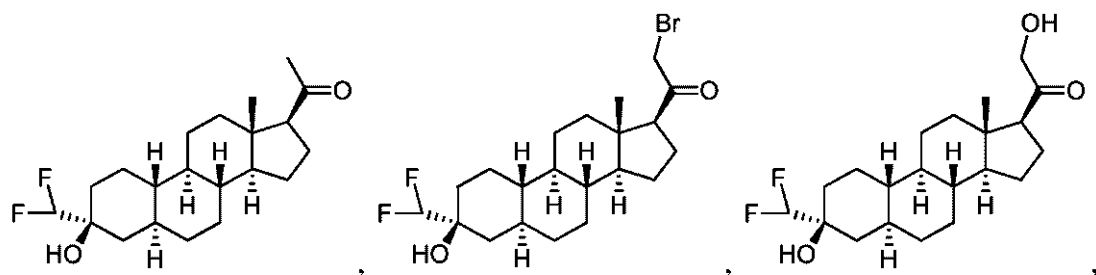
50

【 0 3 2 2 】

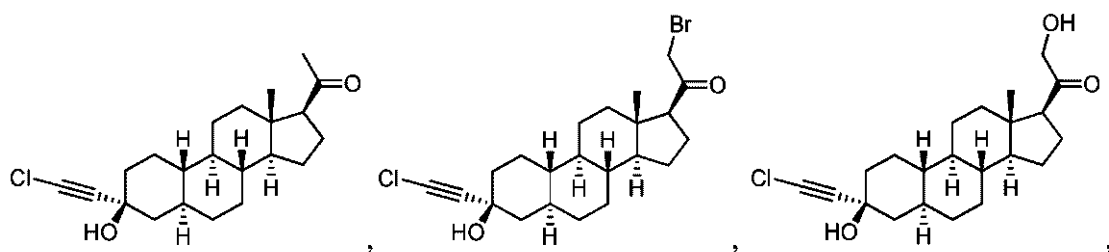
【 化 7 9 】



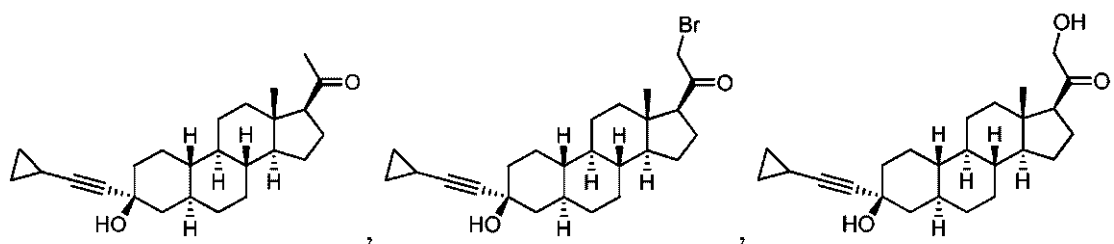
10



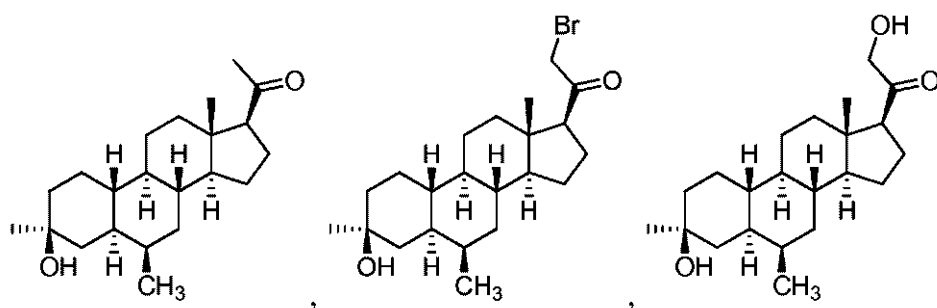
20



30

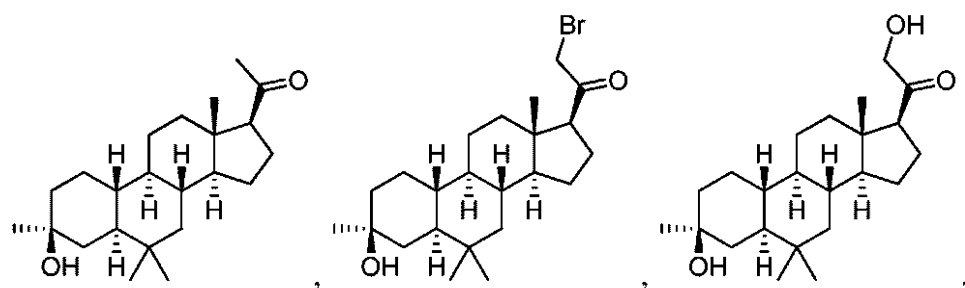


40

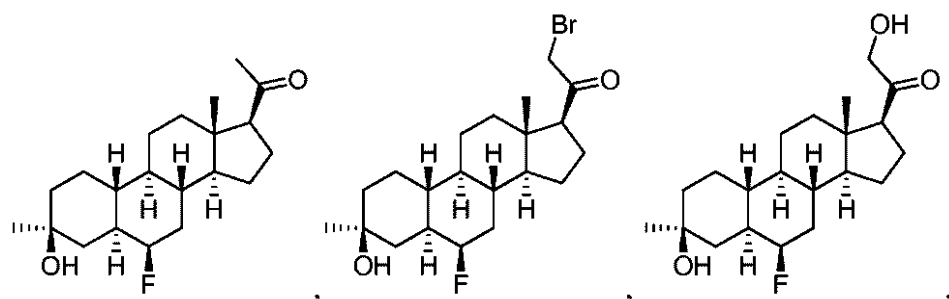


【 0 3 2 3 】

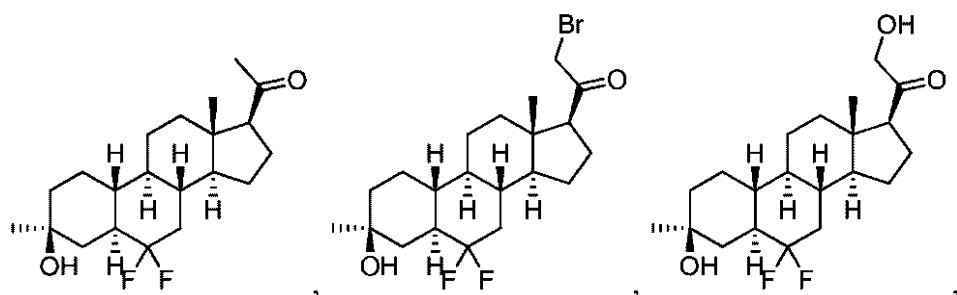
【化 8 0】



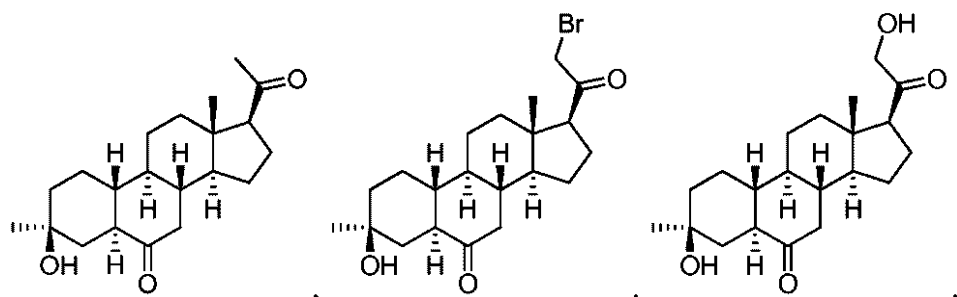
10



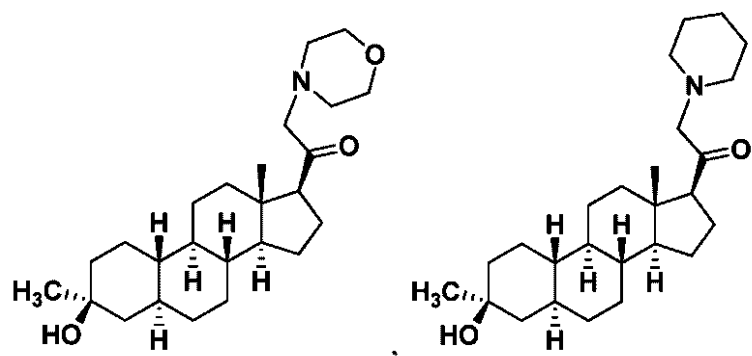
20



30

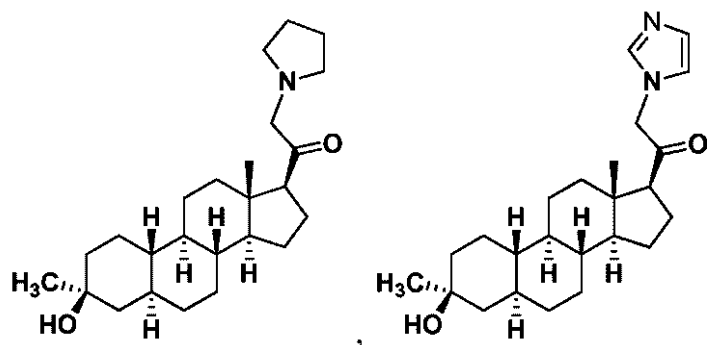


40

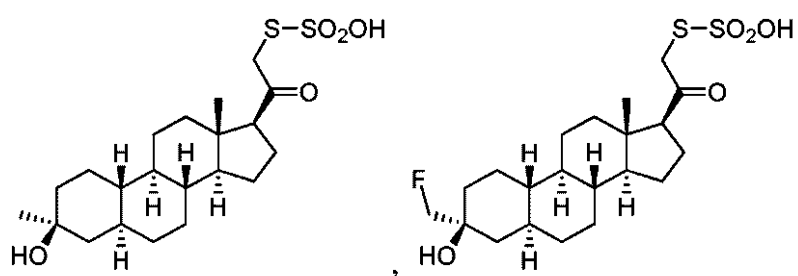


【 0 3 2 4】

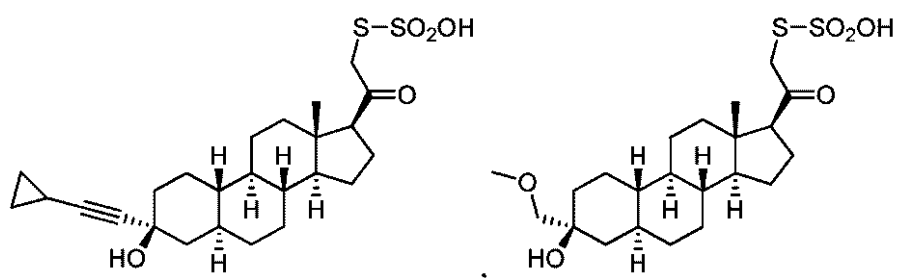
【化 8 1】



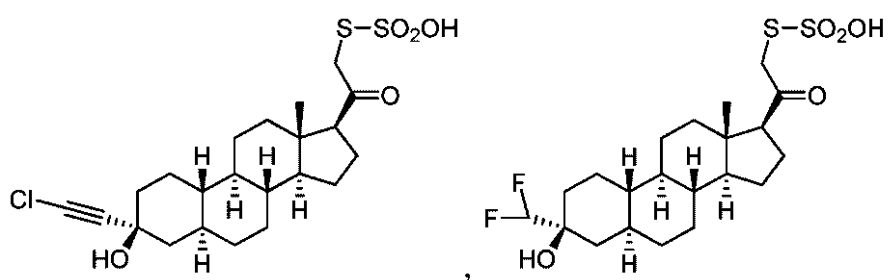
10



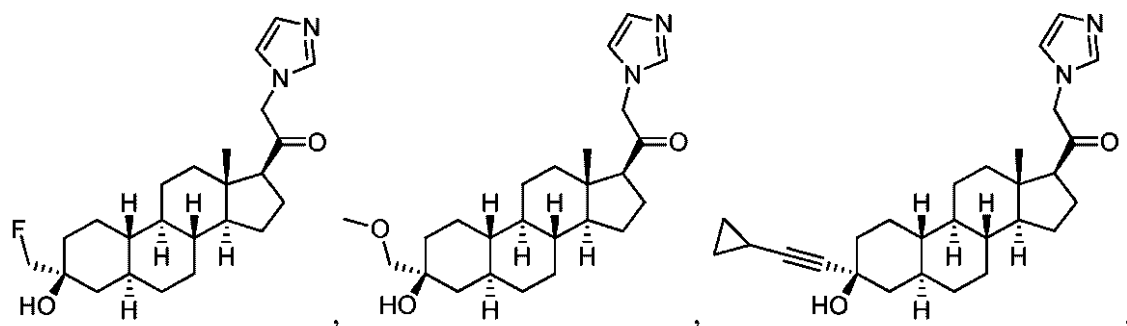
20



30

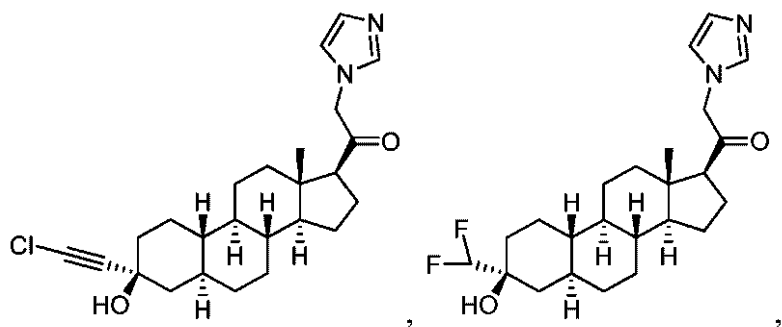


40

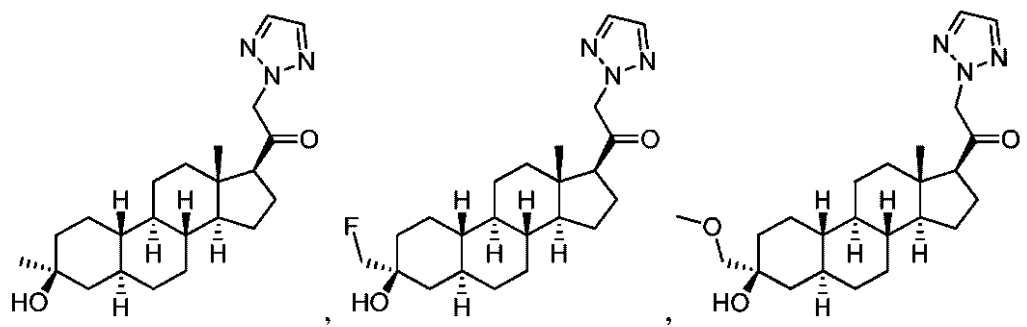


【 0 3 2 5 】

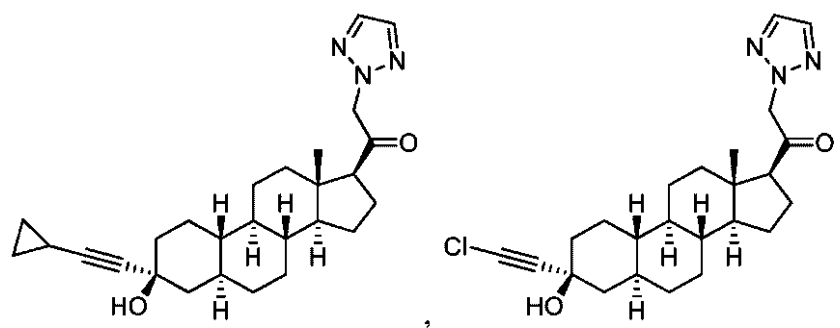
【化 8 2】



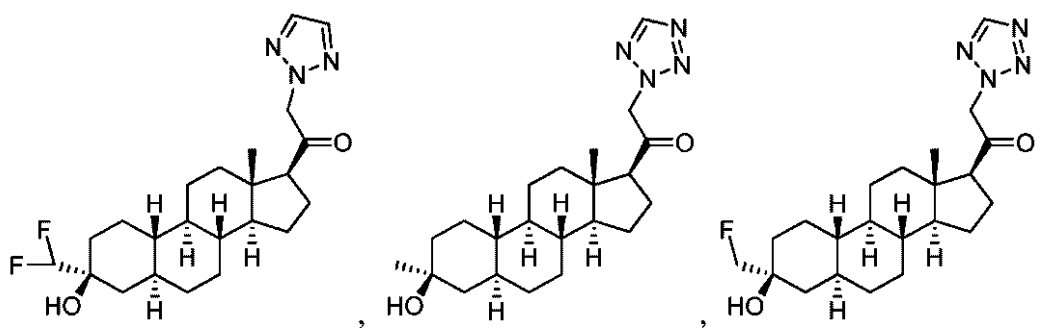
10



20



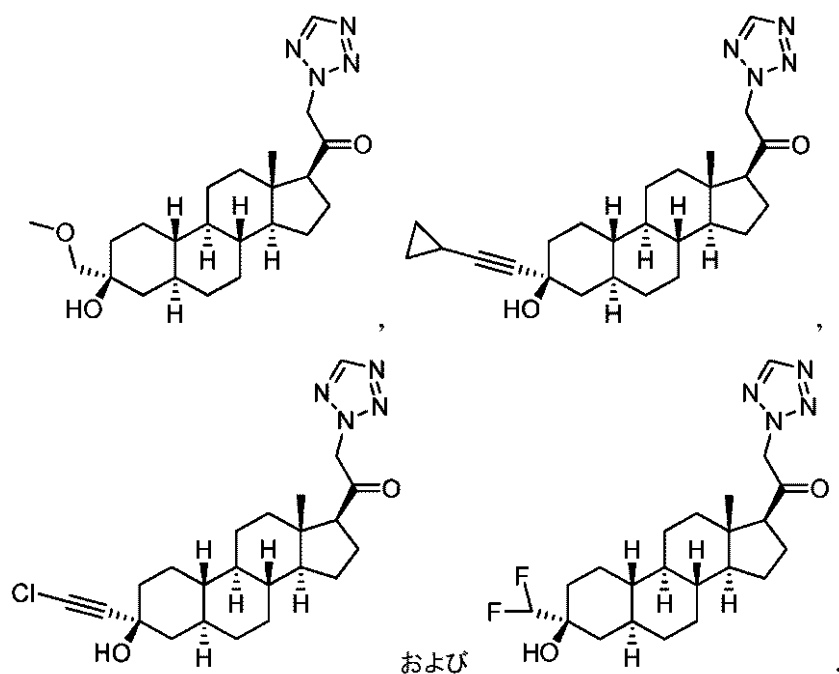
30



40

【 0 3 2 6 】

【化 8 3】



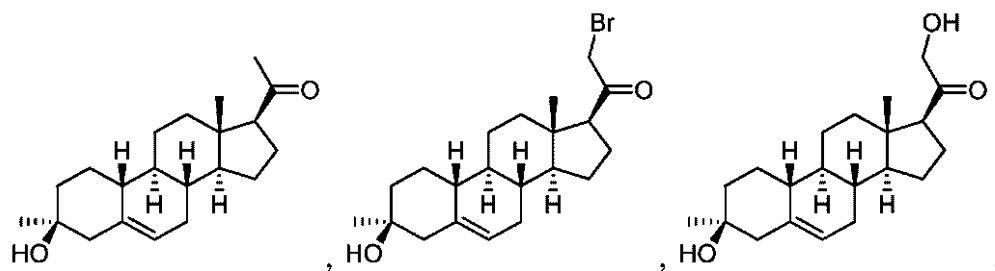
10

20

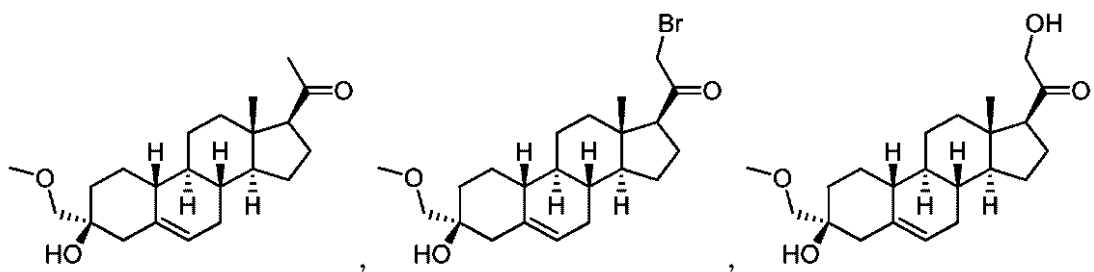
ある特定の実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の化合物のうちのいずれか 1 つ、もしくはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーション、N - オキシドまたはそれらの組み合わせから選択される：

【 0 3 2 7 】

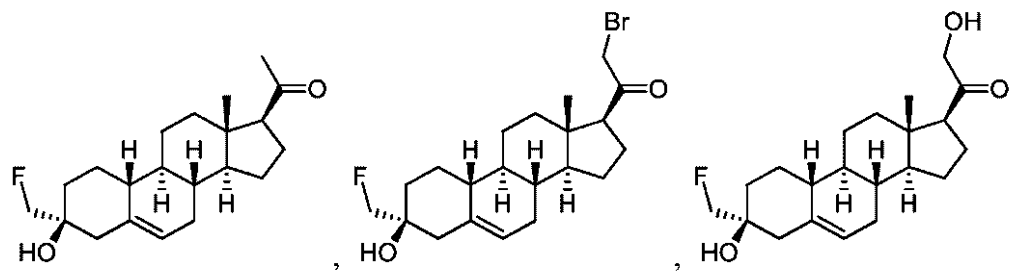
【化 8 4】



10

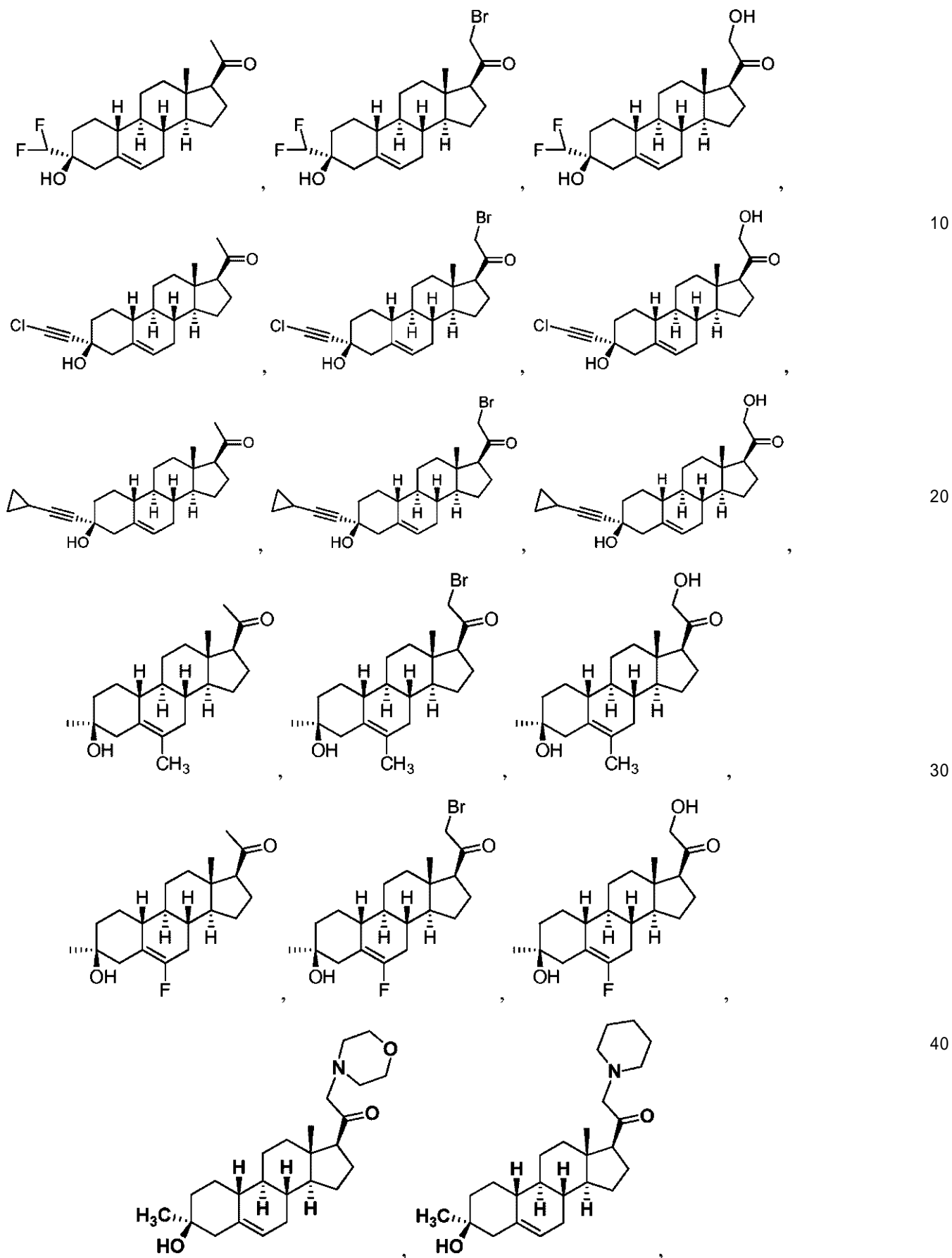


20



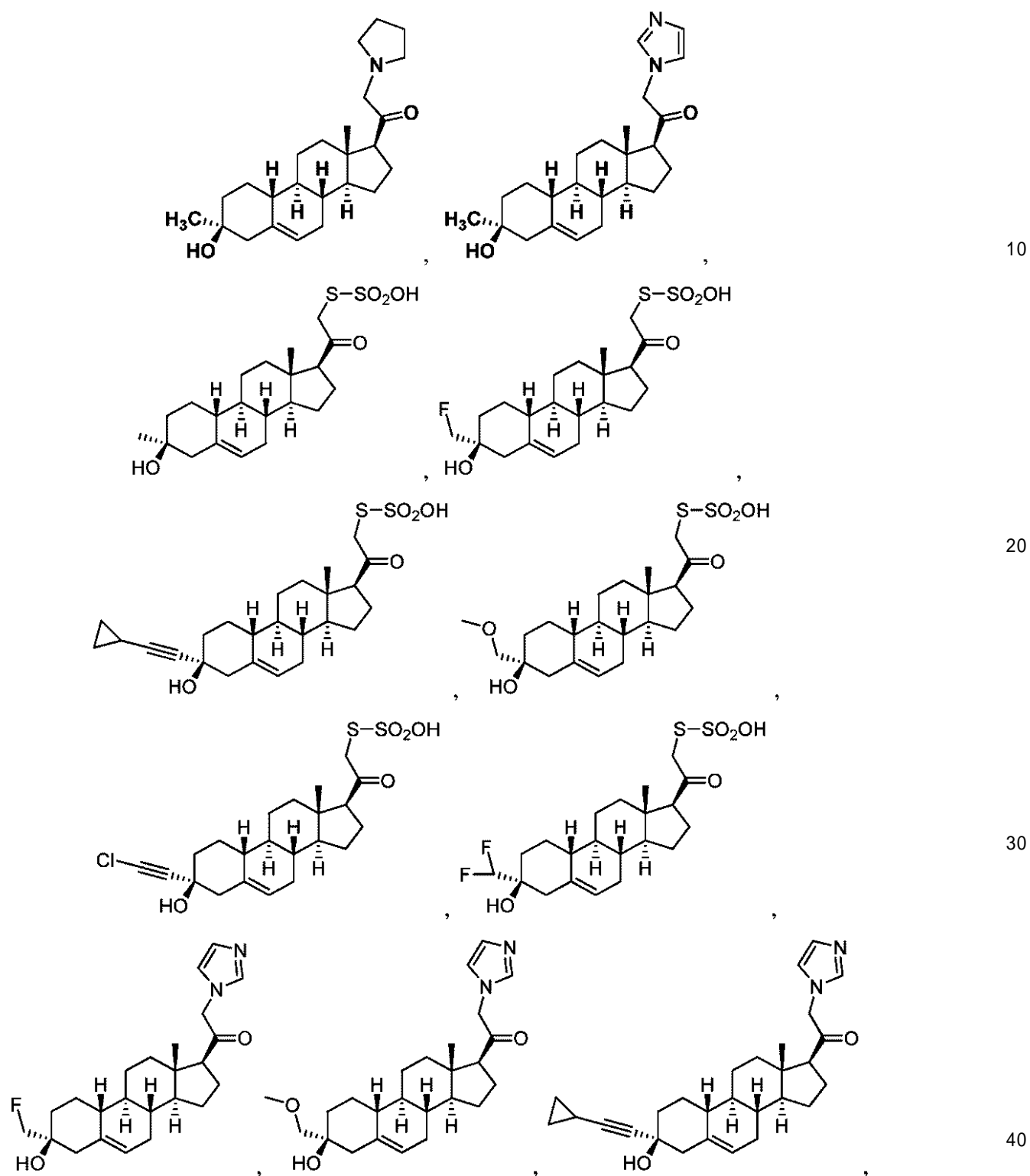
【 0 3 2 8 】

【化 8 5】



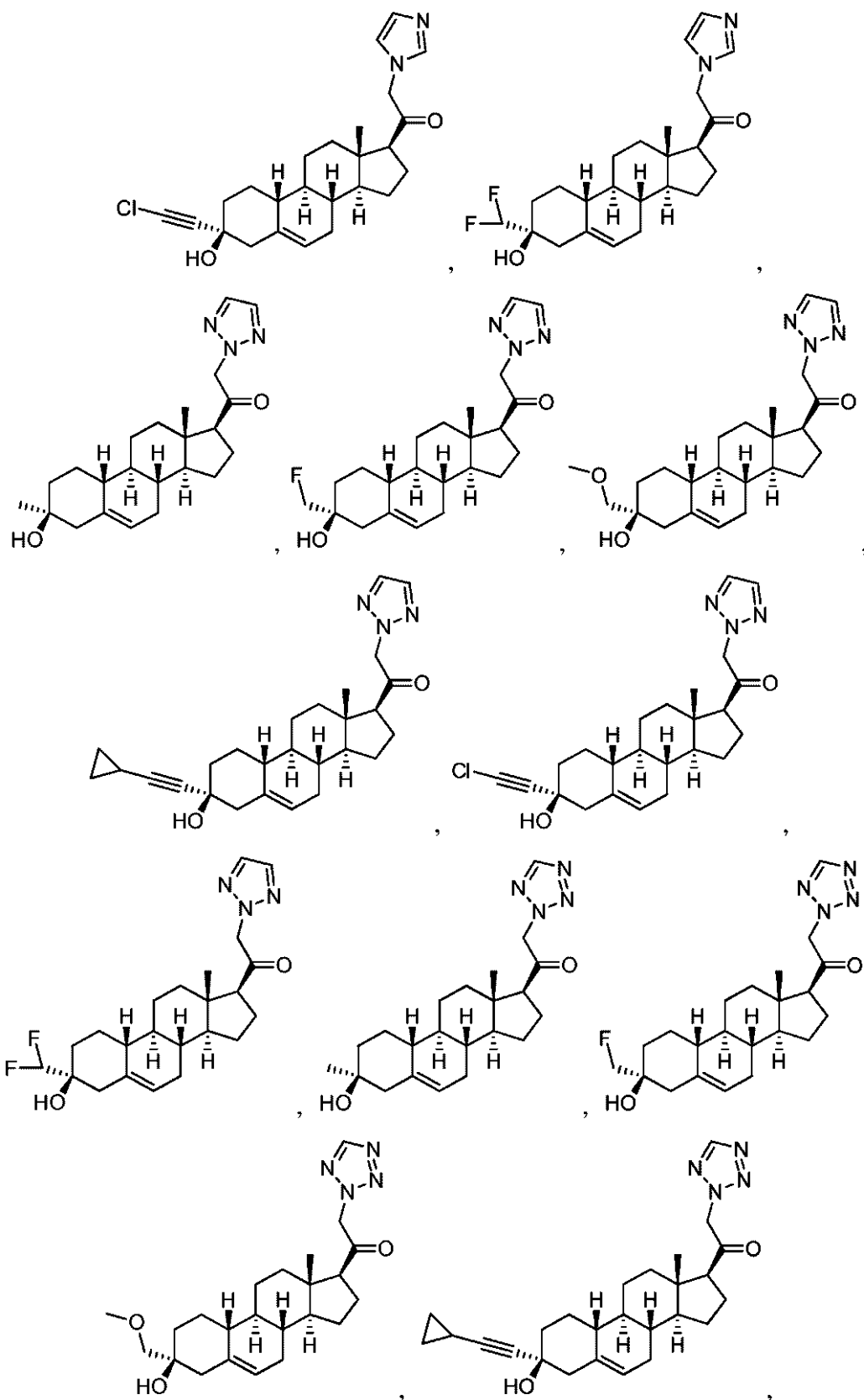
【 0 3 2 9 】

【化 8 6】



【 0 3 3 0 】

【化 8 7】



10

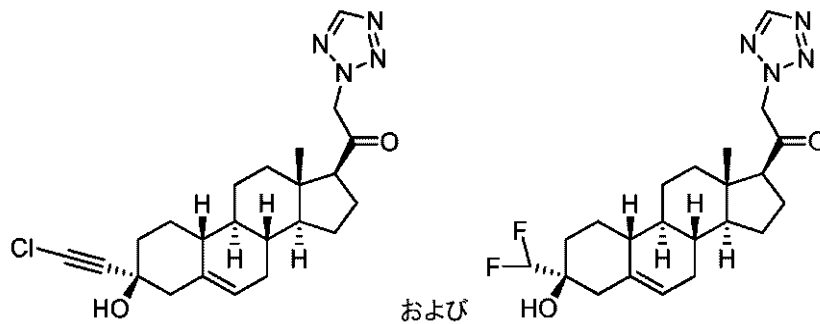
20

30

40

【 0 3 3 1 】

【化 8 8】



10

薬学的組成物

別の態様において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、有効量の化合物を含む。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の化合物を含む。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、予防有効量の化合物を含む。

【0332】

医薬品として使用されるとき、本明細書中に提供される化合物は、典型的には、薬学的組成物の形態で投与される。そのような組成物は、薬学分野で周知の様式で調製され得、少なくとも1つの活性な化合物を含む。

20

【0333】

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

【0334】

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薬学的組成物にも関する。

【0335】

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

30

【0336】

本明細書中に提供される薬学的組成物は、経口、直腸、経皮的、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内をはじめとした種々の経路によって投与され得る。意図される送達経路に応じて、本明細書中に提供される化合物は、好ましくは、注射可能組成物もしくは経口組成物として、または軟膏、ローションもしくはパッチ（すべて経皮的投与用）として、製剤化される。

【0337】

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

40

【0338】

経口投与用の組成物は、バルクの液体の溶液もしくは懸濁液またはバルクの粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投薬を促進する単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に不連続の単位のことを指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤とともに所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤

50

形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約 0.1 ~ 約 50 重量%または好ましくは約 1 ~ 約 40 重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0339】

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

10

【0340】

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

20

【0341】

経皮的組成物は、典型的には、一般に約 0.01 ~ 約 20 重量%、好ましくは、約 0.1 ~ 約 20 重量%、好ましくは、約 0.1 ~ 約 10 重量%、より好ましくは、約 0.5 ~ 約 15 重量%の範囲の量で活性成分を含む局所的軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化されるとき、活性成分は、典型的には、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤と混和される。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を含む、クリームとして製剤化され得る。そのような経皮的製剤は、当該分野で周知であり、一般に、活性成分または製剤の皮膚浸透力または（of）安定性を高めるさらなる成分を含む。そのような公知の経皮的製剤および成分のすべてが、本明細書中に提供される範囲内に含まれる。

30

【0342】

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

【0343】

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

40

【0344】

経口的に投与可能な、注射可能な、または局所的に投与可能な組成物について上に記載された構成要素は、単に代表的なものである。他の材料ならびに加工手法などは、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & WilkinsのPart 8（参照により本明細書中に援用される）に示されている。

【0345】

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

50

n c e sに見出すことができる。

【0346】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る製剤にも関する。1つの実施形態において、その製剤は、水を含む。別の実施形態において、その製剤は、シクロデキストリン誘導体を含む。最も一般的なシクロデキストリンは、連結される糖部分上に必要に応じて1つ以上の置換基（それらとしては、メチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない）を含む、それぞれ6、7および8 - 1, 4 - 結合グルコース単位からなる - 、 - および - シクロデキストリンである。ある特定の実施形態において、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、例えば、Captisol（登録商標）としても知られるスルホブチルエーテル - シクロデキストリンである。例えば、米国特許第5, 376, 645号を参照のこと。ある特定の実施形態において、上記製剤は、ヘキサプロピル - - シクロデキストリン（例えば、水において10～50%）を含む。

10

【0347】

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

20

【0348】

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

【0349】

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

例示的な製剤2 - カプセル：本発明の化合物を、乾燥粉末としてデンプン希釈剤とおおよそ1：1重量比で混和し得る。その混合物を250mgのカプセル（カプセル1つあたり125mgの活性な化合物）に充填する。

30

【0350】

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

【0351】

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

40

【0352】

例示的な製剤5 - 注射剤：本発明の化合物を、滅菌された緩衝食塩水の注射可能な水性媒質に、おおよそ5mg/mLの濃度に溶解または懸濁し得る。

【0353】

例示的な製剤6 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で90～150mgの錠剤（錠剤1つあたり30～50mgの活

50

性な化合物)に形成する。

【0354】

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

【0355】

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

10

【0356】

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

【0357】

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

20

【0358】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲であり、すべて約1～約120時間、特に、24～96時間にわたる。約0.1mg/kg～約10mg/kgまたはそれ以上の前負荷ボラス（preloading bolus）も、適切な定常状態レベルを達成するために投与されてもよい。最大総用量は、40～80kgのヒト患者にとって約2g/日を越えると予想されない。

【0359】

長期の症状の予防および/または処置の場合、処置のためのレジメンは、通常、何ヶ月または何年にもわたるので、経口投与が、患者の便利さおよび許容にとって好ましい。経口投与の場合、1日あたり1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が、代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを使用するとき、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本明細書中に提供される化合物をもたらす、好ましい用量は、各々、約0.1～約10mg/kg、特に、約1～約5mg/kgをもたらす。

30

【0360】

経皮用量は、一般に、注射用量を使用して達成される血中濃度と類似またはそれより低い血中濃度を提供するように選択される。

【0361】

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

40

【0362】

使用および処置の方法

以前の研究（例えば、Geeら、European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987)を参照のこと）は、ある特定の3-ヒドロキシ化ステロイドが、GRCの調節因子として、他者が報告していたもの（例えば、Majewskaら、Science 232:1004-1007 (1987)）と類似した作用を示す。

50

6) ; Harrisonら、J Pharmacol . Exp . Ther . 241 : 346 - 353 (1987) を参照のこと) よりも高い桁で強力であることを証明した。MajewskaらおよびHarrisonらは、3 - ヒドロキシ化 - 5 - 還元型ステロイドが、かなり低いレベルの有効性の能力しかないことを教示した。インビトロおよびインビボでの実験データから、高力価のこれらのステロイドが、GRCを介した脳の興奮性の調節においてそれらを治療的に有用にさせると証明された (例えば、Geeら、European Journal of Pharmacology , 136 : 419 - 423 (1987) ; Wielandら、Psychopharmacology 118 (1) : 65 - 71 (1995) を参照のこと)。

【0363】

10

様々な合成ステロイドが、神経刺激性ステロイドとしても調製されている。例えば、米国特許第5,232,917号 (GRCに対して有効な薬剤に影響されやすいストレス、不安、不眠、発作性障害および気分障害 (例えば、うつ) を治療的に有益な様式で処置する際に有用な神経刺激性ステロイド化合物を開示している) を参照のこと。さらに、これらのステロイドは、他の公知の相互作用部位とは異なるGRC上の独自の部位において相互作用することが以前に証明されていたが (例えば、バルビツレート、ベンゾジアゼピンおよびGABA)、ストレス、不安、睡眠、気分障害および発作性障害に対する治療的に有益な効果は、以前にも誘発されていた (例えば、Gee, K. W. and Yamamura, H. I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," Central Nervous System Disorders, Horvelli, ed., Marcel Dekker, New York (1985), pp. 123 - 147; Lloyd, K. G. and Morselli, P. L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H. Y. Meltzer, ed., Raven Press, N. Y. (1987), pp. 183 - 195; およびGeeら、European Journal of Pharmacology , 136 : 419 - 423 (1987) を参照のこと。これらの化合物は、それらの持続時間、効力および経口活性 (他の投与形態に加えて) にとって望ましい。

20

30

【0364】

したがって、本明細書中に提供される化合物および薬学的組成物では、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物におけるCNS症状の予防および/または処置のための治療としての用途が見出される。したがって、前に述べたように、本発明は、列挙された処置方法、ならびにそのような方法のための化合物、およびそのような方法にとって有用な医薬を調製するためのそのような化合物の使用をその範囲内に含み、それらにまで及ぶ。

【0365】

1つの態様において、本発明の化合物は、例えば、哺乳動物におけるCNS症状の処置のための (例えば、不眠、うつ、気分障害、痙攣性障害、記憶障害、注意障害、不安障害 (例えば、ストレス)、双極性障害 (例えば、I型および/またはII型)、精神分裂病、うつ、双極性障害、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫症、外傷後ストレス障害 (PTSD)、自閉症圏障害 (ASD)、気分変調 (軽症うつ病)、社会不安障害、強迫性障害 (OCD)、疼痛 (例えば、有痛性症候群または障害、例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛)、睡眠障害、記憶障害、認知症、アルツハイマー病、発作性障害 (例えば、てんかん)、外傷性脳損傷、脳卒中、嗜癮障害 (例えば、オピエート、コカインおよび/またはアルコールに対する嗜癮)、自閉症、ハンチントン病、パーキンソン病、レット症候群、離脱症候群または耳鳴の処置のための) 治療薬として企図される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、うつ、不安、気分障害、睡眠障害、記憶障害、外傷性脳損傷、脳卒中、てんかんおよび精神分裂病の処置において有用である。

40

50

【 0 3 6 6 】

別の態様において、脳の興奮性に関連する症状の影響を受けやすいまたはそれに悩まされている哺乳動物を処置する方法が提供され、その方法は、有効量の本明細書中に記載される薬学的組成物の1つ以上を投与する工程を含む。

【 0 3 6 7 】

なおも別の態様において、例えば、特に、上述の症状および疾患の処置または予防における、医薬品としての本発明の化合物の使用が提供される。

【 0 3 6 8 】

さらになおも別の態様において、上述の症状および疾患のうちの1つの処置または予防のための医薬を製造する方法が提供される。

10

【 0 3 6 9 】

さらになおも別の態様において、本発明は、疾患または症状を予防するため、処置するため、回復させるため、または管理するための方法を提供し、その方法は、そのような予防、処置、回復または管理を必要とする被験体に、予防有効量または治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む。

【 0 3 7 0 】

なおも別の態様において、本発明は、脳の興奮性に関連する疾患または症状を処置する医薬を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。1つの実施形態において、その疾患または症状は、うつ、不安、精神分裂病、睡眠障害、記憶障害および気分障害から選択される。

20

【 0 3 7 1 】

なおも別の態様において、本発明は、脳の興奮性に関連する疾患を処置するために、哺乳動物、例えば、人間を処置する方法を提供し、その方法は、前記哺乳動物を有効量の本発明の化合物またはその組成物で処置する工程を含む。

【 0 3 7 2 】

なおも別の態様において、本発明は、本発明の化合物と別の薬理的に活性な物質との組み合わせを提供する。本明細書中で広く理解されるように、本明細書中に提供される化合物は、唯一の活性な物質として投与され得るか、または他の物質と併用して投与され得る。併用での投与は、当業者に明らかな任意の手法（例えば、分離投与、連続投与、同時投与および交互投与が挙げられる）によって行われ得る。

30

【 0 3 7 3 】

なおも別の態様において、本発明は、被験体におけるCNSに関連する疾患または症状を処置する医薬を製造するための、本発明の化合物またはその組成物の使用を提供する。ある特定の実施形態において、その疾患または症状は、睡眠障害、気分障害、不眠、不安、うつ、TBI、ストレスおよびてんかんから選択される。

【 0 3 7 4 】

なおも別の態様において、本発明は、GABA_A レセプター - 塩化物イオノフォア複合体上の神経ステロイド部位への結合によって被験体における前記複合体をインビトロにおいて調節する方法を提供し、その方法は、前記複合体を調節するのに有効な量の本発明の化合物をその被験体に投与する工程を含む。

40

【 0 3 7 5 】

なおも別の態様において、本発明は、GABA_A レセプター - 塩化物イオノフォア複合体上の神経ステロイド部位への結合によって被験体における前記複合体を調節する方法を提供し、その方法は、前記複合体を調節するのに有効な量の本発明の化合物をその被験体に投与する工程を含む。

【 0 3 7 6 】

なおも別の態様において、本発明は、被験体におけるストレスまたは不安を処置するまたは予防する方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

【 0 3 7 7 】

50

なおも別の態様において、本発明は、被験体における発作活動を緩和するまたは予防する方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

【0378】

なおも別の態様において、本発明は、被験体における不眠を緩和するまたは予防する方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

【0379】

なおも別の態様において、本発明は、睡眠を誘導する方法および正常な睡眠において見られるREM睡眠のレベルを実質的に維持する方法を提供し、ここで、実質的な反跳性不眠は誘導されず、その方法は、有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

10

【0380】

なおも別の態様において、本発明は、被験体におけるPMSまたはPNDを緩和するまたは予防する方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

【0381】

なおも別の態様において、本発明は、被験体における気分障害を処置するまたは予防する方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む。

20

【0382】

ある特定の実施形態において、気分障害は、うつである。

【0383】

なおも別の態様において、本発明は、被験体において麻酔を誘導する方法を提供し、その方法は、その被験体に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。ある特定の実施形態において、被験体は、ヒトである。ある特定の実施形態において、本化合物は、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、ピメリン酸、コハク酸、グルタル酸、ビスメチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタン-ジ-スルホン酸、シュウ酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、イタコン酸、グリコール酸、-アミノ安息香酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、-アミノ-酪酸、-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-プロピオン酸、グリシンおよび他の-アミノ酸、リン酸、硫酸、グルクロン酸、ならびに1-メチル-1,4-ジヒドロニコチン酸からなる群より選択される酸の薬学的に許容され得る3-エステルまたは3-ジエステルである。

30

【0384】

なおも別の態様において、本発明は、被験体に治療有効量の本発明の化合物を投与することによって、認知を増強するまたは記憶障害を処置する方法を提供する。ある特定の実施形態において、その障害は、アルツハイマー病である。ある特定の実施形態において、その障害は、レット症候群である。

【0385】

なおも別の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を被験体に投与することによって注意障害を処置する方法を提供する。ある特定の実施形態において、その注意障害は、ADHDである。

40

【0386】

ある特定の実施形態において、本化合物は、被験体に慢性的に投与される。ある特定の実施形態において、本化合物は、被験体に経口的に投与される。

【実施例】

【0387】

例証

本明細書中に記載される本発明がより十分に理解され得る目的で、以下の実施例を示す。本願に記載される合成のおよび生物学的な実施例は、本明細書中に提供される化合物、

50

薬学的組成物および方法を例証するために提供されるものであって、決してその範囲を限定すると解釈されるべきでない。

【0388】

材料および方法

本明細書中に提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。例えば、下記の合成スキームを参照のこと。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられるが、別段述べられない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解されるだろう。最適反応条件は、使用される特定の反応体または溶媒によって変動し得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

10

【0389】

さらに、当業者には明らかであり得るように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望まれない反応を起こすことを防ぐために必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択ならびに保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

20

【0390】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィーまたはHPLCが挙げられる（がこれらに限定されない）。以下のスキームは、本明細書中に列挙される代表的な置換ピアリアルアミドの調製に関して詳細に提示される。本明細書中に提供される化合物は、有機合成分野の当業者によって、公知のまたは商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製され得る。

【0391】

本明細書中に提供される鏡像異性的に純粋な化合物は、当業者に公知の任意の手法に従って調製され得る。例えば、それらは、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成もしくは不斉合成によって調製され得るか、または任意の従来の手法によって、例えば、キラルカラムを使用したクロマトグラフィー分割、TLC、もしくはジアステレオ異性体の調製、その分離、および所望のエナンチオマーの再生によって、ラセミ体から得られ得る。例えば、Enantiomers, Racemates and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S. H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); および S. H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.) および *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY) を参照のこと。

30

40

【0392】

ある特定の実施形態において、式(I)の鏡像異性的に純粋な化合物は、好適な光学活性な酸または塩基とラセミ体の反応によって得てもよい。好適な酸または塩基としては、

50

Bighleyら、1995, Salt Forms of Drugs and Adsorption, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, Journal of Organic Chemistry 50: 4508 - 4514; Dale & Mosher, 1973, J. Am. Chem. Soc. 95: 512; および CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation (これらの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書中に援用される)に記載されているものが挙げられる。

10

【0393】

鏡像異性的に純粋な化合物はまた、使用される特定の酸分割剤および使用される特定の酸エナンチオマーの溶解性特性に応じて、結晶化したジアステレオマーまたは母液から回収され得る。そのように回収される特定の化合物の正体 (identity) および光学純度は、旋光分析または当該分野で公知の他の分析方法によって測定され得る。次いで、そのジアステレオマー (diastereoisomers) は、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶法によって分離され得、適切な塩基または酸で処理することによって、所望のエナンチオマーが再生され得る。他のエナンチオマーは、同様の様式でラセミ体から得てもよいし、最初の分離の液体からワークアップされてもよい。

20

【0394】

ある特定の実施形態において、鏡像異性的に純粋な化合物は、キラルクロマトグラフィーによってラセミ化合物から分離され得る。エナンチオマーの分離において使用するための様々なキラルカラムおよび溶離剤が利用可能であり、好適な分離条件は、当業者に公知の方法によって経験的に決定され得る。本明細書中に提供されるエナンチオマーの分離において使用するために利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALCEL (登録商標) OB、CHIRALCEL (登録商標) OB-H、CHIRALCEL (登録商標) OD、CHIRALCEL (登録商標) OD-H、CHIRALCEL (登録商標) OF、CHIRALCEL (登録商標) OG、CHIRALCEL (登録商標) OJ および CHIRALCEL (登録商標) OK が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0395】

合成手順

本発明の化合物は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法を使用して、当該分野において報告されている方法 (Upasaniら、J. Med. Chem. 1997, 40: 73 - 84; および Hogenkampら、J. Med. Chem. 1997, 40: 61 - 72) に従って調製され得る。いくつかの代表的な方法を下記に示す。下記に示されるいずれのスキームにおいても、化合物は、5 - 異性体であってもよいし、5 - 異性体であってもよい。

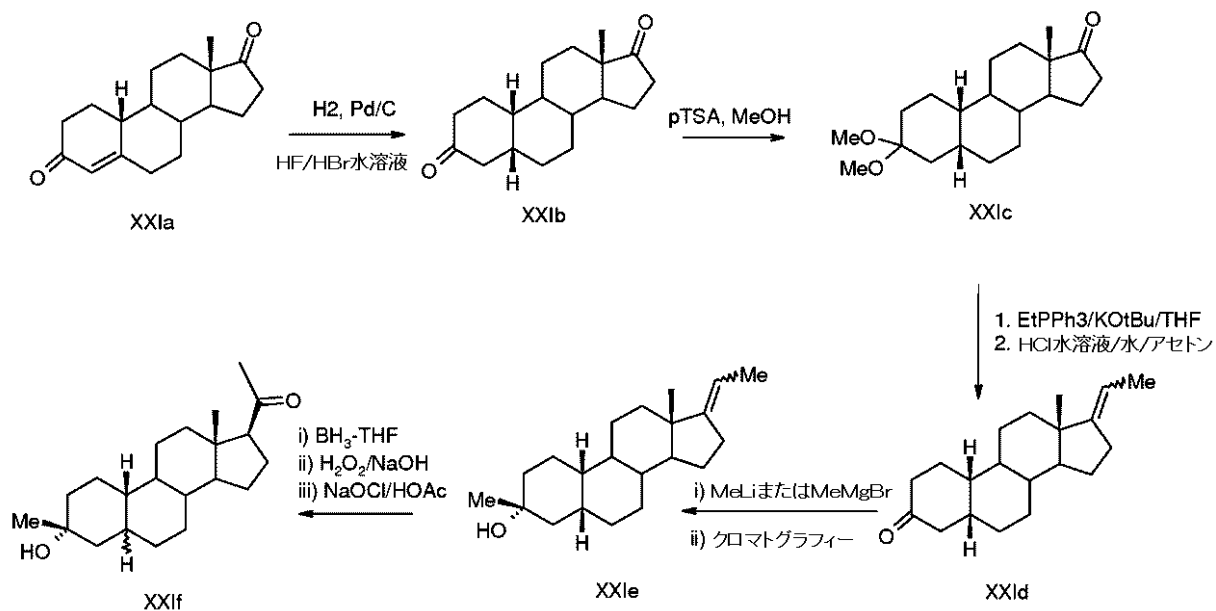
【0396】

スキーム 1。3 - メチル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成

40

【0397】

【化 8 9】



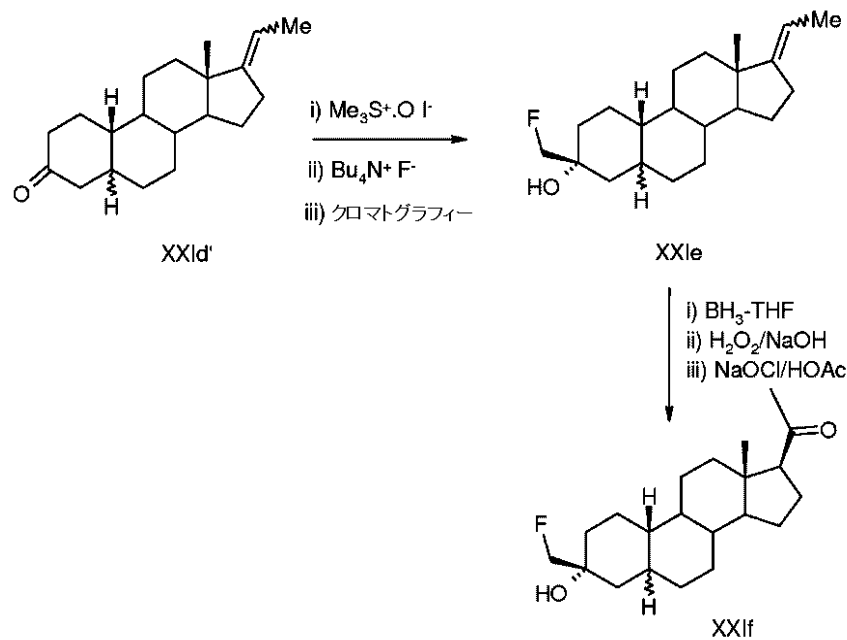
10

スキーム 2。3 - フルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成

20

【 0 3 9 8 】

【化 9 0】



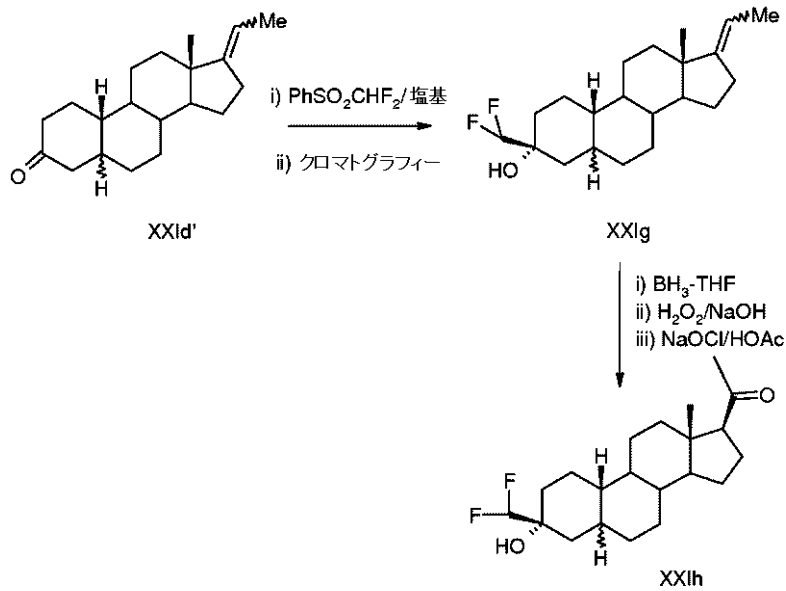
30

スキーム 3。3 - ジフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成

40

【 0 3 9 9 】

【化 9 1】



10

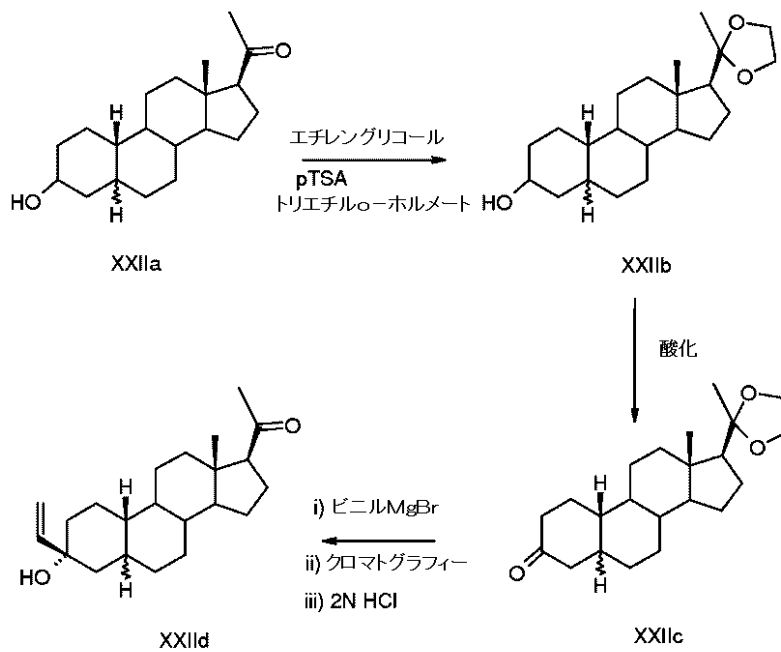
ここで、塩基は、K - O - t - Buであり得る。

【0400】

スキーム 4。3 - エテニル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オン の例示的な合成

【0401】

【化 9 2】



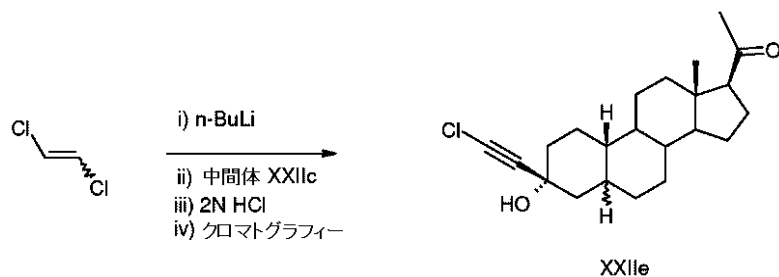
30

40

スキーム 5。3 - クロロエチニル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オン の例示的な合成

【0402】

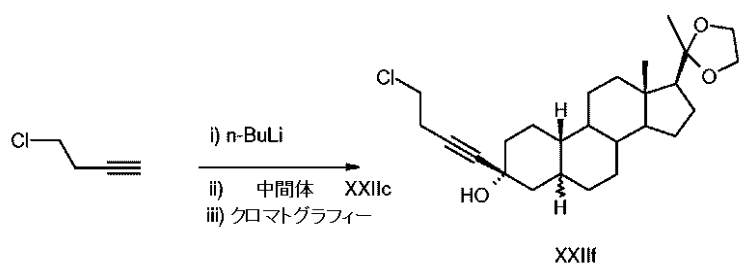
【化 9 3】



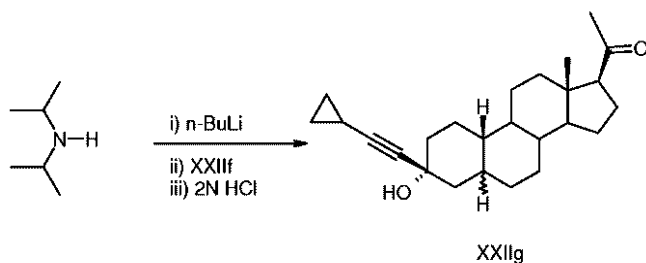
スキーム 6。3 - シクロプロピルエチニル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成 10

【0403】

【化 9 4】



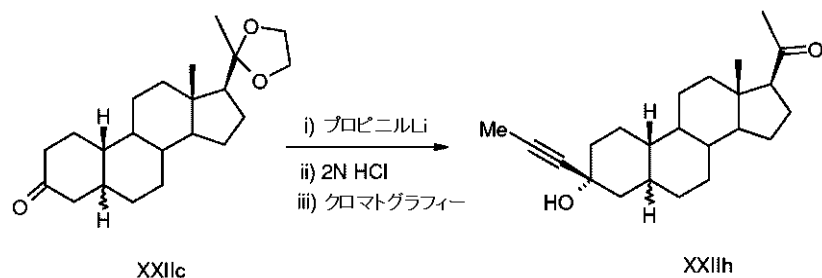
20



スキーム 7。3 - プロピン - 1 - イル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成 30

【0404】

【化 9 5】

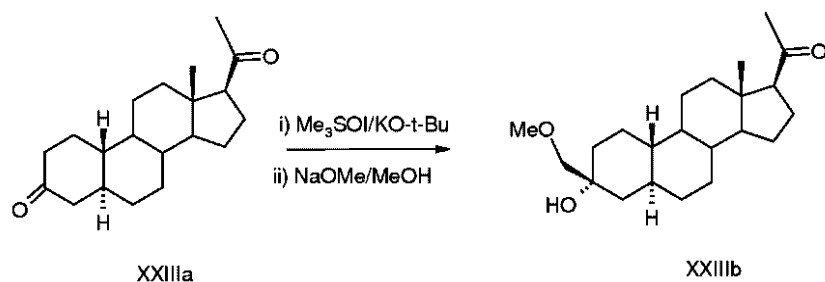


40

スキーム 8。3 - メトキシメチル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オンの例示的な合成

【0405】

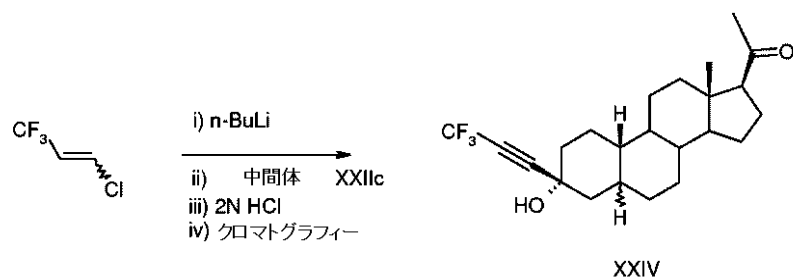
【化 9 6】



スキーム 9。3 - トリフルオロエチニル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オン の 例 示 的 な 合 成

【 0 4 0 6】

【化 9 7】

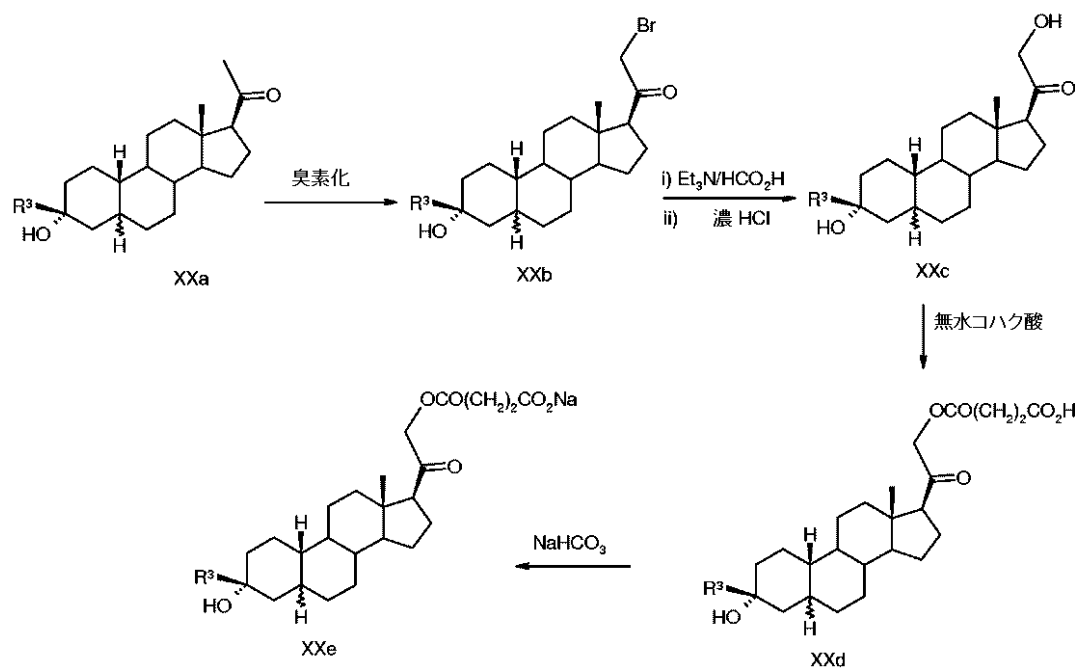


20

スキーム 10。21 - ヒドロキシおよび 21 - ヘミスクシネート 19 - ノルプレグナンの例示的な合成

【 0 4 0 7】

【化 9 8】



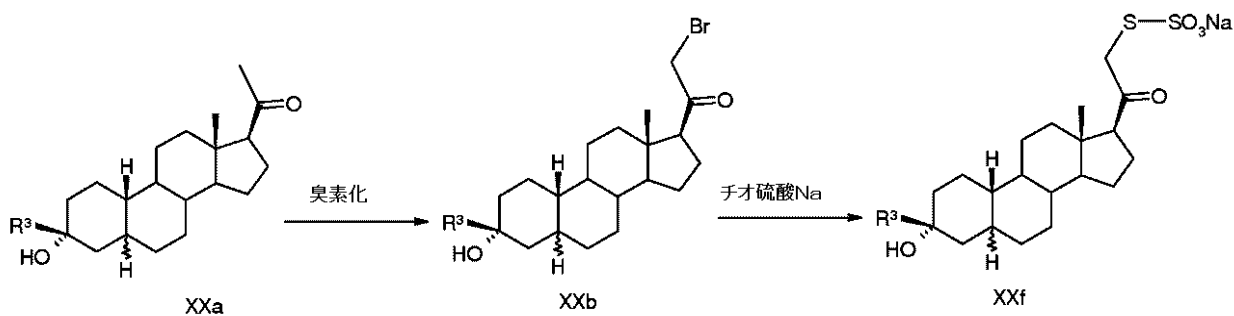
30

40

スキーム 11。19 - ノルプレグナン 21 - チオスルフェートの例示的な合成

【 0 4 0 8】

【化 9 9】

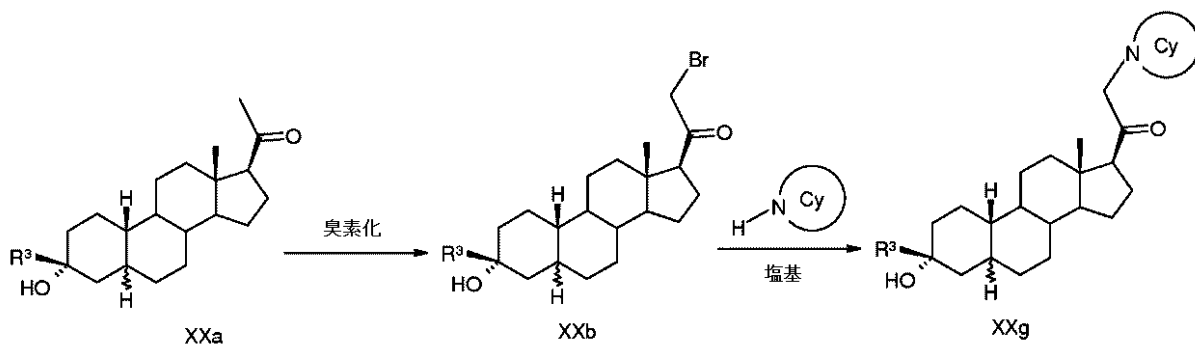


10

スキーム 12。21 - ヘテロアリール 19 - ノルプレグナンの例示的な合成

【0 4 0 9】

【化 1 0 0】



20

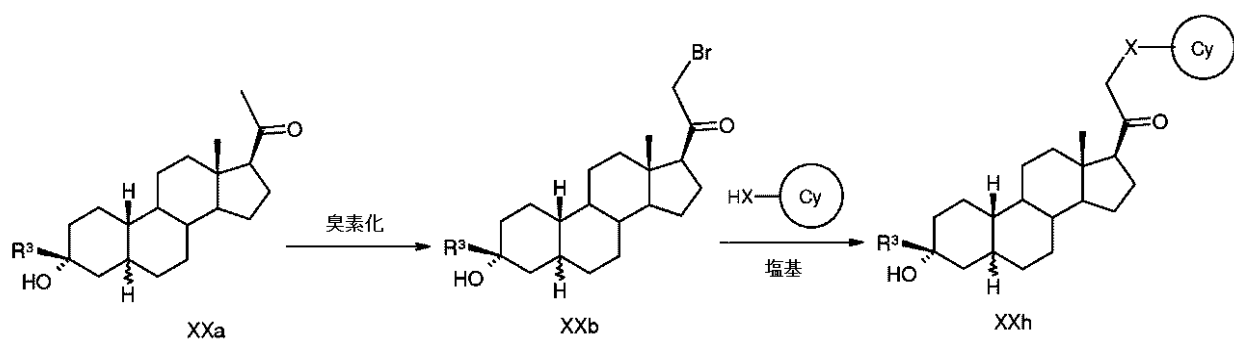
ここで、Cy は、N 含有ヘテロアリールである。

【0 4 1 0】

スキーム 13。21 - ヘテロアリールオキシ / チオオキシ 19 - ノルプレグナンの例示的な合成

【0 4 1 1】

【化 1 0 1】



30

ここで、Cy は、ヘテロアリールであり；X は、- O - または - S - である。

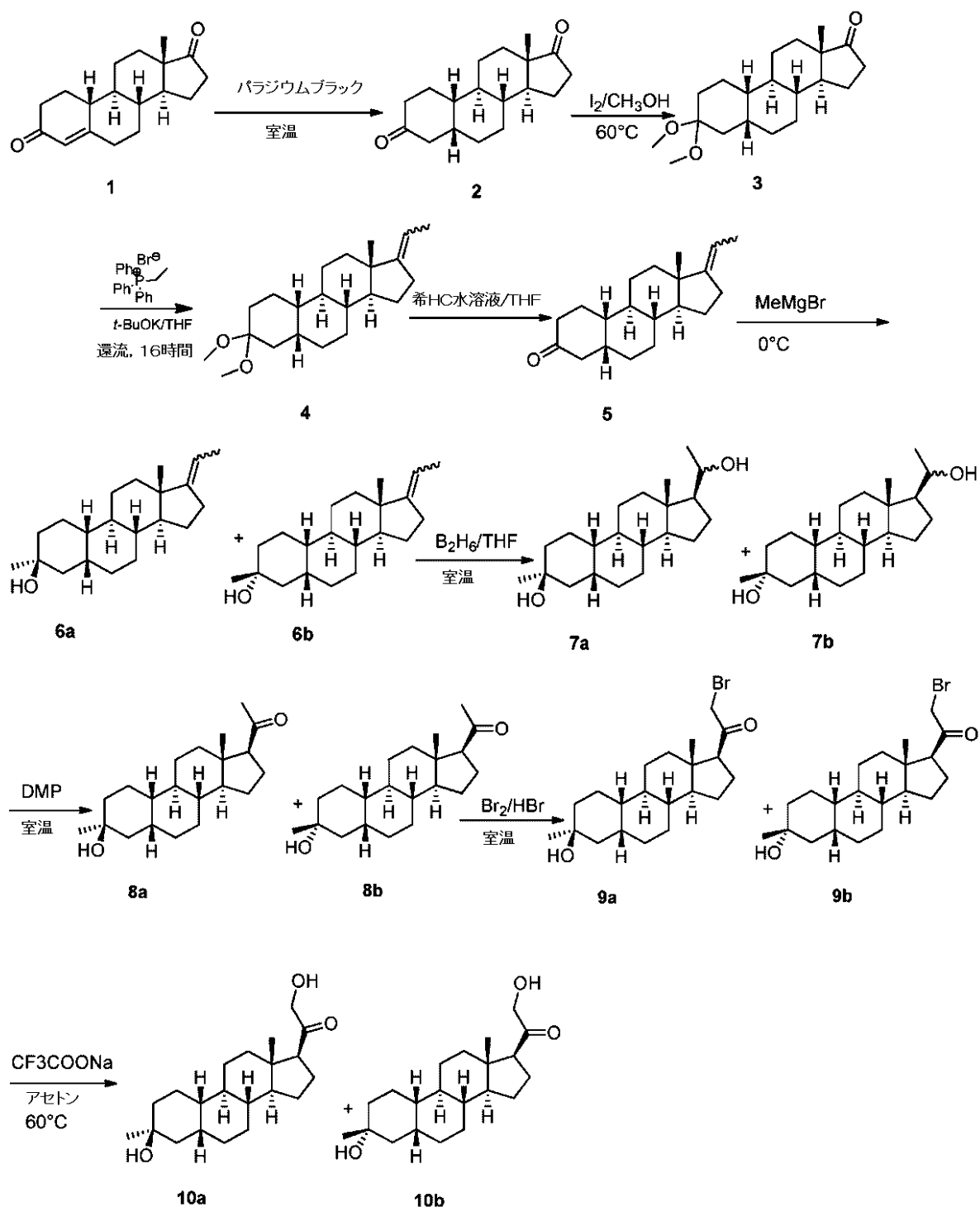
【0 4 1 2】

40

実施例 1。化合物 8 a / b、9 a / b および 10 a / b の合成

【0 4 1 3】

【化 1 0 2】



化合物 2 の合成。テトラヒドロフラン (5 m L) および濃臭化水素酸 (0 . 0 2 m L) 中の、化合物 1 (5 0 0 m g , 1 . 8 4 m m o l) および 1 0 % P d / C (2 0 m g) を、水素バルーンを用いて水素化した。室温において 2 4 時間撹拌した後、その混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。アセトンからの再結晶により、化合物 2 を得た (3 6 7 m g , 1 . 3 4 m m o l , 7 3 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) , (p p m) , 2 . 6 1 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 0 . 9 8 (s , 3 H) 。

【 0 4 1 4 】

化合物 3 の合成。メタノール (4 m L) 中の化合物 2 (2 7 4 m g , 1 m m o l) の溶液に、ヨウ素 (0 . 1 m m o l) を加えた。6 0 で 1 2 時間撹拌した後、T L C は、S M を示さず、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をジクロロメタン (2 0 m L) に溶解し

40

20

30

50

、飽和 NaHCO_3 (15 mL)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、塩基性アルミナ上でのクロマトグラフィー (石油エーテル (petroleum ether) / 酢酸エチル = 9 : 1) によって精製することにより、化合物 3 を得た (280 mg, 0.87 mmol, 87%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , (ppm) , 3.19 (s, 3H) , 3.13 (s, 3H) , 3.18 - 3.13 (m, 1H) , 0.83 (s, 3H)。

【0415】

化合物 4 の合成。0 の THF (30 mL) 中の t-BuOK (300 mg, 2.68 mmol) の懸濁液に、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (995 mg, 2.69 mmol) をゆっくり加えた。60 において 3 時間撹拌した後、化合物 3 (86 mg, 0.268 mmol) を加え、その混合物を 60 においてさらに 2 時間撹拌した。その反応混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ込み、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 4 を得た (274 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

10

【0416】

化合物 5 の合成。THF (4 mL) 中の粗化合物 4 (274 mg) の溶液を、1 N HCl 水溶液によって pH = 3 に酸性化した。室温において 12 時間撹拌した後、その反応混合物を酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより、化合物 5 を得た (2 工程で 60 mg, 0.21 mmol, 78%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , (ppm) , 5.13 - 5.08 (m, 3H) , 0.73 (m, 3H)。

20

【0417】

化合物 6 a および 6 b の合成。0 の THF (20 mL) 中の MeMgBr (5 mmol, THF 中 1 M) の溶液に、乾燥 THF (5 mL) 中の化合物 5 (858 mg, 3 mmol) の溶液を、注射器ポンプによって 30 分間にわたって加えた。0 において 5 時間撹拌した後、その反応混合物を温め、室温において一晩撹拌した。その反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。白色残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) によって精製することにより、化合物 6 a (450 mg, 1.49 mmol, 50%; Rf = 0.35, PE : EtOAc = 10 : 1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , (ppm) , 5.14 - 5.08 (m, 1H) , 1.26 (s, 3H) , 0.87 (s, 3H) および化合物 6 b (150 mg, 0.50 mmol, 17%; Rf = 0.30, PE : EtOAc = 10 : 1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , (ppm) , 5.14 - 5.09 (m, 1H) , 1.21 (s, 3H) , 0.88 (s, 3H) を得た。

30

【0418】

化合物 7 a の合成。乾燥 THF (5 mL) 中の化合物 6 a (200 mg, 0.66 mmol) の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (THF 中の 2 mL の 1.0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH 水溶液 (1 mL) に続いて、 H_2O_2 の 30% 水溶液 (1.2 mL) でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において 1 時間撹拌し、次いで、EtOAc で抽出した (3 × 10 mL)。合わせた有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 7 a を得た (260 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

40

【0419】

50

化合物 7 b の合成。乾燥 THF (5 mL) 中の化合物 6 b (150 mg , 0.50 mmol) の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (THF 中の 1.34 mL の 1.0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH 水溶液 (1 mL) に続いて、H₂O₂ の 30% 水溶液 (1.2 mL) でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において 1 時間攪拌し、次いで、EtOAc で抽出した (3 × 10 mL) 。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) 、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 7 b を得た (200 mg) 。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【 0420 】

化合物 8 a の合成。10 mL の H₂O 飽和ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) に溶解された粗化合物 7 a (260 mg) の溶液に、Dess - Martin ペルヨージネート (449 mg , 1.06 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 × 10 mL) 。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) 、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) によって精製することにより、表題化合物 8 a (2 工程で 85 mg , 0.27 mmol , 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) , (ppm) , 2.57 - 2.53 (m , 1H) , 2.12 (s , 3H) , 1.20 (s , 3H) , 0.62 (s , 3H) 。

【 0421 】

化合物 8 b の合成。10 mL の H₂O 飽和ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) に溶解された粗化合物 7 b (200 mg) の溶液に、Dess - Martin ペルヨージネート (400 mg , 0.94 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 × 10 mL) 。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) 、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) によって精製することにより、表題化合物 8 b (2 工程で 90 mg , 0.28 mmol , 57%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) , (ppm) , 2.55 - 2.51 (m , 1H) , 2.11 (s , 3H) , 1.32 (s , 3H) , 0.61 (s , 3H) 。

【 0422 】

化合物 9 a の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 8 a (70 mg , 0.22 mmol) の溶液に、2 滴の HBr (48%) に続いて臭素 (100 mg , 0.63 mmol) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3) 。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 9 a を得た (90 mg) 。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【 0423 】

化合物 9 b の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 8 b (80 mg , 0.25 mmol) の溶液に、2 滴の HBr (48%) に続いて臭素 (100 mg , 0.63 mmol) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3) 。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 9 b を得た (95 mg) 。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【 0424 】

化合物 10 a の合成。アセトン (10 mL) 中の粗化合物 9 a (90 mg) の溶液を CF₃COOH (0.5 mL) および Et₃N (0.7 mL) で処理した。30 分間加熱還

10

20

30

40

50

流した後、 CF_3COONa 塩 (540 mg, 3.97 mmol) を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した (10 mL \times 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製することにより、化合物 10 a を得た (2 工程で 25 mg, 0.075 mmol, 34%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【0425】

化合物 10 b の合成。アセトン (10 mL) 中の粗化合物 9 b (95 mg) の溶液を CF_3COOH (0.5 mL) および Et_3N (0.7 mL) で処理した。30 分間加熱還流した後、 CF_3COONa 塩 (540 mg, 3.97 mmol) を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した (10 mL \times 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル (petroleum ether) / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製することにより、化合物 10 b を得た (2 工程で 34 mg, 0.10 mmol, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

10

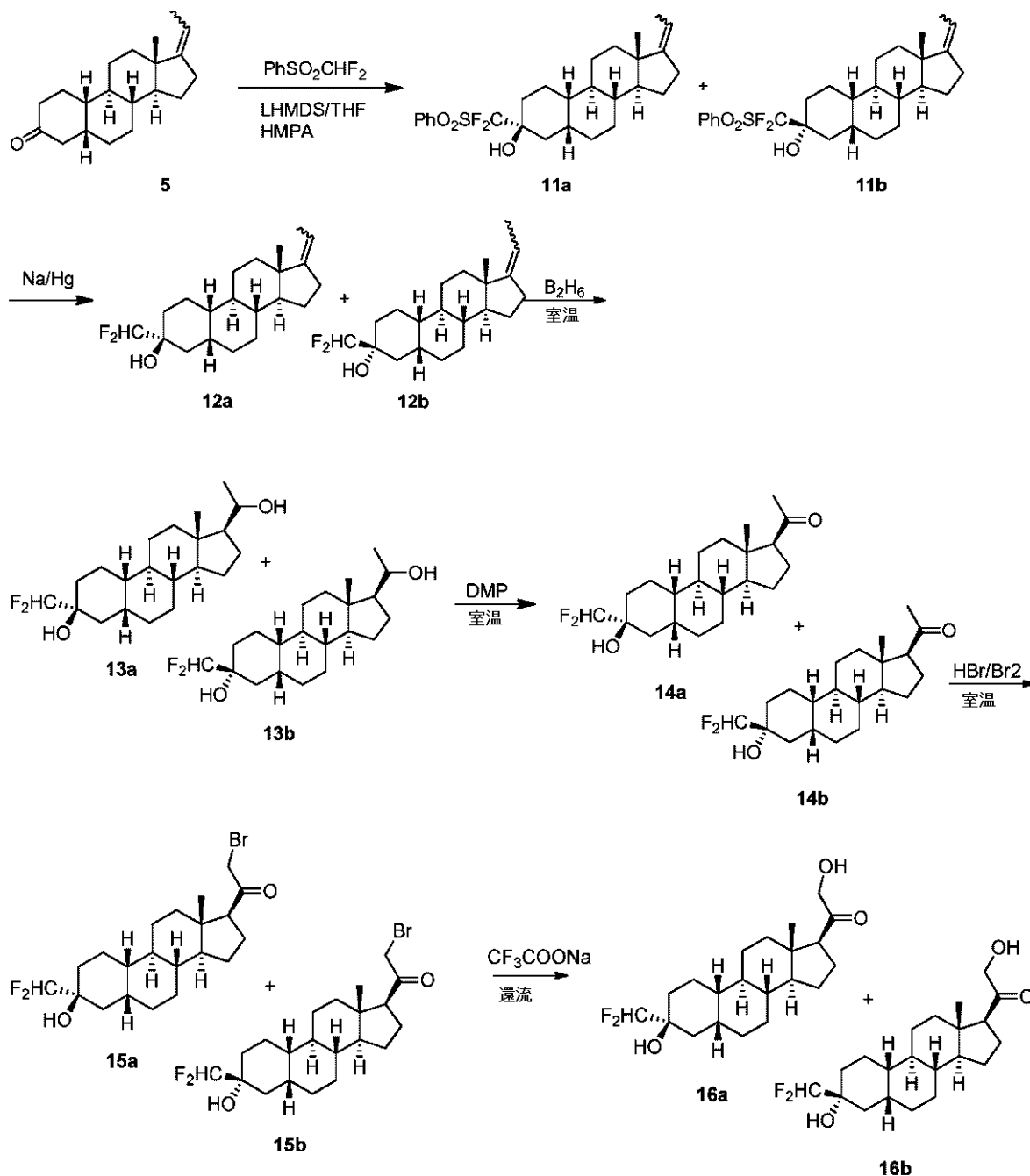
20

【0426】

実施例 2。化合物 14 a / b、15 a / b および 16 a / b の合成

【0427】

【化 1 0 3】



10

20

30

40

50

化合物 11a および 11b の合成。N₂ 下の -78 °C の THF (25 mL) および HMPA (0.5 mL) 中の、化合物 5 (800 mg, 2.79 mmol) および PhSO₂CHF₂ (540 mg, 2.79 mmol) の溶液に、LHMDs (4 mL, THF 中 1 M) を滴下した。-78 °C において 2 時間撹拌した後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、室温に温め、次いで、Et₂O で抽出した (20 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) によって精製することにより、化合物 11a および 11b の混合物を得た (700 mg)。その混合物をキラル - HPLC によってさらに精製することにより、化合物 11a (200 mg, t_R = 4.31 分) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm), 7.99 - 7.97 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); 化合物 11b (260 mg, t_R = 5.66

分) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 8.00 - 7.98 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)を得た。キラル-HPLC分離条件: 共溶媒: MeOH (0.1% NEt_2)、カラム: OZ-H (4.6 * 250 mm 5 μm)、カラム温度: 38.9、 CO_2 流速: 2.10、共溶媒流速: 0.9、共溶媒%: 30、PDA開始波長: 214 nm、PDA開始波長: 359 nm、ピーク1: 11a RT = 4.31分、ピーク2: 11b RT = 5.66分

化合物12aの合成。 N_2 下の-20の無水メタノール(5 mL)中の、化合物11a (100 mg, 0.209 mmol)および無水 Na_2HPO_4 (100 mg)の溶液に、Na/Hgアマルガム(500 mg)を加えた。-20 ~ 0において1時間撹拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣を Et_2O で洗浄した(5 x 3 mL)。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)によって精製することにより、化合物12aを得た(30 mg, 0.089 mmol, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 5.60 - 5.45 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.17 - 5.15 (m, 1H), 0.88 (m, 3H)。

【0428】

化合物12bの合成。 N_2 下の-20の無水メタノール(5 mL)中の、化合物11b (100 mg, 0.209 mmol)および無水 Na_2HPO_4 (100 mg)の溶液に、Na/Hgアマルガム(500 mg)を加えた。-20 ~ 0において1時間撹拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣を Et_2O で洗浄した(5 x 3 mL)。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)によって精製することにより、化合物12bを得た(36 mg, 0.106 mmol, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 6.02 - 5.88 (t, 1H, $J = 49.2$ Hz), 5.17 - 5.15 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

【0429】

化合物13aの合成。乾燥THF(5 mL)中の化合物12a (150 mg, 0.443 mmol)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(THF中の1.34 mLの1.0 M溶液)を加えた。室温において1時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH水溶液(1 mL)に続いて、 H_2O_2 の30%水溶液(1.2 mL)でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において1時間撹拌し、次いで、 EtOAc で抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物13aを得た(200 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0430】

化合物13bの合成。乾燥THF(5 mL)中の化合物12b (150 mg, 0.443 mmol)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(THF中の1.34 mLの1.0 M溶液)を加えた。室温において1時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH水溶液(1 mL)に続いて、 H_2O_2 の30%水溶液(1.2 mL)でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において1時間撹拌し、次いで、 EtOAc で抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物13bを得た(210 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0431】

化合物 14 a の合成。10 mL の H₂O 飽和ジクロロメタン（ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた）に溶解された粗化合物 13 a（200 mg）の溶液に、Des s - Mar t i n ペルヨージネート（449 mg，1.06 mmol）を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した（3 × 10 mL）。合わせた有機層を10% Na₂S₂O₃ 水溶液（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1）によって精製することにより、化合物 14 a（85 mg，0.24 mmol，54 %）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃），（ppm），5.60 - 5.71（t，1H，J = 56.8 Hz），2.57 - 2.51（m，1H），0.62（s，3H）。

10

【0432】

化合物 14 b の合成。10 mL の H₂O 飽和ジクロロメタン（ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた）に溶解された粗化合物 13 b（210 mg）の溶液に、Des s - Mar t i n ペルヨージネート（380 mg，0.896 mmol）を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した（3 × 10 mL）。合わせた有機層を10% Na₂S₂O₃ 水溶液（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1）によって精製することにより、化合物 14 b（90 mg，0.254 mmol，57 %）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃），（ppm），6.01 - 5.73（t，1H，J = 56.4 Hz），2.55 - 2.54（m，1H），2.12（s，3H），0.62（s，3H）。

20

【0433】

化合物 15 a の合成。MeOH（5 mL）中の化合物 14 a（70 mg，0.197 mmol）の溶液に、2 滴の HBr（48 %）に続いて臭素（100 mg，0.63 mmol）を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した（15 mL × 3）。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 15 a を得た（90 mg）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

30

【0434】

化合物 15 b の合成。MeOH（5 mL）中の化合物 14 b（80 mg，0.226 mmol）の溶液に、2 滴の HBr（48 %）に続いて臭素（100 mg，0.63 mmol）を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した（15 mL × 3）。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 15 b を得た（95 mg）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0435】

化合物 16 a の合成。アセトン（10 mL）中の粗化合物 15 a（90 mg）の溶液を、CF₃COOH（0.5 mL）および Et₃N（0.7 mL）で処理した。30 分間加熱還流した後、CF₃COONa 塩（540 mg，3.9 mmol）を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した（10 mL × 3）。合わせた有機層をブライン（15 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1）によって精製することにより、化合物 16 a を得た（2 工程で 25 mg，0.067 mmol，34 %）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃），（ppm），5.60 - 5.31（t，1H，J = 56.8 Hz），4.22 - 4.18（m，2H），0.64（s，3H）。

40

【0436】

化合物 16 b の合成。アセトン（10 mL）中の粗化合物 15 b（95 mg）の溶液を

50

、 CF_3COOH (0.5 mL) および Et_3N (0.7 mL) で処理した。30 分間加熱還流した後、 CF_3COONa 塩 (540 mg, 3.9 mmol) を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した (10 mL \times 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油 (petroleum) : エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製することにより、化合物 16b を得た (2 工程で 38 mg, 0.102 mmol, 46%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm), 6.00 - 5.74 (t, 1H, $J = 51.2$ Hz), 4.42 - 4.18 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)。

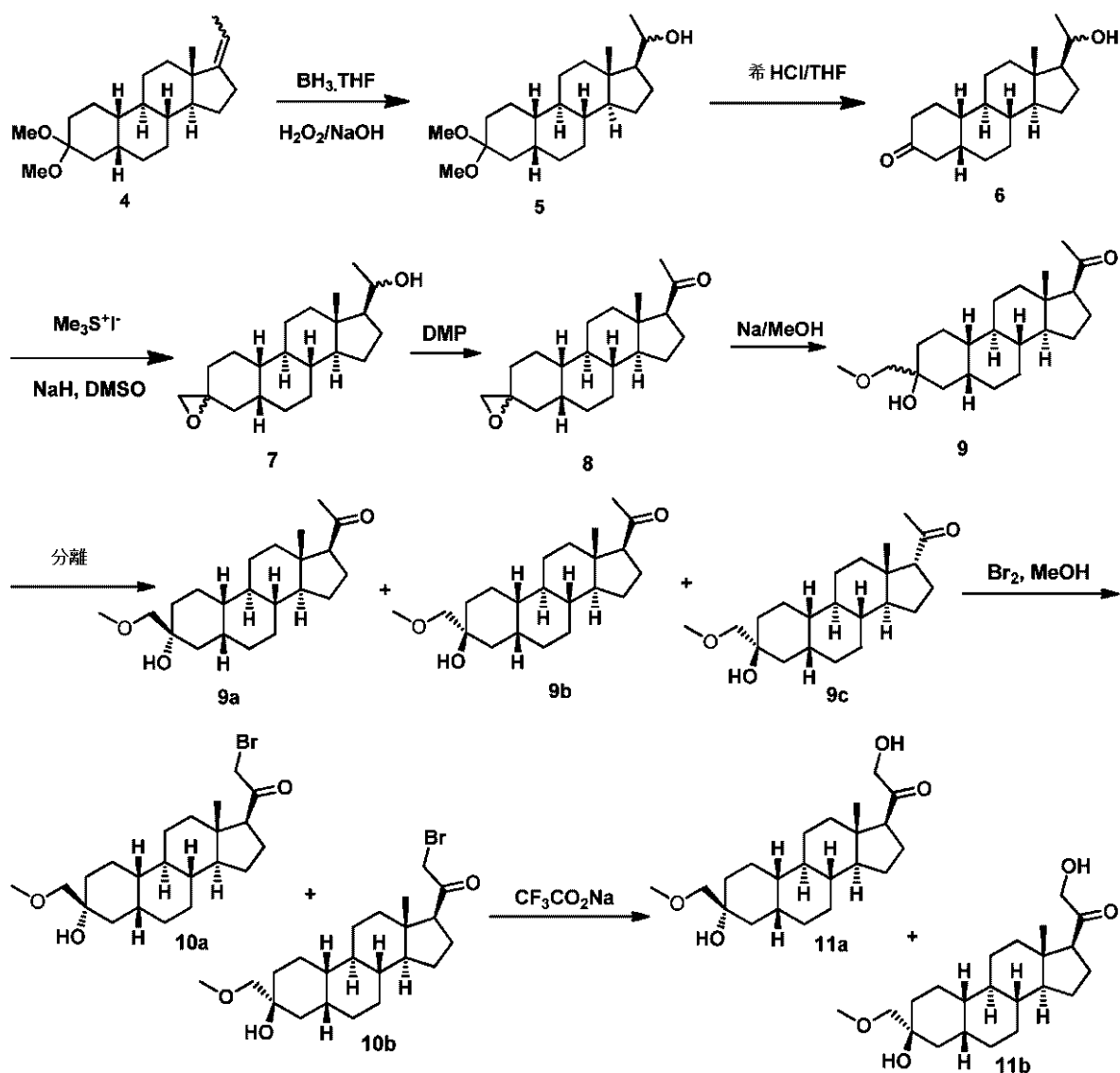
10

【0437】

実施例 3。化合物 9、9a / b / c および 11a / b の合成

【0438】

【化104】



20

30

40

化合物 5 の合成。乾燥 THF (20 mL) 中の 4 (5 g, 15 mmol) の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (THF 中の 30 mL の 1.0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、10% NaOH 水溶液 (56 mL) に続いて H_2O_2 の 30% 水溶液 (67 mL) でゆっくりクエンチした。その反応混合物を室温において 1 時間攪拌し、次いで、 EtOAc で抽出した (3 \times 100 mL)。合わせた有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100 mL)、ブライン (10

50

0 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物 5 を得た (3.2 g, 9.0 mmol)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0439】

化合物 6 の合成。THF (40 mL) 中の化合物 5 (3.2 g, 9 mmol) の溶液に、塩化水素 (3 mL, 3 M 水溶液) を加えた。室温において 12 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより化合物 6 (2.2 g, 81%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.82 - 3.93 (m, 1H), 2.58 - 2.62 (m, 1H), 2.19 - 2.23 (m, 4H), 0.72 (s, 3H)。

10

【0440】

化合物 7 の合成。DMSO (100 mL) 中のヨウ化トリメチルスルホニウム (trimethylsulfoxonium iodide) (8.1 g, 36.9 mmol) の溶液に、NaH (60%; 1.26 g, 31.5 mmol) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、DMSO (20 mL) 中の化合物 6 (2.2 g, 7.2 mmol) の懸濁液を滴下した。室温においてさらに 2.5 時間攪拌した後、その反応混合物を氷冷水に注ぎ込み、エーテルで抽出した (100 mL \times 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (100 mL \times 3)、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮することにより、化合物 7 (1.6 g, 70%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.69 - 3.71 (m, 1H), 2.56 - 2.61 (m, 2H), 2.21 - 2.28 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

20

【0441】

化合物 8 の合成。60 mL の H_2O 飽和ジクロロメタン (CH_2Cl_2 を数ミリリットルの H_2O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) 中の化合物 7 (1.6 g, 5.0 mmol) の溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (4.2 g, 10 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 \times 100 mL)。合わせた有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) によって精製することにより、化合物 8 (1.2 g, 75%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 2.50 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.61 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

30

化合物 9 の合成。乾燥メタノール (250 mL) 中の化合物 8 (1.2 g, 3.8 mmol) の溶液に、Na (262 mg, 11.4 mmol) を加えた。16 時間加熱還流した後、溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、次いで、 H_2O (3 \times 50 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより、化合物 9a (300 mg, 25%)、9b (100 mg, 8%) および 9c (20 mg, 2%) を白色固体として得た。化合物 9a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.38 - 3.43 (m, 5H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。化合物 9b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.48 - 2.54 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。化合物 9c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.81 - 2.83 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

40

【0442】

50

化合物 10 a の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 9 a (50 mg , 0 . 14 mmol) の溶液に、2 滴の HBr (48 %) に続いて臭素 (6 滴) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物 10 a を得た (46 mg , 0 . 11 mmol)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

化合物 11 a の合成。アセトン (10 mL) 中の化合物 10 a (46 mg , 0 . 11 mmol) の溶液を、CF₃COOH (0 . 5 mL) および Et₃N (0 . 7 mL) で処理した。30 分間加熱還流した後、CF₃COONa (300 mg , 2 . 2 mmol) を 10 時間にわたって分けて加えた。その反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した (10 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製することにより、化合物 11 a を得た (10 mg , 25 %)。化合物 11 a : ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) , (ppm) , 4 . 17 - 4 . 98 (m , 2 H) , 3 . 39 - 3 . 40 (m , 5 H) , 2 . 44 - 2 . 52 (m , 1 H) , 2 . 18 - 2 . 24 (m , 1 H) , 0 . 63 (s , 3 H)。

【 0 4 4 3 】

化合物 10 b の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 9 b (50 mg , 0 . 14 mmol) の溶液に、2 滴の HBr (48 %) に続いて臭素 (6 滴) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物 10 b を得た (46 mg , 0 . 11 mmol)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【 0 4 4 4 】

化合物 11 b の合成。アセトン (10 mL) 中の化合物 10 b (46 mg , 0 . 11 mmol) の溶液を、CF₃COOH (0 . 5 mL) および Et₃N (0 . 7 mL) で処理した。30 分間加熱還流した後、CF₃COONa (300 mg , 2 . 2 mmol) を 10 時間にわたって分けて加えた。その反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した (10 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製することにより、化合物 11 b を得た (10 mg , 25 %)。化合物 11 b : ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) , (ppm) , 4 . 16 - 4 . 19 (m , 2 H) , 3 . 39 (s , 3 H) , 3 . 32 (s , 1 H) , 3 . 20 (s , 2 H) , 2 . 23 - 2 . 45 (m , 1 H) , 2 . 00 - 2 . 12 (m , 2 H) , 0 . 64 (s , 3 H)。

【 0 4 4 5 】

実施例 3。6 - ジフルオロアナログの合成

【 0 4 4 6 】

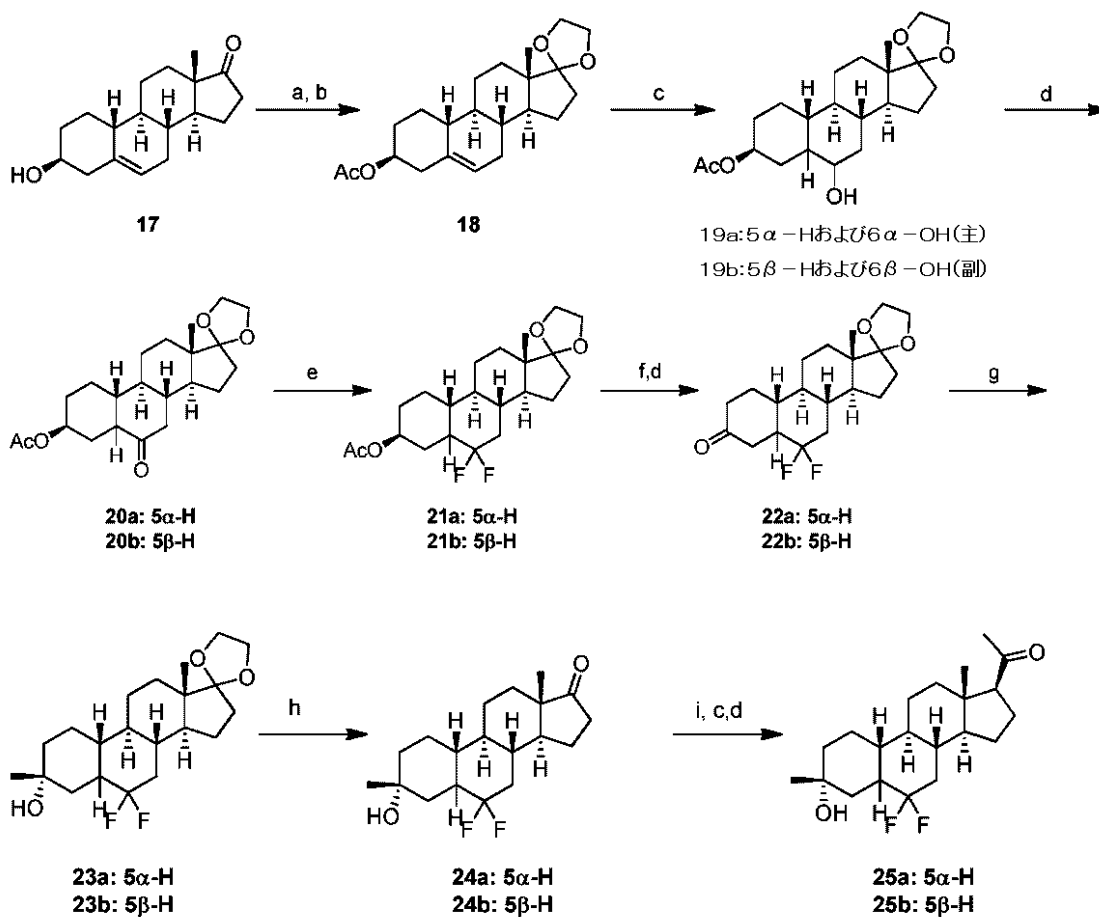
10

20

30

40

【化 1 0 5】



10

20

30

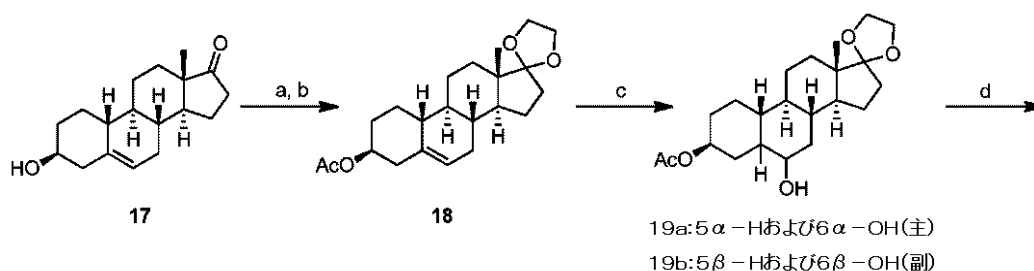
(a) エタン - 1, 2 - ジオール、cat. TsOH、トルエン、一晚還流；(b) Ac₂O、ピリジン、一晚室温；(c) BH₃、THF、NaOH/H₂O₂、0 次いで室温；(d) Dess - Martin ペルヨージナン、CH₂Cl₂、一晚室温；(e) DAST (未希釈)、40、4 日間；(f) 炭酸カリウム、MeOH、一晚室温；(g) MeMgBr、THF、0；(h) 3M HCl、アセトン；(i) (エチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド、t - BuOK、THF、65。

【0 4 4 7】

実施例 4。5, 6 - アルケニル - 6 - モノフルオロアナログの合成

【0 4 4 8】

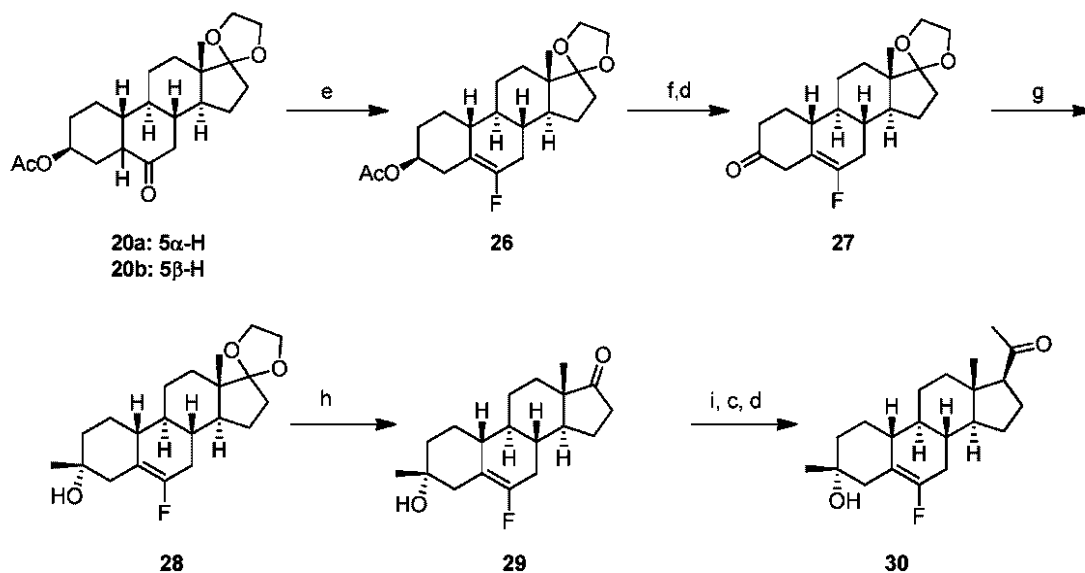
【化 1 0 6】



40

【0 4 4 9】

【化 1 0 7】



10

20

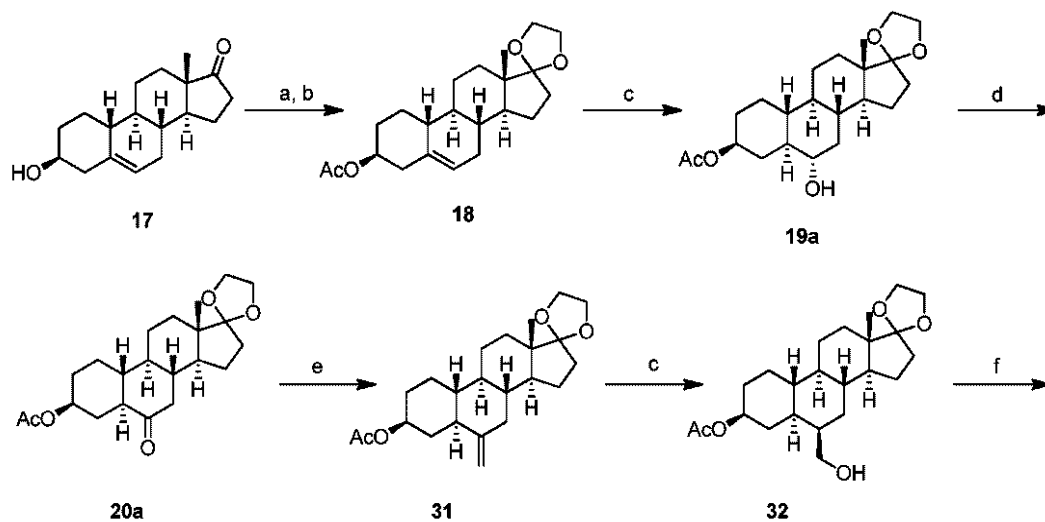
(a) エタン - 1, 2 - ジオール、cat. TsOH、トルエン、一晚還流；(b) Ac₂O、ピリジン、一晚室温；(c) BH₃、THF、NaOH/H₂O₂、0 次いで室温；(d) Dess - Martin ペルヨージナン、CH₂Cl₂、一晚室温；(e) DAST (未希釈)、cat. 発煙 H₂SO₄；(f) 炭酸カリウム、MeOH、一晚室温；(g) MeMgBr、THF、0 ；(h) 3M HCl、アセトン；(i) (エチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド、t - BuOK、THF、65 。

【0 4 5 0】

実施例 5。6 - Me アナログの合成

【0 4 5 1】

【化 1 0 8】

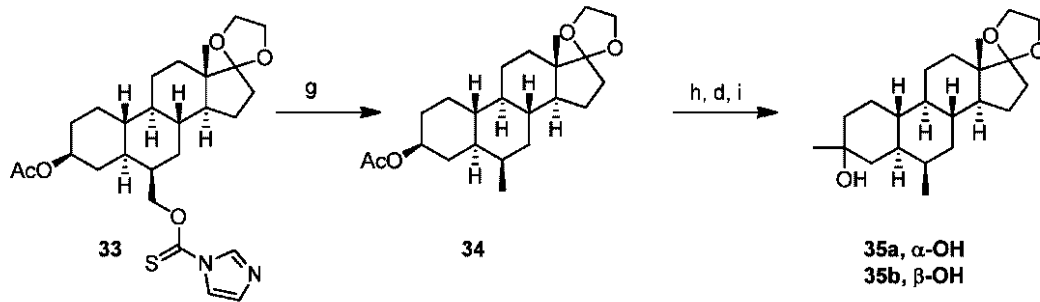


30

40

【0 4 5 2】

【化109】



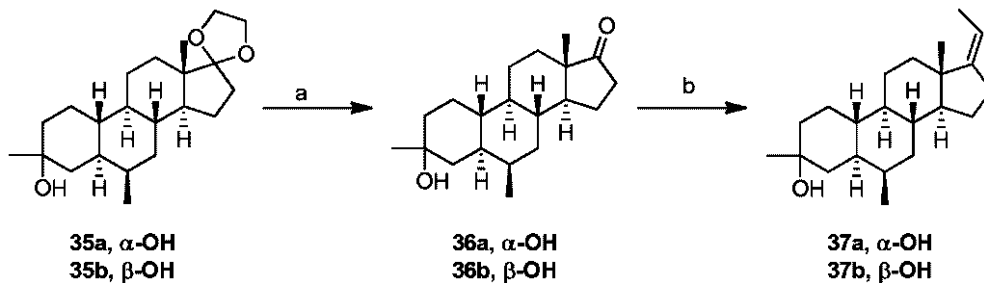
10

(a) エタン - 1, 2 - ジオール、cat. TsOH、トルエン、一晚還流；(b) Ac_2O 、ピリジン、一晚室温；(c) BH_3 、THF、 $NaOH/H_2O_2$ 、0 次いで室温；(d) Dess - Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、一晚室温；(e) メチルトリフェニルホスホニウムブロミド、カリウム *tert*-ブトキシド、THF、室温；(f) TCDI、DMAP、 CH_2Cl_2 、40 ；(g) Ph_3SnH 、AIBN、トルエン、110 ；(h) 炭酸カリウム、MeOH、一晚室温；(i) $MeMgBr$ 、THF、0

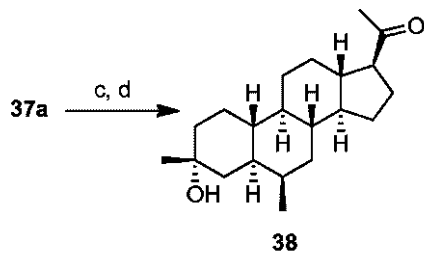
【0453】

【化110】

20



30



(a) 3M HCl、アセトン；(b) (エチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド、*t*-BuOK、THF、65 ；(c) BH_3 、THF、 $NaOH/H_2O_2$ 、0 次いで室温；(d) Dess - Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、一晚室温。

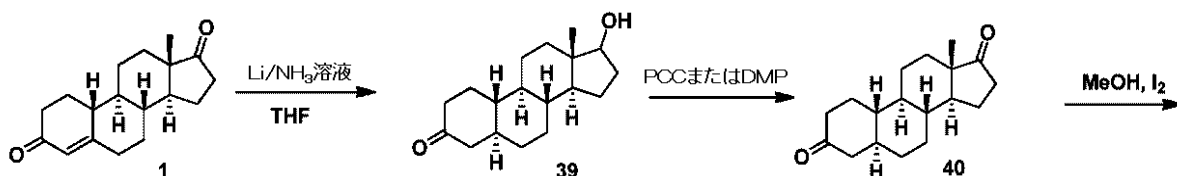
40

【0454】

実施例 6

【0455】

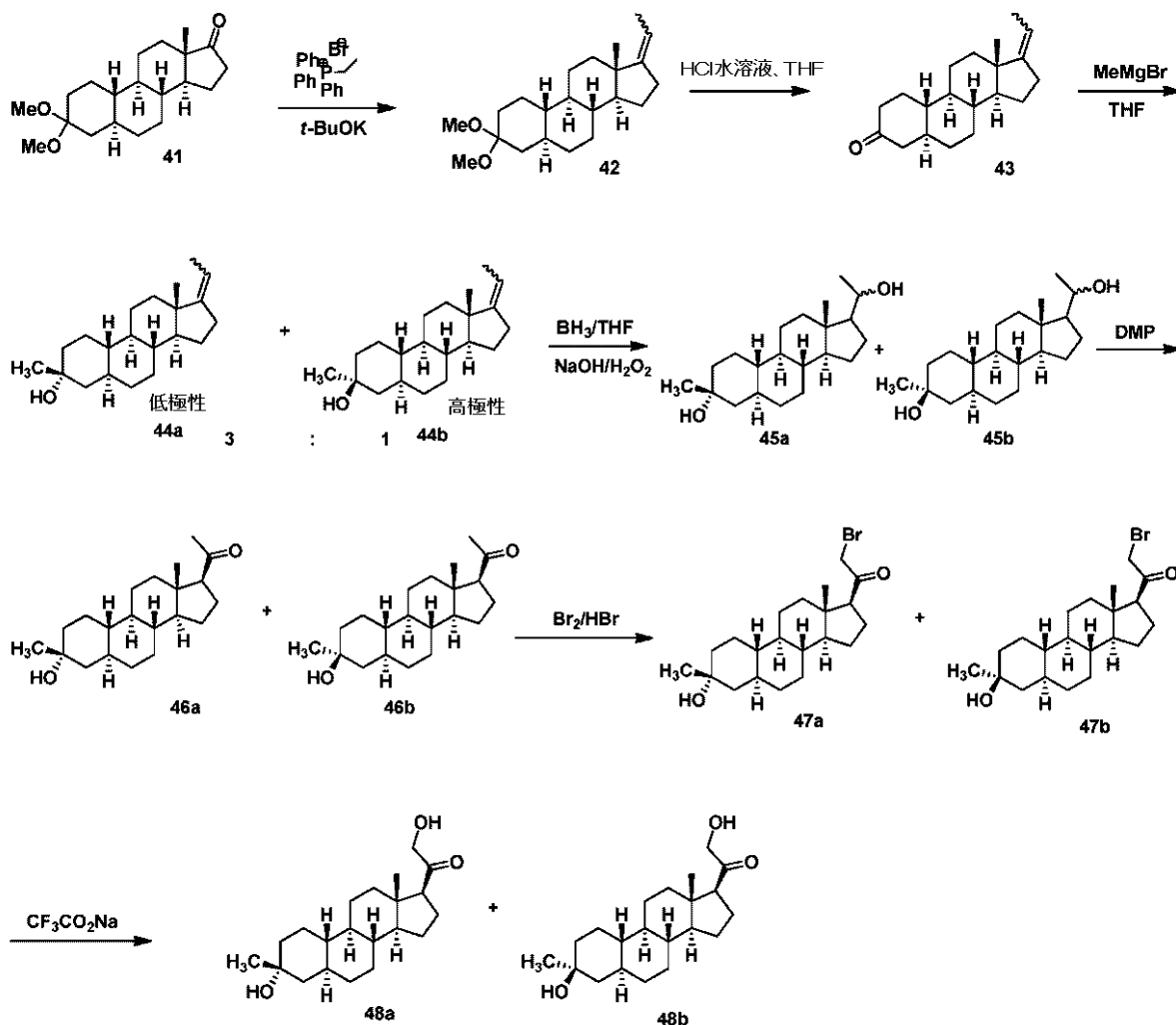
【化111】



50

【 0 4 5 6 】

【 化 1 1 2 】



10

20

30

40

50

化合物 39 および 40 の合成。リチウムの小塊 (7.63 g, 1.1 mol) を、-70 における 3 首フラスコ内の 2.7 L の濃アンモニアに加えた。すべてのリチウムが溶解したらすぐに、その青色溶液を -50 に温めた。800 ml の無水テトラヒドロフラン中の、19 - ノルアンドロスト - 4 - エン - 3, 17 - ジオン 1 (1.30 g, 1.10 mmol) および $t\text{-BuOH}$ (8.14 g, 1.10 mmol) の溶液を滴下し、その反応混合物が淡黄色を呈するまで、90 分間撹拌した。塩化アンモニウム (70 g) を加え、過剰量のアンモニアを、放置することにより蒸発させた。残渣を 0.5 N HCl (500 mL) およびジクロロメタン (500 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、39 および 40 の混合物を得て (21 g, 70%)、それをさらなる精製なしに次の工程においてそのまま使用した。50 mL の無水ジクロロメタン中の 39 および 40 (21 g, 76 mmol) の溶液を、450 mL のジクロロメタン中のピリジニウムクロロクロメート (PCC) (32.8 g, 152 mmol) の懸濁液に加えた。室温において 2 時間撹拌した後、暗褐色の反応混合物に 2 N NaOH 溶液 (500 mL) を加え、さらに 10 分間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を 2 N HCl 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) によって精製することにより、表題化合物 40 (16.8 g, 80%) を白色固体として得た。39 の ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , (ppm) , 3.65 (t, 1H, $J = 8$ Hz, 1H) , 0.77 (s, 3H) . 40 の ^1H NM

R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) , (p p m) , 0 . 8 8 (s , 3 H) .

【 0 4 5 7 】

化合物 4 1 の合成。メタノール (2 5 0 m L) 中の化合物 4 0 (1 6 . 8 g , 6 1 . 3 m m o l) の溶液に、ヨウ素 (1 . 5 4 g , 6 . 1 m m o l) を加えた。6 0 において 1 2 時間撹拌した後、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をジクロロメタン (2 0 0 m L) に溶解し、飽和 N a H C O ₃ (1 5 0 m L) 、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、塩基性アルミナ上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 : 1) によって精製することにより、化合物 4 1 を得た (1 4 g , 4 3 . 8 m m o l , 7 1 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) , (p p m) , 3 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 1 2 (s , 3 H) , 0 . 8 5 (s , 3 H) .

10

【 0 4 5 8 】

化合物 4 2 の合成。0 の T H F (1 0 0 m L) 中の t - B u O K (7 . 3 6 g , 6 5 . 7 m m o l) の懸濁液に、エチルトリフェニルホスホニウムプロミド (2 6 g , 7 0 m m o l) をゆっくり加えた。6 0 において 3 時間撹拌した後、化合物 4 1 (7 g , 2 1 . 9 m m o l) を加え、その混合物を 6 0 においてさらに 2 時間撹拌した。室温に冷却した後、その反応混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ込み、E t O A c で抽出した (2 × 5 0 0 m L) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 4 2 を得た (7 . 3 6 g , 1 0 0 %) 。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

20

【 0 4 5 9 】

化合物 4 3 の合成。T H F (5 0 m L) 中の粗化合物 4 2 (7 . 3 6 g , 2 1 . 9 m m o l) の溶液を、1 N H C l 水溶液によって p H = 3 に酸性化した。室温において 1 2 時間撹拌した後、その反応混合物を酢酸エチルで抽出した (2 5 0 m L × 3) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 0 : 1 ~ 2 0 : 1) によって精製することにより、化合物 4 3 を得た (2 工程で 4 . 8 g , 1 6 . 7 m m o l , 7 6 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) , (p p m) , 5 . 1 2 - 5 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 6 4 - 1 . 6 3 (m , 3 H) , 0 . 7 7 (s , 3 H) .

30

【 0 4 6 0 】

化合物 4 4 a および 4 4 b の合成。0 の T H F (5 0 m L) 中の M e M g B r (2 8 m m o l , T H F 中 1 M) の溶液に、乾燥 T H F (1 0 m L) 中の化合物 4 3 (4 . 8 g , 1 6 . 8 m m o l) の溶液を、注射器ポンプによって 3 0 分間にわたって加えた。0 において 5 時間撹拌した後、その反応混合物を温め、室温において一晩撹拌した。その反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (1 5 0 m L × 3) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。白色残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって精製することにより、化合物 4 4 a (2 . 5 g , 8 . 2 8 m m o l , 4 9 % ; R f = 0 . 3 5 、 P E : E t O A c = 1 0 : 1) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) , (p p m) , 5 . 0 5 - 5 . 0 3 (m , 1 H) , 1 . 2 1 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (s , 3 H) および化合物 4 4 b (8 0 0 m g , 2 . 6 4 m m o l , 1 6 % ; R f = 0 . 3 0 、 P E : E t O A c = 1 0 : 1) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) , (p p m) , 5 . 1 2 - 5 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 1 2 (s , 3 H) , 0 . 8 8 (s , 3 H) を得た。

40

【 0 4 6 1 】

化合物 4 5 a の合成。乾燥 T H F (5 0 m L) 中の化合物 4 4 a (2 g , 6 . 6 2 m m o l) の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (2 0 m L ; T H F 中 1 . 0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、1 0 % N a O H 水溶液 (1 0 m L) に続いて H ₂ O ₂ の 3 0 % 水溶液 (1 2 m L) でゆっくりクエンチした。室温において 1 時間撹拌した後、その混合物を E t O A c で抽出

50

した (3 × 100 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 45a を得た (2 g, 100%)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0462】

化合物 46a の合成。60 mL の含水ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) 中の粗化合物 45a (2 g, 6.62 mmol) の溶液に、Dess - Martin ペルヨージネート (5.5 g, 13 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより、化合物 46a (2 工程で 1 g, 3.14 mmol, 47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

10

【0463】

化合物 47a の合成。MeOH (20 mL) 中の化合物 46a (600 mg, 1.89 mmol) の溶液に、5 滴の HBr (48%) に続いて臭素 (302 mg, 1.89 mmol) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (100 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 47a を得た (600 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

20

【0464】

化合物 48a の合成。アセトン 10 mL 中の化合物 47a (600 mg, 1.5 mmol) の溶液を CF₃COOH (6.8 mL) および Et₃N (9.5 mL) で処理した。30 分間還流した後、CF₃COONa 塩 (4.49 g, 33 mmol) を 10 時間にわたって分けて加えた。その反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で (in vacuo) 除去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製することにより、48a を得た (2 工程で 300 mg, 収率 : 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

30

【0465】

化合物 45b の合成。乾燥 THF (13 mL) 中の化合物 44b (500 mg, 1.66 mmol) の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (5 mL; THF 中 1.0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH 水溶液 (2.5 mL) に続いて H₂O₂ の 30% 水溶液 (3 mL) でゆっくりクエンチした。その混合物を室温に温め、1 時間攪拌し、次いで、EtOAc で抽出した (3 × 25 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 45b を得た (500 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

40

【0466】

化合物 46b の合成。15 mL の含水ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) 中の粗化合物 45b (500 mg, 1.66 mmol) の溶液に、Dess - Martin ペルヨージネート (1.38 g, 3.3 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 × 25 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O

50

水溶液 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより、表題化合物 46b (2工程で 250 mg, 0.79 mmol, 47%) を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (ppm), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0467】

化合物 47b の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 46b (250 mg, 0.79 mmol) の溶液に、2 滴の HBr (48%) に続いて臭素 (126 mg, 0.79 mmol) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した (10 mL x 3)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物 47b を得た (250 mg)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

10

【0468】

化合物 48b の合成。アセトン (10 mL) 中の化合物 47b (60 mg, 0.15 mmol) の溶液を CF_3COOH (0.7 mL) および Et_3N (0.9 mL) で処理した。30 分間還流した後、 CF_3COONa 塩 (449 mg, 3.3 mmol) を 10 時間にわたって分けて加えた。その反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製することにより、48b を得た (2工程で 20 mg, 収率: 33%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (ppm), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

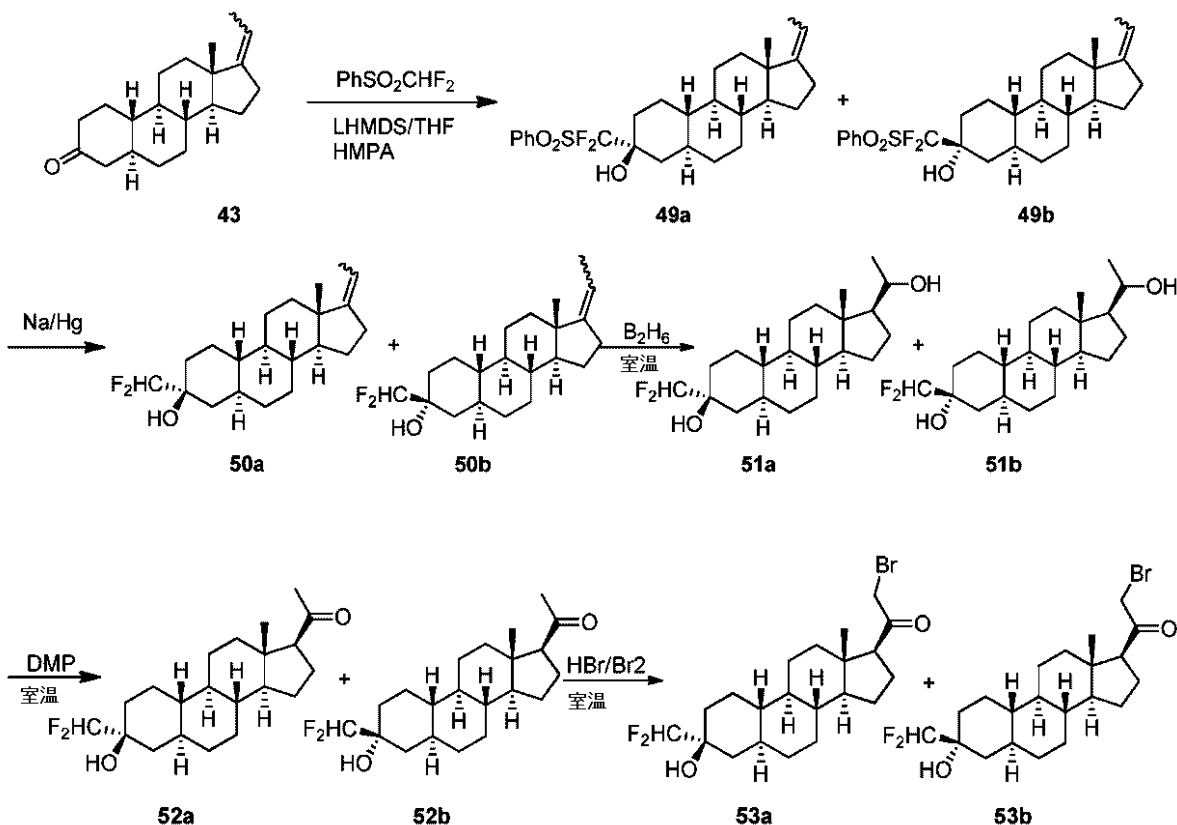
20

【0469】

実施例 7

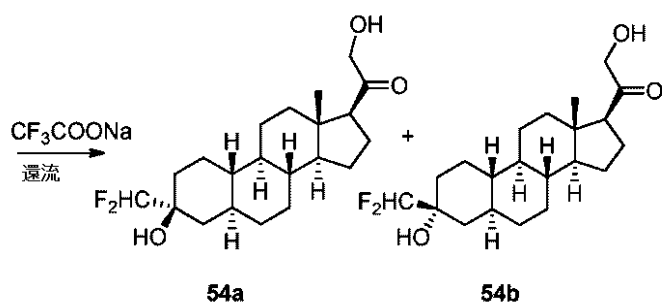
【0470】

【化 1 1 3】



【 0 4 7 1】

【化 1 1 4】



化合物 49a および 49b の合成。N₂ 下の - 78 の THF (25 mL) および HMPA (0.5 mL) 中の、化合物 43 (800 mg, 2.79 mmol) および $\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$ (540 mg, 2.79 mmol) の溶液に、LHMDs (4 mL, THF 中 1 M) を滴下した。- 78 において 2 時間撹拌した後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、室温に温め、次いで、 Et_2O で抽出した (20 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) によって精製することにより、化合物 49a および 49b の混合物を得た (650 mg)。その混合物をさらにキラル - HPLC によって精製することにより、化合物 49a (250 mg, t = 3.29 分) および 49b (230 mg, t = 3.89 分) を得た。キラル - HPLC 条件：溶離剤 (Eluant) = MeOH (0.1% DEA)；カラム = AS-H (4.6 × 250 mm, 5 μm)。

【 0 4 7 2】

化合物 50a の合成。N₂ 下の - 20 の無水メタノール (5 mL) 中の、化合物 49a (250 mg, 0.524 mmol) および無水 Na_2HPO_4 (150 mg) の溶液

に、Na/Hgアマルガム(800mg)を加えた。-20 ~ 0 において1時間撹拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣をEt₂Oで洗浄した(5×3mL)。合わせた有機相を真空下で除去し、20mLのブラインを加えた後、Et₂Oで抽出した。合わせたエーテル相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)によって精製することにより、化合物49aを得た(130mg, 73%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.60 - 5.30 (t, 1H, J = 63.6 Hz), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 0.88 (m, 3H)。

【0473】

化合物50bの合成。N₂下の-20 の無水メタノール(5mL)中の、化合物49b(230mg, 0.489mmol)および無水Na₂HPO₄(150mg)の溶液に、Na/Hgアマルガム(700mg)を加えた。-20 ~ 0 において1時間撹拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣をEt₂Oで洗浄した(5×3mL)。合わせた有機相を真空下で除去し、20mLのブラインを加えた後、Et₂Oで抽出した。合わせたエーテル相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)によって精製することにより、化合物50bを得た(120mg, 73%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃), (ppm), 6.02 - 5.88 (t, 1H, J = 59.6 Hz), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 0.92 (s, 3H)。

10

【0474】

化合物51aの合成。乾燥THF(5mL)中の化合物50a(130mg, 0.384mmol)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.3mL; THF中1.0M溶液)を加えた。室温において1時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10%NaOH水溶液(1mL)に続いてH₂O₂の30%水溶液(1.2mL)でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において1時間撹拌し、次いで、EtOAcで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物51aを得た(200mg, 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

20

【0475】

化合物51bの合成。乾燥THF(5mL)中の化合物50b(120mg, 0.355mmol)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.20mL; THF中1.0M溶液)を加えた。室温において1時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10%NaOH水溶液(1mL)に続いてH₂O₂の30%水溶液(1.2mL)でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において1時間撹拌し、次いで、EtOAcで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物51bを得た(180mg, 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

30

【0476】

化合物52aの合成。10mLの含水ジクロロメタン(ジクロロメタンを数ミリリットルのH₂Oとともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた)中の化合物51a(200mg, 粗)の溶液に、Desse-Martinペルヨージネート(400mg, 0.94mmol)を加えた。室温において24時間撹拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:5)によって精製することにより、化合物52a(2工程で75mg, 55.1%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.58 - 5.32 (t, 1H, J = 52.0 Hz), 2.53 - 2.51 (m, 1H

40

50

), 2.14 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0477】

化合物52bの合成。10mLの含水ジクロロメタン(ジクロロメタンを数ミリリットルのH₂Oとともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた)中の化合物51b(180mg, 粗)の溶液に、Dess-Martinペルヨージネート(380mg, 0.896mmol)を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:5)によって精製することにより、化合物52b(2工程で70mg, 55.7%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.90 - 5.61 (t, 1H, J = 60 Hz), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

10

【0478】

化合物53aの合成。MeOH(5mL)中の化合物52a(40mg, 0.113mmol)の溶液に、2滴のHBr(48%)に続いて臭素(100mg, 0.62mmol)を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した(15mL×3)。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物53aを得た(84mg, 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

20

【0479】

化合物53bの合成。MeOH(5mL)中の化合物52b(50mg, 0.14mmol)の溶液に、2滴のHBr(48%)に続いて臭素(100mg, 0.62mmol)を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した(15mL×3)。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物53bを得た(72mg, 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0480】

化合物54aの合成。アセトン(6mL)中の化合物53a(84mg, 粗)の溶液を、CF₃COOH(0.3mL)およびEt₃N(0.5mL)で処理した。30分間加熱還流した後、CF₃COONa塩(432mg, 3.12mmol)を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した(10mL×3)。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3:1)によって精製することにより、化合物54aを得た(2工程で15mg, 36%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.56 - 5.33 (t, 1H, J = 56.5 Hz), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

30

【0481】

化合物54bの合成。アセトン(5mL)中の化合物53b(72mg, 粗)の溶液を、CF₃COOH(0.3mL)およびEt₃N(0.45mL)で処理した。30分間加熱還流した後、CF₃COONa塩(270mg, 1.95mmol)を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した(10mL×3)。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3:1)によって精製することにより、化合物54bを得た(2工程で10mg, 19.2%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.96 - 5.68 (t, 1H, J = 56 Hz), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.2 (s, 1H), 0.64 (s, 3H)。

40

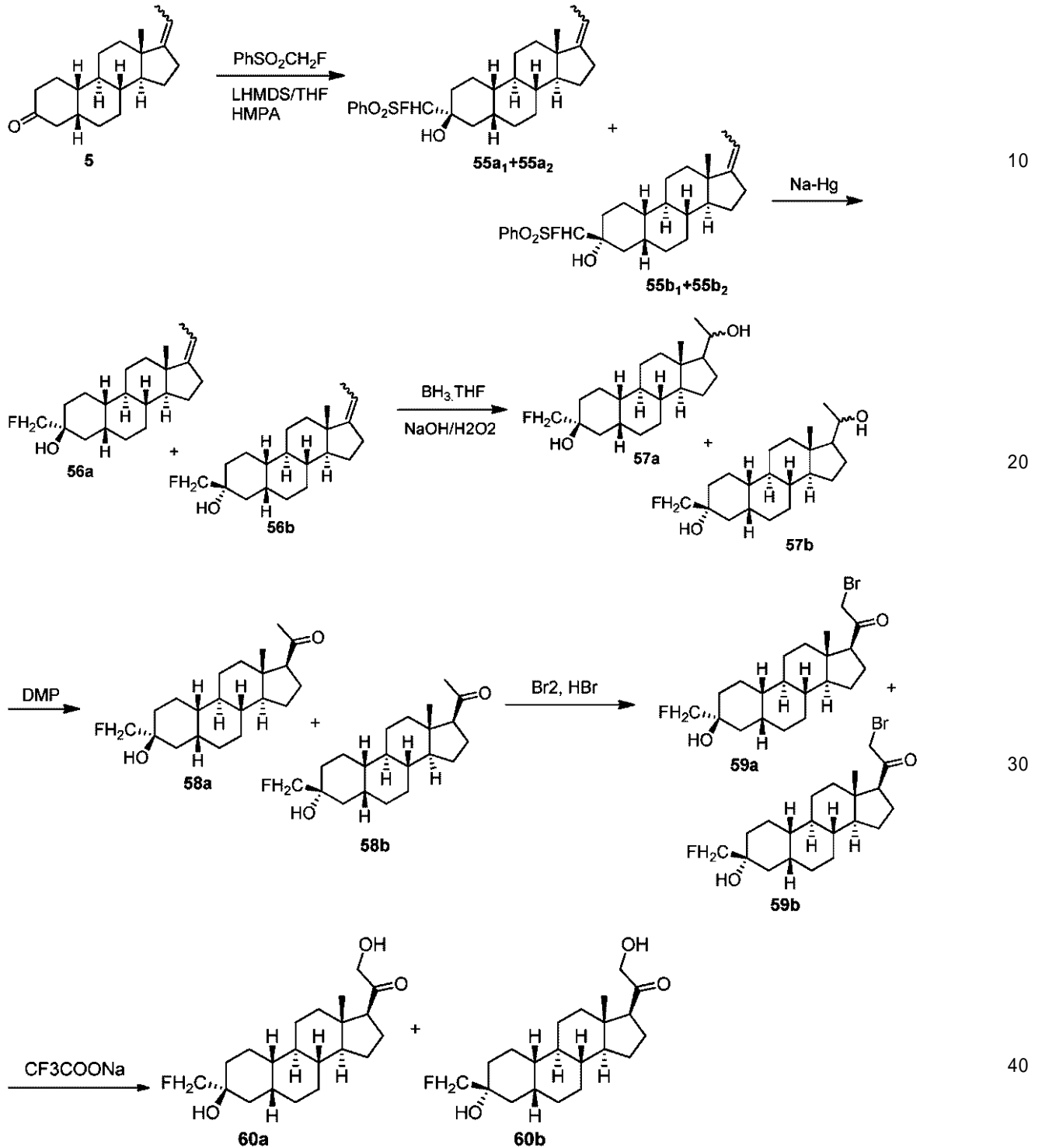
50

【 0 4 8 2 】

実施例 8

【 0 4 8 3 】

【 化 1 1 5 】



化合物 55 a および 55 b の合成。 N_2 下の -78°C の THF (25 mL) および HMPA (0.5 mL) 中の、化合物 5 (1.2 g, 4.2 mmol) および $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (730 mg, 4.2 mmol) の溶液に、 LHMDS (5.5 mL, THF 中 1 M) を滴下した。 -78°C において 2 時間撹拌した後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。その混合物を室温に温め、 Et_2O で抽出した (20 mL \times 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10

/ 1) によって精製することにより、化合物 5 5 a および 5 5 b の混合物を得た (1 . 4 g) 。その混合物をさらにキラル - H P L C によって精製することにより、化合物 5 5 a 1 (2 2 0 m g , t = 3 . 6 2 分) ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 7 . 9 9 - 7 . 9 7 (d , 2 H , J = 7 . 6 H z) , 7 . 7 6 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 0 (m , 2 H) , 5 . 1 7 - 5 . 1 3 (m , 1 H) , 4 . 8 8 - 4 . 7 8 (d , 1 H , J = 4 6 H z) , 0 . 8 8 (s , 3 H) ; 5 5 a 2 (2 0 0 m g , t = 3 . 9 4 分) ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 7 . 9 7 - 7 . 9 5 (d , 2 H , J = 7 . 6 H z) , 7 . 7 7 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 5 . 1 1 - 5 . 1 0 (m , 1 H) , 4 . 8 8 - 4 . 7 8 (d , 1 H , J = 4 6 H z) , 0 . 8 8 (s , 3 H) ; 5 5 b 1 (2 3 5 m g , t = 4 . 9 5 分) ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 7 . 9 8 - 7 . 9 6 (d , 2 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 7 2 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 5 . 3 7 - 5 . 2 7 (d , 1 H , J = 4 6 H z) , 5 . 0 7 - 5 . 0 5 (m , 1 H) , 0 . 8 8 (s , 3 H) ; 5 5 b 2 (2 2 0 m g , t = 6 . 9 2 分) ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 7 . 9 8 - 7 . 9 6 (d , 2 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 7 6 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 5 . 3 7 - 5 . 2 7 (d , 1 H , J = 4 6 H z) , 5 . 0 7 - 4 . 9 8 (m , 1 H) , 0 . 8 8 (s , 3 H) を得た。キラル - H P L C 条件 : 溶離剤 = M e O H (0 . 1 % D E A) ; カラム = I C (4 . 6 * 2 5 0 m m , 5 μ m) 。

10

20

【 0 4 8 4 】

化合物 5 6 a の合成。N₂ 下の - 2 0 の無水メタノール (1 5 m L) 中の、化合物 5 5 a 1 (2 0 0 m g , 0 . 4 3 4 m m o l) および無水 N a₂ H P O₄ (1 0 0 m g) の溶液に、N a / H g アマルガム (4 0 0 m g) を加えた。 - 2 0 ~ 0 において 1 時間攪拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣を E t₂ O で洗浄した (5 x 3 m L) 。合わせた有機相を真空下で除去し、2 0 m L のブラインを加えた後、E t₂ O で抽出した。合わせたエーテル相を M g S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (P E / E A = 1 0 / 1) によって精製することにより、化合物 5 6 a を得た (9 0 m g , 6 5 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 5 . 1 2 - 5 . 1 1 (m , 1 H) , 4 . 2 - 4 . 1 5 (d , 2 H , J = 4 8 H z) , 0 . 6 2 (s , 3 H) 。

30

【 0 4 8 5 】

化合物 5 6 b の合成。N₂ 下の - 2 0 の無水メタノール (5 m L) 中の、化合物 5 5 b 2 (2 0 0 m g , 0 . 4 3 4 m m o l) および無水 N a₂ H P O₄ (1 0 0 m g) の溶液に、N a / H g アマルガム (5 0 0 m g) を加えた。 - 2 0 ~ 0 において 1 時間攪拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣を E t₂ O で洗浄した (5 x 3 m L) 。合わせた有機相を真空下で除去し、2 0 m L のブラインを加えた後、E t₂ O で抽出した。合わせたエーテル相を M g S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (P E / E A = 1 0 / 1) によって精製することにより、化合物 5 6 b を得た (9 5 m g , 6 8 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) , (p p m) , 5 . 1 4 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 4 . 5 0 - 4 . 3 5 (m , 2 H) , 0 . 7 9 (s , 3 H) 。

40

【 0 4 8 6 】

化合物 5 7 a の合成。乾燥 T H F (5 m L) 中の化合物 5 6 a (9 0 m g , 0 . 2 8 1 m m o l) の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 m L ; T H F 中 1 . 0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、1 0 % N a O H 水溶液 (1 m L) に続いて H₂ O₂ の 3 0 % 水溶液 (1 . 2 m L) でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において 1 時間攪拌し、次いで、E t O A c で抽出した (3 x 1 0 m L) 。合わせた有機層を 1 0 % N a₂ S₂ O₃ 水溶液 (1 0 m L

50

)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物57aを得た(130 mg, 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0487】

化合物57bの合成。乾燥THF(5 mL)中の化合物56b(95 mg, 0.297 mmol)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.1 mL; THF中1.0 M溶液)を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH水溶液(1 mL)に続いて H_2O_2 の30%水溶液(1.2 mL)でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において1時間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物57bを得た(135 mg 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

10

【0488】

化合物58aの合成。10 mLの含水ジクロロメタン(ジクロロメタンを数ミリリットルの H_2O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた)中の化合物57a(130 mg 粗)の溶液に、Desse-Martinペルヨージネート(300 mg, 707 mmol)を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:5)によって精製することにより、化合物58a(2工程で60 mg, 64%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), (ppm), 4.23 - 4.11 (d, 2H, J = 60 Hz), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

20

【0489】

化合物58bの合成。10 mLの含水ジクロロメタン(ジクロロメタンを数ミリリットルの H_2O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた)中の化合物57b(135 mg 粗)の溶液に、Desse-Martinペルヨージネート(380 mg, 0.896 mmol)を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:5)によって精製することにより、化合物58b(68 mg, 69%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), (ppm), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

30

【0490】

化合物59aの合成。MeOH(5 mL)中の化合物58a(40 mg, 0.119 mmol)の溶液に、2滴のHBr(48%)に続いて臭素(100 mg, 0.62 mmol)を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した(15 mL x 3)。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物59aを得た(60 mg 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

40

【0491】

化合物60aの合成。アセトン(5 mL)中の化合物59a(60 mg 粗)の溶液を、 CF_3COOH (0.1 mL)および Et_3N (0.17 mL)で処理した。30分間加熱還流した後、 CF_3COONa 塩(180 mg, 1.3 mmol)を加え、その混合物を一晩還流した。その反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した(10 mL x 3)。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、Mg

50

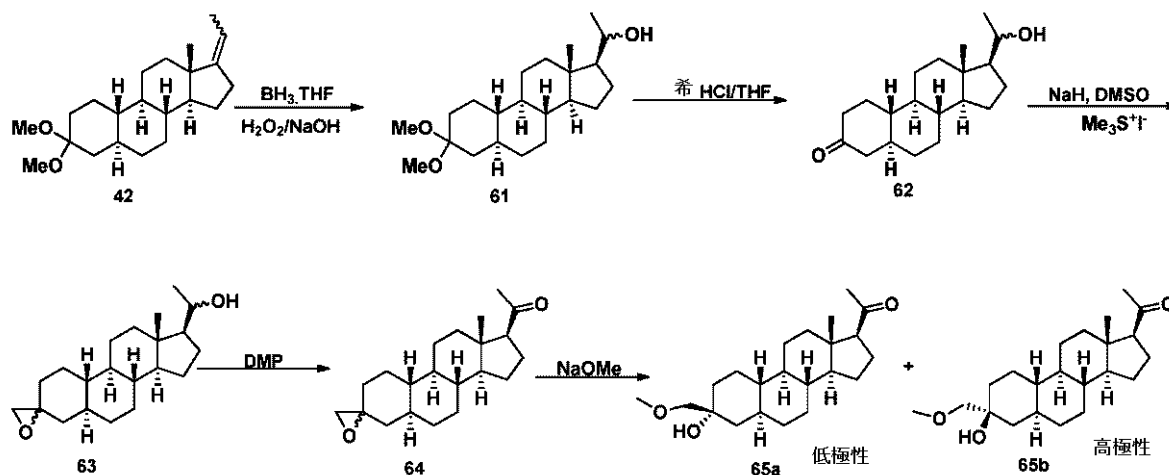
SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）によって精製することにより、化合物６０ａを得た（２工程で１５ｍｇ，３６％）。¹H NMR（５００ MHz，CDCl₃），（ppm），４．２１－４．１１（m，４H），３．３９－３．３６（m，１H），２．８４（s，１H），０．６５（s，３H）。

【０４９２】

実施例 9

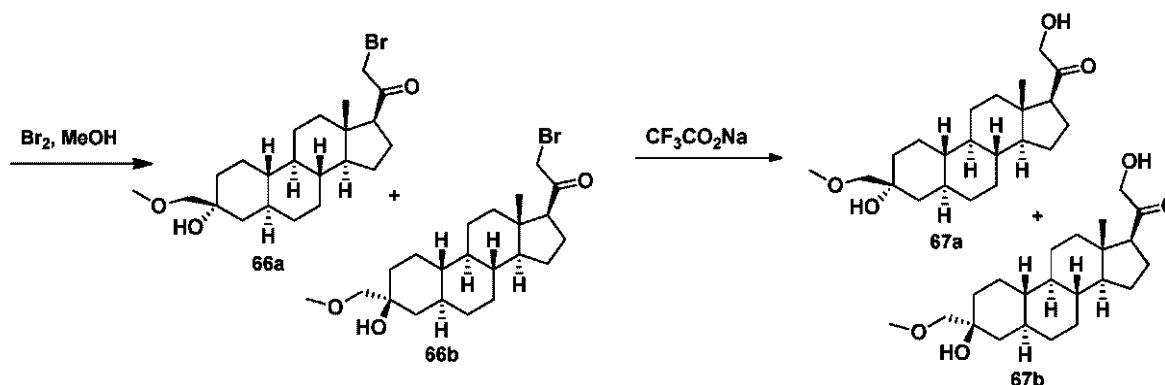
【０４９３】

【化１１６】



【０４９４】

【化１１７】



化合物６１の合成。乾燥THF（２０ｍＬ）中の化合物４２（５ｇ，１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（３０ｍＬ；THF中１．０Ｍ溶液）を加えた。室温において１時間撹拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、１０％NaOH水溶液（５６ｍＬ）に続いてH₂O₂の３０％水溶液（６７ｍＬ）でゆっくりクエンチした。室温において１時間撹拌した後、その混合物をEtOAcで抽出した（３×１００ｍＬ）。合わせた有機層を１０％Na₂S₂O₃水溶液（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物６１を得た（５ｇ）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【０４９５】

化合物６２の合成。THF（５０ｍＬ）中の粗化合物６１（３．２ｇ，９ｍｍｏｌ）の溶液を、１N HCl水溶液によってpH＝３に酸性化した。室温において１２時間撹拌した後、その反応混合物を酢酸エチルで抽出した（１５０ｍＬ×３）。合わせた有機層を

ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝30：1～20：1）によって精製することにより、化合物62を得た（2工程で2.2g, 7mmol, 81%）。 m/z (ESI)⁺ : [M+H]⁺ 305。

【0496】

化合物63の合成。100mLのDMSO中のヨウ化トリメチルスルホニウム（8.1g, 36.9mmol）の攪拌溶液に、NaH（60%；1.26g, 31.5mmol）を加えた。室温において1時間攪拌した後、DMSO（20mL）中の化合物62（2.2g, 7.2mmol）の懸濁液を滴下した。その混合物をさらに2.5時間攪拌し、次いで、氷冷水に注ぎ込み、エーテルで抽出した（100mL×3）。次いで、合わせたエーテル層をブラインで洗浄し（100mL×3）、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物63を得た（2.2g）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

10

【0497】

化合物64の合成。60mLの含水ジクロロメタン（ジクロロメタンを数ミリリットルのH₂Oとともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた）中の粗化合物63（1.6g, 5mmol）の溶液に、Desse-Martinペルヨージネート（4.2g, 10mmol）を加えた。室温において24時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した（3×100mL）。合わせた有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液（100mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1～10：1）によって精製することにより、化合物64（2工程で1.2g, 3.8mmol, 75%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）, (ppm), 2.63-2.58 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

20

【0498】

化合物65の合成。乾燥メタノール（250mL）中の化合物64（1.2g, 3.8mmol）の溶液に、Na（262mg, 11.4mmol）を加えた。16時間還流した後、溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解した。その混合物をH₂O（3×50mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～5：1）によって精製することにより、化合物65a（300mg, 25%）および化合物65b（100mg, 8%）を白色固体として得た。65a, ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）, (ppm), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。65b, ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）, (ppm), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

30

【0499】

化合物66aの合成。MeOH（10mL）中の化合物65a（50mg, 0.14mmol）の溶液に、2滴のHBr（48%）に続いて臭素（23mg, 0.14mmol）を加えた。室温において1時間攪拌した後、その反応混合物を氷水に注ぎ込み、次いで、酢酸エチルで抽出した（10mL×3）。合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗化合物66aを得た（46mg, 92%）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

40

【0500】

化合物67aの合成。アセトン10mL中の化合物66a（46mg, 0.11mmol）の溶液をCF₃COOH（0.5mL）およびEt₃N（0.7mL）で処理した。30分間還流した後、CF₃COONa塩（300mg, 2.2mmol）を10時間にわたって分けて加えた。その反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣

50

を酢酸エチルで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～３：１）によって精製することにより、**67a**を得た（２工程で１０ｍｇ，収率：２５％）。**67a**、 1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ），（ppm），４．２０－４．１６（m，２H），３．３９（s，３H），３．２５（m，１H），３．１８（s，２H），２．４８－２．４５（m，１H），２．２３－２．１７（m，１H），０．６４（s，３H）。

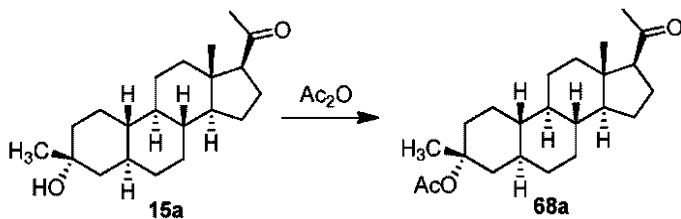
【０５０１】

実施例１０

【０５０２】

【化１１８】

10



化合物**68a**の合成。無水酢酸（１０ｍＬ）中の化合物**15a**（２００ｍｇ，０．６３ mmol）の溶液に、ピリジン（５０ｍｇ，０．６３ mmol）を加えた。その反応混合物を８０℃において１０時間撹拌した。その反応混合物を氷冷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した（２０ｍＬ×３）。次いで、合わせたエーテル層をブラインで洗浄し（１０ｍＬ×３）、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物**68a**を得た（１６０ｍｇ，８０％）。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。 1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ），（ppm），２．５５－２．５０（t， $J = 9.2$ Hz，１H），２．３８－２．３４（m，１H），２．１１（s，３H），２．００（s，３H），１．４５（s，３H），０．６２（s，３H）。

20

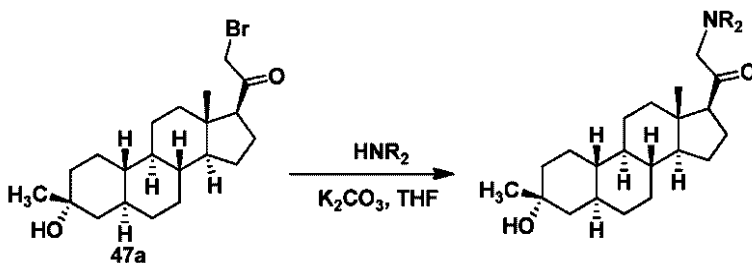
【０５０３】

実施例１１

【０５０４】

【化１１９】

30

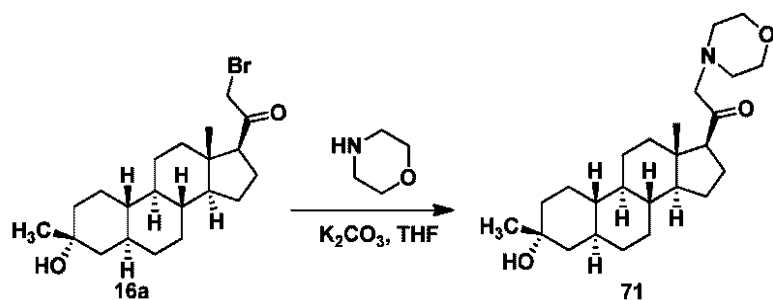


40

化合物**71**の合成

【０５０５】

【化 1 2 0】



10

THF (5 mL) 中の K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の懸濁液に、モルホリン (16 mg, 0.18 mmol) および化合物 16a (36 mg, 0.09 mmol) を加えた。室温において 15 時間撹拌した後、その反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ込み、EtOAc で抽出した (2×10 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その反応混合物を逆相 prep-HPLC によって精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (12 mg, 33%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.77 - 3.75 (m, 4H), 3.19 - 3.18 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 5H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

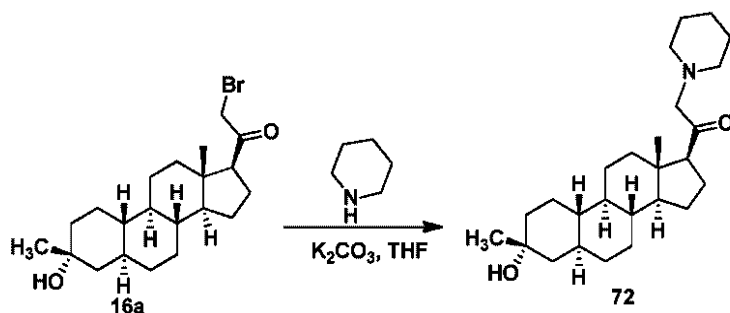
20

【0506】

化合物 72 の合成

【0507】

【化 1 2 1】



30

THF (5 mL) 中の K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の懸濁液に、ピペリジン (16 mg, 0.18 mmol) および化合物 16a (36 mg, 0.09 mmol) を加えた。室温において 15 時間撹拌した後、その反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ込み、EtOAc で抽出した (2×10 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その反応混合物を逆相 prep-HPLC によって精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (12 mg, 33%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 5H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

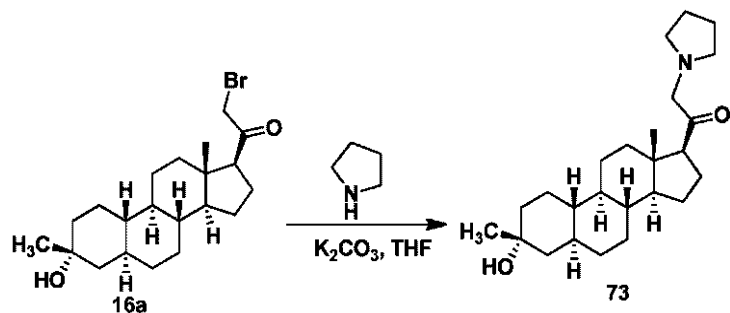
40

【0508】

化合物 73 の合成

【0509】

【化 1 2 2】



10

THF (5 mL) 中の K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の懸濁液に、ピロリジン (13 mg, 0.18 mmol) および化合物 16a (36 mg, 0.09 mmol) を加えた。室温において 15 時間撹拌した後、その反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ込み、EtOAc で抽出した (2 × 10 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その反応混合物を逆相 prep-HPLC によって精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (15 mg, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 5H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

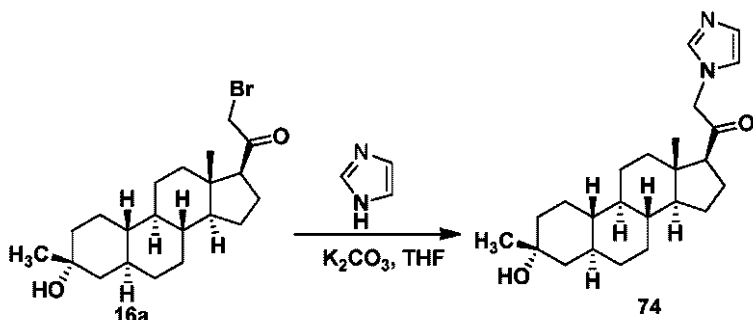
20

【0 5 1 0】

化合物 74 の合成

【0 5 1 1】

【化 1 2 3】



30

THF (5 mL) 中の K_2CO_3 (14 mg, 0.10 mmol) の懸濁液に、1H-イミダゾール (7 mg, 0.10 mmol) および化合物 16a (20 mg, 0.05 mmol) を加えた。室温において 15 時間撹拌した後、その反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ込み、EtOAc で抽出した (2 × 10 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その反応混合物を逆相 prep-HPLC によって精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (7 mg, 35%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

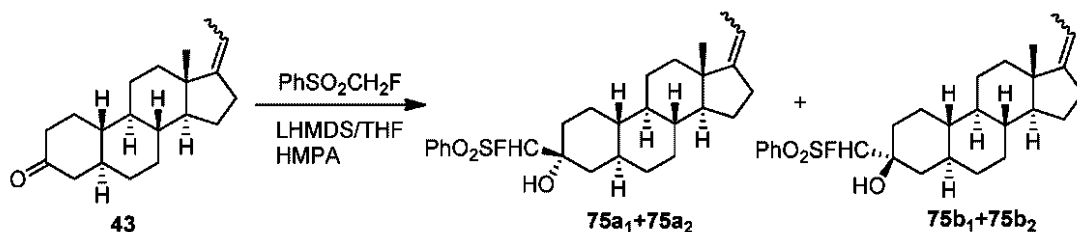
40

【0 5 1 2】

実施例 12

【0 5 1 3】

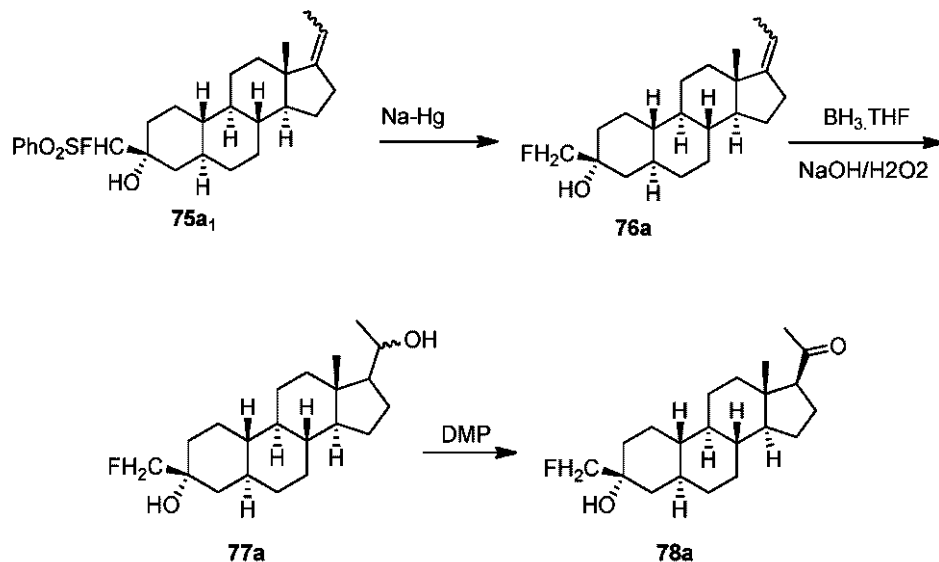
【化 1 2 4】



【 0 5 1 4】

10

【化 1 2 5】



20

化合物 **75a** および **75b** の合成。 N_2 下の - **78** の THF (25 mL) および HMPA (0.5 mL) 中の、化合物 **43** (1.3 g, 4.5 mmol) および $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ (790 mg, 4.5 mmol) の溶液に、 LHMDS (5.5 mL, THF 中 1 M) を滴下した。 - **78** において 2 時間攪拌した後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、室温に温め、次いで、 Et_2O で抽出した (20 mL \times 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) によって精製することにより、化合物 **75a** および **75b** の混合物を得た (1.53 g)。その混合物をさらにキラル - HPLC によって精製することにより、化合物 **75a1** (220 mg, $t = 3.41$ 分) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (d, 1H, $J = 42$ Hz), 0.88 (s, 3H); **75a2** (200 mg, $t = 3.66$ 分); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (d, 1H, $J = 46.5$ Hz), 0.88 (s, 3H); **75b1** (235 mg, $t = 4.9$ 分) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 5.29 - 5.20 (d, 1H, $J = 43$ Hz), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); **75b2** (220 mg, $t = 5.2$ 分) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.72 (m,

30

40

50

1 H), 7.62 - 7.59 (m, 2 H), 5.30 - 5.20 (d, 1 H, J = 46.5 Hz), 5.09 - 5.08 (m, 1 H), 0.88 (s, 3 H) を得た。キラル HPLC 条件: 溶離剤 = MeOH (0.1% DEA); カラム = IC (4.6 * 250 mm, 5 μm)。

【0515】

化合物 76a の合成。N₂ 下の -20 の無水メタノール (15 mL) 中の、化合物 75a1 (200 mg, 0.434 mmol) および無水 Na₂HPO₄ (100 mg) の溶液に、Na/Hg アマルガム (400 mg) を加えた。-20 ~ 0 において 1 時間 10 攪拌した後、メタノール溶液をデカントし、固体残渣を Et₂O で洗浄した (5 x 3 mL)。合わせた有機相の溶媒を真空下で除去し、20 mL のブラインを加えた後、Et₂O で抽出した。合わせたエーテル相を MgSO₄ で乾燥し、エーテルを除去することにより、粗生成物を得て、それをさらにシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) によって精製することにより、化合物 76a を得た (99 mg, 69%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.12 - 5.10 (m, 1 H), 4.21 - 2.41 (d, 2 H, J = 47.5 Hz), 0.88 (s, 3 H)。

【0516】

化合物 77a の合成。乾燥 THF (5 mL) 中の化合物 76a (95 mg, 0.296 mmol) の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (THF 中の 1 mL の 1.0 M 溶液) を加えた。室温において 1 時間攪拌した後、その反応混合物を氷浴において冷却し、次いで、10% NaOH 水溶液 (1 mL) に続いて H₂O₂ の 30% 水溶液 (1.2 mL) でゆっくりクエンチした。その混合物を室温において 1 時間攪拌し、次いで、EtOAc で抽出した (3 x 10 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、化合物 77a を得た (120 mg 粗)。その粗生成物を、さらなる精製なしに次の工程において使用した。 20

【0517】

化合物 78a の合成。10 mL の含水ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O とともに振盪し、次いで、水層から分離しておいた) に溶解された化合物 77a (120 mg 粗) の溶液に、Desse-Martin ペルヨージネート (300 mg, 707 mmol) を加えた。室温において 24 時間攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 x 10 mL)。合わせた有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1:5) によって精製することにより、化合物 78a (2 工程で 70 mg, 70%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 4.21 - 4.11 (d, 2 H, J = 48 Hz), 2.19 (s, 3 H), 0.62 (s, 3 H)。

【0518】

アッセイ方法

本明細書中に提供される化合物は、様々なインビトロおよびインビボアッセイを用いて評価され得る; それらのアッセイの例を下記に記載する。

【0519】

TBPS 結合のステロイド阻害

5 μM GABA の存在下においてラット脳皮質膜を使用する TBPS 結合アッセイが報告されている (Gee ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346 - 353; Hawkinson ら、Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977 - 985)。

【0520】

簡潔には、二酸化炭素で麻酔された Sprague-Dawley ラット (200 ~ 2 50

50 g) の断頭術後、速やかに皮質を取り出す。その皮質を、ガラス/テフロン(登録商標)ホモジナイザーを使用して10体積の氷冷0.32 Mスクロース中でホモジナイズし、4、1500 × gにおいて10分間遠心分離する。得られた上清を4、10,000 × gにおいて20分間遠心分離して、P2ペレットを得る。そのP2ペレットを、200 mM NaCl / 50 mMリン酸Na - K pH 7.4 緩衝液に再懸濁し、4、10,000 × gにおいて10分間遠心分離する。この洗浄(washing)手順を2回繰り返し、ペレットを10体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート(100 μL)を、2 nM [³⁵S] - TBPS、および5 μM GABAの存在下のジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解された試験薬物(最終0.5%)の5 μLのアリコートとともにインキュベートする。このインキュベーションによって、緩衝液を含む1.0 mLという最終体積が生じる。非特異的結合が、2 μM非標識TBPSの存在下において測定され、それは、15 ~ 25%の範囲である。室温での90分間のインキュベーションの後、細胞回収器(Brandell)を使用するガラスファイバーフィルター(Schleicher and Schuell No. 32)での濾過によってアッセイを終了させ、氷冷緩衝液で3回すすぐ。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって測定する。各濃度について平均された各薬物に対するデータ全体の非線形カーブフィッティングを、Prism(GraphPad)を使用して行う。F検定によって平方和が有意に低い場合、完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにデータを当てはめる。同様に、F検定によって平方和が有意に低い場合、1成分阻害モデルの代わりに2成分阻害モデルにデータを当てはめる。特異的結合の50%阻害をもたらす試験化合物の濃度(IC₅₀)および阻害の最大程度(I_{max})を、データ全体に対して使用された同じモデルを用いて個々の実験について測定し、次いで、その個々の実験の平均値 ± SEMを計算する。

10

20

【0521】

様々な化合物を、インビトロにおける[³⁵S] - TBPS結合の調節因子としての潜在能力を測定するためにスクリーニングするまたはスクリーニングし得る。これらのアッセイは、上で論じられた手順に従って行われるまたは行われ得る。

【0522】

インビボ薬理学

15 ~ 20 gの体重の雄NSAマウスをHarlan Sprague - Dawley (San Diego, CA)から入手する。到着したら、それらを、滅菌された寝床材料を備える12時間(07.00 ~ 19.00 明期)の明/暗サイクルかつ一定温度(23.0 ± 2.5)の部屋の中の標準的なポリカーボネートケージに収容する(1ケージあたり4匹)。食餌(Teklad LM 485)および水は、自由に摂取可能である。実験の前に最低4日間、マウスを慣らす。

30

【0523】

ペンチレンテトラゾール誘導性発作

発作を、85 mg / kgのs.cペンチレンテトラゾールの投与によって誘導する(30分間の観察期間)。使用する用量を、CD₉₇であるように予め決定しておく。間代発作は、3秒の持続時間の前肢のクローヌスと定義される。データは、量子的に扱われる。

40

【0524】

最大電気ショック誘導性発作

Ugo Basile ECTデバイス(Model 7801)を使用した電流の印加(50 mA, 60 パルス/秒, 0.8 msec パルス幅, 1秒の持続時間, D.C.)によって発作を誘導する。マウスを、背面の弛緩性皮膚を掴むことによって拘束し、塩水でコーティングされた角膜電極を2つの角膜に対して軽く保持する。電流を印加し、強直性後肢伸筋応答の発生について最大30秒間にわたってマウスを観察する。強直性発作は、身体的面から90度を超える後肢伸展と定義される。結果は、量子的様式で扱われる。

50

【0525】

ワイヤ懸垂

ワイヤ懸垂検査は、パッド入り表面（25 cm）の上に水平方向にぶらさがった金属ワイヤ（直径2 mm）からなる注文製の装置を使用した。マウスを尾の基部で保持し、前肢をワイヤと接触させて配置し、次いで、離す。合格としてスコア付けされるためには、動物は、5秒以内にワイヤに両方の後肢を接触させなければならない。結果は、量子的に扱われる。

【0526】

薬物代謝および薬物動態：HERGアッセイ

HERGカリウムチャンネルを安定的に発現するHEK293細胞を電気生理学的研究のために使用する。HEK細胞におけるこのチャンネルの安定的なトランスフェクションのための方法は、他で見ることができる（Zhouら、Biophys. J. 74: 230-41, 1998）。実験の前日に、それらの細胞を培養フラスコから回収し、10%ウシ胎仔血清（FCS）を含む標準的な最小必須培地（MEM）中のカバーガラス上に置く。置いた細胞を、95%O₂/5%CO₂の雰囲気で維持された37℃の恒温器内で保管する。回収後15～28時間、細胞を調べる。

10

【0527】

標準的なパッチクランプ法を用いてホールセルモードでHERG電流を調べる。実験中、細胞を以下の組成（mM）；NaCl, 130；KCl, 4；CaCl₂, 2；MgCl₂, 1；グルコース, 10；HEPES, 5；NaOHによるpH7.4の標準的な外液で灌流する。パッチクランプ増幅器、および以下の組成（mM）；KCl, 130；MgATP, 5；MgCl₂, 1.0；HEPES, 10；EGTA5, KOHによるpH7.2の標準的な内液で満たされたとき1～3Mohmの抵抗を有するパッチピペットを使用して、ホールセル記録を行う。15Mohm未満のアクセス抵抗および>1GOhmのシール抵抗を有するそれらの細胞だけをさらなる実験のために許容する。直列抵抗補償を最大80%まで適用した。リークサブトラクションは行わない。しかしながら、許容され得るアクセス抵抗は、記録された電流のサイズおよび安全に使用され得る直列抵抗補償のレベルに依存した。ホールセルコンフィギュレーションが達成され、ピペット溶液による細胞透析のための十分な時間（>5分）が経過した後、その細胞に標準的な電圧プロトコルを適用して、膜電流を誘起する。その電圧プロトコルは、以下のとおりである。膜を、1000msにわたって-80mVの保持電位から+40mVに脱分極させる。これに続いて、保持電位に戻す下降電圧ランプ（速度0.5mVms⁻¹）を行う。この電圧プロトコルを、実験全体を通じて継続的に4秒ごとに（0.25Hz）細胞に適用する。このランプ中におよそ-40mVを誘発したピーク電流の振幅を測定する。外液において安定した誘発電流応答が得られたら、ビヒクル（標準的な外液中の0.5%DMSO）を蠕動（peristaltic）ポンプによって10～20分間適用する。ビヒクルコントロール条件において誘発電流応答の振幅の変化が最小になったら、0.3、1、3または10mMの試験化合物を10分間にわたって適用する。その10分間は、供給溶液がポンプを介して溶液レザバから記録チャンバーまでチューブを通過する時間を含んだ。化合物溶液への細胞の曝露時間は、チャンバーウェル内の薬物濃度が試行濃度（attempting concentration）に達した後の5分超だった。可逆性を評価するために、その後10～20分間の洗浄時間を設ける。最後に、それらの細胞を、高用量の特異的IKrブロッカーであるドフェチリド（5mM）に曝露することにより、非感受性の内因性電流を評価する。

20

30

40

【0528】

すべての実験を室温（23±1℃）において行う。誘発膜電流を、オンラインでコンピュータ上に記録し、500～1KHz（Bessel-3dB）でフィルタリングし、パッチクランプ増幅器および特定のデータ解析ソフトウェアを使用して1～2KHzにおいてサンプリングした。およそ-40mVにおいて生じたピーク電流振幅を、コンピュータ上でオフラインで測定する。

【0529】

50

振幅の10個の値の算術平均を、ピヒクルコントロール条件下および薬物の存在下において計算する。各実験におけるINのパーセント減少を、以下の式： $IN = (1 - ID / IC) \times 100$ （式中、IDは、薬物の存在下の平均電流値であり、ICは、コントロール条件下の平均電流値である）を使用して、正規化された電流値によって得た。各薬物濃度または同時間のコントロールについて別々の実験を行い、各実験における算術平均を、その研究の結果として定義する。

【0530】

組換え₁₂₂ GABA_A レセプターのパッチクランプ電気生理学

細胞電気生理学を使用して、Ltk細胞において、本発明者らのGABA_A レセプター調節因子のインビトロにおける効力および有効性を測定する。各化合物を、EPC-10、HEKA Electronics AmplifierおよびPatchMasterソフトウェアを使用するホールセルパッチクランプ法において、最大下アゴニスト用量（GABA EC10 = 0.5 μM）でGABAによって媒介される電流に影響する能力について試験する。これらの実験は、効力、有効性（E_{max}）、直接的なゲーティング特性および急性脱感作を測定する。試験物質を、0.1、1.0および10 μMで加える。

10

【0531】

薬物代謝および薬物動態：ヒト肝臓ミクロソーム（HLM）における半減期

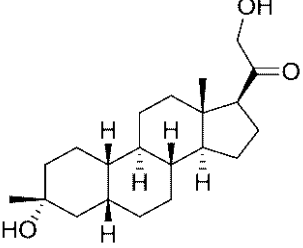
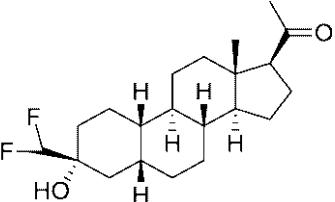
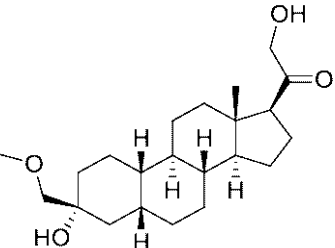
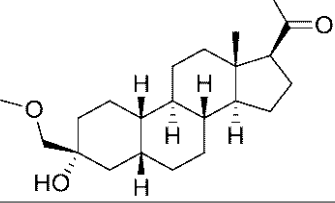
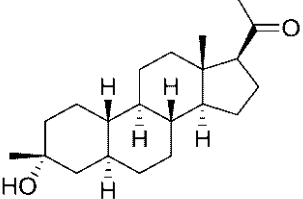
試験化合物（1 μM）を、96深ウェルプレートにおける37 °Cの100 mMリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）中の、3.3 mM MgCl₂ および0.78 mg/mL HLM（HLM 101）とともにインキュベートする。その反応混合物を2つの群である非P450およびP450群に分割する。P450群の反応混合物には、NADPHだけを加える。P450群のサンプルのアリコートを、0、10、30および60分の時点において回収し、ここで、0分の時点は、NADPHをP450群の反応混合物に加えた時点を示す。非P450群のサンプルのアリコートは、-10および65分の時点において回収する。回収されたアリコートを、内標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿したタンパク質を遠心分離機において遠沈する（2000 rpm, 15分）。上清中の化合物濃度をLC/MS/MSシステムによって測定する。化合物/内標準のピーク面積比の自然対数を時間に対してプロットすることによって、半減期の値を得る。それらの点を通る最適な直線の傾きから、代謝速度（k）を得る。これを、方程式：半減期 = $1.44 / k$ を使用して半減期の値に変換する。

20

30

【0532】

【表 1 - 1】

表1. パッチクランプ電気生理学増強およびTBPS結合データ				
構造	100 nMに おける%増強	1000 nMに おける%増強	10000 nMに おける%増強	TBPS 結合 IC50 (nM)
	101	163		86
				33
				170
				41
	80	157	270	93

【 0 5 3 3 】

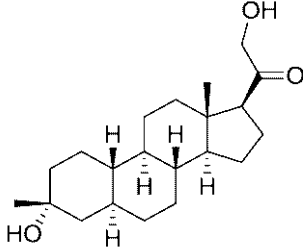
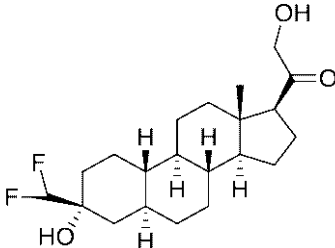
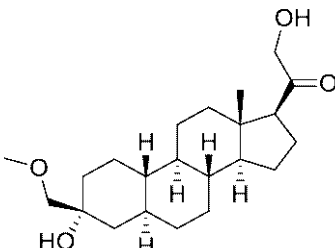
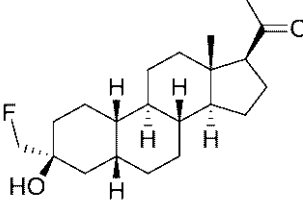
10

20

30

40

【表 1 - 2】

表1. パッチクランプ電気生理学増強およびTBPS結合データ				
構造	100 nMにおける%増強	1000 nMにおける%増強	10000 nMにおける%増強	TBPS 結合 IC50 (nM)
		130	227	220
		0	100	>10000
				94
				100

他の実施形態

請求項において、冠詞（例えば、「a」、「an」および「the」）は、反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、1つまたは1つより多いことを意味し得る。反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、ある群の1つ以上のメンバー間に「または」を含む請求項または説明は、1つの、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連していることを満たすと考えられる。本発明は、その群の厳密に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。本発明は、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。

【0534】

さらに、本発明は、列挙される請求項の1つ以上からの1つ以上の制限、エレメント、節および記述用語が別の請求項に導入されているすべてのバリエーション、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように改変され得る

。エレメントが、例えば、マーカッシュ群の形式でリストとして提示される場合、そのエレメントの各部分群もまた開示され、任意のエレメントが、その群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の態様が、特定のエレメントおよび／または特徴を含むと言及される場合、本発明または本発明の態様のある特定の実施形態は、そのようなエレメントおよび／もしくは特徴からなるかまたはそれらから本質的になると理解されるべきである。単純にする目的で、それらの実施形態は、この通りの言葉で本明細書中に明確に示されていない。用語「含む (c o m p r i s i n g) 」および「含む (c o n t a i n i n g) 」は、オープンであるように意図されており、さらなるエレメントまたは工程を含むことを許容することも注意されたい。範囲が与えられている場合、終点は含まれる。さらに、別段示されないかまたは別段文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、本発明の種々の実施形態において述べられた範囲内の任意の特定の値または部分範囲をその範囲の下限の単位の 10 分の 1 まで想定し得る。

10

【 0 5 3 5 】

本願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学術論文、および他の刊行物（これらのすべてが、参照により本明細書中に援用される）について言及する。援用される任意の参考文献と本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配するものとする。さらに、従来技術の範囲内に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の 1 つ以上から明白に除外され得る。そのような実施形態は、当業者に公知であると思なされるので、それらは、その除外が本明細書中に明示的に示されなかったとしても、除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関係しているか否かを問わず、任意の請求項から、任意の理由で除外され得る。

20

【 0 5 3 6 】

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/060136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J5/00 C07J7/00 C07J31/00 C07J43/00 A61K31/57
A61K31/573 A61K31/58 A61P25/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 939 545 A (UPASANI RAVINDRA B [US] ET AL) 17 August 1999 (1999-08-17) examples 12,13,22,23 column 37; table 1 column 44; table 6 column 51; table 8 ----- -/--	1,3-23, 25,27-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2013

Date of mailing of the international search report

27/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/060136

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 96/16076 A1 (COCENSYS INC [US]) 30 May 1996 (1996-05-30) examples 10,29 3rd, 10th, 18th and 22nd entries; page 55; table 1 18th entry; page 56; table 1 6th, 14th and 17th entries; page 62; table 2 4th entry; page 69; table 4 6th entry; page 73; table 5	1,3-23, 25,27-31
X	----- UPASANI R B ET AL: "3 alpha-Hydroxy-3 beta-(phenylethynyl)-5 beta-pregnan-20-ones: synthesis and pharmacological activity of neuroactive steroids with high affinity for GABAA receptors.", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 3 JAN 1997, vol. 40, no. 1, 3 January 1997 (1997-01-03), pages 73-84, XP002689256, ISSN: 0022-2623 page 75; compounds 35-37 page 76; table 2; compounds 36,37 page 77; table 3; compound 36 -----	1,3-23, 25,27-31
Y	PHILLIPPS ET AL: "Structure-activity relationships in steroidal anaesthetics", JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS PLC, GB, vol. 6, no. 5, 1 May 1975 (1975-05-01), pages 607-613, XP025904704, ISSN: 0022-4731, DOI: 10.1016/0022-4731(75)90041-2 [retrieved on 1975-05-01] page 608; table 1 page 609; table 2 -----	1,3-23, 25,27-31
Y	----- US 4 192 871 A (AYRES BARRY E [GB] ET AL) 11 March 1980 (1980-03-11) column 1, lines 1-5,57-67; examples 9-13,21-24,42,43,55,59-66,68-71 ----- -/--	1,3-23, 25,27-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/060136

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PHILLIPPS G H ET AL: "Water-soluble steroidal anaesthetics", JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS PLC, GB, vol. 11, no. 1, 1 July 1979 (1979-07-01), pages 79-86, XP023413173, ISSN: 0022-4731, DOI: 10.1016/0022-4731(79)90279-6 [retrieved on 1979-07-01] pages 80-83; table 1</p> <p>-----</p>	1,3-23, 25,27-31
Y	<p>ZENG C-M ET AL: "Neurosteroid Analogues. 10. The Effect of Methyl Group Substitution at the C-6 and C-7 Positions on the GABA Modulatory and Anesthetic Actions of (3alpha,5alpha))- and (3alpha,5beta)-3-Hydroxypregnan-20-one", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 48, no. 8, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 3051-3059, XP003021562, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM049027+ page 3051; compounds 1b, 1c, 2b, 2c page 3053; table 1 page 3054; figure 1; tables 2,3</p> <p>-----</p>	1,3-23, 25,27-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/060136**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2012/ 060136

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and unsubstituted in position 21 (R1=H), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

2. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by an oxygen atom (R1= a group bound to position 21 via an oxygen atom (e.g. OH, esters, ethers etc), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

3. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by a sulphur atom (R1= a group bound to position 21 via a sulphur atom (e.g. SH, thioesters, thioethers etc), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

4. claims: 1, 3-23, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by a nitrogen atom (R1= a group bound to position 21 via a nitrogen atom (e.g. NH2, substituted amines, amido-groups etc), where the N atom attached to position 21 is not part of a heterocyclic or heteroaryl group, uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

5. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by a halogen atom (R1= a halogen atom), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

International Application No. PCT/ US2012/ 060136

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

6. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by a carbo- or hetero-cyclic group or a carbo- or hetero-aryl group (R1= one of these groups), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

7. claims: 1, 3-23, 25, 27-31(all partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.alpha by a group of formula OR3' and in position 3.beta by the group R3 and substituted in position 21 by an optionally substituted- alkyl, alkenyl or alkynyl group (R1= one of these groups), uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

8. claims: 2, 26(completely); 1, 3-23, 27-31(partially)

19nor-Pregnan-20-one compounds substituted in position 3.beta by a group of formula OR3' and in position 3.alpha by the group R3, uses and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of diseases of the Central Nervous System.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/066136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5939545	A	17-08-1999	US 5939545 A 17-08-1999
			US 6143736 A 07-11-2000
			US 6277838 B1 21-08-2001

WO 9616076	A1	30-05-1996	AP 653 A 21-07-1998
			AT 198753 T 15-02-2001
			AU 707486 B2 08-07-1999
			BR 9509764 A 07-07-1998
			CA 2205919 A1 30-05-1996
			CN 1171114 A 21-01-1998
			CZ 9701553 A3 18-03-1998
			DE 69519945 D1 22-02-2001
			DE 69519945 T2 07-06-2001
			DK 0808325 T3 29-01-2001
			EP 0808325 A1 26-11-1997
			ES 2155543 T3 16-05-2001
			FI 972202 A 17-07-1997
			GE P20002033 B 10-01-2000
			GR 3035562 T3 29-06-2001
			IL 116108 A 14-08-2002
			IS 4488 A 23-05-1997
			JP H10509458 A 14-09-1998
			NO 972320 A 23-07-1997
			NZ 298567 A 28-01-2000
			PL 320416 A1 29-09-1997
			PT 808325 E 29-06-2001
			RU 2176248 C2 27-11-2001
			WO 9616076 A1 30-05-1996

US 4192871	A	11-03-1980	NONE

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 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウパサニ, ラビンドラ ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 4 8, サンノゼ, ヒル ビスタ コート 2 7 2 7

(72)発明者 アスクー, ベニー シー. ジュニア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 5 0, マーシュフィールド, アロー ヘッド ロード 2 6 6

(72)発明者 ハリソン, ボイド エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクション, ウィーストン コート 9

(72)発明者 ディステファノ, ピーター スコット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 2, サウスボロー, マウント ヴィッカリーロード 8 0

(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロー, ベイカー ドライブ 2 5

(72)発明者 ロビチャウド, アルバート ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 1, リンゴーズ, リバービュー コート 3

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA10 DA11 DA12 MA01 MA04 NA14 ZA02
 ZA05 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA26 ZA33 ZA34
 4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE02 EE04 FF01 GG01 HH01 JJ01
 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PA07 PB02 PB03 QQ01

【要約の続き】

