

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6893173号
(P6893173)

(45) 発行日 令和3年6月23日 (2021.6.23)

(24) 登録日 令和3年6月2日 (2021.6.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 17/00 (2006.01)

C O 7 J 17/00 C S P

C O 7 J 31/00 (2006.01)

C O 7 J 31/00

C O 7 J 33/00 (2006.01)

C O 7 J 33/00

C O 7 J 41/00 (2006.01)

C O 7 J 41/00

C O 7 J 43/00 (2006.01)

C O 7 J 43/00

請求項の数 18 (全 208 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-528154 (P2017-528154)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月27日 (2015.11.27)
 (65) 公表番号 特表2017-535586 (P2017-535586A)
 (43) 公表日 平成29年11月30日 (2017.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/095765
 (87) 国際公開番号 W02016/082789
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016.6.2)
 審査請求日 平成30年11月26日 (2018.11.26)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/092369
 (32) 優先日 平成26年11月27日 (2014.11.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

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

最終頁に続く

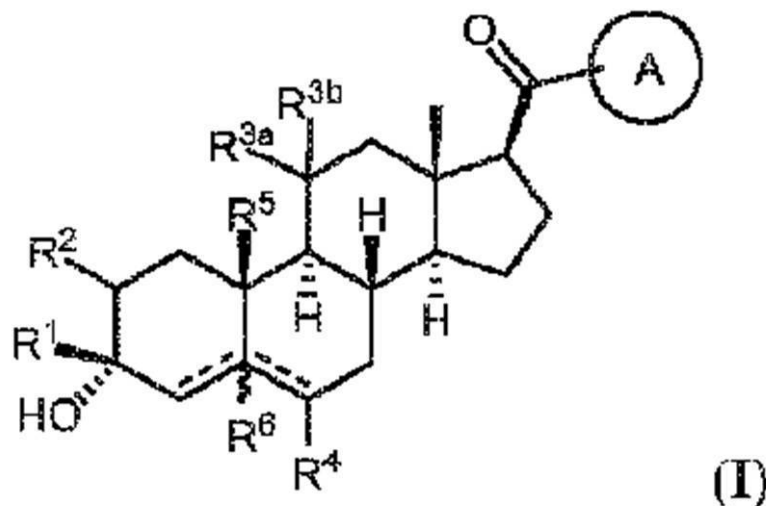
(54) 【発明の名称】 CNS障害を処置するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 2 0 8】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって；式 (I) において：

20

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールは、フェニル、ナフチル、または 5 ～ 6 員ヘテロシクリルと縮合したフェニルであり、前記ヘテロアリールは、5 ～ 6 員ヘテロアリール基または 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であり；

R^1 は、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^2 は、水素であり；

R^{3a} は、水素であり、そして R^{3b} は、水素であり；

R^4 は、水素であり；

R^5 は、水素、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^6 は、水素であり；そして

【化 2 0 9】

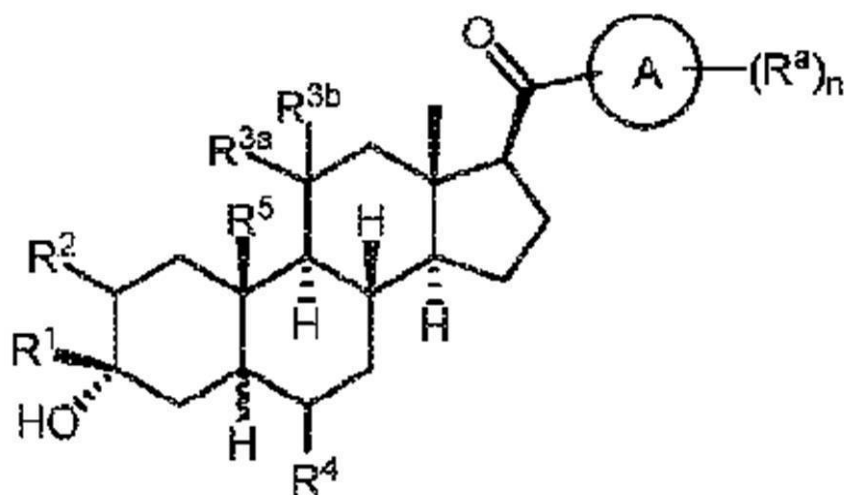
は、単結合を表す、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - a)：

【化 2 1 3】



(I-a)

の化合物である請求項 1 に記載の化合物であって、式 (I - a) において：

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；そして

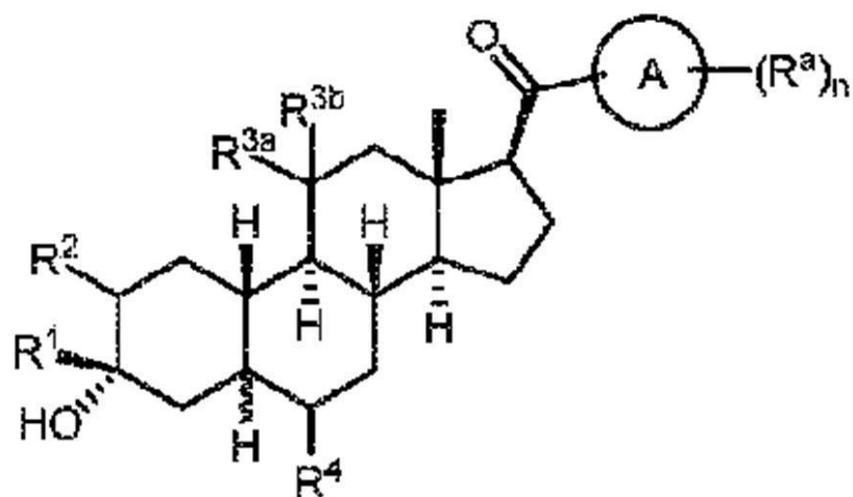
R^a の各々は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)C(O)R^{AA}$ 、 $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$ 、 $-SR^{AA}$ または $-OR^{AA}$ であり、ここで R^{AA} は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは

2 個の R^a 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、環を形成する、化合物。

【請求項 3】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - b)：

【化 2 1 4】



10

(I-b)

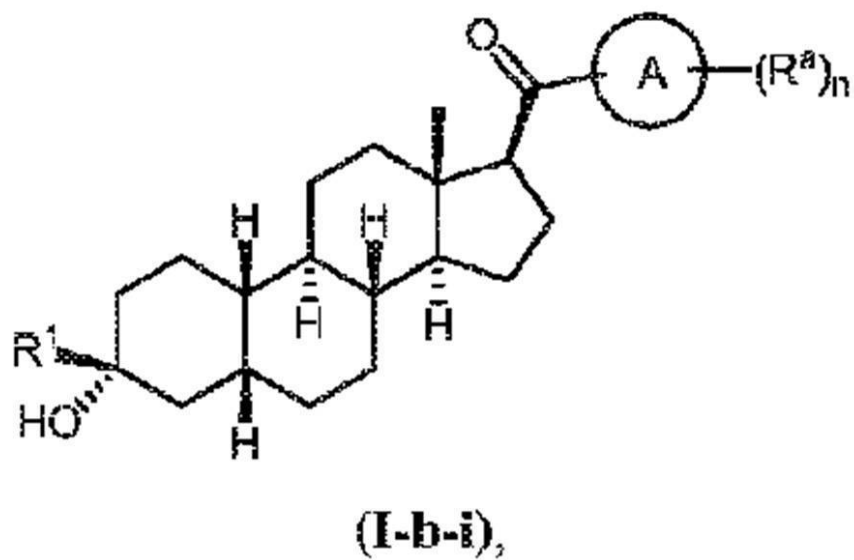
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

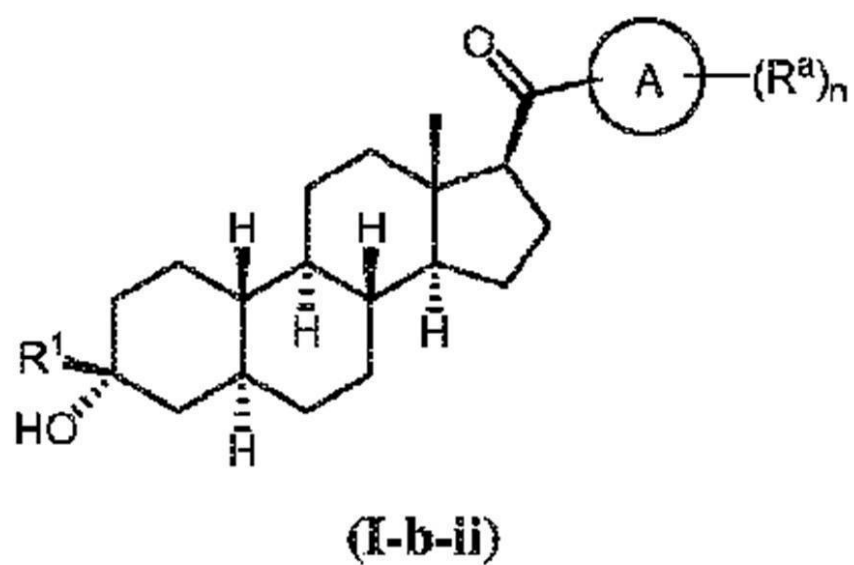
20

前記式 (I) の化合物は、式 (I - b - i) または (I - b - i i) :

【化 2 1 5】



10



20

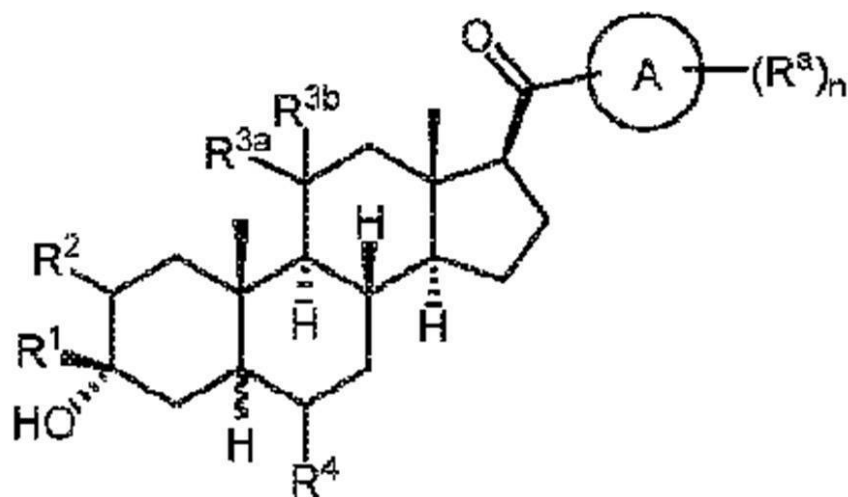
30

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - c) :

【化 2 1 6】



(I-c)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

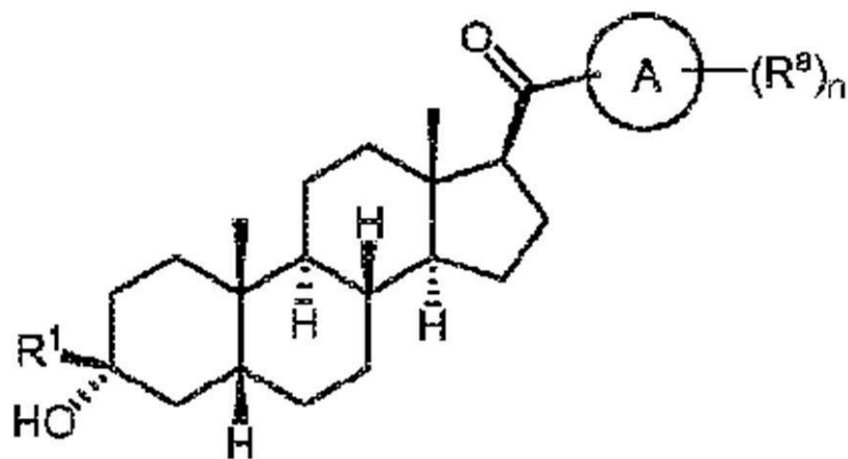
【請求項 6】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - c - i) または (I - c - i i) :

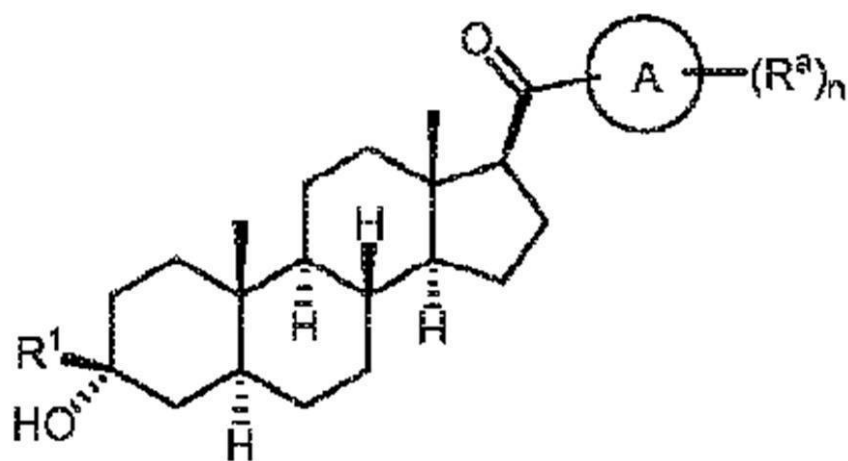
10

20

【化 2 1 7】



(I-c-i),



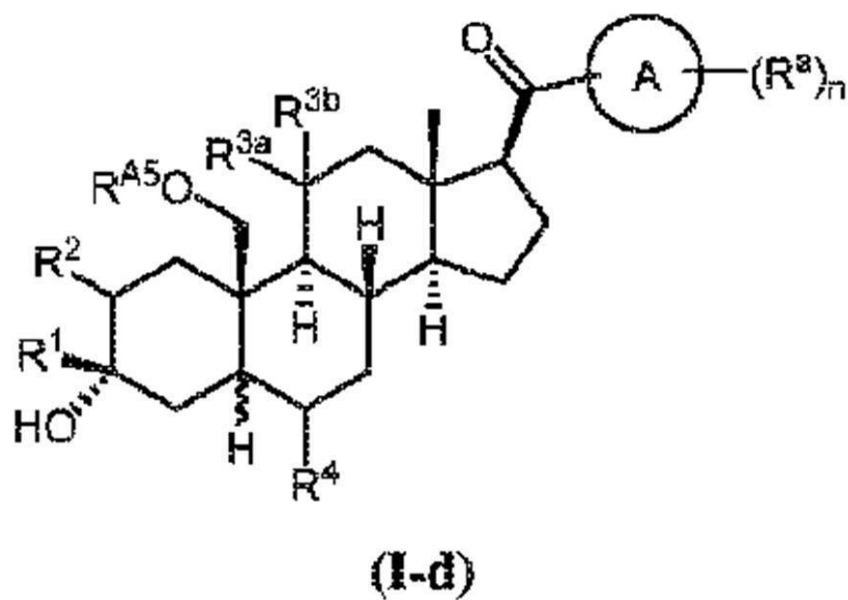
(I-c-ii)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - f) :

【化 2 1 8】



10

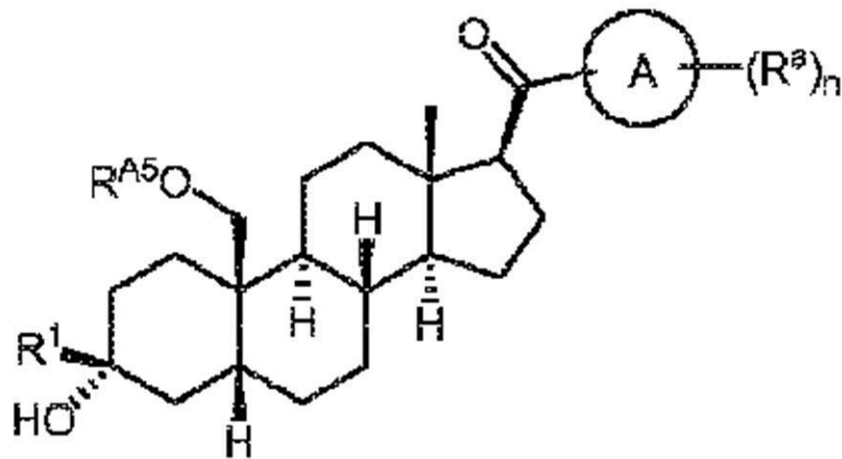
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

20

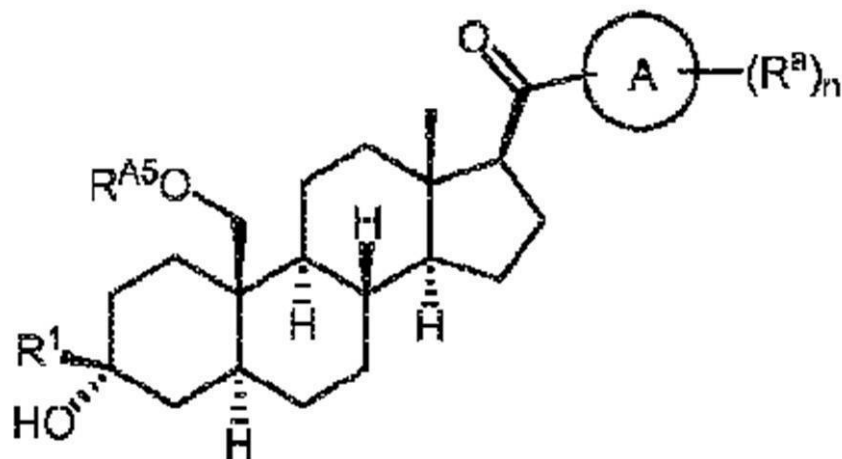
【請求項 8】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - d - i) または (I - d - i i) :

【化 2 1 9】



(I-d-i),



(I-d-ii)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

A は、5 ~ 10 員環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

A は、フェニル、ナフチル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはトリアゾリルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹ は、-CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物は、

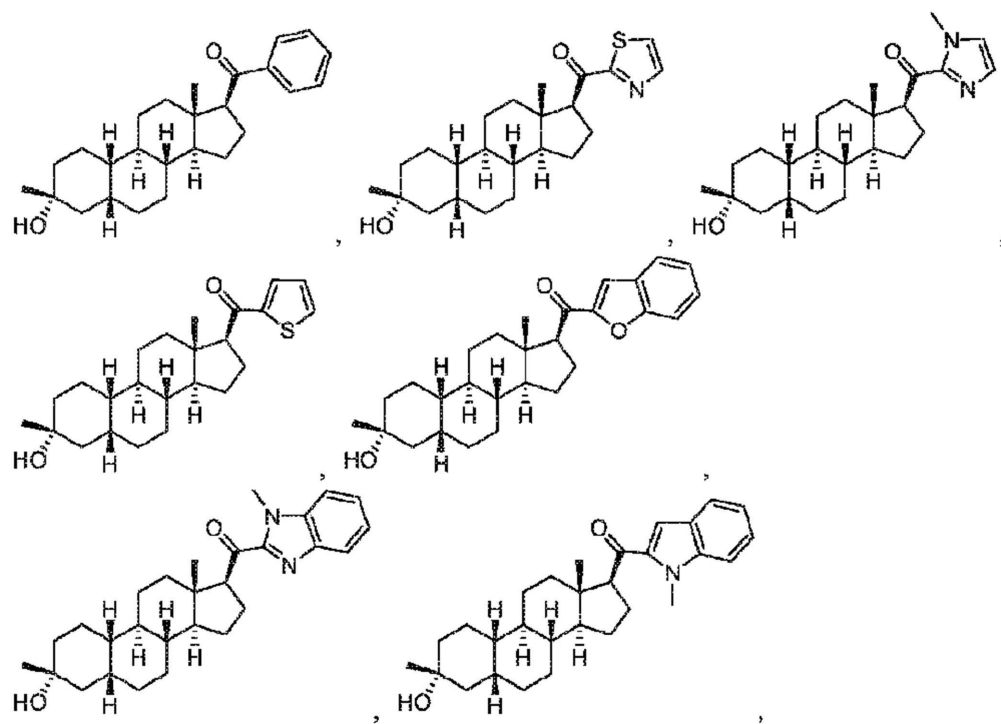
10

20

30

40

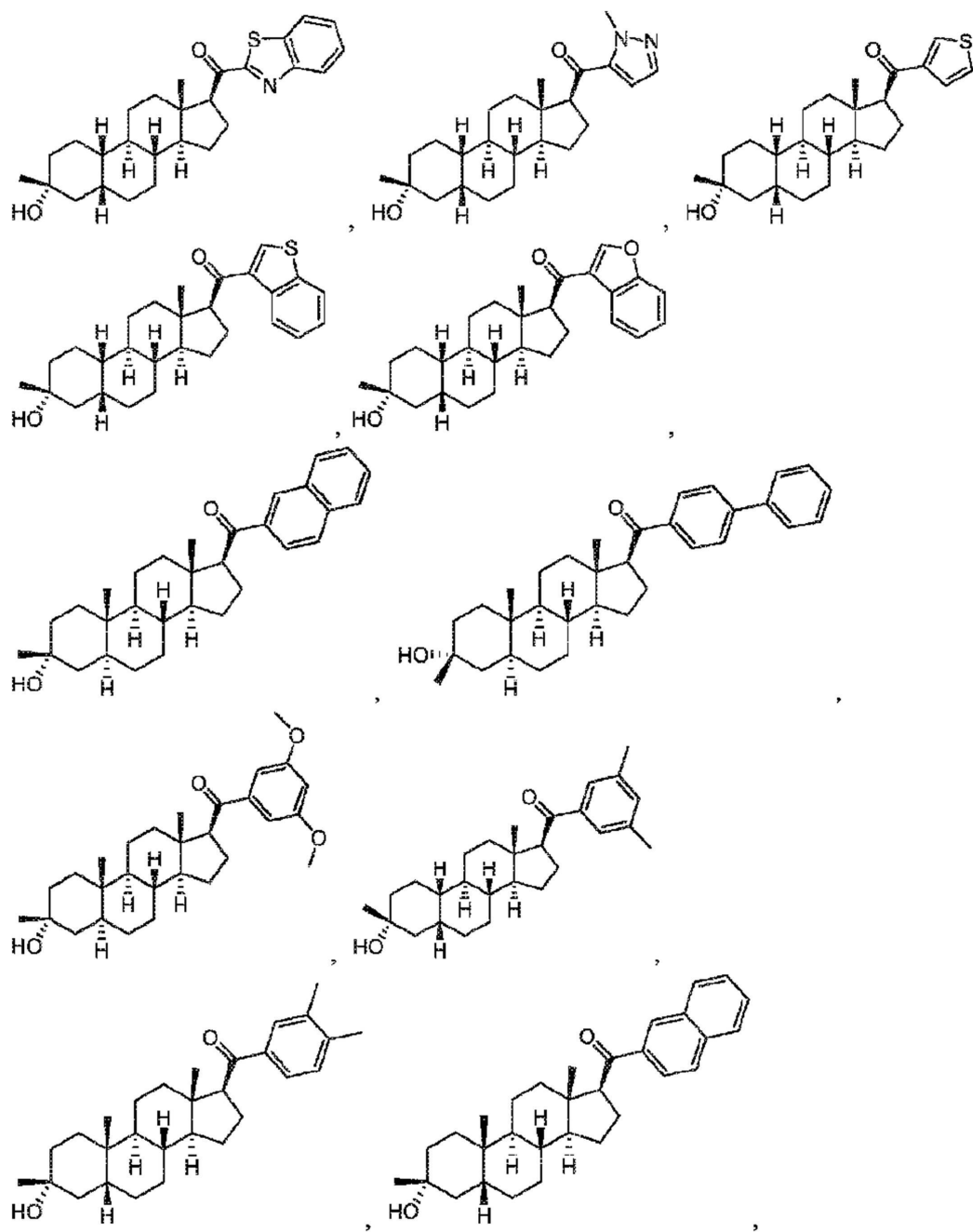
【化 2 2 0】



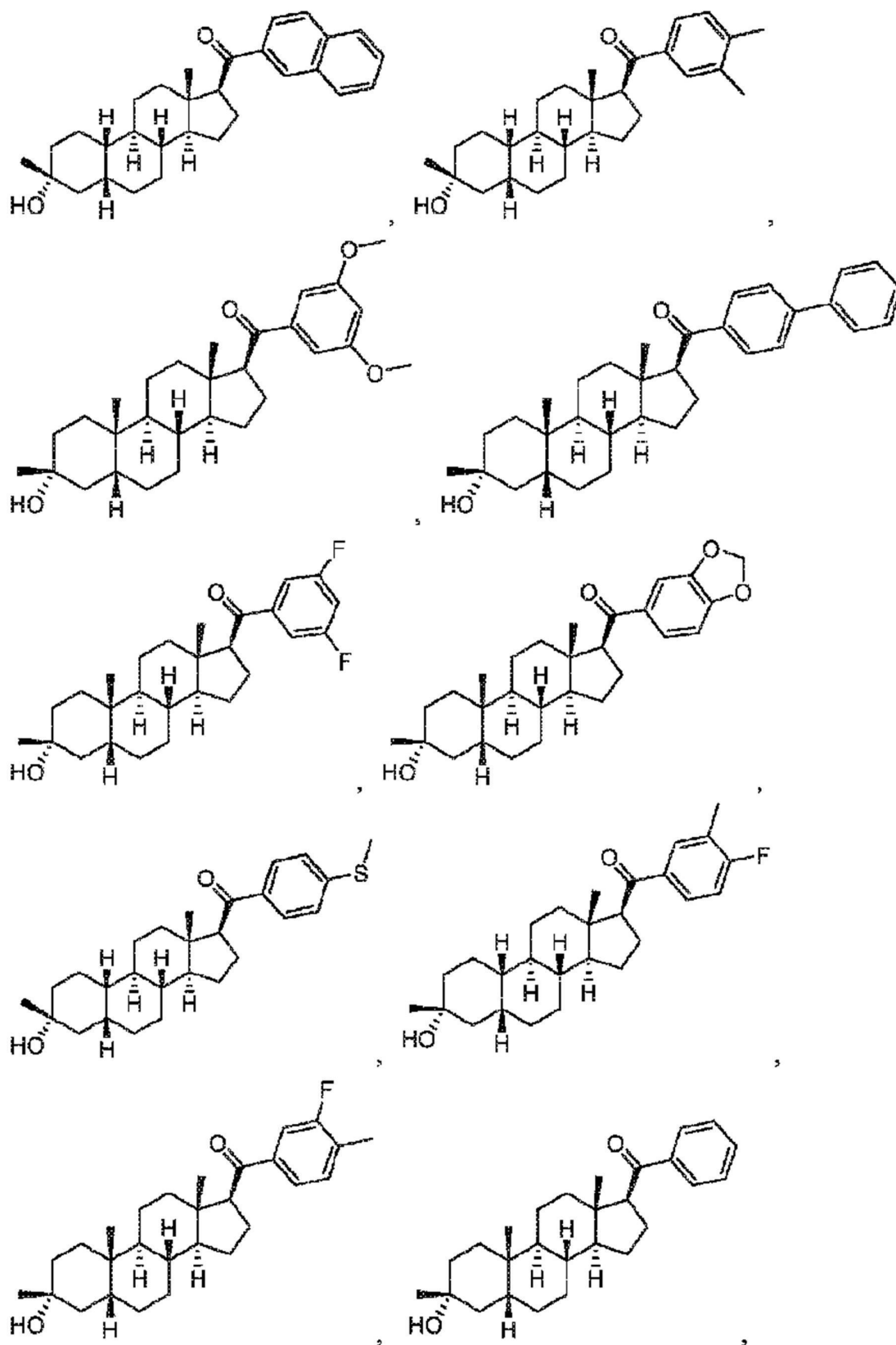
10

20

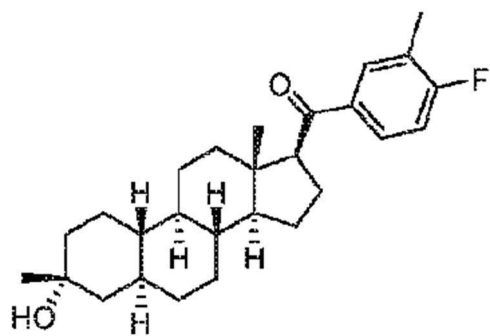
【化 2 2 1】



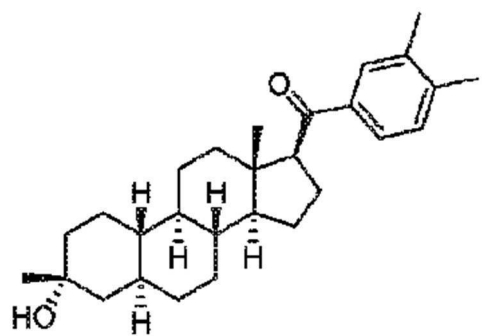
【化 2 2 2】



【化 2 2 3】

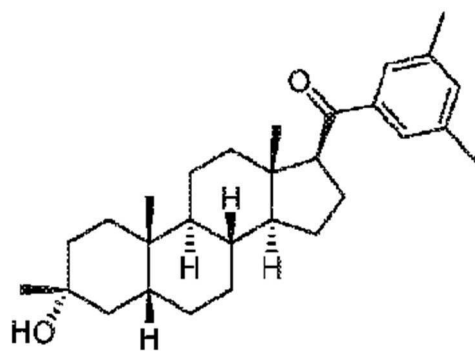


,

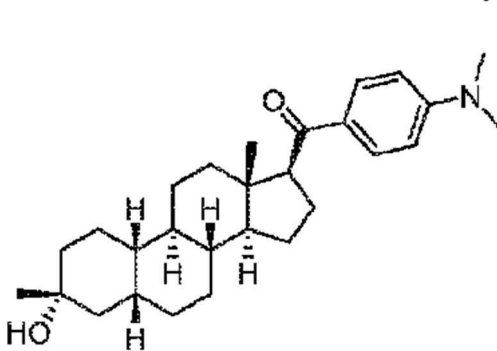


,

10

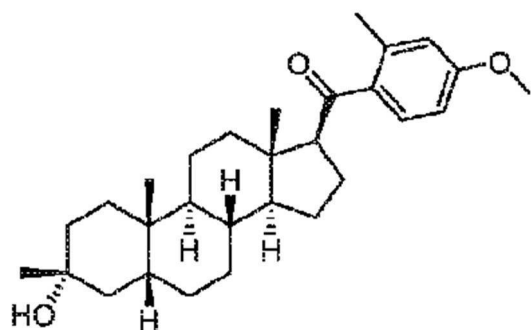


,

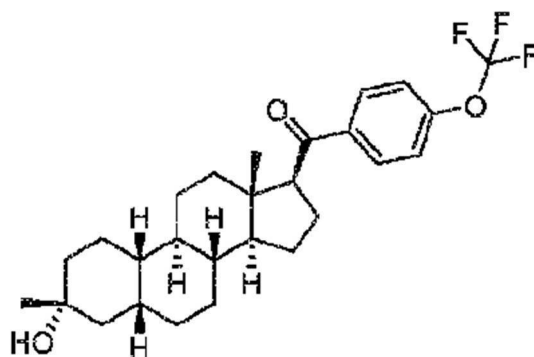


,

20

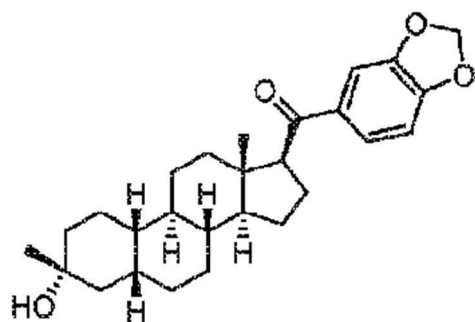


,

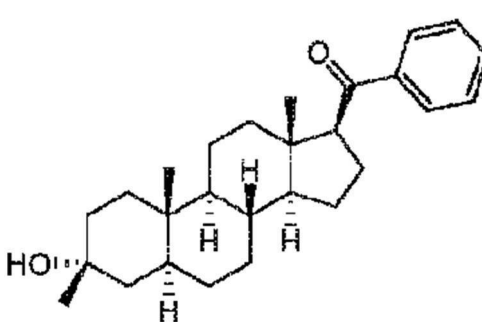


,

30

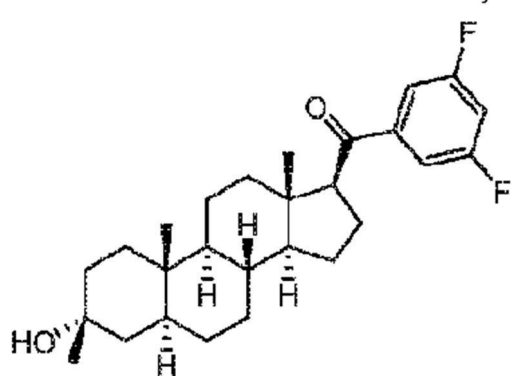


,

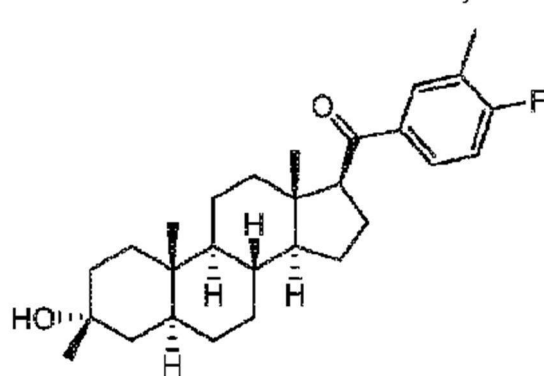


,

40



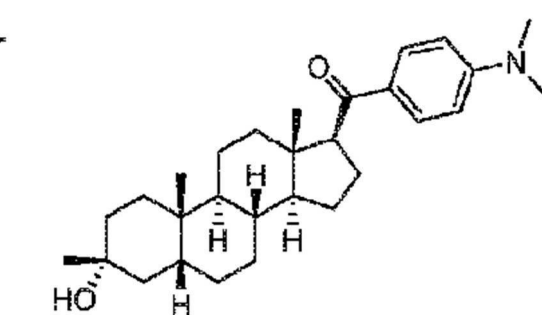
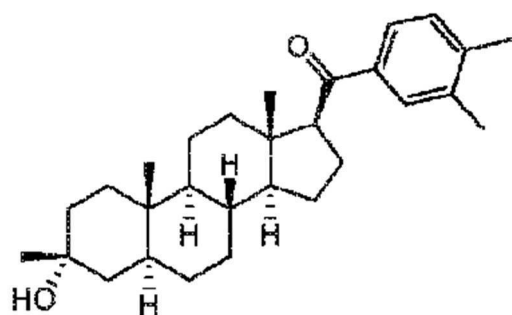
,



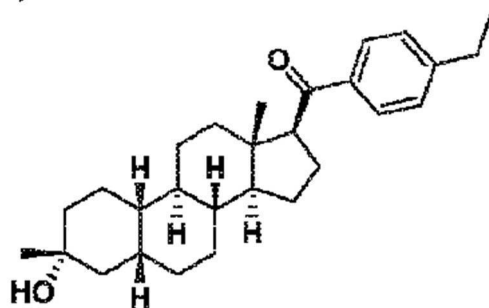
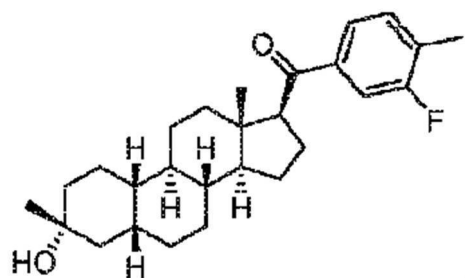
,

50

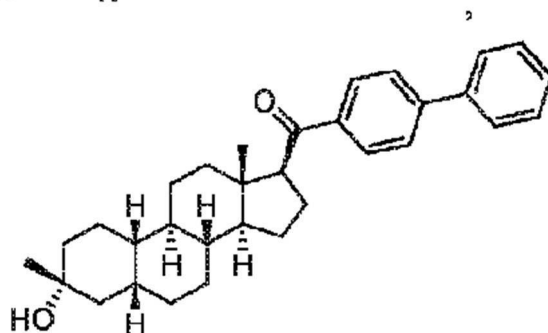
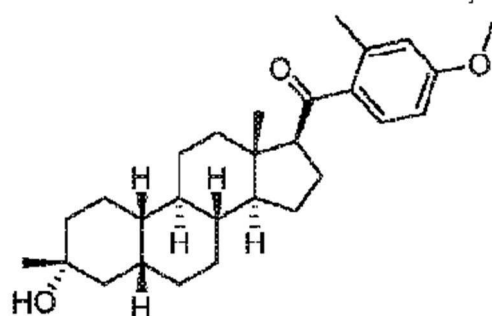
【化 2 2 4】



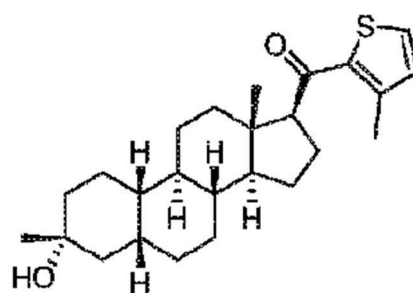
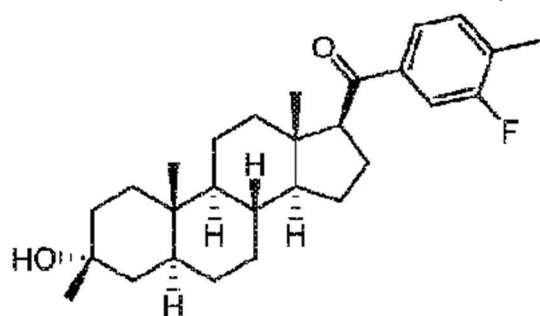
10



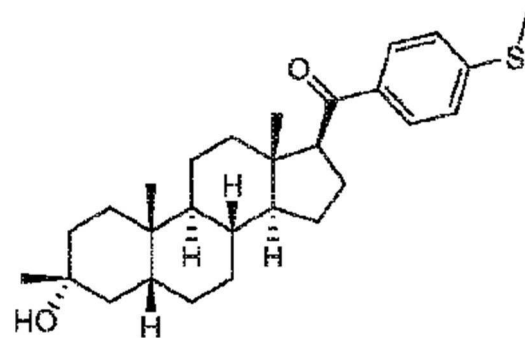
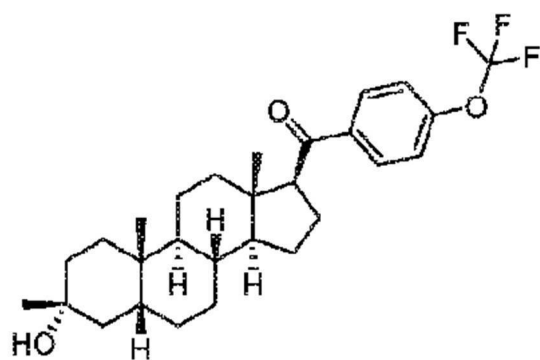
20



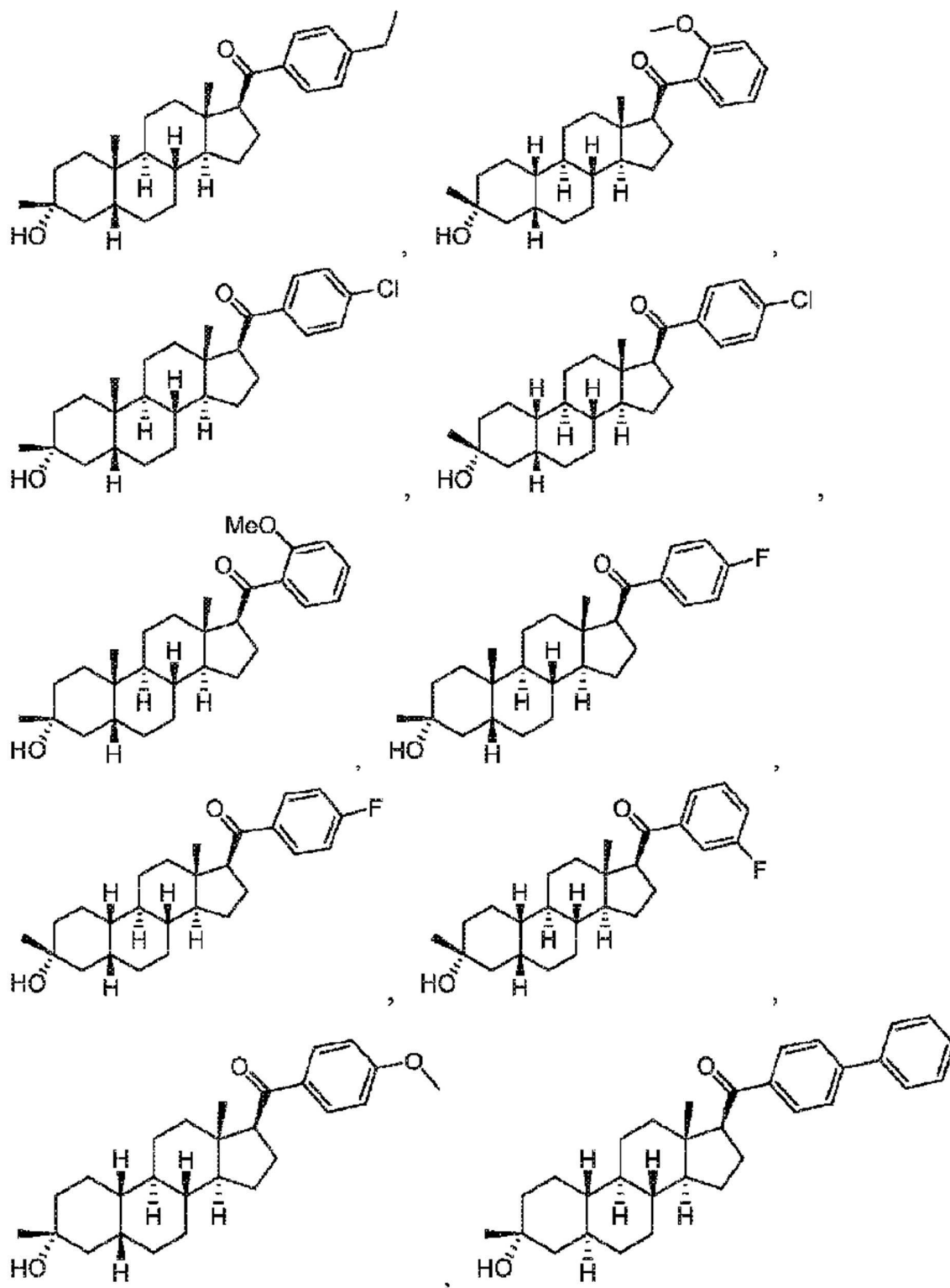
30



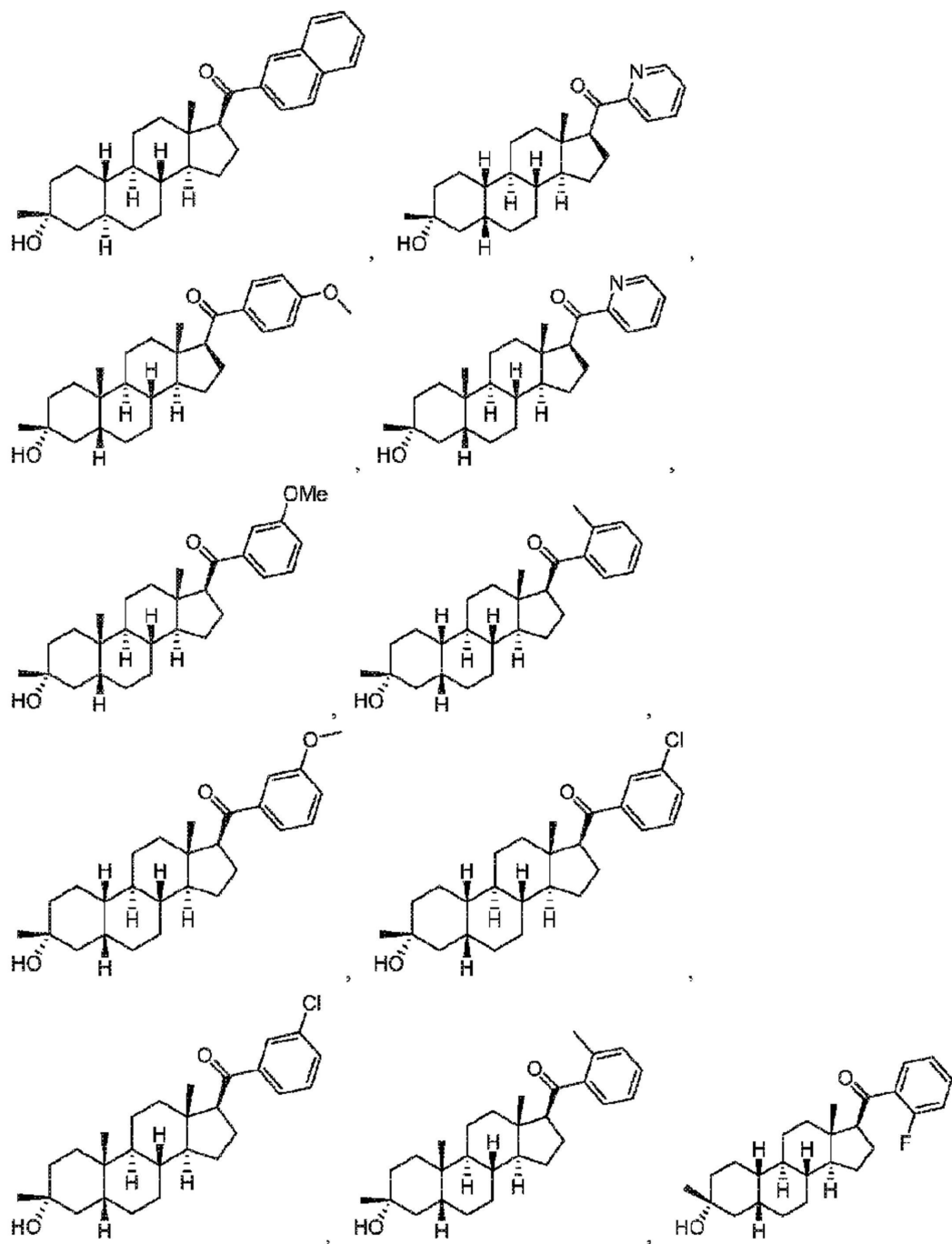
40



【化 2 2 5】



【化 2 2 6】

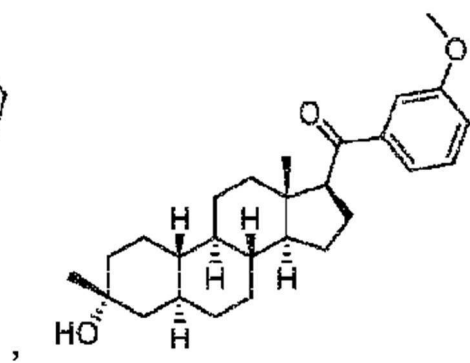
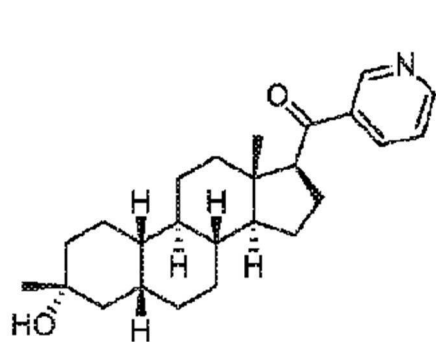


10

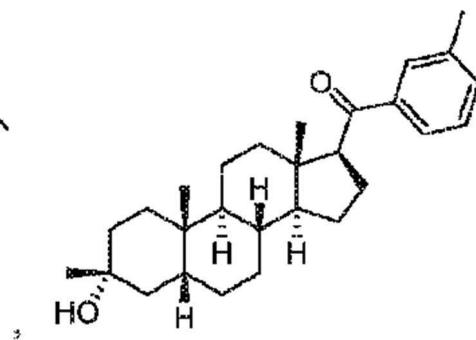
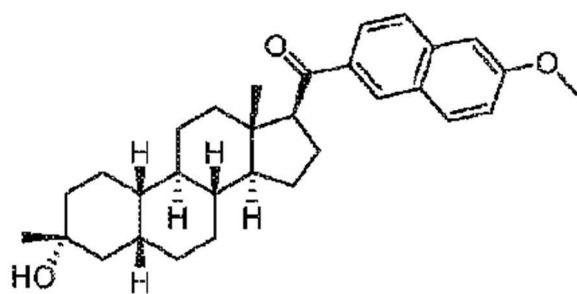
20

30

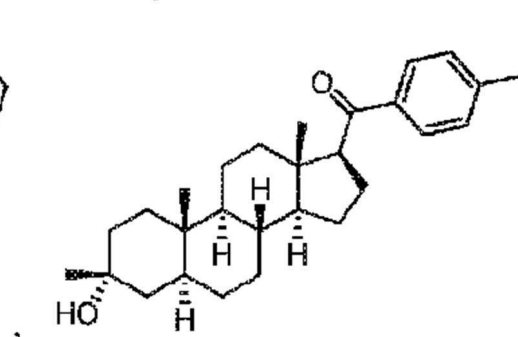
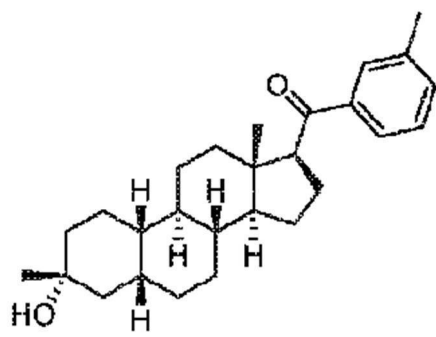
【化 2 2 7】



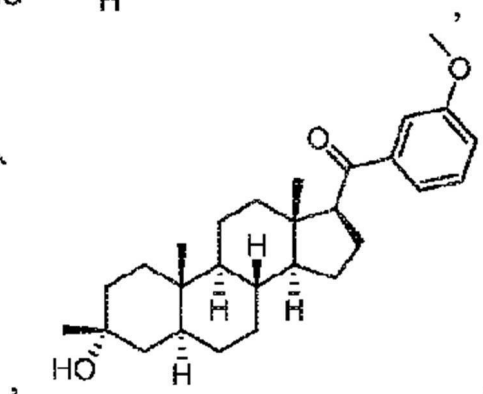
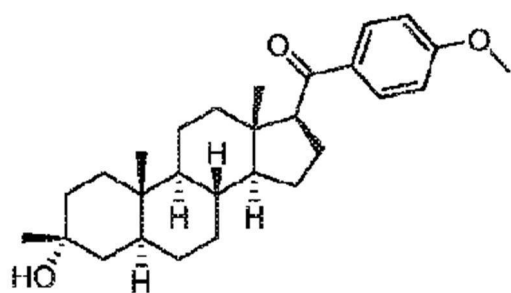
10



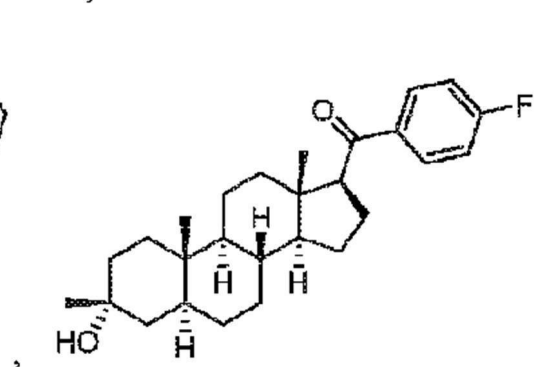
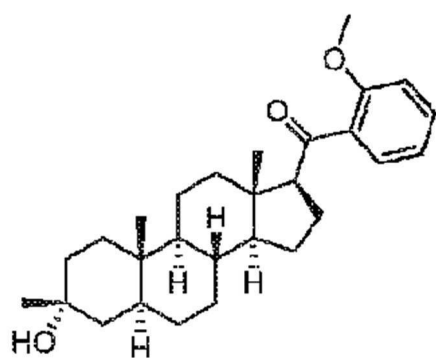
20



30

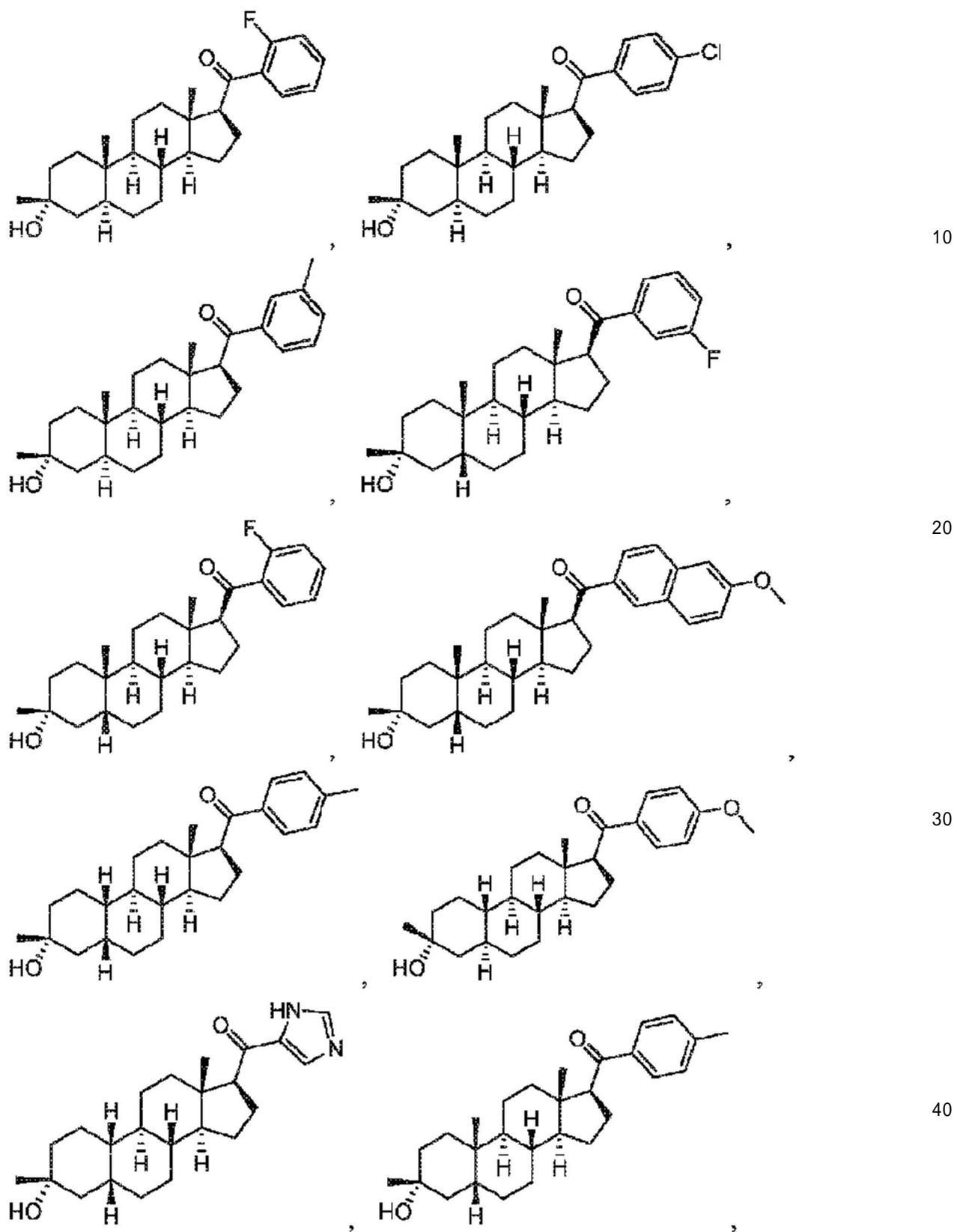


40

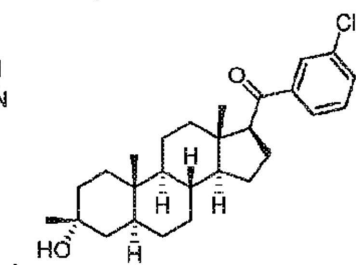
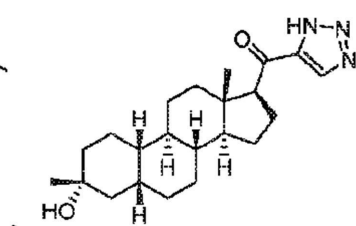
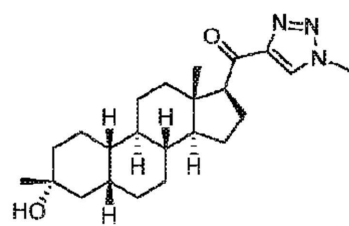
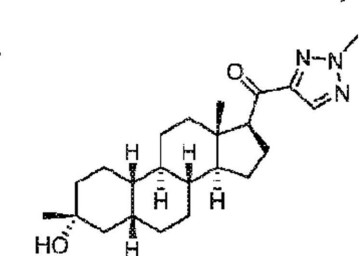
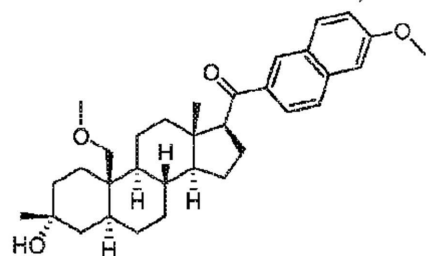
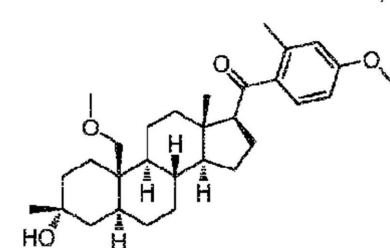
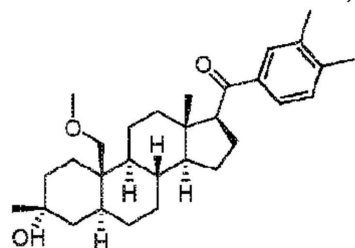
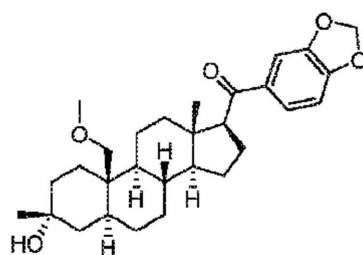
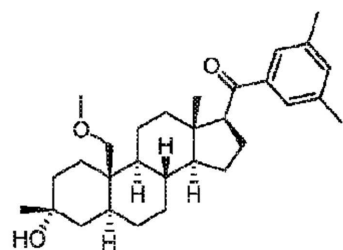
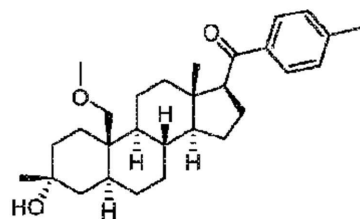
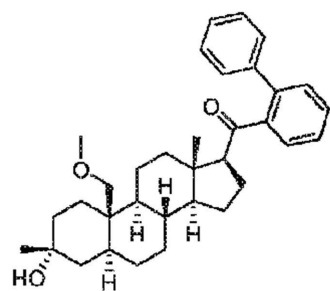


50

【化 2 2 8】



【化 2 2 9】

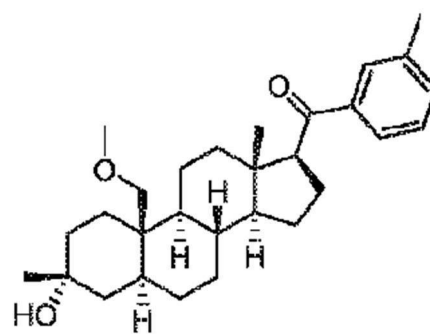
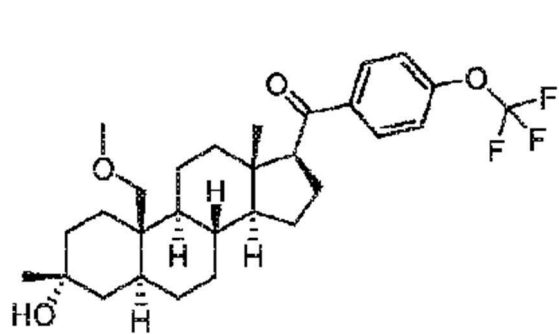


10

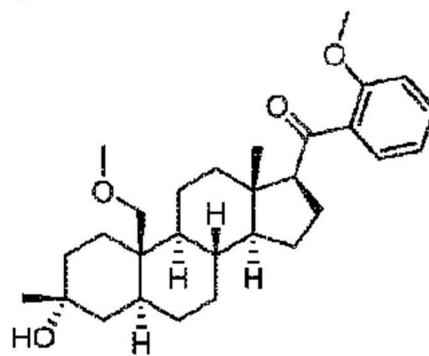
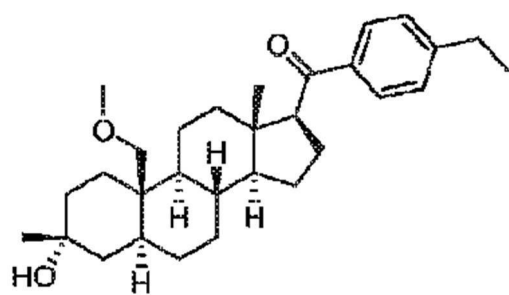
20

30

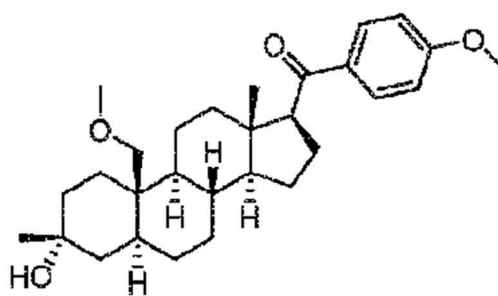
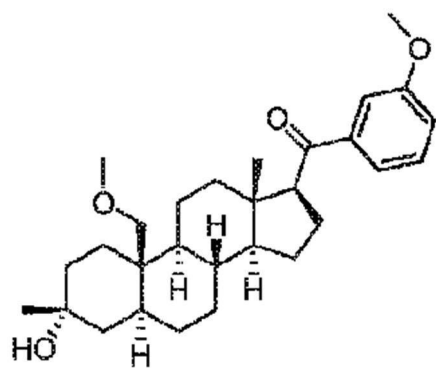
【化 2 3 0】



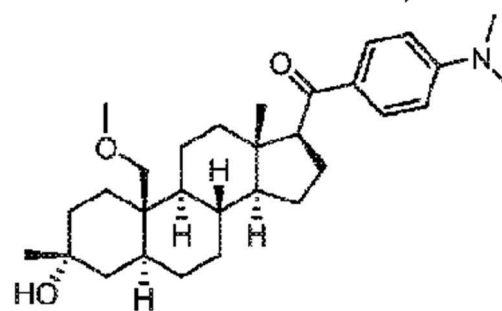
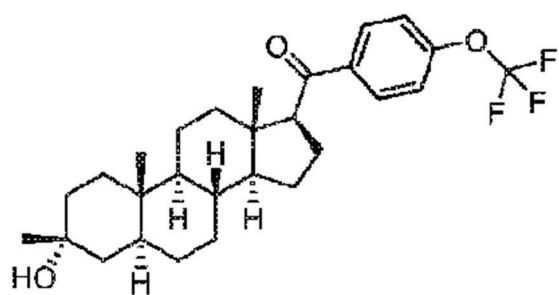
10



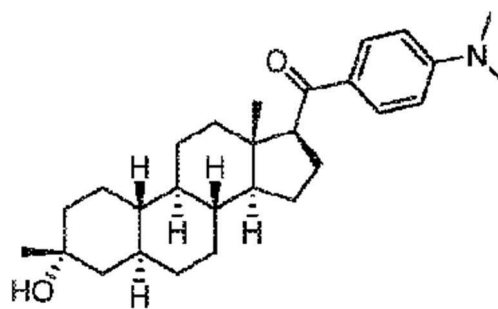
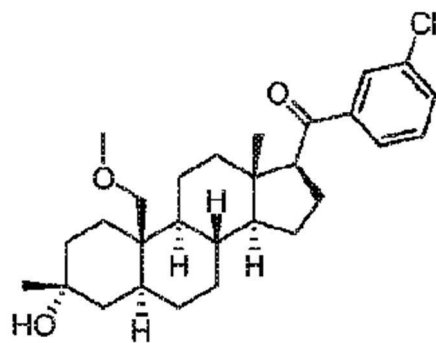
20



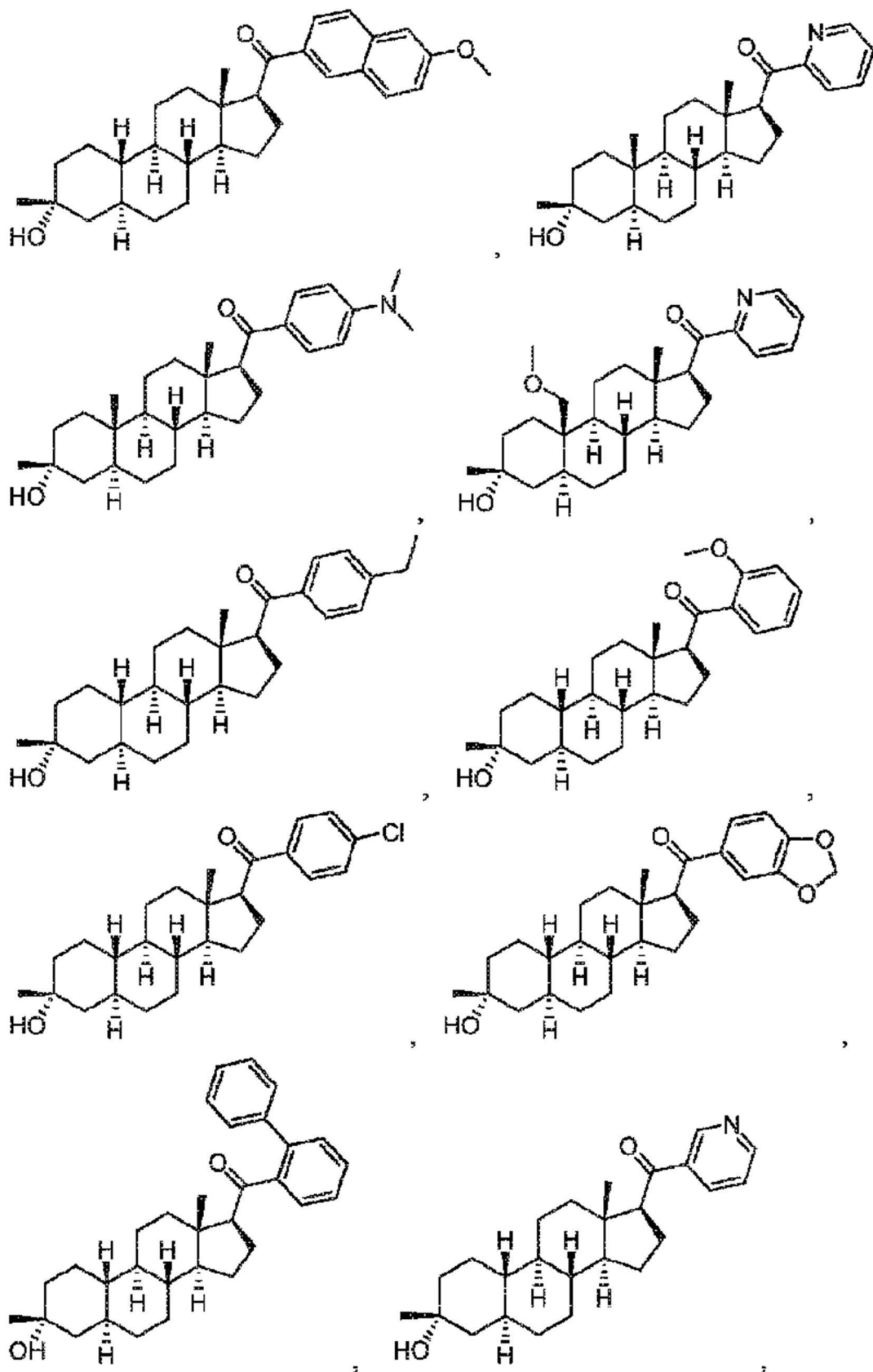
30



40



【化 2 3 1】



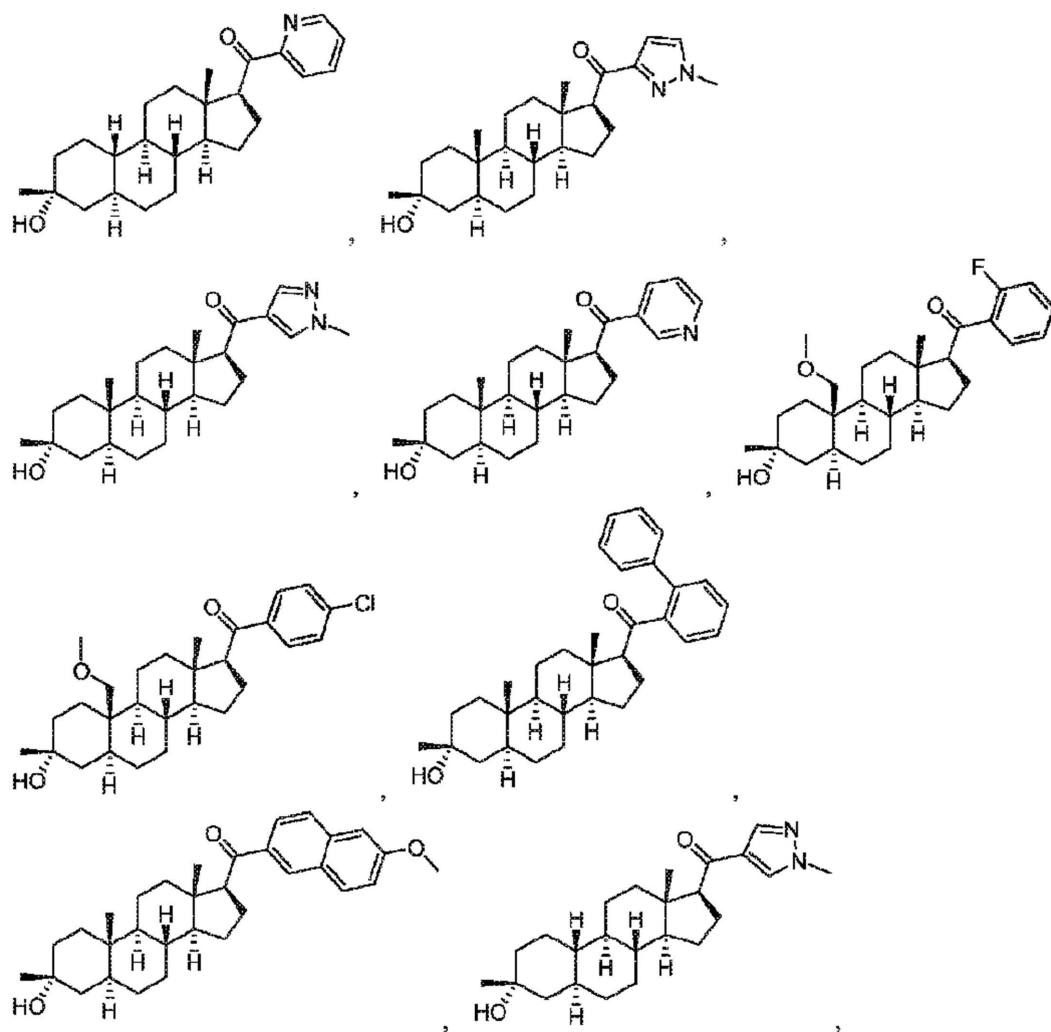
10

20

30

40

【化 2 3 2】

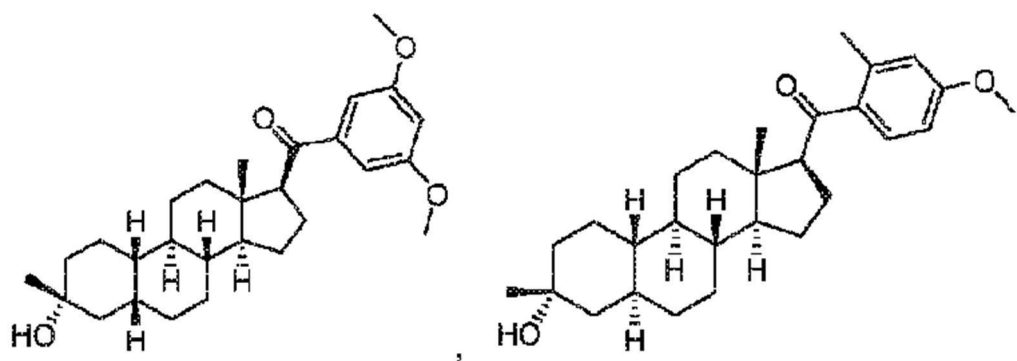


10

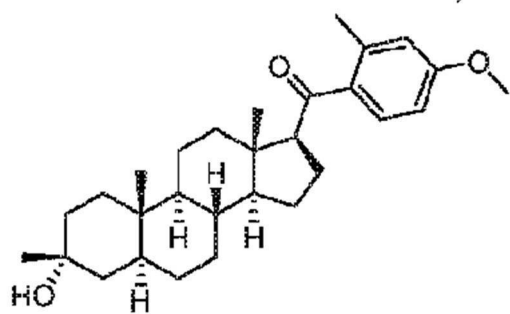
20

30

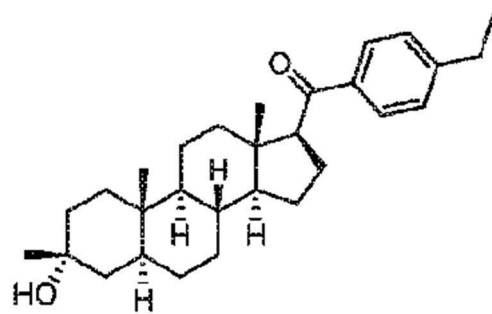
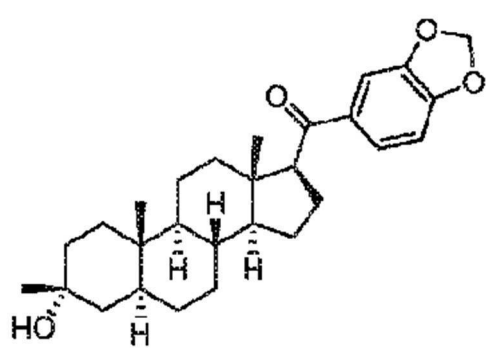
【化 2 3 3】



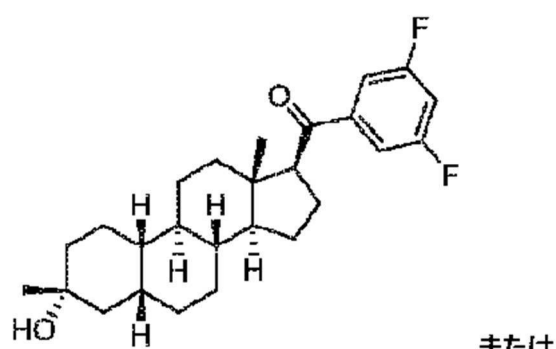
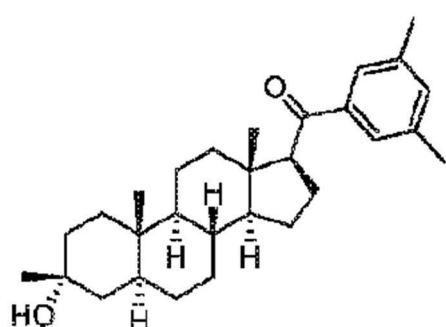
10



20

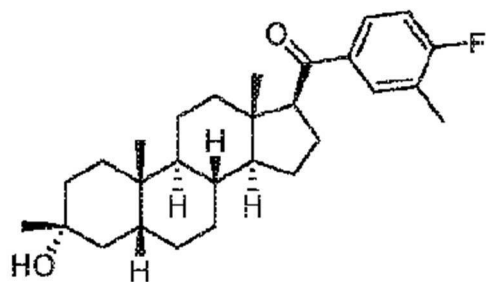


30



,または

40



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

50

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

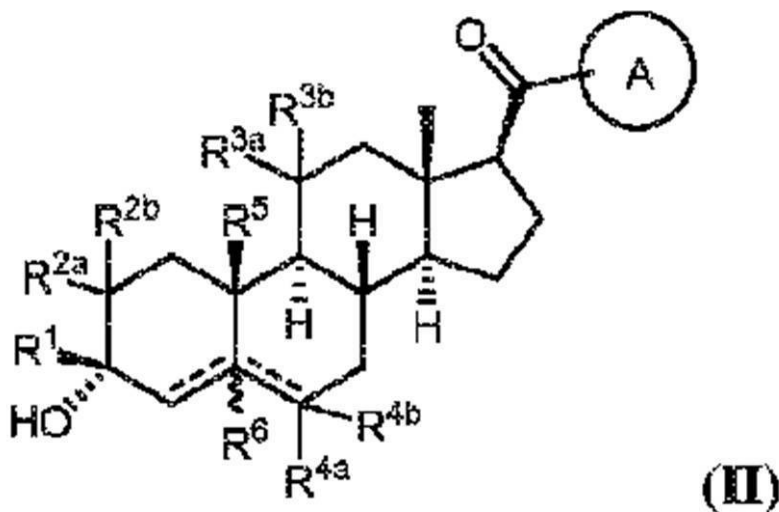
【請求項 1 4】

兵器剤（例えば、化学兵器剤）への曝露に起因する損傷を有する被験体を処置するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 1 5】

G A B A 機能に関連する障害の処置を必要とする被験体において G A B A 機能に関連する障害を処置するための薬学的組成物であって、式 (I I) :

【化 2 4 9】



の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含み、式 (I I) において :

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールは、フェニル、ナフチル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクリルと縮合したフェニルであり、前記ヘテロアリールは、5 ~ 6 員ヘテロアリール基または 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であり ;

R¹ は、非置換の C₁ ~ 6 アルキルであり ;

R^{2 a} および R^{2 b} の各々は、水素であり ;

R^{3 a} は、水素であり、そして

R^{3 b} は、水素であり ;

R^{4 a} および R^{4 b} の各々は、水素であり ;

R⁵ は、水素、非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または - C H₂ O R^{A 5} であり、ここで R^{A 5} は、非置換の C₁ ~ 6 アルキルであり ;

R⁶ は、水素であり ; そして

【化 2 5 0】



は、単結合を表す、
薬学的組成物。

【請求項 1 6】

C N S 関連障害の処置を必要とする被験体において C N S 関連障害を処置するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 17】

前記 CNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、あるいは耳鳴である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 CNS 関連障害は、うつ病（例えば、産後うつ）である、請求項 16 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

関連出願

本願は、国際出願第 PCT / CN 2014 / 092369 号（2014 年 11 月 27 日出願）に対する優先権を主張する。この米国仮出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の背景

脳の興奮性は、昏睡状態から痙攣に及ぶ連続である動物の覚醒レベルと定義され、様々な神経伝達物質によって制御されている。一般に、神経伝達物質は、ニューロン膜を横断するイオンのコンダクタンスの制御に関与する。安静時、ニューロン膜は、およそ -70 mV という電位（または膜電圧）を有し、細胞内部は、細胞外部に対して負である。電位（電圧）は、ニューロン半透膜を横断するイオン（ K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機アニオン）バランスの結果である。神経伝達物質は、前シナプス小胞に貯蔵され、ニューロン性活動電位の影響下において放出される。シナプス間隙へ放出されると、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。

20

【0003】

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

30

【0004】

GRC は、不安、発作活動および鎮静の媒介に関与することが充分証明されている。従って、GABA、および GABA のように作用するかまたは GABA の作用を増強する薬物（例えば、治療的に有用なバルピ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ピ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。例えば、Lan, N. C. ら, Neurochem. Res. (1991) 16: 347 - 356 を参照のこと。

40

【0005】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイド

50

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（Majewska, M. D. ら, *Science* 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. ら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)）。

【0006】

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（Backstrom, T. ら, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 補遺130:19-24 (1985); Pfaff, D. W. および McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983); Gyermeck ら, *J. Med. Chem.* 11:117 (1968); Lambert, J. ら, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987)）。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（Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, *Chicago Yearbook, Chicago* (1984)）。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、月経てんかん）（Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956)）。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（Rosciszkowska ら, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51 (1986)）。さらに、原発性全身小発作て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（Backstrom, T. ら, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983)）。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て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（Aird, R. B. および Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145:715-719 (1951)）。

【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（Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, *Chicago Yearbook, Chicago* (1984)）。

【0009】

まとめると、これらの知見は、月経てんかん、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および月経てんかんに関連する症候との相関（Backstrom, T. ら, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983)）；Dalton, K., *Premenstru*

al Syndrome and Progesterone Therapy, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))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(Mattsonら, 「Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy」, Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York (1984), pp. 279 - 282およびDalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。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(Maddocksら, Obstet. Gynecol. 154: 573 - 581 (1986); Dennersteinら, Brit. Med. J. 290: 16 - 17 (1986))。

10

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】

【0010】

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

20

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

【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. 補遺130: 19 - 24 (1985)

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

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

30

【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 and Progesterone Therapy, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984)

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

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

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

40

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

【非特許文献13】Mattsonら, 「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ら, Obstet. Gynecol. 154: 573 - 581 (1986)

50

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

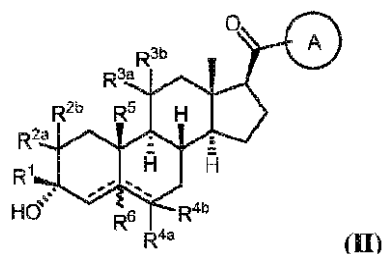
【0011】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式(II)：

【化203】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって；式(II)において：

環Aは、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり；

20

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで R^A および R^B の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは R^A と R^B とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは R^{2a} と R^{2b} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し； R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

30

；
 R^{3a} は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで R^{A3} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

40

R^{3b} は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは

R^{3a} と R^{3b} とは一緒になって、オキソ(=O)基を形成し；

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；

R^5 は、水素、非置換の C_{1-6} アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

50

R⁶ は存在しないか、または水素であり ; そして
【化 2 0 4】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで
【化 2 0 5】

=====

10

の一方が二重結合である場合、他方の
【化 2 0 6】

=====

は単結合であり ; そして
【化 2 0 7】

=====

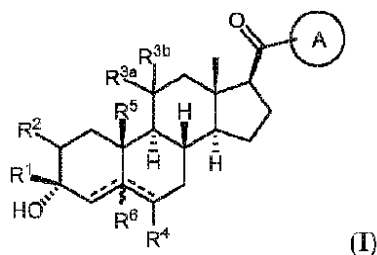
20

の一方が二重結合である場合、R⁶ は存在しない、化合物またはその薬学的に受容可能な
塩。

(項目 2)

式 (I) :

【化 2 0 8】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって ; 式 (I) において :

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり ;

R¹ は、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルケニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₆ カルボシクリルであり ;

R² は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₆ カルボシクリル、- N (R^A) (R^B)、または - O R^{A 2} であり、ここで
R^A および R^B の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₆ カルボシクリル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであるか、あるいは R^A と R^B とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環 (
例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル) を形成し ; R^{A 2} は、水素または置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルキニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₆ カルボシクリルであ
り ;

40

R^{3 a} は、水素、- N (R^A) (R^B)、または - O R^{A 3} であり、ここで R^{A 3} は、
水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₆ アルケニ

50

ル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり、そして R^{3b} は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは

R^{3a} と R^{3b} とは一緒になって、オキソ (= O) 基を形成し；

R^4 は、水素またはハロゲンであり；

R^5 は、水素、非置換の C_{1-6} アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり；

R^6 は存在しないか、または水素であり；そして

【化 209】

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化 210】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 211】

は単結合であり；そして

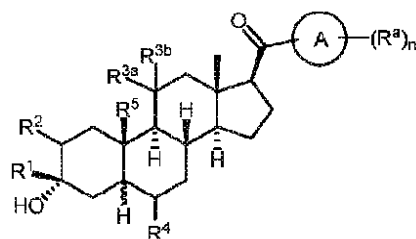
【化 212】

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

(項目 3)

前記式 (I) の化合物は、式 (I-a)：

【化 213】



(I-a)

の化合物である項目 2 に記載の化合物であって、式 (I-a) において：

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；そして

R^a の各々は独立して、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)C(O)R^{AA}$ 、 $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$ 、 $-SR^{AA}$ または $-OR^{AA}$ であり、ここで R^{AA} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換も

10

20

30

40

50

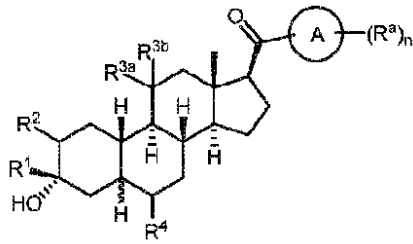
しくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは

2 個の R^a 基はそれらが結合している原子と一緒に、環を形成する、化合物。

(項目 4)

前記式 (I) の化合物は、式 (I - b) :

【化 2 1 4 】



(I-b)

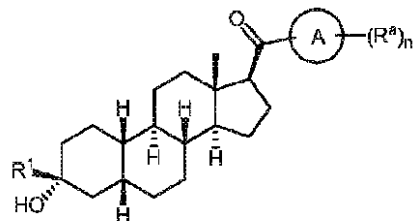
10

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

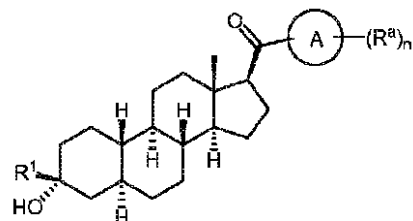
(項目 5)

前記式 (I) の化合物は、式 (I - b - i) または (I - b - ii) :

【化 2 1 5 】



(I-b-i),



(I-b-ii)

20

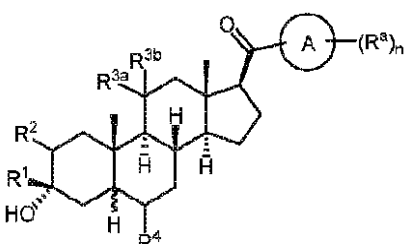
30

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

前記式 (I) の化合物は、式 (I - c) :

【化 2 1 6 】



(I-c)

40

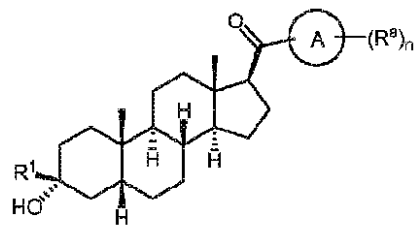
の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 7)

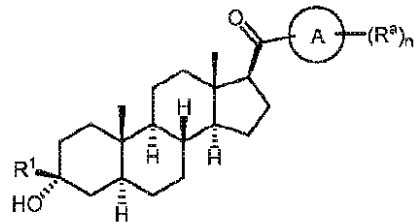
前記式 (I) の化合物は、式 (I - c - i) または (I - c - ii) :

50

【化 2 1 7】



(I-c-i),



(I-c-ii)

10

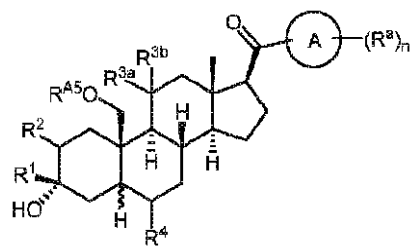
の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

前記式 (I) の化合物は、式 (I - f) :

20

【化 2 1 8】



(I-d)

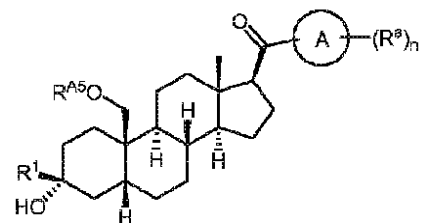
30

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

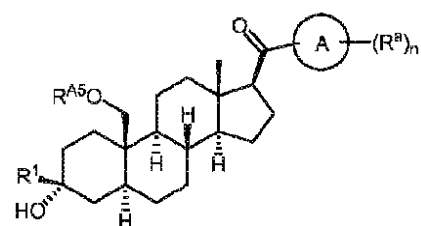
(項目 9)

前記式 (I) の化合物は、式 (I - d - i) または (I - d - ii) :

【化 2 1 9】



(I-d-i),



(I-d-ii)

40

50

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 0)

A は、5 ~ 10 員環である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 1)

A は、フェニル、ナフチル、フラン、チオフェン、チアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、またはトリアゾールである、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

A は、縮合二環式環である、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 3)

A は、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、インドール、ベンゾチアゾール、またはベンゾチオフェンである、項目 1 2 に記載の化合物。

10

(項目 1 4)

A は、炭素原子を介して連結されている、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^1 は、水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^1 は、非置換の C_{1-6} アルキルである、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

R^1 は、 $-CH_3$ である、項目 1 6 に記載の化合物。

20

(項目 1 8)

R^1 は、水素である、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 9)

n は、0、1、または 2 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 2 0)

n は、0 または 1 である、項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 1)

n は、0、1、または 2 であり、そして R^a の各々は独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、または $-OR^{AA}$ であり、ここで R^{AA} は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

30

(項目 2 2)

R^a は、 $-CH_3$ である、項目 1 9 に記載の化合物。

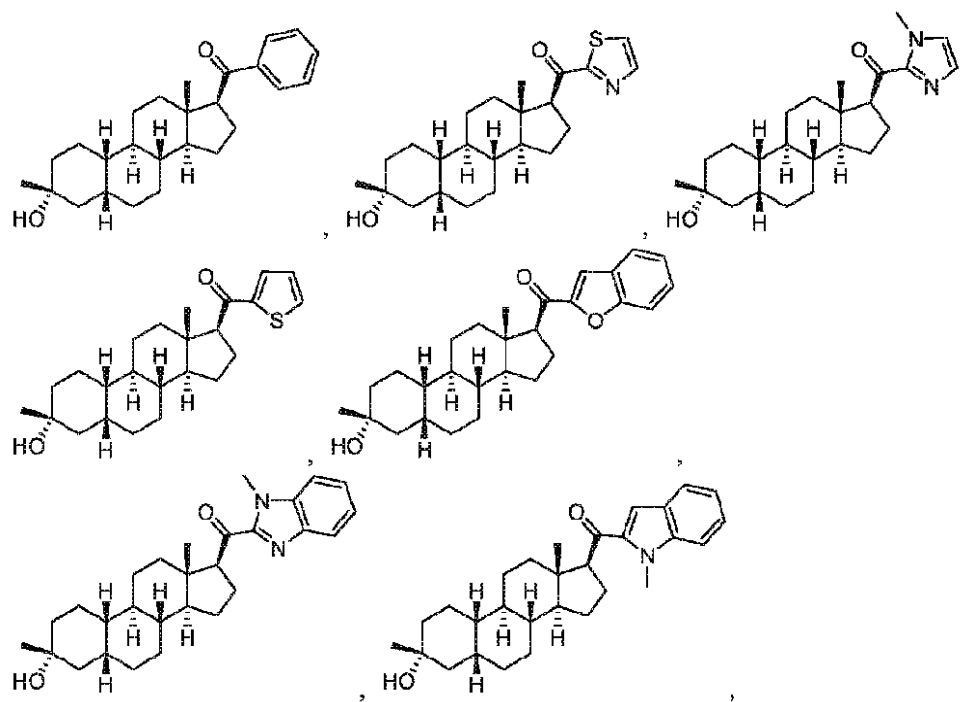
(項目 2 3)

R^a は、 C_{1-6} アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

前記化合物は、

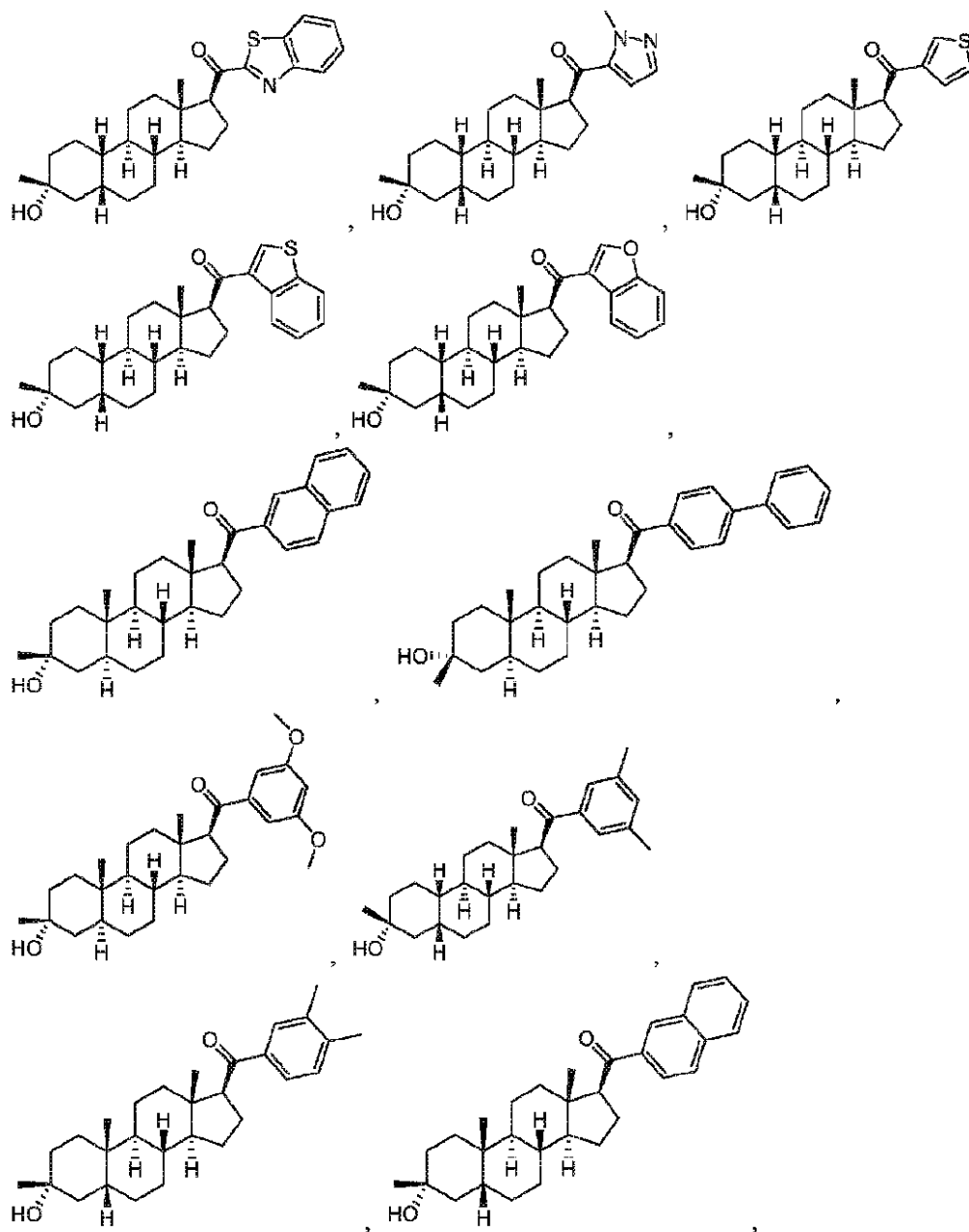
【化 2 2 0】



10

20

【化 2 2 1】

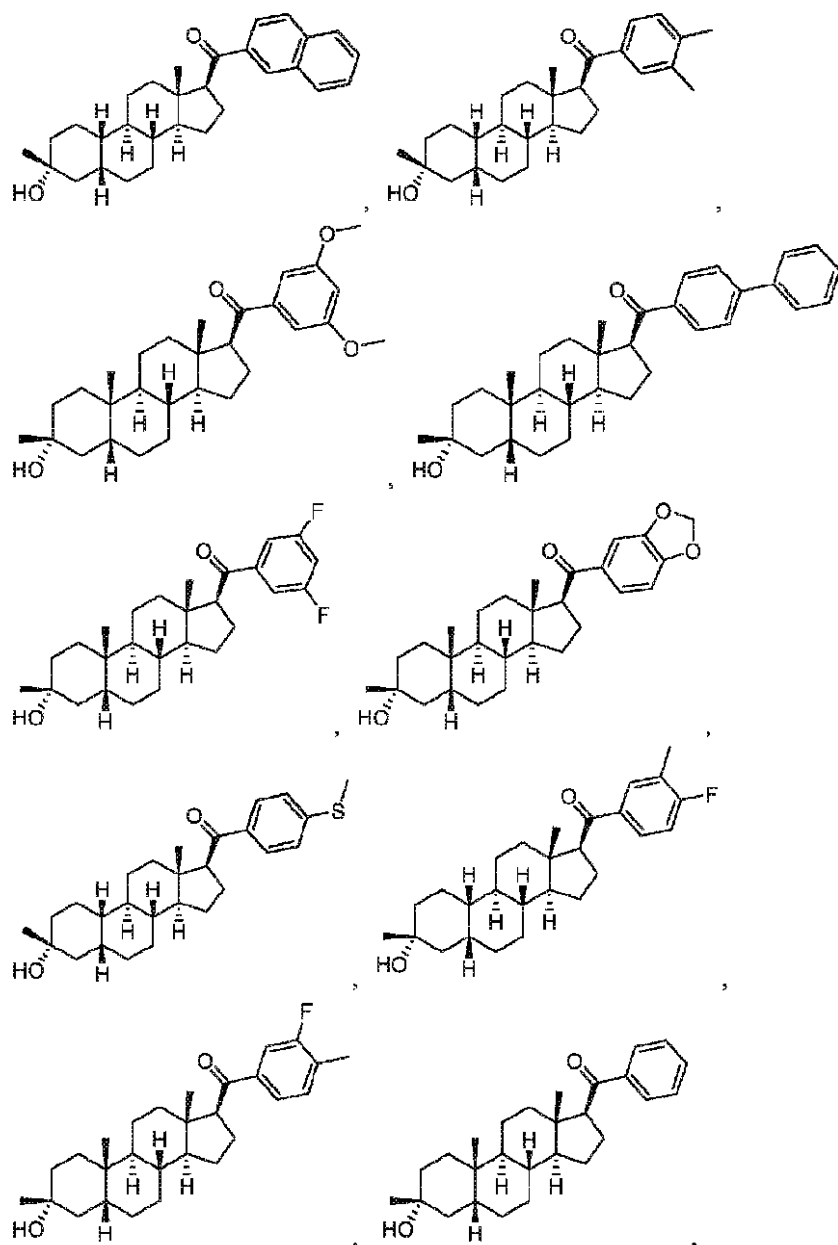


10

20

30

【化 2 2 2】

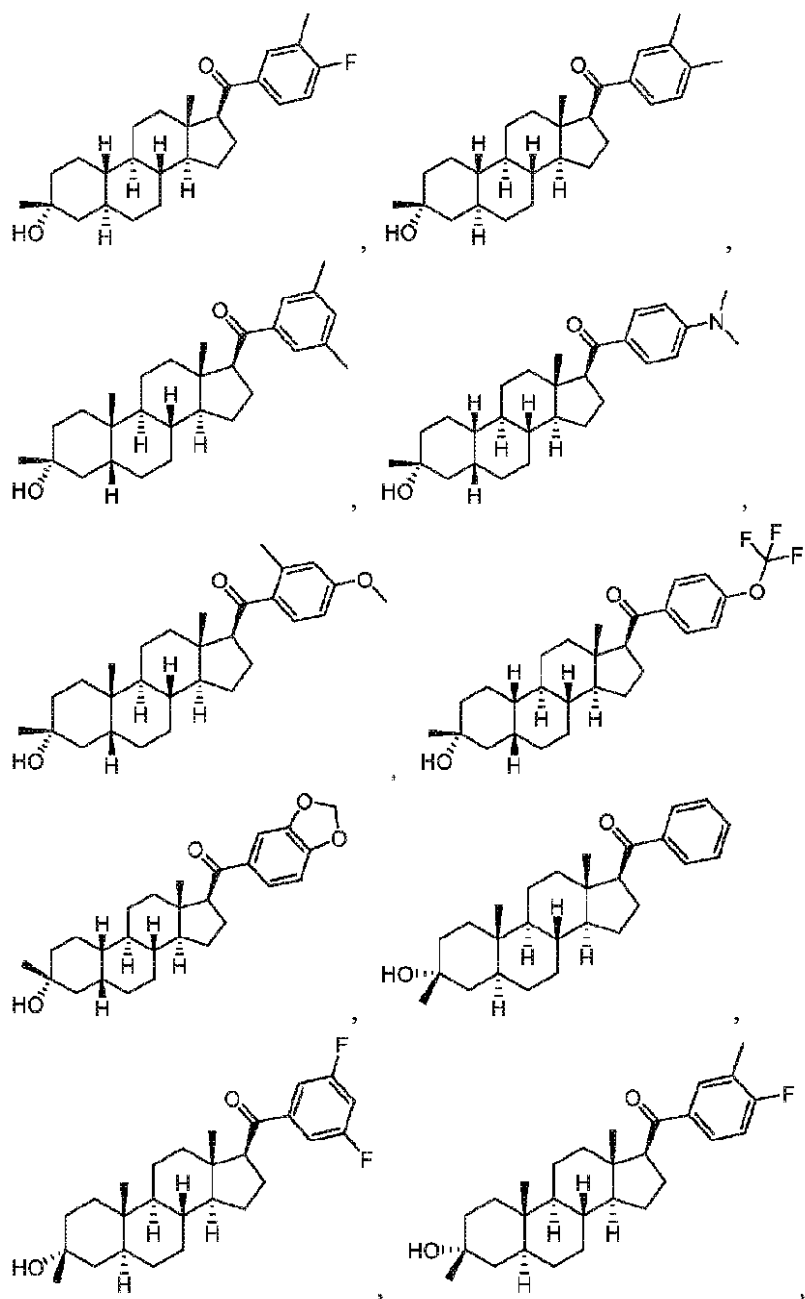


10

20

30

【化 2 2 3】

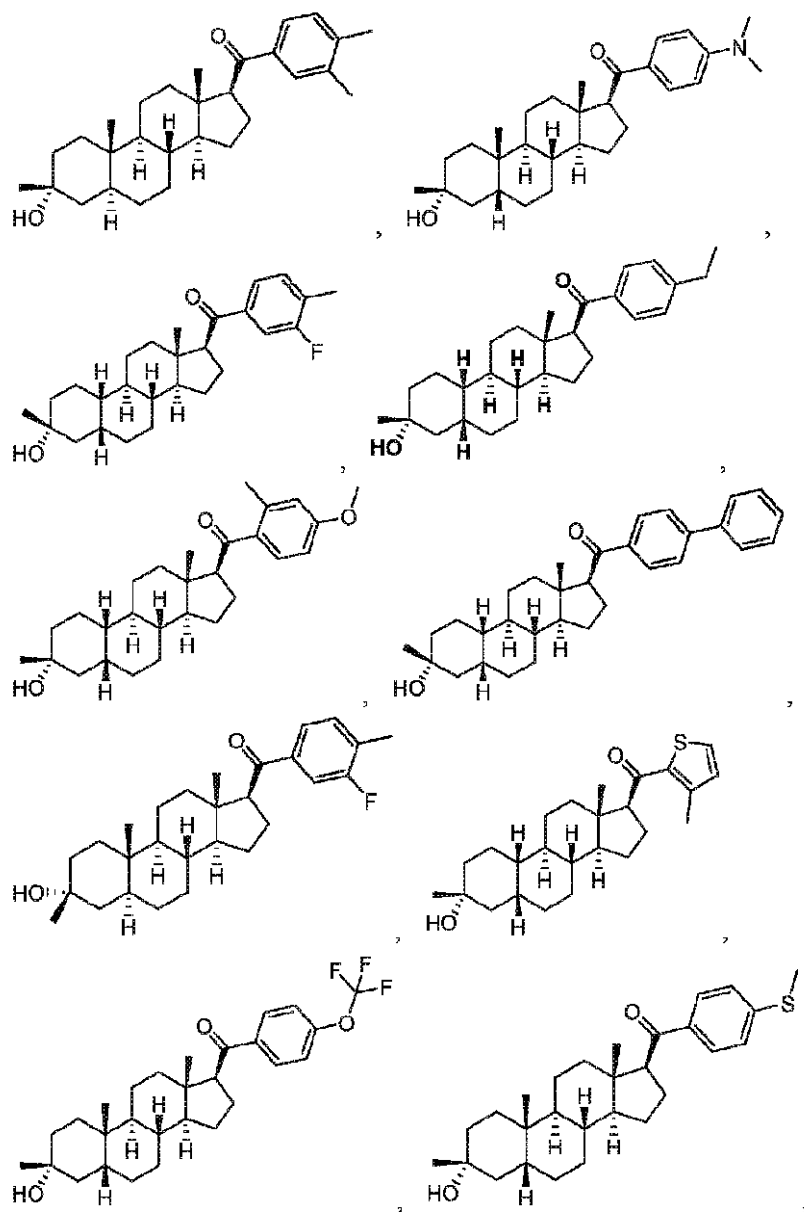


10

20

30

【化 2 2 4】

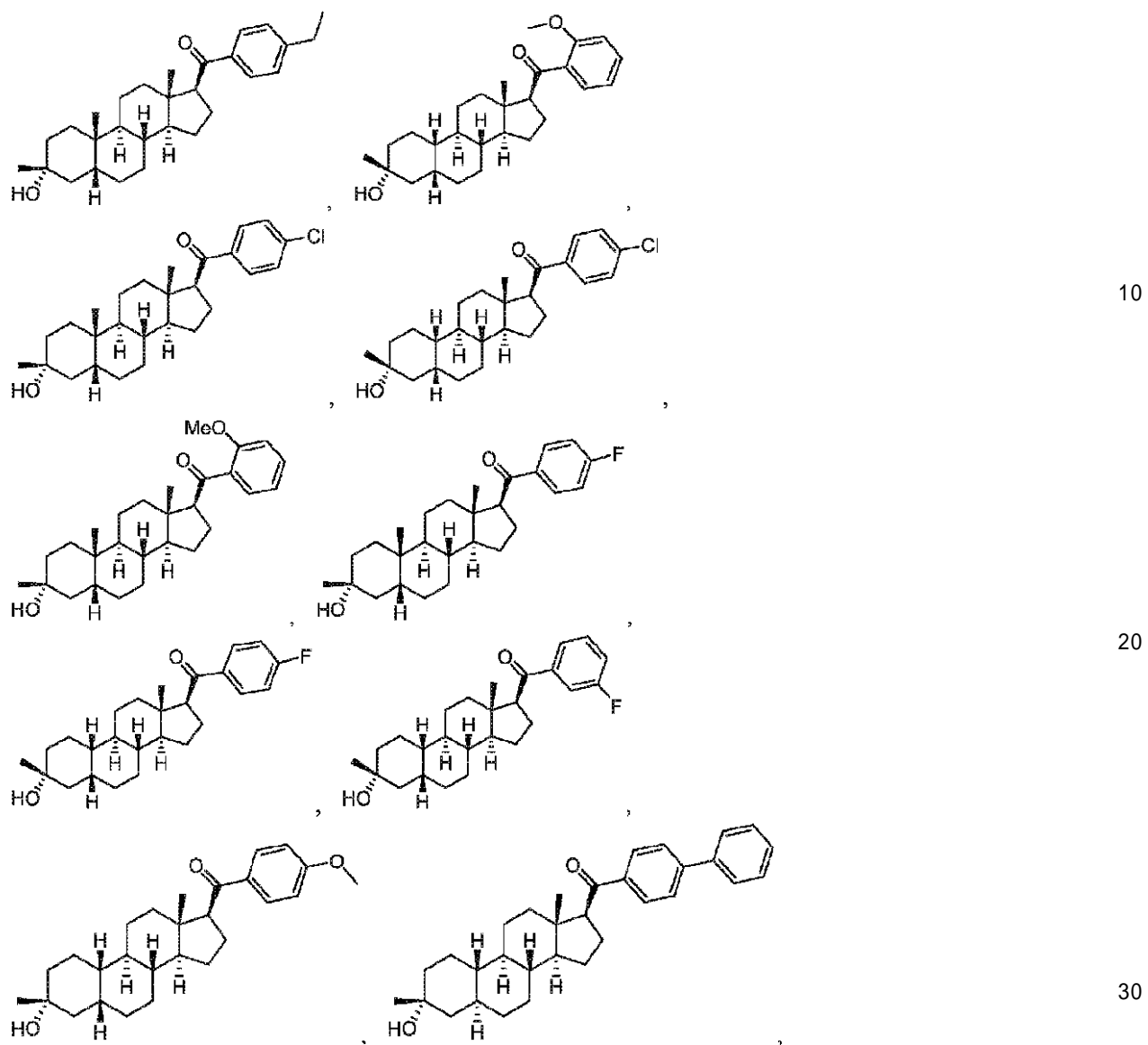


10

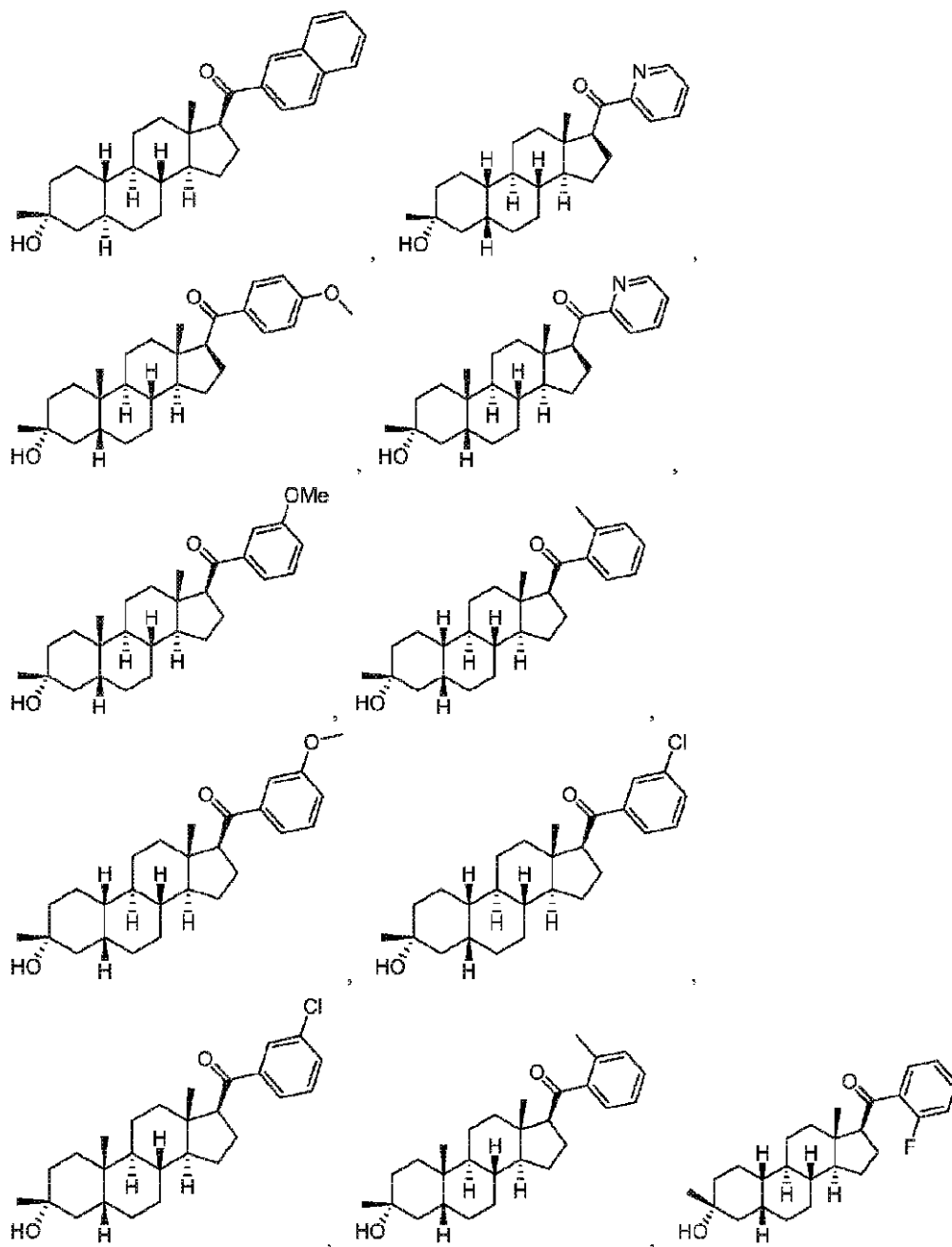
20

30

【化 2 2 5】



【化 2 2 6】

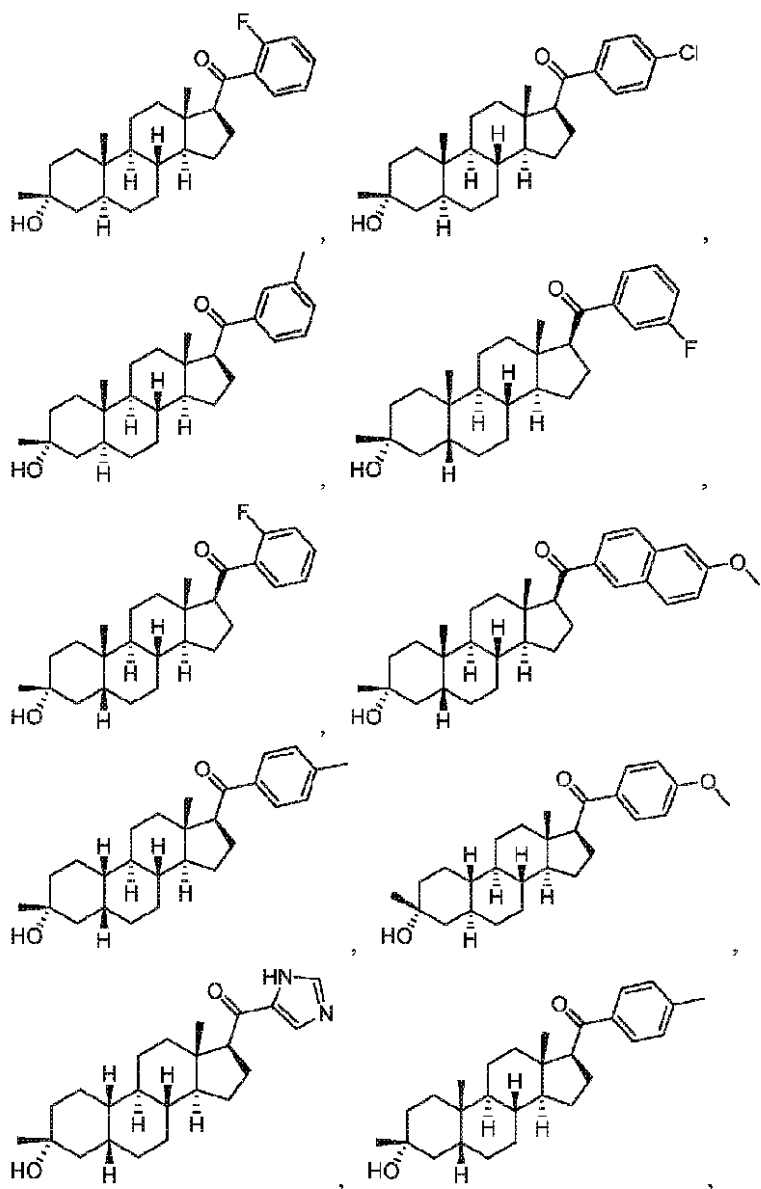


10

20

30

【化 2 2 8】

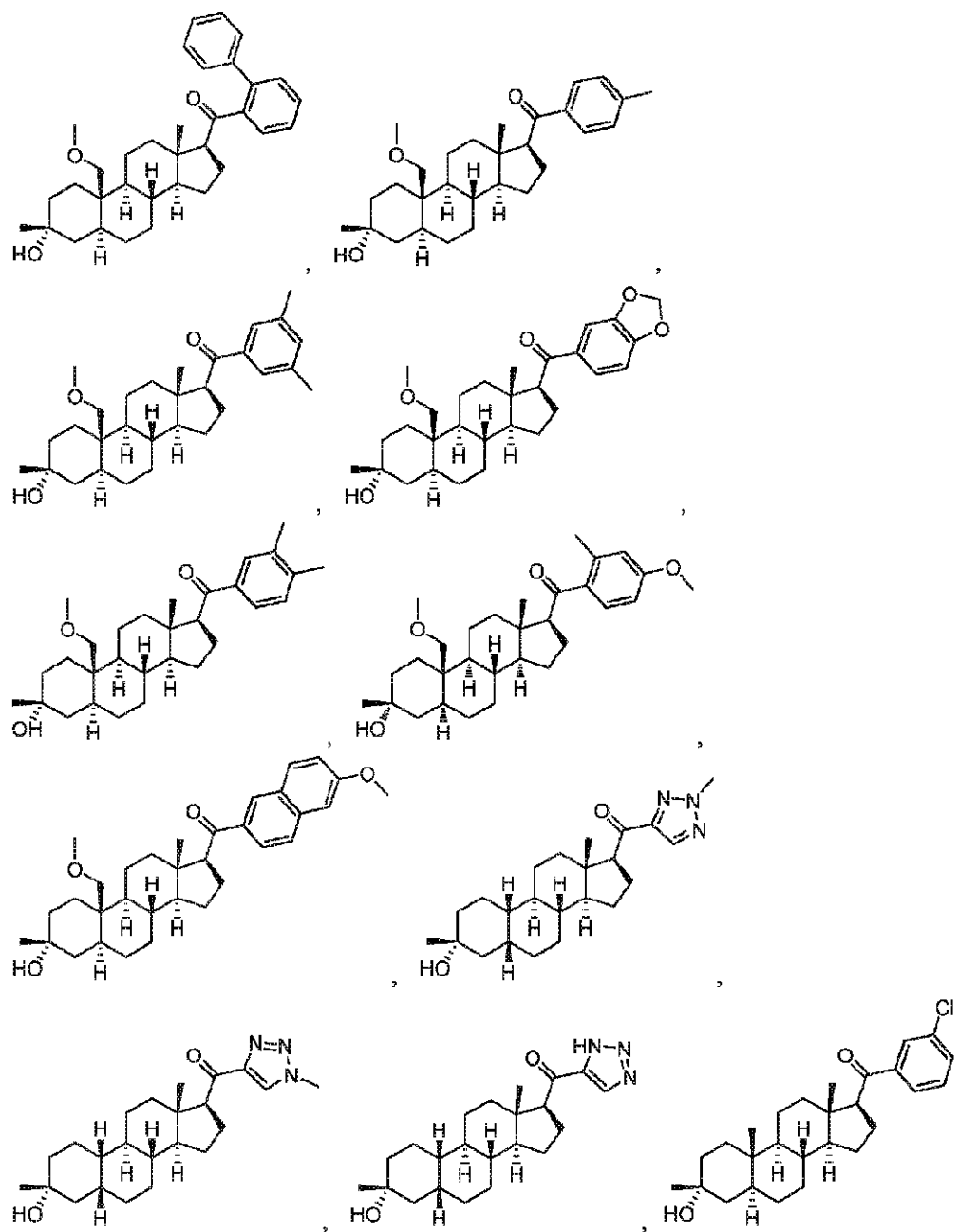


10

20

30

【化 2 2 9】

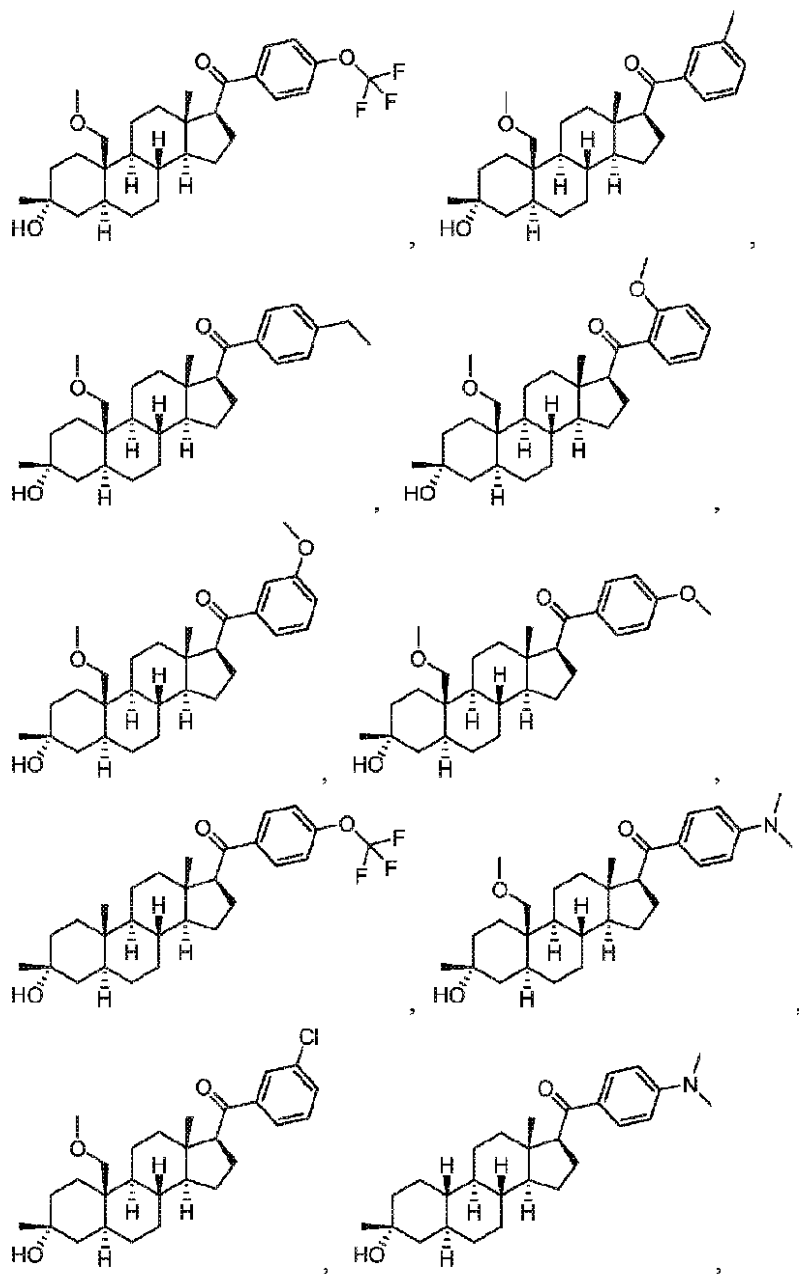


10

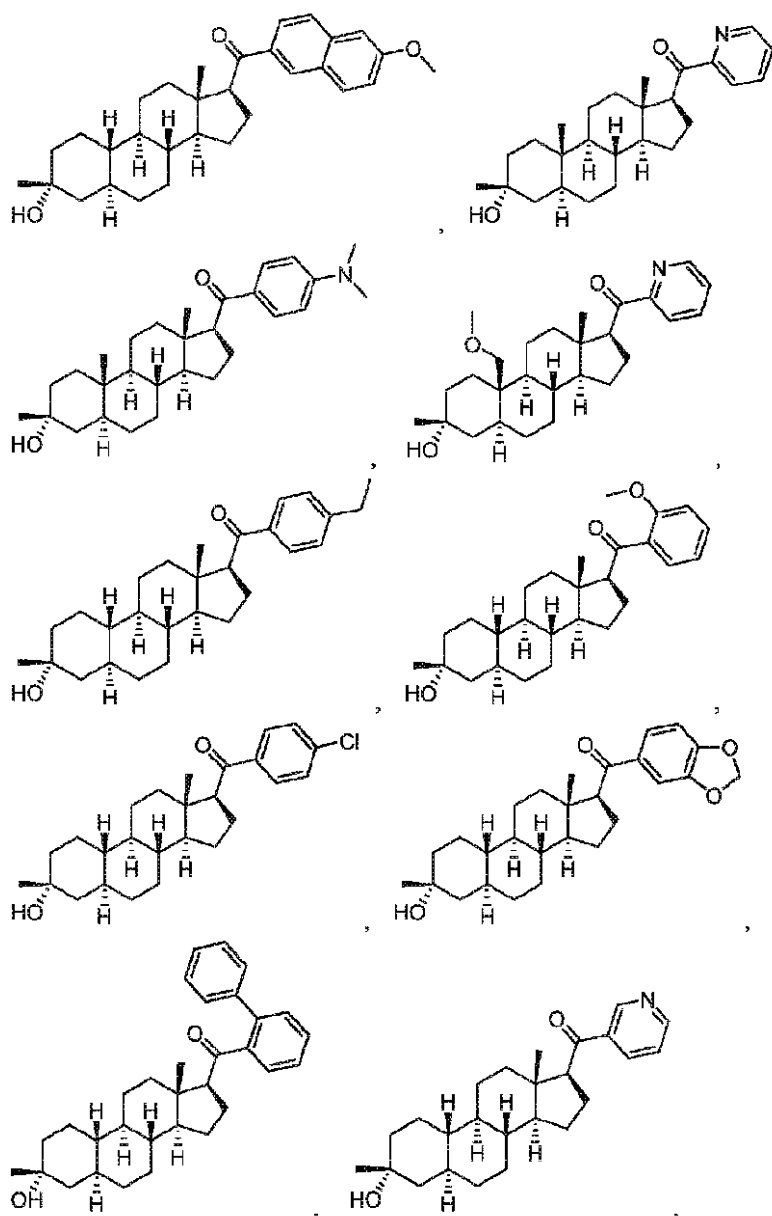
20

30

【化 2 3 0】



【化 2 3 1】

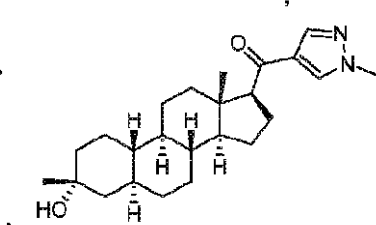
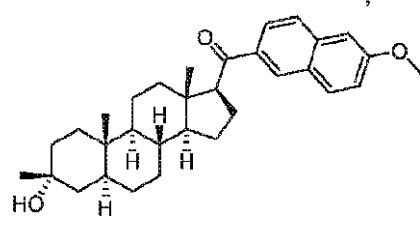
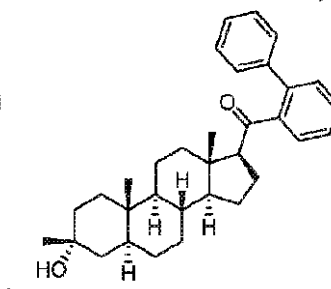
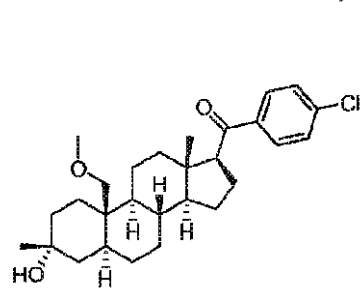
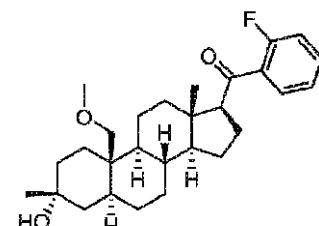
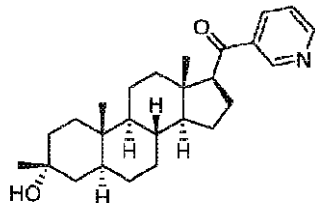
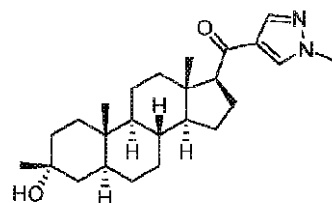
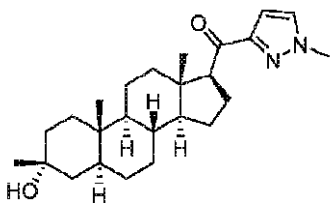
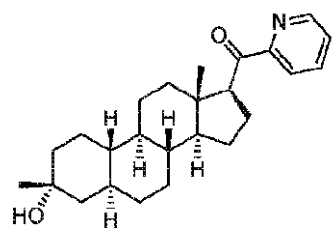


10

20

30

【化 2 3 2】

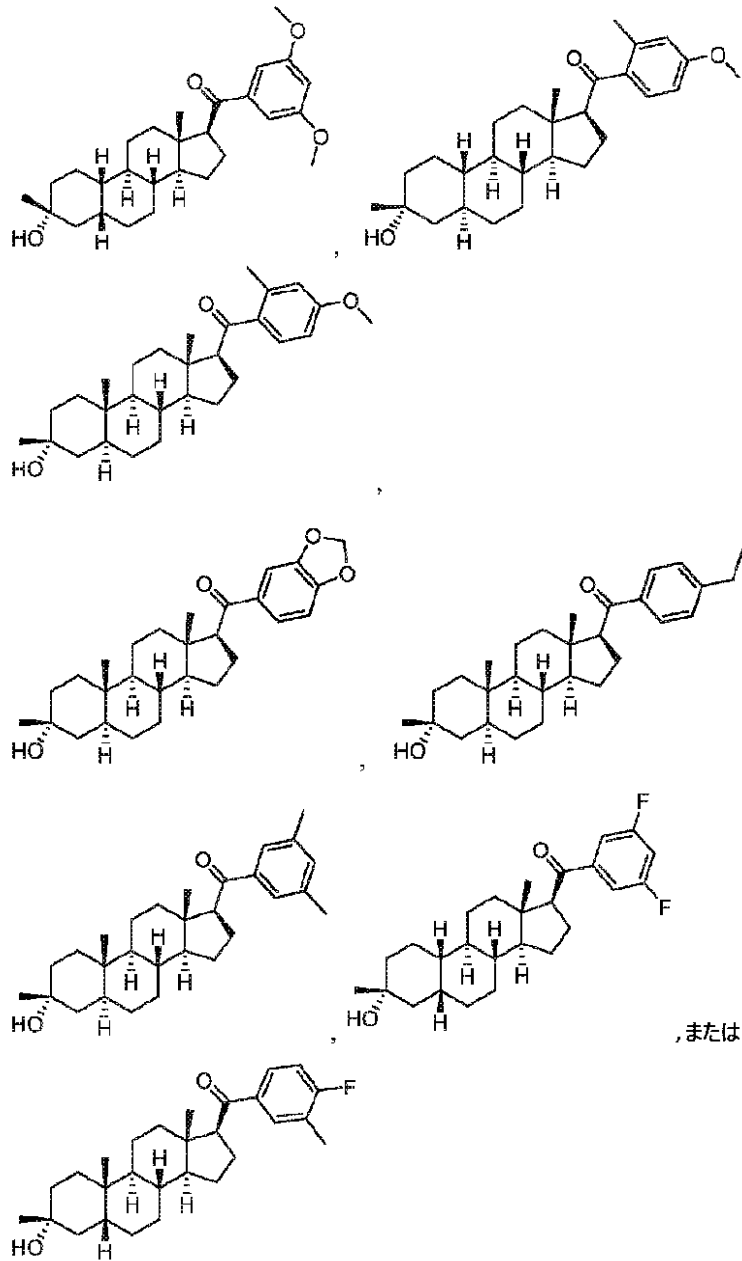


10

20

30

【化 2 3 3】



10

20

30

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 5)

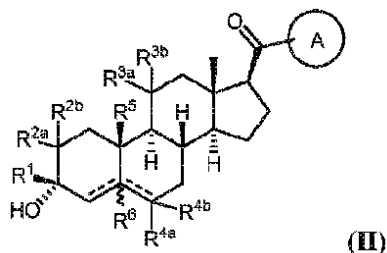
前出の項目のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

40

(項目 2 6)

被験体において鎮静および / または麻酔を誘導する方法であって、前記被験体に有効量の式 (I I) :

【化 2 3 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み、式 (I I) において：

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり；

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで R^A および R^B の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは R^A と R^B とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは R^{2a} と R^{2b} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し； R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

R^{3a} は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで R^{A3} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

R^{3b} は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは

R^{3a} と R^{3b} とは一緒にあって、オキソ (=O) 基を形成し；

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；

R^5 は、水素、非置換の C_{1-6} アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

R^6 は存在しないか、または水素であり；そして

【化 2 3 5】

は、単結合または二重結合を表し、ここで

10

20

30

40

【化 2 3 6】

=====

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 2 3 7】

=====

は単結合であり；そして

【化 2 3 8】

=====

の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない、方法。

(項目 2 7)

有効量の項目 1 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩または前記化合物の薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、前記被験体は、投与 2 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する、方法。

(項目 2 8)

前記被験体は、投与 1 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記被験体は、即時に鎮静および／または麻酔を経験する、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記化合物は、静脈内投与によって投与される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記化合物は、慢性的に投与される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記被験体は、哺乳動物である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記被験体は、ヒトである、項目 3 2 に記載の方法。

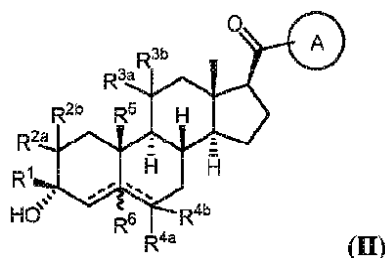
(項目 3 4)

前記化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 5)

被験体において発作を処置するための方法であって、前記被験体に有効量の式 (II)：

【化 2 3 9】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み、式 (II) において：

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり；

10

20

30

40

50

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで R^A および R^B の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは R^A と R^B とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは R^{2a} と R^{2b} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し； R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

10

R^{3a} は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで R^{A3} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

20

R^{3b} は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは

R^{3a} と R^{3b} とは一緒にあって、オキソ(=O)基を形成し；

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；

R^5 は、水素、非置換の C_{1-6} アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

R^6 は存在しないか、または水素であり；そして

【化 2 4 0】

30

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化 2 4 1】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 2 4 2】

40

は単結合であり；そして

【化 2 4 3】

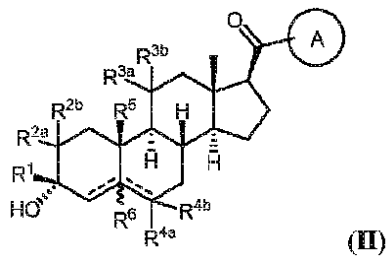
の一方が二重結合である場合、 R^6 は存在しない、方法。

(項目 3 6)

50

被験体においててんかんまたは状態またはてんかん発作重積状態を処置するための方法であって、前記被験体に有効量の式 (II) :

【化 2 4 4】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み、式 (II) において :

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり ;

R^1 は、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリルであり ;

R^{2a} および R^{2b} の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで R^A および R^B の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは R^A と R^B とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環 (例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル) を形成するか、あるいは R^{2a} と R^{2b} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し ; R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり ;

20

30

R^{3a} は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで R^{A3} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

R^{3b} は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか ; あるいは

R^{3a} と R^{3b} とは一緒になって、オキソ ($=O$) 基を形成し ;

R^{4a} および R^{4b} の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され ;

R^5 は、水素、非置換の C_{1-6} アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで R^{A5} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、または置換もしくは非置換の C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり ;

40

R^6 は存在しないか、または水素であり ; そして

【化 2 4 5】

~~~~~

は、単結合または二重結合を表し、ここで

50

## 【化 2 4 6】

\*\*\*\*\*

の一方が二重結合である場合、他方の

## 【化 2 4 7】

\*\*\*\*\*

は単結合であり；そして

## 【化 2 4 8】

\*\*\*\*\*

の一方が二重結合である場合、R<sup>6</sup>は存在しない、方法。

(項目 3 7)

兵器剤（例えば、化学兵器剤）への曝露に起因する損傷を有する被験体を処置するための方法であって、前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される化合物（例えば、神経刺激性ステロイド））を投与する工程を含む、方法。

(項目 3 8)

化学兵器剤に曝露された被験体において損傷を処置する方法であって、前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される化合物（例えば、神経刺激性ステロイド））を投与する工程を含む、方法。

(項目 3 9)

被験体を処置する方法であって、

化学兵器剤、例えば神経剤または毒素に曝露された被験体を特定する工程；および前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される神経刺激性ステロイド）を投与する工程を含む、方法。

(項目 4 0)

前記損傷は、発作である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記損傷は、ミオクローン発作（例えば、散発性攣縮）である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記損傷は、てんかん発作重積状態である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記投与は、前記化学兵器剤への曝露の 1 週間；6 日、5 日、4 日、3 日、2 日、1 日；2 4 時間、2 2 時間、2 0 時間、1 8 時間、1 6 時間、1 4 時間、1 2 時間、1 0 時間、8 時間、7 時間、6 時間、5 時間、4 時間、3 時間、2 時間、1 時間、4 5 分、3 0 分、2 0 分、1 0 分、または 5 分以内である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記化合物は、経口投与される、項目 3 7 ~ 3 9 の 1 項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記化合物は、静脈内投与によって投与される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記被験体は、ヒトである、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記化学兵器剤は、神経剤または毒素である、項目 3 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 4 8 )

前記化学兵器剤は、神経剤である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9 )

前記神経剤は、リン含有有機化学物質である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0 )

前記神経剤は、G 剤 (例えば、タブン (G A)、サリン (G B)、ソマン (G D)、シクロサリン (G F)、および G V) である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1 )

前記神経剤は、V 剤 (例えば、V E、V G、V M、V X、および N o v i c h o k 剤) である、項目 4 8 に記載の方法。

10

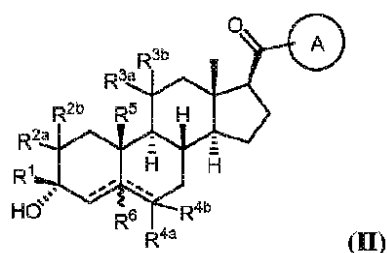
(項目 5 2 )

前記毒素は、アブリン、リシン、またはサキシトキシンである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 3 )

G A B A 機能に関連する障害の処置を必要とする被験体において G A B A 機能に関連する障害を処置するための方法であって、前記被験体に治療有効量の式 (I I) :

【化 2 4 9】



20

の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または前記化合物のうちの 1 つもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を投与する工程を含み、式 (I I) において :

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり ;

$R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリルであり ;

30

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A2}$  から選択され、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環 (例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル) を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し ;  $R^{A2}$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり ;

40

$R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

50

R<sup>3a</sup> は、水素または - N ( R<sup>A</sup> ) C ( O ) R<sup>A3</sup> であるか ; あるいは  
R<sup>3a</sup> と R<sup>3b</sup> とは一緒になって、オキソ ( = O ) 基を形成し ;  
R<sup>4a</sup> および R<sup>4b</sup> の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され ;  
R<sup>5</sup> は、水素、非置換の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、または - C H<sub>2</sub> O R<sup>A5</sup> であり、ここで R<sup>A5</sup>  
は、水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換の C<sub>2</sub> ~ 6  
アルケニル、置換もしくは非置換の C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、または置換もしくは非置換の C  
<sub>3</sub> ~ 6 カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロア  
リールであり ;  
R<sup>6</sup> は存在しないか、または水素であり ; そして  
【化 2 5 0】

10

は、単結合または二重結合を表し、ここで  
【化 2 5 1】

の一方が二重結合である場合、他方の  
【化 2 5 2】

20

は単結合であり ; そして  
【化 2 5 3】

の一方が二重結合である場合、R<sup>6</sup> は存在しない、方法。  
( 項目 5 4 )

30

C N S 関連障害の処置を必要とする被験体において C N S 関連障害を処置するための方法  
であって、前記被験体に、有効量の項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な  
塩を投与する工程を含む、方法。

( 項目 5 5 )

前記 C N S 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、  
記憶および / または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、  
外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および / または離脱症候群、あるいは耳鳴である  
、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 5 6 )

前記 C N S 関連障害は、振顫 ( 例えば、本態性振顫 ) である、項目 3 7 に記載の方法。

40

( 項目 5 7 )

前記 C N S 関連障害は、うつ病 ( 例えば、産後うつ ) である、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 5 8 )

前記化合物は、経口投与される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 5 9 )

前記化合物は、非経口投与される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

前記化合物は、静脈内投与される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記化合物は、筋肉内投与される、項目 3 7 に記載の方法。

50

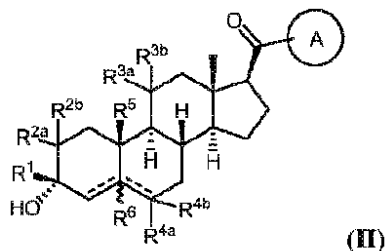
## (項目 6 2)

前記被験体は、レット症候群、脆弱 X 症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である、項目 3 7 に記載の方法。

## (項目 6 3)

式 ( I I ) :

【化 2 5 4】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む固体組成物を含むキットであって、式 ( I I ) において：

環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

$R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリルであり；

20

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A2}$  から選択され、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し；  $R^{A2}$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

30

；  
 $R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして

40

$R^{3b}$  は、水素または  $-N(R^A)C(O)R^{A3}$  であるか；あるいは

$R^{3a}$  と  $R^{3b}$  とは一緒になって、オキソ (= O) 基を形成し；

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；

$R^5$  は、水素、非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、または  $-CH_2OR^{A5}$  であり、ここで  $R^{A5}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

$R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして

【化 2 5 5】

-----

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化 2 5 6】

-----

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 2 5 7】

-----

は単結合であり；そして

【化 2 5 8】

-----

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない、キット。

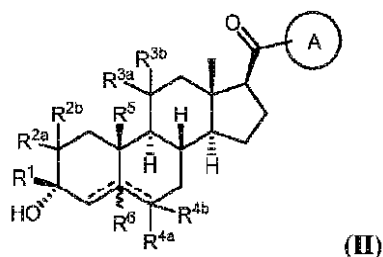
発明の要旨

例えば、GABA調節因子として作用するように設計されたC21置換神経刺激性ステロイドが本明細書中で提供される。特定の実施形態において、このような化合物は、被験体において麻酔および／または鎮静を誘導するための治療剤として有用であると想定される。いくつかの実施形態において、このような化合物は、必要とする被験体（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体）においてCNS関連障害（例えば、睡眠障害、気分障害、例えばうつ病、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、あるいは耳鳴）を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

【0012】

1つの局面において、式（II）：

【化 1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式（II）において：環Aは、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$ は、水素、または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^{2a}$ および $R^{2b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^A$ から選択され、ここで $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の

10

20

30

40

50

$C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し；  $R^{A2}$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして  $R^{3b}$  は、水素または  $-N(R^A)C(O)R^{A3}$  であるか；あるいは  $R^{3a}$  と  $R^{3b}$  とは一緒にあって、オキソ(=O)基を形成し；  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；  $R^5$  は、水素、非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または  $-CH_2OR^{A5}$  であり、ここで  $R^{A5}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして

【化 2】

-----

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化 3】

-----

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 4】

-----

は単結合であり；そして

【化 5】

-----

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない。

【0013】

本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに使用および処置の（例えば、鎮静および/または麻酔を誘導するための、CNS 関連障害を処置するための）方法を提供する。

【0014】

式(I)のステロイド、その下位の属、およびその薬学的に受容可能な塩は、本明細書中でまとめて、「本発明の化合物」と称される。

【0015】

別の局面において、本発明の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物が提供される。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。

【0016】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物は、ある特定の実施形態において、例え



ば、GABA<sub>A</sub> レセプターに正または負の様式で作用する (effect) GABA 調節因子として作用する。そのような化合物は、GABA<sub>A</sub> レセプターを調節する能力によって媒介されるような中枢神経系 (CNS) の興奮性の調節因子として、CNS 活性を有すると予想される。

#### 【0017】

従って、別の局面において、CNS 関連障害の処置を必要とする被験体において、CNS 関連障害を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、このCNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および/または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/または離脱症候群、ならびに耳鳴からなる群より選択される。特定の実施形態において、この化合物は、経口投与、皮下投与、静脈内投与、または筋肉内投与される。特定の実施形態において、この化合物は、慢性的に投与される。特定の実施形態において、この化合物は、例えば、連続的な静脈内注入によって連続投与される。

10

#### 【0018】

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

定義

化学的定義

#### 【0019】

特定の官能基および化学的用語の定義を下記で詳細に説明する。化学元素は、元素周期表 (CAS バージョン, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 内表紙) に従って特定され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の通則、ならびに特定の官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith および March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 に記載されている。

20

30

#### 【0020】

本明細書中に記載される化合物は、1つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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); Wilenら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel 編者, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。本発明はさらに、本明細書中に記載される化合物を、他

40

50

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。

#### 【0021】

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

10

#### 【0022】

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

20

#### 【0023】

本明細書中に記載される化合物はまた、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得る。例えば、Hは、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ （Dまたは重水素）、および $^3\text{H}$ （Tまたは三重水素）を含む任意の同位体形態であり得る；Cは、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および $^{14}\text{C}$ を含む任意の同位体形態であり得る；Oは、 $^{16}\text{O}$ および $^{18}\text{O}$ を含む任意の同位体形態であり得る；などである。

30

#### 【0024】

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

#### 【0025】

ある範囲の値が列挙される場合、その範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル」は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 、 $\text{C}_{2-6}$ 、 $\text{C}_{2-5}$ 、 $\text{C}_{2-4}$ 、 $\text{C}_{2-3}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 、 $\text{C}_{3-5}$ 、 $\text{C}_{3-4}$ 、 $\text{C}_{4-6}$ 、 $\text{C}_{4-5}$ 、および $\text{C}_{5-6}$ のアルキルを包含すると意図される。

40

#### 【0026】

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

#### 【0027】

「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（「 $\text{C}_{1-20}$  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個~12個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1-12}$  アルキル」）。いくつかの実

50

施形態において、アルキル基は、1個～8個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 8$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～6個の炭素原子を有する（本明細書中で「低級アルキル」とも称される「 $C_1 \sim 6$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～5個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 5$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～4個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 4$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 3$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～2個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 2$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 $C_1$  アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 6$  アルキル」）。 $C_1 \sim 6$  アルキル基の例としては、メチル（ $C_1$ ）、エチル（ $C_2$ ）、*n*-プロピル（ $C_3$ ）、イソプロピル（ $C_3$ ）、*n*-ブチル（ $C_4$ ）、*tert*-ブチル（ $C_4$ ）、*sec*-ブチル（ $C_4$ ）、*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（ $C_5$ ）および *n*-ヘキシル（ $C_6$ ）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、*n*-ヘプチル（ $C_7$ ）、*n*-オクチル（ $C_8$ ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の实施形態において、アルキル基は、非置換  $C_1 \sim 10$  アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の实施形態において、アルキル基は、置換  $C_1 \sim 10$  アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me（ $-CH_3$ ）、Et（ $-CH_2CH_3$ ）、iPr（ $-CH(CH_3)_2$ ）、nPr（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、n-Bu（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、または i-Bu（ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

#### 【0028】

「アルケニル」とは、2個～20個の炭素原子、および1個またはそれより多くの炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さない、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 $C_2 \sim 20$  アルケニル」）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個～10個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 10$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 8$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 6$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～5個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 5$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 4$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 3$  アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 $C_2$  アルケニル」）。1つもしくはそれより多くの炭素-炭素二重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブテニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブテニル）。 $C_2 \sim 4$  アルケニル基の例としては、エテニル（ $C_2$ ）、1-プロペニル（ $C_3$ ）、2-プロペニル（ $C_3$ ）、1-ブテニル（ $C_4$ ）、2-ブテニル（ $C_4$ ）、ブタジエニル（ $C_4$ ）などが挙げられる。 $C_2 \sim 6$  アルケニル基の例としては、上述の  $C_2 \sim 4$  アルケニル基、ならびにペンテニル（ $C_5$ ）、ペンタジエニル（ $C_5$ ）、ヘキセニル（ $C_6$ ）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（ $C_7$ ）、オクテニル（ $C_8$ ）、オクタトリエニル（ $C_8$ ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルケニル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の实施形態において、アルケニル基は、非置換  $C_2 \sim 10$  アルケニルである。ある特定の实施形態において、アルケニル基は、置換  $C_2 \sim 10$  アルケニルである。

#### 【0029】

「アルキニル」とは、2個～20個の炭素原子、1個またはそれより多くの炭素-炭素三重結合、および必要に応じて、1個またはそれより多くの二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 $C_{2-20}$ アルキニル」）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個～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2-10}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 $C_{2-8}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_{2-6}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～5個の炭素原子を有する（「 $C_{2-5}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 $C_{2-4}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 $C_{2-3}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 $C_2$ アルキニル」）。1つもしくはそれより多くの炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。 $C_{2-4}$ 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つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 $C_{2-10}$ 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。

#### 【0030】

「アリール」とは、6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式）の $4n+2$ 芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6、10または14個の電子を有する）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つまたはそれより多くのカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を指摘する。アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アリール」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 $C_{6-14}$ 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。

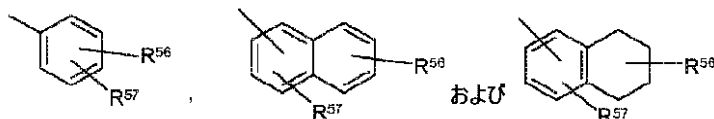
#### 【0031】

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

#### 【0032】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる：

## 【化 6】



ここで、 $R^{56}$  および  $R^{57}$  の一方は、水素であり得、 $R^{56}$  および  $R^{57}$  の少なくとも 1 つは、各々独立して、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ハロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 $COO$  アルキル、 $COO$  アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、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 つまたはそれより多くのヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 $R^{60}$  および  $R^{61}$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

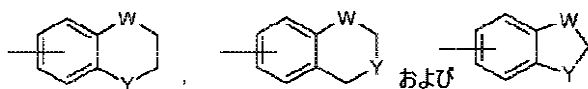
10

## 【0033】

縮合したヘテロシクリル基を有する他の代表的なアリール基としては、以下のもの：

20

## 【化 7】



が挙げられ、ここで各 W は、 $C(R^{66})_2$ 、 $NR^{66}$ 、O、および S から選択され；そして各 Y は、カルボニル、 $NR^{66}$ 、O および S から選択され；そして  $R^{66}$  は独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4 員 ~ 10 員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、および 5 員 ~ 10 員のヘテロアリールである。

## 【0034】

別段述べられない限り、「ハロ」または「ハロゲン」とは独立して、または別の置換基の一部として、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br)、またはヨウ素 (I) 原子を意味する。用語「ハロゲン化物」はそれ自体で、または別の置換基の一部として、フッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物原子を意味する。特定の実施形態において、ハロ基は、フッ素または塩素のいずれかである。

30

## 【0035】

「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」とは、1 個もしくはそれより多くのハロ基またはその組み合わせで置換されているアルキルおよびアルコキシ構造を含み得る。例えば、用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、ハロがフッ素であるハロアルキルおよびハロアルコキシ基をそれぞれ含む。

## 【0036】

40

「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 つまたはそれより多くの窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、結合価が許容するとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に 1 つまたはそれより多くのヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されたようなヘテロアリール環が 1 つまたはそれより多くのカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合している環系を含み、ここで、結合点は、ヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、引き続きヘテロアリール

50

環系内の環メンバーの数を指摘する。「ヘテロアリール」は、上で定義されたようなヘテロアリール環が1つまたはそれより多くのアリール基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、アリール環上またはヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、縮合（アリール/ヘテロアリール）環系内の環メンバーの数を指摘する。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）、結合点は、いずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2 - インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5 - インドリル）上に存在し得る。

【0037】

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つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0038】

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

10

20

30

40

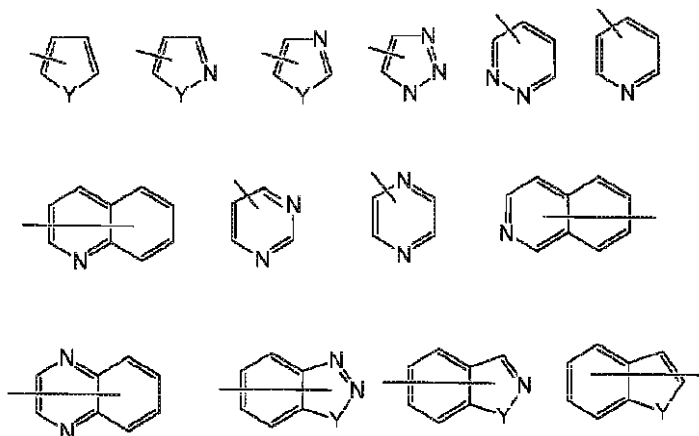
50

に限定されない。

【0039】

代表的なヘテロアリーの例としては、以下の式：

【化8】



が挙げられ、ここで、各Yは、カルボニル、N、NR<sup>6 5</sup>、OおよびSから選択され；R<sup>6 5</sup>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールおよび5～10員ヘテロアリールである。

【0040】

「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（「C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>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個～8個の環炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>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（「C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>カルボシクリル」）。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル基としては、上述のC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>カルボシクリル基としては、上述のC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ[4.5]デカニル（C<sub>10</sub>）などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証されるとき、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」））を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が1つまたはそれより多くのアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換カルボシクリル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基

は、非置換  $C_{3 \sim 10}$  カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換  $C_{3 \sim 10}$  カルボシクリルである。

【0041】

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（「 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個～8個の環炭素原子を有する（「 $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「 $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「 $C_{5 \sim 6}$  シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「 $C_{5 \sim 10}$  シクロアルキル」）。 $C_{5 \sim 6}$  シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（ $C_5$ ）およびシクロヘキシル（ $C_6$ ）が挙げられる。 $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル基の例としては、上述の  $C_{5 \sim 6}$  シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（ $C_3$ ）およびシクロブチル（ $C_4$ ）が挙げられる。 $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル基の例としては、上述の  $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（ $C_7$ ）およびシクロオクチル（ $C_8$ ）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない（「非置換シクロアルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換  $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換  $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキルである。

【0042】

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

【0043】

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。

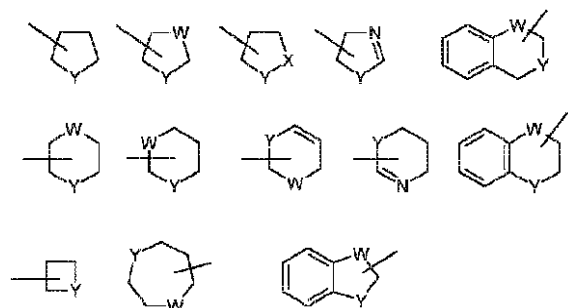
#### 【0044】

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 (*aziridine*)、オキシラニル、チオレニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2, 5-ジオンが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるがこれらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチア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。 $C_6$ 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。

#### 【0045】

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：

#### 【化9】



ここで、各Wは、 $CR^{6,7}$ 、 $C(R^{6,7})_2$ 、 $NR^{6,7}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、 $NR^{6,7}$ 、OおよびSから選択され； $R^{6,7}$ は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、および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 (例えば、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 $-S(O)_2-$ アリールから選択される1つまたはそれより多くの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。

#### 【0046】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$  ラジカルのことを指し、ここで、 $R^{20}$  は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 $R^{20}$  が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル( $-CHO$ )、アセチル( $-C(=O)CH_3$ )、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル( $-C(=O)Ph$ )、ベンジルカルボニル( $-C(=O)CH_2Ph$ )、 $-C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)および $-C(O)-(CH_2)_t(4\sim10$ 員ヘテロシクリル)( $t$ は、 $0\sim4$ の整数である)が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 $R^{21}$  は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1\sim C_8$ アルキル；または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル(それらの各々は、非置換 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)である。

#### 【0047】

「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、 $-NR^{24}C(O)-C_1\sim C_8$ アルキル、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3\sim C_{10}$ 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、水素または $C_1\sim C_8$ 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 $C_1\sim C_8$ アルキル； $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 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 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されており； $R^{26}$  は、 $H$ 、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1\sim C_8$ アルキル； $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、 $5\sim10$ 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 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロ

10

20

30

40

50

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。

【0048】

「アシロキシ」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、ハ口もしくはヒドロキシで置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル； $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハ口、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、非置換  $C_1 \sim C_4$  ハ口アルキル、非置換  $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルまたは非置換  $C_1 \sim C_4$  ハ口アルコキシまたはヒドロキシで置換されている。

【0049】

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

【0050】

ある特定の実施形態において、 $R^{29}$  は、アミノ、置換アミノ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、アリーロキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、ハ口ゲン、5～10員ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリーロキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-およびアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、特に、1～3個の置換基、特に、1個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-O-(CH_2)_t(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $-O-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル})$  および  $-O-(CH_2)_t(4 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$  が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、*t* は、0～4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハ口、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、非置換  $C_1 \sim C_4$  ハ口アルキル、非置換  $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルまたは非置換  $C_1 \sim C_4$  ハ口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。

【0051】

「アミノ」とは、 $-NH_2$  ラジカルのことを指す。

【0052】

「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  $R^{3\ 8}$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  アルケニル、 $C_3 \sim C_8$  アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクリルもしくは $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$  アルキル；ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$  アルケニル；ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$  アルキニル、あるいは $-(CH_2)_t$  ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、 $-(CH_2)_t$  (5～10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t$  ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)または $-(CH_2)_t$  (4～10員ヘテロシクリル)から選択され、ここで、 $t$  は、0～8の整数であり、それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されているか；あるいは両方の $R^{3\ 8}$  基が連結して、アルキレン基を形成する。

#### 【0053】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{3\ 9}-C_1 \sim C_8$  アルキル、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t$  ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t$  (5～10員ヘテロアリール)、 $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t$  ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)および $-NR^{3\ 9}-(CH_2)_t$  (4～10員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 $t$  は、0～4、例えば、1または2の整数であり、各 $R^{3\ 9}$  は、独立して、水素または $C_1 \sim C_8$  アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシによって置換され得；存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記で定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

#### 【0054】

「アジド」とは、 $-N_3$  ラジカルのことを指す。

#### 【0055】

「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。

#### 【0056】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、 $-C(O)N(R^{6\ 2})_2$  ラジカルのことを指し、ここで、各 $R^{6\ 2}$  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、 $R^{6\ 2}$  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、 $R^{6\ 2}$  は、H、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、および5～10員ヘテロアリール；またはハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$  アルキル；または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、もしくは5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$  ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるが；ただし、少なくとも1つの $R^{6\ 2}$  は、H以外である。

#### 【0057】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$  ラジカルのことを指す。

#### 【0058】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを指す。

【0059】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルのことを指す。

【0060】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルのことを指す。

【0061】

「エテニル」とは、置換もしくは非置換の $-(C=C)-$ のことを指す。「エチレン」とは、置換または非置換の $-(C-C)-$ を指す。「エチニル」とは、 $-(C\equiv C)-$ を指す。

【0062】

「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。

【0063】

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つまたはそれより多く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つまたはそれより多くの位置が置換されるとき、それらの置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。用語「置換される」は、有機化合物の許容され得るすべての置換基、安定した化合物を形成する本明細書中に記載される任意の置換基による置換を含むと企図される。本発明は、安定な化合物に到達するために、任意のおよび全てのこ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。

【0064】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})$

10

20

30

40

50

$b$ )<sub>2</sub>、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ アリールおよび5  
10  
~14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の $R^{dd}$ 基で置換され；

$R^{aa}$ の各存在は、独立して、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ 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 $R^{aa}$ 基が連結して、 $3\sim14$ 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；

$R^{bb}$ の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R^{bb}$ 基が連結して、 $3\sim14$ 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、  
20  
30  
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；

$R^{cc}$ の各存在は、独立して、水素、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ 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、 $3\sim14$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=$   
40  
50

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；

$R^{ee}$  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、 $-ON(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_3^+ X^-$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})_2^+ X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6} \text{ アルキル})^+ X^-$ 、 $-NH_3^+ X^-$ 、 $-N(OC_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$  アルキル、 $-SS(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})C(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOC_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$  アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-SO_2OC_{1-6}$  アルキル、 $-OSO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-SOC_{1-6}$  アルキル、 $-Si(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_{1-6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=S)NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}$  アルキル、 $-SC(=S)SC_{1-6}$  アルキル、 $-P(=O)_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $C_{1-6}$  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、 $C_{6-10}$  アリール、 $3-10$  員ヘテロシクリル、 $5-10$  員ヘテロアリールであり；ここで、 $X^-$  は、対イオンである。

#### 【0065】

「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

10

20

30

40

50

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。

#### 【0066】

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、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリールおよび5~14員ヘテロアリールが挙げられるが、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、3~14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、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は、上で定義されたとおりである。

#### 【0067】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（本明細書において窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1-10}$ 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員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており、そしてここで $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は、本明細書中で定義されるとおりである。アミノ保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第3版, 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。

#### 【0068】

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



## 【0069】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも称される）である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および  $-P(=O)(NR^{bb})_2$  が挙げられるが、これらに限定されず、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および  $R^{cc}$  は、本明細書中で定義されるとおりである。酸素保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第3版, 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

## 【0070】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル（MOM）、2-メトキシエトキシメチル（MEM）、ベンジル（Bn）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、t-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、t-ブチルメトキシフェニルシリル（TBMPs）、メタンスルホネート（メシレート）、およびトシレート（Ts）が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0071】

20

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

30

## 【0072】

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

他の定義

## 【0073】

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

40

## 【0074】

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

## 【0075】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、このような塩は非毒性であり、無機

50

酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。具体的には、このような塩としては、(1)無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと形成される；もしくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などと形成される酸付加塩；あるいは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか；または有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位する場合に形成される塩が挙げられる。塩としてはさらに、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および化合物が塩基性官能基を含む場合には、非毒性有機酸または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。用語「薬学的に受容可能なカチオン」とは、酸性官能基の受容可能なカチオン性対イオンを指す。このようなカチオンは、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオン、アンモニウムカチオン、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。例えば、B e r g e r、J . P h a r m . S c i . ( 1 9 7 7 ) 6 6 ( 1 ) : 1 - 7 9を参照のこと。

#### 【0076】

「溶媒和物」とは、通常は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）と会合している化合物の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含む。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、例えば結晶形で調製され得、そして溶媒和または水和され得る。適切な溶媒和物としては、薬学的に受容可能な溶媒和物、例えば水和物が挙げられ、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方がさらに挙げられる。特定の例では、溶媒和物は、例えば、1個またはそれより多くの溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれる場合に単離することができるであろう。「溶媒和物」とは、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノラートおよびメタノラートが挙げられる。

#### 【0077】

本明細書中で使用される場合、用語「同位体バリエーション」とは、このような化合物を構成する原子の1個またはそれより多くにおいて、不自然な割合の同位体を含む化合物を指す。例えば、化合物の「同位体バリエーション」とは、1個またはそれより多くの非放射性同位体、例えば重水素（ $^2\text{H}$ または $\text{D}$ ）、炭素-13（ $^{13}\text{C}$ ）、窒素-15（ $^{15}\text{N}$ ）などを含み得る。このような同位体置換がなされた化合物では、存在する場合には以下の原子が変わり得、その結果、例えば、任意の水素は $^2\text{H}$ / $\text{D}$ であり得、任意の炭素は $^{13}\text{C}$ であり得、または任意の窒素は $^{15}\text{N}$ であり得ること、ならびにこのような原子の存在および配置は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よう。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物が薬物および/または基質組織分布研究のために使用され得る例において、放射性同位体を有する同位体バリエーションの調製を含み得る。放射性同位体三重水素（すなわち、 $^3\text{H}$ ）および炭素-14（すなわち、 $^{14}\text{C}$ ）は、取り込み容易性および便利な検出手段の観点から、この目的のために特に有用である。さらに、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、および $^{13}\text{N}$ などの陽電子放出同位体で置換されている化合物が調製され得、そして基質レセプター占有率を調査するための陽電子放出断層撮影（PET）研究において有用であろう。本明細書中で提供される化合物の全ての同位体バリエーションは、放

射性が否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0078】

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

10

【0079】

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

20

【0080】

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

【0081】

疾患、障害、および状態は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0082】

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

40

【0083】

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

【0084】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「治療有効量」とは、疾患、障害または状態の処置において治療上の利点を提供するか、あるいはその疾患、障

50

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

#### 【 0 0 8 5 】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、疾患、障害もしくは状態、またはその疾患、障害もしくは状態に関連する１つもしくはそれより多くの症状を予防するため、あるいはその再発を予防するために十分な量である。

10

化合物の予防有効量とは、その疾患、障害または状態の予防において予防上の利点を提供する、単独でかまたは他の剤と組み合わせての、治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、予防全体を改善させる量、または別の予防剤の予防効力を増強する量を包含し得る。

#### 【 0 0 8 6 】

本明細書中に一般に記載されるように、本発明は、例えば、G A B A調節因子として作用するように設計されたC 2 1置換神経刺激性ステロイドを提供する。特定の実施形態において、このような化合物は、被験体において麻酔および／または鎮静を誘導するための治療剤として有用であると想定される。特定の実施形態において、このような化合物は、

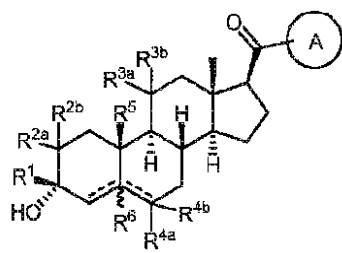
20

#### 【 0 0 8 7 】

化合物

１つの局面において、式（ I I ）：

#### 【 化 1 0 】



(II)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式（ I I ）において：環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^{2a}$ および $R^{2b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と $R^{2b}$ とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し； $R^{A2}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールで

40

50

あり； $R^{3a}$ は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで $R^{A3}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして $R^{3b}$ は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは $R^{3a}$ と $R^{3b}$ とは一緒になって、オキソ(=O)基を形成し； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され； $R^5$ は、水素、非置換の $C_{1-6}$ アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで $R^{A5}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^6$ は存在しないか、または水素であり；そして

【化11】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化12】

=====

の一方が二重結合である場合、他方の

【化13】

=====

は単結合であり；そして

【化14】

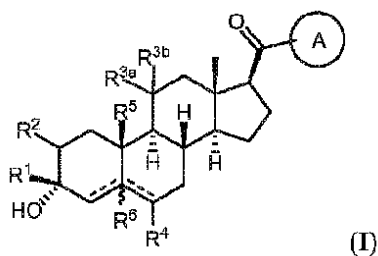
=====

の一方が二重結合である場合、 $R^6$ は存在しない。

【0088】

1つの局面において、式(I)：

【化15】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式(I)において：環Aは、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$ は、水素、または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^2$ は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ であり、ここで $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであるか、あるいは $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環(例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル

を形成し； $R^{A2}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^{3a}$ は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで $R^{A3}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり、そして $R^{3b}$ は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは $R^{3a}$ と $R^{3b}$ とは一緒になって、オキシ(=O)基を形成し； $R^4$ は、水素またはハロゲンであり； $R^5$ は、水素、非置換の $C_{1-6}$ アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで $R^{A5}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^6$ は存在しないか、または水素であり；そして

【化16】

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化17】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化18】

は単結合であり；そして

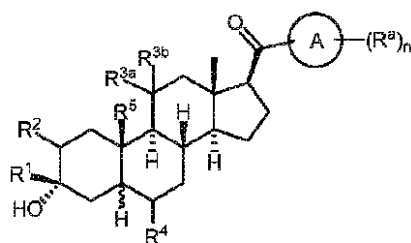
【化19】

の一方が二重結合である場合、 $R^6$ は存在しない。

【0089】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-a)：

【化20】



(I-a)

の化合物であり、式(I-a)において： $n$ は、0、1、2、3、4、5、または6であり；そして $R^a$ の各々は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)C(O)R^{AA}$ 、 $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$ 、 $-SR^{AA}$ または $-OR^{AA}$ であり、ここで $R^{AA}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは2個の $R^a$ 基はそれらが結合している原子と一緒に、環を形成する。

【0090】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-b)：

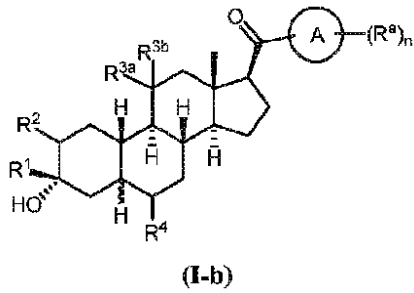
10

20

30

40

## 【化 2 1】



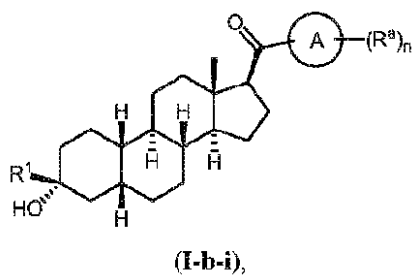
の化合物である。

10

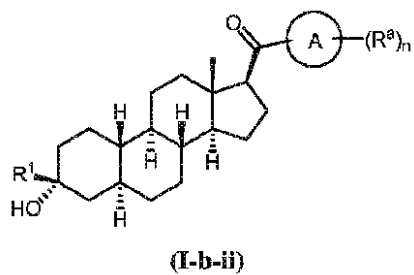
## 【 0 0 9 1】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I - b - i ) または ( I - b - i i ) :

## 【化 2 2】



20



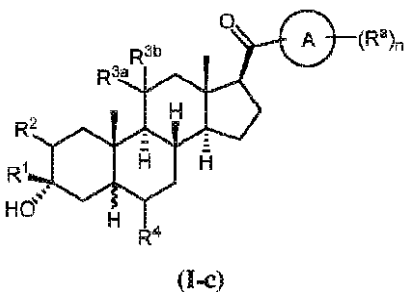
の化合物である。

30

## 【 0 0 9 2】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I - c ) :

## 【化 2 3】



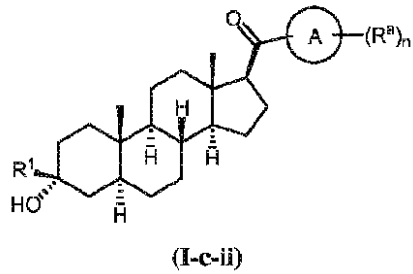
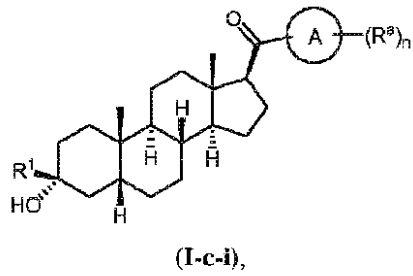
40

の化合物である。

## 【 0 0 9 3】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I - c - i ) または ( I - c - i i ) :

【化 2 4】



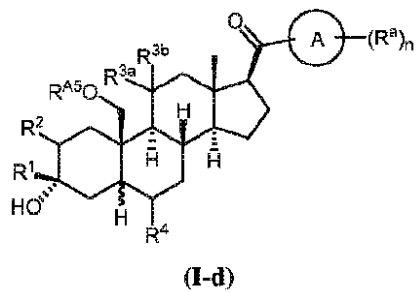
10

の化合物である。

【 0 0 9 4】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I - f ) :

【化 2 5】



20

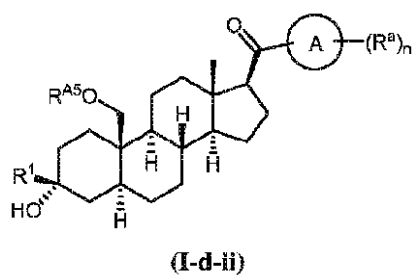
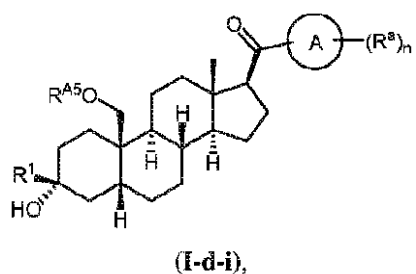
の化合物である。

【 0 0 9 5】

30

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I - d - i ) または ( I - d - ii ) :

【化 2 6】



40

の化合物である。

【 0 0 9 6】

50



いくつかの実施形態において、Aは、5～10員環である。いくつかの実施形態において、Aは、フェニル、ナフチル、フラン、チオフェン、チアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、またはトリアゾールである。

【0097】

いくつかの実施形態において、Aは、縮合二環式環である。いくつかの実施形態において、Aは、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、インドール、ベンゾチアゾール、またはベンゾチオフェンである。

【0098】

いくつかの実施形態において、Aは、炭素原子を介して連結されている。

【0099】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。

【0100】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $-CH_3$ である。

【0101】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、水素である。

【0102】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素である。

【0103】

いくつかの実施形態において、 $R^{3a}$ は、 $-N(R^A)(R^B)$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^{3a}$ は、 $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{3a}$ は、 $-NHCH_3$ または $-NHCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{3a}$ は、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ または $-N(CH_3)_2$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル）を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～7員環（例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール）を形成する。

【0104】

いくつかの実施形態において、 $R^{3b}$ は、水素である。

【0105】

いくつかの実施形態において、 $R^{3b}$ は、 $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^{A3}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。

【0106】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、水素である。

【0107】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、水素または非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $-CH_2OR^{A5}$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^{A5}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキルである。

【0108】

いくつかの実施形態において、nは、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、nは、0または1である。

【0109】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 $n$  は、0、1、または2であり、そして $R^a$ の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-OR^{AA}$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^{AA}$ は、水素、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-CH_3$ である。

【0110】

いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0111】

いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-N(R^A)(R^B)$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-NHCH_3$ または $-NHCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ または $-N(CH_3)_2$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～7員環（例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール）を形成する。

10

【0112】

いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-N(R^A)C(O)R^{AA}$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^{AA}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。

20

【0113】

いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$ である。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^A$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかの局面において、 $R^{AA}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0114】

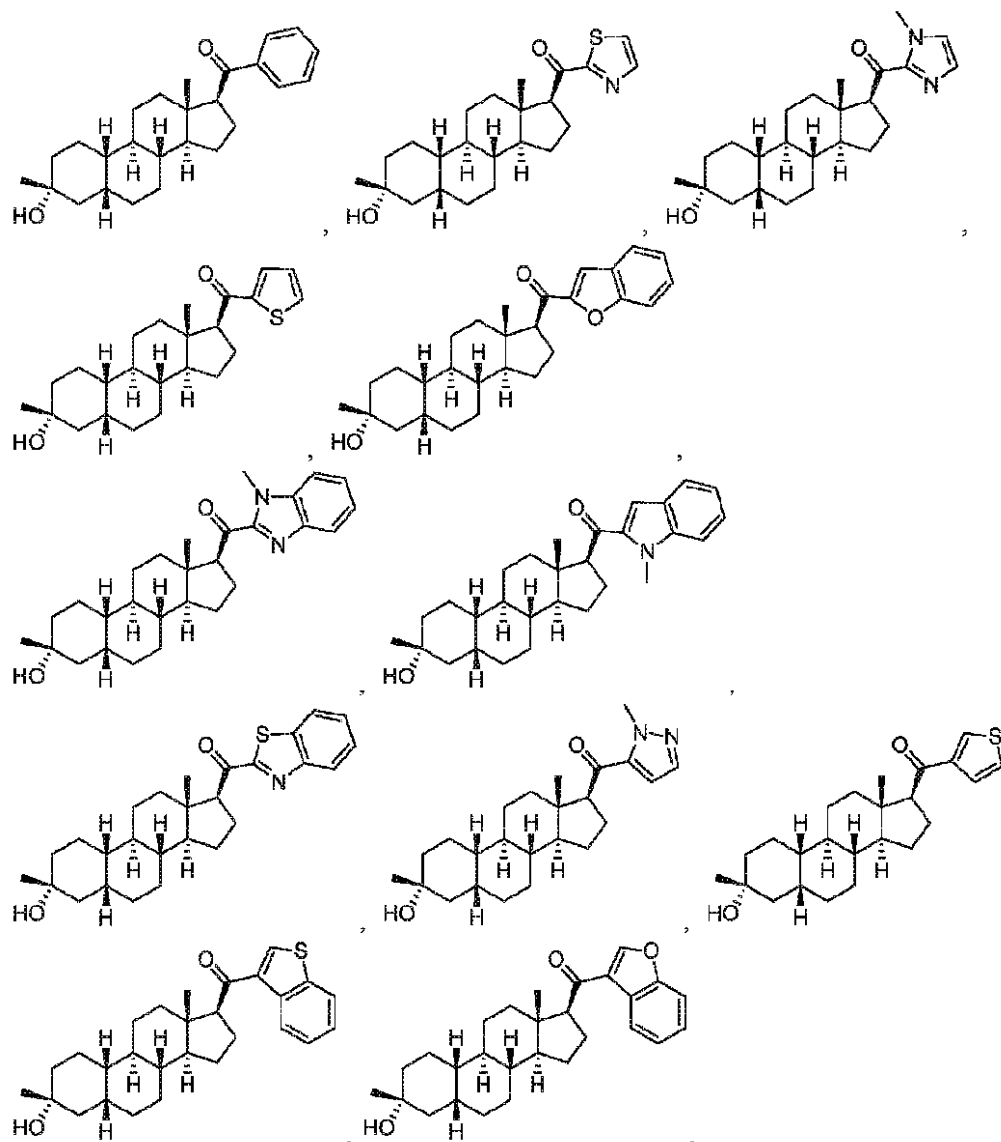
いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-OR^{AA}$ である。いくつかの実施形態において、 $R^a$ は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ である。

30

【0115】

いくつかの実施形態において、化合物は、

【化 27】

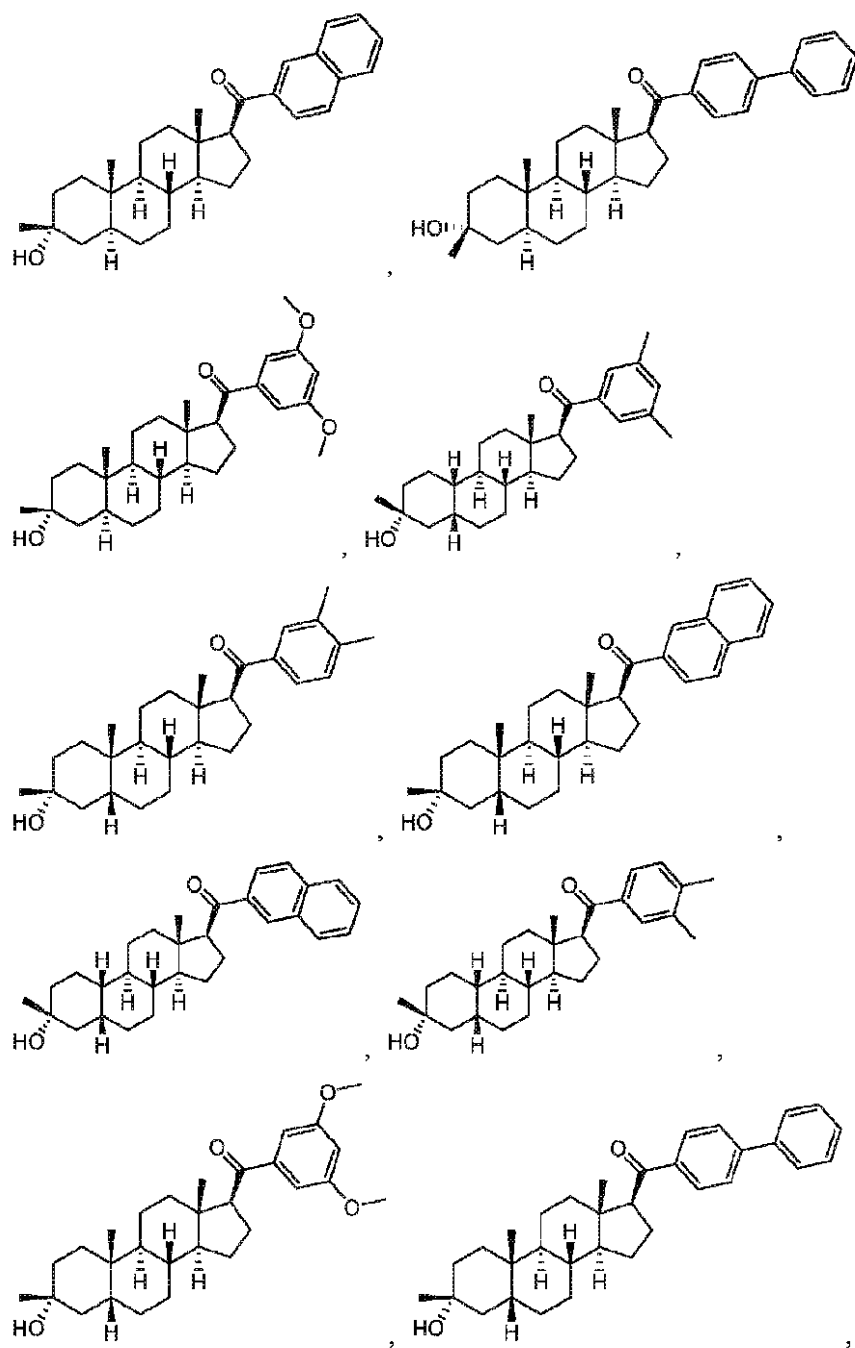


10

20

30

【化 28】

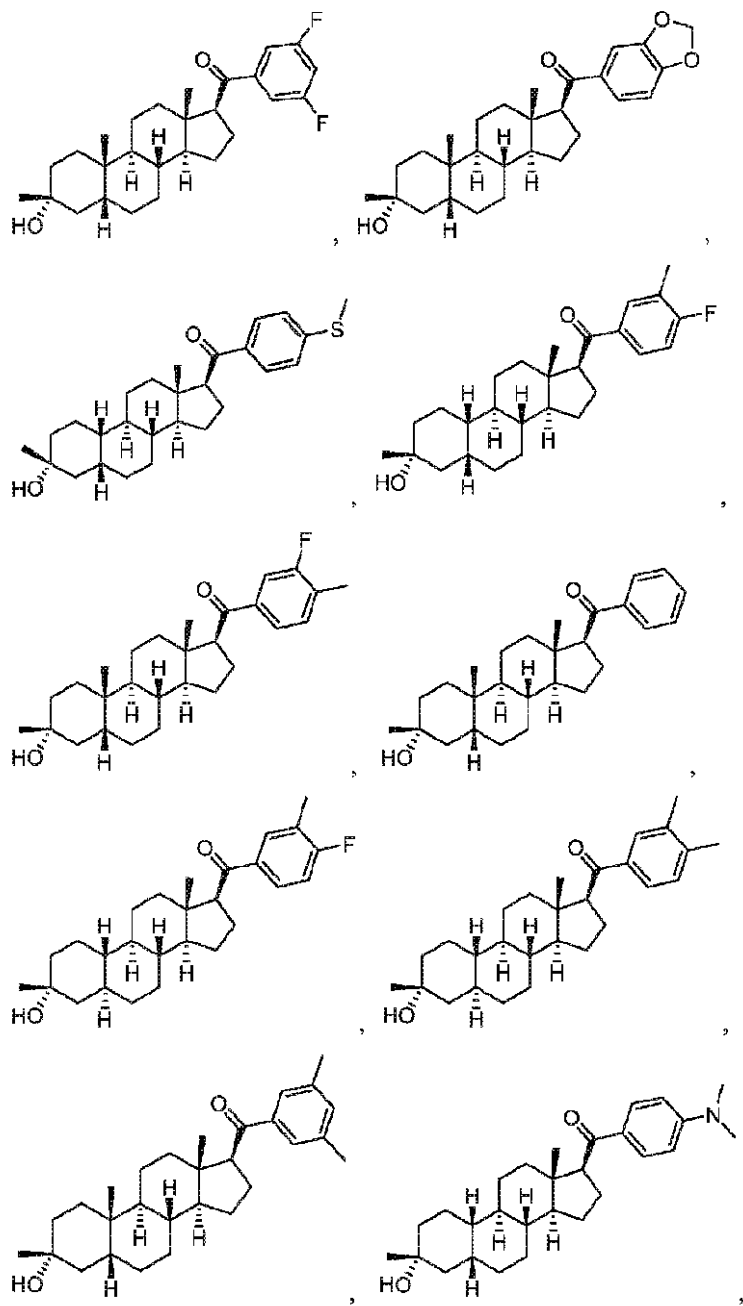


10

20

30

## 【化 2 9】

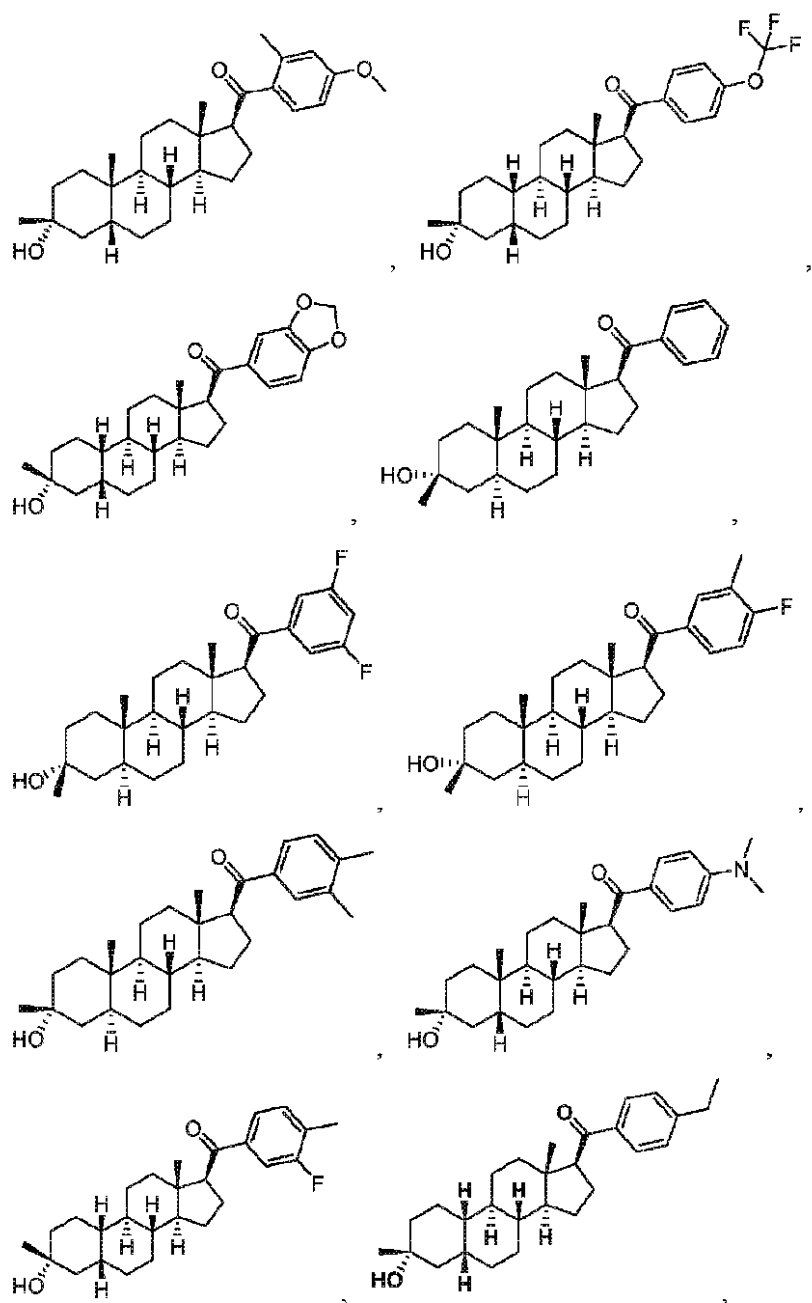


10

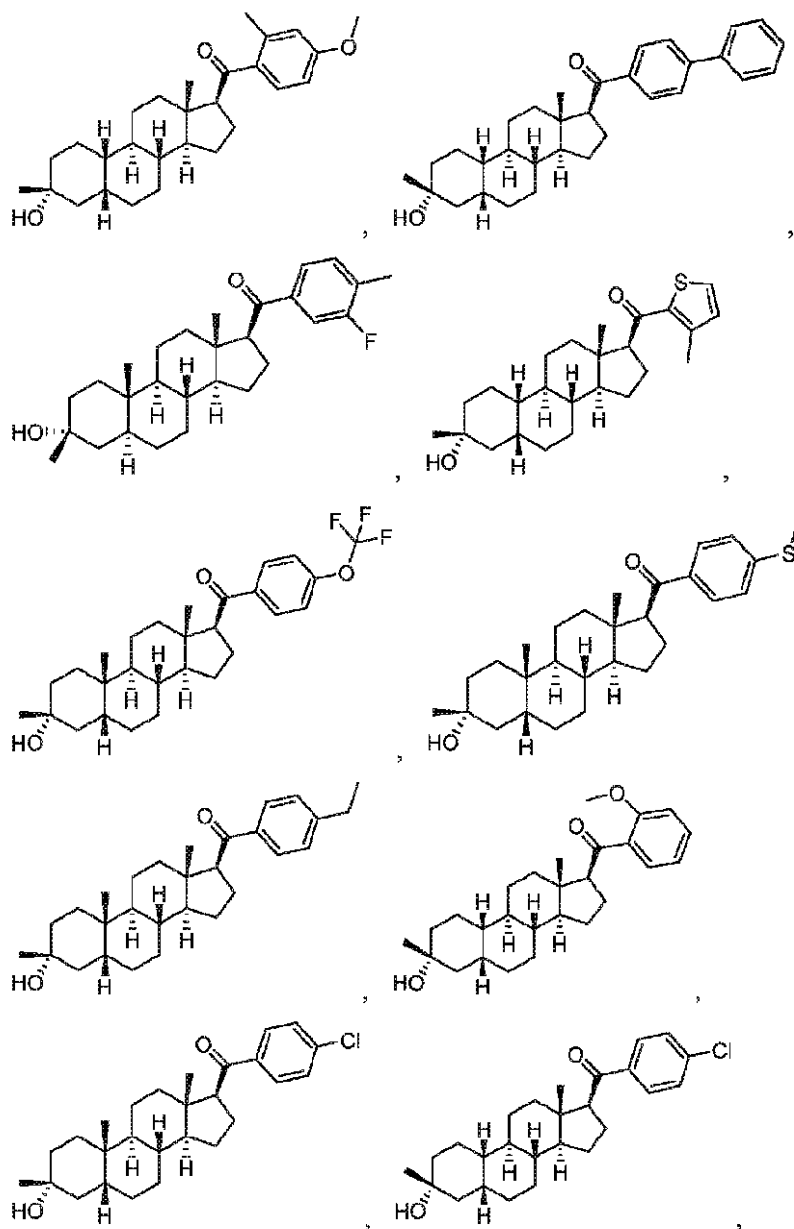
20

30

【化 3 0】



## 【化 3 1】

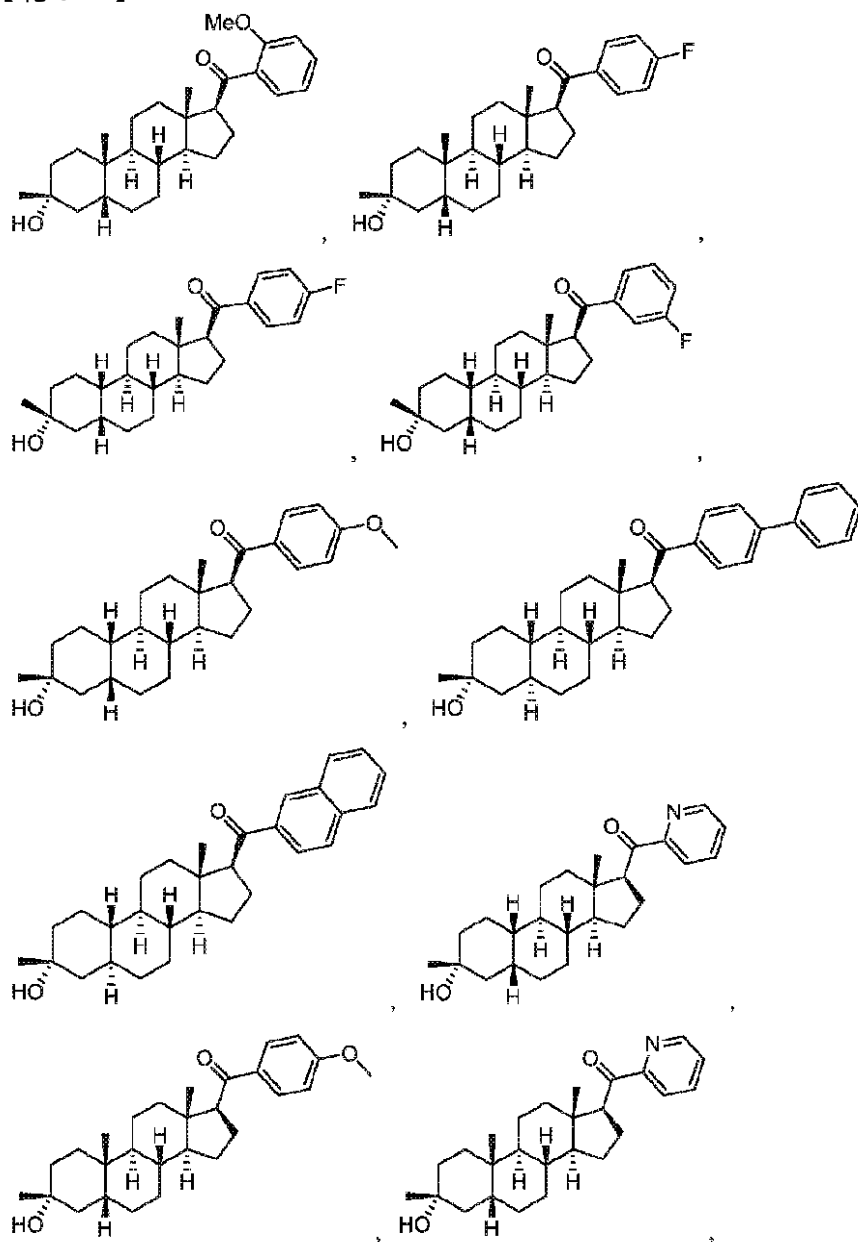


10

20

30

## 【化 3 2】



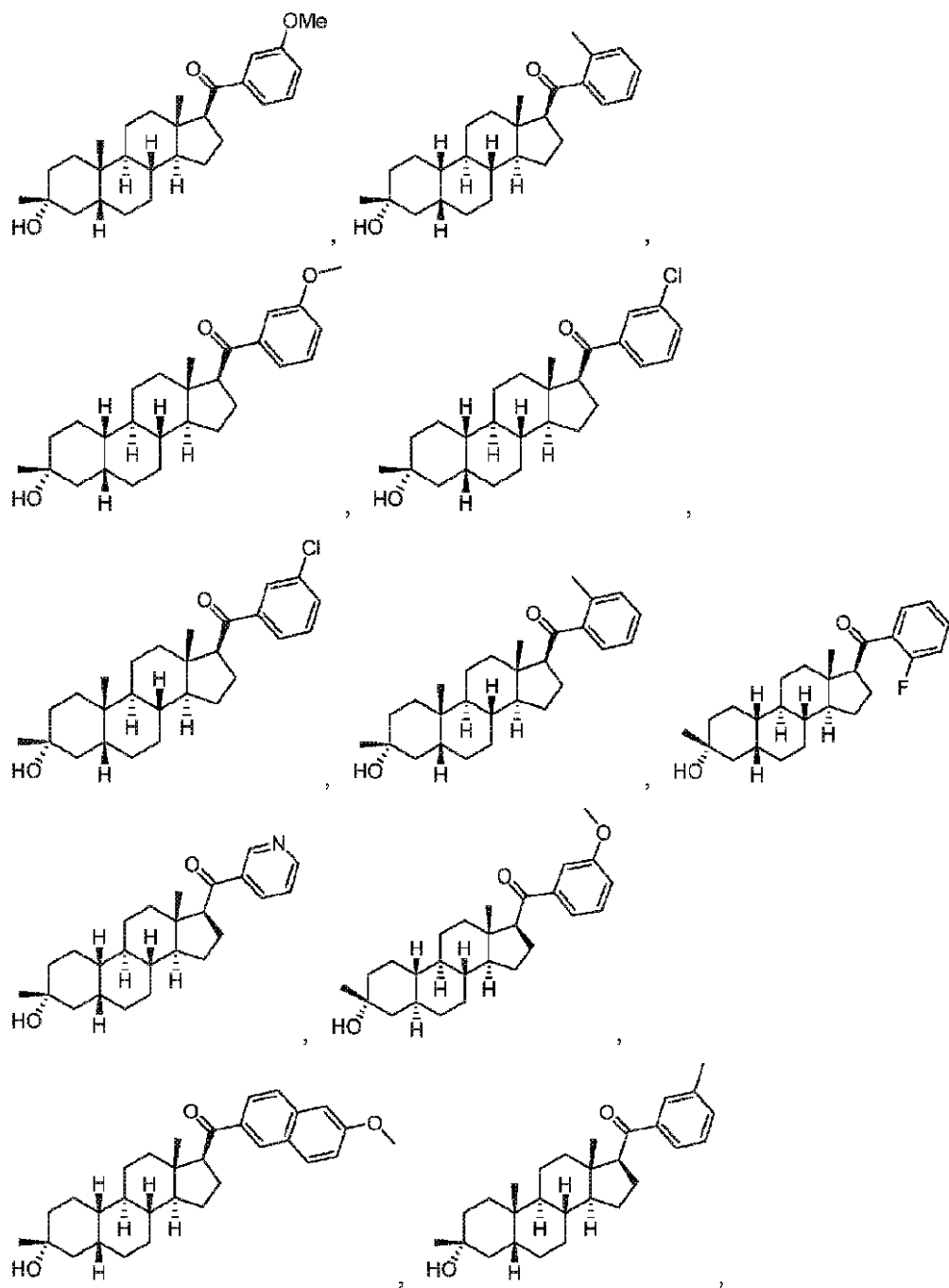
10

20

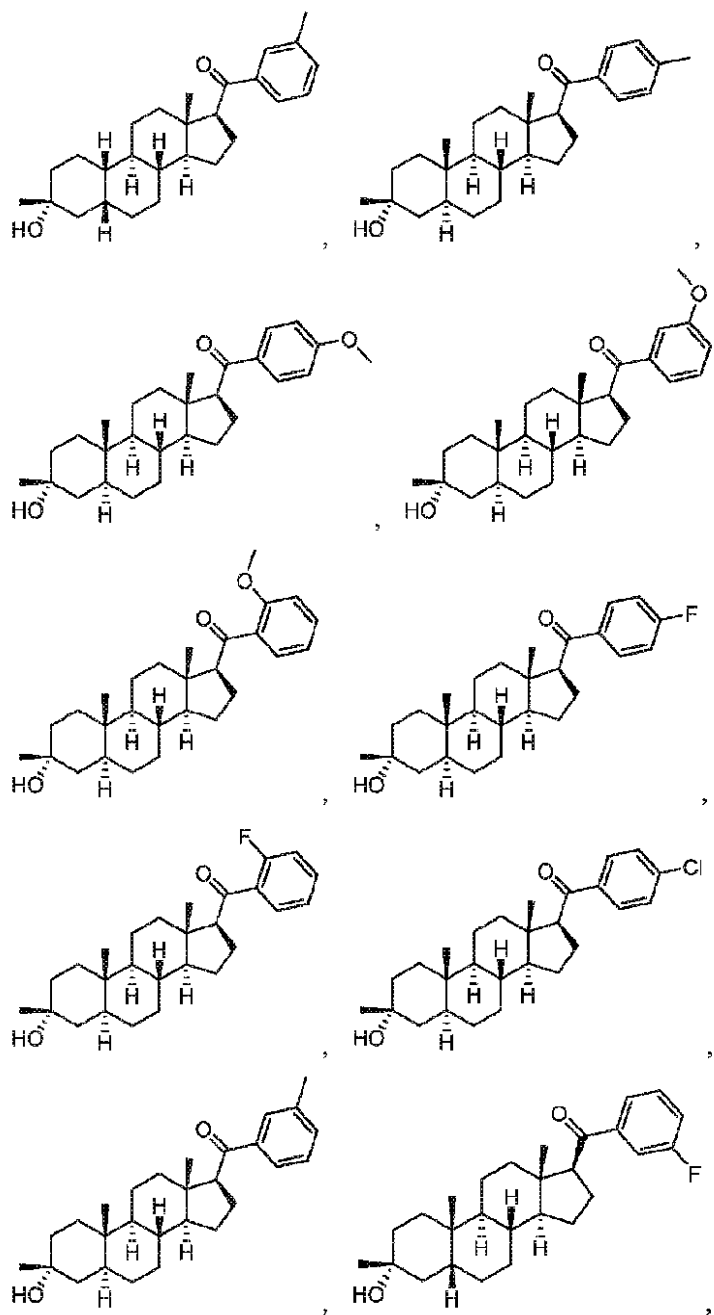
30



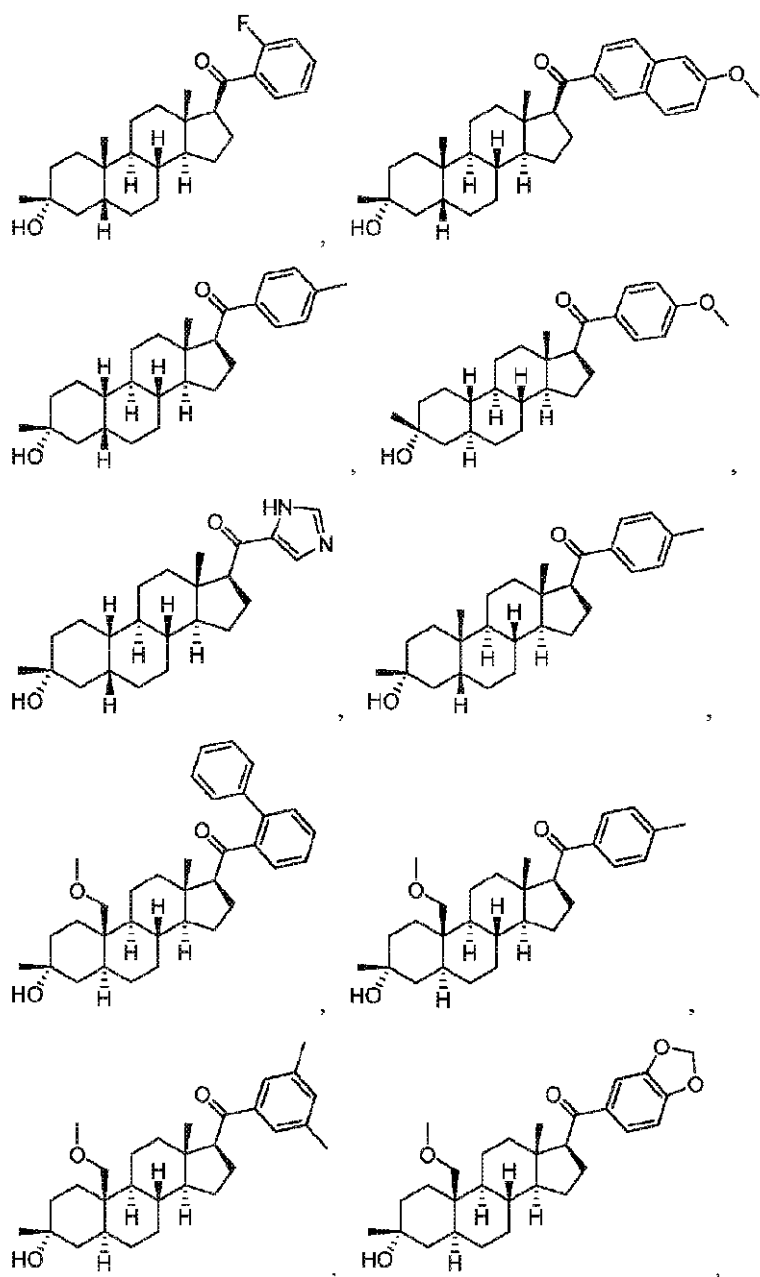
## 【化 3 3】



## 【化 3 4】



## 【化 3 5】

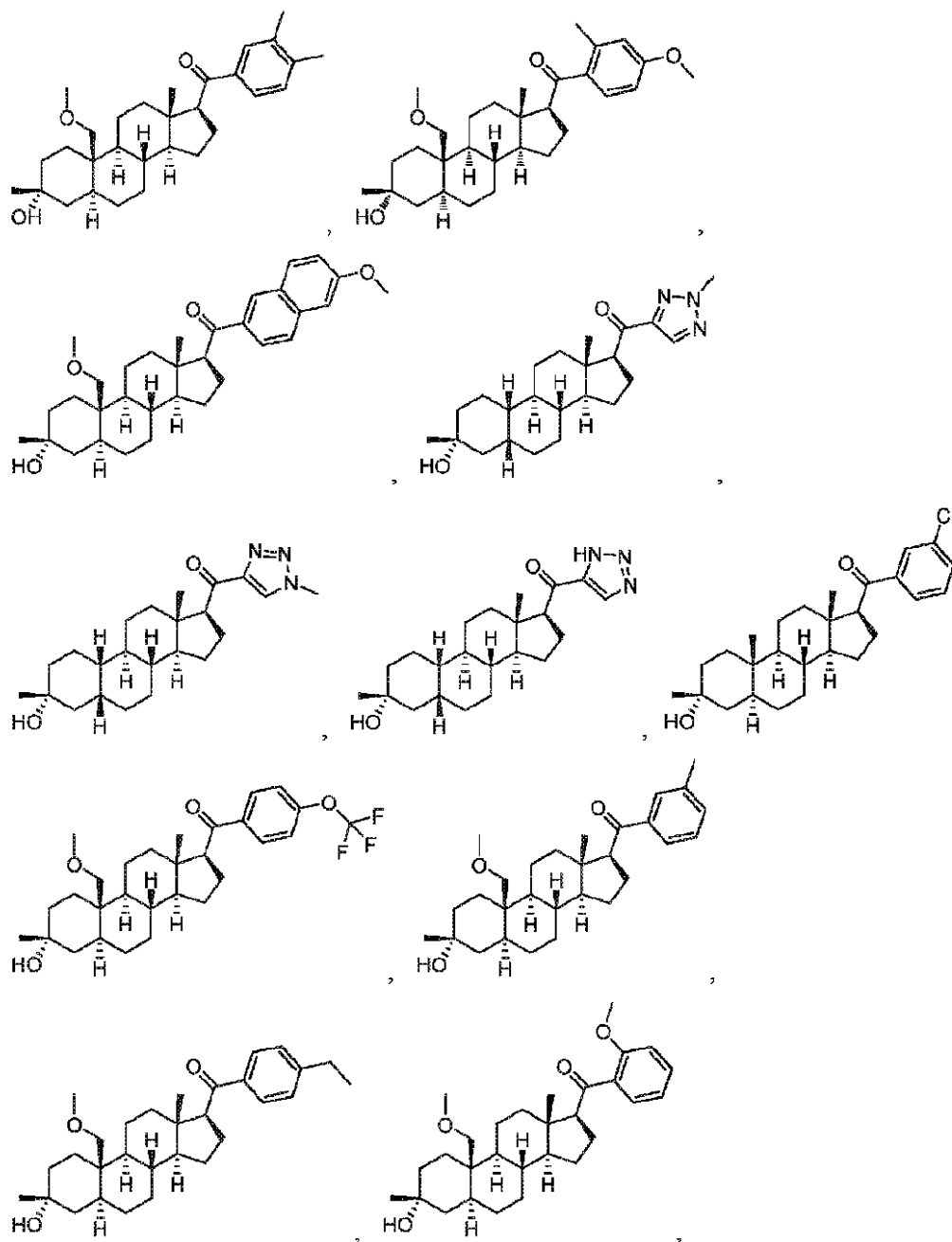


10

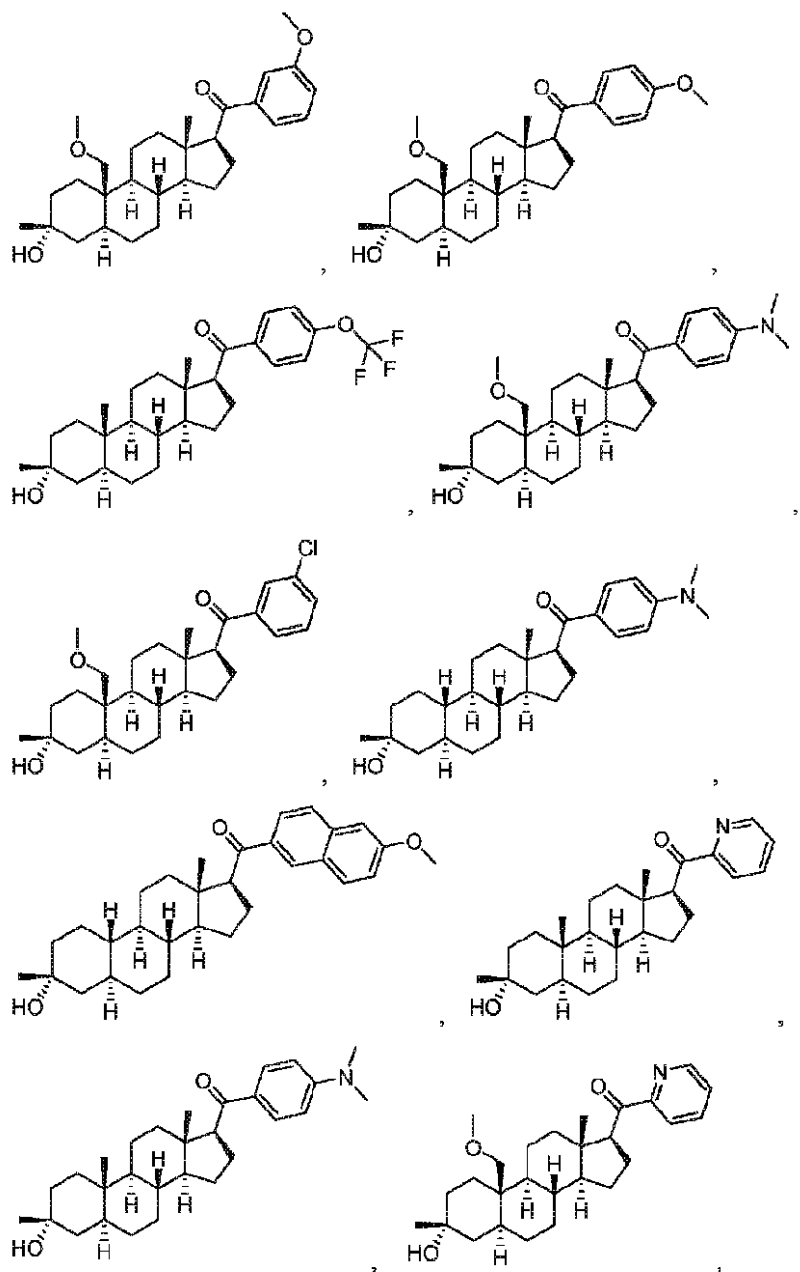
20

30

## 【化 3 6】



## 【化 3 7】

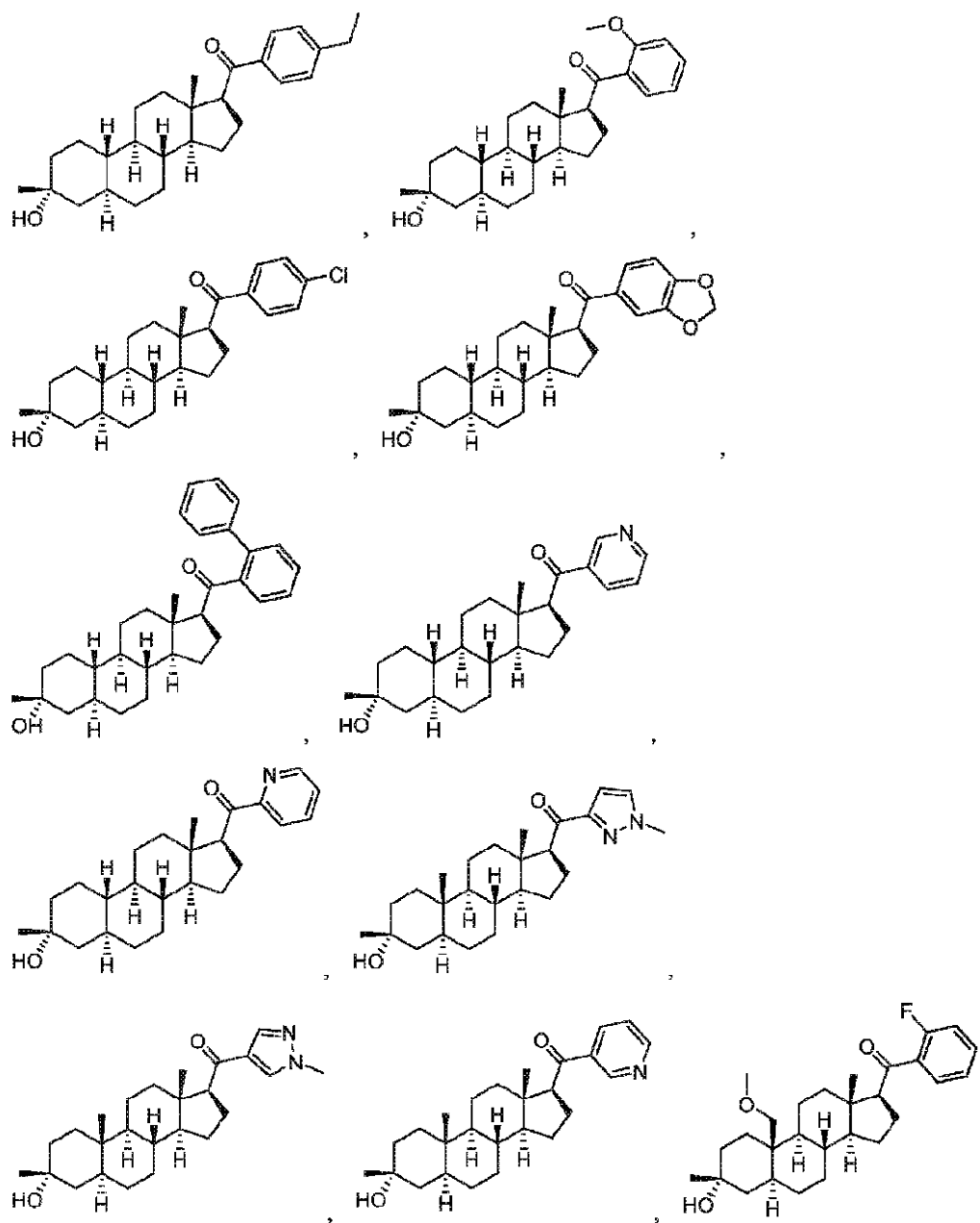


10

20

30

## 【化 3 8】

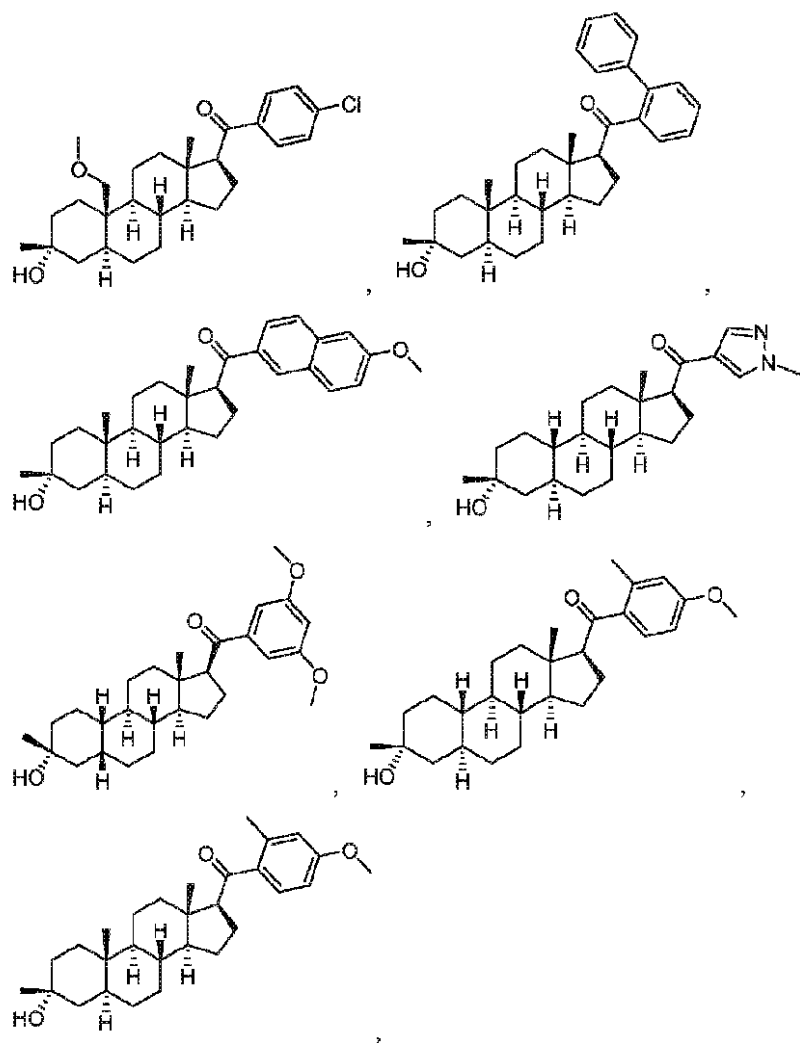


10

20

30

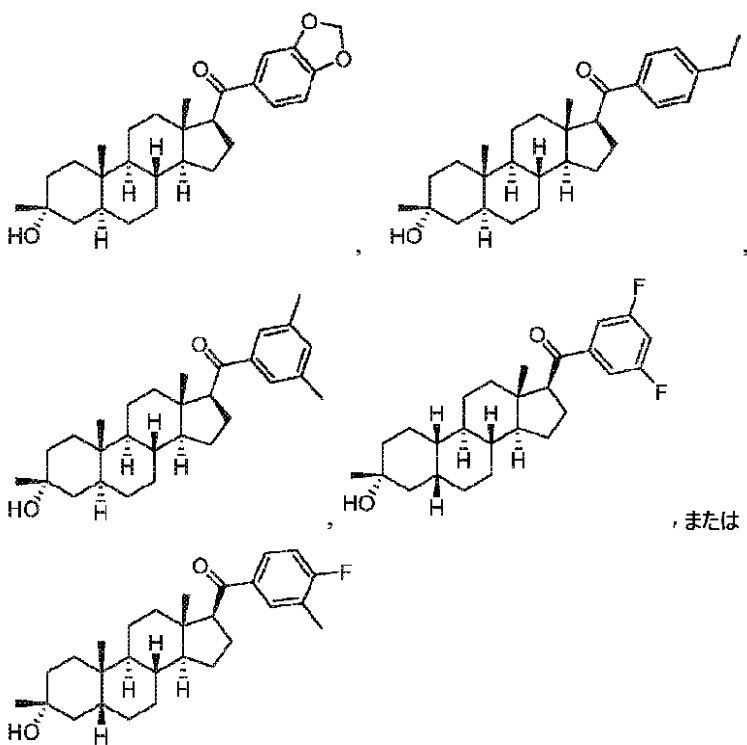
## 【化 3 9】



10

20

## 【化 4 0】



30

40

, または

50

である。

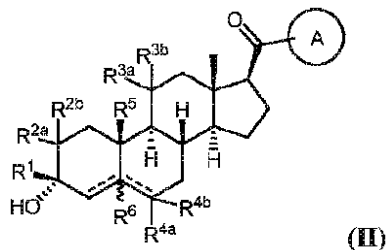
【 0 1 1 6 】

1つの局面において、式（ I ）の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。

【 0 1 1 7 】

1つの局面において、被験体において鎮静および／または麻酔を誘導する方法が提供され、この方法は、この被験体に有効量の式（ I I ）：

【 化 4 1 】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み、式（ I I ）において：環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリルであり； $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A2}$  から選択され、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒に、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒に、環を形成し； $R^{A2}$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして  $R^{3b}$  は、水素または  $-N(R^A)C(O)R^{A3}$  であるか；あるいは  $R^{3a}$  と  $R^{3b}$  とは一緒になって、オキソ（ $=O$ ）基を形成し； $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され； $R^5$  は、水素、非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または  $-CH_2OR^{A5}$  であり、ここで  $R^{A5}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして

【 化 4 2 】

は、単結合または二重結合を表し、ここで



## 【化 4 3】

の一方が二重結合である場合、他方の

## 【化 4 4】

は単結合であり；そして

## 【化 4 5】

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない。

## 【0 1 1 8】

1つの局面において、有効量の式 (I) の化合物、その薬学的に受容可能な塩または式 (I) の化合物の薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、前記被験体は、投与2時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する方法が提供される。

## 【0 1 1 9】

いくつかの実施形態において、被験体は、投与1時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する。いくつかの実施形態において、被験体は、即時に鎮静および/または麻酔を経験する。

## 【0 1 2 0】

いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内投与によって投与される。

## 【0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、化合物は、慢性的に投与される。

## 【0 1 2 2】

いくつかの実施形態において、被験体は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、被験体は、ヒトである。

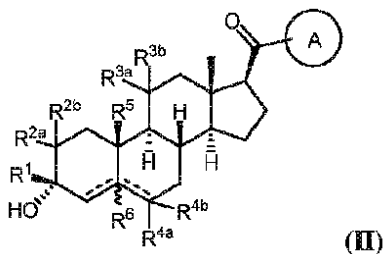
## 【0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される。

## 【0 1 2 4】

1つの局面において、被験体において発作を処置するための方法が提供され、前記被験体に、有効量の式 (II)：

## 【化 4 6】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み；式 (II) において：環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリルであり； $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^A$  から選択され、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは

10

20

30

40

50

は非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し；  $R^A$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして  $R^{3b}$  は、水素または  $-N(R^A)C(O)R^{A3}$  であるか；または  $R^{3a}$  と  $R^{3b}$  とは一緒にあって、オキソ ( $=O$ ) 基を形成し；  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；  $R^5$  は、水素、非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または  $-CH_2OR^{A5}$  であり、ここで  $R^{A5}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして

【化 47】

\*\*\*\*\*

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化 48】

\*\*\*\*\*

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 49】

\*\*\*\*\*

は単結合であり；そして

【化 50】

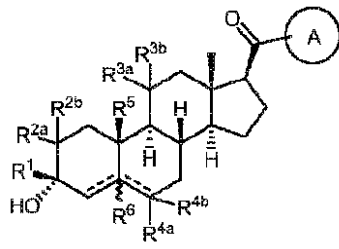
\*\*\*\*\*

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない。

【0125】

1つの局面において、被験体においててんかんまたは状態またはてんかん発作重積状態を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に有効量の式 (II)：

【化 51】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含み、式 (II) において：環 A は、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；  $R^1$  は、水素、または置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim 6$  アルケニル、

置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリルであり；  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A2}$  から選択され、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは  $R^A$  と  $R^B$  とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し；  $R^{A2}$  は、水素または置換もしくは非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^{3a}$  は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または  $-OR^{A3}$  であり、ここで  $R^{A3}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして  $R^{3b}$  は、水素または  $-N(R^A)C(O)R^{A3}$  であるか；あるいは  $R^{3a}$  と  $R^{3b}$  とは一緒にあって、オキソ(=O)基を形成し；  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され；  $R^5$  は、水素、非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、または  $-CH_2OR^{A5}$  であり、ここで  $R^{A5}$  は、水素、置換もしくは非置換の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3 \sim 6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；  $R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして

【化52】

XXXXXXXXXX

は、単結合または二重結合を表し、ここで

【化53】

XXXXXXXXXX

の一方が二重結合である場合、他方の

【化54】

XXXXXXXXXX

は単結合であり；そして

【化55】

XXXXXXXXXX

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない。

【0126】

1つの局面において、GABA機能に関連する障害の処置を必要とする被験体においてGABA機能に関連する障害を処置するための方法が提供され、この方法は、この被験体に有効量の式(II)：

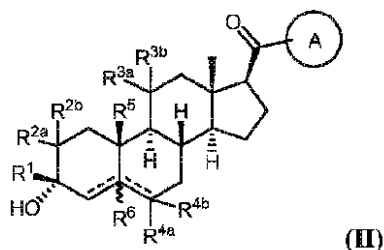
10

20

30

40

## 【化 5 6】



の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または前記化合物のうちの1つもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を投与する工程を含み、式(II)において：

環Aは、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$ は、水素、または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^{2a}$ および $R^{2b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒に、環(例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル)を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と $R^{2b}$ とはそれらが結合している炭素原子と一緒に、環を形成し； $R^{A2}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^{3a}$ は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで $R^{A3}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして $R^{3b}$ は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは $R^{3a}$ と $R^{3b}$ とは一緒になって、オキソ(=O)基を形成し； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され； $R^5$ は、水素、非置換の $C_{1-6}$ アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで $R^{A5}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^6$ は存在しないか、または水素であり；そして

## 【化 5 7】

-----

は、単結合または二重結合を表し、ここで

## 【化 5 8】

-----

の一方が二重結合である場合、他方の

## 【化 5 9】

-----

は単結合であり；そして

【化 6 0】

-----

の一方が二重結合である場合、R<sup>6</sup> は存在しない。

【0 1 2 7】

1つの局面において、CNS関連障害の処置を必要とする被験体においてCNS関連障害を処置するための方法であって、前記被験体に、有効量の式(I)に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含む方法が提供される。

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態において、CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および/または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/または離脱症候群、あるいは耳鳴である。

【0 1 2 9】

いくつかの実施形態において、障害は、振顫（例えば、本態性振顫）である。

【0 1 3 0】

いくつかの実施形態において、障害は、うつ病（例えば、産後うつ）である。

【0 1 3 1】

いくつかの実施形態において、化合物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、非経口投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内(intravenously)投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、筋肉内投与される。

【0 1 3 2】

いくつかの実施形態において、被験体は、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である。

【0 1 3 3】

1つの局面において、兵器剤（例えば、化学兵器剤）への曝露に起因する損傷を有する被験体を処置するための方法であって、前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される化合物（例えば、神経刺激性ステロイド））を投与する工程を含む方法が提供される。

【0 1 3 4】

1つの局面において、化学兵器剤に曝露された被験体において損傷を処置する方法であって、前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される化合物（例えば、神経刺激性ステロイド））を投与する工程を含む方法が提供される。

【0 1 3 5】

1つの局面において、被験体を処置する方法であって、化学兵器剤、例えば神経剤または毒素に曝露された被験体を特定する工程；および前記被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、GABA調節因子、例えば本明細書中に記載される神経刺激性ステロイド）を投与する工程を含む方法が提供される。

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、損傷は、発作である。いくつかの実施形態において、損傷は、ミオクロヌス発作（例えば、散発性攣縮）である。

【0 1 3 7】

いくつかの実施形態において、損傷は、てんかん発作重積状態である。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態において、投与は、化学兵器剤への曝露の1週間；6日、5日、4日、3日、2日、1日；24時間、22時間、20時間、18時間、16時間、14時間、12時間、10時間、8時間、7時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1

10

20

30

40

50

時間、45分、30分、20分、10分、または5分以内である。

【0139】

いくつかの実施形態において、化合物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内投与によって投与される。

【0140】

いくつかの実施形態において、被験体は、ヒトである。

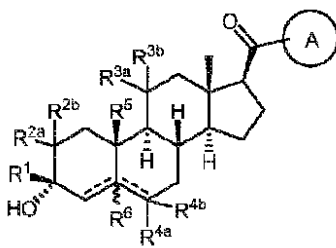
【0141】

いくつかの実施形態において、化学兵器剤は、神経剤または毒素である。いくつかの実施形態において、化学兵器剤は、神経剤である。いくつかの実施形態において、神経剤は、リン含有有機化学物質である。いくつかの実施形態において、神経剤は、G剤（例えば、タブン（GA）、サリン（GB）、ソマン（GD）、シクロサリン（GF）、およびGV）である。いくつかの実施形態において、神経剤は、V剤（例えば、VE、VG、VM、VX、およびNovichok剤）である。いくつかの実施形態において、毒素は、アブリン、リシン、またはサキシトキシンである。

【0142】

別の局面において、式（II）：

【化61】



(II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む固体組成物を含むキットが提供され、式（II）において：環Aは、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり； $R^1$ は、水素、または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリルであり； $R^{2a}$ および $R^{2b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A2}$ から選択され、ここで $R^A$ および $R^B$ の各々は独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、あるいは $R^A$ と $R^B$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、環（例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と $R^{2b}$ とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成し； $R^{A2}$ は、水素または置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^{3a}$ は、水素、 $-N(R^A)(R^B)$ 、または $-OR^{A3}$ であり、ここで $R^{A3}$ は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_{2-6}$ アルキニル、または置換もしくは非置換の $C_{3-6}$ カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、そして $R^{3b}$ は、水素または $-N(R^A)C(O)R^{A3}$ であるか；あるいは $R^{3a}$ と $R^{3b}$ とは一緒にあって、オキソ（=O）基を形成し； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ の各々は独立して、水素またはハロゲンから選択され； $R^5$ は、水素、非置換の $C_{1-6}$ アルキル、または $-CH_2OR^{A5}$ であり、ここで $R^{A5}$ は、

10

20

30

40

50

水素、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-6}$  アルキニル、または置換もしくは非置換の  $C_{3-6}$  カルボシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり； $R^6$  は存在しないか、または水素であり；そして  
【化 6 2】

~~~~~

は、単結合または二重結合を表し、ここで
【化 6 3】

~~~~~

10

の一方が二重結合である場合、他方の  
【化 6 4】

~~~~~

は単結合であり；そして
【化 6 5】

~~~~~

の一方が二重結合である場合、 $R^6$  は存在しない。

20

薬学的組成物

【0143】

1つの局面において、本発明は、本発明の化合物（「活性成分」とも称される）および薬学的に受容可能な賦形剤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、有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、予防有効量の活性成分を含む。

【0144】

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

30

【0145】

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

【0146】

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

40

【0147】

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年などにわたるか、または例えば、被験体の寿命の残りの期間にわたって無期限に継続され得る、化合物またはその薬学的組成物の投与のことを指す。ある特定の実施形態において、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

50

w i n d o w ) 内の化合物を提供するように意図されている。

#### 【 0 1 4 8 】

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

10

#### 【 0 1 4 9 】

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 5 0 重量%または好ましくは約 1 ~ 約 4 0 重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたは賦形剤および所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

20

#### 【 0 1 5 0 】

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 . 0 1 ~ 約 2 0 m g / k g 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 1 0 m g / k g 、特に、約 1 ~ 約 5 m g / k g をもたらす。

#### 【 0 1 5 1 】

経皮用量は一般に、注射用量を使用して達成されるレベルと類似であるかまたはより低い血液中レベルを提供するように選択され、一般に、約 0 . 0 1 重量% ~ 約 2 0 重量%、好ましくは、約 0 . 1 重量% ~ 約 2 0 重量%、好ましくは、約 0 . 1 重量% ~ 約 1 0 重量%、そしてより好ましくは、約 0 . 5 重量% ~ 約 1 5 重量%の範囲の量である。

30

#### 【 0 1 5 2 】

注射剤の用量レベルは、約 0 . 1 m g / k g / 時 ~ 少なくとも 2 0 m g / k g / 時の範囲であり、すべて約 1 ~ 約 1 2 0 時間、特に、2 4 ~ 9 6 時間にわたる。約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g またはそれより多くの前負荷ポーラス ( p r e l o a d i n g b o l u s ) 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、4 0 ~ 8 0 k g のヒト患者にとって約 5 g / 日を越えると予想されない。

40

#### 【 0 1 5 3 】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁化剤および予製剤 ( d i s p e n s i n g a g e n t s ) 、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、P r i m o g e l 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）。

50



## 【0154】

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

## 【0155】

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

10

## 【0156】

本明細書中に提供される化合物は、経皮的デバイスによっても投与され得る。従って、経皮的投与は、レザバ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。

## 【0157】

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

20

## 【0158】

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

## 【0159】

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

30

## 【0160】

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

## 【0161】

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

40

## 【0162】

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

50

げられるが、これらに限定されない。

【0163】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、シクロデキストリン誘導体をさらに含む。最も一般的なシクロデキストリンは、結合される糖部分上に必要に応じて1個またはそれより多くの置換基（それらとしては、置換または非置換のメチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない）を含む、それぞれ6個、7個および8個の - 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。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）としても公知の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。特定の実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル - シクロデキストリンを含む。より具体的な実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル - シクロデキストリン（水中10～50%）を含む。

10

【0164】

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

【0165】

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

20

【0166】

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

30

【0167】

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

【0168】

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

40

使用および処置の方法

【0169】

本明細書中に一般的に記載されるように、本発明は、例えばGABA調節因子として働

50

くように設計された、C 2 1 置換神経刺激性ステロイドに関する。特定の実施形態において、このような化合物は、被験体において麻酔および/または鎮静を誘導するための治療剤として有用であると予測される。いくつかの実施形態において、このような化合物は、必要とする被験体（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体）においてCNS関連障害（例えば、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および/または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/または離脱症候群、あるいは耳鳴）を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

#### 【0170】

従って、1つの局面において、本発明は、被験体において麻酔および/または鎮静を誘導する方法を提供し、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この化合物は、静脈内投与によって投与される。

#### 【0171】

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、GABAレセプター複合体（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 (1986) ; Harrisonら、J Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346 - 353 (1987)を参照のこと）よりも高い拮抗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と教示した。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）。

#### 【0172】

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（例えばうつ病）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. およびYamamura, H. I., 「Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders」, Central Nervous System Disorders, Horvella 編者, 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 編者, 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。

#### 【0173】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物は一般に、GABA機能を調節するよう

10

20

30

40

50

に、従って、被験体におけるCNS関連状態の処置および予防のための神経刺激性ステロイドとして働くように、設計される。調節とは、本明細書中で使用される場合、GABAレセプター機能の阻害または相乗作用のことを指す。従って、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。従って、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。

#### 【0174】

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

#### 【0175】

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

#### 【0176】

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

#### 【0177】

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

#### 【0178】

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

#### 【0179】

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

#### 【0180】

なお別の局面において、睡眠を誘導し、正常な睡眠において見られるREM睡眠のレベ

10

20

30

40

50

ルを実質的に維持する方法であって、実質的な反跳不眠症が誘導されない方法が提供され、この方法は、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0181】

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

【0182】

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

10

【0183】

なお別の局面において、被験体において麻酔を誘導する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0184】

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

【0185】

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

20

【0186】

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

麻酔 / 鎮静

【0187】

麻酔とは、健忘症、痛覚脱失、反応性の喪失、骨格筋反射の喪失、低下したストレス応答、またはこれらすべての同時の、薬理学的に誘導される可逆的状态である。これらの影響は、影響の正しい組み合わせを単独で提供する1個の薬物から得られ得るか、または時々、結果の非常に特殊な組み合わせを達成するために、薬物（例えば、催眠薬、鎮静薬、麻痺薬、鎮痛薬）の組み合わせを用いて得られ得る。麻酔は、患者が外科手術および他の手順を、麻酔を受けなければ経験するであろう困難および疼痛を経験せずに、行うことを可能にする。

30

【0188】

鎮静とは、一般的には医学手順または診断手順を容易にするための、薬理学的剤の投与による、神経過敏または動揺の減少である。

【0189】

鎮静および痛覚脱失は、最小の鎮静（不安緩解）から全身麻酔までに及ぶ、連続した意識の状態を包含する。

40

【0190】

最小の鎮静は、不安緩解としても公知である。最小の鎮静とは、患者が言語命令に正常に応答する、薬物により誘導される状態である。認知機能および協調が損なわれ得る。換気および心臓血管機能は代表的に、影響を受けない。

【0191】

中程度の鎮静 / 痛覚脱失（意識のある鎮静）とは、患者が単独でかまたは軽い触覚刺激を伴ってかのいずれかで、言語命令に意図的に応答する、薬物により誘導される意識の低下である。通常、患者の気道を維持するための介入は、必要とされない。自発的換気は代表的に、充分である。心臓血管機能は通常、維持される。

【0192】

50

深い鎮静／痛覚脱失とは、患者が容易には目覚めることができないが、繰り返しの刺激または有痛刺激の後に意図的に（有痛刺激からの反射的な撤退ではなく）応答する、薬物により誘導される意識の低下である。独立した換気機能が損なわれ得るので、この患者は、患者の気道を維持するための補助を必要とし得る。自発的換気が不十分であり得る。心臓血管機能は通常、維持される。

【 0 1 9 3 】

全身麻酔とは、患者が有痛刺激に対してさえ覚醒不可能である、薬物により誘導される意識消失である。独立した換気機能を維持する能力がしばしば損なわれるので、患者の気道を維持するための補助がしばしば必要とされる。低下した自発的換気または薬物により誘導される神経筋機能の低下に起因して、正圧換気が、必要とされ得る。心臓血管機能が

10

【 0 1 9 4 】

集中治療室（ＩＣＵ）における鎮静は、患者の環境に対する意識の低下、および外部刺激に対する応答の減少を可能にする。これは、危篤状態の疾病である患者の治療において役割を果たし得、そして患者の疾病の経過全体にわたって患者ごとに、そして個体ごとに変わる、広い範囲の症状制御を包含する。集中治療における重い鎮静は、気管内チューブの許容性および人工呼吸器の同期化（しばしば、神経筋遮断薬を伴う）を容易にするために、使用されている。

【 0 1 9 5 】

いくつかの実施形態において、鎮静（例えば、長期鎮静、持続的鎮静）は、ＩＣＵにおいて誘導され、そして延長された期間（例えば、１日、２日、３日、５日、１週間、２週間、３週間、１か月、２か月）にわたって維持される。長期鎮静剤は、長い作用持続時間を有し得る。ＩＣＵにおける鎮静剤は、短い排泄半減期を有し得る。

20

【 0 1 9 6 】

処置時の鎮静および痛覚脱失（意識のある鎮静ともまた称される）とは、被験体が心肺機能を維持しながら、快適でない処置に耐えることを可能にするために、鎮痛薬を伴ってかまたは伴わずに、鎮静薬または解離剤を投与する技術である。

不安障害

【 0 1 9 7 】

不安障害とは、数種の異なる形態の、異常なおよび病理学的な恐怖および不安を網羅する、総括的な用語である。現在の精神医学的診断基準は、広範な種々の不安障害を認識している。

30

【 0 1 9 8 】

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

【 0 1 9 9 】

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

40

50

こり、この場合、何らかの知覚される生理学的変化が、生命を脅かす可能な疾病と解釈される（すなわち、過度の心気症）。

#### 【0200】

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

10

#### 【0201】

不安障害の1つの最も大きいカテゴリーは、恐怖症のものであり、これは、恐怖および不安が特定の刺激または状況によって誘発される、全ての症例を包含する。患者は代表的に、自分の恐怖の対象（これは、動物、場所、体液に及ぶ何かであり得る）に遭遇することからの恐ろしい結果を予期する。

#### 【0202】

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

20

神経変性疾患および障害

#### 【0203】

用語「神経変性疾患」は、ニューロンの構造もしくは機能の進行性の喪失、またはニューロンの死に関連する、疾患および障害を包含する。神経変性疾患および障害としては、アルツハイマー病（軽症、中等度、または重篤な認知機能障害の関連する症状を包含する）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；無酸素性および虚血性の損傷；運動失調および痙攣（処置および予防のため、ならびに統合失調感情障害によって、または統合失調症を処置するために使用される薬物によって引き起こされる発作の予防のためを包含する）；良性健忘；脳水腫；小脳性運動失調（マクラウド神経有棘赤血球症症候群（MLS）が挙げられる）；閉鎖性頭部外傷；昏睡；挫傷による損傷（例えば、脊椎損傷および頭部損傷）；痴呆（多発脳梗塞性痴呆および老年痴呆が挙げられる）；意識の障害；ダウン症候群；薬物により誘導されるかまたは薬剤により誘導される振顫麻痺（例えば、精神遮断薬により誘導される急性静座不能、急性失調症、振顫麻痺、もしくは遅発性ジスキネジー、神経弛緩薬性悪性症候群、または薬剤により誘導される姿勢振顫）；てんかん；脆弱X症候群；ジル・ド・ラ・ツレット症候群；頭部外傷）；聴覚障害および聴覚損失；ハンティングトン病；レノックス症候群；レボドパにより誘導されるジスキネジー；精神遅滞；運動不能症および無動（硬直）症候群を含めた運動障害（脳幹神経石灰化、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、パーキンソンニズム - ALS痴呆コンプレクス、パーキンソン病、脳炎後振顫麻痺、および進行性核上性麻痺が挙げられる）；筋肉の痙攣および筋肉の痙性または虚弱に関連する障害（舞蹈病（例えば、良性遺伝性舞蹈病、薬物により誘導される舞蹈病、片側バリスム、ハンティングトン病、神経有棘赤血球症、シドナム舞蹈病、および症候性舞蹈病）、ジスキネジー（単純チック、複合チック、および症候性チックなどのチックが挙げられる）、ミオクロヌス（全身性ミオクロヌスおよび限局性シロクロヌス（cytology）が挙げられる）、振顫（例えば、安静時振顫、姿勢振顫、および企図振顫）ならびに失調症（軸性失調症、ジストニー性書痙、片麻痺性失調症、発作性失調症、および限局性失調症（例えば、眼瞼痙攣、口顎ジストニア（oromandibu

30

40

50

lar dystonia)、ならびに痙攣性発声障害および斜頸)が挙げられる)が挙げられる);ニューロン損傷(眼の損傷、眼の網膜症または黄斑変性が挙げられる);脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害;パーキンソン病;発作;てんかん発作重積状態;脳卒中;耳鳴;尿細管硬化症、ならびにウイルス感染により誘導される神経変性(例えば、後天性免疫不全症候群(AIDS)および脳障害により引き起こされるもの)が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患としてはまた、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患を処置または予防する方法はまた、神経変性障害に特徴的であるニューロン機能の損失を処置または予防することを包含する。

10

てんかん

#### 【0204】

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

てんかん発作重積状態(SE)

20

#### 【0205】

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

30

#### 【0206】

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

40

#### 【0207】

本明細書に記載されている組成物はまた、発作の発症の前に、CNS障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん発作重積状態、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態;非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態;全般性周期性てんかん型放電;および周期性一側性てんかん型放電を有する被験体への予防として投与することができる。

てんかん発生

#### 【0208】

50



本明細書中に記載される化合物および方法は、てんかん発生を処置または予防するために使用され得る。てんかん発生は、正常な脳がてんかんを発症する段階的プロセス（発作が起こる慢性症状）である。てんかん発生は、初期の傷害（例えば、てんかん発作重積状態）によって沈殿したニューロン損傷に起因する。

発作

#### 【0209】

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

10

#### 【0210】

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

#### 【0211】

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

#### 【0212】

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

20

#### 【0213】

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

30

#### 【0214】

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

#### 【0215】

間代発作は、同時に身体の両側が関与する、反復性の律動性攣縮である。

#### 【0216】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

40

#### 【0217】

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

#### 【0218】

本明細書に記載されている発作は、てんかん発作；急性反復性発作；群発性発作；連続発作；間断のない発作；持続性発作；再発性発作；てんかん重積発作、例えば、難治性痙攣性てんかん発作重積状態、非痙攣性てんかん重積発作；難治性発作；ミオクローヌス発作；強直発作；強直間代発作；単純性部分発作；複雑性部分発作；二次性全般性発作；非定型欠神発作；欠神発作；無緊張発作；良性のローランド発作；熱性発作；情動発作；焦点性発作；笑い発作；全般性発症発作；點頭痙攣；ジャックソン発作；汎発性両側性ミオ

50

クローヌス発作；多焦点性発作；新生児期発症発作；夜間発作；後頭葉発作；外傷後発作；微細発作；シルヴァン発作（*Sylvan seizures*）；視覚性反射発作；または離脱発作を含むことができる。

#### 化学兵器剤

##### 【0219】

被験体は、化学兵器剤に曝露され得る。本明細書中に記載される化合物が投与される場合、化学兵器剤への曝露に起因する症候または損傷は、軽減され得、予防され得、またはその両方であり得る。本明細書中に記載される化合物は、このような曝露の前、このような曝露の間、またはこのような曝露の後に被験体に投与され得るので、このような曝露の前後1週間；6日、5日、4日、3日、2日、1日；24時間、22時間、20時間、18時間、16時間、14時間、12時間、10時間、8時間、7時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、45分、30分、20分、10分、または5分以内に投与される。薬剤への曝露が予測される場合、本明細書中に記載される化合物は、予防的に投与され得る。それはまた、化学兵器剤への曝露の後（例えば、被験体に存在する損傷の症候の前後）に投与され得る。

##### 【0220】

化学兵器剤への曝露に起因する損傷は、当該分野で公知であり、任意の身体的損傷、例えば中枢神経系および末梢神経系への損傷が挙げられる。化学兵器剤への曝露に起因する例示的な症候または損傷としては、炎症、火傷、痒み、疼痛、発疹、水疱、発汗、筋攣縮、悪心、嘔吐、下痢、衰弱、意識消失、痙攣、筋攣縮、麻痺、（例えば、口、鼻、または肺からの）分泌物、呼吸困難（*difficulty breathing*）、視力障害、眼の痛み、流涙、赤目、息切れ、咳、痰の産生および気道狭窄、頭痛、振顫、眩暈、痺れまたは刺痛、不安、不眠、うつ病、情緒不安定、およびさらには死が挙げられる。用語「化学兵器剤」は、1993年の化学兵器禁止条約の下でスケジュール1、2および3の薬剤として分類されている薬剤の全てを含み、液体形態、気体形態、固体形態、またはそれらの組み合わせであり得る。例示的な薬剤は、以下にさらに詳細に記載されており、例えば、神経剤および毒素が挙げられる。

##### 【0221】

神経剤。神経剤中毒は、典型的には、瞳孔の収縮、多量の唾液分泌、痙攣、不随意排尿および排便、ならびに呼吸筋の制御不能による最終的な窒息死につながる。例えば、神経剤は、神経がメッセージを器官に伝達する機構を破壊するリン含有有機化学物質（有機ホスフェート）であり得る。例示的な薬剤としては、G剤、例えばタブン（GA）、サリン（GB）、ソマン（GD）、シクロサリン（GF）、およびGV；V剤、例えばVE、VG、VM、VX、およびNovichok剤が挙げられる。

##### 【0222】

毒素。例示的な毒素は、アブリン、リシン、およびサキシトキシンである。  
等価物および範囲

##### 【0223】

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

##### 【0224】

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、

10

20

30

40

50

節および記述用語が別の請求項に導入されているすべてのバリエーション、組み合わせおよび順序を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように改変され得る。エレメントが、例えば、マーカッシュ群の形式でリストとして提示される場合、そのエレメントの各部分群もまた開示され、任意のエレメントが、その群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の局面が、特定のエレメントおよび/または特徴を含むと言及される場合、本発明または本発明の局面のある特定の実施形態は、そのようなエレメントおよび/もしくは特徴からなるかまたはそれらから本質的になると理解されるべきである。単純にする目的で、それらの実施形態は、この通りの言葉で本明細書中に明確に示されていない。用語「含む (comprising)」および「含む (containing)」は、オープンであるように意図されており、さらなるエレメントまたは工程を含むことを許容することも注意されたい。範囲が与えられている場合、終点は含まれる。さらに、別段示されないかまたは別段文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、本発明の種々の実施形態において述べられた範囲内の任意の特定の値または部分範囲をその範囲の下限の単位の10分の1まで想定し得る。

10

#### 【0225】

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

20

#### 【0226】

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

30

#### 【実施例】

#### 【0227】

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

#### 材料および方法

#### 【0228】

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

40

#### 【0229】

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、

50

数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版, Wiley, New York, 1991およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

#### 【0230】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)が挙げられる(がこれらに限定されない)。以下のスキームは、本明細書中に列举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。本明細書中に提供されるエナンチオマー/ジアステレオマーの分離/精製において使用するために利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALPAK(登録商標)AD-10、CHIRALCEL(登録商標)OB、CHIRALCEL(登録商標)OB-H、CHIRALCEL(登録商標)OD、CHIRALCEL(登録商標)OD-H、CHIRALCEL(登録商標)OF、CHIRALCEL(登録商標)OG、CHIRALCEL(登録商標)OJおよびCHIRALCEL(登録商標)OKが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0231】

本明細書中で割り当てられる立体化学(例えば、ステロイドのC21位に対する「R」または「S」の割り当て)は、暫定的に(例えば、無作為に)割り当てられ得る。例えば、C21位が「S」配置にある場合でも、このC21位が「R」配置で描かれる場合もある。

20

#### 【0232】

本明細書中に報告される(例えば、中間体の) $^1\text{H}$ -NMRは、化合物(例えば、本明細書中に記載される化合物)の全NMRスペクトルの部分的な表現であり得る。例えば、報告される $^1\text{H}$ -NMRは、約1~約2.5 ppmの間の(ppm)の領域を排除し得る。

#### 【0233】

分取HPLCのための例示的な一般方法：カラム：Waters RBridge prep 10  $\mu\text{m}$  C18、19  $\times$  250 mm。移動相：アセトニトリル、水( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) (30 Lの水、24 gの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、30 mLの $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )。流量：25 mL/分

30

#### 【0234】

分析HPLCのための例示的な一般方法：移動相：A：水(10 mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )、B：アセトニトリル 勾配：5%~95%のBを1.6分間または2分間 流量：1.8または2 mL/分；カラム：XBridge C18、4.6  $\times$  50 mm、3.5  $\mu\text{m}$ 、45

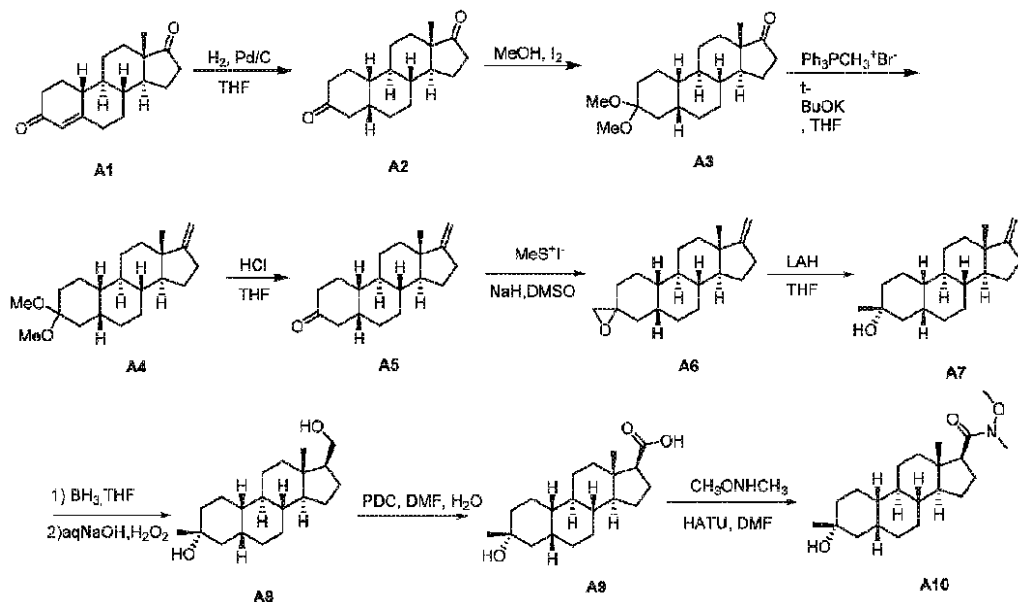
合成方法

#### 【0235】

実施例1. 中間体A10の合成。

40

## 【化 6 6】



10

## 【 0 2 3 6】

工程 1．化合物 A 2 の合成。テトラヒドロフラン（5 mL）および濃臭化水素酸（0.02 mL）中の化合物 A 1（500 mg、1.84 mmol）および 10% Pd/黒（20 mg）を、1 気圧の水素バルーンで水素化した。室温で 24 時間撹拌した後、この混合物をセライトのパッドで濾過し、そして濾液を減圧中で濃縮した。アセトンから再結晶して、化合物 A 2（367 mg、1.34 mmol、73%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）, (ppm), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.58 (t, 1H, J=14 Hz), 2.45 (dd, 1H, J=19 Hz, 9 Hz), 0.98 (s, 3H).

20

## 【 0 2 3 7】

工程 2．化合物 A 3 の合成。化合物 A 2（274 mg、1 mmol）のメタノール（4 mL）中の溶液に、ヨウ素（0.1 mmol）を添加した。60℃で 12 時間撹拌した後、TLC は SM を示さなかったので、溶媒を減圧中で除去した。この粗生成物をジクロロメタン（20 mL）に溶解し、そして飽和 NaHCO<sub>3</sub>（15 mL）、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、塩基性アルミナでのクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 9 : 1）により精製して、化合物 A 3（280 mg、0.88 mmol、88%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）, (ppm), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 8.8 Hz), 0.83 (s, 3H).

30

## 【 0 2 3 8】

工程 3．化合物 A 4 の合成。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（10.26 g、28.84 mmol）の 30 mL の THF 中の溶液に、KOt-Bu（3.23 g、28.80 mmol）を添加した。この反応物を 1 時間かけて 60℃に加熱した。A 3（3.23 g、9.6 mmol）をこの混合物に添加し、60℃で 15 時間撹拌した。この反応混合物を 500 mL の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー（PE : EtOAc = 3 : 1）により精製して、A 4 を固体（2.1 g）として得た。

40

## 【 0 2 3 9】

工程 4．化合物 A 5 の合成。A 4（1 g、3.1 mmol）の 20 mL の THF 中の溶液に、2 mL の 2 M HCl を添加し、そしてこの反応物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を 5 mL の H<sub>2</sub>O でクエンチし、そして 100 mL の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー（PE : EtOAc = 10 : 1）により精製して、A 5 を固体（710 mg）として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）, (ppm), 4.65 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 0.82 (s,

50

3H).

【0240】

工程5．化合物A6の合成。トリメチルスルホニウムヨード(6.4g、31.5mmol)の10mLのDMSO中の攪拌溶液に、NaH(60%; 800mg、31.5mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、A5(870mg、3.2mmol)の5mLのDMSO中の懸濁物を滴下により添加した。15時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして300mLのEtOAcで抽出し、100mLのブライン溶液で洗浄し、乾燥させ、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)により精製して、A6およびその異性体を固体(695mg)として得た。

10

【0241】

工程6．化合物A7の合成。A6およびその異性体(129mg、0.45mmol)の10mLのTHF中の溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(50mg、1.35mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を5mLのH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1)により精製して、A7を固体(62mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 4.63 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 0.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

【0242】

工程7．化合物A8の合成。A7(86mg、0.3mmol)の乾燥THF(5mL)中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1mL; THF中1.0M溶液)を添加した。室温で1時間攪拌した後、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、10%NaOH水溶液(1mL)、その後、30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液(1mL)でゆっくりとクエンチした。室温で1時間攪拌した後、この混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(100mL)、ブライン(水溶液、100mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、A8を固体(83mg、91%)として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0243】

工程8．化合物A9の合成。A8(300mg、0.80mmol)の15mLのDMF中の溶液に、PDC(2.7g、7.2mmol)および1mLのH<sub>2</sub>Oを添加し、室温で15時間攪拌した。この反応混合物を100mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1)により精製して、A9を固体128mgとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), 11.90 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.28 (1H, t, J=7 Hz), 1.28 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

30

【0244】

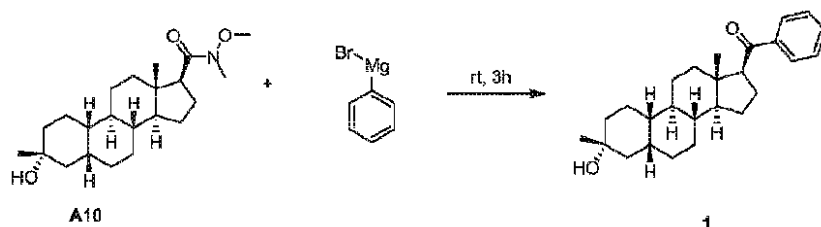
工程9．化合物A10の合成。A9(200mg、0.61mmol)の5mLのDMF中の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンHCl塩(60mg、0.62mmol)、HATU(236mg、0.62mmol)およびDIPEA 1mLを添加し、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を100mLのEtOAcで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いで、クロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1)により精製して、A10を固体110mgとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), 3.64 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.70 (bs, 1H), 2.17 (t, J=7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

40

【0245】

実施例2．化合物1の合成。

## 【化 6 7】

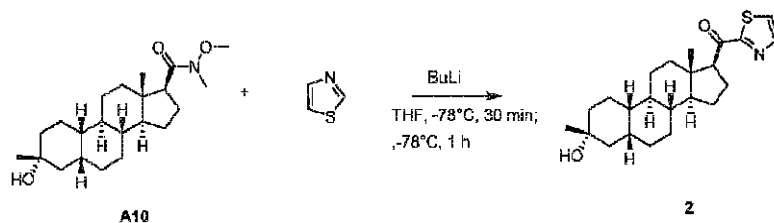


A 1 0 ( 0 . 1 g、0 . 2 7 5 m m o l ) の 5 m L の T H F 中 の 攪 拌 溶 液 に、フ ェ ニ ル  
 マ グ ネ シ ウ ム ブ ロ ミ ド ( 1 M ; 1 . 3 7 5 m L、1 . 3 7 5 m m o l ) を 室 温 で 滴 下 に よ  
 り 添 加 し た。室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 後、こ の 反 応 混 合 物 を 氷 冷 水 に 注 ぎ、そ し て E t O A  
 c ( 1 0 0 m L × 3 ) で 抽 出 し、ブ ラ イ ン ( 1 0 0 m L × 3 ) で 洗 浄 し、乾 燥 さ せ ( M g  
 S O <sub>4</sub> )、濾 過 し、そ し て 減 圧 中 で エ バ ポ レ ー ト し、次 い で、p r e p - H P L C に よ り  
 精 製 し て、1 を 固 体 2 4 m g と し て 得 た。<sup>1</sup>H N M R ( 5 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ), ( p p m ),  
 7.86 ( d, 2 H, J=6.8 H z), 7.52 ( t, 1 H, J=7.2 H z), 7.43 ( t, 2 H, J=7.2  
 H z), 3.49 ( t, 1 H, J=7.8 H z), 2.43 ( q, 1 H, J=8.6 H z), 1.25 ( s, 3 H ),  
 0.60 ( s, 3 H ). L C M S : R t = 2 . 6 1 8 m i n , M S ( E S I ) m / z : 3 8 1  
 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 2 4 6 】

実 施 例 3 . 化 合 物 2 の 合 成。

## 【化 6 8】

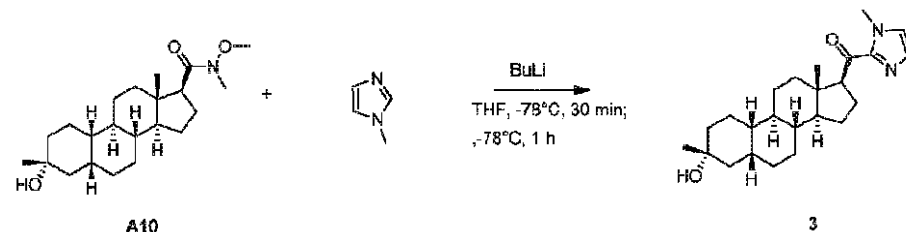


チ ア ゾ ール ( 1 1 7 m g、1 . 3 7 5 m m o l ) の 1 0 m L の T H F 中 の 攪 拌 溶 液 に、  
 n B u L i ( 2 . 5 M ; 0 . 5 5 m l、1 . 3 7 5 m m o l ) を - 7 8 で 添 加 し た。 -  
 7 8 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 後、A 1 0 ( 0 . 1 g、0 . 2 7 5 m m o l ) の 5 m L の T H  
 F 中 の 溶 液 を - 7 8 で 滴 下 に よ り 添 加 し た。 - 7 8 で 1 時 間 攪 拌 し た 後、こ の 反 応 混  
 合 物 を 氷 冷 水 に 注 ぎ、そ し て E t O A c ( 1 0 0 m L × 3 ) で 抽 出 し、ブ ラ イ ン ( 1 0 0  
 m L × 3 ) で 洗 浄 し、乾 燥 さ せ ( M g S O <sub>4</sub> )、濾 過 し、そ し て 減 圧 中 で エ バ ポ レ ー ト し  
 、p r e p - H P L C に よ り 精 製 し て、2 を 固 体 4 4 m g と し て 得 た。<sup>1</sup>H N M R ( 5 0 0 M  
 H z, C D C l <sub>3</sub> ), ( p p m ), 7.97 ( d, 1 H, J=3.0 H z), 7.63 ( d, 1 H, J=3.0 H z  
 ), 3.87 ( t, 1 H, J=9.0 H z), 1.26 ( s, 3 H ), 0.69 ( s, 3 H ). L C M S : R t  
 = 2 . 5 6 4 m i n , M S ( E S I ) m / z : 3 8 8 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 2 4 7 】

実 施 例 4 . 化 合 物 3 の 合 成。

## 【化 6 9】



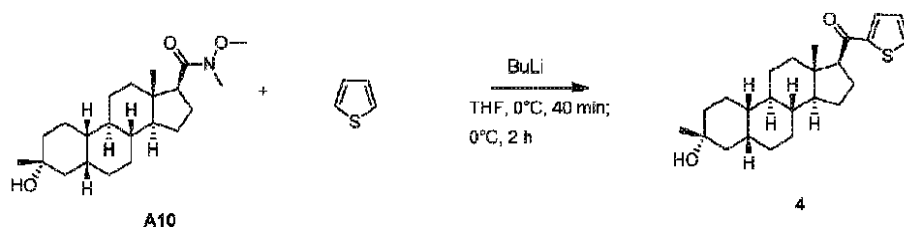
1 - メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ール ( 1 1 3 m g、1 . 3 7 5 m m o l ) の 1 0 m L の T  
 H F 中 の 攪 拌 溶 液 に、n B u L i ( 2 . 5 M ; 0 . 5 5 m l、1 . 3 7 5 m m o l ) を -

78 で添加した。-78 で30分間撹拌した後、A10 (0.1 g、0.275 mmol) の5 mLのTHF中の溶液を-78 で滴下により添加した。-78 で1時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、次いでprep-HPLCにより精製して、3を固体20 mgとして得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm), 7.09 (d, 1H, J=0.5 Hz), 6.98 (d, 1H, J=0.5 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, J=8.6 Hz), 1.25 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.393 min, MS (ESI) m/z: 385 [M + H]<sup>+</sup>.

【0248】

実施例5. 化合物4の合成。

【化70】

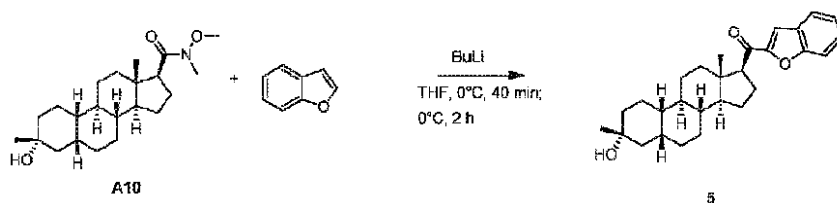


チオフエン (115 mg、1.375 mmol) の10 mLのTHF中の撹拌溶液に、nBuLi (2.5 M; 0.55 mL、1.375 mmol) を0 で添加した。0 で40分間撹拌した後、A10 (0.1 g、0.275 mmol) の5 mLのTHF中の溶液を0 で滴下により添加した。0 で2時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、次いでprep-HPLCにより精製して、4を固体31 mgとして得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 3.27 (t, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.541 min, MS (ESI) m/z: 387 [M + H]<sup>+</sup>.

【0249】

実施例6. 化合物5の合成。

【化71】



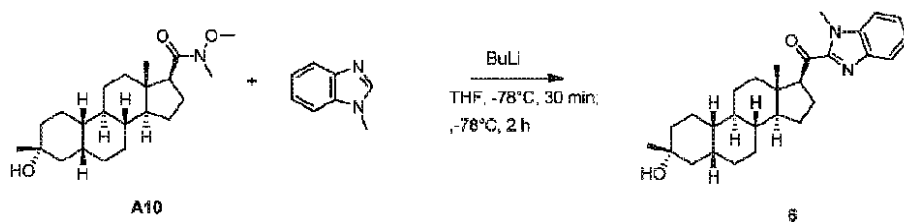
ベンゾフラン (162 mg、1.375 mmol) の10 mLのTHF中の撹拌溶液に、nBuLi (2.5 M; 0.55 mL、1.375 mmol) を0 で添加した。0 で40分間撹拌した後、A10 (0.1 g、0.275 mmol) の5 mLのTHF中の溶液を0 で滴下により添加した。0 で2時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、次いでprep-HPLCにより精製して、5を固体47 mgとして得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm), 7.71 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J=7.8 Hz), 3.40 (t, 1H, J=8.2 Hz), 1.27 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.621 min, MS (ESI) m/z: 421 [M + H]<sup>+</sup>.

【0250】



## 実施例 7 . 化合物 6 の合成。

## 【化 7 2】

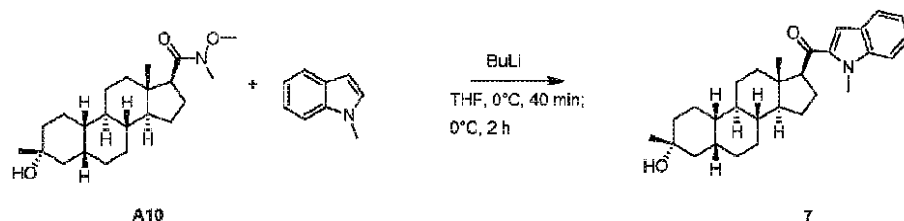


1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール ( 1 8 1 m g 、 1 . 3 7 5 m m o l ) の 1 0 m L の T H F 中の攪拌溶液に、 $n\text{BuLi}$  ( 2 . 5 M ; 0 . 5 5 m L 、 1 . 3 7 5 m m o l ) を - 7 8 で添加した。 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、A 1 0 ( 0 . 1 g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) の 5 m L の T H F 中の溶液を - 7 8 で滴下により添加した。 - 7 8 で 2 時間攪拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L  $\times$  3 ) で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L  $\times$  3 ) で洗浄し、乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、次いで  $\text{prep-HPLC}$  により精製して、6 を固体 6 5 m g として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) , 7.89 ( d , 1 H ,  $J=7.8$  H z ) , 7.44-7.40 ( m , 2 H ) , 7.36-7.33 ( m , 1 H ) , 4.19 ( t , 1 H ,  $J=8.6$  H z ) , 4.10 ( s , 3 H ) , 1.25 ( s , 3 H ) , 0.69 ( s , 3 H ) . L C M S : R t = 2 . 6 0 7 m i n , M S ( E S I ) m / z : 4 3 5 [ M + H ] ^ + .

## 【 0 2 5 1】

## 実施例 8 . 化合物 7 の合成。

## 【化 7 3】

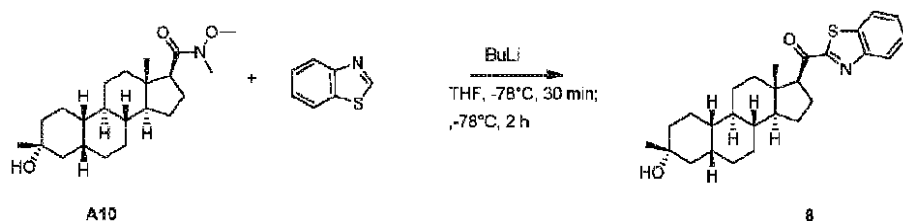


1 - メチル - 1 H - インドール ( 1 8 0 m g 、 1 . 3 7 5 m m o l ) の 1 0 m L の T H F 中の攪拌溶液に、 $n\text{BuLi}$  ( 2 . 5 M ; 0 . 5 5 m L 、 1 . 3 7 5 m m o l ) を 0 で添加した。 0 で 4 0 分間攪拌した後、A 1 0 ( 0 . 1 g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) の 5 m L の T H F 中の溶液を 0 で滴下により添加した。 0 で 2 時間攪拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L  $\times$  3 ) で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L  $\times$  3 ) で洗浄し、乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、次いで  $\text{prep-HPLC}$  により精製して、7 を固体 3 6 m g として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) , 7.70 ( d , 1 H ,  $J=7.8$  H z ) , 7.38-7.34 ( m , 2 H ) , 7.23 ( s , 1 H ) , 7.15-7.13 ( m , 1 H ) , 4.06 ( s , 3 H ) , 3.40 ( t , 1 H ,  $J=8.2$  H z ) , 1.26 ( s , 3 H ) , 0.68 ( s , 3 H ) . L C M S : R t = 2 . 7 4 2 m i n , M S ( E S I ) m / z : 4 3 4 [ M + H ] ^ + .

## 【 0 2 5 2】

## 実施例 9 . 化合物 8 の合成。

## 【化 7 4】

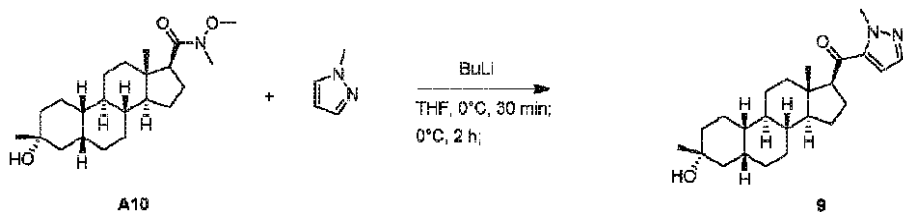


ベンゾ[ d ]チアゾール ( 185 mg、1.375 mmol ) の 10 mL の THF 中の  
 10 攪拌溶液に、nBuLi ( 2.5 M ; 0.55 mL、1.375 mmol ) を - 78 で  
 添加した。 - 78 で 30 分間攪拌した後、A10 ( 0.2 g、0.55 mmol ) の 5  
 mL の THF 中の溶液を - 78 で滴下により添加した。 - 78 で 2 時間攪拌した後、  
 この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして EtOAc ( 100 mL x 3 ) で抽出し、ブライ  
 ン ( 100 mL x 3 ) で洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧中でエバ  
 ポレートし、prep-HPLC により精製して、8 を固体 100 mg として得た。<sup>1</sup>H  
 NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ), (ppm), 8.09 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 1H  
 , J=7.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.40 (t, 1H, J=7.8 Hz), 3.94  
 (t, 1H, J=8.6 Hz), 1.17 (s, 3H), 0.61 (s, 3H). LCMS : Rt = 2.8  
 29 min, MS (ESI) m/z : 438 [ M + H ]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 5 3 】

実施例 10 . 化合物 9 の合成。

## 【化 7 5】

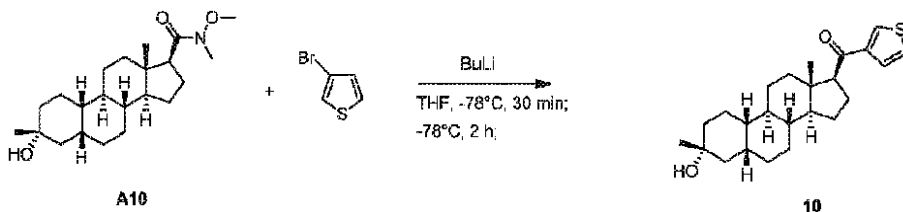


1 - メチル - 1 H - ピラゾール ( 60 mg、0.7 mmol ) の 10 mL の THF 中の  
 30 攪拌溶液に、BuLi ( 2.5 M ; 0.3 mL、0.7 mmol ) を 0 で添加した。 0  
 で 30 分間攪拌した後、A10 ( 50 mg、0.14 mmol ) の 3 mL の THF 中の  
 溶液を - 78 で滴下により添加した。 0 で 2 時間攪拌した後、この反応混合物を氷冷  
 水に注ぎ、そして EtOAc ( 100 mL x 3 ) で抽出した。合わせた抽出物をブライ  
 ン ( 100 mL x 3 ) で洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧中でエバポ  
 レートし、そして prep-HPLC により精製して、9 を固体 ( 23 mg、0.06 mmol )  
 ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ), (ppm), 7.44 (1H, d, J=2Hz), 6.77  
 (1H, d, J=2Hz), 4.15 (3H, s), 3.17 (1H, t, J=9Hz), 2.35 (1H, dd, J=9Hz, 8Hz)  
 1.27 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). LCMS : : Rt = 2.45 min, m/z = 38  
 5.2 [ M + H ]

## 【 0 2 5 4 】

実施例 11 . 化合物 10 の合成。

## 【化 7 6】



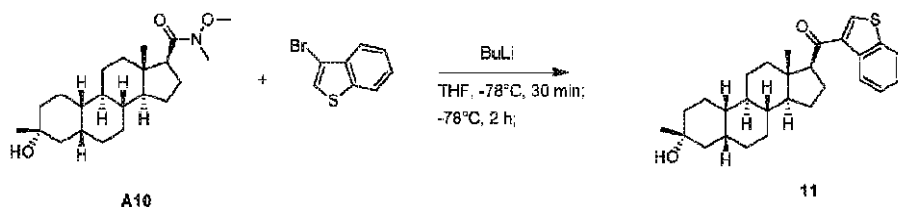
3 - プロモチオフェン ( 110 mg、0.7 mmol ) の 10 mL の THF 中の攪拌溶  
 液に、BuLi ( 2.5 M ; 0.3 mL、0.7 mmol ) を - 78 で添加した。 - 7 50

8 で30分間撹拌した後、A10(50mg、0.14mmol)の3mLのTHF中の溶液を-78で滴下により添加した。-78で2時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc(100mL×3)で抽出し、ブライン(100mL×3)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧中でエバポレートし、そしてprep-HPLCにより精製して、10を固体(15mg、0.039mmol)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 7.66(1H,d,J=4Hz), 7.61 (1H, dd, J=1Hz), 7.11 (1H, t, J=4Hz), 3.28 (1H, t, J=9 Hz), 2.42-2.36 (1H, m) 1.27 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.54min, m/z = 387.1 [M+H]

【0255】

実施例12. 化合物11の合成。

【化77】

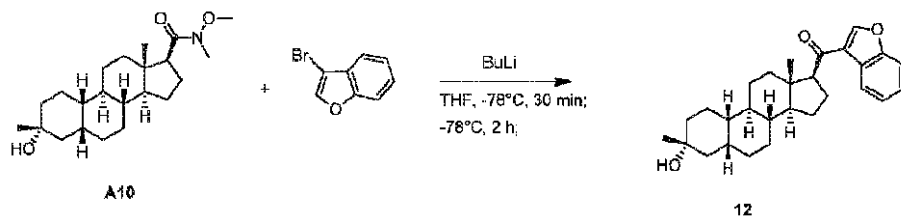


3-プロモベンゾ[b]チオフェン(230mg、1.1mmol)の10mLのTHF中の撹拌溶液に、BuLi(2.5M; 0.45mL、1.1mmol)を-78で添加した。-78で30分間撹拌した後、A10(80mg、0.22mmol)の3mLのTHF中の溶液を-78で滴下により添加した。-78で2時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc(100mL×3)で抽出し、合わせた抽出物をブライン(100mL×3)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧中でエバポレートし、そしてprep-HPLCにより精製して、11を固体(52mg、0.12mmol)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 7.90-7.89 (2H, s), 7.85(1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H,t,J=7Hz), 7.39 (1H,t,J=7Hz), 3.40 (1H,t, J=9Hz), 2.43-2.39 (1H,m) 1.27 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS: : rt = 2.73min, m/z = 437.2 [M+H]

【0256】

実施例13. 化合物12の合成。

【化78】



3-プロモベンゾフラン(140mg、0.7mmol)の10mLのTHF中の撹拌溶液に、BuLi(2.5M; 0.3mL、0.7mmol)を-78で添加した。-78で30分間撹拌した後、A10(50mg、0.14mmol)の3mLのTHF中の溶液を-78で滴下により添加した。-78で2時間撹拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(100mL×3)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧中でエバポレートし、そしてprep-HPLCにより精製して、12を固体(25mg、0.06mmol)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 7.71(1H,d,J=8Hz), 7.58(1H,d,J=9Hz), 7.46 (1H,s), 7.46 (1H,t,J=5Hz), 7.30 (1H,t,J=7Hz), 3.41 (1H,t, J=9Hz), 2.45-2.37 (1H,m) 1.27 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS: : rt = 2.53min, m/z = 421.3 [M+H].

【0257】

10

20

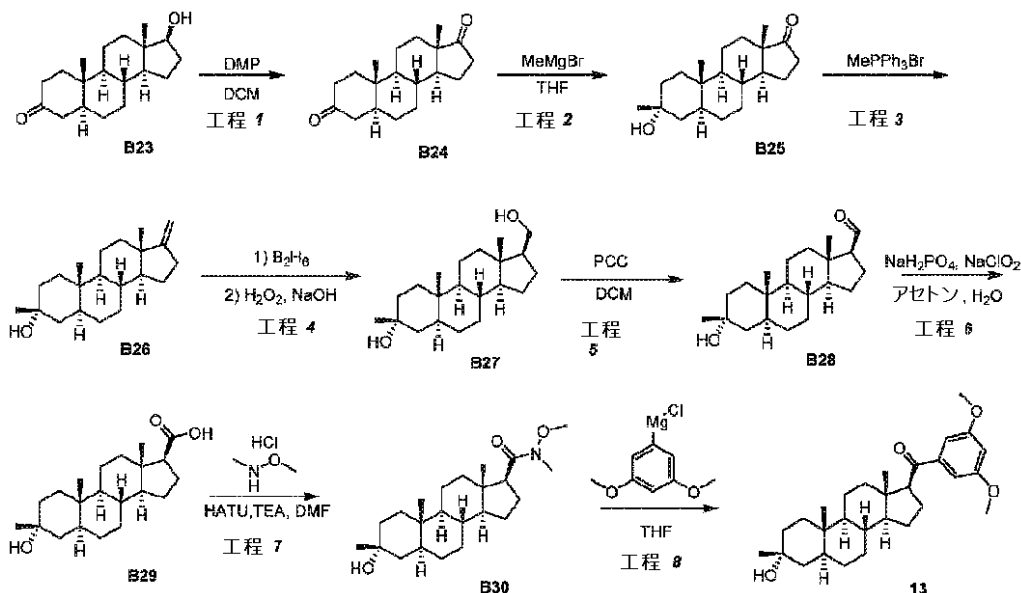
30

40

50

## 実施例 14 . 化合物 13 の合成。

## 【化 79】



10

## 【0258】

工程 1 . B 2 3 ( 5 5 g 、 1 9 8 m m o l ) の D C M ( 2 0 0 0 m L ) 中の溶液に、D  
e s s - M a r t i n ( 1 6 7 g 、 3 9 6 m m o l ) を 1 5 で少しずつ添加した。添加  
が完了した後、この混合物を 1 5 で 2 時間撹拌した。T L C ( P E : E A = 3 : 1 、 P  
M A ) は、反応が終了したことを示し、そして 1 つの主要スポットが見られた。反応溶液  
が透明になり、そしてデンブンヨウ化カリウム紙が青色にならなくなるまで、この混合物  
に、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  および  $\text{NaHCO}_3$  の飽和混合溶液 (  $v : v = 1 : 1$  ) ( 1 . 5 L ) を添  
加した。この混合物を D C M ( 1 L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で  
乾燥させ、そして濃縮して、粗製物 B 2 4 ( 6 0 g 、 粗製 ) を固体として得た。

20

## 【0259】

工程 2 . B 2 4 ( 6 0 g 、 2 0 8 m m o l ) の T H F ( 1 0 0 0 m L ) 中の溶液に、メ  
チルマグネシウムブロミド ( 6 2 4 m m o l 、 2 0 8 m L 、 エーテル中 3 M ) を - 7 0  
で添加した。この混合物を - 7 0 で 3 時間撹拌した。T L C ( P E : E A = 3 : 1 、 P  
M A ) は、反応が終了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 ( 1 5 0  
0 m L ) でクエンチし、次いで、濃縮して残渣を得、これを D C M ( 1 0 0 0 m L  $\times$  3 )  
で抽出した。その有機相を乾燥させ、濃縮して、粗製物 B 2 5 ( 5 0 g ) を固体として得  
た。

30

## 【0260】

工程 3 .  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  ( 2 8 0 g 、 7 8 5 m m o l ) の T H F ( 5 0 0 m L ) 中の  
溶液に、 $t\text{-BuOK}$  ( 8 7 . 9 g 、 7 8 5 m m o l ) の T H F ( 2 0 0 m L ) 中のスラ  
リーを  $\text{N}_2$  下で添加した。この混合物が赤色になり、そしてこの混合物を 6 0 で 1 時間  
撹拌した。B 2 5 ( 4 8 g 、 1 5 7 m m o l ) の溶液を一度に添加した。最終反応混合物  
をこの温度 ( 6 0 ) で 2 時間撹拌した。T L C ( P E : E A = 3 : 1 、 P M A ) は、反  
応が終了したことを示した。この反応物を後処理した。合わせた反応混合物に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$   
溶液 ( 1 0 0 0 m L ) を添加し、次いで、 $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 0 m L  $\times$  2 ) で抽出  
した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、そしてシリコンゲルカラム ( P E : E A = 5  
0 / 1 ~ 2 0 / 1 ) で精製して、B 2 6 ( 1 5 g 、 3 1 . 6 % ) を固体として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) = 4.65 - 4.57 ( m , 2H ) , 2.53 - 2.42 ( m ,  
1H ) , 2.27 - 2.16 ( m , 1H ) , 1.85 - 1.10 ( m , 21H ) , 1.05 - 0.78 ( m ,  
2H ) , 0.77 ( s , 7H )

## 【0261】

工程 4 . B 2 6 ( 1 5 g 、 4 9 . 5 m m o l ) の T H F ( 5 0 0 m L ) 中の溶液に、B

50

H<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (49.5 mL、495 mmol) の溶液を 0 で滴下により添加した。この溶液を 15 で 3 時間撹拌した。TLC (PE/EtOAc = 3/1) は、反応が完了したことを示した。0 に冷却した後、NaOH の溶液 (250 mL、3 M) を非常にゆっくりと添加した。添加後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (67 g、594 mmol、水中 30%) をゆっくりと添加し、そして内部温度を 10 未満に維持した。得られた溶液を 15 で 2 時間撹拌した。次いで、反応溶液が透明になるまで、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (500 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (200 × 3) で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL × 3)、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗生成物 B27 (20 g) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

## 【0262】

工程 5. B27 (20 g、62.4 mmol) の DCM (400 mL) 中の溶液に、PCC (26.7 g、123 mmol) および SiO<sub>2</sub> (26.7 g) を添加した。最終反応混合物を 15 で 3 時間撹拌した。TLC (PE:EA = 3:1) が、反応が終了したことを示し、そして 1 つの主要スポットが見られた後、この混合物を濃縮し、そして combi-flash (PE:EA = 100% ~ 70%) により精製して、B28 (10 g、51.2%) を固体として得た。

## 【0263】

工程 6. B28 (10 g、31.3 mmol) のアセトン (150 mL) および 2-メチル-2-ブテン (35 mL) 中の溶液に、水 (100 mL) 中の水性 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (18.7 g、156 mmol) および NaClO<sub>2</sub> (14.1 g、156 mmol) を 0 でゆっくりと滴下により添加した。この混合物を 15 で 2 時間撹拌した。TLC (PE/EA = 1/1) は、反応が完了したことを示し、そして 2 つの主要スポットが見られた。次いで、この反応物を水 (400 mL) に注ぎ、そして濾過した。フィルターケーキを水 (100 mL) で洗浄し、そして濃縮して、混合物 (8 g) を固体として得た。

20

## 【0264】

工程 7. B29 (8 g、23.9 mmol) の DMF (200 mL) 中の溶液に、HATU (18.1 g、47.8 mmol)、TEA (5.25 g、47.8 mmol) および N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (2.18 g、35.8 mmol) を 15 で添加した。この混合物を 15 で 16 時間撹拌した。TLC (PE/EA = 1/1) は、反応が完了したことを示した。この反応物を水 (500 mL) に注ぎ、そして EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) により精製して、B30 (3 g) を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3.64 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.80-0.70 (m, 31H)

## 【0265】

工程 8. B30 (0.1 g、0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、(3,5-ジメトキシフェニル) マグネシウムクロリド (2.63 mL、2.63 mmol、THF 中 1.0 M) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この反応混合物を 15 で 1.5 時間撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (5 mL) を添加し、次いで、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、13 (47.8 mg) を固体として得た。

40

## 【0266】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.01 (d, J=2.3 Hz, 2H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.19 (s, 20H), 1.04 - 0.89 (m, 1H), 0.71 (s, 4H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.489 min (2 分間のクロマトグラフィー

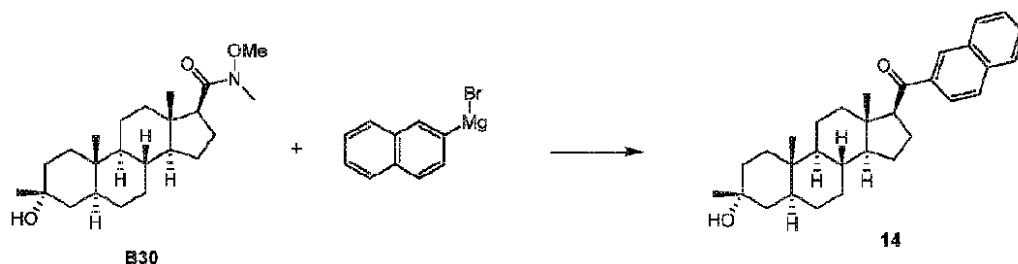
50

)、10-80 AB、 $C_{29}H_{43}O_4 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 455、実測値 455。

【0267】

実施例 15．化合物 14 の合成。

【化 80】



10

B30 (0.1 g、0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、ナフタレン-2-イルマグネシウムブロミド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を  $N_2$  下で添加した。この反応混合物を 15 で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和  $NH_4Cl$  溶液 (5 mL) を添加し、次いで、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、14 (36.1 mg) を固体として得た。

20

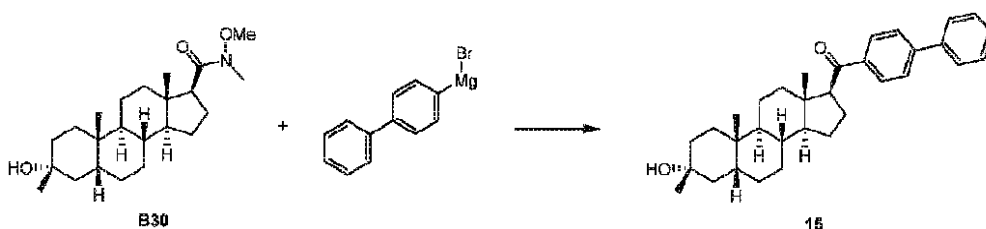
【0268】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.19 (s, 21H), 0.84 - 0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 1.553 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $C_{31}H_{41}O_2 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 445、実測値 445。

【0269】

実施例 16．化合物 15 の合成。

【化 81】



30

B30 (0.1 g、0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、[1,1'-ビフェニル]-4-イルマグネシウムブロミド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を  $N_2$  下で添加した。この反応混合物を 15 で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和  $NH_4Cl$  溶液 (5 mL) を添加し、次いで、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして分取 HPLC により精製して、15 (41.4 mg) を固体として得た。

40

【0270】

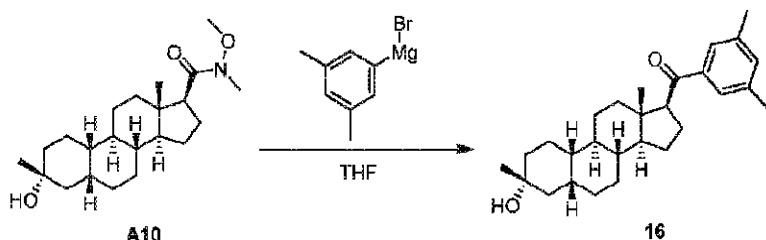
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.96 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.65 (dd,  $J=7.9, 11.9$  Hz, 4H), 7.50 - 7.33 (m, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.19 (s, 20H), 1.05 - 0.91 (m, 1H), 0.84 - 0.75 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 1.645 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $C_{33}H_{43}O$

50

$2 [M + H]^+$  の MS ESI 計算値 471、実測値 471。  
【0271】

実施例 17 . 化合物 16 の合成。

【化 8 2】



10

A10 (100 mg、0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、(3, 5 - ジメチルフェニル) マグネシウムブロミド (5.5 mL、95%) を添加した。この混合物を 20 で 3.5 時間撹拌した。TLC が、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成されたら、この混合物に、飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (5 mL) を添加した。その有機相を DCM (5 mL  $\times$  2) で抽出し、飽和  $NaCl$  水溶液 (8 mL  $\times$  2) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、prep-HPLC により精製して、16 (48.3 mg) を固体として得た。

【0272】

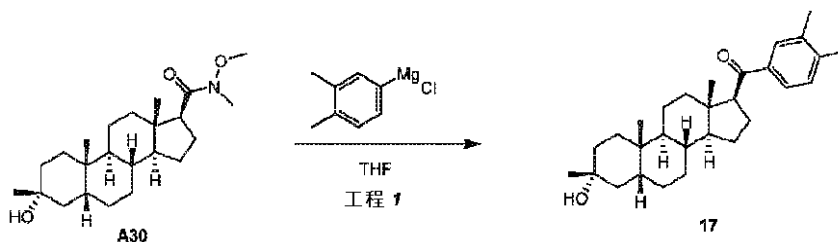
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.47 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 7H), 1.84-1.70 (m, 5H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 16H), 1.17-1.04 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 1H), 0.60 (s, 3H).  
LCMS Rt = 1.500 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $C_{28}H_{41}O_2 [M + H]^+$  の MS ESI 計算値 409、実測値 391 [ $M - H_2O$ ].

20

【0273】

実施例 18 . 化合物 17 の合成。

【化 8 3】



30

A30 の合成は、以下の実施例 37 に見ることができる。

A30 (100 mg、264  $\mu$ mol) の無水 THF (2 mL) 中の溶液に、(3, 4 - ジメチルフェニル) マグネシウムクロリド (5.26 mL、0.5 M、2.63 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 2 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (1 mL) でクエンチし、減圧中で濃縮して残渣を得、これを Prep-HPLC (0.05% HCl - ACN) により精製して、17 (61.8 mg) を固体として得た。

40

【0274】

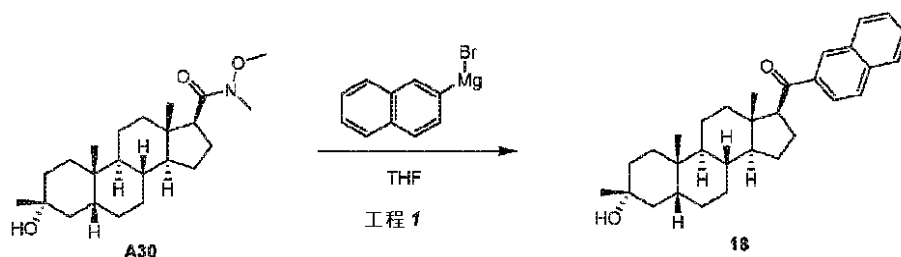
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) = 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 3H), 1.54 - 0.97 (m, 21H), 0.91 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).  
LCMS Rt = 1.475 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $C_{33}H_{42}O_2 [M + H]^+$  の MS ESI 計算値 423、実測値 423.3.

【0275】

50

実施例 19 . 化合物 18 の合成。

【化 8 4】



A 30 ( 1 0 0 m g 、 2 6 4  $\mu$  m o l ) の無水 T H F ( 2 m L ) 中の溶液に、ナフタレン - 2 - イルマグネシウムブロミド ( 5 . 2 6 m L 、 0 . 5 M 、 2 . 6 3 m m o l ) を 2 5 で添加した。この反応混合物を 2 5 で 2 時間撹拌した。L C M S は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を飽和  $N H _ 4 C l$  水溶液 ( 1 m L ) でクエンチし、減圧中で濃縮して残渣を得、これを P r e p - H P L C ( 0 . 0 5 % H C l - A C N ) により精製して、18 ( 8 . 4 m g ) を固体として得た。

【 0 2 7 6】

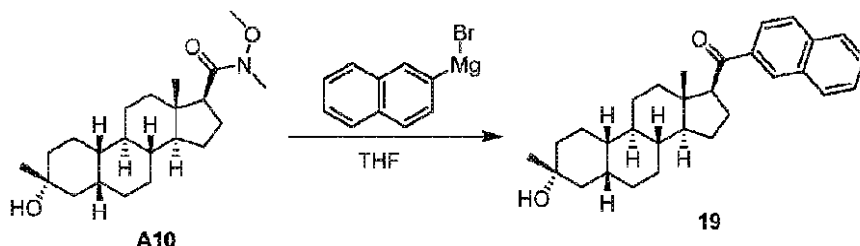
$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) = 8.39 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.88 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 3.67 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.07 - 1.75 (m, 5H), 1.66 (d,  $J=14.6$  Hz, 2H), 1.58 - 1.23 (m, 19H), 1.21 - 0.97 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)

L C M S  $R_t = 1.496$  min ( 2 分間のクロマトグラフィー ) 、 10 - 80 A B 、  $C_{31}H_{41}O_2$  [  $M + H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 445、実測値 445.3 .

【 0 2 7 7】

実施例 20 . 化合物 19 の合成。

【化 8 5】



【 0 2 7 8】

A 10 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) の T H F ( 3 m L ) 中の溶液に、ナフタレン - 2 - イルマグネシウムブロミド ( 5 . 5 m L 、 T H F 中 0 . 5 M ) を添加した。この混合物を 20 で 3 . 5 時間撹拌した。T L C が、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成されたら、この混合物に、飽和  $N H _ 4 C l$  水溶液 ( 5 m L ) を添加した。その有機相を D C M ( 5 m L  $\times$  2 ) で抽出し、飽和  $N a C l$  水溶液 ( 8 m L  $\times$  2 ) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、分取 H P L C により精製して、19 ( 3 7 m g ) を固体として得た。

【 0 2 7 9】

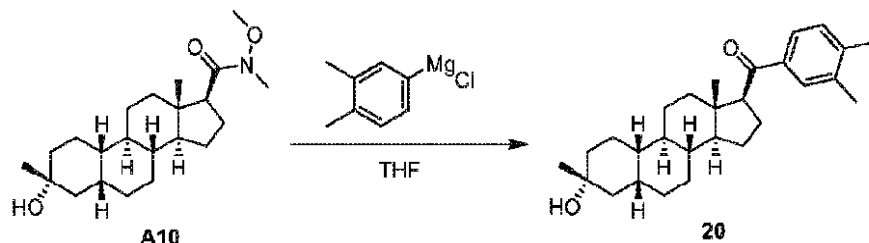
$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 8.39 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 3.67 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 5H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 16H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 1H), 0.64 (s, 3H). L C M S  $R_t = 1.495$  min ( 2 分間のクロマトグラフィー ) 、 10 - 80 A B 、  $C_{30}H_{39}O_2$  [  $M + H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 430、実測値 413 [  $M - H_2O$  ] .

【 0 2 8 0】

実施例 21 . 化合物 20 の合成。



## 【化 8 6】



A 10 (100 mg、0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、(3, 4 - ジメチルフェニル) マグネシウムクロリド (5.5 mL、THF 中 0.5 M) を添加した。この混合物を 20 で 3.5 時間攪拌した。TLC が、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成された。この混合物に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) を添加した。その水層を  $\text{DCM}$  (5 mL  $\times$  2) で抽出し、飽和  $\text{NaCl}$  (8 mL  $\times$  2) で洗浄し、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、prep-HPLC により精製して、20 (45 mg) を固体として得た。

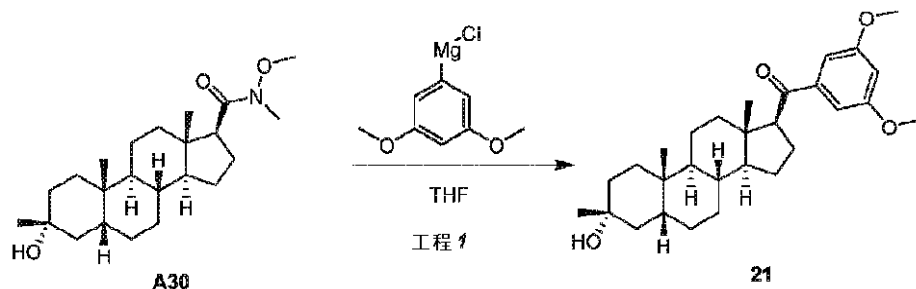
## 【0281】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.47 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.51-1.23 (m, 17H), 1.19-1.02 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). LCMS  $t_R = 1.491$  min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 409、実測値 391  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

## 【0282】

実施例 22 . 化合物 21 の合成。

## 【化 8 7】



A 30 (100 mg、264  $\mu\text{mol}$ ) の無水 THF (2 mL) 中の溶液に、(3, 5 - ジメトキシフェニル) マグネシウムクロリド (2.63 mL、1.0 M、2.63 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (1 mL) でクエンチし、減圧中で濃縮して残渣を得、これを Prep-HPLC (0.05%  $\text{HCl}$  -  $\text{ACN}$ ) により精製して、21 (68.8 mg) を固体として得た。

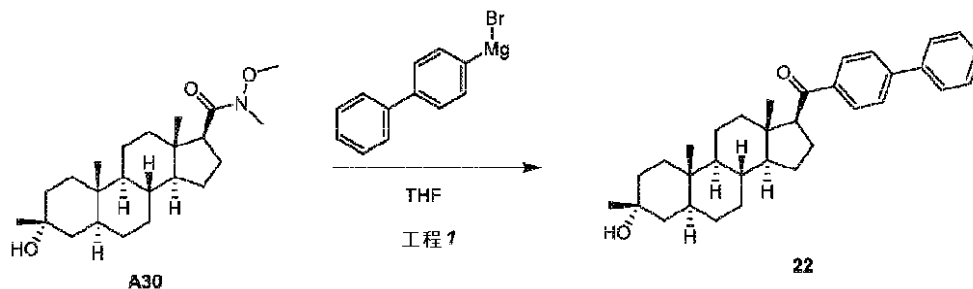
## 【0283】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.02 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.41 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 4H), 1.53 - 1.28 (m, 12H), 1.28 - 1.20 (m, 5H), 1.18 - 0.97 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.474$  min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 455、実測値 437 ( $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ )。

## 【0284】

実施例 23 . 化合物 22 の合成。

## 【化 8 8】



A 3 0 ( 1 0 0 m g 、 2 6 4  $\mu$  m o l ) の無水 T H F ( 2 m L ) 中の溶液に、[ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イルマグネシウムブロミド ( 5 . 2 6 m L 、 0 . 5 M 、 2 . 6 3 m m o l ) を 2 5 で添加した。この反応混合物を 2 5 で 2 時間撹拌した。L C M S は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 1 m L ) でクエンチし、減圧中で濃縮して残渣を得、これを P r e p - H P L C ( 0 . 0 5 % H C l - A C N ) により精製して、2 2 ( 7 6 m g ) を固体として得た。

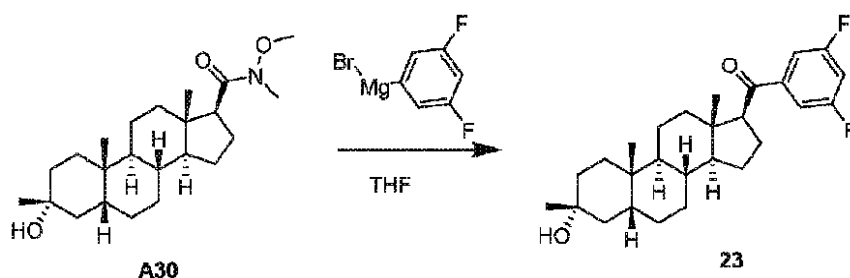
## 【 0 2 8 5】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) = 7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 3.53 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 1.98 (t, J=13.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.29 (m, 12H), 1.28 - 0.96 (m, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). L C M S R <sub>t</sub> = 1 . 5 5 6 m i n ( 2 分間のクロマトグラフィー )、1 0 - 8 0 A B、C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 7 1、実測値 4 7 1 . 3 .

## 【 0 2 8 6】

実施例 2 4 . 化合物 2 3 の合成。

## 【化 8 9】



A 3 0 ( 1 1 0 m g 、 2 9 1  $\mu$  m o l ) の 3 m L の T H F 中の撹拌溶液に、( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) マグネシウムブロミド ( 0 . 5 M ; 5 . 8 m L 、 2 . 9 m m o l ) を 2 5 で滴下により添加した。2 5 で 1 2 時間撹拌した後、L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして E t O A c ( 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L  $\times$  2 ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この反応混合物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  2 5  $\times$  1 0  $\mu$  m、勾配 : 8 0 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N、B = アセトニトリル )、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、2 3 ( 2 8 . 4 m g ) を固体として得た。

## 【 0 2 8 7】

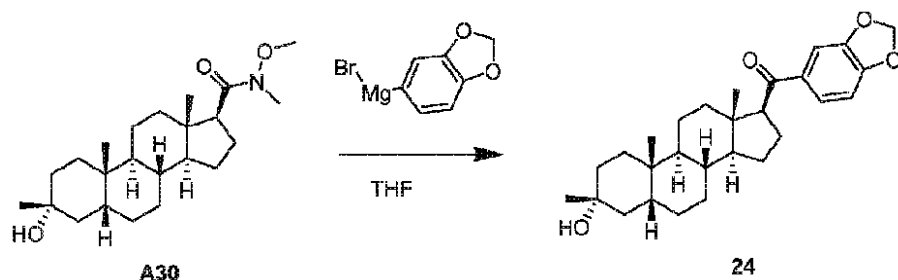
<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 400MHz): = 7.38 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.35 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.96 (t, J=13.2 Hz, 1H), 1.73-1.90 (m, 3H), 1.69 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.33-1.54 (m, 12H), 1.21-1.28 (m, 5H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.01-1.08 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). L C M S R <sub>t</sub> = 3 . 4 1 7 m i n ( 4 . 0 分間のクロ

マトグラフィー)、10-80AB、 $C_{27}H_{36}F_2O_2$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値430.3、実測値413.0 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

【0288】

実施例25. 化合物24の合成。

【化90】



10

A30 (110 mg, 291  $\mu$ mol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、ベンゾ[ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルマグネシウムブロミド ( 0 . 5 M ; 5 . 8 mL、2 . 9 mmol ) を25 で滴下により添加した。25 で12時間攪拌した後、LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc ( 50 mL  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL  $\times$  2 ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この反応混合物を、さらなる精製のためにHPLC分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C 18 150  $\times$  25  $\times$  10  $\mu$ m、勾配 : 80 ~ 100 % B ( A = 0 . 05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル )、流量 : 25 mL / 分 ) により精製して、24 ( 21 . 1 mg ) を固体として得た。

20

【0289】

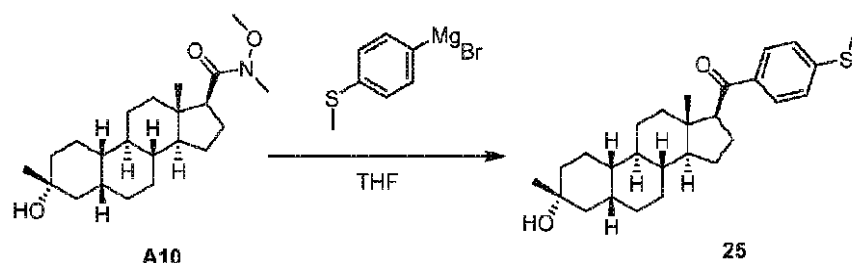
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ): = 7.50 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.41 ( s, 1H ), 6.84 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 6.04 ( s, 2H ), 3.40 ( t, J=8.6 Hz, 1H ), 2.37-2.45 ( m, 1H ), 1.97 ( t, J=13.6 Hz, 1H ), 1.81-1.90 ( m, 1H ), 1.64-1.79 ( m, 3H ), 1.29-1.55 ( m, 12H ), 1.27 ( s, 3H ), 1.23 ( br. s, 2H ), 1.10-1.19 ( m, 2H ), 1.00-1.08 ( m, 1H ), 0.92 ( s, 3H ), 0.59 ( s, 3H ). LCMS Rt = 3 . 309 min ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー )、10-80AB、 $C_{28}H_{39}O_4$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値439.3、実測値439.1.

30

【0290】

実施例26. 化合物25の合成。

【化91】



40

A10 (100 mg, 0.275 mmol) のTHF ( 3 mL ) 中の溶液に、( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) マグネシウムブロミド ( 5 . 5 mL、THF中0.5 M ) を添加した。この混合物を20 で3.5時間攪拌した。この混合物に、飽和NH<sub>4</sub>Cl ( 5 mL ) を添加した。その有機相をDCM ( 5 mL  $\times$  2 ) で抽出し、飽和NaCl ( 8 mL  $\times$  2 ) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、prep. HPLC<sup>1</sup>により精製して、25 ( 32 mg ) を固体として得た。

【0291】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.81 ( d, J=8.5 Hz, 2H ), 7.25-7.22 ( m, 2H ), 3.45 ( t, J=8.8 Hz, 1H ), 2.56 - 2.35 ( m, 4H ), 1.84 - 1.72 ( m, 5H )

50

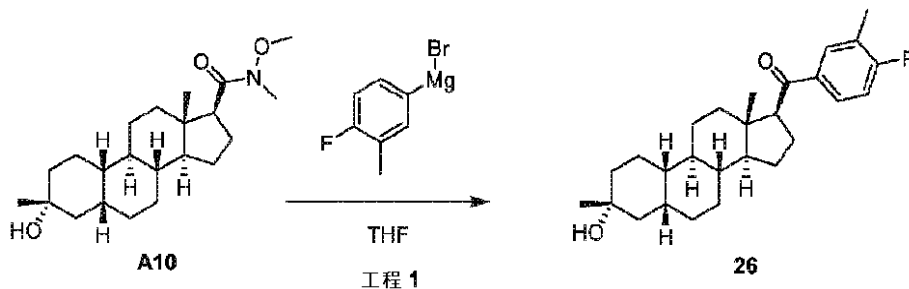
, 1.53 - 1.25 (m, 18H), 1.20 - 0.84 (m, 3H), 0.59 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.476 min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $C_{27}H_{39}O_2S$  [M+H]<sup>+</sup> のMS ESI 計算値 427.3、実測値 409 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

【0292】

実施例 27. 化合物 26 の合成。

【化 9 2】



10

A10 (100 mg, 0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、(4-フルオロ-3-メチルフェニル) マグネシウムブロミド (2.75 mL) を 2 時間かけて 25 で添加し、この時点で、LC-MS は、反応が完了したことを示した。NH<sub>4</sub>Cl の水溶液 (5 mL) をこの反応混合物に 25 で滴下により添加し、そして EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。その有機層を濾過し、そして減圧下で濃縮して粗混合物を得、これを HPLC により精製して、26 (47.5 mg) を固体として得た。

20

【0293】

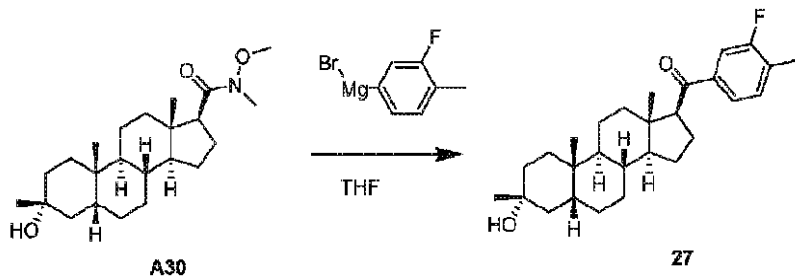
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) = 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.06 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 5H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.61 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 7H), 1.33 - 1.24 (m, 6H), 1.22 - 1.05 (m, 2H), 1.03 - 0.88 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 1.285 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{38}FO_2$  [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 413、実測値 413.

30

【0294】

実施例 28. 化合物 27 の合成。

【化 9 3】



40

A30 (110 mg, 291 μmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、(3-フルオロ-4-メチルフェニル) マグネシウムブロミド (0.5 M、5.8 mL、2.9 mmol) を 25 で滴下により添加した。25 で 12 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして EtOAc (50 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL × 2) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この反応混合物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm、勾配: 88 ~ 88 % B (A = 0.05 % HCl-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、27 (42.4 mg) を固体と

50

して得た。

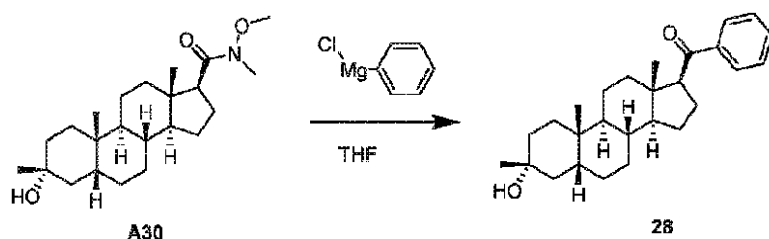
【0295】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): = 7.48-7.61 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 3.41 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.33 (d,  $J=1.4$  Hz, 3H), 1.97 (t,  $J=13.2$  Hz, 1H), 1.87 (ddd,  $J=13.8$ , 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.33-1.56 (m, 12H), 1.22-1.29 (m, 5H), 0.99-1.18 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). LCMS Rt = 3.322 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 427.3、実測値 409.1 ( $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ).

【0296】

実施例 29. 化合物 28 の合成。

【化 94】



A30 (110 mg、291  $\mu\text{mol}$ ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、フェニルマグネシウムクロリド (0.5 M; 5.8 mL、2.9 mmol) を 25 で滴下により添加した。25 で 12 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして EtOAc (50 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL  $\times$  2) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Gemini 150  $\times$  25 5  $\mu$ 、勾配: 69 ~ 94 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、28 (48.4 mg、291  $\mu\text{mol}$ ) を固体として得た。

【0297】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): = 7.88 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 3.50 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.36-2.52 (m, 1H), 1.98 (t,  $J=13.2$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.68 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H), 1.32-1.55 (m, 13H), 1.21-1.29 (m, 5H), 0.99-1.17 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 3.253 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 395.3、実測値 377.0 ( $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ).

【0298】

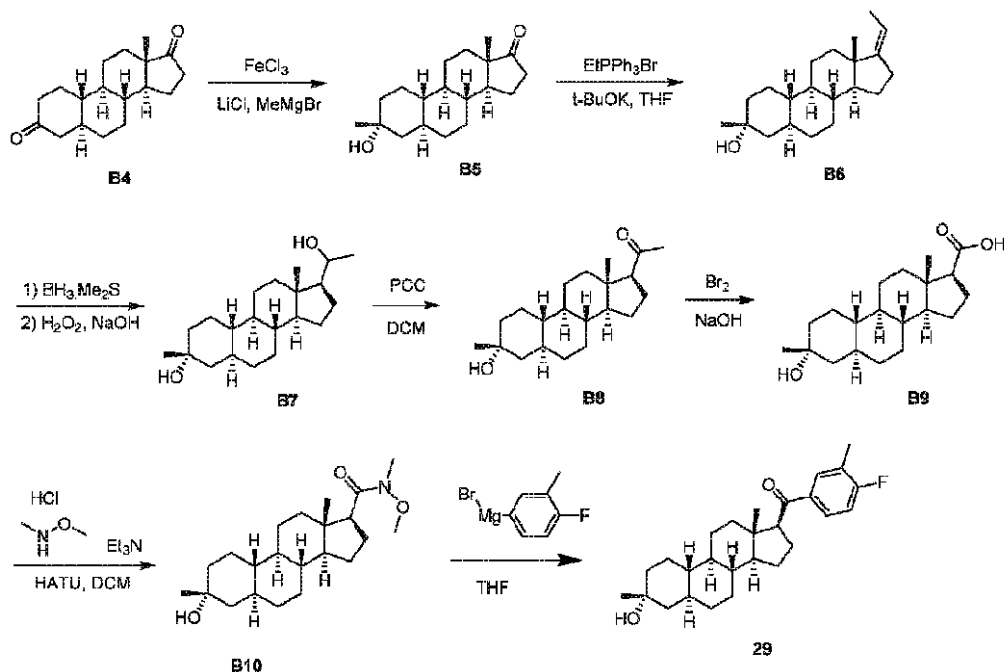
実施例 30. 化合物 29 の合成。

10

20

30

## 【化 9 5】



10

## 【 0 2 9 9 】

20

工程 1. 無水 THF (400 mL) を窒素雰囲気下 10 に冷却し、そして無水 LiCl (12.8 g、304 mmol) を一度に添加した。この混合物を 30 分間攪拌し、その後、透明な溶液が得られた。この混合物に、無水 FeCl<sub>3</sub> (25.7 g、159 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに 30 分間攪拌した。この反応混合物を -35 に冷却し、そして内部温度を -35 ~ -30 に維持しながら、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M、193 mL、580 mmol) を滴下により添加した。上記混合物を -30 で 30 分間攪拌した。B4 (40 g、145 mmol) を一度に添加した。内部温度を -20 にし、-15 ~ -20 で 2 時間維持した。TLC は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を HCl 水溶液 (2 M、200 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を NaOH 水溶液 (10%, 300 mL × 2) およびブライン (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc から磨砕して、B5 (25.0 g、59.3%) を固体として得た。

30

## 【 0 3 0 0 】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.44-2.40 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89-1.57 (m, 7H), 1.54-1.03 (m, 16H), 0.87 (s, 3H), 0.73-0.70 (m, 2H).

## 【 0 3 0 1 】

工程 2. エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (152 g、412 mmol) の THF (600 mL) 中の溶液に、t-BuOK (46.1 g、412 mmol) の溶液を 25 で添加した。この混合物を 60 に加熱し、そして 1 時間攪拌した。B5 (30.0 g、103 mmol) を添加した。この混合物を 60 で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。この混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラム (PE / EtOAc = 100 / 1) により精製して、B6 (30 g、96.4%) を固体として得た。

40

## 【 0 3 0 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.12-5.09 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 3H), 1.86-1.58 (m, 8H), 1.56-0.99 (m, 17H), 0.87 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 2H).

## 【 0 3 0 3 】

50

工程 3 . B 6 ( 4 0 g 、 1 3 2 m m o l ) の T H F ( 3 0 0 m L ) 中の溶液に、ジメチルスルフィドボラン ( 1 3 2 m L 、 1 . 3 2 m o l ) を 0 で滴下により添加した。この混合物を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。0 に冷却した後、N a O H の溶液 ( 2 2 0 m L 、 3 M ) を非常にゆっくりと添加した。添加が完了した後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 1 5 0 m L 、 3 3 % ) をゆっくりと添加し、そして内部温度を 1 0 未満に維持した。得られた溶液を 2 5 で 2 時間撹拌した。得られた溶液を濾過し、そして濾液を E t O A c ( 5 0 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 N a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 0 0 m L × 2 ) 、ブライン ( 5 0 0 m L ) で洗浄し、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、B 7 ( 4 0 g 、粗製 ) を固体として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

## 【 0 3 0 4 】

工程 4 . B 7 ( 4 0 g 、 1 2 4 m m o l ) およびシリカゲル ( 4 4 g ) の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 4 0 0 m L ) 中の溶液に、ピリジニウムクロクロメート ( 5 3 . 4 g 、 2 4 8 m m o l ) を 2 5 で添加した。この混合物を 2 5 で 2 時間撹拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。この混合物を濾過し、そしてフィルターケーキを C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 0 0 m L × 2 ) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラム ( P E / E t O A c = 1 0 / 1 ~ 1 / 1 で溶出 ) により精製して、B 8 ( 3 4 g 、 8 6 . 2 % ) を固体として得た。

## 【 0 3 0 5 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, C D C l<sub>3</sub> ) 2.55-2.51 ( m, 1H), 2.20-2.10 ( m, 4H), 2.00-1.64 ( m, 4H), 1.60-0.99 ( m, 20H), 0.75-0.69 ( m, 3H), 0.60 ( s, 3H).

20

## 【 0 3 0 6 】

工程 5 . B 8 ( 1 0 . 0 g 、 3 1 . 3 m m o l ) のジオキサン / H<sub>2</sub>O ( 4 0 0 m L / 1 2 0 m L ) 中の溶液に、次亜臭素酸ナトリウム ( 1 5 0 0 m L ) [ N a O H ( 1 6 3 g ) 、二臭素 ( 5 4 . 1 m L ) 、ジオキサン ( 6 0 0 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 8 0 0 m L ) から調製 ] を 0 で添加した。得られた混合物を 2 5 で 2 4 時間撹拌した。T L C が、反応が完了した ( c o m p e l e t e d ) ことを示した後、飽和 N a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 ( 4 0 0 m L ) を添加し、その後、H C l 水溶液 ( 4 5 0 m L 、 1 M ) をこの混合物に添加した。この混合物を p H = 6 に調整すると、白色固体が沈殿した。この固体を濾過し、そしてフィルターケーキを水 ( 3 0 0 m L × 2 ) で洗浄し、減圧中で乾燥させて、B 9 ( 9 . 5 、 9 5 . 0 % ) を固体として得た。

30

## 【 0 3 0 7 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, D M S O - d<sub>6</sub> ) 11.89 ( br, 1H), 3.87 ( s, 1H), 2.29-2.26 ( m, 1H), 2.00-1.93 ( m, 2H), 1.65-1.15 ( m, 9H), 1.13-0.91 ( m, 13H), 0.85-0.75 ( m, 5H).

## 【 0 3 0 8 】

工程 6 . B 9 ( 1 2 . 2 g 、 3 8 . 0 m m o l ) 、 N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 7 . 4 1 g 、 7 6 . 0 m m o l ) 、 H A T U ( 1 7 . 3 g 、 4 5 . 5 m m o l ) および E t<sub>3</sub>N ( 2 1 . 0 m L 、 1 5 2 m m o l ) の 3 0 0 m L の無水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の混合物を 2 5 で 1 8 時間撹拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。この混合物を水 ( 2 0 0 m L ) で処理し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 3 0 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機相を H C l 水溶液 ( 2 0 0 m L 、 1 M ) 、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 m L ) 、およびブライン ( 3 0 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラム ( P E / E t O A c = 5 / 1 ) により精製して、B 1 0 ( 1 3 . 0 g 、 9 4 . 2 % ) を固体として得た。

40

## 【 0 3 0 9 】

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub>, 400MHz ) 3.64 ( s, 3H), 3.20 ( s, 3H), 2.80 ( br, 1H), 2.25-2.15 ( m, 1H), 1.81-1.57 ( m, 8H), 1.33-1.00 ( m, 16H), 0.74 ( s, 3H), 0.69-0.60 ( m, 2H).

## 【 0 3 1 0 】

50

工程 7. B10 (100 mg、275  $\mu$ mol) の THF (3 mL) 中の溶液に、(4-フルオロ-3-メチルフェニル) マグネシウムブロミド (2.74 mL、1.37 mmol) を 25 で滴下により添加した。この混合物を 25 で 3 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。次いで、この反応物を減圧中で濃縮した。その残渣を、さらなる精製のために prep-HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 80 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - アセトニトリル、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、29 (46.9 mg) を固体として得た。

#### 【0311】

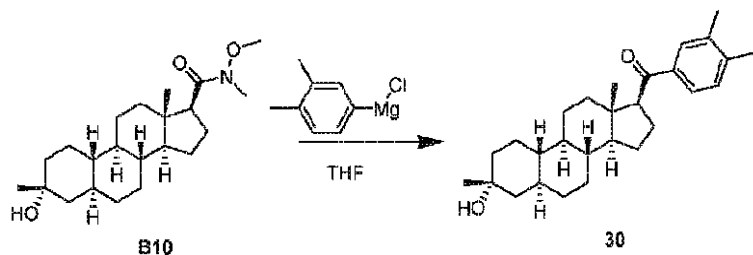
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  = 7.69-7.80 (m, 2H), 7.04 (t,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 3.45 (t,  $J$ =8.6 Hz, 2H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56-1.79 (m, 8H), 1.26-1.42 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 0.97-1.16 (m, 6H), 0.65-0.79 (m, 2H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 3.457 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$  [M + H] $^+$  の MS ESI 計算値 413.28、実測値 413.2 [M + H] $^+$ .

10

#### 【0312】

実施例 31. 化合物 30 の合成。

#### 【化 96】



20

B10 (100 mg、275  $\mu$ mol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、(3,4-ジメチルフェニル) マグネシウムクロリド (0.5 M; 2.74 mL、1.37 mmol) を 25 で滴下により添加した。25 で 12 時間撹拌した後、LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして EtOAc (50 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL  $\times$  2) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 80 ~ 93 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、30 (28 mg) を固体として得た。

30

#### 【0313】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 7.68 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 3.48 (t,  $J$ =8.6 Hz, 1H), 2.28-2.46 (m, 7H), 1.63-1.78 (m, 6H), 1.25-1.55 (m, 8H), 1.20 (s, 3H), 0.86-1.18 (m, 7H), 0.65-0.77 (m, 2H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 3.488 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$  [M + H] $^+$  の MS ESI 計算値 409.3、実測値 409.1.

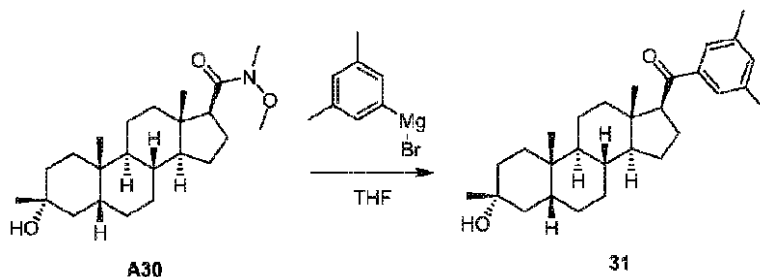
40

#### 【0314】

実施例 32. 化合物 31 の合成。



## 【化 9 7】



A 3 0 ( 1 0 0 m g 、 2 6 4  $\mu$  m o l ) の 3 m L の T H F 中 の 攪 拌 溶 液 に 、 ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) マグネシウムブロミド ( 0 . 5 M ; 2 . 6 2 m L 、 1 . 3 1 m m o l ) を 2 5 で滴下により添加した。2 5 で 1 2 時間攪拌した後、L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてE t O A c ( 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L  $\times$  2 ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、勾配 : 8 0 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、3 1 ( 1 5 . 3 m g ) を固体として得た。

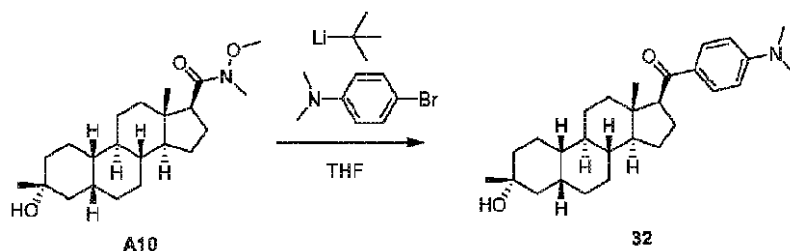
## 【 0 3 1 5 】

<sup>1</sup>H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : = 7.46 ( s , 2 H ) , 7.16 ( s , 1 H ) , 3.46 ( t , J = 8.8 H z , 1 H ) , 2.36 ( s , 7 H ) , 1.97 ( t , J = 13.2 H z , 1 H ) , 1.82-1.89 ( m , 1 H ) , 1.74 ( b r . s . , 4 H ) , 1.31-1.51 ( m , 9 H ) , 1.20-1.31 ( m , 6 H ) , 0.97-1.20 ( m , 4 H ) , 0.91 ( s , 3 H ) , 0.58 ( s , 3 H ) . L C M S R t = 3 . 4 7 8 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 1 0 - 8 0 A B 、 C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 2 3 . 3 、実測値 4 0 5 . 1 [ M - H <sub>2</sub> O ] <sup>+</sup> .

## 【 0 3 1 6 】

実施例 3 3 . 化合物 3 2 の合成。

## 【化 9 8】



## 【 0 3 1 7 】

4 - ブロモ - N , N - ジメチルアニリン ( 1 . 3 M 、 1 . 9 2 m L 、 2 . 5 0 m m o l ) の攪拌溶液に、t e r t - ブチルリチウムを - 7 8 で滴下により添加した。 - 7 8 で 2 時間攪拌した後、A 1 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l ) を添加した。この混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を N H <sub>4</sub> C l ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物をE t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のためにH P L C 分離 ( カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  m 、勾配 : 8 5 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、3 2 ( 1 1 . 9 m g ) を固体として得た。

## 【 0 3 1 8 】

<sup>1</sup>H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : = 7.87 ( d , J = 9.0 H z , 2 H ) , 6.65 ( d , J = 9.0 H z , 2 H ) , 3.46 ( t , J = 8.6 H z , 1 H ) , 3.06 ( s , 6 H ) , 2.38-2.51 ( m , 1 H ) , 1.78-1.90 ( m , 3 H ) , 1.69-1.77 ( m , 2 H ) , 1.58-1.67 ( m , 2 H ) , 1.29-1.57 (

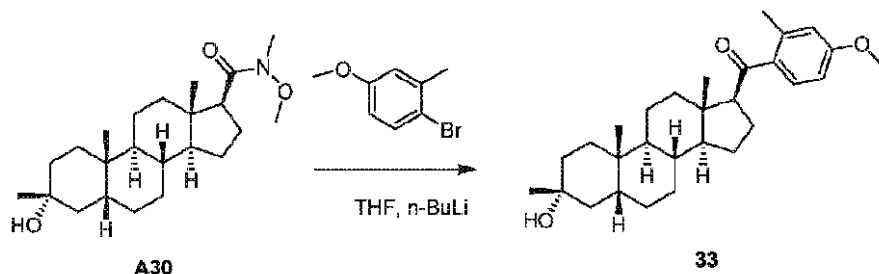
m, 12H), 1.27 (s, 4H), 1.05-1.18 (m, 2H), 0.89-1.01 (m, 1H), 0.62 (s, 3H).

L C M S  $R_t = 2.443 \text{ min}$  (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A B、 $C_{28}H_{42}NO_2$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値424.31、実測値424.1.

【0319】

実施例34. 化合物33の合成。

【化99】



1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン (2.5 M; 0.524 mL、1.31 mmol) の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウムを - 78 で滴下により添加した。 - 78 で2時間攪拌した後、A30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL x 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、そして減圧下でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4  $\mu$ m 5  $\mu$ 、勾配: 75 ~ 100% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、33 (13.5 mg) を固体として得た。

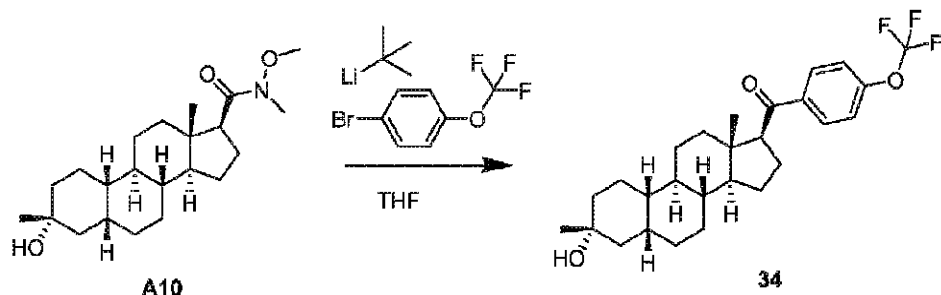
【0320】

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz): = 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.69-6.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.33 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.32-1.50 (m, 8H), 1.22-1.30 (m, 7H), 0.96-1.17 (m, 5H), 0.87-0.92 (m, 3H), 0.60 (s, 3H). L C M S  $R_t = 3.478 \text{ min}$  (3.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 C D、 $C_{29}H_{43}O_3$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値439.31、実測値439.3.

【0321】

実施例35. 化合物34の合成。

【化100】



1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (330 mg、1.37 mmol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 2.0 mL、2.61 mmol) を - 78 で滴下により添加した。 - 78 で2時間攪拌した後、A10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を  $NH_4Cl$  (3

0 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 80 ~ 100% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、34 (57 mg) を固体として得た。

【0322】

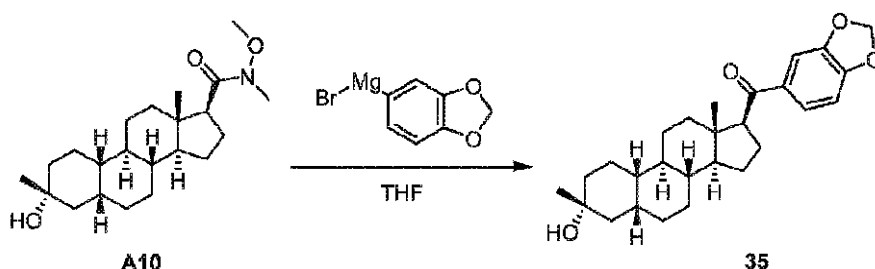
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): = 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 3.45 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 5H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 3H), 1.37 (d, J=12.6 Hz, 6H), 1.24 -1.33 (m, 7H), 1.06-1.17 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 3.467 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 465.26、実測値 447.2 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

10

【0323】

実施例 36. 化合物 35 の合成。

【化101】



20

A10 (100 mg, 0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、ベンゾ [d] [1,3] ジオキソル - 5 - イルマグネシウムブロミド (5.5 mL, 95%) を添加した。この混合物を 20 で 3.5 時間撹拌した。TLC が、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成されたら、この混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 mL) を添加した。その有機相を DCM (5 mL × 2) で抽出し、飽和 NaCl 水溶液 (8 mL × 2) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、分取 HPLC により精製して、35 (30 mg) を固体として得た。

30

【0324】

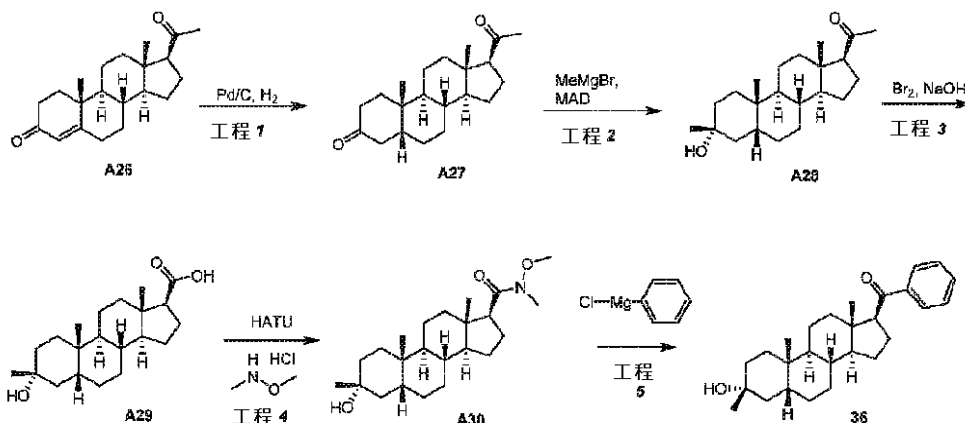
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.40 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.25 (m, 17H), 1.19 - 0.87 (m, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.391 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 425.26、実測値 407 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

40

【0325】

実施例 37. 化合物 36 の合成。

## 【化 1 0 2】



10

## 【 0 3 2 6】

工程 1 . A 2 6 ( 4 0 g、1 2 7 m m o l ) および P d / C ( 4 g ) の酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) および T H F ( 2 0 0 m L ) 中の混合物を H ( 1 5 p s i ) 下 2 5 ° で 4 時間 攪拌した。T L C ( P E : E A = 5 : 1 ) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濾過し、そしてフィルターケーキを酢酸エチル ( 4 0 m L × 5 ) で洗 浄した。合わせた有機相を減圧中で濃縮して、A 2 7 ( 4 1 g、粗製 ) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) = 2.69 ( t, J=14.1 Hz, 1H ), 2.61 - 2.48 ( m, 1H ), 2.43 - 2.25 ( m, 1H ), 2.24 - 1.96 ( m, 8H ), 1.95 - 1.78 ( m, 2H ), 1.75 - 1.07 ( m, 15H ), 1.03 ( s, 3H ), 0.64 ( s, 3H )

## 【 0 3 2 7】

工程 2 . 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルフェノール ( 1 7 0 g、7 7 4 m m o l ) のトルエン ( 1 5 0 m L ) 中の溶液に、トリメチルアルミニウム ( 1 9 3 m L、3 8 7 m m o l、トルエン中 2 . 0 M ) を N<sub>2</sub> 雰囲気下 2 5 ° 未満で滴下により添加した。得られた混合物を 2 5 ° で 1 時間 攪拌した。トルエン ( 5 0 m L ) 中の A 2 7 ( 4 1 g、1 2 9 m m o l ) を - 7 8 ° で添加した。この混合物を - 7 8 ° で 1 時間 攪拌した。メチルマグネシウムブロミド ( 1 2 9 m L、3 8 7 m m o l、ジエチルエーテル中 3 . 0 M ) を - 7 8 ° で添加した。この反応混合物を - 7 8 ° で 4 時間 攪拌した。T L C ( P E : E A = 2 : 1 ) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物を飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液 ( 2 0 m L ) によってクエンチし、酢酸エチル ( 1 5 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機相をブライン ( 1 5 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させた。酢酸エチル溶媒をエバポレートして粗固体を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー ( P E / E t O A c = 7 / 1 ) により精製して、所望の生成物 A 2 8 ( 3 6 g ) を淡色 固体として得た。

30

## 【 0 3 2 8】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) = 2.58 - 2.46 ( m, 1H ), 2.22 - 2.09 ( m, 4H ), 2.06 - 1.79 ( m, 3H ), 1.78 - 0.99 ( m, 25H ), 0.94 ( s, 3H ), 0.59 ( s, 3H ).

40

## 【 0 3 2 9】

工程 3 . 液体臭素 ( 5 . 7 6 g、3 6 . 0 m m o l ) を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 8 . 0 m L、3 M、1 4 4 m m o l ) に 0 ° でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷ジオキサン ( 1 0 m L ) で希釈し、そして 1 A 2 8 ( 4 g、1 2 . 0 m m o l ) のジオキサン ( 1 5 m L ) および水 ( 1 0 m L ) 中の攪拌 溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、そして白色沈殿物 が形成された。この反応混合物を 2 5 ° で 1 6 時間 攪拌した。残りの酸化試薬を N a<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>3</sub> 水溶液 ( 3 0 m L ) によりクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合 物を 8 0 ° で加熱した。この溶液を塩酸 ( 3 N ) で酸性化すると、白色沈殿物が生じた。

50

この固体を濾過し、そして水 (100 mL × 3) で洗浄して白色固体を得、これを減圧中で乾燥させて、A 29 (4.01 g、100%) を固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)

#### 【0330】

工程4. A 29 (4.01 g、11.9 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.64 g、47.6 mmol) の DMF (40 mL) 中の懸濁液に、HATU (9.04 g、23.8 mmol) を 25 で添加した。DIPEA (15.3 g、119 mmol) を得られた混合物に添加した。この反応混合物を 25 で2時間攪拌した。TLC (PE : EA = 2 : 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。H<sub>2</sub>O (500 mL) をこの反応混合物に 25 で添加した。この混合物中の沈殿物を濾過して淡色固体を得、これを水 (40 mL × 3) で洗浄し、減圧中で乾燥させて、A 30 (4.31 g、95.9%) を固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)

#### 【0331】

工程5. B 30 (0.1 g、0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、フェニルマグネシウムクロリド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この反応混合物を 15 で16時間攪拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (5 mL) を添加し、次いで、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、36 (20.6 mg) を固体として得た。

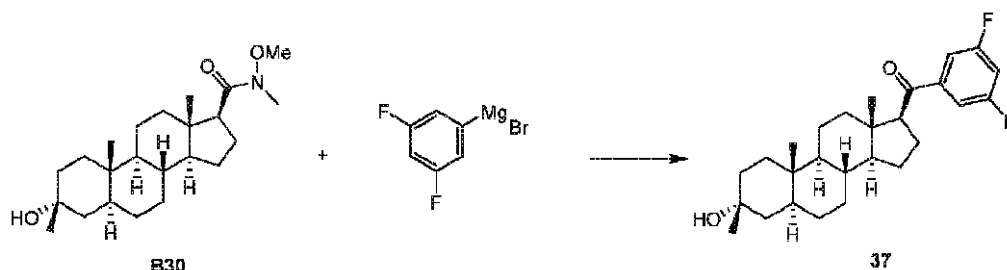
#### 【0332】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.88-7.86 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.80-0.72 (m, 25H), 0.70 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.466 min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 395.29、実測値 377 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

#### 【0333】

実施例 38. 化合物 37 の合成。

#### 【化103】



B 30 (0.1 g、0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、(3,5 - ジフルオロフェニル) マグネシウムブロミド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この反応混合物を 15 で16時間攪拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (5 mL) を添加し、次いで、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、37 (14.2 mg) を固体として得た。

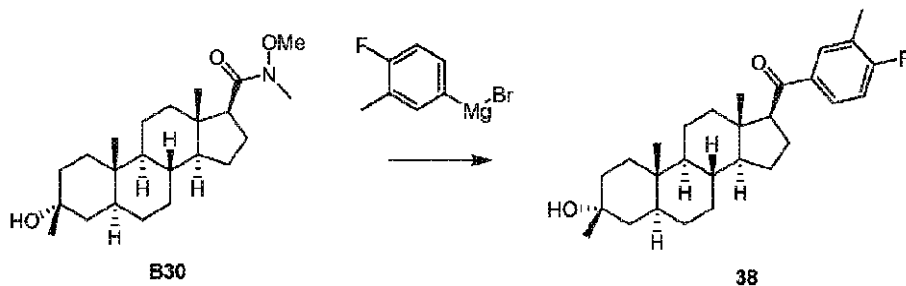
#### 【0334】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.19 (s, 19H), 0.72 (s, 4H), 0.59 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.540$  min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値431.27、実測値413  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

【0335】

実施例39. 化合物38の合成。

【化104】



B30 (0.1 g, 0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) マグネシウムブロミド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を  $\text{N}_2$  下で添加した。この反応混合物を 15 で 1.5 時間撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (5 mL) を添加し、次いで、 $\text{EtOAc}$  (2 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、38 (38.6 mg) を固体として得た。

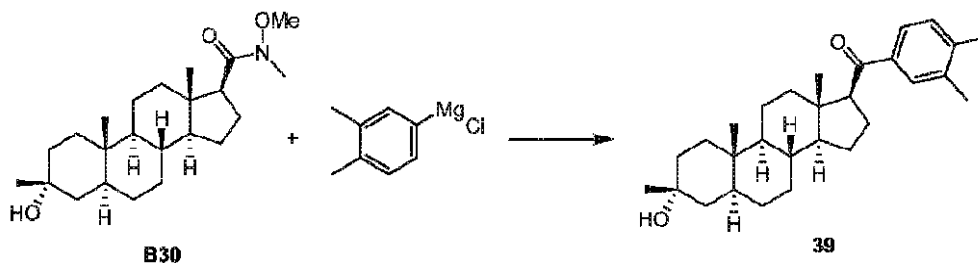
【0336】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76-7.68 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.60-0.72 (m, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.534$  min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値427、実測値427.

【0337】

実施例40. 化合物39の合成。

【化105】



B30 (0.1 g, 0.264 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、(3, 4 - ジメチルフェニル) マグネシウムクロリド (5.26 mL、2.63 mmol、THF 中 0.5 M) を  $\text{N}_2$  下で添加した。この反応混合物を 15 で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が終了したことを示し、そして所望の MS ピークが見られた。この反応混合物に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (5 mL) を添加し、次いで、 $\text{EtOAc}$  (2 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして prep-HPLC により精製して、39 (27.8 mg) を固体として得た。

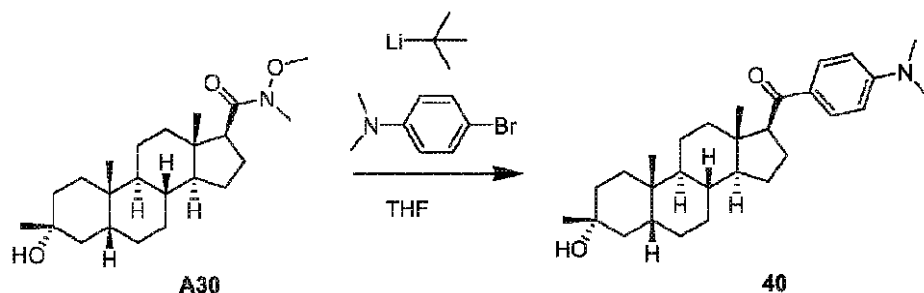
【0338】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H),

2.31 (s, 6H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.61 - 1.05 (m, 20H), 1.04 - 0.89 (m, 1H), 0.82 - 0.73 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.536 min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値423、実測値423。  
【0339】

実施例41. 化合物40の合成。

【化106】



4 - ブロモ - N , N - ジメチルアニリン ( 262 mg、1.31 mmol ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1.3 M ; 1.92 mL、2.50 mmol ) を - 78 で滴下により添加した。 - 78 で2時間攪拌した後、A30 ( 100 mg、0.264 mmol ) を添加した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物をEtOAc ( 20 mL × 2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のためにHPLC分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配 : 75 ~ 100 % B ( A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル )、流量 : 30 mL / 分 ) により精製して、40 ( 11.2 mg ) を固体として得た。

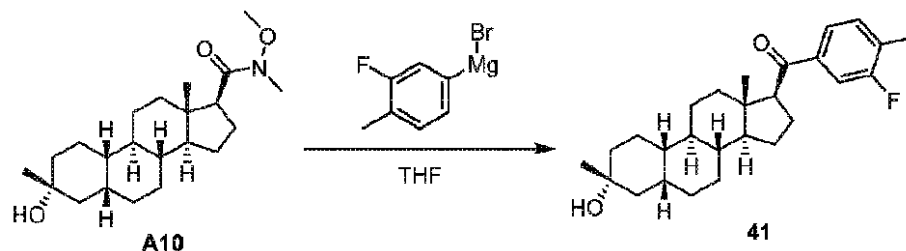
【0340】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): = 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.39-2.45 (m, 1H), 1.99 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.84 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.35-1.51 (m, 9H), 1.20-1.29 (m, 6H), 1.10-1.18 (m, 2H), 1.04 (dd, J=14.6 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 2.511 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 30 AB、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値438.33、実測値438.1。

【0341】

実施例42. 化合物41の合成。

【化107】



A10 ( 100 mg、0.275 mmol ) の THF ( 3 mL ) 中の溶液に、( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) マグネシウムブロミド ( 5.5 mL、95 % ) を添加した。この混合物を20 で3.5時間攪拌した。TLCが、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成されたら、この混合物に、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 ( 5 mL ) を添加した。その有機相をDCM ( 5 mL × 2 ) で抽出し、飽和NaCl水溶液 ( 8 mL × 2 ) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、分取HPLCにより2回精製して

、41 (58 mg) を固体として得た。

【0342】

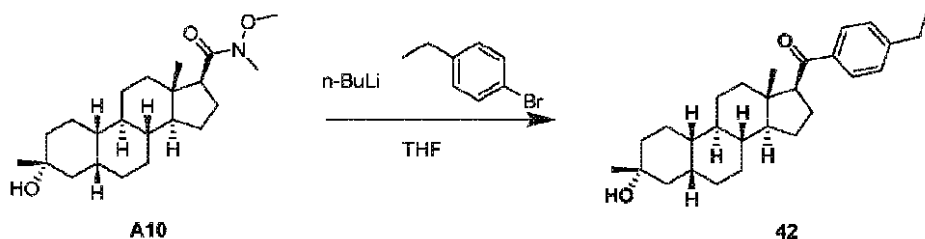
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.59-7.49 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.41 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.32 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 17H), 1.18-1.04 (m, 2H), 1.00-0.84 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.476$  min (2分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値413.28、実測値395  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

【0343】

実施例43. 化合物42の合成。

10

【化108】



1-ブロモ-4-エチルベンゼン (305 mg、1.65 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、ブチルリチウム (0.66 mL、0.825 mmol) を -68 で滴下により添加した。この混合物を -68 で2時間撹拌した。1 mL のTHF中のA10 (120 mg、0.33 mmol) を -68 で滴下により添加した。この反応物を -68 で2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応を $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物をprep-HPLCにより精製して、42 (46.4 mg、0.113 mmol) を固体として得た。

20

【0344】

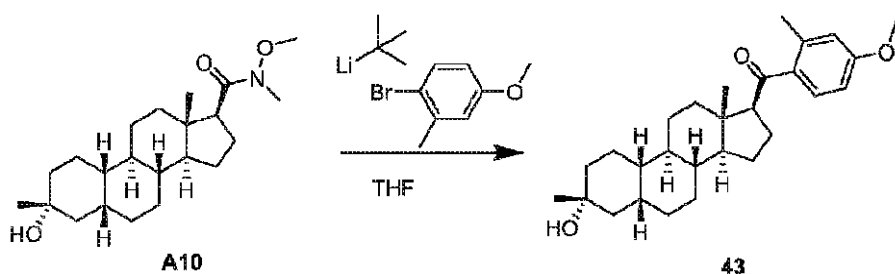
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.49 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.70 (q,  $J=7.7$  Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 5H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 5H), 1.34 - 1.21 (m, 11H), 1.20 - 1.01 (m, 2H), 1.00 - 0.84 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). LCMS  $t_R = 1.299$  min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  のMS ESI計算値408、実測値408。

30

【0345】

実施例44. 化合物43の合成。

【化109】



40

【0346】

1-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (275 mg、1.37 mmol) の3 mLのTHF中の撹拌溶液に、tert-ブチルリチウム (1.3 M、2.00 mL、2.61 mmol) を -78 で滴下により添加した。 -78 で2時間撹拌した後、A

50



10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を -78 で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物をEtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のためにHPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 70 ~ 100% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、42 (20 mg) を固体として得た。

【0347】

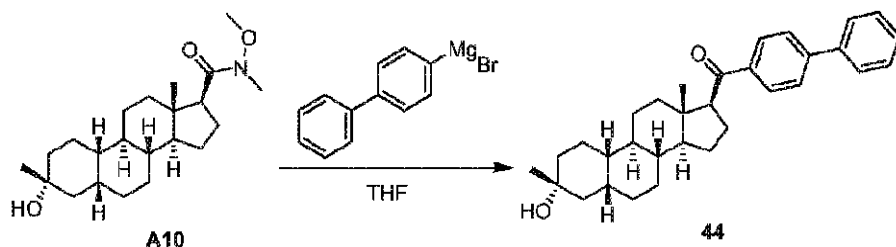
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 5H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.22-1.50 (m, 14H), 0.97-1.22 (m, 4H), 0.86-0.93 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 2.600 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> のMS ESI計算値425.3、実測値425.2.

10

【0348】

実施例45. 化合物44の合成。

【化110】



20

A10 (150 mg、0.412 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、[1,1'-ビフェニル]-4-イルマグネシウムブロミド (8.22 mL、THF中0.5 M) を添加した。この混合物を20 で3.5時間撹拌した (stirred)。TLCが、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成されたら、この混合物に、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 mL) を添加した。その有機相をDCM (5 mL × 2) で抽出し、飽和NaCl水溶液 (8 mL × 2) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、prep. HPLCにより精製して、44 (113 mg) を固体として得た。

30

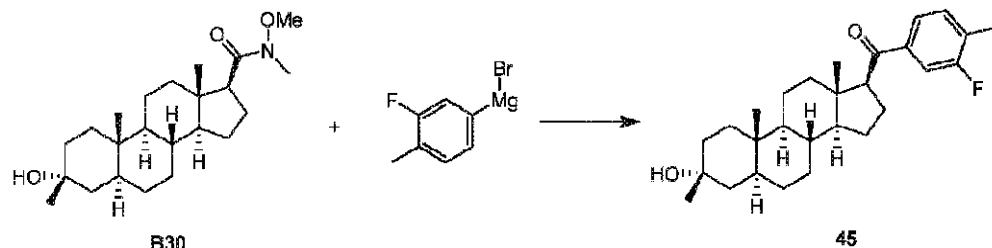
【0349】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 3.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 1.79 (d, J = 10.3 Hz, 5H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.51-0.88 (m, 20H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 1.081 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> のMS ESI計算値457.3、実測値439 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

【0350】

実施例46. 化合物45の合成。

【化111】



40

B30 (0.1 g、0.264 mmol) のTHF (2 mL) 中の溶液に、(3-フル

50

オロ - 4 - メチルフェニル) マグネシウムブロミド ( 5 . 2 6 m L 、 2 . 6 3 m m o l 、 T H F 中 0 . 5 M ) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この反応混合物を 1 5 で 1 6 時間攪拌した。L C M S は、反応が終了したことを示し、そして所望の M S ピークが見られた。この反応混合物に、飽和 N H<sub>4</sub> C l 溶液 ( 5 m L ) を添加し、次いで、E t O A c ( 2 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして p r e p - H P L C により精製して、4 5 ( 2 2 . 7 m g ) を固体として得た。

【 0 3 5 1 】

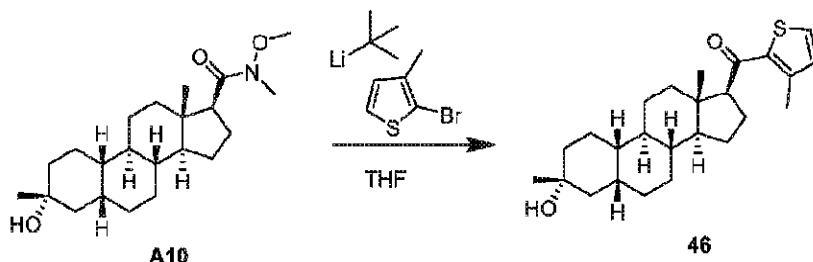
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub> ) 7.64 - 7.47 ( m, 2H), 7.25 - 7.17 ( m, 1H), 3.47 - 3.36 ( m, 1H), 3.10 - 2.91 ( m, 2H), 2.32 ( s, 4H), 1.87 - 1.06 ( m, 21H), 1.04 - 0.90 ( m, 1H), 0.71 ( s, 4H), 0.58 ( s, 3H). L C M S R t = 1 . 5 4 1 m i n ( 2 分間のクロマトグラフィー)、1 0 - 8 0 A B、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>FO<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 2 7、実測値 4 0 9 [ M - H<sub>2</sub>O ]<sup>+</sup>.

10

【 0 3 5 2 】

実施例 4 7 . 化合物 4 6 の合成。

【 化 1 1 2 】



20

2 - ブロモ - 3 - メチルチオフェン ( 2 4 2 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、t e r t - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 2 . 0 0 m L 、 2 . 6 1 m m o l ) を - 7 8 で滴下により添加した。 - 7 8 で 2 時間攪拌した後、A 1 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) を添加した。この混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を N H<sub>4</sub> C l ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L × 2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗 30 浄し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 × 3 0 m m × 4 μ m、勾配 : 8 0 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N、B = アセトニトリル )、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、4 6 ( 1 0 m g ) を固体として得た。

【 0 3 5 3 】

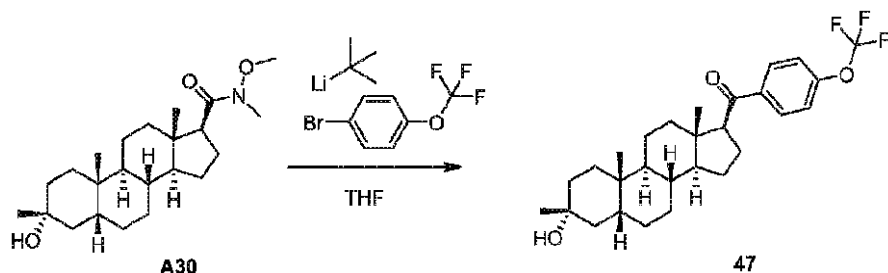
<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub>, 400MHz): = 7.37 ( d, J=5.0 Hz, 1H), 6.97 ( d, J=5.0 Hz, 1H), 3.16 ( t, J=8.8 Hz, 1H), 2.57 ( s, 3H), 2.31-2.42 ( m, 1H), 1.72-1.87 ( m, 5H), 1.65 ( d, J=13.6 Hz, 2H), 1.32-1.56 ( m, 12H), 1.2 8 ( s, 4H), 1.08-1.21 ( m, 2H), 0.93-1.06 ( m, 1H), 0.71 ( s, 3H). L C M S R t = 2 . 5 9 1 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー)、3 0 - 9 0 A B、C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 0 1 . 2 4、実測値 4 0 1 . 1 .

40

【 0 3 5 4 】

実施例 4 8 . 化合物 4 7 の合成。

## 【化 1 1 3】



1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (315 mg、1.31 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、1.92 mL、2.5 mmol) を - 78 で滴下により添加した。 - 78 で 2 時間攪拌した後、A30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 80 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、47 (19.3 mg) を固体として得た。

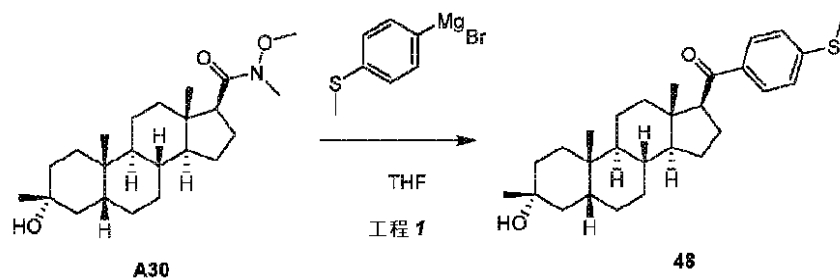
## 【0355】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): = 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.31-2.47 (m, 1H), 1.62-2.01 (m, 6H), 1.32-1.53 (m, 11H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.97-1.17 (m, 3H), 0.90 (br. s., 3H), 0.57 (br. s., 3H). LCMS Rt = 2.907 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 479.3、実測値 461.2 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> . .

## 【0356】

実施例 49 . 化合物 48 の合成。

## 【化 1 1 4】



A30 (100 mg、264 μmol) の無水 THF (2 mL) 中の溶液に、(4 - (メチルチオ) フェニル) マグネシウムブロミド (5.26 mL、0.5 M、2.63 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (1 mL) でクエンチし、減圧中で濃縮して残渣を得、これを Prep - HPLC (0.05 % HCl - ACN) により精製して、48 (65.4 mg) を固体として得た。

## 【0357】

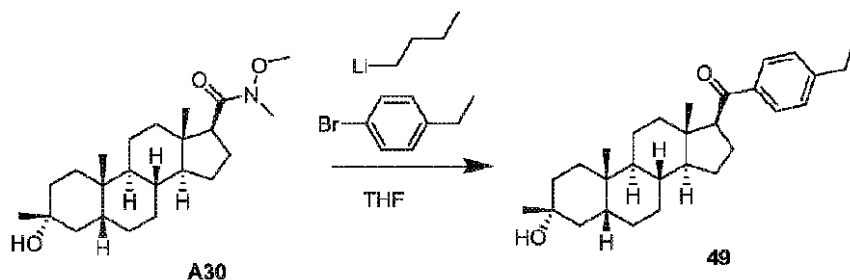
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.44 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.54 - 1.19 (m, 17H), 1.18 - 0.97 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). LCMS Rt = 1.441 min (2 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB

、 $C_{28}H_{41}O_2S[M+H]^+$  の MS ESI 計算値 441.3、実測値 441.3  
 $[M+H]^+$  .

【0358】

実施例 50 . 化合物 49 の合成。

【化 115】



10

1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (366 mg、1.98 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、ブチルリチウム (0.792 mL、1.98 mmol) を -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 2 時間撹拌した。1 mL の THF 中の A30 を -78 で滴下により添加した。この反応物を -78 で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。次いで、この反応を  $NH_4Cl$  (20 mL) でクエンチした。EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために prep-HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4  $\mu$ m、勾配: 85 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、49 (69.9 mg) を固体として得た。

20

【0359】

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 7.82 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 3.48 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.70 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.37-2.48 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.31-1.55 (m, 11H), 1.18-1.30 (m, 8H), 0.92-1.18 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

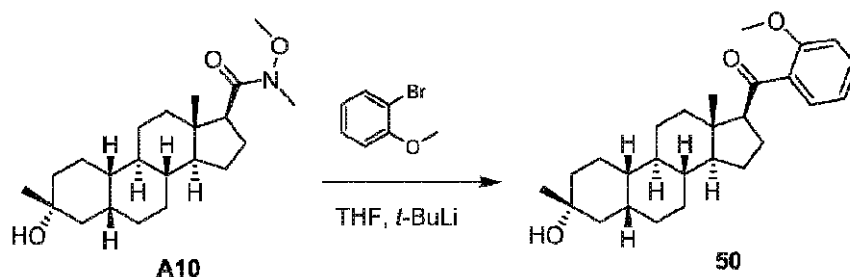
30

LCMS Rt = 3.492 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 A B、 $C_{29}H_{43}O_2[M+H]^+$  の MS ESI 計算値 423.32、実測値 405.1  $[M-H_2O]^+$  .

【0360】

実施例 51 . 化合物 50 の合成。

【化 116】



40

1 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン (514 mg、2.75 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、t - ブチルリチウム (3.80 mL、4.94 mmol) を -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 2 時間撹拌した。THF (1 mL) 中の A10 (100 mg、2.75 mmol) を -78 で滴下により添加した。この反応物を 15 で 2 時間撹拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和  $NH_4Cl$  (20 mL) でクエンチし、そして EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。合わ

50

せた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを *prep*-HPLC により精製して、50 (68 mg) を固体として得た。

【0361】

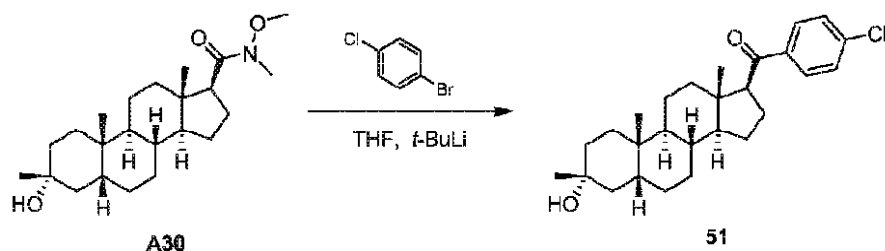
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30 - 7.44 (m, 2 H) 6.88 - 7.00 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.54 (t,  $J=8.91$  Hz, 1 H) 2.27 - 2.42 (m, 1 H) 1.53 - 1.89 (m, 8 H) 0.96 - 1.52 (m, 20 H) 0.79 - 0.92 (m, 1 H) 0.61 (s, 3 H). LCMS  $R_t = 1.593$  min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 411、実測値 411

10

【0362】

実施例 52 . 化合物 51 の合成。

【化 117】



20

1 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン (503 mg、2.63 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、*t*-ブチルリチウム (3.65 mL、4.75 mmol) を -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 2 時間撹拌した。THF (1 mL) 中の A30 (100 mg、2.75 mmol) を 15 で滴下により添加した。この反応物を 15 で 2 時間撹拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、そして EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを *prep*-HPLC により精製して、51 (38 mg) を固体として得た。

【0363】

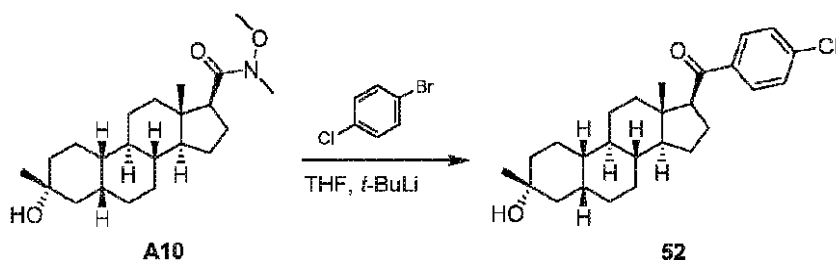
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.82 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 7.41 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 3.43 (t,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 2.33 - 2.49 (m, 1 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 1.63 - 1.91 (m, 4 H) 1.28 - 1.60 (m, 15 H) 0.98 - 1.28 (m, 10 H) 0.91 (s, 3 H) 0.58 (s, 3 H). LCMS  $R_t = 0.976$  min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClO}_2$   $[\text{M}]^+$  の MS ESI 計算値 430、実測値 429  $[\text{M}]^+$  .

【0364】

実施例 53 . 化合物 52 の合成。

【化 118】



40

1 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン (526 mg、2.75 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、*t*-ブチルリチウム (3.80 mL、4.94 mmol) を -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 2 時間撹拌した。THF (1 mL) 中の A10 (100 mg、2.75 mmol) を 15 で滴下により添加した。この反応物を 15

50

で2時間撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これをprep-HPLC分離により精製して、52 (60 mg) を固体として得た。

【0365】

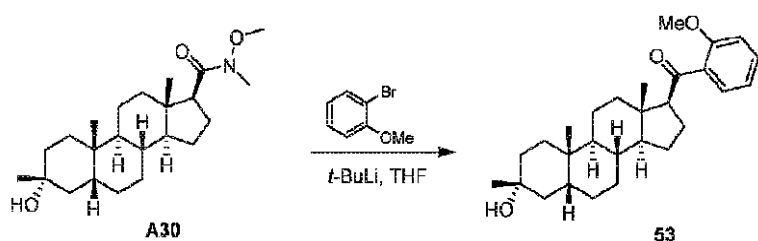
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 7.41 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 3.44 (t, J = 8.66 Hz, 1 H) 2.35-2.48 (m, 1 H) 1.71-1.87 (m, 5 H) 1.22-1.70 (m, 21 H) 1.02-1.21 (m, 2 H) 0.85-0.99 (m, 1 H) 0.60 (s, 3 H). LCMS Rt = 0.994 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 AB、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値416.3、実測値415 [M]<sup>+</sup>.

10

【0366】

実施例54. 化合物53の合成。

【化119】



20

1-ブロモ-2-メトキシベンゼン (491 mg, 2.63 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、t-ブチルリチウム (3.65 mL, 4.75 mmol) を-78 で滴下により添加した。この混合物を-78 で2時間撹拌した。THF (1 mL) 中のA30 (100 mg, 2.64 mmol) を-78 で滴下により添加した。この反応物を15 で2時間撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これをさらなる精製のためにprep-HPLC分離により精製して、53 (38 mg) を固体として得た。

30

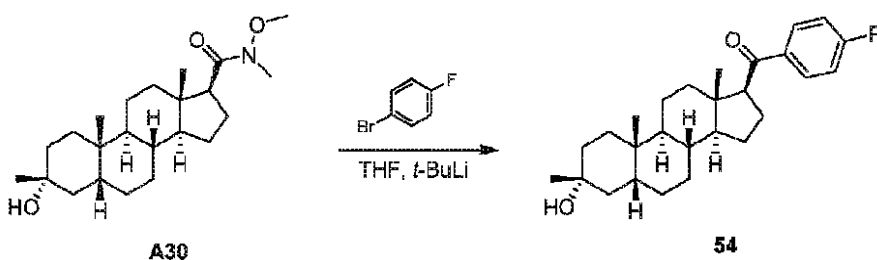
【0367】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 6.89 - 6.99 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.54 (t, J=9.03 Hz, 1 H) 2.27 - 2.44 (m, 1 H) 1.60 - 2.01 (m, 6 H) 0.93 - 1.57 (m, 22 H) 0.89 (s, 3 H) 0.59 (s, 3 H). LCMS Rt = 1.688 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 AB、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値425、実測値425.

【0368】

実施例55. 化合物54の合成。

【化120】



40

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (460 mg, 2.63 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、t-ブチルリチウム (3.65 mL, 4.75 mmol) を-78 で

50

滴下により添加した。この混合物を - 78 で2時間撹拌した。THF ( 1 m L ) 中の A 30 ( 100 m g、2 . 64 m m o l ) を - 78 で滴下により添加した。この反応物を 15 で2時間撹拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和 N H<sub>4</sub> C l ( 20 m L ) でクエンチし、そして E t O A c ( 20 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 m L ) で洗浄した。その有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを p r e p - H P L C により精製して、54 ( 33 m g ) を固体として得た。

【 0369 】

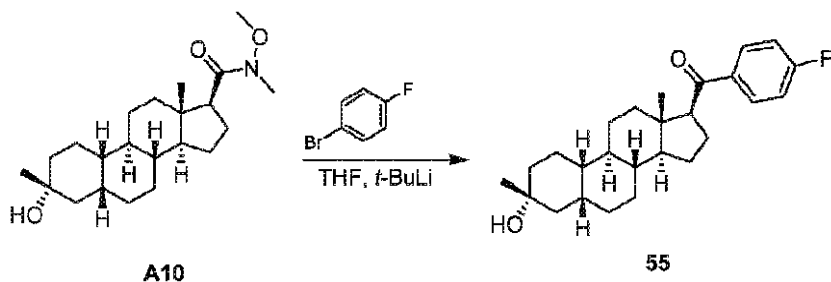
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 7.91 (dd, J = 8.78, 5.52 Hz, 2 H), 7.11 (t, J = 8.53 Hz, 2 H), 3.44 (t, J = 8.78 Hz, 1 H), 2.33-2.48 (m, 1 H), 1.62 - 2.05 (m, 5 H), 1.56 (s, 4 H), 0.98-1.53 (m, 20 H), 0.86-0.95 (m, 3 H), 0.58 (s, 3 H). L C M S R t = 0 . 885 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 A B、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>FO<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の M S E S I 計算値 413 . 3、実測値 395 [ M - H<sub>2</sub>O ]<sup>+</sup> .

10

【 0370 】

実施例 56 . 化合物 55 の合成。

【 化 121 】



20

1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン ( 359 m g、2 . 75 m m o l ) の T H F ( 3 m L ) 中の溶液に、t - ブチルリチウム ( 3 . 8 m L、4 . 94 m m o l ) を - 78 で滴下により添加した。この混合物を - 78 で2時間撹拌した。THF ( 1 m L ) 中の A 10 ( 100 m g、2 . 75 m m o l ) を - 78 で滴下により添加した。この反応物を - 78 で2時間撹拌した。T L C は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和 N H<sub>4</sub> C l ( 20 m L ) でクエンチし、そして E t O A c ( 20 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 m L ) で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを p r e p - H P L C 分離により精製して、55 ( 101 m g ) を固体として得た。

30

【 0371 】

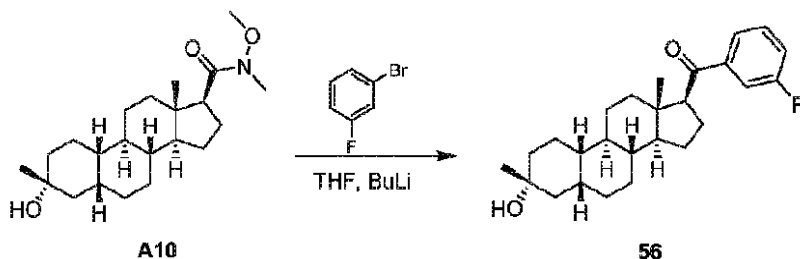
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) 7.91 (dd, J = 8.78, 5.52 Hz, 2 H), 7.11-7.11 (m, 1 H), 7.11-7.11 (m, 1 H), 7.10-7.11 (m, 1 H), 7.11 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 8.66 Hz, 1 H), 2.36-2.49 (m, 1 H), 1.70-1.89 (m, 5 H), 1.53-1.69 (m, 8 H), 1.03-1.52 (m, 19 H), 0.84-1.00 (m, 1 H), 0.60 (s, 3 H). L C M S R t = 0 . 857 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー)、50 - 100 A B、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>FO<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の M S E S I 計算値 399 . 3、実測値 381 [ M - H<sub>2</sub>O ]<sup>+</sup> .

40

【 0372 】

実施例 57 . 化合物 56 の合成。

## 【化 1 2 2】



1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼン (239 mg、1.37 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、*n* - ブチルリチウム (1.90 mL、2.47 mmol) を - 68 で滴下により添加した。この混合物を - 68 で 2 時間撹拌した。THF (3 mL) 中の A10 (100 mg、275  $\mu$ mol) を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 25 で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを prep-HPLC により精製して、56 (28.2 mg) を固体として得た。

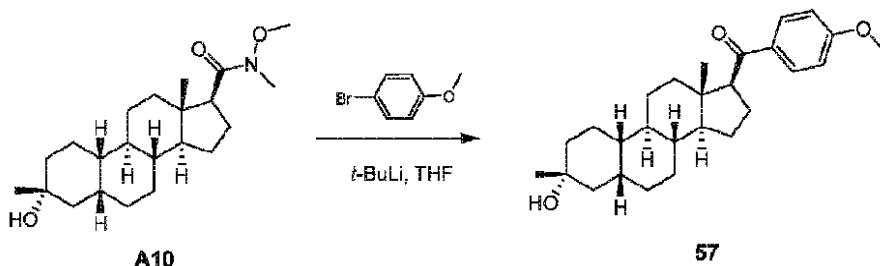
## 【0373】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 7.78 - 7.42 (m, 4H), 4.25 (s, 1H), 3.67 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 1.32-1.17 (m, 7H), 1.16-0.96 (m, 8H), 0.84 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 0.50 (s, 3H). LCMS Rt = 1.223 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 381、実測値 381  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

## 【0374】

実施例 58 . 化合物 57 の合成。

## 【化 1 2 3】



1 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼン (256 mg、1.37 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム (1.3 M; 2 mL、2.61 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 78 で滴下により添加した。- 78 で 2 時間撹拌した後、A10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。この粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 90 ~ 98% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、57 (41.0 mg) を固体として得た。

## 【0375】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.36-2.49 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 5H), 1.53-1.69 (m, 3H), 1.25-1.50 (m, 15H), 1.03-1.19 (m, 2

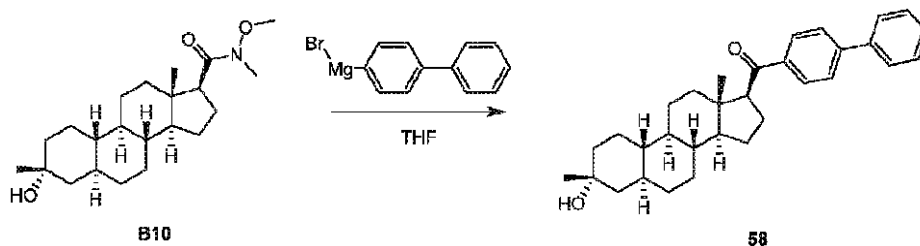


H), 0.86-1.00 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 2.415 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 CD、 $C_{27}H_{39}O_3$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値411、実測値411.

【0376】

実施例59. 化合物58の合成。

【化124】



10

B10 (100 mg、0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、ナフタレン-2-イルマグネシウムブロミド (2.74 mL) を2時間かけて25℃で添加した。TLCは、反応が完了したことを示した。 $NH_4Cl$ の水溶液 (5 mL) を25℃で滴下により添加し、そしてEtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (5 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。その有機層を濾過し、そして減圧下で濃縮して混合物を得、これをHPLCにより精製して、58 (18.5 mg、40.5 μmol) を固体として得た。

20

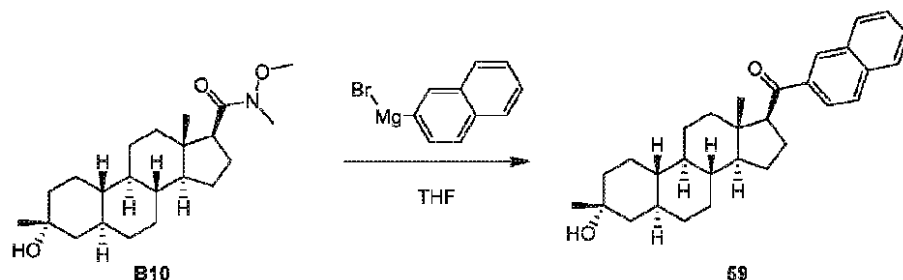
【0377】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.72 - 7.61 (m, 4H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 7H), 1.37 (br.s., 7H), 1.24-0.93 (m, 10H), 0.66 (s, 5H). LCMS Rt = 1.392 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $C_{32}H_{41}O_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値457、実測値457.

【0378】

実施例60. 化合物59の合成。

【化125】



30

【0379】

B10 (100 mg、0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、ナフタレン-2-イルマグネシウムブロミド (550 μL) を2時間かけて25℃で添加した。TLCは、反応が完了したことを示した。 $NH_4Cl$ の水溶液 (5 mL) をこの反応混合物に25℃で滴下により添加し、そしてEtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (5 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。その有機層を濾過し、そして減圧下で濃縮して混合物を得、これをHPLCにより精製して、59 (7.8 mg) を固体として得た。

40

【0380】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.41 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 5H), 1.56 -

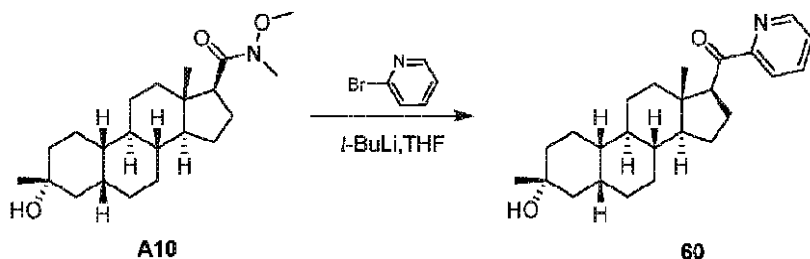
50

1.53 (m, 1H), 1.40 (br.s., 6H), 1.21 (s, 10H), 0.81-0.70 (m, 1H), 0.67 (s, 4H). LCMS Rt = 1.346 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $C_{30}H_{39}O_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値431、実測値431.

【0381】

実施例61. 化合物60の合成。

【化126】



10

2-ブロモピリジン(216 mg、1.37 mmol)の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム(1.3 M; 2 mL、2.61 mmol)をN<sub>2</sub>下-78で滴下により添加した。-78で2時間攪拌した後、A10(100 mg、0.275 mmol)を添加した。この混合物を25で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(30 mL)でクエンチした。この混合物をEtOAc(20 mL x 2)で抽出し、ブライン(30 mL)で洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、per-HPLC分離(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm、勾配: 70~80% B (A = 0.05% HCl-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL/分)により精製して、60(49.9 mg)を固体として得た。

20

【0382】

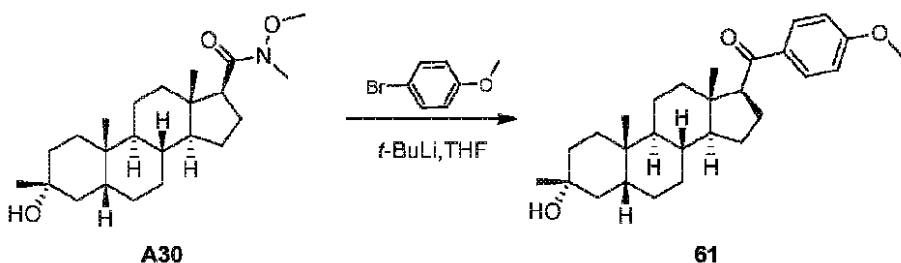
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 4.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.24-2.41 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 5H), 1.23-1.56 (m, 17H), 1.04-1.20 (m, 3H), 0.83-0.95 (m, 1H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 2.154 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $C_{25}H_{36}NO_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値382、実測値382.

30

【0383】

実施例62. 化合物61の合成。

【化127】



40

1-ブロモ-4-メトキシベンゼン(245 mg、1.31 mmol)の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム(1.3 M; 1.92 mL、2.50 mmol)をN<sub>2</sub>下-78で滴下により添加した。-78で2時間攪拌した後、A30(100 mg、0.264 mmol)を添加した。この混合物を25で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(30 mL)でクエンチした。この混合物をEtOAc(20 mL x 2)で抽出し、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC分離(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm、勾配: 70~80% B (A = 0.05% HCl-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL/分)により精製して、61(49.9 mg)を固体として得た。

50

nergi C18 150×30mm×4um、勾配：75～100%B(A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル)、流量：30mL/分)により精製して、61(13.3mg)を固体として得た。

【0384】

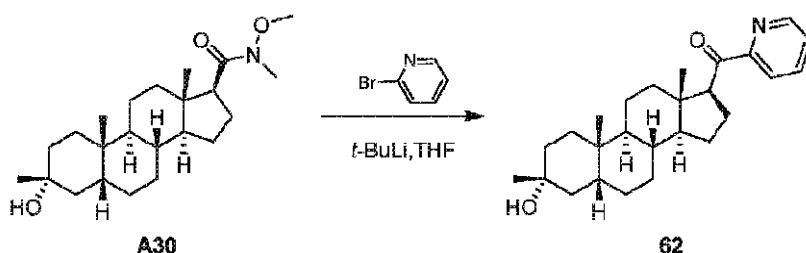
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.97 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.63-1.91 (m, 5H), 1.31-1.54 (m, 11H), 1.19-1.27 (m, 5H), 1.09-1.18 (m, 2H), 1.03 (td, J = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). LCMS Rt = 1.230 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値425.3、実測値407 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

10

【0385】

実施例63. 化合物62の合成。

【化128】



20

2-ブロモピリジン(206mg、1.31mmol)の3mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム(1.3M; 1.92mL、2.50mmol)をN<sub>2</sub>下-78で滴下により添加した。-78で2時間攪拌した後、A30(100mg、0.264mmol)を添加した。この混合物を25で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(30mL)でクエンチした。この混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、per-HPLC分離(カラム：Phenomenex Synergi C18 150×30mm×60、勾配：84～84%B(A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル)、流量：30mL/分)により精製して、62(20.3mg)を固体として得た。

30

【0386】

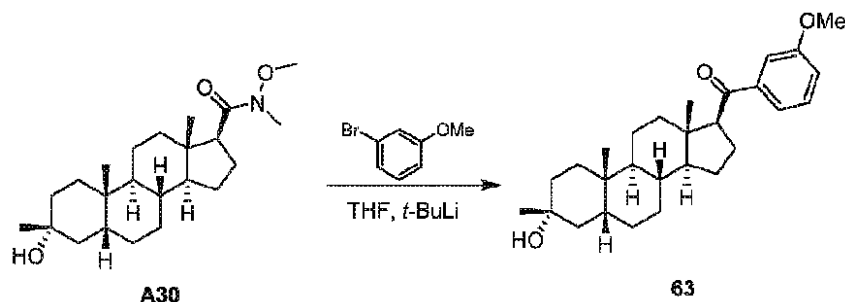
<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400MHz): 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H), 8.26-8.32 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 4.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30-2.46 (m, 1H), 1.79-2.09 (m, 5H), 1.71 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.34-1.60 (m, 10H), 1.21-1.31 (m, 7H), 1.03-1.20 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). LCMS Rt = 2.257 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値396、実測値396.

40

【0387】

実施例64. 化合物63の合成。

## 【化 1 2 9】



1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼン (245 mg、1.31 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、1.92 mL、2.50 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 78 °C で滴下により添加した。 - 78 °C で 2 時間攪拌した後、A30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得、これをさらなる精製のために prep - HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 75 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、63 (19.4 mg) を固体として得た。

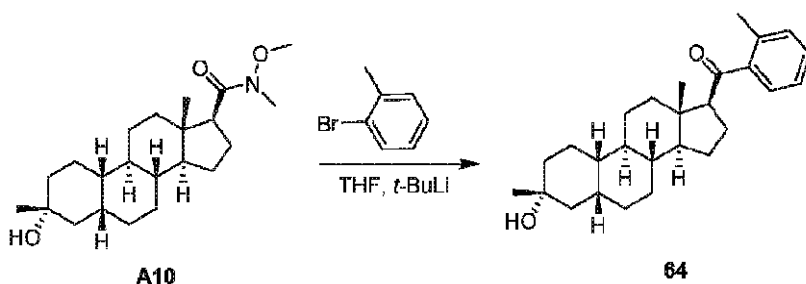
## 【0388】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.65-2.00 (m, 6H), 1.33-1.53 (m, 10H), 1.22-1.28 (m, 5H), 1.08-1.18 (m, 2H), 0.98-1.05 (m, 1H), 0.89-0.89 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 3.246 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 °C、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 425.3、実測値 407.3 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

## 【0389】

実施例 65 . 化合物 64 の合成。

## 【化 1 3 0】



1 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン (234 mg、1.37 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 2 mL、2.61 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 78 °C で滴下により添加した。 - 78 °C で 2 時間攪拌した後、A10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得、これをさらなる精製のために prep - HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 70 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精

製して、64 (23.4 mg) を固体として得た。

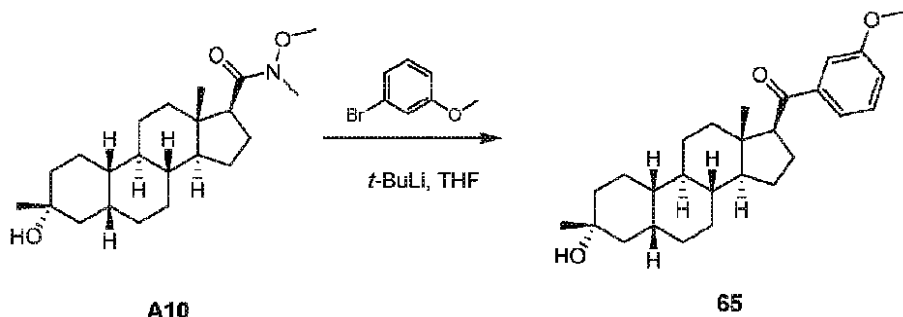
【0390】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 7.47 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.31-2.46 (m, 4H), 1.69-1.83 (m, 5H), 1.19-1.51 (m, 16H), 0.97-1.19 (m, 4H), 0.82-0.90 (m, 1H), 0.66 (s, 3H). LCMS Rt = 2.592 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 CD、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI 計算値 395.3、実測値 377.29  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

【0391】

実施例 66. 化合物 65 の合成。

【化131】



1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼン (256 mg、1.37 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 2 mL、2.61 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 78 °C で滴下により添加した。 - 78 °C で 1 時間攪拌した後、A10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 20 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 75 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、65 (63.3 mg) を固体として得た。

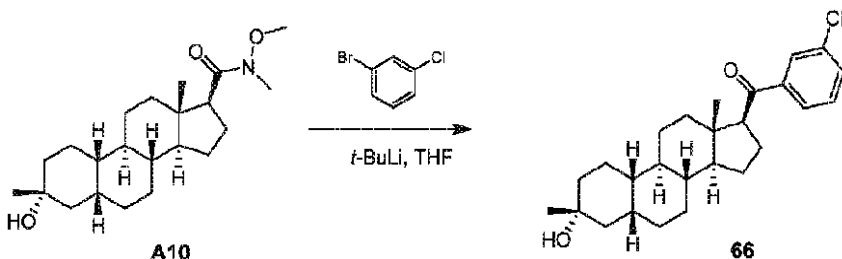
【0392】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 7.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 5H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.11-1.52 (m, 17H), 1.03-1.10 (m, 1H), 0.84-0.99 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 3.153 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 CD、 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$   $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$  のMS ESI 計算値 393、実測値 393.

【0393】

実施例 67. 化合物 66 の合成。

【化132】



1 - ブロモ - 3 - クロロベンゼン (262 mg、1.37 mmol) の 3 mL の THF

10

20

30

40

50

中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム (1.3 M; 2 mL、2.61 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 78 で滴下により添加した。 - 78 で2時間攪拌した後、A10 (100 mg、0.275 mmol) を添加した。この混合物を25 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。この粗生成物を、HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 75 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、66 (67.6 mg) を固体として得た。

#### 【0394】

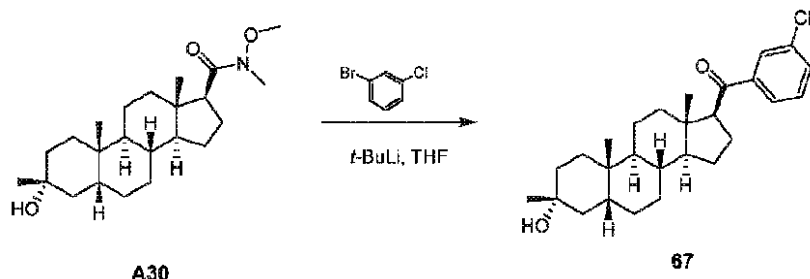
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 3.43 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 13H), 1.04-1.17 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 1H), 0.60 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.722 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 CD、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> のMS ESI計算値415.3、実測値397.0 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

#### 【0395】

実施例68. 化合物67の合成。

#### 【化133】



1-ブロモ-3-クロロベンゼン (250 mg、1.31 mmol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム (1.3 M; 1.92 mL、2.50 mmol) を - 78 で滴下により添加した。 - 78 で2時間攪拌した後、A30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。この粗生成物を、HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 80 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、67 (22.3 mg) を固体として得た。

#### 【0396】

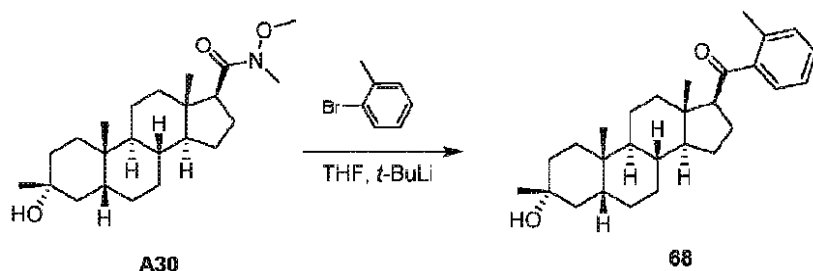
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 3.41 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 1.96 (t, J=13.2 Hz, 1H), 1.59-1.87 (m, 5H), 1.20-1.53 (m, 17H), 1.09-1.16 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.800 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 CD、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>ClO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> のMS ESI計算値429.3、実測値411.0 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

#### 【0397】

実施例69. 化合物68の合成。

## 【化 1 3 4】



1 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン ( 2 2 4 m g 、 1 . 3 1 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 1 . 9 2 m L 、 2 . 5 0 m m o l ) を  $N_2$  下 - 7 8 ° で滴下により添加した。 - 7 8 ° で 2 時間攪拌した後、A 3 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l ) を添加した。この混合物を 2 5 ° で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を  $EtOAc$  ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得、これをさらなる精製のために *prep* - H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、勾配 : 7 0 ~ 9 5 % B ( A = 0 . 0 5 %  $HCl$  -  $ACN$  、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、6 8 ( 1 5 . 6 m g ) を固体として得た。

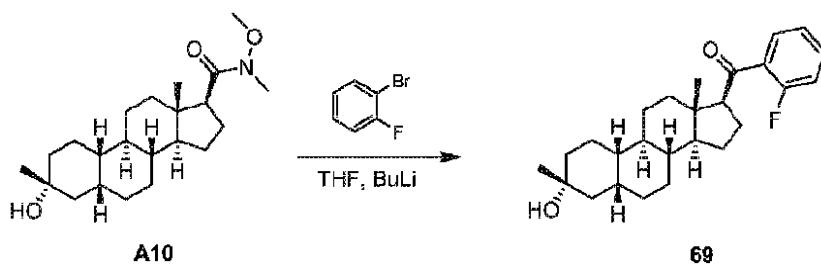
## 【 0 3 9 8 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) : 7.47 ( d ,  $J$  = 7.4 Hz , 1H ) , 7.30-7.34 ( m , 1 H ) , 7.18-7.25 ( m , 2H ) , 3.30 ( t ,  $J$  = 8.8 Hz , 1H ) , 2.31-2.46 ( m , 4H ) , 1.93 ( t ,  $J$  = 13.4 Hz , 1H ) , 1.83 ( dt ,  $J$  = 9.2 , 4.5 Hz , 1H ) , 1.74 ( d ,  $J$  = 3.4 Hz , 1H ) , 1.61-1.67 ( m , 2H ) , 1.20-1.47 ( m , 16H ) , 0.95-1.16 ( m , 4H ) , 0.89 ( s , 3H ) , 0.64 ( s , 3H ) . L C M S  $R_t$  = 2 . 6 7 2 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0  $^{\circ}C$  D 、  $C_{28}H_{40}O_2$  [  $M - H_2O + H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 3 9 1 . 1 、実測値 3 9 1 . 3 .

## 【 0 3 9 9 】

実施例 7 0 . 化合物 6 9 の合成。

## 【化 1 3 5】



1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン ( 2 3 9 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中の溶液に、*n* - ブチルリチウム ( 1 . 9 0 m L 、 2 . 4 7 m m o l ) を - 6 8 ° で滴下により添加した。この混合物を - 6 8 ° で 2 時間攪拌した。T H F ( 3 m L ) 中の A 1 0 ( 1 0 0 m g 、 2 7 5  $\mu$  m o l ) を - 6 8 ° で滴下により添加した。この反応物を 2 5 ° で 2 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和  $NH_4Cl$  ( 2 0 m L ) でクエンチし、 $EtOAc$  ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗生成物を得、これを *prep* - H P L C により精製して、6 9 ( 2 1 . 6 m g ) を固体として得た。

## 【 0 4 0 0 】

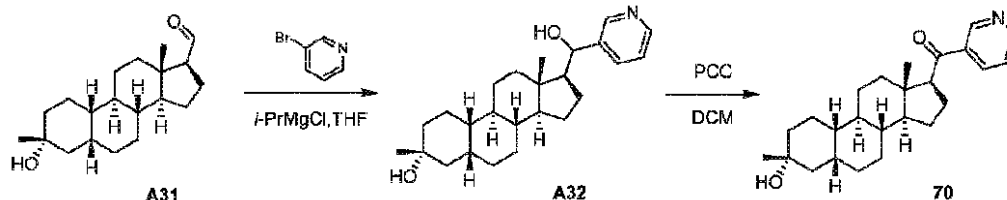
$^1H$  NMR ( 400 MHz ,  $DMSO$  ) 7.68 - 7.54 ( m , 2H ) , 7.34 - 7.28 ( m , 2H

), 4.21 (s, 1H), 3.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.77-1.51 (m, 6H), 1.49-1.12 (m, 12H), 1.12-0.90 (m, 7H), 0.89-0.74 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 3H). LCMS  $R_t = 1.187$  min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $C_{26}H_{36}FO_2$   $[M+H]^+$  のMS ESI計算値399.3、実測値381  $[M-H_2O]^+$ .

#### 【0401】

実施例71. 化合物70の合成。

#### 【化136】



10

#### 【0402】

工程1. 3-ブロモピリジン (51.8 mg、328  $\mu\text{mol}$ ) の3 mLのTHF中の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (2M、164  $\mu\text{L}$ 、328  $\mu\text{mol}$ ) を $N_2$ 下15℃で滴下により添加した。15℃で1時間攪拌した後、A31 (50 mg、0.164 mmol) を添加した。この混合物を15℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物をEtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、60 mgの粗生成物を得た。

20

#### 【0403】

工程2. A32 (60 mg、156  $\mu\text{mol}$ ) のDCM (3 mL) 中の溶液に、PCC (50.3 mg、234  $\mu\text{mol}$ ) を15℃で添加した。この混合物を15℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この溶液を濾過し、そしてフィルターケーキをDCM (50 mL  $\times$  2) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラムによりPE/EtOAc (10/1) で溶出して精製して粗生成物を得、次いで、これをperp-HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150  $\times$  25 mm  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配: 45~70% B (A = 0.05% HCl-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL/分) により精製して、70 (1.6 mg) を固体として得た。

30

#### 【0404】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz) = 9.15-9.05 (m, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 3.46 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 5H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 7H), 1.31-1.24 (m, 5H), 1.20-1.04 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.206$  min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、 $C_{25}H_{36}NO_2$   $[M+H]^+$  のMS ESI計算値382、実測値382.

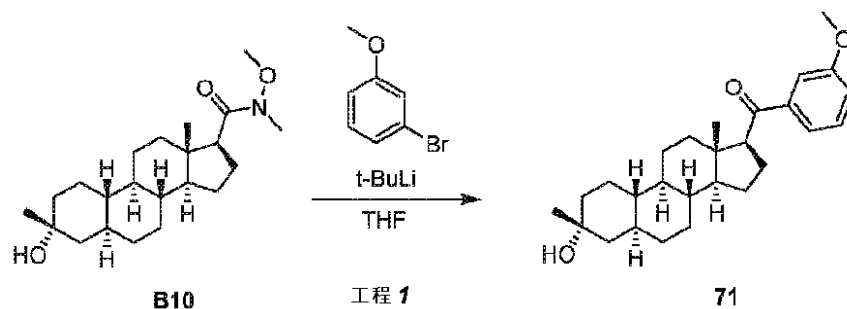
40

#### 【0405】

実施例72. 化合物71の合成。



## 【化 1 3 7】



1 - ブロモ - 4 - メチルベンゼン (203 mg、1.09 mmol) の THF (0.3 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.68 mL、1.3 M) を - 60 で添加した。この混合物を - 60 で 1 時間撹拌した。B10 (40 mg、110 μmol) の THF (0.1 mL) 中の溶液をこの混合物に - 60 で添加した。この反応混合物を 25 で 2 時間撹拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (1.5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。この混合物を濾過した。濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、prep - HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 80 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、71 (6.5 mg) を固体として得た。

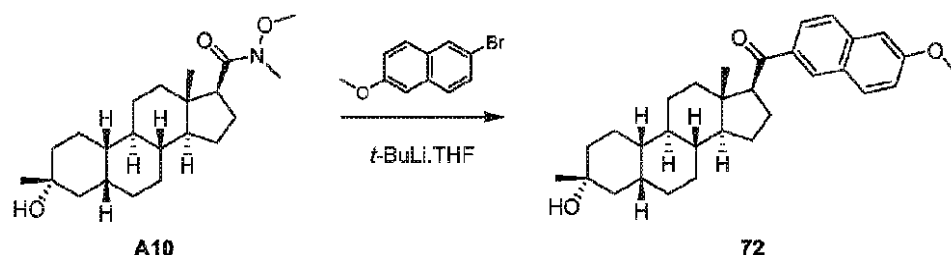
## 【0406】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56-7.43 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.81-1.46 (m, 10H), 1.53-0.91 (m, 20H), 0.72-0.58 (m, 5H). LCMS t<sub>R</sub> = 1.039 min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 411、実測値 411。

## 【0407】

実施例 73 . 化合物 72 の合成。

## 【化 1 3 8】



2 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン (258 mg、1.09 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、1.6 mL、2.09 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 78 で滴下により添加した。- 78 で 1 時間撹拌した後、A10 (80 mg、0.220 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これを prep - HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 80 ~ 100 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、72 (58.3 mg) を固体として得た。

## 【0408】

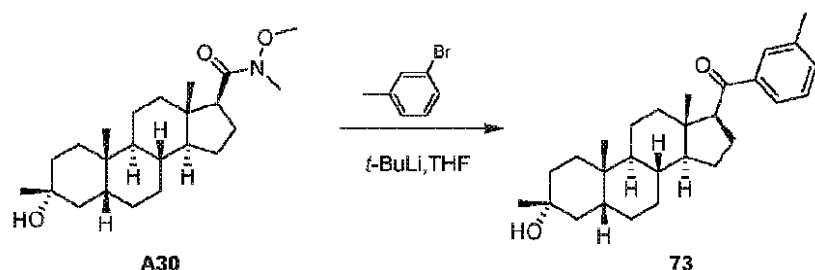
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.33 (s, 1H), 7.93-7.99 (m, 1H), 7.85 (d, 50

J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 17H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.97-0.83 (m, 1H), 0.64 (s, 3H). LCMS Rt = 1.242 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値461、実測値461.

【0409】

実施例74. 化合物73の合成。

【化139】



1-ブロモ-3-メチルベンゼン(224 mg、1.31 mmol)の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム(1.3 M; 1.6 mL、2.5 mmol)をN<sub>2</sub>下-78℃で滴下により添加した。-78℃で2時間攪拌した後、A30(100 mg、0.264 mmol)を添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(30 mL)でクエンチした。この混合物をEtOAc(20 mL x 2)で抽出し、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得た。この粗生成物をprep-HPLC分離(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm、勾配: 80~100% B(A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル)、流量: 30 mL/分)により精製して、73(12.2 mg)を固体として得た。

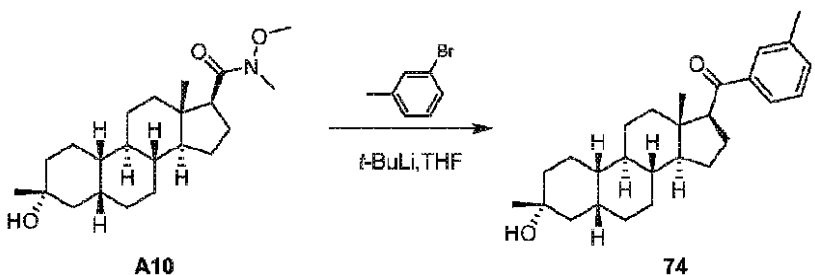
【0410】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.62-7.70 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 3.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 4H), 1.97 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.59-1.92 (m, 5H), 1.28-1.51 (m, 10H), 1.20-1.27 (m, 5H), 0.96-1.18 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.261 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値409、実測値409.

【0411】

実施例75. 化合物74の合成。

【化140】



1-ブロモ-3-メトキシベンゼン(186 mg、1.09 mmol)の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム(1.3 M; 1.6 mL、2.09 mmol)をN<sub>2</sub>下-78℃で滴下により添加した。-78℃で2時間攪拌した後、A10(8

10

20

30

40

50

0 mg、0.22 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得た。この粗生成物を  $\text{perp-HPLC}$  分離 (カラム: *Phenomenex Synergi C18* 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 85 ~ 85 % B (A = 0.05 %  $\text{HCl-ACN}$ 、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、74 (18.8 mg) を固体として得た。

【0412】

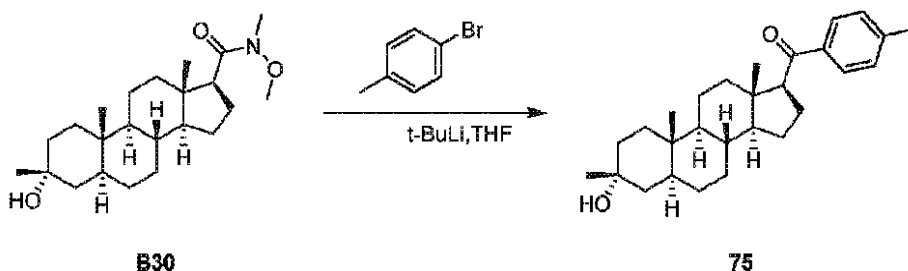
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 7.60-7.74 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 3.48 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 4H), 1.69-1.85 (m, 5H), 1.55-1.69 (m, 3H), 1.41-1.51 (m, 3H), 1.20-1.41 (m, 12H), 1.02-1.16 (m, 2H), 0.82-0.97 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1.232 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 395.3、実測値 377  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

10

【0413】

実施例 76. 化合物 75 の合成。

【化141】



20

1 - ブロモ - 4 - メチルベンゼン (51.5 mg、0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、tert - ブチリチウム (ヘキサン中 1.3 M、0.4 mL、0.52 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 65 で滴下により添加した。- 65 で 2 時間撹拌した後、B30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: *Phenomenex Synergi C18* 150  $\times$  25  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配: 69 ~ 74 % B (A = 0.1 % TFA - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、75 (21.9 mg) を固体として得た。

30

【0414】

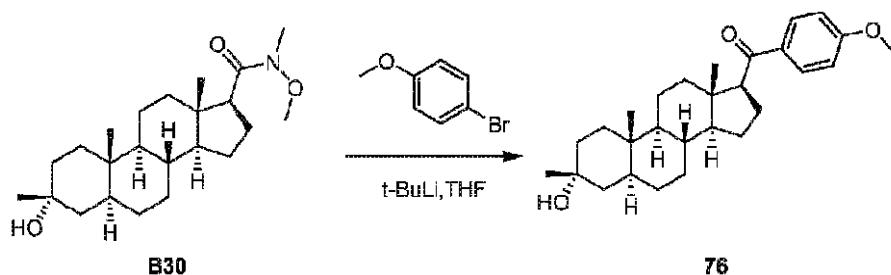
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.79 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.50 - 1.17 (m, 19H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1.277 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 409、実測値 409.

40

【0415】

実施例 77. 化合物 76 の合成。

## 【化 1 4 2】



1 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼン (49.3 mg、0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、406  $\mu$ L、0.528 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 65 で滴下により添加した。- 65 で 2 時間攪拌した後、B30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 90 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、76 (26.1 mg) を固体として得た。

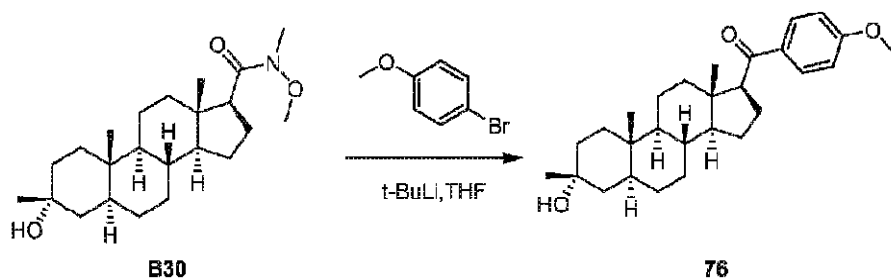
## 【0 4 1 6】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 1.53 - 1.12 (m, 20H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.82 - 0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.302 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、C<sub>2</sub><sub>8</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 425、実測値 425。

## 【0 4 1 7】

実施例 78 . 化合物 77 の合成。

## 【化 1 4 3】



1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼン (49.3 mg、0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、406  $\mu$ L、0.528 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 65 で滴下により添加した。- 65 で 2 時間攪拌した後、B30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 90 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、77 (19.9 mg) を固体として得た。

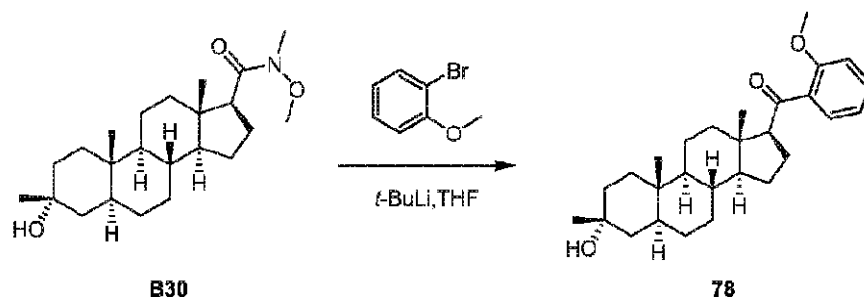
## 【0 4 1 8】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.07 (dd,  $J = 2.0$ , 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.53 - 1.26 (m, 12H), 1.25 - 1.09 (m, 8H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.315 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値425、実測値425.

【0419】

実施例79. 化合物78の合成。

【化144】



1 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン (49.3 mg, 0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、406  $\mu\text{L}$ 、0.528 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 65 $^\circ\text{C}$  で滴下により添加した。 - 65 $^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、B30 (50 mg, 0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 $^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 95 ~ 95% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、78 (19.6 mg) を固体として得た。

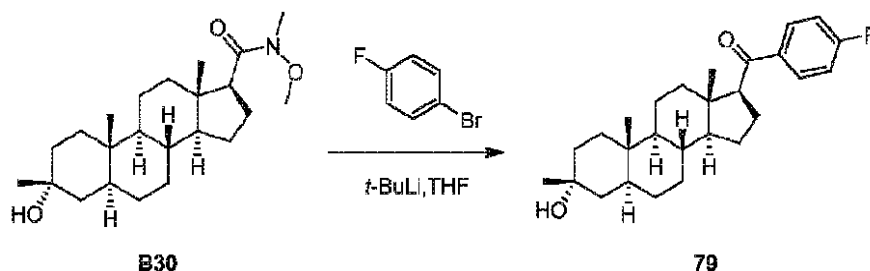
【0420】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.02 - 6.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 5H), 1.48 - 1.33 (m, 6H), 1.25 - 1.16 (m, 10H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.85 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.277 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値425、実測値425.

【0421】

実施例80. 化合物79の合成。

【化145】



1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン (46.1 mg, 0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、406  $\mu\text{L}$ 、0.528 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 65 $^\circ\text{C}$  で滴下により添加した。 - 65 $^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、B30 (50 mg, 0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 $^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 95 ~ 95% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、79 (19.6 mg) を固体として得た。

mmol) を  $N_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 2 時間撹拌した後、B 30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 85 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、79 (22.1 mg) を固体として得た。

【0422】

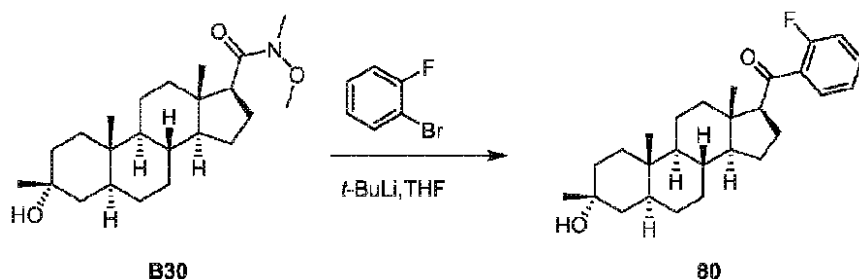
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz) 7.91 (dd,  $J$  = 5.6, 8.5 Hz, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.44 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 6H), 1.38 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H), 1.32 - 1.14 (m, 11H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.240 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{38}FO_2$  [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 413、実測値 413.

【0423】

実施例 81. 化合物 80 の合成。

【化146】



1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン (46.1 mg、0.264 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、tert - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.3 M、406  $\mu$ L、0.528 mmol) を  $N_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 2 時間撹拌した後、B 30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 84 ~ 84 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、80 (19.9 mg) を固体として得た。

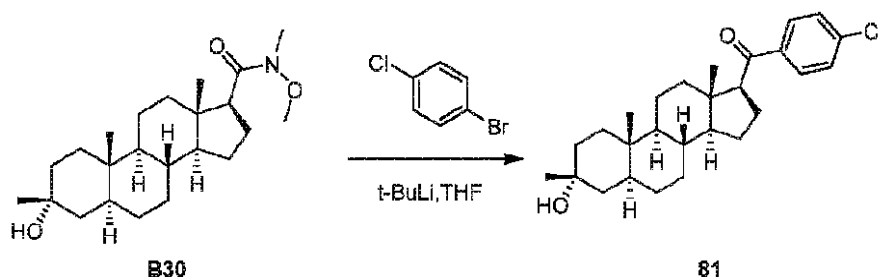
【0424】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz) 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 3.39 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.49 - 1.31 (m, 7H), 1.28 - 1.13 (m, 12H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.96 (dq,  $J$  = 5.4, 12.1 Hz, 1H), 0.79 - 0.73 (m, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.217 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{39}FO_2$  [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 413、実測値 395 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

【0425】

実施例 82. 化合物 81 の合成。

## 【化 1 4 7】



1 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン ( 50 . 5 mg、0 . 264 mmol ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 3 M、406  $\mu$ L、0 . 528 mmol ) を  $N_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 2 時間攪拌した後、B30 ( 50 mg、0 . 132 mmol ) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 20 mL  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配 : 88 ~ 88 % B ( A = 0 . 05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル )、流量 : 30 mL / 分 ) により精製して、81 ( 11 . 8 mg ) を固体として得た。

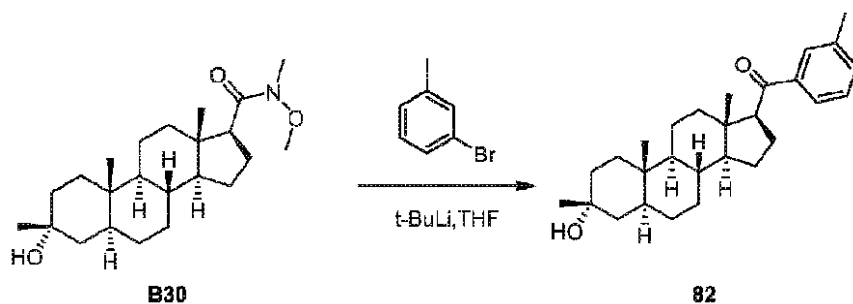
## 【 0 4 2 6 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$ , 400MHz ) 7.85 ( d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H ), 7.43 ( d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H ), 3.45 ( t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H ), 2.48 - 2.38 ( m, 1H ), 1.87 - 1.66 ( m, 4H ), 1.56 - 1.46 ( m, 5H ), 1.42 - 1.25 ( m, 9H ), 1.24 - 1.16 ( m, 5H ), 1.05 - 0.95 ( m, 1H ), 0.84 - 0.76 ( m, 1H ), 0.74 ( s, 3H ), 0.60 ( s, 3H ). LCMS Rt = 1 . 318 min ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー )、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{37}ClO_2$  [  $M+H$  ]  $^+$  の MS ESI 計算値 429 . 3、実測値 411 [  $M-H_2O$  ]  $^+$  .

## 【 0 4 2 7 】

実施例 83 . 化合物 82 の合成。

## 【化 1 4 8】



1 - ブロモ - 3 - メチルベンゼン ( 45 . 1 mg、0 . 264 mmol ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 3 M、406  $\mu$ L、0 . 528 mmol ) を  $N_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 2 時間攪拌した後、B30 ( 50 mg、0 . 132 mmol ) を添加した。この混合物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 20 mL  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  25  $\times$  10  $\mu$ m、勾配 : 69 ~ 94 % B ( A = 0 . 1 % TFA - ACN、B = アセトニトリル )、流量 : 30 mL / 分 ) により精製して、82 ( 24 . 6 mg ) を固体として得た。

## 【0428】

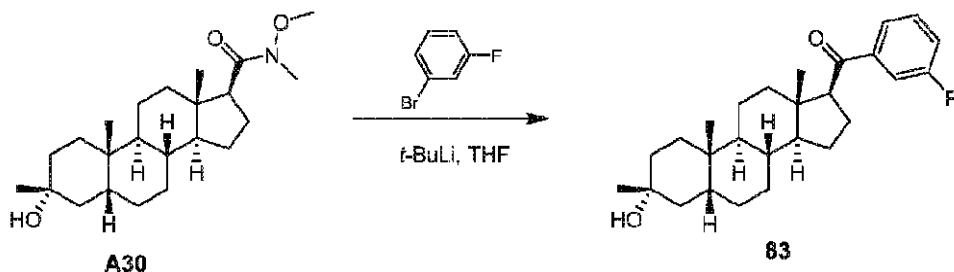
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.70-7.60 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 3.47 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 6H), 1.41 - 1.22 (m, 9H), 1.19 (s, 4H), 1.16 - 1.07 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.273 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値 409、実測値 409

## 【0429】

実施例 84 . 化合物 83 の合成。

10

## 【化149】



1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼン (460 mg、2.63 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、*t*-ブチルリチウム (4.75 mL、4.75 mmol) を -78 で滴下により添加した。-78 で2時間攪拌した後、THF (1 mL) 中の A30 (100 mg、0.264 mmol) の溶液を15 で滴下により添加した。この反応物を15 で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。この反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、そして EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートした。この粗残渣を、prep-HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 85 ~ 90% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、83 (16.0 mg) を固体として得た。

30

## 【0430】

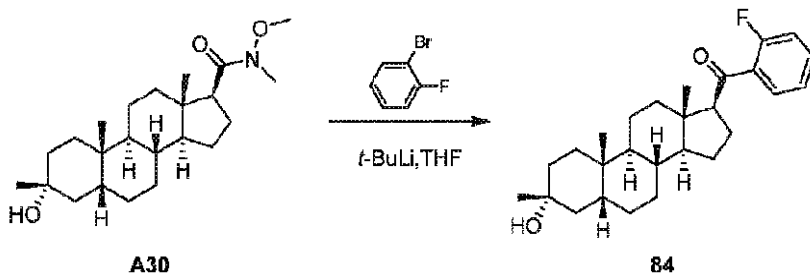
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.65 (d, 1 H) 7.56 (dt, 1 H) 7.42 (td, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 3.42 (t, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 1.62 - 1.91 (m, 4 H) 0.97 - 1.58 (m, 23 H) 0.86 - 0.93 (m, 3 H) 0.54 - 0.61 (m, 3 H). LCMS Rt = 0.893 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$  のMS ESI計算値 413  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、実測値 395.2  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

## 【0431】

実施例 85 . 化合物 84 の合成。

## 【化150】

40



1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン (229 mg、1.31 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、*tert*-ブチルリチウム (1.3 M、1.92 mL、2.50 mmol)

50



o 1) を  $N_2$  下 - 78 で滴下により添加した。 - 78 で 1 時間攪拌した後、A 30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これを prep-HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 81 ~ 81% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、84 (18.7 mg) を固体として得た。

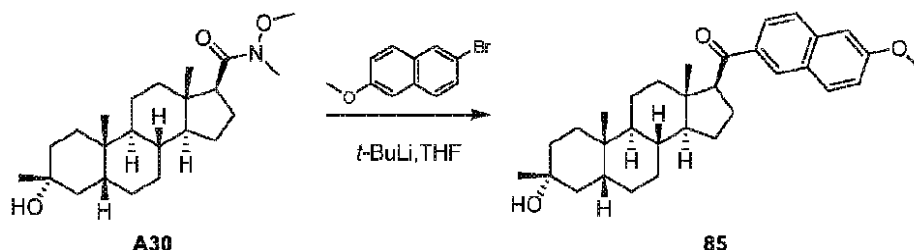
【0432】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz): 7.53 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 1.94 (t,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 1.88-1.61 (m, 5H), 1.52-1.27 (m, 10H), 1.26-1.18 (m, 6H), 1.16-0.96 (m, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.205 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{38}FO_2$  の MS ESI 計算値 413  $[M+H]^+$ 、実測値 395.2  $[M-H_2O]^+$ 。

【0433】

実施例 86. 化合物 85 の合成。

【化151】



2 - プロモ - 6 - メトキシナフタレン (310 mg、1.31 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、1.92 mL、2.50 mmol) を  $N_2$  下 - 78 で滴下により添加した。 - 78 で 1 時間攪拌した後、A 30 (100 mg、0.264 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これを prep-HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 85 ~ 90% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、85 (29.3 mg) を固体として得た。

【0434】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz): 8.33 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 3H), 1.66 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 1.29-1.54 (m, 12H), 1.21-1.28 (m, 5H), 0.97-1.19 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 1.267 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{32}H_{43}O_3$   $[M+H]^+$  の MS ESI 計算値 475.3、実測値 457  $[M-H_2O]^+$ 。

【0435】

実施例 87. 化合物 86 の合成。

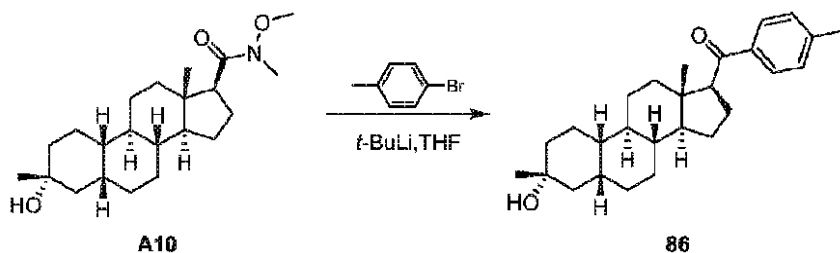
10

20

30

40

## 【化 1 5 2】



1 - ブロモ - 4 - メチルベンゼン ( 1 8 6 m g 、 1 . 0 9 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 1 . 6 m L 、 2 . 0 9 m m o l ) を  $N_2$  下 - 7 8 ° で滴下により添加した。 - 7 8 ° で 2 時間攪拌した後、A 1 0 ( 8 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) を添加した。この混合物を 2 5 ° で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を  $EtOAc$  ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、*prep* - H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、 勾配 : 8 0 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、 流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、8 6 ( 2 3 . 7 m g ) を固体として得た。

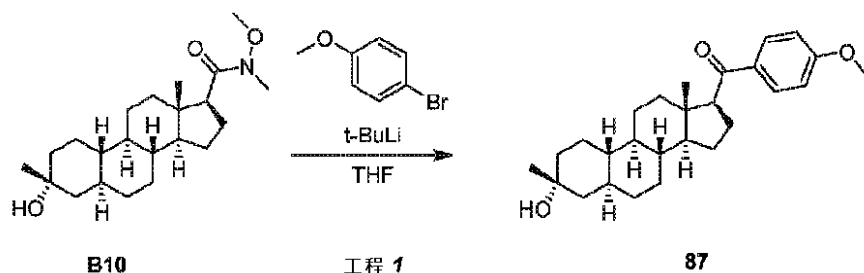
## 【 0 4 3 6 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz): 7.79 ( d ,  $J$  = 8.0 Hz , 2H ) , 7.24 ( d ,  $J$  = 8.0 Hz , 2H ) , 3.48 ( t ,  $J$  = 8.6 Hz , 1H ) , 2.37-2.48 ( m , 4H ) , 1.72-1.84 ( m , 5H ) , 1.59-1.67 ( m , 2H ) , 1.25-1.49 ( m , 15H ) , 1.06-1.17 ( m , 2H ) , 0.82-0.99 ( m , 2H ) , 0.60 ( s , 3H ) . L C M S  $R_t$  = 1 . 2 3 3 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{27}H_{39}O_2$  [  $M+H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 3 9 5 . 3 、 実測値 3 7 7 [  $M-H_2O$  ]  $^+$  .

## 【 0 4 3 7 】

実施例 8 8 . 化合物 8 7 の合成。

## 【化 1 5 3】



1 - ブロモ - 4 - メチルベンゼン ( 2 0 3 m g 、 1 . 0 9 m m o l ) の T H F ( 0 . 3 m L ) 中の溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 6 8 m L 、 1 . 3 M ) を - 6 0 ° で添加した。この混合物を - 6 0 ° で 1 時間攪拌した。B 1 0 ( 4 0 m g 、 1 1 0  $\mu$  m o l ) の T H F ( 0 . 1 m L ) 中の溶液をこの混合物に - 6 0 ° で添加した。この反応混合物を 2 5 ° で 2 時間攪拌した ( *stirred* ) 。 T L C は、反応が完了したことを示した。飽和  $NH_4Cl$  ( 1 m L ) を添加した。この混合物を  $EtOAc$  ( 1 . 5 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。この混合物を濾過した。濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、*prep* - H P L C ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、 勾配 : 9 5 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、 流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、8 7 ( 5 m g ) を固体として得た。

## 【 0 4 3 8 】

$^1H$  NMR ( 400 MHz ,  $CDCl_3$  ) 7.90 ( d ,  $J$  = 8.8 Hz , 2H ) , 6.92 ( d ,  $J$

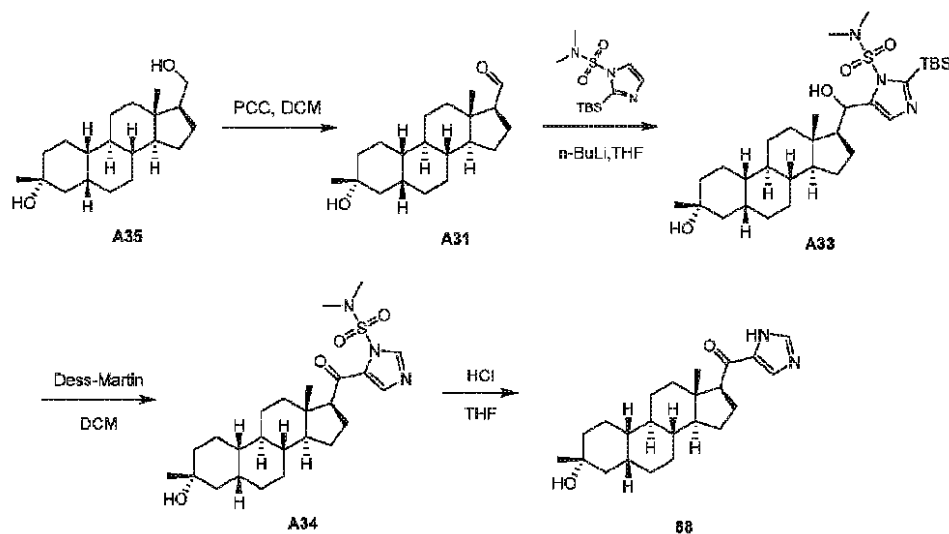
= 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.79-1.44 (m, 9H), 1.53-0.93 (m, 17H), 0.71-0.57 (m, 5H).

LCMS  $t_R = 0.991 \text{ min}$  (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $C_{27}H_{39}O_3$  [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 411、実測値 411。

【0439】

実施例 89 . 化合物 88 の合成。

【化154】



【0440】

工程 1 . A35 (1 g、3.26 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、PCC (1.05 g、4.89 mmol) を 15 で添加した。TLC は、反応が完了したことを示した。この溶液を濾過し、そしてフィルターケーキを DCM (50 mL × 2) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラムにより (PE/EtOAc = 10/1) で溶出して精製して、A31 (300 mg) を固体として得た。

【0441】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 9.85-9.70 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 8H), 1.49-1.18 (m, 16H), 1.13-1.00 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

【0442】

工程 2 . 2 - (tert - ブチルジメチルシリル) - N , N - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - スルホンアミド (189 mg、656 μmol) の 2 mL の THF 中の攪拌溶液に、n - BuLi (2.5 M; 196 μL、492 μmol) を - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 40 分間攪拌した後、A31 (100 mg、328 μmol) の 2 mL の THF 中の溶液を - 65 で滴下により添加した。15 で 2 時間攪拌した後、TLC は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、A33 (140 mg、粗製) を固体として得た。

【0443】

工程 3 . A33 (140 mg、235 μmol) の 5 mL の DCM 中の攪拌溶液に、Dess - Martin (199 mg、470 μmol) を 15 で添加した。この混合物を 15 で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) に注ぎ、そして EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) により精製して、A34 (70 mg) を固体として得た。

## 【0444】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 8.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.13-3.02 (m, 7H), 2.86 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.52-1.22 (m, 17H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

## 【0445】

工程4. A34 (30mg、62.8  $\mu\text{mol}$ ) のTHF (3mL) 中の溶液に、塩化水素 (1M、125  $\mu\text{L}$ 、125  $\mu\text{mol}$ ) を15 で添加した。この混合物を15 で1時間攪拌し、次いで、この反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30mL) でクエンチした。この混合物をEtOAc (20mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これをprep-HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  25  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配: 29 ~ 54 % B (A = 0.225 % FA - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30mL / 分) により精製し、次いで、n-ヘキサン (5mL) で磨砕して、88 (8.8mg) を固体として得た。

10

## 【0446】

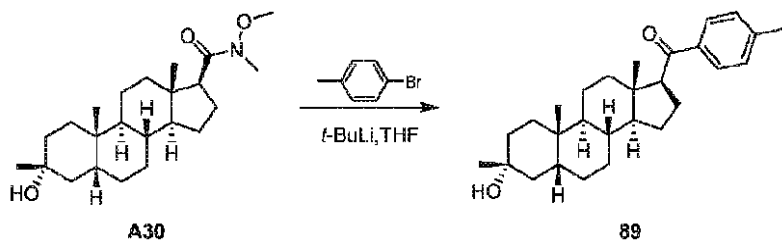
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 8H), 1.51-1.30 (m, 10H), 1.27 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.65 (s, 3H). LCMS Rt = 1.000 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$  [M+H] $^+$  のMS ESI計算値371、実測値371。

20

## 【0447】

実施例90. 化合物89の合成。

## 【化155】



30

1-ブロモ-4-メチルベンゼン (224mg、1.31mmol) の3mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム (1.3M、1.92mL、2.5mmol) を $\text{N}_2$ 下-78 で滴下により添加した。-78 で1時間攪拌した後、A30 (100mg、0.264mmol) を添加した。この混合物を25 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30mL) でクエンチした。この混合物をEtOAc (20mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これをprep-HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ 、勾配: 85 ~ 85 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30mL / 分) により精製して、89 (18.1mg) を固体として得た。

40

## 【0448】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.38-2.48 (m, 4H), 1.97 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.62-1.90 (m, 5H), 1.32-1.51 (m, 10H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.08-1.18 (m, 2H), 1.04 (dd, J = 14.1, 3.6 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.267 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A

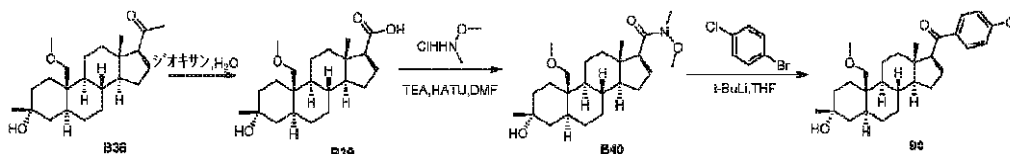
50

B、 $C_{28}H_{41}O_2 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 409、実測値 409。

【0449】

実施例 91. 化合物 90 の合成。

【化156】



【0450】

工程 1. B38 (10 g、27.5 mmol) のジオキサン /  $H_2O$  (374 mL / 110 mL) 中の溶液に、次亜臭素酸ナトリウム [NaOH (145 g)、臭素 (47.7 mL)、ジオキサン (798 mL) および  $H_2O$  (1230 mL) から調製] を 0 で添加した。得られた混合物を 25 で 24 時間撹拌し、そして 0 に冷却した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1000 mL) および HCl 水溶液 (1 M、500 mL) を順次添加した。この混合物を酢酸エチル (1000 mL  $\times$  2) で抽出した。その有機相を水 (1000 mL  $\times$  3)、ブライン (1000 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、B39 (8 g) を固体として得た。

【0451】

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) = 11.90 (br. s., 1H), 3.89 (s, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.43 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.20 (s, 3H), 2.25 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 3H), 1.72 - 1.28 (m, 11H), 1.22 - 0.99 (m, 11H), 0.95 - 0.81 (m, 1H), 0.76 - 0.67 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).

【0452】

工程 2. B39 (7.8 g、21.3 mmol) の DMF (100 mL) 中の溶液に、HATU (9.69 g、25.5 mmol)、TEA (14.6 mL、106 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.26 g, 74.5 mmol) を 15 で添加した。この混合物を 15 で 2 時間撹拌した。TLC (PE / EA = 1 / 1) は、反応が完了したことを示した。この混合物を水 (200 mL) に注ぎ、そして EtOAc (2  $\times$  200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、シリカでの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) により精製して、B40 (8 g) を固体として得た。

【0453】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz) = 3.64 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.78 (br. s., 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.02 (td,  $J$  = 3.4, 13.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 5H), 1.59 - 1.41 (m, 6H), 1.34 - 1.04 (m, 11H), 0.96 (dd,  $J$  = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 0.85 - 0.72 (m, 4H). LCMS Rt = 3.497 min (7.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $C_{24}H_{42}NO_4 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 408、実測値 408

【0454】

工程 3. 1 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン (75 mg、0.392 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 587  $\mu$ L、0.764 mmol) を  $N_2$  下 - 65 で滴下により添加した。- 65 で 2 時間撹拌した後、THF (1 mL) 中の B40 (80 mg、0.196 mmol) を滴下により添加した。この反応物を 15 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し

10

20

30

40

50

、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC分離（カラム：Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10μm、勾配：88～93%B（A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル）、流量：30mL/分）により精製して、90（19.7mg）を固体として得た。

【0455】

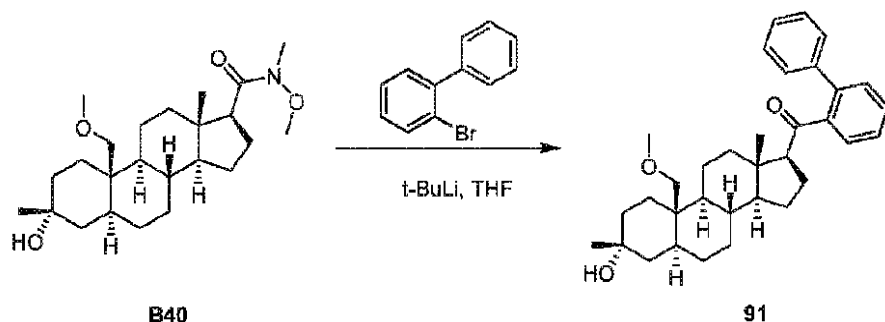
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 5H), 1.39 - 1.28 (m, 5H), 1.27 - 1.14 (m, 7H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 3.085 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値460.3、実測値441 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

10

【0456】

実施例92. 化合物91の合成。

【化157】



20

2-ブロモ-1,1'-ビフェニル（91.3mg、0.392mmol）の3mLのTHF中の攪拌溶液に、tert-ブチルリチウム（1.3M；587μL、0.764mmol）をN<sub>2</sub>下-65℃で滴下により添加した。-65℃で2時間攪拌した後、THF（1mL）中のB40（80mg、0.196mmol）の溶液を滴下により添加した。この混合物を15℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl（30mL）でクエンチした。この混合物をEtOAc（20mL×2）で抽出し、ブライン（30mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のためにHPLC分離（カラム：Boston Green ODS 150×305μ、勾配：92～98%B（A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル）、流量：25mL/分）により精製して、91（17.8mg）を固体として得た。

30

【0457】

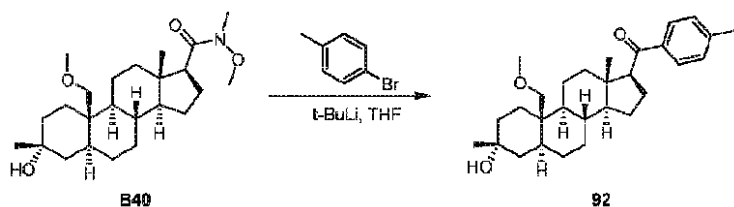
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.51 - 7.30 (m, 9H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 8H), 1.31 - 1.16 (m, 6H), 1.15 - 0.69 (m, 8H), 0.64 - 0.54 (m, 5H). LCMS Rt = 3.112 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値501、実測値501.

40

【0458】

実施例93. 化合物92の合成。

## 【化 1 5 8】



1 - ブロモ - 4 - メチルベンゼン ( 6 7 m g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L 、 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、T H F ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l ) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  、勾配 : 8 2 ~ 9 8 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、9 2 ( 2 4 . 9 m g ) を固体として得た。

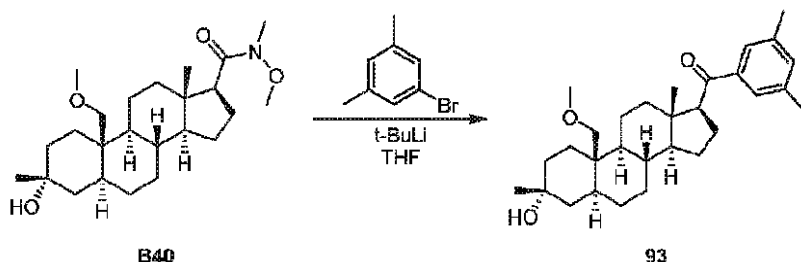
## 【 0 4 5 9】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.78 ( d , J = 8.0 Hz , 2H ) , 7.22 ( d , J = 8.0 Hz , 2H ) , 3.50 - 3.39 ( m , 2H ) , 3.37 - 3.31 ( m , 1H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.48 - 2.37 ( m , 4H ) , 2.00 - 1.93 ( m , 1H ) , 1.79 - 1.69 ( m , 3H ) , 1.62 - 1.54 ( m , 3H ) , 1.50 - 1.44 ( m , 3H ) , 1.42 - 1.25 ( m , 6H ) , 1.25 - 1.15 ( m , 5H ) , 1.15 - 0.92 ( m , 3H ) , 0.86 - 0.76 ( m , 1H ) , 0.61 ( s , 3H ) . L C M S R t = 2 . 9 5 4 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{29}H_{43}O_3$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 3 9 、実測値 4 2 1 [ M - H  $_2$  O ]  $^+$  .

## 【 0 4 6 0】

実施例 9 4 . 化合物 9 3 の合成。

## 【化 1 5 9】



1 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルベンゼン ( 7 2 . 5 m g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L 、 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、T H F ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l ) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 8 8 ~ 9 3 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、9 3 ( 4 7 . 4 m g ) を固体として得た。

## 【0461】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.45 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 7H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.25 (m, 6H), 1.24 - 1.17 (m, 5H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 1H), 0.62 (s, 3H).

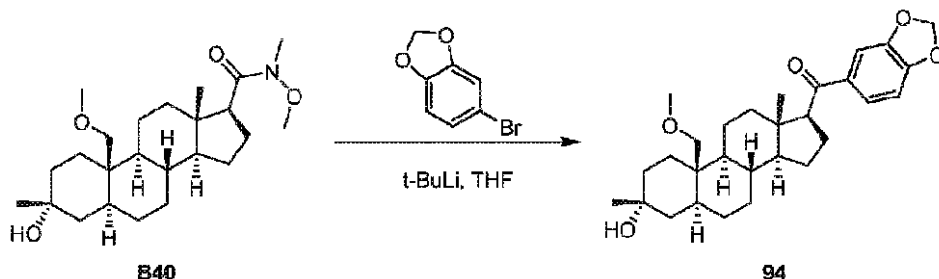
LCMS Rt = 3.124 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値453、実測値453.

## 【0462】

実施例95. 化合物94の合成。

10

## 【化160】



5 - ブロモベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール ( 78.7 mg、0.392 mmol ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1.3 M ; 587  $\mu\text{L}$ 、0.764 mmol ) を  $\text{N}_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で2時間攪拌した後、THF ( 1 mL ) 中の B40 ( 80 mg、0.196 mmol ) の溶液を滴下により添加した。この反応物を15 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  ( 20 mL  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC分離 ( カラム : Phenomenex Synergi Max - RP 250  $\times$  50 mm  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配 : 88 ~ 93 % B ( A = 0.05 %  $\text{HCl}$  -  $\text{ACN}$ 、B = アセトニトリル )、流量 : 30 mL / 分 ) により精製して、94 ( 28.2 mg ) を固体として得た。

20

30

## 【0463】

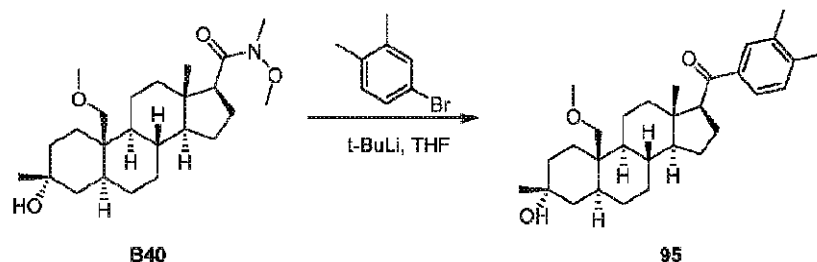
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.49 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.18 (m, 10H), 1.15 - 0.96 (m, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 3.401 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 10 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値469.3、実測値451  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

## 【0464】

実施例96. 化合物95の合成。

40

## 【化161】



50



4 - ブロモ - 1 , 2 - ジメチルベンゼン ( 7 2 . 5 m g , 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L , 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、T H F ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g , 0 . 1 9 6 m m o l ) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m , 勾配 : 8 8 ~ 9 3 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、9 5 ( 1 2 m g ) を固体として得た。

10

## 【 0 4 6 5 】

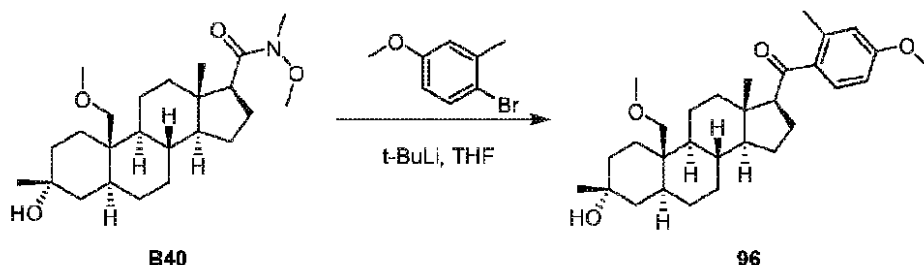
$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.65 ( s , 1H ) , 7.60 ( d , J = 7.8 Hz , 1H ) , 7.17 ( d , J = 7.8 Hz , 1H ) , 3.49 - 3.39 ( m , 2H ) , 3.37 - 3.31 ( m , 1H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.47 - 2.36 ( m , 1H ) , 2.30 ( s , 6H ) , 2.00 - 1.95 ( m , 1H ) , 1.78 - 1.68 ( m , 3H ) , 1.54 - 1.44 ( m , 6H ) , 1.42 - 1.17 ( m , 11H ) , 1.16 - 0.92 ( m , 3H ) , 0.86 - 0.75 ( m , 1H ) , 0.61 ( s , 3H ) . L C M S R t = 3 . 0 7 9 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{30}H_{45}O_3$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 5 3 、実測値 4 5 3

## 【 0 4 6 6 】

20

実施例 9 7 . 化合物 9 6 の合成。

## 【 化 1 6 2 】



30

1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン ( 7 8 . 8 m g , 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L , 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、T H F ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g , 0 . 1 9 6 m m o l ) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  , 勾配 : 9 2 ~ 9 8 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、9 6 ( 1 4 . 3 m g ) を固体として得た。

40

## 【 0 4 6 7 】

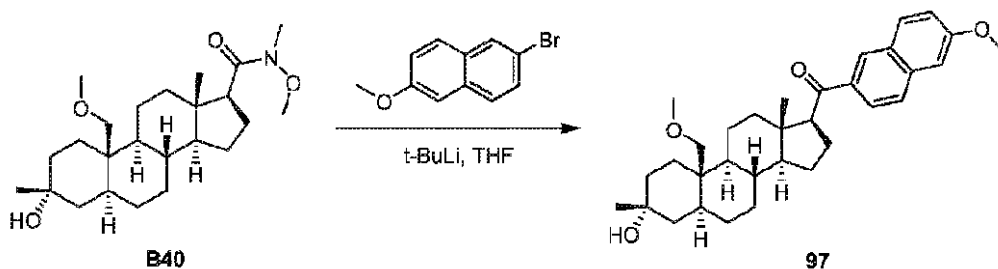
$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.53 ( d , J = 8.6 Hz , 1H ) , 6.76 - 6.68 ( m , 2H ) , 3.83 ( s , 3H ) , 3.44 - 3.40 ( m , 1H ) , 3.36 - 3.29 ( m , 2H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.47 ( s , 3H ) , 2.44 - 2.34 ( m , 1H ) , 1.99 - 1.90 ( m , 1H ) , 1.77 - 1.67 ( m , 3H ) , 1.51 - 1.41 ( m , 6H ) , 1.39 - 1.12 ( m , 11H ) , 1.11 - 0.94 ( m , 3H ) , 0.81 - 0.72 ( m , 1H ) , 0.64 ( s , 3H ) . L C M S R t = 2 . 9 2 5 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{30}H_{45}O_4$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 6 9 、実測値 4 6 9 .

50

## 【0468】

実施例98．化合物97の合成。

## 【化163】



10

2 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン (92.9 mg、0.392 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 587  $\mu$ L、0.764 mmol) を N<sub>2</sub> 下 - 65 で滴下により添加した。- 65 で 2 時間攪拌した後、THF (1 mL) 中の B40 (80 mg、0.196 mmol) の溶液を滴下により添加した。この反応物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi Max - RP 250  $\times$  50 mm  $\times$  10  $\mu$ m、勾配: 84 ~ 84 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、97 (36.5 mg) を固体として得た。

20

## 【0469】

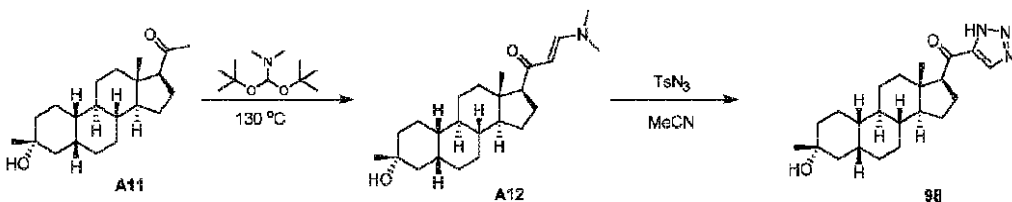
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.33 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.31 (m, 6H), 1.25 - 1.20 (m, 5H), 1.17 - 0.99 (m, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.66 (s, 3H). LCMS Rt = 1.278 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 505.3、実測値 487 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

30

## 【0470】

実施例99．化合物98の合成。

## 【化164】



40

## 【0471】

工程1．A11 (1.0 g、3.13 mmol) の 1,1 - ジ - tert - ブトキシ - N, N - ジメチルメタンアミン (10 mL) 中の溶液を 130 で 18 時間還流した。この混合物を濃縮して 8.4 g の粗生成物 A12 を得、これを次の工程で直接使用した。

## 【0472】

LCMS Rt = 1.754 min (3.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 374、実測値 374。

50

## 【0473】

工程2．粗製物A12（1.16g、3.10mmol、8.4g 粗製）のCH<sub>3</sub>CN（20mL）中の溶液に、4-メチルベンゼンスルホニルアジド（3.05g、15.5mmol）を添加した。この混合物を15 で25時間攪拌した。LCMSは、出発物質が消費されたことを示し、そしてLCMSによって所望の化合物を決定した。この溶液を飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>（50mL）でクエンチした。この混合物をEA（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗生成物（3.6g）を得た。この粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）により精製して生成物を固体（450mg、粗製）として得、これをprep-HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm、勾配：38～63%B（A＝水（0.1%TFA）、B＝アセトニトリル）、流量：30mL/分）により精製して、110mgの98を得た。

10

## 【0474】

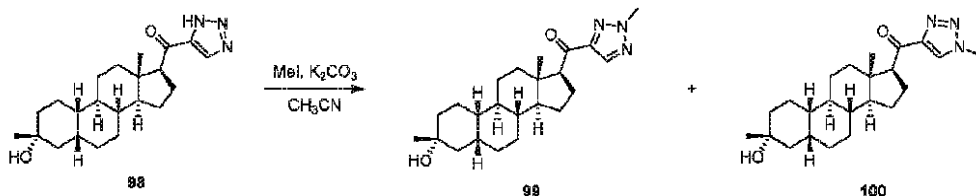
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 8.17（s, 1H）, 3.63（t, J＝8.5 Hz, 1H）, 2.43-2.29（m, 1H）, 1.95-0.90（m, 29H）, 0.66（s, 3H）. LCMS Rt＝1.860min（3.0分間のクロマトグラフィー）、10-80AB、C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値372、実測値372。

## 【0475】

実施例100．化合物99および100の合成。

20

## 【化165】



98（88mg、236μmol）のCH<sub>3</sub>CN（1mL）中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（97.7mg、708μmol）およびMeI（0.650、4.58mmol）を添加した。この反応混合物を15 でさらに15時間攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを決定した。反応を次亜塩素酸ナトリウム水溶液（5%、20mL）でクエンチした。この混合物をEA（50mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（40mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）により精製して、粗製物99（25mg）および100（13mg）を得た。99を、prep-HPLC（カラム：Boston Green ODS 150×30 5μ、勾配：68～98%B（A＝水（0.05% HCl）、B＝アセトニトリル）、流量：25mL/分）により精製して、精製99（5mg）を得、99の構造を無作為に割り当てた。100を、prep-HPLC（カラム：Boston Green ODS 150×30 5μ、勾配：65～95%B（A＝水（0.05% HCl）、B＝アセトニトリル）、流量：25mL/分）により精製して、100（4.2mg）を得た。

30

40

## 【0476】

99：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.99（s, 1H）, 4.24（s, 3H）, 3.53（t, J＝8.5 Hz, 1H）, 2.42 - 2.25（m, 1H）, 2.09 - 0.84（m, 32H）, 0.65（s, 3H）. LCMS Rt＝1.228min（2.0分間のクロマトグラフィー）、30-90AB、C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値386、実測値368 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

## 【0477】

100：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 8.01（s, 1H）, 4.14（s, 3H）, 3.83（t, J＝8.9 Hz, 1H）, 2.38 - 2.25（m, 1H）, 1.88 - 0.81（m, 35H）

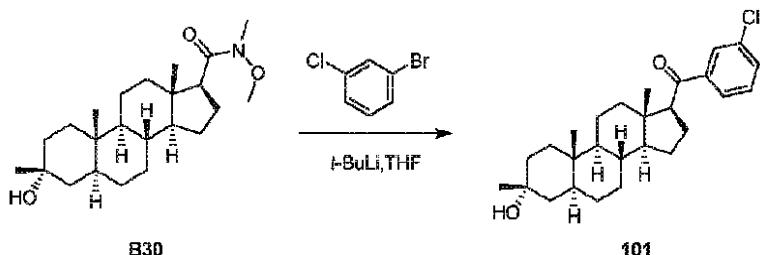
50

, 0.65 (s, 3H). LCMS Rt = 1.085 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{23}H_{36}N_3O_2$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値386、実測値386。

【0478】

実施例101．化合物101の合成。

【化166】



10

1 - ブロモ - 3 - クロロベンゼン (50.5 mg、0.264 mmol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M、406  $\mu$ L、0.528 mmol) をN<sub>2</sub>下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で2時間攪拌した後、B30 (50 mg、0.132 mmol) を添加した。この混合物を15 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチした。この混合物をEtOAc (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  25  $\times$  10  $\mu$ m、勾配: 72 ~ 97 % B (A = 0.225 % FA - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、30 mgの不純物質を得た。さらなるHPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 250  $\times$  21.2 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配: 95 ~ 95 % B (A = 0.05 % HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により、101 (8.2 mg) を白色固体として得た。

20

【0479】

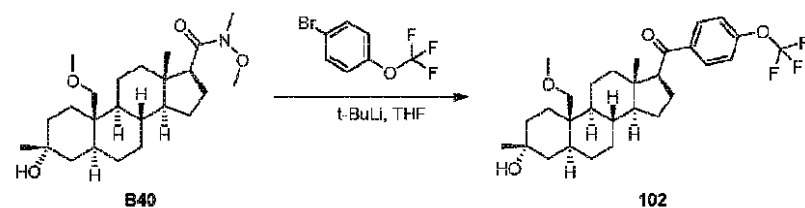
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 5H), 1.38 - 1.22 (m, 9H), 1.21 - 1.11 (m, 5H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.82 - 0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.326 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $C_{27}H_{38}ClO_2$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値429.2、実測値411 [M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

30

【0480】

実施例102．化合物102の合成。

【化167】



40

1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (94.4 mg、0.392 mmol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 587  $\mu$ L、0.764 mmol) をN<sub>2</sub>下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で2時間攪拌した後、B40 (80 mg、0.196 mmol) のTHF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を15 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了した

50

ことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Boston Green ODS 150  $\times$  30 5  $\mu$ 、勾配: 90 ~ 100 % B (A = 0.05 %  $\text{HCl}$  -  $\text{ACN}$ 、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、102 (45.8 mg) を固体として得た。

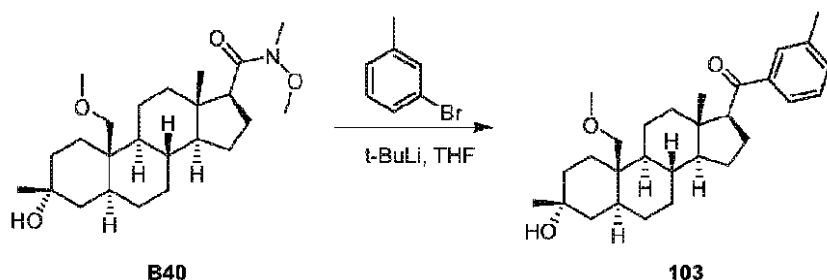
【0481】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 6H), 1.41 - 1.27 (m, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 5H), 1.16 - 0.96 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 3.164 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}_4$  [M + H] $^+$  の MS ESI 計算値 509.3、実測値 491 [M -  $\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ .

【0482】

実施例 103. 化合物 103 の合成。

【化 168】



1 - ブロモ - 3 - メチルベンゼン (67 mg、0.392 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 587  $\mu$ L、0.764 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 65  $^\circ\text{C}$  で滴下により添加した。- 65  $^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、B40 (80 mg、0.196 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 15  $^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Boston Green ODS 150  $\times$  30 5  $\mu$ 、勾配: 82 ~ 98 % B (A = 0.05 %  $\text{HCl}$  -  $\text{ACN}$ 、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、103 (40.3 mg) を固体として得た。

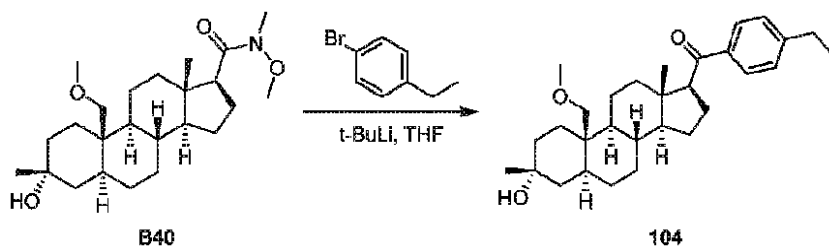
【0483】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 6H), 1.25-1.18 (m, 5H), 1.16 - 0.93 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 2.960 min (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3$  [M + H] $^+$  の MS ESI 計算値 439.3、実測値 421 [M -  $\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ .

【0484】

実施例 104. 化合物 104 の合成。

## 【化 1 6 9】



1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン ( 7 2 . 5 m g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、 *tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L 、 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、 B 4 0 ( 8 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。 L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 8 8 ~ 9 3 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、 1 0 4 ( 2 2 . 6 m g ) を固体として得た。

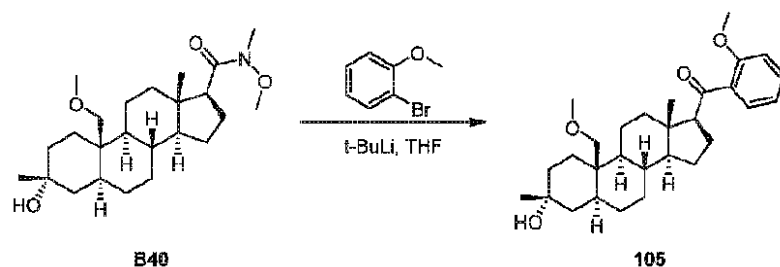
## 【 0 4 8 5】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.80 ( d ,  $J$  = 8.4 Hz , 2H ) , 7.24 ( d ,  $J$  = 8.4 Hz , 2H ) , 3.49 - 3.40 ( m , 2H ) , 3.36 - 3.31 ( m , 1H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.69 ( q ,  $J$  = 7.6 Hz , 2H ) , 2.49 - 2.36 ( m , 1H ) , 2.01 - 1.93 ( m , 1H ) , 1.77 - 1.68 ( m , 3H ) , 1.54 - 1.44 ( m , 6H ) , 1.41 - 1.34 ( m , 2H ) , 1.33 - 1.16 ( m , 12H ) , 1.16 - 0.95 ( m , 3H ) , 0.86 - 0.77 ( m , 1H ) , 0.62 ( s , 3H ) . L C M S  $R_t$  = 3 . 1 1 3 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{30}H_{45}O_3$  [  $M + H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 5 3 、実測値 4 5 3

## 【 0 4 8 6】

実施例 1 0 5 . 化合物 1 0 5 の合成。

## 【化 1 7 0】



1 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン ( 2 2 8 m g 、 1 . 2 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、 *tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 1 . 6 9 m L 、 2 . 2 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、 B 4 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 4 5 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。 L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、 H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 8 3 ~ 8 8 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル )

、流量：30 mL / 分)により精製して、105 (11.4 mg)を固体として得た。

【0487】

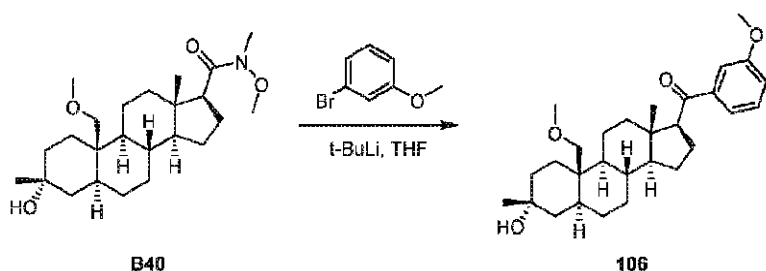
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd,  $J = 1.6$ , 7.7 Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.53 - 1.40 (m, 7H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 5H), 1.18 - 0.87 (m, 5H), 0.80 - 0.70 (m, 1H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 2.730 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4$  [M + H] $^+$ のMS ESI計算値455、実測値455。

10

【0488】

実施例106. 化合物106の合成。

【化171】



20

1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼン (183 mg, 0.980 mmol) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム (1.3 M; 1.35 mL, 1.76 mmol) を  $\text{N}_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で2時間攪拌した後、B40 (80 mg, 0.196 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を15 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi Max - RP 250  $\times$  50 mm  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配: 85 ~ 95 % B (A = 0.05 %  $\text{HCl}$  -  $\text{ACN}$ 、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分)により精製して、106 (15.4 mg)を固体として得た。

30

【0489】

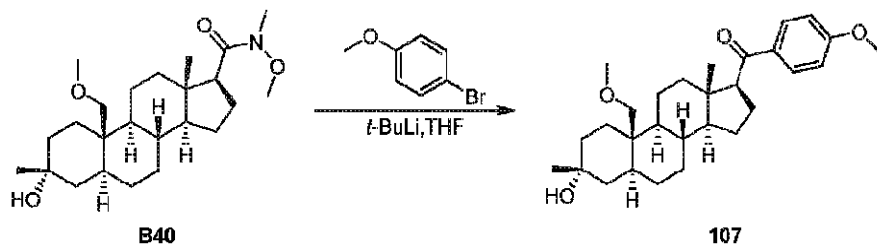
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 2.0$ , 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.52 - 1.17 (m, 17H), 1.16 - 0.92 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 2.821 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4$  [M + H] $^+$ のMS ESI計算値455、実測値455。

40

【0490】

実施例107. 化合物107の合成。

## 【化 1 7 2】



1 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼン ( 9 1 . 6 m g 、 0 . 4 9 0 m m o l ) の 3 m L の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 7 5 3  $\mu$  L 、 0 . 9 8 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、THF ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 4 5 m m o l ) を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C18 250  $\times$  21.2 mm  $\times$  4  $\mu$ m 、勾配 : 75 ~ 95 % B ( A = 0.05 % HCl - ACN 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 25 mL / 分 ) により精製して、107 ( 25.6 m g ) を固体として得た。

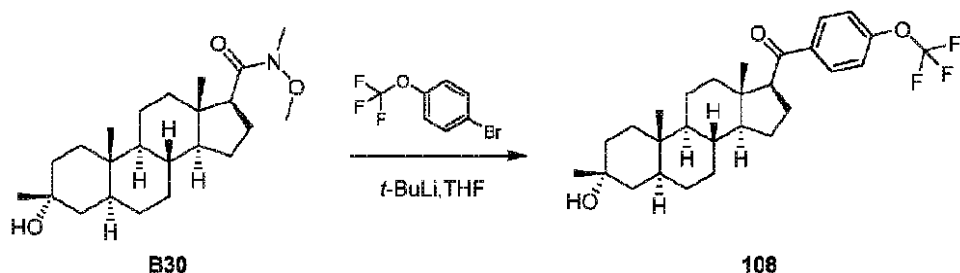
## 【 0 4 9 1 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.89 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 6.91 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 3.86 ( s , 3H ) , 3.49 - 3.39 ( m , 2H ) , 3.37 - 3.30 ( m , 1H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.49 - 2.35 ( m , 1H ) , 2.01 - 1.93 ( m , 1H ) , 1.78 - 1.68 ( m , 3H ) , 1.54 - 1.39 ( m , 7H ) , 1.38 - 1.17 ( m , 10H ) , 1.16 - 0.92 ( m , 3H ) , 0.85 - 0.75 ( m , 1H ) , 0.61 ( s , 3H ) . LCMS Rt = 2.790 min ( 4.0 分間のクロマトグラフィー ) 、 30 - 90 AB 、  $C_{29}H_{43}O_4$  [ M + H ]  $^+$  の MS ESI 計算値 455 、実測値 455

## 【 0 4 9 2 】

実施例 108 . 化合物 108 の合成。

## 【化 1 7 3】



1 - ブロモ - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼン ( 1 2 7 m g 、 0 . 5 2 8 m m o l ) の 3 m L の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 8 0 7  $\mu$  L 、 1 . 0 5 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、B 3 0 ( 5 0 m g 、 0 . 1 3 2 m m o l ) の THF ( 1 m L ) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートし、これを、さらなる精製のために prep - HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ m 、勾配 : 90 ~ 95 % B ( A = 0.05 % HCl - ACN 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 25 mL / 分 ) により精製して、108 ( 49.1 m g ) を固体として得た。



## 【 0 4 9 3 】

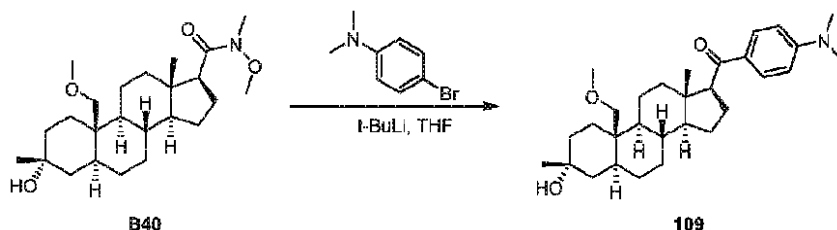
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 3.44 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 6H), 1.40 - 1.22 (m, 9H), 1.20 - 1.13 (m, 5H), 1.04 - 0.91 (m, 1H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 1.342 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値479.3、実測値461  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

## 【 0 4 9 4 】

実施例 109 . 化合物 109 の合成。

10

## 【 化 1 7 4 】



4 - ブロモ - N , N - ジメチルアニリン ( 78.4 mg、0.392 mmol ) の 3 mL の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1.3 M ; 587  $\mu\text{L}$ 、0.764 mmol ) を  $\text{N}_2$  下 - 65 で滴下により添加した。 - 65 で 2 時間攪拌した後、B40 ( 80 mg、0.196 mmol ) の THF ( 1 mL ) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 20 mL  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 30 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi Max - RP 250  $\times$  50 mm  $\times$  10  $\mu\text{m}$ 、勾配 : 83 ~ 88 % B ( A = 0.05 %  $\text{HCl} - \text{ACN}$ 、B = アセトニトリル )、流量 : 30 mL / 分 ) により精製して、109 ( 26.3 mg ) を固体として得た。

20

30

## 【 0 4 9 5 】

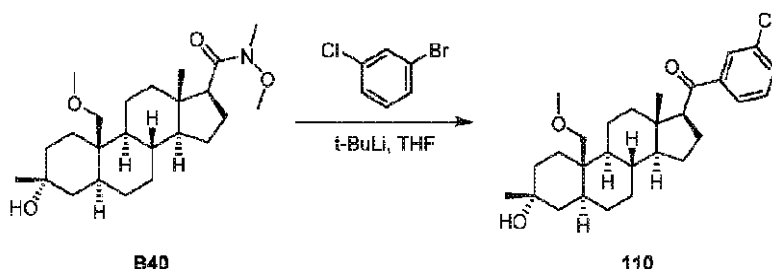
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 7H), 1.42 - 1.27 (m, 5H), 1.27 - 1.16 (m, 5H), 1.15 - 0.93 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 2.113 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値468、実測値468

## 【 0 4 9 6 】

実施例 110 . 化合物 110 の合成。

40

## 【 化 1 7 5 】



50

1 - ブロモ - 3 - クロロベンゼン ( 7 5 m g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L 、 0 . 7 6 4 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、T H F ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l ) を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 8 8 ~ 9 3 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、1 1 0 ( 1 0 . 3 m g ) を固体として得た。

10

## 【 0 4 9 7 】

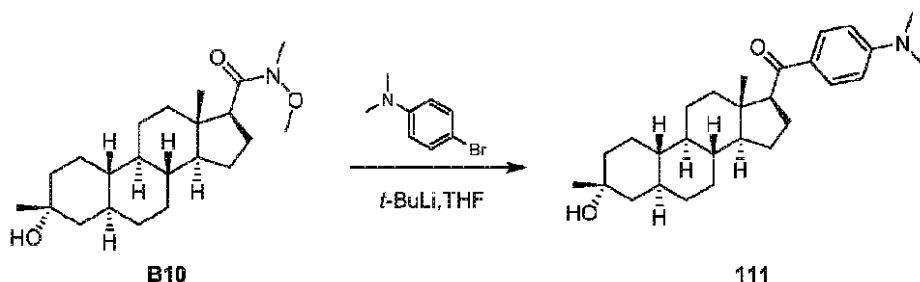
$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.83 ( t , J = 1.8 Hz , 1H ) , 7.72 ( d , J = 7.8 Hz , 1H ) , 7.52 - 7.47 ( m , 1H ) , 7.41 - 7.34 ( m , 1H ) , 3.45 - 3.39 ( m , 2H ) , 3.36 - 3.31 ( m , 1H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.46 - 2.35 ( m , 1H ) , 2.00 - 1.92 ( m , 1H ) , 1.80 - 1.68 ( m , 4H ) , 1.52 - 1.42 ( m , 5H ) , 1.38 - 1.25 ( m , 6H ) , 1.25 - 1.21 ( m , 5H ) , 1.15 - 0.98 ( m , 3H ) , 0.85 - 0.75 ( m , 1H ) , 0.61 ( s , 3H ) . L C M S R t = 3 . 1 1 3 m i n ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{28}H_{40}ClO_3$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 5 9 . 3 、実測値 4 4 1 [ M - H  $_2$  O ]  $^+$  .

20

## 【 0 4 9 8 】

実施例 1 1 1 . 化合物 1 1 1 の合成。

## 【 化 1 7 6 】



30

4 - ブロモ - N , N - ジメチルアニリン ( 1 1 0 m g 、 0 . 5 5 0 m m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 8 3 8  $\mu$  L 、 1 . 0 9 m m o l ) を  $N_2$  下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、B 1 0 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を E t O A c ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得、これを、さらなる精製のために H P L C 分離 ( カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  2 5  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 5 9 ~ 8 4 % B ( A = 0 . 1 % T F A - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、1 1 1 ( 2 0 m g ) を固体として得た。

40

## 【 0 4 9 9 】

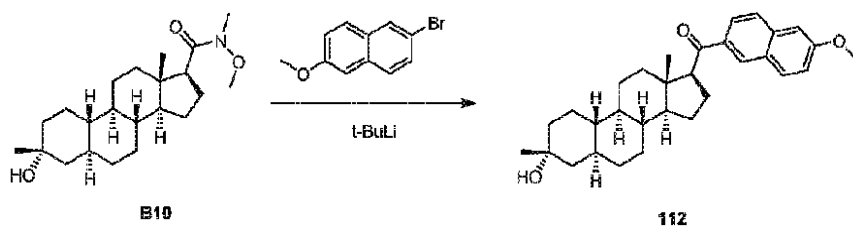
$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 400MHz ) 7.87 ( d , J = 9.0 Hz , 2H ) , 6.66 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 3.45 ( t , J = 8.8 Hz , 1H ) , 3.05 ( s , 6H ) , 2.45 - 2.38 ( m , 1H ) , 1.71 - 1.48 ( m , 9H ) , 1.45 - 1.24 ( m , 6H ) , 1.20 ( s , 3H ) , 1.15 - 0.93 ( m , 6H ) , 0.78 - 0.64 ( m , 2H ) , 0.61 ( s , 3H ) . L C M S R t = 1 . 1 8 9 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{28}H_{42}NO_2$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 2 4 、実測値 4 2 4 .

50

## 【0500】

実施例112．化合物112の合成。

## 【化177】



2 - プロモ - 6 - メトキシナフタレン (488 mg、2.06 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (2.85 mL、中 1.3 M) を - 70 で添加した。この混合物を - 70 で 1 時間撹拌した。B10 (150 mg、0.4126 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を - 70 で添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを prep. HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 90% ~ 95% B; 勾配時間 (分): 10; 流量 (mL / 分): 25) で精製して、112 (64.2 mg) を固体として得た。

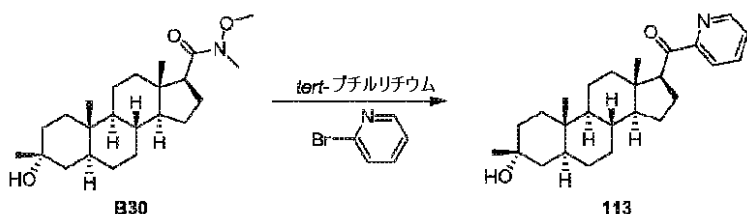
## 【0501】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.35-8.31 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.57-2.39 (m, 1H), 1.84-1.59 (m, 7H), 1.45-1.24 (m, 7H), 1.20-0.93 (m, 10H), 0.82-0.57 (m, 5H). LCMS t<sub>R</sub> = 1.096 min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 461、実測値 461。

## 【0502】

実施例113．化合物113の合成。

## 【化178】



2 - プロモピリジン (165 mg、1.05 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.45 mL) を - 68 で添加した。この混合物を - 68 で 1 時間撹拌した。THF (5 mL) 中の B30 (80 mg、211 μmol) を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応を NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μm、勾配: 91 ~ 100% 条件: (水 (0.05% HCl) - ACN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、113 (15 mg) を固体として得た。

## 【0503】

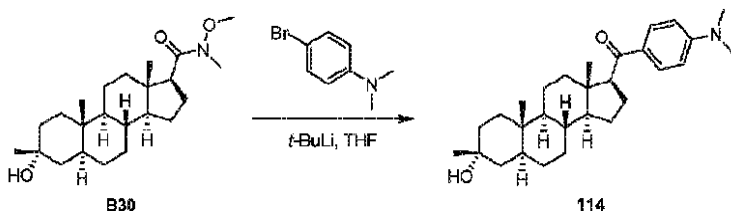
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.67-8.66 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1

H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.47-1.18 (m, 22H), 1.12-0.92 (m, 1H), 0.78-0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 1.299 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、 $C_{26}H_{38}NO_2$   $[M+H]^+$  の MS ESI 計算値 396、実測値 396。

【0504】

実施例 114. 化合物 114 の合成。

【化 179】



10

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリン (210 mg、1.05 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert-ブチルリチウム (1.45 mL) を -68 で添加した。この混合物を -68 で 1 時間撹拌した。B30 (80 mg、211 μmol) の THF (5 mL) 中の溶液を -68 で滴下により添加した。この反応物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応を  $NH_4Cl$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ、勾配: 92 ~ 98 % 条件: (水 (0.05 %  $HCl$ ) - ACN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、114 (57.2 mg) を固体として得た。

20

【0505】

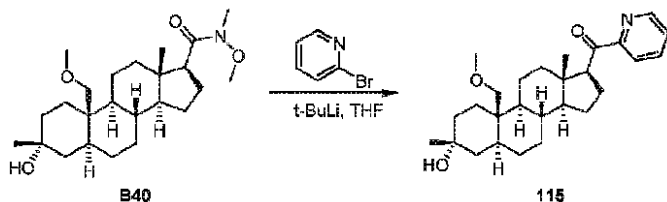
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.87 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.44 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.51 - 1.09 (m, 19H), 1.07 - 0.69 (m, 5H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 1.032 min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、 $C_{29}H_{44}NO_2$   $[M+H]^+$  の MS ESI 計算値 438、実測値 438。

30

【0506】

実施例 115. 化合物 115 の合成。

【化 180】



2-ブロモピリジン (61.9 mg、0.392 mmol) の 3 mL の THF 中の撹拌溶液に、tert-ブチルリチウム (1.3 M; 587 μL、0.764 mmol) を  $N_2$  下 -65 で滴下により添加した。-65 で 2 時間撹拌した後、B40 (80 mg、0.196 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を 15 で 1 時間撹拌し、次いで、この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  (30 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、さらなる精製のために HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50 mm × 10 μm、勾配: 83 ~ 88 % B (A = 0.05 %  $HCl$  - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL / 分) により精製して、115 (36.3 mg) を固体として得た。

40

50

## 【 0 5 0 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 8.67 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 4.19 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 5H), 1.44 - 1.26 (m, 6H), 1.25 - 1.13 (m, 5H), 1.12 - 0.96 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

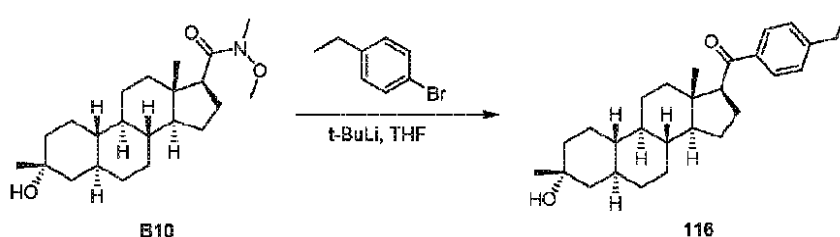
LCMS  $R_t = 3.208$  min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値426、実測値426

10

## 【 0 5 0 8 】

実施例 116 . 化合物 116 の合成。

## 【 化 1 8 1 】



20

1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (381 mg、2.06 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (2.85 mL、THF 中 1.3 M) を - 70 で添加した。この混合物を - 70 で 1 時間撹拌した。B10 (150 mg、0.4126 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を - 70 で添加し、そしてこの混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  3) で抽出し、ブライン (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを prep. HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ ; 条件: 水 (0.05%  $\text{HCl}$ ) - ACN; 勾配 90% ~ 95% B; 勾配時間 (分): 10; 流量 (mL/分): 25) で精製して、116 (84.4 mg) を固体として得た。

30

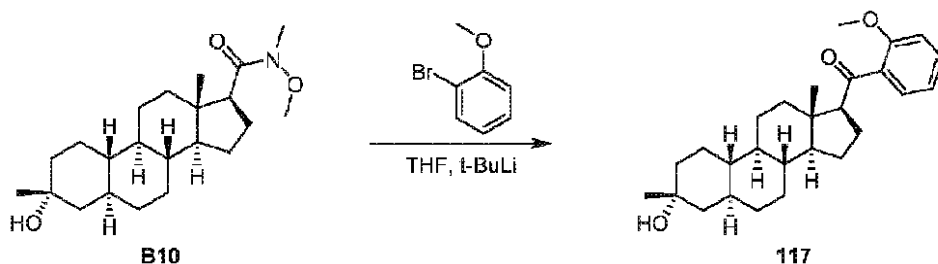
## 【 0 5 0 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.70 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.50-2.26 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 6H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.45-0.85 (m, 20H), 0.77-0.57 (m, 5H). LCMS  $t_R = 1.090$  min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI計算値409、実測値409。

## 【 0 5 1 0 】

実施例 117 . 化合物 117 の合成。

## 【 化 1 8 2 】



40

1 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン (256 mg、1.37 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.90 mL、2.47 mmol) を - 6

50

8 で添加した。この混合物を - 68 で1時間撹拌した。THF ( 5 mL ) 中の B 1 0 ( 1 0 0 mg、2 7 5  $\mu$ mol ) を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で2時間撹拌した。この反応を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 0 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 1 0 mL  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 mL ) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 ( Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  3 0 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配：90 ~ 98 % 条件：( 水 ( 0 . 0 5 % HCl ) - ACN )、流量：2 5 mL / 分 ) により精製して、1 1 7 ( 2 7 . 7 mg ) を固体として得た。

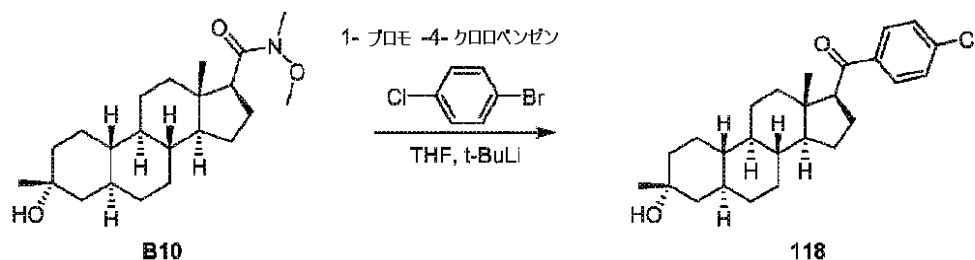
【 0 5 1 1 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 1.8 , 7.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 7H), 1.36 - 1.21 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.16 - 0.83 (m, 7H), 0.70 - 0.56 (m, 5H). LCMS Rt = 1 . 2 8 3 min ( 2 分間のクロマトグラフィー )、3 0 - 9 0 AB、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  の MS ESI 計算値 4 1 1、実測値 4 1 1 .

【 0 5 1 2 】

実施例 1 1 8 . 化合物 1 1 8 の合成。

【 化 1 8 3 】



1 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン ( 2 7 5 mg、1 . 3 7 mmol ) の THF ( 5 mL ) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 9 0 mL、2 . 4 7 mmol ) を - 68 で添加した。この混合物を - 68 で1時間撹拌した。THF ( 5 mL ) 中の B 1 0 ( 1 0 0 mg、2 7 5  $\mu$ mol ) を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で2時間撹拌した。この反応を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 0 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 1 0 mL  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 mL ) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 ( Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  3 0 mm  $\times$  4  $\mu$ m、勾配：90 ~ 98 % 条件：( 水 ( 0 . 0 5 % HCl ) - ACN )、流量：2 5 mL / 分 ) により精製して、1 1 8 ( 2 7 . 4 mg ) を固体として得た。

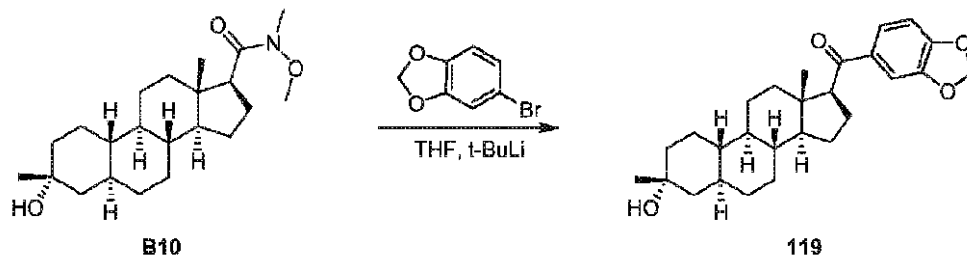
【 0 5 1 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.44 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 5H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 6H), 1.22 - 0.85 (m, 10H), 0.78 - 0.57 (m, 5H). LCMS Rt = 1 . 4 1 1 min ( 2 分間のクロマトグラフィー )、3 0 - 9 0 AB、 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClO}_2$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  の MS ESI 計算値 4 1 5、実測値 4 1 5 .

【 0 5 1 4 】

実施例 1 1 9 . 化合物 1 1 9 の合成。

## 【化 1 8 4】



6 - ブロモベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール ( 2 7 5 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中の溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 9 0 m L 、 2 . 4 7 m m o l ) を - 6 8 で添加した。この混合物を - 6 8 で 1 時間攪拌した。T H F ( 5 m L ) 中の B 1 0 ( 1 0 0 m g 、 2 7 5  $\mu$  m o l ) を - 6 8 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。この反応を  $NH_4Cl$  ( 1 0 m L ) でクエンチし、E t O A c ( 1 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを H P L C 分離 ( P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、勾配 : 9 0 ~ 9 8 % 条件 : ( 水 ( 0 . 0 5 % H C l ) - A C N ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、1 1 9 ( 4 1 . 2 m g ) を固体として得た。

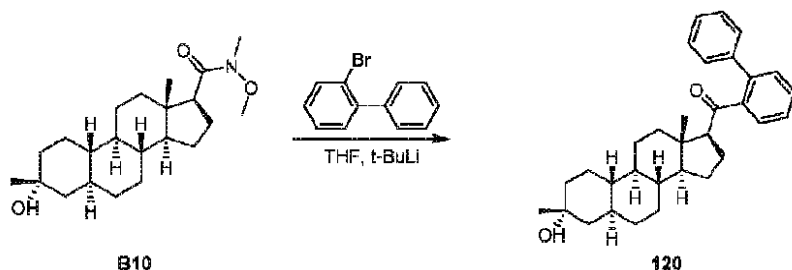
## 【 0 5 1 5 】

$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.50 (dd,  $J$  = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.40 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 5H), 1.22 - 1.16 (m, 4H), 1.16 - 0.92 (m, 6H), 0.60 (m, 5H). L C M S  $R_t$  = 1 . 2 9 3 m i n ( 2 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、  $C_{27}H_{37}O_4$  [ M + H ]  $^+$  の M S E S I 計算値 4 2 5 、実測値 4 2 5 .

## 【 0 5 1 6 】

実施例 1 2 0 . 化合物 1 2 0 の合成。

## 【化 1 8 5】



2 - ブロモ - 1 , 1 ' - ビフェニル ( 3 1 9 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中の溶液に、*tert* - ブチルリチウム ( 1 . 9 0 m L 、 2 . 4 7 m m o l ) を - 6 8 で添加した。この混合物を - 6 8 で 1 時間攪拌した。T H F ( 5 m L ) 中の B 1 0 ( 1 0 0 m g 、 2 7 5  $\mu$  m o l ) を - 6 8 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。この反応を  $NH_4Cl$  ( 1 0 m L ) でクエンチし、E t O A c ( 1 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを H P L C 分離 ( P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0  $\times$  3 0 m m  $\times$  4  $\mu$  m 、勾配 : 9 0 ~ 9 8 % 条件 : ( 水 ( 0 . 0 5 % H C l ) - A C N ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、1 2 0 ( 3 0 . 7 m g ) を固体として得た。

## 【 0 5 1 7 】

$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.53 - 7.30 (m, 9H), 2.36 - 2.27 (m, 1

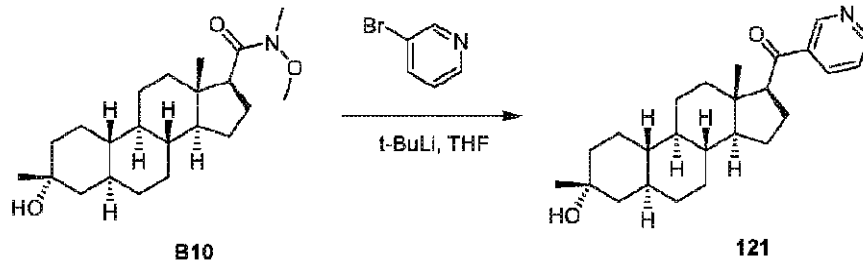
H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 6H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 - 0.63 (m, 13H), 0.62 - 0.44 (m, 5H).

LCMS Rt = 1.099 min (2分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値457、実測値457.

【0518】

実施例121. 化合物121の合成。

【化186】



3 - プロモピリジン (325 mg、2.06 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (2.85 mL、THF 中 1.3 M) を - 70 で添加した。この混合物を - 70 で1時間撹拌した。B10 (150 mg、0.4126 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を - 70 で添加した。この混合物を 25 で1時間撹拌した。この混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを prep. HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 5 μ; 条件: 水 (0.05% HCl) - CAN; 勾配: 60% ~ 90% B; 勾配時間 (分): 10; 100% B 保持時間 (分): 4; 流量 (mL / 分): 25) で精製して、121 (68 mg) を固体として得た。

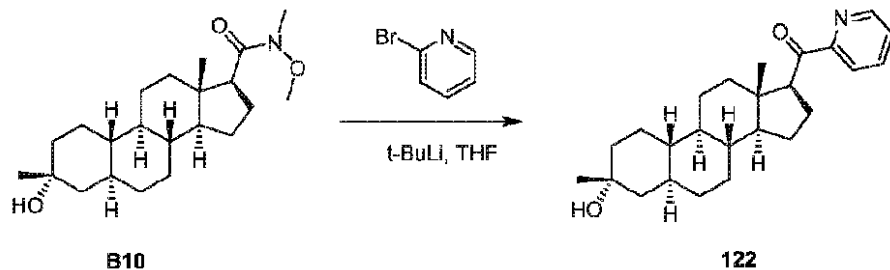
【0519】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.08 (s, 1H), 8.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 7H), 1.55-1.44 (m, 3H), 1.37-0.98 (m, 13H), 0.83-0.59 (m, 5H). LCMS tR = 0.881 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値382、実測値382.

【0520】

実施例122. 化合物122の合成。

【化187】



2 - プロモピリジン (325 mg、2.06 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (2.85 mL、THF 中 1.3 M) を - 70 で添加した。この混合物を - 70 で1時間撹拌した。B10 (150 mg、0.4126 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を - 70 で添加した。この混合物を 25 で1時間撹拌した。この混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを prep. HPLC (カラム: Phenomen



ex Synergi C18 150×30mm×4μm; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 勾配90%~95% B; 勾配時間(分): 10; 流量(ml/分): 25) で精製して、122(17.7mg)を固体として得た。

【0521】

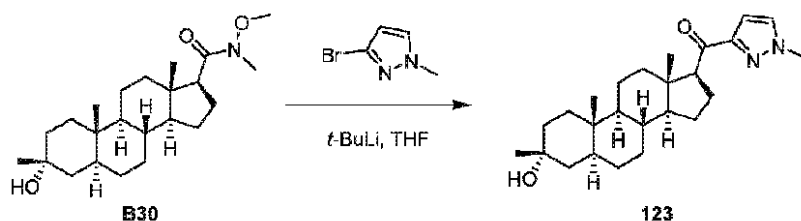
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.68-8.64 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 7H), 1.52-1.25 (m, 6H), 1.21-0.85 (m, 11H), 0.78-0.56 (m, 5H). LCMS t<sub>R</sub> = 0.998 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値382、実測値382。

10

【0522】

実施例123. 化合物123の合成。

【化188】



20

3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール(169mg、1.05mmol)のTHF(5mL)中の溶液に、tert-ブチルリチウム(1.45mL)を-68℃で添加した。この混合物を-68℃で1時間撹拌した。THF(5mL)中のB30(80mg、211μmol)を-68℃で滴下により添加した。この反応物を25℃で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離(カラム: Boston Green ODS 150×30 5μ、勾配: 92~98% 条件: (水(0.05% HCl) - ACN)、流量: 25mL/分)により精製して、123(6.4mg)を固体として得た。

30

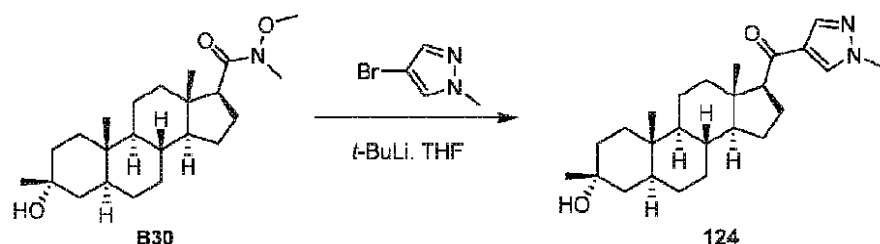
【0523】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 - 7.34 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.62 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 1.56 - 1.09 (m, 19H), 1.07 - 0.91 (m, 1H), 0.89 - 0.69 (m, 4H), 0.65 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 0.956 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値399、実測値399。

【0524】

実施例124. 化合物124の合成。

【化189】



40

4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール(169mg、1.05mmol)のTHF(5mL)中の溶液に、tert-ブチルリチウム(1.45mL)を-68℃で添加した。この混合物を-68℃で1時間撹拌した。THF(5mL)中のB30(80mg

50

、 $211\mu\text{mol}$ )を-68で滴下により添加した。この反応混合物を25で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応を $\text{NH}_4\text{Cl}$ ( $10\text{mL}$ )でクエンチし、 $\text{EtOAc}$ ( $10\text{mL} \times 2$ )で抽出した。合わせた有機層をブライン( $10\text{mL}$ )で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離(カラム: Boston Green ODS  $150 \times 305\mu$ 、勾配: 92~98%条件: (水( $0.05\%\text{HCl}$ )) -  $\text{ACN}$ )、流量:  $25\text{mL}/\text{分}$ )により精製して、124( $23\text{mg}$ )を固体として得た。

【0525】

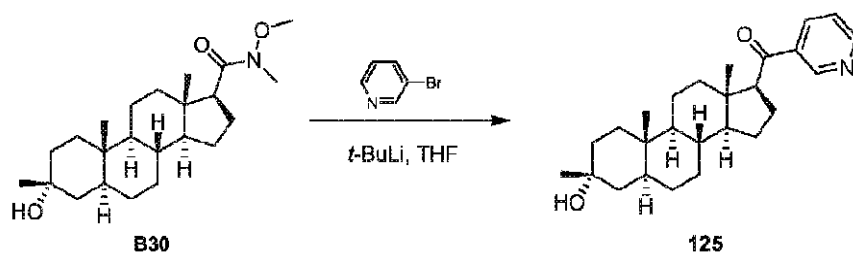
$^1\text{H}$  NMR ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 5H), 1.55 - 1.11 (m, 21H), 1.06 - 0.91 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 4H), 0.62 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.124\text{min}$  (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、 $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ のMS ESI計算値399、実測値399。

10

【0526】

実施例125. 化合物125の合成。

【化190】



20

3-ブロモピリジン( $206\text{mg}$ 、 $1.31\text{mmol}$ )のTHF( $5\text{mL}$ )中の溶液に、*tert*-ブチリチウム( $1.82\text{mL}$ )を-68で添加した。この混合物を-68で1時間撹拌した。THF( $5\text{mL}$ )中のB30( $100\text{mg}$ 、 $264\mu\text{mol}$ )を-68で滴下により添加した。この反応物を25で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ ( $10\text{mL}$ )でクエンチし、 $\text{EtOAc}$ ( $10\text{mL} \times 2$ )で抽出した。合わせた有機層をブライン( $10\text{mL}$ )で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離(カラム: Boston Green ODS  $150 \times 305\mu$ 、勾配: 92~98%条件: (水( $0.05\%\text{HCl}$ )) -  $\text{ACN}$ )、流量:  $25\text{mL}/\text{分}$ )により精製して、125( $7.4\text{mg}$ )を固体として得た。

30

【0527】

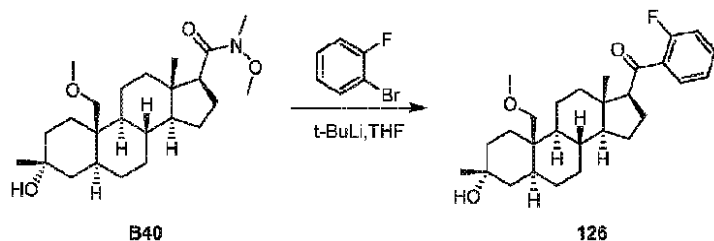
$^1\text{H}$  NMR ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.25-9.15 (m, 1H), 8.85-8.70 (m, 1H), 8.25-2.15 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 1.93 - 1.62 (m, 11H), 1.56 - 1.08 (m, 26H), 1.07 - 0.65 (m, 7H), 0.60 (s, 3H). LCMS  $R_t = 0.903\text{min}$  (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95AB、 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ のMS ESI計算値396、実測値396。

40

【0528】

実施例126. 化合物126の合成。

## 【化 1 9 1】



1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン ( 6 8 . 5 m g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) の 3 m L の THF 中の攪拌溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 3 M ; 5 8 7  $\mu$  L 、 0 . 7 6 4 m m o l ) を N<sub>2</sub> 下 - 6 5 で滴下により添加した。 - 6 5 で 2 時間攪拌した後、THF ( 1 m L ) 中の B 4 0 ( 8 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l ) を滴下により添加した。この混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 3 0 m L ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物を、HPLC 分離 ( カラム : Phenomenex Synergi Max - RP 2 5 0  $\times$  5 0 m m  $\times$  1 0  $\mu$  m 、勾配 : 8 5 ~ 9 0 % B ( A = 0 . 0 5 % HCl - ACN 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 3 0 m L / 分 ) により精製して、1 2 6 ( 1 9 . 4 m g ) を固体として得た。

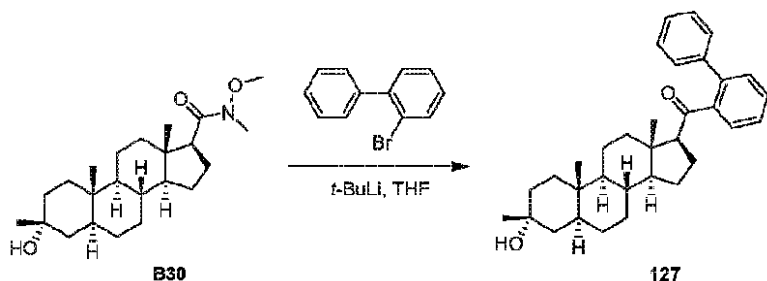
## 【 0 5 2 9 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.51 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 10.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 1.94 (td, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 6H), 1.34 - 1.16 (m, 10H), 1.15 - 0.90 (m, 3H), 0.82 - 0.71 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). LCMS Rt = 2.809 min ( 4 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、 C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>FO<sub>3</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 4 4 3 . 3 、実測値 4 2 5 [ M - H<sub>2</sub>O ]<sup>+</sup> .

## 【 0 5 3 0 】

実施例 1 2 7 . 化合物 1 2 7 の合成。

## 【化 1 9 2】



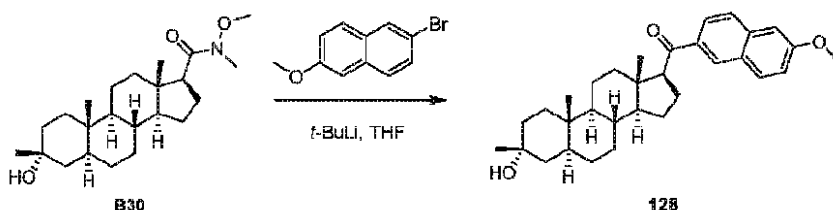
2 - ブロモ - 1 , 1 ' - ビフェニル ( 2 4 4 m g 、 1 . 0 5 m m o l ) の THF ( 5 m L ) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム ( 1 . 4 5 m L ) を - 6 8 で添加した。この混合物を - 6 8 で 1 時間攪拌した。B 3 0 ( 8 0 m g 、 2 1 1  $\mu$  m o l ) の THF ( 5 m L ) 中の溶液を - 6 8 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応を NH<sub>4</sub>Cl ( 1 0 m L ) でクエンチし、EtOAc ( 1 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 ( カラム : Boston Green ODS 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  、勾配 : 9 1 ~ 1 0 0 % 条件 : ( 水 ( 0 . 0 5 % HCl ) - ACN ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、1 2 7 ( 2 7 . 3 m g ) を固体として得た。

## 【 0 5 3 1 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.53 - 7.30 (m, 9H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.50 - 0.62 (m, 27H), 0.56 (m, 4H). LCMS Rt = 1.473 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_2$  [M + H] $^+$ のMS ESI計算値471、実測値471。  
【0532】

実施例128．化合物128の合成。

【化193】



10

2 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン (248 mg、1.05 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.45 mL) を - 68 で添加した。この混合物を - 68 で1時間撹拌した。B30 (80 mg、211  $\mu\text{mol}$ ) の THF (5 mL) 中の溶液を - 68 で滴下により添加した。この反応物を25 で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応を $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離 (カラム: Boston Green ODS 150  $\times$  30 5  $\mu$ 、勾配: 92 ~ 98% 条件: (水 (0.05% HCl) - ACN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、128 (42.9 mg) を固体として得た。

20

【0533】

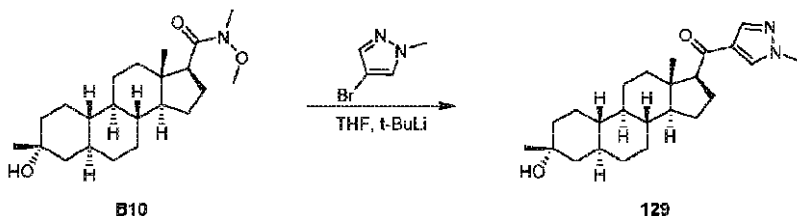
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.34 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.50 - 1.17 (m, 19H), 1.16 - 0.93 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 1.100 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_3$  [M + H] $^+$ のMS ESI計算値475、実測値475。

30

【0534】

実施例129．化合物129の合成。

【化194】



40

(220 mg、1.37 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.90 mL、2.47 mmol) を - 68 で添加した。この混合物を - 68 で1時間撹拌した。THF (5 mL) 中のB10 (100 mg、275  $\mu\text{mol}$ ) を - 68 で滴下により添加した。この反応物を25 で2時間撹拌した。この反応を $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離 (Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu$ 、勾配: 90 ~ 98% 条件: (水 (0.05% HCl) - ACN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、129 (25.9 mg) を固体として得た。

50

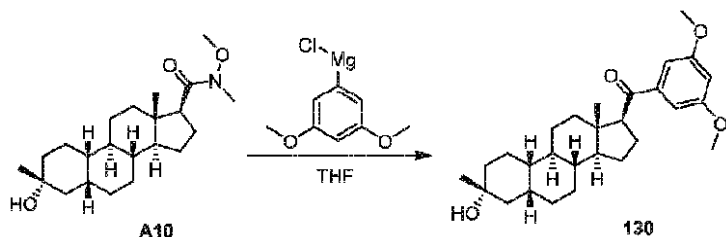
## 【0535】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (t,  $J=8.9$  Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 8H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.18 - 0.95 (m, 6H), 0.80 - 0.60 (m, 5H). LCMS  $R_t = 1.058$  min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 385、実測値 385。

## 【0536】

実施例 130. 化合物 130 の合成。

## 【化195】



A10 (100 mg、0.275 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、(3,5-ジメトキシフェニル)マグネシウムクロリド (2.75 mL、THF 中 1 M) を添加した。この混合物を 20 で 3.5 時間攪拌し (stirred)、次いで、この混合物に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) を添加した。その有機相を DCM (5 mL  $\times$  2) で抽出し、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液 (8 mL  $\times$  2) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を、prep. HPLC により精製して、130 (19 mg) を固体として得た。

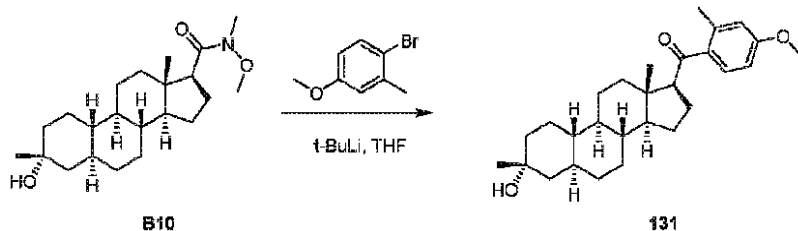
## 【0537】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 6.62 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.42 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.49-2.33 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 7H), 1.52-1.27 (m, 13H), 1.26 (s, 3H), 1.20-0.85 (m, 3H), 0.61 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.427$  min (2分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の MS ESI 計算値 441.3、実測値 423  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

## 【0538】

実施例 131. 化合物 131 の合成。

## 【化196】



1-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (414 mg、2.06 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、tert-ブチリチウム (2.85 mL、THF 中 1.3 M) を -70 で添加した。この混合物を -70 で 1 時間攪拌した。B10 (150 mg、0.4126 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を -70 で添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。TLC は、出発物質が消費されたことを示し、そして新たなスポットが生成された。この混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  3) で抽出し、ブライン (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを prep. HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  30 mm  $\times$  4  $\mu\text{m}$ ; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 90% ~ 95% B; 勾配時間 (分): 10;

10

20

30

40

50

流量 (m l / 分) : 25) で精製して、131 (26 mg) を固体として得た。

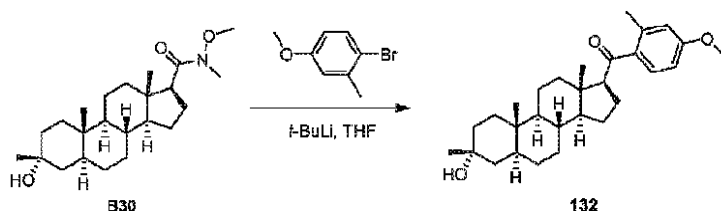
【0539】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.80-1.45 (m, 8H), 1.36-1.22 (m, 5H), 1.20-0.89 (m, 11H), 0.72-0.54 (m, 5H). LCMS  $t_R = 1.058$  min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI 計算値 425、実測値 425。

【0540】

実施例 132 . 化合物 132 の合成。

【化 197】



1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン (211 mg、1.05 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチリチウム (1.45 mL) を - 68 で添加した。この混合物を - 68 で 1 時間撹拌した。B30 (80 mg、211  $\mu\text{mol}$ ) の THF (5 mL) 中の溶液を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この反応を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを HPLC 分離 (カラム: Boston Green ODS 150  $\times$  30 5  $\mu$ 、勾配: 91 ~ 100 % 条件: (水 (0.05 % HCl) - ACN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、132 (29.3 mg) を固体として得た。

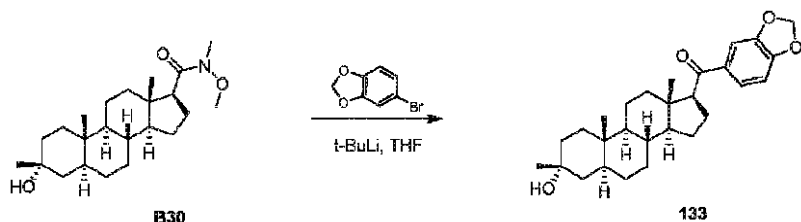
【0541】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.52 - 1.31 (m, 9H), 1.30 - 1.06 (m, 14H), 1.04 - 0.87 (m, 1H), 0.79 - 0.67 (m, 4H), 0.61 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1.066$  min (2 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  のMS ESI 計算値 439、実測値 439。

【0542】

実施例 133 . 化合物 133 の合成。

【化 198】



6 - ブロモベンゾ [d] [1,3] ジオキソール (158 mg、789  $\mu\text{mol}$ ) の THF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチリチウム (1.09 mL) を - 68 で添加した。- 68 で 1 時間撹拌した後、B30 (60 mg、158  $\mu\text{mol}$ ) の THF (5 mL) 中の溶液を - 68 で滴下により添加した。この反応物を 25 で 2 時間撹拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。この反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10

10

20

30

40

50

mL)で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをHPLC分離(カラム: Boston Green ODS 150×305 μ、勾配: 80~95% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL/分)により精製し、そして凍結乾燥して、133 (14.9 mg)を固体として得た。

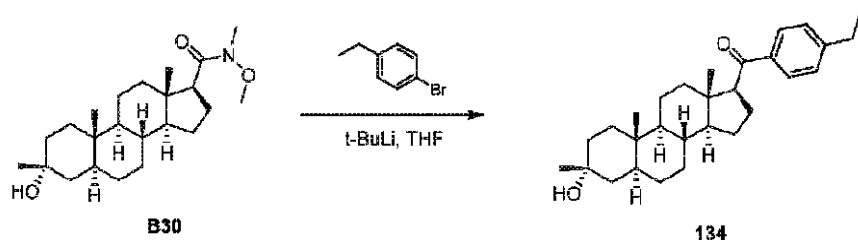
【0543】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.58 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 3H), 1.36 - 1.00 (m, 17H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.78 - 0.61 (m, 4H), 0.47 (s, 3H). LCMS Rt = 1.033 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値439、実測値439。

【0544】

実施例134. 化合物134の合成。

【化199】



1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (146 mg、789 μmol) のTHF (5 mL) 中の溶液に、tert - ブチルリチウム (1.09 mL) を - 68 で添加した。 - 68 で1時間撹拌した後、B30 (60 mg、158 μmol) のTHF (5 mL) 中の溶液を - 68 で滴下により添加した。この反応物を25 で2時間撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。この反応を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗生成物にし、これをHPLC分離(カラム: Boston Green ODS 150×305 μ、勾配: 95~100% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL/分)により精製し、そして凍結乾燥して、134 (23.3 mg)を固体として得た。

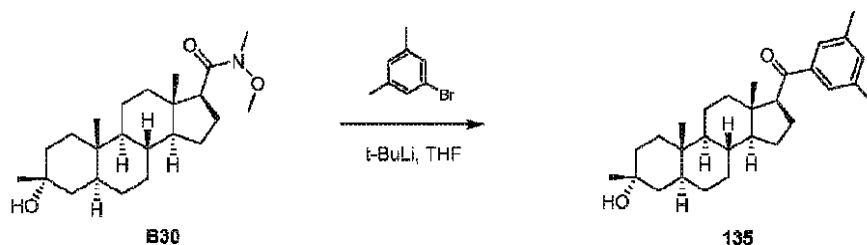
【0545】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.63 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.67 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 7H), 1.27 - 1.10 (m, 11H), 1.08 - 0.88 (m, 5H), 0.76 - 0.60 (m, 4H), 0.48 (s, 3H). LCMS Rt = 1.115 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、 $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値423、実測値423。

【0546】

実施例135. 化合物135の合成。

## 【化200】



1 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルベンゼン ( 1 4 6 m g 、 7 8 9  $\mu$  m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中の溶液に、 t e r t - ブチルリチウム ( 1 . 0 9 m L ) を - 6 8 で添加した。  
 - 6 8 で 1 時間攪拌した後、 T H F ( 5 m L ) 中の B 3 0 ( 6 0 m g 、 1 5 8  $\mu$  m o l ) を - 6 8 で滴下により添加した。この反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。この反応を飽和 N H <sub>4</sub> C l ( 1 0 m L ) でクエンチし、 E t O A c ( 1 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して生成物を得、これを p r e p - H P L C ( カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  , 勾配 : 9 5 ~ 1 0 0 % 条件 : ( 0 . 0 5 % H C l - A C N ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製し、そして凍結乾燥して、 1 3 5 ( 2 7 . 6 m g ) を固体として得た。

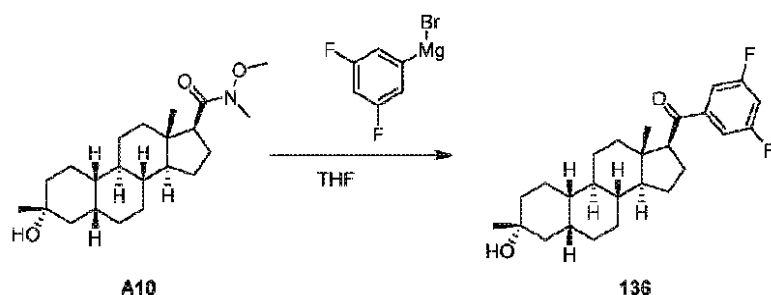
## 【0547】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7.48 ( s , 2 H ) , 7.23 ( s , 1 H ) , 3.86 ( s , 1 H ) , 3.61 ( t , J = 8.4 H z , 1 H ) , 2.33 ( s , 6 H ) , 2.30 - 2.18 ( m , 1 H ) , 1.75 - 1.60 ( m , 3 H ) , 1.55 - 0.80 ( m , 21 H ) , 0.77 - 0.61 ( m , 4 H ) , 0.48 ( s , 3 H ) . L C M S R t = 1 . 1 1 3 m i n ( 1 . 5 分間のクロマトグラフィー ) 、 5 - 9 5 A B 、 C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の E S I 計算値 4 2 3 、実測値 4 2 3 .

## 【0548】

実施例 1 3 6 . 化合物 1 3 6 の合成。

## 【化201】



A 1 0 ( 1 1 0 m g 、 3 0 2  $\mu$  m o l ) の 3 m L の T H F 中の攪拌溶液に、 ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) マグネシウムプロミド ( 0 . 5 M 、 6 . 0 2 m L 、 3 . 0 1 m m o l ) を 2 5 で滴下により添加した。 2 5 で 1 2 時間攪拌した後、 L C M S は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして E t O A c ( 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、ブライン ( 3 0 m L  $\times$  2 ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得、これをさらなる精製のために p r e p - H P L C 分離 ( カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0  $\times$  3 0 5  $\mu$  , 勾配 : 9 0 ~ 1 0 0 % B ( A = 0 . 0 5 % H C l - A C N 、 B = アセトニトリル ) 、流量 : 2 5 m L / 分 ) により精製して、 ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( ( 3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 7 S ) - 3 - ヒドロキシ - 3 , 1 3 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - イル ) メタノン ( 6 7 m g 、 5 3 % ) を固体として得た。

## 【0549】

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 400 M H z ) : 7.38 ( d , J = 6.0 H z , 2 H ) , 6.99 ( t , J = 8.6 H z ,



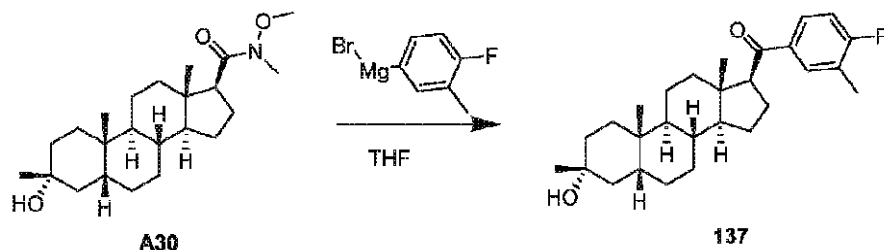
1H), 3.36 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 5H), 1.63 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.26-1.50 (m, 15H), 1.04-1.15 (m, 2H), 0.85-1.02 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)

LCMS Rt = 3.219 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、 $C_{26}H_{35}F_2O_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値417.3、実測値399.0 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

【0550】

実施例137. 化合物137の合成。

【化202】



10

A30 (110 mg, 291 μmol) の3 mLのTHF中の攪拌溶液に、(4-フルオロ-3-メチルフェニル)マグネシウムプロミド(0.5 M、5.8 mL、2.9 mmol)を25℃で滴下により添加した。25℃で12時間攪拌した後、LCMSは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc (50 mL × 2) で抽出し、ブライン (30 mL × 2) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして粗生成物を得た。この反応混合物をさらなる精製のためにHPLC分離 (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm、勾配: 80 ~ 100% B (A = 0.05% HCl-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、(4-フルオロ-3-メチルフェニル)((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンthren-17-イル)メタノン (52.1 mg, 40.2%) を固体として得た。

20

【0551】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): = 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.04 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.44 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.32-1.51 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (br. s., 2H), 1.09-1.18 (m, 2H), 0.98-1.08 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)

30

LCMS Rt = 3.430 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度95.9%、 $C_{28}H_{40}FO_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値426.6、実測値409.0 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

アッセイ方法

【0552】

本明細書中に提供される化合物は、様々な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。

40

TBPS結合のステロイド阻害

【0553】

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; Lewin, A.H.ら、Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194)。

【0554】

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 pH7.4緩衝液に再懸濁し、4、10,000 × gにおいて10分間遠心分離する。この洗浄手順を2回繰り返し、ペレットを10体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート(100 μL)を、3 nM [<sup>35</sup>S]-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(Brandel)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(IC<sub>50</sub>)および阻害の最大程度(I<sub>max</sub>)を、データ全体に対して使用された同じモデルを用いて個々の実験について測定し、次いで、その個々の実験の平均値 ± SEMを計算する。ピクロトキシンは、これらの研究のためのポジティブコントロールとして働く。なぜなら、TBPS結合を強く阻害することが実証されているからである。

#### 【0555】

様々な化合物を、インビトロにおける[<sup>35</sup>S]-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。

#### 【0556】

表1では、「A」は、<20 nMのIC<sub>50</sub>を示し、「B」は、20 nM~50 nMのIC<sub>50</sub>を示し、「C」は、>50 nM~100 nMのIC<sub>50</sub>を示し、「D」は、>100 nMのIC<sub>50</sub>を示す。

#### 【0557】

#### 【表1-1】

表1.

| 化合物 | 35S-TBPS<br>放射性リガンド<br>置換<br>(IC50) |
|-----|-------------------------------------|
| 1   | A                                   |
| 2   | D                                   |

|   |   |
|---|---|
| 3 | D |
| 4 | B |
| 5 | B |
| 6 | D |
| 7 | C |

10

20

30

40

【表 1 - 2】

|     |   |
|-----|---|
| 8   | D |
| 9   | B |
| 10  | A |
| 11  | B |
| 12  | B |
| 130 | B |
| 24  | A |
| 23  | C |
| 28  | B |
| 27  | B |
| 26  | B |
| 48  | B |
| 15  | B |
| 18  | C |
| 21  | D |
| 17  | C |
| 20  | C |
| 25  | B |
| 19  | C |
| 16  | A |
| 13  | D |
| 22  | C |
| 14  | C |
| 39  | C |

|    |   |
|----|---|
| 38 | C |
| 37 | C |
| 36 | C |
| 45 | D |
| 35 | A |
| 41 | B |
| 44 | C |
| 49 | A |
| 29 | D |
| 34 | A |
| 47 | B |
| 33 | D |
| 32 | B |
| 31 | C |
| 30 | D |
| 43 | B |
| 46 | D |
| 40 | B |
| 42 | A |
| 59 | C |
| 58 | C |
| 56 | B |
| 55 | B |
| 54 | C |

10

20

30

【表 1 - 3】

|    |   |
|----|---|
| 53 | D |
| 52 | B |
| 51 | C |
| 50 | D |
| 64 | D |
| 68 | D |
| 63 | C |
| 60 | D |
| 62 | D |
| 61 | D |
| 74 | B |
| 73 | C |
| 86 | B |
| 89 | C |
| 72 | B |
| 85 | D |
| 84 | D |
| 83 | B |
| 88 | D |
| 70 | C |
| 71 | D |
| 87 | D |
| 75 | D |
| 82 | D |

|     |   |
|-----|---|
| 81  | D |
| 80  | D |
| 79  | D |
| 78  | D |
| 77  | D |
| 76  | D |
| 101 | D |
| 133 | D |
| 134 | D |
| 135 | D |
| 98  | D |
| 108 | D |
| 111 | D |
| 99  | D |
| 100 | D |
| 107 | C |
| 106 | D |
| 105 | D |
| 110 | C |
| 102 | C |
| 104 | D |
| 109 | D |
| 92  | D |
| 103 | D |

10

20

30

【表 1 - 4】

|     |   |
|-----|---|
| 97  | D |
| 91  | D |
| 96  | D |
| 95  | D |
| 94  | C |
| 93  | C |
| 115 | D |
| 114 | D |
| 128 | D |

|     |   |
|-----|---|
| 127 | D |
| 132 | D |
| 113 | D |
| 125 | B |
| 124 | C |
| 123 | D |
| 136 | B |
| 137 | B |

10

組換え  $1 \quad 2 \quad 2$  および  $4 \quad 3$  GABA<sub>A</sub> レセプターのパッチクランプ電気生理学

## 【0558】

細胞電気生理学を使用して、異質細胞系において、本発明者らのGABA<sub>A</sub> レセプター調節因子の薬理学的特性を測定する。各化合物を、最大下アゴニスト用量 (GABA EC<sub>20</sub> = 2 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。LTk細胞を、GABAレセプターの  $1 \quad 2 \quad 2$  サブユニットで安定にトランスフェクトし、そしてCHO細胞を、リポフェクタミン法によって、  $4 \quad 3$  サブユニットで過性トランスフェクションする。細胞を約50%~80%のコンフルエンスで継代し、次いで、抗生物質も抗真菌物質も含まない2mlの培養完全培地を含む35mmの滅菌培養皿に播種した。細胞のコンフルエントなクラスターを電氣的に交接させる (Pritchettら、Science, 1988, 242, 1306-1308.)。遠くの細胞の応答は十分に電圧クランプされないこと、および交接の程度に関する不確実性 (Verdoornら、Neuron 1990, 4, 919-928) に起因して、細胞を、1個の細胞の記録を可能にする密度で (他の細胞との目に見える連結がないように) 培養した。

20

30

## 【0559】

ホールセル電流を、HEKA EPC-10増幅器で、PatchMasterソフトウェアを使用して、またはハイスループットQPatchプラットフォーム (Sophion) を使用することによって、測定した。全ての実験のための溶液は、以下のものを (mM単位で) 含有した: NaCl 137mM、KCl 4mM、CaCl<sub>2</sub> 1.8mM、MgCl<sub>2</sub> 1mM、HEPES 10mM、D-グルコース 10mM、pH (NaOH) 7.4。いくつかの場合において、0.005%のクレモフォルもまた添加した。細胞内 (ピペット) 溶液は、以下のものを含有した: KCl 130mM、MgCl<sub>2</sub> 1mM、Mg-ATP 5mM、HEPES 10mM、EGTA 5mM、pH 7.2。実験中に、細胞および溶液を室温 (19 ~ 30) で維持した。マニュアルパッチクランプ記録のために、細胞培養皿を顕微鏡のディッシュホルダーに置き、浴液で継続的に灌流した (1ml / 分)。パッチ電極と細胞との間でのギガオームシールの形成後に (ピペットの抵抗範囲: 2.5 M ~ 6.0 M ; シールの抵抗範囲: > 1 G)、ピペット先端に張られた細胞膜を破って、細胞内部への電氣的アクセスを確実にした (ホールセルパッチコンフィギュレーション)。QPatchシステムを使用する実験については、細胞を懸濁物としてQPatchシステムに浴液中で移し、そして自動ホールセル記録を行った。

40

## 【0560】

50

細胞を、 $-80\text{ mV}$ の保持電位で電圧クランプした。試験物品の分析のために、次第に増大する濃度のこの試験物品の連続的な予備インキュベーション後に、GABAレセプターを $2\text{ }\mu\text{M}$ のGABAにより刺激した。予備インキュベーションの持続時間は、 $30$ 秒間であり、そしてGABA刺激の持続時間は、 $2$ 秒間であった。試験物品をDMSOに溶解させてストック溶液( $10\text{ mM}$ )を形成した。試験物品を浴溶液で $0.01\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 、および $10\text{ }\mu\text{M}$ に希釈した。全ての濃度の試験物品を、各細胞に対して試験した。相対百分率相乗作用を、試験物品の存在下でのGABA EC<sub>20</sub>に対する応答のピーク振幅を、GABA EC<sub>20</sub>単独に対する応答のピーク振幅で割り、 $100$ を掛けたものとして定義した。

【0561】

10

【表2】

表2. GABA<sub>A</sub>-Rでの例示的な化合物の電気生理学的評価。

| 名称 | Ltkでの<br>GABA ( $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ )<br>Qpatch<br>10 $\mu\text{M}$ での%有効性 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | C                                                                                |
| 8  | B                                                                                |

20

表2では、GABA<sub>A</sub>受容体 1 2 2および 4 3 の%効力：「A」 $10 \sim 100$ 、「B」 $> 100 \sim 500$ 、「C」 $> 500$ ；Dは、データが利用不可能または未決定であることを示す。

## フロントページの続き

|             |       |           |                     |
|-------------|-------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl. |       | F I       |                     |
| C 0 7 J     | 51/00 | (2006.01) | C 0 7 J 51/00       |
| A 6 1 K     | 31/56 | (2006.01) | A 6 1 K 31/56       |
| A 6 1 K     | 31/58 | (2006.01) | A 6 1 K 31/58       |
| A 6 1 P     | 23/00 | (2006.01) | A 6 1 P 23/00       |
| A 6 1 P     | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00       |
| A 6 1 P     | 25/02 | (2006.01) | A 6 1 P 25/02       |
| A 6 1 P     | 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04       |
| A 6 1 P     | 25/08 | (2006.01) | A 6 1 P 25/08       |
| A 6 1 P     | 25/14 | (2006.01) | A 6 1 P 25/14       |
| A 6 1 P     | 25/18 | (2006.01) | A 6 1 P 25/18       |
| A 6 1 P     | 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P 25/20       |
| A 6 1 P     | 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24       |
| A 6 1 P     | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28       |
| A 6 1 P     | 25/30 | (2006.01) | A 6 1 P 25/30       |
| A 6 1 P     | 27/16 | (2006.01) | A 6 1 P 27/16       |
| A 6 1 P     | 39/02 | (2006.01) | A 6 1 P 39/02       |
| A 6 1 P     | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボテージャ, ガブリエル マルティネス

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

(72)発明者 ハリソン, ボイド エル.

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

(72)発明者 ロビショー, アルバート ジーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, イアーハート ストリート  
2, 9 1 5

(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 ベレシス, リチャード トーマス

中華人民共和国 2 0 0 0 4 0 シャンハイ, シメン ナンバー 2 ロード 1 9 9, ビルデ  
イング 1, アpartment 2 5 0 4

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 6 9 8 3 1 (WO, A 1)

特表平 9 - 5 1 0 7 0 1 (JP, A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 6 7 8 6 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 1 4 4 9 (WO, A 1)

国際公開第 9 8 / 0 5 3 3 7 (WO, A 1)

特開昭 4 9 - 4 8 6 5 2 (JP, A)

特開昭 5 2 - 1 4 2 0 5 6 (JP, A)

米国特許第 3 9 5 3 4 2 9 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 J      1 / 0 0 - 7 5 / 0 0

A 6 1 K    3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P      1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )