

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-506813

(P2021-506813A)

(43) 公表日 令和3年2月22日 (2021. 2. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 59/68 (2006.01)	C 0 7 C 59/68 C S P	4 C 2 0 6
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	4 H 0 0 6
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-532801 (P2020-532801)	(71) 出願人	517438619 エヌエムディー ファーマ エー/エス デンマーク, 8200 アーフス エヌ アボゲード 15, ケアオブ カブ ノヴァ
(86) (22) 出願日	平成30年12月14日 (2018.12.14)	(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(85) 翻訳文提出日	令和2年8月11日 (2020.8.11)	(74) 代理人	100162352 弁理士 酒巻 順一郎
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/084980	(74) 代理人	100123995 弁理士 野田 雅一
(87) 国際公開番号	W02019/115777	(72) 発明者	ホルム ペデルセン, トーマス デンマーク国, 8240 リスコフ, セヤ ース アレ 4エー
(87) 国際公開日	令和1年6月20日 (2019.6.20)		
(31) 優先権主張番号	62/598, 940		
(32) 優先日	平成29年12月14日 (2017.12.14)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	18151605.5		
(32) 優先日	平成30年1月15日 (2018.1.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経筋障害の治療のためのフェノキシ酸

(57) 【要約】

本発明は、薬物誘発性神経筋遮断の回復を含む、神経筋障害の治療、改善、および／または予防に適した化合物に関する。本明細書で定義される化合物は、好ましくは、C1C-1イオンチャネルを阻害する。

【選択図】 図1

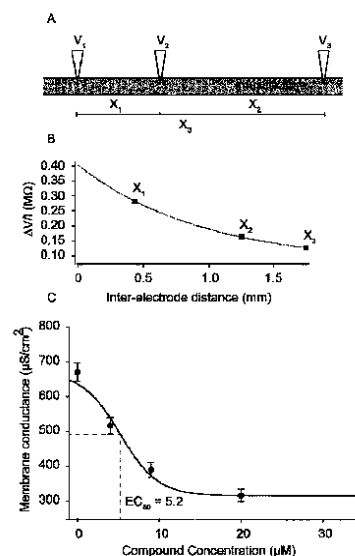


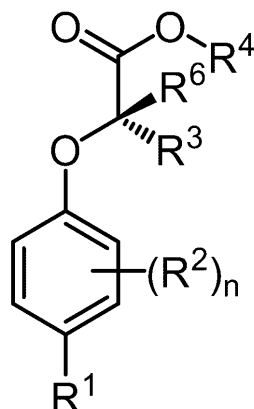
Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a) :

【化 1】



式 (I I a)

10

の化合物であって、式中、

—R¹が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4アルキル、C₂～4アルケニル、C₂～4アルキニル、C₄シクロアルキルおよび—S—CH₃からなる群より選択され；

20

—R²が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃および任意選択でC₁アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁵で置換されてよい、C₁～5アルキル、C₂～5アルケニル、C₂～5アルキニル、C₃～5シクロアルキルおよびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴が、H、任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁷で置換されるC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁷で置換されるC₃～6シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁸で置換されるフェニルおよび任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁸で置換されるベンジルからなる群より選択され；

30

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁷で置換されるOC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基R⁷で置換されるOC₃～5シクロアルキル、およびOHからなる群より選択され；

—R⁶が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁸が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、IおよびFからなる群より選択され；かつ

—nが、整数0、1、2、3または4であり、

ただし、

40

R¹がClであり、R²がClであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHでありかつnが1または2である場合、R³がメチルではなく；

R¹がClであり、R²がClであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHでありかつnが1である場合、R³がエチルではなく；

R¹がClであり、R⁴がHまたはMeまたは4-メトキシフェニルまたは4-ニトロフェニルであり、R⁵がHであり、R⁶がHでありかつnが0である場合、R³がメチルではなく；

R¹がBrであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHでありかつnが0である場合、R³がメチルでもイソプロピルでもなく；

R¹がBrであり、R⁴がMeであり、R⁵がHであり、R⁶がHでありかつnが0で

50

ある場合、 R^3 がイソプロピルではなく；かつ

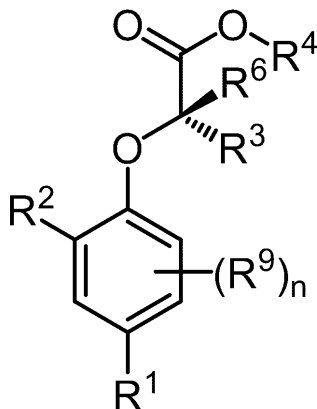
R^1 が I であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H でありかつ n が 0 である場合、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (V I I) :

【化 2】



式 (V I I)

の化合物であって、式中、

— R^1 が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 4 アルケニル、C₂ ~ 4 アルキニル、C₄ シクロアルキルおよび—S—CH₃ からなる群より選択され；

— R^2 が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃ および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

— R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^5 で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₂ ~ 5 アルケニル、C₂ ~ 5 アルキニル、C₃ ~ 5 シクロアルキルおよび C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される C₁ ~ 5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される C₃ ~ 6 シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^8 で置換されるフェニルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される OC₁ ~ 5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される OC₃ ~ 5 シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

— R^6 が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I および F からなる群より選択され；

— R^9 が、ジュウテリウムであり；かつ

— n が、整数 0、1、2、3 または 4 である、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

— R^1 が、Cl および Br からなる群より選択され；

— R^2 が、F、Cl および Br からなる群より選択され；

— R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_2 \sim 5$ アルキニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルおよび C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^8 で置換されるフェニルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I および F からなる群より選択され；

— R^9 が、ジュウテリウムであり；かつ

— n が、0、1、2 または 3 である、

請求項 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許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

— R^1 が、Br であり；

— R^2 が、F、Cl および Br からなる群より選択され；

— R^3 が、1 つもしくは複数の、同一のもしくは異なる、置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で 1 つもしくは複数の、同一のもしくは異なる、置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキルまたは任意選択で 1 つもしくは複数の、同一のもしくは異なる、置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

— R^4 が、H であり；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^9 が、ジュウテリウムであり；かつ

— n が、0、1、2 または 3 である、

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^5 で置換される、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_2 \sim 5$ アルキニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルおよび C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^8 で置換されるフェニルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選

10

20

30

40

50

択され；

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、C l、B r、I および F からなる群より選択され；

R⁹ が、ジュウテリウムであり；かつ

n が、0、1、2 または 3 である、

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

R¹ が、B r であり；

R² が、水素、ジュウテリウム、F、C l および B r からなる群より選択され；

R³ が、1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁵ で置換される C₁～₃ アルキルであり；

R⁴ が、H であり；

R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される -O C₁～₅ アルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される -O C₃～₅ シクロアルキルからなる群より選択され；

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；かつ

n が、0 である、

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R¹ が、F、C l、B r、I からなる群より選択され；

R² が、水素、ジュウテリウム、F、C l、B r、I からなる群より選択され；

R³ が、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁵ で置換される C₁～₅ アルキルおよび C₃～₅ シクロアルキルからなる群より選択され；

-R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される C₁～₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される C₃～₆ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁸ で置換されるフェニルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される O C₁～₅ アルキルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される O C₃～₅ シクロアルキルからなる群より選択され；

R⁶ が、ジュウテリウムであり；

R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、C l、B r、I および F からなる群より選択され；

R⁹ が、ジュウテリウムであり；かつ

n が、0、1、2 または 3 である、

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R¹ が、F、C l、B r、I、-C N、-C F₃、C₁～₄ アルキル、C₂～₄ アルケニル、C₂～₄ アルキニル、C₃～₄ シクロアルキルおよび -S-CH₃ からなる群より選択され；

R² が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br および I からなる群より選択され；

R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数のジュウテリウムで置換されてよい、フルオロメチル、フルオロエチルおよびフルオロプロピルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される C₁ ~ C₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁷ で置換される C₃ ~ C₆ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁸ で置換されるフェニルおよび任意選択で 1 つまたは複数の、同一のまたは異なる、置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I および F からなる群より選択され； 10

R⁹ が、ジュウテリウムであり；かつ

n が、0、1、2 または 3 である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

(2R) - 2 - [4-ブロモ(3, 5-²H₂)フェノキシ] - 3-フルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - [4-ブロモ(3, 5-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

エチル(2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブト-3-エノアート； 20

(2R) - 2 - [4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ] - 3-フルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - [4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

(2S) - 2 - (4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3, 3-ジフルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - {4-ブロモ-2 - [(1E) - (メトキシイミノ)メチル]フェノキシ}プロパン酸；

(2S) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸； 30

(2S) - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S) - 2 - (2-ブロモ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

エチル 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート；

エチル 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート；

(2S) - 2 - (2-クロロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)プロパン酸；

2 - (4-ブロモフェノキシ) - 2-シクロペンチル酢酸；

(2R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸； 40

(2R) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2R) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2R) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2R) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-ヒドロキシプロパン酸；

(2R) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸；

(2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸；

(2S) - 2 - (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)プロパン酸；

(2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)プロパン酸；

(2S) - 2 - [4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン酸； 50

- ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 4-メチルペンタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ヘキサノ酸 ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ヘキサノアート ;
 (2 S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - [4-(プロパー-1-イン-1-イル) フェノキシ] プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ) プロパン酸 ; 10
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ブタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (2, 4-ジクロロフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-エチルフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-シアノフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - [4-(メチルスルファニル) フェノキシ] プロパノアート ;
 ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ブタノアート ; 20
 2, 2, 2-トリフルオロエチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 ;
 プロパン-2-イル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-シクロブチルフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S, 3 E) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 4-フルオロブタ-3-エン酸 ; 30
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) (2-²H) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-シクロプロピルプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 2-シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ペント-4-イン酸 ; 40
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 2-シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-シクロプロピルプロパン酸 ;
 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) - 3-メトキシプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ブタ-3-エン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) (3, 4-²H₂) ブタン酸 ;
 (2 R) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ブタン酸 ; 50

(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸

;

(2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロ (2 - ²H) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) 酢酸、
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸、
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロブタン酸、および
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブタン

酸

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

C1C-1 イオンチャネルの阻害剤である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

神経筋障害を治療する、改善する、および／または予防することにおける使用のための、ならびに／あるいは神経筋遮断を回復するおよび／または改善することにおける使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記神経筋障害が、重症筋無力症（自己免疫性重症筋無力症および先天性重症筋無力症など）、ランバート・イートン症候群、重症疾患ミオパチー、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、重症疾患ミオパチー（CIM）、@@逆転糖尿病性多発ニューロパチー（reversal diabetic polyneuropathy）@@、ギラン・バレー症候群、灰白髄炎、ポリオ後症候群、慢性疲労症候群、重症疾患多発ニューロパチー、および高カリウム血性周期性四肢麻痺からなる群より選択される、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

【請求項 13】

前記神経筋障害が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

【請求項 14】

前記神経筋障害が、重症筋無力症である、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

【請求項 15】

前記神経筋障害が、神経筋遮断剤によって誘発されている、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物誘発性神経筋遮断の回復を含む神経筋障害の治療、改善および／または予防における化合物およびその使用に関する。本明細書で定義される化合物は好ましくは C1C-1 イオンチャネルを阻害する。本発明はさらに、それを必要とする者に上記組成

10

20

30

40

50

物を投与することによって、神経筋障害を治療、予防、および／または改善する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

歩行、呼吸、および眼球運動は、骨格筋の収縮活動を動力源とする、不可欠な毎日の生理活動の例である。骨格筋は本来静止状態にあり、収縮活動はもっぱら中枢神経系（CNS）の命令に応答して起こる。このような神経による命令は、数段階で脳から筋線維に伝わる活動電位の形態をとる。神経筋接合部（NMJ）は、運動ニューロンが筋線維と緊密に接触する、筋線維上の高度に特化された膜領域であり、ニューロンの活動電位がシナプス伝達を介して筋肉の活動電位に1対1で伝えられるのはこのNMJにおいてである。

10

【0003】

神経筋伝達は、それにより下位運動ニューロン中の活動電位が筋線維中の対応する活動電位に伝えられる、NMJで起こる一連の細胞事象を指す（Wood S J, Slater C R. Safety factor at the neuromuscular junction. Prog. Neurobiol. 2001, 64, 393-429）。ニューロンの活動電位がシナプス前終末に到達すると、それが神経終末膜中の電位依存性P/Q型Ca²⁺チャネルを介するCa²⁺流入を誘発する。この流入が、アセチルコリン（ACh）のエキソサイトーシスを誘発する神経終末の細胞質Ca²⁺の上昇を引き起こす。次に、放出されたAChがシナプス間隙全体に拡散して、シナプス後筋線維膜のニコチン性ACh受容体を活性化する。活性化されると、ACh受容体はNa⁺の興奮性電流を筋線維内に伝達し、それにより、終板電位（EPP）として知られるNMJでの筋線維の局所的脱分極が生じる。EPPが十分に大きければ、筋線維中の電位依存性Na⁺チャネルが活性化し、筋線維で活動電位が続いて発生する。次いで、この活動電位がNMJから筋線維全体に伝搬し、筋小胞体からのCa²⁺放出の放出を誘発する。放出されたCa²⁺は筋線維内の収縮性タンパク質を活性化し、それにより線維が収縮する。

20

【0004】

神経筋伝達不全は、シナプス後機能不全〔ランバート・イートン症候群（Titular MJ, Lang B, Verschuuren J J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011, 10, 1098-107）、筋萎縮性側索硬化症（Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. Muscle Nerve, 1994, 17, 747-754）、脊髄性筋萎縮症（Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology, 2012, 79, 2050-2055）、および重症筋無力症にみられるシナプス機能後不全の結果（Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. Curr Opin Neurol., 2013, 26, 569-576）〕の両方から起こり得る。筋肉での活動電位の興奮および／または伝搬の不全は、重症疾患ミオパチー（CIM）（Latronico, N., Bolton, C. F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol. 2011, 10, 931-941）にみられるような筋興奮性の低下から生じることもある。ランバート・イートン症候群では、シナプス前P/Q型Ca²⁺チャネルに

30

40

50

対する自己免疫攻撃によって、シナプス前活動電位時の神経終末内への Ca^{2+} 流入が著明に減少し、その結果、シナプス間隙内への ACh 放出が減少する。重症筋無力症で最もよくみられる所見は、筋線維膜中のニコチン性 ACh 受容体または $\mu s k$ 受容体に対するシナプス後膜上での自己免疫攻撃である³。また、先天型の筋無力症が知られる⁵。神経筋伝達不全を伴う障害（ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、および重症筋無力症）に共通するのは、ACh 受容体活性化によって発生する電流が著明に減少し、そのため EPP が、筋線維の活動電位を誘発するのに不十分になることである。

【0005】

神経筋遮断剤も ACh 受容体に拮抗することによって EPP を低下させる。筋興奮性が低下する CIM の場合には、EPP は、振幅が正常なものであり得るが、それらは、活動電位興奮の膜電位閾値が筋線維中の電位依存性 Na^{+} チャネルの機能喪失によってより脱分極されるため、依然として筋線維の活動電位を誘発するのに不十分である。

【0006】

NMJ でのシナプス伝達には、ACh の放出（ランバート・イートン、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症）、ACh 受容体の機能（重症筋無力症、神経筋遮断）、および電位依存性 Na^{+} チャネル（CIM）の機能が不可欠な構成要素であると同時に、EPP の振幅も筋線維の NMJ 領域での抑制性電流により影響される。これらの電流は ACh 受容体を介する興奮性電流を上回る傾向があり、予測されるように、それらは EPP 振幅を減少させる傾向がある。筋線維でこのような抑制性膜電流を伝達するのに最も重要なイオンチャンネルは、筋特異的 $ClC-1$ Cl^{-} イオンチャンネルである（Kwiecinski H, Lehmann-Horn F, Rudel R. Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium. Muscle Nerve. 1984, 7, 465-469; Kwiecinski H, Lehmann-Horn F, Rudel R. Drug-induced myotonia in human intercostal muscle. Muscle Nerve. 1988, 11, 576-581; Pedersen, T. H., F. de Paoli, および O. B. Nielsen. Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance. J. Gen. Physiol., 2005, 125, 237-246）。

【0007】

重症筋無力症の治療には従来、ACh エステラーゼ（AChE）阻害剤が用いられている。この治療は、大部分の患者に改善をもたらすが、それは副作用と関わり、その一部は重篤である（Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Oct 13; 10）。ACh は自律神経系の重要な神経伝達物質であるため、その分解が遅れると胃の不快感、下痢、唾液分泌、および筋痙攣を引き起こすことがある。過剰投与は、一般にコリン作動性クリーゼと呼ばれる状態である、筋麻痺および呼吸不全を引き起こすことがあるので、重大な懸念事項である。AChE 阻害剤は現在、重篤な副作用がみられるものの、神経筋障害を含む多数の障害に対する最適な治療である。ピリドスチグミン（副交感神経様作用剤であり、可逆的 AChE 阻害剤である）では不十分な患者の場合には、副腎皮質ステロイド治療（プレドニゾン）および免疫抑制治療（アザチオプリン）を用いる。血漿交換を用いて、迅速ではあるが一過性の改善を得ることができる。

【0008】

残念ながら、新たな治療法を明らかにする研究（Gilhus, N. E. New England Journal of Medicine, 2016, 375, 2570-

10

20

30

40

50

2581)にも関わらず、重症筋無力症の治療に現在用いられている投薬計画はいずれも有害な長期的結果と関連する(Howard, J. F. Jr. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol.* 1990, 10, 89-102)。

【0009】

CLC-1イオンチャネル(Pedersen, T. H., Riisager, A., Vincenzo de Paoli, F., Chen, T-Y, Nielsen, O. B. Role of physiological CLC-1 Cl⁻ion channel regulation for the excitability and function of working skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* 2016, 147, 291-308)が有望な薬物の標的として浮上しているが、その可能性はほとんど実現されていない。

10

【0010】

これまでに、CLC-1イオンチャネルに対する様々なリガンドに関する刊行物が存在しており、例えば、Liantonio, A., Accardi, A., Carbonara, G., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella P, Traverso S, Guida P, Pierno S, De Luca A, Camerino DC, Pusch M. Molecular requisites for drug binding to muscle CLC-1 and renal CLC-K channel revealed by the use of phenoxy-alkyl derivatives of 2-(p-chlorophenoxy) propionic acid. *Mol. Pharmacol.*, 2002, 62, 265-271およびLiantonio, A. et al., Structural requisites of 2-(p-chlorophenoxy) propionic acid analogues for activity on native rat skeletal muscle chloride conductance and on heterologously expressed CLC-1. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, 129, 1255-1264を参照されたい。

20

【0011】

論文、Liantonio, A., Pusch, M., Picollo, A., Guida, P., De Luca, A., Pierno, S., Fracchiolla, G., Loiodice, F., Tortorella, P., Conte-Camerino, D. Investigations of pharmacologic properties of the renal CLC-K1 chloride channel co-expressed with barttin by the use of 2-(p-chlorophenoxy) propionic acid derivatives and other structurally unrelated chloride channels blockers. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, 15, 13-20には、CLC-K1クロライドチャネルに対するリガンドが開示されている。

30

40

【0012】

Bettoni, G., Ferorelli, S., Loiodice, F., Tangari, N., Tortorella, V., Gasparri, F., Misi, D., Villani, C. Chiral α -substituted α -aryloxyacetic acids: synthesis, absolute configuration, chemical resolution, and direct separation by HPLC. *Chirality*, 1992, 4, 193-203では、さらなる置換フェノキシ酢酸がいくつか検討されている。

50

【0013】

刊行物、Pusch, M., Liantonio, A., Bertorello, L., Accardi, A., De Luca, A., Pierno, S., Tortorella, V., Conte-Camerino, D. Pharmacological characterization of chloride channels belonging to the CLC family by the use of chiral clofibric acid derivatives. Molecular Pharmacology, 2000, 58, 498-507では、同著者らは、CLC-1イオンチャネルおよびCLC-2イオンチャネルに対する2-(p-クロロフェノキシ)プロピオン酸の鏡像異性体の効果を開示している。

10

【0014】

論文、Ferorelli, S., Loiodice, F., Tortorella, V., Conte-Camerino, D., De Luca, A. M. Carboxylic acids and skeletal muscle chloride channel conductance: effects on the biological activity induced by the introduction of methyl groups on the aromatic ring of chiral α -(4-chloro-phenoxy) alkanoic acids, Farmaco, 2001, 56, 239-246では、(4-クロロフェノキシ)アルカン酸の誘導体が骨格筋のクロライドコンダクタンスについて試験された。

20

【0015】

刊行物、Conte-Camerino, D., Mambrini, M., De Luca, A., Tricarico, D., Bryant, S. H., Tortorella, V., Bettoni, G. Enantiomers of clofibric acid analogs have opposite actions on rat skeletal muscle chloride channels, Pflugers Archiv., 1988, 413, 105-107およびFeller, D. R., Kamanna, V. S., Newman, H. A. I., Romstedt, K. J., Witlak, D. T., Bettoni, G., Bryant, S. H., Conte-Camerino, D., Loiodice, F., Tortorella, V. Dissociation of hypolipidemic and antiplatelet actions from adverse myotonic effects of clofibric acid related enantiomers. Journal of Medicinal Chemistry, 1987, 30, 1265-1267では、クロフィブル酸の鏡像異性体が検討された。

30

【0016】

Edoardo Aromatarisは、自身の博士論文「Pharmacology of the CLC-1 Chloride Channel」で4-クロロフェノキシイソブチル誘導体を検討しており、<https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/58973/8/02whole.pdf>を参照されたい。

40

【0017】

Sandhamらは国際公開第2005/105727号で、2-(4-クロロ-2-シクロヘプチルフェノキシ)酢酸を含む様々な置換フェノキシ酢酸を炎症性またはアレルギー性病態を治療するためのCRT2受容体アンタゴニストとして報告した。

【0018】

Bonnertrらは国際公開第2006/037982号で、呼吸障害の治療のための一連の置換フェノキシ酢酸を記載している。

【0019】

Pairaudauらは米国特許出願公開第2006/0211765号で、呼吸障

50

害の治療のためのさらなる一連の置換ビフェニルオキシ酢酸を報告している。

【0020】

Pedersenらは国際公開第2016/202341号で、神経筋障害の治療、改善、および／または予防に使用するための、C1C-1イオンチャネルを遮断すると思われる一連のフェノキシプロピオン酸および関連化合物を報告している。しかし、それらは本発明のものに代わる構造的特徴を有する。

【0021】

Kimらは国際公開第2004/002925号で、(R)-アリールオキシプロピオン酸エステルを調製するための工程を報告している。

【0022】

Moritaらは国際公開第2012/020567号で、アシルピペラジン誘導体を疼痛の治療で使用するためのTTX-S遮断剤として使用することを報告している。

【0023】

刊行物、Buchinger et al. Chirally functionalized anion-exchange type silica monolith for enantiomer separation of 2-aryloxypropionic acid herbicides by nonaqueous capillary electrochromatography, Electrophoresis 2009, 30, 3804-3813では、ラセミ2-アリールオキシプロピオン酸がキラル分離された。

【0024】

刊行物、Hsiao, Y. L. and Chen, S. LC Separation of Enantiomers on Silica-Bonded Thiostrepton Derivatives, Chromatographia 2009, 70, 1031-8では、ラセミ2-アリールオキシプロピオン酸がキラル分離された。

【0025】

刊行物、Kato et al. Microbial Deracemization of α -Substituted Carboxylic Acids: Substrate Specificity and Mechanistic Investigation, J. Org. Chem. 2003, 68, 7234-7242では、2-フェノキシプロパン酸が微生物により(R)-鏡像異性体に脱ラセミ化された。

【0026】

Scott, R. M. およびArmitage, G: D: は仏国特許出願公開第2360251号で、2-フェノキシプロパン酸エステルのラセミ体および(R)-鏡像異性体を開示している。

【発明の概要】

【0027】

本発明は、C1C-1チャネルの阻害により神経筋接合部の障害を軽減する、新たな一連の化合物を含む。

【0028】

本明細書に記載される生物学的モデルを用いた化合物のセットの検討によって得られたデータによって示されるように、C1C-1イオンチャネルを阻害する一連の新規な化合物が、神経筋伝達を回復させることが可能であることがわかった。したがって、これらの化合物は、疾患によってまたは神経筋遮断剤によって引き起こされる神経筋接合部障害の筋力低下および筋疲労を治療または改善するのに使用できる、有望な薬物の新たなグループを構成する。

【0029】

したがって、本発明は、神経系による筋活性化に不全がみられ脱力および疲労の症状が顕著な、様々な病態の治療、例えば遮断、ALSおよび筋無力症の病態の回復などに適用される、新たなC1C-1イオンチャネル阻害剤の発見に関する。

10

20

30

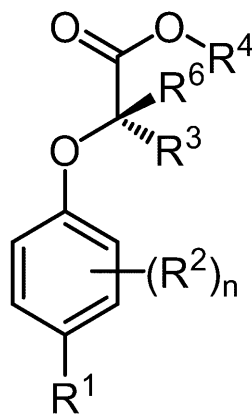
40

50

【0030】

一態様では、本発明は式 (I I a)

【化1】



式 (I I a)

10

の化合物であって、式中、

—R¹が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4アルキル、C₂～4アルケニル、C₂～4アルキニル、C₄シクロアルキル、および—S—CH₃からなる群より選択され；

20

—R²が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択でC₁アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されてよい、C₁～5アルキル、C₂～5アルケニル、C₂～5アルキニル、C₃～5シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₃～6シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるベンジルからなる群より選択され；

30

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるOC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されているOC₃～5シクロアルキル、およびOHからなる群より選択され；

—R⁶が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁸が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

—nが、整数0、1、2、3、または4であり、

ただし、

40

R¹がClであり、R²がClであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、nが1または2である場合、R³がメチルではなく；

R¹がClであり、R²がClであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、nが1である場合、R³がエチルではなく；

R¹がClであり、R⁴が、H、またはMe、または4-メトキシフェニル、または4-ニトロフェニルであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、nが0である場合、R³がメチルではなく；

R¹がBrであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、nが0である場合、R³がメチルでもイソプロピルでもなく；

R¹がBrであり、R⁴がMeであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、nが0であ

50

る場合、 R^3 がイソプロピルではなく；

R^1 が I であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 であり、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0031】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義される化合物を含む組成物、ならびに神経筋障害の治療、改善、および／または予防などへのその使用、ならびに／あるいは、神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、本明細書で定義される化合物を含む組成物、およびその使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】パネルAは、 G_m を求めるために単一の骨格筋線維に挿入されたときの3つの微小電極 (V_1 、 V_2 、および V_3) の位置決めの略図を示す。この図面は、刺入された線維だけを示しているが、それはこのような線維を多数含む無傷の筋肉の一部であることに留意されたい。全電極で線維の膜電位を記録し、辺縁の2つの電極を電流の注入に使用した (-30 nA 、 50 ミリ秒)。電極を既知の電極間距離 (X_1 、 X_2 、および X_3) で挿入した。挿入後、電流は最初に V_1 電極を、次いで V_3 電極を通過した。膜電圧で生じた偏向を他の電極により測定した。定常状態の膜電位の偏向を測定し、注入電流 (-30 nA) の大きさで除して伝達抵抗を求めた。次に、これらを電極間距離に対してプロットし、指数関数にフィットさせ (パネルB)、そこから線形ケーブル理論を用いて G_m を算出できた。パネルAおよびBに記載した方法を、化合物A-19の濃度を漸増させ、各濃度で線維を約10本曝露したときの筋肉中の数本の筋線維に対して、繰り返した。各濃度での平均 G_m を化合物濃度の関数としてパネルCにプロットし、4パラメータシグモイド関数にフィットさせ、そこから化合物の EC_{50} 値を求めた (破線)。

【図2】パネルAは、化合物A-19に曝露する前および後の代表的な力のトレースを示している。1) 神経筋遮断剤を添加する前の対照条件下で刺激して収縮させた代表的な筋肉の力のトレース、2) ツボクラリンと90分間インキュベートした後の刺激に対する力応答 (ここでは、筋肉は重度の神経筋伝達障害を示す)、および3) $50\text{ }\mu\text{M}$ の化合物A-19を添加した後の筋力応答。パネルBは、3つの筋肉の最初の力と比較した平均筋力 (AUC) を示している。パネルAに示すトレース (1、2、3) は、それぞれパネルBでの点線に対応する。このように、力はツボクラリンで90分間インキュベートすることにより低下し、その後、化合物A-19を添加すると回復する。

【図3】パネルAは、ヒトC1C-1チャネル発現CHO細胞の全細胞パッチに電流を誘起するのに用いた電圧プロトコルを示している。パネルBは、パッチしたヒトC1C-1チャネル発現CHO細胞の代表的な全細胞電流のトレースを示している。電流を、パネルAに示す電圧プロトコルを適用することにより誘起した。

【図4】パネルAは、 $100\text{ }\mu\text{M}$ のC1C-1阻害剤、9-アントラセンカルボン酸 (9-AC、Sigma A89405) の適用前 (丸) および適用後 (四角)、C1C-1発現CHO細胞での一定電流密度の代表的な I/V プロットを示している。パネルBは、 $100\text{ }\mu\text{M}$ の9-ACの適用前 (丸) および適用後 (四角) の、パネルAに示したものと同一C1C-1発現CHO細胞からの瞬間テール電流密度の I/V プロットを示している。

【図5】図5は、 $100\text{ }\mu\text{M}$ の9-AC適用前 (丸) および適用後 (四角) の、C1C-1発現CHO細胞からの正規化瞬間テール電流の代表的なプロットを示している。各電流段階での瞬間テール電流を (+) 120 mV の電圧段階の後に得られた最大テール電流に正規化し、ボルツマン関数にフィットさせて、半活性化電位 $V_{1/2}$ を求めた。

【発明を実施するための形態】

【0033】

(詳細な説明)

10

20

30

40

50

定義

「C₁～4-アルキル」という用語は、特に限定されないが、メチル、エチル、プロパー1-イル、プロパー2-イル、2-メチルプロパー1-イル、2-メチルプロパー2-イル、ブト1-イル、およびブト2-イルを含む、1～4個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキル基を指す。

【0034】

「C₁～4-アルケニル」という用語は、炭素原子を1～4個有し、そのうち2個が二重結合によって結合される、分岐または非分岐アルケニル基を指し、特に限定されないが、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、およびイソブテニルを含む。

【0035】

「C₁～4-アルキニル」という用語は、炭素原子を1～4個有し、そのうち2個が三重結合によって結合される、分岐または非分岐アルキニル基を指し、特に限定されないが、エチニル、プロピニル、およびブチニルを含む。

【0036】

「C₃～4-シクロアルキル」という用語は、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロプロピルメチルを含む、3～4個の炭素原子を有する基を指す。

【0037】

本明細書で使用される「半減期」という用語は、化合物がその薬理活性の2分の1を消失するのにかかる時間である。「血漿中半減期」という用語は、化合物が血漿中でその薬理活性の2分の1を消失するのにかかる時間である。

【0038】

「治療」という用語は、疾患または障害に対処することを指す。本明細書で使用される「治療」または「治療すること」は、本明細書に記載される疾患または病態の症状または病理に対する任意の所望の効果を含み、治療される疾患または病態の1つまたは複数の測定可能なマーカーの最小限の変化または改善をさらに含み得る。「治療」または「治療すること」は、必ずしも疾患もしくは病態、またはそれに関連する症状の完全な根絶または治癒を示すわけではない。いくつかの実施形態では、「治療」という用語は、改善および予防を包含する。

【0039】

「改善」という用語は、疾患または病態の症状の重症度の緩和を指す。患者の病態の改善、または患者の病態に関連する耐え難い状態を是正する、もしくは少なくともそれを許容しやすくしようとする行為は「改善的」治療と見なされる。

【0040】

「予防」または「予防する」という用語は、特に前もって実施することによって、何が起こるのを防止すること、回避すること、未然に防ぐこと、未然に食い止めること、停止させること、または妨げることを指す。

【0041】

「回復」または「回復させること」という用語は、ある化合物の、非脱分極性神経筋遮断剤または神経筋伝達を抑制できる別の薬剤に *ex vivo* または *in vivo* で曝露された骨格筋で神経刺激性の筋力を回復させる能力を指す。

【0042】

「エステル加水分解試薬」という用語は、元のエステルのアルコール部分を除去することによってエステル官能基をカルボン酸に変換できる化学試薬を指し、特に限定されないが、酸、塩基、フッ化物源、PBr₃、PCl₃、およびリパーゼ酵素を含む。

【0043】

「非脱分極性遮断剤」という用語は、受容体上のアセチルコリン結合部位を遮断することによって、シナプス後筋線維膜でのアセチルコリン受容体の活性化に拮抗する、医薬品を指す。これらの薬剤は、外科手術に関連して神経筋伝達を遮断し筋麻痺を誘導するのに使用される。

10

20

30

40

50

【0044】

「神経筋機能不全を有する筋肉での力の回復」という用語は、ある化合物の、最大下濃度（115 nM）のツボクラリンに90分間曝露した後に神経刺激された健常ラット筋での収縮力を回復させる能力を指す。力の回復は、化合物によって回復されるツボクラリンの前の力の百分率として定量化される。

【0045】

「総膜コンダクタンス（Gm）」という用語は、イオンが筋線維表面膜を通過する能力の電気生理学的尺度である。これは、大部分の動物種においてC1C-1が約80%に寄与することが知られている、静止時の筋線維で活性であるイオンチャネルの機能を反映する。

10

【0046】

化合物

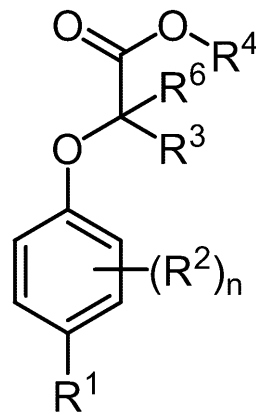
神経筋機能が低下することを特徴とする神経筋障害の治療、改善および／または予防で使用するための化合物を提供することは本発明の範囲内である。本明細書に開示されるように、C1C-1の阻害は神経筋機能を改善または回復する。本発明の化合物は、C1C-1チャンネルを阻害し、それにより神経筋機能を改善する、または回復させることが可能な化合物を含む。

【0047】

一態様では、本発明は式（Ia）：

【化2】

20



式（Ia）

30

の化合物であって、式中、

—R¹が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4アルキル、C₂～4アルケニル、C₂～4アルキニル、C₄シクロアルキル、および—SCH₃からなる群より選択され；

—R²が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択でC₁アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されてよい、C₁～5アルキル、C₂～5アルケニル、C₂～5アルキニル、C₃～5シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₃～6シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるOC₁～5アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるOC₃～5シクロアルキル、およびOHからなる群

40

50

より選択され；

－ R^6 が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

－ R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

－ R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

－nが、整数0、1、2、3、または4であり、

ただし、

R^1 がClであり、 R^2 がClであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが1または2である場合、 R^3 がメチルではなく；

R^1 がClであり、 R^2 がClであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが1である場合、 R^3 がエチルではなく；

R^1 がClであり、 R^4 が、H、またはMe、または4-メトキシフェニル、または4-ニトロフェニルであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 がメチルではなく；

R^1 がBrであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 がメチルでもイソプロピルでもなく；

R^1 がBrであり、 R^4 がMeであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 がイソプロピルではなく；

R^1 がIであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0048】

一実施形態では、 R^3 がMeであり、 R^4 がEtであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^1 は、Fでも、Clでも、Brでも、-CNでも、-CF₃でもない。一実施形態では、 R^2 がClであり、 R^3 がMeであり、 R^4 が、Me、Et、シクロヘキシル、シクロペンチル、またはn-ブチルであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが1である場合、 R^1 はClではない。

【0049】

一実施形態では、 R^3 がMeであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^1 は、Fでも、Clでも、Brでも、Iでも、-CH₃でも、-CF₃でもない。

【0050】

一実施形態では、 R^1 がClであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 は、Etでも、n-プロピルでも、イソプロピルでもない。一実施形態では、 R^1 がBrであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、nが0である場合、 R^3 は、シクロプロピルでも、1, 1-ジフルオロエタン-2-イルでも、1-メトキシプロパン-2-イルでも、1-エトキシシクロブタン-3-イルでもない。

【0051】

一態様では、本発明は式(I)：

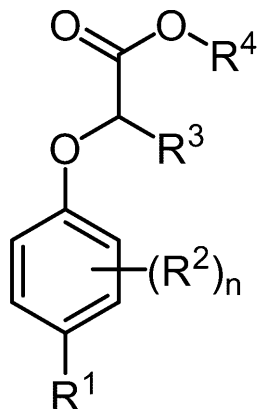
10

20

30

40

【化 3】



式 (I)

10

の化合物であって、式中、

—R¹ が、水素、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルケニル、C₁～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択でC₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₁～5 アルケニル、C₃～5 シクロアルキル、およびC₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、HまたはC₁～5 アルキルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、FおよびOHからなる群より選択され；

—nが、整数0、1、または2であり、

ただし、R¹ がClであり、R⁴ がHであり、nが0である場合、R³ がメチルでもエチルでもない、

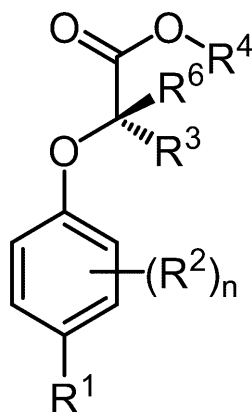
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

30

【0052】

一態様では、本発明は式 (II a)：

【化 4】



式 (II a)

40

の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

50

— R^2 が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

— R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されてよい、C₁ ~ C₅ アルキル、C₂ ~ C₅ アルケニル、C₂ ~ C₅ アルキニル、C₃ ~ C₅ シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される C₁ ~ C₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される C₃ ~ C₆ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

10

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される OC₁ ~ C₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される OC₃ ~ C₅ シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

— R^6 が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

— n が、整数 0、1、2、3、または 4 であり、

ただし、

20

R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 または 2 である場合、 R^3 がメチルではなく；

R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^3 がエチルではなく；

R^1 が Cl であり、 R^4 が、H、または Me、または 4-メトキシフェニル、または 4-ニトロフェニルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルではなく；

R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルでもイソプロピルでもなく；

R^1 が Br であり、 R^4 が Me であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がイソプロピルではなく；

30

R^1 が I であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0053】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が Et であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、—CN でも、—CF₃ でもない。一実施形態では、 R^2 が Cl であり、 R^3 が Me であり、 R^4 が、Me、Et、シクロヘキシル、シクロペンチル、または n -ブチルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^1 は Cl ではない。

40

【0054】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、I でも、—CH₃ でも、—CF₃ でもない。

【0055】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、Et でも、 n -プロピルでも、イソプロピルでもない。一実施形態では、 R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、シクロプロピルでも、1, 1-ジフルオロエタン-2-イ

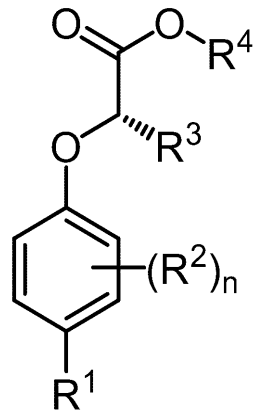
50

ルでも、1-メトキシプロパン-2-イルでも、1-エトキシシクロブタン-3-イルでもない。

【0056】

一態様では、本発明は式 (I I) :

【化5】



式 (I I)

の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルケニル、C₁～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₁～5 アルケニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H および C₁～5 アルキルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、F および OH からなる群より選択され；

—n が、整数 0、1、または 2 であり、

ただし、R¹ が Cl であり、R⁴ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルでもエチルでもない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0057】

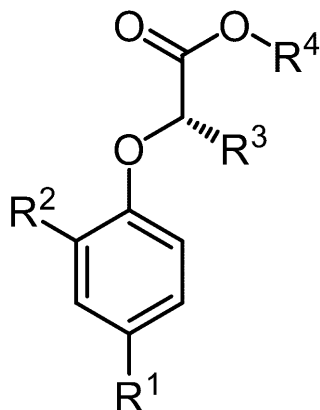
一態様では、本発明は式 (I I I) :

10

20

30

【化 6】



式 (I I I)

10

の化合物であって、式中、

— R¹ が、C l、B r、および I からなる群より選択され；

— R² が、ジュウテリウム、F、C l、B r、I、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

— R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

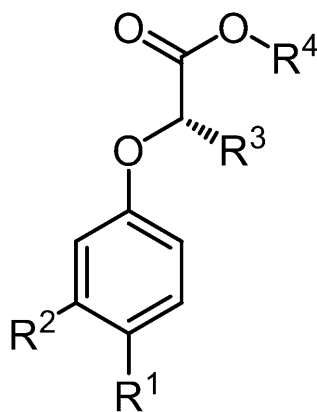
— R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

20

【0058】

一態様では、本発明は式 (I V)：

【化 7】



式 (I V)

30

40

の化合物であって、式中、

— R¹ が、C l、B r、および I からなる群より選択され；

— R² が、ジュウテリウム、F、C l、B r、および I からなる群より選択され；

— R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

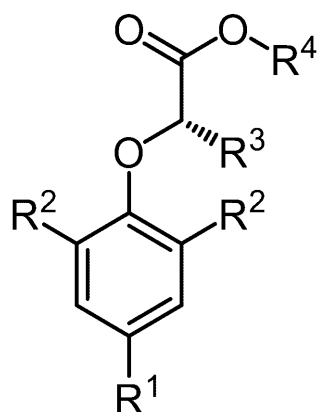
— R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0059】

50

一態様では、本発明は式（V）：

【化8】



式（V）

10

の化合物であって、式中、

—R¹ が、Br、Cl、またはIであり；

—R² が独立に、ジュウテリウム、F、Cl、Br、またはIであり；

—R³ が、それぞれが任意選択で1つまたは複数のFで置換されてよい、C₁～5アルキル、C₁～5アルケニル、C₃～5シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

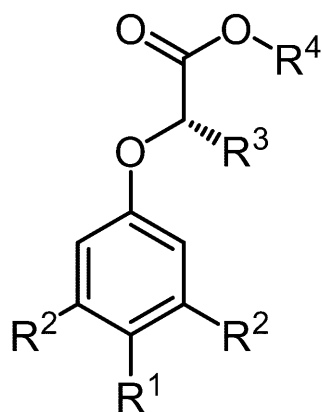
—R⁴ が、HまたはC₁～5アルキルからなる群より選択され；好ましくはHである、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

20

【0060】

一態様では、本発明は式（VI）：

【化9】



式（VI）

30

40

の化合物であって、式中、

—R¹ が、Br、Cl、またはIであり；

—R² が独立に、ジュウテリウム、F、Cl、Br、またはIであり；

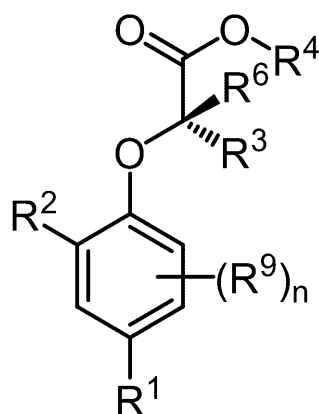
—R³ が、それぞれが任意選択で1つまたは複数のFで置換されてよい、C₁～5アルキル、C₁～5アルケニル、C₃～5シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、HまたはC₁～5アルキルからなる群より選択され；好ましくはHである、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0061】

50

一態様では、本発明は式 (V I I) :
【化 1 0】



式 (V I I)

10

の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—SCH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₂～5 アルケニル、C₂～5 アルキニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～6 シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₁～5 アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₃～5 シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

—R⁹ がジュウテリウムであり；

—n が、0、1、2、または 3 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0062】

一態様では、本発明は、式 (V I I) の化合物であって、式中、

—R¹ が、Cl および Br からなる群より選択され；

—R² が、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

—R³ が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換される C₁～5 アルキル、C₂～5 アルケニル、C₂～5 アルキニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で

20

30

40

50

置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0063】

一態様では、本発明は、式 (V I I) の化合物であって、式中、

— R^1 が Br であり；

— R^2 が、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

— R^3 が、1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、または任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

— R^4 が H であり；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0064】

一態様では、本発明は、式 (V I I) の化合物であって、式中、

R^1 が、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_2 \sim 5$ アルキニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；
R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；
R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；
R⁹ がジュウテリウムであり；
n が、0、1、2、または3である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0065】

10

一態様では、本発明は、式(VII)の化合物であって、式中、
R¹ がBrであり；
R² が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；
R³ が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₃アルキルであり；
R⁴ がHであり；
R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

20

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；
R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；
n が0である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0066】

30

一態様では、本発明は、式(VII)の化合物であって、式中、
R¹ がBrであり；
R² が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBr；からなる群より選択され；
R³ が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されるC₃～₅シクロアルキルであり；
R⁴ がHであり；
R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

40

R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；
R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；
n が0である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

40

【0067】

一態様では、本発明は、式(VII)の化合物であって、式中、
R¹ が、F、Cl、Br、Iからなる群より選択され；
R² が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、Iからなる群より選択され；
R³ が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₅アルキルおよびC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；
R⁴ が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₁～₅アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₃～₆シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる

50

る置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 がジュウテリウムであり；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

nが、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

10

【0068】

一態様では、本発明は、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 がBrであり；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

R^3 が、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキル、または1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

20

R^4 がHであり；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 がジュウテリウムであり；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

nが、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

30

【0069】

一態様では、本発明は、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、 CN 、 CF_3 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、および $S-CH_3$ からなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、およびIからなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが任意選択で1つまたは複数のジュウテリウムで置換されてよい、フルオロメチル、フルオロエチル、およびフルオロプロピルからなる群より選択され；

R^4 が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

40

R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

nが、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒

50

和物に関する。

【0070】

一実施形態では、 R^1 は、F、Cl、Br、およびIからなる群より選択され、例えば、 R^1 は、ClおよびBrからなる群より選択される。一実施形態では、 R^1 はBrである。

【0071】

一実施形態では、 R^2 は、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および任意選択で C_1 アルキルで置換される一オキシムからなる群より選択される。一実施形態では、 R^2 は、F、Cl、およびBrからなる群より選択される。一実施形態では、 R^2 はジュウテリウムまたはF、例えばジュウテリウムなどである。一実施形態では、 R^2 は水素またはジュウテリウムである。別の実施形態では、 R^2 は、アルドキシムなどのオキシムである。上記オキシムは C_1 アルキルで置換されてよい。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^1 は R^2 と異なり、例えば、 R^1 がClがあり、 R^2 がFである； R^1 がClであり、 R^2 がBrである；例えば、 R^1 がClであり、 R^2 がHである；例えば、 R^1 がClであり、 R^2 がDである；例えば、 R^1 がBrであり、 R^2 がFである；例えば、 R^1 がBrであり、 R^2 がClである；例えば、 R^1 がBrであり、 R^2 がHである；例えば、 R^1 がBrであり、 R^2 がDである。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は同じであり、例えば、 R^1 がClであり、 R^2 がClである、または例えば、 R^1 がBrであり、 R^2 がBrである。

20

【0074】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択される。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^1 がClであり、 R^2 がClであり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、 n が0であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルは、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される。一実施形態では、上記 $C_1 \sim 3$ アルキルはメチルである。

30

【0075】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択される。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^1 がClであり、 R^2 がClであり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、 n が0であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルは、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される。

【0076】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルからなる群より選択される。一実施形態では、 R^3 は、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるメチルであり；例えば、 R^3 はメチルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるエチルであり、ただし、 R^1 がClであり、 R^2 がClであり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、 n が0であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルは、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されており；例えば、 R^3 はエチルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される n -プロピルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるイソプロピルである。一実施形態では、 R^3 は n -プロピルま

40

50

たはイソプロピルである。

【0077】

一実施形態では、 R^3 は、1つまたは複数のFで置換される $C_1 \sim 5$ アルキルである。したがって、一実施形態では、 R^3 は、フルオロメチル、フルオロエチル、およびフルオロプロピルからなる群より選択される。一実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され、好ましくは $-CH_2F$ である。一実施形態では、 R^3 は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエタ-1-イル、(1S)-1-フルオロエタ-1-イル、(1R)-1-フルオロエタ-1-イル、(1S)-1, 2-ジフルオロエタ-1-イル、(1R)-1, 2-ジフルオロエタ-1-イル、3-フルオロプロパ-1-イル、(1S)-1-フルオロプロパ-1-イル、(1R)-1-フルオロプロパ-1-イル、(2S)-2-フルオロプロパ-1-イル、(2R)-2-フルオロプロパ-1-イル、(1S)-2-フルオロ-1-メチル-エト-1-イル、(1S)-2-フルオロ-1-メチル-エト-1-イル、および2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エト-1-イルからなる群より選択される。一実施形態では、 R^3 は、フルオロメチル、2-フルオロエタ-1-イル、(1S)-1-フルオロエタ-1-イル、および(1R)-1-フルオロエタ-1-イルからなる群より選択される。

10

【0078】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロプロピルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロプロピルメチルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロブチルである。

20

【0079】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数のFで置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである。したがって、一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数のFで置換される、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、およびシクロブチルメチルからなる群より選択される。

【0080】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 5$ アルケニルである。一実施形態では、上記 $C_2 \sim 5$ アルケニルはシクロアルケニルである。一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数のFで置換される、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、およびペンテニルからなる群より選択される。

30

【0081】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される。一実施形態では、 R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択される。

40

【0082】

一実施形態では、 R^5 は独立に、ジュウテリウムまたはFである。一実施形態では、 R^3 は、1つまたは複数のジュウテリウムで置換されており、例えば、 R^3 は、トリジュウテリオメチル、1, 2-ジジュウテリオエチル、および1, 1, 2, 2-テトラジュウテリオエチルからなる群より選択される。

【0083】

一実施形態では、 R^3 は1つのフッ素で置換される。

【0084】

一実施形態では、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される、1つまたは複数の $-OC_1 \sim 5$ アルキル基で置換されており；例えば、

50

R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される、1つまたは複数の $-OMe$ 基で置換される；例えば、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される、1つまたは複数の $-OEt$ 基で置換される；あるいは、例えば、 R^3 は、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される、1つまたは複数の $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルで置換される。

【0085】

一実施形態では、 R^4 は、酸を形成するHである。一実施形態では、上記酸は、脱プロトン化される。上記脱プロトン化される酸は、アルカリ金属陽イオンなどの陽イオンと相互作用し得る。一実施形態では、 R^4 はナトリウム対イオンである。

【0086】

一実施形態では、 R^6 はHである。別の実施形態では、 R^6 はDである。

【0087】

一実施形態では、 n は、整数0、1、2、3、または4であり、例えば、 n は0であり；例えば、 n は1であり；例えば、 n は2である。

【0088】

一実施形態では、

— R^1 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 C_4 シクロアルキル、および $-SCH_3$ からなる群より選択され；

— R^3 は、それぞれが任意選択で1つまたは複数のFで置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 は、Hおよび $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され、好ましくはHであり；

— n は0である、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0089】

一実施形態では、

— R^1 はClであり；

— R^2 は、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

— R^3 は、1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、または任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

— R^4 はHであり；

— R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 は、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 は独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

— R^9 はジュウテリウムであり；

— n は、0、1、2、または3である。

【0090】

一実施形態では、

R^1 はClであり；

R^2 は、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

R^3 は、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^4 はHであり；

R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる

10

20

30

40

50

る置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 は、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^7 は独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

n は 0 である。

【0091】

一実施形態では、

R^1 は Cl であり；

R^2 は、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 は、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキル、または 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

R^4 は H であり；

R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 はジュウテリウムであり；

R^7 は独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R^9 はジュウテリウムであり；

n は、0、1、2、または 3 である。

【0092】

一実施形態では、

— R^1 は Br であり；

— R^2 は、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

— R^3 は、1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、または任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

— R^4 は H であり；

— R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 は、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 は独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^9 はジュウテリウムであり；

— n は、0、1、2、または 3 である。

【0093】

一実施形態では、

R^1 は Br であり；

R^2 は、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 は、1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^4 は H であり；

R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換されている $-OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 は、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；
 R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；
 n は 0 である。

【0094】

一実施形態では、

R^1 は Br であり；

R^2 は、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 は、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_{1 \sim 3}$ アルキル、または 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_{3 \sim 4}$ シクロアルキルであり；

10

R^4 は H であり；

R^5 は独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{1 \sim 5}$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{3 \sim 5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 はジュウテリウムであり；

R^7 は独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R^9 はジュウテリウムであり；

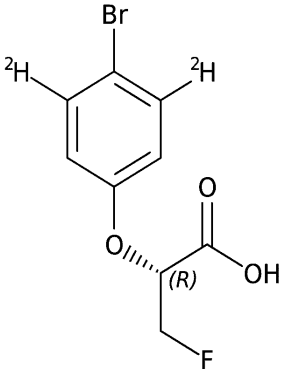
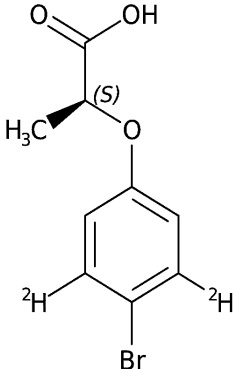
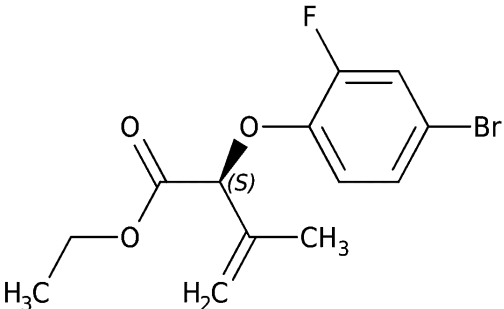
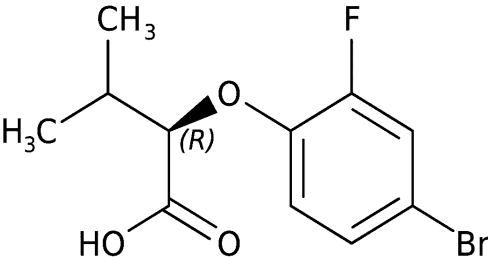
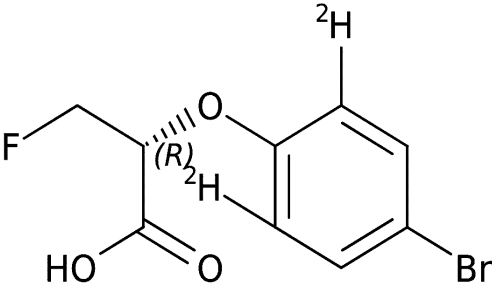
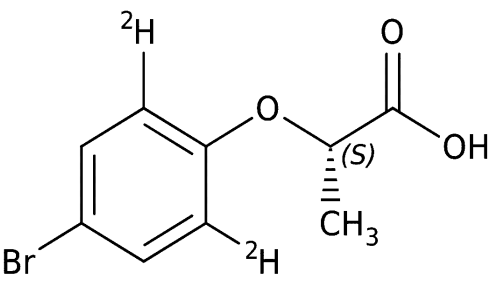
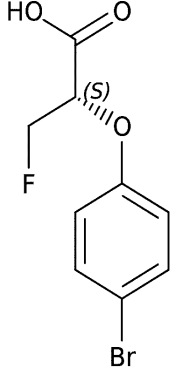
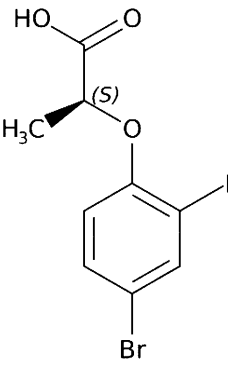
n は、0、1、2、または 3 である。

【0095】

20

特定の実施形態では、化合物は、

【表 1】

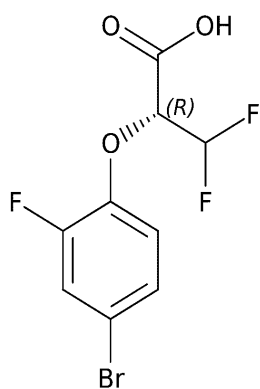
 化合物 A-1	 化合物 A-2
 化合物 A-3	 化合物 A-4
 化合物 A-5	 化合物 A-6
 化合物 A-7	 化合物 A-8

10

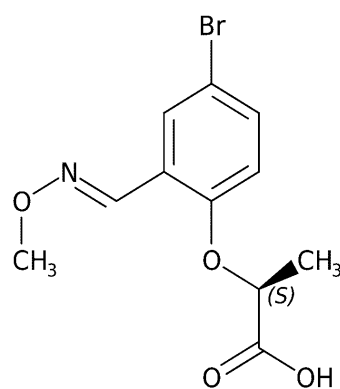
20

30

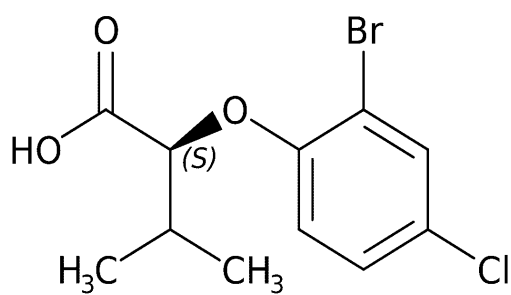
40



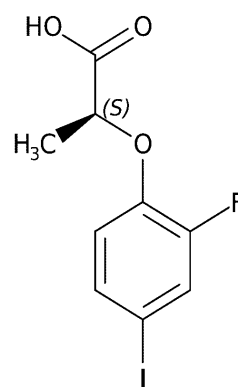
化合物 A-9



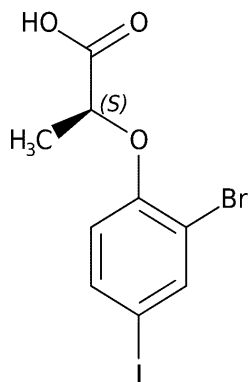
化合物 A-10



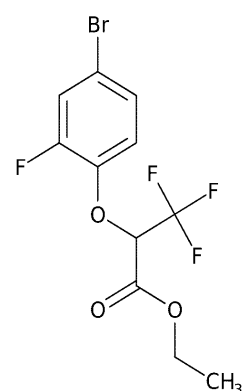
化合物 A-11



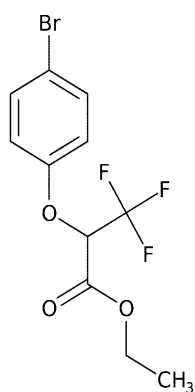
化合物 A-12



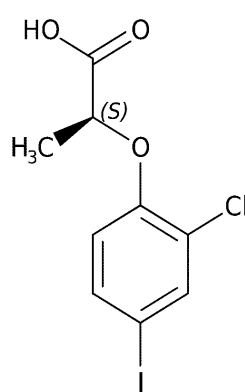
化合物 A-13



化合物 A-14



化合物 A-15



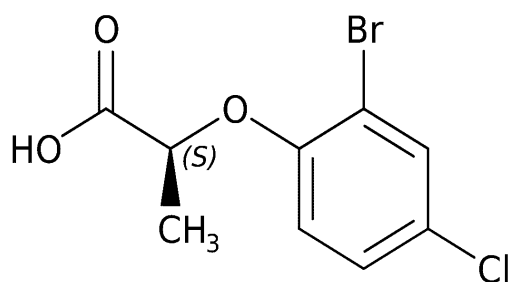
化合物 A-16

10

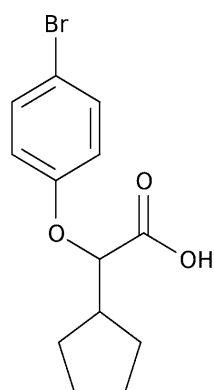
20

30

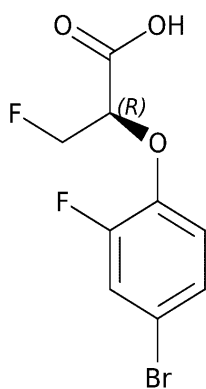
40



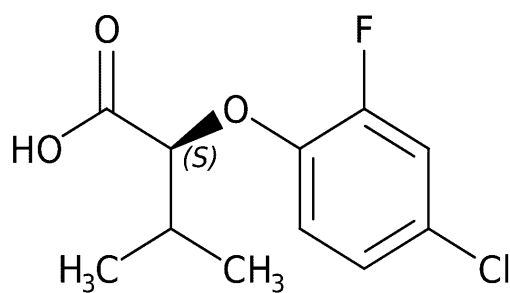
化合物 A-17



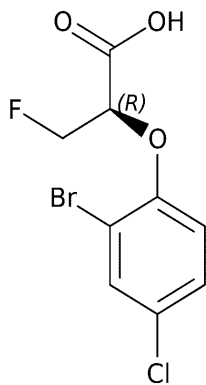
化合物 A-18



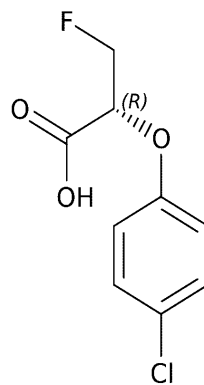
化合物 A-19



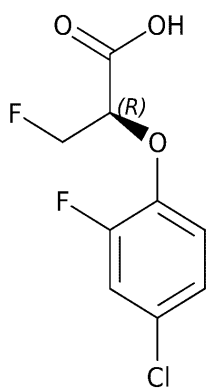
化合物 A-20



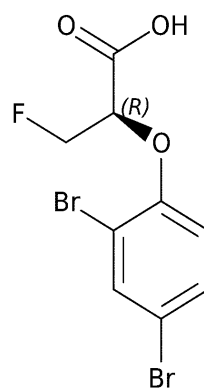
化合物 A-21



化合物 A-22



化合物 A-23



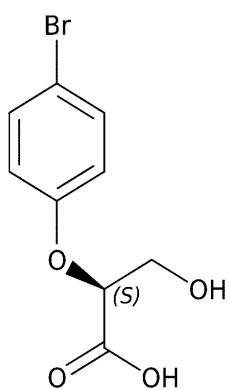
化合物 A-24

10

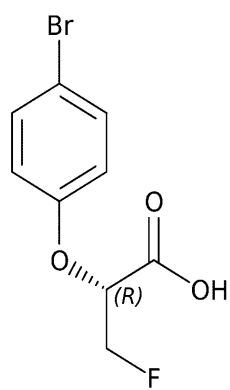
20

30

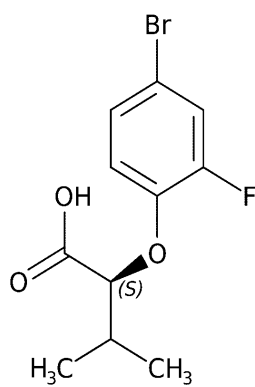
40



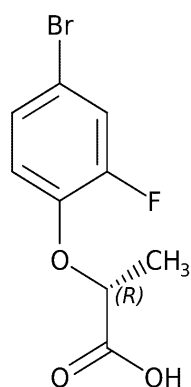
化合物 A-25



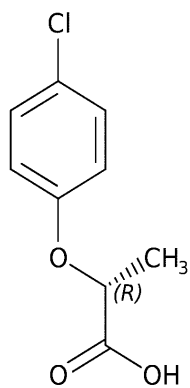
化合物 A-26



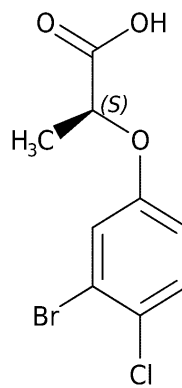
化合物 A-27



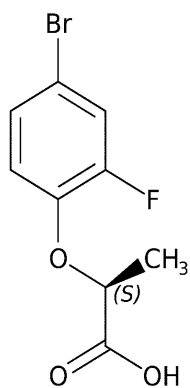
化合物 A-28



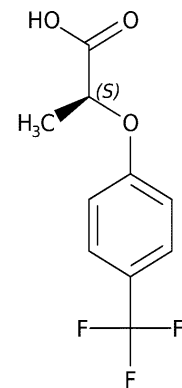
化合物 A-29



化合物 A-30



化合物 A-31



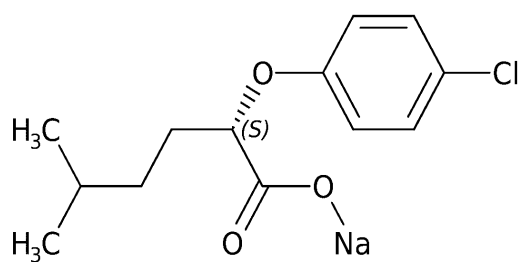
化合物 A-32

10

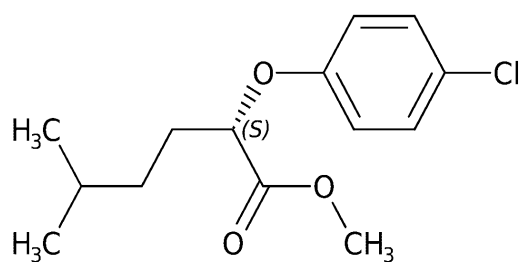
20

30

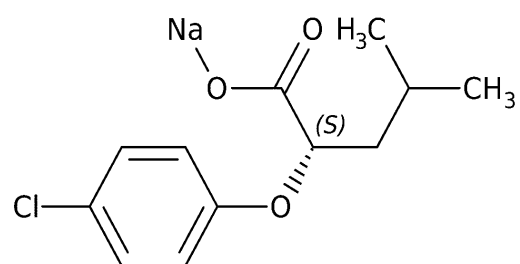
40



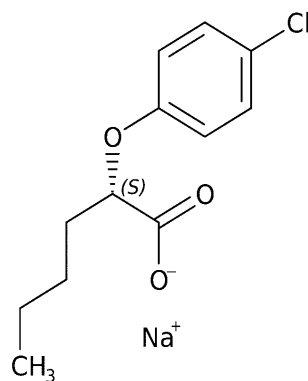
化合物 A-33



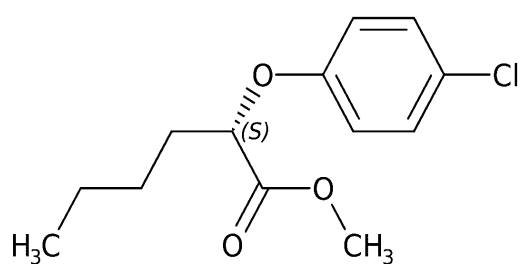
化合物 A-34



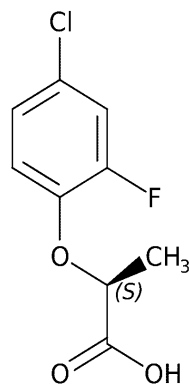
化合物 A-35



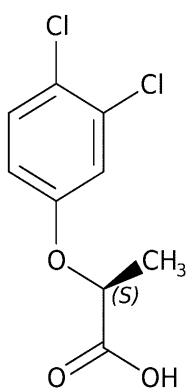
化合物 A-36



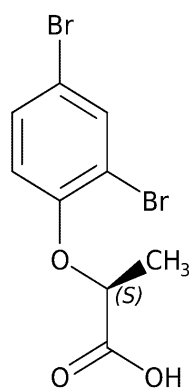
化合物 A-37



化合物 A-38



化合物 A-39



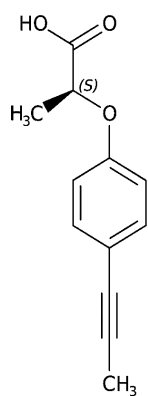
化合物 A-40

10

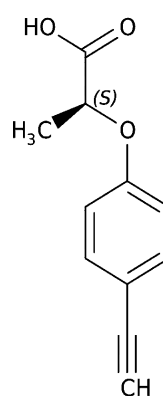
20

30

40

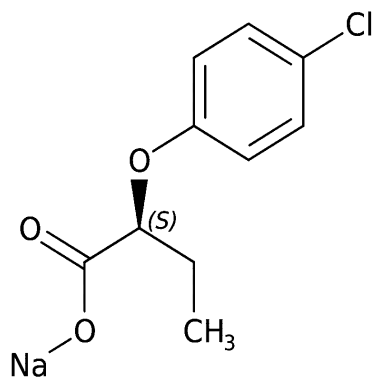


化合物 A-41

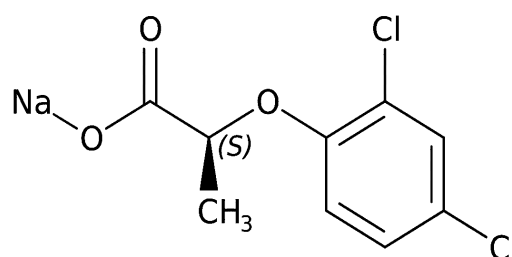


化合物 A-42

10

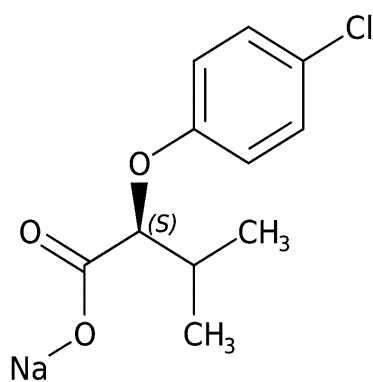


化合物 A-43

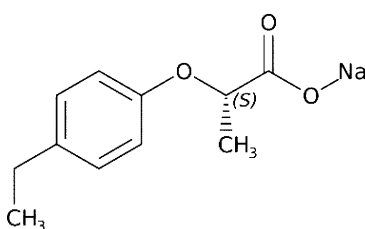


化合物 A-44

20

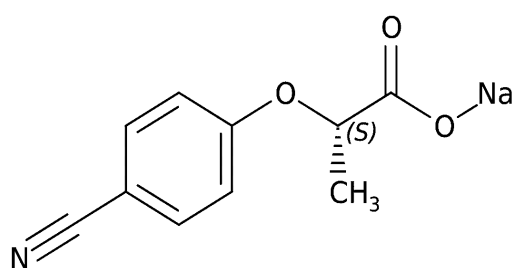


化合物 A-45

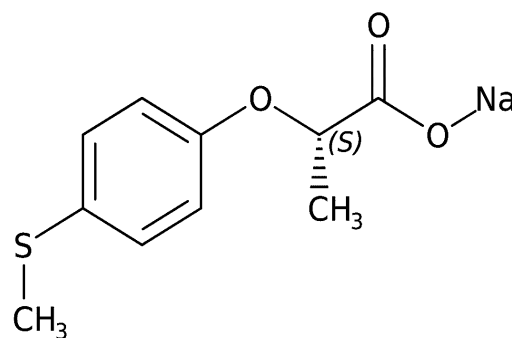


化合物 A-46

30

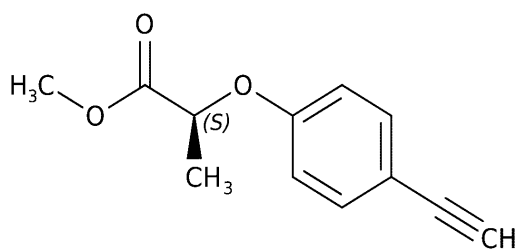


化合物 A-47

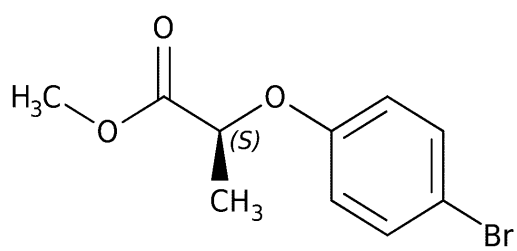


化合物 A-48

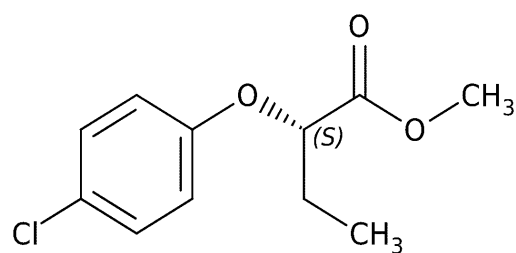
40



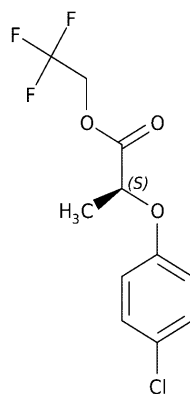
化合物 A-49



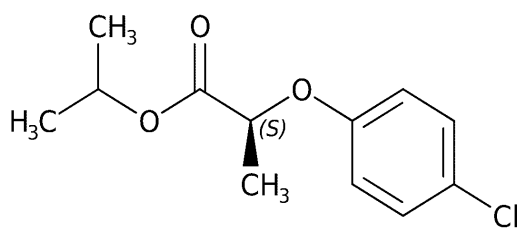
化合物 A-50



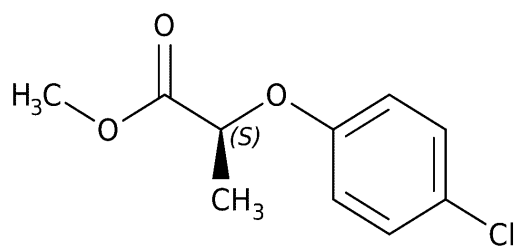
化合物 A-51



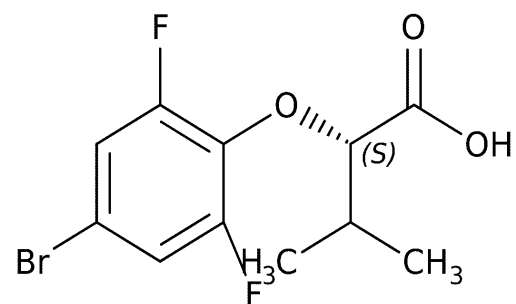
化合物 A-52



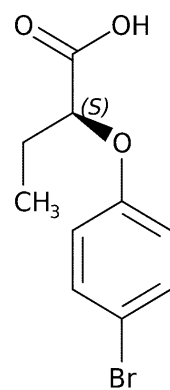
化合物 A-53



化合物 A-54



化合物 A-55



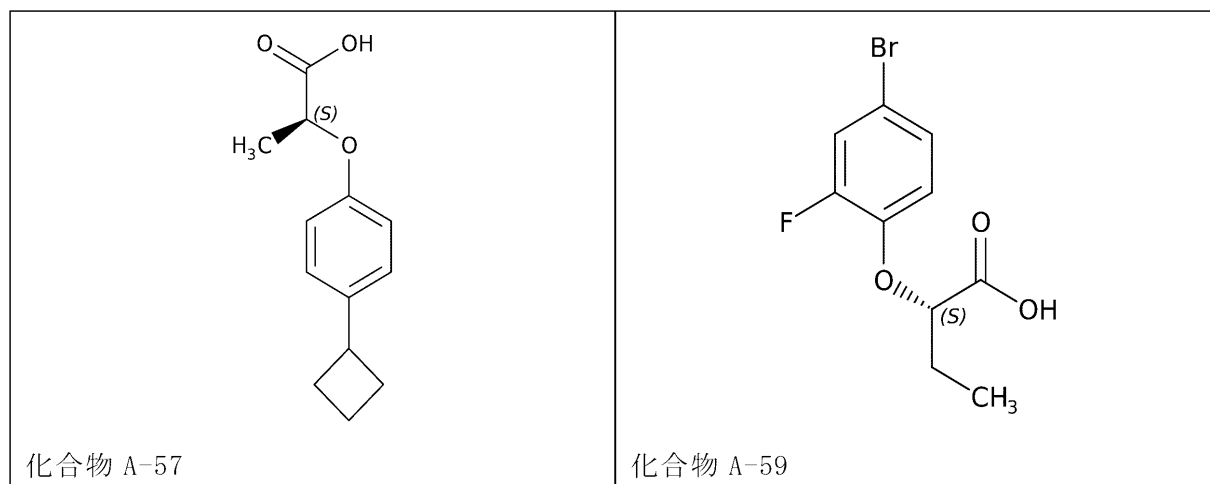
化合物 A-56

10

20

30

40



10

からなる群より選択される。

【0096】

特定の実施形態では、化合物は、

(2R)-2-[4-ブromo(3,5-²H₂)フェノキシ]-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-[4-ブromo(3,5-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

エチル(2S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブト-3-エノアート；

(2R)-2-[4-ブromo(2,6-²H₂)フェノキシ]-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-[4-ブromo(2,6-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

(2S)-2-(4-ブromo-2-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2R)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3,3-ジフルオロプロパン酸；

(2S)-2-{4-ブromo-2-[(1E)-(メトキシイミノ)メチル]フェノキシ}プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-3-メチルブタン酸；

(2S)-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブromo-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

エチル2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3,3,3-トリフルオロプロパノアート；

エチル2-(4-ブromoフェノキシ)-3,3,3-トリフルオロプロパノアート；

(2S)-2-(2-クロロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)プロパン酸；

2-(4-ブromoフェノキシ)-2-シクロペンチル酢酸；

(2R)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸；

(2R)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(4-クロロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(2,4-ジブromoフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-(4-ブromoフェノキシ)-3-ヒドロキシプロパン酸；

(2R)-2-(4-ブromoフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸；

(2S)-2-(3-ブromo-4-クロロフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン酸；

30

40

50

- ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 4-メチルペンタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ヘキサノ酸 ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ヘキサノアート ;
 (2 S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - [4-(プロパー-1-イン-1-イル) フェノキシ] プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ) プロパン酸 ; 10
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ブタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (2, 4-ジクロロフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-エチルフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - (4-シアノフェノキシ) プロパノアート ;
 ナトリウム (2 S) - 2 - [4-(メチルスルファニル) フェノキシ] プロパノアート ;
 ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) ブタノアート ; 20
 2, 2, 2-トリフルオロエチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 ;
 プロパン-2-イル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-シクロブチルフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S, 3 E) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 4-フルオロブタ-3-エン酸 ; 30
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) (2-²H) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-シクロプロピルプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ペント-4-イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 2-シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) ペント-4-イン酸 ; 40
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 2-シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-シクロプロピルプロパン酸 ;
 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) - 3-メトキシプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ブタ-3-エン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) (3, 4-²H₂) ブタン酸 ;
 (2 R) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ブタン酸 ; 50

(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸

;

(2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロ (2 - ²H) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) 酢酸,
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸,
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロブタン酸、および
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブタン

酸

からなる群より選択される。

20

【0097】

治療方法

一態様では、本発明は、本明細書で定義される化合物の神経筋障害の治療、改善、および／または予防での使用に関する。一態様では、本発明は、本明細書で定義される化合物の神経筋遮断の回復および／または改善での使用に関する。

【0098】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防での式 (I) の化合物の使用に関する。一態様では、本発明は、神経筋遮断の回復および／または改善での式 (I) の化合物の使用に関する。

【0099】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防での式 (I a) の化合物の使用に関する。一態様では、本発明は、神経筋遮断の回復および／または改善での式 (I a) の化合物の使用に関する。

30

【0100】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防での式 (V I I) の化合物の使用に関する。一態様では、本発明は、神経筋遮断の回復および／または改善での式 (V I I) の化合物の使用に関する。

【0101】

したがって、一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (I a) の化合物であって、式中、

40

- R¹ が、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 4 アルケニル、C₂ ~ 4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および -S-CH₃ からなる群より選択され ;

- R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される -オキシムからなる群より選択され ;

- R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₂ ~ 5 アルケニル、C₂ ~ 5 アルキニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され ;

- R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換さ

50

れる $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim C_5$ シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

— R^6 が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

— n が、整数 0、1、2、3、または 4 であり、

ただし、

R^1 が Cl であり、 R^4 が、H、または Me、または 4-メトキシフェニル、または 4-ニトロフェニルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルではなく；

R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルでもイソプロピルでもなく；

R^1 が Br であり、 R^4 が Me であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がイソプロピルではなく；

R^1 が I であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0102】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^3 はエチルではない。

【0103】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 または 2 である場合、 R^3 はメチルではない。

【0104】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が Et であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、 $-CN$ でも、 $-CF_3$ でもない。一実施形態では、 R^2 が Cl であり、 R^3 が Me であり、 R^4 が、Me、Et、シクロヘキシル、シクロペンチル、または n -ブチルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^1 は Cl ではない。

【0105】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、I でも、 $-CH_3$ でも、 $-CF_3$ でもない。

【0106】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、Et でも、 n -プロピルでも、イソプロピルでもない。一実施形態では、 R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、シクロプロピルでも、1, 1-ジフルオロエタン-2-イルでも、1-メトキシプロパン-2-イルでも、1-エトキシシクロブタン-3-イルでもない。

【0107】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、な

10

20

30

40

50

らびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (I) の化合物であって、式中、

—R¹ が、水素、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルケニル、C₁～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換されている—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₁～5 アルケニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H または C₁～5 アルキルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、F および OH からなる群より選択され；

—n が、整数 0、1、または 2 であり、

ただし、

R¹ が Cl であり、R⁴ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルでもエチルでもない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0108】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (IIa) の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₂～5 アルケニル、C₂～5 アルキニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～6 シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₃～5 シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

—R⁶ が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

—n が、整数 0、1、2、3、または 4 であり、

ただし、

R¹ が Cl であり、R⁴ が H、または Me、または 4-メトキシフェニル、または 4-ニトロフェニルであり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルではなく；

R¹ が Br であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルでもイソプロピルでもなく；

10

20

30

40

50

R^1 が Br であり、 R^4 が Me であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がイソプロピルではなく；

R^1 が I であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0109】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^3 はエチルではない。

【0110】

10

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 または 2 である場合、 R^3 はメチルではない。

【0111】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が Et であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、 $-CN$ でも、 $-CF_3$ でもない。一実施形態では、 R^2 が Cl であり、 R^3 が Me であり、 R^4 が、Me、Et、シクロヘキシル、シクロペンチル、または n -ブチルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^1 は Cl ではない。

【0112】

一実施形態では、 R^3 が Me であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 は、F でも、Cl でも、Br でも、I でも、 $-CH_3$ でも、 $-CF_3$ でもない。

20

【0113】

一実施形態では、 R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、Et でも、 n -プロピルでも、イソプロピルでもない。一実施形態では、 R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 は、シクロプロピルでも、1, 1-ジフルオロエタン-2-イルでも、1-メトキシプロパン-2-イルでも、1-エトキシシクロブタン-3-イルでもない。

【0114】

30

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (I I) の化合物であって、式中、

$-R^1$ が、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルキニル、 C_4 シクロアルキル、および $-S-CH_3$ からなる群より選択され；

$-R^2$ が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および任意選択で C_1 アルキルで置換される-オキシムからなる群より選択され；

$-R^3$ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

40

$-R^4$ が、H および $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され；

$-R^5$ が独立に、F および OH からなる群より選択され；

$-n$ が、整数 0、1、または 2 であり、

ただし、

R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルでもエチルでもない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0115】

50

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (I I I) の化合物であって、式中、

R¹ が、C l、B r、および I からなる群より選択され；

R² が、ジュウテリウム、F、C l、B r、I、および任意選択で C₁ アルキルで置換される一オキシムからなる群より選択され；

R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

10

【0116】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (I V) の化合物であって、式中、

R¹ が、C l、B r、および I からなる群より選択され；

R² が、ジュウテリウム、F、C l、B r、および I からなる群より選択され；

R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

20

R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0117】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V) の化合物であって、式中、

— R¹ が、B r、C l、または I であり；

— R² が独立に、ジュウテリウム、F、C l、B r、または I であり；

30

— R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0118】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V I) の化合物であって、式中、

40

— R¹ が、B r、C l、または I であり；

— R² が独立に、ジュウテリウム、F、C l、B r、または I であり；

— R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、C₁ ~ 5 アルキル、C₁ ~ 5 アルケニル、C₃ ~ 5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R⁴ が、H または C₁ ~ 5 アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0119】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、な

50

らびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V I I) の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～₄ アルキル、C₂～₄ アルケニル、C₂～₄ アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～₅ アルキル、C₂～₅ アルケニル、C₂～₅ アルキニル、C₃～₅ シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～₆ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₁～₅ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₃～₅ シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

—R⁹ がジュウテリウムであり；

—n が、0、1、2、または 3 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0120】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V I I) の化合物であって、式中、

—R¹ が、Cl および Br からなる群より選択され；

—R² が、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

—R³ が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換される、C₁～₅ アルキル、C₂～₅ アルケニル、C₂～₅ アルキニル、C₃～₅ シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～₅ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～₆ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₁～₅ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される—OC₃～₅ シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶ が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

—R⁹ がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0121】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式(VII)の化合物であって、式中、

— R^1 がBrであり；

— R^2 が、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

— R^3 が、1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは置換基 R^5 で置換される $C_{2\sim3}$ アルキル、または任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_{3\sim4}$ シクロアルキルであり；

— R^4 がHであり；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される— $OC_{1\sim5}$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される— $OC_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0122】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 が、F、Cl、Br、Iからなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、Iからなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、 $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim5}$ アルケニル、 $C_{2\sim5}$ アルキニル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_{1\sim5}$ アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_{1\sim5}$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

10

20

30

40

50

【0123】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 が Br であり；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

R^4 が H であり；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{1\sim5}$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

n が 0 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

10

【0124】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 が Br であり；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_{3\sim5}$ シクロアルキルであり；

R^4 が H であり；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{1\sim5}$ アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

n が 0 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

20

30

【0125】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式(VII)の化合物であって、式中、

R^1 が、F、Cl、Br からなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_{1\sim5}$ アルキルおよび $C_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^4 が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_{1\sim5}$ アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる

40

50

る置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 がジュウテリウムであり；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

n が、0、1、2、または 3 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

10

【0126】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V I I) の化合物であって、式中、

R^1 が Br であり；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、および Br からなる群より選択され；

R^3 が、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 3$ アルキル、または 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

20

R^4 が H であり；

R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

R^6 がジュウテリウムであり；

R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

n が、0、1、2、または 3 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

30

【0127】

一態様では、本発明は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、式 (V I I) の化合物であって、式中、

R^1 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、および $-SCH_3$ からなる群より選択され；

R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、および I からなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数のジュウテリウムで置換されてよい、フルオロメチル、フルオロエチル、およびフルオロプロピルからなる群より選択され；

40

$-R^4$ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

R^9 がジュウテリウムであり；

50

n が、0、1、2、または3である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物に関する。

【0128】

一実施形態では、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための化合物は、化合物 A-1、化合物 A-2、化合物 A-3、化合物 A-4、化合物 A-5、化合物 A-6、化合物 A-7、化合物 A-8、化合物 A-9、化合物 A-10、化合物 A-11、化合物 A-12、化合物 A-13、化合物 A-14、化合物 A-15、化合物 A-16、化合物 A-17、化合物 A-18、化合物 A-19、化合物 A-20、化合物 A-21、化合物 A-22、化合物 A-23、化合物 A-24、化合物 A-25、化合物 A-26、化合物 A-27、化合物 A-28、化合物 A-29、化合物 A-30、化合物 A-31、化合物 A-32、化合物 A-33、化合物 A-34、化合物 A-35、化合物 A-36、化合物 A-37、化合物 A-38、化合物 A-39、化合物 A-40、化合物 A-41、化合物 A-42、化合物 A-43、化合物 A-44、化合物 A-45、化合物 A-46、化合物 A-47、化合物 A-48、化合物 A-49、化合物 A-50、化合物 A-51、化合物 A-52、化合物 A-53、化合物 A-54、化合物 A-55、化合物 A-56、化合物 A-57、および化合物 A-58 からなる群より選択される。

10

【0129】

一実施形態では、神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための化合物は、

20

(2R)-2-[4-ブロモ(3, 5-²H₂)フェノキシ]-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-[4-ブロモ(3, 5-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

エチル(2S)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブト-3-エノアート；

(2R)-2-[4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ]-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-[4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ]プロパン酸；

(2S)-2-(4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

30

(2R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3, 3-ジフルオロプロパン酸；

(2S)-2-{4-ブロモ-2-[(1E)-(メトキシイミノ)メチル]フェノキシ}プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)-3-メチルブタン酸；

(2S)-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブロモ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

エチル2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート；

エチル2-(4-ブロモフェノキシ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート；

40

(2S)-2-(2-クロロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸；

(2S)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)プロパン酸；

2-(4-ブロモフェノキシ)-2-シクロペンチル酢酸；

(2R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸；

(2R)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(4-クロロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2R)-2-(2, 4-ジブロモフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸；

(2S)-2-(4-ブロモフェノキシ)-3-ヒドロキシプロパン酸；

50

- (2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] プロパン酸 ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - メチルヘキサノアート ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - メチルヘキサノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - メチルペンタノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) ヘキサノ酸 ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) ヘキサノアート ; 10
- (2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - [4 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) フェノキシ] プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - エチニルフェノキシ) プロパン酸 ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) ブタノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) プロパノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルブタノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - エチルフェノキシ) プロパノアート ;
- ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - シアノフェノキシ) プロパノアート ; 20
- ナトリウム (2 S) - 2 - [4 - (メチルスルファニル) フェノキシ] プロパノアート ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - エチニルフェノキシ) プロパノアート ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) プロパノアート ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) ブタノアート ;
- 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
- プロパン - 2 - イル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
- メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 30
- ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - シクロブチルフェノキシ) プロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
- (2 S, 3 E) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 4 - フルオロブタ - 3 - エン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) (2 - ²H) ブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ペンタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ペンタン酸 ; 40
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - シクロプロピルプロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - シクロプロピルプロパン酸 ;
- 酸 ;
- (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ; 50

- (2 S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) - 3-メトキシプロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) ブタ-3-エン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) (3, 4-²H₂) ブタン酸 ;
- (2 R) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) ブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 4-フルオロブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
- (2 R) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-フルオロ (2-²H) プロパン酸 ; 10
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ) - 4-フルオロブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 2-シクロブチル酢酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 4-フルオロブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 2-シクロブチル酢酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 4-フルオロブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ) - 3-メチルブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 2-シクロプロピル酢酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ) ブタン酸 ;
- (2 S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
- (2 S) - 2-シクロプロピル-2-(2, 4-ジブロモフェノキシ) 酢酸, 20
- (2 S) - 2 - (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) - 2-シクロプロピル酢酸,
- (2 R, 3 R) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-フルオロブタン酸、および
- (2 R, 3 R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-フルオロブタン酸

からなる群より選択される。

【0130】

一実施形態では、本発明による化合物または使用のための化合物は、患者に投与したときの半減期、特に血漿中半減期を増大させるために修飾されている。

【0131】

一実施形態では、本発明による化合物または使用のための化合物は、上記化合物にコンジュゲートされる部分をさらに含み、それにより部分コンジュゲート化合物を生じる。一実施形態では、前記部分コンジュゲート化合物は、非部分コンジュゲート化合物の血漿中半減期および／または血清中半減期よりも長い血漿中半減期および／または血清中半減期を有する。 30

【0132】

一実施形態では、本発明による化合物または使用のための化合物にコンジュゲートされる部分は、アルブミン、脂肪酸、ポリエチレングリコール (PEG)、アシル化基、抗体、および抗体フラグメントからなる群より選択される1つまたは複数の種類の部分である。

【0133】

神経筋障害 40

本発明の化合物または使用のための化合物は、神経筋障害を治療、改善、および／または予防する、あるいは非脱分極性神経筋遮断剤または抗生物質によって引き起こされた神経筋遮断を回復させるために使用される。

【0134】

本発明者らは、C1C-1チャネルの阻害が神経筋伝達を強化することを明らかにした。したがって、C1C-1機能は、神経筋伝達不全の状態での筋力低下に寄与していると思われる。

【0135】

したがって、本発明の一実施形態では、本明細書に記載される化合物または使用のため 50

の化合物は、C l C-1チャネルを阻害する。したがって、式(I)の化合物および／または使用のための化合物はC l C-1チャネルを阻害することが理解される。

【0136】

神経筋障害は神経筋機能不全も含み得る。

【0137】

神経筋障害としては、例えば、筋力低下および筋疲労の症状を伴う障害が挙げられる。このような障害としては、神経筋伝達安全性因子の減少を呈する病態が挙げられる。一実施形態では、神経筋障害は運動ニューロン障害である。運動ニューロン障害は、神経筋伝達での安全性が低下した障害である。一実施形態では、運動ニューロン障害は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)(Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*, 1994, 17, 747-754)、脊髄性筋萎縮症(SMA)(Wadman RI, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, 2012, 79, 2050-2055)、シャルコー・マリー・トゥース病(Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J, Greenslade M, Forester N, Duff J, Bradshaw A, Kleinle S, Boczonadi V, Steele H, Ramesh V, Franko E, Pyle A, Lochmuller H, Chinnery PF, Horvath R. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology*, 2017, 28; 88(13): 1226-1234)、X連鎖球脊髄性筋萎縮症(Yamada, M., Inaba, A., Shiojiri, T. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*, 1997, 146, 183-185)、ケネディ病(Stevic, Z., Peric, S., Pavlovic, S., Basta, I., Lavrnica, D., Myasthenic symptoms in a patient with Kennedy's disorder. *Acta Neurologica Belgica*, 2014, 114, 71-73)、多巣性運動ニューロパチー(Roberts, M., Willison, H. J., Vincent, A., Newsom-Davis, J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. *Ann Neurol*. 1995, 38, 111-118)、ギラン・バレー症候群(Ansar, V., Valadi, N. Guillain-Barre Syndrome Prim. Care, 2015, 42, 189-193; 灰白髄炎(Trojan, D. A., Gendron, D., Cashman, N. R. Electrophysiology and electrodiagnosis of the post-polio motor unit. *Orthopedics*, 1991, 14, 1353-1361およびBirk T. J. Poliomyelitis and the post-polio syndrome: exercise capacities and adaptation-current research, future directions, and widespread applicability. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993, 25, 466-472)、ポリオ後症候群(Garcia, C. C., Potian, J. G., Hognason, K., Thyagarajan, B., Sultatos, L. G., Souayah, N., Routh, V. H., McArdle,

J. J. Acetylcholinesterase deficiency contributes to neuromuscular junction dysfunction in type 1 diabetic neuropathy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2012, 15, E551-561)、およびサルコペニア (Gilmore K. J., Morat T., Doherty T. J., Rice C. L., Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3 stages of sarcopenia. 2017 55 (5): 676-684) からなる群より選択される。

【0138】

したがって、本発明の好ましい一実施形態では、神経筋障害は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) である。別の好ましい実施形態では、神経筋障害は脊髄性筋萎縮症 (SMA) である。別の好ましい実施形態では、神経筋障害はシャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) である。別の好ましい実施形態では、神経筋障害はサルコペニアである。また別の好ましい実施形態では、神経筋障害は重症疾患ミオパチー (CIM) である。

【0139】

上記の通り、神経筋障害としては、例えば、筋力低下および筋疲労の症状を伴う障害が挙げられる。このような障害としては、例えば、糖尿病 (Burton, A. Take your pyridostigmine: that's an (ethical?) order! *Lancet Neurol.*, 2003, 2, 268) が挙げられる。

【0140】

一実施形態では、本発明の化合物または使用のための化合物は、神経筋障害を予防するのに使用される。化合物または使用のための化合物は、例えば、筋力低下および筋疲労の症状を引き起こすことが知られている神経ガスに対して予防的に使用され得る (Kawamura, Y., Kihara, M., Nishimoto, K., Taki, M. Efficacy of a half dose of oral pyridostigmine in the treatment of chronic fatigue syndrome: three case reports. *Pathophysiology*, 2003, 9, 189-194)。

【0141】

別の実施形態では、神経筋障害は慢性疲労症候群である。慢性疲労症候群 (CFS) (Fletcher, S. N., Kennedy, D. D., Ghosh, I. R., Misra, V. P., Kiff, K., Coakley, J. H., Hinds, C. J. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 1012-1016) は、成人で最低6か月間続く疲労を含む、消耗性症状を特徴とする医学的状態の一般的な名称である。CFSは、全身性労作不耐症 (SEID)、筋痛性脳脊髄炎 (ME)、ウイルス後疲労症候群 (PVFS)、慢性疲労免疫機能不全症候群 (CFIDS) と呼ばれるか、またはいくつかのその他の用語で呼ばれることもある。CFSの症状としては、労作後の倦怠感；疲労が回復しない睡眠、広範囲に及ぶ筋肉痛および関節痛、身体的消耗、および筋力低下が挙げられる。

【0142】

さらなる実施形態では、神経筋障害は重症疾患多発ニューロパチー (Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2015, 1852, 615-621) または CIM (Latronico, N., Bolton, C. F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* 2011, 10, 931-941) である。重症疾患多発ニ

10

20

30

40

50

ユーロパチーおよびC I Mは、重症疾患患者で発症する、広範囲に及ぶ筋力低下および神経機能不全が重複する症候群である。

【0143】

神経筋障害は、代謝性ミオパチー (Milone, M., Wong, L. J. *Diagnosis of mitochondrial myopathies*. *Mol. Genet. Metab.*, 2013, 110, 35-41) およびミトコンドリア性ミオパチー (Srivastava, A., Hunter, J. M. *Reversal of neuromuscular block*. *Br. J. Anaesth.* 2009, 103, 115-129) も含み得る。代謝性ミオパチーは、主として筋肉に影響を及ぼす生化学代謝の欠損に起因する。これらは、グリコーゲン貯蔵障害、脂質貯蔵障害、および3-クレアチンリン酸貯蔵障害を含み得る。ミトコンドリア性ミオパチーは、ミトコンドリア障害に関連するミオパチーの一種である。ミトコンドリア性ミオパチー症状としては、筋肉および神経の問題、例えば筋力低下、運動不耐性、聴力損失、およびバランスと協調の障害などが挙げられる。

10

【0144】

別の実施形態では、神経筋障害は周期性四肢麻痺、特に、運動、ストレス、または高炭水化物食によって誘発されることが多く、再発性の脱力エピソードを伴う骨格筋興奮性の障害である、低カリウム血性周期性四肢麻痺 (Wu, F., Mi, W., Cannon, S. C., *Neurology*, 2013, 80, 1110-1116 および Suett erlin, K. et al, *Current Opinion Neurology*, 2014, 27, 583-590)、または、筋細胞のナトリウムチャネルおよび血中カリウムレベルの調節能力に影響を及ぼす遺伝性常染色体優性障害である、高カリウム血性周期性四肢麻痺 (Ammat, T. et al, *Journal of General Physiology*, 2015, 146, 509-525) である。

20

【0145】

好ましい実施形態では、神経筋障害は筋無力症病態である。筋無力症病態は、筋力低下および神経筋伝達不全を特徴とする。先天性重症筋無力症 (Finlayson, S., Beeson, D., Palace, J. *Congenital myasthenic syndromes: an update*. *Pract. Neurol.*, 2013, 13, 80-91) は、神経筋接合部でのいくつかのタイプの欠損によって引き起こされる遺伝性神経筋障害である。

30

【0146】

重症筋無力症およびランバート・イートン症候群 (Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies*. *Lancet Neurol.* 2011, 10, 1098-107) は、筋無力症病態の例である。重症筋無力症は、変動する筋力低下および筋疲労を引き起こす、自己免疫性または先天性の神経筋障害である。最もよくみられる場合では、筋力低下は、シナプス後神経筋接合部でACh受容体を遮断し、神経筋接合部でニコチン性ACh受容体に対する神経伝達物質AChの興奮効果を抑制する、血中抗体によって引き起こされる (Gilhus, N. E., Owe, J. F., Hoff, J. M., Romi, F., Skeie, G. O., Aarli, J. A. *Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches*, *Autoimmune Diseases*, 2011, Article ID 84739)。ランバート・イートン筋無力症症候群 (LEMS、ランバート・イートン症候群、またはイートン・ランバート症候群としても知られる) は、四肢の筋力低下を特徴とする、まれな自己免疫障害である。この疾患は、神経筋接合部で、シナプス前電位依存性カルシウムチャネルおよびおそらく他の神経終末タンパク質に対して抗体が形成される、自己免疫反応の結果である。

40

【0147】

50

したがって、本発明の一実施形態では、神経筋障害は重症筋無力症である。別の好ましい実施形態では、神経筋障害はランバート・イートン症候群である。

【0148】

神経筋遮断は、一般的な麻酔下での外科手術に関連して使用される。このような遮断の後に筋機能をより迅速かつ安全に回復させるために回復剤が使用される。外科手術時の遮断後の過剰な筋力低下を伴う合併症は、術後の機械的換気からの離脱の遅延および呼吸合併症を引き起こすことがある。このような合併症は外科手術の転帰および患者のその後の生活の質に顕著な影響を及ぼすことから、改善された回復剤が必要とされている (Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definition, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg. 2010 111 (1):120-8)。したがって、一実施形態では、神経筋障害は、神経筋遮断剤によって誘発されている。ある特定の実施形態では、神経筋障害は、術後の神経筋遮断によって引き起こされる筋力低下である。本発明の別の好ましい実施形態では、化合物または使用のための化合物を、術後の神経筋遮断の回復および／または改善のために使用する。一実施形態では、神経筋遮断は薬物誘発性である。一実施形態では、神経筋遮断は、抗生物質によって引き起こされる。一実施形態では、神経筋遮断は、非脱分極性神経筋遮断剤によって引き起こされる。

【0149】

医薬製剤

一実施形態では、本発明による化合物または使用のための化合物を含む、組成物が提供される。本発明による組成物は、神経筋障害の治療、改善、および／または予防に使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するためのものである。したがって、本明細書に記載される組成物および化合物は、薬学的に許容されることが好ましい。一実施形態では、本明細書に記載される組成物は、医薬製剤の形態である。一実施形態では、本明細書に記載される組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。

【0150】

併用療法

本発明の組成物は、活性成分／活性薬剤、または組成物の効率を増大させるその他の成分をさらに含み得る。したがって、一実施形態では、組成物は、少なくとも1つのさらなる活性薬剤をさらに含む。活性薬剤は、上記神経筋障害の治療、予防、または改善に適していることが理解される。

【0151】

活性薬剤は、好ましい実施形態では、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、例えば、デルター9-テトラヒドロカンナビノール、カルバマート、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、デメカリウム、リバスチグミン、フェナントレン誘導体、ガラントミン、ピペリジン、ドネベジル、タクリン、エドロホニウム、フベルジン、ラドスチギル、ウンゲレミン、およびラクチュコピクリンからなる群より選択され得る。

【0152】

好ましくは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、ネオスチグミン、フィゾスチグミン、およびピリドスチグミンからなる群より選択される。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、ネオスチグミンまたはピリドスチグミンであるのが好ましい。

【0153】

活性薬剤は免疫抑制剤であってもよい。免疫抑制剤は、身体の免疫系の強度を抑える、または低下させる薬物である。これらは、抗拒絶薬としても知られる。免疫抑制剤としては、特に限定されないが、グルココルチコイド、副腎皮質ステロイド、細胞増殖抑制剤、抗体、およびイムノフィリンに作用する薬物が挙げられる。一実施形態では、活性薬剤は

プレドニゾンである。

【0154】

活性薬剤は、抗筋緊張治療で使用される薬剤であってもよい。このような薬剤としては、例えば、電位依存性 Na^+ チャンネル遮断剤およびアミノグリコシドが挙げられる。

【0155】

活性薬剤は、術後の神経筋遮断を回復させるための薬剤であってもよい。このような薬剤としては、例えば、オスチグミンまたはスガマデックス (Org 25969、商標名 Bridion) が挙げられる。活性薬剤は、筋肉内の収縮性フィラメントの Ca^{2+} 感受性を増大させるための薬剤であってもよい。このような薬剤としては、チラセムチブおよびCK-2127107 (Hwee, D. T., Kennedy, A. R., Hartman, J. J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F. I., Jasper, J. R. The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2015, 353, 159-168) が挙げられる。

10

【0156】

活性薬剤は、シナプス前終末で電位依存性 K^+ チャンネルを遮断することによってACh放出を増大させるための薬剤であってもよい。このような薬剤としては3, 4-アミノピリジンが挙げられる。

20

【0157】

方法

一態様では、本発明は、神経筋障害を治療、予防、および／または改善する方法であって、治療有効量の本明細書で定義される化合物または使用のための化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法に関する。

【0158】

一態様では、本発明は、神経筋遮断を回復させる、および／または改善する方法であって、治療有効量の本明細書で定義される化合物または使用のための化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法に関する。

30

【0159】

一態様では、本発明は、神経筋伝達を回復させる方法であって、治療有効量の本明細書で定義される化合物または使用のための化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法に関する。

【0160】

それを必要とする者は、神経筋障害を有する者、または神経筋障害の発症リスクのある者、あるいは筋力低下および／または筋疲労の症状のある者であり得る。別の実施形態では、それを必要とする者は、神経筋遮断後の回復までの時間が長く、神経筋伝達の安全性が低い者である。神経筋障害の種類は、上に明記されている。好ましい実施形態では、その者は、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、またはランバート・イートン症候群を有する。

40

【0161】

治療有効量は、それを投与された者において治療応答または所望の効果をもたらす量である。投与経路、製剤化、および用量は、当業者によって最適化され得る。

【0162】

この治療の方法を、神経筋障害を治療、予防、および／または改善することが知られている他の方法と組み合わせ得る。この治療方法を、例えば、上記のいずれかの薬剤の投与と組み合わせ得る。一実施形態では、治療をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばネオスチグミンまたはピリドスチグミンなどと組み合わせる。

【0163】

50

本発明の別の態様は、神経筋障害の治療、予防、および／または改善のための薬物の製造のための、本明細書で定義される化合物の使用に関する。

【0164】

別の態様は、術後の神経筋遮断の回復および／または改善のための薬物または回復剤の製造のための、本明細書で定義される化合物の使用に関する。

【0165】

製造方法

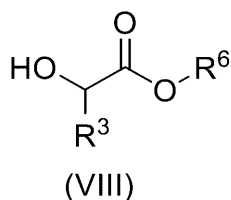
一態様では、本発明は、式（I）の化合物または使用のための化合物を製造する方法に関する。

【0166】

本発明による化合物または使用のための化合物を製造する1つの方法は、

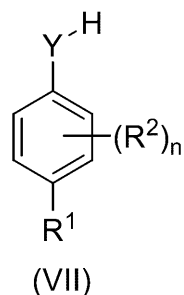
式（VII）

【化11】



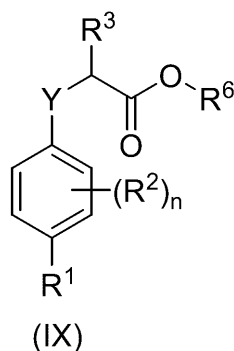
を有し、式中、 R^3 が、本明細書で定義される通りであり、 R^6 が、例えばアルキル、アルケニル、アキニル（alkynyl）、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、芳香族複素環、およびーアルキレンーSiーアルキルからなる群より選択される保護基である、化合物を、最初に、アルコール（OH）を脱離基に変換できる試薬と反応させ、次に、式（VII）

【化12】



を有し、式中、 R^1 、 R^2 、および n が、本明細書で定義される通りであり、 Y が O である、化合物と反応させて、式（IX）

【化13】



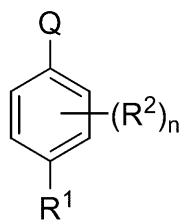
を有する化合物を得る段階と；

a) の生成化合物をエステル加水分解試薬と反応させ、それにより本明細書で定義される化合物を得る段階を含む。

【0167】

本発明による化合物または使用のための化合物を製造する第二の方法は、
式 (X I)

【化14】

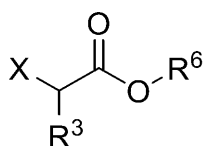


(XI)

10

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、および n が、本明細書で定義される通りであり、 Q が、例えばフッ素およびヨウ素からなる群より選択される脱離基である、化合物を、式 (X I I)

【化15】

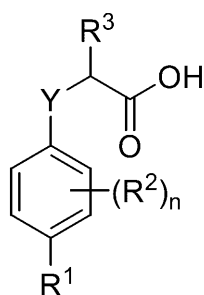


(XII)

20

を有し、式中、 R^3 が、本明細書で定義される通りであり、 R^6 が、例えばアルキル、アルケニル、アキニル (akynyl)、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、芳香族複素環、およびーアルキレンーSiーアルキルからなる群より選択される保護基である、化合物と反応させて、式 (X)

【化16】



(X)

30

を有し、式中、 Y が O である、化合物を得る段階と；

b. a) の生成化合物をエステル加水分解試薬と反応させ、それにより本明細書で定義される化合物を得る段階

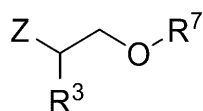
を含む。

40

【0168】

さらに、本発明による化合物または使用のための化合物を製造する第三の方法は、
式 (X I I I)

【化17】



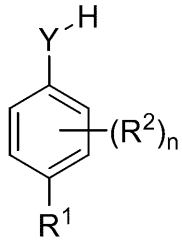
(XIII)

を有し、式中、 R^3 が、本明細書で定義される通りであり、 Z が OH であり、 R^7 が、一

50

S iーアルキルなどの保護基である、化合物を、最初に、アルコール（Z）を脱離基に変換できる試薬と反応させ、次に、式（V I I）

【化 1 8】

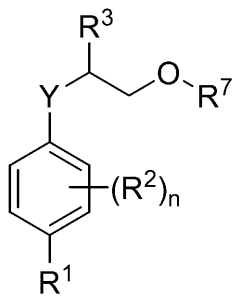


(VII)

10

を有し、式中、R¹、R²およびnが、本明細書で定義される通りであり、YがOである、化合物と反応させて、式（X I V）

【化 1 9】



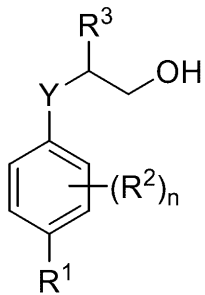
(XIV)

20

を有する化合物を得る段階と；

a) の生成化合物をエーテル切断試薬と反応させて、式（X V）

【化 2 0】



(XV)

30

を有する化合物を得る段階と；

b) の生成化合物を酸化剤と反応させ、それにより本明細書で定義される化合物を得る段階

40

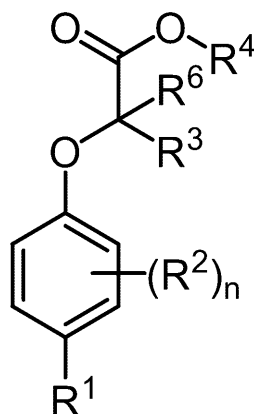
を含む。

【 0 1 6 9】

項目

1. 式（I a）：

【化 2 1】



式 (I a)

10

の化合物であって、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および —S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₂～5 アルケニル、C₂～5 アルキニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～6 シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₃～5 シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

—R⁶ が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

—n が、整数 0、1、2、3、または 4 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0170】

2. R¹ が Cl であり、R² が Cl であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 1 または 2 である場合、R³ がメチルではない、項目 1 に記載の化合物。

【0171】

3. R¹ が Cl であり、R⁴ が、H、または Me、または 4-メトキシフェニル、または 4-ニトロフェニルであり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルではなく；R¹ が Br であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルでもイソプロピルでもなく；R¹ が Br であり、R⁴ が Me であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がイソプロピルではなく；R¹ が I であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、n が 0 である場合、R³ がメチルではない、項目 1～2 のいずれかに記載の化合物。

40

50

【0172】

4. R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^3 がエチルではない、項目 1～3 のいずれかに記載の化合物。

【0173】

5. R^3 が Me であり、 R^4 が Et であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 が、F でも、Cl でも、Br でも、 $-CN$ でも、 $-CF_3$ でもなく、 R^2 が Cl であり、 R^3 が Me であり、 R^4 が、Me、Et、シクロヘキシル、シクロペンチル、または n -ブチルであり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 1 である場合、 R^1 が Cl ではない、項目 1～4 のいずれかに記載の化合物。

10

【0174】

6. R^3 が Me であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^1 が、F でも、Cl でも、Br でも、I でも、 $-CH_3$ でも、 $-CF_3$ でもない、項目 1～5 のいずれかに記載の化合物。

【0175】

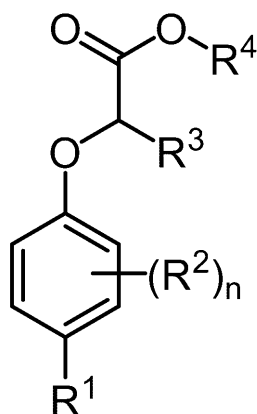
7. R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 が、Et でも、 n -プロピルでも、イソプロピルでもなく、 R^1 が Br であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 が、シクロプロピルでも、1, 1-ジフルオロエタン-2-イルでも、1-メトキシプロパン-2-イルでも、1-エトキシシクロブタン-3-イルでもない、項目 1～6 のいずれかに記載の化合物。

20

【0176】

8. 式 (I) :

【化22】



30

式 (I)

の化合物であり、式中、

$-R^1$ が、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 C_4 シクロアルキル、および $-S-CH_3$ からなる群より選択され；

40

$-R^2$ が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および任意選択で C_1 アルキルで置換される一オキシムからなる群より選択され；

$-R^3$ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

$-R^4$ が、H または $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され；

$-R^5$ が独立に、F および OH からなる群より選択され；

$-n$ が、整数 0、1、または 2 であり、

ただし、 R^1 が Cl であり、 R^4 が H であり、 n が 0 である場合、 R^3 がメチルでもエ

50

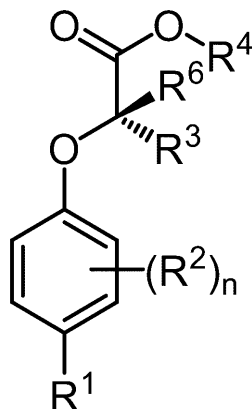
チルでもない、

項目 1～7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0177】

9. 式 (I I a) :

【化 23】



式 (I I a)

10

の化合物であり、式中、

20

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択で C₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₂～5 アルケニル、C₂～5 アルキニル、C₃～5 シクロアルキル、および C₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される C₃～6 シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁸ で置換されるベンジルからなる群より選択され；

30

—R⁵ が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₁～5 アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R⁷ で置換される OC₃～5 シクロアルキル、および OH からなる群より選択され；

—R⁶ が独立に、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷ が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

—R⁸ が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

40

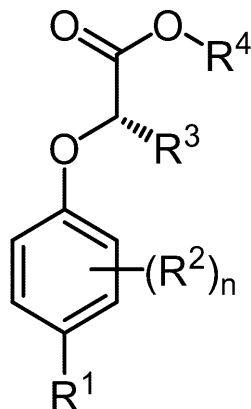
—n が、整数 0、1、2、3、または 4 である、

項目 1～7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0178】

10. 式 (I I) :

【化 2 4】



式 (I I)

10

の化合物であり、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルケニル、C₁～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

—R² が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択でC₁ アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³ が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵ で置換されてよい、C₁～5 アルキル、C₁～5 アルケニル、C₃～5 シクロアルキル、およびC₅ シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴ が、HおよびC₁～5 アルキルからなる群より選択され；

—R⁵ が独立に、FおよびOHからなる群より選択され；

—nが、整数0、1、または2であり、

ただし、R¹ がClであり、R⁴ がHであり、nが0である場合、R³ がメチルでもエチルでもない、

項目1～9のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

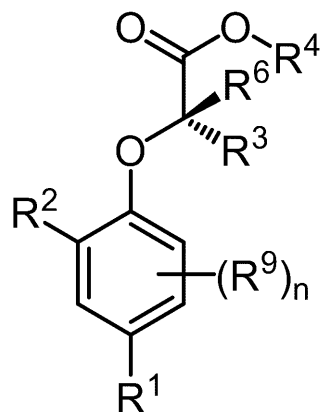
20

30

【0179】

11. 式 (V I I) :

【化 2 5】



式 (V I I)

40

の化合物であり、式中、

—R¹ が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、C₁～4 アルキル、C₂～4 アルケニル、C₂～4 アルキニル、C₄ シクロアルキル、および—S—CH₃ からなる群より選択され；

50

—R²が独立に、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、および任意選択でC₁アルキルで置換される—オキシムからなる群より選択され；

—R³が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されてよい、C₁～₅アルキル、C₂～₅アルケニル、C₂～₅アルキニル、C₃～₅シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₁～₅アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₃～₆シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるベンジルからなる群より選択され；

10

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁸が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

20

項目1～10のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0180】

12. 式(VII)の化合物であり、式中、

—R¹が、ClおよびBrからなる群より選択され；

—R²が、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

—R³が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されてよい、C₁～₅アルキル、C₂～₅アルケニル、C₂～₅アルキニル、C₃～₅シクロアルキル、およびC₅シクロアルケニルからなる群より選択され；

—R⁴が、H、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₁～₅アルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換されるC₃～₆シクロアルキル、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるフェニル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁸で置換されるベンジルからなる群より選択され；

30

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

40

—R⁸が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、およびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

項目1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0181】

13. 式(VII)の化合物であり、式中、

—R¹が、F、Cl、Brからなる群より選択され；

—R²が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、Iからなる群より選択され；

50

— R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキルおよび $C_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 がジュウテリウムであり；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または 3 である、

項目 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0182】

14. 式 (V I I) の化合物であり、式中、

— R^1 が、F、Cl、Br からなる群より選択され；

— R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I からなる群より選択され；

— R^3 が、それぞれが 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_2 \sim 5$ アルキニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_1 \sim 5$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $OC_3 \sim 5$ シクロアルキルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^7 が独立に、ジュウテリウムおよび F からなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または 3 である、

項目 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0183】

15. 式 (V I I) の化合物であり、式中、

— R^1 が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、および —S—CH₃ からなる群より選択され；

— R^2 が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、Br、および I からなる群より選択され；

10

20

30

40

50

— R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数のジュウテリウムで置換されてよい、フルオロメチル、フルオロエチル、およびフルオロプロピルからなる群より選択され；

— R^4 が、H、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_1 \sim 5$ アルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるフェニル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^8 で置換されるベンジルからなる群より選択され；

— R^6 が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

— R^8 が独立に、ジュウテリウム、メトキシ、ニトロ、シアノ、Cl、Br、I、および F からなる群より選択され；

— R^9 がジュウテリウムであり；

— n が、0、1、2、または 3 である、

項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0184】

16. R^4 が H である、項目 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0185】

17. R^4 がナトリウム対イオンである、項目 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0186】

18. n が 0 である、項目 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0187】

19. n が 1 である、項目 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0188】

20. n が 2 である、項目 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0189】

21.

— R^1 が、F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 C_4 シクロアルキル、および —S—CH₃ からなる群より選択され；

— R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H および $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され、好ましくは H であり；

— n が 0 である、

項目 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0190】

22. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルからなる群より選択される、項目 6 に記載の化合物。

【0191】

23. R^3 がメチルである、項目 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0192】

24. R^3 がエチルである、項目 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0193】

25. R^3 が n -プロピルまたはイソプロピルである、項目 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0194】

26. R^3 が、1 つまたは複数の F で置換される $C_1 \sim 5$ アルキルである、項目 1 ～ 2

10

20

30

40

50

5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0195】

27. R^3 が、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され、好ましくは $-CH_2F$ である、項目 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0196】

28. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 5$ アルケニルである、項目 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0197】

29. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、およびペンテニルからなる群より選択される、項目 1～28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0198】

30. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである、項目 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0199】

31. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、およびシクロブチルメチルからなる群より選択される、項目 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0200】

20

32. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されるシクロアルケニルである、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

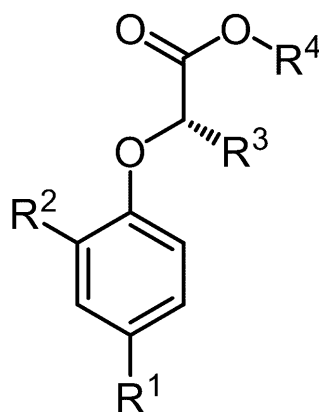
【0201】

33. R^2 が ジュウテリウムである、項目 1～32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0202】

34. 式 (III) :

【化26】



式 (III)

30

40

の化合物であり、式中、

R^1 が、Cl、Br、および I からなる群より選択され；

R^2 が、ジュウテリウム、F、Cl、Br、I、および任意選択で C_1 アルキルで置換される一オキシムからなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

R^4 が、H または $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、

項目 1～33 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

50

【0203】

35. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルからなる群より選択される、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

【0204】

36. R^3 がメチルである、項目1～35のいずれか1項に記載の化合物。

【0205】

37. R^3 がエチルである、項目1～36のいずれか1項に記載の化合物。

【0206】

38. R^3 が n -プロピルまたはイソプロピルである、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。 10

【0207】

39. R^3 が、1つまたは複数の F で置換される $C_1 \sim 5$ アルキルである、項目1～38のいずれか1項に記載の化合物。

【0208】

40. R^3 が、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され、好ましくは $-CH_2F$ である、項目1～39のいずれか1項に記載の化合物。

【0209】

41. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 5$ アルケニルである、項目1～40のいずれか1項に記載の化合物。 20

【0210】

42. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換される、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、およびペンテニルからなる群より選択される、項目1～41のいずれか1項に記載の化合物。

【0211】

43. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである、項目1～42のいずれか1項に記載の化合物。

【0212】

44. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換される、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、およびシクロブチルメチルからなる群より選択される、項目1～43のいずれか1項に記載の化合物。 30

【0213】

45. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換されるシクロアルケニルである、項目1～44のいずれか1項に記載の化合物。

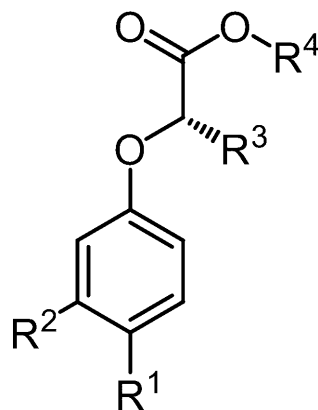
【0214】

46. R^1 が、 R^2 と異なる、項目1～45のいずれか1項に記載の化合物。

【0215】

47. 式 (IV) :

【化 27】



式 (IV)

10

の化合物であり、式中、

R^1 が、Cl、Br、および I からなる群より選択され；

R^2 が、ジュウテリウム、F、Cl、Br、および I からなる群より選択され；

R^3 が、それぞれが任意選択で1つまたは複数の F で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

20

R^4 が、H または $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、

項目 1～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0216】

48. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルからなる群より選択される、項目 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0217】

49. R^3 がメチルである、項目 1～48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0218】

50. R^3 がエチルである、項目 1～49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0219】

51. R^3 が n -プロピルまたはイソプロピルである、項目 1～50 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0220】

52. R^3 が、1つまたは複数の F で置換される $C_1 \sim 5$ アルキルである、項目 1～51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0221】

53. R^3 が、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され、好ましくは $-CH_2F$ である、項目 1～52 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0222】

54. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 5$ アルケニルである、項目 1～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0223】

55. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換される、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、およびペンテニルからなる群より選択される、項目 1～54 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0224】

56. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の F で置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルで

50

ある、項目 1 ～ 55 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0225】

57. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、およびシクロブチルメチルからなる群より選択される、項目 1 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0226】

58. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されるシクロアルケニルである、項目 1 ～ 57 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0227】

59. R^1 が、 R^2 と異なる、項目 1 ～ 58 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

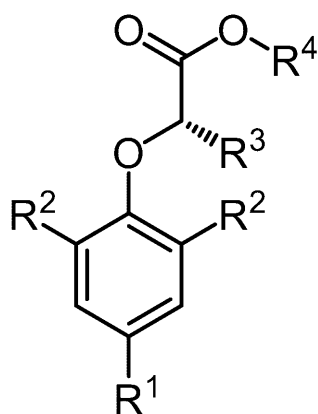
【0228】

60. n が 2 である、項目 1 ～ 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

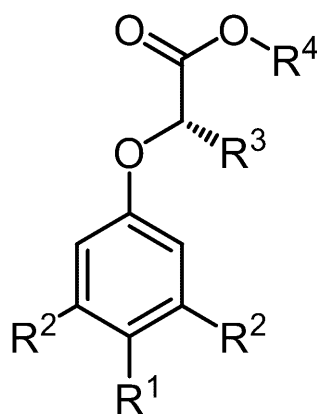
【0229】

61. 式 (V) または (VI) :

【化28】



式 (V)



式 (VI)

20

の化合物であり、式中、

— R^1 が、Br、Cl、または I であり；

30

— R^2 が独立に、ジウテリウム、F、Cl、Br、または I であり；

— R^3 が、それぞれが任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されてよい、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、および C_5 シクロアルケニルからなる群より選択され；

— R^4 が、H または $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群より選択され；好ましくは H である、項目 1 ～ 60 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【0230】

62. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルからなる群より選択される、項目 1 ～ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0231】

63. R^3 がメチルである、項目 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0232】

64. R^3 がエチルである、項目 1 ～ 63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0233】

65. R^3 が n -プロピルまたはイソプロピルである、項目 1 ～ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0234】

66. R^3 が、1 つまたは複数の F で置換される $C_1 \sim 5$ アルキルである、項目 1 ～ 6

50

5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0235】

67. R^3 が、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群より選択され、好ましくは $-CH_2F$ である、項目 1～66 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0236】

68. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 5$ アルケニルである、項目 1～67 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0237】

69. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、およびペンテニルからなる群より選択される、項目 1～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0238】

70. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである、項目 1～69 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0239】

71. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換される、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、およびシクロブチルメチルからなる群より選択される、項目 1～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0240】

72. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の F で置換されるシクロアルケニルである、項目 1～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0241】

73. R^1 が、 R^2 と異なる、項目 1～72 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0242】

74. R^1 が Br である、項目 1～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0243】

75. R^2 がジウテリウムまたは F である、項目 1～74 のいずれか 1 項に記載の化合物。

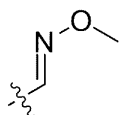
【0244】

76. オキシムがアルドキシムである、項目 1～75 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0245】

77. 任意選択で C_1 アルキルで置換される一オキシムが、
【化 29】



である、項目 1～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0246】

78. R^1 が、F、Cl、Br、および I からなる群より選択される、項目 1～77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0247】

79. R^1 が、Cl および Br からなる群より選択される、項目 1～78 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0248】

80. R^2 が、ジウテリウム、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および任意選択で C_1 アルキルで置換される一オキシムからなる群より選択される、項目 1～79 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0249】

50

81. R^2 が、F、Cl、および Br からなる群より選択される、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0250】

82. R^2 が水素またはジュウテリウムである、項目 1～81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0251】

83. R^1 が Cl であり、 R^2 が F である、項目 1～82 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0252】

84. R^1 が Cl であり、 R^2 が Cl である、項目 1～83 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0253】

85. R^1 が Cl であり、 R^2 が Br である、項目 1～84 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0254】

86. R^1 が Cl であり、 R^2 が H である、項目 1～85 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0255】

87. R^1 が Cl であり、 R^2 が D である、項目 1～86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0256】

88. R^1 が Br であり、 R^2 が F である、項目 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0257】

89. R^1 が Br であり、 R^2 が Cl である、項目 1～88 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0258】

90. R^1 が Br であり、 R^2 が Br である、項目 1～89 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0259】

91. R^1 が Br であり、 R^2 が H である、項目 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0260】

92. R^1 が Br であり、 R^2 が D である、項目 1～91 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0261】

93. R^5 が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{1\sim5}$ アルキル、および任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される $-OC_{3\sim5}$ シクロアルキルからなる群より選択される、項目 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0262】

94. R^6 が H である、項目 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0263】

95. R^6 が D である、項目 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0264】

96. R^3 が、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_{1\sim3}$ アルキルおよび $C_{3\sim4}$ シクロアルキルからなる群より選択される、項目 1～95 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0265】

97. R^3 が、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置

50

換される $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^1 が C_1 であり、 R^2 が C_1 であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルが、1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、項目 1 ～ 96 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0266】

98. R^3 が、1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチル、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、および任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^1 が C_1 であり、 R^2 が C_1 であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルが、1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、項目 1 ～ 97 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0267】

99. R^3 が、1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換されるメチルである、項目 1 ～ 98 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0268】

100. R^3 が、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択される、項目 1 ～ 99 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0269】

20

101. R^3 が、任意選択で 1 つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基 R^5 で置換される $C_2 \sim 3$ アルキルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^1 が C_1 であり、 R^2 が C_1 であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルが、1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、項目 1 ～ 100 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0270】

102. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるエチルであり、ただし、 R^1 が C_1 であり、 R^2 が C_1 であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 n が 0 であり、 R^3 がエチルである場合、上記エチルが、1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される、項目 1 ～ 101 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0271】

103. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換される n -プロピルである、項目 1 ～ 102 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0272】

104. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるイソプロピルである、項目 1 ～ 103 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0273】

105. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロプロピルである、項目 1 ～ 104 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0274】

106. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロプロピルメチルである、項目 1 ～ 105 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0275】

107. R^3 が、任意選択で 1 つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^5 で置換されるシクロブチルである、項目 1 ～ 106 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0276】

108. R^3 が、1 つまたは複数のジュウテリウムで置換される、項目 1 ～ 107 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0277】

50

109. R^3 が、トリジュウテリオメチル、1, 2-ジジュウテリオエチル、および1, 1, 2, 2-テトラジュウテリオエチルからなる群より選択される、項目1~108のいずれか1項に記載の化合物。

【0278】

110. R^3 が、1つのフッ素で置換される、項目1~109のいずれか1項に記載の化合物。

【0279】

111. R^3 が、フルオロメチル、フルオロエチル、およびフルオロプロピルからなる群より選択される、項目1~71のいずれか1項に記載の化合物。

【0280】

112. R^3 が、フルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエター1-イル、(1S)-1-フルオロエター1-イル、(1R)-1-フルオロエター1-イル、(1S)-1, 2-ジフルオロエター1-イル、(1R)-1, 2-ジフルオロエター1-イル、3-フルオロプロパー1-イル、(1S)-1-フルオロプロパー1-イル、(1R)-1-フルオロプロパー1-イル、(2S)-2-フルオロプロパー1-イル、(2R)-2-フルオロプロパー1-イル、(1S)-2-フルオロ-1-メチル-エター1-イル、および2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エター1-イルからなる群より選択される、項目1~72のいずれか1項に記載の化合物。

【0281】

113. R^3 が、フルオロメチル、2-フルオロエター1-イル、(1S)-1-フルオロエター1-イル、および(1R)-1-フルオロエター1-イルからなる群より選択される、項目1~73のいずれか1項に記載の化合物。

【0282】

114. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される1つまたは複数の $-OC_{1\sim5}$ アルキル基で置換される、項目1~113のいずれか1項に記載の化合物。

【0283】

115. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される1つまたは複数の $-OMe$ 基で置換される、項目1~114のいずれか1項に記載の化合物。

【0284】

116. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される1つまたは複数の $-OEt$ 基で置換される、項目1~115のいずれか1項に記載の化合物。

【0285】

117. R^3 が、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基 R^7 で置換される1つまたは複数の $-OC_{3\sim5}$ シクロアルキル基で置換される、項目1~116のいずれか1項に記載の化合物。

【0286】

118. R^5 が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択される、項目1~117のいずれか1項に記載の化合物。

【0287】

119. R^6 がHである、項目1~118のいずれか1項に記載の化合物。

【0288】

120. R^6 がDである、項目1~119のいずれか1項に記載の化合物。

【0289】

121.

- R^1 がClであり；

- R^2 が、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

—R³が、1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるメチル、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは置換基R⁵で置換されるC₂～₃アルキル、または任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₃～₄シクロアルキルであり；

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0290】

122.

—R¹がC1であり；

—R²が、水素、ジュウテリウム、F、C1、およびBrからなる群より選択され；

—R³が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₃アルキルであり；

20

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—nが0である、

項目1～121のいずれか1項に記載の化合物。

30

【0291】

123.

—R¹がC1であり；

—R²が、水素、ジュウテリウム、F、C1、およびBrからなる群より選択され；

—R³が、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₃アルキル、または1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₃～₄シクロアルキルであり；

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

40

—R⁶がジュウテリウムであり；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

項目1～122のいずれか1項に記載の化合物。

【0292】

124.

—R¹がBrであり；

—R²が、F、C1、およびBrからなる群より選択され；

50

—R³が、1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるメチル、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは置換基R⁵で置換されるC₂～₃アルキル、または任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₃～₄シクロアルキルであり；

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

項目1～123のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0293】

125.

—R¹がBrであり；

—R²が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

—R³が、1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₃アルキルであり；

20

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

—R⁶が、水素およびジュウテリウムからなる群より選択され；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—nが0である、

項目1～124のいずれか1項に記載の化合物。

30

【0294】

126.

—R¹がBrであり；

—R²が、水素、ジュウテリウム、F、Cl、およびBrからなる群より選択され；

—R³が、任意選択で1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₁～₃アルキル、または1つもしくは複数の同一の、もしくは異なる置換基R⁵で置換されるC₃～₄シクロアルキルであり；

—R⁴がHであり；

—R⁵が独立に、ジュウテリウム、F、任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₁～₅アルキル、および任意選択で1つまたは複数の同一の、または異なる置換基R⁷で置換される—OC₃～₅シクロアルキルからなる群より選択され；

40

—R⁶がジュウテリウムであり；

—R⁷が独立に、ジュウテリウムおよびFからなる群より選択され；

—R⁹がジュウテリウムであり；

—nが、0、1、2、または3である、

項目1～125のいずれか1項に記載の化合物。

【0295】

127.

(2R) — 2 — [4 — プロモ (3, 5 — ²H₂) フェノキシ] — 3 — フルオロプロパン酸；

50

- (2S) - 2 - [4-ブロモ(3, 5-²H₂)フェノキシ]プロパン酸;
 エチル(2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブト-3-エノアート;
 (2R) - 2 - [4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ] - 3-フルオロプロパン酸;
 (2S) - 2 - [4-ブロモ(2, 6-²H₂)フェノキシ]プロパン酸;
 (2S) - 2 - (4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ)プロパン酸;
 (2R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3, 3-ジフルオロプロパン酸;
 (2S) - 2 - {4-ブロモ-2 - [(1E) - (メトキシイミノ)メチル]フェノキシ}プロパン酸; 10
 (2S) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸;
 (2S) - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸;
 (2S) - 2 - (2-ブロモ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸;
 エチル2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート;
 エチル2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパノアート;
 (2S) - 2 - (2-クロロ-4-ヨードフェノキシ)プロパン酸;
 (2S) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)プロパン酸;
 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 2-シクロペンチル酢酸; 20
 (2R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸;
 (2R) - 2 - (2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2R) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2R) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2R) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-ヒドロキシプロパン酸;
 (2R) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸;
 (2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - 3-メチルブタン酸;
 (2S) - 2 - (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)プロパン酸; 30
 (2S) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)プロパン酸;
 (2S) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン酸;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート;
 メチル(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 5-メチルヘキサノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 4-メチルペンタノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ)ヘキサン酸;
 メチル(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ)ヘキサノアート;
 (2S) - 2 - (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)プロパン酸;
 (2S) - 2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸;
 (2S) - 2 - (2, 4-ジブロモフェノキシ)プロパン酸; 40
 (2S) - 2 - [4 - (プロパー1-イン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸;
 (2S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ)プロパン酸;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ)ブタノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (2, 4-ジクロロフェノキシ)プロパノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 3-メチルブタノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-エチルフェノキシ)プロパノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - (4-シアノフェノキシ)プロパノアート;
 ナトリウム(2S) - 2 - [4 - (メチルスルファニル)フェノキシ]プロパノアート;
 ;
 メチル(2S) - 2 - (4-エチニルフェノキシ)プロパノアート; 50

- メチル (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) ブタノアート ;
 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 プロパン - 2 - イル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノアート ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - シクロブチルフェノキシ) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S, 3 E) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 4 - フルオロブタ - 3 - エン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) (2 - ²H) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - シクロプロピルプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) ペント - 4 - イン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ペンタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - シクロプロピルプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) - 3 - メトキシプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ブタ - 3 - エン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) (3, 4 - ²H₂) ブタン酸 ;
 (2 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロ (2 - ²H) プロパン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロブチル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 4 - フルオロブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ブタン酸 ;
 (2 S) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジブロモフェノキシ) 酢酸、
 (2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 2 - シクロプロピル酢酸、
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロブタン酸、および
 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブタン

酸

からなる群より選択される、項目 1 ～ 1 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 2 9 6】

1 2 8. C 1 C - 1 受容体に対する活性を有する、項目 1 ～ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 2 9 7】

1 2 9. C 1 C - 1 イオンチャネルの阻害剤である、項目 1 ～ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 2 9 8】

1 3 0. E C₅₀ が 5 0 μ M 未満、好ましくは 4 0 μ M 未満、より好ましくは 3 0 μ M 未満、より好ましくは 2 0 μ M、より好ましくは 1 5 μ M 未満、さらにより好ましくは 1 0 μ M 未満、最も好ましくは 5 μ M 未満である、項目 1 ～ 1 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0 2 9 9】

1 3 1. 神経筋機能不全のある筋肉での力の回復が、5 % 超、好ましくは 1 0 % 超、より好ましくは 1 5 % 超、より好ましくは 2 0 % 超、より好ましくは 2 5 %、さらにより好ましくは 3 0 % 超、最も好ましくは 3 5 % 超である、項目 1 ～ 1 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 3 0 0】

1 3 2. ツボクラリン曝露後の単離ラットヒラメ筋で回復される力を改善する、項目 1 ～ 1 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0 3 0 1】

1 3 3. 項目 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【0 3 0 2】

1 3 4. 医薬組成物である、項目 1 3 3 に記載の組成物。

【0 3 0 3】

1 3 5. 薬物として使用するための、項目 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 1 3 3 ～ 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【0 3 0 4】

1 3 6. 薬学的に許容される担体をさらに含む、項目 1 3 3 ～ 1 3 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【0 3 0 5】

1 3 7. 少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 1 3 3 ～ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【0 3 0 6】

1 3 8. 上記さらなる活性薬剤が、神経筋障害を治療、予防、または改善するのに適する、項目 1 3 7 に記載の組成物。

【0 3 0 7】

1 3 9. 上記さらなる活性薬剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である、項目 1 3 7 ～ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【0 3 0 8】

1 4 0. 上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、デルター 9 - テトラヒドロカンナビノール、カルバマート、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、デメカリウム、リバチグミン (r i v a t i g m i n e)、フェナントレン誘導体、ガランタミン、ピペリジン、ドネベジル、タクリン、エドロホニウム、フペルジン、ラドスチギル、ウンゲレミン、およびラクチュコピクリンからなる群より選択される、項目 1 3 9 に記載の組成物。

【0 3 0 9】

1 4 1. 上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤がネオスチグミンまたはピリドスチグミンである、項目 1 4 0 に記載の組成物。

50

【0310】

142. 上記さらなる活性薬剤がスガマデックスである、項目137～138のいずれか1項に記載の組成物。

【0311】

143. 上記さらなる活性薬剤がチラセムチブまたはCK-2127107である、項目137～138のいずれか1項に記載の組成物。

【0312】

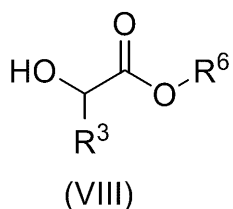
144. 上記さらなる活性薬剤が3, 4-アミノピリジンである、項目137～138のいずれか1項に記載の組成物。

【0313】

10

145. 項目1～132のいずれか1項に記載の組成物を製造する方法であって、式

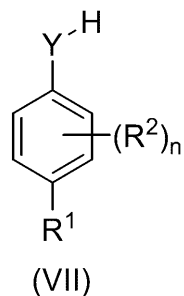
【化30】



を有し、式中、 R^3 が、項目1～132のいずれか1項で定義される通りであり、 R^6 が、アルキル、アルケニル、アキニル (akynyl)、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、芳香族複素環、およびアルキレン-Si-アルキルからなる群より選択される、化合物を、最初に、アルコール(OH)を脱離基に変換できる試薬と反応させ、次に、式

20

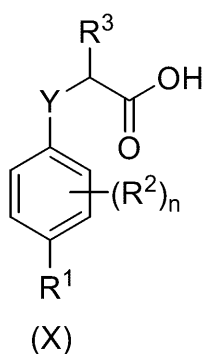
【化31】



30

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、およびnが、項目1～132のいずれか1項で定義される通りであり、YがOである、化合物と反応させて、式

【化32】



40

を有する化合物を得る段階と；

a) の生成化合物をエステル加水分解試薬と反応させ、それにより項目1～132のいずれか1項に記載の化合物を得る段階

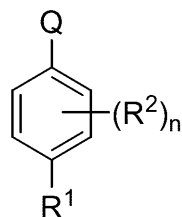
を含む、方法。

50

【0314】

146. 項目1～132のいずれか1項に記載の化合物を製造する方法であって、式

【化33】

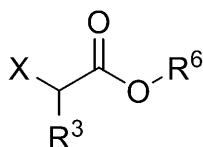


(XI)

10

を有し、 R^1 、 R^2 、および n が、項目1～132のいずれか1項で定義される通りであり、 Q が、フッ素およびヨウ素からなる群より選択される脱離基である、化合物を、式

【化34】

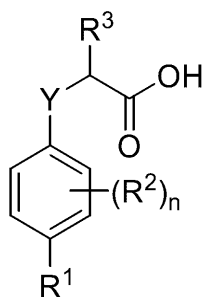


(XII)

20

を有し、式中、 R^3 が、項目1～132のいずれか1項で定義される通りであり、 R^6 が、アルキル、アルケニル、アキニル (alkynyl)、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、芳香族複素環、およびーアルキレンーSiーアルキルからなる群より選択される、化合物と反応させて、式

【化35】



(X)

30

を有し、式中、 Y が O である、化合物を得る段階と；

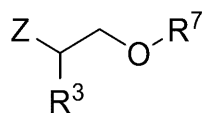
a) の生成化合物をエステル加水分解試薬と反応させて、それにより項目1～132のいずれか1項に記載の化合物を得る段階を含む、方法。

40

【0315】

147. 項目1～132のいずれか1項に記載の化合物を製造する方法であって、式

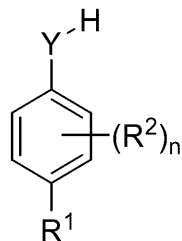
【化 3 6】



(XIII)

を有し、式中、 R^3 が、項目 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項で定義される通りであり、 Z が O 10
 H であり、 R^7 が、 $-Si-$ アルキルからなる群より選択される、化合物を、最初に、アルコール (Z) を脱離基に変換できる試薬と反応させ、次に、式

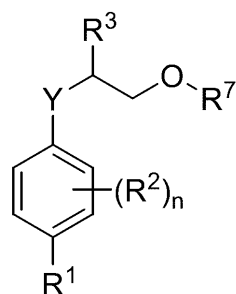
【化 3 7】



(VII)

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、および n が、項目 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項で定義される通 20
 りであり、 Y が O である、化合物と反応させて、式

【化 3 8】

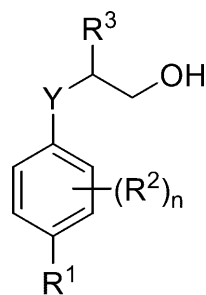


(XIV)

を有する化合物を得る段階と；

a) の生成化合物をエーテル切断試薬と反応させて、式

【化 3 9】



(XV)

を有する化合物を得る段階と；

b) の生成化合物を酸化剤と反応させ、それにより項目 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項に記 40
 載の化合物を得る段階

を含む、方法。

【0 3 1 6】

148. 神経筋障害の治療、改善、および／または予防で使用する、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善で使用するための、項目1～132のいずれか1項に記載の化合物。

【0317】

149. ツボクラリン曝露後の単離ラットヒラメ筋で回復される力を改善する、項目1～148のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0318】

150. 神経筋障害が重症筋無力症である、項目1～149のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0319】

151. 神経筋障害が自己免疫性重症筋無力症である、項目1～150のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0320】

152. 神経筋障害が先天性重症筋無力症である、項目1～151のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0321】

153. 神経筋障害がランバート・イートン症候群である、項目1～152のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0322】

154. 神経筋障害が重症疾患ミオパチーである、項目1～153のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0323】

155. 神経筋障害が筋萎縮性側索硬化症（ALS）である、項目1～154のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0324】

156. 神経筋障害が脊髄性筋萎縮症（SMA）である、項目1～155のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0325】

157. 神経筋障害が重症疾患ミオパチー（CIM）である、項目1～156のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0326】

158. 神経筋障害がシャルコー・マリー・トゥース病（CMT）である、項目1～157のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0327】

159. 神経筋障害がサルコペニアである、項目1～158のいずれか1項に記載の使用するための化合物。

【0328】

160. 神経筋障害が逆転糖尿病性多発ニューロパチー（reversal diabetic polyneuropathy）である、項目1～159のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0329】

161. 神経筋障害が、周期性四肢麻痺、高カリウム血性周期性四肢麻痺、または低カリウム血性周期性四肢麻痺である、項目1～160のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0330】

162. 神経筋障害が、ギラン・バレー症候群、灰白髄炎、ポリオ後症候群、慢性疲労症候群、および重症疾患多発ニューロパチーからなる群より選択される、項目1～161のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0331】

163. 重症筋無力症（自己免疫性重症筋無力症および先天性重症筋無力症など）、ラ

10

20

30

40

50

ンバート・イトン症候群、重症疾患ミオパチー、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、重症疾患ミオパチー（CIM）、逆転糖尿病性多発ニューロパチー（reversal diabetic polyneuropathy）、ギラン・バレー症候群、灰白髄炎、ポリオ後症候群、慢性疲労症候群、重症疾患多発ニューロパチー、周期性四肢麻痺、低カリウム血性周期性四肢麻痺、および高カリウム血性周期性四肢麻痺からなる群より選択される適応症の症状の治療での使用のためである、項目1～162のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0332】

164. 神経筋障害が、神経筋遮断剤によって誘発されている、項目1～163のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

10

【0333】

165. 神経筋遮断が術後の神経筋遮断である、項目1～164のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0334】

166. 神経筋遮断が薬物誘発性である、項目1～165のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0335】

167. 薬物が抗生物質である、項目166に記載の使用のための化合物。

【0336】

168. 薬物が非脱分極性神経筋遮断剤である、項目166に記載の使用のための化合物。

20

【0337】

169. 患者に投与されたときの半減期、特に血漿中半減期を増大させるためにさらに修飾されている、項目1～168のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0338】

170. 上記化合物にコンジュゲートされる部分をさらに含み、それにより部分コンジュゲート化合物を生じる、項目1～169のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0339】

171. 部分コンジュゲート化合物が、非部分コンジュゲート化合物の血漿中半減期および／または血清中半減期よりも長い血漿中半減期および／または血清中半減期を有する、項目1～170のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

30

【0340】

172. 化合物にコンジュゲートされる部分が、アルブミン、脂肪酸、ポリエチレングリコール（PEG）、アシル化基、抗体、および抗体フラグメントからなる群より選択される1つまたは複数の種類の部分である、項目1～171のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0341】

173. 組成物中に含まれる、項目1～172のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0342】

174. 組成物が医薬組成物である、項目1～173のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

40

【0343】

175. 組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、項目1～174のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0344】

176. 組成物が、少なくとも1つのさらなる活性薬剤を含む、項目1～175のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【0345】

177. 上記さらなる活性薬剤が、上記神経筋障害を治療、予防、または改善するのに

50

適する、項目 1 ～ 176 いずれか 1 項に記載の使用するための化合物。

【0346】

178. 上記さらなる活性薬剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である、項目 1 ～ 177 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【0347】

179. 上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、デルター 9-テトラヒドロカンナビノール、カルバマート、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、デメカリウム、リバスチグミン、フェナントレン誘導体、ガラントミン、ペペリジン、ドネベジル、タクリン、エドロホニウム、フペルジン、ラドスチギル、ウンゲレミン、およびラクチュコピクリンからなる群より選択される、項目 1 ～ 178 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

10

【0348】

180. 上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤がネオスチグミンまたはピリドスチグミンである、項目 1 ～ 179 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【0349】

181. 上記さらなる活性薬剤がスガマデックスである、項目 1 ～ 180 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【0350】

182. 上記さらなる活性薬剤がチラセムチブまたは CK-2127107 である、項目 1 ～ 181 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

20

【0351】

183. 上記さらなる活性薬剤が 3, 4-アミノピリジンである、項目 1 ～ 182 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【0352】

184. 神経筋障害を治療、予防、および／または改善する方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 183 のいずれか 1 項で定義される化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法。

【0353】

185. 神経筋障害の治療、予防、および／または改善のための、ならびに／あるいは神経筋遮断の回復および／または改善のための薬物の製造のための項目 1 ～ 132 のいずれか 1 項で定義される化合物の使用。

30

【0354】

186. 神経筋遮断を回復させる、および／または改善する方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 185 のいずれか 1 項に記載で定義される化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法。

【0355】

187. 神経筋伝達を回復させる方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 186 のいずれか 1 項に記載で定義される化合物を、それを必要とする者に投与することを含む、方法。

【0356】

188. 神経筋伝達を回復させる方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 187 のいずれか 1 項に記載で定義される化合物を、それを必要とする個体に投与することを含む、方法。

40

【0357】

(実施例)

材料および方法

化学薬品

試験用の化合物の一部を Enamine 社、Vitas 社、および CanAm Bio research 社を含む様々な供給業者から入手した。特定の化合物の合成については下を参照されたい。

【0358】

50

一般的合成戦略

以下の合成戦略、一般的方法A～Cによって式(I)の化合物を合成し得る。

【0359】

NMRスペクトル

Br u k e r A M - 3 0 0 分光器で ^1H -NMRスペクトルを記録し、残存非重水素化溶媒を内部参照として用いて校正した。Spinworksバージョン4.0(マニトバ大学化学部のK i r k M a r a tにより開発されたもの)を用いて、またはZ勾配プローブとともにプローブBBO 400MHz S1 5mmを備えたBr u k e r 400MHz U l t r a s h i e l d p l u s、もしくはBr u k e r 5mm S m a r t P r o b e (商標)を備えたBr u k e r 500MHz A v a n c e I I I H D分光器でスペクトルを処理し、残存非重水素化溶媒を内部参照として用いて校正し、t o p s p i nバージョン3.2.7を用いてスペクトルを処理した。

10

【0360】

HPLC法1

W a t e r s 996 フォトダイオードアレイ検出器、K r o m a s i l E t e r n i t y C18、 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 150\text{mm}$ カラムからなるW a t e r s 2695 HPLCにより生成物を分析した。流速： $1\text{mL}/\text{分}$ 、実行時間20分。溶媒A：メタノール；溶媒B：0.1%ギ酸水溶液。15分間にわたる勾配0～100%の溶媒Bと280nmでのモニタリング。

20

【0361】

HPLC法2

W a t e r s A c q u i t y UPLC、X-Select；カラム：W a t e r s X-Select UPLC C18、 $1.7\mu\text{m}$ 、 $2.1\times 30\text{mm}$ 。溶媒A：0.1%ギ酸水溶液；溶媒B：0.1%ギ酸MeCN溶液。10分間にわたる勾配5～95%の溶媒B；検出器：ダイオードアレイ。

【0362】

HPLC法3

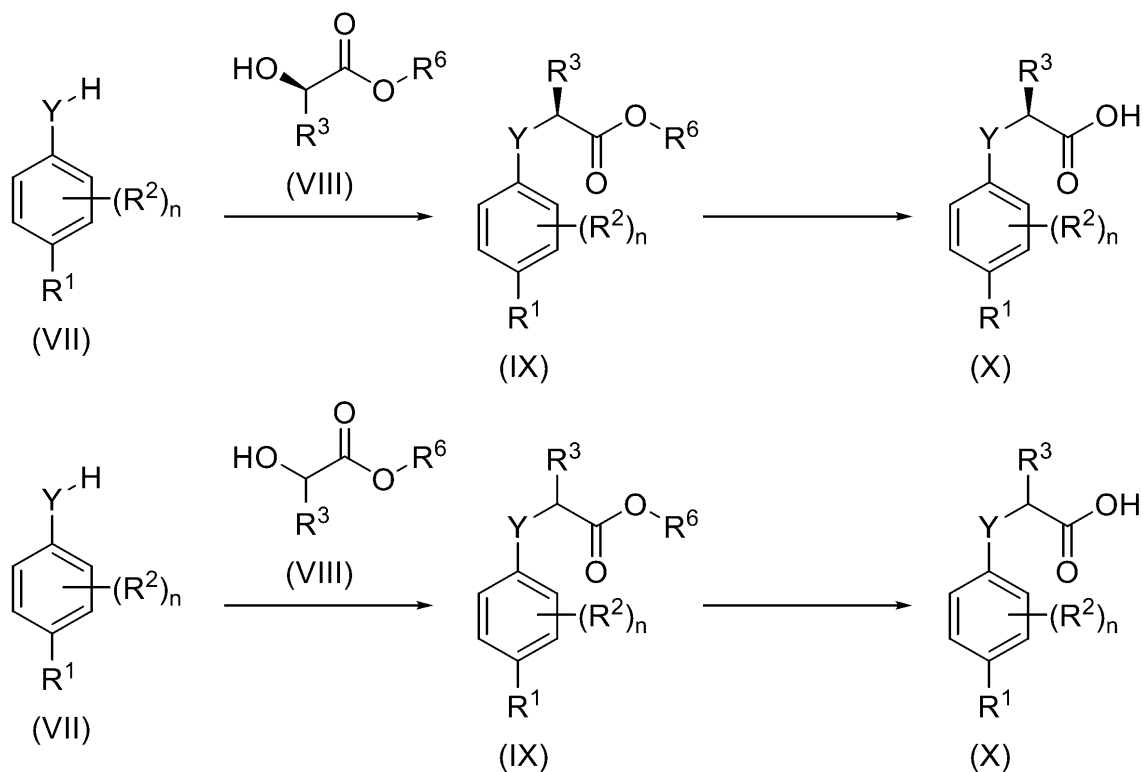
W a t e r s A c q u i t y UPLC、X-Select；カラム：W a t e r s X-Select UPLC C18、 $1.7\mu\text{m}$ 、 $2.1\times 30\text{mm}$ 。溶媒A：0.1%ギ酸水溶液；溶媒B：0.1%ギ酸MeCN溶液。3分間にわたる勾配5～95%の溶媒B；検出器：ダイオードアレイ。

30

【0363】

一般的方法A

【化 4 0】



10

20

方法Aは、式(X) (R⁴がHである式(I)と同じである)であって、Y=酸素、-R¹、-R²、および-R³が上の式(I)で定義される通りである場合のエーテル構造である、化合物の合成を含む。化合物(VII)は、Y=Oがフェノールである場合、購入または合成により入手可能であり、光延反応条件および式(VIII)の化合物を含む反応によってエーテル(IX)に変換できる。このエーテルはエステル官能基-CO₂R⁶を含み、酸または塩基を含む様々な標準的条件下でこれを加水分解して、Y=Oのカルボン酸構造(X)、を得ることができる。これらの標準的条件は例えば、例えばエステラーゼまたはリパーゼを用いる、酵素による加水分解を含み得る。エステル分子(IX)が、例えば(CH₃)₃SiCH₂CH₂O-基を-OR⁶として含む場合、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドなどのフッ化物イオン源を用いて、(IX)を対応するカルボン酸(X)に変換できる。任意選択で、エステル基の加水分解を用いずに一部の化合物を試験してもよく、この場合、R⁶は、上の式(I)で定義されるR⁴と同等である。

30

【0364】

Y=Oの一般式(VII)の置換フェノールは、様々な標準的方法によって、例えば、フリース転位でのエステル転位によって、バンパーガー転位での*N*-フェニルヒドロキシルアミンの転位によって、フェノールエステルもしくはエーテルの加水分解によって、キノンの還元によって、芳香族アミンの置換によって、またはブヘラ反応でのヒドロキシ基と水および硫化水素ナトリウムによって調製できる。その他の方法としては、ジエノンフェノール転位でのジエノンの転位反応による、アリールシランの酸化による、ホック法による、ジアゾニウム塩の加水分解が挙げられる。

40

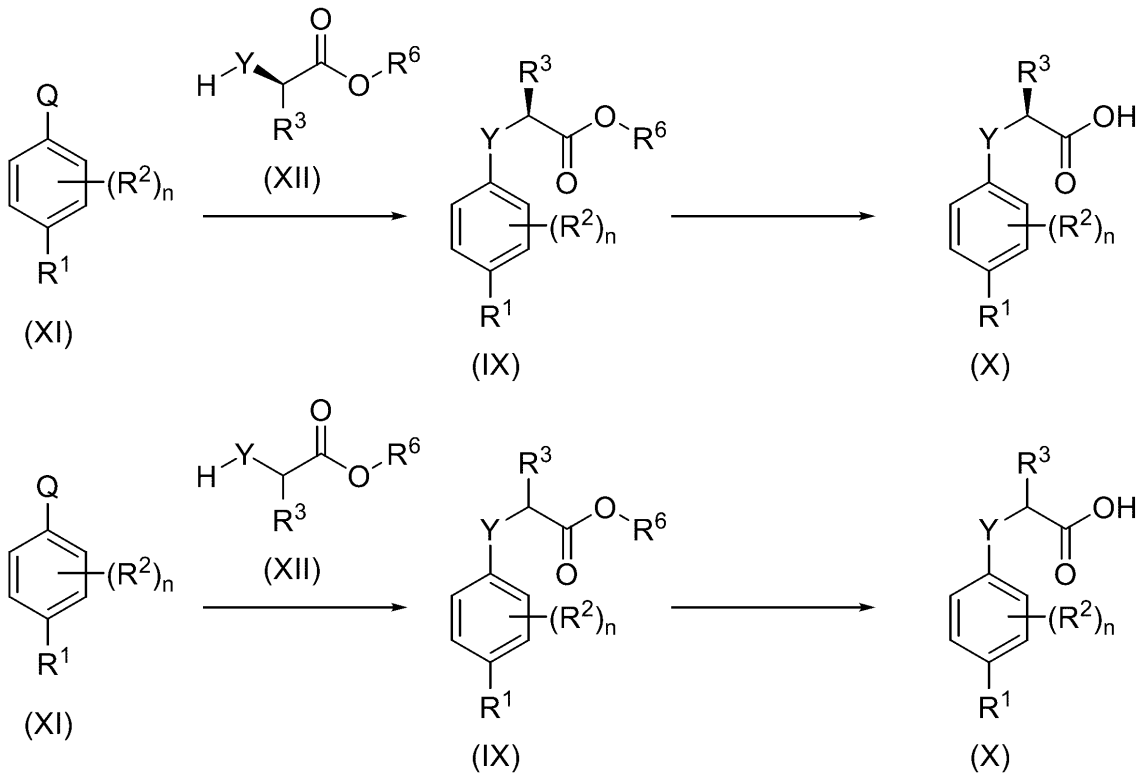
【0365】

塩形態の生成物カルボン酸を必要とする場合、例えば水性溶媒中の1当量の水酸化ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムを用いて、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩を調製できる。この手順は一般的方法BおよびCにも適用される。

【0366】

一般的方法B

【化 4 1】

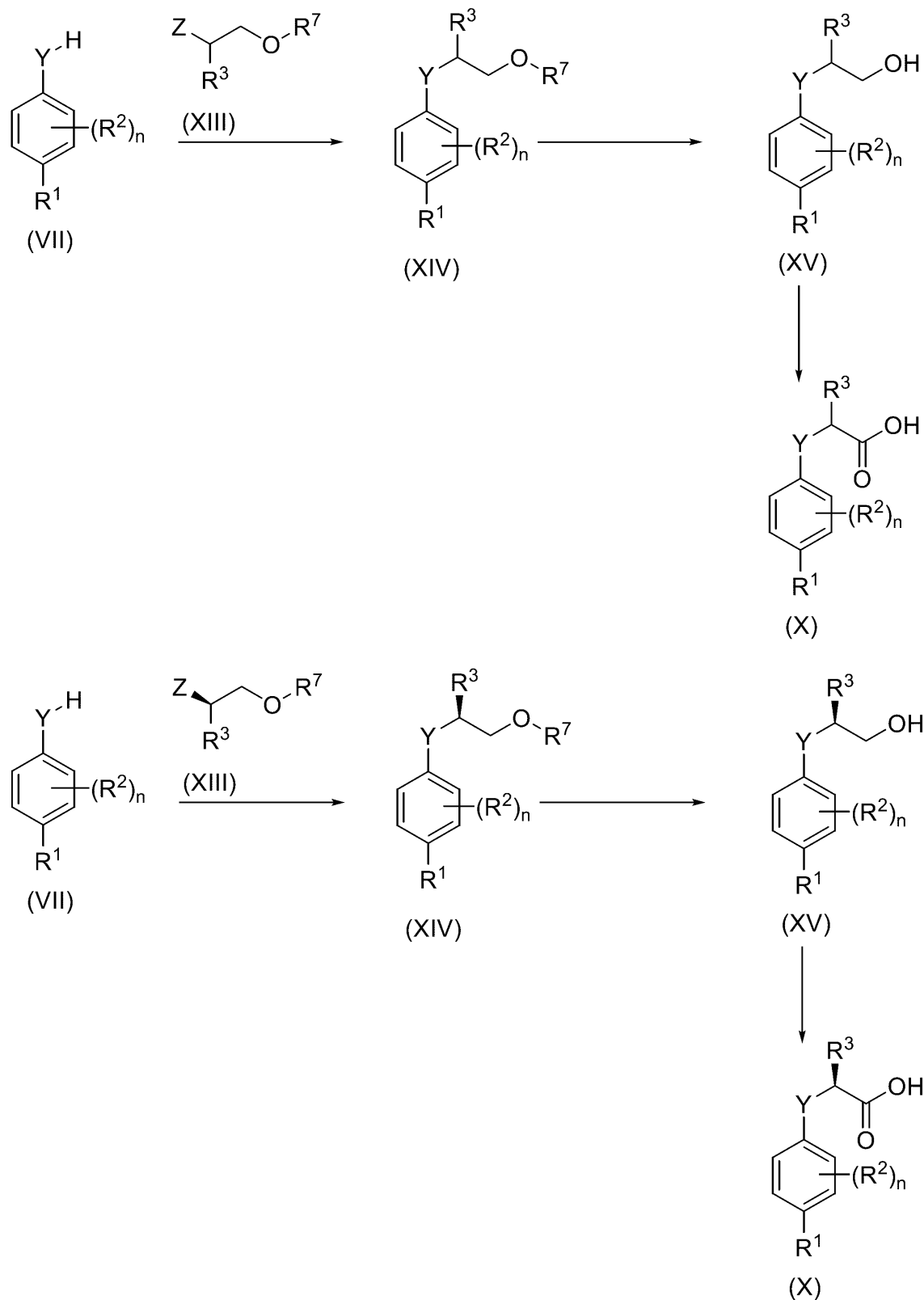


式 (X) のカルボン酸 (R^4 が H である式 (I) と同じである) はまた、一般的方法 B として示す方法によって調製できる。式 (IX) のフェノールエーテルは、(XI) の適切な脱離基 Q を置換することによって調製できる。 Q は、例えば、フッ素またはヨウ素などのハロゲンであり得、エステル官能基の加水分解を含む方法 A で概説した様々な方法のうちの 1 つによって、式 (IX) のエーテル生成物をカルボン酸誘導体 (X) に変換できる。任意選択で、エステル基の加水分解を用いずに一部の化合物を試験してもよく、この場合、 R^6 は、上の式 (I) で定義される R^4 と同等である。

【0367】

一般的方法 C

【化 4 2】



10

20

30

40

50

式 (X) のカルボン酸 (R^4 が H である式 (I) と同じである) は、一般的方法 C として示す方法によって調製できる。(VII) がフェノール構造である、すなわち $Y=O$ であり、(XIII) が適切な第二級アルコールであり、すなわち $Z=OH$ であり、 $-R^7$ がシリル含有部分などの適切な保護基である場合、例えば光延条件を用いることによって、式 (XIV) のフェノールエーテルを調製できる。保護基 $-R^6$ が除去されるとすぐに、過マンガン酸カリウム、ジョーンズ酸化条件、ヘインズ酸化、四酸化ルテニウム、または T

EMPOを含む標準的条件下で第一級アルコール（X V）がカルボン酸に酸化され得る。

【0368】

下の表1は、一般式（I）によって定義される化合物の例を示す。表1では、HPLC Systemが、「材料および方法」の節に明記した方法のうちの1つである。

【0369】

【表2】

表1：一般式（I）の例

化合物番号	IUPAC 名	¹ H NMR	HPLC 保持時間	合成方法
A-1	(2R)-2-[4-ブロモ(3,5- ² H ₂)フェノキシ]-3-フルオロプロパン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.53 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.19 (ddd, J = 29.2, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.74 (m, 2H).	2.911 (2)	C
A-2	(2S)-2-[4-ブロモ(3,5- ² H ₂)フェノキシ]プロパン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.08 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.84 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	3.036 (2)	A
A-3	エチル(2S)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブト-3-エノアート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.29 - 7.13 (m, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.04 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).	13.499 (1)	A
A-4	(2R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8,	4.358 (2)	A

10

20

30

40

		2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.25 (pd, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).			10
A-5	(2R) - 2 - [4-ブロモ(2, 6- ² H ₂)フェノキシ] - 3-フルオロプロパン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.54 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.17 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 4.96 - 4.75 (m, 2H).	2.852 (2)	C	20
A-6	(2S) - 2 - [4-ブロモ(2, 6- ² H ₂)フェノキシ]プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	3.028 (2)	A	30
A-7	(2S) - 2 - (4-ブロモフェノキシ) - 3-フルオロプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.53 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.20 (ddd, J = 29.2, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.72 (m, 2H).	2.970 (2)	C	40
A-8	(2S) - 2 - (4-ブロモ-	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ	14.547 (1)	A	

	2-ヨードフェ ノキシ) プロパ ン酸	10.38-9.28 (br, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.78 (q, 1H); 1.75 (d, 3H).		
A-9	(2R)-2- (4-ブロモ- 2-フルオロフ エノキシ)-3, 3-ジフルオロ プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.13 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (td, J = 53.1, 2.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 20.1, 7.9 Hz, 1H).	3.424 (2)	C
A-10	(2S)-2- {4-ブロモ- 2-[(1E)- (メトキシイミ ノ)メチル]フ エノキシ}プロ パン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 (d, 1H), 4.80 (q, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.69 (d, 3H).	14.473 (1)	A
A-11	(2S)-2- (2-ブロモ- 4-クロロフェ ノキシ)-3- メチルブタン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.68 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.16 (d, 3H);	15.404 (1)	A
A-12	(2S)-2- (2-フルオロ- 4-ヨードフ エノキシ)プロ パン酸	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 10.50-10.12 (br, 1H), 7.40 (dd, 2H), 4.79 (q, 1H), 1.69	13.629 (1)	A

10

20

30

40

		(d, 3H).		
A-13	(2S)-2-(2-bromo-4-iodophenoxy)propanoic acid	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 10.48-10.09 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.79 (q, 1H), 1.73 (d, 3H).	14.713 (1)	A
A-14	ethyl 2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-3,3,3-trifluoropropionate	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.99 (t, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).	18.077 (1)	A
A-15	ethyl 2-(4-bromophenoxy)-3,3,3-trifluoropropionate	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.48-7.40 (m, 2H), 4.93 (q, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).	17.92 (1)	A
A-16	(2S)-2-(2-chloro-4-iodophenoxy)propanoic acid	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 10.38-10.19 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.79 (q, 1H), 1.73 (d, 3H).	14.528 (1)	A
A-17	(2S)-2-(2-bromo-4-chlorophenoxy)propanoic acid	δ 7.58 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 1.64 (d, 3H).	14.188 (1)	A
A-18	2-(4-bromophenoxy)-2-cyclohexenylacetic acid	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.93-9.27 (br, 1H); 7.38 (d, 2H); 6.79 (d,	15.452 (1)	A

10

20

30

40

		2H); 4.47 (d, 1H); 2.58-2.40 (m, 1H); 1.94-1.44 (m, 8H).		
A-19	(2R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-フルオロプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J = 29.3, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.77 (m, 2H).	3.109 (2)	C
A-20	(2S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.19 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.9, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.25 (pd, J = 6.9, 4.6 Hz, 1H), 1.02 (app dd, J = 6.8, 6.0 Hz, 6H).	4.148 (2)	A
A-21	(2R)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)-3-フルオロプロパ	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.71 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	1.936 (2)	C

10

20

30

40

	ン酸	7.40 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (ddd, J = 29.1, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 5.00 – 4.77 (m, 2H).		
A-22	(2R) – 2 – (4-クロロフェノキシ) – 3 – フルオロプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.47 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 5.20 (ddd, J = 29.1, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.97 – 4.72 (m, 2H).	1.088 (2)	C
A-23	(2R) – 2 – (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) – 3 – フルオロプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.9, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J = 29.3, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.70 (m, 2H).	1.188 (2)	C
A-24	(2R) – 2 – (2, 4-ジブロモフェノキシ) – 3 – フルオロプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.63 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz,	2.041 (2)	C

10

20

30

40

		1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (ddd, J = 29.0, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.76 (m, 2H).		
A-25	(2S) – 2 – (4 – ブロモフェノキシ) – 3 – ヒドロキシプロパン酸	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 2H).	0.942 (2)	A
A-26	(2R) – 2 – (4 – ブロモフェノキシ) – 3 – フルオロプロパン酸	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.51 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.24 – 5.12 (m, 1H), 4.95 – 4.75 (m, 2H).	2.913 (2)	C
A-27	(2S) – 2 – (4 – ブロモ – 2 – フルオロフェノキシ) – 3 – メチルブタン酸	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.19 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.9, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.31–2.20 (m, 1H), 1.02 (app dd, J = 6.9, 6.0	4.343 (2)	A

10

20

30

40

		Hz, 6H).		
A-28	(2R)-2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)propanoic acid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	3.207 (2)	A
A-29	(2R)-2-(4-chlorophenoxy)propanoic acid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.84 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	2.825 (2)	A
A-30	(2S)-2-(3-bromo-4-chlorophenoxy)propanoic acid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	3.683 (2)	A
A-31	(2S)-2-(4-bromo-	¹ H NMR (Chloroform-d,	1.283 (3)	A

10

20

30

40

	2-フルオロフェノキシ)プロパン酸	400 MHz) δ 7.29 (0.5H, d, J=2.3 Hz), 7.26 (0.5H, d, J=2.3 Hz), 7.19 (0.5H, dd, J=2.3, 1.6 Hz), 7.17 (0.5H, dd, J=2.3, 1.6 Hz), 6.85 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.78 (1H, q, J=6.9 Hz), 1.69 (3H, d, J=6.9 Hz)			10
A-32	(2S)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.86 (1H, q, J=6.9 Hz), 1.70 (3H, d, J=6.9 Hz)	1.302 (3)	A	20
A-33	ナトリウム (2S)-2-(4-クロロフェノキシ)-5-メチルヘキサノエート	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.18 (d, 2H), 4.29 (t, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 0.93 (d, 6H).	15.797 (1)	A	30
A-34	メチル (2S)-2-(4-クロロフェノキシ)-5-メチルヘキサノエート	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.23 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 2H), 0.93 (d, 6H).	16.382 (1)	A	40
A-35	ナトリウム (2	¹ H NMR (300	15.306	A	

	S) - 2 - (4 -クロロフェノ キシ) - 4 - メ チルペンタノア ート	MHz, CDC13) δ 6.84 (d, 2H), 4.68-4.59 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.95 (d, 3H);	(1)	
A-36	ナトリウム (2 S) - 2 - (4 -クロロフェノ キシ) ヘキササン 酸	¹ H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.17 (d, 2H), 4.31 (t, 1H), 1.88 (q, 2H), 1.60 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, 3H).	15.39 (1)	A
A-37	メチル (2 S) - 2 - (4 - ク ロロフェノキシ) ヘキサノア ート	¹ H NMR (300 MHz, CDC13) δ 6.82 (d, 2H), 4.57 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).	16.07 (1)	A
A-38	(2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフ エノキシ) プロ パン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.15 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	3.04 (2)	A
A-39	(2 S) - 2 - (3, 4 - ジク ロロフェノキシ) プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 7.53 (d, J	7.59 (2)	A

10

20

30

40

		= 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).		
A-40	(2S)-2-(2,4-ジブ ロモフェノキ シ)プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.78 (1H, q, J=6.9 Hz), 1.72 (3H, d, J=6.9 Hz)	1.451 (3)	A
A-41	(2S)-2-[4-(プロパ -1-イン-1 -イル)フェノ キシ]プロパン 酸	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.25 (d, 2H), 4.77 (q, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.57 (d, 3H).	12.97 (1)	A
A-42	(2S)-2-(4-エチニル フェノキシ)プ ロパン酸	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.31 (d, 2H), 4.49 (q, 1H), 1.52 (d, 3H).	11.175 (1)	A
A-43	ナトリウム (2 S)-2-(4 -クロロフェノ キシ)ブタノア ート	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.87 (d, 2H), 4.28 (t, 1H), 1.07 (t, 3H);	13.299 (1)	A
A-44	ナトリウム (2 S)-2-(2, 4-ジクロロフ ェノキシ)プロ	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.35 (s, 1H), 6.86 (d, 1H),	13.564 (1)	A

10

20

30

40

	パノアート	4.44 (q, 1H), 1.58 (d, 3H).		
A-45	ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルブタノアート	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.16 (d, 2H), 4.05 (q, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H), 1.04 (dd, 6H).	9.686 (1)	A
A-46	ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - エチルフェノキシ) プロパノアート	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.81 (d, 2H), 4.47 (q, 1H), 2.54 (q, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.17 (t, 3H);	12.937 (1)	A
A-47	ナトリウム (2 S) - 2 - (4 - シアノフェノキシ) プロパノアート	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.00 (d, 2H), 4.58 (q, 1H), 1.57 (d, 3H);	10.35 (1)	A
A-48	ナトリウム (2 S) - 2 - [4 - (メチルスルファニル) フェノキシ] プロパノアート	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.85 (d, 2H), 4.47, (q, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.52 (d, 3H);	5.858 (1)	A
A-49	メチル (2 S) - 2 - (4 - エチニルフェノキシ) プロパノアート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 (d, 2H), 4.78 (q, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 1.67 (d, 3H).	11.73 (1)	A
A-50	メチル (2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) プロパノアート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 (d, 2H), 4.73 (q, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.63 (d, 3H).	15.11 (1)	A

10

20

30

40

A-51	メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノエート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.24 (d, 2H), 4.54 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).	12.98 (1)	A
A-52	2, 2, 2 - トリフルオロエチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノエート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.25 (m, 2H), 4.84 (q, 1H), 4.56 (q, 2H), 1.67 (d, 3H).	13.279 (1)	A
A-53	プロパン - 2 - イル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノエート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.23 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.67 (q, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.27 (d, 3H).	13.595 (1)	A
A-54	メチル (2 S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノエート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.20 (d, 2H), 4.70 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.65 (d, 3H).	14.969 (1)	A
A-55	(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルブタン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 4.58 (dt, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 2.21 (pd, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	4.444 (2)	A
A-56	(2 S) - 2 -	¹ H NMR (300 MHz,	14.016	A

10

20

30

40

	(4-ブロモフェノキシ)ブタン酸	CDC1 ₃) δ 10.21-9.28 (br, 1H); 7.39 (d, 2H); 6.79 (d, 2H); 4.58 (t, 1H); 2.03 (q, 2H); 1.11 (t, 3H).	(1)	
A-57	(2S)-2-(4-シクロブチルフェノキシ)プロパン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDC1 ₃) δ 11.19 (br s, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.78 (q, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 1.67 (d, 3H).	14.623 (1)	A
A-58	(2S)-2-(4-ブロモフェノキシ)ブタン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDC1 ₃) δ 10.68 (br s, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	14.177 (1)	A
A-59	(2S, 3E)-2-(4-ブロモフェノキシ)-4-フルオロブタ-3-エン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDC1 ₃) δ 7.40 (d, 2H), 6.14-5.97 (m, 0.5 H), 5.69-5.55 (m, 1H), 5.45 (d, 0.5H).	9.836 (1)	A
A-60	(2S)-2-(4-ブロモフェノキシ)(2- ² H)ブタン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 - 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 - 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.66 (m,	3.895 (2)	A

10

20

30

40

		2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).		
A-61	(2S)-2-(4-bromophenoxy)pentanoic acid	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.99-7.48 (br, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.78 (t, 1H), 2.13 (s, 1H).	9.962 (1)	A
A-62	(2S)-2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)pentanoic acid	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 2.03-1.69-1.44 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).	11.552 (1)	A
A-63	(2S)-2-(2,4-dibromophenoxy)pentanoic acid	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 0.98 (t, 3H);	12.621 (1)	A
A-64	(2S)-2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)pentanoic acid	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.44 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 2.0-1.78 (m, 2H), 1.69-1.44 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).	12.324 (1)	A
A-65	(2S)-2-(4-bromophenoxy)-3-cyclopropylpropanoic acid	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.75-10.32 (br, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.71 (t, 1H),	12.16 (1)	A

10

20

30

40

		2.07–1.93 (m, 1H), 1.89–1.74 (m, 1H), 0.28–0.09 (m, 2H).			
A-66	(2S)–2–(2, 4–ジブロモフェノキシ)ペント–4–イン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 2.15 (s, 1H);	11.909 (1)	A	10
A-67	(2S)–2–(4–ブロモ–2–クロロフェノキシ)ペント–4–イン酸	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.73–8.96 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.15 (s, 1H).	10.83 (1)	A	20
A-68	(2S)–2–(4–ブロモフェノキシ)–2–シクロプロピル酢酸	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 3.86 (d, 1H), 1.45–1.21 (m, 1H), 0.72–0.37 (m, 4H).	10.358 (1)	A	30
A-69	(2S)–2–(4–ブロモ–2–フルオロフェノキシ)ペント–4–イン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.39–8.42 (br, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.14 (s, 1H).	10.91 (1)	A	40
A-70	(2S)–2–(4–ブロモフェノキシ)ペン	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.18 (d, 2H),	14.589 (1)	A	

	タン酸	4.20 (t, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).		
A-71	(2S)-2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)-2-シクロブチル酢酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.54-9.99 (br, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.07-2.87 (m, 1H), 2.34-1.76 (m, 6H).	12.735 (1)	A
A-72	(2S)-2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)-3-シクロプロピルプロパン酸	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.80 (t, 1H), 1.11-0.93 (m, 1H), 0.61-0.41 (m, 2H);	13.104 (1)	A
A-73	(2S)-2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)-3-メチルブタン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.27-2.08 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	2.378 (2)	A
A-74	(2S)-2-(2,4-ジブ	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ	10.51 (1)	A

10

20

30

40

	ロモフェノキシ) - 3 - メトキシプロパン酸	7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1 H), 6.24-5.16 (br, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.51 (s, 3H).		
A-75	(2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) ブタ - 3 - エン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.16-7.54 (br, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.14-5.98 (m, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.14 (d, 1H).	10.051 (1)	A
A-76	(2 S) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) (3, 4 - ² H ₂) ブタン酸	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (d, 2H), 4.41 (d, 1H), 2.02-1.83 (m, 1H), 1.04 (d, 2H).	10.499 (1)	A
A-77	(2 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 47.7, 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 49.3, 10.2, 7.6 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 23.3, 7.6, 2.2 Hz, 1H).	3.657 (2)	A
A-78	(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェ	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (d, J =	1.874 (2)	A

10

20

30

40

	ノキシ) ブタン 酸	2.5 Hz, 1H); 7.35 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H); 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 4.07 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H); 1.95-1.60 (m, 2H); 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).			
A-79	(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフ エノキシ) - 3 - メチルブタン 酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.94-9.50 (br, 1H), 7.42 (t, 1H), 6.61 (dd, 1 H), 4.41 (d, 1H), 2.44-2.25 (m, 1H), 1.11 (d, 6H).	11.551 (1)	A	
A-80	(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェ ノキシ) - 4 - フルオロブタン 酸	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.45 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 1H), 2.45-2.05 (m, 2H).	11.811 (1)	A	
A-81	(2 S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジフル オロフェノキ シ) - 3 - メチ ルブタン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.88 (s, 1H), 6.59 (t, 1H), 4.43 (d, 1H), 1.09 (t, 6H);	12.541 (1)	A	
A-82	(2 R) - 2 - (4 - ブロモフ エノキシ) - 3 - フルオロ (2 - ² H) プロパン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.53 (s, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 2H),	2.955 (2)	A	

10

20

30

40

	酸	6.99 – 6.85 (m, 2H), 4.87 (dd, J = 46.9, 10.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 47.8, 10.4 Hz, 1H).		
A-83	(2S)-2-(4-bromo-2-iodophenoxy)-4-fluorobutanoic acid	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.67-8.38 (br, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 4.94-4.80 (m, 2H), 2.62-2.29 (m, 2H).	15.038 (1)	A
A-84	(2S)-2-(4-bromophenoxy)-2-cyclopropylacetic acid	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.0-8.66 (br, 1H), 7.39 (d, 2H), 4.51 (d, 1H), 2.24-1.80 (m, 6H).	12.88 (1)	A
A-85	(2S)-2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-4-fluorobutanoic acid	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.18-10.40 (br, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.92-4.64 (t, 1H), 2.56-2.20 (m, 2H).	11.56 (1)	A
A-86	(2S)-2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-2-cyclopropylacetic acid	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.31-1.74 (m, 6H).	15.117 (1)	A
A-87	(2S)-2-	¹ H-NMR (300	10.955	A

10

20

30

40

	(4-ブロモフェノキシ)-4-フルオロブタン酸	MHz, CD3OD): δ 7.33 (d, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 2.44-2.06 (m, 2H).	(1)	
A-88	(2S)-2-(4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ)-3-メチルブタン酸	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.40 (heptd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	5.194 (2)	A
A-89	(2S)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-2-シクロプロピル酢酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 0.69 - 0.46 (m, 4H). (N.B. free acid)	3.826 (1)	A
A-90	(2S)-2-	¹ H-NMR (300	15.25	A

10

20

30

40

	(4-ブロモ-2-ヨードフェノキシ)ブタン酸	MHz, CDC13): δ 7.93 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.11 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).	(1)	
A-91	(2S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ブタン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDC13) δ 9.14-7.91 (br, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (dq, 1H), 4.62 (t, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).	13.821 (1)	A
A-92	(2S)-2-シクロプロピル-2-(2,4-ジブロモフェノキシ)酢酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 0.48 (d, J = 28.9 Hz, 4H)	4.863 (2)	A
A-93	(2S)-2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)-2-シクロプロピル酢酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.33 - 1.13 (m, 1H), 0.56 - 0.33 (m, 4H).	4.708 (2)	A
A-94	(2R, 3R)	¹ H NMR (400	3.675	A

10

20

30

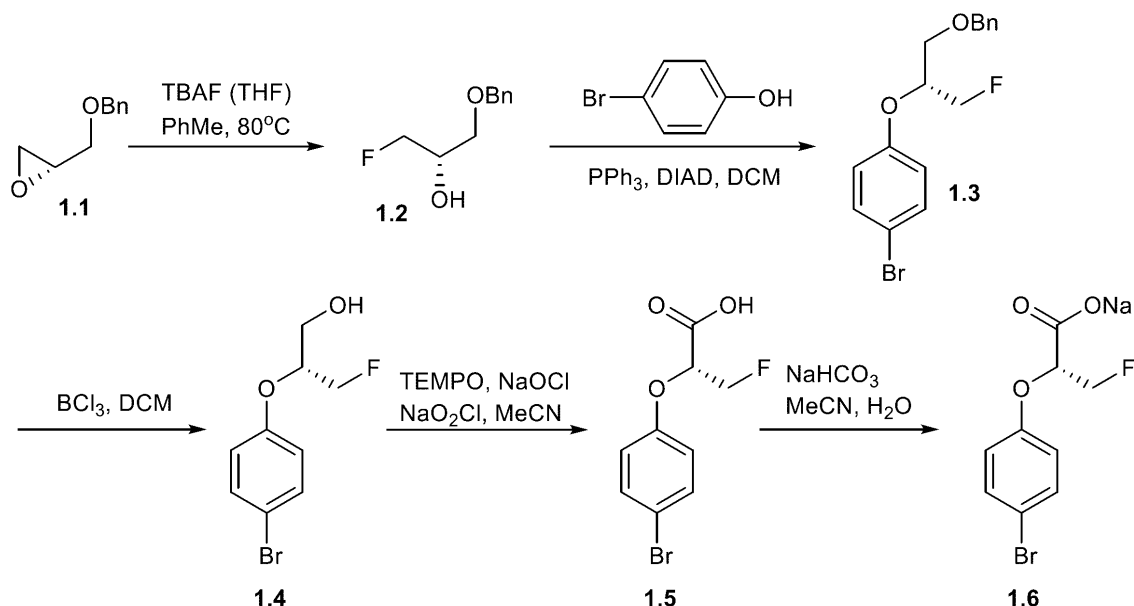
40

30

合成の具体例

実施例 1：一般的方法 C の合成戦略に従う (2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸の合成

【化 4 3】



10

(S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロプロパン-2-オール (1.2)

無水トルエン (300 mL、95 mmol) 中の (R)-2-((ベンジルオキシ)メチル)オキシラン (1.1) (15.56 g、95 mmol) の溶液に THF (114 mL、114 mmol) 中のフッ化テトラブチルアンモニウムの 1 M 溶液を加え、混合物を窒素下、80℃で24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、粗油を得た。この物質をシリカに吸着させ、次いで、シリカゲル (220 g カラム、0~100% EtOAc/イソヘキサン) でのクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロプロパン-2-オール (1.2) (6.419 g、31.4 mmol、収率 33%) を淡黄色の油として得た。生成物を LCMS により分析した (Waters Acquity UPLC、C18、Waters X-Bridge UPLC C18、1.7 μm、2.1×30 mm、酸性 (0.1% ギ酸) 3 分間法、5~95% MeCN/水) 0.978 分、254 nm での純度 91%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.30 (m, 5H)；4.59 (s, 2H)；4.58–4.49 (m, 1H)；4.43 (qd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H)；4.12–3.96 (m, 1H)；3.67–3.54 (m, 2H)；2.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H)。

20

30

【0371】

(R)-1-((1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-4-ブロモベンゼン (1.3)

無水 THF (90 mL、1098 mmol) 中の (S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロプロパン-2-オール (1.2) (1.725 g、9.36 mmol)、4-ブロモフェノール (1.62 g、9.36 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.44 g、13.11 mmol) の溶液に 0℃で DIAD (2.55 mL、13.11 mmol) を加えた。溶液を室温に温め、4 時間攪拌した。割り当てた時間の後、MeOH を加え、真空下で揮発性物質を除去した。粗生成物をシリカゲル (40 g カラム、0~30% EtOAc/イソヘキサン) でのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-1-((1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-4-ブロモベンゼン (1.3) (998 mg、2.80 mmol、収率 30%) を無色透明の油として得た。生成物を LCMS により分析した (Waters Acquity UPLC、C18、Waters X-Bridge UPLC C18、1.7 μm、2.1×30 mm、酸性 (0.1% ギ酸) 3 分間法、5~95% MeCN/水)：m/z 339.8

40

50

2 2 (M+H) + (ES+), 1. 8 5 8 分、2 5 4 n mでの純度 9 9 %。¹ H NMR (4 0 0 M H z, DMSO-d⁶) δ 7. 4 5 (d, J = 9. 0 H z, 2 H); 7. 3 7 - 7. 2 5 (m, 5 H); 7. 0 0 (d, J = 9. 0 H z, 2 H); 4. 8 9 - 4. 6 7 (m, 2 H); 4. 6 1 (q d, J = 1 0. 4, 4. 1 H z, 1 H), 4. 5 3 (s, 2 H); 3. 7 3 - 3. 6 2 (m, 2 H)。

【0 3 7 2】

(R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - オール (1. 4)

無水ジクロロメタン (4 5 m L、6 9 9 m m o l) 中の (R) - 1 - ((1 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - ブロモベンゼン (1. 3) (9 9 8 m g、2. 9 4 m m o l) の攪拌溶液にジクロロメタン (3. 2 4 m L、3. 2 4 m m o l) 中のトリクロロボランの 1 M 溶液を窒素下にて、0 °C で加えた。2 時間後、混合物を室温に温め、Na H C O₃ 水溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、相を分離し、水相をさらに E t O A c で抽出した。合わせた有機相を M g S O₄ で乾燥させ、真空下で揮発性物質を除去して、淡黄色の油を得た。この物質をそれ以上精製せずに次に進めた。

【0 3 7 3】

(2 R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸 (1. 5)

亜塩素酸ナトリウム (1. 3 4 2 g、1 4. 8 4 m m o l) を pH 6 の 1 M リン酸ナトリウム緩衝液 (6 0 m L、6 0. 0 m m o l) に溶かし、アセトニトリル (6 0 m L) 中の (R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - オール (2. 8 4 3 g、7. 4 2 m m o l) (1. 4) の溶液に加え、次いで、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0. 0 8 7 m L、0. 0 7 4 m m o l) および TEMPO (0. 0 4 1 g、0. 2 6 0 m m o l) を加えた。得られた 2 相混合物を室温で 1 時間攪拌した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0. 0 8 7 m L、0. 0 7 4 m m o l) および TEMPO (0. 0 4 1 g、0. 2 6 0 m m o l) をさらに加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0. 2 7 m L、0. 2 2 2 m m o l) および TEMPO (0. 1 2 3 g、0. 7 8 0 m m o l) をさらに加え、反応物をさらに 3 時間攪拌した。混合物に飽和二亜硫酸ナトリウム溶液 (4 0 m L) を加え、混合物を水で希釈し、濃塩酸の添加により酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) で抽出した。濃塩酸の添加により水相を pH 2 に酸性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、真空下で揮発性物質を除去した。この物質をシリカに吸着させ、次いで、シリカゲル (8 0 g カラム、0 ~ 5 0 % E t O A c / イソヘキサン) でのクロマトグラフィーにより精製して、(R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸 (1. 5) (1. 3 0 7 g、4. 7 2 m m o l、収率 6 3 %) を無色の固体として得た。生成物を LCMS により分析した (Agilent Infinity、X-Select、Waters X-Select C18、2. 5 μm、4. 6 × 3 0 mm、酸性 (0. 1 % ギ酸) 1 5 分間法、5 ~ 9 5 % MeCN / 水) : 4. 1 6 6 分での (M+H) + (ES+); 2 6 0. 9 0 0 (M-H) - (ES-), 2 5 4 n mでの純度 9 5 %。(注: 生成物は 2 5 4 n mでの吸光度が低い)。¹ H NMR (4 0 0 M H z, DMSO-d⁶) δ 1 3. 5 3 (s, 1 H); 7. 4 6 (d, J = 9. 0 H z, 2 H); 6. 9 3 (d, J = 9. 0 H z, 2 H); 5. 2 0 (ddd, J = 2 9. 1, 3. 9, 2. 5 H z, 1 H); 4. 9 7 - 4. 7 1 (m, 2 H)。

【0 3 7 4】

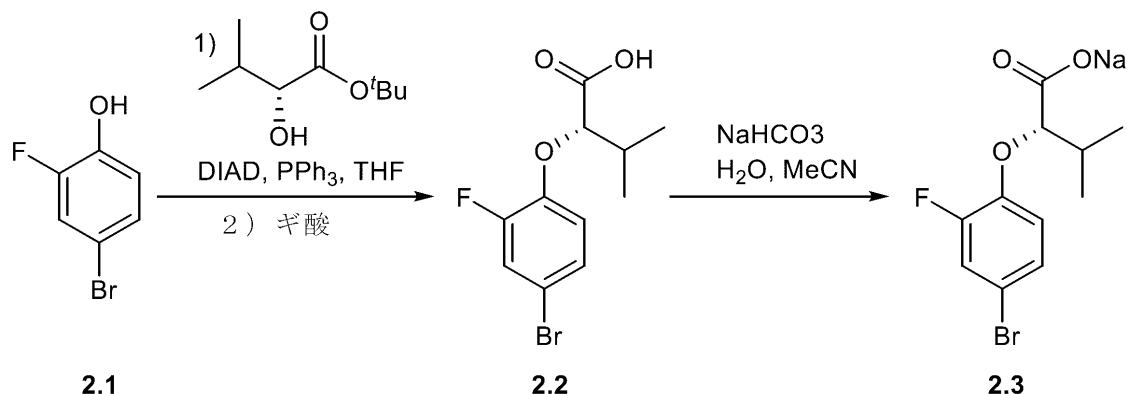
アセトニトリル (2 3 m L) 中の (R) - 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロプロパン酸 (1. 5) (8 6 7 m g、3. 3 0 m m o l) の溶液に、H₂O (8 m L) 中の炭酸水素ナトリウム (2 7 7 m g、3. 3 0 m m o l) を加え、反応物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した。割り当てた時間の後、真空下で揮発性物質を除去し、トルエンと共蒸発により過剰の水を除去して、透明な油を得た。ジクロロメタンを加えて除去し、無色の固体を得た。固体をさらにジクロロメタンで研和し、乾燥器で一晩乾燥させて、ナトリウ

ム(R)-2-(4-ブロモフェノキシ)-3-フルオロプロパノート(1.6)(0.496g、1.65mmol、50%)を得た。無色の固体生成物をLCMSにより分析した(Agilent Infinity、X-Select、Waters X-Select C18、2.5 μ m、4.6 $\times$ 30mm、酸性(0.1%ギ酸)15分間法、5~95%MeCN/水):1.476分での(ES+);260.976(M-Na)-(ES-)、254nmでの純度95%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d⁶) δ 7.36(d, J=9.0Hz, 2H);6.78(d, J=9.0Hz, 2H);4.86-4.53(m, 2H);4.47(ddd, J=23.5, 7.5, 2.2Hz, 1H)。

【0375】

実施例2:一般的方法Aから適合した、(2S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸

【化44】



(S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-メチル)ブタン酸(2.2)

無水テトラヒドロフラン(50.6mL、8.61mmol)中の(R)-tert-ブチル2-ヒドロキシ-3-メチルブタノート(2.1)(1.5g、8.61mmol)、4-ブromo-2-フルオロフェノール(1.037mL、9.47mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.16g、12.05mmol)の攪拌溶液に0℃でDIAD(2.343mL、12.05mmol)を加え、30分間攪拌した後、室温に温めた。16時間後、混合物を真空下で蒸発させてシロップ状物質にし、これをギ酸(33.0mL、861mmol)に再び溶かし、70℃に1時間加熱した。MeOH(20mL)を加え、得られた溶液を真空下で蒸発させ、残渣をトルエン(2 $\times$ 30mL)と共蒸発させた。残渣を酢酸エチル(100mL)に溶かし、0.5M水酸化ナトリウム溶液(100mL)で抽出した。水相を酢酸エチル(2 $\times$ 100mL)で洗浄し、濃塩酸の滴加によりpH2~3に酸性化した。得られた濁った溶液を酢酸エチル(3 $\times$ 100mL)で抽出した。有機抽出物を相分液漏斗でろ過した。イソヘキサン中0~40%の酢酸エチルによる勾配溶離を用いるカラムクロマトグラフィー(40g Graceシリカカートリッジ)により残渣を精製して油を得、これを真空下で、40℃で一晩乾燥させて、(S)-2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸(2.2)(1.6436g、5.53mmol、収率64.3%)を白色のろう様固体として得た。

【0376】

生成物をLCMSにより分析した(Waters Acquity UPLC、X-Select、Waters X-Select UPLC C18、1.7 μ m、2.1 $\times$ 30mm、酸性(0.1%ギ酸)10分間法、5~95%MeCN/水):4.352分でのm/z289-291(M-H)-(ES-)、254nmでの純度97.6%;¹H NMR(400MHz, DMSO-d⁶) δ 13.16(s, 1H), 7.53(ddd, J=10.9, 2.4Hz, 1H), 7.34-7.27(m, 1H), 6.9

7 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H)。

【0377】

MeCN (27 mL) 中の (S)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタン酸 (2.2) (0.8254 g, 2.77 mmol) に、 H_2O (9 mL) 中の NaHCO_3 (0.232 g, 2.77 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。減圧下で水性溶媒を除去して、白色の固体を得、これを H_2O (30 mL) に溶かし、DCM (3×30 mL) で洗浄した。水を減圧下で除去し、残渣を真空下、45℃で 72 時間乾燥させて、ナトリウム (S)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-メチルブタノアート (2.3) (0.866 g, 2.63 mmol、収率 95%) を白色の固体として得た。生成物を LCMS により分析した (Waters Acquity UPLC、X-Select、Waters X-Select UPLC C18、1.7 μm 、2.1×30 mm、酸性 (0.1% ギ酸) 10 分間法、5~95% MeCN/水) : m/z 288.915、290.966 (M-H) – (ES-)、254 nm での純度 89%。210~400 nm での純度 100%。(254 での吸光度は低い)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (dd, $J = 11.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.8$, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H)。

10

【0378】

薬理学的な方法および図面の説明

実施例 3：ラット筋肉での化合物の ClC-1 阻害の電気生理学的測定

これらの実験の検討目的は、化合物が天然のラット骨格筋繊維の組織で ClC-1 チャネルを阻害するかどうかを評価することであった。見かけの ClC-1 親和性を、化合物による ClC-1 の完全阻害の 50% が観察された化合物の濃度 (EC_{50}) により報告した。

20

【0379】

ClC-1 Cl⁻ イオンチャネルは、ラットおよびヒトを含む大部分の動物の静止時の骨格筋繊維で総膜コンダクタンス (G_m) の約 80% を生じる (Bretag, A H. Muscle chloride channels. Physiological Reviews, 1987, 67, 618–724)。 G_m に寄与する他のイオンチャネルはしたがって、無視できると考えられ、化合物に曝露する前と後とで G_m 測定値を比較することによって、ある化合物がラット筋肉で ClC-1 を阻害するかどうかを評価することが可能である。このような記録では、ClC-1 阻害は G_m の減少に反映されるであろう。

30

【0380】

実験的に、 G_m を、この実施例に記載され他の文献 (Risager A et al., Determination of cable parameters in skeletal muscle fibres during repetitive firing of action potentials. Journal of Physiology, 2014, 592, 4417–4429) に詳述される三微小電極法を用いて、ラットヒラメ筋全体の個々の線維で測定した。簡潔に述べれば、12~14 週齢の Wistar ラットから無傷のラットヒラメ筋を切り出し、122 mM NaCl、25 mM NaHCO_3 、2.8 mM KCl、1.2 mM KH_2PO_4 、1.2 mM MgSO_4 、1.3 mM CaCl_2 、5.0 mM D-グルコースを含有する標準的なクレブス・リンガー液で灌流した実験チャンバに入れた。実験中、溶液を約 30℃ に維持し、95% O_2 と 5% CO_2 の混合物、pH 約 7.4 で常時平衡化した。実験チャンバを、個々の筋線維および 3 つの電極 (2 M クエン酸カリウムで満たしたガラスピペット) を可視化するのに使用した Nikon 正立顕微鏡中に置いた。 G_m 測定のために、電極を同じ線維中に既知の電極間距離 0.35~0.5 mm (V1–V2、X1) および 1

40

50

． 1 ～ 1.5 mm (V1 - V3、X3) で挿入した (図 1 A) 。 刺入した筋線維の膜電位を全電極により記録した。電極の 2 つをさらに用いて、-30 nA の 50 ms 電流パルスを注入した。電極の位置を考慮すれば、3 種類の異なる電極間距離を特定することが可能であり (X1 - X2、X1 - X3、X2 - X3) 、したがって、電流注入地点からの 3 つの距離で、電流注入に対する膜電位応答を得ることができた。各距離における定常状態の電圧偏向を注入電流 (-30 nA) の大きさに除し、得られた伝達抵抗を電極間距離に対してプロットし、データを単一指数関数にフィットさせ、そこから線形ケーブル理論を用いて G_m を算出できた (図 1 B) 。

【0381】

用量応答関係を確立するために、 G_m を最初、化合物不在下で 10 本の筋線維で求め、次いで、4 種類の漸増化合物濃度で、各濃度につき 5 ～ 10 本の線維での G_m を求めた。各濃度での平均 G_m 値を化合物濃度に対してプロットし、データをシグモイド関数にフィットさせて、 EC_{50} 値を得た (図 1 C) 。表 2 は、様々な化合物の EC_{50} 値を、それぞれが約 50 本の線維からの記録を表す実験数を示す n 値とともに示す。

【0382】

【表 3】

表 2：本発明の化合物を用いる ClC-1 イオンチャネルの阻害

検討化合物	EC_{50} (μM)
化合物 A-6	7.4 $\pm$ 1.4 (n=4)
化合物 A-26	3.8 $\pm$ 0.8 (n=7)
化合物 A-27	4.5 $\pm$ 1.7 (n=7)
化合物 (2R)-A-27	>80 (n=1)
化合物 A-31	7.2 $\pm$ 2.8 (n=2)
化合物 A-40	4.2 $\pm$ 0.6 (n=3)
化合物 A-54	6.8 $\pm$ 1.3 (n=2)
化合物 A-58	6.3 $\pm$ 2.4 (n=2)
化合物 A-60	7.5 $\pm$ 1.0 (n=3)
化合物 A-66	7.2 (n=1)
化合物 A-67	9.4 $\pm$ 0.6 (n=2)
化合物 A-71	10.1 $\pm$ 0.2 (n=2)
化合物 A-73	7.2 (n=1)
化合物 A-74	4.0 $\pm$ 0.1 (n=2)
化合物 A-76	3.8 $\pm$ 2.1 (n=3)
化合物 A-78	7.6 $\pm$ 1.6 (n=3)
化合物 A-82	5.2 $\pm$ 1.3 (n=4)
化合物 A-83	8.0 (n=1)
化合物 A-85	10.0 $\pm$ 9.5 (n=4)
化合物 A-86	8.9 $\pm$ 3.2 (n=3)
化合物 A-87	4.5 $\pm$ 0.8 (n=3)
化合物 A-88	5.9 $\pm$ 1.6 (n=3)
化合物 A-89	8.7 $\pm$ 1.4 (n=2)
化合物 A-90	2.3 (n=1)
化合物 A-94	12.0 $\pm$ 3.2 (n=3)
化合物 A-95	12.5 $\pm$ 1.4 (n=4)

【0383】

結論として、この実施例は、本発明の化合物が $3 \sim 10 \mu\text{M}$ の範囲の EC_{50} 値を有することを示す。例えば、化合物A-27は $4.5 \mu\text{M}$ の EC_{50} 値を有する。比較として、化合物A-27の(2R)鏡像異性体は $80 \mu\text{M}$ を上回る EC_{50} 値を有し、このことは、キラル中心がC1C-1チャンネルの活性に大きな影響を及ぼすことを示している。

【0384】

実施例4：in vitroモデルでの力の測定

本発明は、C1C-1イオンチャンネルを阻害し筋肉の興奮性を増大させ、それにより、筋活性化が低下する臨床病態での筋機能を改善する、化合物に関する。このような病態は、骨格筋の収縮機能の低下、脱力、および過度の疲労感をもたらす。この一連の実験では、化合物を、神経筋伝達が神経筋障害のように障害された単離ラット筋肉の収縮機能を回復させる、それらの能力について試験した。

10

【0385】

実験では、4～5週齢のラットのヒラメ筋を、運動神経が付着している状態で単離した。神経-筋調製物を、運動神経の電気刺激が可能な実験装置に取り付けた。運動神経の刺激は筋線維の活性化をもたらし、次いで力が発生し、それを記録した。これらの実験ではまた、神経-筋肉調製物を標準的なクレブス・リンガー（実施例5を参照されたい）中でインキュベートし、溶液を 30°C に温め、 $95\% \text{O}_2$ と $5\% \text{CO}_2$ の混合物、pH約7.4で常時平衡化した。

【0386】

神経-筋調製物を実験装置に取り付けた後、筋肉の収縮機能を最初に、対照条件下で評価した（図2A）。アセチルコリン受容体アンタゴニストであるツボクラリンを次いで、最大未満の濃度（ 115nM ）で実験浴に加えて、運動神経が筋線維を活性化する能力を部分的に阻害した。実験条件は、様々な神経筋障害における神経筋伝達低下を模倣する。ツボクラリンの添加後、収縮力がその後90分間にわたって対照の筋力の $10 \sim 50\%$ に低下した。次いで、 $50 \mu\text{M}$ の被験化合物を加えたところ、ツボクラリンが存在し続けているにもかかわらず、収縮力が回復した。化合物が筋力を回復させる能力を定量化するため、化合物に40分間曝露した後、回復された最初の力の百分率を求め（図2B）、ポイントの増加を表3に報告する。

20

【0387】

30

【表 4】

表 3：本発明の化合物を用いて回復された最初の力の百分率の増加

検討化合物	ポイントの増加 (%)
化合物 A-6	44
化合物 A-26	39
化合物 (2R)-A-26	-6
化合物 A-27	46
化合物 A-31	42
化合物 (2R)-A-31	-8
化合物 A-40	20
化合物 A-58	44
化合物 A-60	62
化合物 (2R)-A-60	-2
化合物 A-66	51
化合物 A-67	40
化合物 A-71	49
化合物 A-73	51
化合物 A-74	42
化合物 A-76	62
化合物 A-78	38
化合物 A-82	48
化合物 (2R)-A-82	-4
化合物 A-83	35
化合物 A-85	37
化合物 A-86	45
化合物 A-87	37
化合物 A-88	55
化合物 A-89	33
化合物 A-90	57
化合物 A-94	31
化合物 (2R, 3R)-A-94	-4
化合物 A-95	39
化合物 (2R, 3R)-A-95	-7

10

20

30

40

【0388】

結論として、この実施例は、本発明の化合物が筋肉の興奮性を増大させ、それにより臨床病態における筋機能を改善できることを示している。筋肉の収縮性は20～62%ポイント回復し、このことは、力のほぼ完全な回復を意味した。

【0389】

このデータはさらに、(2R)鏡像異性体が、鏡像異性的に純粋な(2S)鏡像異性体に比して力を回復できないことを示す。

【0390】

実施例5：自動パッチクランプを用いるCHO細胞で発現されるClC-1のヒトアイソフォームに対する化合物のスクリーニング

50

これらの実験の検討目的は、化合物がどのようにC H O細胞で発現されるヒトC l C - 1チャンネルの開確率および電流振幅に影響を及ぼすかを評価することであった。実験を、細胞内および細胞外の両方への化合物添加とともに全細胞パッチのハイスループット試験を可能にした自動パッチクランプシステムを用いて実施した。

【0391】

自動電圧クランプ測定

Q p a t c h 16システム（S o p h i o n B i o s c i e n c e社、バラロブ、デンマーク）を用いて、自動全細胞パッチクランプ実験を室温で実施した。Q a s s a yソフトウェア（v e r . 5 . 6、O d e n s e社）でデータの収集および解析を実施した。

10

【0392】

電圧プロトコルおよび全細胞C l C - 1電流の解析

全細胞パッチでC l C - 1電流を誘起するため、膜電位を最初、100ミリ秒間で-30mVの保持電位から+60mVに進め、次いで、300ミリ秒間で20mV刻みで+120mV~-140mVの範囲にわたる様々な試験電圧（スイープ）に進めた。テール電流を得るため、300ミリ秒間の各試験電圧の後、膜電位を-100mVに進め、次いで、スイープとスイープの間に2秒間、-30mVに緩めた（図3）。

【0393】

膜電位に対して300ミリ秒の段階の始めと終わりでの平均電流密度をプロットすることによって、全細胞の瞬間および定常状態の電流振幅のI/V関係を得た（図4）。

20

【0394】

全体の相対的な開確率（ P_0 ）を求めるため、瞬間テール電流を最も大きい正の電圧段階の後に得られた最大テール電流に正規化し、試験電圧に対してプロットした。各全細胞パッチの正規化テール電流のプロットを次いで、ボルツマン関数にフィットさせ、半活性化電圧を求めた（ $V_{1/2}$ 、図5）。

【0395】

溶液

自動パッチクランプ実験では、細胞外溶液は、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、10mM HEPES 、4mM KCl 、145mM NaCl 、10mMグルコースを含有し、 NaOH （2M）でpHを7.4に調整した。スクロースを用いて容量オスモル濃度を約320に調整した。

30

【0396】

細胞内溶液は、80mM CsF 、60mM CsCl 、5/1mM KOH/EGTA 、10mM HEPES 、10mM NaCl を含有し、 NaOH （2M）でpHを7.2に調整した。スクロースを用いて容量オスモル濃度を約320mOsmに調整した。

【0397】

細胞系に関する情報：

パッチクランプ実験に用いた細胞は、恒常的にヒトC l C - 1チャンネルを発現するチャイニーズハムスター卵巣（C H O）であった。この細胞系を作出するのに使用したcDNAによってコードされるアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号NM_000083.2の翻訳配列と同一であった。細胞を、凍結保存形式でCharles River社（カタログCT6175、クリーブランド、オハイオ州、米国）が作製した。解凍直後の細胞で実験を実施した（各実験で細胞を 3×10^6 個使用した）。

40

【0398】

試験プロトコル

化合物を細胞膜の細胞内側に直接適用したときに化合物がC l C - 1に及ぼす効果を評価するため、細胞内溶液に化合物を添加した全細胞パッチから半活性化電圧 $V_{1/2}$ を求め、次いで、細胞内溶液に溶媒だけを添加した対照細胞パッチから求めた $V_{1/2}$ と比較した。さらに、細胞外溶液を交換して化合物を含める前と後の $V_{1/2}$ および定常状態の電流振幅を求めることによって、細胞外に添加した化合物の効果を評価した。

50

【0399】

C1C-1チャンネルの半活性化電圧の差 $\Delta V_{1/2}$ を、化合物で細胞内処理した細胞パッチと対照細胞パッチの間の差として求め、下の表4に報告する。 $\Delta V_{1/2}$ の正のシフトは、被験化合物によるC1C-1チャンネル阻害を反映している。 <0.05 未満のP値を有意であるとみなす。

【0400】

【表5】

表4：回復された最初の力の百分率の増加

検討化合物	$\Delta V_{1/2}$ (mV)	P 値
化合物 A-6	13.0	<0.01
化合物 A-8	9.4	<0.01
化合物 A-9	15.2	<0.01
化合物 A-26	19.7	<0.01
化合物 A-27	20.2	<0.01
化合物 A-38	17.4	<0.01
化合物 A-40	5.19	<0.01
化合物 A-58	28.2	<0.01
化合物 A-60	20.0	<0.01
化合物 A-66	27.4	<0.01
化合物 A-67	37.8	<0.01
化合物 A-69	32.6	<0.01
化合物 A-74	10.4	<0.01
化合物 A-76	26.2	<0.01
化合物 A-82	19.0	<0.01
化合物 A-85	12.5	<0.01
化合物 A-87	16.4	<0.01
化合物 A-89	10.3	<0.01
化合物 A-95	10.3	<0.01

【0401】

実施例6：in situの筋収縮特性の測定

12週齢雌Lewisラットの後肢の等尺性筋力を、化合物の存在下および不在下で測定した。

【0402】

ラットをイソフルラン（2～4％）麻酔下に置き、挿管し、次いで、マイクロ人工呼吸器（Microvent 1、Hallowell EMC社、米国）に接続した。2つの刺激電極を皮膚から挿入して、坐骨神経を刺激した。足関節の近位を小さく切開してアキレス腱を露出させ、それを綿糸で縛り、調節可能な位置で（バーニヤ制御）力変換器（Fort 250、World Precision Instruments社）に接続した。次いで、取り付けた綿糸の遠位でアキレス腱を切断した。ラットを加熱パッドの上に置き、足関節背屈の収縮からの運動アーチファクトを防ぐために、足をテープでフットプレートに固定した。

【0403】

神経に（最大上電圧条件下で）電流を加え筋肉により発生した力を記録することによって、筋収縮特性を評価した。2Hzの刺激により評価する場合には、最大筋力が得られるまで筋肉を伸張させた。30秒毎に12Hz（単収縮）で10パルス、および5分毎に8

0 Hz（強縮）で1秒間（80パルス）、等尺性筋力を測定した。80 Hz刺激を12 Hz（10パルス）に置き換えたいくつかの場合を除いて、実験全体を通してこの刺激パターンを用いた。各個体について12 Hz刺激の4回目のパルスで発生する力の約50%の阻害レベルが得られるよう個別に調節された、調節可能な注入速度でシサトラクリウム（Nimbex、GlaxoSmithKline社）を0.1 mg/kgの濃度で持続的に注入することによって、神経筋伝達を部分的に阻害した。神経筋阻害のレベルが安定であった場合、被験物質を、選択した濃度でi.v.注射した。加えた刺激パターンにより発生する力を増大させる能力について被験物質の効果を評価した。効果を、力そのものを増大させる能力（強縮、80 Hz、刺激）、および個々の単収縮のピーク（12 Hz刺激）間の比で評価した。効果を、被験物質の注射後少なくとも1時間モニターした。さらに、被験物質の注射から力（単収縮および強縮の両方）に対する最大効果までの時間と、可能な場合には、効果が消失する（ベースラインに戻る）までの時間を記録した。適切である場合には、神経筋遮断剤の注入を中止し、刺激パターンは継続し、力が対照レベルに戻るのをモニターした。ラットを、完全に鎮静している間に頸椎脱臼によって屠殺した。

10

【0404】

化合物A-27を40 mg/kgでi.v.投与した。強縮力増大の平均は36.4%であり、単収縮のピークの増大の平均は12.2%（3つの実験）であった。化合物A-31を20 mg/kgでi.v.投与した。強縮力増大の平均は29.8%であり、単収縮のピークの増大の平均は7.3%（3つの実験）であった。化合物A-60を20 mg/kgでi.v.投与した。強縮力増大の平均は52.7%であり、単収縮のピークの増大の平均は18.5%（3つの実験）であった。化合物A-87を42 mg/kgでi.v.投与した。強縮力増大の平均は19.3%であり、単収縮のピークの増大の平均は5.8%（2つの実験）であった。化合物A-94を21 mg/kgでi.v.投与した。強縮力増大の平均は34.8%であり、単収縮のピークの増大の平均は11.5%（2つの実験）であった。

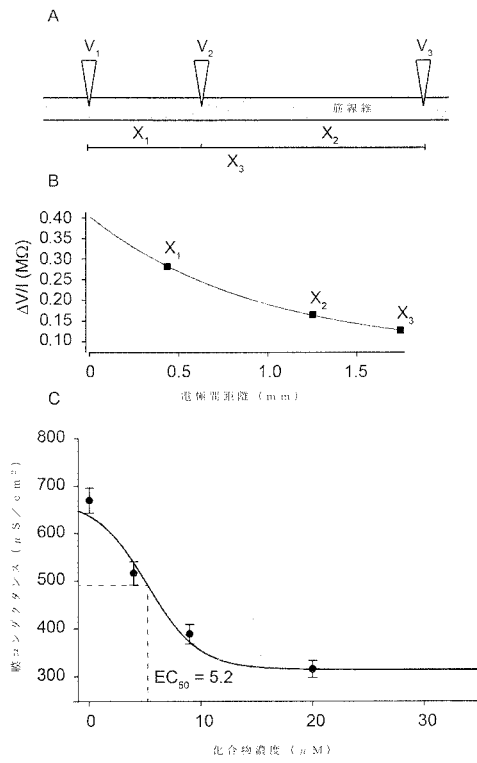
20

【0405】

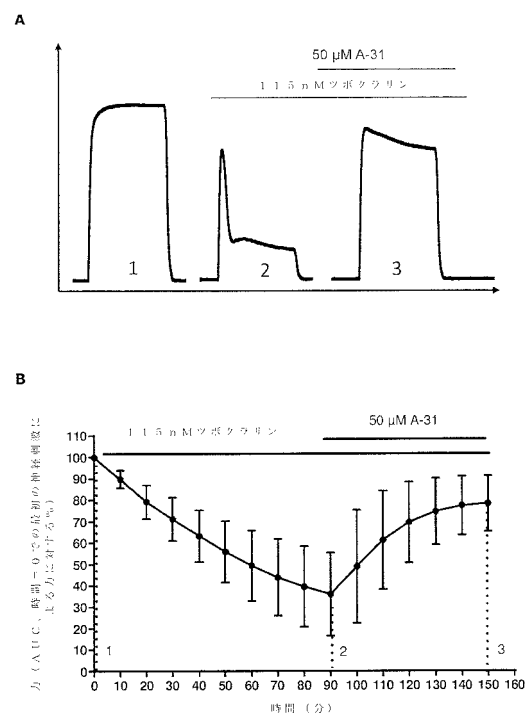
このことは、本発明の化合物、例えば化合物A-27、A-31、A-60、A-87、およびA-94が、神経筋遮断剤によって部分的に阻害された筋肉にin vivoで力を回復させることができることを示している。

30

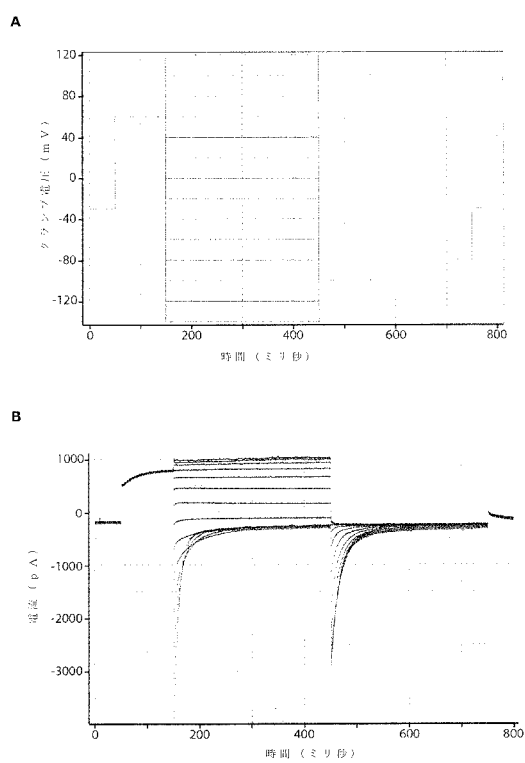
【図 1】



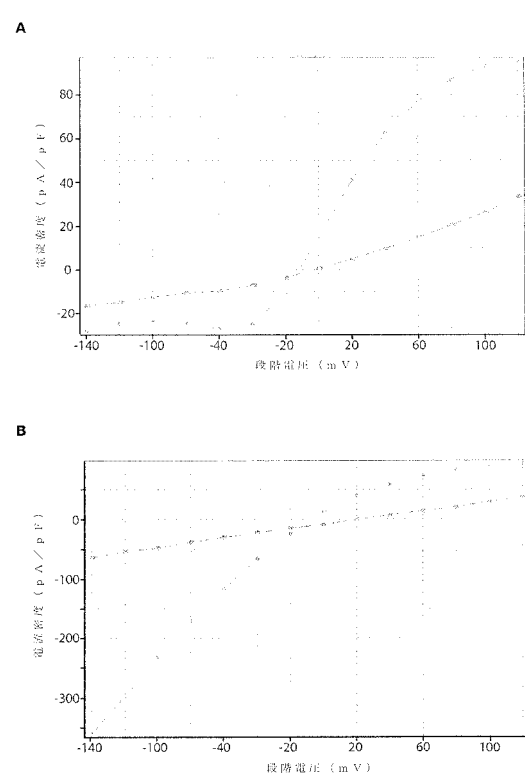
【図 2】



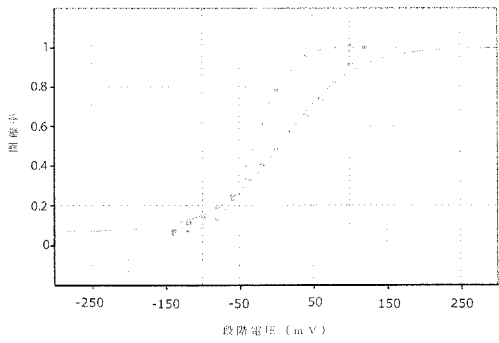
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/084980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/192 A61K31/216
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/202341 A1 (NMD PHARMA APS [DK]) 22 December 2016 (2016-12-22) cited in the application page 112 - page 117 page 28, line 21 - line 22 page 29, line 28 page 40, line 15 - line 16 -----	1-15
X	WO 2004/002925 A2 (KOREA RES INST CHEM TECH [KR]; KIM DAE WHANG [KR]; CHUNG KUN HOE [KR];) 8 January 2004 (2004-01-08) pages 7,8,10; compounds 6,8,9,24 -----	1-3,7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2019

Date of mailing of the international search report

25/02/2019

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/084980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016202341 A1	22-12-2016	AU 2016279486 A1 BR 112017026739 A2 CA 2986611 A1 CN 107820425 A EP 3307262 A1 JP 2018517760 A KR 20180012858 A US 2018099920 A1 WO 2016202341 A1	25-01-2018 28-08-2018 22-12-2016 20-03-2018 18-04-2018 05-07-2018 06-02-2018 12-04-2018 22-12-2016
WO 2004002925 A2	08-01-2004	AU 2003237052 A1 CN 1662484 A EP 1532097 A2 JP 2005536484 A KR 20040002510 A US 2005261499 A1 WO 2004002925 A2	19-01-2004 31-08-2005 25-05-2005 02-12-2005 07-01-2004 24-11-2005 08-01-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 0 7 C 69/734 (2006.01) C 0 7 C 69/734 Z

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

(72)発明者 ジェイ. エス. クヌッセン, ラース
イギリス国, シーオー 1 3 9 エーワイ, エセックス, フリントン-オン-シー, ザ エスプラネード, クイーンズハウス, 1 0

(72)発明者 ケリー, ニコラス
デンマーク国, 2 8 8 0 バウスベア, ホギヤード ヴァンゲ 3 2

(72)発明者 ブロック-リップス, マーティン
デンマーク国, 8 5 4 1 スコードストラップ, エブレロセヴェイ 1

(72)発明者 エルスボルグ オルセン, クラウス
デンマーク国, 8 2 3 0 オビュホイ, リングジーズヴェイ 1 8

(72)発明者 ラベル, マーク
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 0 3 1, ベッドフォード, 1 8 レジェンシー ドライブ

(72)発明者 ベッガード ニールセン, オレ
デンマーク国, 8 2 5 0 エガー, ブレッドケアー グレンネヴェイ 8

(72)発明者 クマール, ラジェシュ
カナダ国, マニトバ州 アール 3 ワイ 0 アール 9, ウィニペグ, 1 5 9 スタン ベイリー ドライブ

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 DA30 DB25 DB43 KA01 KA12 KA17 MA01
MA04 NA14 ZA01 ZA94 ZC41
4H006 AA01 AB20