

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7112331号
(P7112331)

(45)発行日 令和4年8月3日(2022.8.3)

(24)登録日 令和4年7月26日(2022.7.26)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 J 9/00 (2006.01)	C 0 7 J 9/00	C S P	
C 0 7 J 17/00 (2006.01)	C 0 7 J 17/00		
C 0 7 J 43/00 (2006.01)	C 0 7 J 43/00		
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575		
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58		

請求項の数 49 (全111頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-551145(P2018-551145)	(73)特許権者	514058913 セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215
(86)(22)出願日	平成29年3月31日(2017.3.31)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2019-510051(P2019-510051A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	平成31年4月11日(2019.4.11)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/US2017/025535	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2017/173358	(74)代理人	230113332
(87)国際公開日	平成29年10月5日(2017.10.5)		
審査請求日	令和2年3月26日(2020.3.26)		
(31)優先権主張番号	62/317,002		
(32)優先日	平成28年4月1日(2016.4.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

最終頁に続く

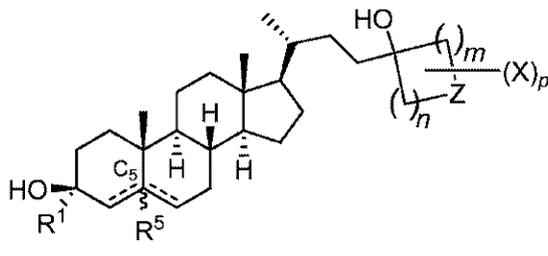
(54)【発明の名称】 オキシステロールおよびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-B)：

【化85】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(I-B)において：

R¹は、水素またはC₁~6アルキルであり；

R⁵は、存在しないかまたは水素であり；

Zは、-C(R^A)₂-、-NR^B-、-O-、または-S-であり；

Xは、ハロゲン、C₁~6アルキル、または-OR^Cであり；

R^Aは、ハロゲンまたはC₁~6アルキルであり；

R^Bは、水素、C₁~6アルキル、-C(O)R^C、-C(O)OR^C、-C(O)N(R^D)₂、または-S(O)₂R^Cであり；

20

R^Cは、水素またはC₁～6アルキルであり；

各R^Dは独立して、水素、C₁～6アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

mは、1、2、および3から選択される整数であり；

nは、1、2、および3から選択される整数であり；

pは、0、1、2、3、4、および5から選択される整数であり；そして

【化86】

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化87】

10

が二重結合である場合、他方の

【化88】

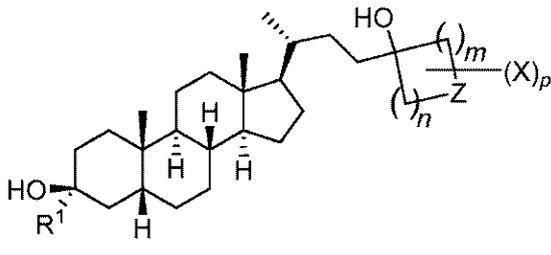
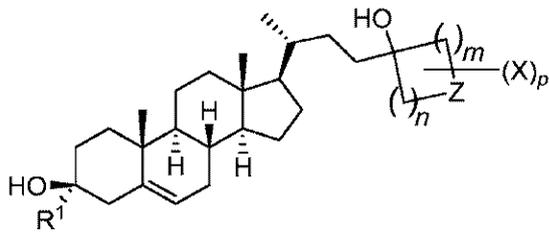
は単結合であり、そしてR⁵は存在しない、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

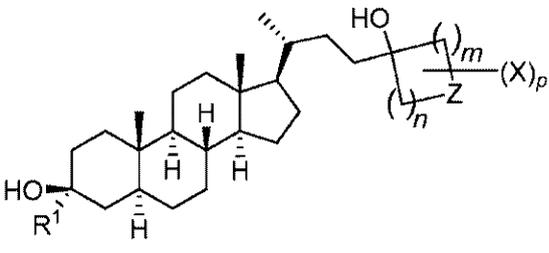
前記化合物は、式(II-A)、式(II-B)、または式(II-C)；

20

【化89】



30



40

の化合物である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

pは、0、1、または2から選択される整数である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

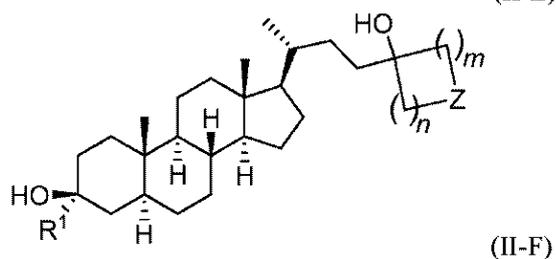
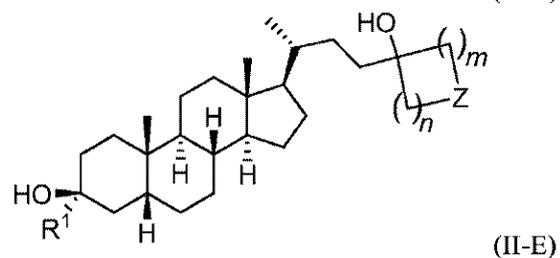
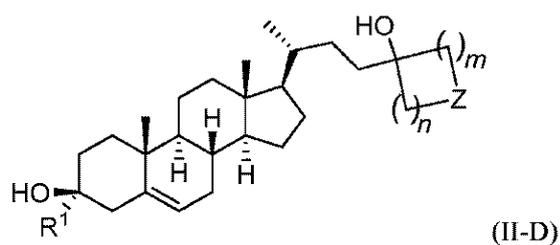
【請求項4】

pは1であり、そしてXはハロゲンである、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

50

前記化合物は、式 (II-D)、式 (II-E)、または式 (II-F) :
【化 9 0】



10

20

の化合物である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R¹ は C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

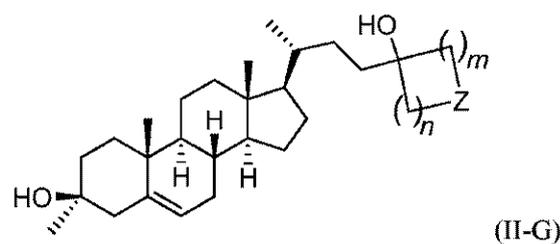
R¹ はメチルまたはエチルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項 8】

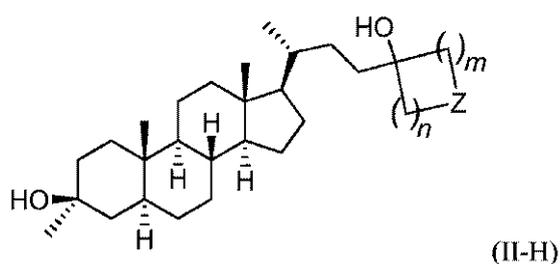
前記化合物は、式 (II-G) または式 (II-H) :

【化 9 1】



40

【化 9 2】

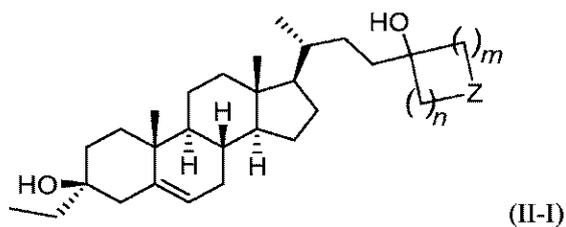


50

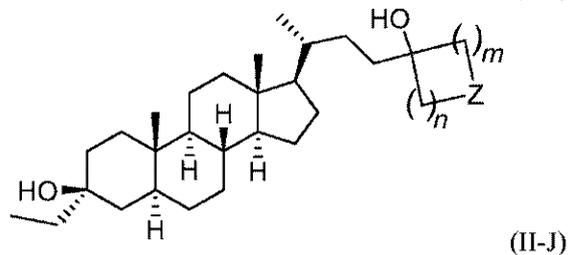
の化合物である、または

前記化合物は、式 (II-I) または式 (II-J) :

【化 9 3】



10



の化合物である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

20

R A はハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

Z は、 $-CF_2-$ 、または $-C(CH_3)_2-$ である、Z は、 $-O-$ または $-NR^B-$ である、あるいは Z は、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または $-NAc-$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

a) m は 2 であり、そして n は 2 である、

b) m は 3 であり、そして n は 1 である、

c) m は 1 であり、n は 2 であり、そして Z は $-O-$ である、

d) m は 3 であり、n は 1 であり、そして Z は $-O-$ である、または

30

e) m は 2 であり、n は 2 であり、そして Z は、 $-O-$ または $-NR^B-$ である、

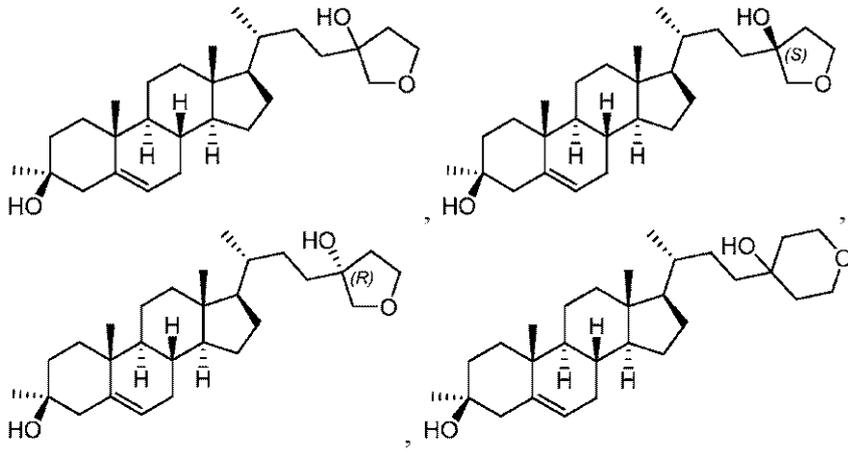
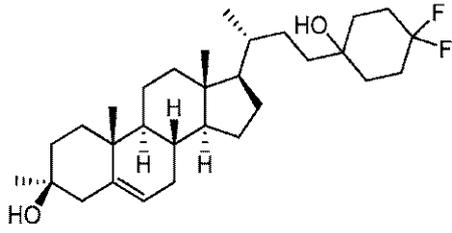
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

40

50

【化 9 4】



10

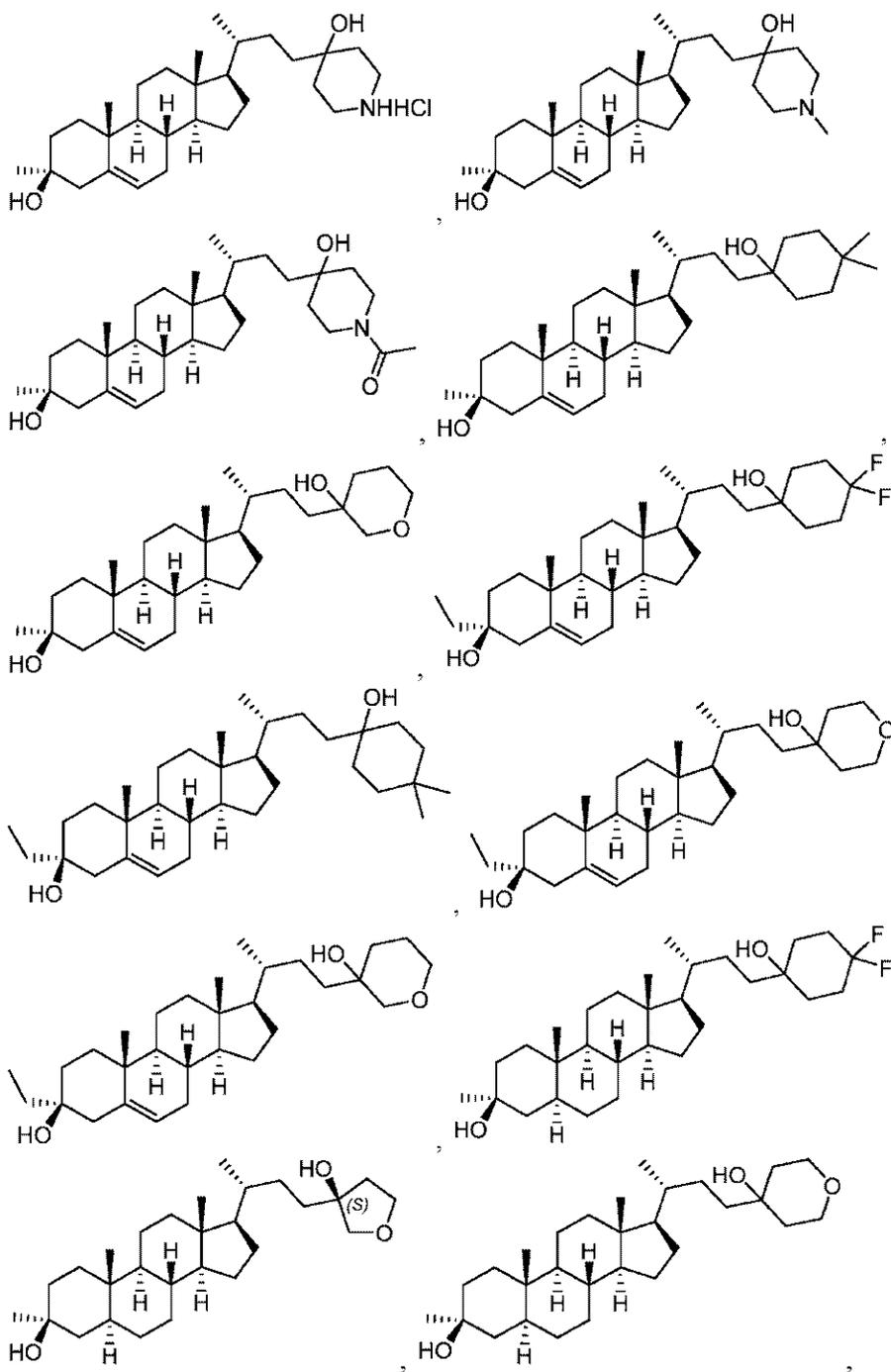
20

30

40

50

【化 9 5】



10

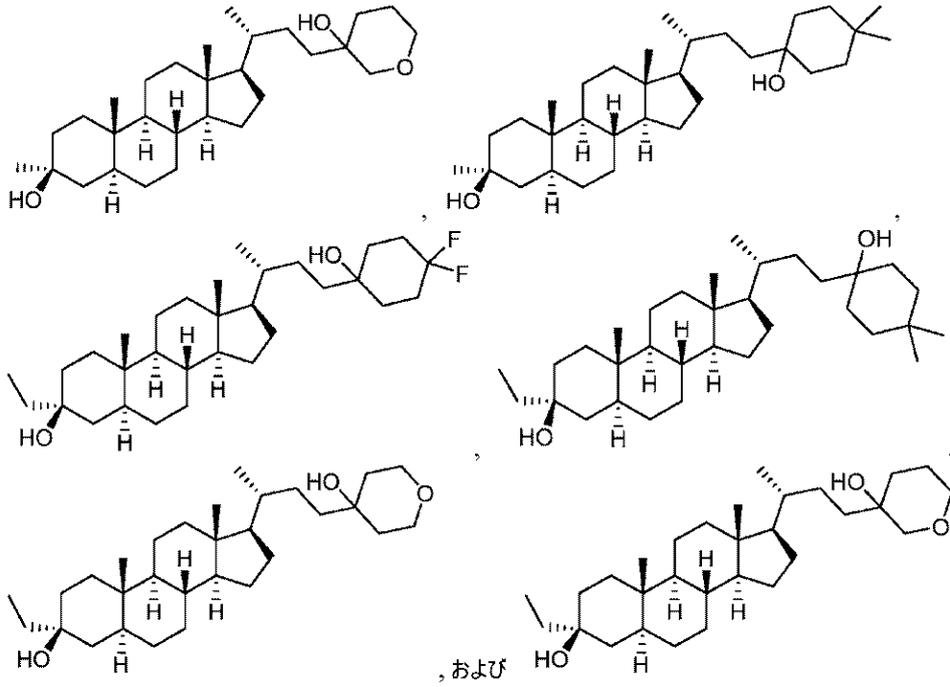
20

30

40

50

【化 9 6】



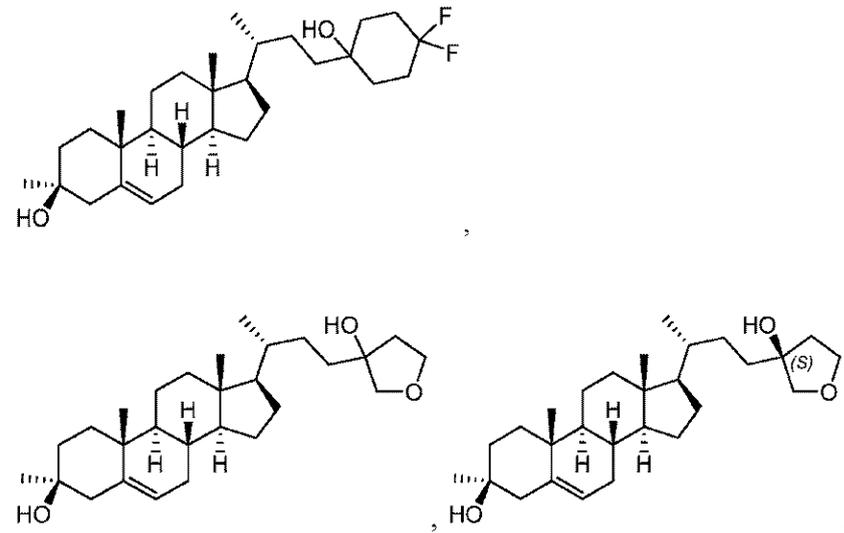
10

20

から選択される化合物。

【請求項 1 3】

【化 9 7】

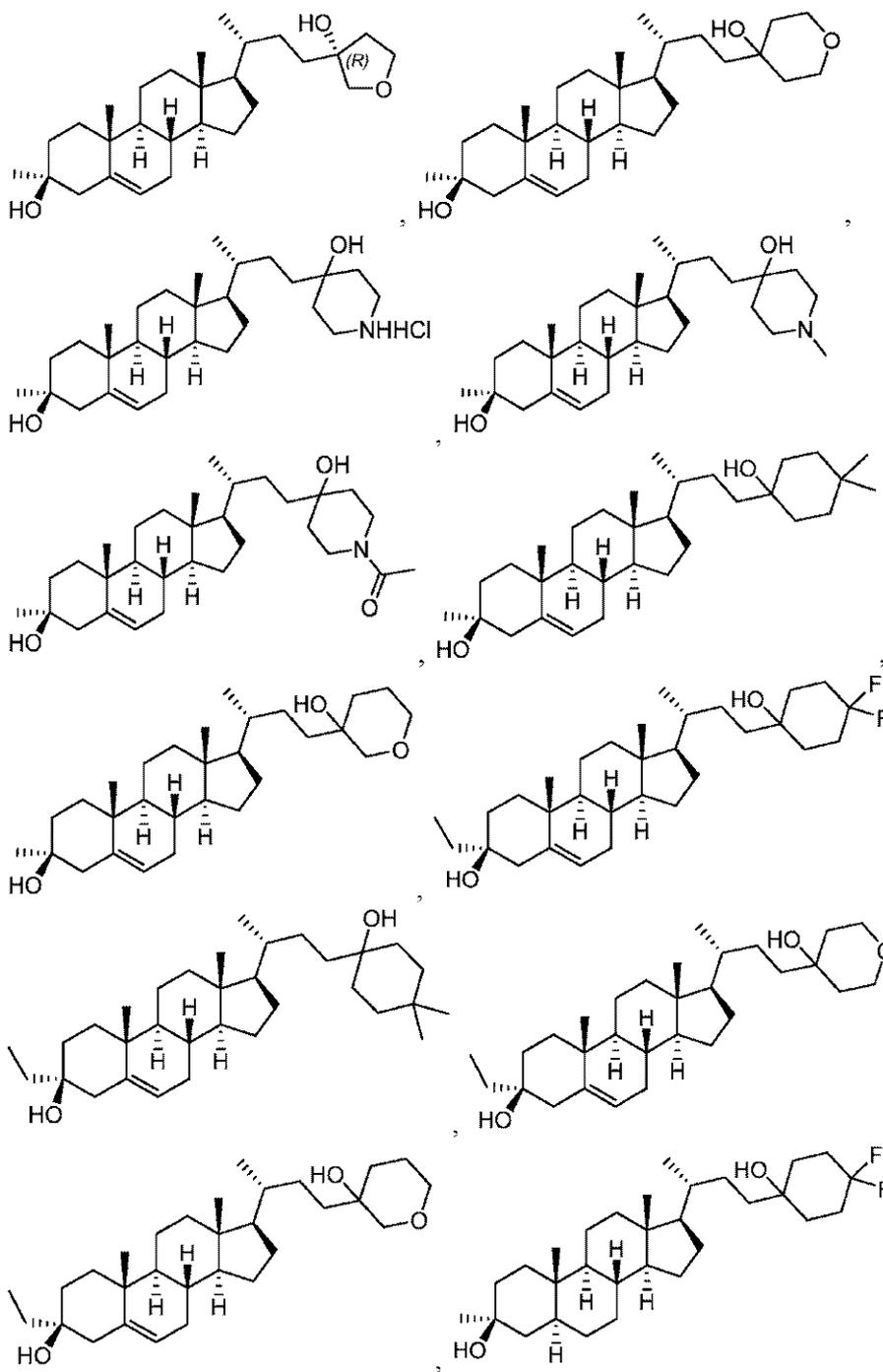


30

40

50

【化 9 8】



10

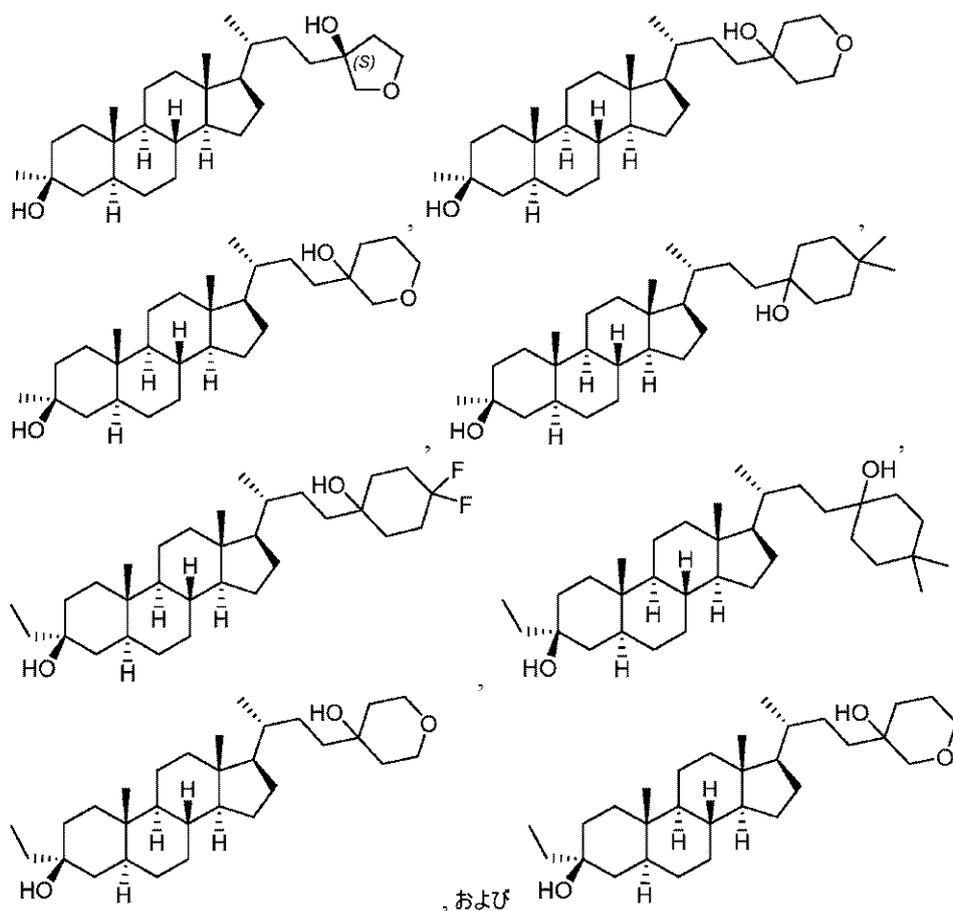
20

30

40

50

【化 9 9】



10

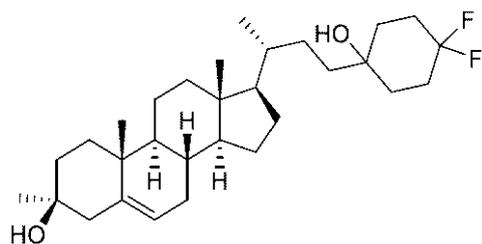
20

から選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

【化 1 0 0】



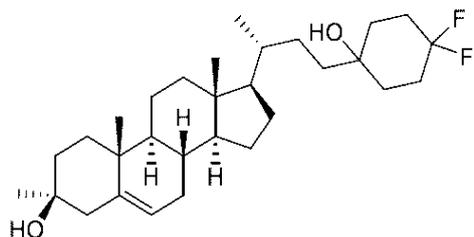
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、

【化 1 0 1】



40

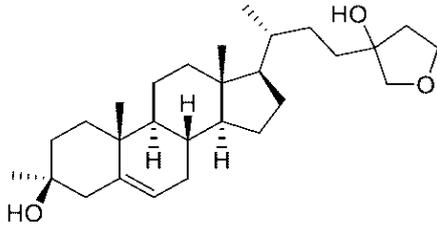
50

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 6】

前記化合物が、

【化 1 0 6】



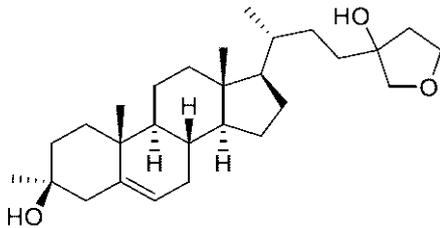
10

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記化合物が、

【化 1 0 7】



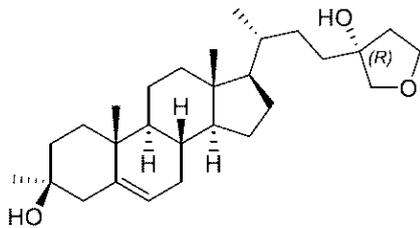
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 8】

前記化合物が、

【化 1 0 8】



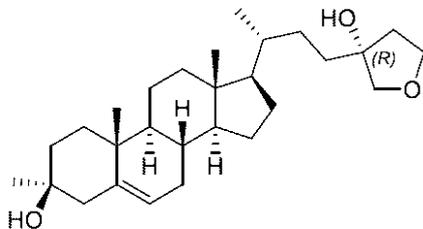
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

前記化合物が、

【化 1 0 9】



40

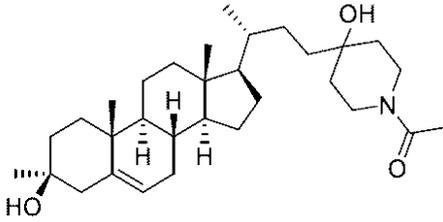
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 0】

前記化合物が、

50

【化 1 1 0】



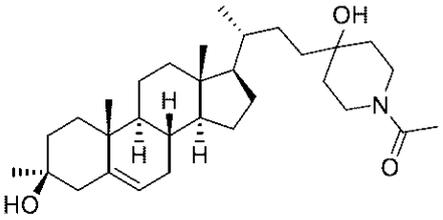
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 2 1】

前記化合物が、

【化 1 1 1】



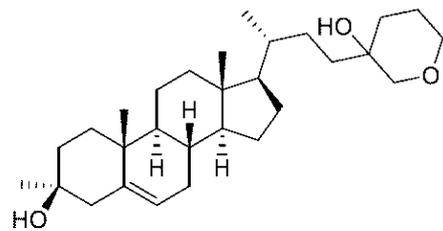
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 2】

前記化合物が、

【化 1 1 2】



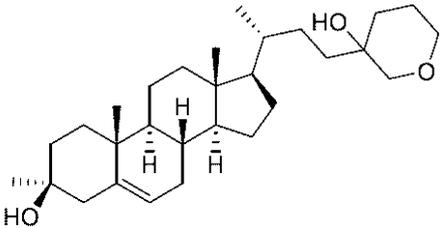
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、

【化 1 1 3】



40

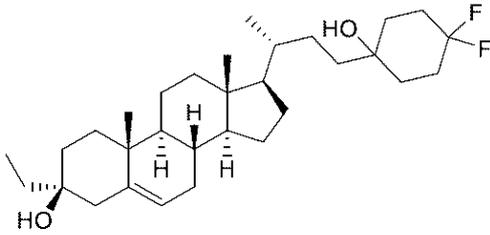
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 4】

前記化合物が、

50

【化 1 1 4】



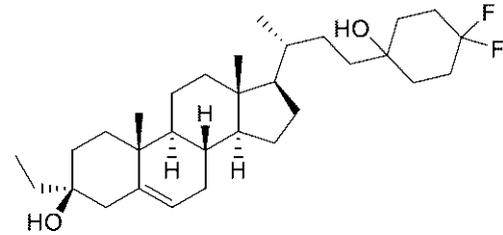
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 2 5】

前記化合物が、

【化 1 1 5】



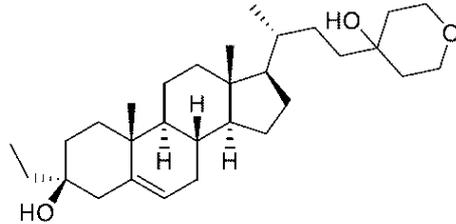
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 6】

前記化合物が、

【化 1 1 6】



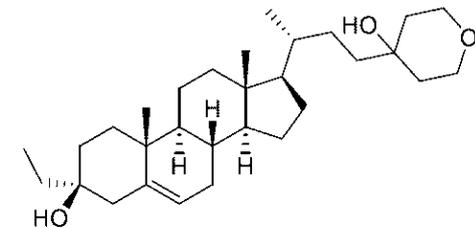
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記化合物が、

【化 1 1 7】



40

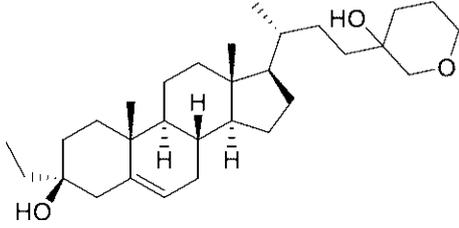
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 8】

前記化合物が、

50

【化 1 1 8】



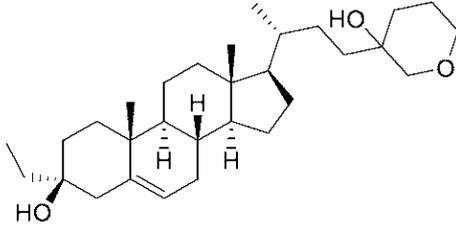
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

前記化合物が、

【化 1 1 9】



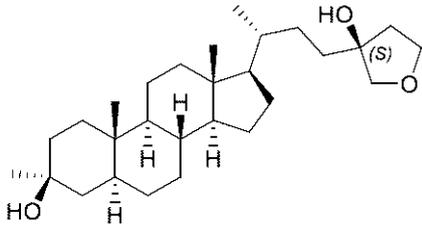
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 0】

前記化合物が、

【化 1 2 0】



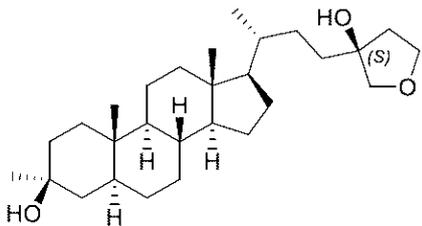
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

前記化合物が、

【化 1 2 1】



40

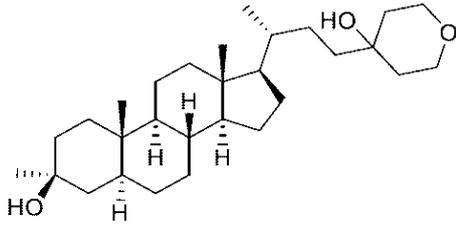
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 2】

前記化合物が、

50

【化 1 2 2】



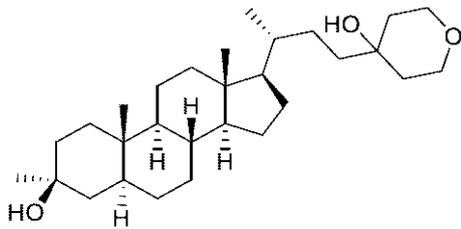
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 3 3】

前記化合物が、

【化 1 2 3】



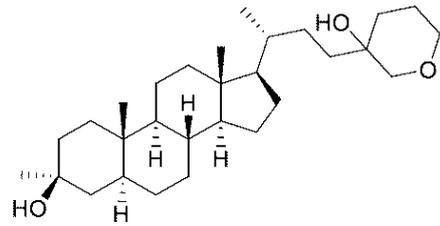
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 4】

前記化合物が、

【化 1 2 4】



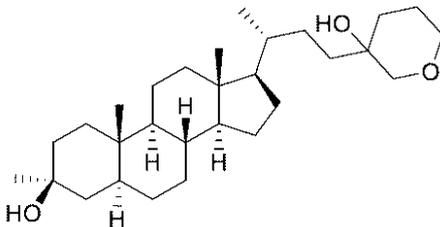
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

前記化合物が、

【化 1 2 5】



40

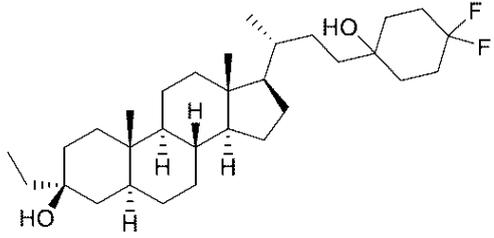
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 6】

前記化合物が、

50

【化 1 2 6】



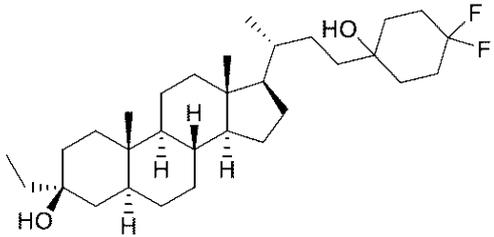
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 3 7】

前記化合物が、

【化 1 2 7】



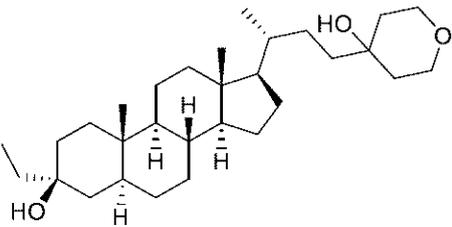
20

である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 8】

前記化合物が、

【化 1 2 8】



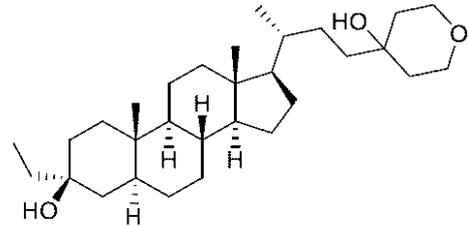
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

前記化合物が、

【化 1 2 9】



40

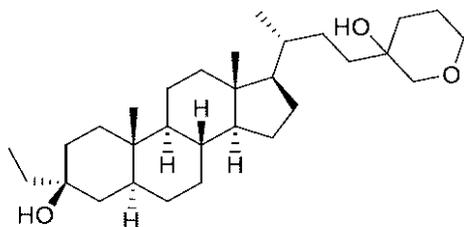
である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 0】

前記化合物が、

50

【化 1 3 0】

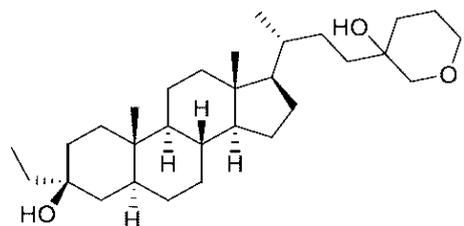


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記化合物が、

【化 1 3 1】



である、請求項 1 3 に記載の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、および 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 1 1、1 3、1 5、1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7、3 9、および 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 4】

被験体において鎮静または麻酔を誘導する方法における使用のための、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 5】

障害を処置または予防する方法における使用のための、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の薬学的組成物であって、前記障害は、胃腸（GI）障害、GI管に影響を与える構造障害、肛門の障害、結腸ポリープ、がん、大腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、糖尿病、ステロール合成障害または代謝障害である、薬学的組成物。

【請求項 4 6】

被験体において CNS 関連状態を処置または予防する方法における使用のための、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 7】

前記 CNS 関連状態は、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、双極性障害、気分変動性障害、自殺傾向、統合失調症または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、神経発達障害、多発性硬化症、ステロール合成障害、疼痛、ある医学的状態に対して二次的な脳障害、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害、視覚障害、聴覚障害、または耳鳴である、請求項 4 6 に記載の使用のための、薬学的組成物。

【請求項 4 8】

前記 CNS 関連状態は、ステロール合成障害である、請求項 4 6 に記載の使用のための、薬学的組成物。

【請求項 4 9】

10

20

30

40

50

スミス・レムリ・オピッツ症候群 (S L O S)、デスモステロローシス、シトステロール血症、脳髄黄色腫症 (C T X)、メバロン酸キナーゼ欠損症候群 (M K D)、S C 4 M O L 遺伝子変異 (S M O 欠損症)、ニーマン・ピック病、またはフェニルケトン尿症に関連する自閉症障害を処置または予防する方法における使用のための、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本願は、2016年4月1日に出願された米国出願第62/317,002号に対する優先権を主張し、この米国仮出願の全体が、参照によって本明細書中に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

NMDAレセプターは、NR1、NR2、および/またはNR3サブユニットを含むヘテロメリック複合体であり、外因性リガンドおよび内因性リガンドのための異なる認識部位を有する。これらの認識部位は、グリシンのための結合部位ならびにグルタミン酸アゴニストおよびモジュレーターを含む。NMDAレセプターは、末梢組織およびCNSにおいて発現され、ここで興奮性シナプス伝達に参与する。これらのレセプターを活性化すると、状況によってはシナプス可塑性に参与し、他の場合には興奮毒性に参与する。これらのレセプターは、グルタメートとグリシンとの結合後にCa²⁺を受け入れるリガンド依存性イオンチャネルであり、そして興奮性神経伝達および正常なCNS機能にとって基本的である。これらのレセプターの正のモジュレーターは、認知増強剤として、およびグルタミン酸作動性伝達が低下または欠損している精神障害の治療において潜在的な臨床用途を有する治療剤として有用であり得る(例えば、Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325を参照のこと)。対照的に、これらのレセプターの負のモジュレーターは、グルタミン酸作動性伝達が病理学的に増加している精神医学的障害(例えば、治療抵抗性うつ病)の治療において潜在的な臨床用途を有する治療薬として有用であり得る。

20

オキシステロールは、NMDAレセプター機能のモジュレーターである、コレステロールアナログである。NMDAの発現および機能に関連する状態の予防および治療のためにNMDAレセプターを調節する新規なオキシステロールが必要とされている。本明細書に記載の化合物、組成物および方法は、この目的に向けられている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

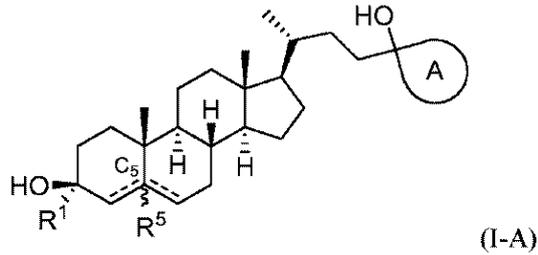
【0004】

発明の要旨

本明細書中で、広範な障害(NMDAにより媒介される障害が挙げられるが、これに限定されない)を予防および/または処置するために有用な、新規なオキシステロールが提供される。さらに、本発明の化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこれらの使用および処置の方法が提供される。

1つの局面において、式(I-A)：

【化 1】



による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (I - A) において：A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリル（例えば、非置換または置換されたカルボシクリルまたはヘテロシクリル、例えば、少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子）で置換されたヘテロシクリル）であり；R¹ は、C₁ ~ 6 アルキル（例えば、- CH₃ または - CH₂ CH₃）であり；R⁵ は、存在しないかまたは水素であり；

10

【化 2】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 3】

====

が二重結合である場合、他方の

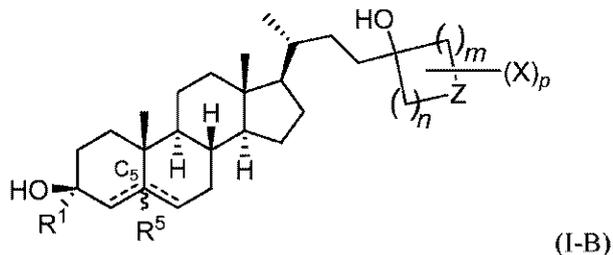
【化 4】

====

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない。

1 つの局面において、式 (I - B)：

【化 5】



による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (I - B) において：R¹ は、水素または C₁ ~ 6 アルキル（例えば、- CH₃ または - CH₂ CH₃）であり；R⁵ は、存在しないかまたは水素であり；Z は、- C (R^A)₂ -、- NR^B -、- O -、または - S - であり；X は、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、または - OR^C であり；R^A は、水素、ハロゲン、または C₁ ~ 6 アルキルであり；R^B は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) R^C、- C (O) OR^C、- C (O) N (R^D)₂、または - S (O)₂ R^C であり；R^C は、水素または C₁ ~ 6 アルキルであり；各 R^D は独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；m は、1、2、および 3 から選択される整数であり；n は、1、2、および 3 から選択される整数であり；p は、0、1、2、3、4、および 5 から選択される整数であり；そして

40

【化 6】

====

50

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 7】

====

が二重結合である場合、他方の

【化 8】

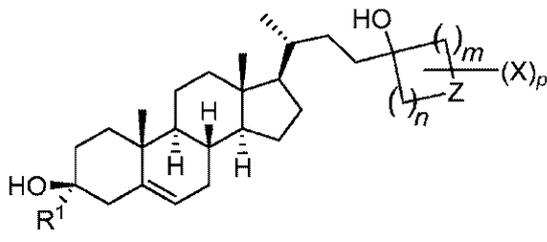
====

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない。

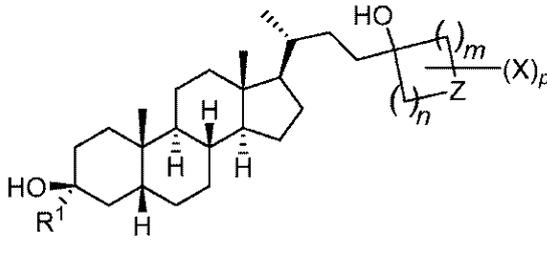
いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II - A)、式 (II - B)、または式 (II - C) :

10

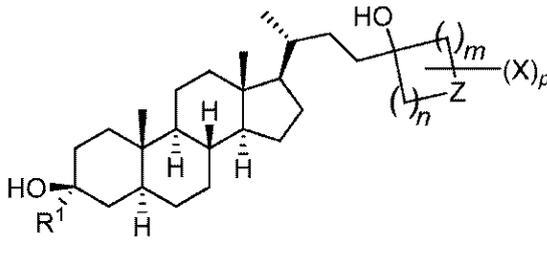
【化 9】



20



30



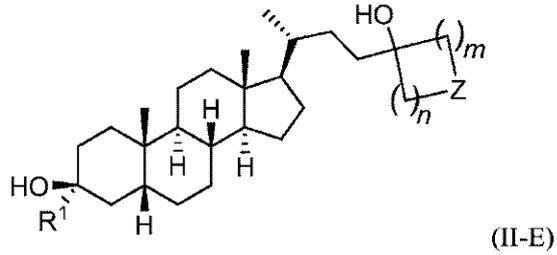
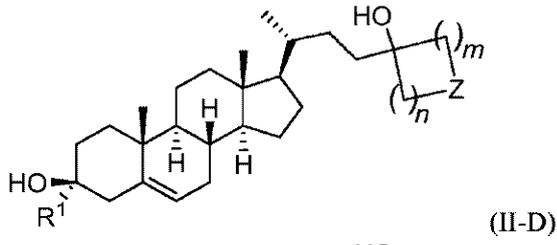
の化合物である。

いくつかの実施形態において、p は、0、1、または 2 から選択される整数である。いくつかの実施形態において、p は 0 である。いくつかの実施形態において、p は 1 である。いくつかの実施形態において、p は 1 であり、そして X はハロゲンである。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II - D)、式 (II - E)、または式 (II - F) :

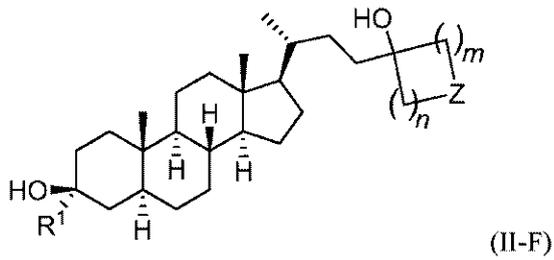
40

【化 1 0】



10

【化 1 1】

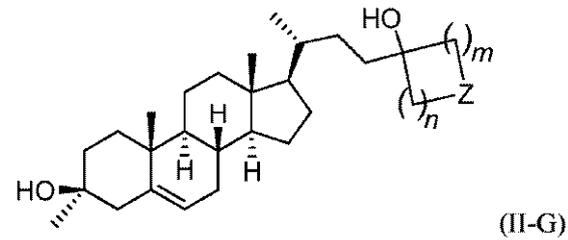


20

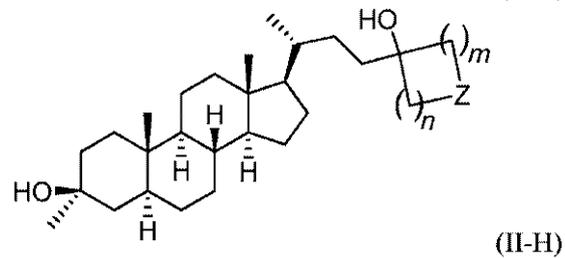
の化合物である。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II-G) または式 (II-H) :

【化 1 2】



30



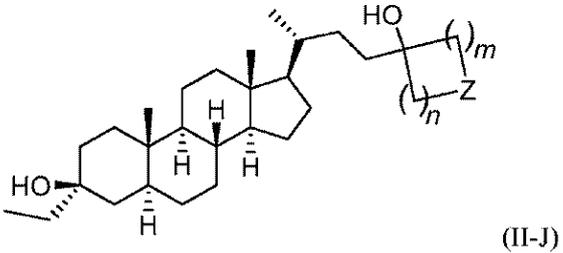
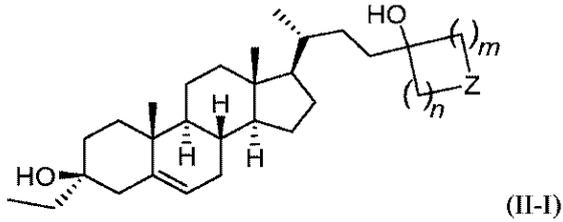
40

の化合物である。

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

50

【化 1 3】



10

の化合物である。

いくつかの実施形態において、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ である。

いくつかの実施形態において、 Z は、 $-C(R^A)_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^B-$ である。あるいは、 Z は $-CH_2-$ である。あるいは、 Z は O である。あるいは、 Z は $-NR^B-$ であり、ここで R^B は、 $-NH-$ 、 $-N-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-$ 、または $-NC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^A はハロゲン（例えば、 $-F$ ）である。いくつかの実施形態において、 Z は、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-C(CH_3)_2-$ である。

20

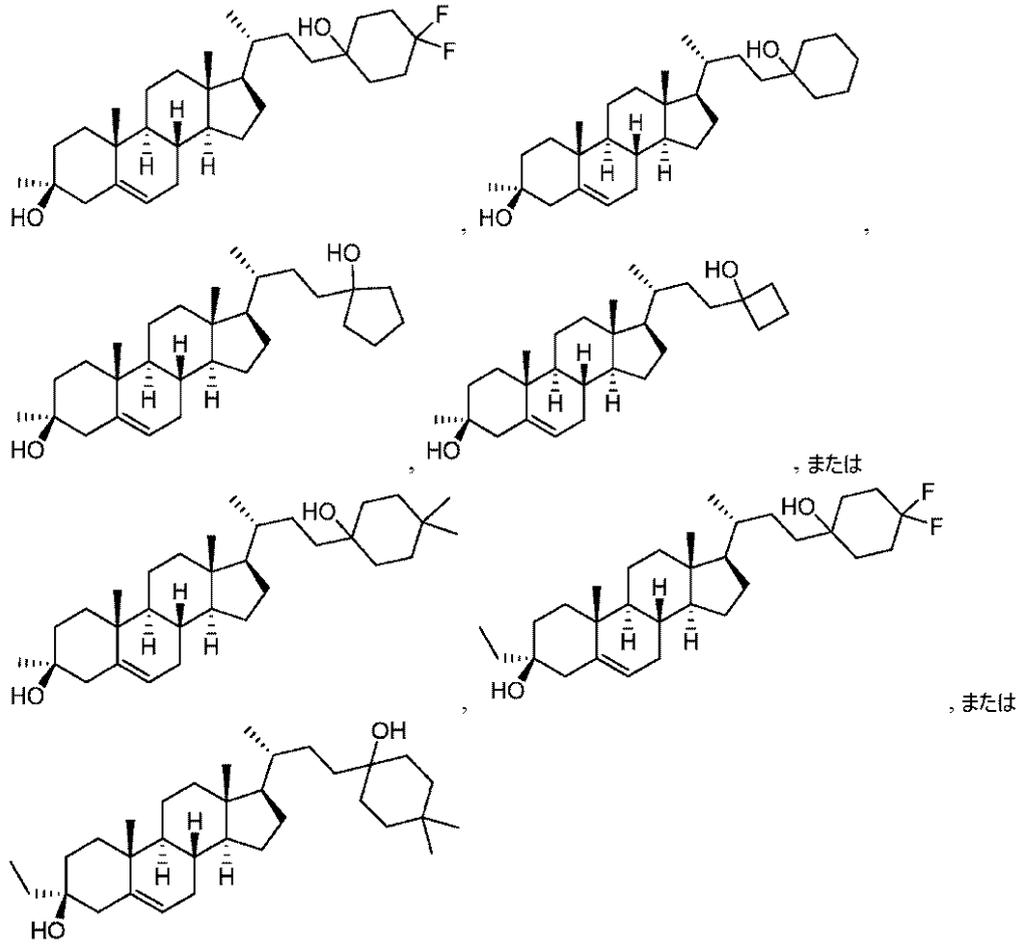
いくつかの実施形態において、この化合物は：

30

40

50

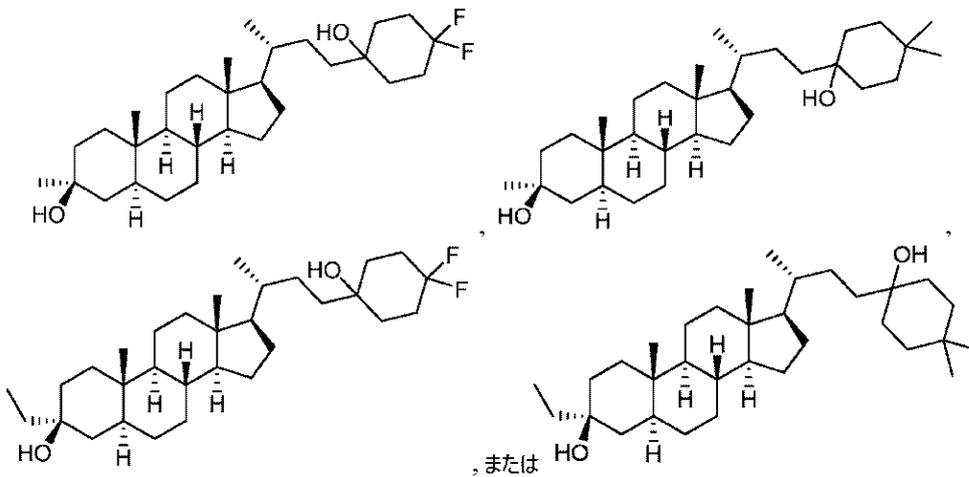
【化 1 4】



である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 1 5】

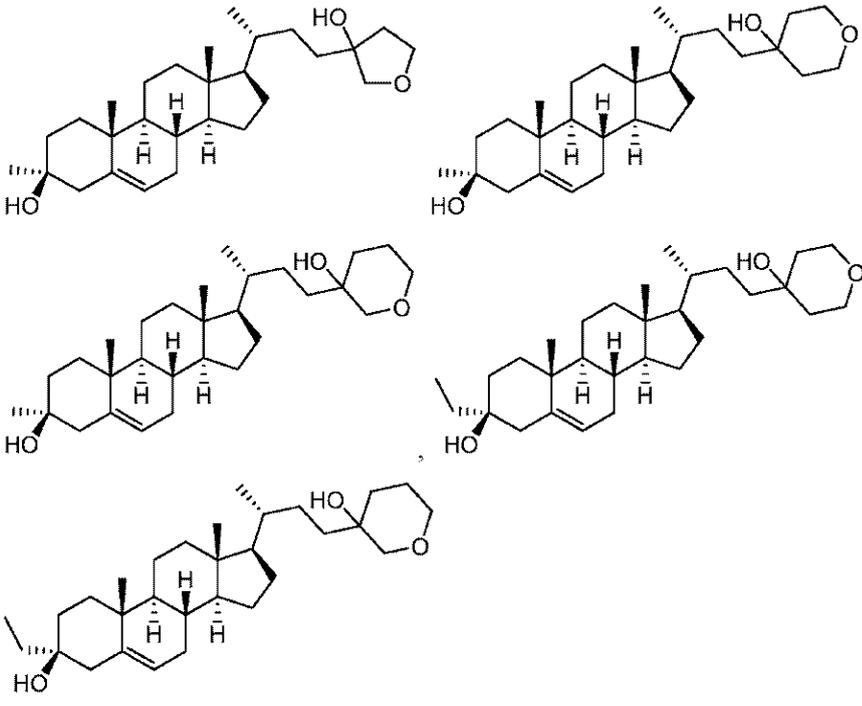


である。

いくつかの実施形態において、Zは、-O-または-NR^B-である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化16】



10

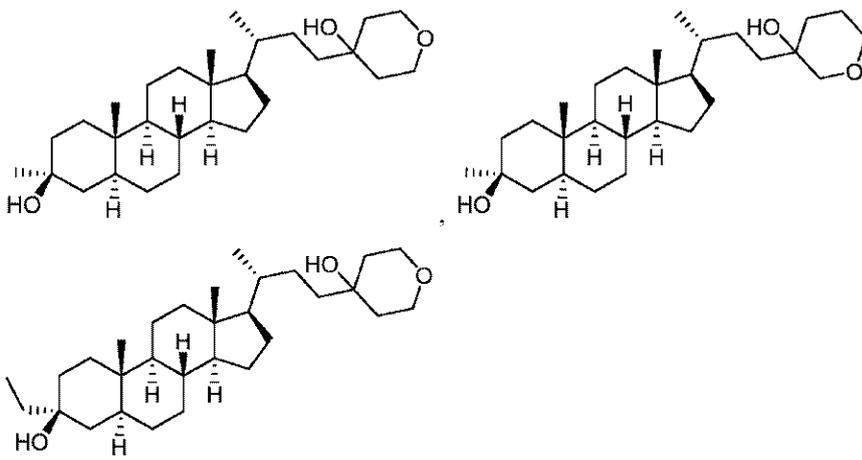
,または

20

である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化17】



30

,または

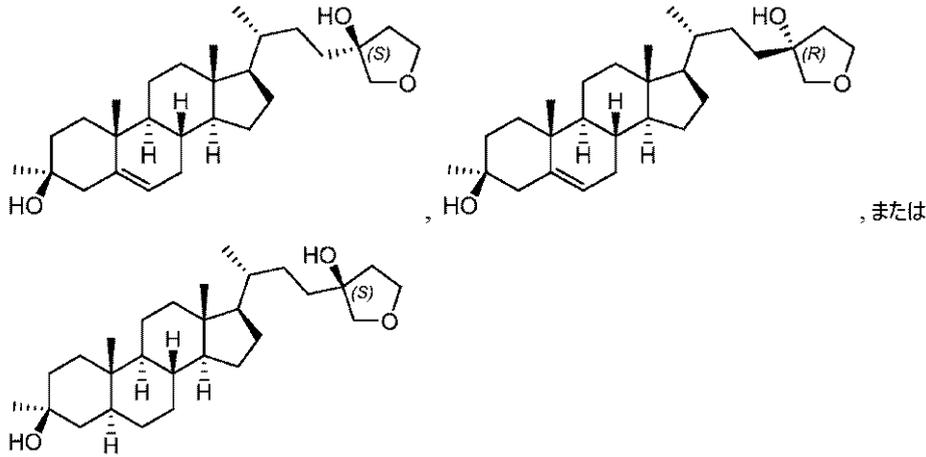
である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

40

50

【化18】



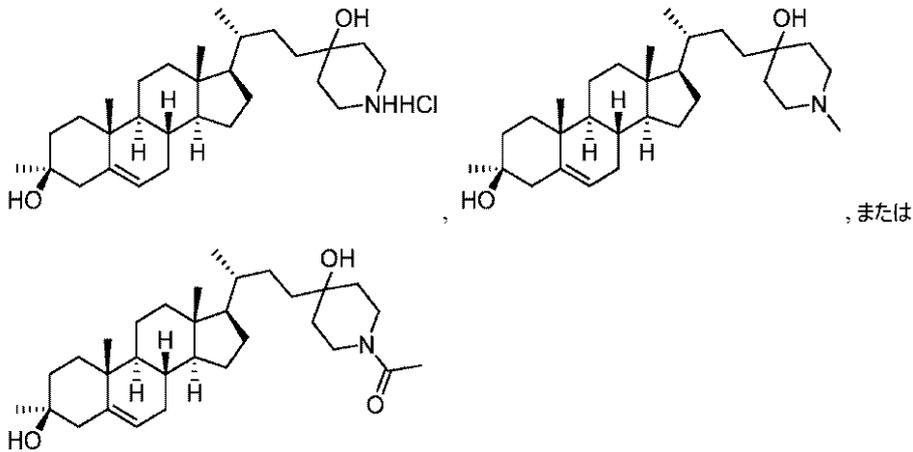
10

である。

いくつかの実施形態において、Zは、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または $-NAc-$ である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化19】



20

30

である。

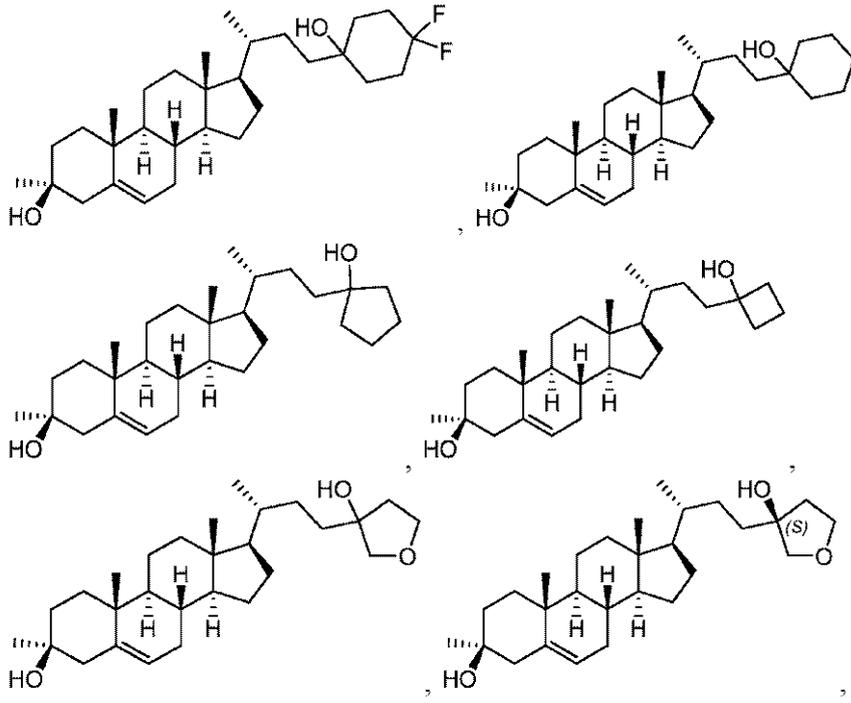
いくつかの実施形態において、Zは $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-C(CH_3)_2-$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-CF_2-$ である。いくつかの実施形態において、mは1であり、nは2であり、そしてZは $-O-$ である。いくつかの実施形態において、mは2であり、そしてnは2である。いくつかの実施形態において、mは3であり、そしてnは1である。いくつかの実施形態において、mは3であり、nは1であり、そしてZは $-O-$ である。いくつかの実施形態において、mは2であり、nは2であり、そしてZは、 $-O-$ または $-NR^B-$ である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

40

50

【化 2 0】



10

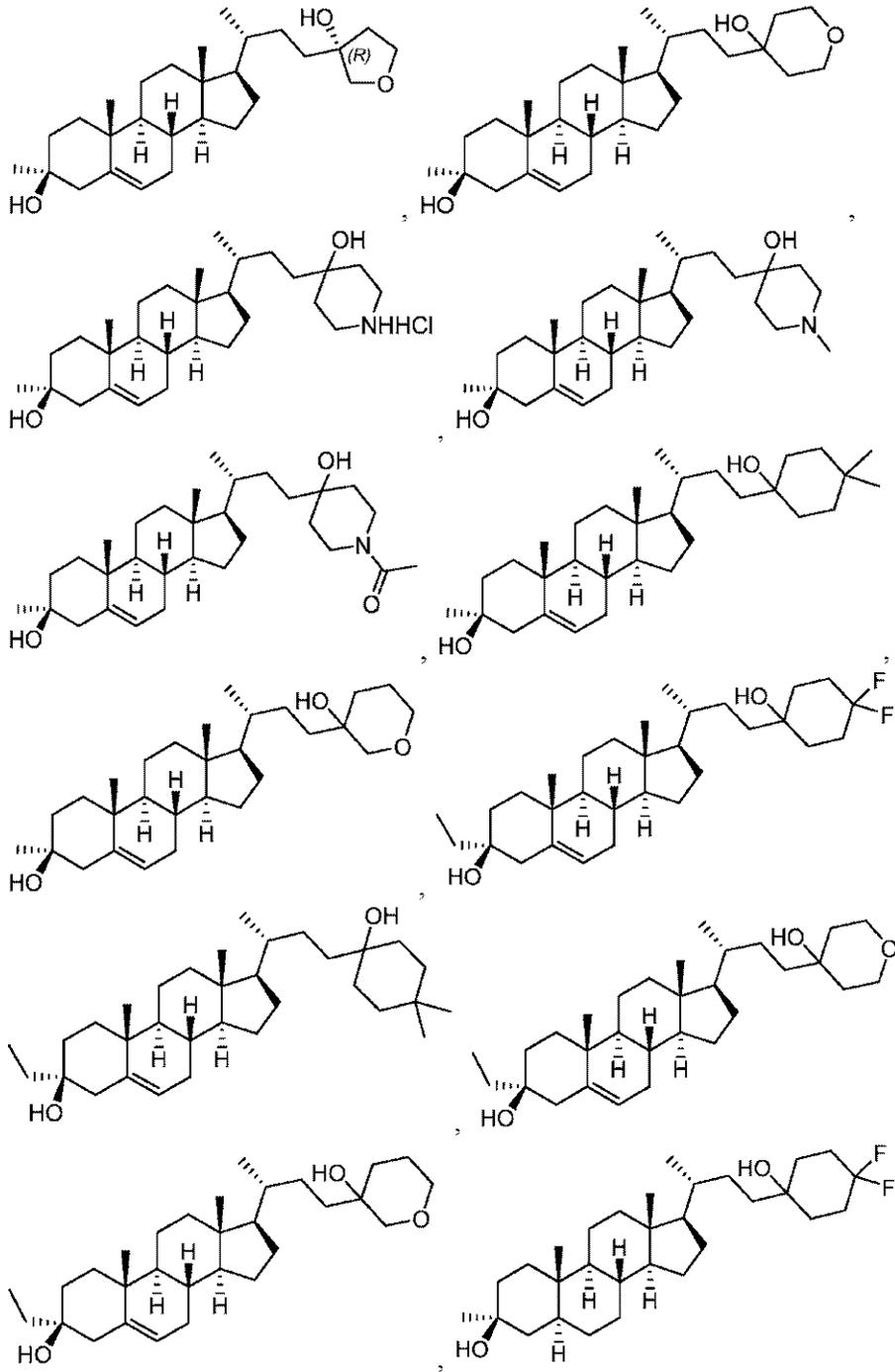
20

30

40

50

【化 2 1】



10

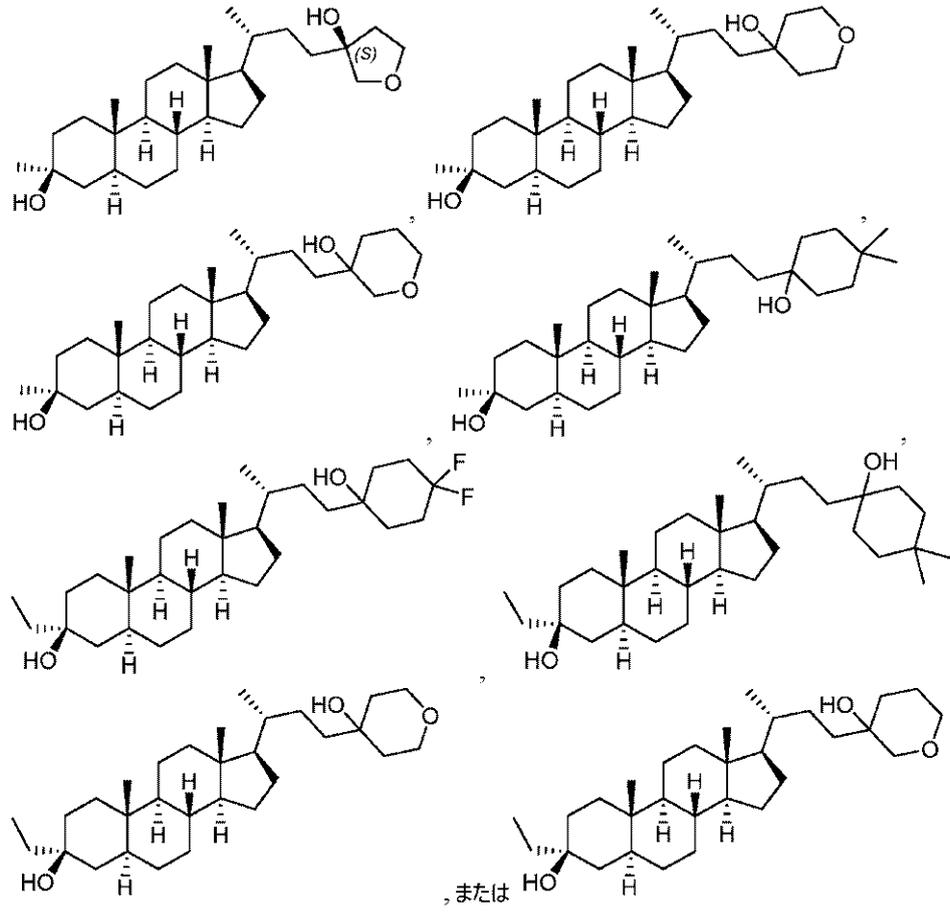
20

30

40

50

【化 2 2】



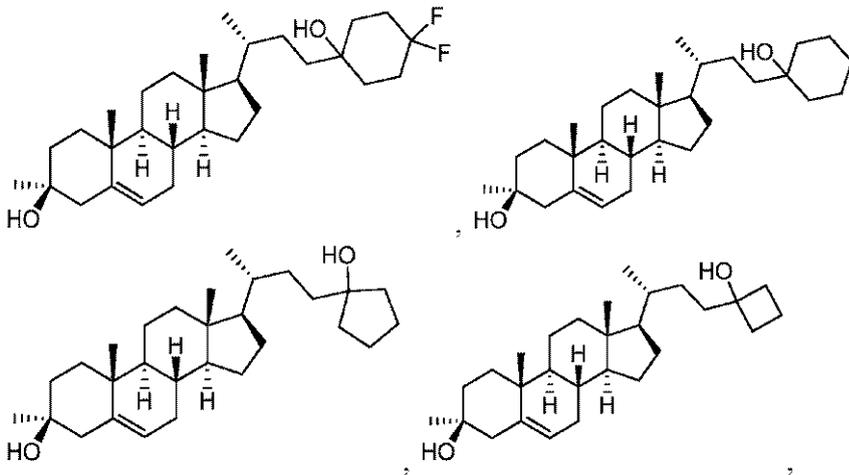
10

20

である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 2 3】

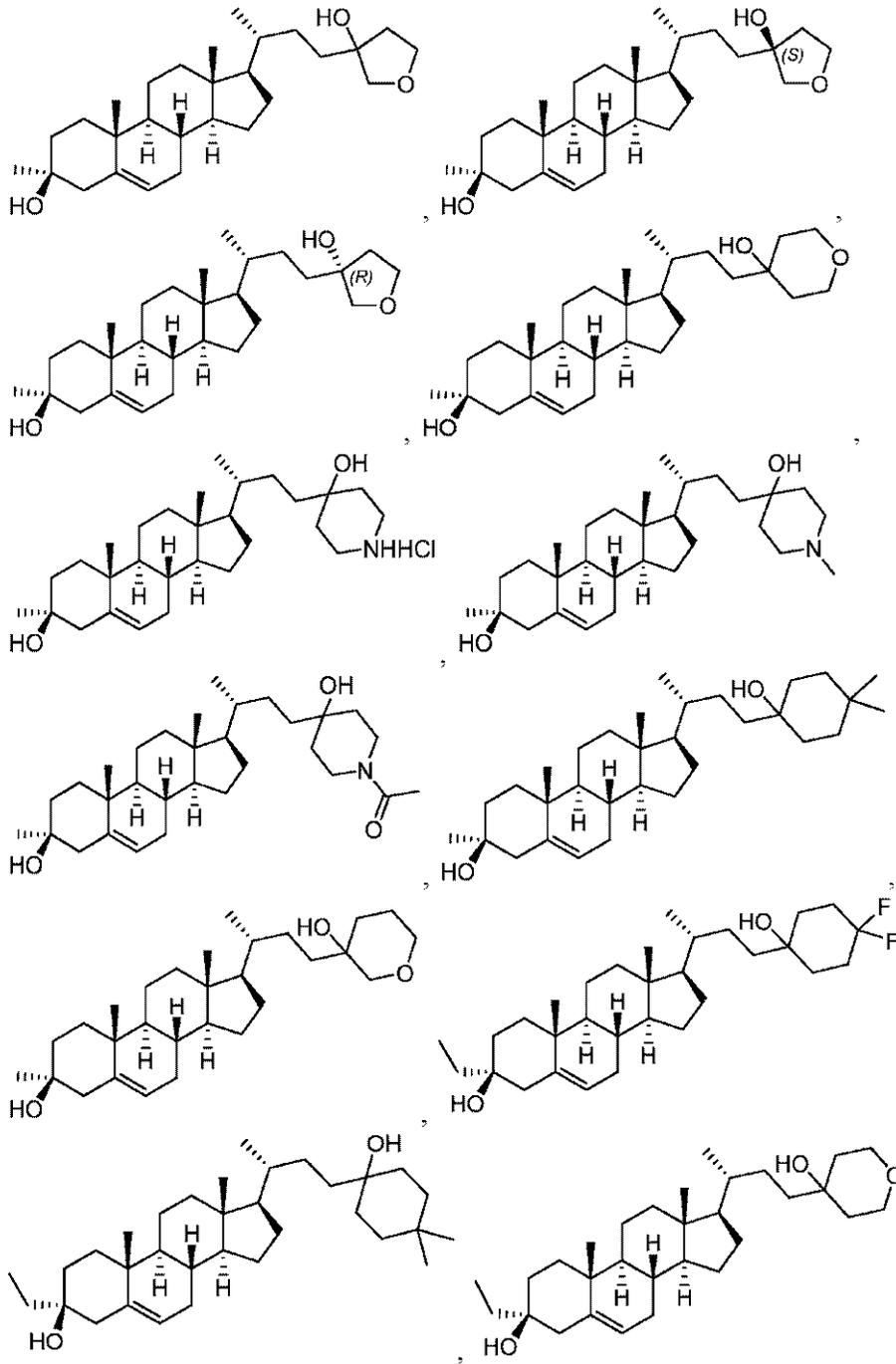


30

40

50

【化 2 4】



10

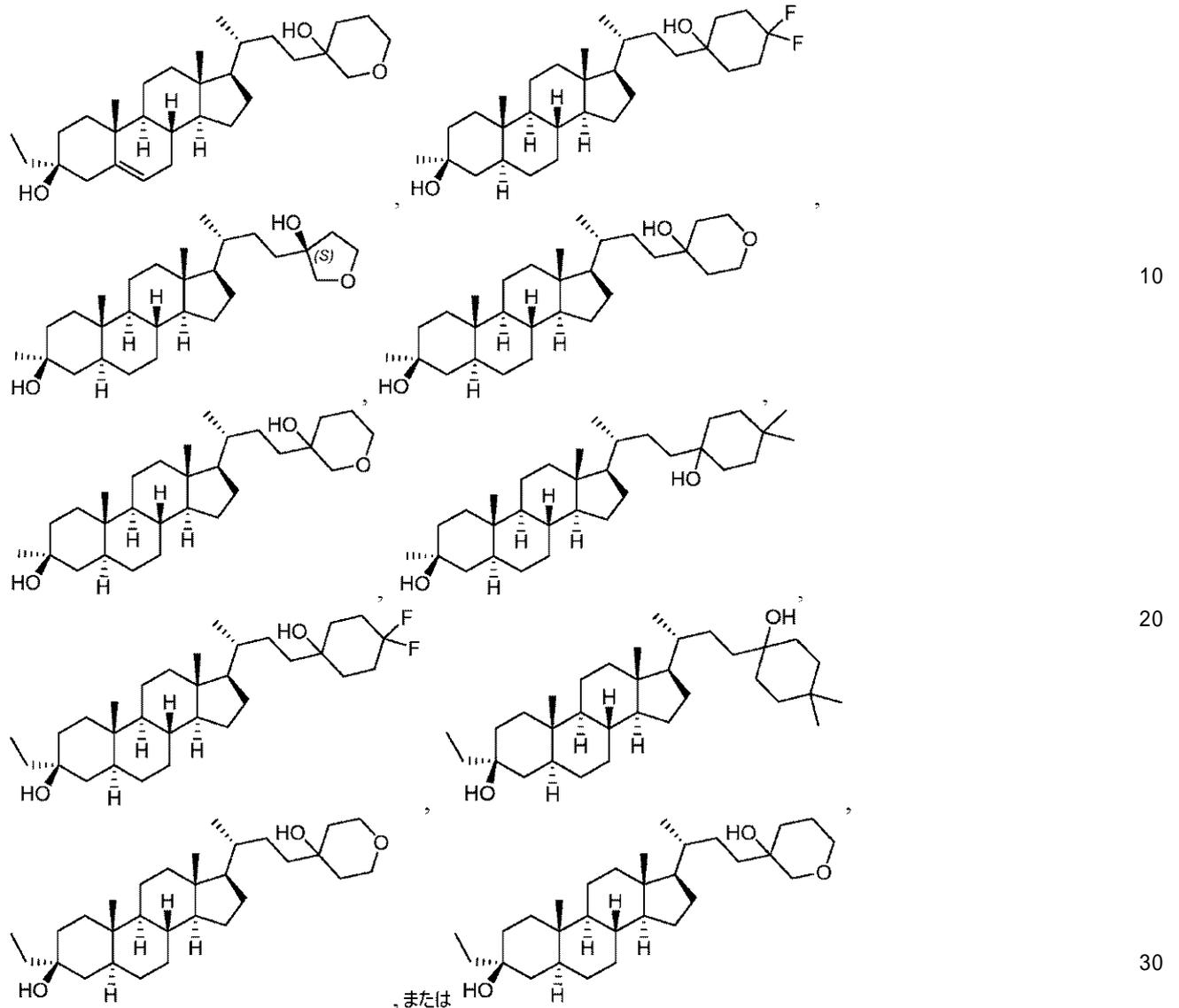
20

30

40

50

【化 2 5】



の薬学的に受容可能な塩である。

【0005】

1つの局面において、本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（II - I）、もしくは（II - J））、またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物が本明細書中に提供される。

別の局面において、鎮静または麻酔を誘導する方法が本明細書中に提供され、その方法は、有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（II - I）、もしくは（II - J））、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を被験体に投与することを含む。

【0006】

1つの局面において、本明細書中に記載される障害を処置するためまたは予防するための方法が本明細書中に提供され、その方法は、その処置または予防を必要とする被験体に、有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（II - I）、もしくは（II - J））、またはその

薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を投与することを含む。

【0007】

いくつかの実施形態において、この障害は胃腸（GI）障害であり、例えば、便秘症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害（structural disorders）、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、大腸炎である。

【0008】

いくつかの実施形態において、障害は、炎症性腸疾患である。

【0009】

いくつかの実施形態において、障害は、がん、糖尿病またはステロイド合成障害である。

【0010】

いくつかの実施形態において、障害は、代謝障害である。

【0011】

1つの局面において、CNS関連状態を処置するためまたは予防するための方法であって、その処置または予防を必要とする被験体に有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J））、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を投与する工程を含む、方法が、本明細書中に提供される。

【0012】

いくつかの実施形態において、このCNS関連状態は、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、および社会恐怖が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつ）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向が挙げられる）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群、結節性脳硬化症複合体（Tuberous Sclerosis complex）が挙げられる）、多発性硬化症、ステロイド合成障害、疼痛（急性疼痛および慢性疼痛が挙げられる）、ある医学的状态に対して二次的な脳障害（肝性脳障害および抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、発作性障害（seizure disorder）（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病（Dravet's disease）が挙げられる）、脳卒中、外傷性脳損傷（traumatic brain injury）、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、視覚障害、聴覚障害、ならびに耳鳴である。

【0013】

いくつかの実施形態において、障害は、ステロイド合成障害である。

【0014】

1つの局面において、スミス・レムリ・オピッツ症候群（SLOS）、デスモステロロシス（Desmosterolosis）、シトステロール血症、脳腱黄色腫症（CTX）、メバロン酸キナーゼ欠損症候群（MKD）、SC4MOL遺伝子変異（SMO欠損症）、ニーマン・ピック病、フェニルケトン尿症に関連する自閉症障害を処置するためまたは予防するための方法が、本明細書中に提供され、その方法は、その処置または予防を必要とする被験体に、有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J））、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0015】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、障害は、がん、糖尿病またはステロール合成障害である。
【0016】

ある局面において、CNS関連状態を処置するためまたは予防するための方法であって、その処置または予防を必要とする被験体に有効量の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J））、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはその薬学的組成物を投与する工程を含む、方法が、本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、このCNS関連状態は、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、および社会恐怖が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつ）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向が挙げられる）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群、結節性脳硬化症複合体が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、疼痛（急性疼痛および慢性疼痛が挙げられる）、ある医学的状态に対して二次的な脳障害（肝性脳障害および抗NMDAレセプター脳炎が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病が挙げられる）、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）、視覚障害、聴覚障害、ならびに耳鳴である。

定義

化学的定義

【0017】

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

【0018】

本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得るので、様々な異性体、例えば、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物（ラセミ混合物、および1つ以上の立体異性体に濃縮された混合物を含む）の形態であり得る。異性体は、当業者に公知の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）によって混合物から単離され得るか；または好ましい異性体が、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill

, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel 編者, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。本発明はさらに、本明細書中に記載される化合物を、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、およびあるいは様々な異性体の混合物として、含む。

【0019】

1つの実施形態において、本明細書中に記載される立体異性体は、その化合物について図示される立体異性体形態が富化されている。例えば、立体異性体は、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率を有し得る。

10

【0020】

ある範囲の値が列挙される場合、その範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁~6アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~6、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₂~6、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₃~6、C₃~5、C₃~4、C₄~6、C₄~5、およびC₅~6のアルキルを包含すると意図される。

【0021】

以下の用語は、それに関して以下に提示される意味を有することを意図され、そして本明細書および本発明の意図される範囲を理解する際に有用である。本発明（これは、化合物、このような化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこのような化合物および組成物を使用する方法を包含し得る）を説明する場合、以下の用語は、存在する場合、他に示されない限り、以下の意味を有する。本明細書中に記載される場合、以下に規定される部分のいずれかは、種々の置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義は、以下に記載されるようなそれらの範囲内の置換された部分を包含することを意図されることもまた、理解されるべきである。他に記載されない限り、用語「置換（された）」は、以下に記載されるように定義される。用語「基」および「ラジカル」は、本明細書中で使用される場合、交換可能であると考えられ得ることが、さらに理解されるべきである。冠詞「a」および「an」は、その冠詞の文法上の目的語が1つまたはより多い（すなわち、少なくとも1つである）ことを指すために本明細書中で使用され得る。例として、「アナログ（an analogue）」は、1つのアナログまたはより多いアナログを意味する。

20

30

【0022】

「脂肪族」とは、本明細書中で定義されるような、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはカルボシクリル基をいう。

【0023】

「アルキル」とは、1個~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル（「C₁~20アルキル」）をいう。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~12個の炭素原子を有する（「C₁~12アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~10個の炭素原子を有する（「C₁~10アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~9個の炭素原子を有する（「C₁~9アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~8個の炭素原子を有する（「C₁~8アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~7個の炭素原子を有する（「C₁~7アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~6個の炭素原子を有する（本明細書中で「低級アルキル」とも称される「C₁~6アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~5個の炭素原子を有する（「C₁~5アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~4個の炭素原子を有する（「C₁~4アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~3個の炭素原子を有する（「C₁~3アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~2個の炭素原子を有する（「C₁~2ア

40

50

ルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「C₁アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2個~6個の炭素原子を有する(「C_{2~6}アルキル」)。C_{1~6}アルキル基の例としては、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソ-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、第三級アミル(C₅)およびn-ヘキシル(C₆)が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n-ヘプチル(C₇)、n-オクチル(C₈)などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換アルキル」)か、または1つ以上の置換基；例えば、1個~5個の置換基、1個~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される(「置換アルキル」)。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換C_{1~10}アルキル(例えば、-CH₃)である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換C_{1~10}アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、またはi-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)が挙げられる。

【0024】

「アルキレン」とは、2個の水素が除去されて二価のラジカルを与え、そして置換されていても置換されていなくてもよい、アルキル基をいう。非置換アルキレン基としては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、ブチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、ペンチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、およびヘキシレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキレン基(例えば、1個またはより多くのアルキル(メチル)基で置換されている)としては、置換メチレン(-CH(CH₃)-)、(-C(CH₃)₂-)、置換エチレン(-CH(CH₃)CH₂-)、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、および置換プロピレン(-CH(CH₃)CH₂CH₂-)、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)などが挙げられるが、これらに限定されない。炭素の範囲または数が特定のアルキレン基に関して提供されている場合、この範囲または数は、直鎖の炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数をいうことが理解される。アルキレン基は、本明細書中に記載されるような1個またはより多くの置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0025】

「アルケニル」とは、2個~20個の炭素原子、1個またはより多くの炭素-炭素二重結合(例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素-炭素二重結合)、および必要に応じて、1個またはより多くの炭素-炭素三重結合(例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素-炭素三重結合)を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル(「C_{2~20}アルケニル」)をいう。特定の実施形態において、アルケニルは、三重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~10個の炭素原子を有する(「C_{2~10}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~9個の炭素原子を有する(「C_{2~9}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~8個の炭素原子を有する(「C_{2~8}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~7個の炭素原子を有する(「C_{2~7}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~6個の炭素原子を有する(「C_{2~6}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~5個の炭素原子を有する(「C_{2~5}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~4個の炭素原子を有する(「C_{2~4}アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~3個の炭素原子を有する(「C_{2~3}ア

10

20

30

40

50

ルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブテニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブテニル）。C₂~4アルケニル基の例としては、エテニル（C₂）、1-プロペニル（C₃）、2-プロペニル（C₃）、1-ブテニル（C₄）、2-ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂~6アルケニル基の例としては、上述のC₂~4アルケニル基、ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルケニル」）か、または1つ以上の置換基、例えば、1個~5個の置換基、1個~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換C₂~10アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換C₂~10アルケニルである。

【0026】

「アルキニル」とは、2個~20個の炭素原子、1個またはより多くの炭素-炭素三重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素-炭素三重結合）、および必要に応じて、1個またはより多くの炭素-炭素二重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素-炭素二重結合）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「C₂~20アルキニル」）をいう。特定の実施形態において、アルキニルは、二重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~10個の炭素原子を有する（「C₂~10アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~9個の炭素原子を有する（「C₂~9アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~8個の炭素原子を有する（「C₂~8アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~7個の炭素原子を有する（「C₂~7アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~6個の炭素原子を有する（「C₂~6アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~5個の炭素原子を有する（「C₂~5アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~4個の炭素原子を有する（「C₂~4アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~3個の炭素原子を有する（「C₂~3アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。C₂~4アルキニル基の例としては、エチニル（C₂）、1-プロピニル（C₃）、2-プロピニル（C₃）、1-ブチニル（C₄）、2-ブチニル（C₄）などが挙げられるがこれらに限定されない。C₂~6アルケニル基の例としては、上述のC₂~4アルキニル基、ならびにペンチニル（C₅）、ヘキシニル（C₆）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（C₇）、オクチニル（C₈）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキニル」）か、または1つ以上の置換基；例えば、1個~5個の置換基、1個~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換C₂~10アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換C₂~10アルキニルである。

【0027】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはより多く（例えば、1個、2個、3個、または4個）のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をその親鎖中にさらに含み、この1個またはより多くのヘテロ原子は、その親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されており、そして/あるいは1個またはより多くのヘテロ原子は、炭素原子とその親分子との間（すなわち、結合点の間）に挿入されている、本明細書中で定義されるようなアルキル基をいう。特定の実施形態において

、ヘテロアルキル基とは、1個～10個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～10アルキル」）をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～9個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～9アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～8個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～8アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～7個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～7アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～6個の炭素原子および1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₁～6アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～5アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～4アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～3アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁～2アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、2個～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₂～6アルキル」）である。他に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各々の例は独立して、置換されていない（「非置換ヘテロアルキル」）か、または1個もしくはより多くの置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。特定の实施形態において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC₁～10アルキルである。特定の实施形態において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁～10アルキルである。

【0028】

「アリール」とは、6個～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式）の4n+2芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6個、10個または14個の電子を有する）のラジカル（「C₆～14アリール」）をいう。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」；例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つ以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を指摘する。典型的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s -インダセン、s -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレンおよびトリナフタレンから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルを含む。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アリール」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の实施形態において、アリール基は、非置換C₆～14アリールである。ある特定の实施形態において、アリー

10

20

30

40

50

ル基は、置換 C₆ ~ 14 アリールである。

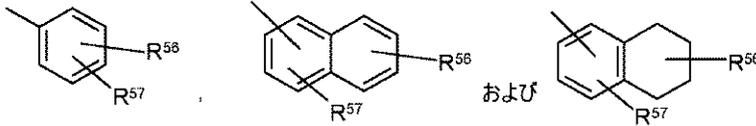
【0029】

ある特定の実施形態において、アリール基は、八口、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ 八口アルキル、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシおよびアミノから選択される基の1つ以上で置換される。

【0030】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる

【化26】



10

ここで、R⁵⁶およびR⁵⁷の一方は、水素であり得、R⁵⁶およびR⁵⁷の少なくとも1つは、各々独立して、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ 八口アルキル、4 ~ 10員ヘテロシクリル、アルカノイル、C₁ ~ C₈ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、NR⁵⁸ COR⁵⁹、NR⁵⁸ SOR⁵⁹、NR⁵⁸ SO₂ R⁵⁹、COOアルキル、COOアリール、CONR⁵⁸ R⁵⁹、CONR⁵⁸ OR⁵⁹、NR⁵⁸ R⁵⁹、SO₂ NR⁵⁸ R⁵⁹、S-アルキル、SOアルキル、SO₂アルキル、Sアリール、SOアリール、SO₂アリールから選択されるか；
 またはR⁵⁶およびR⁵⁷は、連結されて、5個 ~ 8個の原子（必要に応じて、N、OまたはSの群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。R⁶⁰およびR⁶¹は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₄ 八口アルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ ~ C₁₀ アリール、置換C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10員ヘテロアリールまたは置換5 ~ 10員ヘテロアリールである。

20

【0031】

「縮合アリール」とは、その環炭素のうち2個が、第二のアリール環もしくはヘテロアリール環と、またはカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環と共通である、アリールをいう。

30

【0032】

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

【0033】

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

40

50

テロ原子を有する環（例えば、2 - インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5 - インドリル）上に存在し得る。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

代表的なヘテロアリアル基の例としては、以下：

10

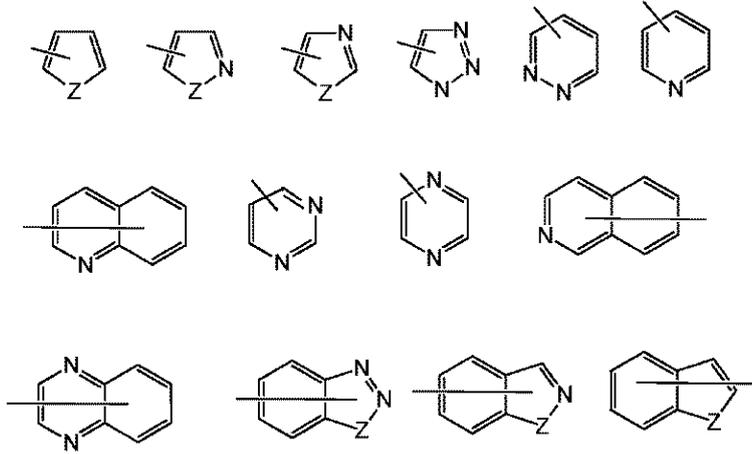
20

30

40

50

【化 2 7】



10

が挙げられ、ここで、各 Z は、カルボニル、N、NR⁶⁵、O および S から選択され；R⁶⁵ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0037】

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

20

【0038】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に 3 個 ~ 10 個の環炭素原子（「C₃ ~ 10 カルボシクリル」）および 0 個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルをいう。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 個 ~ 8 個の環炭素原子を有する（「C₃ ~ 8 カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 個 ~ 6 個の環炭素原子を有する（「C₃ ~ 6 カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 個 ~ 6 個の環炭素原子を有する（「C₃ ~ 6 カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5 個 ~ 10 個の環炭素原子を有する（「C₅ ~ 10 カルボシクリル」）。例示的な C₃ ~ 6 カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な C₃ ~ 8 カルボシクリル基としては、上述の C₃ ~ 6 カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な C₃ ~ 10 カルボシクリル基としては、上述の C₃ ~ 8 カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証される時、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」））を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が 1 つ以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリ

30

40

50

ル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換カルボシクリル」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換C₃~10カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換C₃~10カルボシクリルである。

【0039】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3個~10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基（「C₃~10シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個~8個の環炭素原子を有する（「C₃~8シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個~6個の環炭素原子を有する（「C₃~6シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5個~6個の環炭素原子を有する（「C₅~6シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5個~10個の環炭素原子を有する（「C₅~10シクロアルキル」）。C₅~6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C₅）およびシクロヘキシル（C₆）が挙げられる。C₃~6シクロアルキル基の例としては、上述のC₅~6シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（C₃）およびシクロブチル（C₄）が挙げられる。C₃~8シクロアルキル基の例としては、上述のC₃~6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）およびシクロオクチル（C₈）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない（「非置換シクロアルキル」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換C₃~10シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換C₃~10シクロアルキルである。

【0040】

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

【0041】

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

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

【0042】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、アジルジニル(azirdinyl)、オキシラニル、チオレニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるがこれらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアアジアゾリニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるがこれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられるがこれらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられるがこれらに限定されない。C₆アリアル環に縮合された例示的な5員ヘテロシクリル基(本明細書中で5,6-二環式複素環式環とも称される)としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。アリアル環に縮合された例示的な6員ヘテロシクリル基(本明細書中で6,6-二環式複素環式環とも称される)としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0043】

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

【0044】

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

10

20

30

40

50

る。

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

ある特定の実施形態において、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、ハロゲン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル- $S(O)-$ 、アリール- $S(O)-$ 、アルキル- $S(O)_2-$ およびアリール- $S(O)_2-$ からなる群より選択される 1 個以上の置換基、例えば、 1 個～ 5 個の置換基、特に、 1 個～ 3 個の置換基、特に、 1 個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-O-(CH_2)_t(5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(CH_2)_t(C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル) および $-O-(CH_2)_t(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル) が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、 $0\sim 4$ の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。特に例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CH_2OH$ および $-OCH_2CH_2NMe_2$ である。

【0048】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルをいう。

【0049】

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基をいい、ここで、 R^{38} は、水素

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

10

【0050】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{39}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10} \text{シクロアルキル})$ および $-NR^{39}-(CH_2)_t(4 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4、例えば、1または2の整数であり、各 R^{39} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシによって置換され得；存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記で定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

20

30

【0051】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルをいう。

【0052】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルをいう。

【0053】

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

【0054】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルをいう。

40

【0055】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルをいう。

【0056】

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

50

【 0 0 5 7 】

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

【 0 0 5 8 】

「チオケト」とは、= S 基をいう。

【 0 0 5 9 】

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

【 0 0 6 0 】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{a a}、-ON(R^{b b})₂、-N(R^{b b})₂、-N(R^{b b})₃+X⁻、-N(OR^{c c})R^{b b}、-SH、-SR^{a a}、-SSR^{c c}、-C(=O)R^{a a}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-OC(=O)R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=O)N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=O)R^{a a}、-NR^{b b}CO₂R^{a a}、-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})₂、-C(=NR^{b b})R^{a a}、-C(=NR^{b b})OR^{a a}、-OC(=NR^{b b})R^{a a}、-OC(=NR^{b b})OR^{a a}、-C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-OC(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=NR^{b b})N(R^{b b})₂、-C(=O)NR^{b b}SO₂R^{a a}、-NR^{b b}SO₂R^{a a}、-SO₂N(R^{b b})₂、-SO₂R^{a a}、-SO₂OR^{a a}、-OSO₂R^{a a}、-S(=O)R^{a a}、-OS(=O)R^{a a}、-Si(R^{a a})₃、-OSi(R^{a a})₃、-C(=S)N(R^{b b})₂、-C(=O)SR^{a a}、-C(=S)SR^{a a}、-SC(=S)SR^{a a}、-SC(=O)SR^{a a}、-OC(=O)SR^{a a}、-SC(=O)OR^{a a}、-SC(=O)R^{a a}、-P(=O)₂R^{a a}、-OP(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)₂N(R^{b b})₂、-OP(=O)₂N(R^{b b})₂、-P(=O)(NR^{b b})₂、-OP(=O)(NR^{b b})₂、-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})₂、-NR^{b b}P(=O)(NR^{b b})₂、-P(R^{c c})₂、-P(R^{c c})₃、-OP(R^{c c})₂、-OP(R^{c c})₃、-B(R^{a a})₂、-B(OR^{c c})₂、-BR^{a a}(OR^{c c})、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリールおよび5~

10

20

30

40

50

14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個もしくは5個のR^{d d}基で置換されるか；

【0061】

または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、=O、=S、=NN(R^{b b})₂、=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}、=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}、=NNR^{b b}S(=O)₂R^{a a}、=NR^{b b}もしくは=NR^{c c}基で置き換えられ；

【0062】

R^{a a}の各存在は、独立して、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR^{a a}基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR^{d d}基で置換され；

【0063】

R^{b b}の各存在は、独立して、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-CN、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、-P(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)₂N(R^{c c})₂、-P(=O)(NR^{c c})₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR^{b b}基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR^{d d}基で置換され；

【0064】

R^{c c}の各存在は、独立して、水素、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR^{c c}基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR^{d d}基で置換され；

【0065】

R^{d d}の各存在は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃+X⁻、-N(OR^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})OR^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})OR^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)₂R^{e e}、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(OR^{e e})₂、C₁~6アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個もしくは5個のR_gg基で置換されるか、または2つのジェミナルR^dd置換基が連結して、=Oもしくは=Sを形成し得；

【0066】

R^eeの各存在は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $3 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR_gg基で置換され；

10

【0067】

R^ffの各存在は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR^ff基が連結して、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR_gg基で置換され；

20

【0068】

R_ggの各存在は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC_{1~6}アルキル、-ON(C_{1~6}アルキル)₂、-N(C_{1~6}アルキル)₂、-N(C_{1~6}アルキル)₃+X⁻、-NH(C_{1~6}アルキル)₂+X⁻、-NH₂(C_{1~6}アルキル)+X⁻、-NH₃+X⁻、-N(OC_{1~6}アルキル)(C_{1~6}アルキル)、-N(OH)(C_{1~6}アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1~6}アルキル、-SS(C_{1~6}アルキル)、-C(=O)(C_{1~6}アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C_{1~6}アルキル)、-OC(=O)(C_{1~6}アルキル)、-OCO₂(C_{1~6}アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1~6}アルキル)₂、-OC(=O)NH(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)(C_{1~6}アルキル)、-N(C_{1~6}アルキル)C(=O)(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)₂(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)N(C_{1~6}アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1~6}アルキル)、-OC(=NH)(C_{1~6}アルキル)、-OC(=NH)OC_{1~6}アルキル、-C(=NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-C(=NH)NH(C_{1~6}アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-OC(NH)NH(C_{1~6}アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C_{1~6}アルキル)、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-SO₂NH(C_{1~6}アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂OC_{1~6}アルキル、-OSO₂C_{1~6}アルキル、-SOC_{1~6}アルキル、-Si(C_{1~6}アルキル)₃、-OSi(C_{1~6}アルキル)₃、-C(=S)N(C_{1~6}アルキル)₂、C(=S)NH(C_{1~6}アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1~6}アルキル)、-C(=S)SC_{1~6}アルキル、-SC(=S)SC_{1~6}アルキル、-P(=O)₂(C_{1~6}アルキル)、-P(=O)(C_{1~6}アルキル)₂、-OP(=O)(C_{1~6}アルキル)₂、-OP(=O)(OC_{1~6}アルキル)₂、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであるか；または2つのジェミナルR_gg置換基が連結して、=Oもしくは=Sを形成し得；ここで、X⁻は、対イオンで

30

40

50

ある。

【0069】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第四級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、*p*-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

10

【0070】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ベルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリアルおよび $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアルが挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した2つの R^{cc} 基は、連結して、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されたとおりである。

20

【0071】

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

30

他の定義

【0072】

用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益/危険比に釣り合う、塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、Bergeらは、薬学的に受容可能な塩を、*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66, 1-19において詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘブ

40

50

トン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトピオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される薬学的に受容可能な塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1\sim 4\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを含む。

10

【0073】

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

20

【0074】

疾患、障害、および状態は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0075】

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

30

【0076】

一般に、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を惹起するために十分な量をいう。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的目標、化合物の薬物動態学、処置される疾患、投与様式、ならびに被験体の年齢、健康状態、および状態などの要因に依存して、変わり得る。有効量とは、治療処置および予防処置を包含する。

【0077】

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

40

【0078】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、

50

疾患、障害もしくは状態、またはその疾患、障害もしくは状態に関連する1つもしくはより多くの症状を予防するため、あるいはその再発を予防するために十分な量である。化合物の予防有効量とは、その疾患、障害または状態の予防において予防上の利点を提供する、単独でかまたは他の剤と組み合わせての、治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、予防全体を改善させる量、または別の予防剤の予防効力を増強する量を包含し得る。

略語

【0079】

AcCl : 塩化アセチル ; 9 - BBN : 9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン ; BHT : 2 , 6 - ジ - t - ブチル - p - クレゾール (ブチル化ヒドロキシトルエン) ; Boc : t - ブトキシカルボニル ; DCE : ジクロロエタン ; DCM : ジクロロメタン ; DMF : N , N - ジメチルホルムアミド ; DMP : Dess - Martin ペルヨージナン ; DMSO : ジメチルスルホキシド ; EtOAc : 酢酸エチル ; i - PrMgCl : イソプロピルマグネシウムクロリド ; MAD : メチルアルミニウムビス (2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキシド) ; m - CPBA : メタクロロ過安息香酸 ; Me₃Si : トリメチルスルホニウムヨージド ; MTBE : メチル tert - ブチルエーテル ; Na₂SO₄ : 硫酸ナトリウム ; n - BuLi : n - ブチルリチウム ; PCC : クロロクロム酸ピリジニウム ; Pd (t - Bu₃P)₂ : ビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0) ; PE : 石油エーテル ; py : ピリジン ; TBAF : テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド ; t - BuOK : カリウム tert - ブトキシド ; TBSCl : tert - ブチル (クロロ) ジメチルシラン ; TFA : トリフルオロ酢酸 ; THF : テトラヒドロフラン ; Ts : p - トルエンスルホニル ; (i - PrO)₄Ti : チタンテトライソプロポキシド。

【発明を実施するための形態】

【0080】

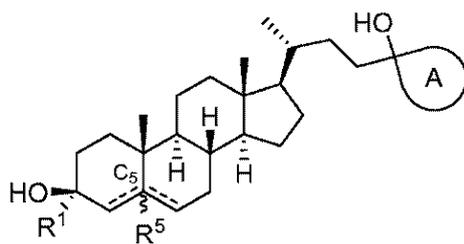
本発明の特定の実施形態の詳細な説明

上に一般的に記載されたように、本発明は、広範な障害 (NMDA により媒介される障害が挙げられるが、これに限定されない) を予防および / または処置するために有用な、新規なオキシステロールを提供する。

化合物

1つの局面において、式 (I - A) :

【化28】



による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (I - A) において : A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリル (例えば、非置換または置換されたカルボシクリルまたはヘテロシクリル、例えば、少なくとも 1 個のヘテロ原子 (例えば、1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子) で置換されたヘテロシクリル) であり ; R¹ は、C₁ ~ 6 アルキル (例えば、- CH₃ または - CH₂ CH₃) であり ; R⁵ は、存在しないかまたは水素であり ;

【化29】

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 3 0】

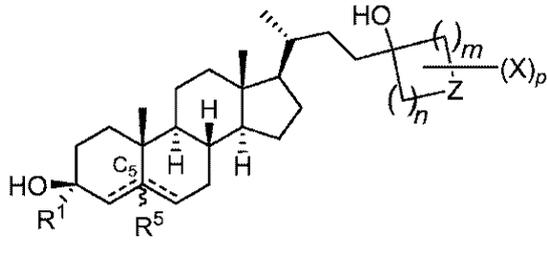
が二重結合である場合、他方の

【化 3 1】

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない。

1つの局面において、式 (I - B) :

【化 3 2】



による化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (I - B) において : R¹ は、であり水素または C₁ ~ 6 アルキル (例えば、-CH₃ または -CH₂CH₃) であり ; R⁵ は、存在しないかまたは水素であり ; Z は、-C(R^A)₂-、-NR^B-、-O-、または -S- であり ; X は、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、または -OR^C であり ; R^A は、水素、ハロゲン、または C₁ ~ 6 アルキルであり ; R^B は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、-C(O)R^C、-C(O)OR^C、-C(O)N(R^D)₂、または -S(O)₂R^C であり ; R^C は、水素または C₁ ~ 6 アルキルであり ; 各 R^D は独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり ; m は、1、2、および 3 から選択される整数であり ; n は、1、2、および 3 から選択される整数であり ; p は、0、1、2、3、4、および 5 から選択される整数であり ; そして

【化 3 3】

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 3 4】

が二重結合である場合、他方の

【化 3 5】

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II - A)、式 (II - B)、または式 (II - C) :

10

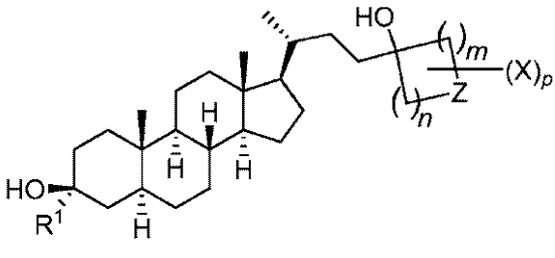
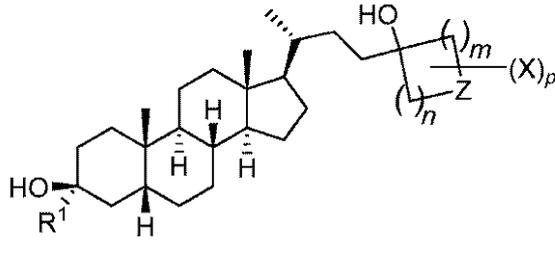
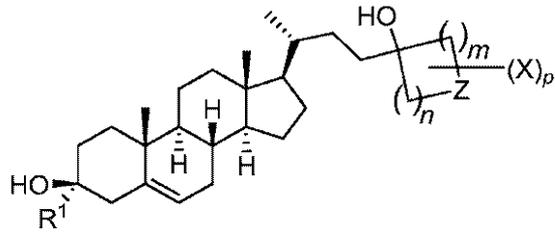
20

30

40

50

【化 3 6】

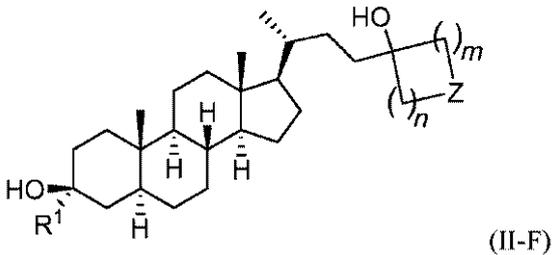
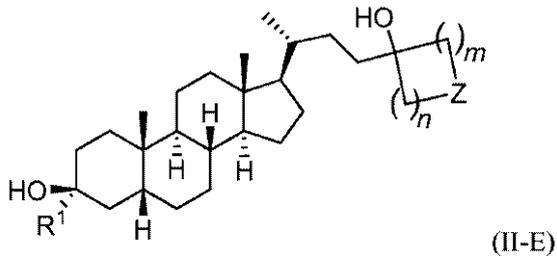
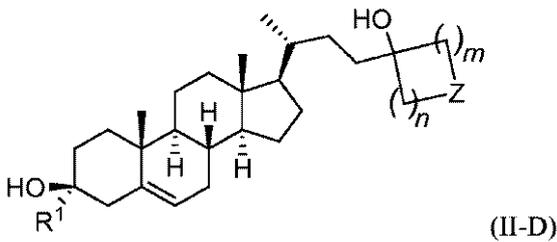


の化合物である。

いくつかの実施形態において、 p は、0、1、または2から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 p は0である。いくつかの実施形態において、 p は1である。いくつかの実施形態において、 p は1であり、そして X はハロゲンである。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式(II-D)、式(II-E)、または式(II-F)：

【化 3 7】



10

20

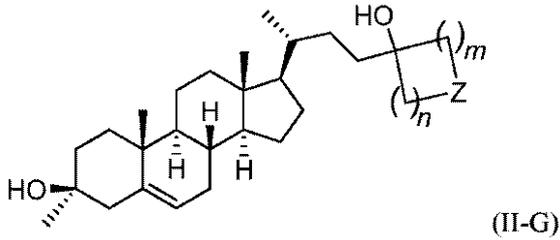
30

40

50

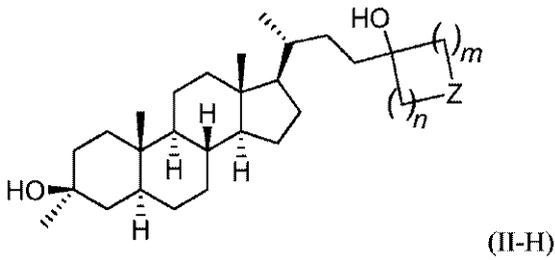
の化合物である。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II-G) または式 (II-H) :
【化 38】



10

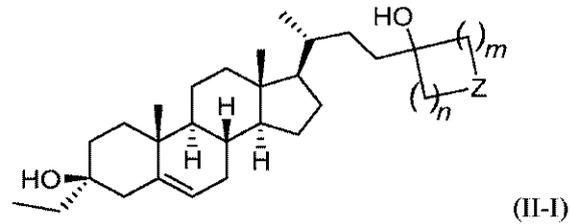
【化 39】



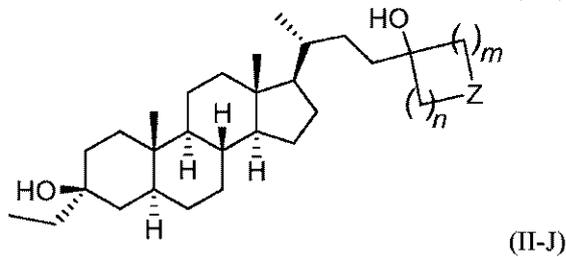
20

の化合物である。

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 (II-I) または式 (II-J) :
【化 40】



30



の化合物である。

いくつかの実施形態において、R¹はC₁~6アルキルである。いくつかの実施形態において、R¹は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態において、R¹は、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₃である。

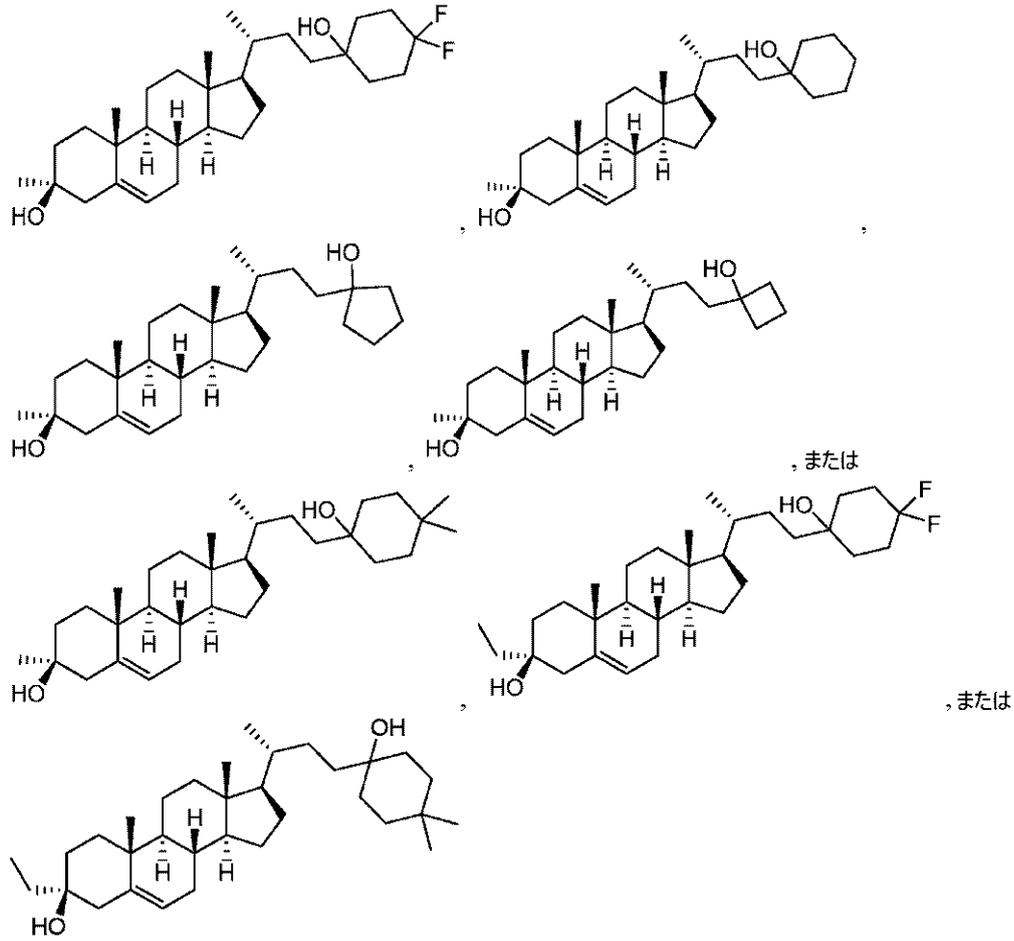
40

いくつかの実施形態において、Zは、-C(R^A)₂-、-O-、または-NR^B-である。あるいは、Zは-CH₂-である。あるいは、ZはOである。あるいは、Zは-NR^B-であり、ここでR^Bは、-NH-、-N-(C₁~C₄アルキル)-、または-NC(O)-(C₁~C₄アルキル)である。いくつかの実施形態において、R^Aはハロゲン(例えば、-F)である。いくつかの実施形態において、Zは、-CH₂-、-CF₂-、または-C(CH₃)₂-である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

50

【化 4 1】



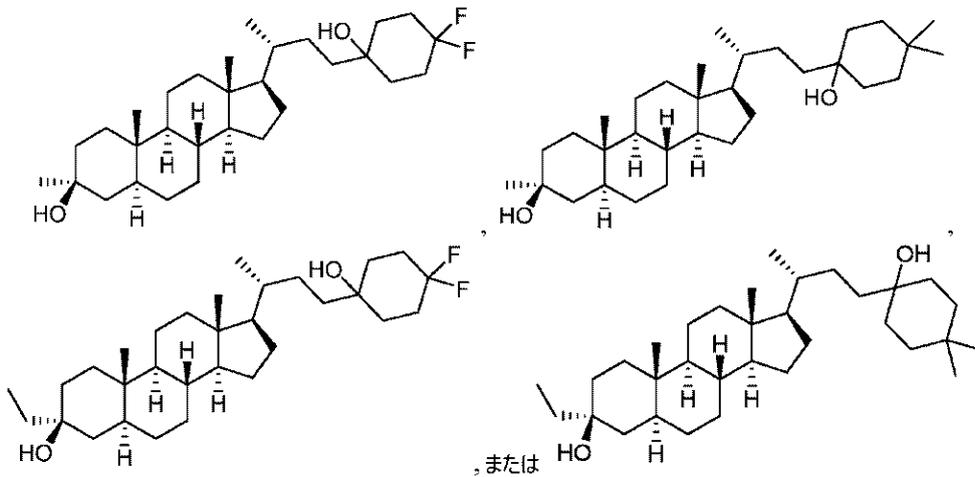
10

20

である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 4 2】



30

40

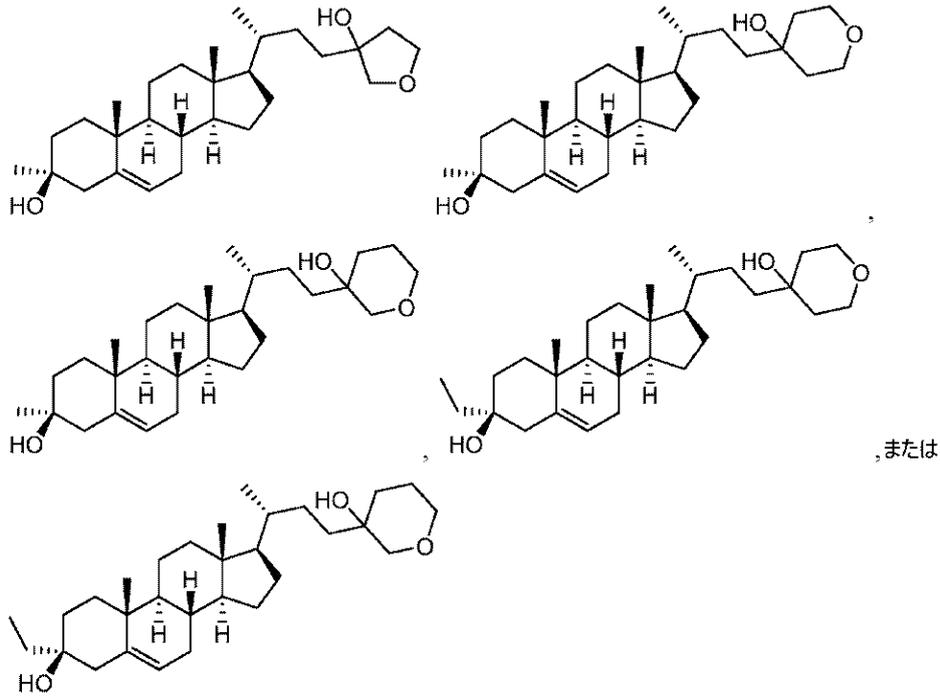
である。

いくつかの実施形態において、Zは、- O - または - NR^B - である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

50

【化 4 3】



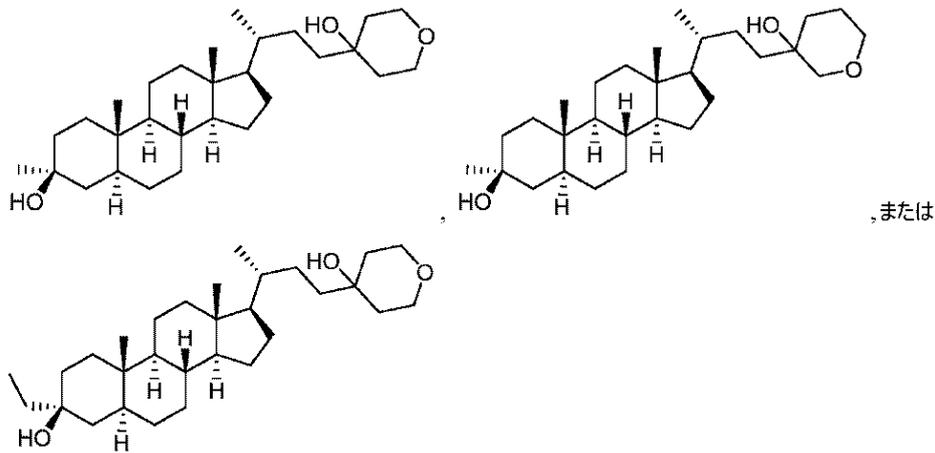
10

20

である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 4 4】



30

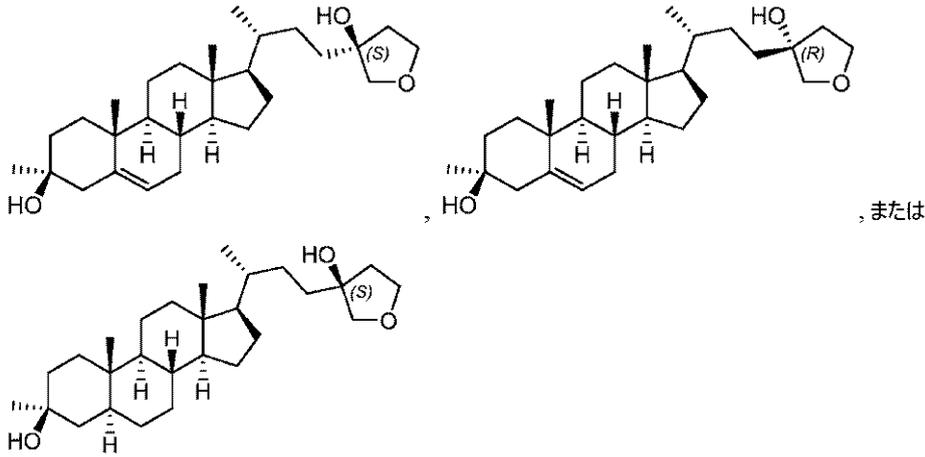
である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

40

50

【化 4 5】



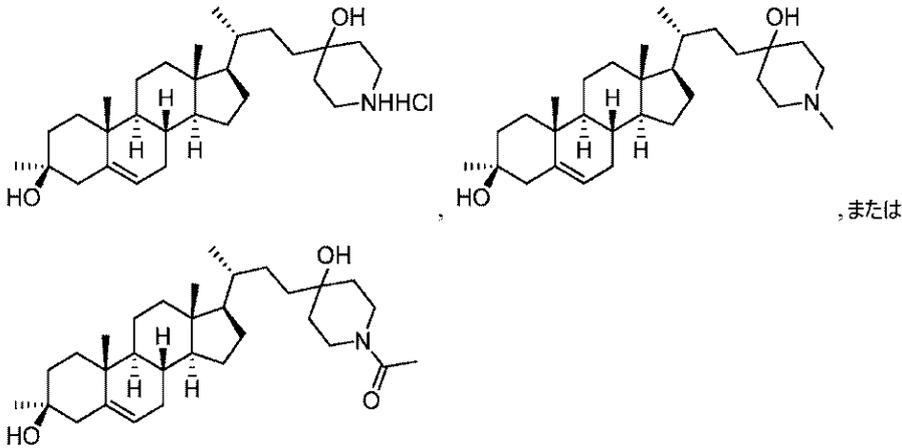
10

である。

いくつかの実施形態において、Zは、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または $-NAc-$ である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 4 6】



20

30

である。

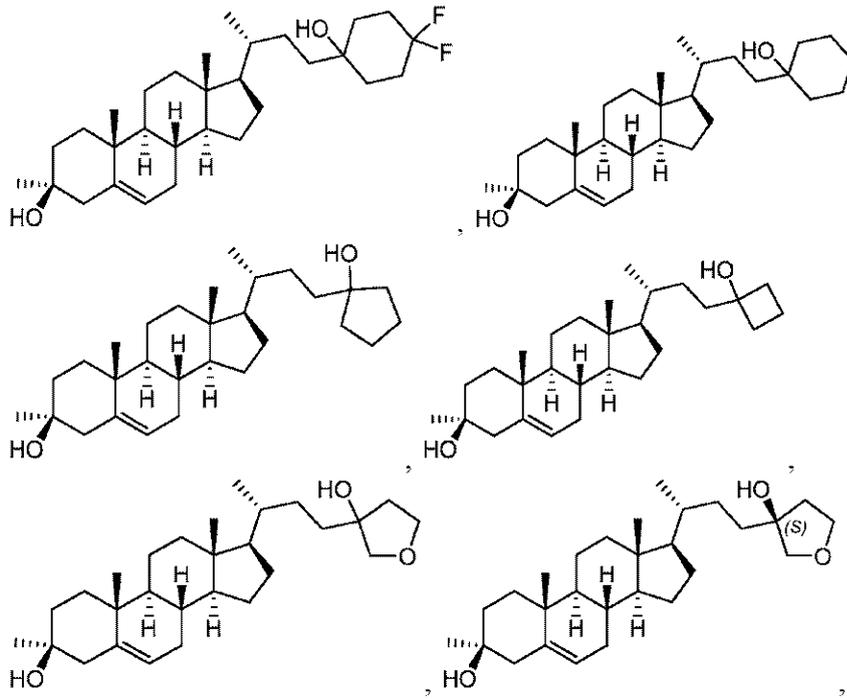
いくつかの実施形態において、Zは $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-C(CH_3)_2-$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-CF_2-$ である。いくつかの実施形態において、mは1であり、nは2であり、そしてZは $-O-$ である。いくつかの実施形態において、mは2であり、そしてnは2である。いくつかの実施形態において、mは3であり、そしてnは1である。いくつかの実施形態において、mは3であり、nは1であり、そしてZは $-O-$ である。いくつかの実施形態において、mは2であり、nは2であり、そしてZは $-O-$ または $-NR^B-$ である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

40

50

【化 4 7】



10

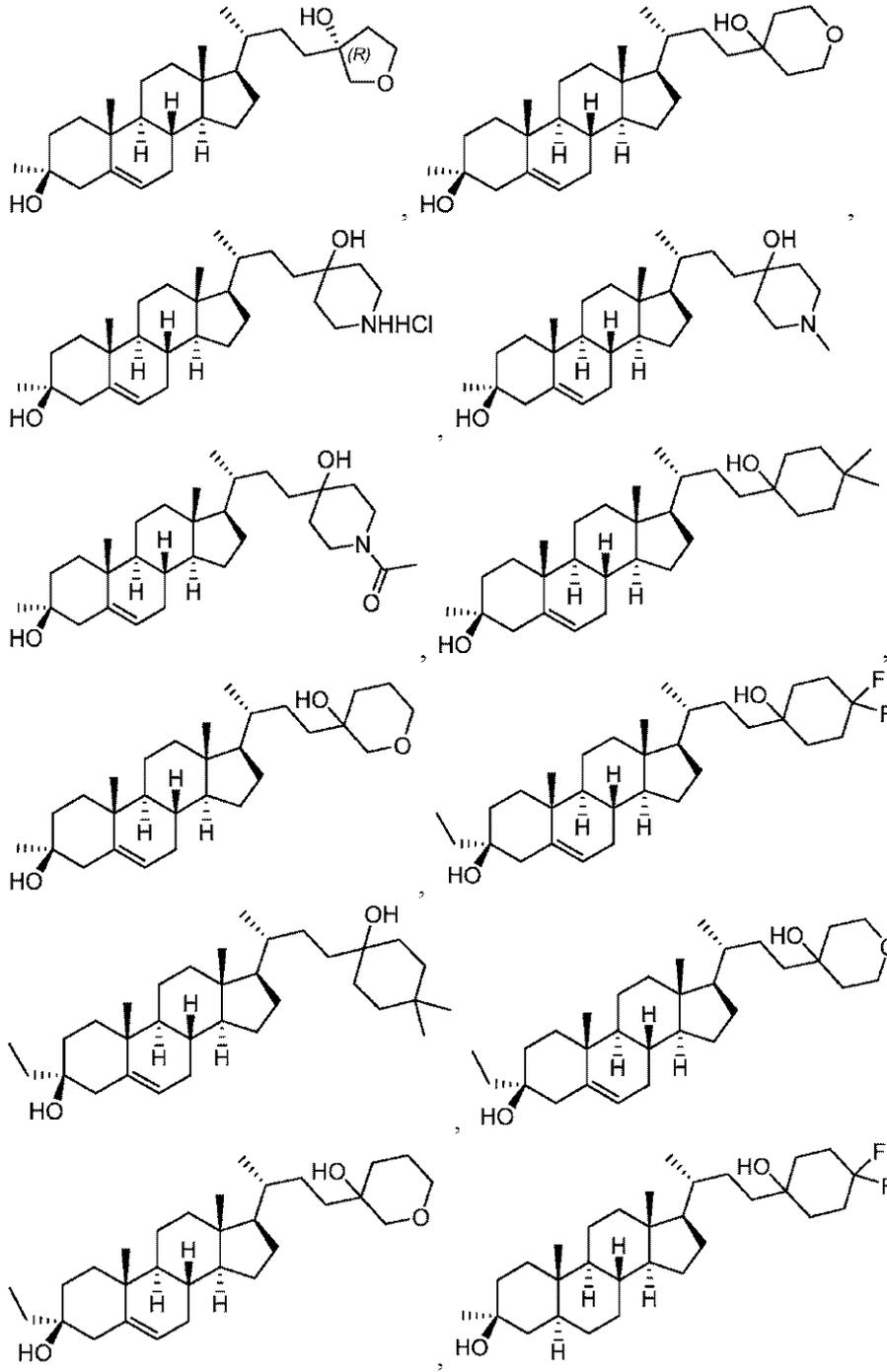
20

30

40

50

【化 4 8】



10

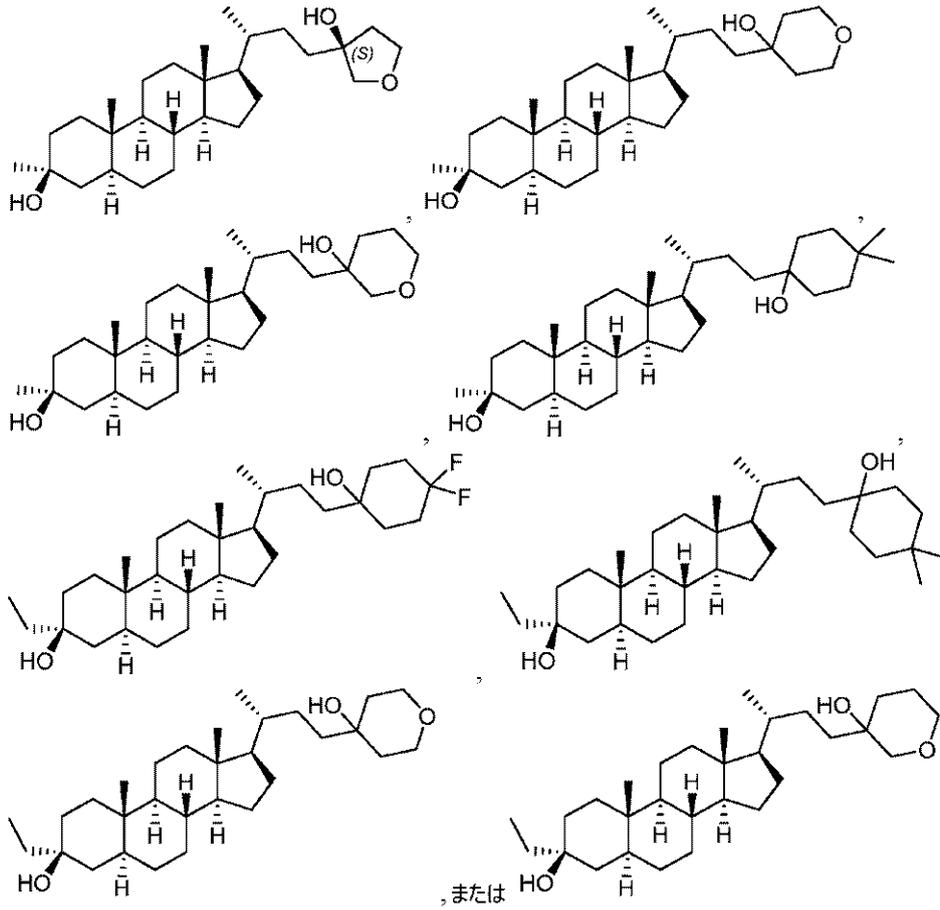
20

30

40

50

【化 4 9】



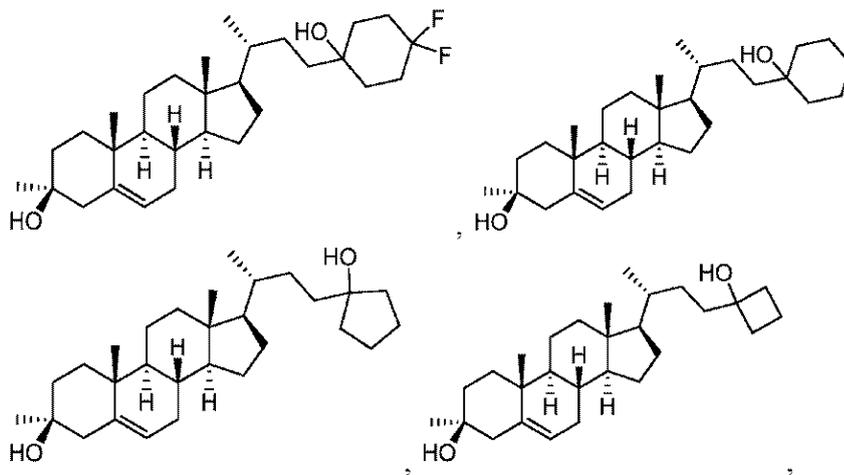
10

20

である。

いくつかの実施形態において、この化合物は：

【化 5 0】

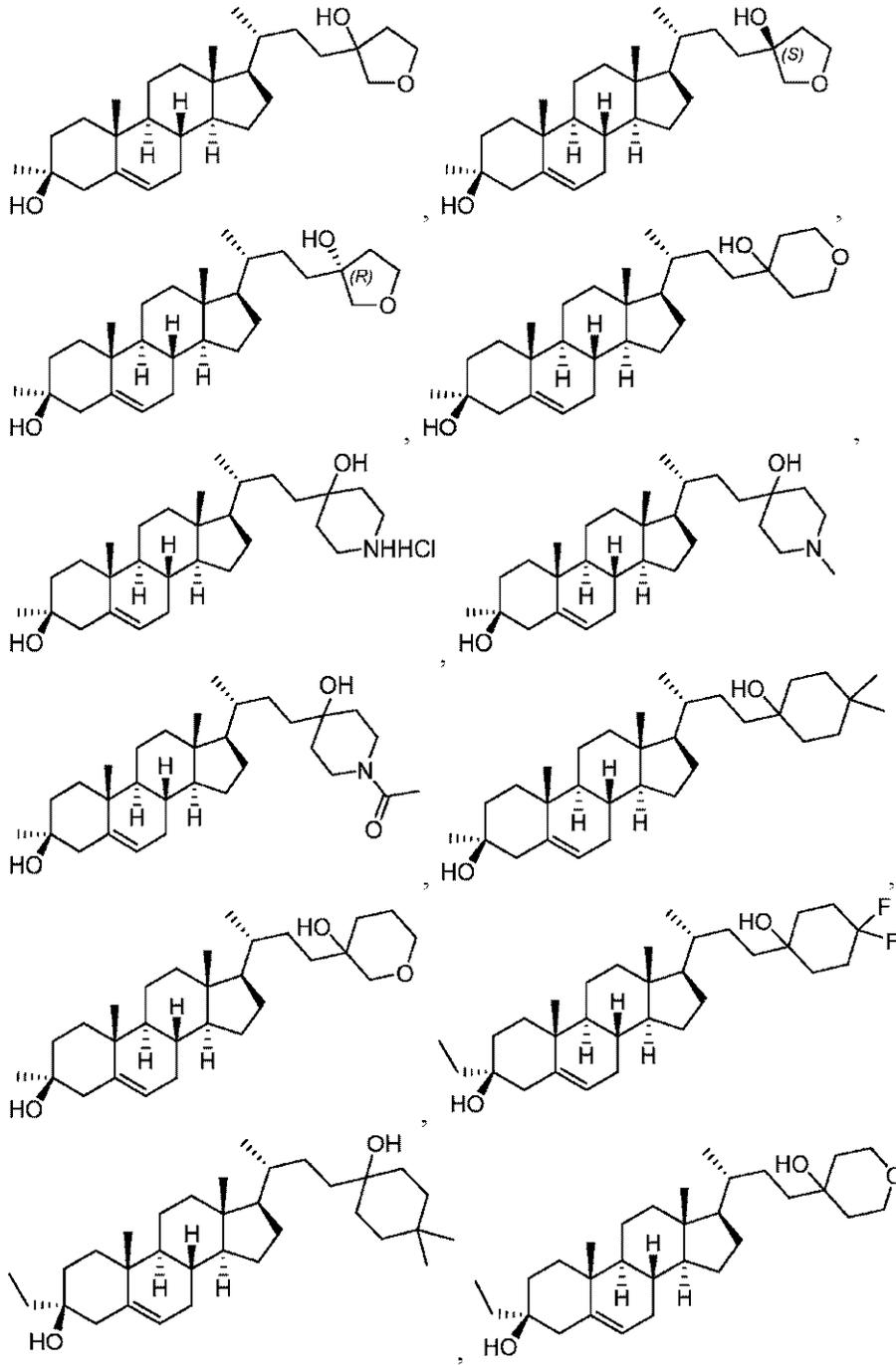


30

40

50

【化 5 1】



10

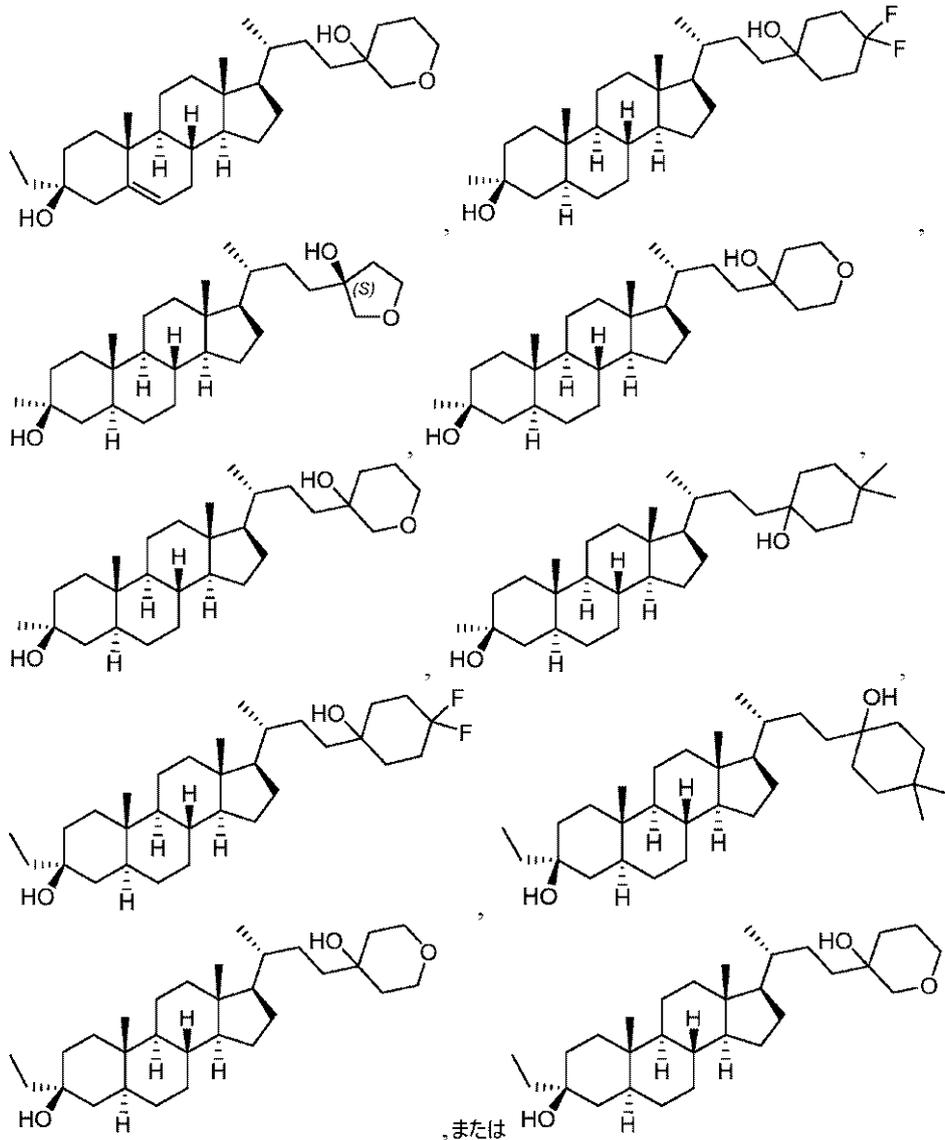
20

30

40

50

【化52】



10

20

30

の薬学的に受容可能な塩である。

薬学的組成物

【0081】

別の局面において、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、および有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（II - I）、または（II - J））を含有する薬学的組成物を提供する。

【0082】

医薬品として使用される場合、本明細書中で提供される化合物は代表的に、薬学的組成物の形態で投与される。このような組成物は、製薬の分野において周知である方法で調製され得、そして少なくとも1つの活性化合物を含有し得る。

【0083】

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

【0084】

本発明はまた、医薬品または医薬として使用するための、本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（I

40

50

I - I)、もしくは(I I - J))、またはその薬学的組成物に関する。

【 0 0 8 5 】

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

【 0 0 8 6 】

本明細書中で提供される薬学的組成物は、種々の経路（経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内）が挙げられる）によって投与され得る。意図される送達経路に依存して、本明細書中で提供される化合物は、好ましくは、注射可能または経口用の組成物のいずれかとして、あるいは軟膏剤として、ローションとして、またはパッチとして（すべて、経皮投与用）製剤化される。

10

【 0 0 8 7 】

経口投与用の組成物は、バルクの液体の溶液もしくは懸濁液またはバルクの粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投薬を促進する単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に不連続の単位をいい、各単位は、好適な薬学的賦形剤とともに所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約 0.1 ~ 約 50 重量%または好ましくは約 1 ~ 約 40 重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

20

【 0 0 8 8 】

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

30

【 0 0 8 9 】

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

【 0 0 9 0 】

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

40

【 0 0 9 1 】

本明細書中に提供される化合物は、経皮的デバイスによっても投与され得る。従って、経皮的投与は、レザバタイプもしくは多孔質膜タイプまたは固体マトリックス種類のパ

50

ッチを用いて達成され得る。

【0092】

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

【0093】

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

10

【0094】

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

【0095】

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

20

30

【0096】

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

【0097】

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

40

【0098】

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

【0099】

例示的な製剤2 - カプセル: 式(I-A)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末としてデンプン希釈剤とおおよそ1:1重量比で混和し得る。その混合物を250mgのカプセル(カプセル1つあたり125mgの活性な化合物)に充填する。

【0100】

50

例示的な製剤 3 - 液体：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩 (1 2 5 m g) を、スクロース (1 . 7 5 g) およびキサンタンガム (4 m g) と混和し得、得られた混合物を混ぜて、No . 1 0 メッシュ U . S . シーブに通し、次いで、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム (1 1 : 8 9 , 5 0 m g) の事前に調製された水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム (1 0 m g) 、香料および着色料を水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えることにより、総体積を 5 m L にし得る。

【 0 1 0 1 】

例示的な製剤 4 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 4 5 0 ~ 9 0 0 m g の錠剤 (1 5 0 ~ 3 0 0 m g の活性化化合物) に形成する。

10

【 0 1 0 2 】

例示的な製剤 5 - 注射剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、滅菌された緩衝食塩水の注射可能な水性媒質に、おおよそ 5 m g / m L の濃度に溶解または懸濁し得る。

【 0 1 0 3 】

例示的な製剤 6 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 9 0 ~ 1 5 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 3 0 ~ 5 0 m g の活性化化合物) に形成する。

20

【 0 1 0 4 】

例示的な製剤 7 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 3 0 ~ 9 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 1 0 ~ 3 0 m g の活性化化合物) に形成する。

【 0 1 0 5 】

例示的な製剤 8 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 0 . 3 ~ 3 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 0 . 1 ~ 1 0 m g の活性化化合物) に形成する。

30

【 0 1 0 6 】

例示的な製剤 9 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 1 5 0 ~ 2 4 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 5 0 ~ 8 0 m g の活性化化合物) に形成する。

【 0 1 0 7 】

例示的な製剤 1 0 - 錠剤：式 (I - A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 2 7 0 ~ 4 5 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 9 0 ~ 1 5 0 m g の活性化化合物) に形成する。

40

【 0 1 0 8 】

注射剤の用量レベルは、約 0 . 1 m g / k g / 時 ~ 少なくとも 1 0 m g / k g / 時の範囲であり、すべて約 1 ~ 約 1 2 0 時間、特に、2 4 ~ 9 6 時間にわたる。約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g またはそれ以上の前負荷ボース (p r e l o a d i n g b o l u s) も、適切な定常状態レベルを達成するために投与されてもよい。最大総用量は、4 0 ~ 8 0 k g のヒト患者にとって約 2 g / 日を越えると予想されない。

【 0 1 0 9 】

長期間の状態の予防および / または処置のためには、そのレジメンは通常、何か月間、または何年間にもわたるので、患者の簡便さおよび耐性のためには、経口投薬が好ましい

50

。経口投与の場合、1日あたり1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が、代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを使用するとき、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本明細書中に提供される化合物をもたらす、好ましい用量は、各々、約0.1～約10mg/kg、特に、約1～約5mg/kgをもたらす。

【0110】

経皮投与は一般に、注射投与を使用して達成されるものと類似であるかまたはより低い血液中レベルを与えるように、選択される。

【0111】

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

処置の方法および使用

【0112】

本発明の化合物（例えば、式(I-A) (I-B)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、または(II-J)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩）は、本明細書中に記載されるように、一般に、NMDA機能を調節するように設計され、従って、被験体における例えばCNS関連状態の処置および予防のためのオキシステロールとして働くように、設計される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、式(I-A) (I-B)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、または(II-J)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩）は、本明細書中に記載されるように、一般に、血液脳関門を透過するように設計される（例えば、血液脳関門を横切って輸送されるように設計される）。調節とは、本明細書中で使用される場合、例えば、NMDAレセプター機能の阻害または相乗作用をいう。特定の実施形態において、式(I-A) (I-B)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、もしくは(II-J)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、NMDAの負のアロステリックモジュレーター(NAM)として働き得、そしてNMDAレセプター機能を阻害し得る。特定の実施形態において、本発明（例えば、式(I-A) (I-B)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、もしくは(II-J)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）は、NMDAの正のアロステリックモジュレーター(PAM)として働き得、そしてNMDAレセプター機能を相乗作用し得る。特定の実施形態において、式(I-A) (I-B)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、もしくは(II-J)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、NMDA機能を調節するが、NMDAの負のアロステリックモジュレーター(NAM)としても正のアロステリックモジュレーター(PAM)としても働かない。

【0113】

いくつかの実施形態において、この障害はがんである。いくつかの実施形態において、この障害は糖尿病である。いくつかの実施形態において、この障害は代謝障害である。いくつかの実施形態において、この障害はステロイド合成障害である。いくつかの実施形態において、この障害は、胃腸(GI)障害であり、例えば、便秘症、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、大腸炎である。いくつかの実施形態において

10

20

30

40

50

、この障害は炎症性腸疾患である。

【0114】

いくつかの実施形態において、障害は、スミス・レムリ・オピッツ症候群（SLOS）である。いくつかの実施形態において、障害は、デスモステロローシスである。いくつかの実施形態において、障害は、シトステロール血症である。いくつかの実施形態において、障害は、脳腱黄色腫症（CTX）である。いくつかの実施形態において、障害は、メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）である。いくつかの実施形態において、障害は、SC4MOL遺伝子変異（SMO欠損症）である。いくつかの実施形態において、障害は、ニーマン・ピック病である。いくつかの実施形態において、障害は、自閉症スペクトラム障害（ASD）である。いくつかの実施形態において、障害は、フェニルケトン尿症に関連する。

10

【0115】

NMDA調節に関連する例示的な状態としては、胃腸（GI）障害（例えば、便秘症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、GIに影響を与える構造障害、肛門の障害（例えば、痔核、内痔核、外痔核、肛門裂傷、肛門周囲膿瘍、肛門フィステル）、結腸ポリープ、がん、大腸炎）、ならびにCNS状態（例えば、本明細書中に記載されるようなもの）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

NMDA調節に関連する例示的なCNS状態としては、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害が挙げられる）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆が挙げられる）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病（例えば、産後うつが挙げられる）、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向）、統合失調症または他の精神病性障害（分裂情動精神病が挙げられる）、睡眠障害（不眠症が挙げられる）、物質乱用関連障害、人格障害（強迫性人格障害が挙げられる）、自閉症スペクトラム障害（Shank群のタンパク質（例えば、Shank3）に対する変異を含むものが挙げられる）、神経発達障害（レット症候群が挙げられる）、多発性硬化症、ステロール合成障害、疼痛（急性疼痛および慢性疼痛が挙げられる）、発作性障害（てんかん重積持続状態および単一遺伝子形態のてんかん、例えばドラベ病、および結節性脳硬化症複合体（TSC）が挙げられる）、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害（ハンティングトン病およびパーキンソン病が挙げられる）ならびに耳鳴が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本発明の化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）は、鎮静または麻酔を誘導するために使用され得る。特定の実施形態において、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、統合失調症または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、神経発達障害、ステロール合成障害、疼痛、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害および視覚障害、聴覚障害、および耳鳴の処置または予防において有用である。

20

30

40

【0117】

別の局面において、脳の興奮性に関連する状態が疑われるかまたは悩む被験体において、脳の興奮性を処置または予防するための方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本発明の化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、もしくは（II-J）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）を投与する工程を包含する。

【0118】

50

なお別の局面において、本発明の化合物（例えば、式（I - A）（I - B）、（II - A）、（II - B）、（II - C）、（II - D）、（II - E）、（II - F）、（II - G）、（II - H）、（II - I）、もしくは（II - J）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）と別の薬理的に活性な剤との組み合わせ物が提供される。本明細書中に提供される化合物は、単一の活性剤として投与され得るか、または他の剤と組み合わせられて投与され得る。組み合わせでの投与は、当業者に明らかである任意の技術（例えば、別々の投与、逐次投与、同時投与、および交互投与）によって進行し得る。

疾患および障害

ステロール合成障害を処置する方法が本明細書中に記載される。例示的な障害は、本明細書中に記載される。その方法は、被験体、例えば、SLOSなどのステロール合成障害に罹患している被験体に、NMDAレセプター調節化合物を投与することを含む。例示的な化合物は、本明細書中に記載される。

10

ステロール合成障害

【0119】

1つの局面において、ステロール合成障害を処置するための方法が本明細書中に記載される。コレステロールは、成長および発生において不可欠な規則を有する。コレステロールは、膜脂質であり、また、細胞の成長および分化、タンパク質のグリコシル化ならびにシグナル伝達経路において重要な役割を果たす多くの分子の前駆体である。コレステロールの生合成には、いくつかの酵素および中間体が関わる。コレステロールの生合成に関わるいずれかの酵素の欠損に起因する障害は、中間体の蓄積および生体分子の不均衡をもたらす。先天性の骨格奇形、異形顔面特徴（*dysmorphic facial feature*）、精神運動遅滞および成長障害をはじめとした障害をもたらす。ある実施形態において、ステロール合成障害またはステロール合成障害の症候は、ステロール合成障害に罹患している被験体に、本明細書中に記載される化合物（例えば、本明細書中に記載されるようなNMDAレセプター調節化合物）を投与することによって処置され得る。さらなる障害が、下記に記載される。

20

スミス・レムリ・オピッツ症候群

【0120】

1つの局面において、スミス・レムリ・オピッツ症候群（もしくはSLOS、または7-デヒドロコレステロールレダクターゼ欠損症）を処置するための方法が本明細書中に記載される。SLOSは、コレステロール合成の先天異常である。小頭症、中等度から重度の知的障害、感覚過敏症、常同行動、異形顔面特徴および第2 / 第3足指の合指症に加えて、この疾患の特徴は、低レベルのセブレプロステロール（24(S)-ヒドロキシコレステロール）である。SLOSは、コレステロール合成経路の最後の酵素の欠損に起因する、常染色体劣性遺伝子の症状であり、低レベルまたは低レベル～正常レベルの血漿コレステロールならびに高レベルの7-および8-デヒドロコレステロール（DHC；7DHCおよび8DHC）を引き起こす。現在用いられている一般的な治療としては、食事由来のコレステロール補充、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ阻害剤（スタチンとしても知られるHMG CoAレダクターゼ阻害剤）による処置、ならびにコレステロールの産生および/または累積を高める作用物質による処置；ならびに潜在的に毒性のコレステロール前駆体である7DHCおよび8DHCの蓄積を減少させることが挙げられる。

30

40

デスモステロロース

【0121】

デスモステロロースは、デスモステロールレダクターゼの欠乏であり、SLOSと類似の表現型を有する。1つの局面において、本明細書中に記載される化合物でデスモステロロースを処置するための方法が本明細書中に記載される。

シトステロール血症

【0122】

シトステロール血症は、2つのATP結合カセット（ABC）トランスポーター遺伝子

50

(A B C G 5 および A B C G 8) における変異が原因の珍しい常染色体劣性障害である。シトステロール血症は、腸からの植物ステロールおよびコレステロールの吸収を高める。患者は、通常、臍黄色腫および結節状黄色腫ならびに早発性の冠動脈疾患を示す。1つの局面において、本明細書中に記載される化合物でシトステロール血症を処置するための方法が本明細書中に記載される。

脳臍黄色腫症 (C T X)

【 0 1 2 3 】

1つの局面において、本明細書中に記載される化合物で脳臍黄色腫症 (大脳コレステリン沈着症または V a n B o g a e r t - S c h e r e r - E p s t e i n 症候群とも称される) を処置するための方法が本明細書中に記載される。C T X は、ステロール 2 7 - ヒドロキシラーゼ酵素を産生する C Y P 2 7 A 1 遺伝子における変異が原因であり得る。ステロール 2 7 - ヒドロキシラーゼは、コレステロールを、腸における脂肪の吸収において重要な胆汁酸 (例えば、ケノデオキシコール酸) に代謝する。酵素の機能不全は、組織におけるコレステロール蓄積をもたらし得る。C T X は、小児における下痢、成人における白内障、臍黄色腫、低い精神能力 (r e d u c e d m e n t a l c a p a b i l i t y) および異常運動を特徴とする。

10

メバロン酸キナーゼ欠損症症候群 (M K D)

【 0 1 2 4 】

メバロン酸キナーゼ欠損症 (メバロン酸尿症 (M K D のより重度の形態)、または周期性発熱症候群を伴う高 I g D 症候群 (H I D S すなわち高グロブリン D 血症) (M K D のより良性の形態) とも称される) は、メバロン酸キナーゼの不十分な活性の結果として、尿中のメバロン酸の蓄積を引き起こす。M K D は、発育遅延、筋緊張低下、貧血、肝脾腫大、異形特徴、精神遅滞および全般的な成長障害をもたらし得る。メバロン酸尿症は、身体および精神の発達の遅れ、成長障害、嘔吐および下痢を伴う発熱の反復性エピソード、肝臓、脾臓およびリンパ節の肥大、小頭症 (小さい頭のサイズ)、白内障、低筋緊張、低身長 (s h o r t s t a t u t e)、独特の顔面特徴、運動失調ならびに貧血を特徴とする。H I D S は、リンパ節の腫大、関節痛、胃腸の問題および発疹を伴う発熱の再発性エピソードを特徴とする。1つの局面において、本明細書中に記載される化合物で M K D を処置するための方法が本明細書中に記載される。

20

S C 4 M O L 遺伝子変異 (S M O 欠損症)

30

【 0 1 2 5 】

S C 4 M O L 遺伝子欠損は、コレステロール生合成経路における遺伝的障害 (例えば、新規ステロールオキシダーゼをコードする S C 4 M O L 遺伝子における変異) である。S C 4 M O L 欠損は、血液、皮膚薄片または初代皮膚線維芽細胞において検出され得るジメチルステロールおよびモノメチルステロールの蓄積を特徴とする。1つの局面において、本明細書中に記載される化合物で S M O 欠損症を処置するための方法が本明細書中に記載される。

ニーマン・ピック病

【 0 1 2 6 】

ニーマン・ピック病は、代謝に影響する遺伝子変異に起因するリソソーム蓄積症である。ニーマン・ピック病は、身体がコレステロールおよび他の脂肪性物質 (脂質) を輸送できないことに起因して、それらの物質の異常な蓄積に至る。この蓄積は、患部を損傷する。

40

自閉症

【 0 1 2 7 】

1つの局面において、自閉症スペクトラム障害または自閉症を処置するための方法が本明細書中に記載される。自閉症スペクトラム障害 (A S D) および自閉症とは、脳の発達の複雑な障害の一群のことを指す。自閉症は、通常、社会的な相互作用、例えば、言語によるコミュニケーションおよび言語によらないコミュニケーションが困難であることを特徴とする。自閉症を有する個体には、反復性の行動が見られることも多い。自閉症は、知的障害、運動協調性および注意の困難、ならびに身体的な健康問題、例えば、睡眠障害お

50

よび胃腸障害を伴い得る。自閉症を有する個体は、視覚的な技術、音楽、数学および芸術に優れることもある。自閉症とは、自閉症障害、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）およびアスペルガー症候群のことを指し得る。自閉症とは、一遺伝子が原因の自閉症、例えば、シナプトパチー（synaptopathy's）、例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群のことも指す。

フェニルケトン尿症に関連する障害

【0128】

1つの局面において、本明細書中に記載される化合物でフェニルケトン尿症に関連する障害（例えば、認知障害）を処置するための方法が本明細書中に記載される。フェニルケトン尿症は、低コレステロール血症（hypochesterolemia）および低ビタミンD状態に至り得る。総コレステロールおよび低密度コレステロールならびに25-ヒドロキシビタミンDは、フェニルケトン尿症に罹患していない被験体と比べて、フェニルケトン尿症に罹患している被験体において低下していると見出された（Clin. Chim. Acta 2013, 416:54-59）。24S-ヒドロキシコレステロールおよび27S-ヒドロキシコレステロールおよび7-ヒドロキシコレステロール（例えば、それぞれ末梢および肝臓のコレステロールの排泄を代表する）は、フェニルケトン尿症に罹患している被験体において有意に低下していると示された一方で、7-ヒドロキシコレステロール（例えば、酸化ストレスを反映する）は、フェニルケトン尿症に罹患している被験体において有意に増加した。24S-OHCおよび7-ヒドロキシコレステロールのレベルの変化は、フェニルアラニンのレベルと相関し、27S-ヒドロキシコレステロールのレベルは、フェニルケトン尿症に罹患している被験体において25-ヒドロキシビタミンDのレベルと相関し得る。

代替の実施形態

代替の実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I-A）（I-B）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、（II-H）、（II-I）、または（II-J）の化合物）はまた、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得る。いくつかの実施形態において、水素は、²H（Dすなわちジウテリウム）、または³H（Tすなわちトリチウム）であってもよい。いくつかの実施形態において、炭素は、¹³Cまたは¹⁴Cであってもよい。いくつかの実施形態において、酸素は¹⁸O）であってもよい。いくつかの実施形態において、窒素は¹⁵Nであってもよい。さらなる実施形態において、化合物は、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得、同位体置換の部位が、特定の同位体で富化されている。例えば、本明細書中に記載される化合物は、²Hまたは³Hとして富化された水素、¹³Cまたは¹⁴Cとして富化された炭素、¹⁸Oとして富化された酸素、あるいは¹⁵Nとして富化された窒素を含み得る。

【実施例】

【0129】

本明細書中に記載される本発明がより十分に理解され得る目的で、以下の実施例を示す。本願に記載される合成のおよび生物学的な実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を例証するために提供されるものであって、決してその範囲を限定すると解釈されるべきでない。

材料および方法

【0130】

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

【0131】

10

20

30

40

50

さらに、当業者には明らかであり得るように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望まれない反応を起こすことを防ぐために必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択ならびに保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版, Wiley, New York, 1991およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

【0132】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)が挙げられる(がこれらに限定されない)。以下のスキームは、本明細書中に列挙される代表的なピラゾールの調製に関して詳細に提示される。本明細書中に提供される化合物は、有機合成分野の当業者によって、公知のまたは商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製され得る。本明細書中に提供されるエナンチオマー/ジアステレオマーの分離/精製において使用するために利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALPAK(登録商標)AD-10、CHIRALCEL(登録商標)OB、CHIRALCEL(登録商標)OB-H、CHIRALCEL(登録商標)OD、CHIRALCEL(登録商標)OD-H、CHIRALCEL(登録商標)OF、CHIRALCEL(登録商標)OG、CHIRALCEL(登録商標)OJおよびCHIRALCEL(登録商標)OKが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

分取HPLCのための例示的な一般方法：カラム：Waters RBridge prep 10 μm C18、19 × 250 mm。移動相：アセトニトリル、水(NH₄HCO₃) (30 Lの水、24 gのNH₄HCO₃、30 mLのNH₃ · H₂O)。流量：25 mL/分。

【0134】

分析HPLCのための例示的な一般方法：移動相：A：水(10 mMのNH₄HCO₃)、B：アセトニトリル勾配：5% ~ 95%のBを1.6分間または2分間。流量：1.8または2 mL/分；カラム：XBridge C18、4.6 × 50 mm、3.5 μm、45 C。

NMDA相乗作用

【0135】

NMDA相乗作用を、NMDAレセプターを発現した哺乳動物細胞のホールセルパッチクランプを使用して、評価した。

哺乳動物細胞のホールセルパッチクランプ(Ionworks Barracuda (IWB))

ホールセルパッチクランプ技術を使用して、哺乳動物細胞において発現されたGluN1/GluN2Aグルタミン酸レセプターに対する化合物の効果を調査した。その結果を表1に示す。

HEK293細胞を、アデノウイルス5 DNAで形質転換させ、そしてヒトGRIN1/GRIN2A遺伝子をコードするcDNAでトランスフェクトした。安定なトランスフェクション物を、発現プラスミドに組み込んだG418およびゼオシン(Zeocin)抵抗性遺伝子を使用して、そして淘汰圧を培地中のG418およびゼオシンで維持して、選択した。細胞を、10%のウシ胎仔血清、100 μg/mLのペニシリンGナトリウム、100 μg/mLの硫酸ストレプトマイシン、100 μg/mLのゼオシン、5 μg/mLのブラスサイジンおよび500 μg/mLのG418を補充したダルベッコ改変イーグル培地/栄養分混合物(D-MEM/F-12)中で培養した。

試験物品の効果を、8点濃度応答フォーマット(4連のウェル/濃度)で評価した。全ての試験溶液およびコントロール溶液が、0.3%のDMSOおよび0.01%のKolliphor(登録商標)EL(C5135, Sigma)を含んだ。試験物品の処方物

を、384ウェルの化合物プレートに、自動液体ハンドリングシステム (SciClone ALH3000, Caliper Life Sciences) を使用して装填した。測定を、Ion Works Barracudaプラットフォームを使用して、この手順に従って行った：

電気生理学の手順：

- a) 細胞内溶液 (mM) : 50 mMのCsCl、90 mMのCsF、2 mMのMgCl₂、5 mMのEGTA、10 mMのHEPES。CsOHでpH 7.2に調整。
 b) 細胞外溶液、HB-PS (mMでの組成) : NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; グルコース, 10; pHをNaOHで7.4に調整 (使用まで冷蔵)。
 c) 保持電位 : -70 mV、アゴニスト / PAM増幅中の電位 : -40 mV。

記録手順：

- a) 細胞外バッファは、PPCプレートウェルに装填される (1ウェルあたり11 μL)。細胞懸濁物は、PPC平面電極のウェルにピペットで入れられる (1ウェルあたり9 μL)。
 b) ホールセル記録構成は、パッチ穿孔により確立され、膜電流は、オンボードパッチクランプ増幅器によって記録される。
 c) 2回の記録 (走査) が行われる。1回目は、試験物品単独の増幅前 (増幅前の持続時間 - 5分間) であり、そして2回目は、試験物品およびアゴニスト (EC₂₀ L-グルタメートおよび30 μMのグリシン) の同時適用中であり、試験物品の正の調節効果を検出する。

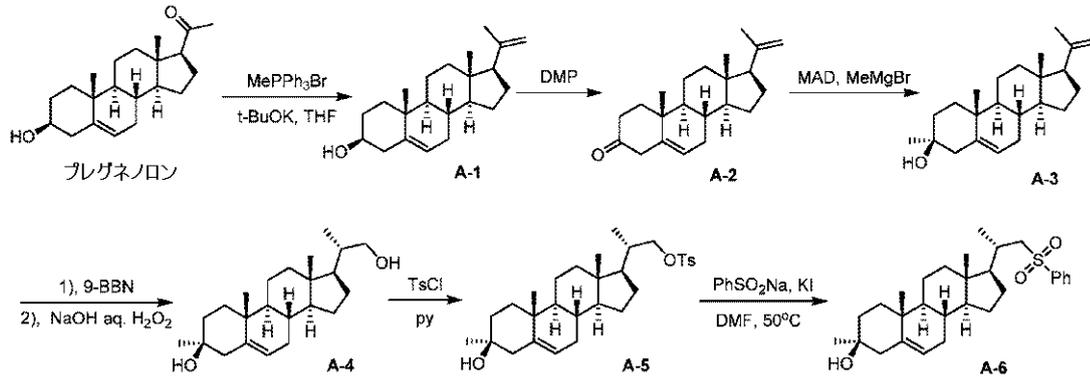
試験物品の投与 : 1回目の予備適用は、20 μLの、2倍に濃縮した試験物品溶液の添加からなり、そして2回目は、20 μLの1倍濃度の試験物品およびアゴニストの10 μL / sでの添加からなる (2秒間の全適用時間)。

【0136】

合成方法

実施例1。中間体A-6の合成。

【化53】



工程1。中間体A-1の合成。PPh₃MeBr (2.13 kg、5.97 mol) のTHF (3000 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (688 g、6.14 mol) を20で添加した。この懸濁物の色が黄色に変化した。50で1時間攪拌した後に、プレグネノロン (630 g、2.05 mol) を50で添加し、そしてこの反応混合物を50で2時間攪拌した。20まで冷却した後に、この混合物をNH₄Cl (10%水溶液、5 L) およびヘプタン (3.5 L) で処理し、そして15分間攪拌した。その有機層を分離し、そして減圧中で濃縮して、粗製物質を濃厚な油状物として得、これを激しく攪拌しながらMTBE (10 L) に注ぎ、そして室温で16時間攪拌した。得られたオフホワイトの固体を濾過により集め、そしてMTBE (3 L) で洗浄した。合わせた濾液をMeOH (10 L) と混合し、そして減圧中で6 Lまで濃縮した。得られたオフホワイトの固体を濾過により集め、MeOH (3 L) で洗浄し、そして風乾して、700 gの湿った

オフホワイトの固体を得た。合わせたMeOH濾液を減圧中で濃縮して、濃厚な油状物を得た。この油状物を激しく攪拌しながらMTBE(3L)に注ぎ、そしてこの混合物を3時間攪拌した。得られた白色固体を濾過により集め、そしてMTBE(1L)で洗浄した。合わせた濾液をMeOH(3L)と混合し、そして減圧中で1.5Lまで濃縮した。得られた白色固体を濾過により集め、MeOH(500mL)で洗浄し、そして風乾して、150gの湿ったオフホワイトの固体を得た。先の700gおよび150gのバッチを合わせ、そして真空乾燥させて、中間体A-1(552g、88%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.40-5.30 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.48 (m, 9H), 1.38-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

【0137】

工程2。中間体A-2の合成。中間体A-1(184g、585mmol)のDCM(2000mL)中の溶液に、DMP(496g、1.17mol)を25℃で少しずつ添加し、その後、水(42mL)を添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した。水(1500mL)およびNaHCO₃(750g)を少しずつ添加した(気体の発生が観察された)。この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその固体をDCM(500mL)で洗浄した。その濾液中の有機層を分離し、Na₂S₂O₃(1000mL、飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、30℃未満で減圧中で濃縮して、中間体A-2(250g、粗製)を明黄色のガム状物質として得た。この粗製物を、さらに精製も分析もせずに、次の工程で直接使用した。

【0138】

工程3。中間体A-3の合成。BHT(769g、3.49mol)のトルエン(1500mL)中の溶液に、AlMe₃(870mL、トルエン中2M、1.74mol)を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後に、この反応混合物を-78℃まで冷却し、そして中間体A-2(250g粗製、理論質量:182g、582mmol)のトルエン(1000mL)中の溶液を添加した。-78℃で1時間攪拌した後に、MeMgBr(580mL、エーテル中3M、1.74mmol)を添加し、そしてこの混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した。この混合物を、クエン酸(4000mL、20%水溶液)に少しずつ注ぐことによってクエンチした(気体の発生が観察された)。別の2つのバッチを実施して合わせた。この混合物をEtOAc(10L)で抽出した。その有機層を分離し、ブライン(5L、10%)、NaHCO₃(5L、飽和水溶液)、ブライン(5L、飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PEからEtOAc)により精製して、中間体A-3(440g、不純、中間体A-1を含む)を明黄色固体として得た。不純な中間体A-3(440g)のDCM(6L)中の溶液に、DMAP(24.4g)およびAc₂O(51g)を添加した。この混合物を20℃で1時間攪拌した。NaHCO₃(1L、飽和水溶液)を添加し、そしてこの混合物を10分間攪拌した。その有機層を分離し、減圧中で濃縮し、そしてその残渣をPE(2L)で摩砕した。その固体をPE(3×500mL)で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、A-3(262g)をオフホワイトの固体として得た。合わせた濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=50/1~8/1)により精製し、そしてPE(1L)で摩砕して、A-3(30g)を得た。2工程についての合計収率は、51%であった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.35-5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.82-1.33 (m, 14H), 1.29-1.08 (m, 7H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

【0139】

工程4。中間体A-4の合成。中間体A-3(100g、304mmol)を9-BB

N (1 . 2 1 L、T H F 中 0 . 5 M、6 0 8 m m o l) に 0 で N₂ 下で溶解させた。この溶液を加熱し、そして 6 5 で 1 時間攪拌し、そして 1 0 まで再度冷却して、オフホワイトの沈殿物を発生させた。エタノール (2 7 9 g、6 0 8 0 m m o l) および水性 N a O H (3 0 4 m L、5 M、1 5 2 0 m m o l) を、1 0 未満で滴下により添加して、透明な溶液を得た。過酸化水素 (3 4 3 g、水中 3 0 %、3 0 4 0 m m o l) を 1 0 未満で滴下により添加し、そしてこの反応混合物を加熱し、そして 7 5 で 1 時間攪拌した。この混合物を 2 0 まで冷却し、そして生じたオフホワイトの沈殿物を濾過により集めた。そのフィルターケーキを水 (3 × 5 0 0 m L) で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、オフホワイトの固体を得、これを還流しているエタノール (1 . 5 L) で摩砕して、中間体 A - 4 (9 2 g、8 8 %) をオフホワイトの固体として得た。

10

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l₃) 5.31-5.29 (m, 1 H), 3.65-3.63 (m, 1 H), 3.38-3.37 (m, 1 H), 2.42 (d, J = 12.4, 1 H), 2.05-1.92 (m, 3 H), 1.88-1.63 (m, 4 H), 1.63-1.40 (m, 8 H), 1.40-0.90 (m, 16 H), 0.70 (s, 3 H)。

【 0 1 4 0 】

工程 5。中間体 A - 5 の合成。中間体 A - 4 (1 2 4 . 5 g、3 5 7 m m o l) のクロロホルム (1 L) およびピリジン (7 0 0 m L) 中の溶液に、T s C l (2 0 4 g、1 0 7 1 m m o l) を 1 5 で添加し、そしてこの混合物を 1 5 で 2 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、大部分のクロロホルムを除去した。このピリジン混合物を水 (6 L) に注ぎ、そして得られたオフホワイトの固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを水 (6 × 1 L) で洗浄した。このオフホワイトの固体を D C M (3 . 5 L) に溶解させ、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体 A - 5 (1 6 3 g、9 2 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l₃) 7.78 (d, J = 8.0 H z, 2 H), 7.34 (d, J = 8.4 H z, 2 H), 5.29-5.28 (m, 1 H), 3.96 (d d, J = 3.2, 9.6 H z, 1 H), 3.79 (d d, J = 6.4, 9.2 H z, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.41 (d, J = 13.6 H z, 1 H), 1.99-1.91 (m, 3 H), 1.77-1.39 (m, 11 H), 1.26-0.86 (m, 16 H), 0.64 (s, 3 H)。

【 0 1 4 1 】

工程 6。中間体 A - 6 の合成。中間体 A - 5 (1 6 3 g、3 2 5 m m o l) の D M F (1 . 7 L) 中の溶液に、K I (2 5 8 g、1 5 6 0 m m o l) を 1 5 で添加した。この混合物を加熱し、そして 6 0 で 2 時間攪拌した。ベンゼンスルフィン酸ナトリウム (1 9 5 g、9 7 5 m m o l) を添加し、そして攪拌を 6 0 で 2 時間続けた。この反応混合物を 2 5 まで冷却し、そして 8 3 g の中間体 A - 5 の別のバッチと合わせた。合わせた混合物を水 (2 0 L) に注いで、黄色固体を得、これを濾過により集め、そして水 (3 × 2 L) で洗浄した。得られたフィルターケーキを D C M (5 L) に溶解させ、水 (2 × 1 L)、ブライン (2 × 1 L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して黄色固体残渣を得、これをトルエン (2 . 5 L) から再結晶させて、中間体 A - 6 (1 5 0 g、6 5 %) を明黄色固体として得た。この再結晶濾液を減圧中で濃縮して、粗製中間体 A - 6 (3 0 g) を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l₃) 7.91 (d, J = 7.2 H z, 2 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.60-7.50 (m, 2 H), 5.28-5.27 (m, 1 H), 3.14 (d, J = 14.0 H z, 1 H), 2.85 (d d, J = 9.6, 14.0 H z, 1 H), 2.41 (d, J = 12.8 H z, 1 H), 2.17-2.03 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 3 H), 1.81-1.65 (m, 3 H), 1.60-1.32 (m, 8 H), 1.25-0.85 (m, 15 H), 0.65 (s, 3 H)。LCMS 3.0分間のクロマトグラフィーで R_t = 2.057分、30 ~ 90 AB、MS ESI C₂₉H₄₁O₂S [M+H-H₂O]⁺についての計算値 453、実測値 453。

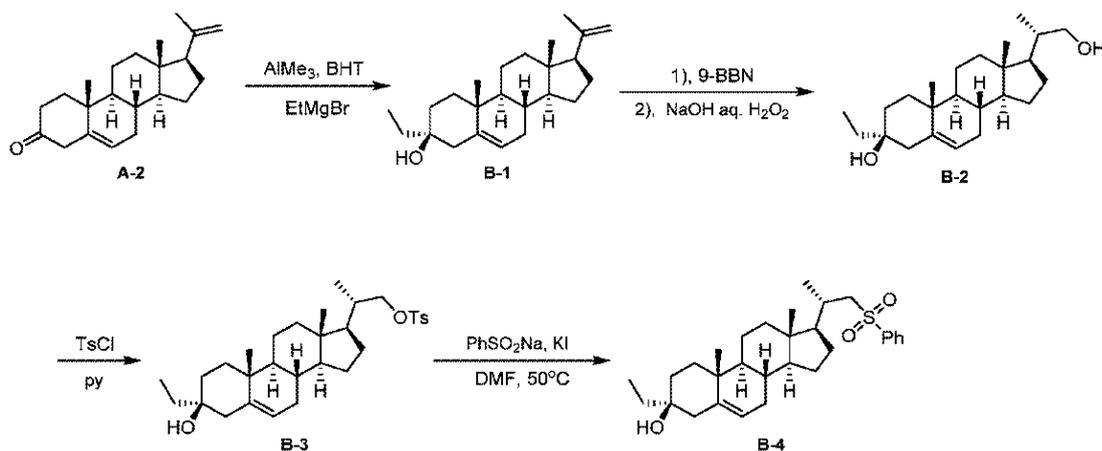
40

【 0 1 4 2 】

実施例 2。中間体 B - 4 の合成。

50

【化54】



10

工程1。中間体B-1の合成。BHT(191g、866mmol)のトルエン(500mL)中の溶液に、AlMe₃(トルエン中2M、216mL、433mmol)を10で添加し、そしてこの溶液を1時間撹拌した。この混合物に、中間体A-2(理論質量:44.6g)のDCM(100mL)中の溶液を-78で添加した。この混合物を-78で1時間撹拌した。EtMgBr(141mL、426mmol)を-78で添加し、そしてこの混合物を-78で20分間撹拌した。飽和クエン酸(1L)を添加した。その有機相を分離し、ブライン(600mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=50:1~30:1)により精製して、中間体B-1(27g、55%)を黄色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.35-5.25 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 14H), 1.50-0.75 (m, 17H), 0.58 (s, 3H)。

【0143】

工程2。中間体B-2の合成。9-BBN(200mL、THF中0.5M、100mL)に、中間体B-1(13g、37.9mmol)を0でN₂下で添加した。この混合物を加熱し、そして65で2時間撹拌し、次いで10まで冷却した。EtOH(46.5g)を添加し、その後、水性NaOH(51mL、5M)およびH₂O₂(57g、水中30%)を添加し、そして得られた混合物を75で1時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮して溶液(100mL)を得、これをEtOAc(2×150mL)で抽出し、NH₄Cl(2×300mL)およびブライン(2×300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=50:1~3:1)により精製して、中間体B-2(9.86g、72%)をオフホワイトの固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.31-5.29 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 6H), 1.25-0.95 (m, 15H), 0.90-0.75 (m, 6H), 0.70 (s, 3H)。

40

【0144】

工程3。中間体B-3の合成。中間体B-2(9.86g、27.3mmol)のCHCl₃(100mL)およびピリジン(20mL)中の溶液に、TsCl(15.6g、81.9mmol)を15で添加した。この混合物を15で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、60mLの混合物を得、これを600mLの水に注いで、オフホワイトの沈殿物を得た。この混合物を濾過し、そのフィルターケーキを水で洗浄し、DCM(150mL)に溶解させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体B-3をオフホワイトの固体として得た(9.9g、70%)。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.55-1.30 (m, 5H), 1.25-0.95 (m, 13H), 0.90-0.80 (m, 5H), 0.65-0.50 (m, 3H).

【0145】

工程4。中間体B-4の合成。中間体B-3 (9.9 g, 19.2 mmol)のDMF (150 mL)中の溶液に、KI (15.2 g, 92.1 mmol)を15 で添加した。この混合物を加熱し、そして60 で2時間撹拌した。ベンゼンスルフィン酸ナトリウム (9.43 g, 57.5 mmol)を添加し、そしてこの混合物を60 で2時間撹拌した。この混合物を水 (200 mL)に注ぎ、そして生じた黄色沈殿物を濾過により集めた。そのフィルターケーキを水 (2 x 100 L)で洗浄し、DCM (500 mL)に溶解させ、水 (2 x 500 mL)およびブライン (2 x 1 L)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して黄色固体残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE中0~35%のEtOAc)により精製して、中間体B-4 (8 g, 89%)を得た。

10

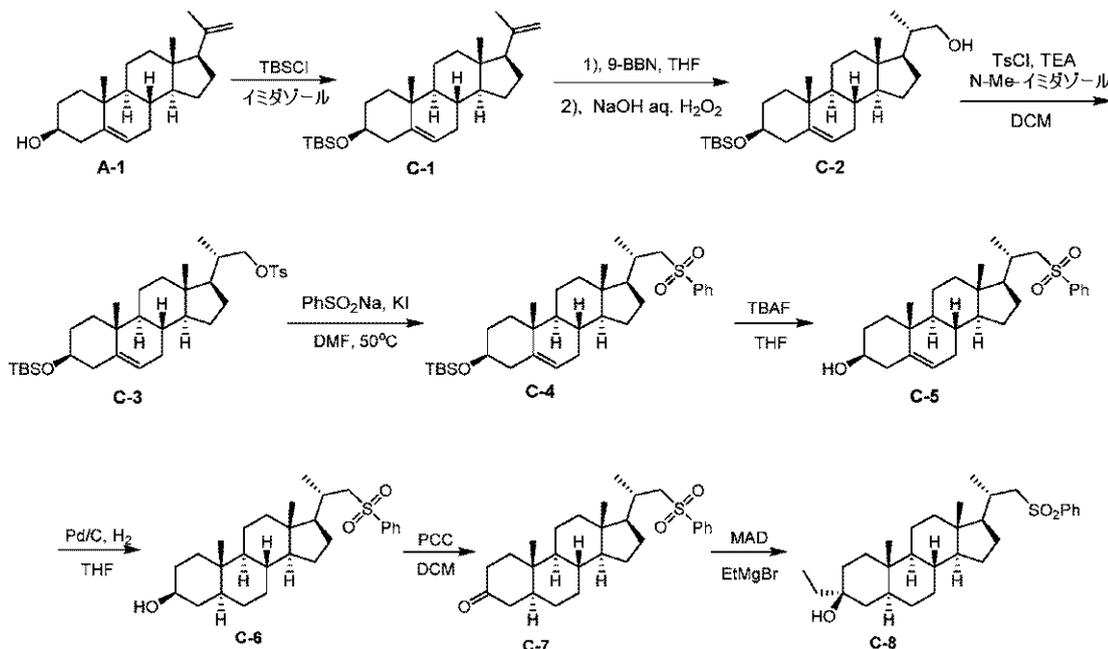
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.95-7.88 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.24-0.98 (m, 13H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.65 (s, 3H).

20

【0146】

実施例3。中間体C-8の合成。

【化55】



30

40

工程1。中間体C-1の合成。中間体A-1 (4 kg, 12.7 mol)のDCM (30 L)中の溶液に、イミダゾール (1.72 kg, 25.4 mol)およびTBSCl (2.86 kg, 19.0 mol)を25 で添加した。25 で16時間撹拌した後に、水 (10 L)を添加し、そしてその有機相を分離し、そして濃縮して、残渣を得、これを還流しているMeOH (15 L)で摩砕して、中間体C-1 (5.02 kg, 92%)をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.38-5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.60-1.38 (m, 6H), 1.28-1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H),

50

0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)。

【0147】

工程2。中間体C-2の合成。中間体C-1(1.69kg、3.94mol)のTHF(8L)中の溶液に、9-BBN二量体(671g、2.75mol)を添加し、そして得られた混合物を25℃でN₂下で1時間攪拌した(オフホワイトの沈殿物の形成が観察された)。エタノール(2.26L、39.4mol)およびNaOH(3.94L、5M、19.7mol)を添加し、そして得られた透明な溶液をH₂O₂(3.94L、10M、39.4mol)で25℃で滴下により処理した(還流するまで内部温度が上昇した)。添加が完了した後に、この混合物を25℃まで冷却し、そして16時間攪拌し、その後、Na₂SO₃(2.5L、20%水溶液)および水(5L)を25℃で添加した。1時間攪拌した後に、この混合物を沈降させて透明な下層および上の懸濁層にした。この上の懸濁層を集め、そして水(20L)で処理した。この混合物を15分間攪拌し、そして濾過した。その固体を水でpH<9になるまで洗浄して、湿った生成物を得、これを先の合成からの2つの他のバッチの生成物と合わせた。この湿った生成物をDCM(100L)に溶解させ、そしてその有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして20Lまで濃縮した。その残渣を次の工程で直接使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.40-5.23 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 7H), 1.38-1.08 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

【0148】

工程3。中間体C-3の合成。中間体C-2(理論質量:5.2kg、11.6mol)のDCM(15L)中の溶液に、N-メチル-イミダゾール(1.37L、17.4mol)およびTEA(3.2L、23.2mol)を25℃で添加した。TsCl(2.53kg、13.3mol)を上記溶液に、その内部温度を25~30℃に維持しながら少しずつ添加した。この反応混合物を25℃で1時間攪拌した。この混合物に、水(10L)、クエン酸(20%、1L)およびHCl(1M)を添加して、そのpHを約3に調整した。その有機層を分離し、水(2×10L)、NaHCO₃(飽和水溶液5L)およびブライン(5L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、中間体C-3(6.63kg、2工程について95%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 5H), 1.02-0.95 (m, 7H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

【0149】

工程4。中間体C-4の合成。中間体C-3(2.69kg、4.47mol)のDMF(25L)中の懸濁物に、KI(1.48g、8.94mol)を70℃で添加し、そしてこの混合物を70℃で1時間攪拌した。PhSO₂Na(2.19kg、13.4mol)を添加し、そして攪拌を70℃で1時間続けた。この混合物を水(50L)に注ぎ、そして濾過した。そのフィルターケーキを水(2×10L)で洗浄して、湿った生成物を得、これを先の合成からの2つの他のバッチと合わせた。この湿った生成物の半分をMeCN(20L)で80℃で摩砕し、そして30℃まで冷却した。この加熱と冷却のプロセスをさらに2回繰り返し、そしてその残渣を濾過により集め、そしてMeCN/トルエン(20L、10:1)で80℃でさらに磨砕し、濾過し、MeCN(3×5L)で洗浄し、減圧中で乾燥させて、中間体C-4(2.21kg)を白色固体として得た。この湿った生成物の別の半分をMeCN(20L)で80℃で摩砕し、そして50℃まで冷却した。この加熱と冷却のプロセスをさらに2回繰り返し、そしてその沈殿物を濾過により集

めて、中間体 C - 4 (1 . 9 2 k g) をオフホワイトの固体として得た。合計で 4 . 1 3 k g の生成物が得られた (収率 6 7 %) 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.00-7.82 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 5.37-5.20 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.35-2.05 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 3H), 1.61-1.32 (m, 7H), 1.29-0.91 (m, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.65 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

【 0 1 5 0 】

工程 5。中間体 C - 5 の合成。中間体 C - 4 (2 . 2 1 k g、3 . 8 7 m o l) の T H F (1 0 L) 中の懸濁物に、T B A F . 3 H ₂ O (1 . 8 7 k g、5 . 9 2 m o l) を添加した。この混合物を加熱し、そして 6 5 で 1 時間攪拌して、透明な溶液を得、これを水 (2 5 L) で処理し、そして 8 0 で 2 時間攪拌した。冷却後、この混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキを水 (3 × 1 0 L) で洗浄し、そして風乾して、中間体 C - 5 (1 . 8 3 k g、粗製) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98-7.88 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 5.40-5.28 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.38-0.84 (m, 14H), 0.65 (s, 3H)。

【 0 1 5 1 】

工程 6。中間体 C - 6 の合成。中間体 C - 5 (5 0 g、1 0 9 m m o l) の T H F (5 0 0 m L) 中の溶液に、P d / C (湿潤、1 0 %、1 1 . 7 g、1 0 . 9 m m o l) を A r 下で添加した。N ₂ で 3 回脱気した後に、この反応混合物を H ₂ で 3 回パージした。この反応混合物を 2 5 で 7 2 時間、水素雰囲気下 (5 0 P s i) で攪拌した。所望の生成物の形成および出発物質の消費を、NMR により確認した。触媒を濾過により除去し、そしてその濾液を濃縮して、中間体 C - 6 (3 9 g、粗製) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.85-7.82 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 8H), 1.20-1.17 (m, 7H), 1.16-1.10 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.60-0.48 (m, 4H)。

【 0 1 5 2 】

工程 7。中間体 C - 7 の合成。中間体 C - 6 (1 9 6 g、4 2 7 m m o l) の D C M (2 L) 中の溶液に、P C C (1 3 7 g、6 4 0 m m o l) を添加し、そしてこの反応混合物を 2 5 で 2 時間攪拌し、次いで濾過し、そして減圧中で濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (D C M) により精製して、中間体 C - 7 (1 4 5 g、7 4 %) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.95-7.85 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.55-1.00 (m, 16H), 0.99 (s, 3H), 0.95-0.70 (m, 2H), 0.66 (s, 3H)。

【 0 1 5 3 】

工程 8。中間体 C - 8 の合成。B H T (4 9 9 g、2 . 2 7 m m o l) の無水トルエン (1 L) 中の溶液に、N ₂ 下で 0 で、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M、5 2 5 m L、1 . 0 5 m m o l) を滴下により添加した。この混合物を 2 5 で 1 時間攪拌し、そして - 7 0 まで冷却した。トルエン (5 0 0 m L) 中の中間体 C - 7 (1 6 0 g、3 5 0 m m o l) を、その温度を - 6 0 未満に維持しながら添加した。得られた混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド (3 5 0 m L、ジエチルエーテル中 3 . 0 M、1 . 0 5 m m o l) を、その温度を - 6 0 未満に維持しながら滴下に

10

20

30

40

50

より添加し、そして攪拌を - 70 でさらに1時間続けた。この反応混合物を飽和クエン酸 (2 L) で - 70 でクエンチし、25 までゆっくりと温め、そして酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 0% ~ 30% の EtOAc) により精製して、中間体 C - 8 (153 g、90%) をオフホワイトの固体として得た。この物質の少量のサンプル (300 mg) を、MeCN (2 mL) からの再結晶により精製して、中間体 C - 8 (200 mg) をオフホワイトの固体として得た。

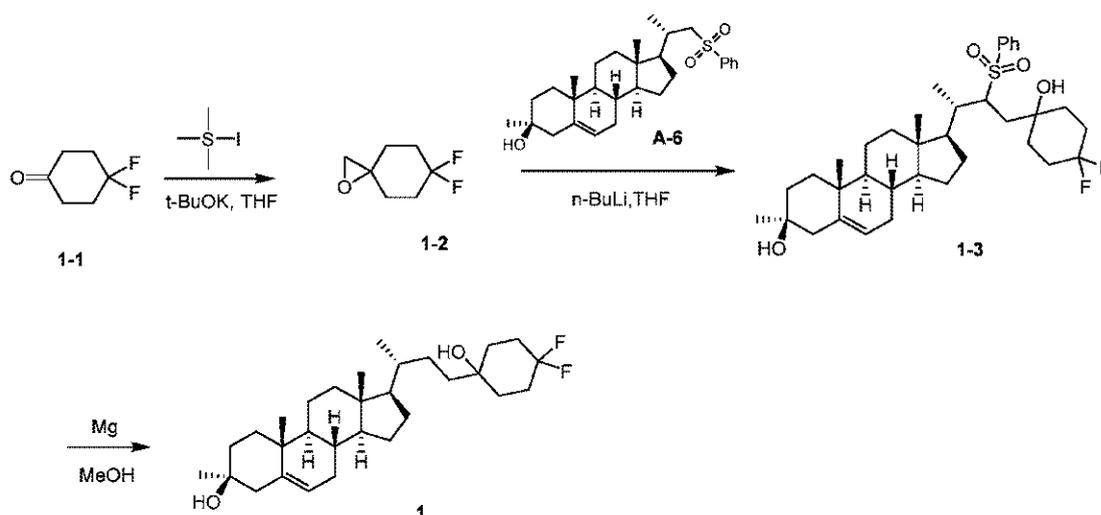
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95-7.85 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.15 (m, 11H), 1.15-0.95 (m, 7H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.65-0.55 (m, 4H)。

LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.194分、30 ~ 90 AB、純度100%、MS ESI C₃₀H₄₈O₄S [M + H₂O]⁺についての計算値504、実測値504。

【 0 1 5 4 】

実施例 4。化合物 1 の合成。

【 化 5 6 】



工程 1。中間体 1 - 2 の合成。Me₃SiI (3.93 g、19.3 mmol) の THF (20 mL) 中の懸濁物に、t - BuOK (3.33 g、29.8 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を N₂ 下で 15 で添加し、そして得られた懸濁物を 15 で 30 分間攪拌した。中間体 1 - 1 (2 g、14.9 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を 15 で滴下により添加し、そしてこの混合物を 15 で 16 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、中間体 1 - 2 (1.8 g、82%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H)。

【 0 1 5 5 】

工程 2。中間体 1 - 3 の合成。THF (5 mL) を含むフラスコに、n - BuLi (2.5 M、1.59 mmol、0.636 mL) を N₂ 下で - 70 で添加した。A - 6 (0.637 mmol、300 mg) の THF (4 mL) 中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。- 70 で 30 分間攪拌した後に、中間体 1 - 2 (0.764 mmol、113 mg) の THF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加し、そしてこの反応物を 15 で 12 時間攪拌した。この反応を飽和 NH₄Cl (30 mL) でクエンチし、

そしてEtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、中間体1-3 (400 mg、粗製) を明黄色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

【0156】

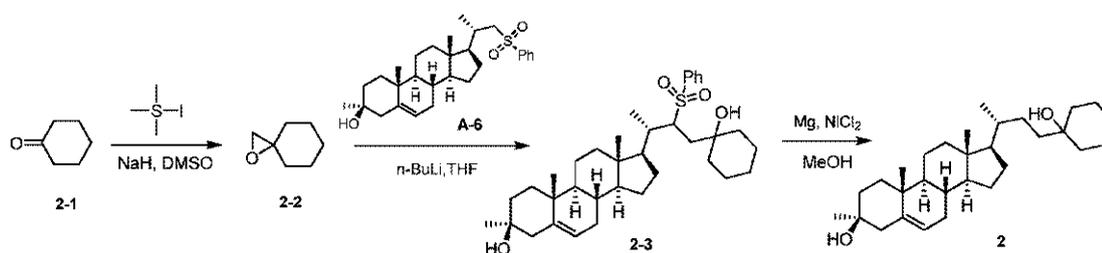
工程3。化合物1の合成。中間体1-3 (400 mg、0.646 mmol) のMeOH (5 mL) 中の溶液に、Mg粉末 (930 mg、38.76 mmol) を60 °Cで添加し、そしてこの混合物を60 °Cで16時間撹拌した。この反応をHCl (50 mL、1 N) でクエンチし、そしてDCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、50 mgの不純な生成物を得、これをSFC (カラム: AD (250 mm × 30 mm, 5 μm), 勾配: 0~40%のB (A = 0.05% NH₃/H₂O, B = MeOH); 流量 (mL/min): 60) により精製して、化合物1 (32 mg、10%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.31-5.29 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 5H), 1.72-1.61 (m, 5H), 1.60-1.46 (m, 10H), 1.45-1.22 (m, 3H), 1.21-1.06 (m, 8H), 1.05-0.96 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.256分、30~90 AB_ELS D、純度100%、MS ESI C₃₀H₄₅F₂ [M+H-2H₂O]⁺についての計算値443、実測値443。

【0157】

実施例5。化合物2の合成。

【化57】



工程1。中間体2-2の合成。Me₃SiI (13.4 g、66.1 mmol) のDMSO (100 mL) 中の溶液に、NaH (2.63 g、66.1 mmol、60%) を0 °Cで少しずつ添加した。25 °Cで30分間撹拌した後に、中間体2-1 (5 g、50.9 mmol) の、50 mLのDMSO中の溶液を滴下により添加し、そしてこの混合物を25 °Cで1時間撹拌し、氷水 (300 mL) に注ぎ、そしてEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1) により精製して、中間体2-2 (0.6 g、10%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.59 (s, 2H), 1.78-1.71 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 6H)。

【0158】

工程2。中間体2-3の合成。THF (4 mL) を含むフラスコに、N₂下で-70 °Cで、n-BuLi (2.5 M、3.17 mmol、1.26 mL、2.5当量) を添加し、その後、A-6 (600 mg、1.27 mmol) のTHF (6 mL) 中の懸濁物を滴下により添加した。-70 °Cで30分間撹拌した後に、中間体2-2 (227 mg、2.03 mmol) の溶液を添加した。この反応物を25 °Cで16時間撹拌し、氷水 (100 mL) に注ぎ、そしてEtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、中間体

2 - 3 (4 0 0 m g 、 不 純) を 明 黄 色 固 体 と し て 得 た 。 L C M S 1 . 5 分 間 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で $R_t = 1 . 0 6 6$ 分、5 ~ 9 5 A B、M S E S I C₃₆H₅₃O₃S [M + H - H₂O]⁺ に つ い て の 計 算 値 5 6 5 、 実 測 値 5 6 5 。

【 0 1 5 9 】

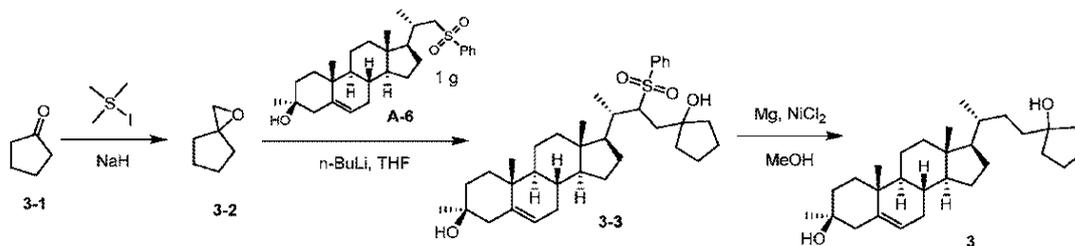
工 程 3 。 化 合 物 2 の 合 成 。 中 間 体 2 - 3 (4 0 0 m g 、 0 . 6 9 m m o l) の、1 0 m L の 乾 燥 メ タ ノ ール 中 の 溶 液 に、マ グ ネ シ ウ ム 削 り 状 (4 9 2 m g 、 2 0 . 5 m m o l) (0 . 5 % の 水 性 H C l 、 水 、 乾 燥 エ タ ノ ール、お よ び M T B E で 活 性 化) お よ び N i C l₂ (4 4 . 4 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を N₂ 窒 素 下 で 添 加 し、そ し て こ の 反 応 物 を 5 0 で 1 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 反 応 を 1 0 で、全 て の 固 体 が 完 全 に 溶 解 す る ま で 2 M の H C l (5 0 m L) を 滴 下 に よ り 添 加 す る こ と に よ っ て、ク エ ン チ し た 。 こ の 混 合 物 を E t O A c (5 0 m L) で 抽 出 し、そ し て そ の 有 機 層 を 飽 和 N a H C O₃ (5 0 m L)、ブ ラ イ ン (5 0 m L) で 洗 浄 し、N a₂S O₄ で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、そ し て 濃 縮 し た 。 そ の 残 渣 を シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (P E / E t O A c = 1 0 / 1) に よ り 精 製 し て、化 合 物 2 (4 2 m g 、 1 4 %) を オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 と し て 得 た 。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) 5.31-5.30 (m , 1 H) , 2.44-2.41 (m , 1 H) , 2.02-1.93 (m , 3 H) , 1.86-1.58 (m , 6 H) , 1.52-1.36 (m , 16 H) , 1.32-1.25 (m , 3 H) , 1.18-1.07 (m , 9 H) , 1.03-0.92 (m , 8 H) , 0.68 (s , 3 H) 。 L C M S 2 . 0 分 間 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で $R_t = 1 . 3 5 3$ 分、3 0 ~ 9 0 A B、M S E S I C₃₀H₄₇ [M + H - 2 H₂O]⁺ に つ い て の 計 算 値 4 0 7 、 実 測 値 4 0 7 。

【 0 1 6 0 】

実 施 例 6 。 化 合 物 3 の 合 成 。

【 化 5 8 】



工 程 1 。 中 間 体 3 - 2 の 合 成 。 ト リ メ チ ル ス ル ホ キ ソ ニ ウ ム ヨ ー ジ ド (4 7 . 1 g 、 2 3 1 m m o l) の、1 0 0 m L の D M S O 中 の 混 合 物 に、N a H (9 . 2 3 g 、 鉍 油 中 6 0 % 、 2 3 1 m m o l) を 1 0 で N₂ 下 で 少 し ず つ 添 加 し た 。 こ の 混 合 物 を 1 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 。 D M S O (5 0 m L) 中 の 中 間 体 3 - 1 (1 5 g 、 1 7 8 m m o l) を 1 5 未 満 で 滴 下 に よ り 添 加 し、そ し て こ の 反 応 混 合 物 を 1 5 で 2 0 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 反 応 を 1 0 で 水 (2 0 0 m L) で ク エ ン チ し、そ し て M T B E (2 × 3 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 相 を 水 (2 × 4 0 0 m L)、ブ ラ イ ン (2 0 0 m L) で 洗 浄 し、N a₂S O₄ で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、そ し て 減 圧 中 で 濃 縮 し て 残 渣 を 得、こ れ を シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (D C M) に よ り 精 製 し て、中 間 体 3 - 2 (1 1 g 、 不 純) を 無 色 油 状 物 と し て 得 た 。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) 2.83 (s , 2 H) , 1.95-1.77 (m , 4 H) , 1.74-1.60 (m , 4 H) 。

【 0 1 6 1 】

工 程 2 。 中 間 体 3 - 3 の 合 成 。 T H F (4 m L) を 含 む フ ラ ス コ に、N₂ 下 で - 7 0 で、n - B u L i (2 . 5 M 、 5 . 3 0 m m o l 、 2 . 1 1 m L) を 添 加 し、そ の 後、A - 6 (2 . 1 2 m m o l 、 1 g) の T H F (1 0 m L) 中 の 懸 濁 物 を 滴 下 に よ り 添 加 し た 。 - 7 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 後 に、中 間 体 3 - 2 (4 . 2 4 m m o l 、 4 1 6 m g) の T H F (4 m L) 中 の 溶 液 を 添 加 し、そ し て こ の 反 応 物 を - 7 0 で 1 0 分 間、お よ び 2 5 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 反 応 を 水 (1 0 m L) で ク エ ン チ し、そ し て E t O A c (3 × 5 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 相 を ブ ラ イ ン (1 0 0 m L) で 洗 浄 し、N a₂

SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体3-3(1.2g、粗製)を黄色固体として得た。LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.161分および1.222分、30~90 AB、28%、MS ESI C₃₅H₅₂O₄Na [M+Na]⁺についての計算値591、実測値591。

【0162】

工程3。化合物3の合成。中間体3-3(1.2g、2.10mmol)の、50mLの乾燥MeOHおよび25mLのTHF中の溶液に、マグネシウム削り状(3.06g、126mmol)(0.5%の水性HCl、水、乾燥エタノール、およびMTBEで活性化)およびNiCl₂(54.4mg、0.42mmol)をN₂下で50℃で添加して、連続的な水素発生を開始させた。この反応を100℃で、全ての固体が完全に溶解するまで1MのHCl(200mL)を添加することによってクエンチした。この混合物をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃(500mL)、ブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物3(600mg、粗製)を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)により精製して、生成物(150mg、不純)をオフホワイトの固体として得た。この不純な生成物をSFC(カラム:AD(250mm×30mm, 5μm);条件:塩基-ETOH、40%B;流量(ml/min):60ml/min)により精製して、30mgの生成物を得た。この生成物をn-ヘキサン(5mL)で洗浄して、化合物3(3mg、0.3%)を得た。

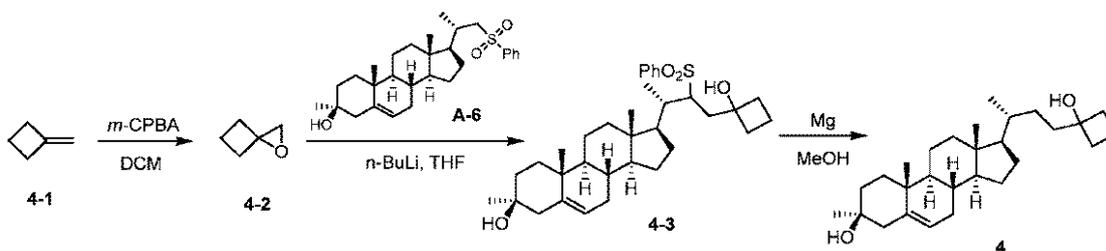
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.34-5.28 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.89-1.59 (m, 12H), 1.53-1.24 (m, 11H), 1.21-0.99 (m, 13H), 0.96-0.89 (m, 4H), 0.68 (s, 3H)。

LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.161分および1.295分、30~90 AB_E、MS ESI C₂₉H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺についての計算値393、実測値393。

【0163】

実施例7。化合物4の合成。

【化59】



工程1。中間体4-2の合成。中間体4-1(1g、14.6mmol)のDCM(30mL)中の溶液に、m-CPBA(3.77g、21.9mmol)を添加し、そしてこの混合物を25℃で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で蒸留して、中間体4-2のDCM中の溶液を得た。この溶液を標準圧力下で蒸留して、中間体4-2の溶液(5g、¹H NMRから計算してDCM中2%の溶液、H NMRから計算して収率8%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.67 (s, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H)。

【0164】

工程2。中間体4-3の合成。n-BuLi(ヘキサン中2.5M、1.1mL、2.65mmol)の無水THF(8mL)中の溶液に、窒素下で-78℃で、A-6(500mg、1.06mmol)を一度に添加し、そしてこの混合物を-78℃で0.5時間攪拌した。中間体4-2の溶液(5g、DCM中2%、1.18mmol)を滴下により上記混合物に添加し、そしてこの反応物を次第に150℃まで温めた。16時間攪拌した後

に、この反応を飽和 NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 9 : 1) により精製して、中間体 4 - 3 (100 mg、17%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.131$ 分、30 ~ 90 AB、MS ESI $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{S}$ [M + H - H_2O]⁺ についての計算値 537、実測値 537。

【0165】

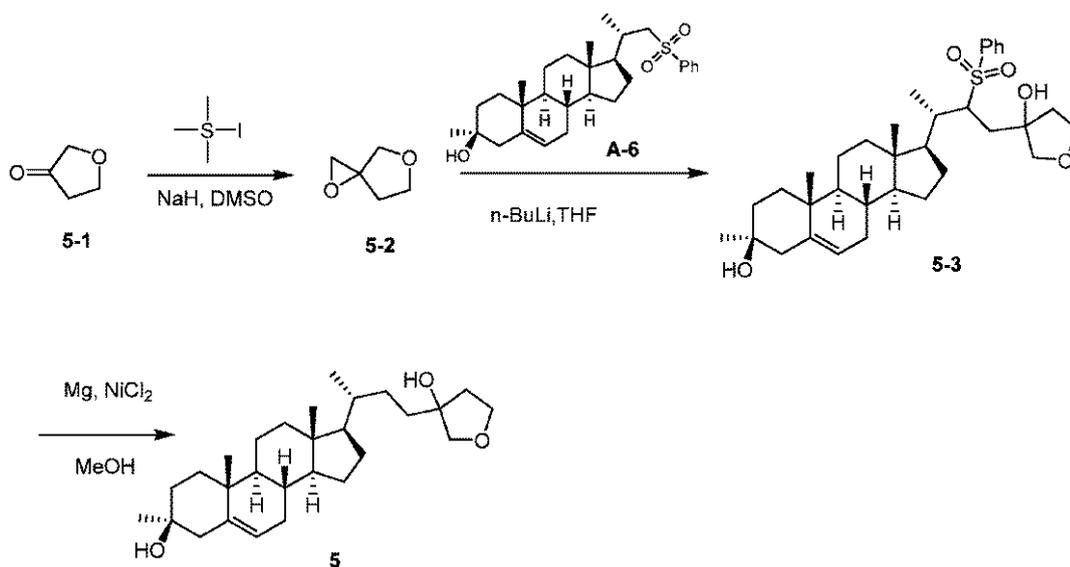
工程 3。化合物 4 の合成。中間体 4 - 3 (100 mg、0.180 mmol) の無水 MeOH (5 mL) 中の溶液に、窒素下でマグネシウム粉末 (260 mg、10.7 mmol) を添加した。この混合物を 60 で 2 時間攪拌し、室温まで冷却し、1 M の HCl で中和し、そして EtOAc (4 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、残渣を得、これを *n*-ヘキサンで摩砕して、化合物 4 (23 mg、31%) をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.34-5.26 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.09-1.57 (m, 14H), 1.54-1.23 (m, 11H), 1.21-1.05 (m, 8H), 1.04-0.90 (m, 8H), 0.69 (s, 3H)。LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.230$ 分、30 ~ 90 AB、MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{43}$ [M + H - 2 H_2O]⁺ についての計算値 379、実測値 379。

【0166】

実施例 8。化合物 5 の合成。

【化 60】



工程 1。中間体 5 - 2 の合成。トリメチルスルホキソニウムヨード (28.3 g、139 mmol) の DMSO (60 mL) 中の混合物に、 NaH (5.55 g、鉍油中 60%、139 mmol) を少しずつ 5 で N_2 下で添加し、そしてこの混合物を 5 で 30 分間攪拌した。 DMSO (40 mL) 中のジヒドロフラン - 3 (2H) - オン (10 g、116 mmol) を滴下により添加し、この間、その温度を 15 未満に維持し、そして得られた混合物を 15 で 20 時間攪拌した。この反応を 10 で水 (200 mL) でクエンチし、そして MTBE (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 0% ~ 40% の EtOAc) により精製して、中間体 5 - 2 (100 mg、1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.12-3.93 (m, 3H), 3.68 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H)。

【0167】

工程2。中間体5-3の合成。THF (2 mL) を含むフラスコに、 N_2 下で -78 で、 $n\text{-BuLi}$ (0.9 mL, 2.22 mmol, 2.5 M) を添加し、その後、A-6 (300 mg, 0.637 mmol) のTHF (4 mL) 中の懸濁物を添加して、明黄色懸濁物を得た。-78 で30分間攪拌した後に、中間体5-2 (100 mg, 1.01 mmol) のTHF (2 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応物を-78 で10分間、および15 で16時間攪拌した。この反応を飽和 NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、そして合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製中間体5-3 (300 mg) を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。LCMS 1.5分間のクロマトグラフィーで $R_t = 0.907$ 分、5~95 AB、MS ESI $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{S}$ [M+H-H₂O]⁺ についての計算値553、実測値553。

10

【0168】

工程3。化合物5の合成。中間体5-3 (300 mg, 0.525 mmol) の、20 mL の乾燥MeOH中の溶液に、 N_2 下で、マグネシウム削り状 (127 mg, 5.24 mmol) (0.5%の水性HCl、水、乾燥EtOH、およびMTBEで活性化) および NiCl_2 (13.6 mg, 0.10 mmol) を攪拌しながら55 で添加して、連続的な水素発生を開始させた。4バッチの127 mgのマグネシウム削り状を添加した後に、大部分の出発物質が消費された。この反応を、全ての固体が完全に溶解するまで2 MのHCl (50 mL) を添加することによってクエンチした。この混合物をDCM (3 × 20 mL) で抽出し、そして合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE中0%~50%のEtOAc) により精製して、化合物5 (34 mg, 15%) をオフホワイトの固体として得た。

20

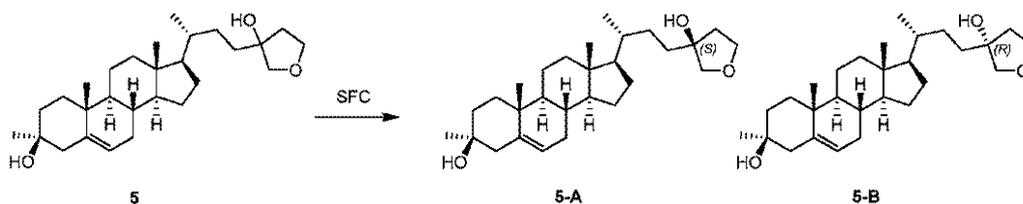
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.37-5.24 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.06-1.67 (m, 9H), 1.66-1.38 (m, 13H), 1.34-1.07 (m, 8H), 1.06-0.90 (m, 7H), 0.68 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.111$ 分、30~90 AB_E、MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{NNa}$ [M+MeCN+Na]⁺ についての計算値494、実測値494。

30

【0169】

実施例9。化合物5-Aおよび5-Bの調製

【化61】



40

ラセミ体の化合物5 (1.4 g) を、SFC (カラム: AD (250 mm × 3.0 mm, 5 μm)); 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; 勾配40%B; 勾配時間 (min): 30; 流量 (ml/min): 60.) により精製して、化合物5-A (350 mg, 15%) をオフホワイトの固体として、そして化合物5-B (310 mg, 14%) をオフホワイトの固体として得た。

【0170】

化合物5-A

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.33-5.28 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H),

50

3.93-3.85 (m, 1H), 3.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 5H), 1.87-1.56 (m, 9H), 1.53-1.23 (m, 7H), 1.21-1.09 (m, 7H), 1.08-0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

LCMS 2分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.091$ 分、30~90 AB_E、純度100%、MS ESI $C_{28}H_{46}O_3Na$ $[M+Na]^+$ についての計算値453、実測値453。

【0171】

化合物5 - B

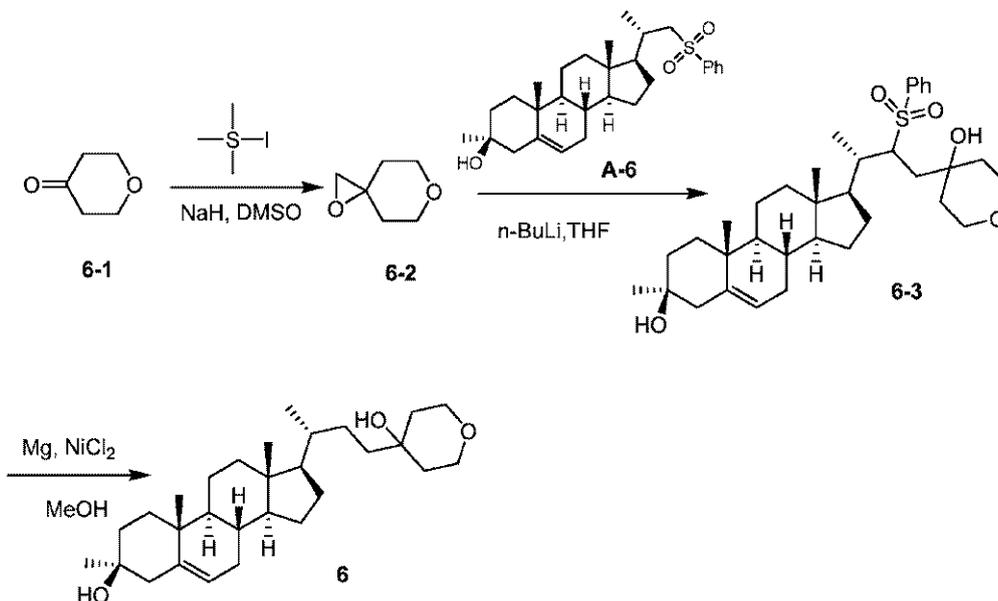
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.32-5.28 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 6H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 5H), 1.52-1.37 (m, 6H), 1.26-1.08 (m, 8H), 1.05-0.92 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

LCMS 2分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.093$ 分、30~90 AB_E、純度100%、MS ESI $C_{28}H_{43}O$ $[M+H-2H_2O]^+$ についての計算値395、実測値395。

【0172】

実施例10。化合物6の合成。

【化62】



工程1。中間体6 - 2の合成。トリメチルスルホキソニウムヨード(12.2g、59.8mmol)のDMSO(40mL)中の混合物に、5で N_2 下で、NaH(2.38g、鉍油中60%、59.8mmol)を少しずつ添加し、そしてこの混合物を5で30分間攪拌した。DMSO(40mL)中の中間体6 - 1(5g、49.9mmol)を、その温度を15未満に維持しながら滴下により添加し、そしてこの反応混合物を15で20時間攪拌した。この反応を10で水(200mL)でクエンチし、そしてMTBE(2x200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0%~50%のEtOAc)により精製して、中間体6 - 2(1.5g、26%)を無色油状物として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.93-3.76 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H)。

【0173】

工程2。中間体6 - 3の合成。THF(5mL)を含むフラスコに、 N_2 下で - 78

で、 $n\text{-BuLi}$ (2.96 mL、7.42 mmol、2.5 M) を添加し、その後、A-6 (1 g、2.12 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。-78 で30分間攪拌した後に、中間体6-2 (483 mg、4.24 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応物を-78 で10分間、および15 で16時間攪拌した。この反応を飽和 NH_4Cl (50 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の中間体6-3 (1 g) を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。LCMS 3.0分間のクロマトグラフィーで $R_t = 2.423$ 分、10~80 AB、MS ESI $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ についての計算値607、実測値607。【0174】

10

工程3。化合物6の合成。中間体6-3 (1 g、1.70 mmol) の、20 mLの無水 MeOH 中の溶液に、 N_2 下で、マグネシウム削り状 (410 mg、16.9 mmol) (0.5%の水性 HCl、水、無水エタノール、および MTBE で活性化) および NiCl_2 (44.0 mg、0.34 mmol) を、55 で攪拌しながら添加して、連続的な水素発生を開始させた。4バッチのマグネシウム削り状 (全体で410 mg) を添加した後に、この反応を10 で、全ての固体が完全に溶解するまで2 Mの HCl (80 mL) を滴下により添加することによってクエンチした。この混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出し、そして合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中0%~70%の EtOAc) により精製して、化合物6 (200 mg、26%) をオフホワイトの固体として得た。

20

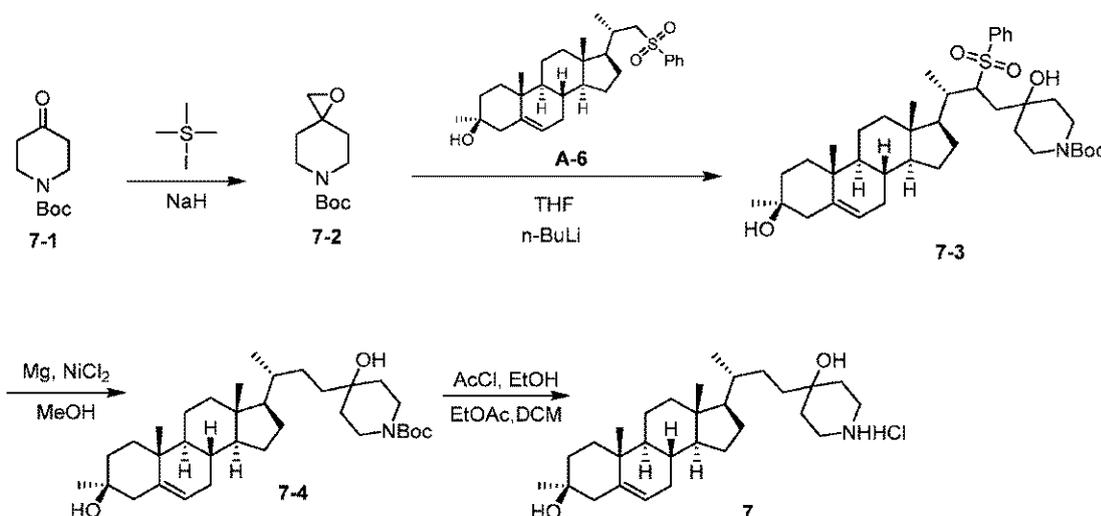
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 5.24-5.15 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.64-3.47 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.70-1.24 (m, 14H), 1.20-0.83 (m, 18H), 0.63 (s, 3H)。LCMS 3.0分間のクロマトグラフィーで $R_t = 2.043$ 分、10~80 AB、MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ についての計算値409、実測値409。

【0175】

実施例11。化合物7の合成。

【化63】

30



40

工程1。中間体7-2の合成。トリメチルスルホキソニウムヨージド (26.5 g、130 mmol) の、50 mLの DMSO 中の溶液に、10 で N_2 下で、 NaH (5.18 g、鉍油中60%、130 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの混合物を10 で30分間攪拌した。DMSO (50 mL) 中の中間体7-1 (20 g、100 mmol) を、その温度を15 未満に維持しながら滴下により添加し、そして攪拌を15 で20

50

時間続けた。この反応を10 で水(200 mL)でクエンチし、そしてMTBE(2 × 300 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(2 × 400 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc = 6:1)により精製して、中間体7-2(15 g、70%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.77-3.66 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 11H)。

【0176】

工程2。中間体7-3の合成。n-BuLi(ヘキサン中2.5 M、4.2 mL、10.6 mmol)の無水THF(20 mL)中の溶液に、-70 で窒素下で、A-6(2 g、4.24 mmol)を一度に添加し、そしてこの混合物を-70 で30分間撹拌した。中間体7-2(1.80 g、8.48 mmol)を添加し、そして得られた混合物を次第に15 まで温め、そしてさらに16時間撹拌した。この反応を飽和NH₄Cl(30 mL)でクエンチし、そしてEtOAc(3 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE:THF = 5:1)により精製して、中間体7-3(2.3 g、79%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96-7.87 (m, 2H), 7.72-7.55 (m, 3H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 11H), 1.49-1.42 (m, 12H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.18-0.80 (m, 15H), 0.43 (s, 3H)。

【0177】

工程3。中間体7-4の合成。中間体7-3(2.3 g、3.36 mmol)および塩化ニッケル(II)(435 mg、3.36 mmol)の、無水MeOH(30 mL)およびTHF(10 mL)中の溶液に、窒素下で45 で、1回分のマグネシウム削り状(3.25 g、134 mmol)を添加した。その内部温度が60 まで上昇し、そして激しい気体発生が観察された。この混合物を60 で3時間撹拌し、室温まで冷却し、1 MのHCl(100 mL)でクエンチし、そしてEtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE:THF = 6:1)により精製して、中間体7-4(1.1 g、60%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.34-5.27 (m, 1H), 3.91-3.66 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 12H), 1.38-1.24 (m, 4H), 1.20-0.97 (m, 14H), 0.97-0.77 (m, 7H), 0.68 (s, 3H)。

【0178】

工程4。化合物7の合成。中間体7-4(1 g、1.83 mmol)のEtOAc(8 mL)およびDCM(8 mL)中の溶液に、エタノール(843 mg、18.3 mmol)および塩化アセチル(1.43 g、18.3 mmol)を添加した。この混合物を15 で16時間撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、そして減圧中で乾燥させて粗生成物(720 mg)を得、これをメタノールで摩砕して、化合物7の塩酸塩(260 mg、30%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70-8.38 (m, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.52-4.24 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 8H), 1.47-1.31 (m, 7H), 1.28-0.98 (m, 8H), 0.97-0.86 (m, 10H), 0.65 (s, 3H)。LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーで Rt = 1.054分、10~80 AB、MS ESI C₂₉H₅₀NO₂ [M+H]⁺についての計算値444、実測値444。

【0179】

10

20

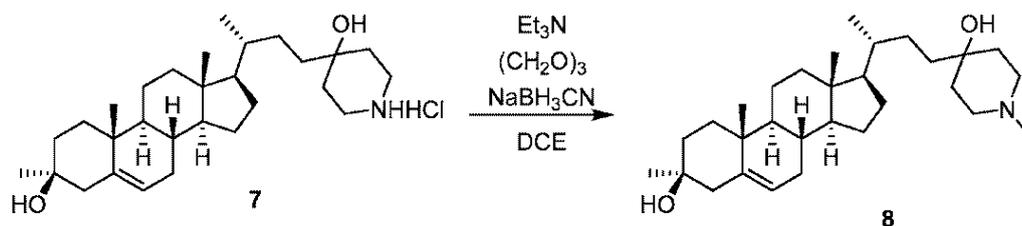
30

40

50

実施例 12. 化合物 8 の合成。

【化 6 4】



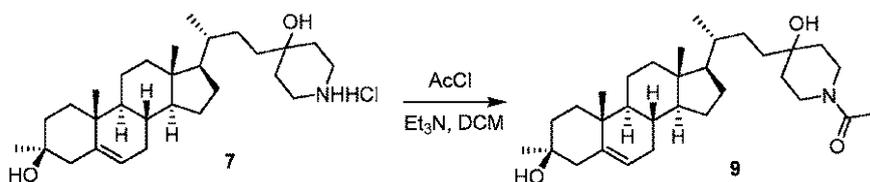
化合物 7 塩酸塩 (50 mg、0.104 mmol) の DCE (4 mL) 中の懸濁物に、
Et₃N (21.0 mg、0.208 mmol)、パラホルムアルデヒド (18.7 mg、
0.208 mmol) および NaBH₃CN (16.3 mg、0.260 mmol) を
添加し、そしてこの混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。この反応混合物を 1 M の HCl
で中和し、そして分取 HPLC (カラム: DuraShell 150 × 25 mm × 5 μm、
移動相: A: 水 (0.1% の TFA)、B: ACN。勾配: 35 ~ 60% の B、25
分間。流量: 30 mL/min) により精製して、化合物 8 (3 mg、6%) をオフホワイ
ットの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.34-5.26 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H),
3.19-3.04 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.16
-1.92 (m, 5H), 1.86-1.56 (m, 9H), 1.51-1.35 (m, 7H), 1.31-1.04 (m, 1
0H), 1.04-0.87 (m, 8H), 0.67 (s, 3H)。LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで
R_t = 0.748 分、30 ~ 90 AB、MS ESI C₃₀H₅₂NO₂ [M+H]⁺ についての計算値 458
、実測値 458。

【0180】

実施例 13. 化合物 9 の合成。

【化 6 5】



化合物 7 塩酸塩 (50 mg、0.104 mmol) の DCM (4 mL) 中の懸濁物に、
Et₃N (31.5 mg、0.312 mmol) および AcCl (16.3 mg、0.2
08 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。この反応混合
物を 1 M の HCl で中和し、そして分取 HPLC (カラム: DuraShell 150
× 25 mm × 5 μm、移動相: A: 水 (0.1% の TFA)、B: ACN。勾配: 51 ~
76% の B、25 分間。流量: 30 mL/min) により精製して、化合物 9 (15 mg
、30%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.35-5.25 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H),
3.65-3.38 (m, 2H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.11 (s, 11
H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 9H), 1.20-1.03 (m, 8H), 1.03-0.8
9 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで R_t =
1.036 分、30 ~ 90 AB、MS ESI C₃₁H₅₂NO₃ [M+H]⁺ につ
いての計算値 486、実測値 486。

【0181】

実施例 14. 化合物 10 の合成。

10

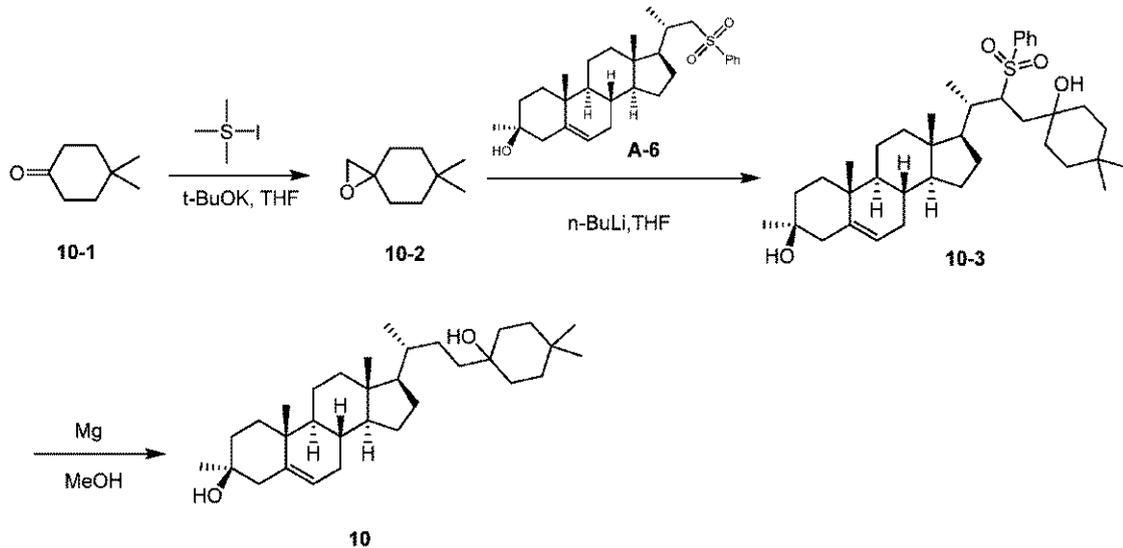
20

30

40

50

【化66】



10

工程1。中間体10-2の合成。t-BuOK (3.53 g、31.6 mmol) のTHF (30 mL) 中の懸濁物に、Me₃SiI (4.18 g、20.5 mmol) をN₂下で添加し、そしてこの懸濁物を15 で30分間撹拌した。中間体10-1 (2 g、15.8 mmol) の、10 mLのTHF中の溶液を滴下により添加し、そして撹拌を15 で16時間続けた。この反応を飽和NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体10-2 (1.8 g、81%) を黄色液体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.58 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

【0182】

工程2。中間体10-3の合成。THF (0.5 mL) を含むフラスコに、N₂下で-70 で、n-BuLi (1.05 mL、2.5 M、2.65 mmol) を添加し、その後、中間体A-6 (500 mg、1.06 mmol) のTHF (1 mL) 中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。-70 で30分間撹拌した後に、中間体10-2 (178 mg、1.27 mmol) のTHF (1 mL) 中の溶液を滴下により添加し、そしてこの反応物を15 で12時間撹拌した。この反応を飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、中間体10-3 (500 mg、粗製) を黄色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

30

【0183】

工程3。化合物10の合成。中間体10-3 (500 mg、0.818 mmol) および塩化ニッケル(II) 26.4 mg、0.204 mmol) の、N₂下の乾燥メタノール (20 mL) 中の溶液に、マグネシウム粉末 (794 mg、32.7 mmol) を50 で撹拌しながら添加して、連続的な水素発生を開始させた。60 で1時間撹拌した後に、この反応を10 で、全ての固体が完全に溶解するまで2 MのHCl (100 mL) を滴下により添加することによってクエンチした。EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した後に、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、黄色固体を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/THF = 4/1) により精製して、150 mgの白色固体を得た。72 mgのこの固体をSFC (カラム: AD (250 mm × 30 mm, 10 μm), 勾配: 55 ~ 55%のB (A = 0.1% NH₃/H₂O, B = EtOH)、流量: 80 mL/min) により精製して、化合物10 (39 mg) をオ

40

50

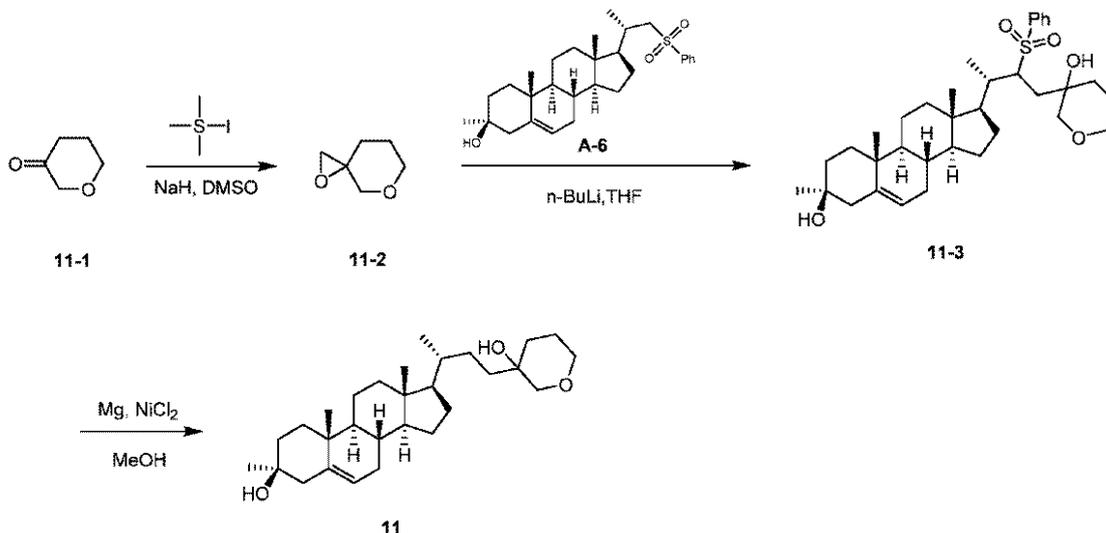
フホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.35-5.30 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 7H), 1.60-1.40 (m, 14H), 1.39-1.10 (m, 11H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.09-0.88 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.67 (m, 3H)。LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.481$ 分、30~90 AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{51}$ $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^-$ についての計算値435、実測値435。

【0184】

実施例15。化合物11の合成。

【化67】



工程1。中間体11-2の合成。トリメチルスルホキシニウムヨード(12.2g、59.8mmol)のDMSO(40mL)中の混合物に、NaH(2.38g、鉍油中60%、59.8mmol)を5で N_2 下で少しずつ添加し、そしてこの混合物を5で30分間攪拌した。DMSO(40mL)中の中間体11-1(5g、49.9mmol)を、その温度を15未満に維持しながら滴下により添加し、そして攪拌を15で20時間続けた。この反応を10で水(200mL)でクエンチし、そしてDCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0%~50%のEtOAc)により精製して、中間体11-2(2g、35%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.81-3.60 (m, 3H), 3.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H)。

【0185】

工程2。中間体11-3の合成。THF(3mL)を含むフラスコに、 N_2 下で-78で、n-BuLi(1.48mL、3.71mmol、2.5M)を添加し、その後、中間体A-6(500mg、1.06mmol)のTHF(5mL)中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。-78で30分間攪拌した後に、中間体11-2(362mg、3.18mmol)のTHF(2mL)中の溶液を添加し、そしてこの反応物を-78で10分間および15で16時間攪拌した。この反応を水性 NH_4Cl (50mL)でクエンチし、そしてEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の中間体11-3(500mg)を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

LCMS 1.5分間のクロマトグラフィーで $R_t = 0.939$ 分、5~95 AB、純度79%、MS ESI $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ についての計算

値 5 6 7、実測値 5 6 7。

【 0 1 8 6 】

工程 3。化合物 1 1 の合成。中間体 1 1 - 3 (5 0 0 m g、0 . 8 5 m m o l) の、2 0 m L の乾燥 M e O H 中の溶液に、N₂ 下で、マグネシウム削り状 (8 2 8 m g、3 4 . 1 m m o l) (0 . 5 % の水性 H C l、水、乾燥エタノール、および M T B E で活性化) および N i C l₂ (2 2 m g、0 . 1 7 m m o l) を 5 5 で攪拌しながら添加して、連続的な水素発生を開始させた。2 バッチのマグネシウム削り状 (8 2 8 m g) を添加した後に、大部分の出発物質が消費された。この反応混合物を 1 0 で、全ての固体が完全に溶解するまで 2 M の H C l (4 0 m L) を添加することによってクエンチした。得られた溶液を D C M (3 × 5 0 m L) で抽出し、そして合わせた有機相をブライン (8 0 m L)

10

で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (D C M 中 0 % ~ 2 0 % の M e O H) により精製して、粗生成物を得、これを M e C N (2 0 m L) から再結晶して、化合物 1 1 (1 5 0 m g、4 0 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) 5.25-5.22 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.85-1.51 (m, 6H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.44-1.26 (m, 8H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.13-0.97 (m, 8H), 0.96-0.82 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。

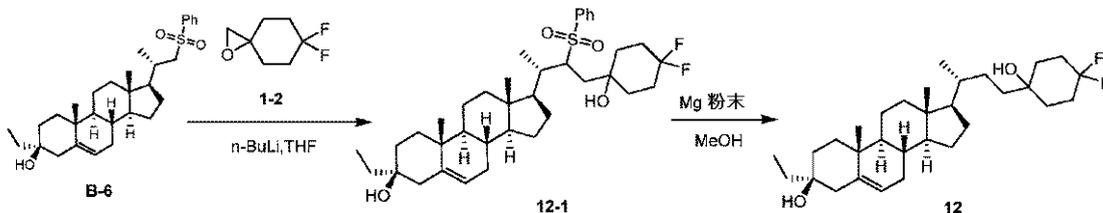
L C M S 2 分間のクロマトグラフィーで R_t = 1 . 2 2 6 分、3 0 ~ 9 0 A B _ E、純度 1 0 0 %、M S E S I C₂₉H₄₅O [M + H - 2 H₂O]⁺ についての計算値 4 0 9、実測値 4 0 9。

20

【 0 1 8 7 】

実施例 1 6。化合物 1 2 の合成。

【 化 6 8 】



30

工程 1。中間体 1 2 - 1 の合成。T H F (5 m L) を含むフラスコに、B u L i (4 . 1 2 m L、ヘキサン中 2 . 5 M、1 0 . 3 m m o l) を添加し、そしてこの溶液を - 7 0 まで冷却し、そして中間体 B - 4 (2 g、4 . 1 2 m m o l) の T H F (1 0 m L) 中の溶液で処理した。この混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌し、そして中間体 1 - 2 (1 . 8 9 g、6 . 1 8 m m o l、純度 5 0 %) の T H F (5 m L) 中の溶液で - 7 0 で処理した。この反応物を 2 5 まで温め、そして 1 6 時間攪拌した。N H₄ C l (4 0 m L、飽和水溶液) を添加し、そしてこの混合物を E t O A c (3 0 m L) で抽出した。その有機層を分離し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E 中 0 ~ 2 5 % の E t O A c) により精製して、中間体 1 2 - 1 (1 5 0 m g、6 %) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) 7.96-7.90 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.30-5.26 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 6H), 1.75-1.58 (m, 7H), 1.56-1.31 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.75 (m, 8H), 0.58 (s, 3H)。

【 0 1 8 8 】

工程 2。化合物 1 2 の合成。中間体 1 2 - 1 (1 7 0 m g、0 . 2 6 8 m m o l) の M e O H (1 5 m L) 中の溶液に、M g 粉末 (2 5 6 m g、1 0 . 7 m m o l) を 5 5 で

40

50

添加した。60℃で16時間撹拌した後に、この反応を、この反応物が透明になるまでHCl(50mL、1N)を添加することによりクエンチし、そして得られた溶液をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0~10%のEtOAc)により精製して、化合物12(50mg、38%)をオフホワイトの固体として得た。

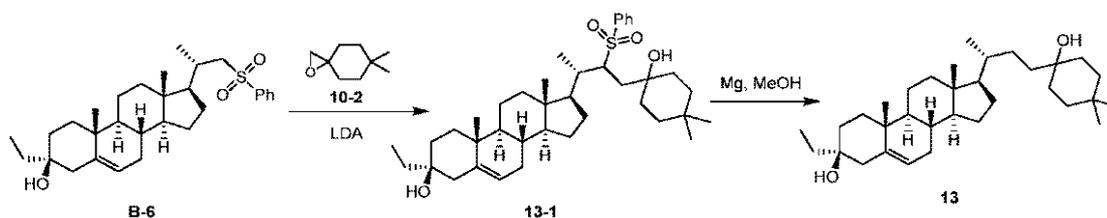
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.30-5.26 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.18-1.76 (m, 8H), 1.75-1.58 (m, 8H), 1.56-1.41 (m, 9H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 6H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.268分、30~90 AB、純度100%、MS ESI C₃₁H₄₇F₂ [M+H-2H₂O]⁺についての計算値457、実測値457。

【0189】

実施例17。化合物13の合成。

【化69】



工程1。中間体13-1の合成。ジイソプロピルアミン(526mg、5.20mmol)のTHF(1mL)中の溶液に、n-BuLi(1.93mL、ヘキサン中2.5M、4.84mmol)をN₂下で-70℃で添加し、そしてこの混合物を25℃まで温めた。-70℃まで冷却した後に、中間体B-4(588mg、1.21mmol)のTHF(5mL)中の懸濁物をN₂下で滴下により添加し、そして撹拌を-70℃で30分間続けた。中間体10-2(339mg、2.42mmol)を-70℃で添加し、そしてこの反応物をゆっくりと25℃まで温めた。16時間撹拌した後に、この反応を飽和NH₄Cl水溶液(15mL)でクエンチし、そして得られた混合物をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体13-1(840mg、粗製)を黄色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【0190】

工程2。化合物13の合成。中間体13-1(840mg、1.34mmol)のMeOH(40mL)中の溶液を65℃まで加熱した。NiCl₂(34.2mg、268μmol)およびMg粉末(1.28g、53.6mmol)を一度に添加し、そしてこの混合物を65℃で1時間撹拌した。冷却後、この混合物を、この反応物が透明になるまでHCl(40mL、2N)を添加することによりクエンチし、そして得られた溶液をDCM(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(PE中0~10%のEtOAc)により精製して、化合物13(240mg、37%)をオフホワイトの固体として得た。

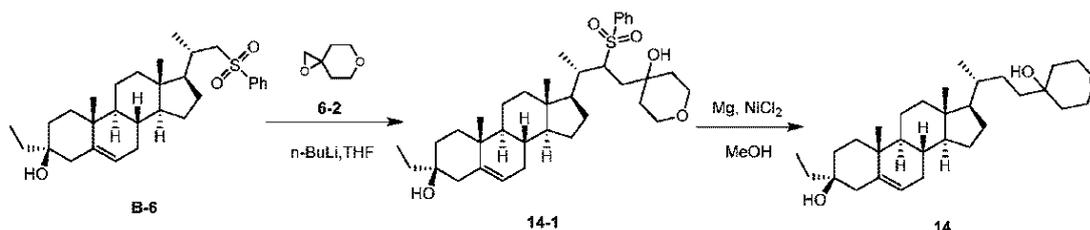
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.31-5.26 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 10H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.22-1.14 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 5H), 1.04-0.96 (m, 5H), 0.96-0.89 (m, 7H), 0.89-0.82 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。

LCMS 2分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.475分、30~90 AB、純度100%、MS ESI C₃₃H₅₃ [M+H-2H₂O]⁺についての計算値449、実測値449。

【0191】

実施例18。化合物14の合成。

【化70】



10

工程1。中間体14-1の合成。THF(3mL)を含むフラスコに、N₂下で-78で、n-BuLi(1.44mL、3.60mmol、2.5M)を添加し、その後、中間体B-4(500mg、1.03mmol)のTHF(5mL)中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。-78で30分間攪拌した後に、中間体6-2(352mg、3.09mmol)のTHF(2mL)中の溶液を添加し、そしてこの反応物を-78で10分間、15で16時間攪拌した。この反応を飽和NH₄Cl(50mL)でクエンチし、そしてDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の中間体14-1(500mg)を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

20

LCMS 1.5分間のクロマトグラフィーでR_t = 0.953分、5~95 AB、純度36%、MS ESI C₃₆H₅₄O₅Na [M+Na]⁺についての計算値621、実測値621。

【0192】

工程2。化合物14の合成。中間体14-1(500mg、0.834mmol)の、20mLの無水MeOH中の溶液に、N₂下で、マグネシウム削り状(809mg、33.3mmol)(0.5%の水性HCl、水、無水EtOH、およびMTBEで活性化)およびNiCl₂(21.5mg、0.17mmol)を55で攪拌しながら添加して、連続的な水素発生を開始させた。2バッチの809mgのマグネシウム削り状を添加した後に、大部分の出発物質が消費された。この反応混合物を10で、全ての固体が完全に溶解するまで2MのHCl(40mL)を添加することによりクエンチし、そして得られた溶液をDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0%~20%のMeOH)により精製して、粗生成物を得、これをMeCN(20mL)から再結晶して、化合物14(150mg、39%)をオフホワイトの固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.26-5.18 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.49 (m, 7H), 1.47-1.35 (m, 9H), 1.27-1.15 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 9H), 0.90-0.77 (m, 7H), 0.61 (s, 3H)。

40

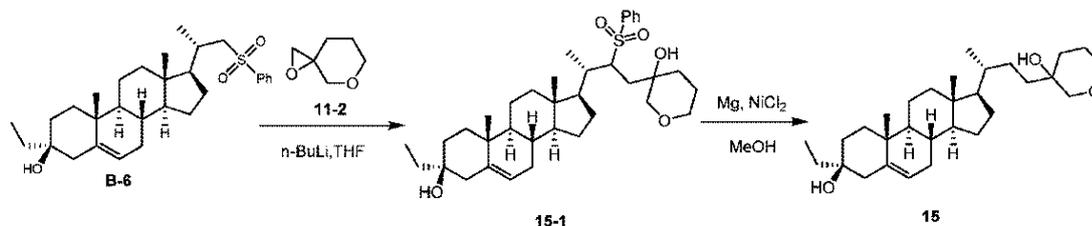
LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.227分、30~90 AB、純度100%、MS ESI C₃₀H₄₇O [M+H-2H₂O]⁺についての計算値423、実測値423。

【0193】

実施例19。化合物15の合成。

50

【化71】



工程1。中間体15-1の合成。THF(3mL)を含むフラスコに、N₂下で-78
 で、n-BuLi(1.44mL、3.60mmol、2.5M)を添加し、その後、
 中間体B-4(500mg、1.03mmol)のTHF(5mL)中の懸濁物を滴下により添加して、明黄色懸濁物を得た。-78で30分間攪拌した後に、中間体11-2
 (352mg、3.09mmol)のTHF(2mL)中の溶液を添加した。この反応物を-78で10分間、および15で16時間攪拌した。この反応を水性NH₄Cl
 (50mL)でクエンチし、そしてDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の中間体15-1(500mg)を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

10

LCMS 1.5分間のクロマトグラフィーでR_t = 0.973分、5~95 AB、
 純度47%、MS ESI C₃₆H₅₃O₄S [M+H-H₂O]⁺についての計算
 値581、実測値581。

20

【0194】

工程2。化合物15の合成。中間体15-1(500mg、0.834mmol)の、
 20mLの乾燥MeOH中の溶液に、N₂下で、マグネシウム削り状(809mg、33
 .3mmol)(0.5%の水性HCl、水、乾燥エタノール、およびMTBEで活性化)
 およびNiCl₂(21.5mg、0.17mmol)を55で攪拌しながら添加して、連続的な水素発生を開始させた。2バッチのマグネシウム削り状(809mg)を添加した後に、大部分の出発物質が消費された。この反応混合物を10で、全ての固体が完全に溶解するまで2MのHCl(40mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をDCM(3×50mL)で抽出し、そして合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0%~20%のMeOH)により精製して、生成物を得、これをMeCN(20mL)から再結晶して、化合物15(150mg、39%)をオフホワイトの固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.25-5.18 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H),
 3.50-3.41 (m, 1H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H),
 2.00-1.64 (m, 7H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 9H), 1.26-1.14 (m, 3H),
 1.10-0.94 (m, 8H), 0.89-0.75 (m, 7H), 0.61 (s, 3H)。

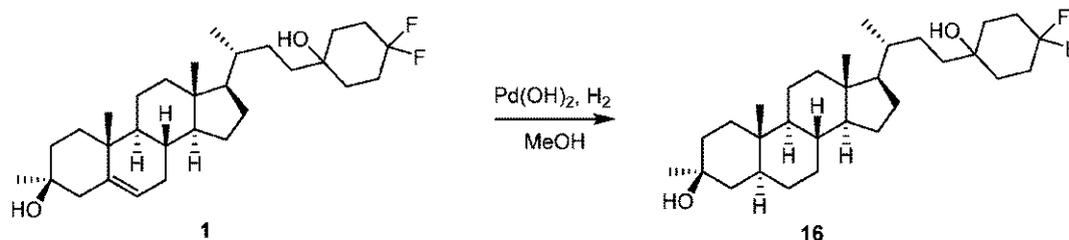
LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーでR_t = 1.284分、30~90 AB、
 純度100%、MS ESI C₃₀H₄₇O [M+H-2H₂O]⁺についての計算
 値423、実測値423。

40

【0195】

実施例20。化合物16の合成。

【化72】



化合物1 (300 mg、0.626 mmol) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、Pd(OH)₂ (100 mg、乾燥) を添加した。この混合物を50 で、50 Psi で48時間水素化した。この混合物を濾過し、DCM (100 mL) で洗浄し、そしてその濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中0~15%の EtOAc) により精製して、化合物16 (114 mg、38%) をオフホワイトの固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.20-2.00 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 8H), 1.41-1.23 (m, 6H), 1.22-1.16 (m, 6H), 1.15-0.96 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

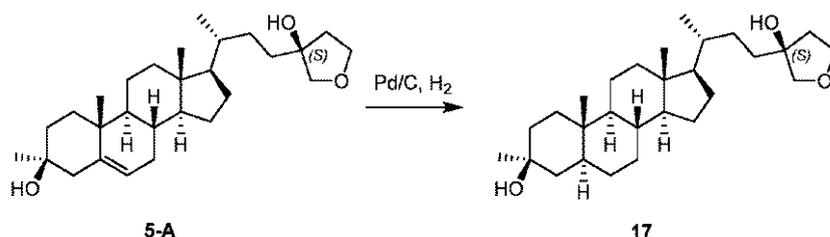
LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.275分、30~90 AB、純度100%、MS ESI C₃₀H₄₇F₂ [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値445、実測値445。

20

【0196】

実施例21。化合物17の合成。

【化73】



30

化合物5-A (100 mg、0.232 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (100 mg) を15 で添加した。この混合物を脱気して H₂ でパージすることを数回行い、そして50 psi の H₂ 下で55 で48時間攪拌した。この反応混合物を濾過して Pd/C を除去し、そしてその濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM (v/v = 1/1) 中0%~30%) の EtOAc) により精製して、化合物17 (30 mg、30%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.06-3.98 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.74-1.58 (m, 5H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.35-1.18 (m, 10H), 1.17-0.95 (m, 7H), 0.94-0.83 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

40

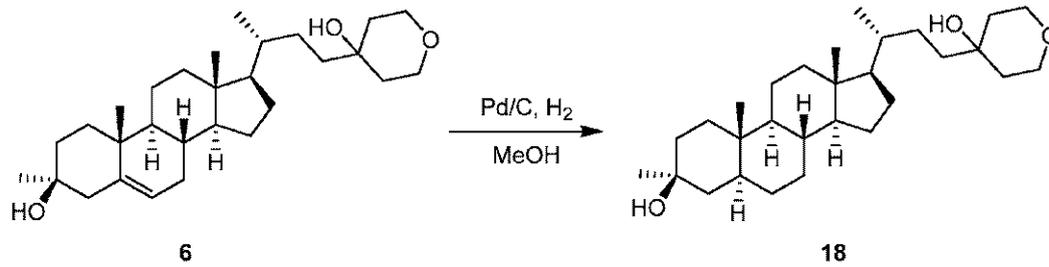
LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.114分、30~90 AB、純度100%、MS ESI C₂₈H₄₅O [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値397、実測値397。

【0197】

実施例22。化合物18の合成。

50

【化74】



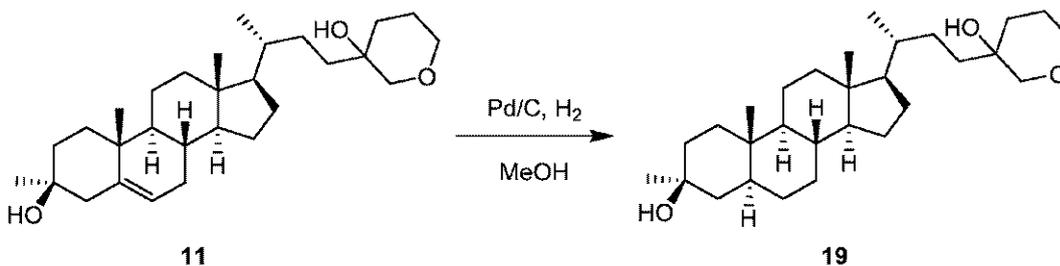
化合物6 (100 mg、0.224 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (100 mg) を 15 で添加した。この混合物を脱気して H₂ でパージすることを数回行い、そして 50 psi の H₂ 下で 50 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して Pd/C を除去し、そしてその濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM (v/v = 1/1) 中 0% ~ 30% の EtOAc) により精製して、化合物 18 (32 mg、32.0%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.75-3.61 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.48-1.36 (m, 7H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.20-1.12 (m, 7H), 1.09-0.98 (m, 5H), 0.96-0.77 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.64-0.53 (m, 4H)。

LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.216 分、30 ~ 90 AB、純度 100%、MS ESI C₂₉H₄₇O [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値 411、実測値 411。

【0198】

実施例 23。化合物 19 の合成。

【化75】



化合物 11 (100 mg、0.224 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (100 mg) を 15 で添加した。この混合物を脱気して H₂ でパージすることを数回行い、そして 50 psi の H₂ 下で 50 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して Pd/C を除去し、そしてその濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM (v/v = 1/1) 中 0% ~ 30% の EtOAc) により精製して、化合物 19 (35.0 mg、35%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.84-3.74 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 3H), 1.68-1.49 (m, 5H), 1.47-1.34 (m, 7H), 1.33-1.21 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 8H), 1.10-0.89 (m, 7H), 0.88-0.68 (m, 7H), 0.63-0.52 (m, 4H)。

LCMS 2 分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.249 分、30 ~ 90 AB_E、純度 100%、MS ESI C₂₉H₄₇O [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値 411、実測値 411。

【0199】

実施例 24。化合物 20 の合成。

10

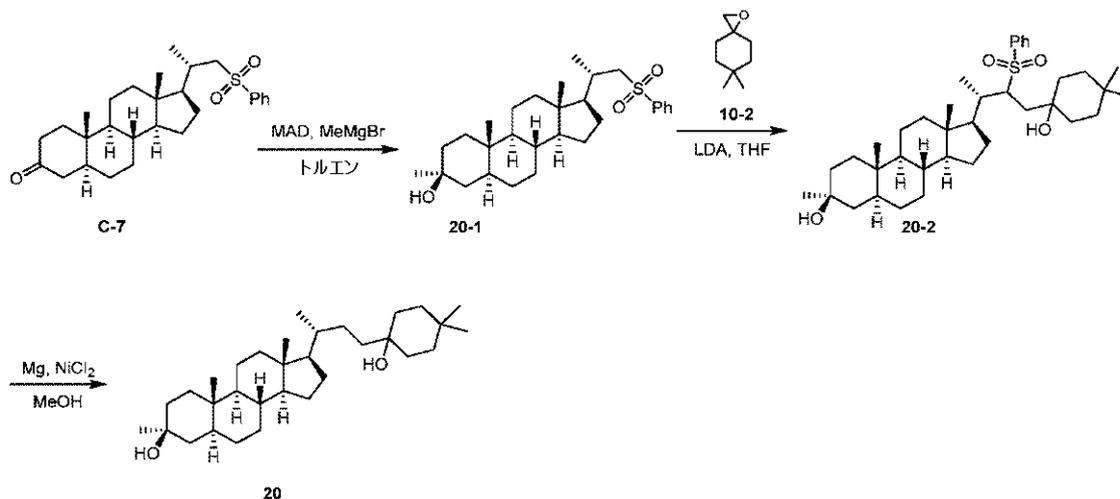
20

30

40

50

【化 7 6】



工程 1。中間体 20 - 1 の合成。2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルフェノール (14.4 mg、65.4 mmol) のトルエン (100 mL) 中の溶液に、AlMe₃ (16.3 mL、32.7 mmol、トルエン中 2 M) を 0 で滴下により添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌して、MAD 溶液を得た。中間体 C - 7 (5 g、10.9 mmol) のトルエン (50 mL) 中の溶液を、この MAD (116 mL、トルエン中 0.28 M) 反応混合物に - 65 で滴下により添加した。- 65 で 1 時間攪拌した後に、MeMgBr (10.8 mL、32.6 mmol、エチルエーテル中 3 M) を - 65 で滴下により添加し、そして得られた溶液を - 65 で 1 時間攪拌した。この反応を - 65 で飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、そしてこの混合物を 25 まで温めた。10 分間攪拌した後に、得られた懸濁物をセライトパッドで濾過し、そしてこのパッドを EtOAc (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体 20 - 1 (4.5 g 粗製) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95-7.83 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.73-1.40 (m, 9H), 1.40-0.90 (m, 19H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0200】

工程 2。中間体 20 - 2 の合成。n - BuLi (504 μL、ヘキサン中 2.5 M、1.26 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液に、- 65 で N₂ 下で、中間体 20 - 1 (200 mg、0.423 mmol) の THF (3 mL) 中の懸濁物を滴下により添加した。- 65 で 30 分間攪拌した後に、ジイソプロピルアミン (127 mg、1.26 mmol) の溶液を滴下により添加し、その後、中間体 10 - 2 (176 mg、1.26 mmol) の溶液を滴下により添加した。この混合物を - 65 でさらに 30 分間攪拌し、次いで次第に 25 まで温め、そして 16 時間攪拌した。この反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、中間体 20 - 2 (270 mg、粗製) を得、これを次の工程に直接使用した。

【0201】

工程 3。化合物 20 の合成。中間体 20 - 2 (270 mg、0.44 mmol) の MeOH (50 mL) 中の溶液を 60 まで加熱した。1 回分の NiCl₂ (2.83 mg、0.022 mmol) を添加し、その後、4 回分の Mg (420 mg、17.5 mmol) を添加した。60 で 1 時間攪拌した後に、この反応を、透明な溶液が得られるまで HCl (10 mL、2 M) を添加することによりクエンチし、そしてこの溶液を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、

そしてシリカゲルクロマトグラフィー（PE中0～20%のEtOAc）により精製して、化合物20（100mg、48%）を得た。この生成物をMeCN（25mL）に溶解させ、70で減圧濃縮し、水（5mL）で摩砕し、濾過し、そして濃縮して、化合物20をオフホワイトの固体として得た（56mg）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2.00-1.91 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 3H), 1.51-1.19 (m, 13H), 1.19-1.04 (m, 13H), 1.18-1.06 (m, 5H), 1.06-0.96 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 10H), 0.82-0.79 (m, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

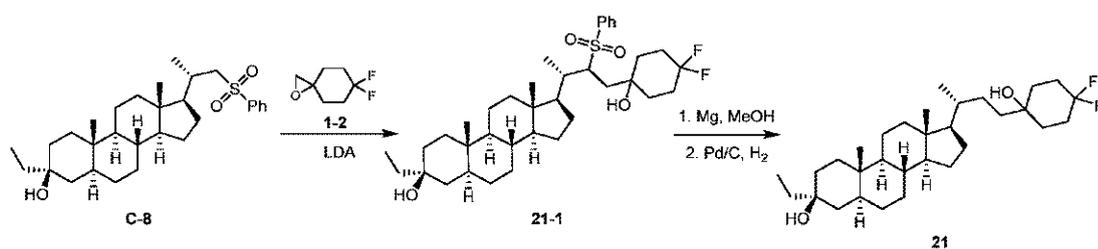
LCMS 2分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.442$ 分、30～90 AB_2 MIN_E、純度100%、MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{53}$ $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ についての計算値437、実測値437。

10

【0202】

実施例25。化合物21の合成。

【化77】



20

工程1。中間体21-1の合成。-70に冷却した、ジイソプロピルアミン（173mg、1.72mmol）のTHF（0.5mL）中の溶液に、ブチルリチウム（0.616mL、1.54mmol、n-ヘキサン中2.5M）を添加し、そしてこの混合物を-70で30分間撹拌した。中間体C-8（300mg、0.616mmol）のTHF（3mL）中の溶液を添加し、そしてこの混合物を-70で30分間撹拌した。中間体1-2（182mg、1.23mmol）を-70で添加し、そしてこの混合物を25まで温め、そしてこの温度で17時間撹拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl （30mL）でクエンチし、EtOAc（3×10mL）で抽出し、ブライン（2×30mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、中間体21-1（350mg）を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

30

【0203】

工程2。化合物21の合成。中間体21-1（350mg、0.551mmol）のMeOH（15mL）中の溶液を55まで加熱し、1回分のMg粉末（547mg、22.8mmol）で処理し、そして1時間加熱還流させた。この反応をHCl（50mL、1N）でクエンチし、そして得られた透明な溶液をDCM（2×30mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（PE中0～10%のEtOAc）により精製して、不純な化合物21（120mg、収率44%、22,23-オレフィンを含む）をオフホワイトの固体として得た。この120mgの不純なサンプルをTHF（5mL）に溶解させ、そしてPd/C（100mg、湿潤）で処理した。この混合物を2時間水素化し（15Psi、25）、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（PE中0～15%のEtOAc）により精製して、化合物21（86mg、72%）をオフホワイトの固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2.20-2.01 (m, 2H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 10H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 5H), 1.29-1.18 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 4H), 1.04-0.96 (m, 3H), 0.95-0.80 (m, 10H), 0.68-0.58 (m, 4H)。

LCMS 2.0分間のクロマトグラフィーで $R_t = 1.325$ 分、30～90 AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{F}_2$ $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ についての計

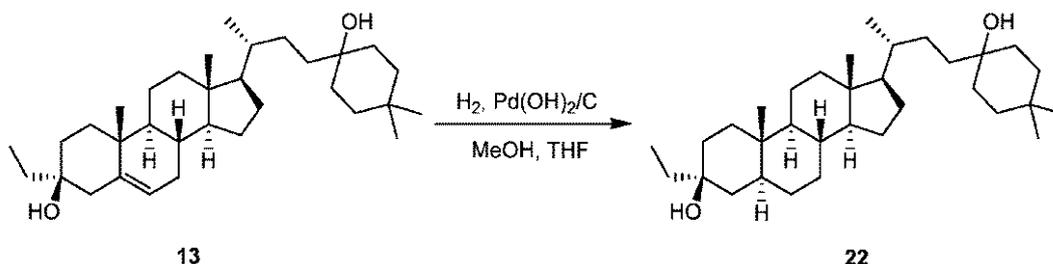
50

算値 459、実測値 459。

【0204】

実施例 26。化合物 22 の合成。

【化 78】



10

化合物 13 (160 mg、0.391 mmol) の MeOH (15 mL) および THF (15 mL) 中の溶液に、Pd(OH)₂/C (乾燥、350 mg) を N₂ 下で添加した。この懸濁物の脱気および H₂ でのパージを 3 回行った。この混合物を H₂ (50 psi) 下で 50 で 48 時間攪拌して、黒色懸濁物を得た。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、THF (3 × 20 mL) で洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、化合物 22 (12 mg、8%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.00-1.91 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 9H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 9H), 1.15-1.04 (m, 5H), 1.04-0.95 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 5H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 6H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.69-0.60 (m, 4H)

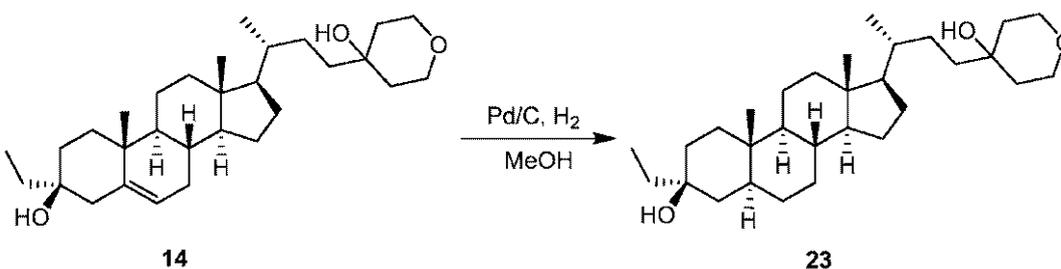
20

LCMS 2 分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.515 分、30 ~ 90 AB、純度 100%、MS ESI C₃₃H₅₅ [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値 451、実測値 451。

【0205】

実施例 27。化合物 23 の合成。

【化 79】



30

化合物 14 (100 mg、0.217 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (100 mg) を 15 で添加した。この混合物の脱気および H₂ でのパージを数回行い、そして 50 psi の H₂ 下で 55 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して Pd/C を除去し、その濾液を濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM (v/v = 1/1) 中 0% ~ 30% の EtOAc) により精製して、化合物 23 (36.0 mg、36%) をオフホワイトの固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.82-3.69 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.55-1.42 (m, 7H), 1.40-1.17 (m, 10H), 1.16-0.95 (m, 8H), 0.94-0.84 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.55 (m, 4H)。

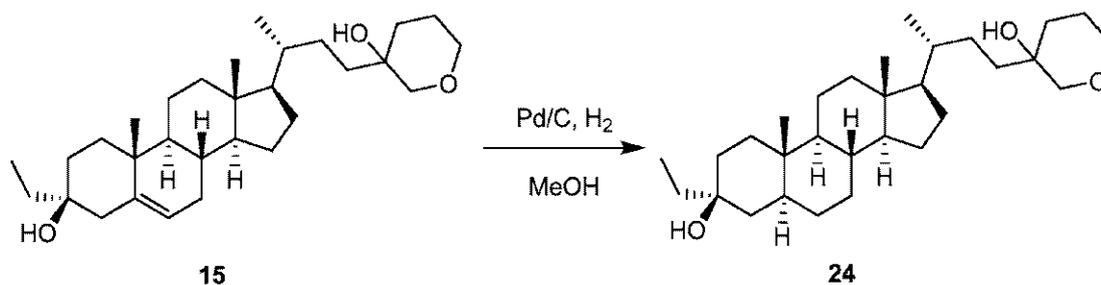
LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで R_t = 1.208 分、30 ~ 90 AB、純度 100%、MS ESI C₃₀H₄₉O [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値 425、実測値 425。

50

【0206】

実施例28。化合物24の合成。

【化80】



10

化合物15 (100 mg、0.217 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (100 mg) を 15 で添加した。この混合物の脱気および H₂ でのパージを数回行い、そして 50 psi の H₂ 下で 50 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して Pd/C を除去し、その濾液を濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM (v/v = 1/1) 中 0% ~ 30% の EtOAc) により精製して、化合物 24 (27 mg、27%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.89-3.81 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 7H), 1.40-1.18 (m, 10H), 1.15-0.96 (m, 7H), 0.93-0.80 (m, 10H), 0.70-0.57 (m, 4H)。

20

LCMS 2.0 分間のクロマトグラフィーで Rt = 1.270 分、30 ~ 90 AB、純度 100%、MS ESI C₃₀H₄₉O [M+H-2H₂O]⁺ についての計算値 425、実測値 425。

【0207】

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. NMDA 相乗作用

化合物	GluN2A PCA IWB Ephys 3 μ M での %相乗作用
1	C
2	C
3	C
4	B
5	C
5-A	B
5-B	C
6	B
7	B
8	A
9	C
10	A
11	C

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物	GluN2A PCA IWB Ephys 3 μ M での %相乗作用
12	C
13	A
14	C
15	C
16	A
17	C
18	C
19	C
20	A
21	C
22	A
23	C
24	C

10

20

30

40

表 1 について、「A」は、10～100%を示し、「B」は、>100%～150%の相乗作用を示し、そして「C」は、>150%の相乗作用を示す。

【0208】

表 1 のデータは、例示的化合物が、正のアロステリックモジュレーター（PAM）として、NMDAレセプターを調節する能力を実証する。

他の実施形態

【0209】

請求項において、冠詞（例えば、「a」、「an」および「the」）は、反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、1つまたはより多いことを意

50

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

【0210】

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

【0211】

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

【0212】

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

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式 (I - A) :

10

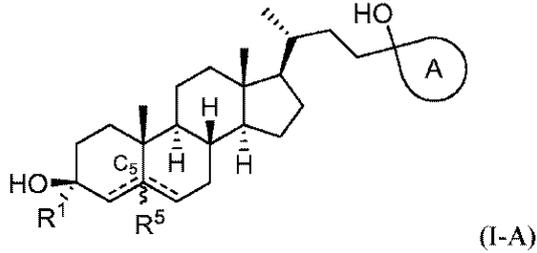
20

30

40

50

【化 8 1】



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

A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；

R¹ は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁵ は、存在しないかまたは水素であり；

【化 8 2】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 8 3】

====

が二重結合である場合、他方の

【化 8 4】

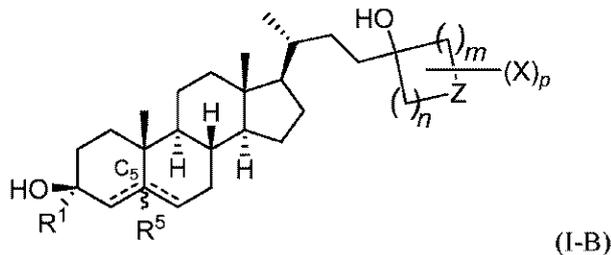
====

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

式 (I - B) ；

【化 8 5】



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

R¹ は、水素または C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁵ は、存在しないかまたは水素であり；

Z は、- C (R^A)₂ -、- N R^B -、- O -、または - S - であり；

X は、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、または - O R^C であり；

R^A は、水素、ハロゲン、または C₁ ~ 6 アルキルであり；

R^B は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) R^C、- C (O) O R^C、- C (O) N (R^D)₂、または - S (O)₂ R^C であり；

R^C は、水素または C₁ ~ 6 アルキルであり；

各 R^D は独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

m は、1、2、および 3 から選択される整数であり；

n は、1、2、および 3 から選択される整数であり；

p は、0、1、2、3、4、および 5 から選択される整数であり；そして

10

20

30

40

50

【化 8 6】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 8 7】

====

が二重結合である場合、他方の

【化 8 8】

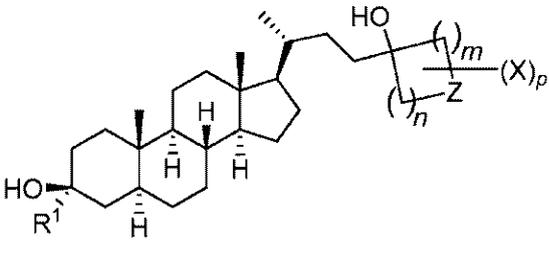
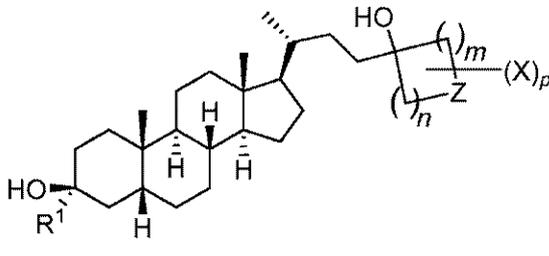
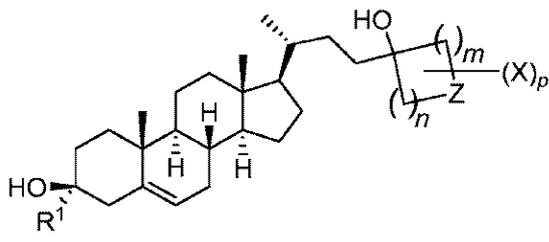
====

は単結合であり、そして R⁵ は存在しない、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3)

前記化合物は、式 (II - A)、式 (II - B)、または式 (II - C) :

【化 8 9】



の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

p は、0、1、または 2 から選択される整数である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

p は 0 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

p は 1 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 7)

p は 1 であり、そして X はハロゲンである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

前記化合物は、式 (II - D)、式 (II - E)、または式 (II - F) :

10

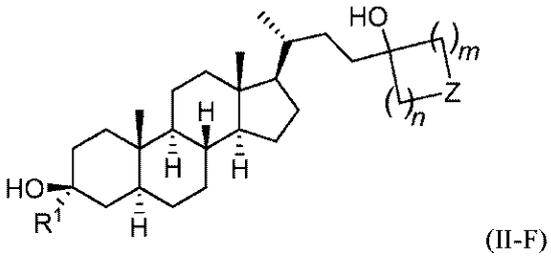
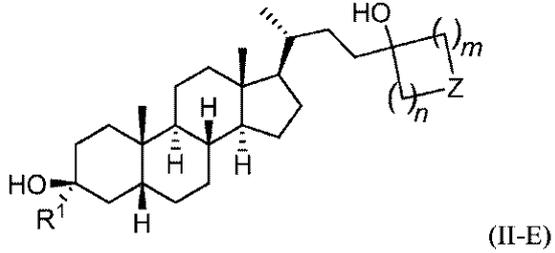
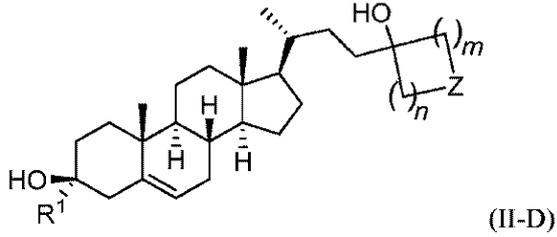
20

30

40

50

【化 9 0】



の化合物である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 9)

R¹ は C₁ ~ 6 アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 10)

R¹ は、メチルまたはエチルである、項目 9 に記載の化合物。

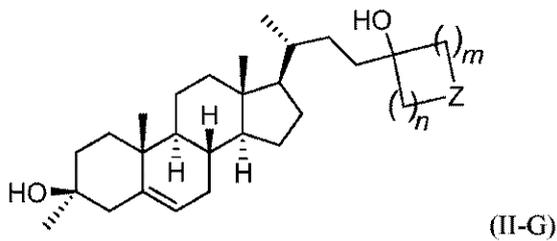
(項目 11)

R¹ は、-CH₃ または -CH₂CH₃ である、項目 9 に記載の化合物。

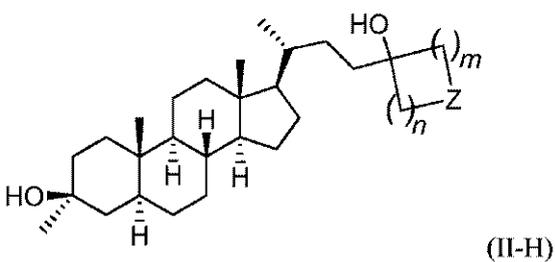
(項目 12)

前記化合物は、式 (II-G) または式 (II-H) :

【化 9 1】



【化 9 2】

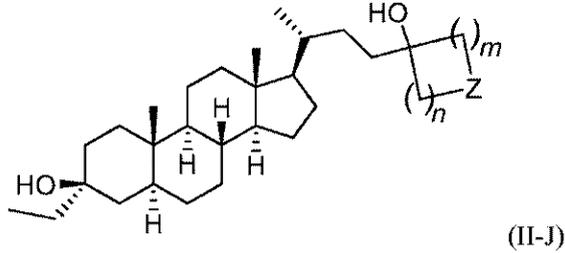
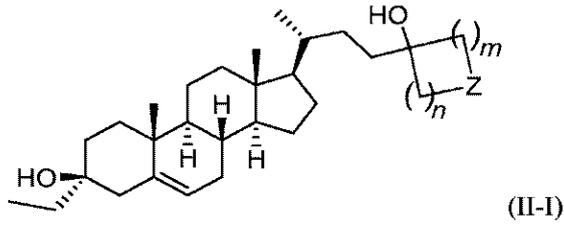


の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目13)

前記化合物は、式(II-I)または式(II-J)：

【化93】



10

の化合物である、項目2に記載の化合物。

(項目14)

Zは、 $-C(RA)_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^B-$ である、項目2に記載の化合物。

20

(項目15)

RAはハロゲンである、項目2に記載の化合物。

(項目16)

Zは、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-C(CH_3)_2-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目17)

Zは、 $-O-$ または $-NR^B-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目18)

Zは、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または $-NAc-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目19)

Zは $-CH_2-$ である、項目2に記載の化合物。

30

(項目20)

Zは $-C(CH_3)_2-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目21)

Zは $-CF_2-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目22)

mは1であり、nは2であり、そしてZは $-O-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目23)

mは2であり、そしてnは2である、項目2に記載の化合物。

(項目24)

mは3であり、そしてnは1である、項目2に記載の化合物。

40

(項目25)

mは3であり、nは1であり、そしてZは $-O-$ である、項目2に記載の化合物。

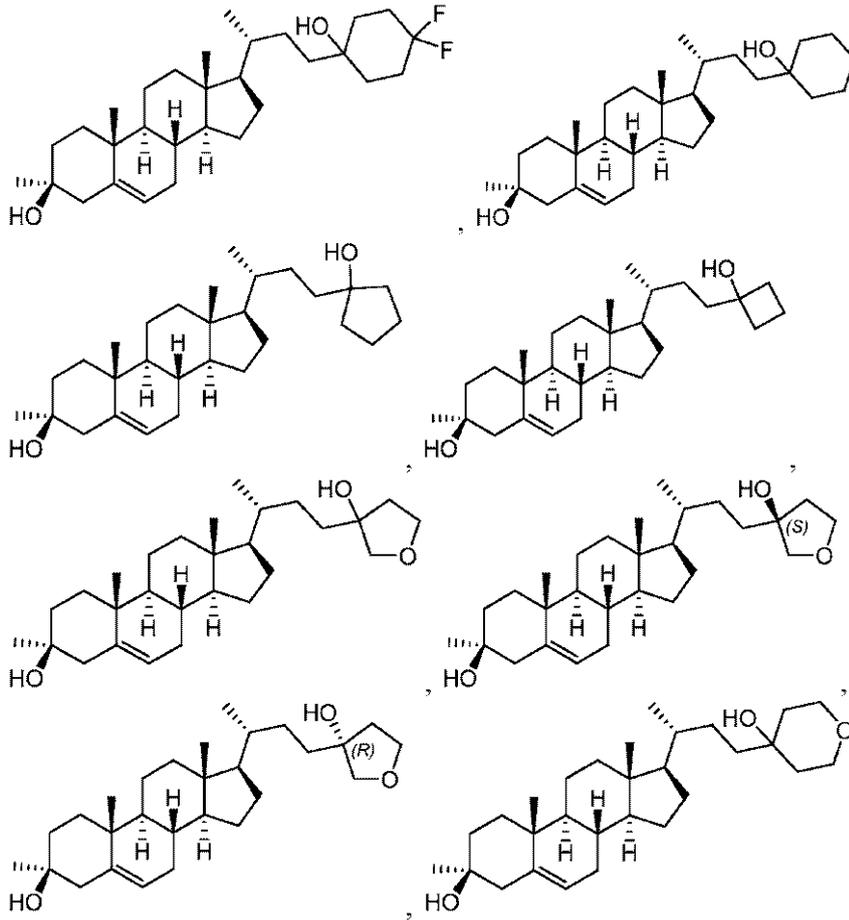
(項目26)

mは2であり、nは2であり、そしてZは、 $-O-$ または $-NR^B-$ である、項目2に記載の化合物。

(項目27)

50

【化 9 4】



10

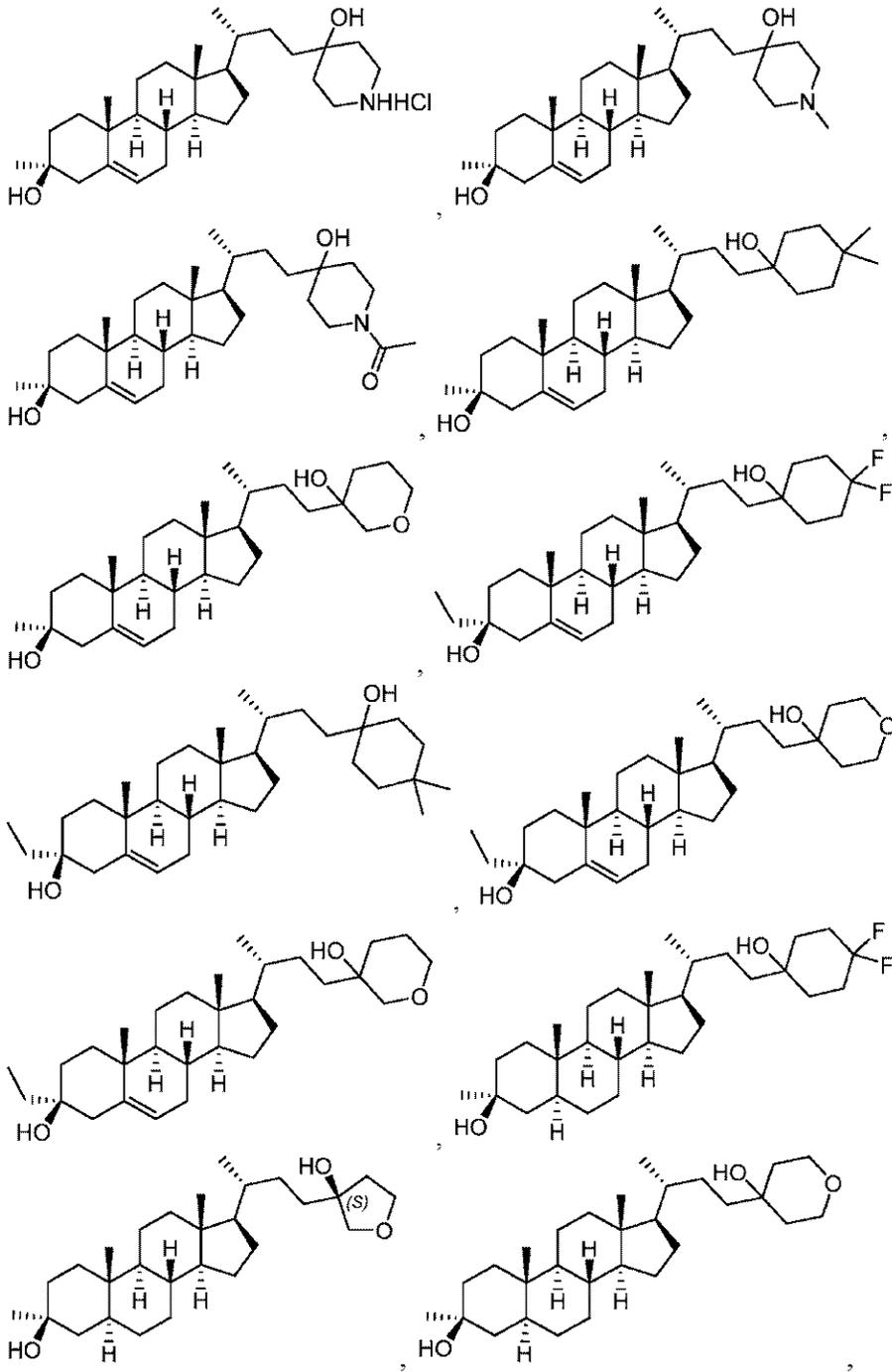
20

30

40

50

【化 9 5】



10

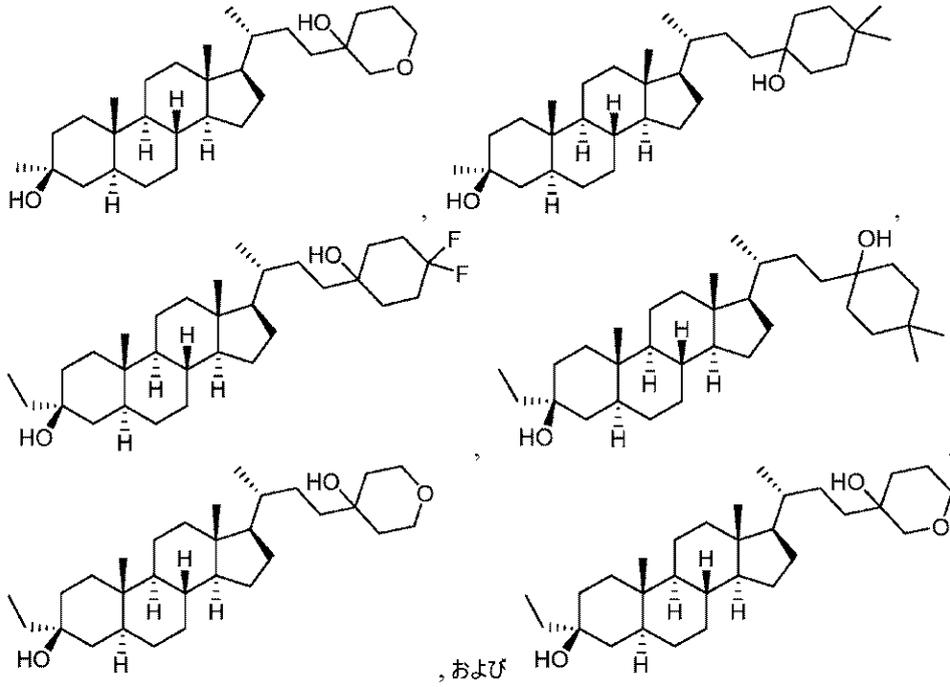
20

30

40

50

【化96】



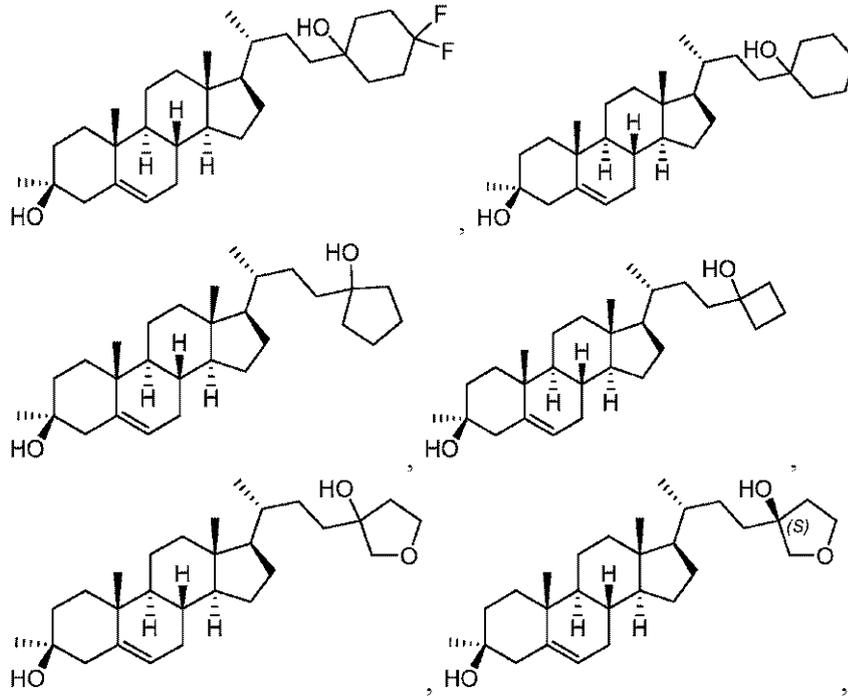
10

20

から選択される化合物。

(項目28)

【化97】

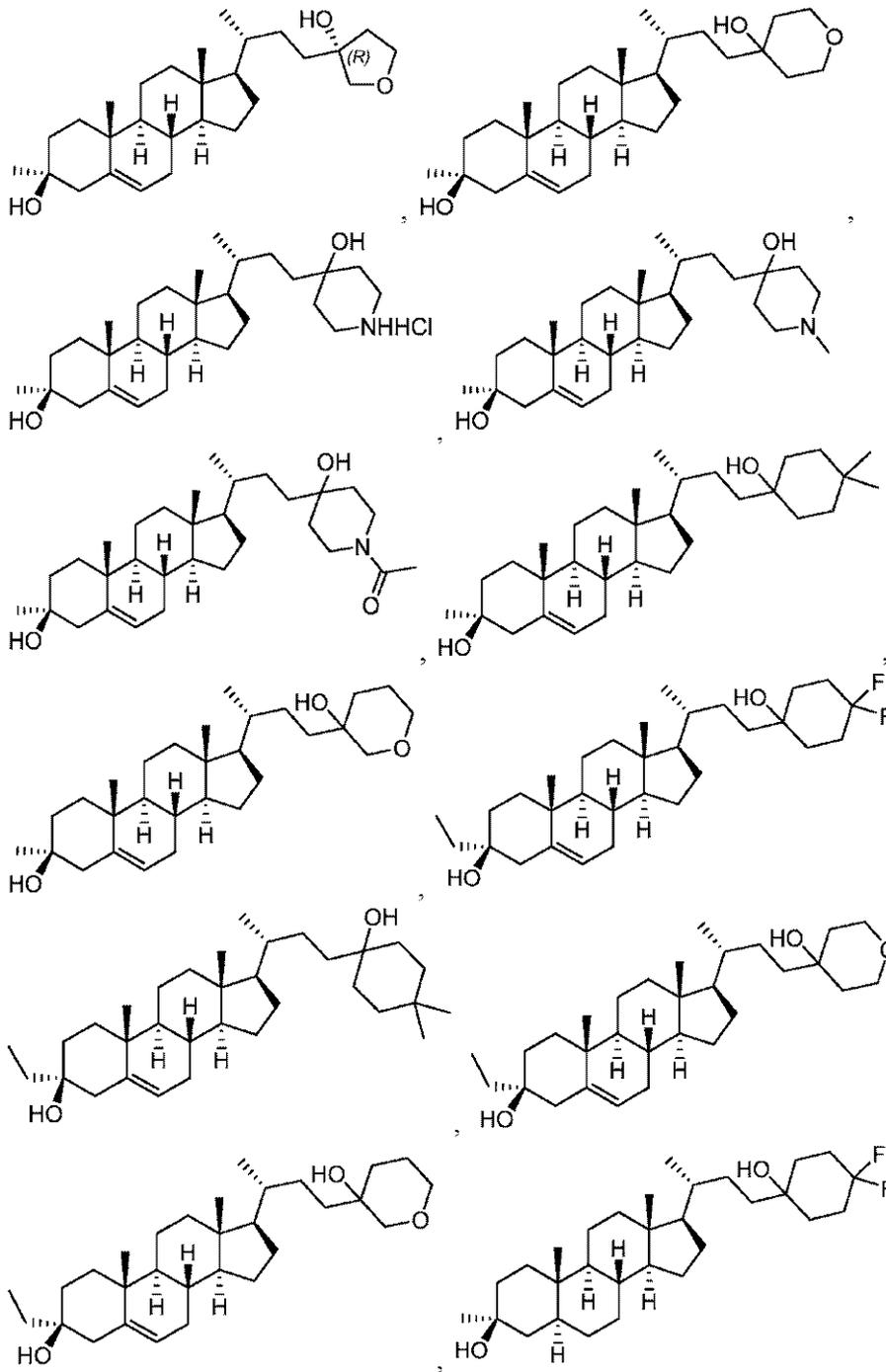


30

40

50

【化 9 8】



10

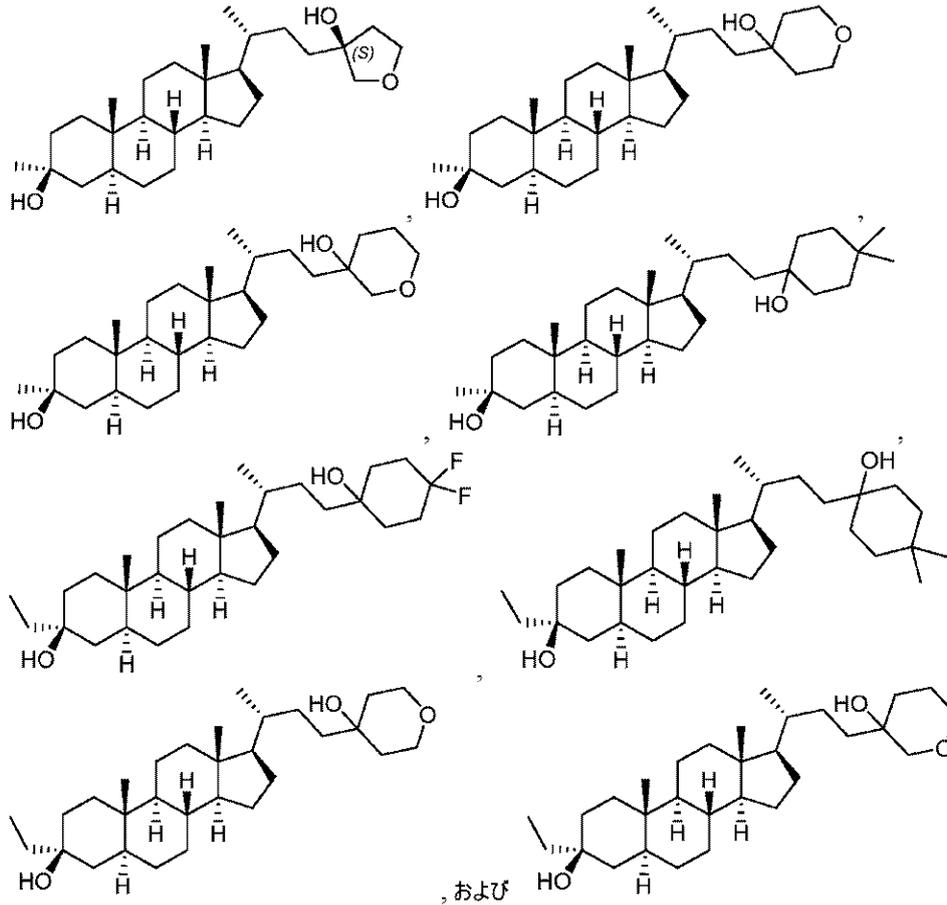
20

30

40

50

【化 9 9】



10

20

から選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

(項目 2 9)

項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

30

(項目 3 0)

鎮静または麻酔を誘導する方法であって、被験体に、有効量の項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 1)

本明細書中に記載される障害を処置するためまたは予防するための方法であって、該処置または予防を必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 2)

前記障害は、胃腸 (G I) 障害、G I に影響を与える構造障害、肛門の障害、結腸ポリープ、がん、大腸炎である、項目 3 1 に記載の方法。

40

(項目 3 3)

前記障害は、炎症性腸疾患である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記障害は、がん、糖尿病またはステロール合成障害である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記障害は、代謝障害である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 6)

C N S 関連状態を処置するためまたは予防するための方法であって、該処置または予防を必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

50

(項目37)

前記CNS関連状態は、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、双極性障害、気分変調性障害、自殺傾向、統合失調症または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、神経発達障害、多発性硬化症、ステロール合成障害、疼痛、ある医学的状态に対して二次的な脳障害、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害、視覚障害、聴覚障害、および耳鳴である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記障害は、ステロール合成障害である、項目36に記載の方法。

(項目39)

スミス・レムリ・オピッツ症候群(SLOS)、デスモステロロシス、シトステロール血症、脳髄黄色腫症(CTX)、メパロン酸キナーゼ欠損症症候群(MKD)、SC4MOL遺伝子変異(SMO欠損症)、ニーマン・ピック病、フェニルケトン尿症に関連する自閉症障害を処置するためまたは予防するための方法であって、該処置または予防を必要とする被験体に、有効量の項目1~28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P	23/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/00
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ロビチャウド, アルバート ジーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート 2 1 5

(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

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

(72)発明者 マルティネス ボテラ, ガブリエル

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

(72)発明者 ハリソン, ボイド エル.

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

(72)発明者 リード, ジョン グレゴリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 4 5 0, グロットン, アーバー ウェイ 4 8

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 9 5 9 6 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 0 7 8 3 6 (WO, A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 2 6 4 6 9 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 6 0 4 4 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 J 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 8

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 3 / 0 6

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 2 3 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 0

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 7 / 0 0

A 6 1 P 2 7 / 1 6

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 J 1 7 / 0 0

C 0 7 J 4 3 / 0 0

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