

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7611186号

(P7611186)

(45)発行日 令和7年1月9日(2025.1.9)

(24)登録日 令和6年12月25日(2024.12.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 J 7/00 (2006.01)

C 0 7 J 7/00

C S P

C 0 7 J 41/00 (2006.01)

C 0 7 J 41/00

C 0 7 J 43/00 (2006.01)

C 0 7 J 43/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/20

請求項の数 39 (全272頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-72338(P2022-72338)

(22)出願日 令和4年4月26日(2022.4.26)

(62)分割の表示 特願2019-500826(P2019-500826)
の分割

原出願日 平成29年7月11日(2017.7.11)

(65)公開番号 特開2022-105088(P2022-105088
A)

(43)公開日 令和4年7月12日(2022.7.12)

審査請求日 令和4年4月26日(2022.4.26)

(31)優先権主張番号 62/360,884

(32)優先日 平成28年7月11日(2016.7.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/360,887

(32)優先日 平成28年7月11日(2016.7.11)

最終頁に続く

(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 0 2 1 4 2 マサチュー
セッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジ

パークウェイ 5 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

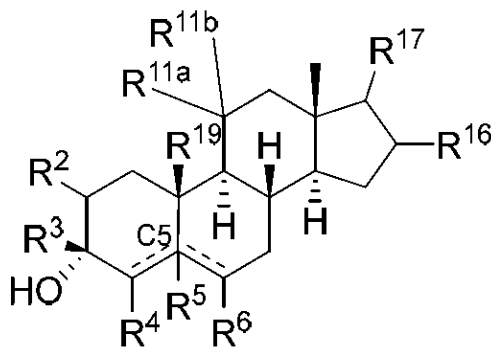
(54)【発明の名称】 C 7、C 1 2、およびC 1 6置換神経刺激性ステロイドおよびそれらの使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I X) :

【化 2 2 1】



(IX)

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 X) において、各

【化 2 2 2】

は、単結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、水素であり；

R^3 は、1～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素であり；

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、5～6員単環式または9～10員二環式ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、1～4個の窒素原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-CN$ から独立して選択される1～2個の基で必要に応じて置換され；

R^{19} は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

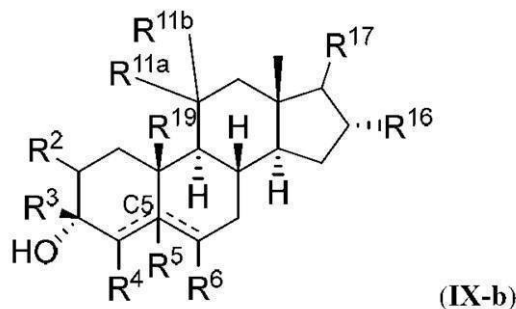
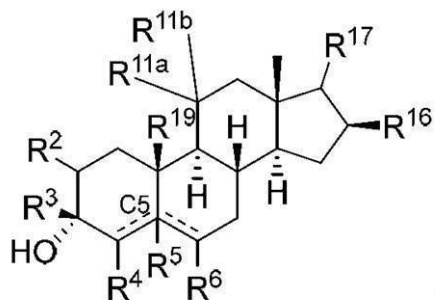
R^{16} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項2】

式(IX)の前記化合物は、式(IX-a)または(IX-b)：

【化228】



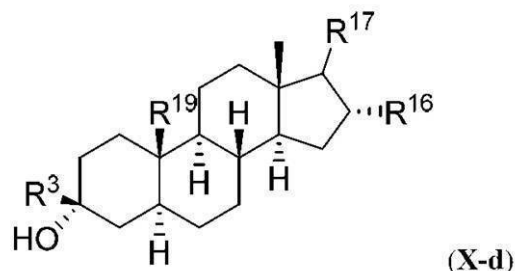
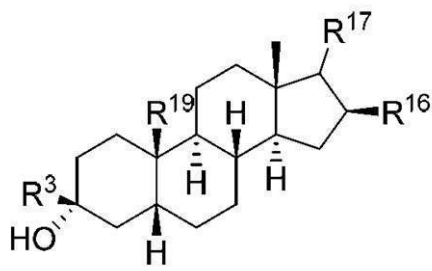
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、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】

式(IX)の前記化合物は、式(X-c)または(X-d)：

【化230】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、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】

R^3 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

【請求項5】

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項6】

R^3 は、 $-CH_3$ である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項7】

R^{16} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

【請求項 8】

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ であり、そして R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-CN$ で必要に応じて置換されたピラゾリルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R^{B1} は、シアノ置換ピラゾリルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ であり、そして R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-CN$ で必要に応じて置換されたテトラゾリルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項 11】

R^{B1} は、メチル置換テトラゾリルである、請求項 1 ～ 7 または 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ であり、そして R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-CN$ で必要に応じて置換された二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

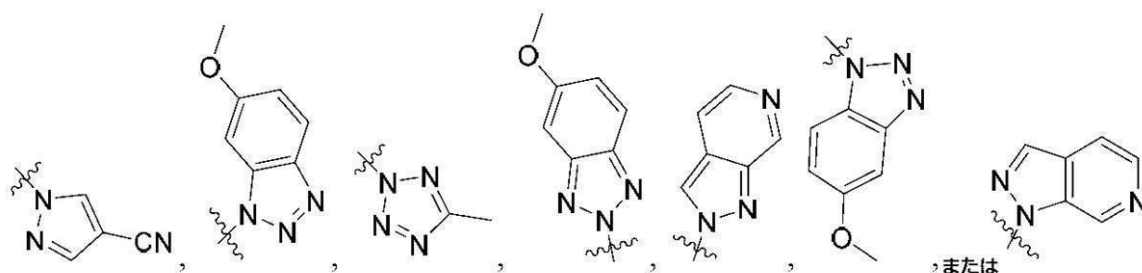
R^{B1} は、メトキシ置換二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 ～ 7 または 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項 14】

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ であり、そして R^{B1} は、

【化 231】



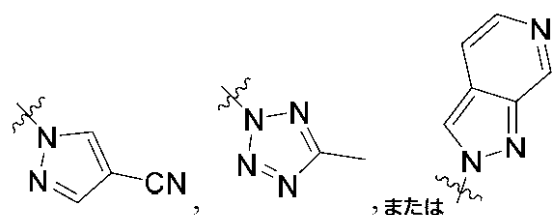
30

である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

R^{B1} は、

【化 232】



40

である、請求項 1 ～ 7 または 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

R^{19} は、水素である、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

50

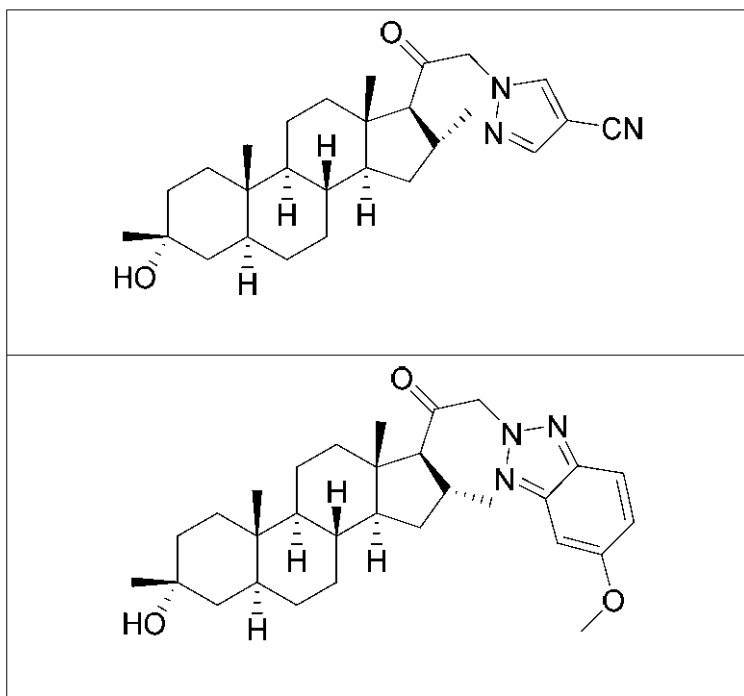
R¹⁹は、-CH₃である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項18】

【化240】

10

20

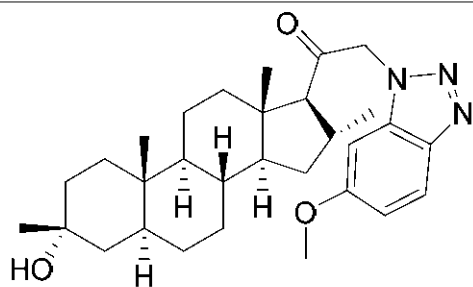


30

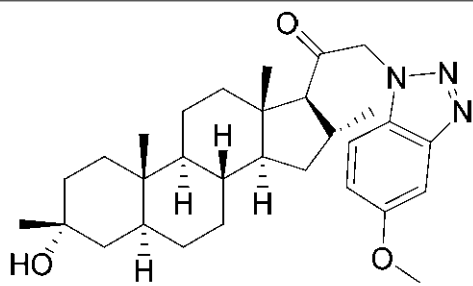
40

50

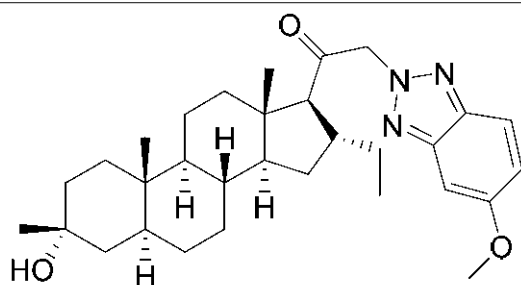
【化 2 4 1】



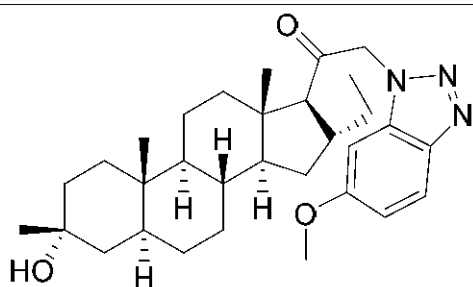
10



20



30



40

50

The chemical structure shows a steroid nucleus with a five-membered ring (D-ring) containing a ketone group and a diazo group. The side chain includes a hydroxyl group and a methyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

The image displays two chemical structures of steroid derivatives, separated by a horizontal line.

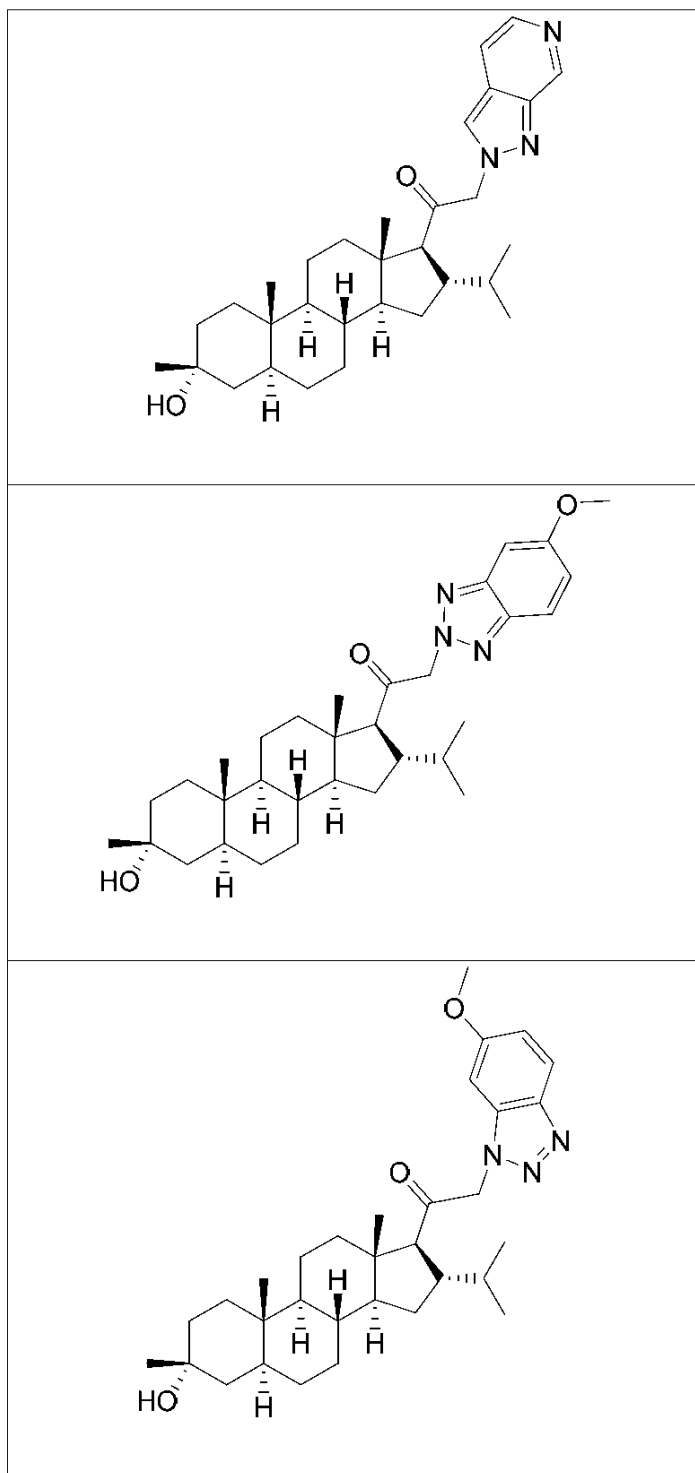
The top structure is a steroid with a 3-hydroxy group (HO), a 14-ethyl group, and a 14-oxo-2-(3-cyano-1H-pyrazol-1-yl) side chain. The steroid core is shown with stereochemistry: the 3-hydroxy group is on a dashed bond, the 14-ethyl group is on a solid wedge, and the 14-oxo-2-(3-cyano-1H-pyrazol-1-yl) side chain is on a solid wedge. The pyrazole ring is substituted with a cyano group (CN) at the 3-position.

The bottom structure is a steroid with a 3-hydroxy group (HO), a 14-isopropyl group, and a 14-oxo-2-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-1-yl) side chain. The steroid core is shown with stereochemistry: the 3-hydroxy group is on a dashed bond, the 14-isopropyl group is on a solid wedge, and the 14-oxo-2-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-1-yl) side chain is on a solid wedge. The pyrazolo[4,3-b]pyridine ring system is shown with its characteristic fused ring structure.

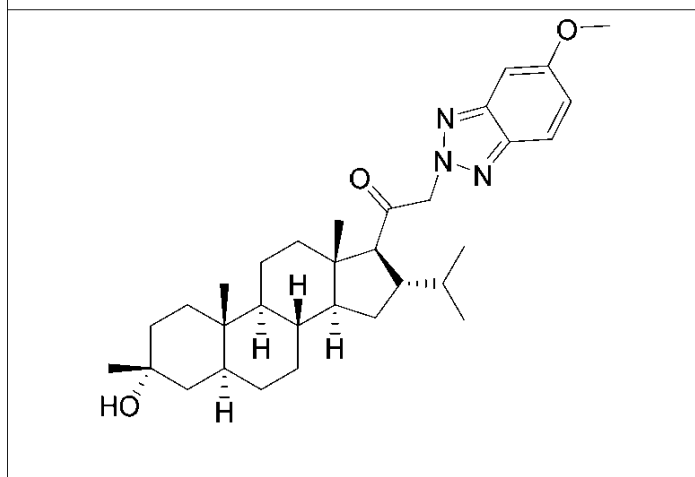
30

40

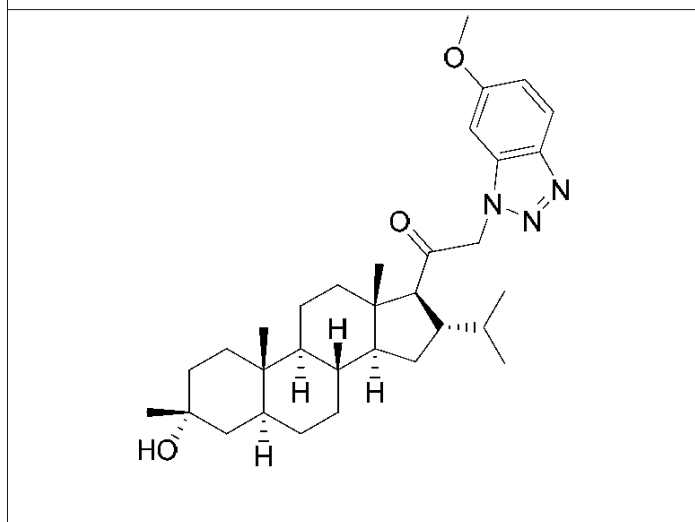
【化 2 4 3】



10



20

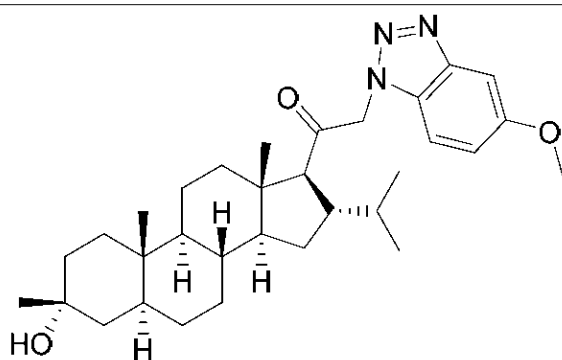


30

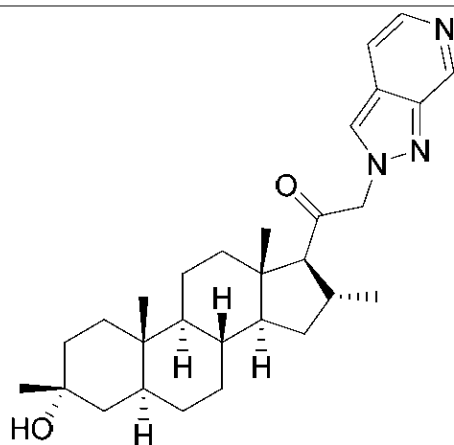
40

50

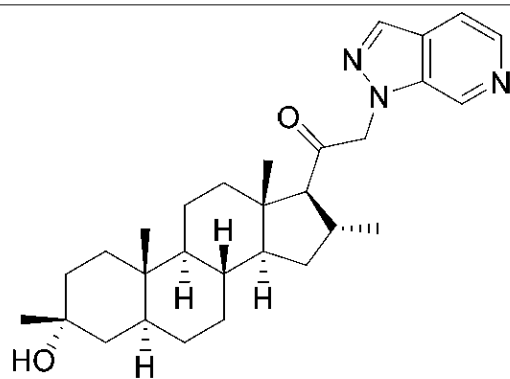
【化 2 4 4】



10



20

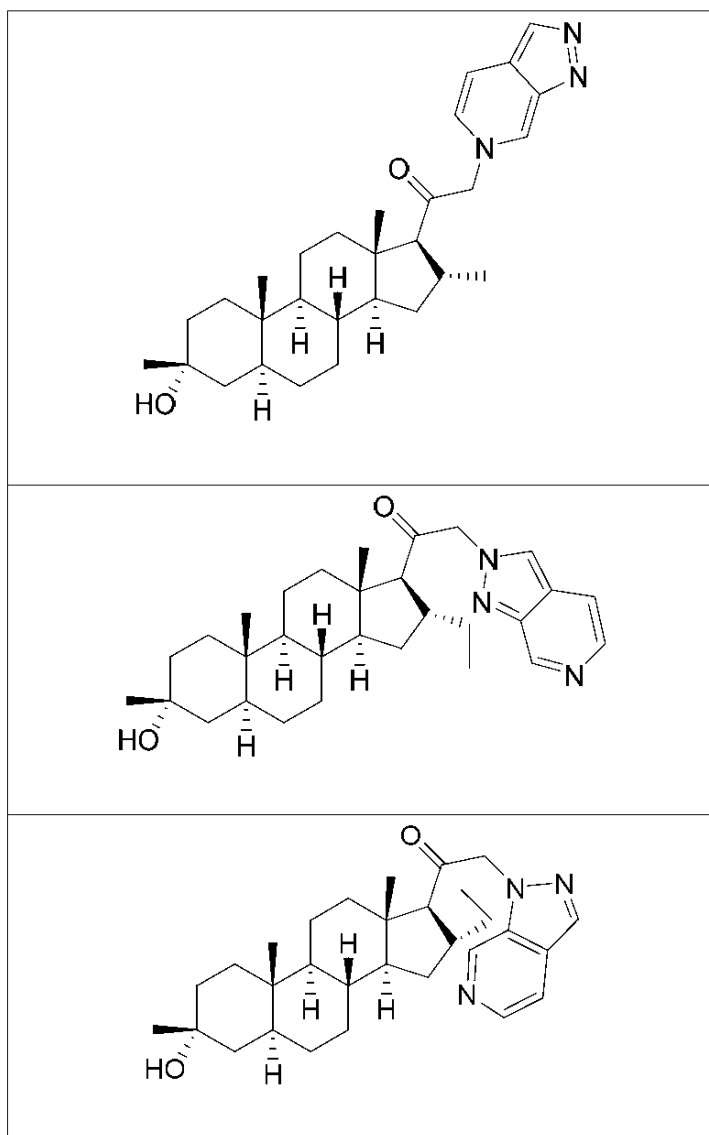


30

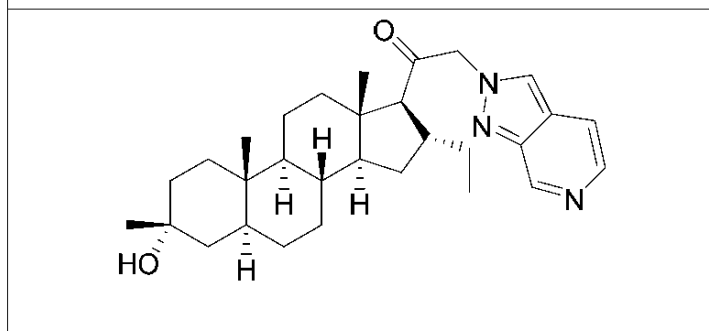
40

50

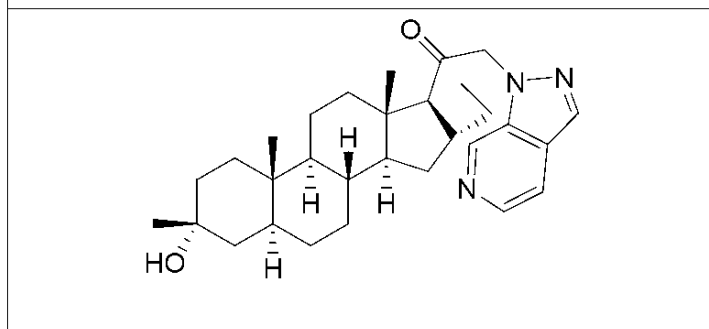
【化 2 4 5】



10



20

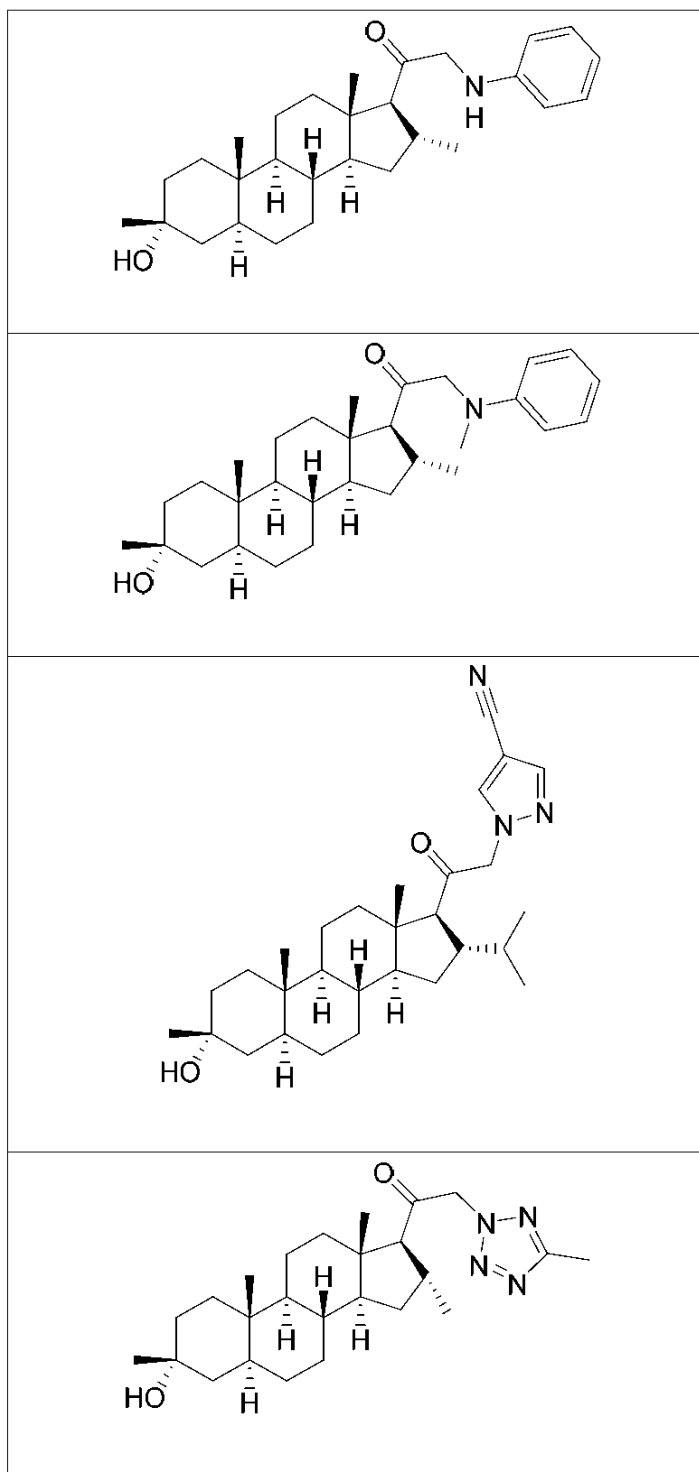


30

40

50

【化 2 4 6】



10

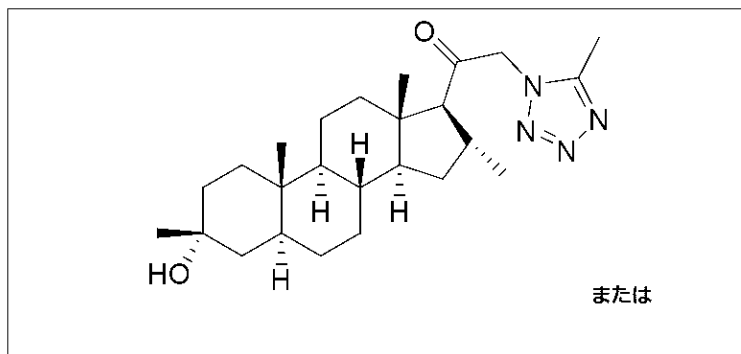
20

30

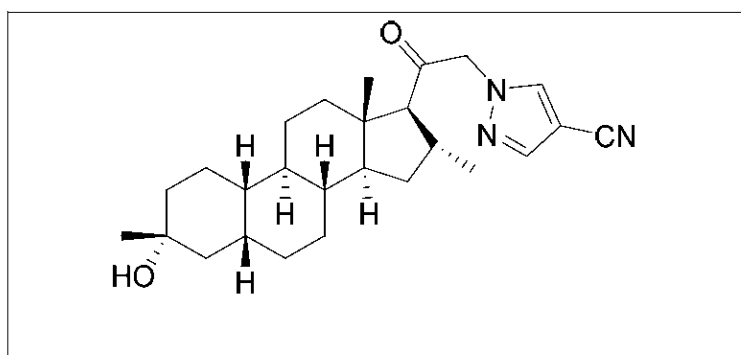
40

50

【化 2 4 7】



10



20

から選択される化合物。

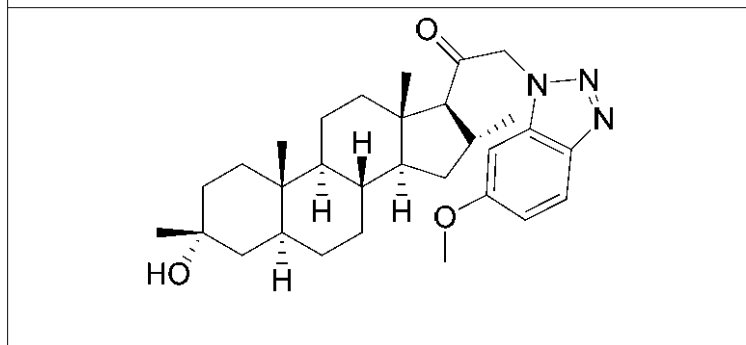
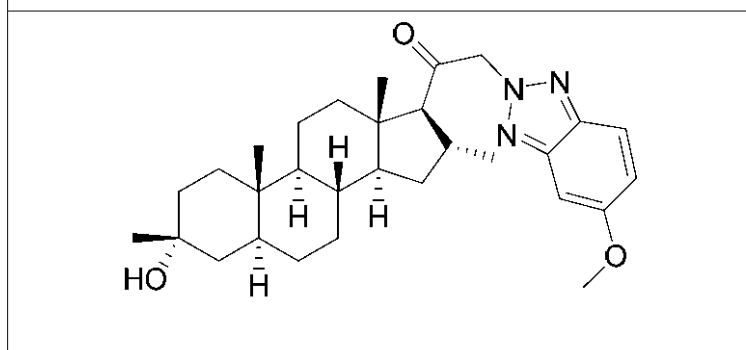
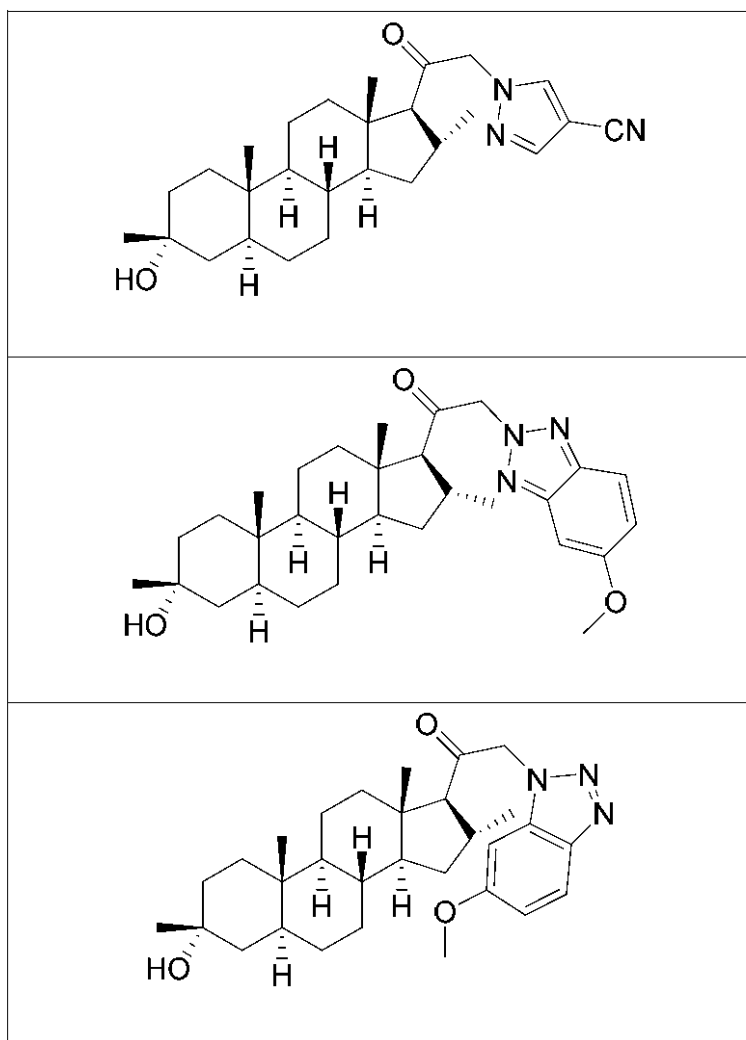
【請求項 19】

30

40

50

【化 2 4 9】



10

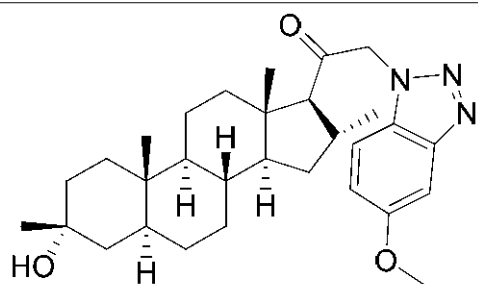
20

30

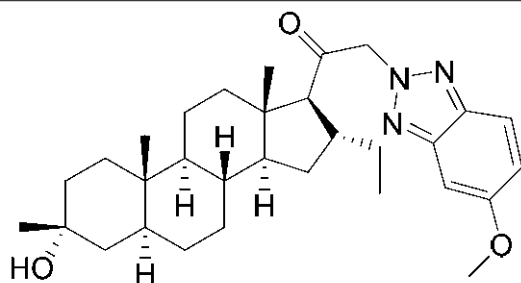
40

50

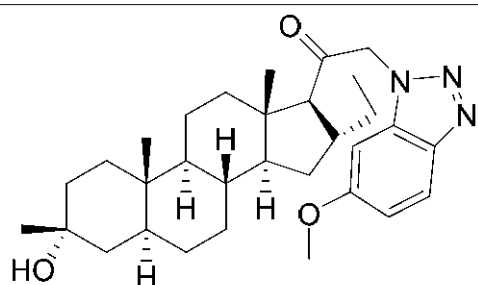
【化 2 5 0】



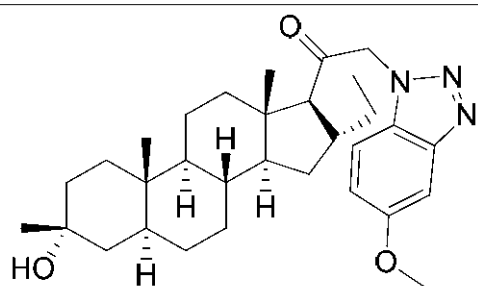
10



20



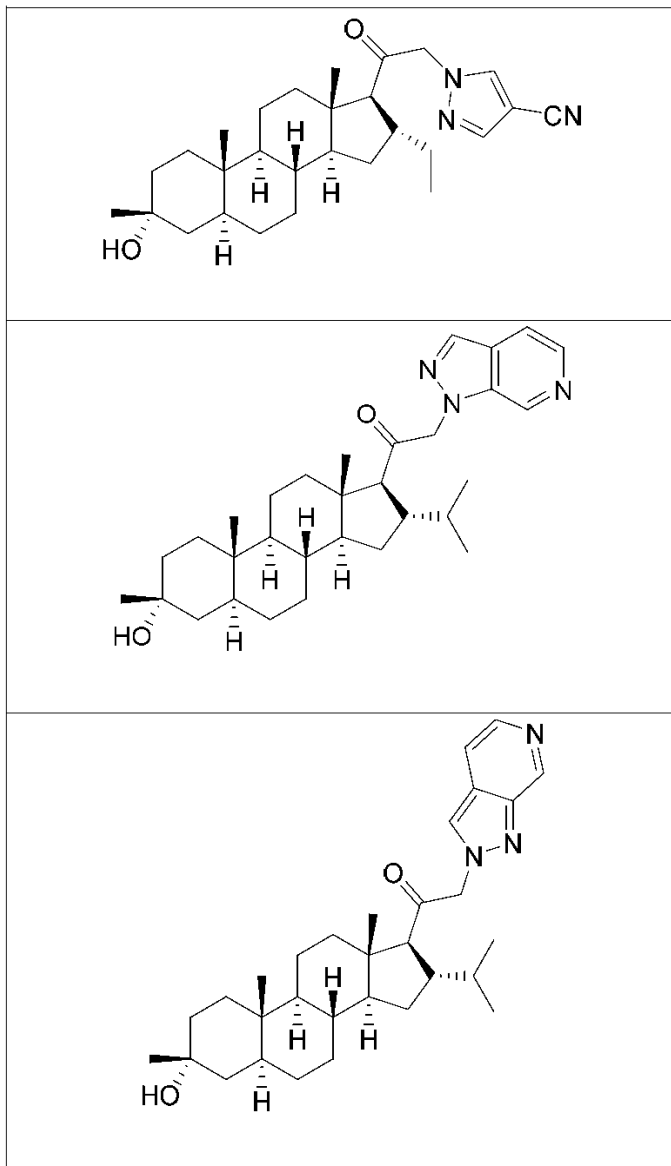
30



40

50

【化 2 5 1】



10

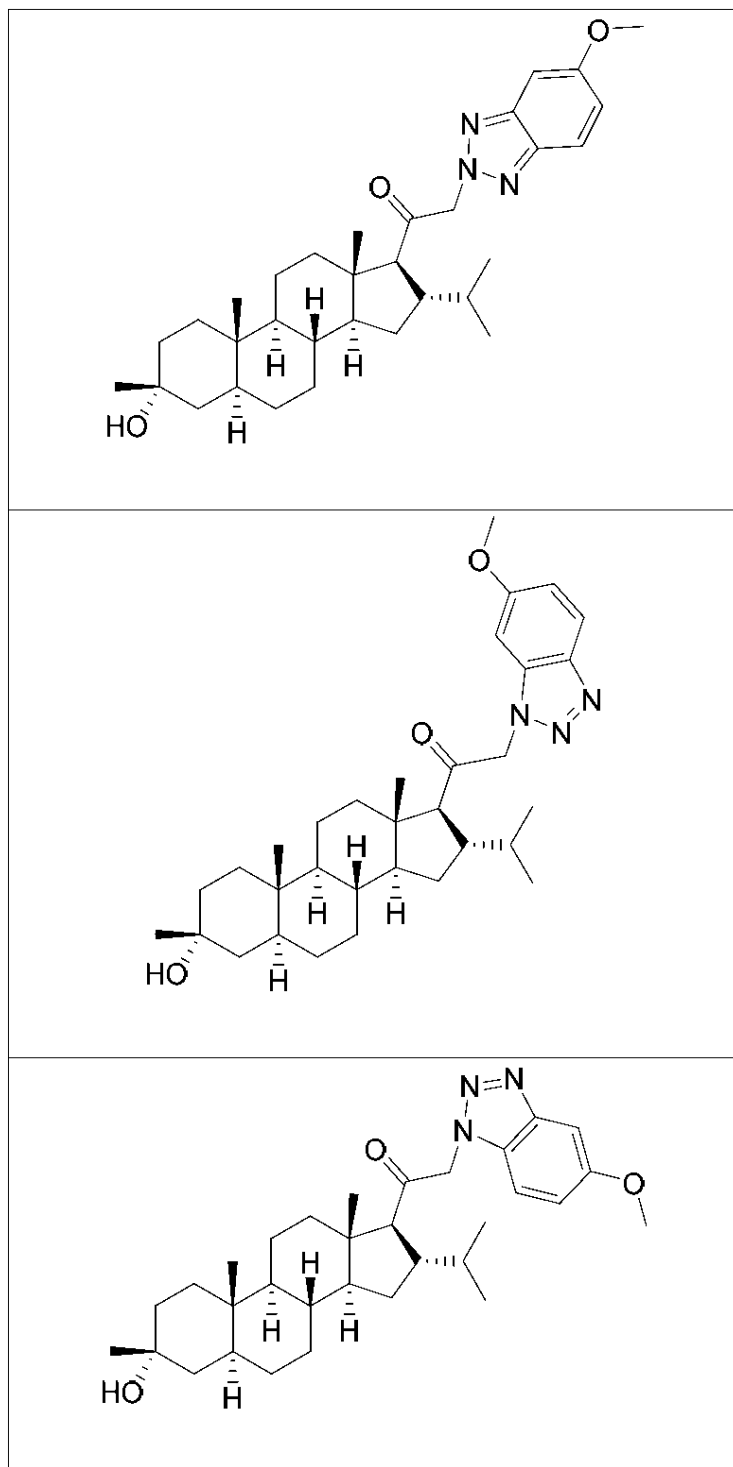
20

30

40

50

【化 2 5 2】



10

20

30

40

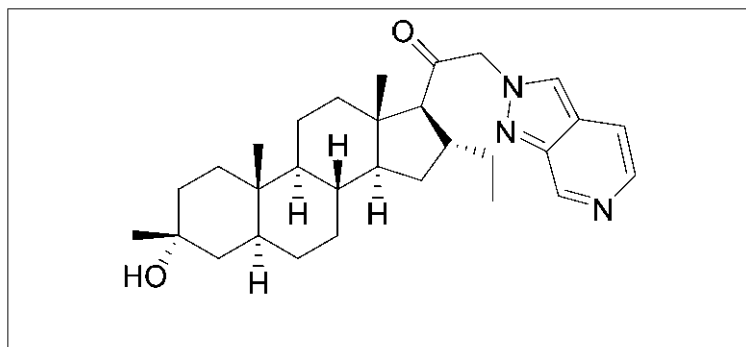
50

The image displays three chemical structures of steroid derivatives, each featuring a different quinazolinyl side chain attached to the D-ring of the steroid nucleus. The steroid nucleus is shown in a standard representation with a hydroxyl group at C3 and methyl groups at C10 and C13. The side chain is attached at C17.

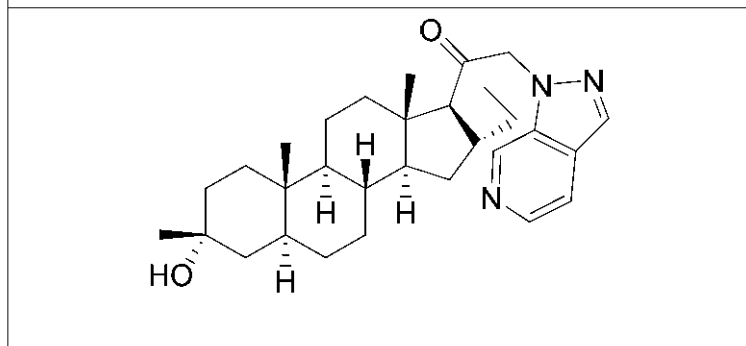
- Top structure:** The side chain is a 2-quinazolin-4-ylmethyl group. The quinazoline ring system is oriented such that the nitrogen at position 4 is adjacent to the attachment point.
- Middle structure:** The side chain is a 2-quinazolin-6-ylmethyl group. The quinazoline ring system is oriented such that the nitrogen at position 6 is adjacent to the attachment point.
- Bottom structure:** The side chain is a 2-quinazolin-8-ylmethyl group. The quinazoline ring system is oriented such that the nitrogen at position 8 is adjacent to the attachment point.

50

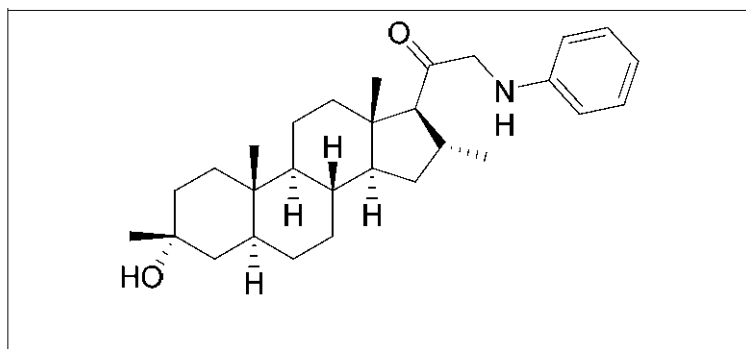
【化 2 5 4】



10



20

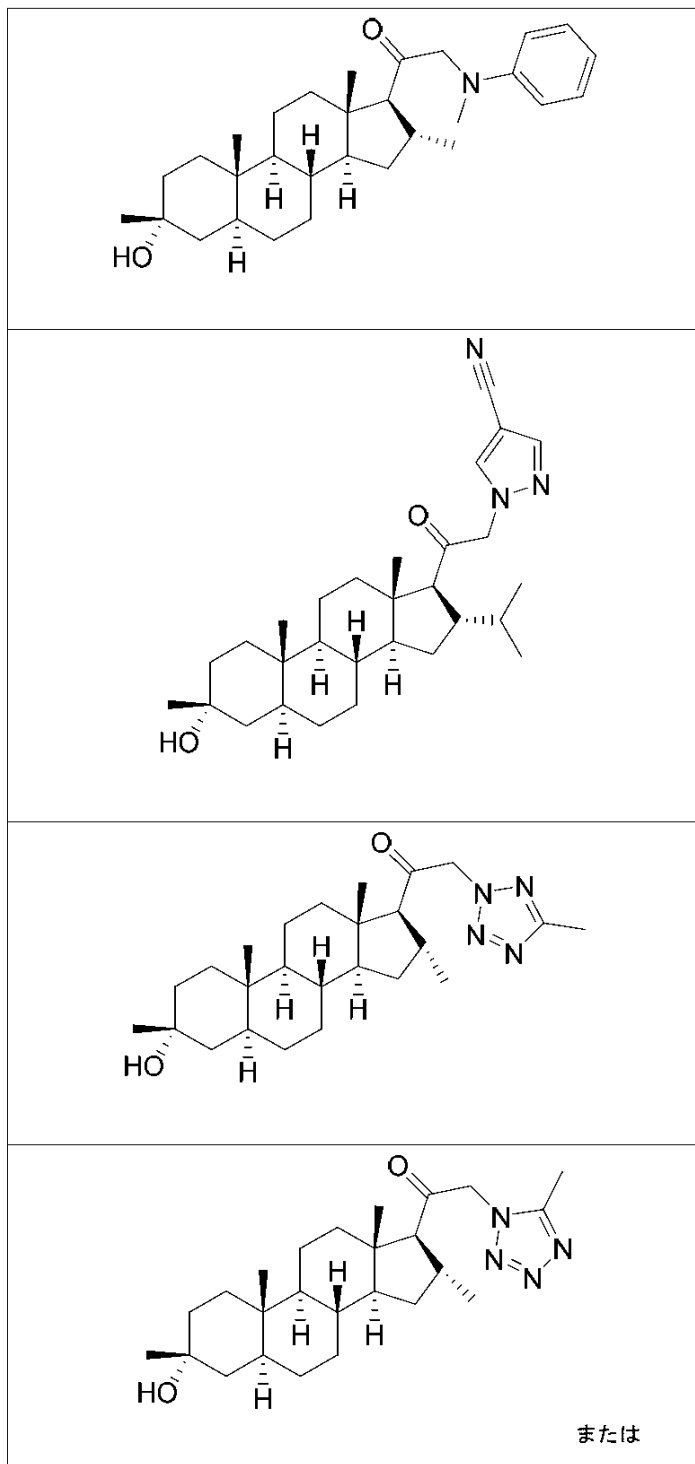


30

40

50

【化 2 5 5】



10

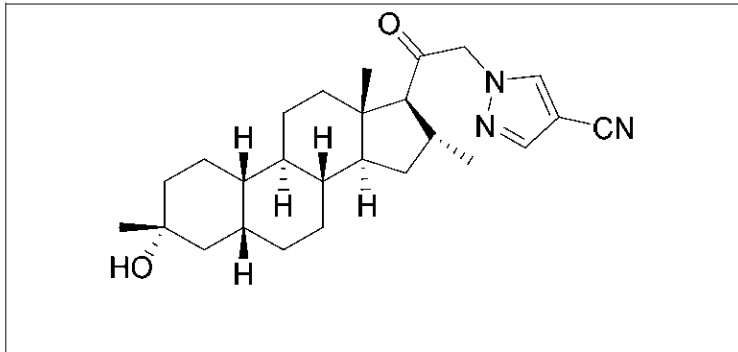
20

30

40

50

【化 2 5 6】



から選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 1 8 に記載の化合物、または請求項 1 9 に記載の薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 2 1】

被験体において鎮静および／または麻酔を誘導するための組成物であって、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 1 8 に記載の化合物、または請求項 1 9 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 1 8 に記載の化合物、または請求項 1 9 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、被験体において鎮静および／または麻酔を誘導するための組成物であって、前記組成物が、鎮静および／または麻酔を誘導することを必要とする被験体に投与され、ここで、被験体は、投与 2 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験することを特徴とする、組成物。

【請求項 2 3】

前記被験体は、投与 1 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記被験体は、即時に鎮静および／または麻酔を経験する、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物は、静脈内投与、経口投与、または筋肉内投与によって投与される、請求項 2 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物は、慢性的に投与される、請求項 2 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記被験体は、哺乳動物である、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記被験体は、ヒトである、請求項 2 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、別の治療剤と組み合わせて投与される、請求項 21～28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

被験体において発作を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 31】

被験体においててんかんまたはてんかん発作重積状態を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

10

【請求項 32】

被験体において神経内分泌障害または機能不全を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 33】

被験体において神経変性疾患または障害を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 34】

被験体において運動障害または振顫を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

20

【請求項 35】

被験体において気分障害または不安障害を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 36】

被験体において GABA 機能に関連する障害を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

30

【請求項 37】

被験体において CNS 関連障害を処置するための組成物であって、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、請求項 18 に記載の化合物、または請求項 19 に記載の薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 38】

前記 CNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、あるいは耳鳴である、請求項 37 に記載の組成物。

40

【請求項 39】

前記被験体は、レット症候群、脆弱 X 症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である、請求項 37 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国出願第 62/360,887 号（2016 年 7 月 11 日出願）、および米国出願第 62/360,884 号（2016 年 7 月 11 日出願）、および米国出願第 62/360,876 号（2016 年 7 月 11 日出願）に対する優先権を主張する。これらの

50

米国出願は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

背景

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

10

【0003】

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

20

【0004】

GRCは、不安、発作活動および鎮静の媒介に関与することが充分証明されている。従って、GABA、およびGABAのように作用するかまたはGABAの作用を増強する薬物（例えば、治療的に有用なバルビツレートおよびベンゾジアゼピン（BZ）、例えば、Valium（登録商標））は、GRC上の特異的な制御部位と相互作用することによってその治療的に有用な効果をもたらす。蓄積された証拠から、現在、GRCは、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレート結合部位に加えて、神経刺激性ステロイドとの相互作用のための少なくとも1つの別個の部位を含むと示唆されている。例えば、Lan, N. C. ら, Neurochem. Res. (1991) 16: 347-356を参照のこと。

30

【0005】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイドは、 3α -ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オンおよび 3β -ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン（それぞれ、ホルモン性ステロイドであるプロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンの代謝産物）である。これらのステロイド代謝産物が脳の興奮性を変化させる能力は、1986年に認識された（Majewska, M. D. ら, Science 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N. L. ら, J Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346-353 (1987)）。

40

【0006】

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【0007】

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

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

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

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

【0009】

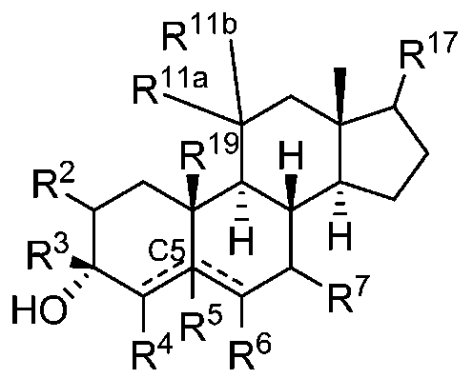
従って、別の局面において、CNS関連障害の処置を必要とする被験体において、CNS関連障害を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の本明細書中に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、式(V)の化合物、または式(IX)の化合物)を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、このCNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、ならびに耳鳴からなる群より選択される。特定の実施形態において、この化合物は、経口投与、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

【0010】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、

式(I)：

【化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)において、

【化2】

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R²、R⁴、R⁶、R^{11a}、およびR^{11b}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、または-S(

$=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し；

R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化3】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化4】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化5】

は単結合であり；

【化6】

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化7】

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^7 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0011】

一部の実施形態では、 R^3 は、アルキルである。

【0012】

一部の実施形態では、式(I)の前記化合物は、式(I-a)または(I-b)：

10

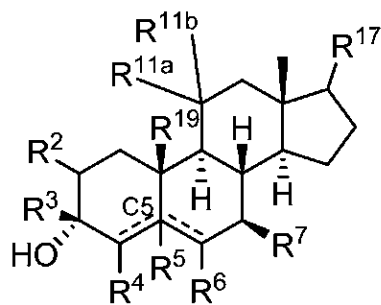
20

30

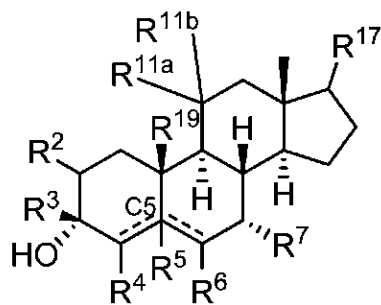
40

50

【化 8】



(I-a)



(I-b)

10

の化合物である。

【0013】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である。

【0014】

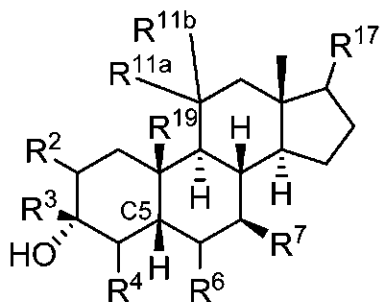
一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である；一部の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である。

20

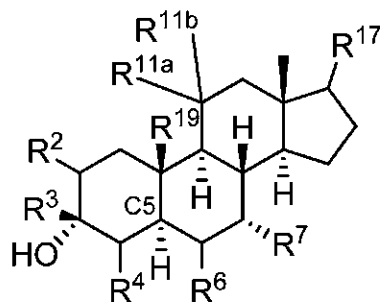
【0015】

一部の実施形態では、式（I）の前記化合物は、式（II-a）または（II-b）：

【化 9】



(II-a)



(II-b)

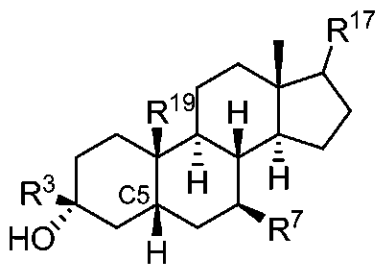
30

の化合物である。

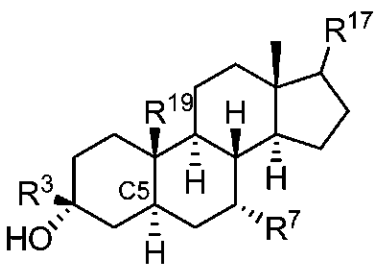
【0016】

一部の実施形態では、式（I）の前記化合物は、式（II-c）または（II-d）：

【化 10】



(II-c)



(II-d)

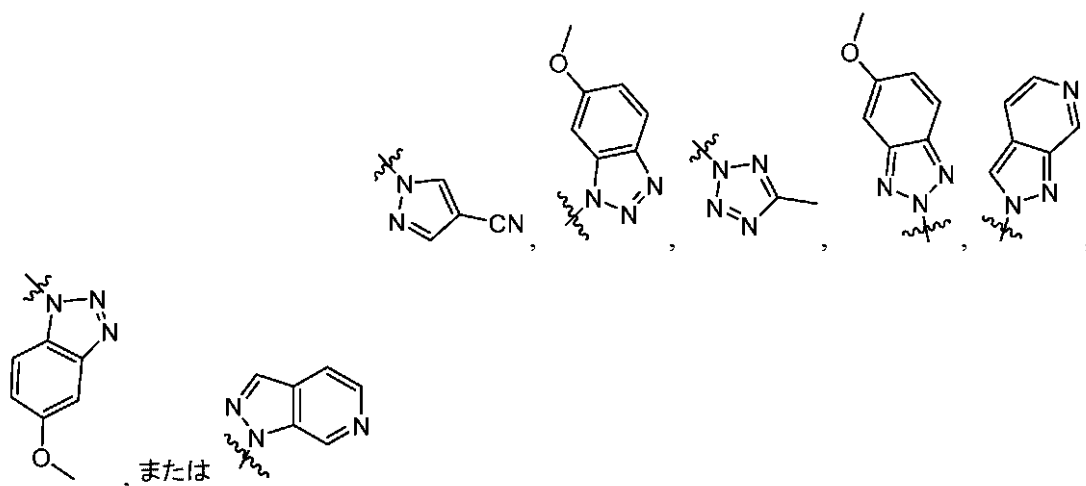
40

の化合物である。一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^7 はアルキル（例えば、非置換アルキルまたは $-CH_2OR^{A1}$ ）または $-OR^{A1}$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、ま

50

たは $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

【化11】



である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

【化12】



である。

【0017】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^6 は、フッ素である。

【0018】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ）、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）、シアノ、またはニトロである。一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。

【0019】

一部の実施形態では、式(I)の前記化合物は、式(III-a)または(III-b)：

10

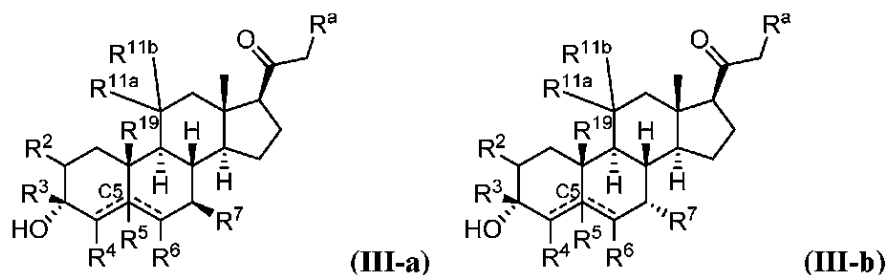
20

30

40

50

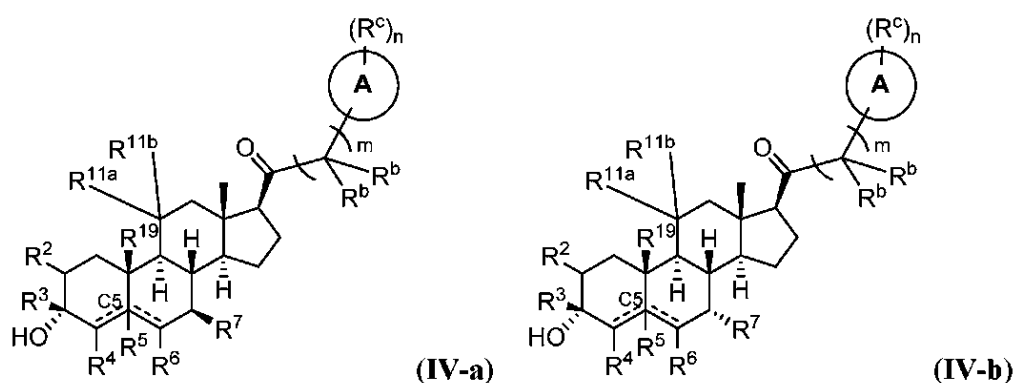
【化 1 3】



10

の化合物であって、式 (III-a) または (III-b) において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$)、または $-OH$ である。一部の実施形態では、式 (I) の前記化合物は、式 (IV-a) または (IV-b) :

【化 1 4】



20

の化合物であって、

式 (IV-a) または (IV-b) において、

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1、または 2 であり；

R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

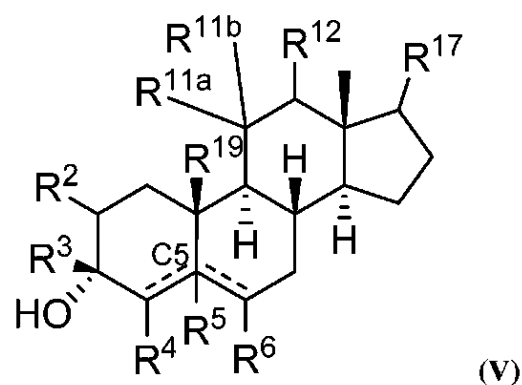
R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 A は、5 ~ 10 員環である。一部の実施形態では、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態では、 A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

30

【0020】

1つの局面において、提供されるのは、式 (V) :

【化 1 5】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (V) において、

50

【化 1 6】

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し； R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化 1 7】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化 1 8】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 1 9】

は単結合であり；

【化 2 0】

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 2 1】

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{12} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0 0 2 1】

一部の実施形態では、 R^3 はアルキルである。

【0 0 2 2】

一部の実施形態では、式 (V) の前記化合物は、式 (V-a) または (V-b)：

10

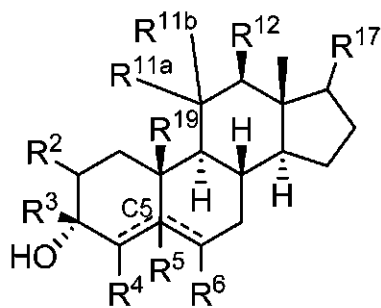
20

30

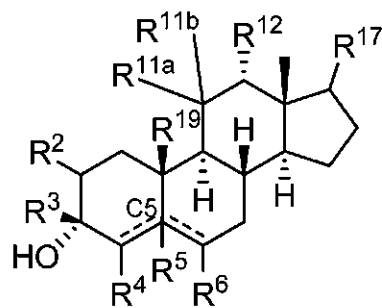
40

50

【化 2 2】



(V-a)

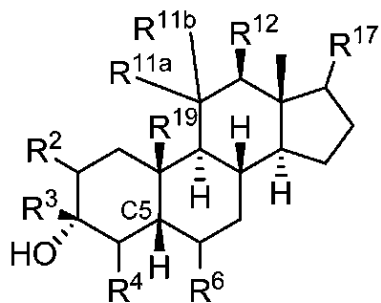


(V-b)

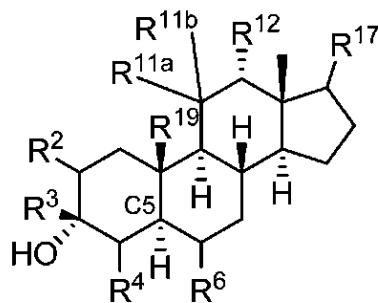
10

の化合物である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である。一部の実施形態では、式 (V) の前記化合物は、式 (VI-a) または (VI-b) :

【化 2 3】



(VI-a)

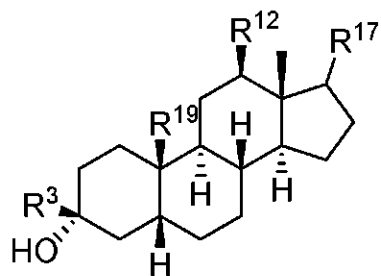


(VI-b)

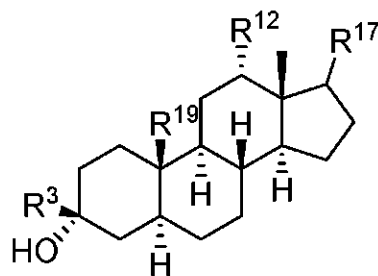
20

の化合物である。一部の実施形態では、式 (V) の前記化合物は、式 (VI-c) または (VI-d) :

【化 2 4】



(VI-c)



(VI-d)

30

40

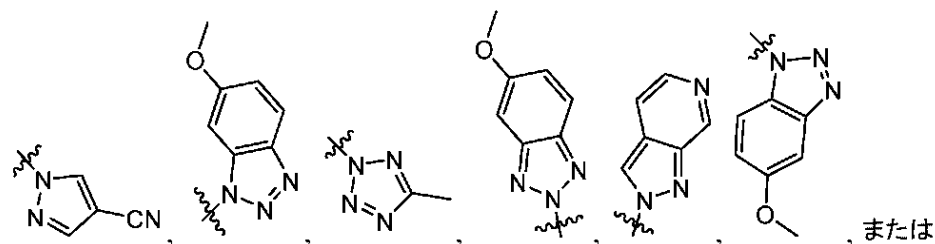
の化合物である。一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^{A1}$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。

【0023】

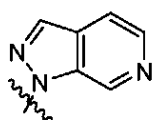
一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である

50

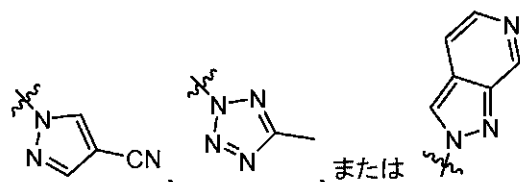
。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、
【化25】



10



である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、
【化26】



20

である。

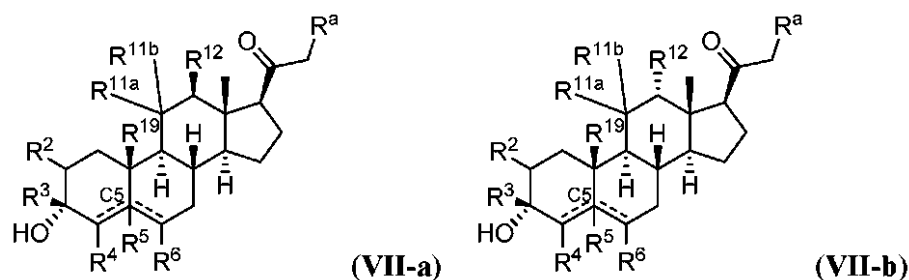
【0024】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^6 は、フッ素である。

【0025】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ）、または $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）またはシアノである。一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。一部の実施形態では、式(V)の前記化合物は、式(VII-a)または(VII-b)：

【化27】



40

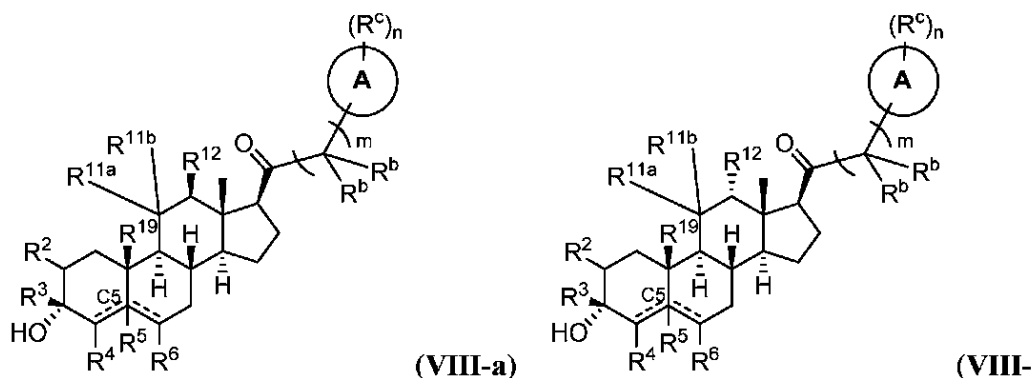
の化合物であるであって、

式(VII-a)または(VII-b)において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ア

50

ルキル（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）、または $-\text{OH}$ である。一部の実施形態では、式（V）の前記化合物は、式（VIII-a）または（VIII-b）：

【化28】



b)

の化合物であって、

式（VIII-a）または（VIII-b）において、 m は、0、1、または2であり、 n は、0、1、または2であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり； R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（例えば、 $-\text{CH}_3$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル）、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、または $-\text{OH}$ である。

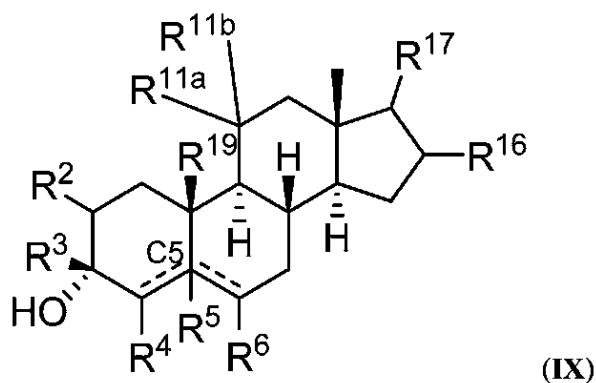
【0026】

一部の実施形態では、 A は、5～10員環である。一部の実施形態において、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態において、 A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

【0027】

1つの局面において、本明細書中に提供されるのは、式（IX）：

【化29】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（IX）において、

【化30】

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し；

R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化31】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化32】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化33】

は単結合であり；

【化34】

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化35】

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり； R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0028】

一部の実施形態では、 R^3 は、アルキルである。

【0029】

一部の実施形態では、式(I X)の前記化合物は、式(I X-a)または(I X-b)：

10

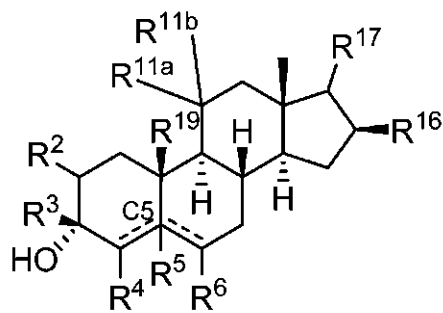
20

30

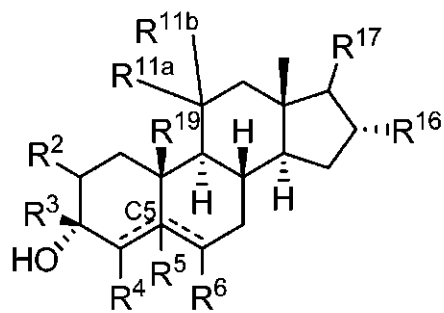
40

50

【化 3 6】



(IX-a)



(IX-

10

b)

の化合物である。

【0030】

一部の実施形態では、R²、R⁴、およびR⁶、R^{11a}、およびR^{11b}の各々は独立して、水素である。一部の実施形態において、R²、R⁴、およびR⁶、R^{11a}、およびR^{11b}は、全て水素である。一部の実施形態において、R²、R⁴、およびR⁶の各々は独立して、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、または-OHである。

【0031】

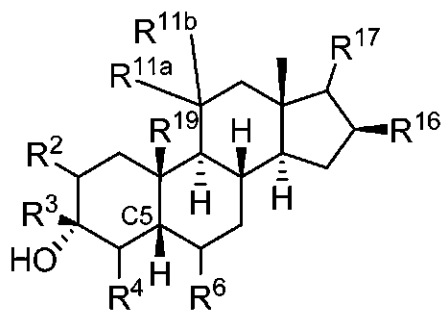
一部の実施形態では、R³は、C₁~C₆アルキル（例えば、C₁~C₆ハロアルキルまたは-CH₃）である。

20

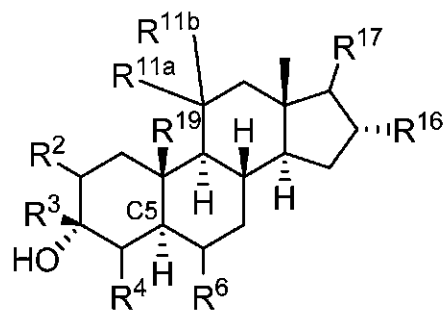
【0032】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (X-a) または (X-b) :

【化 3 7】



(X-a)



(X-

30

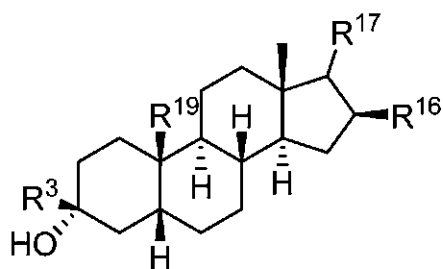
b)

の化合物である。

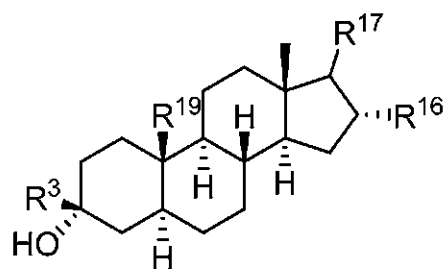
【0033】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (X-c) または (X-d) :

【化 3 8】



(X-c)



(X-

40

d)

の化合物である。

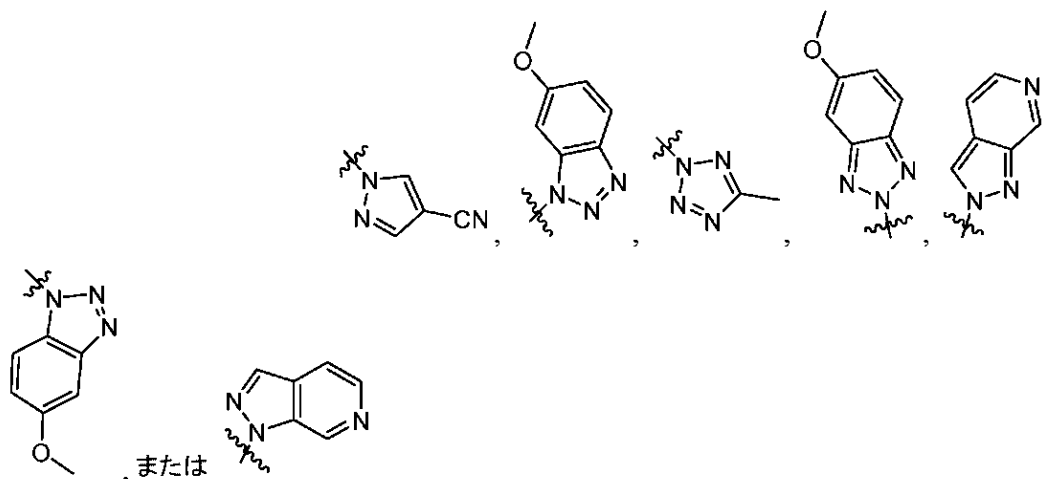
50

【0034】

一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{16} は、アルキルまたは $-OR^{A1}$ である。一部の実施形態では、 R^{16} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

10

【化39】



20

である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

【化40】



30

である。

【0035】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^6 は、フッ素である。

40

【0036】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ）、または $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。

【0037】

一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）、シアノ、またはニトロである。

50

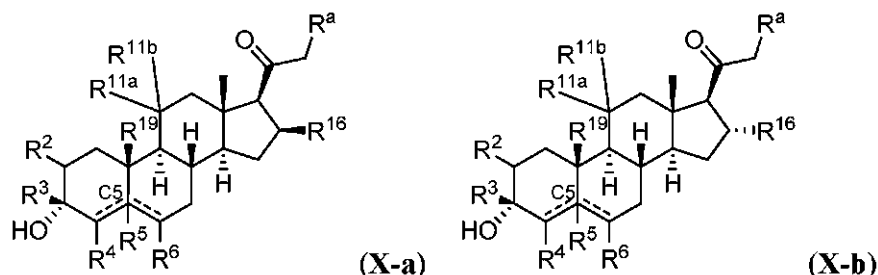
【0038】

一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。

【0039】

一部の実施形態では、式（IX）の前記化合物は、式（X-a）または（X-b）：

【化41】



10

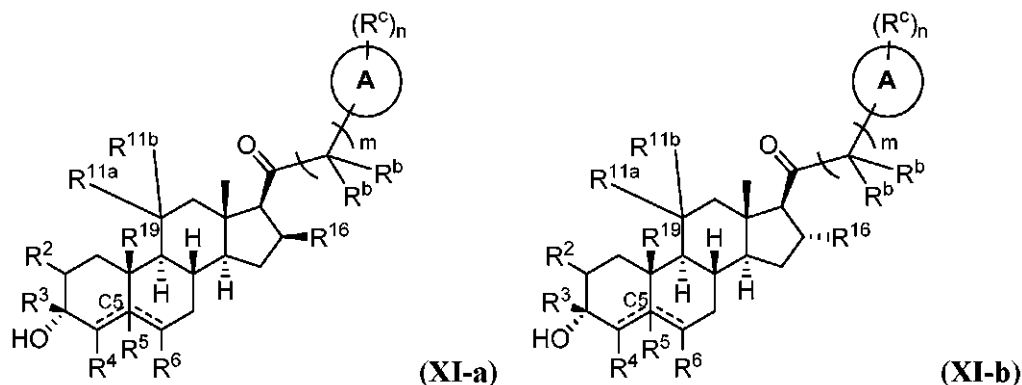
の化合物であって、

式（X-a）または（X-b）において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、または $-OH$ である。

【0040】

一部の実施形態では、式（IX）の前記化合物は、式（XI-a）または（XI-b）：

【化42】



20

30

の化合物であって、

式（XI-a）または（XI-b）において、 m は、0、1、または2であり、 n は、0、1、または2であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である。

【0041】

一部の実施形態では、 A は、5～10員環である。一部の実施形態において、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態において、 A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

40

【0042】

1つの局面において、表1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩も、本明細書中に提供される。

【0043】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（V）、または式（IX）の化合物）および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物が、本明細書中に提供される。

【0044】

50

1つの局面において、被験体において鎮静および／または麻酔を誘導する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）、またはその薬学的に受容可能な塩を投与することを含む。

【0045】

1つの局面において、有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）、その薬学的に受容可能な塩、または化合物の薬学的組成物の投与を必要とする被験体に投与する方法が本明細書中に提供され、ここで、その被験体は、投与2時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する。一部の実施形態において、被験体は、投与1時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する。一部の実施形態において、被験体は、即時に鎮静および／または麻酔を経験する。一部の実施形態において、化合物は、静脈内投与によって投与される。一部の実施形態において、化合物は、慢性的に投与される。

10

【0046】

一部の実施形態において、被験体は、哺乳動物である。一部の実施形態において、被験体は、ヒトである。

【0047】

一部の実施形態において、化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される。

【0048】

1つの局面において、被験体における発作を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

20

【0049】

1つの局面において、被験体においててんかんまたはてんかん重積状態を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

【0050】

1つの局面において、被験体において神経内分泌障害または機能不全を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

30

【0051】

1つの局面において、被験体において神経変性疾患または障害を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

【0052】

1つの局面において、被験体において運動障害または振顫を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

【0053】

1つの局面において、被験体において気分障害または不安障害を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）を投与することを含む。

40

【0054】

1つの局面において、GABA機能に関連する障害の処置を必要とする被験体においてGABA機能に関連する障害を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に治療有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、または式（ⅠⅩ）の化合物）、その薬学的に受容可能な塩、または化合物の薬学的組成物を投与することを含む。

【0055】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）、式（Ⅴ）、また

50

は式 (IX) の化合物) および滅菌希釈剤を含む固体組成物を含むキットが本明細書中に提供される。

【0056】

したがって、別の局面において、CNS 関連障害の処置を必要とする被験体において CNS 関連障害を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物 (例えば、式 (I)、式 (V)、または式 (IX) の化合物) を投与することを含む。特定の実施形態において、CNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、および耳鳴からなる群から選択される。特定の実施形態において、化合物は、経口、皮下、静脈内、または筋肉内に投与される。特定の実施形態において、化合物は、慢性的に投与される。特定の実施形態において、化合物は、例えば、持続静脈内注入により持続性に投与される。

10

【0057】

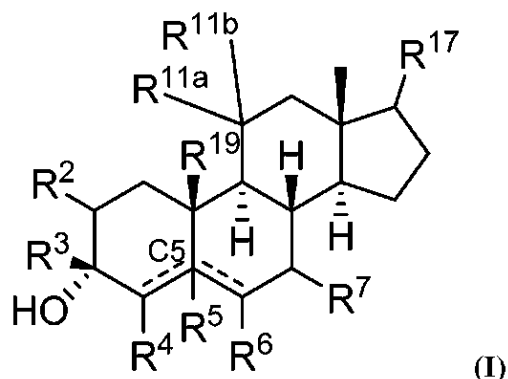
一部の実施形態において、被験体は、レット症候群、脆弱 X 症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

式 (I)：

【化 140】



20

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I) において、

【化 141】

=====

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、アルキル

40

、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し；

R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

50

【化 1 4 2】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化 1 4 3】

=====

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 1 4 4】

=====

は単結合であり；

【化 1 4 5】

=====

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 1 4 6】

=====

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

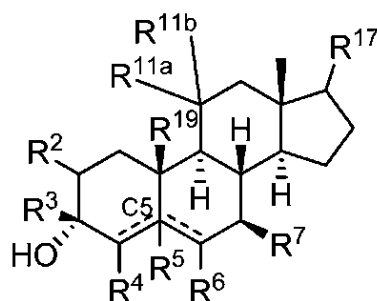
R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^7 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

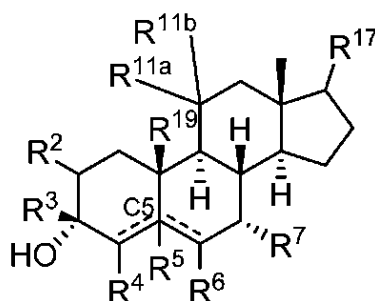
(項目 2)

式 (I) の前記化合物は、式 (I-a) または (I-b)：

【化 1 4 7】



(I-a)



(I-b)

の化合物である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$

10

20

30

40

50

アルコキシ、または－OHである、項目 2 に記載の化合物。

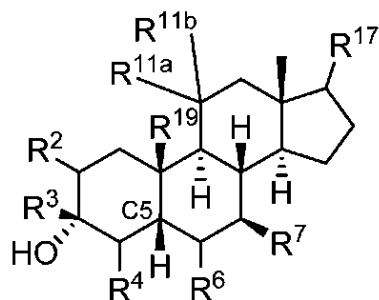
(項目 6)

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは－ CH_3 ）である、項目 2 に記載の化合物。

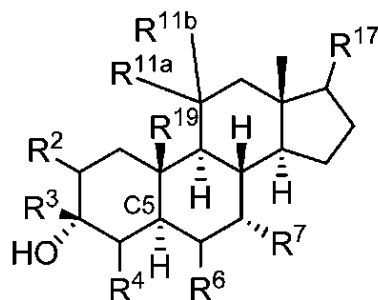
(項目 7)

式 (I) の前記化合物は、式 (II-a) または (II-b) :

【化 1 4 8】



(II-a)



(II-b)

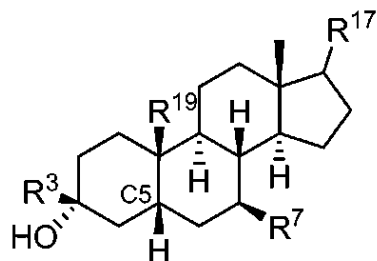
10

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

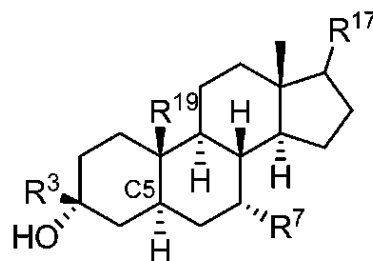
(項目 8)

式 (I) の前記化合物は、式 (II-c) または (II-d) :

【化 1 4 9】



(II-c)



(II-d)

20

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 9)

R^{19} は、－ CH_3 である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

R^7 は、－ CH_3 、－ CH_2CH_3 、－OH、－ OCH_3 、または－ CH_2OCH_3 である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 11)

R^{17} は、－ OCH_3 、－CN、または－ $C(O)CH_3$ である、項目 8 に記載の化合物。

。

(項目 12)

R^{17} は、－ $C(O)CH_2R^{C1}$ である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 13)

R^{17} は、－ $C(O)CH_2R^{B1}$ である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 14)

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または－ $C(O)R^{B1}$ である、項目 8 に記載の化合物。

。

(項目 15)

R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 16)

R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である、項目 8 に記載の

30

40

50

化合物。

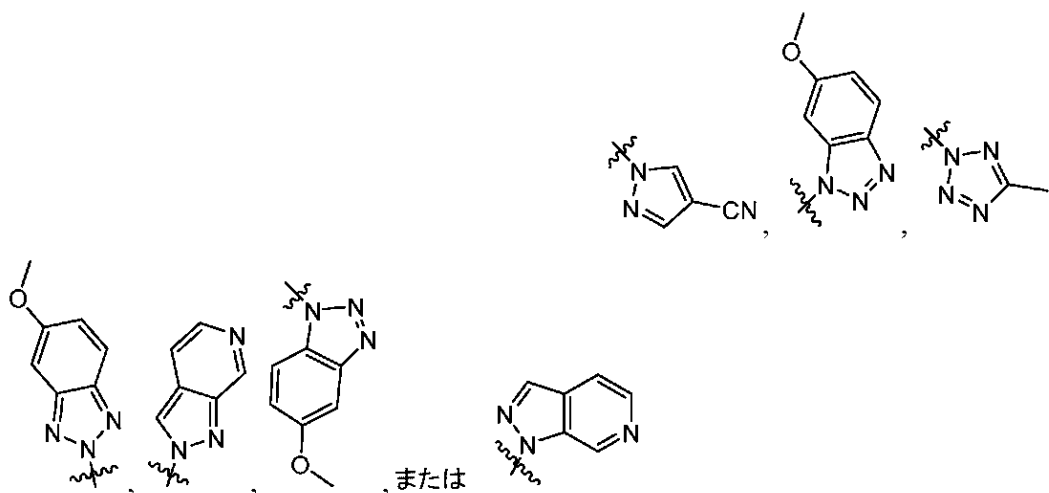
(項目 17)

R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 18)

R^{B1} は、

【化 150】



10

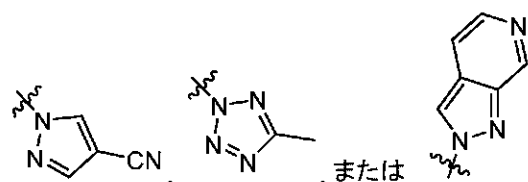
20

である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 19)

R^{B1} は、

【化 151】



30

である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 20)

R^6 は、ハロゲンである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 21)

R^6 は、フッ素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 22)

R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ）、または $-OH$ である、項目 2 に記載の化合物。

40

(項目 23)

R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する、項目 2 に記載の化合物。（項目 24）

R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）、シアノ、またはニトロである、項目 2 に記載の化合物。

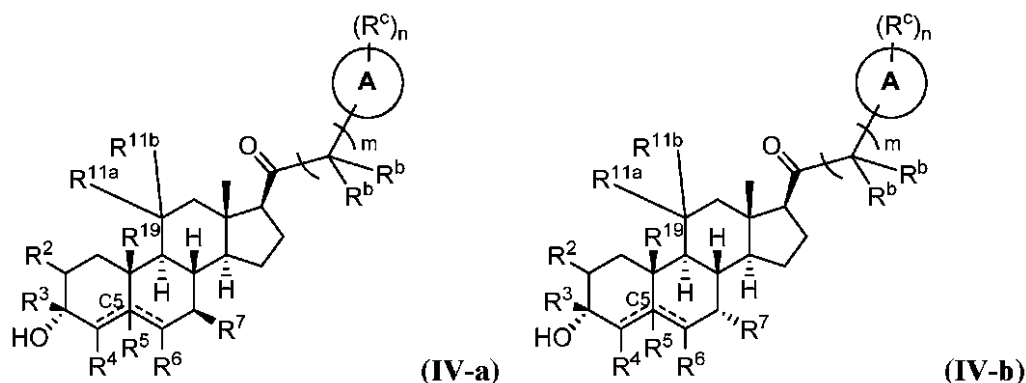
(項目 25)

R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 26)

50

式 (I) の前記化合物は、式 (IV-a) または (IV-b) :
【化 152】



10

の化合物である項目 2 に記載の化合物であって、

式 (IV-a) または (IV-b) において、

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1、または 2 であり；

R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

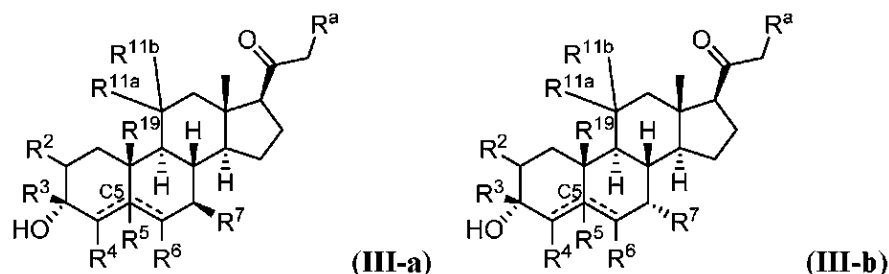
R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である、化合物。

20

(項目 27)

式 (I) の前記化合物は、式 (III-a) または (III-b) :

【化 153】



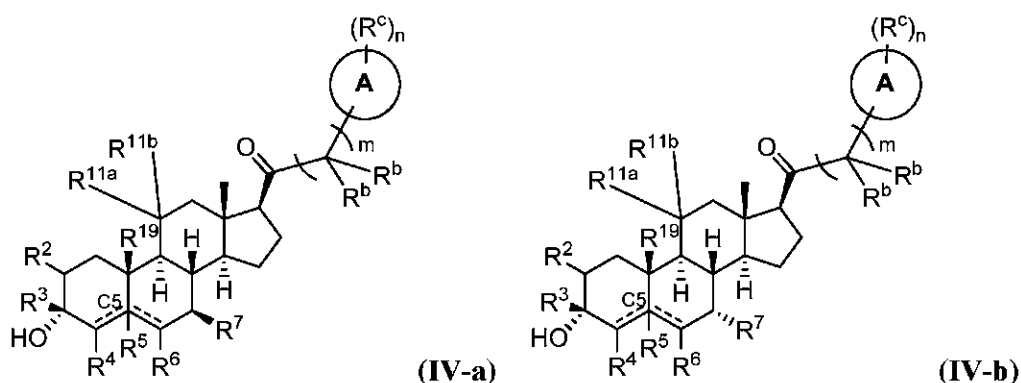
30

の化合物である項目 2 に記載の化合物であって、式 (III-a) または (III-b) において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、または $-OH$ である、化合物。

(項目 28)

式 (I) の前記化合物は、式 (IV-a) または (IV-b) :

【化 154】



40

の化合物である項目 2 に記載の化合物であって、式 (IV-a) または (IV-b) において、

50

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1、または2であり；

R^bの各々は独立して、水素、ハロゲン、またはC₁～C₆アルキルであり；

R^cの各々は独立して、ハロゲン、C₁～C₆アルキル（例えば、-CH₃またはC₁～C₆ハロアルキル）、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、または-OHである、化合物。

(項目29)

Aは、5～10員環である、項目15に記載の化合物。

(項目30)

Aは、縮合二環式環である、項目15に記載の化合物。

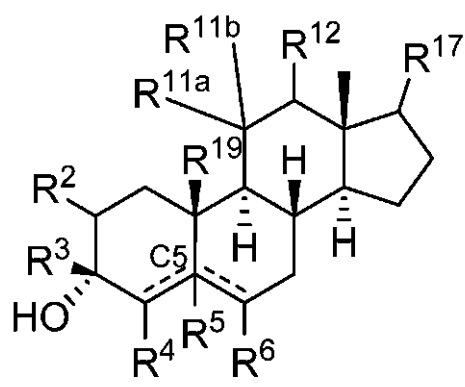
(項目31)

Aは、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである、項目15に記載の化合物。

(項目32)

式(V)：

【化155】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式(V)において、

【化156】

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R²、R⁴、R⁶、R^{11a}、およびR^{11b}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、または-S(=O)₂OR^{A1}であり、ここでR^{A1}の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのR^{A1}基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し；R^{A2}は、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、またはヘテロアリールであり；またはR^{11a}およびR^{11b}は一緒になって、オキソを形成し；R³は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R⁵は、存在しないか、または水素であり；

【化157】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化 1 5 8】

=====

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 1 5 9】

=====

は単結合であり；

【化 1 6 0】

=====

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 1 6 1】

=====

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

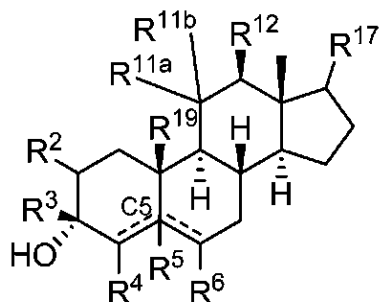
R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{12} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

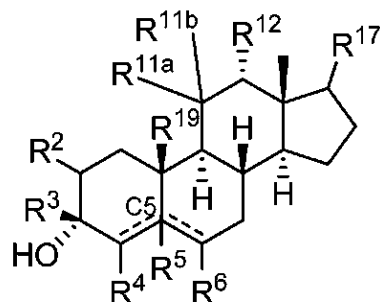
(項目 3 3)

式 (V) の前記化合物は、式 (V-a) または (V-b)：

【化 1 6 2】



(V-a)



(V-b)

の化合物である、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である、項目 3 3 に記載の化合物。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。

(項目 3 5)

R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 6)

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 7)

式 (V) の前記化合物は、式 (VI-a) または (VI-b)：

10

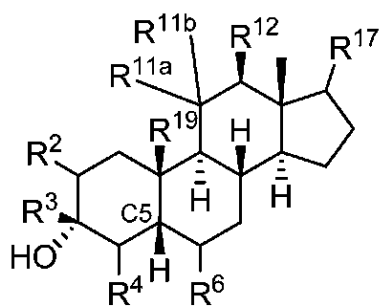
20

30

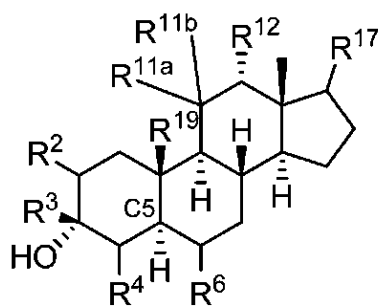
40

50

【化 1 6 3】



(VI-a)



(VI-b)

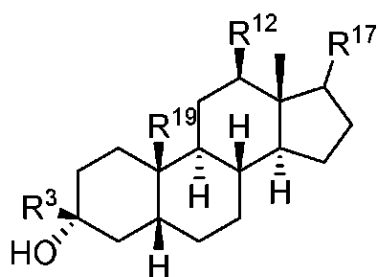
10

の化合物である、項目 3 3 に記載の化合物。

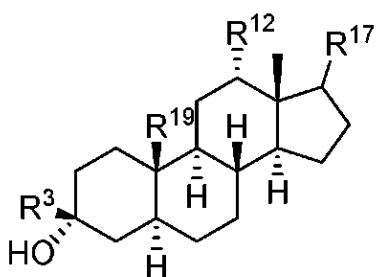
(項目 3 8)

式 (V) の前記化合物は、式 (V I - c) または (V I - d) :

【化 1 6 4】



(VI-c)



(VI-d)

20

の化合物である、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 9)

R^{19} は、 $-CH_3$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 0)

R^7 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

30

(項目 4 1)

R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 2)

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 3)

R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 4)

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である、項目 3 8 に記載の化合物。

40

(項目 4 5)

R^{B1} は、ピラゾリル (例えば、シアノ置換ピラゾリル) である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^{B1} は、テトラゾリル (例えば、メチル置換テトラゾリル) である、項目 3 8 に記載の化合物。

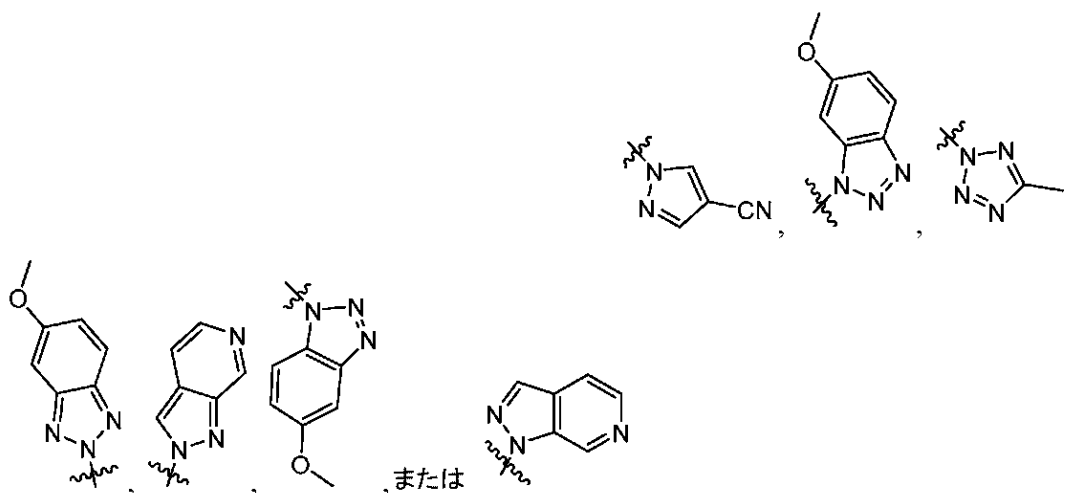
(項目 4 7)

R^{B1} は、二環式ヘテロアリール (例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール) である、項目 3 8 に記載の化合物。

(項目 4 8)

50

R^{B1}は、
【化165】

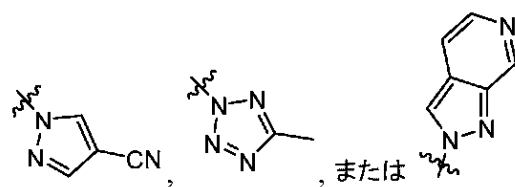


10

である、項目38に記載の化合物。

(項目49)

R^{B1}は、
【化166】



20

である、項目38に記載の化合物。

(項目50)

R⁶は、ハロゲンである、項目33に記載の化合物。

(項目51)

R⁶は、フッ素である、項目33に記載の化合物。

(項目52)

R^{11a}およびR^{11b}の各々は独立して、水素、C₁～C₆アルキル（例えば、C₁～C₆ハロアルキル）、C₁～C₆アルコキシ（例えば、C₁～C₆ハロアルコキシ）、または-OHである、項目33に記載の化合物。一部の実施形態において、R^{11a}およびR^{11b}は一緒になって、オキソを形成する。

(項目53)

R¹⁷は、C₁～C₆アルコキシ（例えば、-OCH₃）またはシアノである、項目33に記載の化合物。

(項目54)

R¹⁹は、水素または置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル（例えば、-CH₂OR^x、ここでR^xは、水素、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである）である、項目33に記載の化合物。

(項目55)

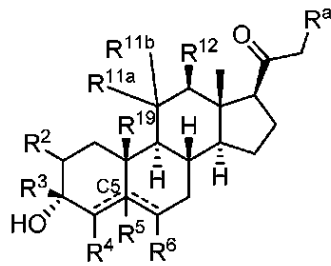
式(V)の前記化合物は、式(VII-a)または(VII-b)：

30

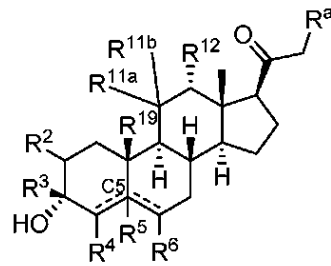
40

50

【化 1 6 7】



(VII-a)



(VII-b)

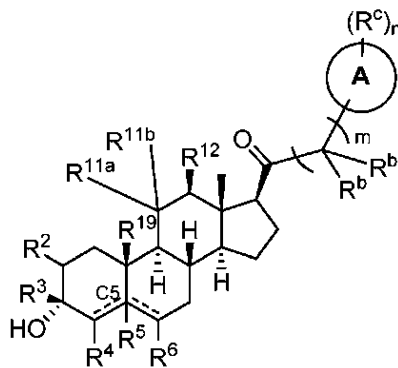
の化合物である項目 3 3 に記載の化合物であって、

式 (VII-a) または (VII-b) において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$)、または $-OH$ である、化合物。

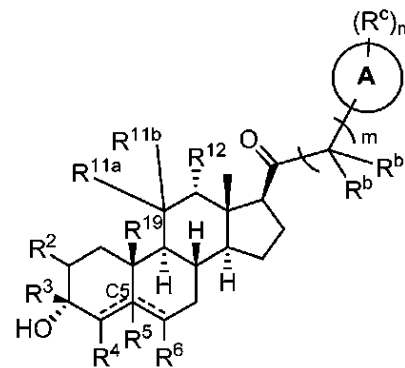
(項目 5 6)

式 (V) の前記化合物は、式 (VIII-a) または (VIII-b) :

【化 1 6 8】



(VIII-a)



(VIII-b)

b)

の化合物である項目 3 3 に記載の化合物であって、

式 (VIII-a) または (VIII-b) において、 m は、0、1、または 2 であり、 n は、0、1、または 2 であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である、化合物。

(項目 5 7)

A は、5 ~ 10 員環である、項目 3 3 に記載の化合物。一部の実施形態において、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態において、 A は、単環式ヘテロアリアルまたは二環式ヘテロアリアルである。

(項目 5 8)

式 (IX) :

10

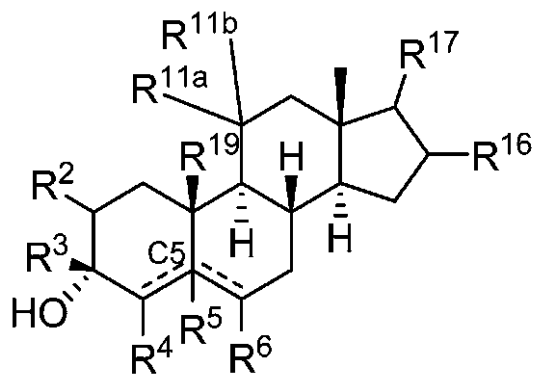
20

30

40

50

【化 1 6 9】



(IX)

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 (IX) において、

【化 1 7 0】

=====

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シア
 ノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)$
 R^{A1} 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素
 原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結
 合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘ
 テロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b}
 は一緒になって、オキソを形成し；

20

R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

30

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化 1 7 1】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化 1 7 2】

=====

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 1 7 3】

=====

40

は単結合であり；

【化 1 7 4】

=====

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 1 7 5】

=====

50

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり； R^{19} は、水素またはアルキルであり；

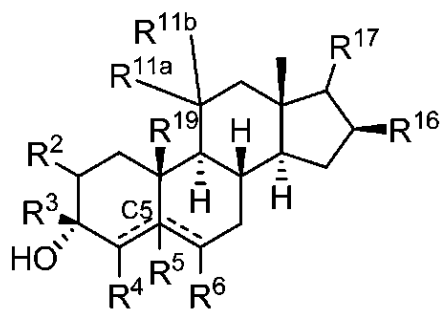
R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

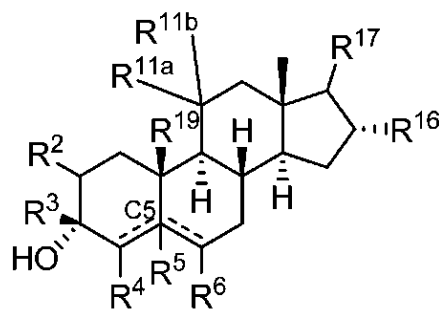
(項目 59)

式 (IX) の前記化合物は、式 (IX-a) または (IX-b)：

【化 176】



(IX-a)



(IX-b)

20

b)

の化合物である、項目 58 に記載の化合物。

(項目 60)

R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である、項目 59 に記載の化合物。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である。

30

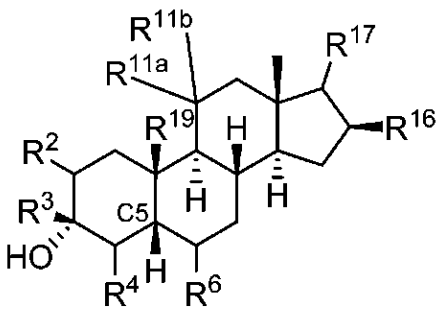
(項目 61)

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$) である、項目 59 に記載の化合物。

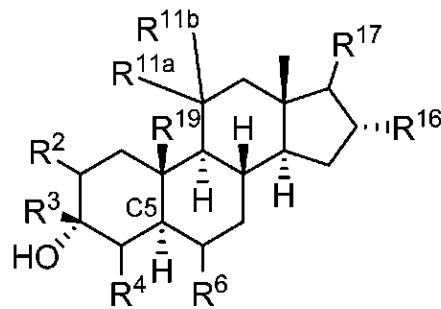
(項目 62)

式 (IX) の前記化合物は、式 (X-a) または (X-b)：

【化 177】



(X-a)



(X-b)

40

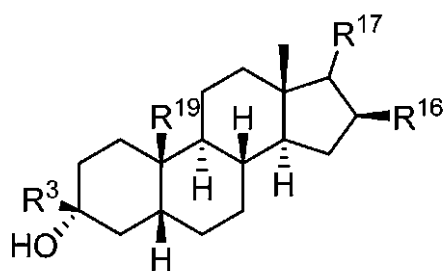
b)

の化合物である、項目 59 に記載の化合物。

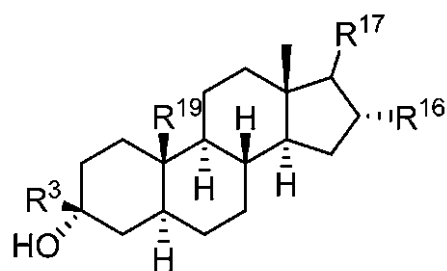
(項目 63)

50

式 (IX) の前記化合物は、式 (X-c) または (X-d) :
【化 178】



(X-c)



(X-d)

d)

10

の化合物である、項目 59 に記載の化合物。

(項目 64)

R¹⁹ は、-CH₃ である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 65)

R⁷ は、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、または -CH₂OCH₃ である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 66)

R¹⁷ は、-OCH₃、-CN、または -C(O)CH₃ である、項目 63 に記載の化合物。

20

(項目 67)

R¹⁷ は、-C(O)CH₂R^{C1} である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 68)

R¹⁷ は、-C(O)CH₂R^{B1} である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 69)

R¹⁷ は、アルコキシ、シアノ、または -C(O)R^{B1} である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 70)

R^{B1} は、ピラゾリル (例えば、シアノ置換ピラゾリル) である、項目 63 に記載の化合物。

30

(項目 71)

R^{B1} は、テトラゾリル (例えば、メチル置換テトラゾリル) である、項目 63 に記載の化合物。

(項目 72)

R^{B1} は、二環式ヘテロアリール (例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール) である、項目 63 に記載の化合物。

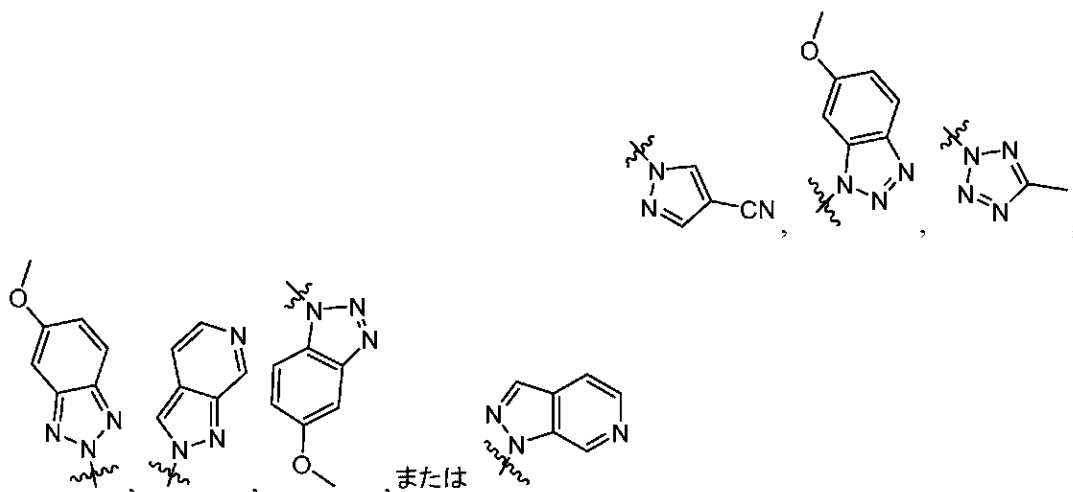
(項目 73)

R^{B1} は、

40

50

【化 1 7 9】



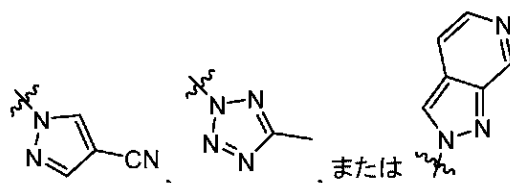
10

である、項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 7 4)

R^{B1} は、

【化 1 8 0】



20

である、項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 7 5)

R^6 は、ハロゲンである、項目 5 8 に記載の化合物。一部の実施形態において、 R^6 は、フッ素である。

(項目 7 6)

R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ)、または $-OH$ である、項目 5 8 に記載の化合物。一部の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。

30

(項目 7 7)

R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (例えば、 $-OCH_3$)、シアノ、またはニトロである、項目 5 8 に記載の化合物。

(項目 7 8)

R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである) である、項目 5 8 に記載の化合物。

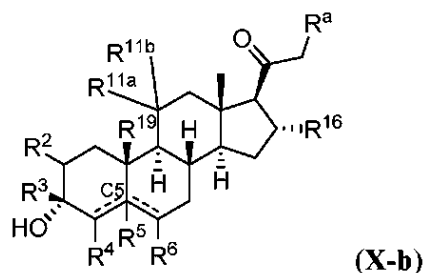
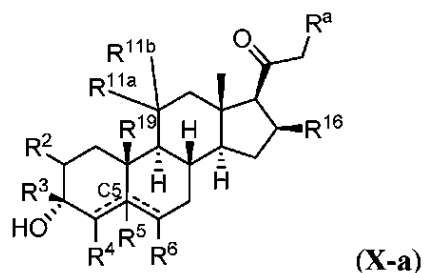
40

(項目 7 9)

式 (IX) の前記化合物は、式 (X-a) または (X-b) :

50

【化 1 8 1】

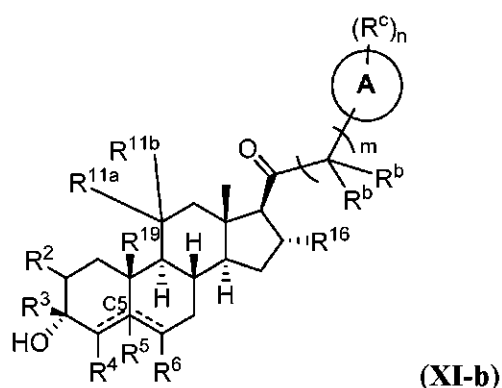
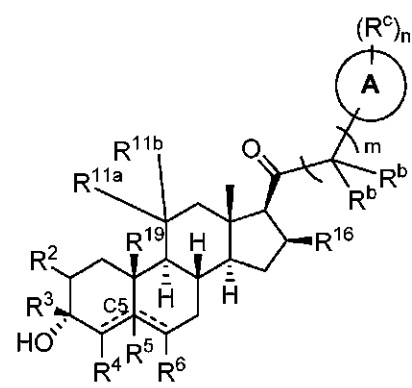


の化合物である項目 5 8 に記載の化合物であって、
式 (X-a) または (X-b) において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（
例えば、 $-CH_3$ ）、または $-OH$ である、化合物。

(項目 8 0)

式 (IX) の前記化合物は、式 (XI-a) または (XI-b) :

【化 1 8 2】



の化合物である項目 5 8 に記載の化合物であって、
式 (XI-a) または (XI-b) において、 m は、0、1、または 2 であり、 n は、0
、1、または 2 であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキ
ルであり、 R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ また
は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である、化合
物。

(項目 8 1)

A は、5 ~ 10 員環である、項目 5 8 に記載の化合物。一部の実施形態において、A は
、縮合二環式環である。一部の実施形態において、A は、単環式ヘテロアリアルまたは二
環式ヘテロアリアルである。

(項目 8 2)

10

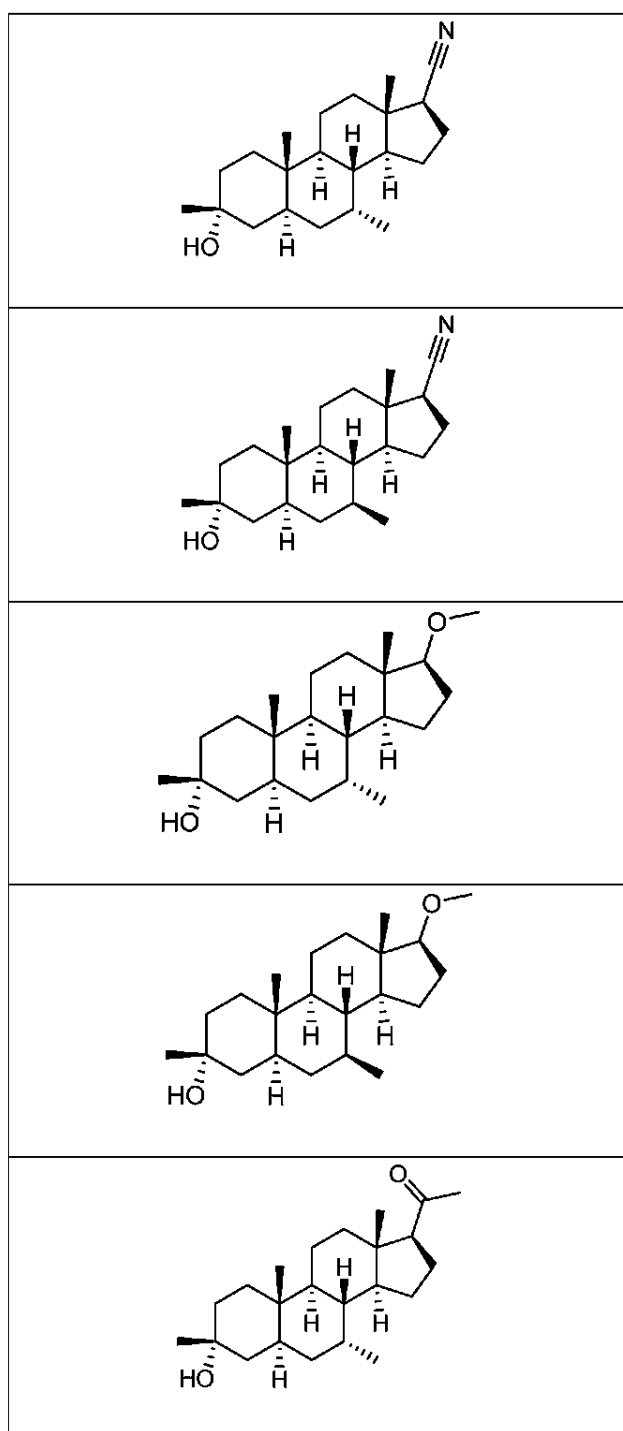
20

30

40

50

【化 1 8 3】



10

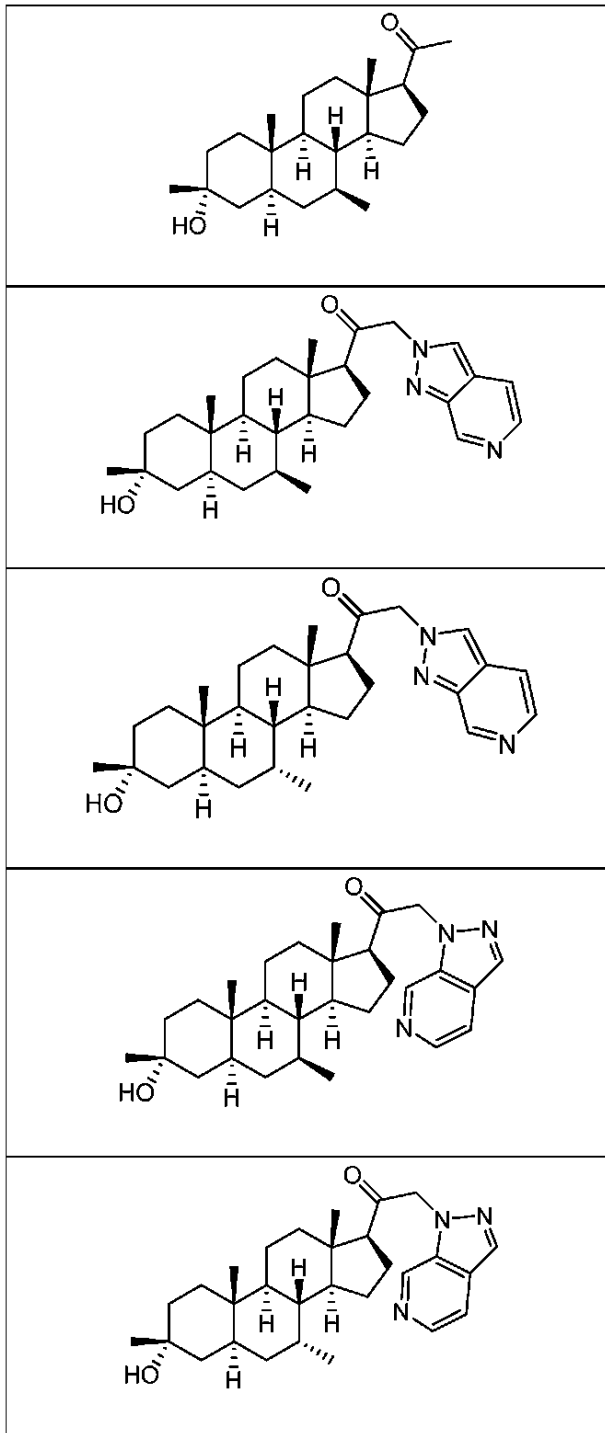
20

30

40

50

【化 1 8 4】



10

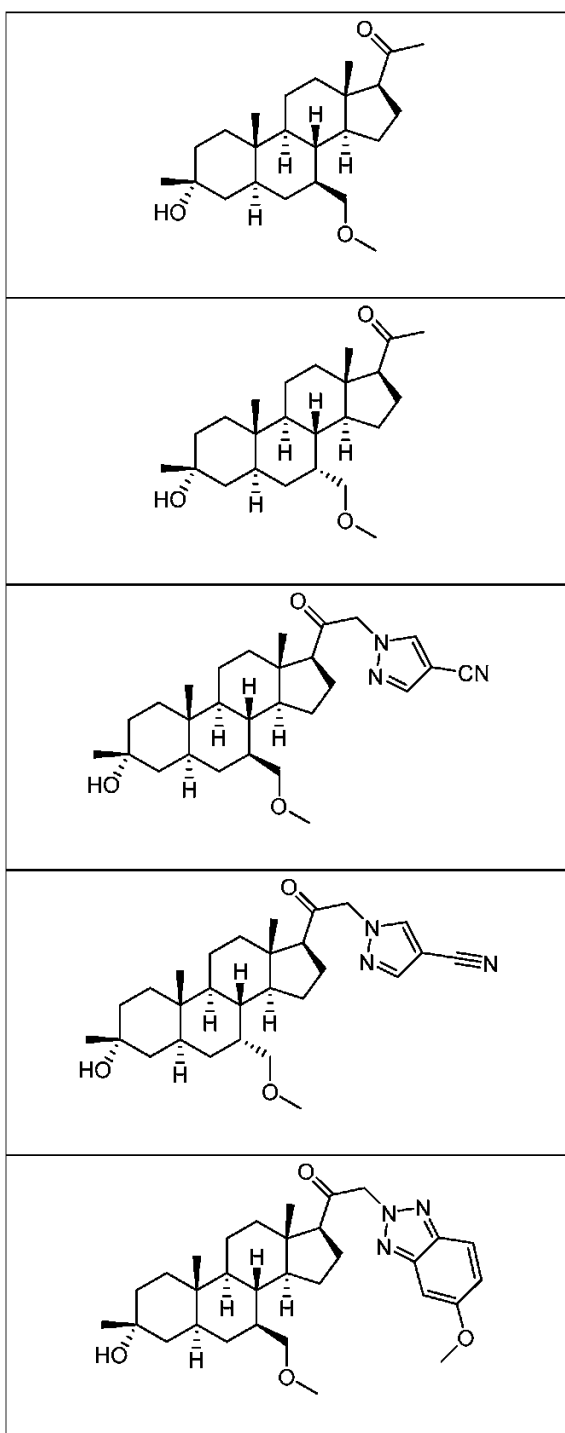
20

30

40

50

【化 1 8 5】



10

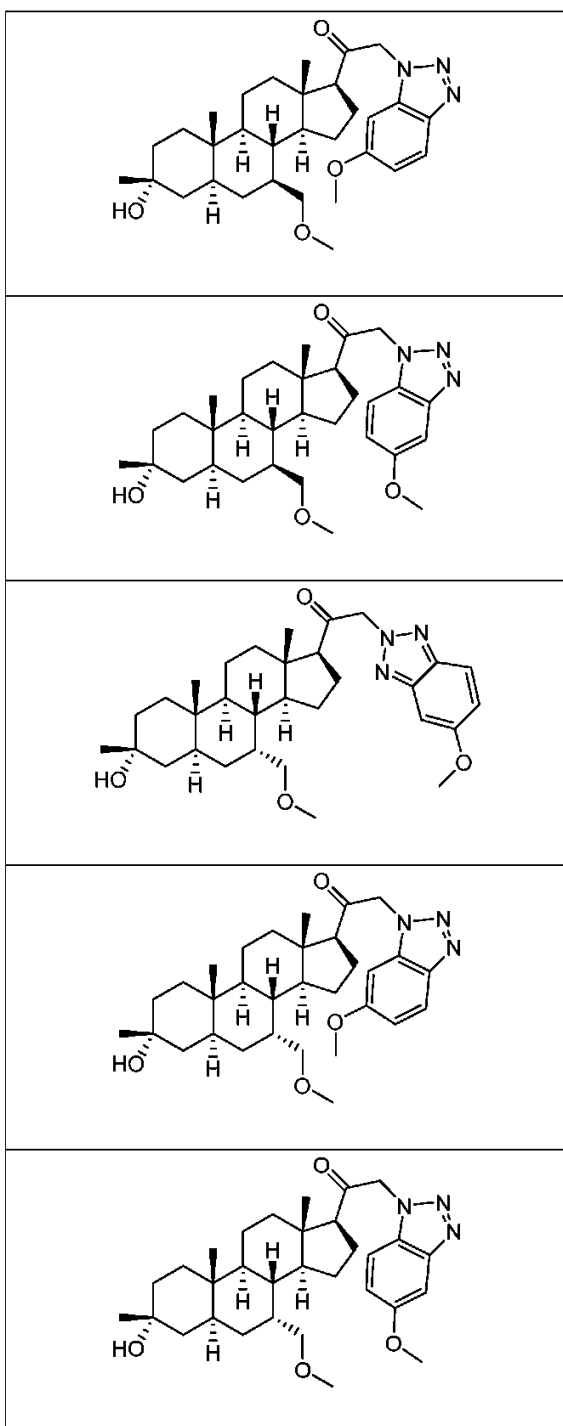
20

30

40

50

【化 1 8 6】



10

20

30

40

50

1

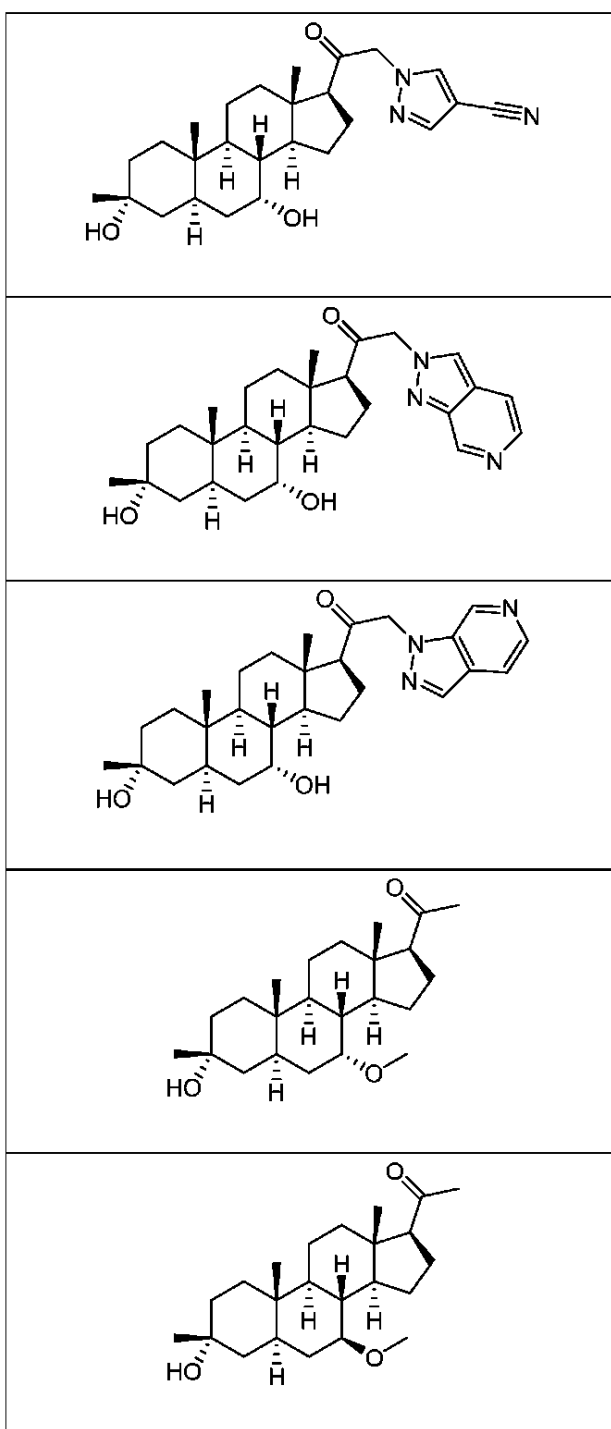
2

3

4

50

【化 1 8 8】



10

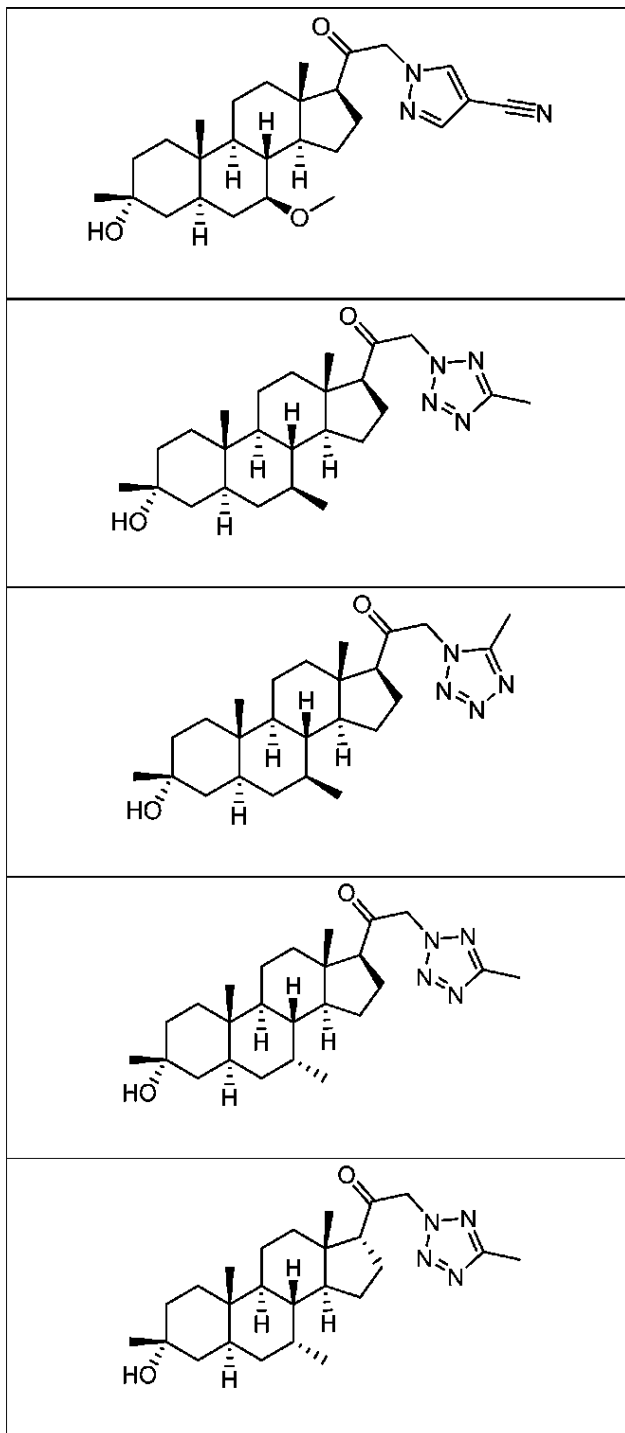
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

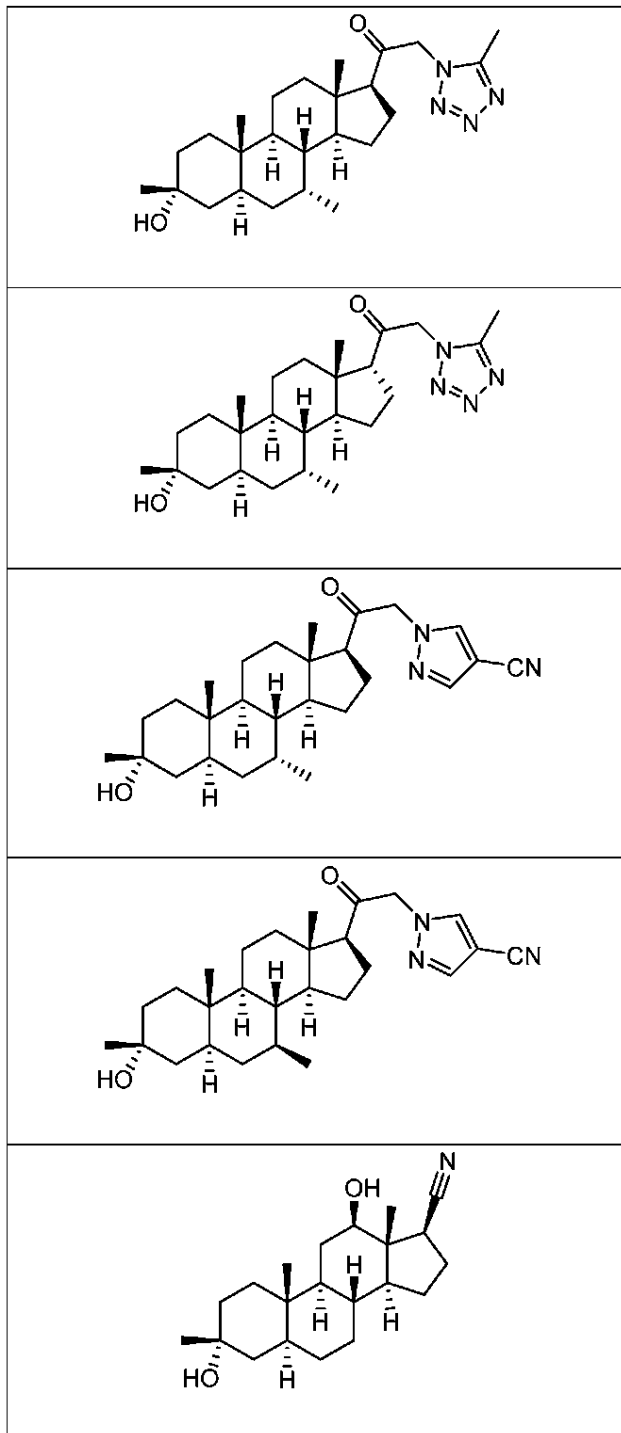
20

30

40

50

【化 1 9 0】



10

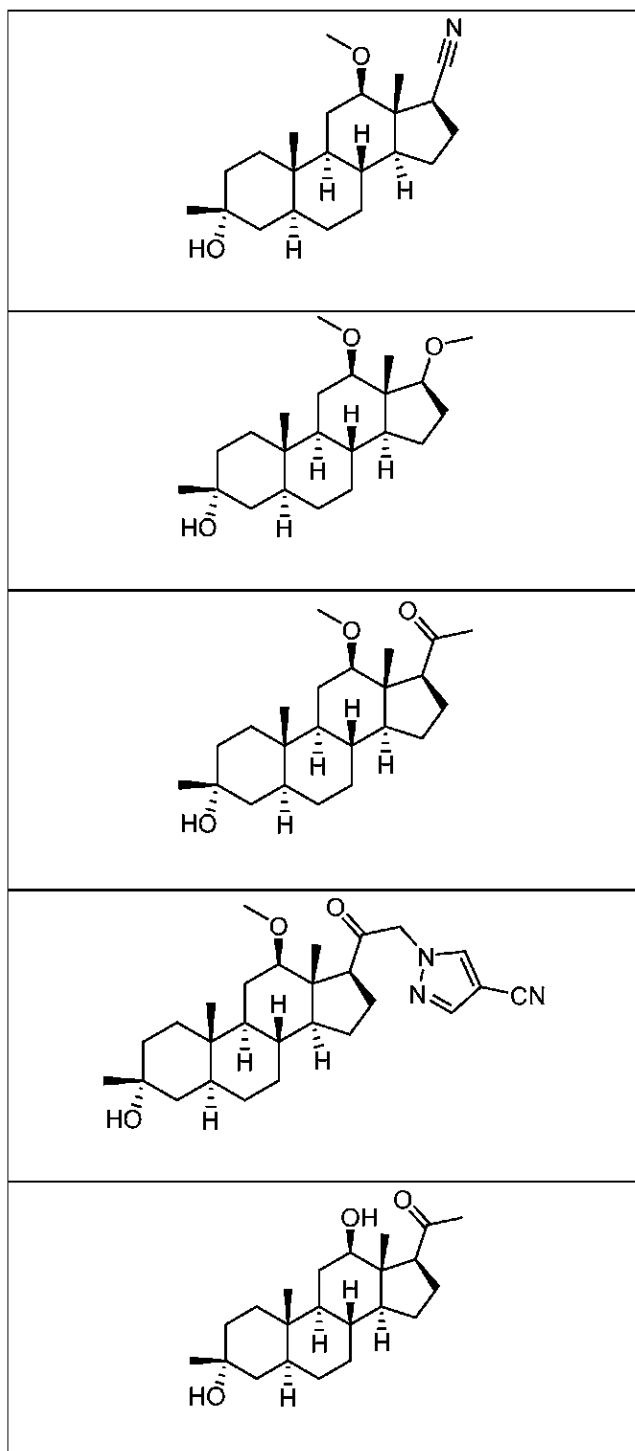
20

30

40

50

【化 1 9 1】



10

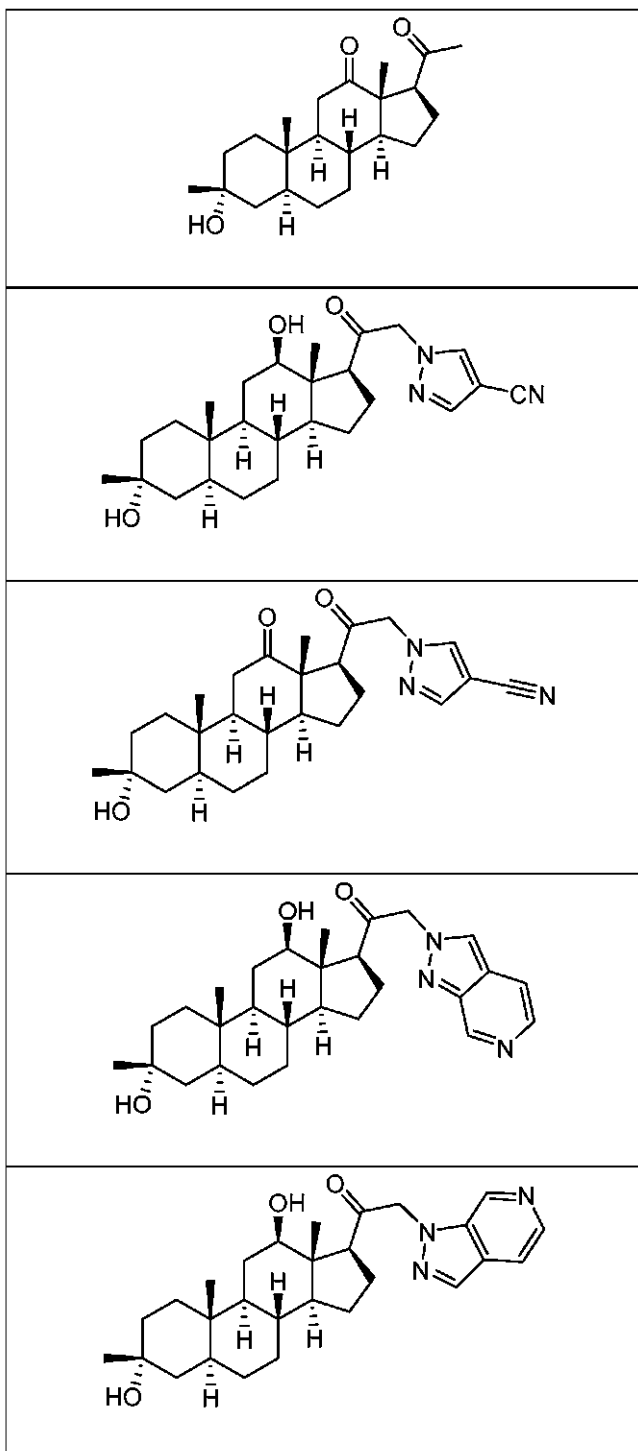
20

30

40

50

【化 1 9 2】



10

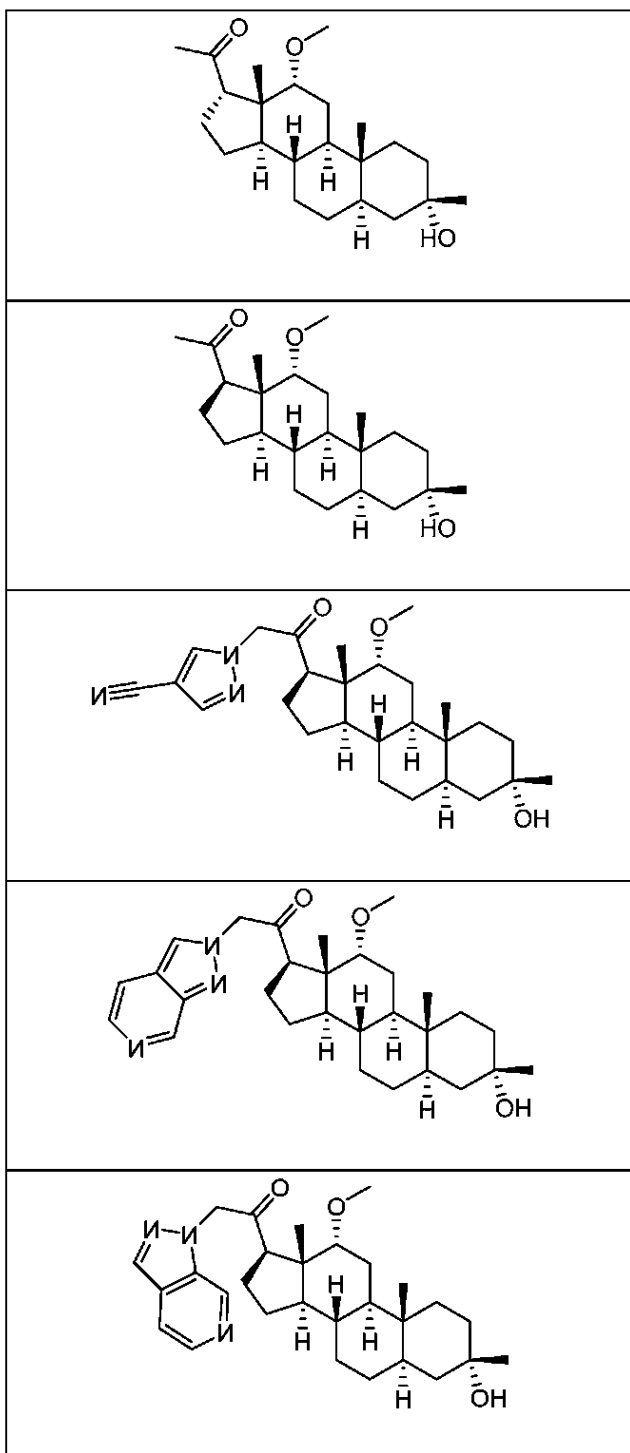
20

30

40

50

【化 1 9 3】



10

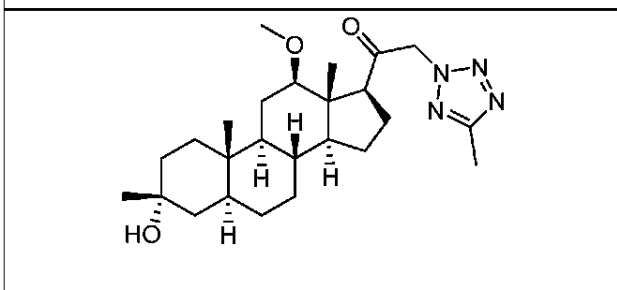
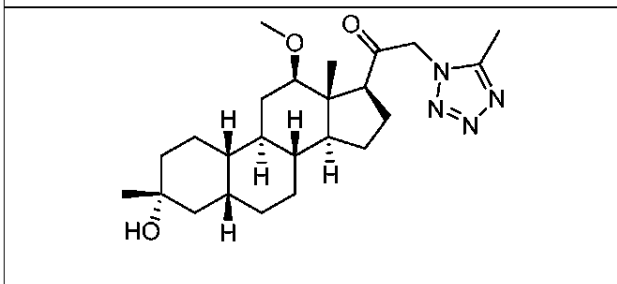
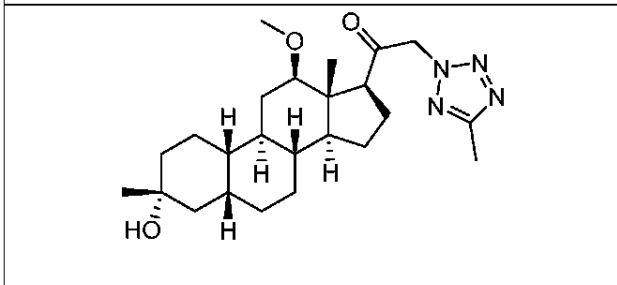
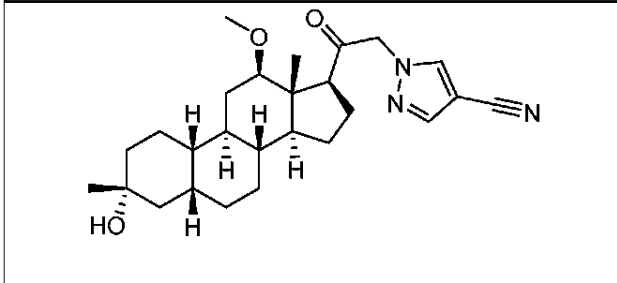
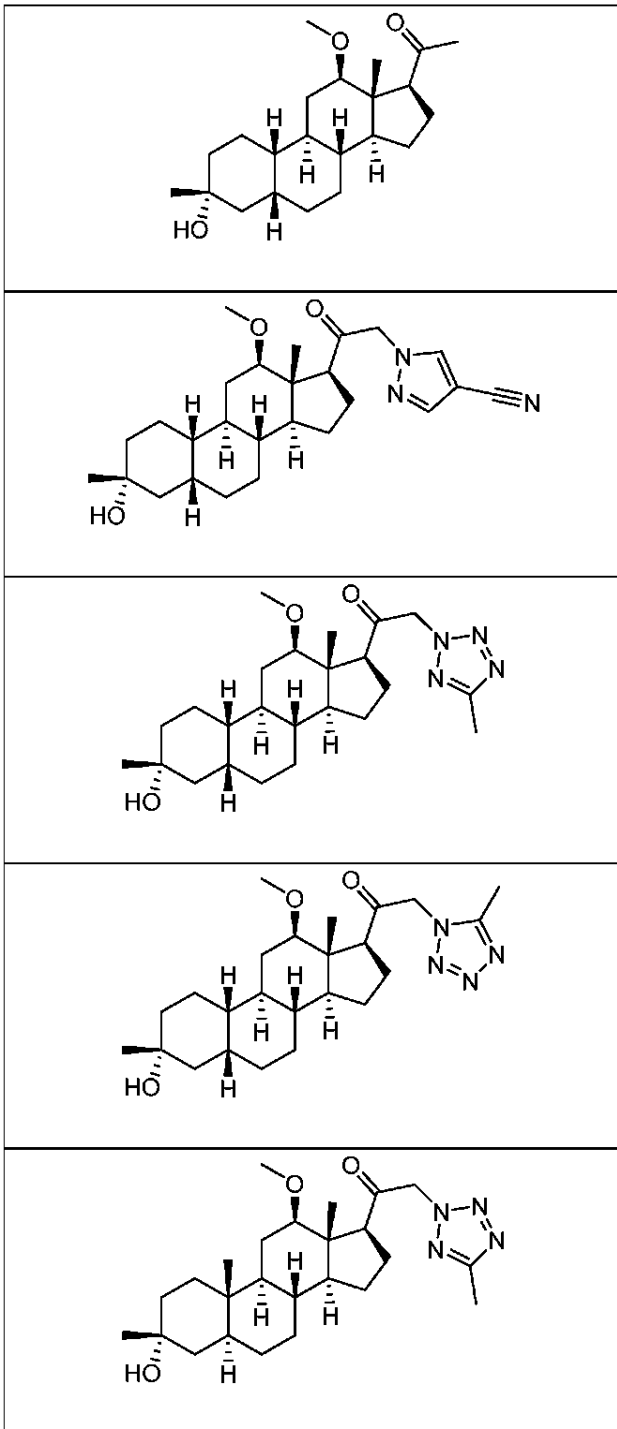
20

30

40

50

【化 1 9 4】



10

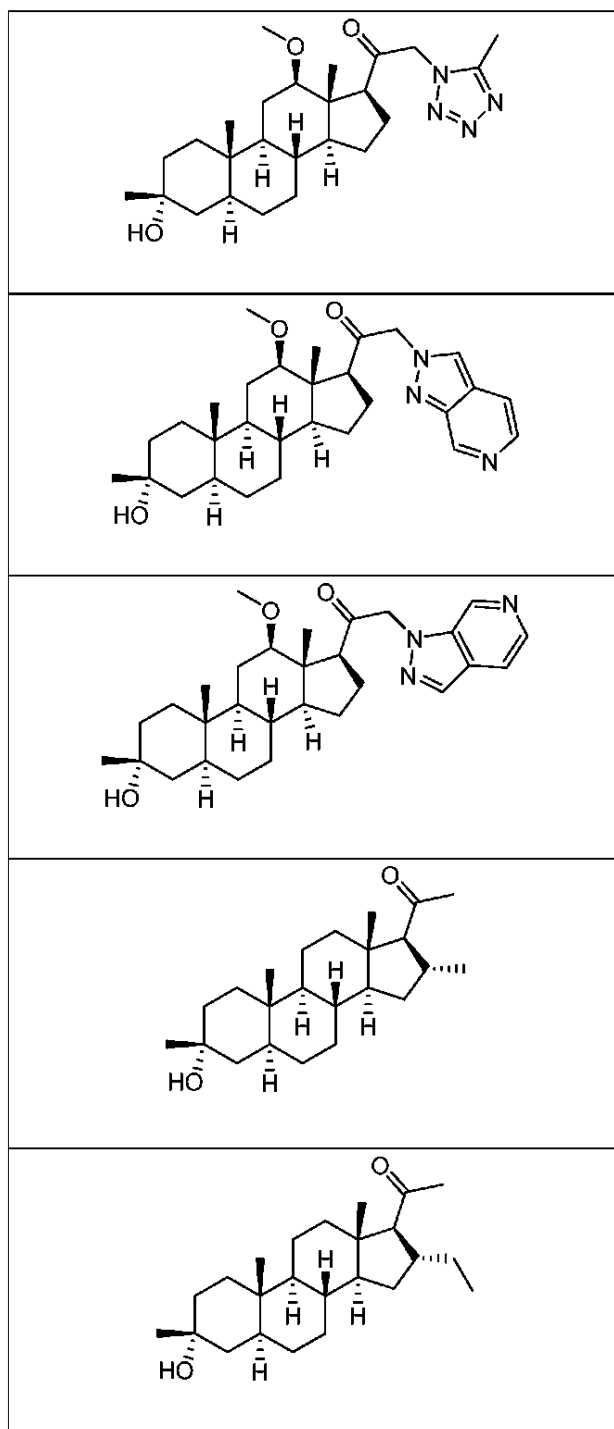
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

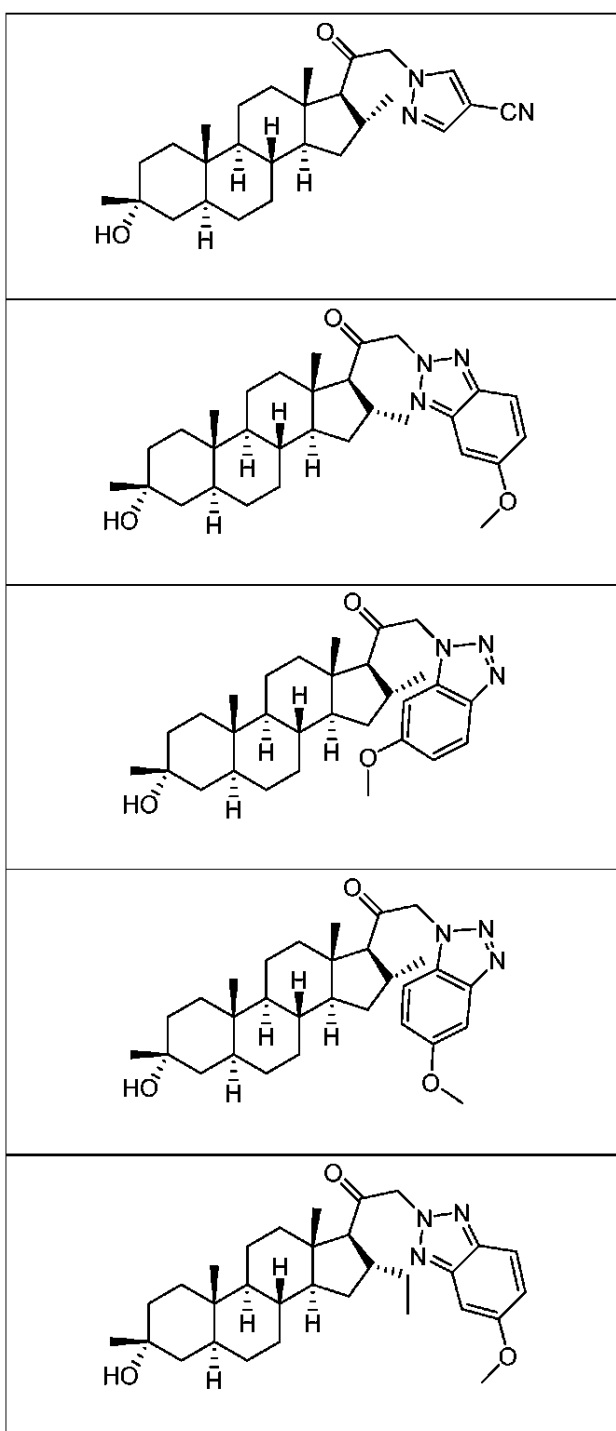
20

30

40

50

【化 1 9 6】



10

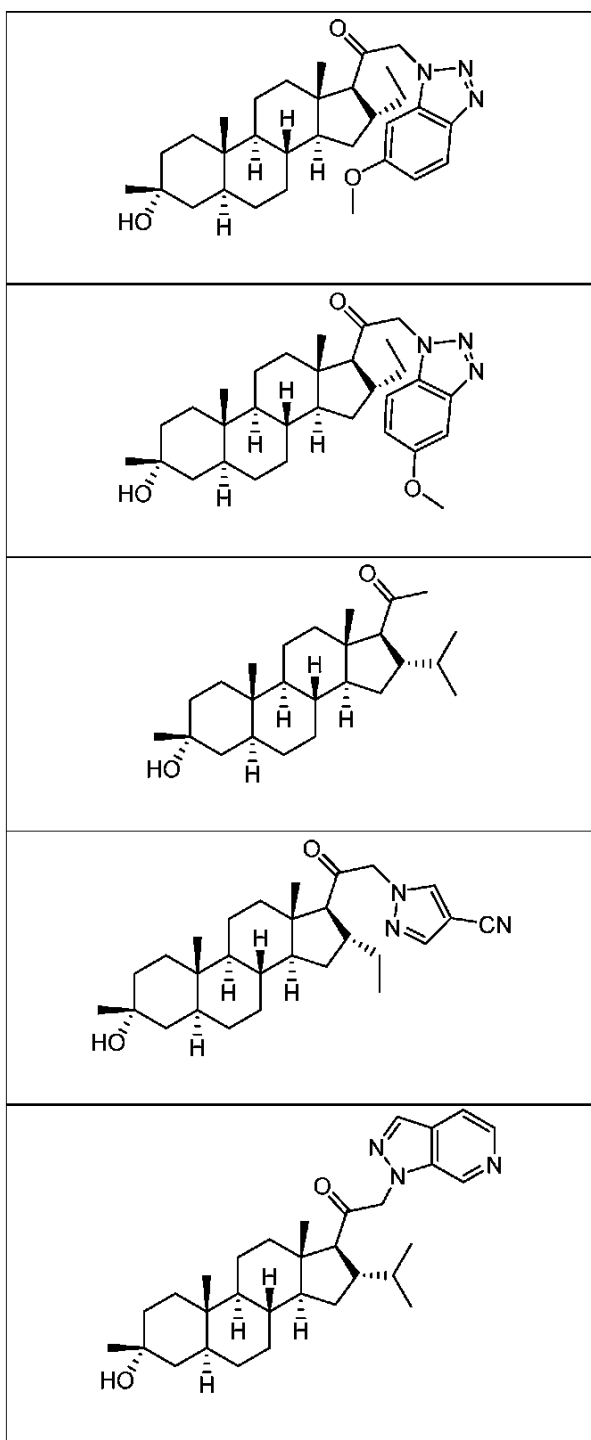
20

30

40

50

【化 1 9 7】



10

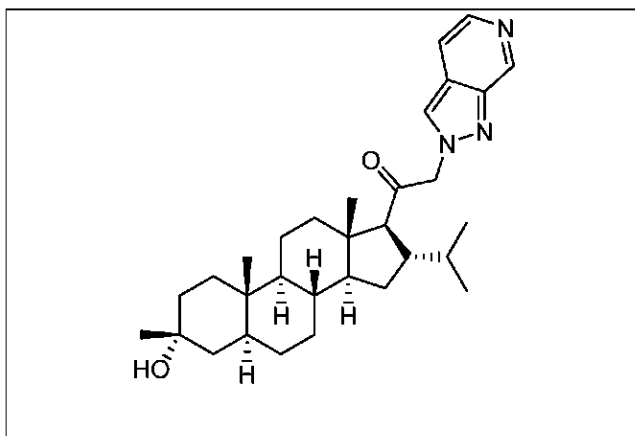
20

30

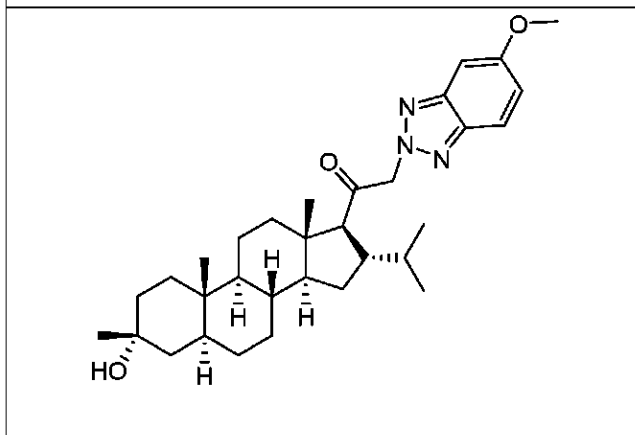
40

50

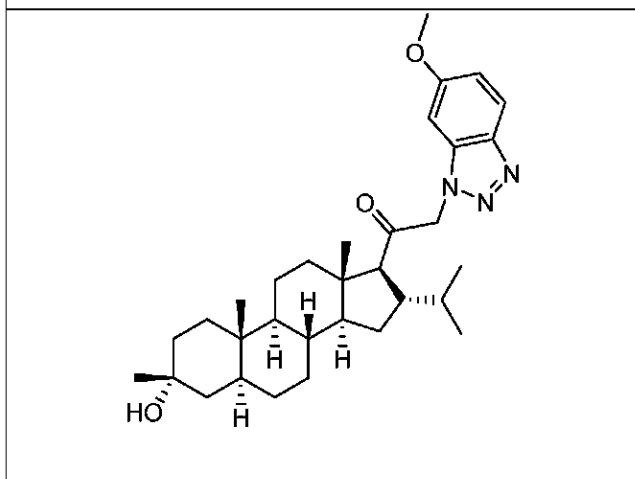
【化 1 9 8】



10



20

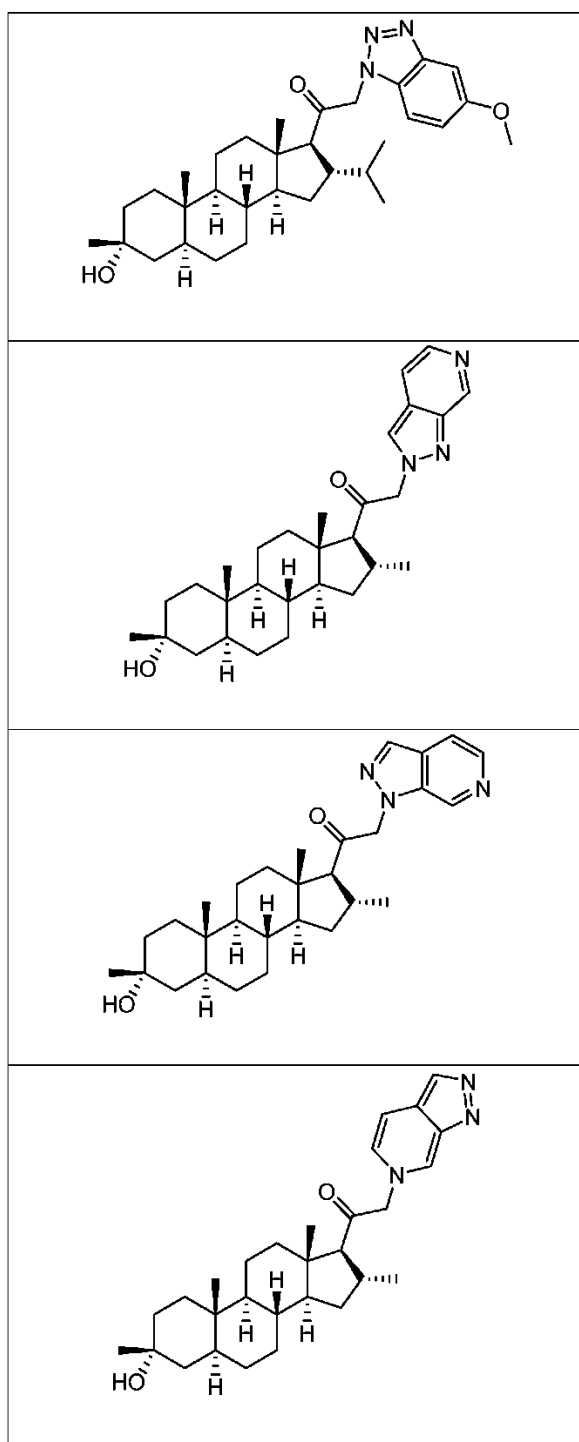


30

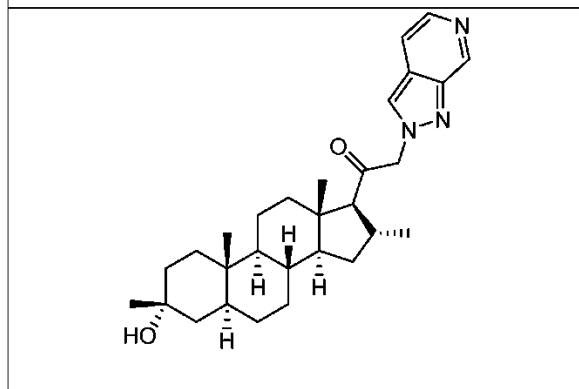
40

50

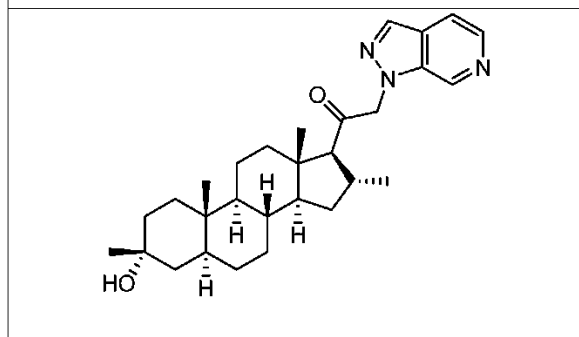
【化 1 9 9】



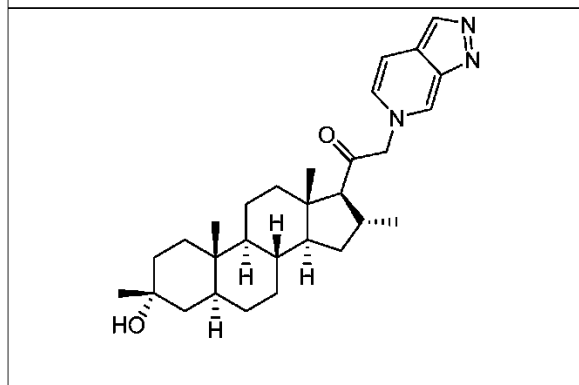
10



20



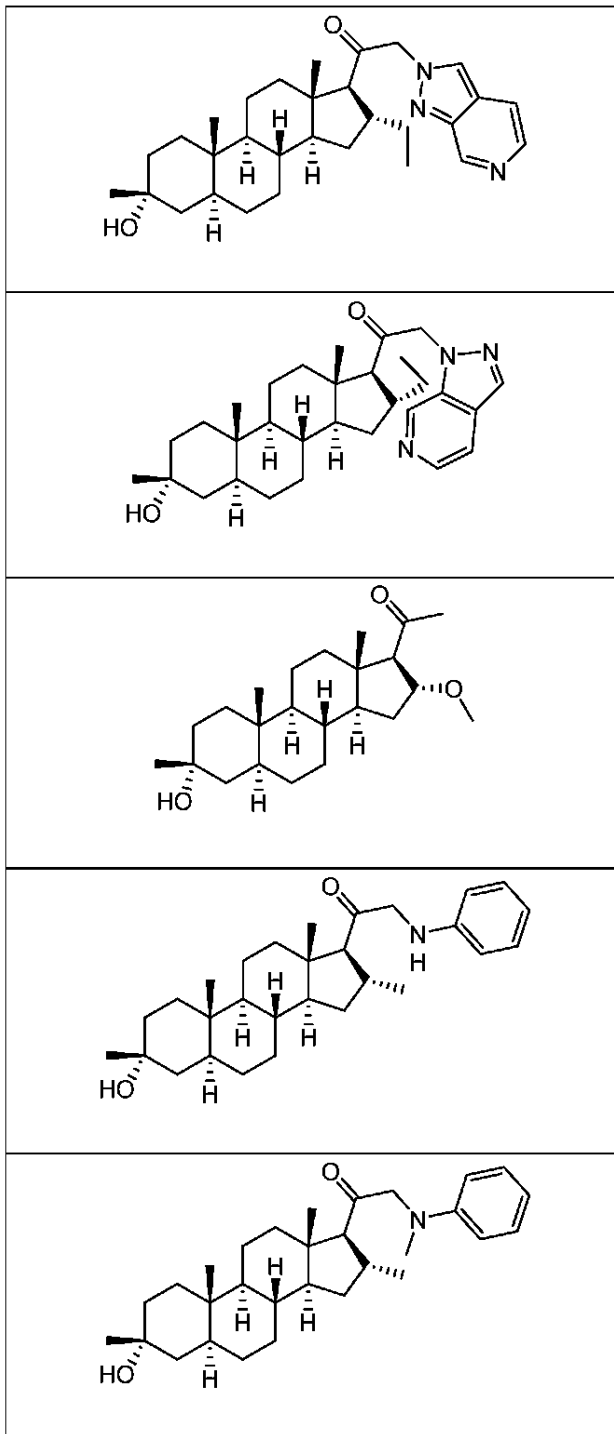
30



40

50

【化 2 0 0】



10

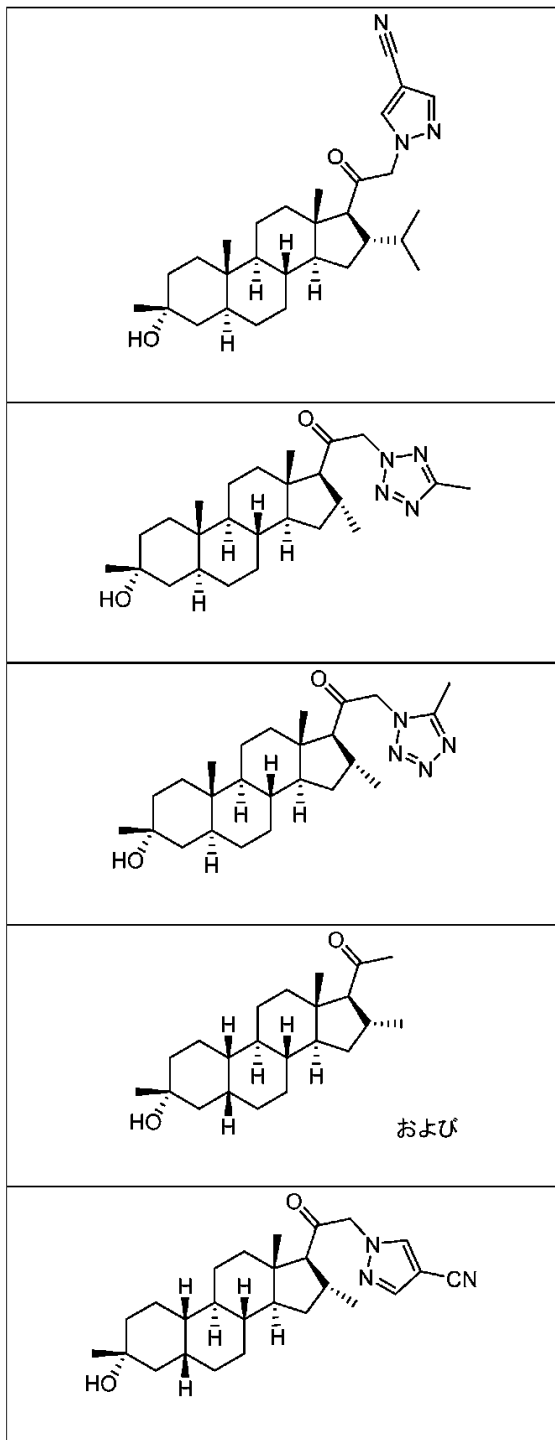
20

30

40

50

【化 2 0 1】



10

20

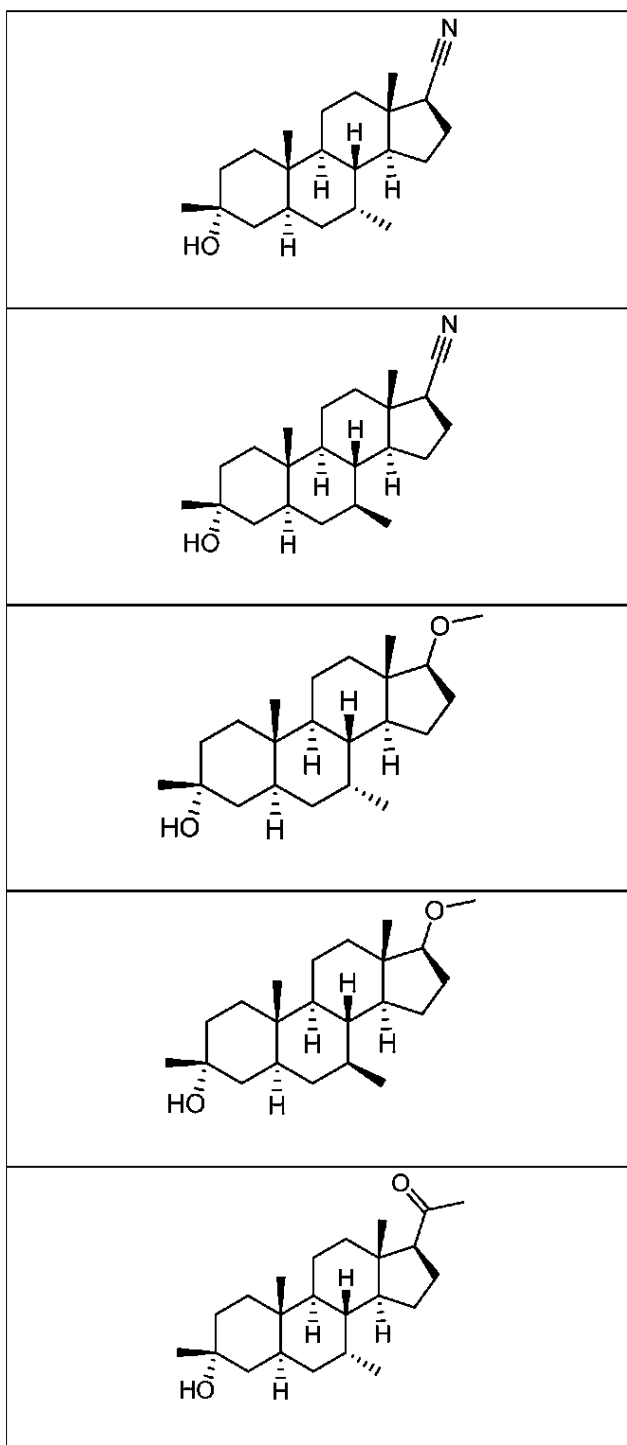
30

40

からなる群から選択される化合物。
(項目 8 3)

50

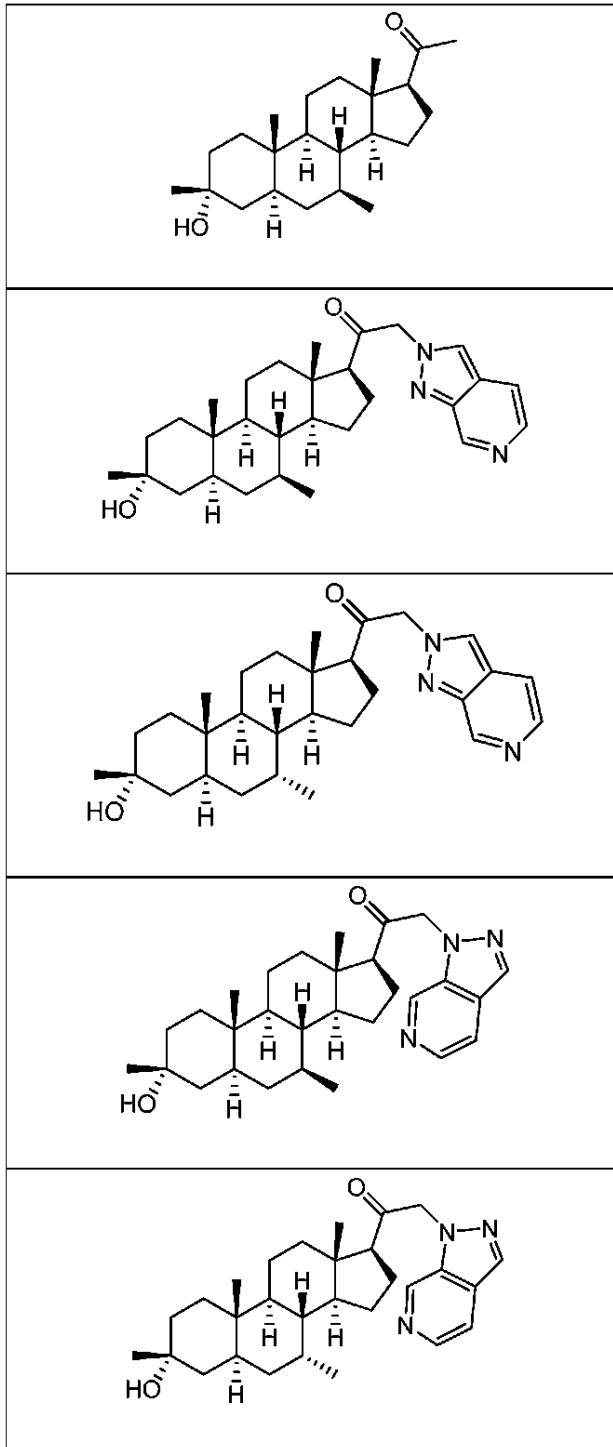
【化 2 0 2】



40

50

【化 2 0 3】



10

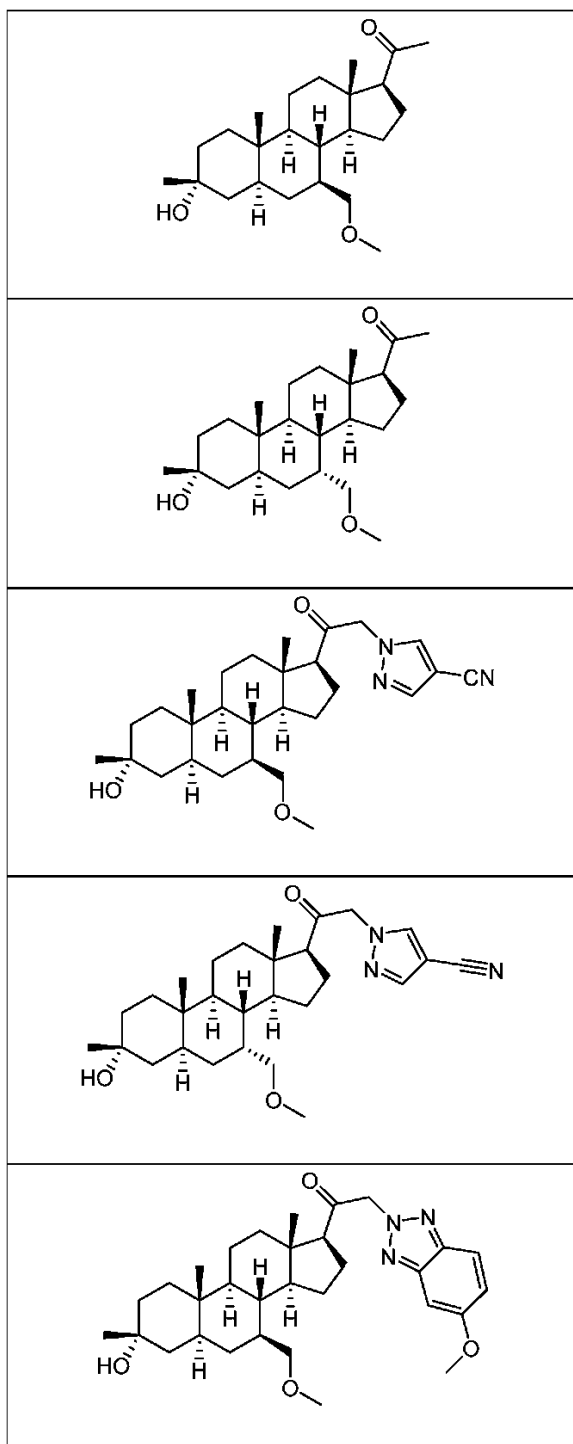
20

30

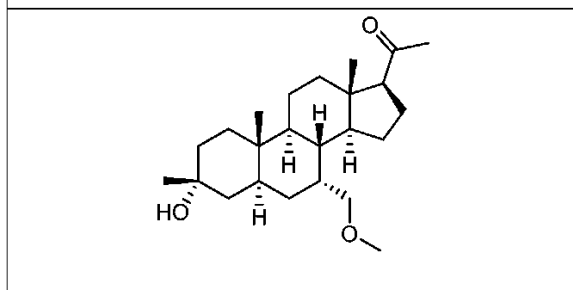
40

50

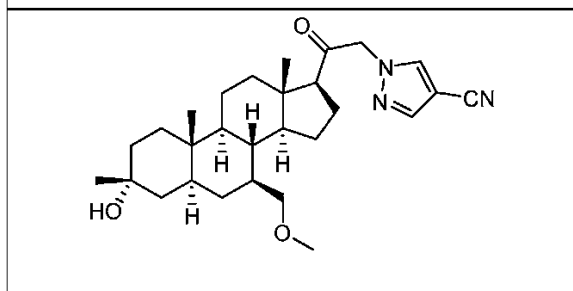
【化 2 0 4】



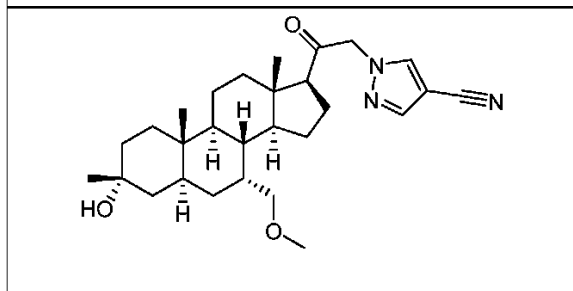
10



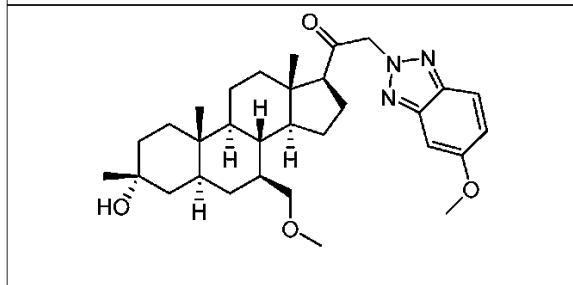
20



30

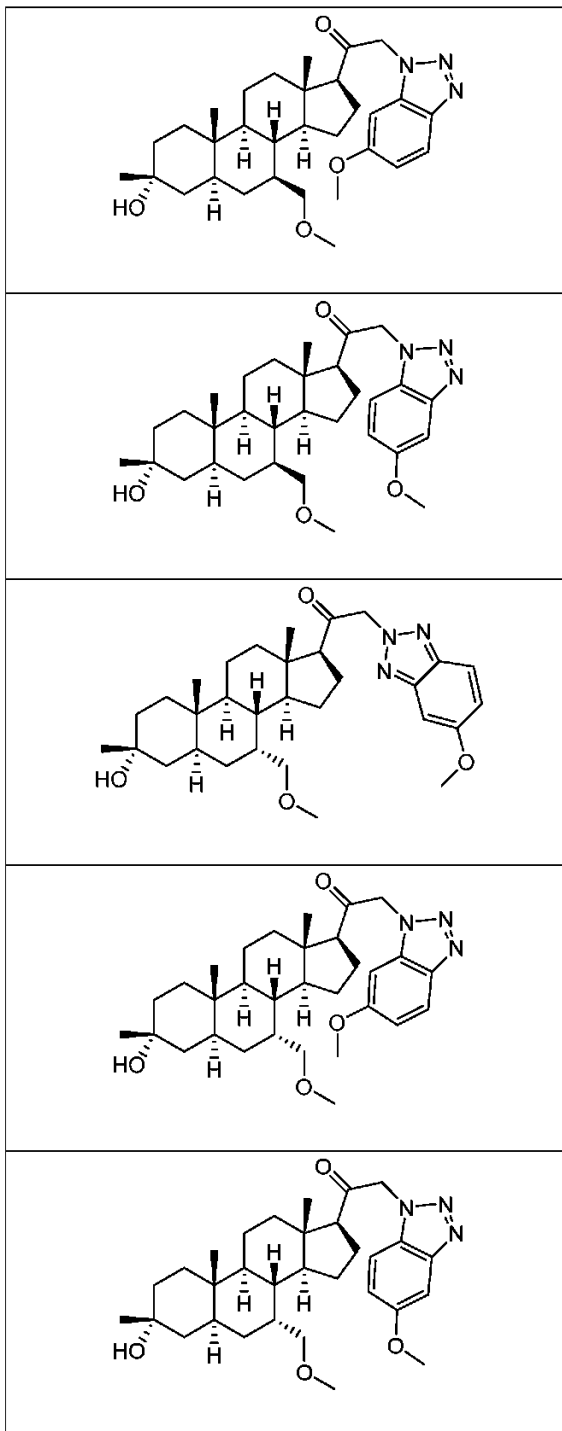


40

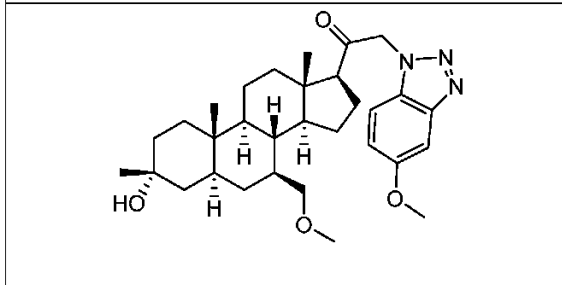


50

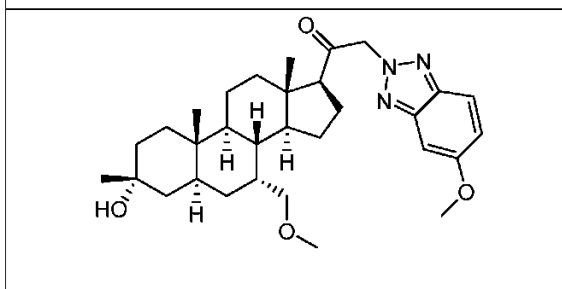
【化 2 0 5】



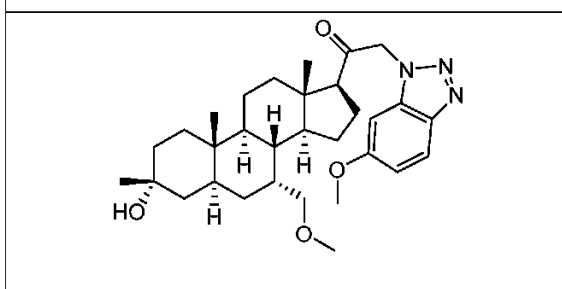
10



20



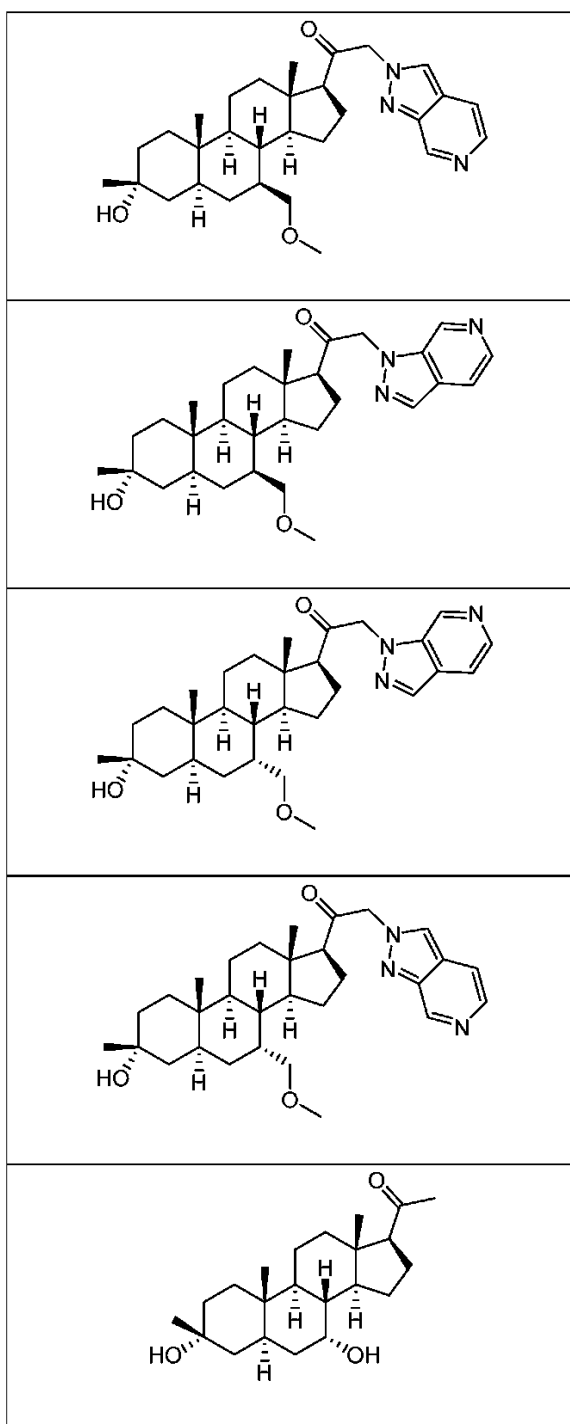
30



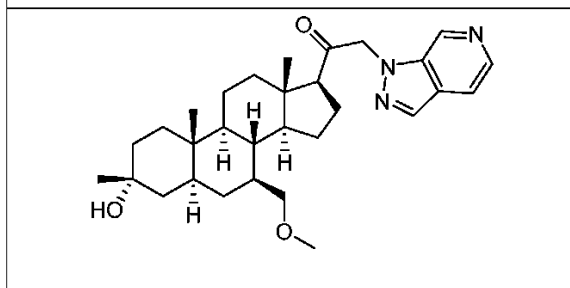
40

50

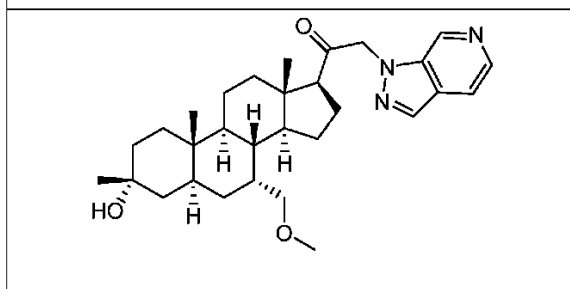
【化 2 0 6】



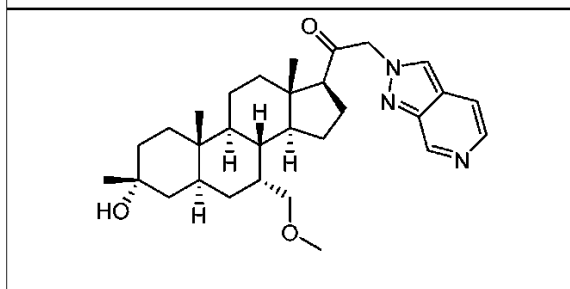
10



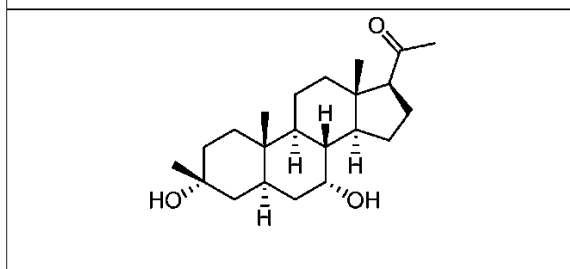
20



30

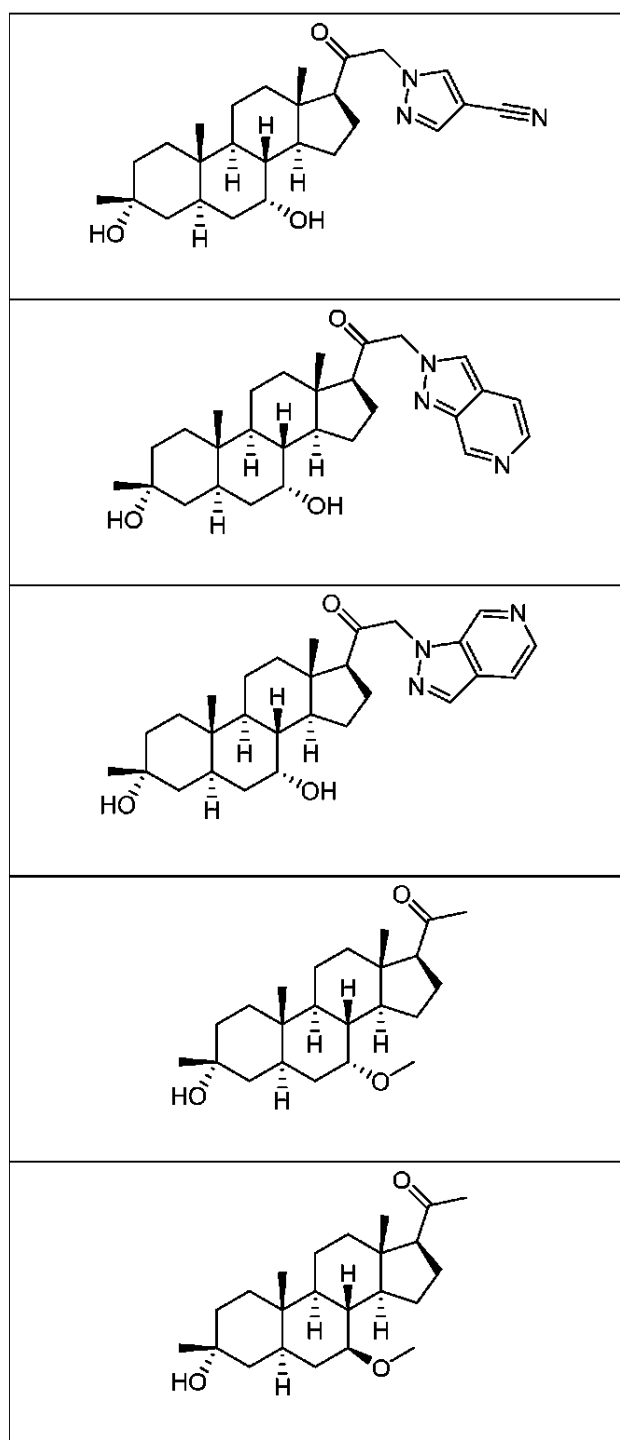


40



50

【化 2 0 7】



10

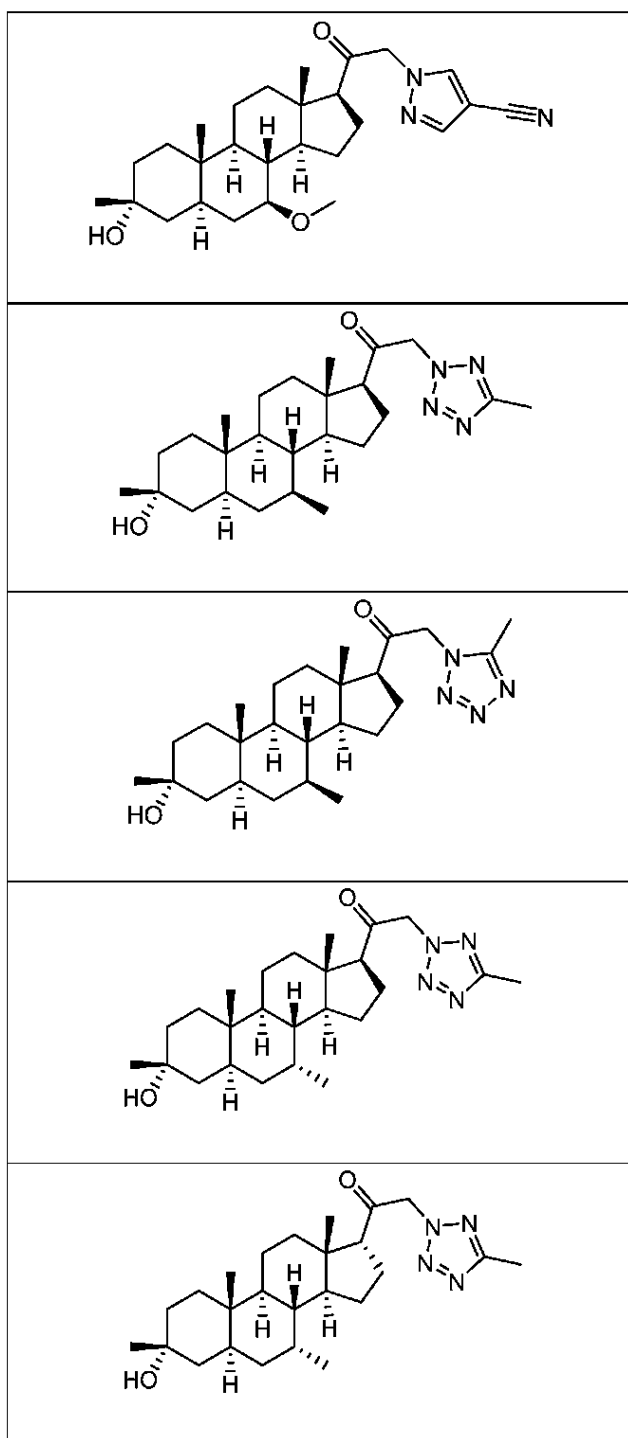
20

30

40

50

【化 2 0 8】



10

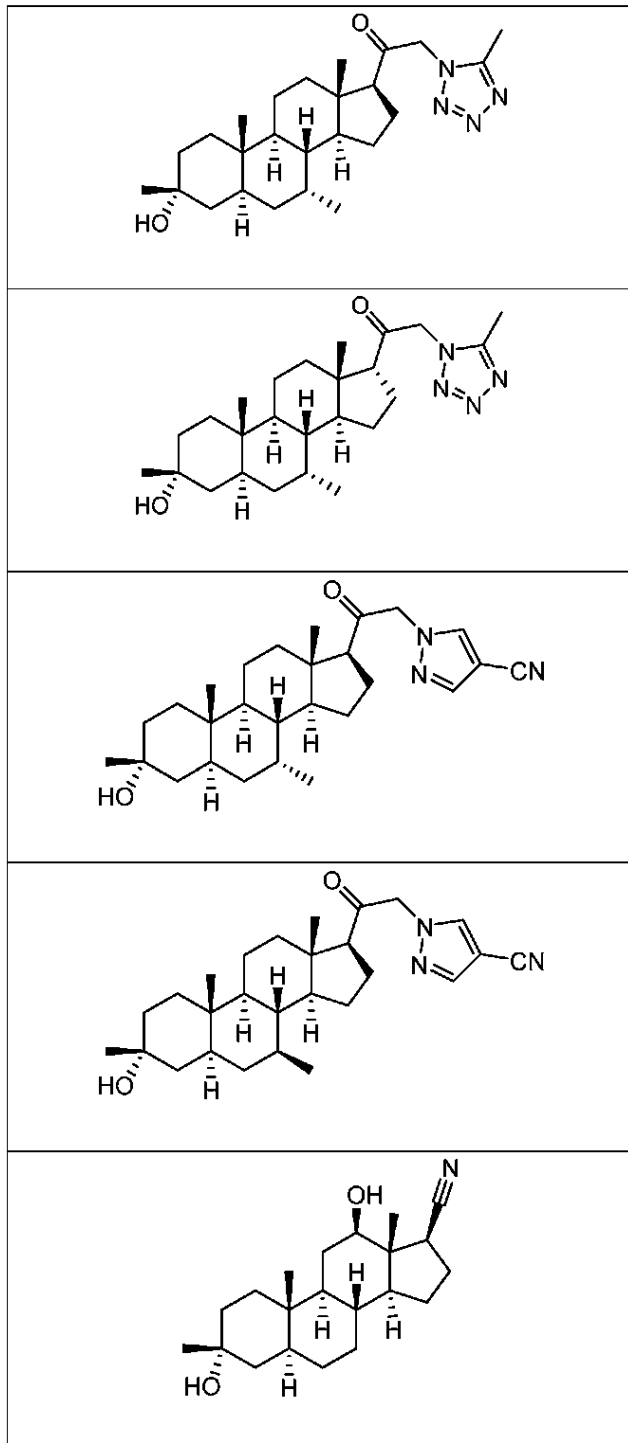
20

30

40

50

【化 2 0 9】



10

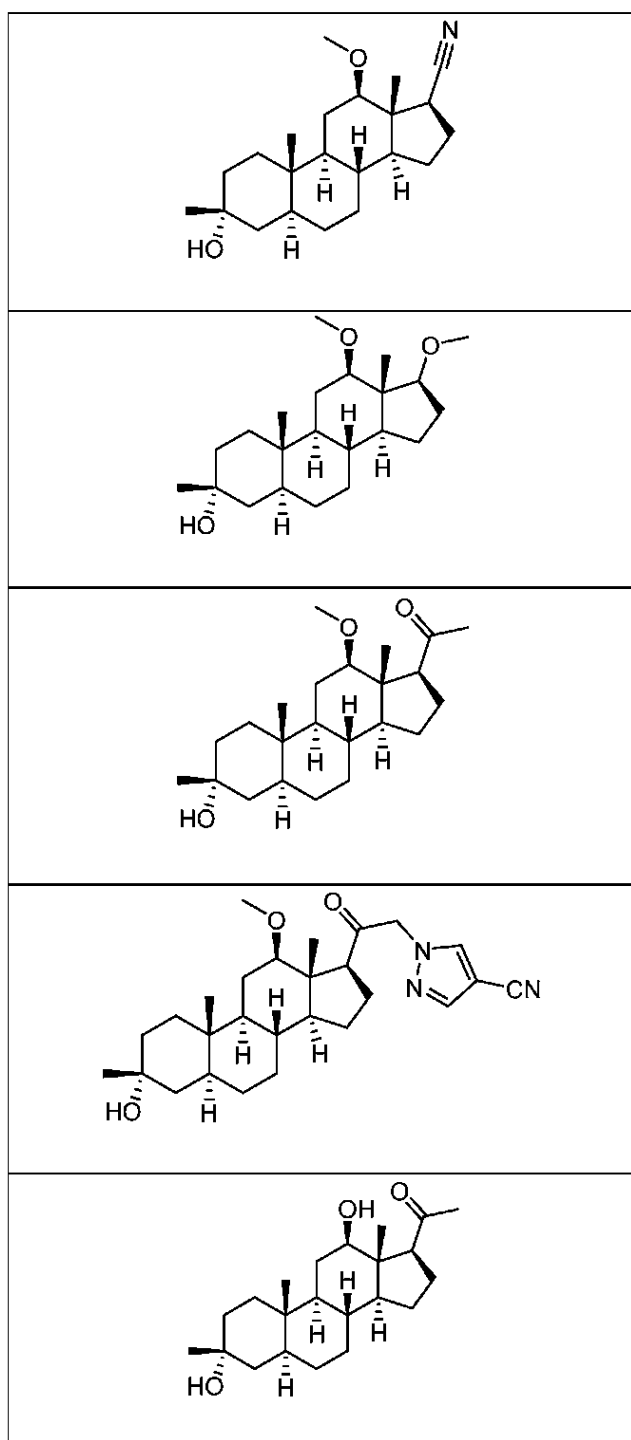
20

30

40

50

【化 2 1 0】



10

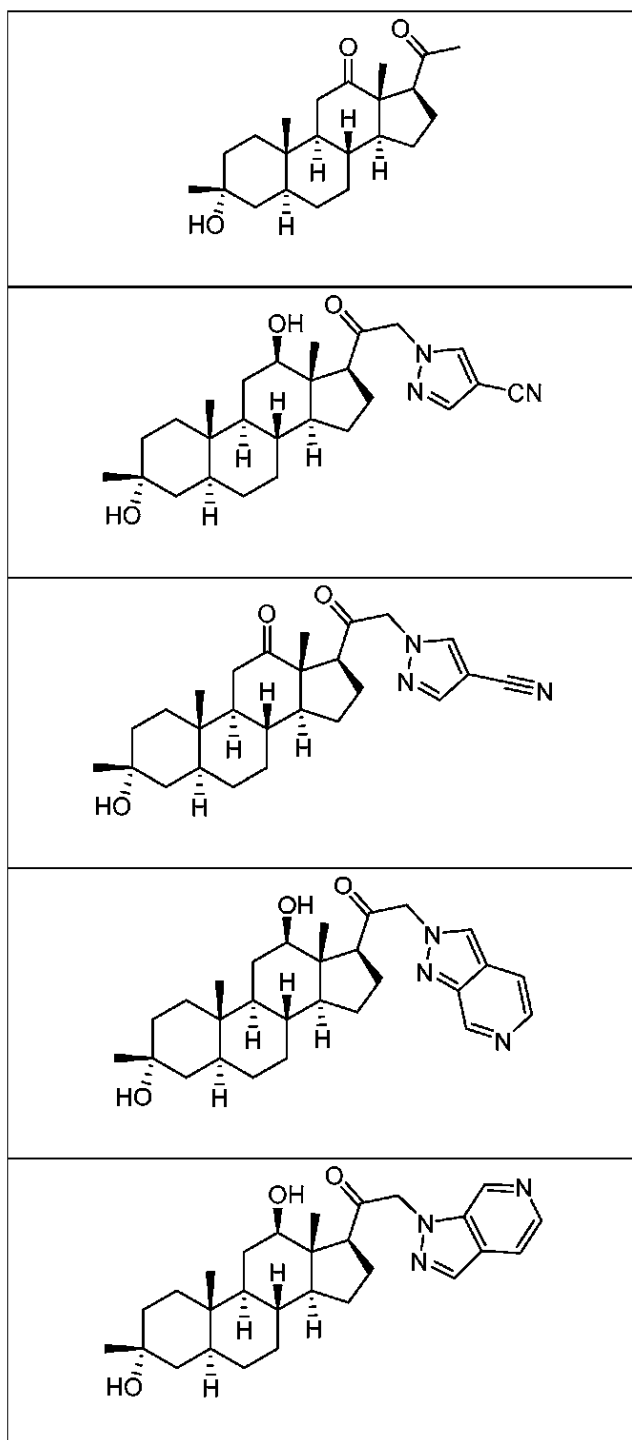
20

30

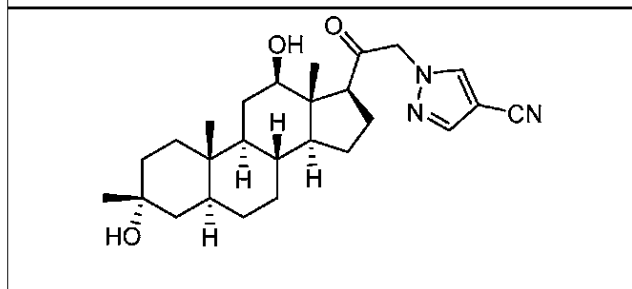
40

50

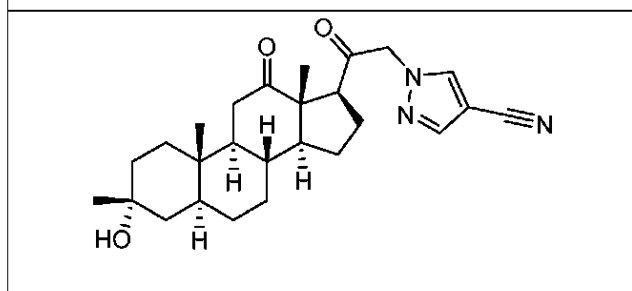
【化 2 1 1】



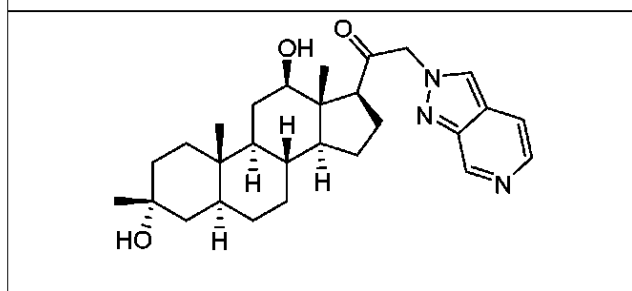
10



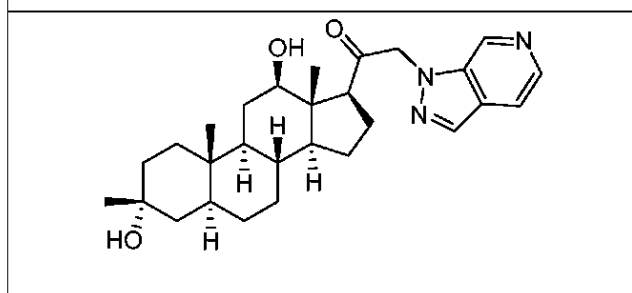
20



30

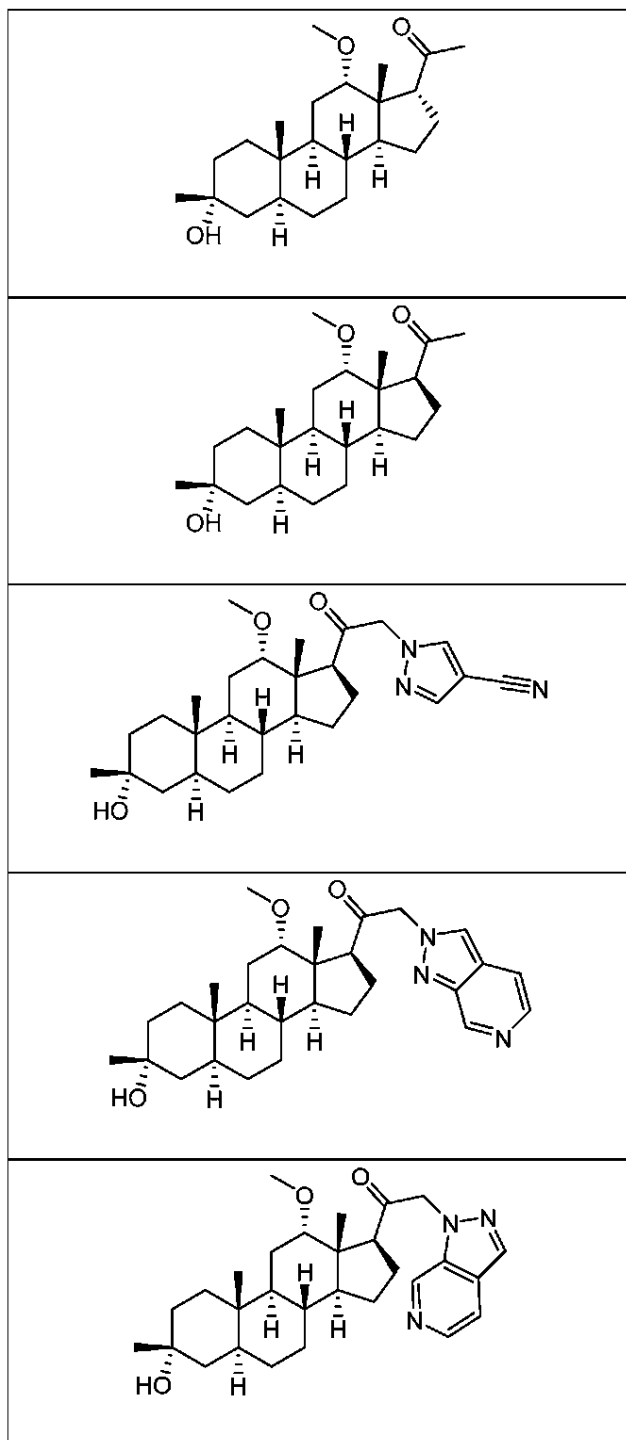


40



50

【化 2 1 2】



10

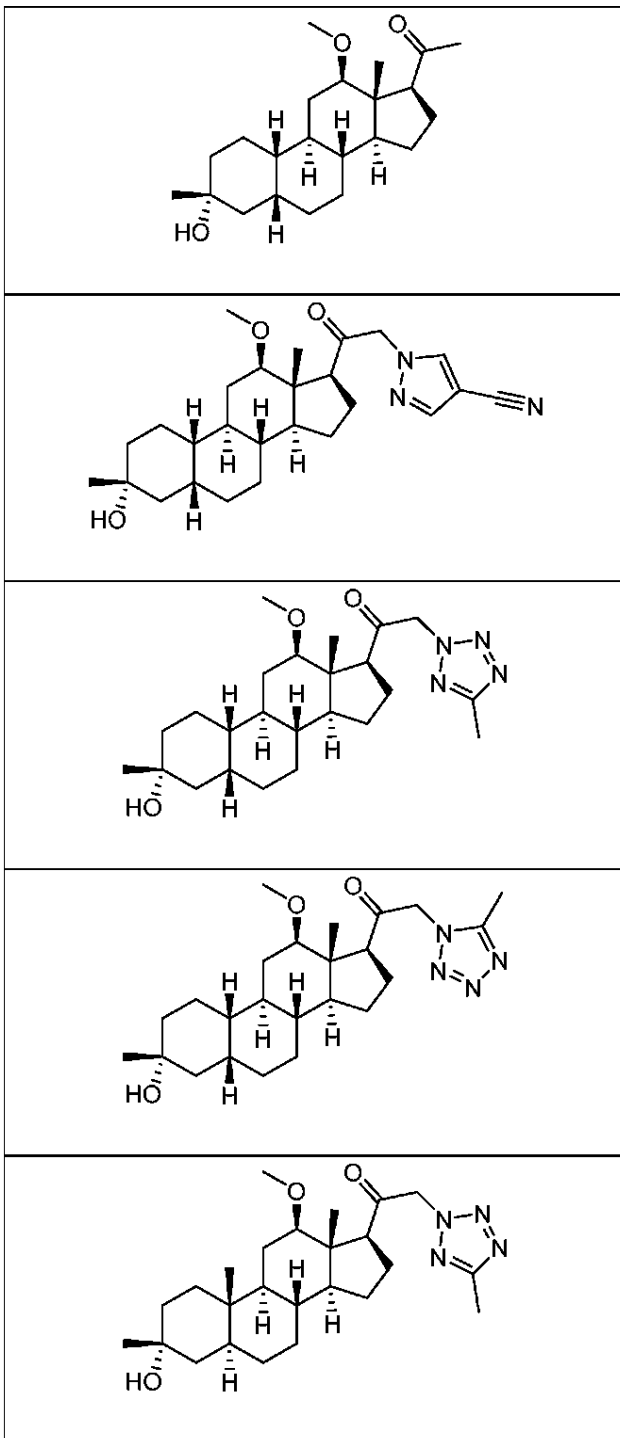
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

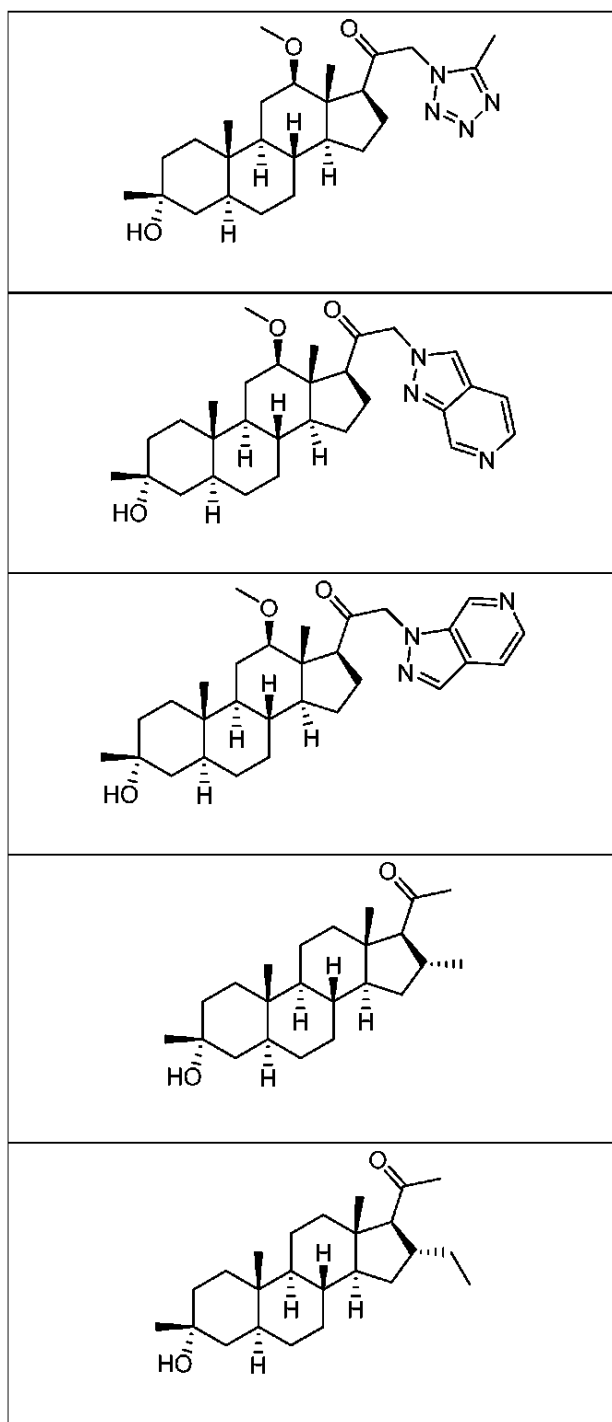
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

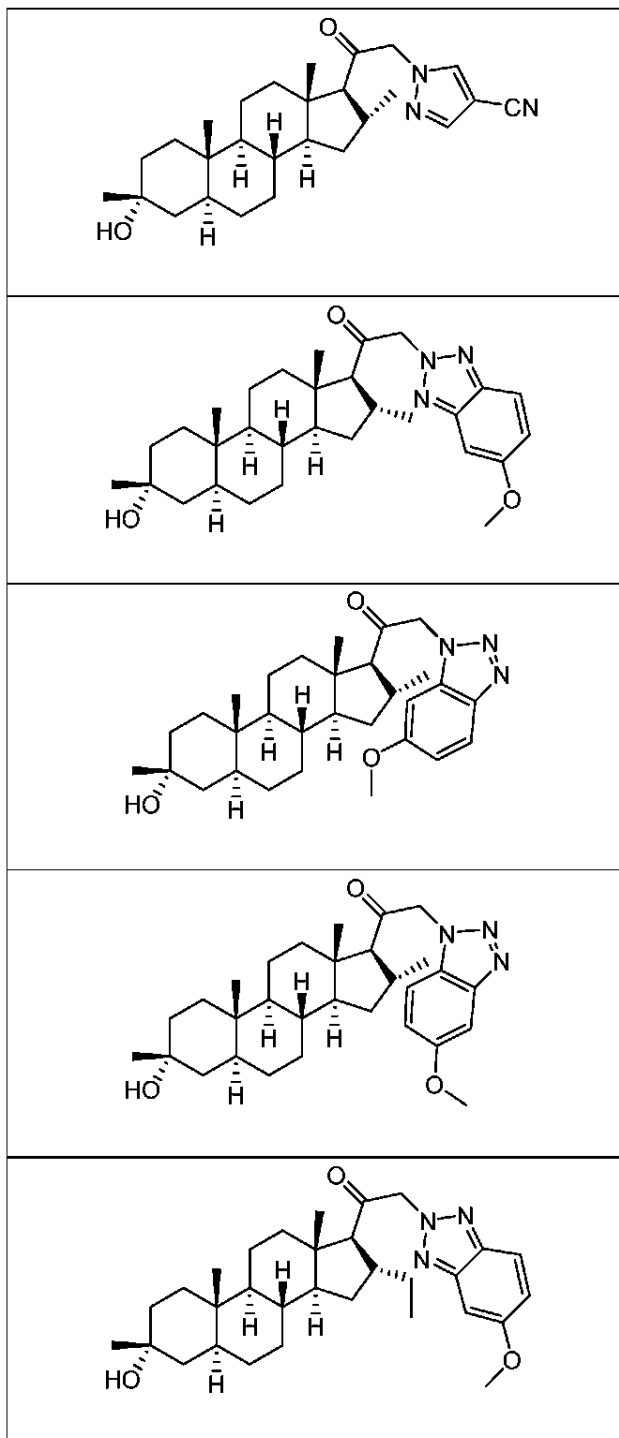
20

30

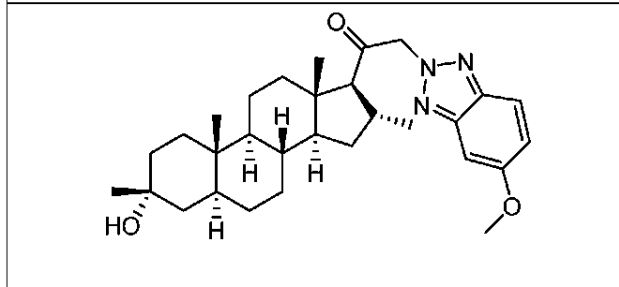
40

50

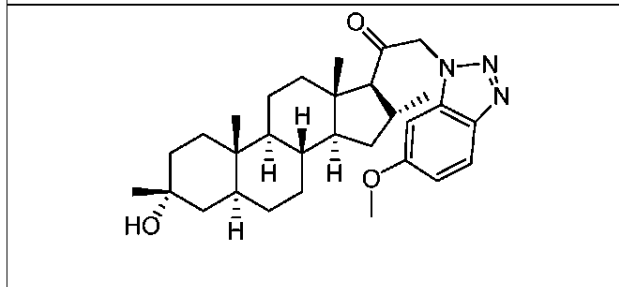
【化 2 1 5】



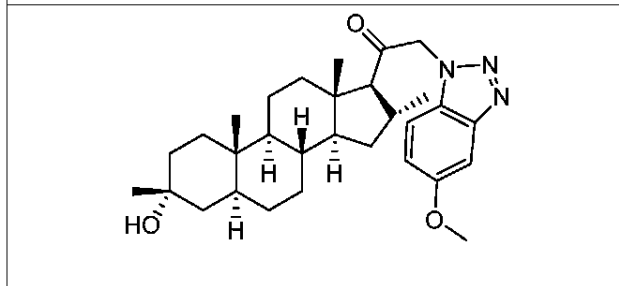
10



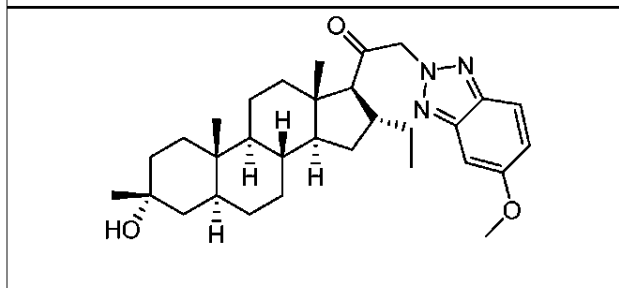
20



30

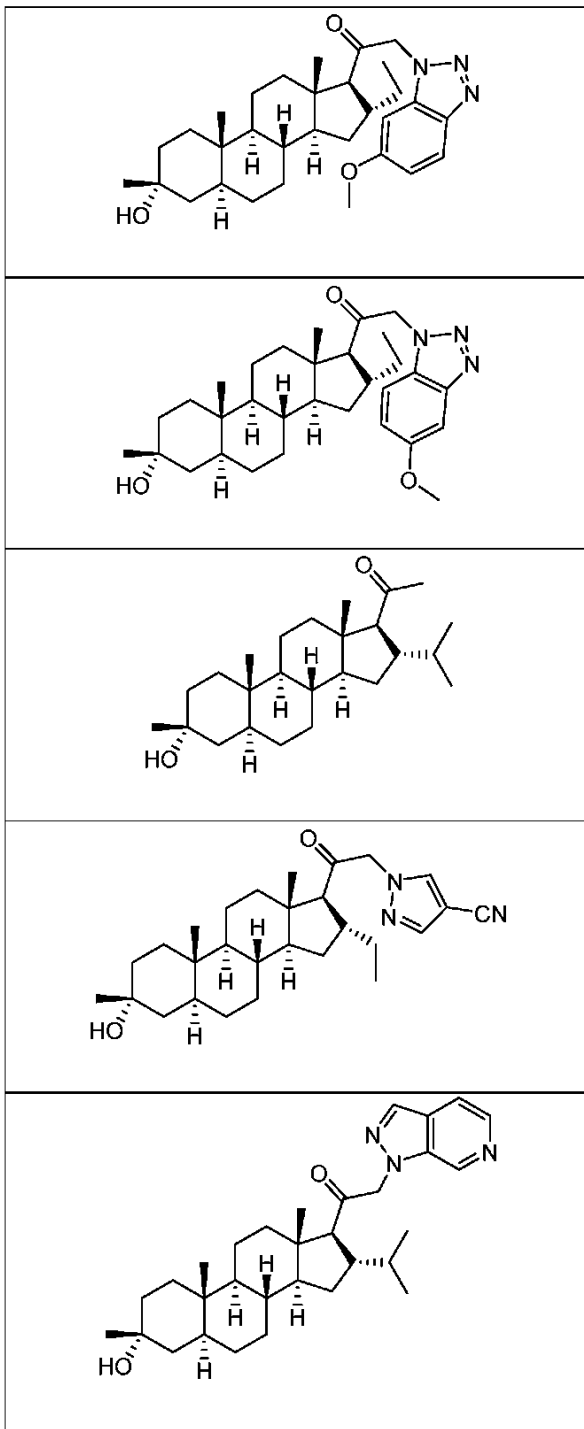


40



50

【化 2 1 6】



10

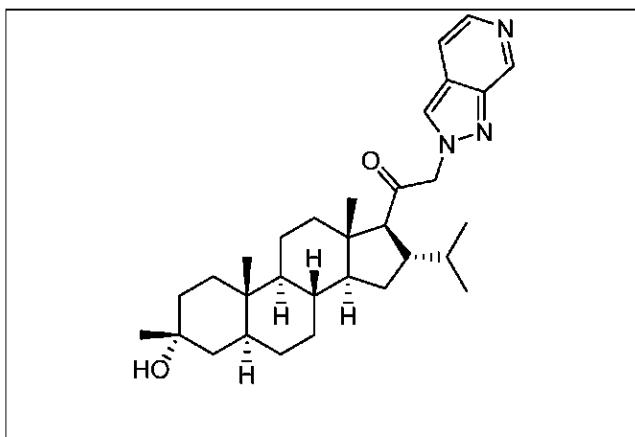
20

30

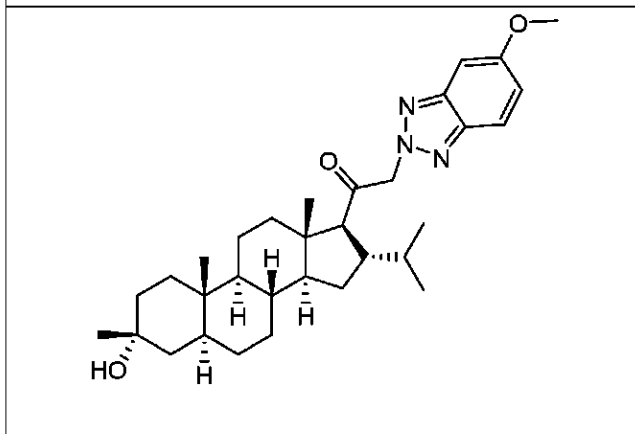
40

50

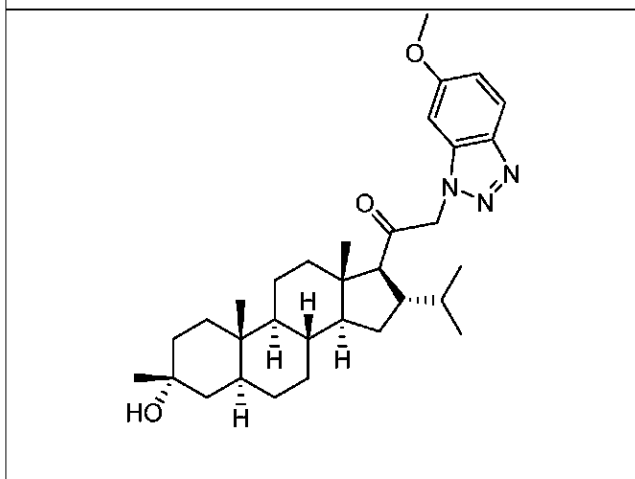
【化 2 1 7】



10



20

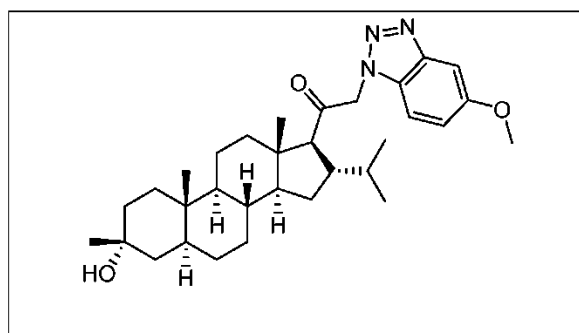


30

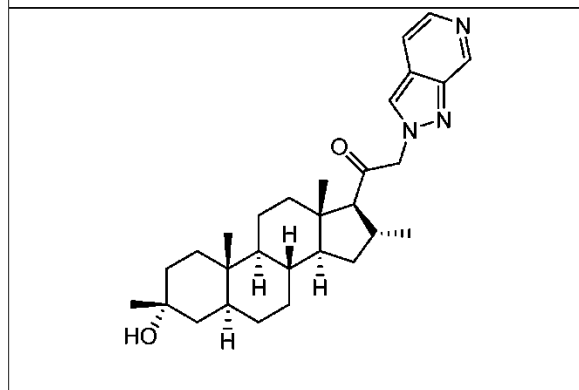
40

50

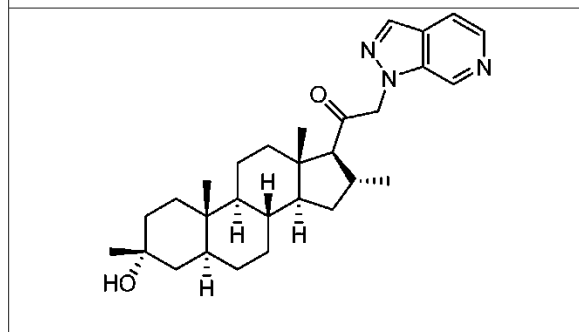
【化 2 1 8】



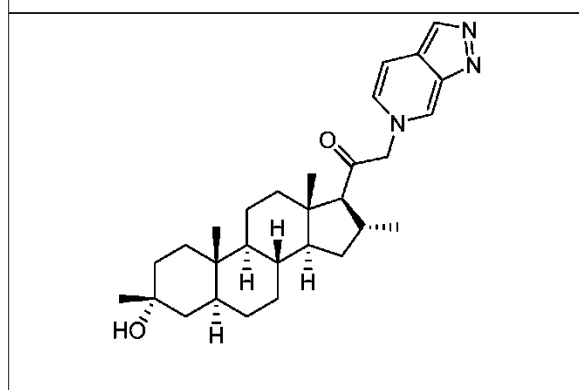
10



20



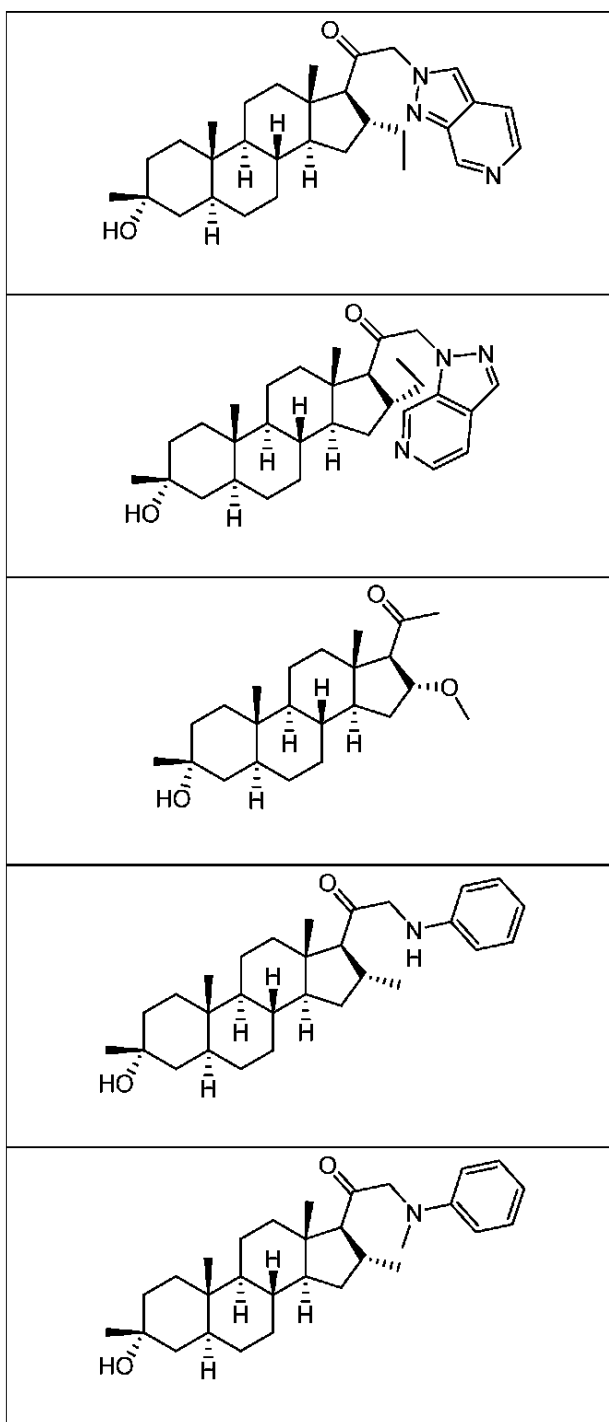
30



40

50

【化 2 1 9】



10

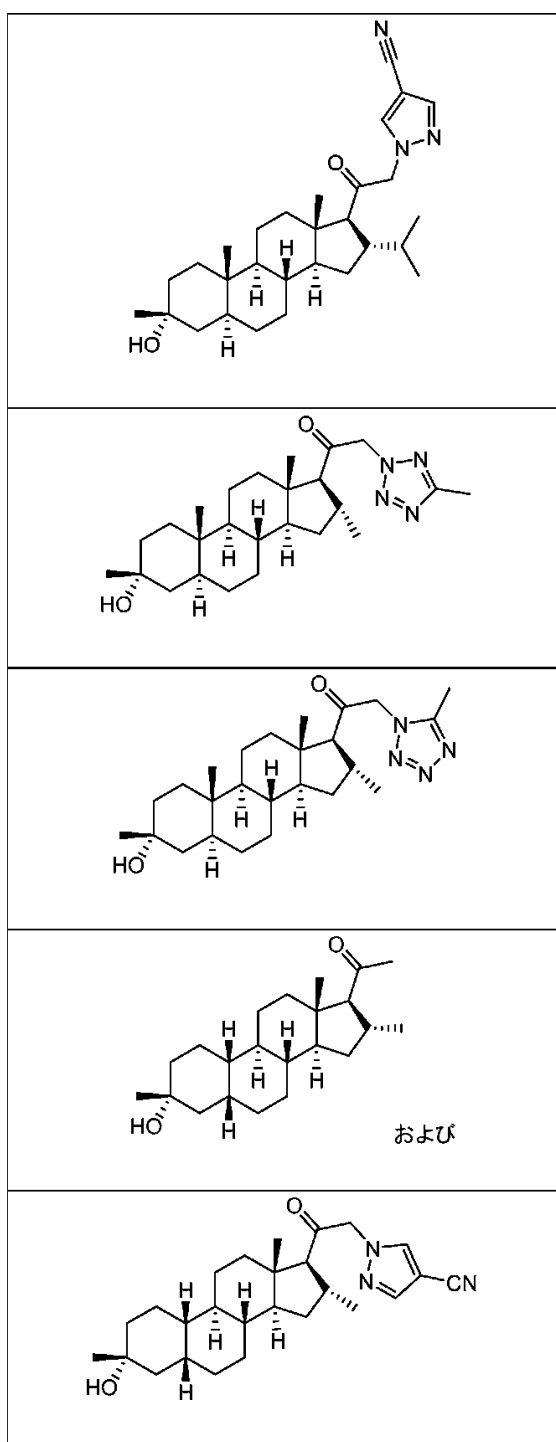
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

20

30

40

からなる群から選択される化合物の薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 4)

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

(項目 8 5)

被験体において鎮静および／または麻酔を誘導する方法であって、前記被験体に有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含む、組成物。

(項目 8 6)

有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 8 4 に記載の薬学的組

50

成物の投与を必要とする被験体に投与する方法であって、ここで、前記被験体は、投与 2 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する、方法。

(項目 8 7)

前記被験体は、投与 1 時間以内に鎮静および／または麻酔を経験する、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記被験体は、即時に鎮静および／または麻酔を経験する、項目 8 5 に記載の組成物。

(項目 8 9)

前記化合物は、静脈内投与によって投与される、項目 8 5 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9 0)

前記化合物は、慢性的に投与される、項目 8 5 ～ 8 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9 1)

前記被験体は、哺乳動物である、項目 8 5 ～ 9 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9 2)

前記被験体は、ヒトである、項目 8 5 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9 3)

前記化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される、項目 8 5 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9 4)

被験体において発作の処置で用いる組成物であって、前記被験体に有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含む、組成物。

(項目 9 5)

被験体においててんかんまたはてんかん発作重積状態の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 9 6)

被験体において神経内分泌障害または機能不全の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 9 7)

被験体において神経変性疾患または障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 9 8)

被験体において運動障害または振盪の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 9 9)

被験体において気分障害または不安障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 1 0 0)

G A B A 機能に関連する障害の処置を必要とする被験体において前記 G A B A 機能に関連する障害の処置で用いる組成物であって、治療有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の化合物を含む、組成物。

(項目 1 0 1)

C N S 関連障害の処置を必要とする被験体において前記 C N S 関連障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目 1 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目 1 0 2)

前記 C N S 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、あるいは耳鳴である、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

10

20

30

40

50

前記被験体は、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である、項目101に記載の方法。

(項目104)

項目1～83のいずれか1項に記載の化合物および滅菌希釈剤を含む固体組成物を含むキット。

【発明を実施するための形態】

【0058】

定義

化学的定義

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

York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0059】

異性体(例えば、立体異性体)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Wilens, 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。

【0060】

不斉中心の絶対配置は、当業者に公知の方法を使用して決定され得る。一部の実施形態において、化合物の不斉中心の絶対配置は、化合物のX線単結晶構造から解明され得る。一部の実施形態において、化合物のX線結晶構造により解明された不斉中心の絶対配置(absolute configuration)を、同一または類似の合成方法から得た別の化合物における対応する不斉中心の絶対配置を判断するために使用することができる。一部の実施形態において、不斉中心の絶対配置を、(例えば、核オーバーハウザー効果(NOE)実験による)核磁気共鳴(NMR)分光法を使用して決定することができる。

【0061】

本明細書中で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない(すなわち、エナンチオマー過剰)。換言すれば、「S」型の化合物は、「R」型の化合物を実質的に含まず、従って「R」型のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマ

一」とは、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。特定の実施形態において、重量は、化合物の全てのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル（「C₁~20アルキル」）のことを指す。一部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」）。一部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」）。一部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」）。一部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」）。一部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」）。一部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」）。一部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アルキル」）。一部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」）。一部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（「C₂~6アルキル」）。C₁~6アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、n-プロピル（C₃）、イソプロピル（C₃）、n-ブチル（C₄）、tert-ブチル（C₄）、sec-ブチル（C₄）、iso-ブチル（C₄）、n-ペンチル（C₅）、3-ペンタニル（C₅）、アミル（C₅）、ネオペンチル（C₅）、3-メチル-2

－ブタニル（ C_5 ）、第3級アミル（ C_5 ）およびn－ヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n－ヘプチル（ C_7 ）、n－オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 $C_{1\sim 10}$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換 $C_{1\sim 10}$ アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me（ $-CH_3$ ）、Et（ $-CH_2CH_3$ ）、iPr（ $-CH(CH_3)_2$ ）、nPr（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、n-Bu（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、またはi-Bu（ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0067】

「アルケニル」とは、2個～20個の炭素原子、および1個またはそれより多くの炭素－炭素二重結合を有し、炭素－炭素三重結合を有さない、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 $C_{2\sim 20}$ アルケニル」）のことを指す。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 10}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 8}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 6}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～5個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 5}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 4}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 3}$ アルケニル」）。一部の実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルケニル」）。1つもしくはそれより多くの炭素－炭素二重結合は、内部に存在し得る（例えば、2－ブテニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1－ブテニル）。 $C_{2\sim 4}$ アルケニル基の例としては、エテニル（ C_2 ）、1－プロペニル（ C_3 ）、2－プロペニル（ C_3 ）、1－ブテニル（ C_4 ）、2－ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル

（ C_4 ）などが挙げられる。 $C_{2\sim 6}$ アルケニル基の例としては、上述の $C_{2\sim 4}$ アルケニル基、ならびにペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルケニル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 $C_{2\sim 10}$ アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 $C_{2\sim 10}$ アルケニルである。

【0068】

「アルキニル」とは、2個～20個の炭素原子、1個またはそれより多くの炭素－炭素三重結合、および必要に応じて、1個またはそれより多くの二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 $C_{2\sim 20}$ アルキニル」）のことを指す。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 10}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～8個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 8}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～6個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 6}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～5個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 5}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 4}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 $C_{2\sim 3}$ アルキニル」）。一部の実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1つもしくはそれより多くの炭素－炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2－ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1－ブチニル）。 $C_{2\sim 4}$ アルキ

ニル基の例としては、エチニル (C_2)、1-プロピニル (C_3)、2-プロピニル (C_3)、1-ブチニル (C_4)、2-ブチニル (C_4) などが挙げられるがこれらに限定されない。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては、上述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基、ならびにペンチニル (C_5)、ヘキシニル (C_6) などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル (C_7)、オクチニル (C_8) などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキニル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

10

【0069】

「アリール」とは、6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式）の $4n+2$ 芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6、10または14個の π 電子を有する）のラジカル（「 $C_6 \sim 14$ アリール」）のことを指す。一部の実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」；例えば、フェニル）。一部の実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。一部の実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つまたはそれより多くのカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を指摘する。アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アリール」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 $C_6 \sim 14$ アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 $C_6 \sim 14$ アリールである。

20

【0070】

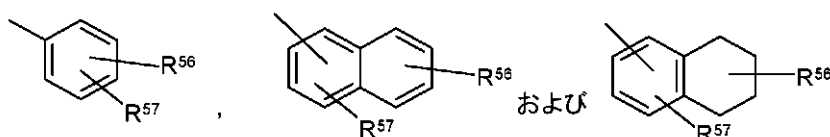
ある特定の実施形態において、アリール基は、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシおよびアミノから選択される、1つまたはそれより多くの基で置換される。

30

【0071】

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43】



40

ここで、 R^{56} および R^{57} の一方は、水素であり得、 R^{56} および R^{57} の少なくとも1つは、各々独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 S -アルキル、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、 S アリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択されるか；または R^{56} および R^{57} は、連結されて、5～8個の原子（必要に応じて、 N 、 O または S の群から選択される1つまたはそれより多くのヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を

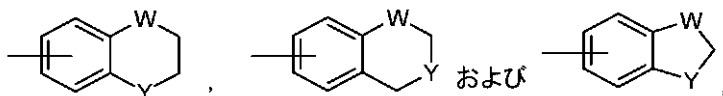
50

形成し得る。 R^{60} および R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールまたは置換5～10員ヘテロアリールである。

【0072】

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

【化44】



10

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

【0073】

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

20

【0074】

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

【0075】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、別段述べられない限り、独立して、または別の置換基の一部として、 $-OH$ 基を意味する。

【0076】

「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」には、1つまたはそれを超えるヒドロキシル基で置換されたアルキル構造が含まれ得る。

30

【0077】

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

40

50

し得る。

【0078】

一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～10員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～8員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～6員芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。別段特定されない限り、ヘテロアリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換ヘテロアリール」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0079】

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

【0080】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下の式：

10

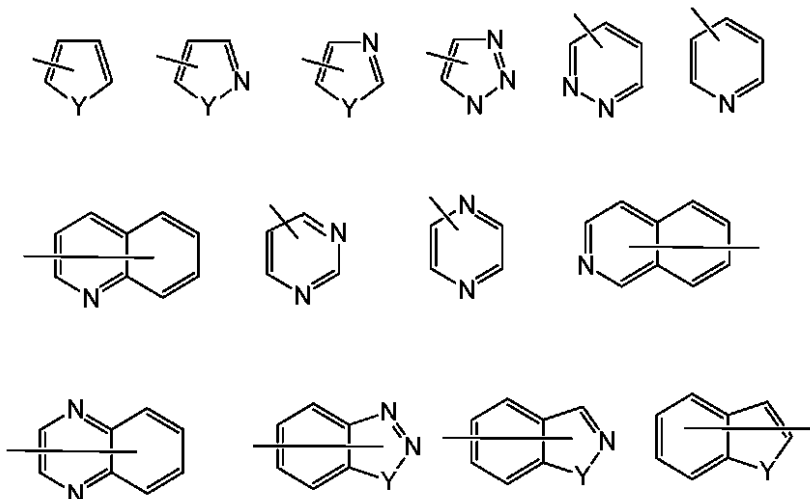
20

30

40

50

【化 4 5】



が挙げられ、ここで、各 Y 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。

【0081】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に3～10個の環炭素原子（「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のことを指す。一部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」）。一部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」）。一部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」）。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「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とき、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」））を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が1つまたはそれより多くのアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換カルボシクリル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基

は、非置換 $C_3 \sim 10$ カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 $C_3 \sim 10$ カルボシクリルである。

【0082】

一部の実施形態において、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基（「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」）である。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、3個～8個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル」）。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「 $C_5 \sim 10$ シクロアルキル」）。 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（ C_5 ）およびシクロヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例としては、上述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）が挙げられる。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例としては、上述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）およびシクロオクチル（ C_8 ）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない（「非置換シクロアルキル」）か、または1つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。

【0083】

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

【0084】

一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の非芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。一部の実施形態において、5～6員ヘテロ

シクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

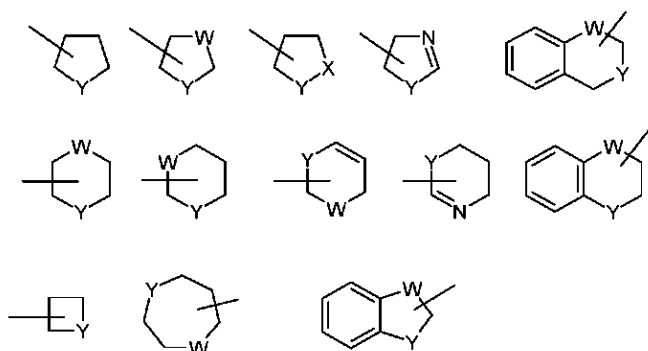
【0085】

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

【0086】

ヘテロシクリル基の特定の例は、以下の例証的な例に示される：

【化46】



ここで、各Wは、C^{R^{6,7}}、C(R^{6,7})₂、NR^{6,7}、OおよびSから選択され；各Yは、NR^{6,7}、OおよびSから選択され；R^{6,7}は、独立して、水素、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。これらのヘテロシクリル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ

、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル（例えば、アミド）、アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオール、 $-S$ -アルキル、 $-S$ -アリール、 $-S(O)$ -アルキル、 $-S(O)$ -アリール、 $-S(O)_2$ -アルキルおよび $-S(O)_2$ -アリールから選択される1つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換され得る。置換基には、カルボニルまたはチオカルボニルが含まれ、それらは、例えば、ラクタム誘導体および尿素誘導体を提供する。

【0087】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$ ラジカルのことを指し、ここで、 R^{20} は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 R^{20} が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（ $-CHO$ ）、アセチル（ $-C(=O)CH_3$ ）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（ $-C(=O)Ph$ ）、ベンジルカルボニル（ $-C(=O)CH_2Ph$ ）、 $-C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)および $-C(O)-(CH_2)_t(4\sim10$ 員ヘテロシクリル)（ t は、0～4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、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、5～10員ヘテロアリール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。

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

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

【0091】

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、4～10員ヘテロシクリル、ハロゲン、5～10員ヘテロアリール、ヒドロキシ、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個またはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、特に、1～3個の置換基、特に、1個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-O-(CH_2)_t(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $-O-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル})$ および $-O-(CH_2)_t(4 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、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。

【0092】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを指す。

【0093】

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基のことを指し、ここで、 R^{38} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護

基であり、ここで、 R^{38} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、各 R^{38} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ 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；またはハ口もしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；ハ口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；ハ口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、ハ口、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルコキシもしくはヒドロキシによって置換されているか；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。

【0094】

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、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハ口、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、ハ口、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。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。

【0095】

「アジド」とは、 $-N_3$ ラジカルのことを指す。

【0096】

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

【0097】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、 $-C(O)N(R^{62})_2$ ラジカルのことを指し、ここで、各 R^{62} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、 R^{62} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、 R^{62} は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、および5～10員ヘテロアリール；またはハ口もしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、もしくは5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハ口、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるが；ただし、少なくとも1つの R^{62} は、 H 以外である。

【0098】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルのことを指す。

【0099】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを指す。

【0100】

「オキソ」は、=Oを指す。

【0101】

「ニトロ」とは、-NO₂ラジカルのことを指す。

【0102】

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

【0103】

「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。

【0104】

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

【0105】

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}、-O
C(=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、-S
O₂R^{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}

10

20

30

40

50

、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2\sim 10$ 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、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個の R^{dd} 基で置換され；

10

R^{aa} の各存在は、独立して、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2\sim 10$ 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、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ 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^{aa} 基が連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

R^{bb} の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2\sim 10$ 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、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ 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^{bb} 基が連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

20

30

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

R^{dd} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP($

40

50

=O) (R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4もしくは5個のR^{gg}基で置換され；

R^{ee}の各存在は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび3~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{gg}基で置換され；

10

R^{ff}の各存在は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR^{ff}基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{gg}基で置換され；

R^{gg}の各存在は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁~6アルキル、-ON(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁~6アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁~6アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、-N(OH)(C₁~6アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁~6アルキル、-SS(C₁~6アルキル)、-C(=O)(C₁~6アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁~6アルキル)、-OC(=O)(C₁~6アルキル)、-OCO₂(C₁~6アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)C(=O)(C₁~6アルキル)、-NHCO₂(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)N(C₁~6アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁~6アルキル)、-OC(=NH)(C₁~6アルキル)、-OC(=NH)OC₁~6アルキル、-C(=NH)N(C₁~6アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁~6アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(NH)NH(C₁~6アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁~6アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C₁~6アルキル)、-SO₂N(C₁~6アルキル)₂、-SO₂NH(C₁~6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁~6アルキル、-SO₂OC₁~6アルキル、-OSO₂C₁~6アルキル、-SOC₁~6アルキル、-Si(C₁~6アルキル)₃、-OSi(C₁~6アルキル)₃、-C(=S)N(C₁~6アルキル)₂、C(=S)NH(C₁~6アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁~6アルキル)、-C(=S)SC₁~6アルキル、-SC(=S)SC₁~6アルキル、-P(=O)₂(C₁~6アルキル)、-P(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁~6アルキル)₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールであり；ここで、X⁻は、対イオンである。

20

30

40

【0106】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第4級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻

50

、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0107】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級および第4級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 10$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリールおよび5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した2つの R^{cc} 基は、連結して、3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されたとおりである。

【0108】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（本明細書中において窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基としては、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 10$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、および5～14員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個の R^{dd} 基で置換されており、そしてここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、本明細書中で定義されるとおりである。アミノ保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999（参照により本明細書中に援用される）に詳細に記載されているものが挙げられる。

【0109】

例示的なアミノ保護基としては、アミド基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ）（ホルムアミドおよびアセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない）；カルバメート基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ）（9-フルオレニルメチルカルバメート（Fmoc）、t-ブチルカルバメート（BOC）、およびベンジルカルバメート（Cbz）が挙げられるが、これらに限定されない）；スルホンアミド基（例えば、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ）（p-トルエンスルホンアミド（Ts）、メタンスルホンアミド（Ms）、およびN-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン（SEM）が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0110】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル

保護基とも称される)である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書中で定義されるとおりである。酸素保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される)に詳細に記載されているものが挙げられる。

10

【0111】

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

【0112】

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

20

Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される)に詳細に記載されているものが挙げられる。

30

【0113】

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

【0114】

他の定義

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

40

【0115】

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

【0116】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩のことを指す。特に、このような塩は非毒性であり、無機酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。具体的には、このような塩としては、(1)無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸

50

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

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

「互変異性体」とは、交換可能な形態の特定の化合物構造の化合物であって、そして水素原子および電子の変位が変動する化合物のことを指す。従って、2つの構造は、 π 電子および原子（通常はH）の移動によって平衡状態にあり得る。例えば、エノールおよびケトンは、酸または塩基のいずれかによる処理によって迅速に相互変換されるので互変異性

10

20

30

40

50

体である。互変異性の別の例は、酸または塩基による処理によって同様に形成されるフェニルニトロメタンの酸形態およびニトロ形態である。互変異性体は、目的の化合物の最適な化学的反応性および生物学的活性の獲得に関連し得る。

【0120】

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。

10

【0121】

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。

【0122】

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。

20

【0123】

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

【0124】

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

30

【0125】

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

40

【0126】

発明の特定の実施形態の詳細な説明

化合物（例えば、式 (I) の化合物、式 (V) の化合物または式 (IX) の化合物）、薬学的組成物、および本明細書中に記載の疾患または障害を処置するためのその使用方法が本明細書中に提供される。

50

【0127】

化合物

本明細書中に記載されるような本発明の化合物は一般に、GABA機能を調節するように、従って、被験体におけるCNS関連状態の処置および予防のための神経刺激性ステロイドとして働くように、設計される。調節とは、本明細書中で使用される場合、GABAレセプター機能の阻害または相乗作用のことを指す。従って、本明細書中に提供される化合物および薬学的組成物では、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物におけるCNS症状の予防および／または処置のための治療としての用途が見出される。従って、前に述べたように、本発明は、列挙された処置方法、ならびにそのような方法のための化合物、およびそのような方法にとって有用な医薬を調製するためのそのような化合物の使用をその範囲内に含み、それらにまで及ぶ。

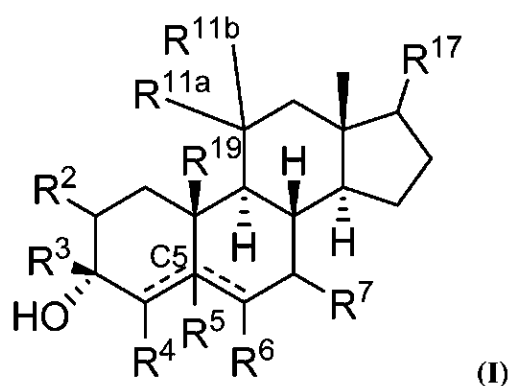
10

【0128】

1つの局面において、本明細書において提供されるのは、

式(I)：

【化47】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(I)において、

【化48】

30

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R²、R⁴、R⁶、R^{11a}、およびR^{11b}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、または-S(=O)₂OR^{A1}であり、ここでR^{A1}の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのR^{A1}基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し；R^{A2}は、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、またはヘテロアリールであり；またはR^{11a}およびR^{11b}は一緒になって、オキソを形成し；

40

R³は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R⁵は、存在しないか、または水素であり；

【化49】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

50

【化 5 0】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 5 1】

は単結合であり；

【化 5 2】

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 5 3】

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^7 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

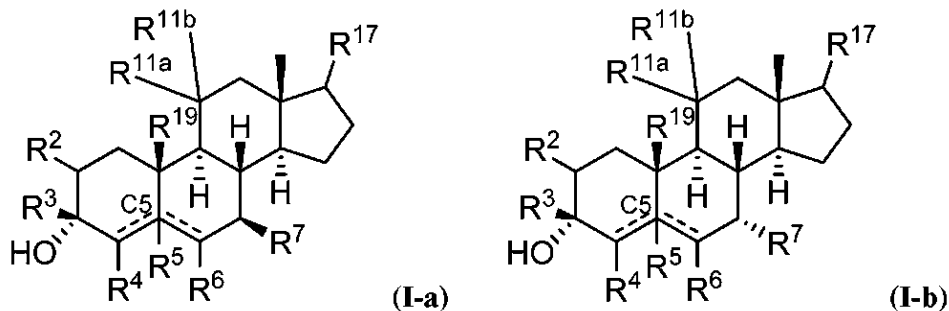
【0129】

一部の実施形態では、 R^3 は、アルキルである。

【0130】

一部の実施形態では、式 (I) の前記化合物は、式 (I-a) または (I-b)：

【化 5 4】



の化合物である。

【0131】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である。

【0132】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である；一部の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である。

【0133】

一部の実施形態では、式 (I) の前記化合物は、式 (II-a) または (II-b)：

10

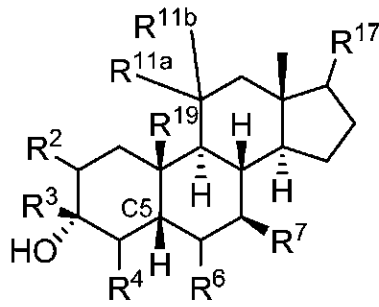
20

30

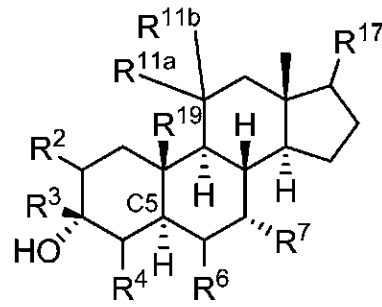
40

50

【化 5 5】



(II-a)



(II-b)

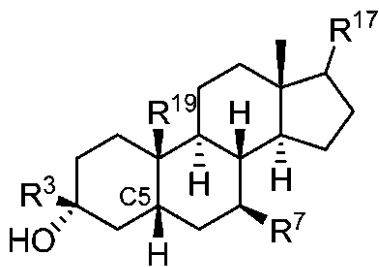
10

の化合物である。

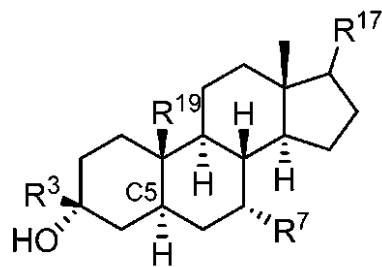
【 0 1 3 4】

一部の実施形態では、式 (I) の前記化合物は、式 (II-c) または (II-d) :

【化 5 6】



(II-c)



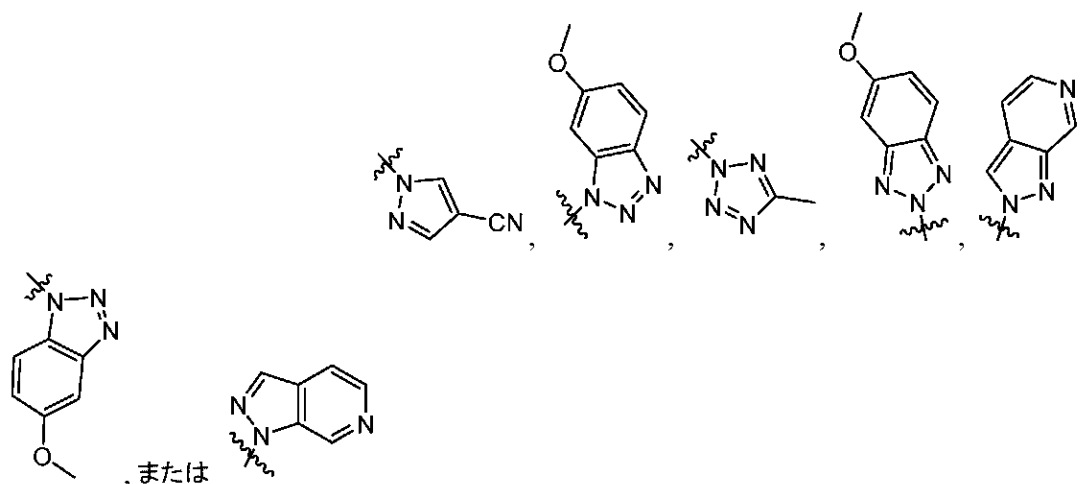
(II-d)

20

の化合物である。一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^7 はアルキル (例えば、非置換アルキルまたは $-CH_2OR^{A1}$) または $-OR^{A1}$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル (例えば、シアノ置換ピラゾリル) である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル (例えば、メチル置換テトラゾリル) である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール (例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール) である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

30

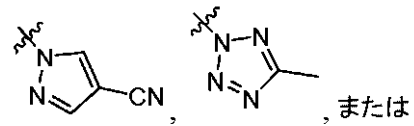
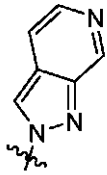
【化 5 7】



40

50

である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、
【化58】



10

である。

【0135】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^6 は、フッ素である。

【0136】

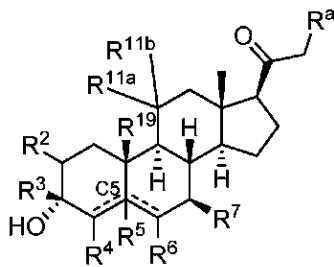
一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシハロ）、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）、シアノ、またはニトロである。一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。

20

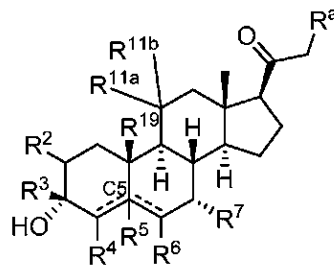
【0137】

一部の実施形態では、式(I)の前記化合物は、式(III-a)または(III-b)：

【化59】



(III-a)



(III-b)

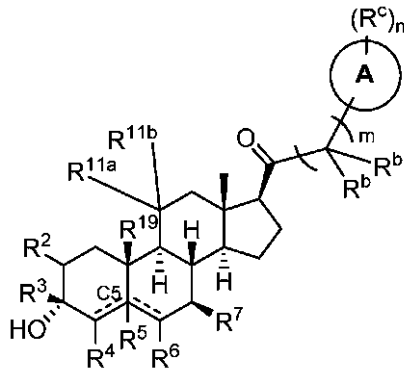
30

の化合物であって、式(III-a)または(III-b)において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、または $-OH$ である。一部の実施形態では、式(I)の前記化合物は、式(IV-a)または(IV-b)：

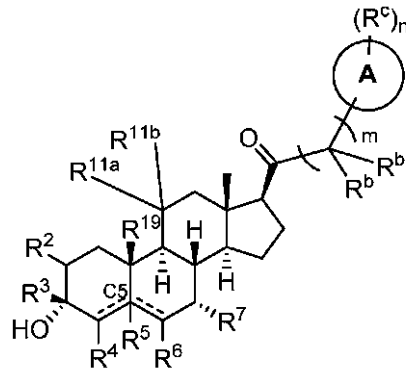
40

50

【化 6 0】



(IV-a)



(IV-b)

の化合物であって、

式 (IV-a) または (IV-b) において、

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1、または 2 であり；

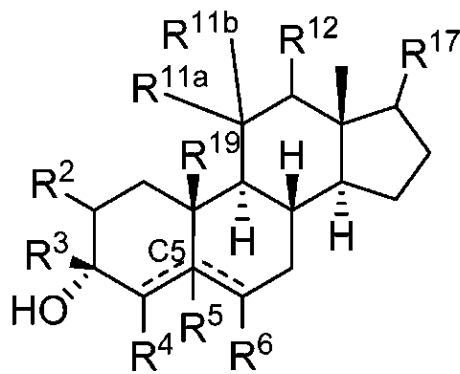
R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または C₁～C₆ アルキルであり；

R^c の各々は独立して、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル（例えば、-CH₃ または C₁～C₆ ハロアルキル）、C₁～C₆ アルコキシ、シアノ、または -OH である。一部の実施形態では、A は、5～10 員環である。一部の実施形態では、A は、縮合二環式環である。一部の実施形態では、A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

【0138】

1つの局面において、提供されるのは、式 (V)：

【化 6 1】



(V)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式 (V) において、

【化 6 2】

=====

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R²、R⁴、R⁶、R^{11a}、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、または -S(=O)₂OR^{A1} であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し；R^{A2} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル

ル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し； R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり； R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化 6 3】

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化 6 4】

10

の一方が二重結合である場合、他方の

【化 6 5】

は単結合であり；

【化 6 6】

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化 6 7】

20

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{12} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

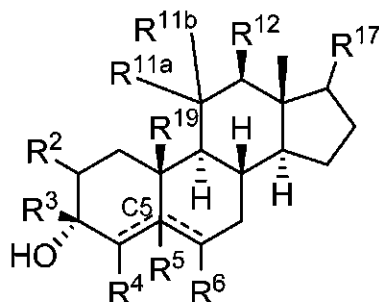
【0139】

一部の実施形態では、 R^3 はアルキルである。

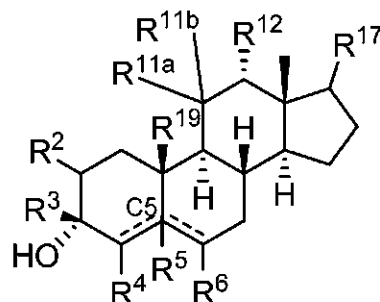
【0140】

一部の実施形態では、式 (V) の前記化合物は、式 (V-a) または (V-b)：

【化 6 8】



(V-a)



(V-b)

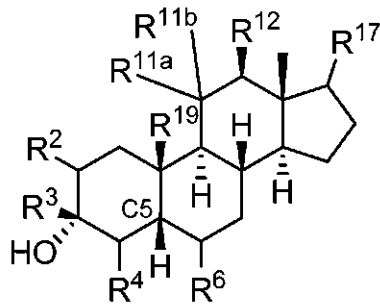
40

の化合物である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独

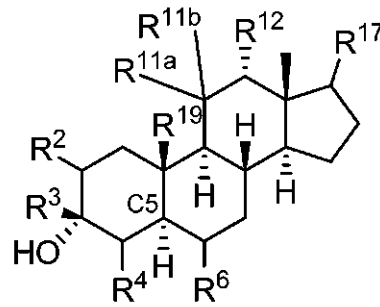
50

立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である。一部の実施形態では、式（V）の前記化合物は、式（VI-a）または（VI-b）：

【化69】



(VI-a)

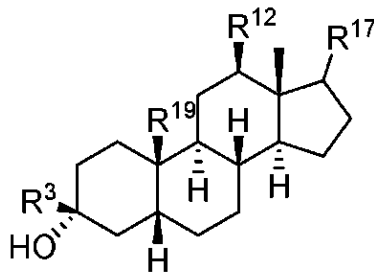


(VI-b)

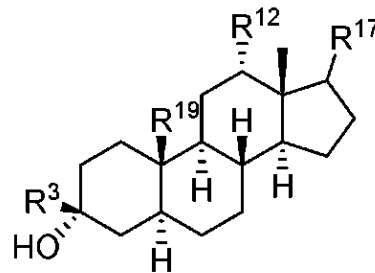
10

の化合物である。一部の実施形態では、式（V）の前記化合物は、式（VI-c）または（VI-d）：

【化70】



(VI-c)



(VI-d)

20

の化合物である。一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^{A1}$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。

【0141】

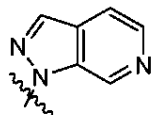
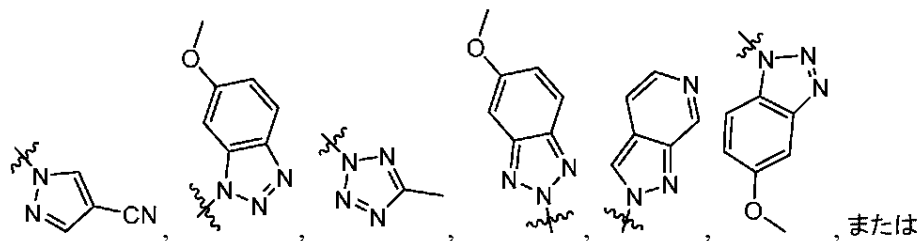
一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

30

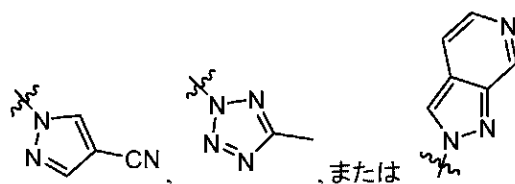
40

50

【化 7 1】



である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、
【化 7 2】



である。

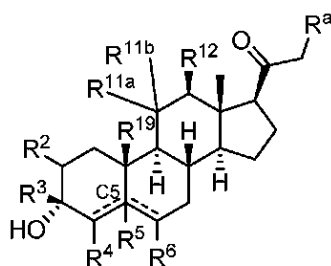
【0142】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^6 は、フッ素である。

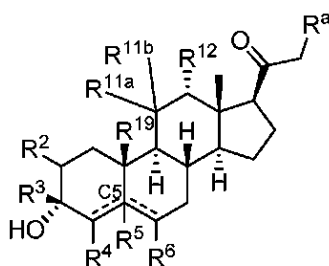
【0143】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ）、または $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）またはシアノである。一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。一部の実施形態では、式（V）の前記化合物は、式（VII-a）または（VII-b）：

【化 7 3】



(VII-a)



(VII-b)

の化合物であって、

式（VII-a）または（VII-b）において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、または $-OH$ である。一部の実施形態では、式（V）の前記化合物は、式（VII-a）または（VII-b）：

10

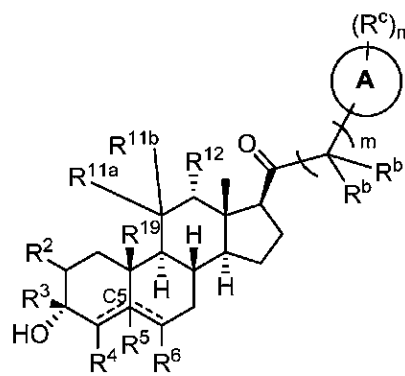
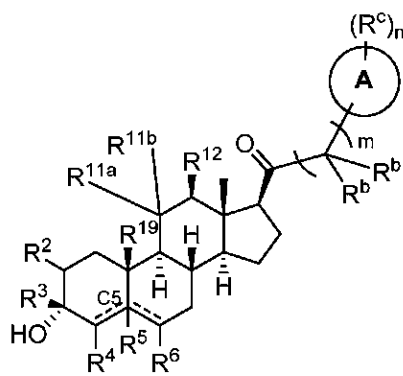
20

30

40

50

【化 7 4】



10

b)

の化合物であって、

式 (VIII-a) または (VIII-b) において、 m は、0、1、または 2 であり、 n は、0、1、または 2 であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である。

20

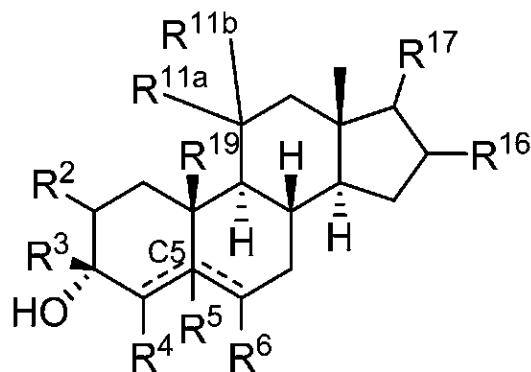
【0144】

一部の実施形態では、 A は、5～10 員環である。一部の実施形態において、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態において、 A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

【0145】

1つの局面において、本明細書中に提供されるのは、式 (IX)：

【化 7 5】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (IX) において、

【化 7 6】

====

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合を表し；

R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり、ここで R^{A1} の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に

50

結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの R^{A1} 基が結合して複素環式環またはヘテロアリール環を形成し； R^{A2} は、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、またはヘテロアリールであり；または R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成し；

R^3 は、水素、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、またはヘテロアリールであり；

R^5 は、存在しないか、または水素であり；

【化77】

10

は、単結合または二重結合を表し、ここで、部位での

【化78】

の一方が二重結合である場合、他方の

【化79】

は単結合であり；

【化80】

20

の両方が単結合である場合、 R^5 は水素であり；

【化81】

の一方が二重結合である場合、 R^5 は存在せず；

R^{17} は、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{B1}$ 、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ 、または $-C(O)CH_2CH_2R^{B1}$ であり、ここで R^{B1} は、水素、 $-OH$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、アルコキシ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0146】

一部の実施形態では、 R^3 は、アルキルである。

【0147】

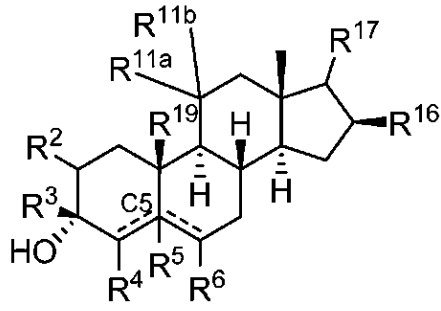
一部の実施形態では、式(I X)の前記化合物は、式(I X-a)または(I X-b)：

30

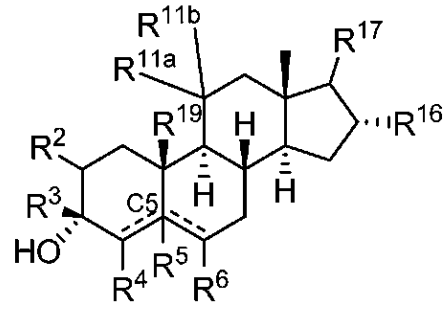
40

50

【化 8 2】



(IX-a)



(IX-b)

b)

の化合物である。

【0148】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} の各々は独立して、水素である。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、および R^6 、 R^{11a} 、および R^{11b} は、全て水素である。一部の実施形態において、 R^2 、 R^4 、および R^6 の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-OH$ である。

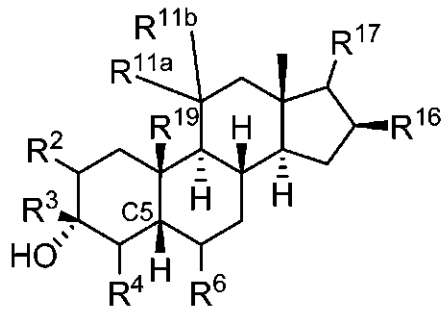
【0149】

一部の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $-CH_3$ ）である。

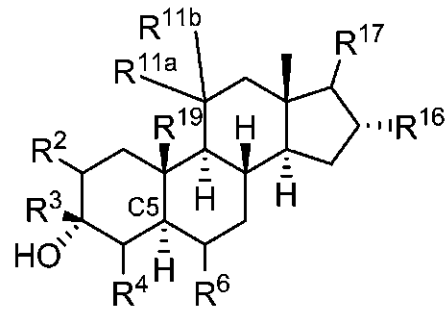
【0150】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (X-a) または (X-b) :

【化 8 3】



(X-a)



(X-b)

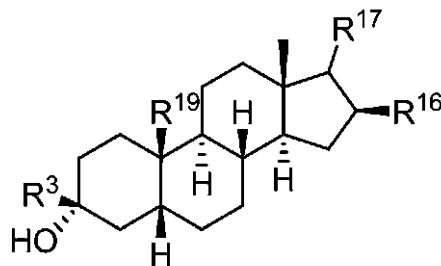
b)

の化合物である。

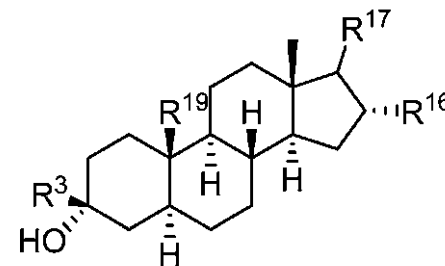
【0151】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (X-c) または (X-d) :

【化 8 4】



(X-c)



(X-d)

d)

の化合物である。

10

20

30

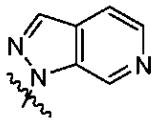
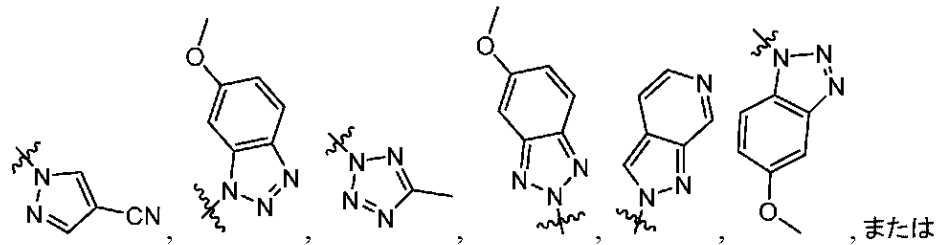
40

50

【0152】

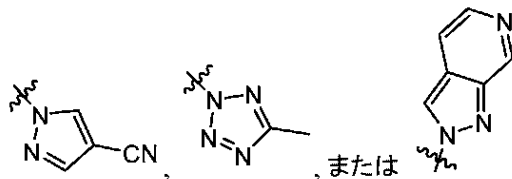
一部の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{16} は、アルキルである。一部の実施形態では、 R^{16} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、または $-C(O)CH_3$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{C1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、 $-C(O)CH_2R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{17} は、アルコキシ、シアノ、または $-C(O)R^{B1}$ である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、ピラゾリル（例えば、シアノ置換ピラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、テトラゾリル（例えば、メチル置換テトラゾリル）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、二環式ヘテロアリール（例えば、メトキシ置換二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

【化85】



である。一部の実施形態では、 R^{B1} は、

【化86】



である。

【0153】

一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^6 は、フッ素である。

【0154】

一部の実施形態では、 R^{11a} および R^{11b} の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ）、または $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は一緒になって、オキソを形成する。

【0155】

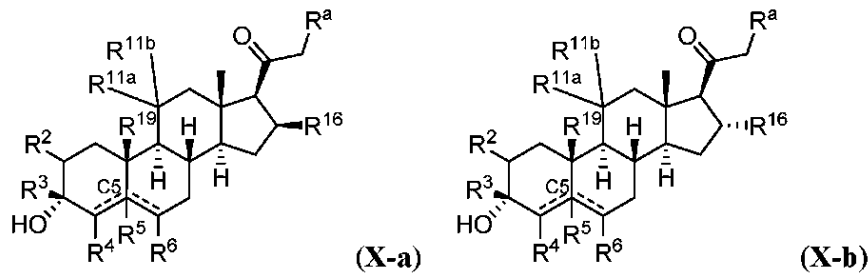
一部の実施形態では、 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）、シアノ、またはニトロである。

【0156】

一部の実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CH_2OR^X$ 、ここで R^X は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）である。

【0157】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (X-a) または (X-b) :
【化 87】



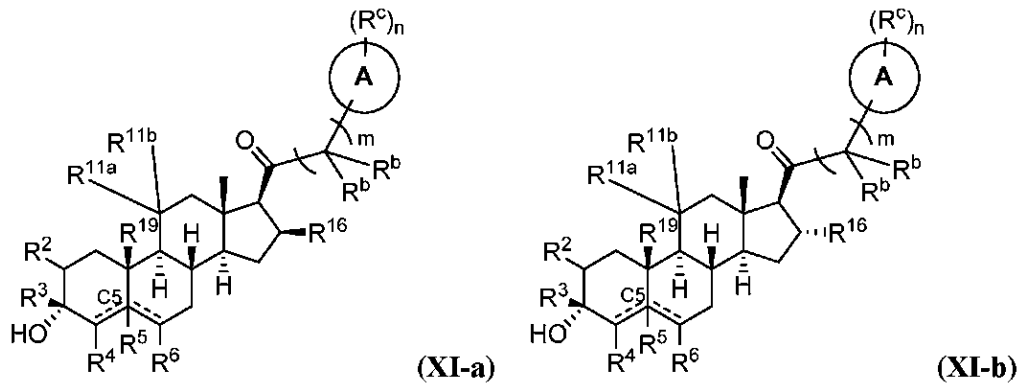
10

の化合物であって、

式 (X-a) または (X-b) において、 R^a は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$)、または $-OH$ である。

【0158】

一部の実施形態では、式 (IX) の前記化合物は、式 (XI-a) または (XI-b) :
【化 88】



20

の化合物であって、

式 (XI-a) または (XI-b) において、 m は、0、1、または 2 であり、 n は、0、1、または 2 であり、 R^b の各々は独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^c の各々は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$ または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、または $-OH$ である。

30

【0159】

一部の実施形態では、 A は、5~10 員環である。一部の実施形態において、 A は、縮合二環式環である。一部の実施形態において、 A は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。

【0160】

下記の表 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩も、本明細書中に提供される。

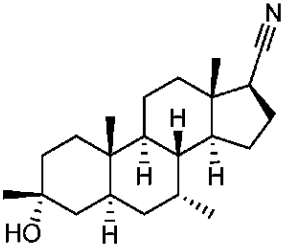
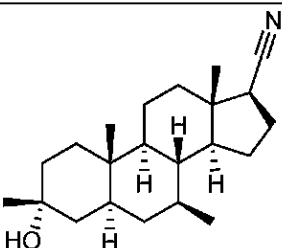
【0161】

40

50

【表 1 - 1】

表1. 本発明の化合物の例

化合物の構造	化合物番号
	1
	2

10

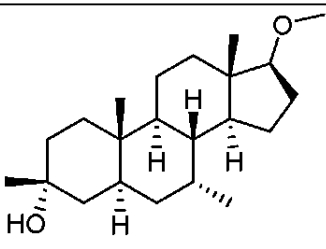
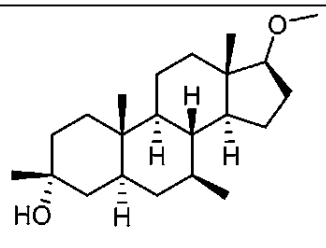
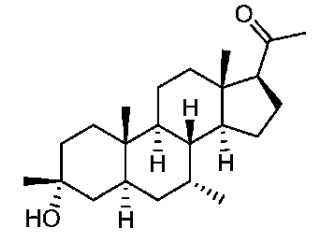
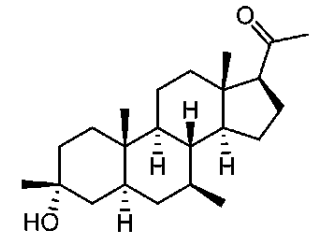
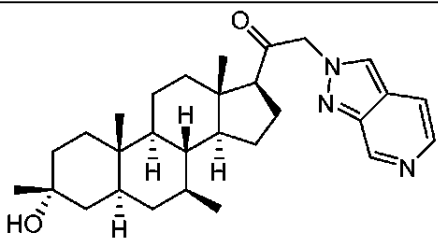
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	3
	4
	5
	6
	7

10

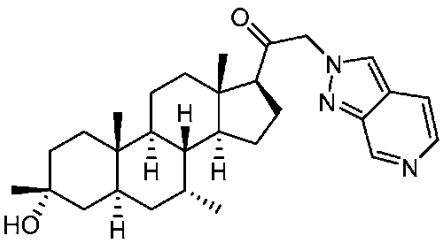
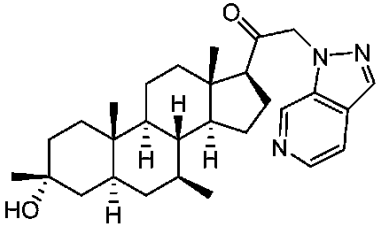
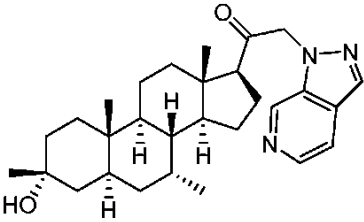
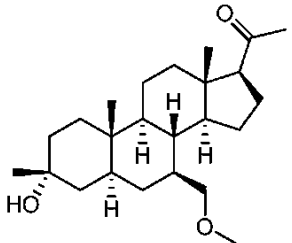
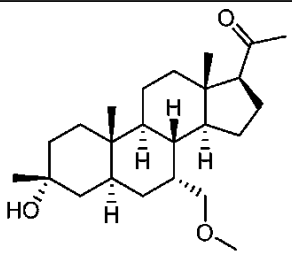
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	8
	9
	10
	11
	12

10

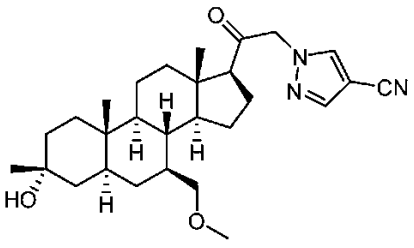
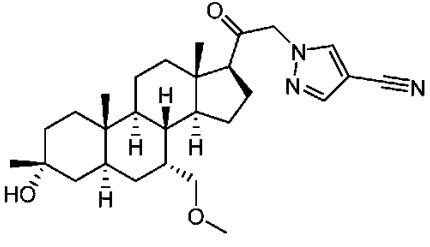
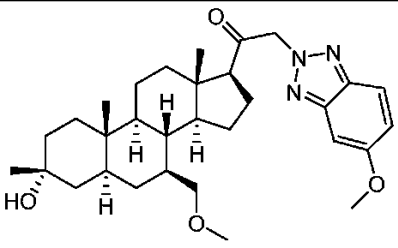
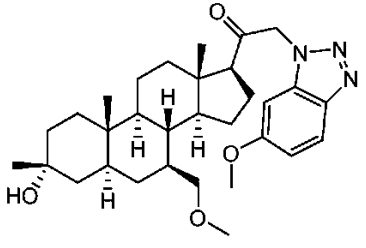
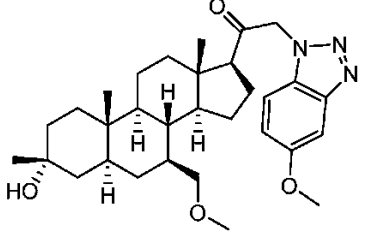
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	13
	14
	15
	16
	17

10

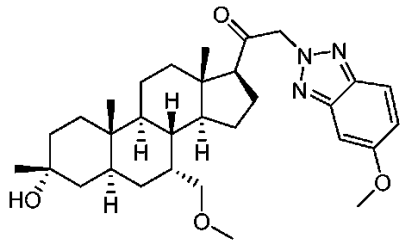
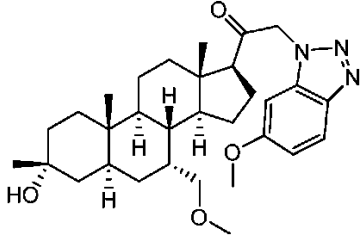
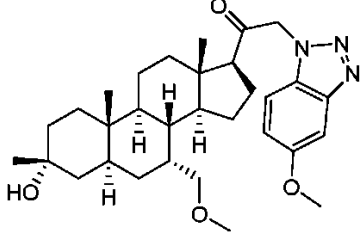
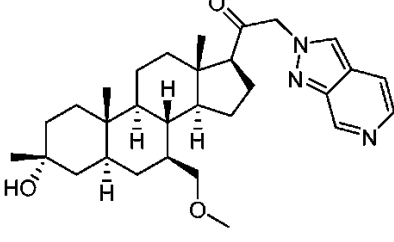
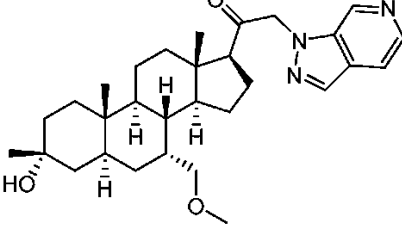
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	18
	19
	20
	21
	23

10

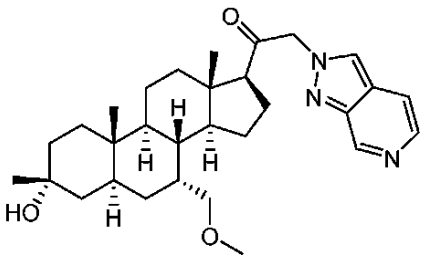
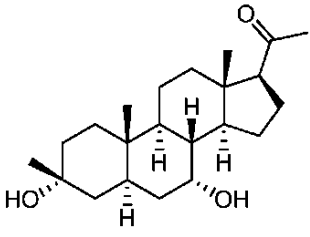
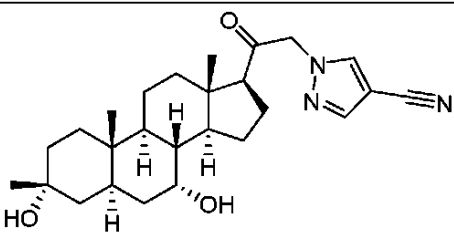
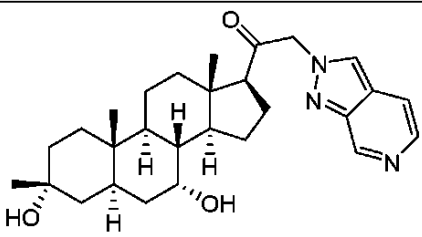
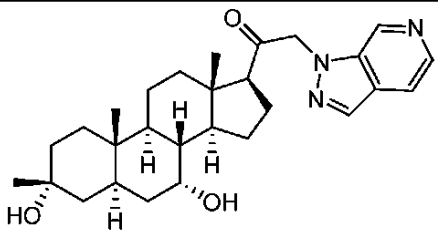
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	24
	25
	26
	27
	28

10

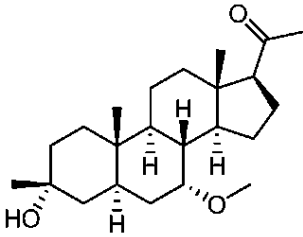
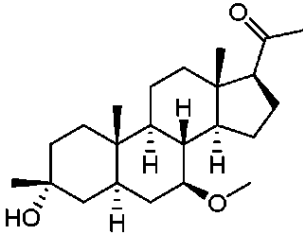
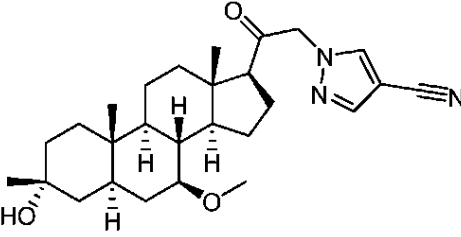
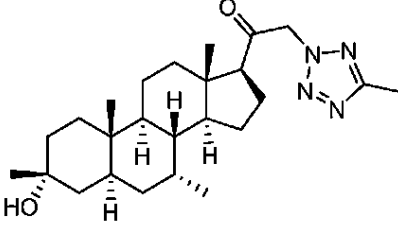
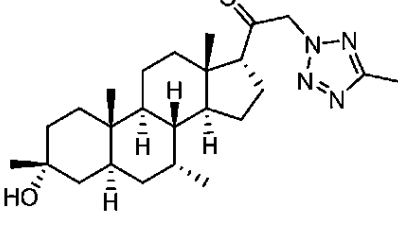
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	29
	30
	31
	34
	35

10

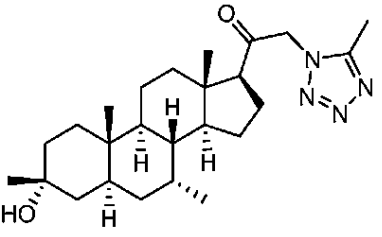
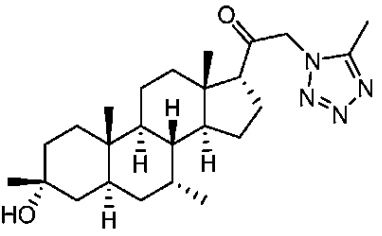
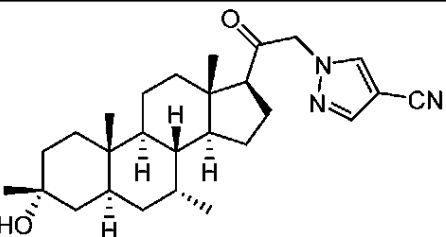
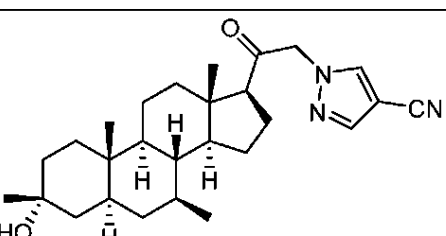
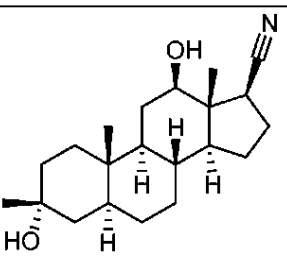
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	36
	37
	38
	39
	40

10

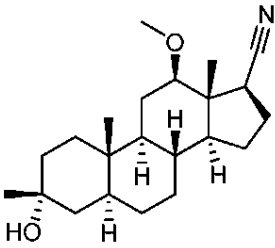
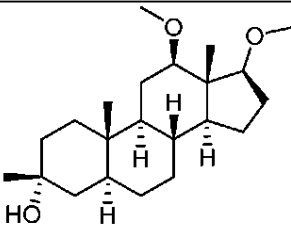
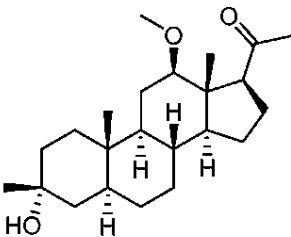
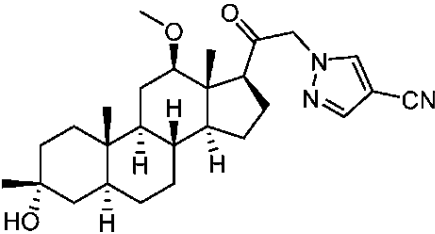
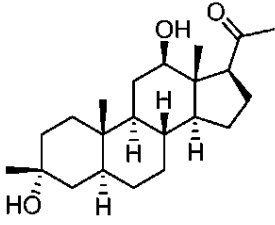
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	41
	42
	43
	44
	45

10

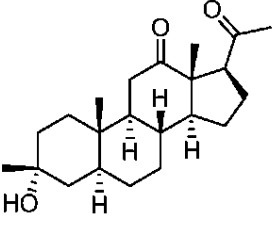
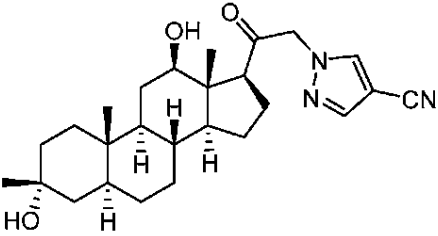
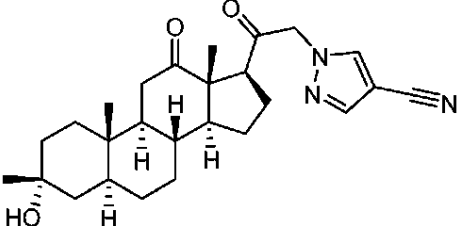
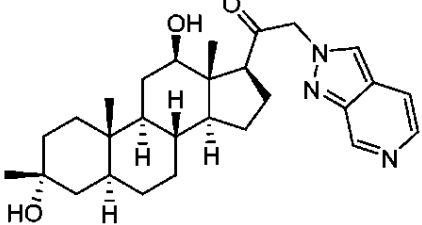
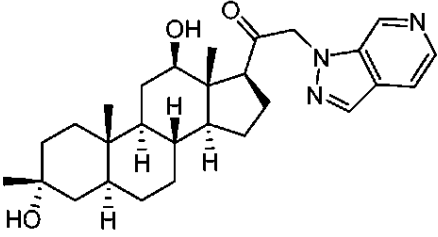
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	46
	47
	48
	49
	50

10

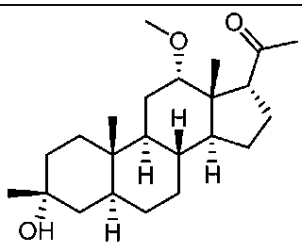
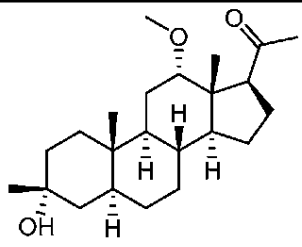
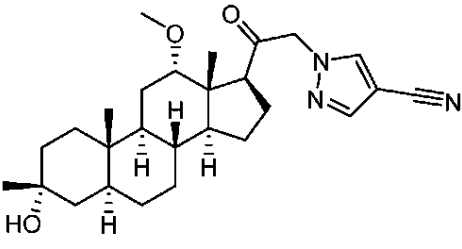
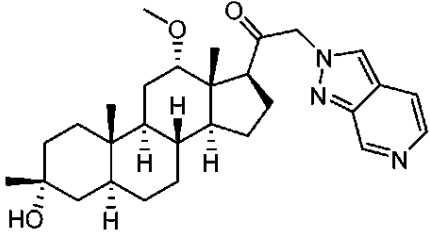
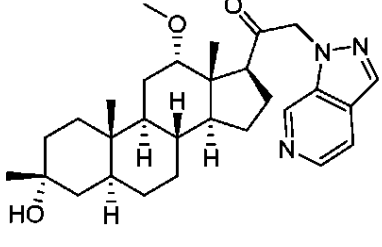
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	51
	52
	53
	54
	55

10

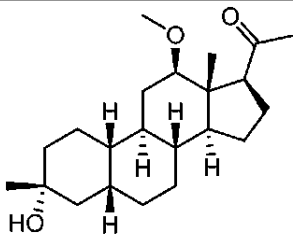
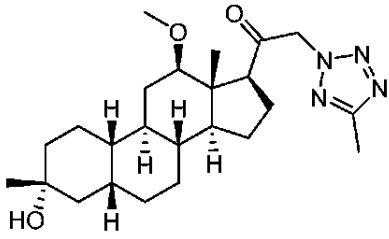
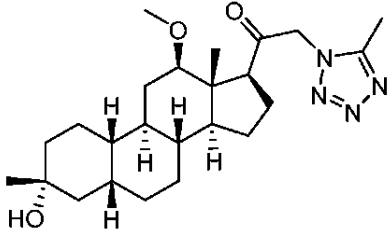
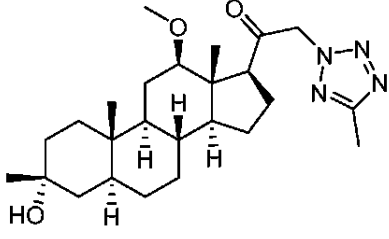
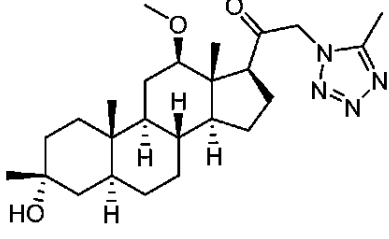
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	56
	58
	59
	60
	61

10

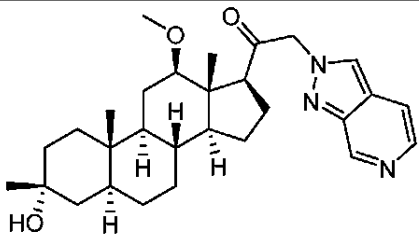
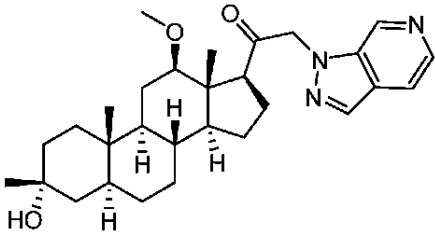
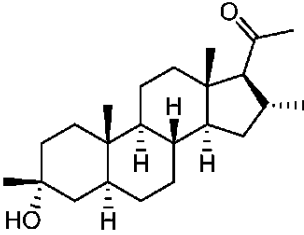
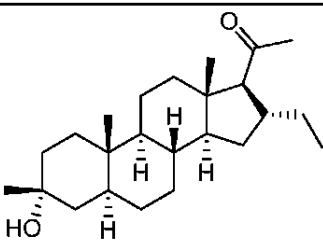
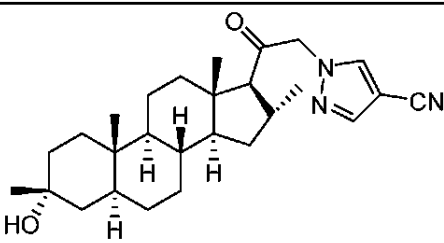
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	62
	63
	64
	65
	66

10

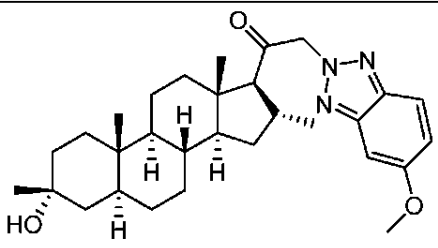
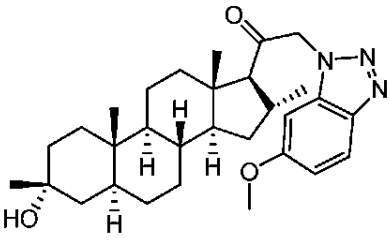
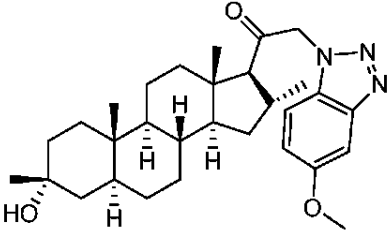
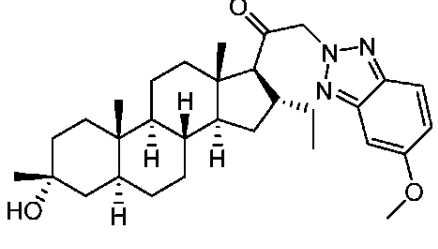
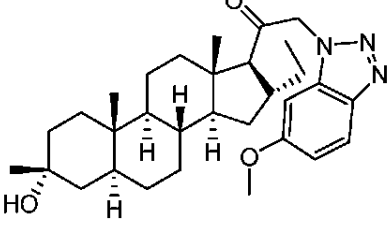
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	67
	68
	69
	70
	71

10

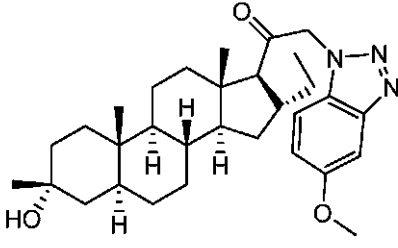
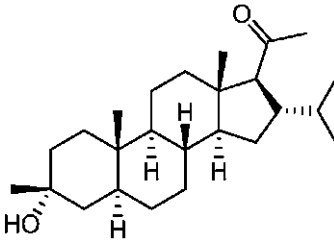
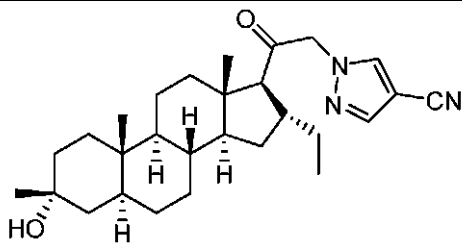
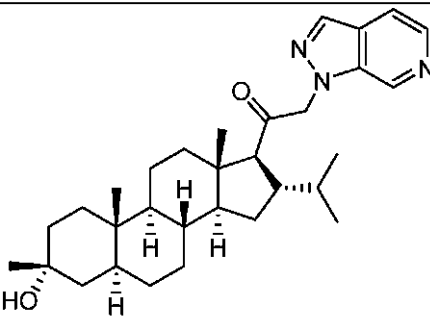
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	72
	73
	74
	75

10

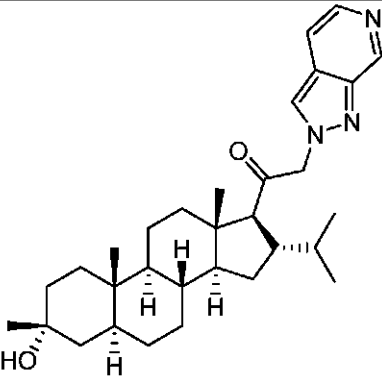
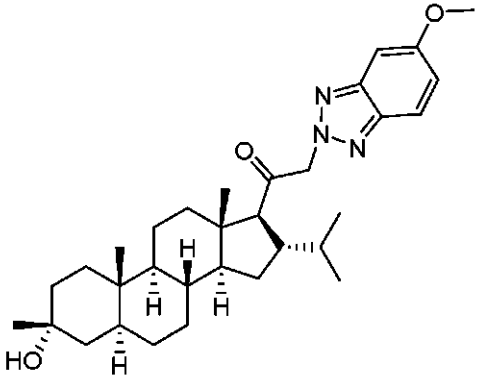
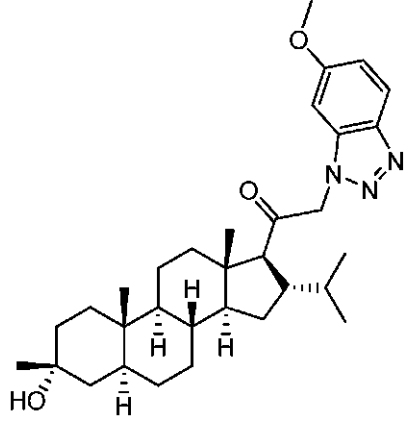
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

	76
	77
	78

10

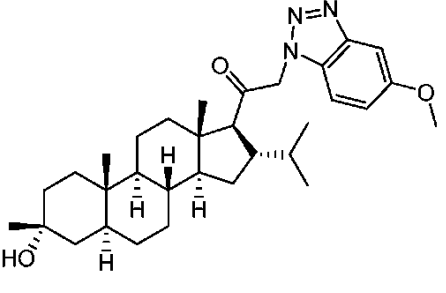
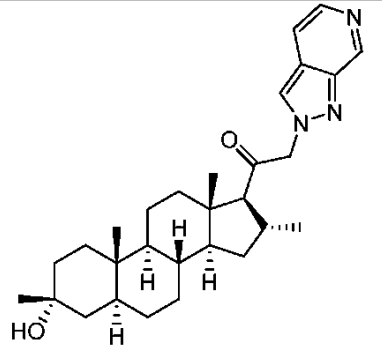
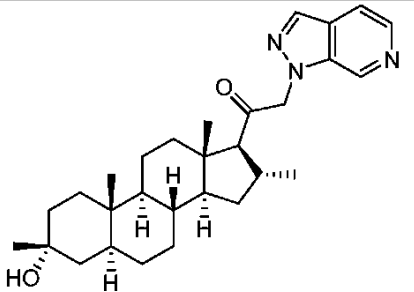
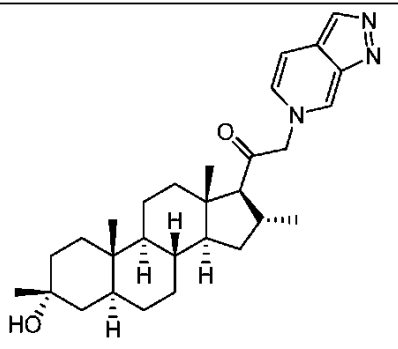
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

	79
	80
	81
	82

10

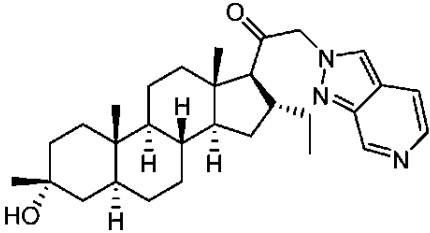
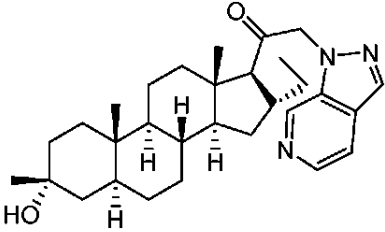
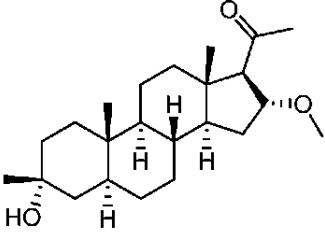
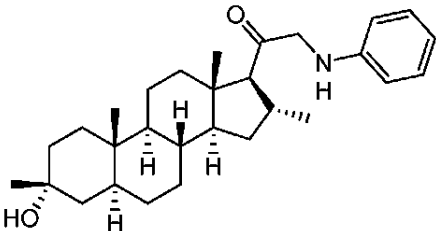
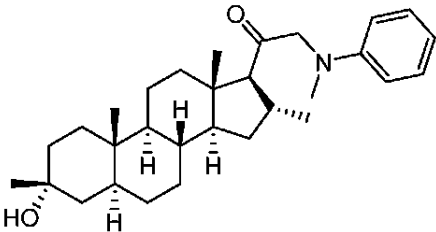
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

	83
	84
	85
	86
	87

10

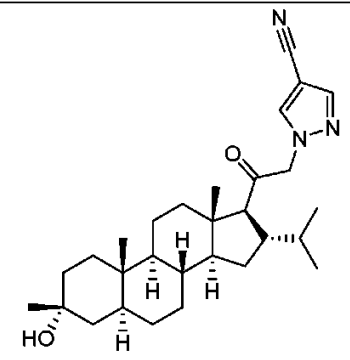
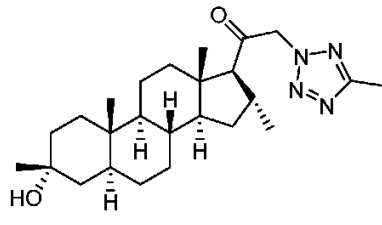
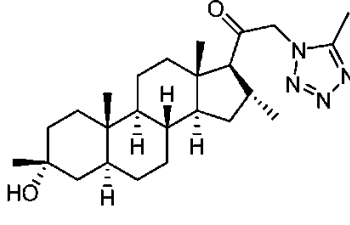
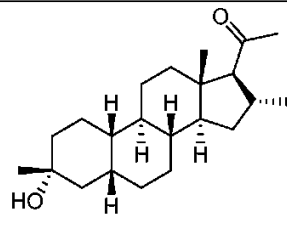
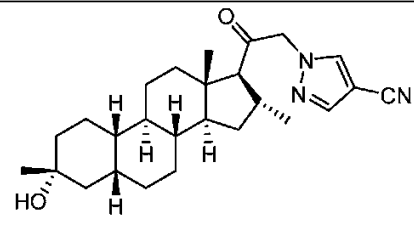
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

	88
	89
	90
	91
	92

【 0 1 6 2】

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はまた、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得る。例えば、水素はまた、 ^2H （Dもしくはジュウテリウム）または ^3H （Tもしくはトリチウム）であり得る；炭素は、例えば、 ^{13}C または ^{14}C であり得る；酸素は、例えば、 ^{18}O であり得る；窒素は、例えば、 ^{15}N であり得る、などである。他の実施形態において、特定の同位体（例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O または ^{15}N ）は、化合物の特定部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくと

も 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 99% または少なくとも 99.9% に相当し得る。

【0163】

薬学的組成物

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

10

【0164】

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

【0165】

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

20

【0166】

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。

【0167】

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

30

【0168】

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

40

【0169】

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

50

で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に不連続の単位のことを指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤とともに所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約0.1～約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賦形剤および所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0170】

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。

【0171】

経皮用量は一般に、注射用量を使用して達成されるレベルと類似であるかまたはより低い血液中レベルを提供するように選択され、一般に、約0.01重量%～約20重量%、好ましくは、約0.1重量%～約20重量%、好ましくは、約0.1重量%～約10重量%、そしてより好ましくは、約0.5重量%～約15重量%の範囲の量である。

【0172】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも20mg/kg/時の範囲であり、すべて約1～約120時間、特に、24～96時間にわたる。約0.1mg/kg～約10mg/kgまたはそれより多くの前負荷ボラス（preloading bolus）も、適切な定常状態レベルを達成するために投与されてもよい。最大総用量は、40～80kgのヒト患者にとって約5g/日を越えると予想されない。

【0173】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁化剤および予製剤（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）。

【0174】

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

【0175】

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

【0176】

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、レザバータイプもしくは多孔質膜タイプまたは固体マトリックス種類のパッチを用いて達成され得る。

10

20

30

40

50

【0177】

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。

【0178】

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。

【0179】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩にも関する。薬学的に受容可能な塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、薬理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、パラートルエンスルホン酸塩など) を形成する酸である。

【0180】

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

【0181】

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

【0182】

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

【0183】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、シクロデキストリン誘導体をさらに含む。最も一般的なシクロデキストリンは、結合される糖部分上に必要に応じて1個またはそれより多くの置換基 (それらとしては、置換または非置換のメチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない) を含む、それぞれ6個、7個および8個の□□1, 4-結合グルコース単位からなるα-、β-およびγ-シクロデキストリンである。特定の実施形態において、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテルβ-シクロデキストリン、例えば、Captisol (登録商標) としても公知のスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンである。例えば、米国特許第5, 376, 645号を参照のこと。特定の実施形態において、組成物は、ヘキサプロピルβ-シクロデキストリンを含む。より具体的な実施形態において、組成物は、ヘキサプロピルβ-シクロデキストリン (水中10~50%) を含む。

【0184】

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

10

20

30

40

50

【0185】

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

【0186】

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

【0187】

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

【0188】

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

【0189】

使用および処置の方法

なお別の局面において、被験体において発作活動を軽減または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。一部の実施形態において、本方法は、てんかん発生を軽減または予防する。

【0190】

一部の実施形態において、このような化合物は、必要とする被験体（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体）においてCNS関連障害（例えば、睡眠障害、気分障害（例えば、うつ病）、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発生、記憶および／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および／または離脱症候群、あるいは耳鳴）を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

GABA調節に関連する例示的なCNS状態としては、睡眠障害[例えば、不眠症]、気分障害[例えば、うつ病、気分変調性障害（例えば、軽症うつ病）、双極性障害（例えば、I型および／またはII型）、不安障害（例えば、全般性不安障害（GAD）、社会的不安障害）、ストレス、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害（例えば、強迫性障害（OCD））]、統合失調症スペクトラム障害[例えば、統合失調症、統合失調感情障害]、痙攣障害[例えば、てんかん（例えば、てんかん発作重積状態（SE））、発作]、記憶および／または認知の障害[例えば、注意障害（例えば、注意欠陥過活動性

10

20

30

40

50

障害（ADHD））、痴呆（例えば、アルツハイマー型痴呆、ルイス体型痴呆（Lewiss body type dementia）、脳血管型痴呆）、運動障害（例えば、ハンティングトン病、パーキンソン病）、人格障害（例えば、反社会性人格障害、強迫性人格障害）、自閉症スペクトラム障害（ASD）（例えば、自閉症、シナプス変性症（synaptopathy））などの自閉症の一宿主性原因（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群）、疼痛（例えば、ニューロパシー性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛）、外傷性脳損傷（TBI）、脈管疾患（例えば、脳卒中、虚血、血管奇形）、物質乱用障害および／または離脱症候群（例えば、アヘン製剤、コカイン、および／またはアルコールの嗜癖（addiction））、ならびに耳鳴が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0191】

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

【0192】

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

20

【0193】

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

【0194】

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

【0195】

なお別の局面において、睡眠を誘導し、正常な睡眠において見られるREM睡眠のレベルを実質的に維持する方法であって、実質的な反跳不眠症が誘導されない方法が提供され、この方法は、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

30

【0196】

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

【0197】

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

40

【0198】

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

【0199】

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

【0200】

特定の実施形態において、この化合物は、被験体に慢性的に投与される。特定の実施形

50

態において、この化合物は、被験体に経口投与、皮下投与、筋肉内投与、または静脈内投与される。

【0201】

神経内分泌障害および機能不全

神経内分泌障害および機能不全を処置するために使用され得る方法が、本明細書中に提供される。本明細書中で使用される場合、「神経内分泌障害」または「神経内分泌機能不全」とは、脳に直接関連する身体のホルモン産生の不均衡によって引き起こされる種々の状態のことを指す。神経内分泌障害には、神経系と内分泌系との間の相互作用が関わる。視床下部および脳下垂体は、ホルモンの産生を制御する脳の2つの領域であるので、例えば外傷性脳損傷による、視床下部または脳下垂体への損傷は、ホルモンの産生および脳の他の神経内分泌機能に影響し得る。一部の実施形態において、神経内分泌障害または機能不全は、女性の健康障害または状態（例えば、本明細書中に記載される女性の健康障害または状態）と関連する。一部の実施形態において、女性の健康障害または状態と関連する神経内分泌障害または機能不全は、多嚢胞性卵巣症候群である。

10

【0202】

神経内分泌障害の症状としては、行動性、情動性および睡眠関連の症状、生殖機能に関連する症状、ならびに身体症状が挙げられるが、これらに限定されず、それらの症状としては、疲労、記憶不良、不安、うつ、体重増加または減少、情動不安定、集中力欠如、注意困難、性欲減退（loss of libido）、不妊、無月経、筋肉量の低下、腹部体脂肪の増加、低血圧、低心拍数、脱毛、貧血、便秘、寒冷不耐性および皮膚乾燥が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0203】

神経変性疾患および障害

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

30

40

50

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

【0204】

気分障害

気分障害、例えば臨床的うつ病、産後うつ病もしくは産後うつ、周産期うつ病、非定型うつ病、メランコリー型うつ病、心因性大うつ病、緊張性うつ病、季節性情動障害、気分変動、二重抑うつ症、抑うつ性格障害、再発性短期うつ病、小うつ病性障害、双極性障害もしくは躁うつ病性障害、慢性病状によって引き起こされるうつ病、処置抵抗性うつ病、難治性うつ病、自殺、自殺念慮または自殺行動を処置するための方法もまた、本明細書中に提供される。一部の実施形態において、本明細書中に記載の方法は、うつ病（例えば、中程度または重度のうつ病）に罹患している被験体に対して治療効果を提供する。一部の実施形態において、気分障害は、本明細書中に記載の疾患または障害（例えば、神経内分泌疾患および障害、神経変性疾患および障害（例えば、てんかん）、運動障害、振顫（例えば、パーキンソン病）、女性の健康障害または健康状態）に関連する。

【0205】

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害（MDD）、単極性うつ病、単極性障害および反復性うつ病としても知られ、低い自尊心および通常は楽しめる活動への興味または喜びの喪失を伴う広汎性および持続性の落ち込んだ気分により特徴付けられる精神障害のことを指す。臨床的うつ病を有する一部の人は、睡眠が難しく、やせて、概して動揺を感じ、被刺激性になる。臨床的うつ病は、個体がどのように感じるか、考えるかおよび振る舞うかに影響し、種々の情動的および肉体的な問題に至り得る。臨床的うつ病を有する個体は、日々の活動を行うのに苦勞することがあり、生きていく価値がないかのように感じることがある。

【0206】

周産期うつ病は、妊娠中のうつ病を指す。症状には、被刺激性、号泣、焦燥感、睡眠困難、極度の疲労（情動的および／または肉体的）、食欲の変化、集中困難、不安および／または心配の増加、乳児および／または胎児から離れたたいという感情、ならびに以前楽しかった活動への興味喪失が含まれる。

【0207】

産後うつ病（PND）は、産後うつ（PPD）とも称され、出産後の女性が罹る臨床的うつ病の一種のことを指す。症状としては、悲哀、疲労、睡眠および食習慣の変化、性的願望の低下、号泣エピソード、不安ならびに被刺激性が挙げられ得る。一部の実施形態において、PNDは、処置抵抗性うつ病（例えば、本明細書中に記載される処置抵抗性うつ病）である。一部の実施形態において、PNDは、難治性うつ病（例えば、本明細書中に記載される難治性うつ病）である。

【0208】

一部の実施形態において、PNDを有する被験体はまた、妊娠中にうつ病またはうつ病の症候を経験している。このうつ病は、本明細書中では周産期うつ病と称される。ある実施形態において、周産期うつ病を経験している被験体は、PNDを経験するリスクが高い。

【0209】

非定型うつ病（AD）は、気分反応性（例えば、逆説的快感消失（paradoxical anhedonia））および積極性、著しい体重増加または食欲亢進により特徴

10

20

30

40

50

付けられる。ADに罹患している患者は、過剰な睡眠または傾眠（睡眠過剰）、四肢重感、および認知される対人拒絶への過敏性の結果としての著しい社会的障害も有し得る。

【0210】

メランコリーうつ病は、ほとんどまたは全ての活動に対する喜びの喪失（快感消失）、楽しい刺激に反応しないこと、悲嘆もしくは喪失の気分よりも明白な抑うつ気分、過剰な体重減少、または過度の罪悪感により特徴付けられる。

【0211】

精神病性大うつ病（PMD）または精神病性うつ病とは、個体が妄想および幻覚などの精神病性の症状を経験する、大うつ病エピソード、特に、メランコリー性質の大うつ病エピソードのことを指す。

【0212】

緊張性うつ病とは、運動行動の障害および他の症状を伴う大うつ病のことを指す。個体は、口がきけなくなり、昏迷状態（stuporose）になることがあり、動けなくなるか、または目的のない運動もしくは奇異な運動を示す。

【0213】

季節性感情障害（SAD）とは、個体が秋または冬に生じ始める季節性のパターンのうつ病エピソードを有する季節性うつ病の一種のことを指す。

【0214】

気分変調とは、単極性うつ病に関連する状態のことを指し、同じ身体的および認知的な問題が、明らかである。それらは、それほど重篤ではなく、長く（例えば、少なくとも2年）続く傾向がある。

【0215】

二重うつ病とは、少なくとも2年続き、大うつ病の期間によって時々中断する、かなり抑うつの気分（気分変調）のことを指す。

【0216】

抑うつ性人格障害（DPD）とは、うつ病性の特徴を有する人格障害のことを指す。

【0217】

反復性短期うつ病（Recurrent Brief Depression）（RBD）とは、個体が1ヶ月に約1回、うつ病エピソードを有する状態のことを指し、その各エピソードは、2週間またはより短期間、典型的には、2～3日未満続く。

【0218】

小うつ病性障害または小うつ病とは、少なくとも2つの症状が2週間存在するうつ病のことを指す。

【0219】

双極性障害または躁うつ病性障害は、ハイ（high）の情動（躁病または軽躁病）およびロー（low）の情動（うつ）を含む極端な気分変動を引き起こす。躁病の期間中、個体は、異常に幸福、エネルギーッシュまたは被刺激性に感じるかまたは行動することがある。それらの個体は、結果（consequences）をほとんど無視して思慮に欠けた決断をすることが多い。通常、睡眠欲求が減少する。うつ病の期間中、号泣することがあり、他者とあまり視線を合わないことがあり、人生に対して後ろ向きの見方をすることがある。この障害を有する者の自殺のリスクは、20年間で6%超と高く、30～40%が自傷（self harm）を起こす。不安障害および物質使用障害などの他の精神衛生上の問題は、一般に双極性障害に合併する。

【0220】

慢性病状によって引き起こされるうつ病とは、がんまたは慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスなどの慢性病状によって引き起こされるうつ病のことを指す。

【0221】

処置抵抗性うつ病とは、個体がうつ病の処置を受けているが症状が改善しない状態のことを指す。例えば、抗うつ薬または心理学的（psychological）カウンセリング（精神療法）は、処置抵抗性うつ病を有する個体のうつ症状を和らげない。いくつ

10

20

30

40

50

かの症例では、処置抵抗性うつ病を有する個体は、症状を改善するが、戻ってしまう。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRIならびに二重および三重取り込み阻害薬、ならびに／または抗不安薬を含む標準的な薬理学的処置、ならびに非薬理学的処置（例えば、精神療法、電気ショック治療、迷走神経刺激および／または経頭蓋磁気刺激）に抵抗性のうつ病に罹患している患者において生じる。

【0222】

術後うつ病は、（例えば、死への直面の結果としての）外科的処置に続くうつ状態を指す。例えば、個体は、持続的な悲しみもしくは空虚感、普段楽しんでいた趣味および活動への喜びまたは興味の喪失、または持続的な無価値感もしくは絶望感を感じ得る。

【0223】

女性の健康状態または健康障害に関連する気分障害は、女性の健康状態または健康障害（例えば、本明細書中に記載のもの）に関連する（例えば、起因する）気分障害（例えば、うつ病）を指す。

【0224】

自殺傾向、希死念慮、自殺行動とは、個体が自殺を犯す傾向のことを指す。希死念慮は、自殺に関する考えまたは自殺への異常な執着に関係する。希死念慮の範囲は、例えば、瞬間的な考えから広範な考え、詳細な計画、ロールプレイング、不完全な試みまで、大きく異なる。症状としては、自殺について話すこと、自殺を犯す手段を入手すること、社会的接触を断つこと、死のことばかり考えていること、身動きが取れないまたはある状況について望みがないと感じること、アルコールまたは薬物の使用が増えること、危険なまたは自滅的なことを行うこと、二度と会えないかのように人々に別れを告げることが挙げられる。

【0225】

うつ病の症状としては、持続的な不安なまたは悲しい感情、無力な感情、無希望、悲観主義、無価値、低エネルギー、焦燥感、睡眠困難、不眠、被刺激性、疲労、運動の問題（motor challenges）、愉快的な活動または趣味への興味喪失、集中力の低下、エネルギーの低下、低い自尊心、前向きな考えまたは計画が無いこと、過剰な睡眠、過食、食欲の喪失、不眠症、自傷、自殺の考えおよび自殺の試みが挙げられる。症状の存在、重症度、頻度および持続時間は、場合によって異なり得る。うつ病の症状およびその緩和は、医師または心理学者（例えば、精神状態の検査）によって確かめられ得る。

【0226】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；96時間、84時間、72時間、60時間、48時間、24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D））の低下によって測定した場合）を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点（例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える）でのHAM-Dスコアのベースラインからの減少である。一部の実施形態において、HAM-Dスコアのベースラインからの減少は、重症（例えば、24またはそれを越えるHAM-Dスコア）から無症状（例えば、7またはそれ未満のHAM-Dスコア）までである。一部の実施形態において、ベースラインスコアは、約10～52（例えば、10超、15超、または20超；10～52、12～52、15～52、17～52、20～52、22～52）である。一部の実施形態において、ベースラインスコアは、少なくとも10、15、または20である。一部の実施形態において、処置期間終了時点のHAM-Dスコアは、約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2、1.8）である。一部の実施形態において、処理期間終了時点のHAM-Dスコアは、10未満、7未満、5未満、または3未満である。一部の実施形態において、HAM-Dスコアの減少は、ベースラインスコア約20～30（例えば、22～28、23～27、24～27、25～27、26～27）から処置期間終了時点のHAM-Dスコア約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2、1.8）である。一部の実施形態において、

10

20

30

40

50

処理期間終了時点のHAM-DスコアのベースラインHAM-Dスコアに対する減少は、少なくとも1、2、3、4、5、7、10、25、40、50、または100倍（fold）である。一部の実施形態において、ベースラインHAM-Dスコアの、処置期間終了時点のHAM-Dスコアに対する減少率は、少なくとも50%（例えば、60%、70%、80%、90%）である。一部の実施形態において、治療効果は、処理期間終了時点（例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える）でのHAM-Dスコアのベースラインからの、少なくとも10ポイント、15ポイント、または20ポイントの減少である。一部の実施形態において、治療効果は、プラセボ処置によって得られる治療効果と比較して、処理期間終了時点（例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える）でのHAM-Dスコアのベースラインからの少なくとも5ポイント、7ポイント、または10ポイントより高い減少である。

10

【0227】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；96時間、84時間、72時間、60時間、48時間、24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、モントゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の低下によって測定した場合）を提供する。モントゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために精神科医が使用する10項目の診断質問表（外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、倦怠、感情を持てないこと、悲観的思考、および自殺思考に関する）である。0～6は、正常／症状なしを示し；7～19は、軽度のうつ病を示し；20～34は、中程度のうつ病を示し；34超は、重度のうつ病を示す。一部の実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点（例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、60時間、72時間、96時間またはそれを越える）でのMADRSスコアのベースラインからの減少である。一部の実施形態において、MADRSスコアのベースラインからの減少は、重症（例えば、30またはそれを越えるMADRSスコア）から無症状（例えば、20またはそれ未満のMADRSスコア）までである。例えば、本明細書中に記載の化合物での処置に由来する総MADRSスコアのベースラインからの変化の平均は、約-15、-20、-25、-30であり、一方、プラセボでの処置に由来する総MADRSスコアのベースラインからの変化の平均は、約-15、-10、-5である。

20

30

【0228】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、エジンバラ産後うつ病質問票（EPDS）の低下によって測定した場合）を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、EPDSによって測定された改善である。

【0229】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、臨床全般印象改善尺度（CGI）の低下によって測定した場合）を提供する。一部の実施形態において、治療効果は、2またはそれ未満のCGIスコアである。

40

【0230】

一部の実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、全般性不安障害7項目尺度（GAD-7）の低下によって測定した場合）を提供する。

【0231】

不安障害

不安障害（例えば、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害）を処置する方法が本明細書中に提供される。不安障害とは、数種の異なる

50

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

【0232】

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

【0233】

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

【0234】

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

【0235】

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

【0236】

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

【0237】

女性の健康障害

女性の健康に関連する状態または障害を処置する方法が本明細書中に提供される。女性の健康に関連する状態または障害としては、婦人科系の健康および障害（例えば、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD））、妊娠に関する問題（例えば、流産、中絶）、不妊および関連障害（例えば、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、他の障

10

20

30

40

50

害および状態、ならびに女性の全体的な健康および健全に関連する問題（例えば、閉経）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0238】

女性に影響を及ぼす婦人科系の健康および障害には、月経および月経不順；尿路の健康（尿失禁および骨盤底障害が挙げられる）；ならびに細菌性膣症、膣炎、子宮頸線維、および外陰痛などの障害が挙げられる。

【0239】

月経前症候群（PMS）は、生理の1～2週間前に生じる身体症状および情動性症状を指す。症状は多様であるが、出血、気分動揺、乳房の圧痛、大食症、疲労、被刺激性、ざ瘡、およびうつ病が挙げられ得る。

【0240】

月経前不快気分障害（PMDD）は、重症型のPMSである。PMDDの症状はPMSに類似しているが、より重篤であり、労働、社会活動、および関係性を妨げ得る。PMDDの症状としては、気分動揺、抑うつ気分（*depressed mood*）または絶望感、著しい怒り、対人葛藤の増加、緊張および不安、被刺激性、通常の活動に対する興味の減退、集中困難、疲労、食欲の変化、制御不能感または困惑、睡眠の問題、身体的な問題（例えば、鼓脹、乳房圧痛、腫脹、頭痛、関節痛または筋肉痛）が挙げられる。

【0241】

妊娠に関する問題としては、受胎前ケアおよび産前ケア、妊娠損失（流産および死産）、早期分娩および早産、乳児突然死症候群（SIDS）、母乳栄養、および出生時欠損が挙げられる。

【0242】

流産は、妊娠20週以内の自発的な妊娠の終了を指す。

【0243】

中絶は、妊娠28週までに行うことができる妊娠の意図的な終了を指す。

【0244】

不妊および関連障害としては、子宮頸線維、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、および原発性卵巣機能不全が挙げられる。

【0245】

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、生殖可能年齢の女性における内分泌系障害を指す。PCOSは、女性における男性ホルモンの上昇に起因する一連の症状である。PCOSを有する多くの女性は、その卵巣上に多数の小嚢胞が発達する。PCOSの症状としては、月経不順または無月経、重い生理、過剰な体毛および顔の毛、ざ瘡、骨盤痛、妊娠困難、および肥厚した暗色の滑らかな皮膚の斑点が挙げられる。PCOSは、2型糖尿病、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、心疾患、気分障害、および子宮内膜がんが挙げられる状態に関連し得る。

【0246】

女性のみに影響を及ぼす他の障害および状態としては、ターナー症候群、レット症候群、ならびに卵巣がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【0247】

女性の全体的な健康および健全に関連する問題としては、女性に対する暴力、身体障害および固有の課題を有する女性、骨粗鬆症および骨の健康、ならびに閉経が挙げられる。

【0248】

閉経は、女性の最後の月経期から12ヶ月後を指し、月経周期の終了を示す。閉経は、代表的には、40代または50代の女性で起こる。閉経ののぼせおよび情動性症状などの身体症状は、睡眠を妨げ得るか、エネルギーを低下させ得るか、不安または悲しみまたは喪失感を引き起こし得る。閉経としては、自然閉経および外科的閉経（手術（例えば、子宮摘出術、卵巣摘出術；がん）などの事象に起因する誘導型閉経である）が挙げられる。閉経は、例えば、放射線、化学療法、または他の薬物療法によって卵巣が大きな損傷を受けた場合に誘導される。

10

20

30

40

50

【0249】

てんかん

式（I）の化合物、式（V）の化合物、もしくは式（IX）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な組成物は、本明細書中に記載される方法、例えばそれらの内容全体が本明細書中に組み込まれるWO2013/112605およびWO/2014/031792に記載されるように、例えば本明細書中に記載される障害、例えばてんかん、てんかん重積症、または発作の処置に使用され得る。

【0250】

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

10

【0251】

てんかん発生

本明細書中に記載の化合物および方法を、てんかん発生を処置または予防するために使用することができる。てんかん発生は、正常な脳がてんかん（発作が起こる慢性症状）を発症する段階的プロセスである。てんかん発生は、初期傷害によって引き起こされる神経損傷から生じる（例えば、てんかん重積持続状態）。

20

【0252】

てんかん発作重積状態（SE）

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

30

【0253】

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

40

【0254】

式（I）の化合物、式（V）の化合物、もしくは式（IX）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な組成物はまた、発作の発症の前に、CNS障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん発作重積状態、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態；非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態；全般性周期性てんかん型放電；および周期性一側性てんかん型放電を有する被験体への予防として投

50

与することができる。

【0255】

発作

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

【0256】

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

【0257】

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

【0258】

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

【0259】

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

【0260】

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

【0261】

間代発作は、同時に身体の両側が関与する、反復性の律動性攣縮である。

【0262】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0263】

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

【0264】

本明細書に記載される発作は、てんかん発作；急性反復性発作；群発性発作；連続発作；間断のない発作；持続性発作；再発性発作；てんかん重積発作、例えば、難治性痙攣性てんかん発作重積状態、非痙攣性てんかん重積発作；難治性発作；ミオクローヌス発作；強直発作；強直間代発作；単純性部分発作；複雑性部分発作；二次性全般性発作；非定型欠神発作；欠神発作；無緊張発作；良性のローランド発作；熱性発作；情動発作；焦点性発作；笑い発作；全般性発症発作；点頭痙攣；ジャックソン発作；汎発性両側性ミオクローヌス発作；多焦点性発作；新生児期発症発作；夜間発作；後頭葉発作；外傷後発作；微細発作；シルヴァン発作（Sylvan seizures）；視覚性反射発作；または離脱発作を含むことができる。一部の実施形態において、発作は、ドラベ症候群、レノッ

10

20

30

40

50

クスーガストー症候群、複合結節性硬化症、レット症候群またはPCDH19女児てんかんと関連する全身発作である。

【0265】

運動障害

運動障害を処置するための方法もまた、本明細書中に記載される。本明細書中で使用される場合、「運動障害」とは、運動過剰障害および関係する筋肉制御の異常に関連する種々の疾患および障害のことを指す。例示的な運動障害としては、パーキンソン病および振顫麻痺（特に運動緩徐によって定義される）、ジストニー、舞蹈病およびハンティングトン病、運動失調、振顫（例えば、本態性振顫）、ミオクローヌスおよび驚愕、チックおよびトゥーレット症候群、下肢静止不能症候群、スティッフパーソン症候群ならびに歩行障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0266】

振顫

本明細書中に記載される方法は、振顫を処置するために使用され得、例えば、式(I)の化合物は、例えば、小脳性振顫または企図振顫、ジストニー性振顫、本態性振顫、起立性振顫、パーキンソン振顫、生理的振顫、心因性振顫または赤核振顫(rubral tremor)を処置するために使用され得る。振顫には、遺伝性、変性および特発性の障害、例えば、それぞれウィルソン病、パーキンソン病および本態性振顫；代謝疾患（例えば、甲状腺(thyroid)－副甲状腺疾患、肝疾患および低血糖症）；末梢神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病、ルシー・レヴィ病、真性糖尿病、複合性局所性疼痛症候群に関連する）；毒素（ニコチン、水銀、鉛、CO、マンガン、ヒ素、トルエン）により誘導される障害；薬物（睡眠薬、三環系抗うつ薬(tricyclics)、リチウム、コカイン、アルコール、アドレナリン、気管支拡張薬、テオフィリン、カフェイン、ステロイド、バルプロエート、アミオダロン、甲状腺ホルモン、ピンクリスチン）により誘導される障害；ならびに心因性障害が含まれる。臨床上の振顫は、生理的振顫、疲労誘発性生理的振顫(enhanced physiologic tremor)、本態性振顫症候群（古典的本態性振顫、原発性起立性振顫ならびにタスク特異的および体位特異的振顫を包含する）、ジストニー性振顫、パーキンソン振顫、小脳性振顫、ホームズ振顫（すなわち、赤核振顫）、口蓋振顫、神経障害性振顫、中毒性または薬剤性振顫および心因性振顫に分類され得る。

【0267】

振顫は、1つまたはそれを超える身体部分（例えば、手、腕、眼、顔面、頭部、声帯ヒダ、体幹、脚）の振動または攣縮を伴い得る、不随意の、時にリズムカルな、筋肉の収縮および弛緩である。

【0268】

小脳性振顫または企図振顫は、意図的動作の後に起きる四肢のゆっくりとした広範な振顫である。小脳性振顫は、例えば、腫瘍、脳卒中、疾患（例えば、多発性硬化症、遺伝性変性障害）に起因する、小脳における病変または小脳への損傷によって引き起こされる。

【0269】

ジストニー性振顫は、持続性の不随意筋収縮がねじりおよび反復の運動ならびに／または有痛性の異常な姿勢もしくは体位を引き起こす運動障害であるジストニーを患っている個体において生じる。ジストニー性振顫は、身体の任意の筋肉に影響し得る。ジストニー性振顫は、不規則に起こり、しばしば絶対安静によって緩和し得る。

【0270】

本態性振顫または良性本態性振顫は、最も一般的なタイプの振顫である。本態性振顫は、一部では軽症かつ非進行性である場合もあり、身体の片側から始まるが3年以内に両側が影響を受けるゆっくりとした進行性である場合もある。最も頻繁に影響を受けるのは手であるが、頭部、声、舌、脚および体幹も関与し得る。振顫の頻度は、歳を取るにつれて減少し得るが、重症度は高まり得る。感情の高ぶり、ストレス、発熱、肉体疲労または低血糖が、振顫を引き起こし得、かつ／またはその重症度を高め得る。症状は、一般に、長

期に亘って発展していき、発症後に目に見えるようになり、かつ持続し得る。

【0271】

起立性振顫は、起立直後の脚および体幹に起きる速い（例えば、12 Hz 超の）リズミカルな筋収縮により特徴付けられる。痙攣は、大腿および脚に感じ、患者は、一点で起立するように求められた場合に抑え切れずに震えることがある。起立性振顫は、本態性振顫を有する患者に起こることがある。

【0272】

パーキンソン振顫は、運動を制御する脳内の構造に対する損傷によって引き起こされる。パーキンソン振顫は、パーキンソン病の前兆であることが多く、典型的には、手の「丸薬丸め」運動として見られ、おとがい、口唇、脚および体幹にも影響し得る。パーキンソン振顫の発症は、典型的には、60歳以降に開始する。運動は、片肢または身体の片側で始まり、進行して、もう片側にも及び得る。

【0273】

生理的振顫は、正常な個体に生じ得、臨床的有意性を有しない。生理的振顫は、全ての随意筋群に見られ得る。生理的振顫は、特定の薬物、アルコール離脱（alcohol withdrawal）、または甲状腺機能亢進および低血糖症を含む病状によって引き起こされ得る。この振顫は、古典的に約10 Hzの周波数を有する。

【0274】

心因性振顫またはヒステリー性振顫は、安静時または姿勢運動中もしくは活動的運動中に生じ得る。心因性振顫を有する患者は、転換性障害または別の精神医学的疾患を有し得る。

【0275】

赤核振顫は、安静時、姿勢時および意図したときに顕れ得るゆっくりとした粗大振顫により特徴付けられる。この振顫は、中脳の古典的な珍しい脳卒中において赤核に影響する状態に関連し得る。

【0276】

パーキンソン病は、ドーパミンを産生する脳の神経細胞に影響する。症状としては、筋硬直、振顫ならびに発語および歩行の変化が挙げられる。振顫麻痺は、振顫、運動緩徐、硬直および体位不安定により特徴付けられる。振顫麻痺は、パーキンソン病に見られる症状（symptoms）を共有するが、進行性の神経変性疾患ではなく症状群である。

【0277】

ジストニーは、異常であってしばしば反復性の運動または姿勢を引き起こす持続的または断続的な筋収縮により特徴付けられる運動障害である。ジストニー運動は、パターン化し得、ねじりであり得、振顫性であり得る。ジストニーは、随意運動によって惹起または悪化することが多く、筋肉の活性化のオーバーフローに関連することが多い。

【0278】

舞踏病は、典型的には肩、臀部および顔面に影響する律動性不随意運動により特徴付けられる神経障害である。

【0279】

ハンティングトン病は、脳の神経細胞を衰弱させる遺伝性疾患である。症状としては、制御不可能な運動、不器用および平衡障害が挙げられる。ハンティングトン病は、歩行、談話および嚥下を妨げ得る。

【0280】

運動失調とは、身体運動の完全制御の喪失のことを指し、指、手、腕、脚、身体、言語および眼球運動に影響し得る。

【0281】

ミオクローヌス（Myoclonus）および驚愕は、聴覚性、触覚性、視覚性または前庭性であり得る突然かつ予想外の刺激に対する反応である。

【0282】

チックは、通常突然に発症し、短い反復性であるがリズミカルでない、典型的には、正

10

20

30

40

50

常な行動を模倣し、正常な活動のバックグラウンドの範囲外で生じることが多い、不随意運動である。チックは、運動チックまたは音声チックに分類され得、運動チックは運動に関連し、音声チックは音に関連する。チックは、単純型または複合型として特徴付けられ得る。例えば、単純型運動チックは、特定の身体部分に限定されたいくつかの筋肉だけが関わっている。トゥーレット症候群は、小児期に発症する遺伝性の神経精神障害であり、複数の運動チックおよび少なくとも1つの音声チックにより特徴付けられる。

【0283】

下肢静止不能症候群は、安静時に脚を動かそうとする抗しがたい衝動により特徴付けられる神経性の感覚運動障害である。

【0284】

スティッフパーソン症候群は、通常、腰および脚が関与する、不随意の有痛性攣縮および筋肉の硬直により特徴付けられる進行性の運動障害である。典型的には、腰部の過度の脊柱前弯過度を伴う強直性歩行が生じる。典型的には、傍脊椎の体軸筋の連続的な運動単位活動のEMG記録における特徴的な異常が認められる。異型としては、限局性硬直をもたらす、典型的には脚の遠位部および足に影響する、「四肢硬直（stiff-limb）症候群」が挙げられる。

【0285】

歩行障害とは、神経筋の、関節炎の、または他の身体の変化に起因する、歩行の様式またはスタイルにおける異常（abnormality）のことを指す。歩行は、異常な歩行運動に関する体系に従って分類され、歩行には、片麻痺歩行、両麻痺歩行（diplegic gait）、神経障害性歩行、筋障害性歩行、パーキンソン病様歩行、舞蹈病様歩行、失調性歩行および感覚性歩行が含まれる。

【0286】

麻酔／鎮静

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

【0287】

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

【0288】

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

【0289】

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

【0290】

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

【0291】

深い鎮静／痛覚脱失とは、患者が容易には目覚めることができないが、繰り返しの刺激または有痛刺激の後に意図的に（有痛刺激からの反射的な撤退ではなく）応答する、薬物により誘導される意識の低下である。独立した換気機能が損なわれ得るので、この患者は

10

20

30

40

50

、患者の気道を維持するための補助を必要とし得る。自発的換気が不十分であり得る。心臓血管機能は通常、維持される。

【0292】

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

【0293】

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

【0294】

一部の実施形態において、鎮静（例えば、長期鎮静、持続的鎮静）は、ICUにおいて誘導され、そして延長された期間（例えば、1日、2日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、1か月、2か月）にわたって維持される。長期鎮静剤は、長い作用持続時間を有し得る。ICUにおける鎮静剤は、短い排泄半減期を有し得る。

【0295】

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

【実施例】

【0296】

本明細書中に記載される本発明がより充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実施例は、本明細書中に提供される本発明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。

【0297】

材料および方法

本明細書中に提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。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）が与えられる場合、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。

【0298】

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。

【0299】

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オキシステロールの調製に関して詳細

10

20

30

40

50

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。

【0300】

分取HPLCのための例示的な一般方法：カラム：Durashell。移動相：A：水、B：アセトニトリル。0分後の%B：41%、8分後の%B：71%、流量：35mL／分、検出波長：220nm。

【0301】

分析HPLCのための例示的な一般方法：移動相：A：水（10mM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2mL／分；カラム：XBridge C18、4.6×50mm、3.5μm、45℃

【0302】

SFCのための例示的な一般方法：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD（250mm×30mm、5μm）、A=超臨界CO₂、B=MeOH（0.1%NH₃-H₂O）、A：B=70：30、流量：60mL／分、カラム温度：38℃、ノズル圧力：100bar、検出波長=220nm。

【0303】

例示的なLCMS条件としては、以下が挙げられる：

【表A】

30-90AB_2MIN_E

カラム	Xtimate C18 2.1×30mm,3um	
移動相	A:水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B:アセトニトリル(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(分)	B%
	0	30
	0.9	90
	1.5	90
	1.51	30
	2	30
流量	1.2mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	50℃	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA,ELSD	

10

20

30

40

50

【表 B】

10-80AB_2MIN_E

カラム	Xtimate C18 2.1 × 30mm, 3μm	
移動相	A: 水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B: アセトニトリル(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(分)	B%
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
流量	1.2mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	50 °C	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA, ELSD	

10

20

【表 C】

30-90CD_3MIN_E

カラム	Xbrige Shield RP-18, 5μm, 2.1 × 50mm	
移動相	A: 水(1L)+NH ₃ H ₂ O(0.5mL)	
	B: アセトニトリル	
	時間(分)	B%
	0	30
	2	90
	2.48	90
	2.49	30
	3	30
流量	1.0mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	30 °C	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA, ELSD	

30

40

【0304】

TBPS 結合のステロイド阻害

5 mM GABA の存在下においてラット脳皮質膜を使用する [³⁵S] - t-ブチルピシクロホスホロチオネート (TBPS) 結合アッセイが報告されている (Gee ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkins ら、Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977-985; Lew

50

in, A. Hら, Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194)。
【0305】

簡潔には、二酸化炭素で麻酔されたSprague-Dawleyラット(200~250g)の断頭術後、速やかに皮質を取り出す。その皮質を、ガラス/テフロン(登録商標)ホモジナイザーを使用して10体積の氷冷0.32Mスクロース中でホモジナイズし、4℃、1500×gにおいて10分間遠心分離する。得られた上清を4℃、10,000×gにおいて20分間遠心分離して、P2ペレットを得る。そのP2ペレットを、200mM NaCl/50mMリン酸Na-K pH7.4緩衝液に再懸濁し、4℃、10,000×gにおいて10分間遠心分離する。この洗浄手順を2回繰り返し、ペレットを10体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート(100mL)を、3nM [³⁵S]-TBPS、および5mM GABAの存在下のジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解された試験薬物(最終0.5%)の5mLのアリコートとともにインキュベートする。このインキュベーションによって、緩衝液を含む1.0mLという最終体積が生じる。非特異的結合が、2mM非標識TBPSの存在下において測定され、それは、15~25%の範囲である。室温での90分間のインキュベーションの後、細胞回収器(Brandel)を使用するガラスファイバーフィルター(Schleicher and Schuell No. 32)での濾過によってアッセイを終了させ、氷冷緩衝液で3回すすぐ。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって測定する。各濃度について平均された各薬物に対するデータ全体の非線形カーブフィッティングを、Prism(GraphPad)を使用して行う。F検定によって平方和が有意に低い場合、完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにデータを当てはめる。同様に、F検定によって平方和が有意に低い場合、1成分阻害モデルの代わりに2成分阻害モデルにデータを当てはめる。特異的結合の50%阻害をもたらす試験化合物の濃度(IC₅₀)および阻害の最大程度(I_{max})を、データ全体に対して使用された同じモデルを用いて個々の実験について測定し、次いで、その個々の実験の平均値±SEMを計算する。ピクロトキシンは、これらの研究のためのポジティブコントロールとして働く。なぜなら、TBPS結合を強く阻害することが実証されているからである。

【0306】

様々な化合物を、インビトロにおける[³⁵S]-TBPS結合の調節因子としての潜在能力を測定するためにスクリーニングするまたはスクリーニングし得る。これらのアッセイは、上で論じられた手順に従って行われるまたは行われ得る。TBPS結合アッセイの結果を、表2に示す。

【0307】

略語

PCC:クロロクロム酸ピリジニウム; t-BuOK:カリウムtert-ブトキシド; 9-BBN:9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン; Pd(t-Bu₃P)₂:ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0); AcCl:塩化アセチル; i-PrMgCl:イソプロピルマグネシウムクロリド; TBSCl:tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン; (i-PrO)₄Ti:チタントトライソプロポキシド; BHT:2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド; Me:メチル; i-Pr:イソプロピル; t-Bu:tert-ブチル; Ph:フェニル; Et:エチル; Bz:ベンゾイル; BzCl:塩化ベンゾイル; CsF:フッ化セシウム; DCC:ジシクロヘキシルカルボジイミド; DCM:ジクロロメタン; DMAP:4-ジメチルアミノピリジン; DMP:デス・マーチン・ペルヨージナン; EtMgBr:エチルマグネシウムブロミド; EtOAc:酢酸エチル; TEA:トリエチルアミン; AlaOH:アラニン; Boc:tert-ブトキシカルボニル; Py:ピリジン; TBAF:フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム; THF:テトラヒドロフラン; TBS:tert-ブチルジメチルシリル; TMS:トリメチルシリル; TMSCF₃:(トリフルオロメチル)トリメチルシラン; Ts:ptoluenesulfonyl; Bu:ブチル; Ti(OiPr)₄:テトライソプロポキシチタン; LAH:水素化アルミニウムリチウム; LDA:リチウムジイソプロピルアミド; Li

OH・H₂O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス（2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド）；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；PE：石油エーテル；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：tert-ブトキシカルボニル；MTBE：メチルtert-ブチルエーテル；EDCI：N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩；HATU：1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] -1H-1，2，3-トリアゾロ [4，5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート。

【0308】

略語

PCC：クロロクロム酸ピリジニウム；t-BuOK：カリウムtert-ブトキシド；9-BBN：9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン；Pd（t-Bu₃P）₂：ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）；AcCl：塩化アセチル；i-PrMgCl：イソプロピルマグネシウムクロリド；TBSCl：tert-ブチル（クロロ）ジメチルシラン；（i-PrO）₄Ti：チタントetraisoプロポキシド；BHT：2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド；Me：メチル；i-Pr：イソプロピル；t-Bu：tert-ブチル；Ph：フェニル；Et：エチル；Bz：ベンゾイル；BzCl：塩化ベンゾイル；CsF：フッ化セシウム；DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド；DCM：ジクロロメタン；DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；DMP：デス・マーチン・ペルヨージナン；EtMgBr：エチルマグネシウムブロミド；EtOAc：酢酸エチル；TEA：トリエチルアミン；AlaOH：アラニン；Boc：tert-ブトキシカルボニル。Py：ピリジン；TBAF：フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム；THF：テトラヒドロフラン；TBS：tert-ブチルジメチルシリル；TMS：トリメチルシリル；TMSCF₃：（トリフルオロメチル）トリメチルシラン；Ts：p-トルエンスルホニル；Bu：ブチル；Ti（OiPr）₄：テトラisoプロポキシチタン；LAH：水素化アルミニウムリチウム；LDA：リチウムジisoプロピルアミド；LiOH・H₂O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス（2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド）；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；PE：石油エーテル；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：tert-ブトキシカルボニル；MTBE：メチルtert-ブチルエーテル；EDCI：N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩；HATU：1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] -1H-1，2，3-トリアゾロ [4，5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート。

【0309】

実施例1。化合物1および2の合成

10

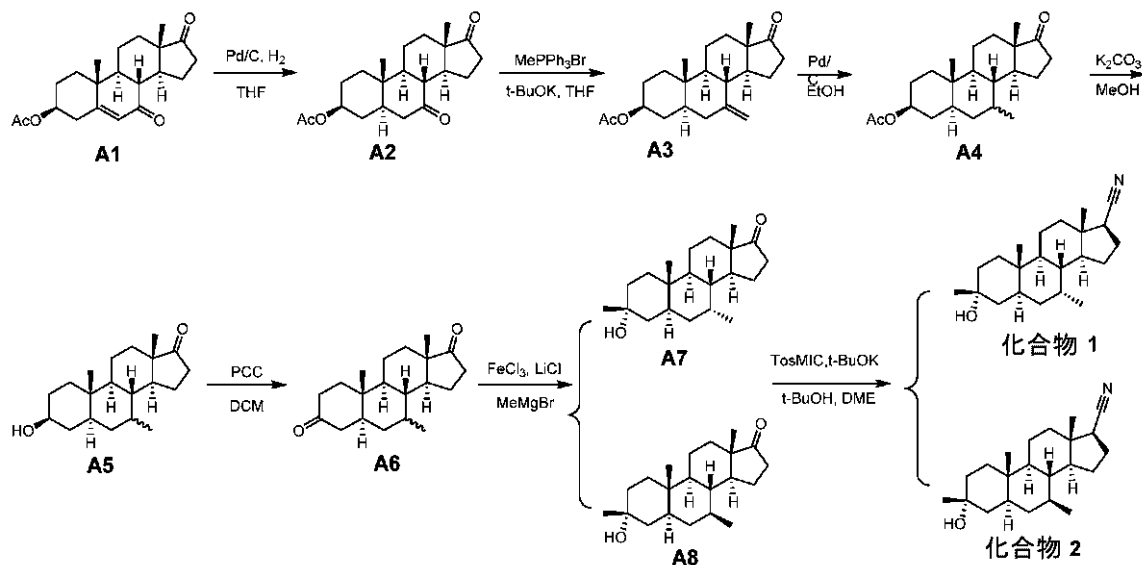
20

30

40

50

【化 8 9】



10

【0310】

工程1。A1 (100 g, 290 mmol) の THF (500 mL) 中の溶液に、Pd-C (湿, 10%, 10 g) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を減圧下で (under vacuum) 脱気し、H₂ でパージすることを3回行った。この混合物を H₂ (15 psi) 下の 25℃ 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 (500 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、A2 (98 g, 97%) を固体として得た。

20

【0311】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.73-4.62 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 5H), 1.25-1.02 (m, 6H), 0.91-0.81 (m, 3H).

【0312】

工程2。MePPh₃Br (20.6 g, 57.7 mmol, 1.0 当量) の THF (200 mL) 中の溶液に、t-BuOK (6.47 g, 57.7 mmol, 1.0 当量) を 0℃ で添加した。添加後、この反応混合物を 20℃ に加熱し、1 時間攪拌した。次いで、この混合物を A2 (20 g, 57.7 mmol, 1.0 当量) の THF (200 mL) 中の溶液に添加し、この反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl (100 mL, 10%) で処理し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を分離し、減圧中で濃縮して、生成物を粗残渣として得た。この残渣を MeOH/H₂O (400 mL, 1/1) から 20℃ で磨砕して、粗残渣を得た。この粗残渣を DCM (200 mL) に溶解し、飽和ブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、A3 (19 g, 96%) を固体として得た。

30

【0313】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 7H), 1.54-1.19 (m, 7H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 1H).

40

【0314】

工程3。A3 (19 g, 55.1 mmol) のエタノール (100 mL) 中の溶液に、Pd-C (乾燥, 10%, 2 g) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を減圧下で脱気し、H₂ でパージすることを3回行った。この混合物を、15℃ の H₂ 下で 20 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、A4 (18 g, 95%) を固体として得た。

50

【0315】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.72-4.67 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.80-1.22 (m, 15H), 1.15-1.01 (m, 4H), 0.94-0.75 (m, 8H).

【0316】

工程4。A4 (18 g, 51.9 mmol) の MeOH (200 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (28.6 g, 207 mmol) を 15℃、 N_2 下で一度に添加した。この混合物を 15℃で2時間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。水相を DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、A5 (15.2 g, 96%) を無色油状物として得た。

10

【0317】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.62-3.60 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.80-1.02 (m, 20H), 0.90-0.80 (m, 6H), 0.76-0.70 (m, 1H).

【0318】

工程5。A5 (8 g, 26.2 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、シリカゲル (11.2 g) および PCC (11.2 g, 52.6 mmol) を 25℃で添加した。この反応混合物を 25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、その濾液を減圧中で濃縮した。この粗生成物の DCM (20 mL) 中の溶液に、シリカゲル (20 g) および PE (100 mL) を添加した。25℃で30分間攪拌した後、この混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、A6 (7 g) を固体として得た。

20

【0319】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.42-2.06 (m, 8H), 1.80-1.77 (m, 4H), 1.45-1.22 (m, 8H), 1.05-0.84 (m, 10H).

【0320】

工程6。LiCl (2.05 g, 48.5 mmol, 無水物) の THF (200 mL, 無水物) 中の懸濁物を 10℃、 N_2 下で30分間攪拌した。FeCl₃ (4.11 g, 25.4 mmol, 無水物) を 10℃で添加した。−30℃に冷却した後、MeMgBr (30.8 mL, ジエチルエーテル中3M) を、−30℃で滴下により添加した。−30℃で10分間攪拌した後、A6 (7 g, 23.1 mmol) を −30℃で添加した。この混合物を −15℃で2時間攪拌し、クエン酸 (200 mL, 10%水溶液) でクエンチした。この混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 0~10/1) により精製して、A7 (1 g, 14%, Rf = 0.45 (PE/EtOAc 中)) および A8 (0.8 g, 11%, Rf = 0.40 (PE/EtOAc 中)) ならびに混合物 (4 g) を固体として得た。

30

A7:

【0321】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.48-2.41 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 5H), 1.23-1.01 (m, 8H), 0.97-0.94 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

40

【0322】

A7のC7での立体化学を、NOEにより確認した。

【0323】

A8:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 12H), 1.03-0.97 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.86-0.76 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).

50

【0324】

A8のC7での立体化学を、NOEにより確認した。

【0325】

工程7a(化合物1)。過乾燥ボトム中に、*t*-BuOH(2mL)および*t*-BuOK(703mg, 6.27mmol)を添加した。エバポレートし、N₂を充填した後、A7(200mg, 0.627mmol)のDME(1mL)中の溶液を添加した。30分後、TosMic(243mg, 1.25mmol)のDME(1mL)中の溶液を添加した。混合物は黄色になった。得られた混合物を25℃で16時間攪拌し、水でクエンチした。この混合物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。その残渣を(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物1(50mg, 24%)を固体として得た。

10

【0326】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.30-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 9H), 0.93-0.88 (m, 6H), 0.77 (s, 3H).

【0327】

LCMS Rt=1.918分(3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB—3MIN—E.M、純度100%、C₂₂H₃₄N[M+H-H₂O]⁺のMSESI計算値312、実測値312。

20

【0328】

工程7b(化合物2)。オープンで乾燥させた丸底フラスコ中に、*t*-BuOH(2mL)および*t*-BuOK(703mg, 6.27mmol)を添加した。反応器をエバポレートし、N₂を充填した。DME(1mL)中のA8(200mg, 0.627mmol)を懸濁物中に添加した。30分後、DME(1mL)中のTosMIC(243mg, 1.25mmol)を添加した。混合物は黄色になった。得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。水を添加し、この混合物を攪拌した。次いで、これを酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。その残渣を(石油エーテル:酢酸エチル=4:1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物2(13mg, 6%)を固体として得た。

30

【0329】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.26-2.17 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 5H), 1.30-1.24 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H), 1.04-0.88 (m, 8H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).

【0330】

LCMS Rt=1.939分(3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB—3MIN—E.M、純度100%、C₂₂H₃₄NO[M+H-H₂O]⁺のMSESI計算値312、実測値312。

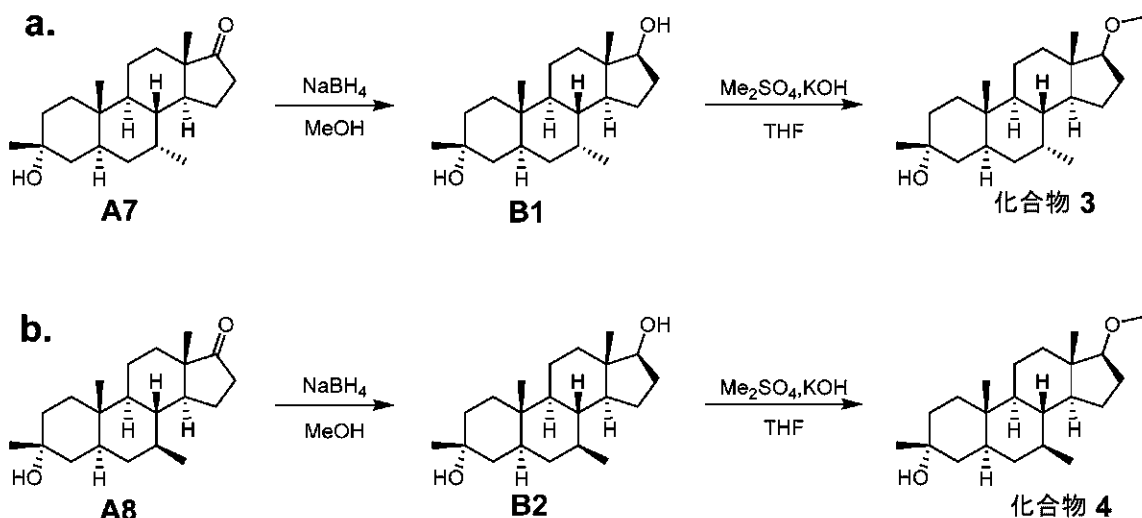
40

【0331】

実施例2。化合物3および4の合成。

50

【化 90】



【0332】

工程 1 a (B1)。A7 (200mg, 0.627mmol) の MeOH (5mL) 中の溶液に、NaBH₄ (47.2mg, 1.25mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 30 分間攪拌した後、反応物を、水 (10mL) の添加によりクエンチし、DCM (2 × 20mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、B1 (180mg, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程のために直接使用した。

【0333】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.67-3.62 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.63-1.37 (m, 11H), 1.34-1.20 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 4H), 0.90 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0334】

工程 2 a (化合物 3)。B1 (180mg, 0.561mmol) の THF (5mL) 中の溶液に、KOH (94.2mg, 1.68mmol) および Me₂SO₄ (0.282mg, 0.211mL, 2.24mmol) を 0℃ で添加した。次いで、この混合物を 25℃ に加温し、同一温度で 16 時間攪拌した。この混合物を 50mL の水でクエンチし、EtOAc (2 × 30mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 0 ~ 10 / 1) により精製して、化合物 3 (21mg, 11%) を固体として得た。

【0335】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.34 (s, 3H), 3.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 7H), 1.32-1.17 (m, 8H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.90 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0336】

LCMS Rt = 2.050 分 (3.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80AB _ 3MIN _ E. M、純度 100%、C₂₂H₃₇O [M+H-H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 317、実測値 317。

【0337】

工程 1 b (B2)。A8 (200mg, 0.627mmol) の MeOH (5mL) 中の溶液に、NaBH₄ (47.2mg, 1.25mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 30 分間攪拌した後、反応物を、水 (10mL) の添加によりクエンチし、DCM (2 × 20mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、B2 (170mg, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程

のために直接使用した。

【0338】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.62-3.56 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.58-1.38 (m, 7H), 1.33-0.99 (m, 15H), 0.94 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.84-0.77 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0339】

工程2b(化合物4)。B2(170mg, 0.530mmol)のTHF(5mL)中の溶液に、KOH(88.6mg, 1.58mmol)および Me_2SO_4 (0.266mg, 0.2mL, 2.11mmol)を0℃で添加した。次いで、この混合物を25℃に加熱し、同一温度で16時間撹拌した。この混合物を50mLの水の添加でクエンチし、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc=0~10/1)により精製して、化合物4(21mg, 11%)を固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.34 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.88 (dt, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.64-1.39 (m, 9H), 1.33-1.08 (m, 12H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.80-0.74 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

【0340】

LCMS Rt=2.079分(3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB—3MIN—E.M、純度100%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ のMS ESI計算値317、実測値317。

【0341】

実施例3。化合物5および6の合成。

10

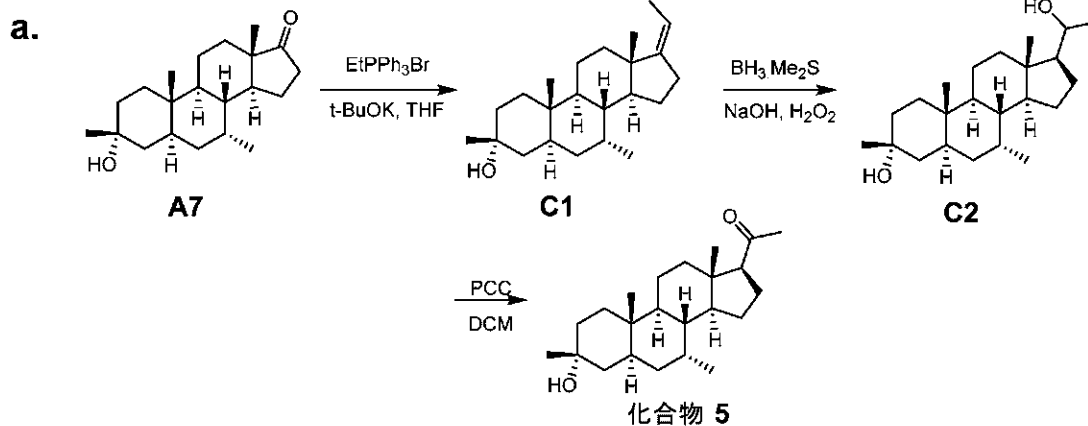
20

30

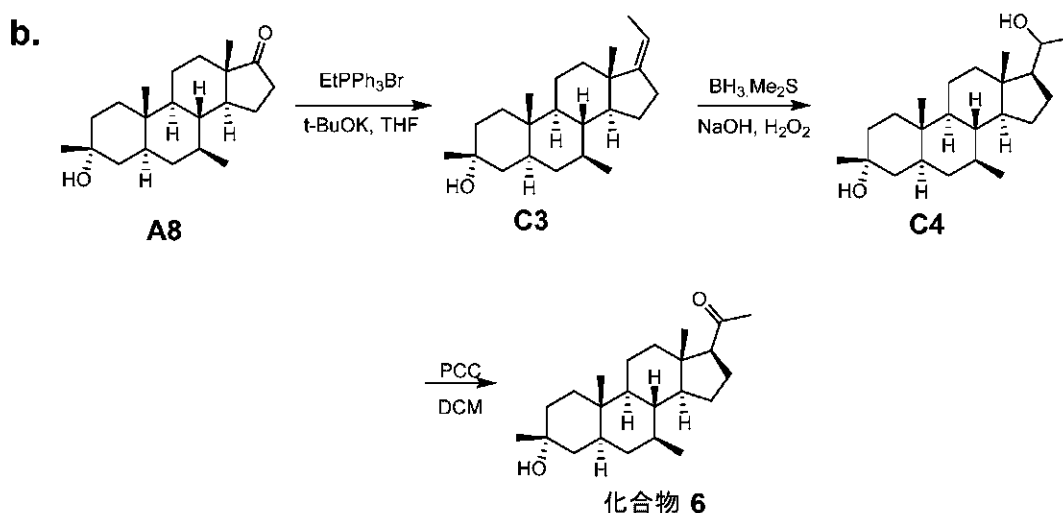
40

50

【化 9 1】



10



20

30

【0342】

工程1。PPh₃EtBr (1.91g, 5.15mmol) のTHF (10mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (0.577g, 5.15mmol) を10℃で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。40℃で30分間攪拌した後、A7 (0.55g, 1.72mmol) のTHF (2mL) 中の溶液を40℃で添加した。40℃で1時間攪拌した後、この反応混合物を20gのクラッシュアイスに注ぎ、15分間攪拌した。有機層を分離し、水相をEtOAc (2×20mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×20mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、C1 (350mg, 62%) を固体として得た。

40

【0343】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.14-5.08 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 10H), 1.40-1.08 (m, 11H), 1.07-1.03 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【0344】

工程2。C1 (200mg, 0.605mmol) のTHF (3mL) 中の溶液に、BH₃·Me₂Sの溶液 (0.605mL, 6.05mmol) を0℃で滴下により添加した。この溶液を15℃で3時間攪拌した。0℃に冷却した後、NaOH溶液 (3.62m

50

L, 2 M) を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (683 mg, 6.05 mmol, 水中30%) をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。15℃で2時間攪拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50 mL)を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して、粗生成物(180 mg)を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0345】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77-3.66 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 8H), 1.32-1.06 (m, 19H), 0.91 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

10

【0346】

工程3。C3 (180 mg, 0.516 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、シリカゲル(222 mg) およびPCC (222 mg, 1.03 mmol) を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮した。粗生成物のDCM (20 mL) 中の溶液に、シリカゲル(20 g) およびPE (100 mL) を添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、化合物5 (29 mg, 16%) を固体として得た。

【0347】

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 5H), 1.39-1.12 (m, 12H), 1.04-1.01 (m, 1H), 0.92 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

【0348】

LCMS Rt = 2.150分 (3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB—3 MIN—E. M、純度100%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ のMS ESI 計算値329、実測値329。

【0349】

30

工程4。PPh₃EtBr (1.21 g, 3.27 mmol) のTHF (10 mL) 中の懸濁物に、*t*-BuOK (0.366 g, 3.27 mmol) を10℃で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。40℃で30分間攪拌した後、A8 (0.35 g, 1.09 mmol) のTHF (2 mL) 中の溶液を40℃で添加し、反応混合物を40℃で1時間攪拌した。この反応混合物を20 gのクラッシュアイスに注ぎ、15分間攪拌した。有機層を分離し、水相をEtOAc (2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、C3 (140 mg, 39%) を固体として得た。

【0350】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.12 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, 7H), 1.34-1.18 (m, 12H), 0.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 1H), 0.72 (s, 3H).

40

【0351】

工程5。C3 (120 mg, 0.363 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3-\text{Me}_2\text{S}$ の溶液 (0.363 mL, 3.63 mmol) を0℃で滴下により添加した。この溶液を15℃で3時間攪拌した。0℃に冷却した後、NaOH溶液 (2.17 mL, 2 M) を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (410 mg, 3.63 mmol, 水中30%) をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。得られた溶液を15℃で2時間攪拌した。次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50 mL)を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。

50

合わせた有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 ($2 \times 20 \text{ mL}$)、ブライン (20 mL) で洗淨し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して、粗生成物 (100 mg) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0352】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 3.76-3.64 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 8H), 1.28-1.17 (m, 17H), 0.95 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.82-0.74 (m, 2H), 0.71 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

【0353】

工程6。C4 (100 mg , 0.286 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、シリカゲル (123 mg) およびPCC (123 mg , 0.572 mmol) を 25°C で添加した。この反応混合物を 25°C で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧により濃縮した。粗生成物のDCM (20 mL) 中の溶液に、シリカゲル (20 g) およびPE (100 mL) を添加した。この混合物を 25°C で30分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、化合物6 (13 mg , 13%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 2.48 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.16-2.09 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.40-1.14 (m, 13H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)

【0354】

LCMS Rt = 2.184分 (3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB—3MIN—E.M、純度100%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ のMS ESI 計算値329、実測値329。

【0355】

実施例4。化合物7、8、9、および10の合成。

10

20

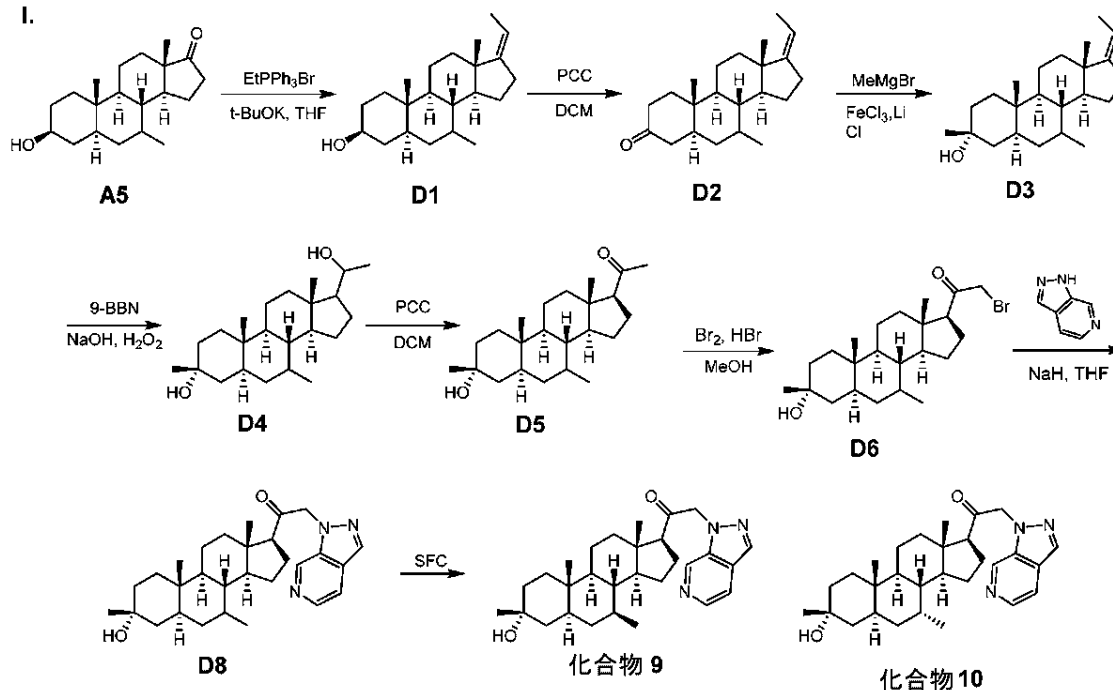
30

40

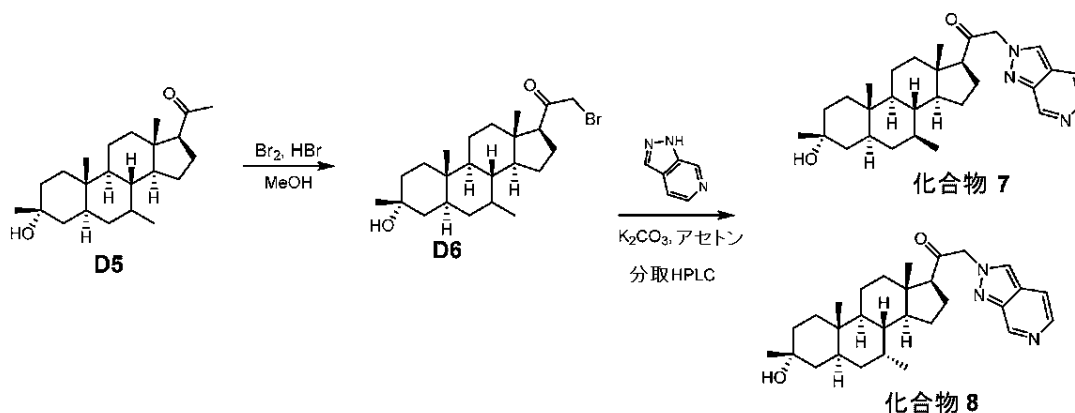
50

【化 9 2】

I.



II.



【 0 3 5 6 】

実施例 13。化合物 7 および 8 の合成。

パート I

【 0 3 5 7 】

工程 1。PPh₃EtBr (72.7 g, 196 mmol) の THF (200 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (21.9 g, 196 mmol) を 10℃ で添加した。懸濁物は暗赤色になった。40℃ で 30 分間攪拌した後、A5 (20 g, 65.6 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を 40℃ で添加し、この反応混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を 200 g のクラッシュアイスに注ぎ、15 分間攪拌した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、D1 (19.5 g, 94%) を固体として得た。

【 0 3 5 8 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20-5.01 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 2.48-2.15 (m, 3H), 1.89-1.52 (m, 8H), 1.52-1.09 (m, 7H), 1.09-0.93 (m, 5H), 0.93-0.70 (m, 11H).

【 0 3 5 9 】

工程 2。D 1 (10 g, 31.5 mmol) の無水 DCM (100 mL) 中の溶液に、シリカゲル (10 g) および PCC (13.5 g, 63.0 mmol) を添加した。この混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、D 2 (6.6 g, 67%) を固体として得た。

【0360】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20-5.08 (m, 1H), 2.49-2.15 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.72-1.19 (m, 10H), 1.19-0.95 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 6H).

【0361】

工程 3。窒素雰囲気下において、無水 THF (100 mL) を 10℃に冷却し、無水 LiCl (3.54 g, 83.6 mmol) を一度に添加した。この混合物を 30 分間攪拌して透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl₃ (7.44 g, 45.9 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに 30 分間攪拌した。この反応混合物を -35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3M, 55.6 mL, 167 mmol) を、内部温度を -35℃と -30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を -30℃で 30 分間攪拌した。D 2 (6.6 g, 20.9 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を一度に添加した。内部温度を -20℃にし、-15℃と -20℃との間に 2 時間保持した。この反応混合物を氷冷 HCl 水溶液 (1M, 200 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL)、NaOH 水溶液 (10%, 2×200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、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 = 20/1~20/1) により精製して、D 3 (6.5 g, 94%) を無色油状物として得た。

【0362】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 2.42-2.11 (m, 3H), 1.90-1.40 (m, 16H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.10-0.81 (m, 10H), 0.81-0.69 (m, 3H).

【0363】

工程 4。D 3 (6 g, 18.1 mmol) の THF (85 mL) 中の溶液に、9-BBN 二量体 (13.2 g, 54.3 mmol) を添加した。この混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。0℃に冷却した後、この反応混合物に、エタノール (10.3 mL, 181 mmol) および NaOH (36.1 mL, 5M, 181 mmol) を非常にゆっくりと添加した。添加後、H₂O₂ (18.1 mL, 181 mmol, 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 15℃未満に維持した。得られた溶液を 75℃で 1 時間攪拌した。この混合物を冷却し、水 (100 mL) に添加した。水相を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、D 4 (5.9 g, 粗製) を無色油状物として得、これを精製せずに次の工程のために直接使用した。

【0364】

工程 5。D 4 (5.9 g, 16.9 mmol) の DCM (100 mL) 中の懸濁物に、シリカゲル (3 g) および PCC (5.45 g, 25.3 mmol) を 15℃で添加した。この混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキ (filtrated cake) を DCM (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、D 5 (4.3 g, 不純) を固体として得た。

【0365】

工程 6。D 5 (500 mg, 1.44 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (57.4 mg, 0.29 mmol, 水中 40%) および Br₂ (337 mg, 2.15 mmol) を 25℃で添加した。この混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。この混合

10

20

30

40

50

物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、 EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、D6 (480 mg, 粗製) を淡黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0366】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97-3.86 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 6H), 1.54-1.43 (m, 5H), 1.35-1.23 (m, 5H), 1.21-1.15 (m, 5H), 0.96-0.79 (m, 4H), 0.77-0.58 (m, 7H).

【0367】

工程7。 1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (139 mg, 1.17 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、NaH (89.5 g, 2.24 mmol, 60%) を分割して 25 °C で添加した。この混合物を 60 °C で 10 分間攪拌した。次いで、THF (10 mL) 中の D6 (480 mg, 1.12 mmol) をこの溶液に滴下により添加した。この混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層 (organic layer) をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 0 / 1) により精製して、D7 および D8 の混合物 (290 mg, 粗製) を固体として得た。

【0368】

工程8 (化合物9 および 10)。D8 (290 mg, 0.62 mmol) を SFC (カラム: OD (250 mm × 30 mm, 10 μm))、勾配: 40 ~ 40% B (A = 0.1% NH_3 / H_2O 、B = EtOH)、流量: 80 mL / 分) により精製して、純粋な化合物9 (48 mg, 16%) および純粋な化合物10 (18 mg, 6%) を固体として得た。

【0369】

化合物9:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.68-7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 11H), 1.23-1.09 (m, 7H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.96-0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

【0370】

LCMS R_t = 0.885 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_2 MIN_E、純度 100%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 464、実測値 464。

【0371】

SFC R_t = 1.785 分 (3 分間のクロマトグラフィー)、OD-H_3 UM_3_5_40_4 ML_3 MIN、純度: 100%。

【0372】

化合物10:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.39-8.28 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69-7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.34-5.17 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.96-1.71 (m, 4H), 1.47-1.13 (m, 15H), 1.07-0.81 (m, 7H), 0.73 (s, 6H).

【0373】

LCMS R_t = 0.908 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_2 MIN_E、純度 98%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 464、実測値 464。

【0374】

SFC R_t = 2.132 分 (3 分間のクロマトグラフィー)、OD-H_3 UM_3

— 5 — 40 — 4 mL — 3 MIN、純度：99%。

【0375】

パートII

工程1。D5 (500mg, 1.44mmol) のMeOH (10mL) 中の溶液に、HBr (57.4mg, 0.288mmol, 水中40%) およびBr₂ (229mg, 1.46mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10mL) によりクエンチし、水 (20mL) で処理し、EtOAc (2×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、D6 (500mg, 粗製) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

10

【0376】

工程2 (化合物7および8)。D6 (500mg, 1.17mmol) およびK₂CO₃ (323mg, 2.34mmol) のアセトン (3mL) 中の混合物に、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (1.45mg, 1.22mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で12時間攪拌した。この混合物を水 (50mL) に注ぎ、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC分離 (カラム：Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm)、勾配：28~58%B (A=0.1% HCl、B=ACN)、流量：30mL/分)、次いで、SFC (カラム：OJ (250mm×30mm, 10μm)、勾配：35~35%B (A=0.1% NH₃H₂O、B=EtOH)、流量：80mL/分) により精製して、化合物8 (15mg, 収率75%) を固体として得、化合物7 (5mg, 収率25%) を固体として得た。

20

【0377】

化合物7：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 5.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.37-1.13 (m, 14H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.74-0.71 (m, 6H).

30

【0378】

LCMS Rt=2.406分 (in) (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB. l cm、純度99.3%、C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺のMS ESI計算値464、実測値464。

【0379】

化合物8：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.65-1.36 (m, 10H), 1.27-1.12 (m, 7H), 1.04 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

40

【0380】

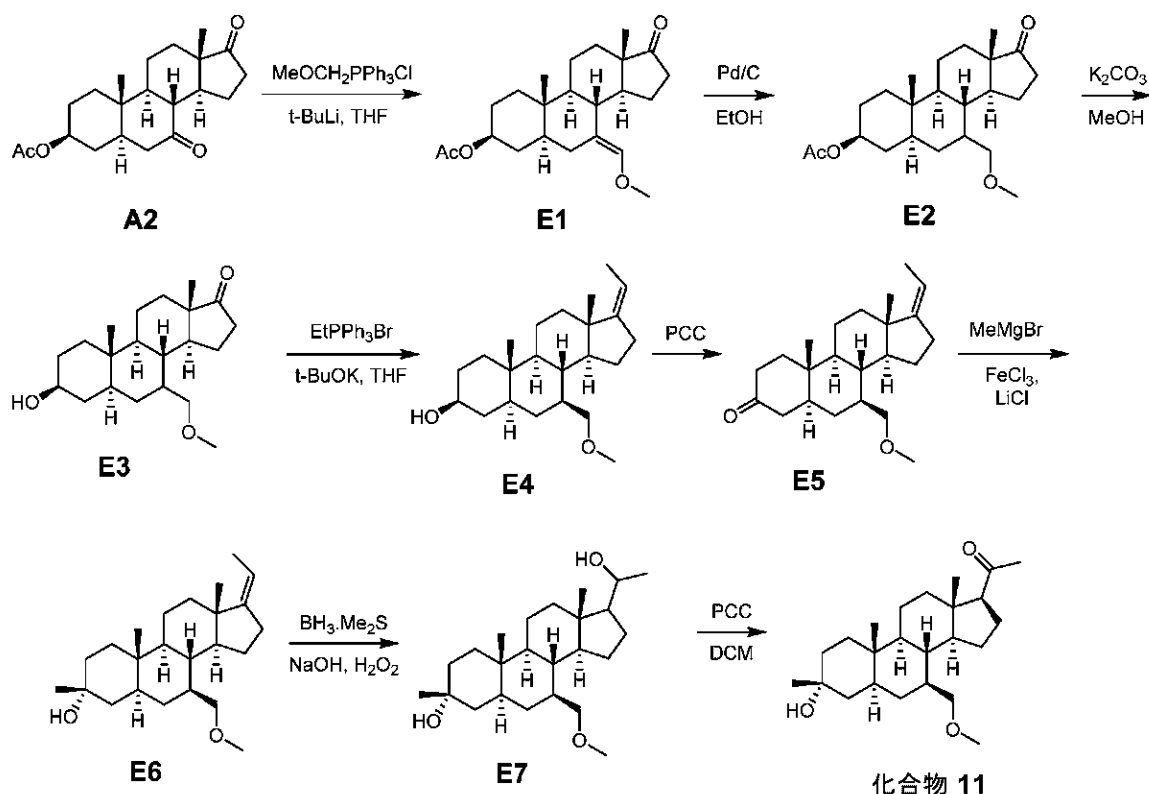
LCMS Rt=2.358分 (in) (4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB. l cm、純度99.7%、C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺のMS ESI計算値464、実測値464。

【0381】

実施例5。化合物11の合成。

50

【化 9 3】



【0382】

工程 1。クロロ (メトキシメチル) トリフェニルホスホラン (19.7 g, 57.7 mmol) の THF (200 mL) 中の溶液に、*t*-BuLi (44.3 mL, 57.7 mmol, *n*-ヘキサン中 1.3 M) を -10°C で添加し、添加後、この反応混合物を 1 時間撹拌した。次いで、この混合物を THF (200 mL) 中の A2 (20 g, 57.7 mmol) に 0°C で添加し、この反応混合物を 15°C で 2 時間撹拌した。この混合物を NH_4Cl (100 mL, 10%) で処理し、EtOAc (2×200 mL) を添加した。有機相を分離し、減圧中で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、E1 (5 g, 23%) を固体として得た。

【0383】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.31-1.98 (m, 8H), 1.80-1.38 (m, 6H), 1.38-1.19 (m, 4H), 1.19-0.80 (m, 9H).

【0384】

工程 2。E1 (5 g, 13.3 mmol) の MeOH (50 mL) 中の溶液に、Pd-C (乾燥, 10%, 1 g) を N_2 下で添加した。この懸濁物を減圧下で脱気し、 H_2 でパージすることを 3 回行った。この混合物を H_2 (15 psi) 下の 15°C で 16 時間撹拌して、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、EtOH (3×20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、E2 (3.8 g, 76%) を固体として得た。

【0385】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.78-4.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 5H), 1.85-1.60 (m, 7H), 1.60-1.18 (m, 8H), 1.18-0.91 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 7H).

【0386】

工程 3。E2 (3.8 g, 10.0 mmol) の MeOH (50 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (5.52 g, 40.0 mmol) を 15°C 、 N_2 下で一度に添加した。この混合物を 15°C で 2 時間撹拌した。水 (20 mL) を添加した。水相を DCM (3×20 mL

）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、E3（ 3 g ， 90% ）を固体として得た。

【0387】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 3.68-3.51 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.70-1.46 (m, 5H), 1.46-1.12 (m, 7H), 1.12-0.91 (m, 1H), 0.91-0.70 (m, 7H).

【0388】

工程4。PPh₃EtBr（ 11.5 g ， 31.2 mmol ）のTHF（ 50 mL ）中の懸濁物に、*t*-BuOK（ 3.5 g ， 31.2 mmol ）を 10°C で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。 40°C で1時間攪拌した後、E3（ 3.5 g ， 10.4 mmol ）のTHF（ 20 mL ）中の溶液を 40°C で添加し、この反応混合物を 40°C で16時間攪拌した。この混合物に飽和 NH_4Cl 溶液（ 20 mL ）を添加し、EtOAc（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を分離し、水相をEtOAc（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、E4（ 1.5 g ， 42% ）を固体として得た。

【0389】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.49 (m, 8H), 1.49-1.11 (m, 6H), 1.11-0.75 (m, 14H).

【0390】

E4のC7での立体化学を、NOEにより確認した。

【0391】

工程5。E4（ 1.5 g ， 4.32 mmol ）のDCM（ 30 mL ）中の懸濁物に、シリカゲル（ 2 g ）およびPCC（ 1.86 g ， 8.64 mmol ）を 15°C で添加した。この混合物を 15°C で2時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、フラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、粗生成物E5（ 1.3 g ， 87% ）を固体として得た。

【0392】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 5.19-5.10 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.45-2.15 (m, 7H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.62-1.25 (m, 7H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.80 (m, 5H).

【0393】

工程6。窒素雰囲気下において、無水THF（ 20 mL ）を 10°C に冷却し、無水LiCl（ 589 mg ， 13.9 mmol ）を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌して透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl_3 （ 1.24 g ， 7.65 mmol ）を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を -35°C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド（ 9.26 mL ， 27.8 mmol ，ジエチルエーテル中3M）を、内部温度を -35°C と -30°C との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を -30°C で30分間攪拌した。THF（ 20 mL ）中のE5（ 1.2 g ， 3.48 mmol ）を一度に添加した。内部温度を -20°C にし、 -15°C と -20°C との間に2時間保持した。この反応混合物を氷冷 HCl 水溶液（ 1 M ， 20 mL ）に注ぎ、EtOAc（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を水（ 20 mL ）、 NaOH 水溶液（ 10% ， $2 \times 20 \text{ mL}$ ）およびブライン（ 20 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、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 = $20/1 \sim 5/1$ ）により精製して、E6（ 1 g ， 80% ）を固体として得た。

【0394】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19-5.10 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.62-1.40 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 13H), 1.01-0.82 (m, 6H), 0.72 (s, 3H).

【0395】

工程7。E6 (1 g, 2.77 mmol) のTHF (15 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ の溶液 (2.77 mL, 27.7 mmol, THF 中 10 M) を 0°C で滴下により添加した。この溶液を 15°C で3時間攪拌した。 0°C に冷却した後、NaOH 溶液 (16.6 mL, 2 M) を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (2.76 mL, 27.7 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10°C 未満に維持した。得られた溶液を 15°C で2時間攪拌した。次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20 mL) を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2×10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して、E7 (0.9 g, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

【0396】

工程8。E7 (0.9 g, 1.37 mmol) のDCM (20 mL) 中の懸濁物に、シリカゲル (1 g) および PCC (1.02 g, 4.74 mmol) を 15°C で添加した。この混合物を 15°C で2時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM (2×20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製し、DCM/n-ヘキサン (2 mL/20 mL) から 15°C で再結晶させて、化合物 11 (130 mg, 14%) を固体として得た。

【0397】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45-3.38 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.35-1.15 (m, 10H), 0.94-0.82 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

【0398】

LCMS Rt = 1.134 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__2 MIN__E、純度 87%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ の MS ESI 計算値 359、実測値 359。

【0399】

HPLC Rt = 4.54 分 (8 分間のクロマトグラフィー)、30-90__AB__1.2 mL__E. met、純度：100%。

【0400】

実施例 6。化合物 12 の合成。

10

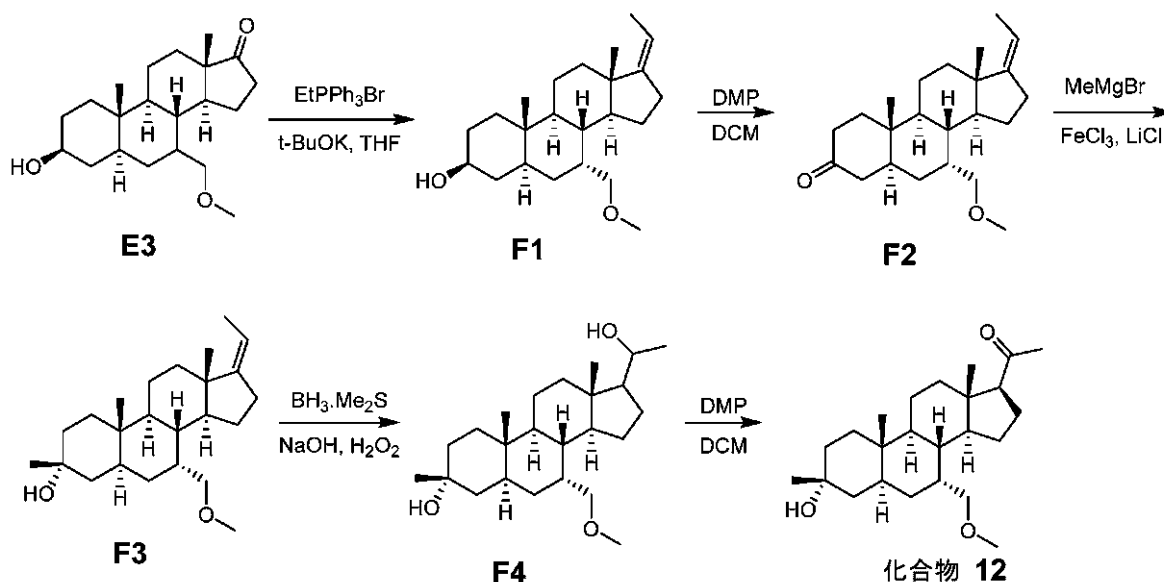
20

30

40

50

【化 9 4】



10

【0 4 0 1】

工程 1。PPh₃EtBr (26.5 g, 71.6 mmol) の THF (100 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (8.03 g, 71.6 mmol) を 10℃ で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。40℃ で 1 時間撹拌した後、E3 (8 g, 23.9 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を 40℃ で添加し、この反応混合物を 40℃ で 16 時間撹拌した。この混合物に飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) および EtOAc (2×30 mL) を添加した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、F1 (2.1 g, 25%) を無色油状物として得た。

20

【0 4 0 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.89-1.50 (m, 8H), 1.50-1.22 (m, 9H), 1.10-0.82 (m, 11H).

30

【0 4 0 3】

F1 の C7 での立体化学を、NOE により確認した。

【0 4 0 4】

工程 2。F1 (2 g, 5.77 mmol) の DCM (50 mL) 中の溶液に、DMP (4.87 g, 11.5 mmol) を添加した。その後、この反応物を 15℃ で 30 分間撹拌した。この反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL) を添加し、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、F2 (1.95 g, 98%) を固体として得た。

40

【0 4 0 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19-5.10 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.46-2.15 (m, 7H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.78-1.50 (m, 9H), 1.50-1.21 (m, 4H), 1.05-1.12 (m, 4H), 0.89 (s, 3H).

【0 4 0 6】

工程 3。窒素雰囲気下において、無水 THF (10 mL) を 10℃ に冷却し、無水 LiCl (958 mg, 22.6 mmol) を一度に添加した。この混合物を 30 分間撹拌して透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl₃ (2.01 mg, 12.4 mmol) を

50

一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を -35°C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド(15.0 mL, 45.2 mmol, ジエチルエーテル中3 M)を、内部温度を -35°C と -30°C との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を -30°C で30分間攪拌した。F2(1.95 g, 5.65 mmol)のTHF(10 mL)中の溶液を一度に添加した。内部温度を -20°C にし、 -15°C と -20°C との間に2時間保持した。この反応混合物を氷冷HCl水溶液(1 M, 20 mL)に注ぎ、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)、NaOH水溶液(10%, 2×20 mL)、およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、F3(1.6 g, 79%)を固体として得た。
【0407】

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19-5.10 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 8H), 1.55-1.40 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.20-0.95 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.79 (s, 3H).

【0408】

工程3。F3(1.6 g, 4.43 mmol)のTHF(25 mL)中の溶液に、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ の溶液(4.43 mL, 44.3 mmol, THF中10 M)を 0°C で滴下により添加した。この溶液を 15°C で3時間攪拌した。 0°C に冷却した後、NaOH溶液(26.5 mL, 53.1 mmol, 2 M)を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (4.42 mL, 44.3 mmol, 水中30%)をゆっくりと添加し、内部温度を 10°C 未満に維持した。得られた溶液を 15°C で2時間攪拌した。次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20 mL)を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2×10 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して、F4(1.66 g, 粗製)を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0409】

工程4。F4(1.66 g, 4.4 mmol)のDCM(50 mL)中の溶液に、DM P(3.73 g, 8.80 mmol)を 15°C で添加した。この反応物を 15°C で10分間攪拌した。この反応混合物に飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50 mL)を添加し、DCM(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液(3×20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=15/1~10/1)により精製して、化合物12(0.85 g, 不純)を固体として得た。化合物12(0.2 g, 不純)をMeCN(15 mL)から 15°C で再結晶させて、化合物12(150 mg, 48%)を固体として得た。

30

【0410】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58-3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 4H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.45-1.20 (m, 12H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

40

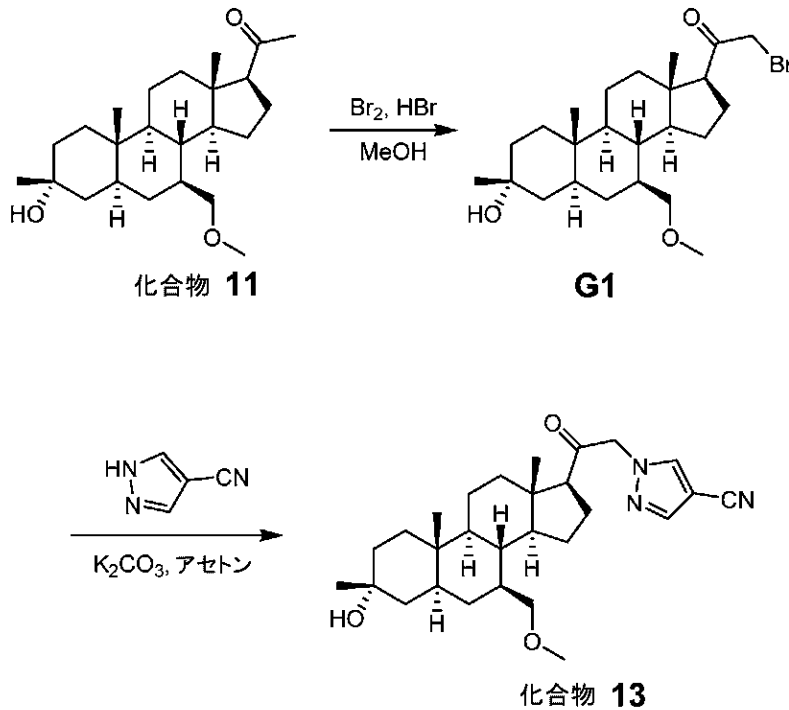
【0411】

LCMS Rt=1.126分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__2 MIN__E、純度100%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ のMS ESI計算値359、実測値359。

【0412】

実施例7。化合物13の合成。

【化 9 5】



10

20

【0 4 1 3】

工程 1。化合物 11 (300mg, 0.796mmol) の MeOH (10mL) 中の溶液に、HBr (31.7mg, 0.159mmol, 水中 40%) および Br₂ (131mg, 0.835mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) および水 (20mL) の添加によりクエンチした。この混合物を EtOAc (2×20mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、G1 (400mg) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0 4 1 4】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.87 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 5H), 2.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 5H), 1.38-1.19 (m, 12H), 0.91-0.82 (m, 1H), 0.74-0.64 (m, 6H)。

【0 4 1 5】

工程 2。G1 (60mg, 0.131mmol) および K₂CO₃ (36.2mg, 0.262mmol) のアセトン (5mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (18.2mg, 0.196mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、H₂O (50mL) で処理した。この混合物を EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により 2 回精製して、化合物 13 (15mg, 25%) を固体として得た。

【0 4 1 6】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 4H), 2.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 8H), 1.32-1.21 (m, 10H), 1.11 (s, 1H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

【0 4 1 7】

30

40

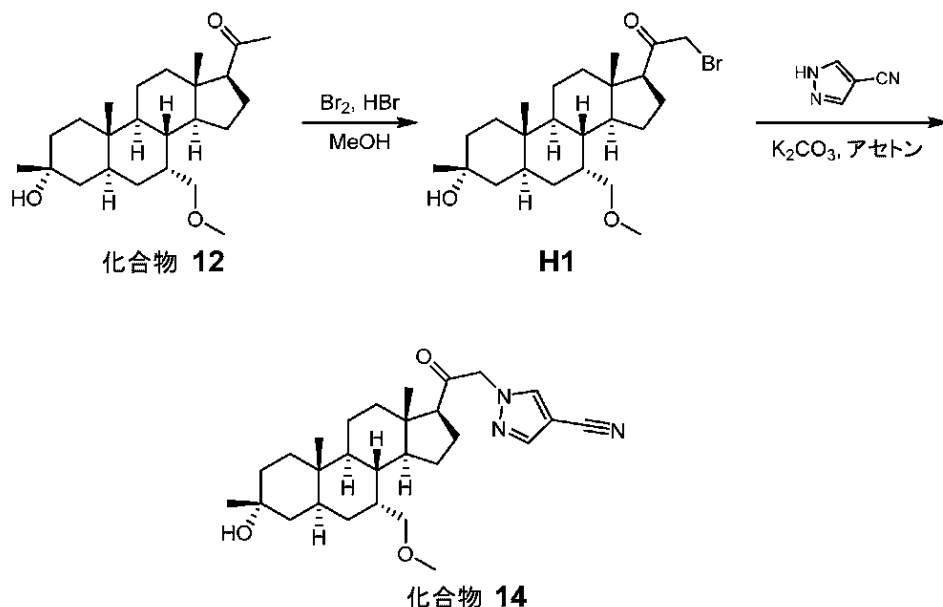
50

LCMS Rt=1.054分(in)(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_2MIN_E.M.lcm、純度100%、 $C_{28}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値468、実測値468。

【0418】

実施例8。化合物14の合成。

【化96】



10

20

【0419】

工程1。化合物12(700mg, 1.85mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、HBr(74mg, 0.370mmol, 水中40%)およびBr₂(304mg, 1.94mmol)を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、この混合物を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)および水(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、H1(900mg)を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

30

【0420】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.92-3.88 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 5H), 1.40-1.17 (m, 12H), 0.91 (s, 1H), 0.79-0.75 (m, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0421】

工程2。H1(80mg, 0.175mmol)およびK₂CO₃(48.3mg, 0.350mmol)のアセトン(5mL)中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(24.3mg, 0.262mmol)を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で16時間攪拌し、H₂O(50mL)で処理し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、化合物14(23mg, 28%)を固体として得た。

40

【0422】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 5.04-4.86 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.59 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.45-1.23 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

50

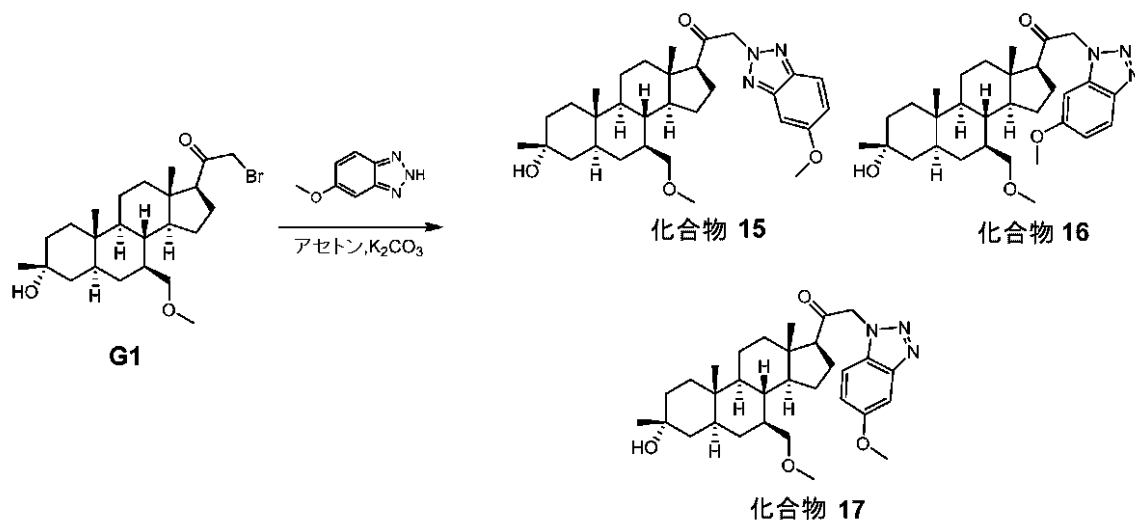
【0423】

LCMS Rt=2.901分(in)(4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB.lcm、純度100%、 $C_{28}H_{40}N_3O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ のMSESI計算値450、実測値450。

【0424】

実施例9。化合物15、16、および17の合成。

【化97】



【0425】

G1(200mg, 0.439mmol)のアセトン(5mL)中の溶液に、5-メトキシ-2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(98.1mg, 0.658mmol)を、その後、 K_2CO_3 (121mg, 0.878mmol)を25℃で添加した。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌し、水(20mL)で処理し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機溶液をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、純粋でない化合物15(50mg)を得た。この純粋でない化合物15を分取HPLC分離(カラム:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm)、勾配:65~95%B(A=水(0.05% HCl)-ACN、B=ACN)、流量:25mL/分)により精製して、化合物15(18mg, 8%)を固体として得;化合物16および化合物17の混合物(100mg, 粗製)を得た。化合物16および化合物17の混合物(100mg, 粗製)をSFC分離(カラム:OJ(250mm×30mm, 5μm))、勾配:40~40%B(A=0.1% NH_3H_2O 、B=EtOH)、流量:60mL/分)により精製して、化合物16(33mg, 14%)を固体として得、化合物17(16mg, 7%)を固体として得た。

【0426】

化合物15:

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.50-5.39 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 5H), 1.46-1.12 (m, 14H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0427】

LCMS Rt=3.240分(4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB.lcm、純度100%、 $C_{31}H_{46}N_3O_4$ $[M+H]^+$ のMSESI計算値524、実測値524。

【0428】

化合物 16 :

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.40-5.29 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 4H), 2.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.28-2.09 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 7H), 1.42-1.20 (m, 11H), 1.13 (s, 1H), 0.92-0.87 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

【0429】

LCMS $R_t = 3.025$ 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB. l cm、純度 100%、 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 524、実測値 524。

10

【0430】

化合物 17 :

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 5.43-5.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.63 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 7H), 1.43-1.20 (m, 11H), 1.12 (s, 1H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.74 (s, 6H)

【0431】

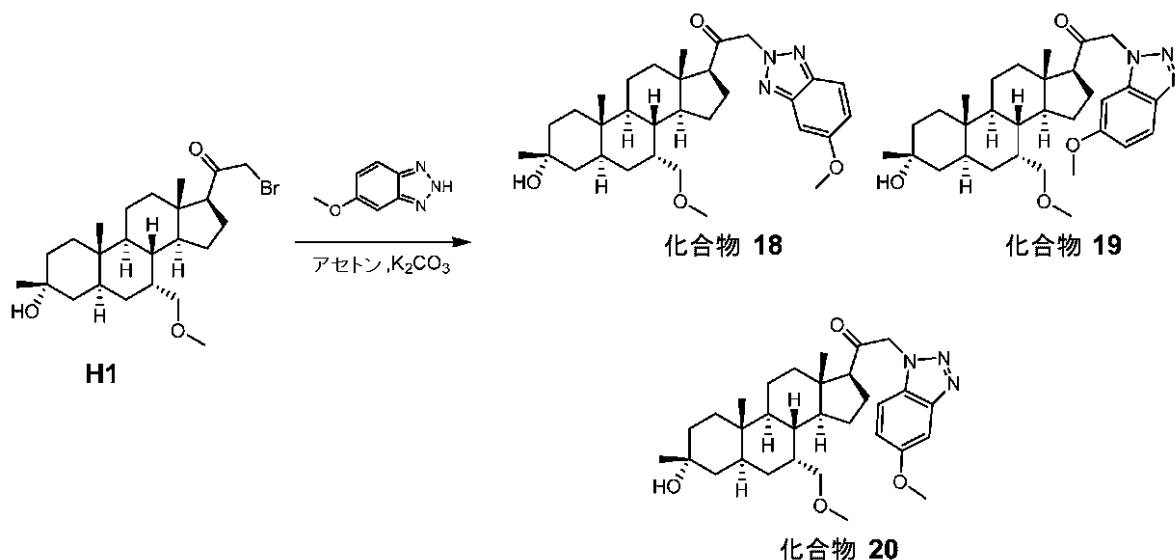
LCMS $R_t = 3.033$ 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB. l cm、純度 100%、 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 524、実測値 524。

20

【0432】

実施例 10。化合物 18、19、および 20 の合成。

【化 98】



30

40

【0433】

H1 (200 mg, 0.439 mmol) のアセトン (5 mL) 中の溶液に、5-メトキシ-2H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (98.1 mg, 0.658 mmol) を、その後、 K_2CO_3 (121 mg, 0.878 mmol) を 25°C で添加した。得られた反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌し、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、化合物 18 (10 mg, 4%) を固体として得、化合物 19 および化合物 20 の混合物 (100 mg, 粗製) を得た。化合物 19 およ

50

び化合物20の混合物をSFC分離（カラム：OD（250mm×30mm，5μm））、勾配：40～40%B（A=0.1%NH₃H₂O、B=EtOH）、流量：50mL／分）により精製して、化合物19（32mg，13%）を固体として得、化合物20（27mg，12%）を固体として得た。

【0434】

化合物18：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.71 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.48-5.38 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 1.53-1.41 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 12H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)

10

【0435】

LCMS Rt=3.215分（4.0分間のクロマトグラフィー）、10-80AB．lcm、純度100%、C₃₁H₄₆N₃O₄ [M+H]⁺のMS ESI計算値524、実測値524。

【0436】

化合物19：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.37-5.28 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.13-2.070 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.55-1.27 (m, 12H), 1.21 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.94 (s, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

20

【0437】

LCMS Rt=2.344分（3.0分間のクロマトグラフィー）、10-80AB．lcm、純度96.15%、C₃₁H₄₆N₃O₄ [M+H]⁺のMS ESI計算値524、実測値524。

【0438】

化合物20：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

30

【0439】

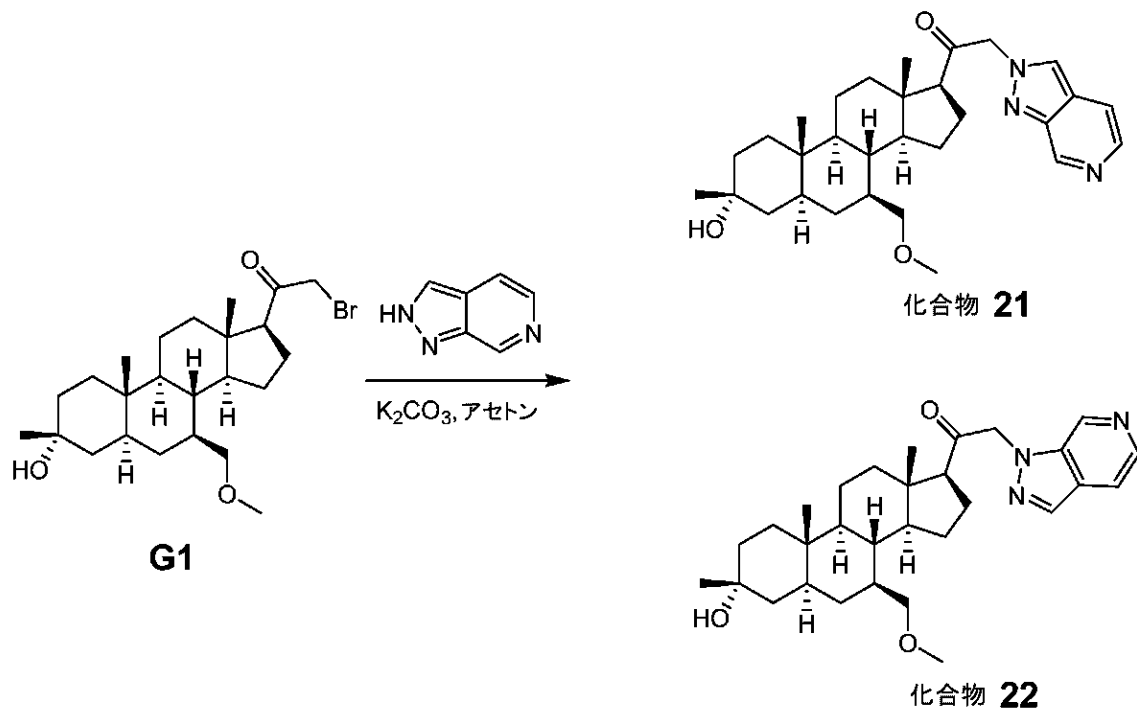
LCMS Rt=1.095分（2.0分間のクロマトグラフィー）、30-90AB—2MIN—E—M、純度100%、C₃₁H₄₆N₃O₄ [M+H]⁺のMS ESI計算値524、実測値524。

【0440】

実施例11。化合物21および22の合成。

40

【化 9 9】



10

20

【0 4 4 1】

G1 (150 mg, 0.329 mmol) および 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (41 mg, 0.345 mmol) のアセトン (3 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (26.1 g, 0.658 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 10 時間攪拌した後、この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μm)、勾配: 30 ~ 60% B (A = 0.1% HCl、B = ACN)、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物 22 (3 mg, 不純) を固体として得、化合物 21 (20 mg, 不純) を得た。化合物 21 (20 mg, 不純) をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 30% の EtOAc) により精製して、化合物 21 (9 mg, 6%) を固体として得た。

30

【0 4 4 2】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.36-5.20 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.45-1.22 (m, 12H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H), 0.73 (s, 6H).

40

【0 4 4 3】

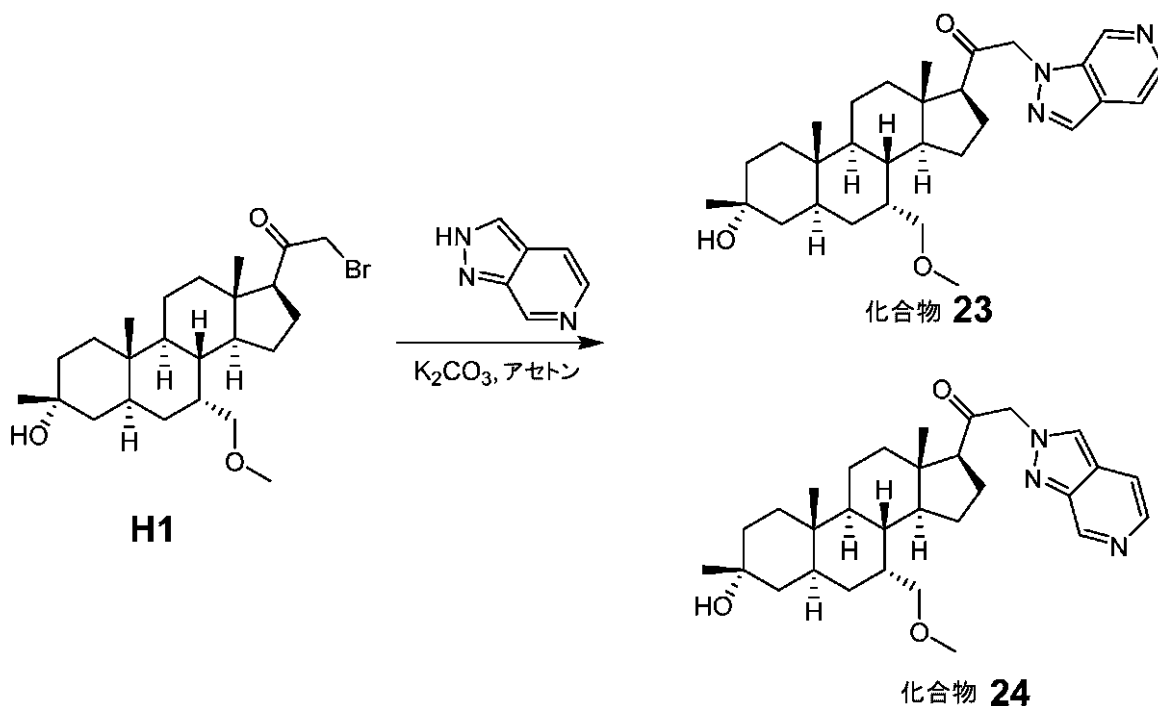
LCMS Rt = 1.771 分 (3.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度 100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 494、実測値 494。

【0 4 4 4】

実施例 12。化合物 23 および 24 の合成。

50

【化100】



10

20

【0445】

H1 (150 mg, 0.329 mmol) および K_2CO_3 (90.9 mg, 0.658 mmol) のアセトン (3 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (41 mg, 0.345 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 12 時間攪拌した後、この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm)、勾配: 35~65% B (A=0.1% HCl、B=ACN)、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物 23 (50 mg, 31%) を固体として得、化合物 24 (20 mg, 不純) を得た。化合物 24 (20 mg, 不純) を SFC 分離 (カラム: AD (250 mm×30 mm、10 μm)、勾配: 45~45% B (A=0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 、B=EtOH)、流量: 80 mL/分) により精製して、化合物 24 (8 mg, 5%) を固体として得た。

30

【0446】

化合物 23:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 5.23-5.30 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 13H), 1.21 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

40

【0447】

LCMS Rt=2.290 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度 99.1%、 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 494、実測値 494。

【0448】

化合物 24:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1

50

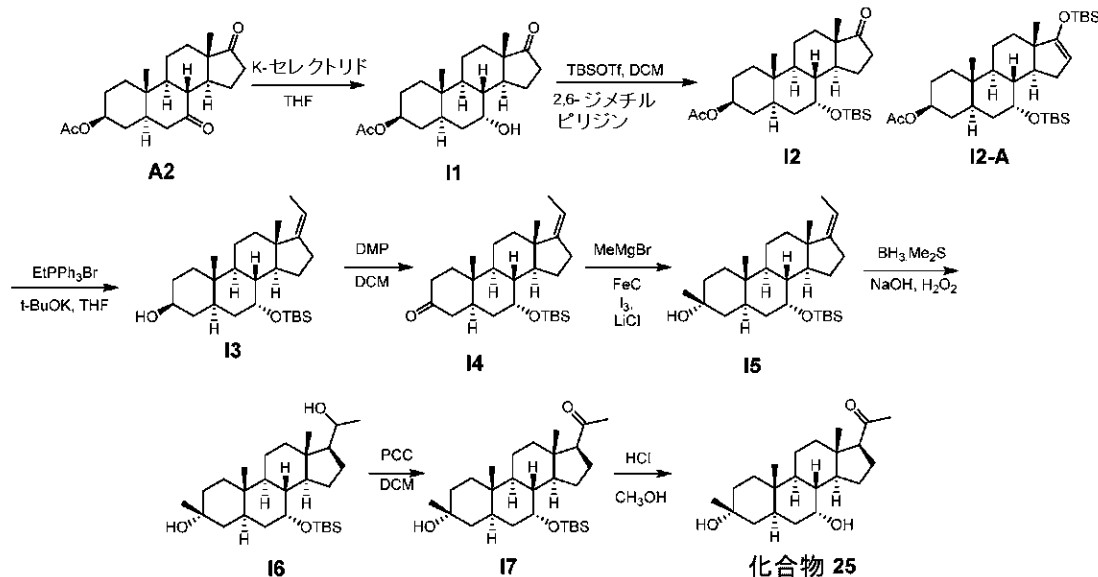
H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).
【0449】

LCMS $R_t = 2.155$ 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度 100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 494、実測値 494。

【0450】

実施例 13。化合物 25 の合成。

【化 101】



【0451】

工程 1。A2 (20 g, 57.7 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、K-セレクトリド (57.7 mL, 57.7 mmol, THF 中 1 M) を -70°C で滴下により添加した。この反応混合物を -70°C で 2 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL) にて -20°C でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、I1 (12.5 g, 62%) を固体として得た。

【0452】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75-4.65 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 1H), 1.98-1.40 (m, 15H), 1.40-1.08 (m, 7H), 1.08-0.78 (m, 6H).

【0453】

工程 2。I1 (12 g, 34.4 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、TBSOTf (11.8 mL, 51.6 mmol) および 2,6-ジメチルピリジン (7.37 g, 68.8 mmol) を 15°C で一度に添加した。この混合物を 15°C で 7 時間還流した。次いで、飽和 NH_4Cl (50 mL) をこの反応混合物に添加した。水相を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラム (PE 中 0~5% の EtOAc) により精製して油状物として I2 (8.35 g, 粗製) を得、I2-A の別のバッチ (7.5 g, 粗製, I2-A/I2 = 1/1) と合わせ、これを次の工程のために直接使用した。

【0454】

工程 3。PPh₃EtBr (37.8 g, 102 mmol) の THF (100 mL) 中

10

20

30

40

50

の懸濁物に、 $t\text{-BuOK}$ (11.4 g, 102 mmol) を 10°C で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。 40°C で1時間攪拌した後、 I2 (15.85 g, 粗製, I2-A を含有) の THF (20 mL) 中の溶液を 40°C で添加し、この反応混合物を 40°C で16時間攪拌した。この混合物に、飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) および EtOAc (60 mL) を添加した。有機層を分離し、水相を EtOAc ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン ($2 \times 20\text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 $0 \sim 20\%$ の EtOAc) により精製して、 I3 (10 g, 粗製) を無色油状物として得た。

【0455】

工程4。 I3 (12 g, 27.7 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、 DMP (23.4 g, 55.4 mmol) を、その後、 H_2O (2.48 mg, 0.138 mmol) を添加した。この反応混合物を 15°C で30分間攪拌した。この反応混合物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL) を添加し、 DCM ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 20\text{ mL}$) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 $0 \sim 10\%$ の EtOAc) により精製して、 I4 (6 g, 50%) を固体として得た。

【0456】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.00 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.48-1.97 (m, 10H), 1.80-1.35 (m, 8H), 1.35-1.11 (m, 2H), 1.11-0.80 (m, 18H), 0.02 (s, 6H).

【0457】

工程5。窒素雰囲気下において、無水 THF (20 mL) を 15°C に冷却し、無水 LiCl (2.35 g, 55.6 mmol) を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌して透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl_3 (4.94 g, 30.5 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を -35°C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M, 37.0 mL, 111 mmol) を、内部温度を -35°C と -30°C との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を -30°C で30分間攪拌した。 THF (20 mL) 中の I4 (6 g, 13.9 mmol) を一度に添加した。内部温度を 15°C にし、この反応混合物を2時間攪拌した。この反応混合物を氷冷 HCl 水溶液 (1 M, 20 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、 NaOH 水溶液 (10%, $2 \times 20\text{ mL}$) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 $0 \sim 5\%$ の EtOAc) により精製して、 I5 (3.5 g, 56%) を固体として得た。

【0458】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.00 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.41-2.00 (m, 4H), 1.80-1.49 (m, 7H), 1.49-1.25 (m, 7H), 1.25-1.08 (m, 6H), 1.08-0.81 (m, 14H), 0.81-0.69 (m, 4H), 0.05-0.01 (m, 6H).

【0459】

工程6。 I5 (3.5 g, 7.83 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (7.83 mL, 10 M, 78.3 mmol) を 0°C で滴下により添加した。得られた溶液を 15°C で3時間攪拌した。 0°C に冷却した後、 NaOH 水溶液 (46.9 mL, 93.9 mmol, 2 M) を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (7.84 mL, 78.3 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10°C 未満に維持した。得られた溶液を 15°C で1時間攪拌した。次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20 mL) を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物を EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 ($2 \times 10\text{ mL}$)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、 I6 (3.4 g, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した

。

【0460】

工程7。I6 (3.4 g, 7.31 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、DMP (6.19 g, 14.6 mmol) を、その後、H₂O (2.62 mg, 0.146 mmol) を添加した。この反応混合物を15℃で30分間攪拌した。この反応混合物に、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) および飽和Na₂S₂O₃水溶液 (10 mL) を添加した。この混合物をDCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、I7 (2.2 g, 65%) を固体として得た。

10

【0461】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83-3.80 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.21-1.90 (m, 6H), 1.78-1.49 (m, 9H), 1.49-1.09 (m, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.73 (s, 3H), 0.58 (s, 3H), 0.06-0.01 (m, 6H).

【0462】

工程8。I7 (1.80 g, 3.88 mmol) のCH₃OH (50 mL) 中の溶液に、濃HCl (0.966 mL, 12 M) を15℃、N₂下で添加した。この混合物を15℃で16時間攪拌した。この混合物に飽和NaHCO₃ (5 mL) を添加し、20分間攪拌した。水相をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得、これをフラッシュカラム (PE中0~70%のEtOAc) により精製して、化合物25 (1.20 g, 不純) を固体として得た。純粋でない化合物25 (600 mg, 不純) を、ヘキサン (30 mL) を用いて68℃で磨砕して、化合物25 (510 mg, 64%) を固体として得た。

20

【0463】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (brs, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.85-1.58 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.45-1.14 (m, 15H), 0.75 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

【0464】

LCMS Rt=0.893分 (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C₂₂H₃₃O [M+H-2H₂O]⁺のMS ESI計算値313、実測値313。

30

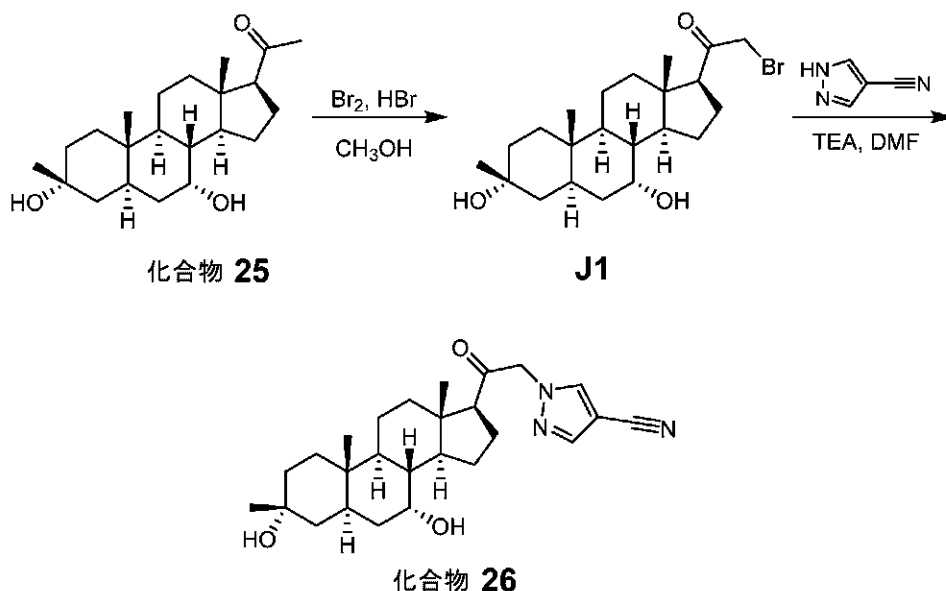
【0465】

実施例14。化合物26の合成。

40

50

【化 1 0 2】



10

【0 4 6 6】

工程 1。化合物 25 (497 mg, 1.42 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (57.2 mg, 0.284 mmol, 水中 40%) および Br₂ (230 mg, 1.75 mmol) を 15℃ で添加した。15℃ で 4 時間攪拌した後、この混合物を NaHCO₃ (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、J1 (600 mg, 粗製) を固体として得た。

20

【0 4 6 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.86 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.40-2.05 (m, 3H), 2.05-1.57 (m, 6H), 1.55-1.13 (m, 16H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.65-0.55 (m, 3H).

30

【0 4 6 8】

工程 2。TEA (35.2 mg, 0.348 mmol) および 1H-ピラゾール-4-カーボン (12.9 mg, 0.139 mmol) の DMF (5 mL) 中の懸濁物に、J1 (50 mg, 0.116 mmol) を 25℃、N₂ 下で添加した。この混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を濃縮して、淡黄色固体を得た。この固体を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 53% ~ 83% B; 勾配時間 (分): 9.5) により精製して、化合物 26 (22 mg, 43%) を固体として得た。

【0 4 6 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.05-1.56 (m, 7H), 1.48-1.15 (m, 17H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

40

【0 4 7 0】

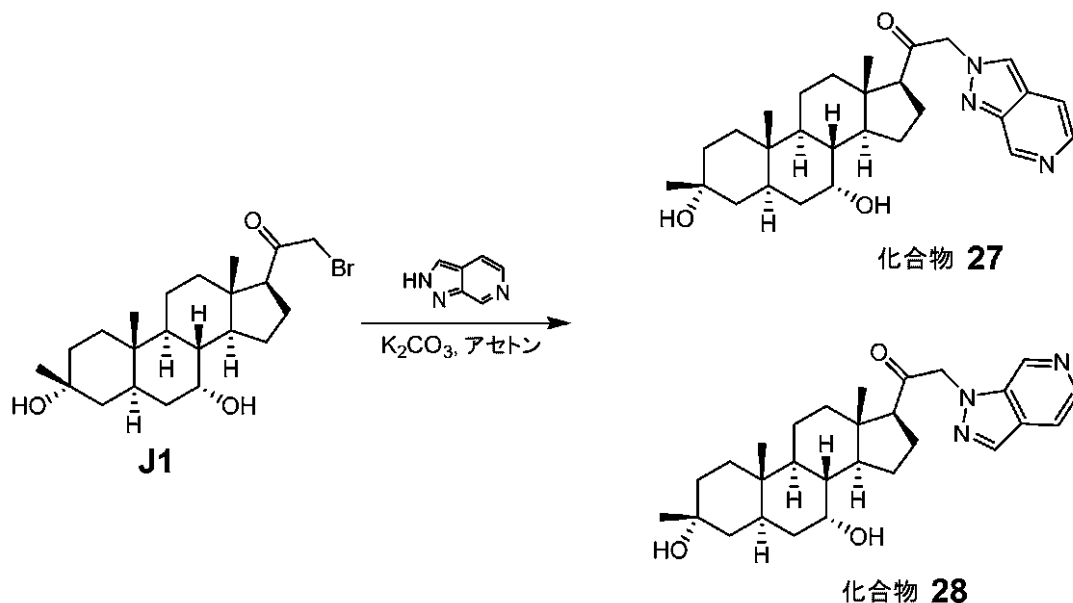
LCMS Rt = 0.828 分 (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度 100%、C₂₆H₃₄N₃O [M+H-2H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 404、実測値 404。

【0 4 7 1】

実施例 15。化合物 27 および 28 の合成。

50

【化 103】



2H-ピラゾロ[3,4-c]py (125mg, 1.05mmol) および K_2CO_3 (193mg, 1.40mmol) のアセトン (10mL) 中の懸濁物に、J1 (300mg, 0.701mmol) を 15℃、 N_2 下で添加した。この混合物を 15℃で 16 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮して固体を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25mm×5μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 16%~41% B; 勾配時間 (分): 9.5) により精製して、化合物 27 (8.00mg, 2%) を固体として得、化合物 28 (6.00mg, 2%) を固体として得た。

【0472】

化合物 27:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.33-1.72 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 19H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

【0473】

LCMS Rt=0.725 分 (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度 100%、 $C_{28}H_{40}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 466、実測値 466。

【0474】

化合物 28:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.33-1.68 (m, 7H), 1.50-1.18 (m, 18H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

【0475】

LCMS Rt=0.748 分 (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度 100%、 $C_{28}H_{40}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 466、実測値 466。

【0476】

実施例 16。化合物 29 の合成。

10

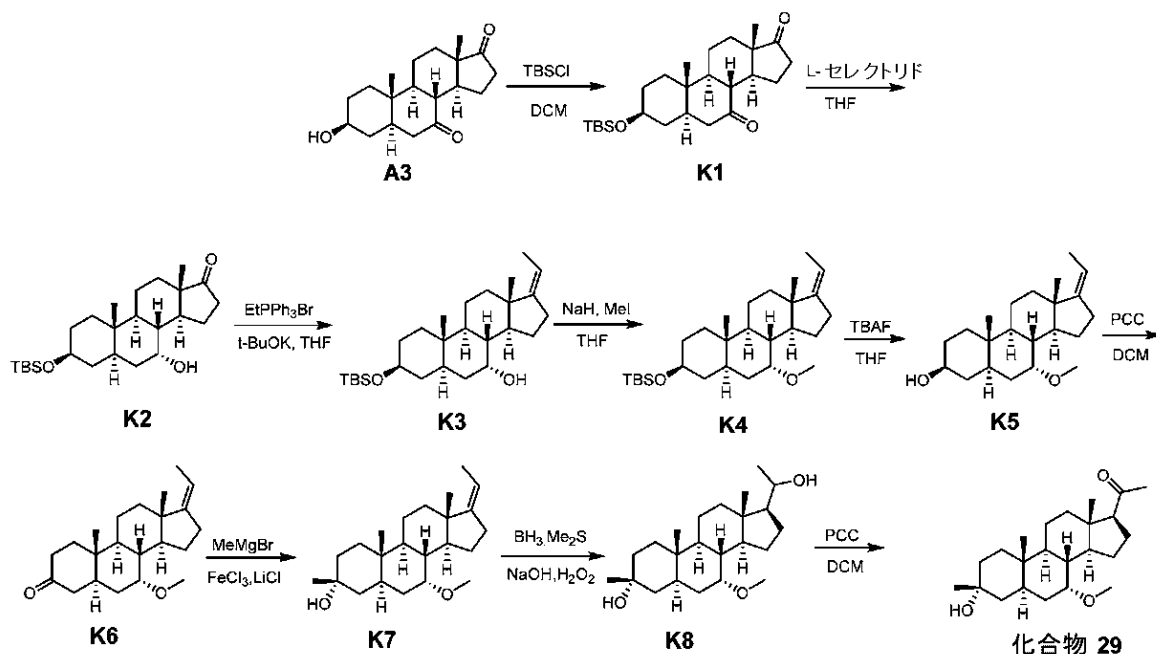
20

30

40

50

【化104】



10

【0477】

工程1。A3 (82 g, 269 mmol) のDCM (500 mL) 中の溶液に、イミダゾール (27.4 g, 403 mmol) およびTBSCl (60.7 g, 403 mmol) を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をMeOH (500 mL) から磨砕して、K1 (102 g, 91%) を固体として得た。

【0478】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62-3.50 (m, 1H), 2.65-2.29 (m, 4H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.26-0.93 (m, 5H), 0.92-0.80 (m, 12H), 0.04 (s, 6H).

【0479】

工程2。K1 (25 g, 59.7 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、L-セレクトリド (65.6 mL, THF中1M, 65.6 mmol) を-70℃、 N_2 下で添加した。この反応混合物を-70℃で5時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) によりクエンチした。この混合物をEtOAc (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、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 = 30/1 ~ 3/1) により精製して、K2 (16 g, 粗製) を固体として得た。

【0480】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.86-1.43 (m, 11H), 1.42-1.13 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 1H), 0.93-0.79 (m, 15H), 0.044 (s, 6H).

【0481】

工程5。EtPPh₃Br (39.3 g, 106 mmol) のTHF (100 mL) 中の溶液に、*t*-BuOK (11.8 g, 106 mmol) を25℃、 N_2 下で添加した。この反応混合物を25℃で0.5時間攪拌した。K2 (15 g, 35.6 mmol) をこの反応混合物に N_2 下で添加した。この反応混合物を50℃で5時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) によりクエンチした。この混合物をEtOAc (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 30/1 ~ 10/1) により精製して、K3 (5.5 g, 36%) およびK

20

30

40

50

3 (6 g, 粗製) を固体として得た。

【0482】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19-5.05 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 2.45-2.17 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 10H), 1.51-1.23 (m, 10H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 12H), 0.83-0.78 (m, 3H), 0.07-0.02 (m, 6H).

【0483】

工程6。K3 (5 g, 11.5 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、NaH (2.28 g, 60%, 57.4 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を0℃、 N_2 下で0.5時間攪拌した。MeI (44 g, 309 mmol) をこの反応混合物に0℃で添加した。この反応混合物を40℃で20時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (30 mL) でクエンチし、20分間攪拌した。水相をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、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 = 50/1~10/1) により精製して、K4 (1.8 g, 35%) を固体として得た。

【0484】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.07 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.41-2.12 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 10H), 1.49-1.15 (m, 9H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.97-0.77 (m, 15H), 0.05 (s, 6H).

【0485】

工程7。K4 (1.8 g, 4.02 mmol) のTHF (30 mL) 中の溶液に、TB AF (12 mL, THF中1M, 12.0 mmol) を25℃で添加し、この反応混合物を40℃で15時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、水相をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を水 (40 mL) から80℃で磨砕して、K5 (1.6 g, 粗製) を固体として得た。

【0486】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13-5.03 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.40-2.10 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 14H), 1.35-1.14 (m, 5H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.86-0.81 (m, 6H).

【0487】

工程8。K5 (1.3 g, 3.90 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、シリカゲル (4 g) およびPCC (1.68 g, 7.8 mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で3時間攪拌した。この混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、固体をEtOAc/DCM (30/30 mL) で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1~1/1) により精製して、K6 (1 g, 78%) を固体として得た。

【0488】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.16-5.07 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 4H), 2.48-2.09 (m, 6H), 2.09-1.87 (m, 3H), 1.78-1.10 (m, 14H), 1.00 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0489】

工程9。窒素雰囲気下において、無水THF (30 mL) を10℃に冷却し、無水LiCl (508 mg, 12.0 mmol) を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌して、透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl_3 (1.07 g, 6.64 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を-35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (8.03 mL, エーテル中3M, 24.1 mmol) を、内部温度を-35℃と-30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を-30℃で30分間攪拌した。THF (10 mL) 中のK6 (1 g, 3.02 mmol) を一度に添加した。内部温度を-20℃にし、-15℃と-20℃との間に2

10

20

30

40

50

時間保持した。この反応混合物を氷冷HCl水溶液（1M，50mL）に注ぎ、EtOAc（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を水（50mL）、NaOH水溶液（10%，2×100mL）およびブライン（100mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、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=20/1～2/1）により精製して、K7（800mg，77%）を固体として得た。

【0490】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17-5.07 (m, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.42-2.15 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.35-1.14 (m, 10H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

10

【0491】

工程10。K7（0.8g，2.3mmol）のTHF（25mL）中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ （2.3mL，THF中10M，23mmol）を0℃、 N_2 下でゆっくりと添加した。この反応混合物を25℃で12時間攪拌した。この混合物を0℃に冷却した後、NaOH溶液（7.66mL， H_2O 中3M，23.0mmol）をこの混合物に非常にゆっくりと添加した。添加が完了した後、 H_2O_2 （2.6g，30%）をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。この混合物を25℃で2時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc（3×150mL）で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（40mL）、ブライン（50mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過した。濾液を減圧中で濃縮して、K8（650mg，粗製）を固体として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0492】

工程11。K8（0.65g，1.78mmol）のDCM（20mL）中の溶液に、シリカゲル（1.71g）およびPCC（0.765g，3.56mmol）を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で4時間攪拌した。この溶液を濾過し、その濾過ケーキ（filter cake）をEtOAc（10mL）で洗浄した。この溶液を濾過し、その濾過ケーキをEtOAc（30mL）で洗浄した。この溶液を真空中で（in vacuo）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=50/1～1/1）により精製して、化合物29（0.12g，19%）を固体として得た。

【0493】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 5H), 1.56-1.35 (m, 7H), 1.32-1.11 (m, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

30

【0494】

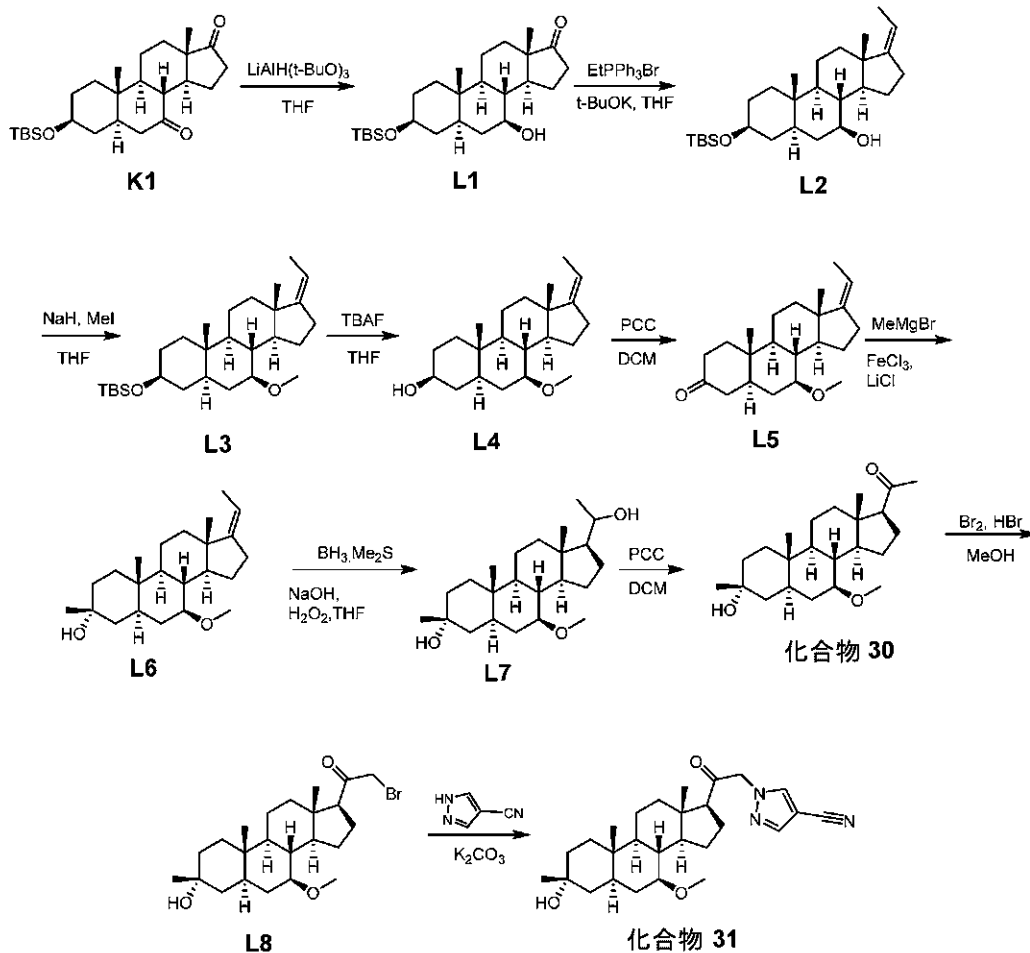
LCMS Rt=0.991分（2分間のクロマトグラフィー）、30-90AB__E LSD、純度97.6.0%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$] $^+$ のMS ES I計算値313、実測値313。

【0495】

実施例17。化合物30および31の合成。

40

【化 1 0 5】



【0 4 9 6】

工程 1。K1 (15 g, 35.8 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、LiAlH (t-BuO)₃ (27.2 g, 107 mmol) を -70℃ で添加し、この反応混合物を -70℃ で 5 時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、20 分間攪拌した。有機層を分離した。水相を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、L1 (8 g, 粗製) を固体として得た。

【0 4 9 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65-3.41 (m, 2H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.30-1.95 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.65-1.38 (m, 8H), 1.38-0.99 (m, 4H), 0.99-0.78 (m, 14H), 0.78-0.65 (m, 1H), 0.046 (m, 6H)。

【0 4 9 8】

工程 2。プロモ (エチル) トリフェニルホスホラン (28.2 g, 76.0 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、t-BuOK (8.52 g, 76.0 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 60℃ に加熱し、1 時間攪拌した。L1 (8 g, 19.0 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl (50 mL, 飽和水溶液) で処理した。有機層を分離した。水相を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~5% の EtOAc) により精製して、L2 (5 g, 61%) を固体として得た。

【0 4 9 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22-5.05 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 11H), 1.55-1.25 (m, 9H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 14H), 0.047 (s, 6H).

【0500】

工程3。L2 (5 g, 11.5 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、NaH (2.28 g, 57.4 mmol, 鉱油中60%) を0℃、 N_2 下で一度に添加した。30分後、MeI (16.1 g, 114 mmol) を20℃で滴下により添加した。この反応混合物を40℃で6時間攪拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL, 飽和水溶液) にて0℃でクエンチした。有機層を分離した。水相をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、L3 (5 g, 粗製) を固体として得、これを次の工程で直接使用した。

【0501】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.10 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.41-2.05 (m, 3H), 1.85-1.35 (m, 14H), 1.35-1.00 (m, 6H), 1.00-0.65 (m, 15H), 0.05 (m, 6H).

【0502】

工程4。L3 (5 g, 11.1 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液に、TBAF (55.5 mL, 55.5 mmol, THF中1M) を添加した。この反応混合物を80℃で16時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) に注いだ。有機層を分離した。水相をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、L4 (3.6 g, 不純) を固体として得た。

【0503】

工程5。L4 (3.6 g, 10.8 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、シリカゲル (3 g) およびPCC (4.64 g, 21.6 mmol) を20℃で添加した。この混合物を20℃で2時間攪拌した。この混合物を濾過し、その濾過ケーキをDCM (2×10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、L5 (3 g, 粗製) を固体として得た。

【0504】

工程6。 N_2 下において、無水THF (10 mL) を15℃に冷却し、無水LiCl (1.53 g, 36.2 mmol) を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌して透明な溶液を得た。この溶液に無水 FeCl_3 (3.22 g, 19.9 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を−35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中3M, 12.0 mL, 36.2 mmol) を、内部温度を−35℃と−30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を−30℃で30分間攪拌した。THF (10 mL) 中のL5 (3 g, 9.07 mmol) を一度に添加した。内部温度を−20℃にし、−15℃と−20℃との間に2時間保持した。この反応混合物を氷冷HCl水溶液 (1M, 20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を分離した。合わせた有機層を水 (20 mL)、NaOH水溶液 (10%, 2×20 mL)、およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、L6 (2.8 g, 89%) を固体として得た。

【0505】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.00 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.45-2.10 (m, 4H), 2.90-1.45 (m, 11H), 1.45-1.05 (m, 11H), 0.95-0.72 (m, 7H).

【0506】

工程7。L6 (2.8 g, 8.07 mmol) のTHF (15 mL) 中の溶液に、BH

3. Me_2S の溶液 (8.07 mL, 10 M, 80.7 mmol) を 0℃ で滴下により添加した。この溶液を 15℃ で 3 時間攪拌した。0℃ に冷却した後、 NaOH 溶液 (48.4 mL, 2 M, 96.8 mmol) を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (8.07 mL, 80.7 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10℃ 未満に維持した。得られた溶液を 15℃ で 2 時間攪拌した。次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20 mL) を、反応溶液が透明になるまで添加した。この混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2 × 10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して L7 (3.1 g, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0507】

工程 8. L7 (3.1 g, 8.50 mmol) の DCM (20 mL) 中の溶液に、 PCC (3.65 g, 17.0 mmol) およびシリカゲル (3 g) を 25℃ で添加した。この溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その濾過ケーキを無水 DCM (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 20% の EtOAc) により精製して、化合物 30 (2 g, 不純) を固体として得た。その残渣である化合物 30 (2 g, 5.51 mmol) を、 MeCN (20 mL) から 65℃ で再結晶させて、化合物 30 (24 mg, 1%, 純粋) を固体として得た。母液を濃縮して、化合物 30 (1776 mg, 不純) を固体として得た。

【0508】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 5H), 1.45-1.20 (m, 9H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

【0509】

LCMS t_R = 0.905 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB E L S D 、純度 100.0%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{O}$] $^+$ の MS ESI 計算値 313、実測値 313。

【0510】

工程 9. 化合物 30 (200 mg, 551 μmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、 HBr (11.1 mg, 0.0551 mmol, 水中 40%) および Br_2 (105 mg, 0.661 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理した。この混合物を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、L8 (230 mg, 粗製) を淡黄色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0511】

工程 10. L8 (230 mg, 0.521 mmol) のアセトン (5 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (143 mg, 1.04 mmol) および 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (58.1 mg, 0.625 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で処理した。この混合物を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 50% の EtOAc) により精製して、化合物 31 (63 mg, 27%) を固体として得た。

【0512】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.08-4.85 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.65-1.1.28 (m, 11H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

10

20

30

40

50

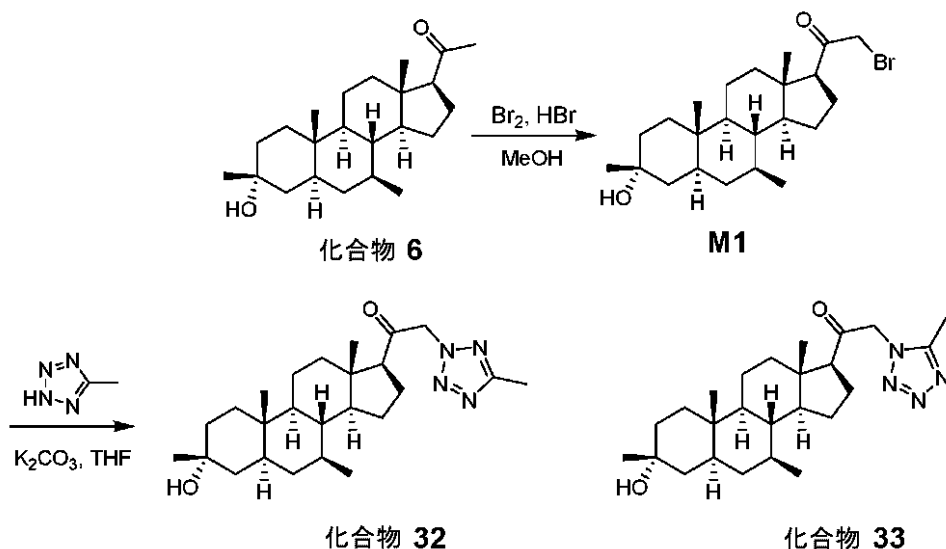
【0513】

LCMS $t_R = 0.912$ 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_E LSD、純度 100.0%、 $C_{27}H_{40}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 454、実測値 454。

【0514】

実施例 18。化合物 32 および 33 の合成。

【化106】



【0515】

工程 1。化合物 6 (1 g, 2.88 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (0.1 mL, 水中 40%) および Br_2 (551 mg, 3.45 mmol) を 25 °C で添加した。この混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 $Na_2S_2O_3$ (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を、(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、M1 (800 mg, 66%) を固体として得た。

【0516】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95-3.88 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.34-1.08 (m, 13H), 1.03-0.93 (m, 4H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

【0517】

工程 2。M1 (200 mg, 0.47 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (161 mg, 1.17 mmol) および 5-メチル-2H-テトラゾール (59.2 mg, 0.705 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。この混合物に、水 (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を添加した。有機層を分離した。水相を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を、(石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 32 (56 mg, 28%) および化合物 33 (82 mg, 41%) を固体として得た。

【0518】

化合物 32 :

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.31 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.

23-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 5H), 1.37-1.15 (m, 13H), 1.04-0.94 (m, 4H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.72 (s, 6H).

【0519】

LCMS Rt=1.103分(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ [M+H]⁺のMS ESI計算値429、実測値429。

【0520】

化合物33:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.17-5.03 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.40-1.11 (m, 13H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

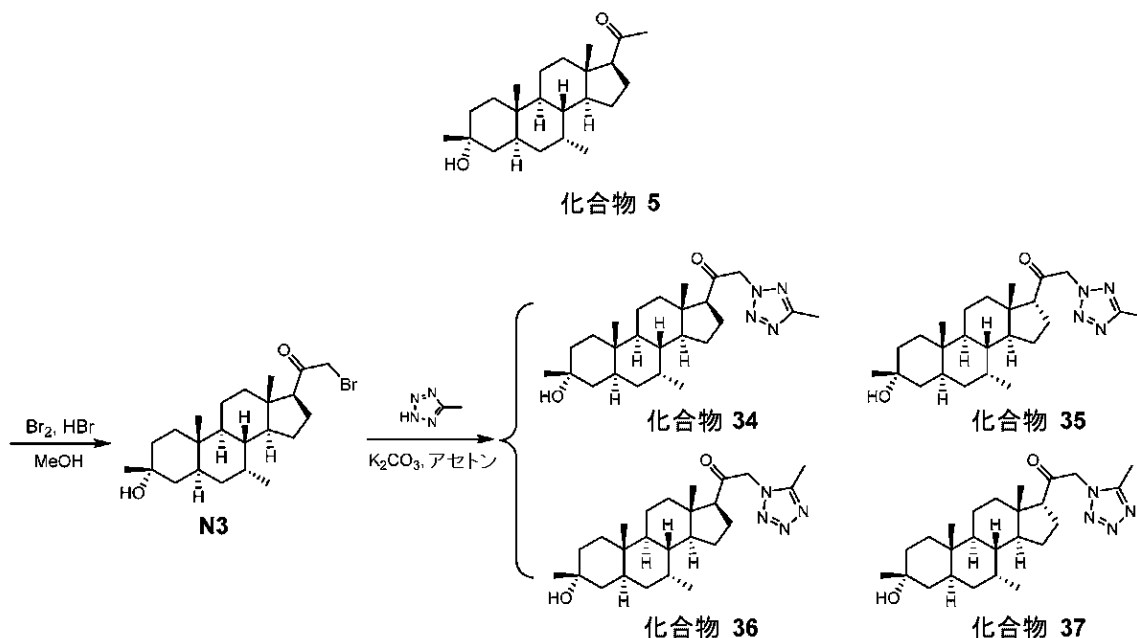
【0521】

LCMS Rt=1.043分(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ [M+H]⁺のMS ESI計算値429、実測値429。

【0522】

実施例19。化合物34、35、36、および37の合成。

【化107】



【0523】

工程1。化合物5 (1.1 g, 3.17 mmol) のMeOH (20 mL) 中の溶液に、HBr (126 mg, 0.634 mmol, 水中40%) およびBr₂ (608 mg, 3.80 mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃ (20 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理した。この混合物をDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、N3 (1.2 g, 不純) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0524】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.95-1.69 (m, 7H), 1.69-1.41 (m, 8H), 1.41-0.98 (m, 12H), 0.98-0.75 (m, 3H), 0.63 (s, 3H).

【0525】

工程2。N3 (350 mg, 0.822 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (226 mg, 1.64 mmol) および5-メチル-2H-テトラゾール (137 mg, 1.64 mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で16時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で処理した。この混合物を CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE中0~100%のEtOAc) により精製して、化合物35 (5 mg, 1%) を固体として得、化合物34 (49 mg, 14%) を固体として得、化合物37 (6 mg, 2%) を固体として得、化合物36 (41 mg, 12%) を固体として得た。

10

【0526】

化合物34：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.30 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 6H), 1.55-1.01 (m, 17H), 1.01-0.90 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

【0527】

LCMS Rt=1.084分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__E LSD、純度100.0%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ [M+H]⁺のMS ESI計算値429、実測値429。

【0528】

化合物35：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.25 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.00-1.65 (m, 7H), 1.50-1.40 (m, 5H), 1.40-1.22 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 5H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0529】

LCMS Rt=1.094分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__E LSD、純度100.0%、 $C_{25}H_{39}N_4O$ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値411、実測値411。

化合物36：

【0530】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.20-5.00 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.65-1.25 (m, 10H), 1.25-1.11 (m, 7H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

【0531】

LCMS Rt=1.007分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__E LSD、純度100.0%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ [M+H]⁺のMS ESI計算値429、実測値429。

【0532】

化合物37：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.20 (m, 1H), δ 5.00-4.90 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 7H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.40-1.22 (m, 7H), 1.22-1.10 (m, 6H), 1.10-1.06 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.93 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0533】

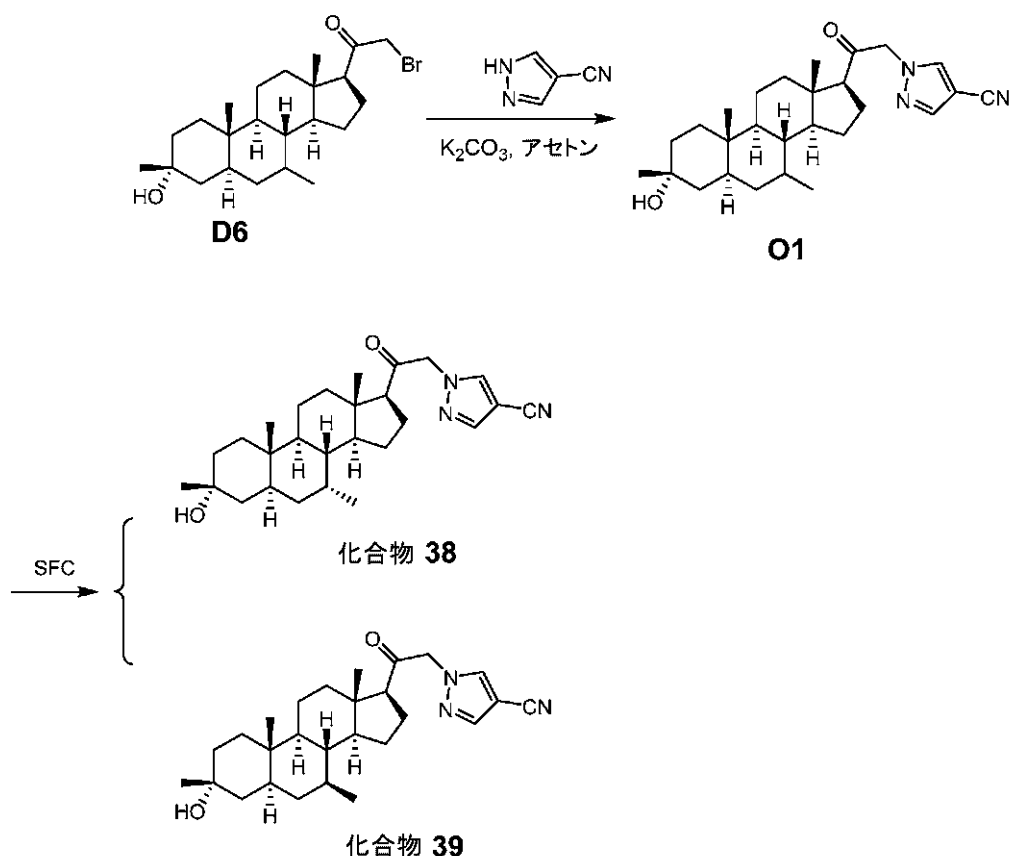
LCMS Rt=1.021分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__E LSD、純度100.0%、 $C_{25}H_{39}N_4O$ [M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値411、実測値411。

【0534】

50

実施例 20。化合物 38 および 39 の合成。

【化 108】



【0535】

工程 1。D6 (500 mg, 1.17 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (322 mg, 2.34 mmol) および 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (162 mg, 1.75 mmol) を添加した。25℃で12時間攪拌した後、この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、O1 (340 mg, 60%) を固体として得た。

【0536】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.78 (m, 2H), 5.07-4.84 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.64-1.38 (m, 10H), 1.34-0.99 (m, 12H), 0.98-0.91 (m, 3H), 0.76 (s, 2H), 0.72 (s, 1H), 0.69-0.63 (m, 3H)。

【0537】

工程 2。O1 (340 mg, 0.77 mmol) を SFC (カラム：OD (250 mm × 30 mm, 5 μm))、勾配：45~45% B (A = 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、B = EtOH)、流量：50 mL/分) により精製して、化合物 38 (145 mg, 43%) および化合物 39 (84 mg, 24%) を固体として得た。

【0538】

化合物 38：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.78 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 5.06-4.84 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 5H), 1.55-1.24 (m, 11H), 1.22-1.09 (m, 6H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

【0539】

LCMS Rt=1.037分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_2MIN_E、純度100%、 $C_{27}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値438、実測値438。

【0540】

SFC Rt=4.998分(10分間のクロマトグラフィー)、OD_3_EtOH DEA_5_40_25ML、純度:99.8%。

【0541】

注釈:化合物38の構造をX線により確認した。

【0542】

化合物39:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.78 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 5.07-4.86 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.35-1.13 (m, 12H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

【0543】

LCMS Rt=1.051分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_2MIN_E、純度100%、 $C_{27}H_{39}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ のMS ESI計算値460、実測値460。

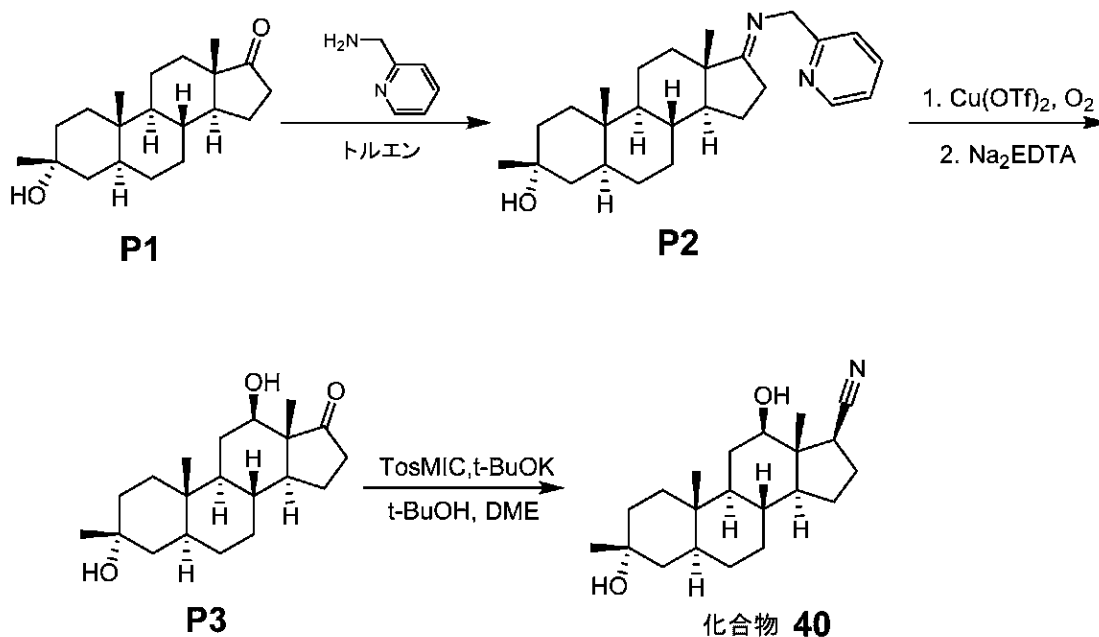
【0544】

SFC Rt=6.270分(10分間のクロマトグラフィー)、OD_3_EtOH DEA_5_40_25ML、純度:100%。

【0545】

実施例21。化合物40の合成。

【化109】



【0546】

工程1。P1 (2 g, 6.56 mmol) のトルエン (20 mL) 中の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (20 mg, 0.116 mmol) およびピリジン-2-イルメタンアミン (1.55 g, 14.4 mmol) を25℃で添加した。この反応混合物をディーン・スターク装置中にて130℃に16時間加熱した。この反応物を25℃に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈した。有機層を飽和 NH_4Cl (2×20 mL)、飽和 NaH

CO₃ (20 mL)、ブライン (20 mL) の順序で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、減圧中で濃縮して、粗生成物 P2 (3 g, 粗製) を黄色油状物として得、これを次のために直接使用した。

【0547】

工程2。P2 (1 g, 2.53 mmol)、Cu(OTf)₂ (1.18 g, 3.28 mmol)、および L-アスコルビン酸のナトリウム塩 (1 g, 5.06 mmol) を N₂ 下で丸底フラスコに添加した。アセトン (乾燥, 8 mL) および MeOH (乾燥, 8 mL) を 25℃ で添加し、5 分間攪拌した (反応混合物が褐色になり得る)。バルーンからの O₂ をこの反応混合物に 5 分間バブリングした (青/緑色溶液が得られる)。その後、この反応物を O₂ 雰囲気下において 50℃ に 1.5 時間加熱した。次いで、この反応混合物を 25℃ に冷却し、EtOAc (30 mL) および飽和 Na₄EDTA (30 mL, pH 約 10) を添加し、この反応混合物を 1 時間攪拌した。層を分離した。水層を EtOAc (2×30 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 3/1) により精製して、P3 (230 mg, 28%) を固体として得、これを MeCN (5 mL) を用いて 25℃ で磨砕して、P3 (110 mg, 48% 収率) を固体として得、P3 (100 mg, 不純) を固体として得た。

10

【0548】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78-3.73 (m, 1H), 2.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 5H), 1.42-1.22 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 1H), 1.04-0.86 (m, 5H), 0.78 (s, 3H).

20

【0549】

工程3。過乾燥ボトム中に、t-BuOH (2 mL) および t-BuOK (348 mg, 3.11 mmol) を添加した。これを脱気し、N₂ を充填した。P3 (100 mg, 0.312 mmol) の DME (2 mL) 中の溶液を、懸濁物中に添加した。30 分後、TosMIC (121 mg, 0.624 mmol) の DME (2 mL) 中の溶液を添加した。混合物は黄色になった。得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。水を添加し、この混合物を攪拌し、この混合物を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その残渣を、(石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 40 (60 mg, 58% 収率) を蒼白色固体として得、これを MeCN (2 mL) で磨砕して、化合物 40 (30 mg) を固体として得た。

30

【0550】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51-3.44 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.53-1.31 (m, 8H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.21-1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 1H), 1.04-0.84 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)

【0551】

LCMS Rt = 0.747 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、C₂₁H₃₀N [M+H-2H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 296、実測値 296。

40

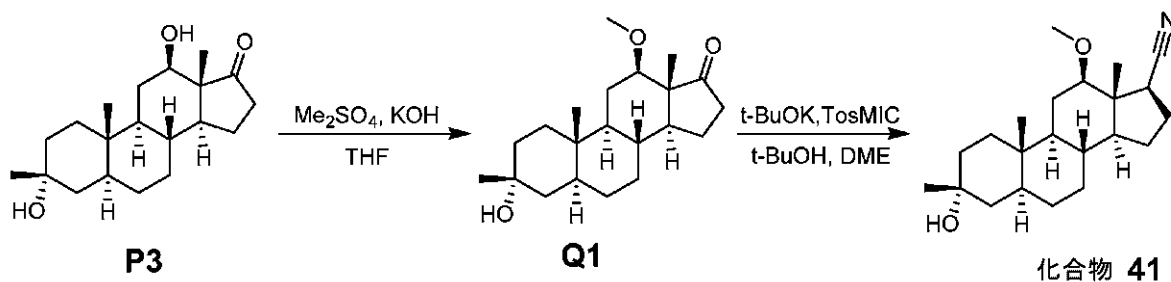
【0552】

注釈：化合物 40 の構造を、X 線により確認した。

【0553】

実施例 23。化合物 41 の合成。

【化 1 1 0】



10

【0 5 5 4】

工程 1。P 3 (1.2 g, 3.74 mmol) の THF (12 mL) 中の溶液に、KOH (632 mg, 11.3 mmol) および Me_2SO_4 (966 mg, 0.725 mL, 7.66 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、この混合物を 25℃ に加温し、同一温度で 16 時間撹拌した。この混合物を 50 mL の水の添加でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5:1) により精製して、Q 1 (600 mg, 48%) を固体として得、出発物質 P 3 (600 mg) を固体として得た。

【0 5 5 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 8H), 1.38-1.26 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 5H), 1.01-0.91 (m, 4H), 0.86-0.76 (m, 4H).

20

【0 5 5 6】

工程 2。過乾燥ボトム中に、t-BuOH (2 mL) および t-BuOK (334 mg, 2.98 mmol) を添加した。これをエバポレートし、 N_2 を充填した。DME (1 mL) 中の Q 1 (100 mg, 0.299 mmol) を懸濁物中に添加した。30 分後、DME (1 mL) 中の TosMIC (116 mg, 0.598 mmol) を添加した。混合物は黄色になった。得られた混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。水を添加し、この混合物を撹拌した。次いで、これを酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。その残渣を (石油エーテル: 酢酸エチル = 4/1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 1 (25 mg, 不純) を淡黄色油状物として得、これを MeCN (1 mL) で磨砕して、化合物 4 1 (10 mg, 10%) を固体として得た。

30

【0 5 5 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 5H), 1.27-1.24 (m, 5H), 1.22-1.20 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 7H), 0.83-0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

40

【0 5 5 8】

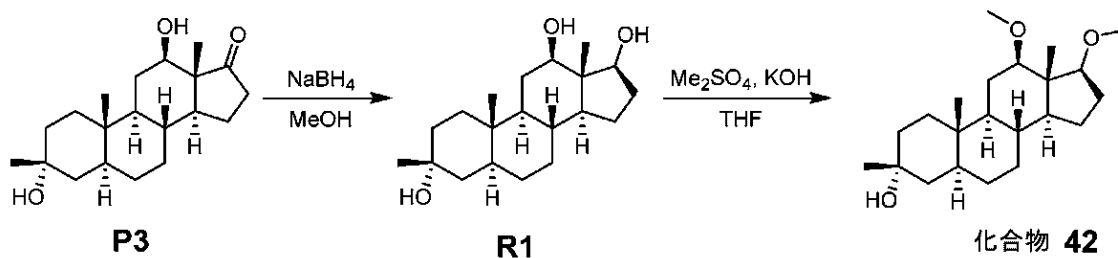
LCMS Rt = 0.903 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}$ [M+H-2H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 296、実測値 296。

【0 5 5 9】

実施例 24。化合物 42 の合成。

50

【化 1 1 1】



【0 5 6 0】

工程 1。P 3 (200 mg, 0.624 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (46.9 mg, 1.24 mmol) を 25℃ で添加した。この反応物を 25℃ で 30 分間撹拌した。この反応物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、R 1 (180 mg, 粗製) を無色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程のために直接使用した。

【0 5 6 1】

工程 2。R 1 (200 mg, 0.620 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に、KOH (211 mg, 3.77 mmol) および Me₂SO₄ (320 mg, 0.24 mL, 2.54 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、この混合物を 25℃ に加温し、同一温度で 16 時間撹拌した。この混合物を 50 mL の水の添加でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5:1) により精製して、化合物 42 (30 mg, 14%) を固体として得、これを n-ヘキサン (3 mL) を用いて 25℃ で磨砕して、化合物 42 (6 mg, 3%) を固体として得た。

【0 5 6 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.39-3.33 (m, 7H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 5H), 1.55-1.20 (m, 7H), 1.18-1.14 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 3H), 0.77 (s, 6H).

【0 5 6 3】

LCMS Rt = 0.952 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 99%、C₂₂H₃₈O₃Na⁺ [M+Na]⁺ の MS ESI 計算値 373、実測値 373。

【0 5 6 4】

実施例 25。化合物 43 の合成。

10

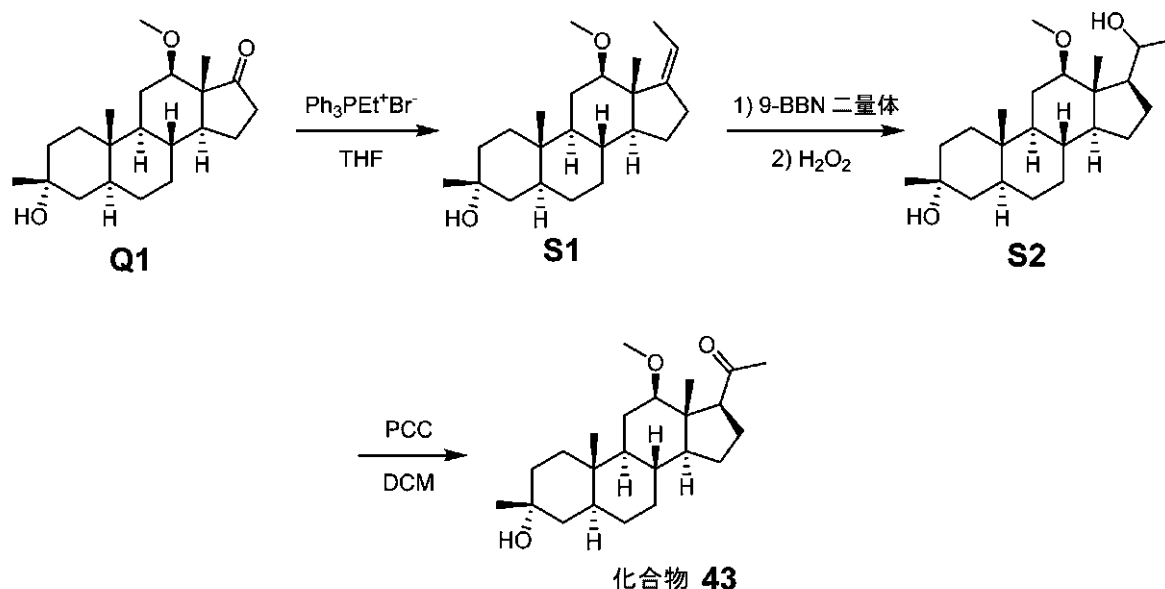
20

30

40

50

【化 1 1 2】



【0 5 6 5】

工程 1。EtPPh₃Br (3.32 g, 8.95 mmol) の THF (40 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (1 g, 8.95 mmol) を 25℃、N₂ 下で添加した。60℃で 30 分間撹拌した後、Q1 (600 mg, 1.79 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を 60℃で添加した。この混合物を 60℃で 16 時間撹拌した。この混合物を NH₄Cl (80 mL) でクエンチした。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製して、S1 (340 mg, 55%) を固体として得た。

【0 5 6 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25-5.18 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 6H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.54-1.23 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 5H), 0.90-0.84 (m, 5H), 0.77 (s, 3H).

【0 5 6 7】

工程 2。S1 (340 mg, 0.981 mmol) の THF (4 mL) 中の溶液に、9-BBN 二量体 (597 mg, 2.45 mmol) を 0℃、N₂ 下で添加した。この溶液を 60℃で 16 時間撹拌した。0℃に冷却した後、EtOH (15 mL) および NaOH (1.96 mL, 5 M, 9.81 mmol) の溶液を非常にゆっくりと添加した。添加後、H₂O₂ (0.981 mL, 9.81 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10℃未満に維持した。この混合物を N₂ 下の 60℃で 1 時間撹拌した。この混合物を 30℃に再度冷却した。洗浄水 (water washed) (100 mL) をこの溶液に添加し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、S2 (400 mg, 粗製) を無色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0 5 6 8】

工程 3。S2 (350 mg, 0.960 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、PCC (413 mg, 1.92 mmol) およびシリカゲル (454 mg) を 25℃で添加した。次いで、この溶液を 25℃で 3 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣を無水 DCM (2 × 30 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 8/1 ~ 4/1) により精製して、化合物 43 (270 mg, 不純) を蒼白色固体として得た。この固体を MeCN (5 mL) を用いて 25℃で磨砕して、化合物 45 (10 mg, 4%) を送達用の固体として得、

化合物 43 (250 mg, 粗製) を淡黄色油状物として得た。

【0569】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 3H), 1.54-1.21 (m, 12H), 1.20-1.00 (m, 5H), 0.98-0.75 (m, 5H), 0.65 (s, 3H).

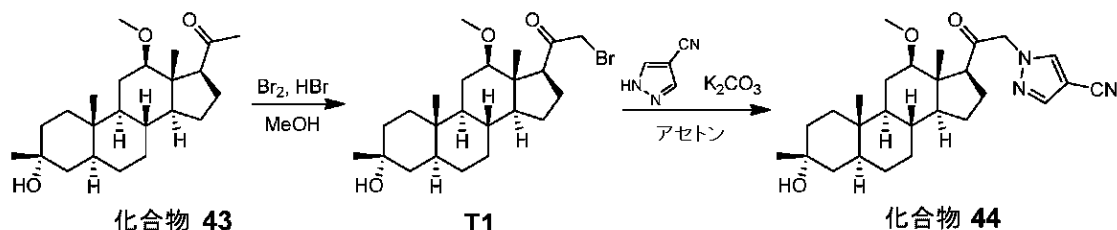
【0570】

LCMS $R_t = 0.960$ 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 363、実測値 363。

【0571】

実施例 26。化合物 44 の合成。

【化 113】



【0572】

工程 1。化合物 43 (1 g, 2.75 mmol) の MeOH (15 mL) 中の溶液に、HBr (44.5 mg, 0.55 mmol, 水中 40%) および Br_2 (439 mg, 0.140 mmol) を 25°C で添加した。この混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、T1 (1.3 g, 粗製) を淡黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0573】

工程 2。T1 (300 mg, 0.680 mmol) および K_2CO_3 (186 mg, 1.35 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (94 mg, 1.01 mmol) を 25°C で添加した。この反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 2/1) により精製して、化合物 44 (37 mg, 12%) を固体として得た。

【0574】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 2H), 5.45 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 5H), 1.31-1.11 (m, 11H), 1.00-0.80 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)

【0575】

LCMS $R_t = 1.113$ 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ の MS ESI 計算値 476、実測値 476。

【0576】

実施例 27。化合物 45 および 46 の合成。

10

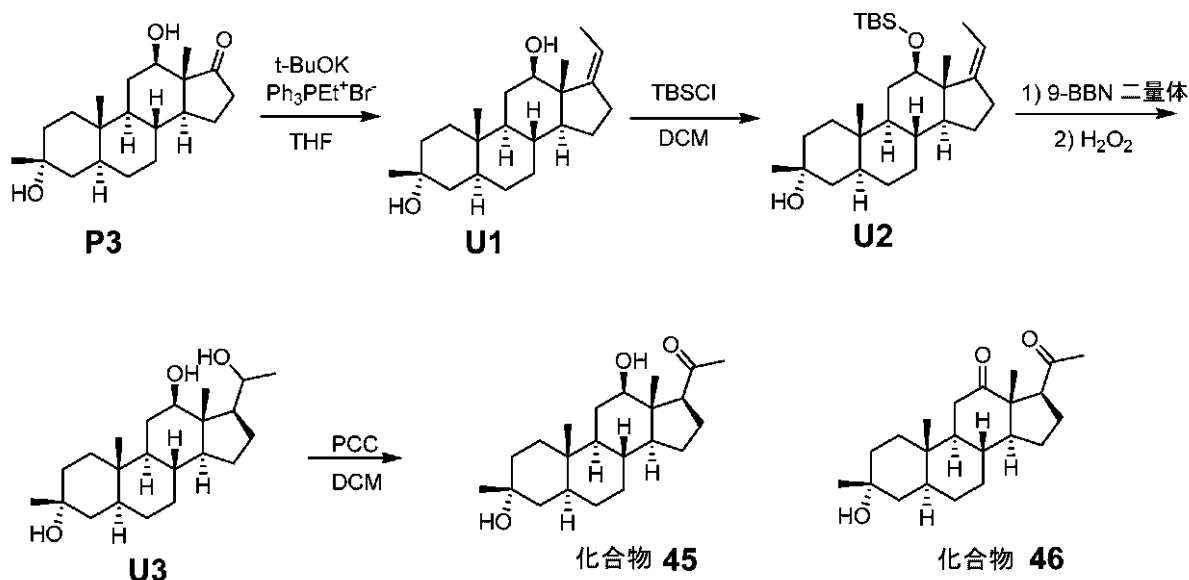
20

30

40

50

【化 1 1 4】



【0 5 7 7】

工程 1。EtPPh₃Br (11.5 g, 31.2 mmol) の THF (50 mL) 中の懸濁物に、 $t\text{-BuOK}$ (3.50 g, 31.2 mmol) を 25℃、 N_2 下で添加した。60℃で30分間攪拌した後、P3 (2 g, 6.24 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を 60℃で添加した。この混合物を 60℃で16時間攪拌し、 NH_4Cl (100 mL) でクエンチした。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製して、U1 (1.8 g, 87%) を固体として得た。

【0 5 7 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18-5.14 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 8H), 1.16 (s, 3H), 1.12-0.88 (m, 2H), 1.12-0.88 (m, 1H), 1.12-0.88 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84-0.81 (m, 1H), 0.80 (s, 3H).

【0 5 7 9】

工程 2。U1 (1.8 g, 5.41 mmol) の DCM (40 mL) 中の溶液に、TBSCl (1.22 g, 8.11 mmol) および 1H-イミダゾール (735 mg, 10.8 mmol) を 25℃で添加した。この反応物を 50℃で16時間攪拌し、水 (30 mL) によりクエンチし、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製して、U2 (1.6 g, 66%) を固体として得た。

【0 5 8 0】

工程 3。U2 (1.6 g, 3.58 mmol) の THF (40 mL) 中の溶液に、9-BBN 二量体 (4.36 g, 17.9 mmol) を 0℃、 N_2 下で添加した。この溶液を 60℃で16時間攪拌した。0℃に冷却した後、EtOH (40 mL) および NaOH (7.15 mL, 5 M, 35.8 mmol) の溶液を非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (3.56 mL, 35.8 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10℃未満に維持した。この混合物を N_2 下の 60℃で1時間攪拌した。この混合物を 30℃に再度冷却し、水 (100 mL) で処理し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、U3 (2.3 g, 粗製) を無色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0581】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.15-4.06 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 13H), 1.04-0.80 (m, 4H), 0.78-0.73 (m, 6H).

【0582】

工程4。U3 (300mg, 1.72mmol) のDCM (15mL) 中の溶液に、シリカゲル (404mg) およびPCC (368mg, 1.71mmol) を25℃で添加した。この反応物を25℃で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 6/1 ~ 2/1) により精製して、化合物46 (10mg, 3%) および化合物45 (10mg, 3%) を固体として得た。

10

【0583】

化合物45：

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.86 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 3H), 1.48-1.22 (m, 9H), 1.21-1.12 (m, 6H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 3H), 0.75-0.70 (m, 6H).

【0584】

LCMS Rt = 0.969分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ のMS ESI計算値331、実測値331。

20

【0585】

化合物46：

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.35-3.10 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.34-2.09 (m, 5H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.47-1.24 (m, 9H), 1.21-1.12 (m, 4H), 1.09 (s, 1H), 1.03-0.89 (m, 4H), 0.83 (s, 3H).

【0586】

LCMS Rt = 0.977分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値347、実測値347。

【0587】

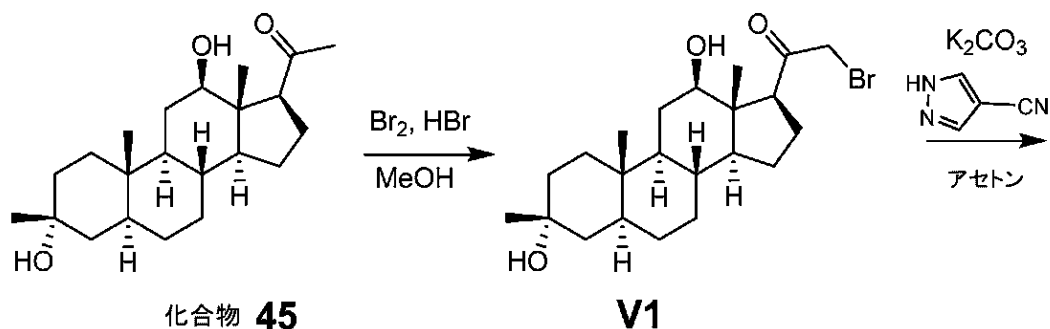
実施例28。化合物47の合成。

30

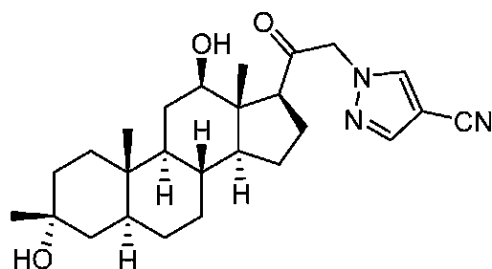
40

50

【化 1 1 5】



10



化合物 47

20

【0 5 8 8】

工程 1。化合物 45 (560 mg, 1.60 mmol) の MeOH (15 mL) 中の溶液に、HBr (25.9 mg, 0.32 mmol, 水中 40%) および Br₂ (255 mg, 1.60 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。この混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、V1 (700 mg, 粗製) を淡黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

30

【0 5 8 9】

工程 2。V1 (150 mg, 0.351 mmol) および K₂CO₃ (96.9 mg, 0.702 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (48.9 mg, 0.526 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) によりクエンチし、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物 (50 mg) を得、これを MeCN (5 mL) で磨砕して、化合物 47 (41 mg, 27%) を固体として得た。

【0 5 9 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.87 (d, J=18.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J=18.2 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 7H), 1.19-1.11 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 0.92-0.77 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), 0.54 (s, 3H)

40

【0 5 9 1】

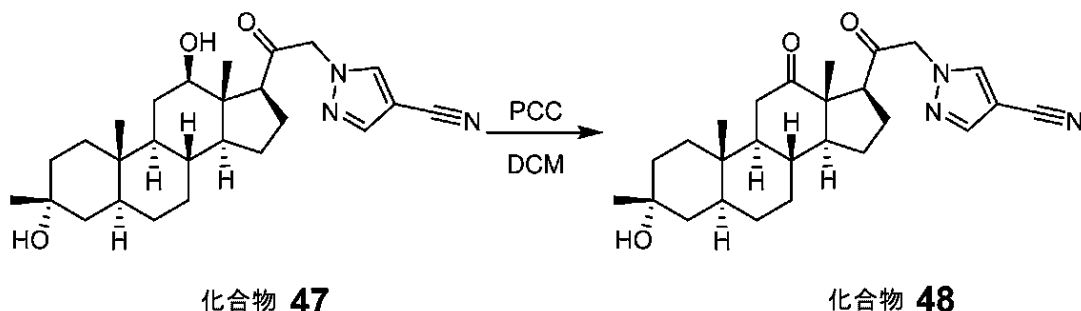
LCMS Rt=0.980 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、C₂₆H₃₇N₃O₃Na⁺ [M+Na]⁺ の MS ESI 計算値 462、実測値 462。

【0 5 9 2】

実施例 29。化合物 48 の合成。

50

【化 1 1 6】



10

【0 5 9 3】

化合物 47 (50 mg, 0.114 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、PCC (98.0 mg, 0.455 mmol) およびシリカゲル (150 mg) を 25℃ で添加した。次いで、この溶液を 25℃ で 5 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣を無水 DCM (2 × 30 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、化合物 48 (13 mg, 26%) を固体として得た。

【0 5 9 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.79 (m, 2H), 5.55 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.58-1.43 (m, 4H), 1.40-1.23 (m, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 1H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

20

【0 5 9 5】

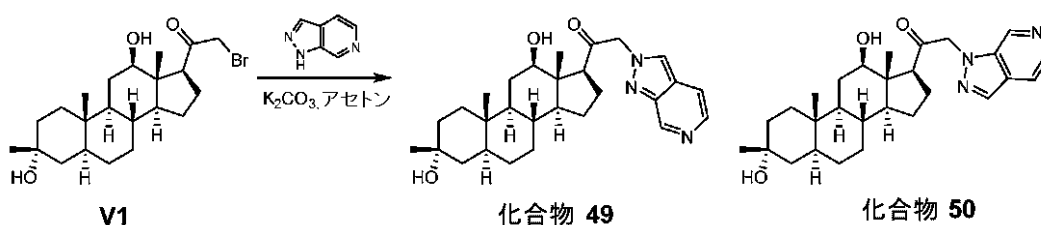
LCMS Rt = 0.983 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、C₂₆H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 438、実測値 438。

【0 5 9 6】

実施例 30。化合物 49 および 50 の合成。

30

【化 1 1 7】



【0 5 9 7】

V1 (400 mg, 0.936 mmol) および K₂CO₃ (258 mg, 1.87 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (166 mg, 1.40 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 × 305 μ、勾配: 34~44% B (A = 0.1% TFA-ACN、B = アセトニトリル)、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物 49 および化合物 50 の混合物 (120 mg, 粗製) を黄色油状物として得た。この油状物を SFC (カラム: OD (250 mm × 30 mm, 5 μm); 移動相: 超臨界 CO₂/MeOH + NH₃ H₂O = 40/40; 流量: 50 mL/分; 波長: 220 nm) により精製して、化合物 49 (20 mg, 17

40

50

%)を固体として得、化合物50(50mg, 42%)を固体として得た。

【0598】

化合物49:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.92-1.64 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18-1.05 (m, 3H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0599】

LCMS Rt=0.655分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値466、実測値466。

【0600】

化合物50:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.90-1.64 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0601】

LCMS Rt=0.690分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値466、実測値466。

【0602】

実施例31。化合物51および52の合成。

10

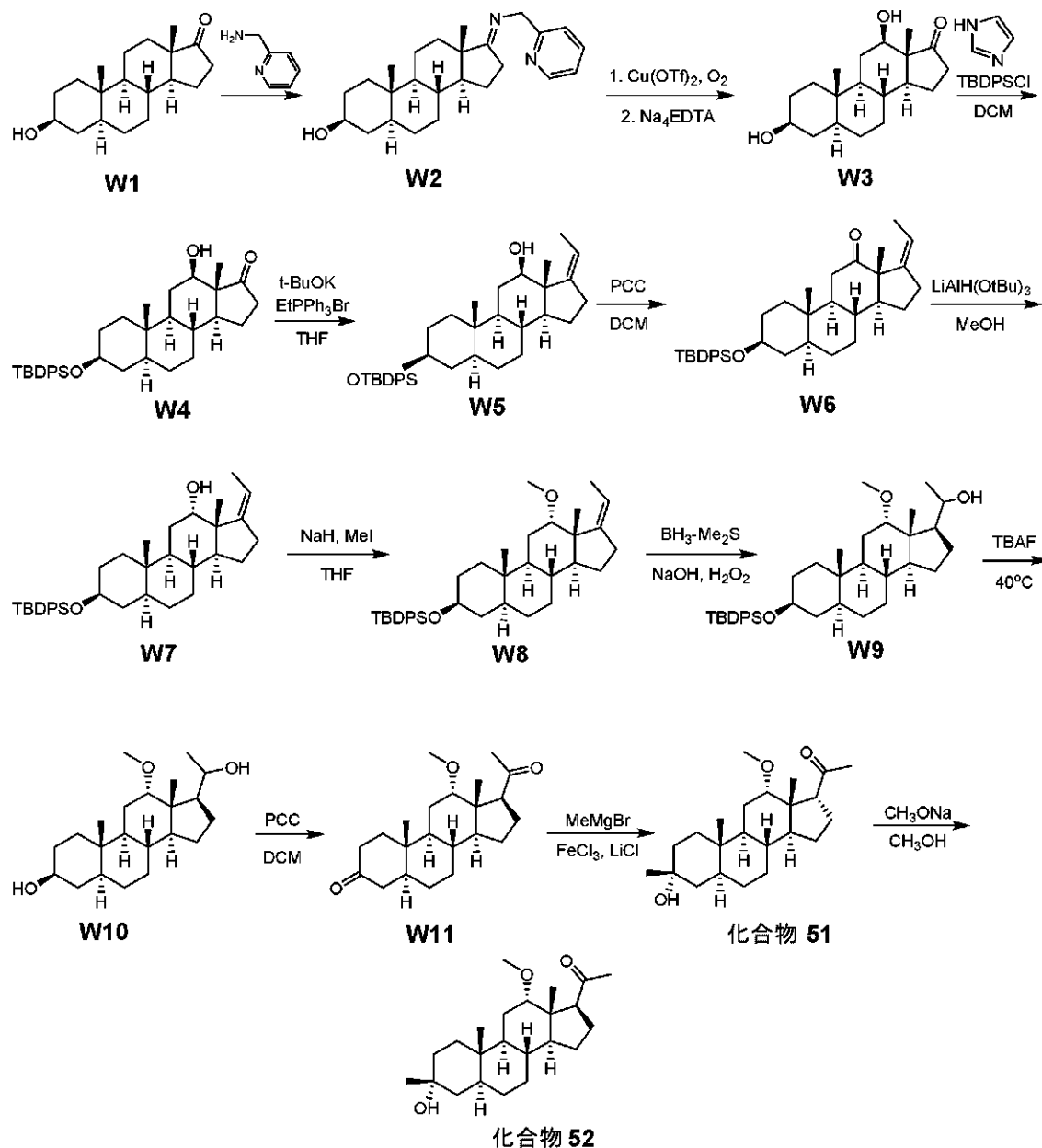
20

30

40

50

【化 1 1 8】



【0 6 0 3】

工程 1。W1 (50 g, 172 mmol) のトルエン (400 mL) 中の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (532 mg, 3.09 mmol) およびピリジン-2-イルメタンアミン (40.8 g, 378 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を、ディーン・スターク装置を用いて 140℃ に 16 時間加熱した。この反応混合物を 25℃ に冷却し、次いで、EtOAc (300 mL) および水 (200 mL) で希釈した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl (2×200 mL)、飽和 NaHCO₃ (200 mL)、ブライン (200 mL) の順序で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを (EtOAc、200 mL) から 25℃ で磨砕して、W2 (54 g, 83%) を蒼白色固体として得た。

【0 6 0 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.43 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.58-4.45 (m, 2H), 3.61-3.40 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 5H), 1.57-1.33 (m, 4H), 1.21-1.17 (m, 3H),

1.05-0.96 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70-0.65 (s, 1H).

【0605】

工程2。W2 (20 g, 52.5 mmol)、Cu(OTf)₂ (24.6 g, 68.2 mmol)、およびL-アスコルビン酸ナトリウム塩 (20.8 g, 105 mmol) をN₂下で丸底フラスコに添加した。アセトン (160 mL) およびMeOH (160 mL) を25℃で添加し、5分間攪拌した (反応混合物が褐色になり得る)。バルーンからのO₂をこの反応混合物に5分間バブリングし (青/緑色溶液が得られる)、その後、この反応物をO₂雰囲気下において60℃に18時間加熱した。この反応混合物を25℃に冷却し、EtOAc (300 mL) および飽和Na₄EDTA (300 mL, PH約10) を添加し、この反応混合物を2時間攪拌した。層を分離した。水層をEtOAc (2×300 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc=1/1) により精製して、W3 (12.5 g, 77%) を固体として得た。

10

【0606】

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 3.74-3.64 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.49-1.28 (m, 7H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87-0.80 (m, 1H).

【0607】

20

工程3。W3 (10.3 g, 33.6 mmol) のDCM (150 mL) 中の溶液に、TBDPSCl (13.8 g, 50.4 mmol) およびイミダゾール (4.57 g, 67.2 mmol) を25℃で添加した。この反応物を25℃で16時間攪拌した。この反応物をH₂O (100 mL) でクエンチし、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液 (100 mL) で洗浄した。次いで、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=15/1~10/1) により精製して、W4 (6 g, 33%) を固体として得た。

【0608】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.94 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.23-1.11 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.79-0.63 (m, 2H).

30

【0609】

工程4。N₂下のEtPh₃PBr (16.7 g, 45.2 mmol) の無水THF (60 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (5.07 g, 45.2 mmol) を25℃で添加した。この懸濁物は暗赤色になった。次いで、この反応混合物を40℃に加熱した。40℃で30分間攪拌した後、W4 (6.2 g, 11.3 mmol) を添加した。この反応混合物を40℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物をNH₄Cl水溶液 (100 mL) でクエンチし、次いで、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、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) で精製して、W5 (6 g, 95%) を固体として得た。

40

【0610】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.63 (m, 4H), 7.45-7.31 (m, 6H), 5.20-5.14 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 2H),

50

1.04 (s, 9H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79-0.68 (m, 2H), 0.67-0.57 (m, 1H).

【0611】

工程5。W5 (6 g, 10.7 mmol) のDCM (60 mL) 中の溶液に、シリカゲル (10 g) およびPCC (9.22 g, 42.8 mmol) を25℃で添加した。次いで、この反応物を25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣をDCM (2×80 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc=10/1) により精製して、W6 (5 g, 84%) を固体として得た。

【0612】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.61 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 5.46-5.42 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.57 (t, J= 13.2 Hz, 1H), 2.39-2.12 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.92-0.75 (m, 5H).

【0613】

工程6。W6 (5 g, 9.01 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、THF (100 mL) 中のリチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムヒドريد (11.4 g, 45 mmol) を0℃で滴下により添加した。この反応物を25℃に加温し、25℃で16時間攪拌した。この反応物をHCl水溶液 (1M, 100 mL) の添加によりクエンチし、この混合物をEtOAc (100 mL) で希釈した。相を分離し、有機相を水 (100 mL) および飽和ブライン溶液 (100 mL) の順序で洗浄した。次いで、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、W7 (5 g, 粗製) を淡黄色油状物として得た。

【0614】

工程7。W7 (5 g, 8.97 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、NaH (1.07 g, 26.9 mmol, 60%) を0℃、N₂下で一度に添加した。30分後、MeI (12.7 g, 5.57 mL, 89.7 mmol, 実際の量: 13.6 g) を25℃で滴下により添加した。この反応混合物を40℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) でクエンチした。次いで、この混合物をEtOAc (200 mL) およびH₂O (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒をエバポレートして粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=20/1~10/1) により精製して、W8 (4.7 g, 92%) を油状物として得た。

【0615】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 5.23-5.18 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.46-2.09 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 6H), 1.54-1.30 (m, 8H), 1.23-1.09 (m, 6H), 1.05 (m, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

【0616】

工程8。W8 (4.7 g, 8.23 mmol) のTHF (50 mL) 中の溶液に、BH₃-Me₂S溶液 (8.22 mL, 82.3 mmol) を0℃で滴下により添加した。この溶液を25℃で16時間攪拌した。0℃に冷却した後、EtOH (4.79 mL, 82.3 mmol) の溶液およびNaOH溶液 (39.4 g, 水中10%) を非常にゆっくりと添加した。添加後、H₂O₂ (8.23 mL, 82.3 mmol, 水中30%) をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。この混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して、W9 (5.1 g, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程のために直接使用した。

【0617】

工程9。W9 (5.1 g, 8.65 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液に、TBAF (43.2 mL, THF中1 M) を25℃で添加した。この反応物を40℃で48時間攪拌した。この反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、W10 (5 g, 粗製) を淡黄色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程のために直接使用した。

【0618】

工程10。W10 (5 g, 粗製) のDCM (50 mL) 中の溶液に、シリカゲル (13.4 g) およびPCC (12.2 g, 56.8 mmol) を25℃で添加した。この反応物を25℃で4時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、W11 (1.2 g, 不純) を淡黄色油状物として得た。

【0619】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.42-3.38 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.56-2.52 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 2.43-2.21 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.04-1.65 (m, 8H), 1.55-1.23 (m, 5H), 1.18-1.01 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

【0620】

工程11。LiCl (307 mg, 7.26 mmol, 無水物) のTHF (20 mL, 無水物) 中の懸濁物を10℃、N₂下で30分間攪拌した。FeCl₃ (616 mg, 3.80 mmol, 無水物) を10℃で添加した。この混合物を-30℃に冷却した。この混合物に、MeMgBr (4.60 mL, 13.8 mmol, ジエチルエーテル中3 M) を-30℃で滴下により添加した。この混合物を-30℃で10分間攪拌した。W11 (1.2 g, 不純) を-30℃で添加した。この混合物を-15℃で2時間攪拌した。この混合物に、クエン酸 (40 mL, 10%水溶液) を添加した。この混合物をEtOAc (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 1/10 ~ 1/5) により精製して、化合物51 (650 mg, 52%) を固体として得た。

【0621】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.38-3.36 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.53-2.48 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.18-0.98 (m, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

【0622】

LCMS Rt = 1.058分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C₂₃H₃₉O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値363、実測値363。

【0623】

化合物51のC17での立体化学を、NOEにより確認した。

【0624】

工程12。化合物51 (600 mg, 1.65 mmol) のMeOH (6 mL) 中の溶液に、CH₃ONa (891 mg, 16.5 mmol) を25℃で添加した。この反応物を50℃で16時間攪拌した。この反応混合物をHCl (2 mL, 2 M) でクエンチしてpHを約7に調整し、水 (20 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、化合物52 (420 mg, 70%, 送達のための10 mg) を固体として得た。

【0625】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.45-3.42 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (t,

10

20

30

40

50

$J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H) , $2.01\text{--}1.94 \text{ (m, 1H)}$, $1.70\text{--}1.59 \text{ (m, 4H)}$, $1.55\text{--}1.46 \text{ (m, 4H)}$, $1.42\text{--}1.23 \text{ (m, 6H)}$, 1.20 (s, 3H) , $1.19\text{--}1.17 \text{ (m, 3H)}$, $1.16\text{--}0.92 \text{ (m, 3H)}$, 0.75 (s, 3H) , 0.63 (s, 3H) .

【0626】

LCMS $R_t = 1.033$ 分 (2分間のクロマトグラフィー)、 $30\text{--}90 \text{ AB}$ 、純度 100% 、 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 331 、実測値 331 。

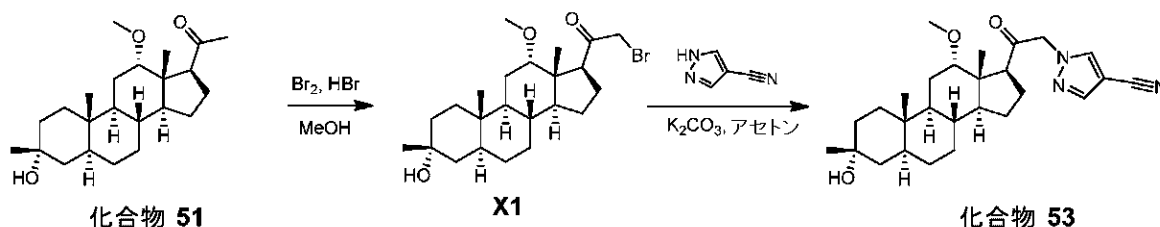
【0627】

化合物 52 の C17 での立体化学を、パイロット反応中に NOE により確認した。

【0628】

実施例 32。化合物 53 の合成。

【化119】



【0629】

工程 1。化合物 51 (400 mg , 1.10 mmol) の MeOH (4 mL) 中の溶液に、 HBr (44.5 mg , 0.220 mmol , 水中 40%) および MeOH (4 mL) 中の Br_2 (0.06 mL , 1.21 mmol) の溶液を 25°C で添加した。この混合物を 25°C で 16 時間撹拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理した。この反応混合物を濾過し、その残渣を水 (10 mL) で洗浄し、減圧中で濃縮して、X1 (430 mg , 89%) を固体として得た。

【0630】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ $3.96\text{--}3.82 \text{ (m, 2H)}$, $3.47 \text{ (t, } J = 8.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.38\text{--}3.36 \text{ (m, 1H)}$, 3.35 (s, 3H) , $2.19\text{--}1.93 \text{ (m, 2H)}$, $1.78\text{--}1.60 \text{ (m, 4H)}$, $1.53\text{--}1.45 \text{ (m, 3H)}$, $1.45\text{--}1.33 \text{ (m, 3H)}$, $1.32\text{--}1.22 \text{ (m, 5H)}$, 1.20 (s, 3H) , 1.15 (s, 1H) , $1.13\text{--}0.91 \text{ (m, 3H)}$, 0.75 (s, 3H) , 0.67 (s, 3H) .

【0631】

工程 2。1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (31.6 mg , 0.3397 mmol) および K_2CO_3 (78.2 mg , 0.5662 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、X1 (100 mg , 0.2265 mmol) を 25°C で添加した。この混合物を 25°C で 2 時間撹拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン ($2 \times 10 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物 53 (106 mg , 粗製) を固体として得、これを HPLC (カラム: Gemini $150 \times 25 \text{ } 5 \mu$ 、勾配: $56 \sim 81\% \text{ B}$ 、条件: 水 ($0.05\% \text{ HCl}$) - ACN 、流量: 30 mL/分) によりさらに精製して、化合物 53 (57 mg , 54%) を固体として得た。

【0632】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H) , 7.79 (s, 1H) , $5.00\text{--}4.80 \text{ (m, 2H)}$, $3.53\text{--}3.50 \text{ (m, 1H)}$, $3.41\text{--}3.36 \text{ (m, 4H)}$, $2.20\text{--}2.05 \text{ (m, 2H)}$, $1.80\text{--}1.65 \text{ (m, 4H)}$, $1.60\text{--}1.50 \text{ (m, 7H)}$, $1.48\text{--}0.90 \text{ (m, 11H)}$, 0.75 (s, 3H) , 0.67 (s, 3H) .

【0633】

LCMS $R_t = 1.053$ 分 (2分間のクロマトグラフィー)、 $30\text{--}90 \text{ AB_2 MIN_E}$ 、純度 100% 、 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 45

10

20

30

40

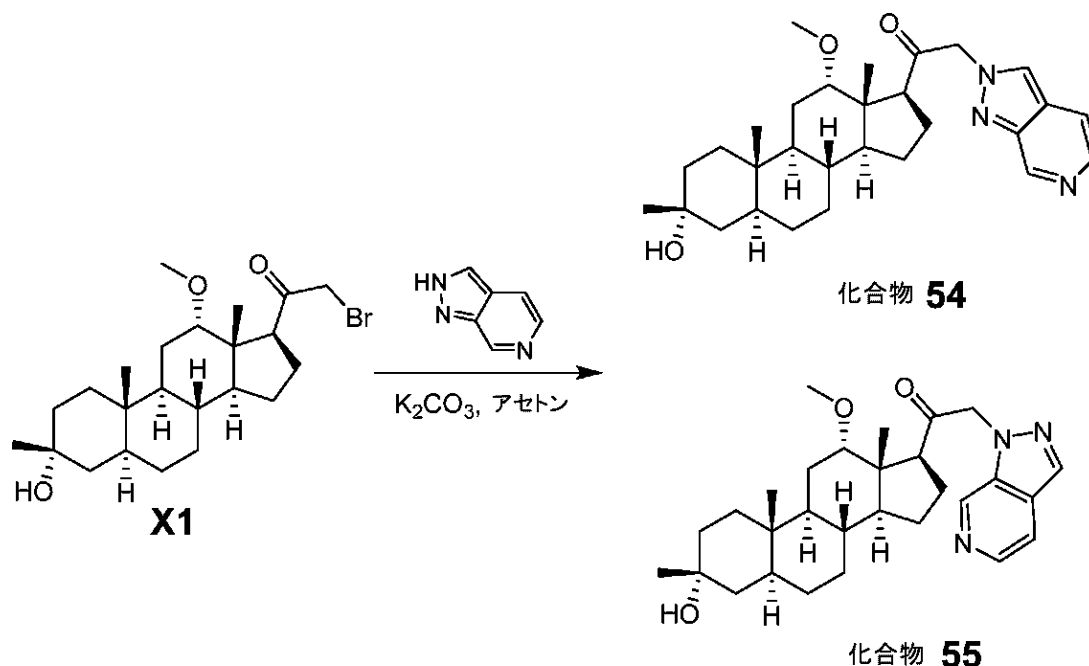
50

4、実測値 454。

【0634】

実施例 33。化合物 54 および 55 の合成。

【化 120】



【0635】

X1 (150 mg, 0.339 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (60.5 mg, 0.508 mmol) および K_2CO_3 (92.8 mg, 0.678 mmol) を添加した。15℃で16時間攪拌した後、この反応混合物を水 (5 mL) で処理し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25

5 μm)、水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN、勾配: 45~65% B、流量: 2.5 mL/分) により精製して、化合物 55 (20 mg, 12%) を固体として得、化合物 54 (15 mg, 不純) を固体として得、これを 50 mg の X1 から調製した別のバッチと合わせた。純粋でない試料を分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1) によりさらに精製して、化合物 (Compound) 54 (8 mg) を固体として得た。

【0636】

化合物 54:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40-9.20 (m, 1H), 8.25-8.10 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 1H), 5.39-5.12 (m, 2H), 3.63-3.10 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.34-2.01 (m, 3H), 2.00-1.62 (m, 10H), 1.62-1.48 (m, 5H), 1.48-0.97 (m, 6H), 0.82 -0.63 (m, 6H).

【0637】

LCMS Rt = 0.766 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__2 MIN__E、純度 100%、 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 480 実測値 480。

【0638】

化合物 55:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81-8.78 (m, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 4H)

, 1.65-1.48 (m, 6H), 1.48-1.19 (m, 10H), 1.19-0.98 (m, 2H), 0.82 -0.70 (m, 6H).

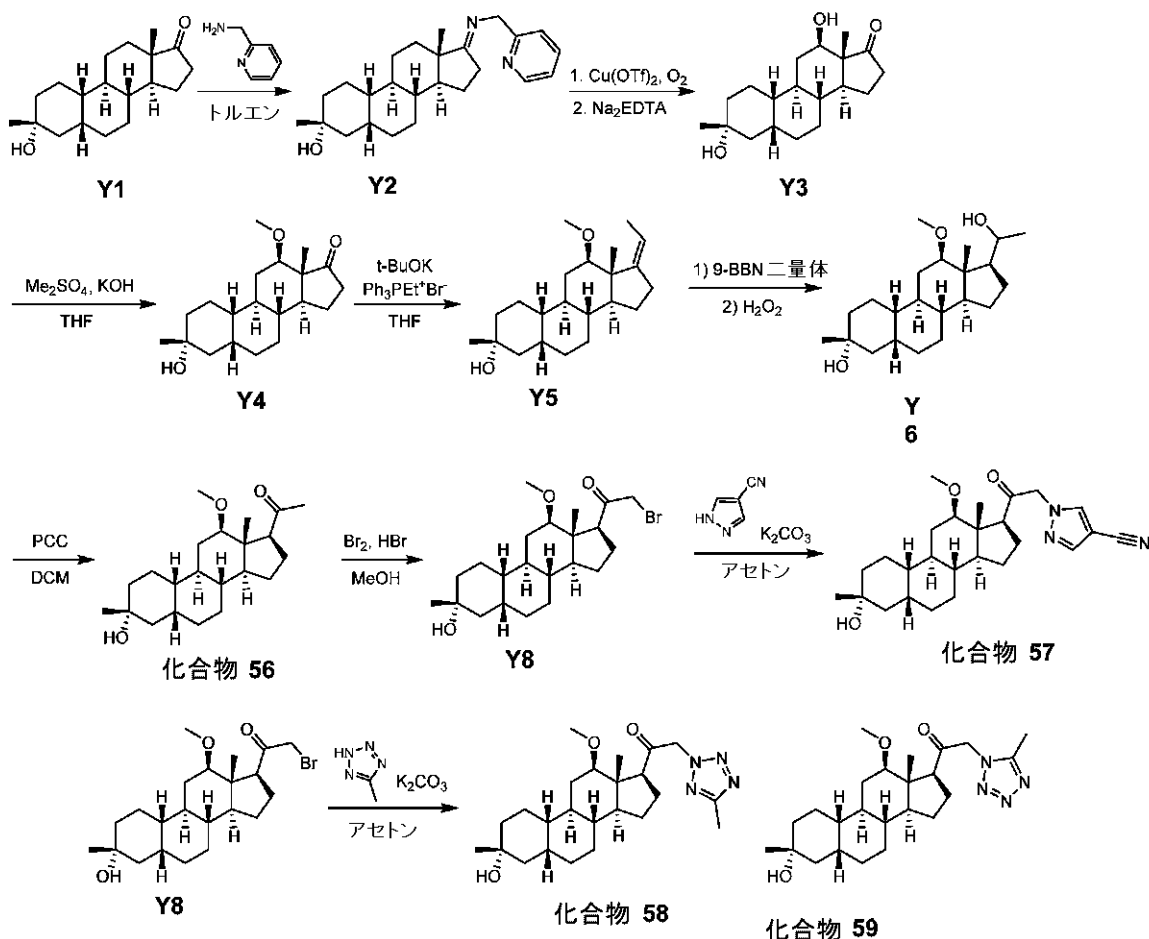
【0639】

LCMS Rt=0.793分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_2 MIN_E、純度100%、 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ [M+H]⁺のMS ESI計算値480 実測値480。

【0640】

実施例34。化合物56、57、58、および59の合成。

【化121】



【0641】

工程1。Y1 (10g, 34.4mmol) のトルエン (100mL) 中の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (106mg, 0.6mmol) およびピリジン-2-イルメタンアミン (8.17g, 75.6mmol) を25℃で添加した。この反応混合物を、ディーン・スターク装置を用いて140℃に16時間加熱した。この反応物を25℃に冷却し、EtOAc (200mL) で希釈した。有機層を飽和 NH_4Cl (2×200mL)、飽和 $NaHCO_3$ (200mL)、ブライン (200mL) の順序で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧中で濃縮して粗生成物を得た。その残渣を EtOAc (20mL) で磨砕して、Y2 (8.7g, 66%) を固体として得た。

【0642】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.57-8.49 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 2.49-2.22 (m, 2H), 2.06-1.63 (m, 8H), 1.54-1.44 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 5H), 1.21-1.07 (m, 3H), 0.90 (s, 3H).

【0643】

工程2。Y2 (8.7 g, 22.8 mmol)、Cu(OTf)₂ (10.6 g, 29.6 mmol)、およびL-アスコルビン酸ナトリウム塩 (9.03 g, 45.6 mmol) をN₂下で丸底フラスコに添加した。アセトン (乾燥, 50 mL) およびMeOH (乾燥, 50 mL) を25℃で添加し、5分間攪拌した (反応混合物が褐色になり得る)。バルーンからのO₂をこの反応混合物に5分間バブリングした (青/緑色溶液が得られる)。この反応混合物をO₂雰囲気下において50℃で24時間加熱した。次いで、反応混合物を25℃に冷却した。EtOAc (100 mL) および飽和Na₄EDTA (200 mL, pH約10) を添加し、この反応混合物を1時間攪拌した。層を分離した。水層をEtOAc (2×200 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE中0~40%のEtOAc) により精製して、Y3 (4 g, 57%) を固体として得た。

10

【0644】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.82-3.74 (m, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 5H), 1.67-1.29 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.01 (m, 3H), 0.93 (s, 3H).

【0645】

工程3。Y3 (2 g, 6.52 mmol) のTHF (20 mL) 中の溶液に、KOH (2.21 g, 39.6 mmol) およびMe₂SO₄ (1.85 g, 14.6 mmol) を0℃で添加した。次いで、この混合物を25℃に加熱し、同一温度で16時間攪拌した。Me₂SO₄ (4.08 g, 32.4 mmol) を0℃で添加し、この混合物を40℃で16時間攪拌した。この混合物を50 mLの水の添加でクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 10/1~5/1) により精製して、Y4 (1.2 g, 58%) を固体として得た。

20

【0646】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.50 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 6.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.98-1.51 (m, 7H), 1.48-1.28 (m, 10H), 1.27 (s, 3H), 1.23-1.01 (m, 4H), 0.93 (s, 3H).

【0647】

工程4。EtPPh₃Br (4.15 g, 11.2 mmol) のTHF (20 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (1.25 g, 11.2 mmol) を25℃、N₂下で添加した。この混合物を50℃で30分間攪拌した。この混合物に、THF (12 mL) 中のY4 (1.2 g, 3.74 mmol) を50℃で添加した。この混合物を50℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NH₄Cl溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 5/1~3/1) により精製して、Y5 (1.1 g, 89%) を無色油状物として得た。

30

【0648】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.26-5.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 10.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 5H), 1.75-1.23 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.25-0.95 (m, 6H), 0.86 (s, 3H).

40

【0649】

工程5。Y5 (1.1 g, 3.30 mmol) のTHF (30 mL) 中の溶液に、9-BBN二量体 (2.01 g, 8.25 mmol) を25℃、N₂下で添加した。この溶液を50℃で16時間攪拌した。0℃に冷却した後、EtOH (30 mL) およびNaOH (6.60 mL, H₂O中5 M, 33.0 mmol) の溶液を非常にゆっくりと添加した。添加後、H₂O₂ (3.30 mL, 33.0 mmol, 水中30%) をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。この混合物をN₂下の50℃で1時間攪拌した。

50

この混合物を30℃に再度冷却した。水(100mL)をこの溶液に添加し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂S₂O₃(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、Y6(3g, 粗製)を無色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0650】

工程6。Y6(3g, 8.55mmol)のDCM(30mL)中の溶液に、シリカゲル(6.1g)およびPCC(5.51g, 25.6mmol)を25℃で添加した。この反応物を25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc=5/1)により精製して、化合物56(1.2g, 不純)を無色油状物として得た。化合物56(1.2g, 不純)をコンビ・フラッシュ(DCM/アセトン=30/1~20/1)により精製して、化合物56(250mg, 純粋)を固体として得、化合物56(420mg, 不純)を固体として得た。化合物56(250mg, 0.717mmol)を(PE/EtOAc=3/1, 120mL)で磨砕して、化合物56(240mg, 96%)を固体として得た。

【0651】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.34 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 10.8 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 8H), 1.53-1.29 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.19-0.85 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

【0652】

LCMS Rt=0.924分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、C₂₂H₃₇O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値349、実測値349。

【0653】

工程7。化合物56(420mg, 1.20mmol)のMeOH(8mL)中の溶液に、HBr(48.5mg, 0.240mmol, 水中40%)およびMeOH(8mL)中のBr₂(210mg, 1.32mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃(10mL)および水(20mL)によりクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、Y8(500mg, 98%)を淡黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0654】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.15-3.99 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 11.0 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 7H), 1.28 (s, 3H), 1.13-1.01 (m, 3H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.65 (s, 3H).

【0655】

工程8。Y8(250mg, 0.585mmol)およびK₂CO₃(160mg, 1.16mmol)のアセトン(4mL)中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(81.6mg, 0.877mmol)を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc=2/1~1/1)により精製して、化合物57(125mg, 49%)を固体として得た。

【0656】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 2H), 5.45 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 11 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.92-1.59 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 7H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.15-1.04 (m, 2H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).

【0657】

10

20

30

40

50

LCMS Rt=0.981分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $C_{26}H_{37}N_3O_3Na$ $[M+Na]^+$ のMS ESI計算値462、実測値462。

【0658】

工程9。Y8(250mg, 0.585mmol)のアセトン(5mL)中の溶液に、5-メチル-2H-テトラゾール(73.7mg, 0.877mmol)を、その後、 K_2CO_3 (160mg, 1.16mmol)を添加した。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc=3/1~1/1)により精製して、化合物58(60mg, 不純)を固体として得、化合物59(54mg, 22%)を固体として得た。化合物58(60mg, 不純)をコンビ・フラッシュ(PE中EtOAc、40%~50%)により再度精製して、化合物58(45mg, 75%)を固体として得た。

10

【0659】

化合物58:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 11 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 8H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.99-0.87 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

【0660】

20

LCMS Rt=0.951分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度99.42%、 $C_{23}H_{33}N_4O$ $[M+H-CH_3OH-H_2O]^+$ のMS ESI計算値381、実測値381。

【0661】

化合物59:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.62 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.52-1.37 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.17-1.03 (m, 3H), 1.01-0.83 (m, 2H), 0.69 (s, 3H).

30

【0662】

LCMS Rt=0.912分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $C_{24}H_{39}N_4O_3$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値431、実測値431。

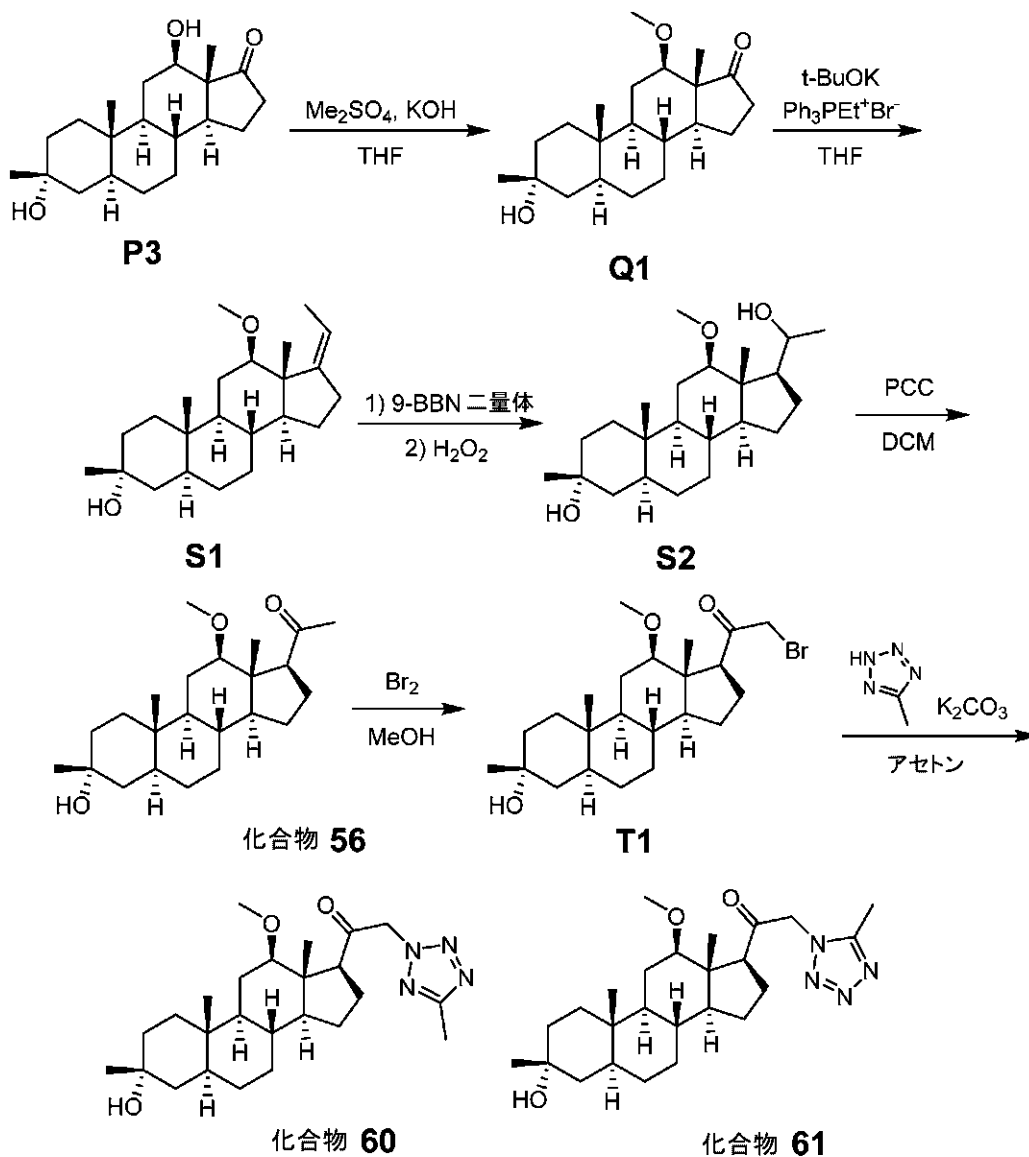
【0663】

実施例35。化合物60および61の合成。

40

50

【化 1 2 2】



【0 6 6 4】

工程 1. P3 (2 g, 6.24 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、KOH (1.05 g, 18.9 mmol) および Me_2SO_4 (1.60 g, 1.20 mL, 12.7 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、この混合物を 25℃ に加温し、この温度で 16 時間攪拌した。0℃ の Me_2SO_4 (1.60 g, 1.20 mL, 12.7 mmol) を添加し、この混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を 50 mL の水でクエンチし、 EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1 \sim 5/1$) により精製して、Q1 (1.7 g, 82%) を固体として得た。

【0 6 6 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-1.88 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

【0 6 6 6】

工程 2. EtPPh_3Br (5.64 g, 15.2 mmol) の THF (60 mL) 中

の懸濁物に、 $t\text{-BuOK}$ (1.70 g, 15.2 mmol) を 25℃、 N_2 下で添加した。この混合物を 50℃で 30 分間攪拌した。この混合物に、 THF (20 mL) 中の Q1 (1.7 g, 5.08 mmol) を 50℃で添加した。この混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。この反応物を 25℃に冷却し、この混合物を飽和 NH_4Cl (100 mL) でクエンチし、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム ($\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1\sim3/1$) により精製して、 S1 (1.6 g, 91%) を固体として得た。

【0667】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27-5.16 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 3H), 1.28-1.22 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

【0668】

工程 3。 S1 (1.6 g, 4.61 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、9- BBN 二量体 (2.80 g, 11.5 mmol) を 0℃、 N_2 下で添加した。この溶液を 50℃で 16 時間攪拌した。0℃に冷却した後、 EtOH (30 mL) および NaOH (9.22 mL, H_2O 中 5 M, 46.1 mmol) の溶液を順に非常にゆっくりと添加した。添加後、 H_2O_2 (4.60 mL, 46.1 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、内部温度を 10℃未満に維持した。この混合物を N_2 下の 50℃で 1 時間攪拌した。この混合物を 30℃に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、 S2 (3.5 g, 粗製) を無色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0669】

工程 4。 S2 (3.5 g, 9.60 mmol) の DCM (35 mL) 中の溶液に、シリカゲル (5.6 g) および PCC (5.15 g, 23.9 mmol) を 25℃で添加した。この反応物を 25℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム ($\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$) により精製して、化合物 56 (950 mg, 27%) を固体として得た。

【0670】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.42-1.22 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 1.18-1.02 (m, 4H), 0.96-0.78 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

【0671】

工程 5。化合物 56 (200 mg, 0.552 mmol) の MeOH (4 mL) 中の溶液に、 HBr (22.3 mg, 0.11 mmol, 水中 40%) および MeOH (4 mL) 中の Br_2 (96.9 mg, 0.607 mmol) を 25℃で添加した。この混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、 T1 (230 mg, 粗製) を淡黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0672】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.18-4.09 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H)

, 2.15-1.97 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.19-1.01 (m, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

【0673】

工程6。T1 (230mg, 0.521mmol) のアセトン (5mL) 中の溶液に、5-メチル-2H-テトラゾール (65.7mg, 0.782mmol) を、その後、K₂CO₃ (143mg, 1.04mmol) を添加した。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 3/1 ~ 1/1) により精製して、化合物60 (70mg, 30%, 不純) を無色油状物として得、化合物61 (45mg, 19%, 不純) を無色油状物として得た。化合物60 (70mg, 不純) をシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 3/1) により精製して、化合物61 (54mg, 77%) を固体として得た。化合物61 (45mg, 不純) をシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 2/1 ~ 1/1) により精製して、化合物61 (28mg, 62%) を固体として得た。

10

【0674】

化合物60:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.92-5.86 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 10.8 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 3H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

20

【0675】

LCMS Rt = 1.030分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、C₂₄H₃₇N₄O₂ [M+H-CH₃OH]⁺のMS ESI計算値413、実測値413。

【0676】

化合物61:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.65-5.59 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.07 (m, 3H), 1.00-0.81 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

30

【0677】

LCMS Rt = 0.983分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、C₂₅H₄₁N₄O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値445、実測値445。

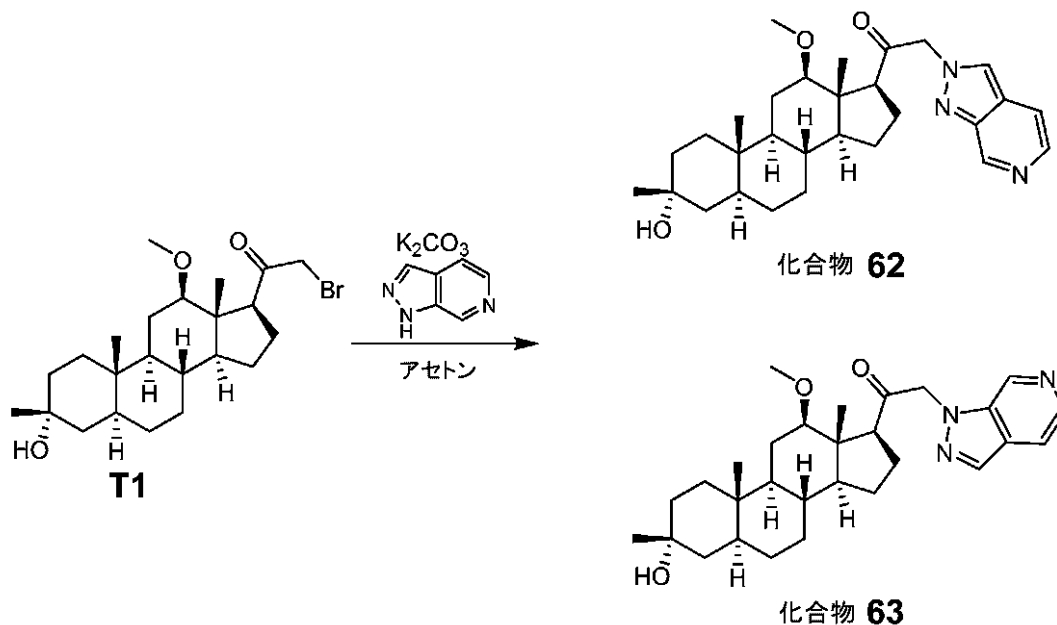
【0678】

実施例52。化合物62および63の合成。

40

50

【化 1 2 3】



10

【0 6 7 9】

T1 (500 mg, 1.13 mmol) および K_2CO_3 (312 mg, 2.26 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (201 mg, 1.69 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150×25 5 μ, 勾配: 30~60% B (A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル)、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物 62 (30 mg, 不純) を固体として得、化合物 63 (10 mg, 2%) を固体として得た。この純粋でない化合物 62 (30 mg, 不純) を SFC 分離 (カラム: AS (250 mm×30 mm, 5 μm)、移動相: 超臨界 CO_2 /MeOH+ NH_3H_2O =25/25、流量: 50 mL/分、波長: 220 nm) により精製して、化合物 62 (5 mg, 1%) を固体として得た。

20

30

【0 6 8 0】

化合物 62:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28-9.26 (m, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 1H), 5.74 (d, J =17.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J =17.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.30-1.11 (m, 11H), 1.00-0.82 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)

【0 6 8 1】

LCMS R_t =0.794 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度 100%、 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 480、実測値 480。

40

【0 6 8 2】

化合物 63:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52-9.30 (m, 1H), 8.45-8.32 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 5.80-5.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.30-1.11 (m, 10H), 1.00-0.82 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)

【0 6 8 3】

LCMS R_t =0.816 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純

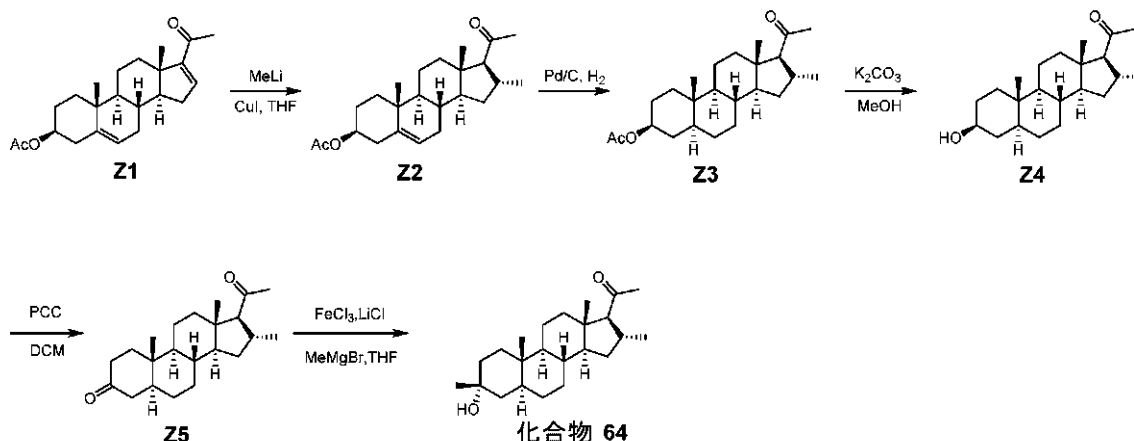
50

度 100%、 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 480、実測値 480。

【0684】

実施例 36。化合物 64 の合成。

【化 124】



10

【0685】

工程 1。0℃の CuI (13.7 g, 72.2 mmol) の乾燥 THF (90 mL) 中の攪拌スラリーに、最初に形成された黄色沈殿物がちょうど再溶解して (redissolved) 透明な溶液 (clear solution) が得られるまで、MeLi (87 mL, エーテル中 1.6 M) のエーテル中の溶液を添加した。次いで、Z1 (10 g, 27.8 mmol) の乾燥 THF (200 mL) 中の溶液を 0℃で添加し、その間に溶液中に鮮黄色沈殿物が形成された。この混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、NH₄Cl (300 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×400 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、Z2 (7.1 g, 68%) を固体として得た。

20

【0686】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 5H), 1.47-1.35 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

30

【0687】

Z2 の C16 での立体化学を、NOE により確認した。

【0688】

工程 2。Z2 (7 g, 18.7 mmol) の MeOH (50 mL) および THF (50 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (2 g) を N₂ 下で添加した。この混合物を減圧下で脱気し、H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を 25℃、30 psi の H₂ 下で 20 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、Z3 (6.5 g, 92%) を固体として得た。

40

【0689】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.77-4.64 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.69-1.48 (m, 9H), 1.40-1.10 (m, 8H), 1.10-0.95 (m, 5H), 0.61 (s, 3H).

【0690】

工程 3。Z3 (6.5 g, 17.3 mmol) の MeOH (50 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (4.77 g, 34.6 mmol) を 20℃、N₂ 下で添加した。この混合物を 2

50

0℃で2時間攪拌し、水(40 mL)でクエンチした。水相をDCM(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×60 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、Z4(4.7 g, 粗製)を固体として得た。

【0691】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.65-3.55 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 4H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.20-1.19 (m, 7H), 1.15-1.05 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (m, 4H).

【0692】

工程4。Z4(4.7 g, 14.1 mmol)のDCM(70 mL)中の溶液に、シリカゲル(7.2 g)およびPCC(6.07 g, 28.2 mmol)を20℃で添加した。20℃で1時間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧により濃縮した。この粗生成物をDCM(80 mL)に再溶解し、シリカゲル(20 g)およびPE(80 mL)で処理した。この混合物を20℃で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧中で濃縮して、Z5(3.4 g, 粗製)を固体として得た。

【0693】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.65-2.62 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 5H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.15 (m, 12H), 1.00 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

【0694】

工程5。窒素雰囲気下において、無水THF(40 mL)を10℃に冷却し、無水LiCl(907 mg, 21.4 mmol)を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌し、その後に透明な溶液を得た。この混合物に、無水FeCl₃(1.81 g, 11.2 mmol)を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を-35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド(ジエチルエーテル中3 M, 13.6 mL, 40.8 mmol)を、内部温度を-35℃と-30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を-30℃で30分間攪拌した。Z5(3.4 g, 10.2 mmol)を一度に添加した。内部温度を-20℃にし、-15℃と-20℃との間に2時間保持した。TLCは反応完了を示していた。この反応混合物をHCl水溶液(2 M, 20 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をNaOH水溶液(10%, 2×30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム(PE中0~20%のEtOAc)により精製して、化合物64(0.56 g, 13%)を固体として得、2.5 gの純粋でない生成物を得た。2.5 gの純粋でない生成物をフラッシュカラム(PE中5%~20%のEtOAc)により精製して、化合物64(2.4 g, 56%)を固体として得た。

【0695】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.64-2.62 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 4H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.59-1.30 (m, 6H), 1.30-1.10 (m, 12H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.74 (m, 3H), 0.62 (m, 3H).

【0696】

LCMS Rt=1.263分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度98%、C₂₃H₃₇O[M+H-H₂O]⁺のMS ESI計算値329、実測値329。

【0697】

実施例37。化合物65の合成。

10

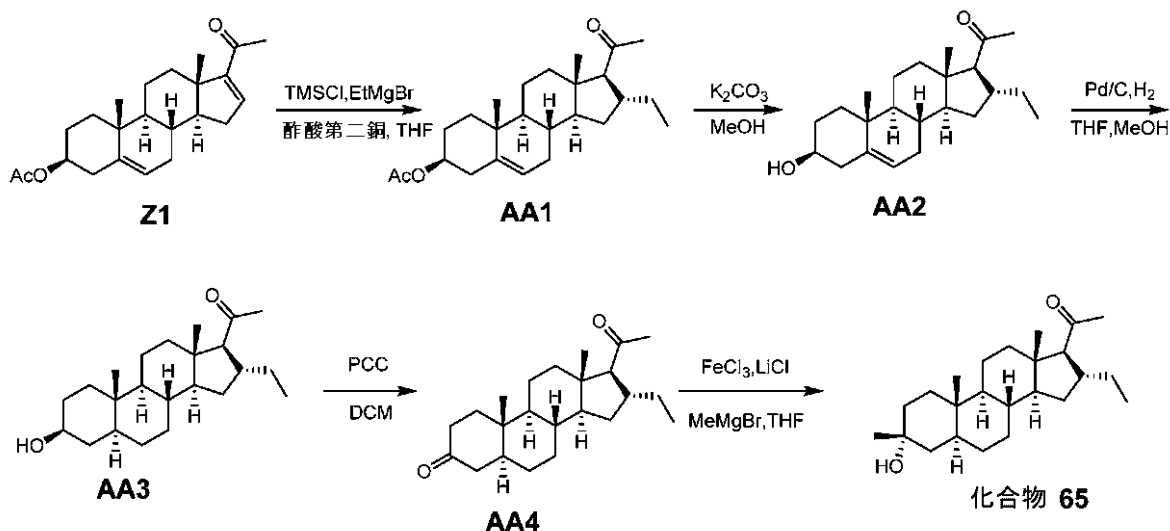
20

30

40

50

【化 1 2 5】



【0 6 9 8】

工程 1。酢酸銅 (I I) (503 mg, 2.78 mmol) の無水 THF (350 mL) 中の溶液を、0℃に冷却した。エチルマグネシウムブロミド (27 mL, 8.10 mmol) を滴下により添加した後、温度 10℃未満に保持しながら、クロロトリメチルシラン (15 g, 139 mmol) と共に Z1 (10 g, 27.8 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を滴下により添加した。0℃で 1 時間後、エチルマグネシウムブロミド (10 mL, 30 mmol) を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。この反応物を NH₄Cl (300 mL) の添加によりクエンチし、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×800 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～25% の EtOAc) により精製して、AA1 (4.8 g, 44%) を固体として得た。

【0 6 9 9】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.36-5.34 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.56-1.50 (m, 7H), 1.47-1.45 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).

【0 7 0 0】

工程 2。AA1 (4.8 g, 12.8 mmol) の MeOH (80 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (3.52 mg, 25.6 mmol) を 20℃、N₂ 下で添加した。この混合物を 20℃で 2 時間攪拌し、水 (40 mL) でクエンチした。水相を DCM (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、AA2 (3.6 g, 84%) を固体として得た。

【0 7 0 1】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.36-5.34 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 9H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.83-0.79 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

【0 7 0 2】

工程 3。AA2 (3.6 g, 10.4 mmol) の MeOH (100 mL) および THF (100 mL) 中の溶液に、乾燥 Pd/C (1 g) を N₂ 下で添加した。この混合物を減圧下で脱気し、H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を 30℃、30 psi の H₂ 下で 20 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、AA3 (3.5 g, 96%) を固体として得た。

【0 7 0 3】

^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 3.54-3.52 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.60-1.20 (m, 14H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.85-0.70 (m, 7H), 0.65 (s, 3H).

【0704】

工程4。AA3 (3.5 g, 10.5 mmol) のDCM (50 mL) 中の溶液に、シリカゲル (5 g) およびPCC (4.52 g, 21 mmol) を20℃で添加した。20℃で1時間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧により濃縮した。この粗生成物をDCM (50 mL) に再溶解し、シリカゲル (30 g) およびPE (50 mL) で処理した。この混合物を20℃で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧中で濃縮して、AA4 (2.89 g, 83%) を固体として得た。

10

【0705】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.55-2.20 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.00-2.93 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 12H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 4H), 0.65 (s, 3H).

【0706】

工程5。窒素雰囲気下において、無水THF (40 mL) を10℃に冷却し、無水LiCl (741 mg, 17.5 mmol) を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌し、その後に透明な溶液を得た。この混合物に、無水 FeCl_3 (1.49 g, 9.21 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を-35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中3 M, 11.1 mL, 33.5 mmol) を、内部温度を-35℃と-30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を-30℃で30分間攪拌した。AA4 (2.89 g, 8.38 mmol) を一度に添加した。内部温度を-20℃にし、-15℃と-20℃との間に2時間保持した。この反応混合物をHCl水溶液 (2 M, 20 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNaOH水溶液 (10%, 2×30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をEtOAcから磨砕して、化合物65 (0.25 g, 8%) を固体として得、2 gの純粋でない生成物を得た。

20

【0707】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.51-2.44 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.60-1.05 (m, 11H), 1.00-1.80 (m, 1H), 0.79-0.75 (m, 4H), 0.73 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

30

【0708】

LCMS Rt = 1.315 分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}$ [$\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ のMS ESI計算値343、実測値343。

【0709】

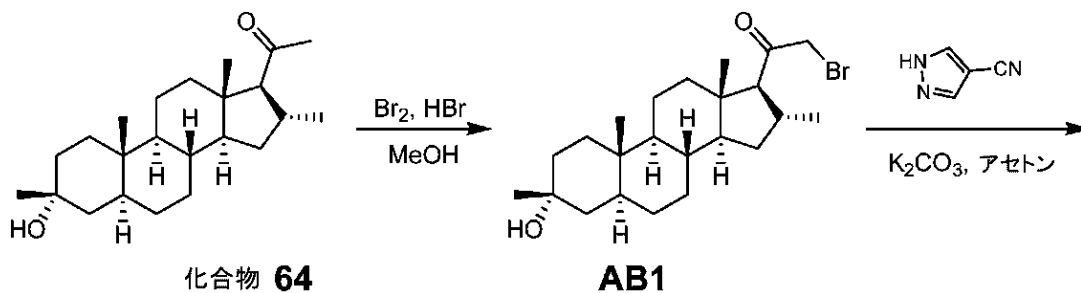
化合物65のC16での立体化学を、NOEにより確認した。

40

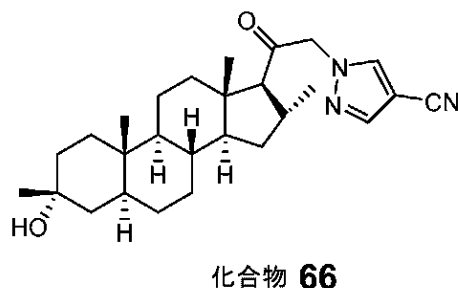
【0710】

実施例38。化合物66の合成。

【化 1 2 6】



10



20

【0 7 1 1】

工程 1。化合物 64 (900 mg, 2.59 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (103 mg, 0.518 mmol, 水中 40%) および Br₂ (406 mg, 2.59 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 16 時間攪拌した後、この混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、AB1 (1.2 g) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0 7 1 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.46 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 5H), 1.37-1.18 (m, 14H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.84-0.77 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)

30

【0 7 1 3】

工程 2。AB1 (100 mg, 0.235 mmol) および K₂CO₃ (64.9 mg, 0.47 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (32.7 mg, 0.352 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。次いで、飽和水性 H₂O (50 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、化合物 66 (38 mg, 37%) を固体として得た。

40

【0 7 1 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 5H), 1.37-1.14 (m, 14H), 0.97 (d, J = 8 Hz, 4H), 0.85-0.81 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

【0 7 1 5】

LCMS Rt = 2.594 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB

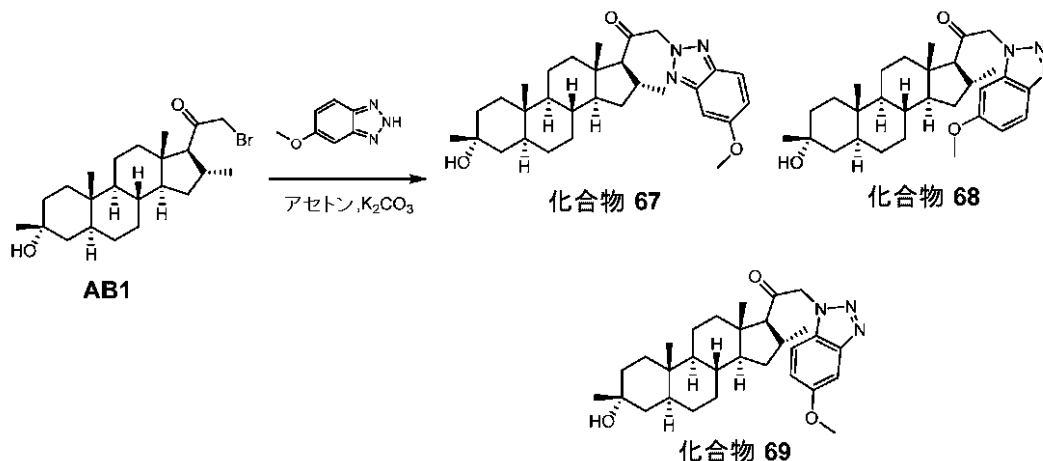
50

— 220 & 254. l cm、純度100%、 $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ の MS ESI 計算値420、実測値420。

【0716】

実施例39。化合物67、68、および69の合成。

【化127】



10

【0717】

AB1 (200 mg, 0.47 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、5-メトキシ-2H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (105 mg, 0.705 mmol) を、その後、 K_2CO_3 (129 mg, 0.940 mmol) を 25℃ で添加した。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。この混合物に水 (20 mL) を添加し、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を per-HPLC 分離 (カラム: DYA-5 C18 150×25 mm×5 μm、勾配: 60~100% B (A=0.05% HCl-ACN、B=アセトニトリル)、流量: 25 mL/分) により精製して、純粋でない化合物 67 ならびに化合物 68 および化合物 69 の混合物を得た。純粋でない化合物 67 をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、化合物 67 (23 mg, 10%) を固体として得た。化合物 68 および化合物 69 の混合物を SFC 分離 (カラム: AD (250 mm×30 mm, 10 μm)、勾配: 40~40% B (A=0.1% NH_3H_2O 、B=EtOH)、流量: 80 mL/分) により精製して、化合物 68 (23 mg, 10%) を固体として得、化合物 69 (18 mg, 8%) を固体として得た。

20

30

【0718】

化合物 67:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 16 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 14H), 0.98 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.76 (s, 6H).

40

【0719】

LCMS Rt = 2.963 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB. l cm、純度96.89%、 $C_{30}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値494、実測値494。

【0720】

化合物 68:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.08-2.05 (m,

50

1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 14H), 0.94 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0721】

LCMS $R_t = 2.718$ 分(4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB・lcm、純度100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値494、実測値494。

【0722】

化合物69:

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.52-1.51 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 14H), 0.94 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

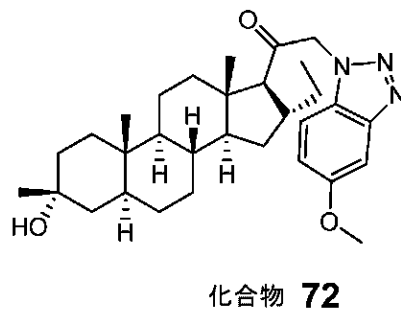
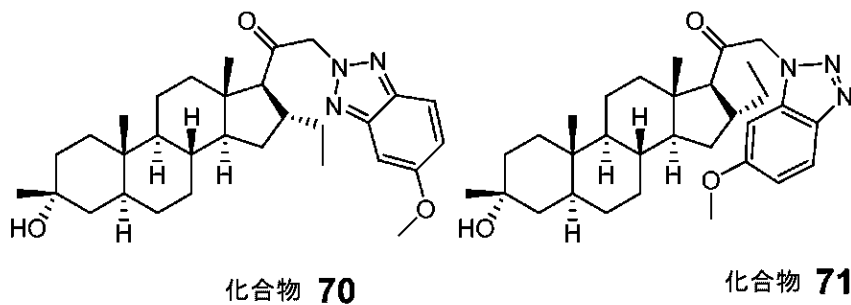
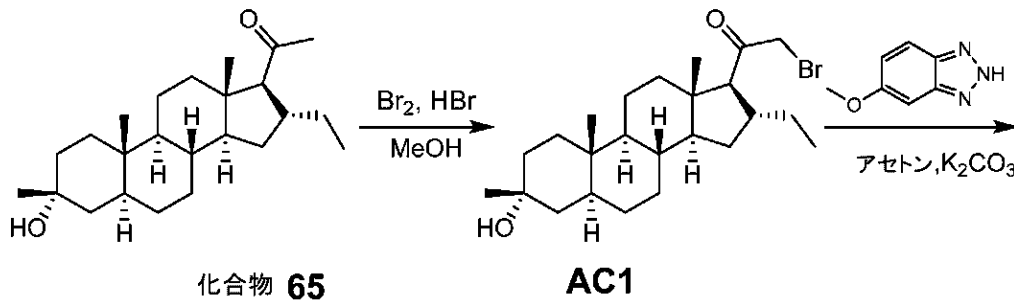
【0723】

LCMS $R_t = 2.732$ 分(4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB・lcm、純度100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値494、実測値494。

【0724】

実施例40。化合物70、71、および72の合成。

【化128】



【0725】

工程1。化合物65 (1 g, 2.77 mmol) のMeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (110 mg, 0.554 mmol, 水中40%) およびBr₂ (442 mg, 2.82 mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、AC1 (1.2 g) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0726】

工程2。AC1 (200 mg, 0.486 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、5-メトキシ-2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (108 mg, 0.729 mmol) を、その後、K₂CO₃ (134 mg, 0.972 mmol) を25℃で添加した。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物に水 (20 mL) を添加し、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、化合物70 (33 mg, 7%) を固体として得；100 mgの化合物71および化合物72の混合物を得た。この混合物をSFC (カラム：OD (250 mm×30 mm, 5 μm))、勾配：45~45% B (A=0.1% NH₃H₂O、B=EtOH)、流量：50 mL/分) により精製して、化合物72 (46 mg, 9%) を固体として得、化合物72 (32 mg, 7%) を固体として得た。

【0727】

化合物70：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 16H), 1.00-0.92 (m, 1H) 0.83 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0728】

LCMS Rt=3.059分 (in) (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB. l cm、純度96.49%、C₃₁H₄₆N₃O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値508、実測値508。

【0729】

化合物71：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 16H), 1.00-0.92 (m, 1H) 0.85-0.79 (m, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0730】

LCMS Rt=2.822分 (in) (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB. l cm、純度100%、C₃₁H₄₆N₃O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値508、実測値508。

【0731】

化合物72：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 4, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.38-5.27 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 16H), 0.83-0.80 (m, 1H), 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

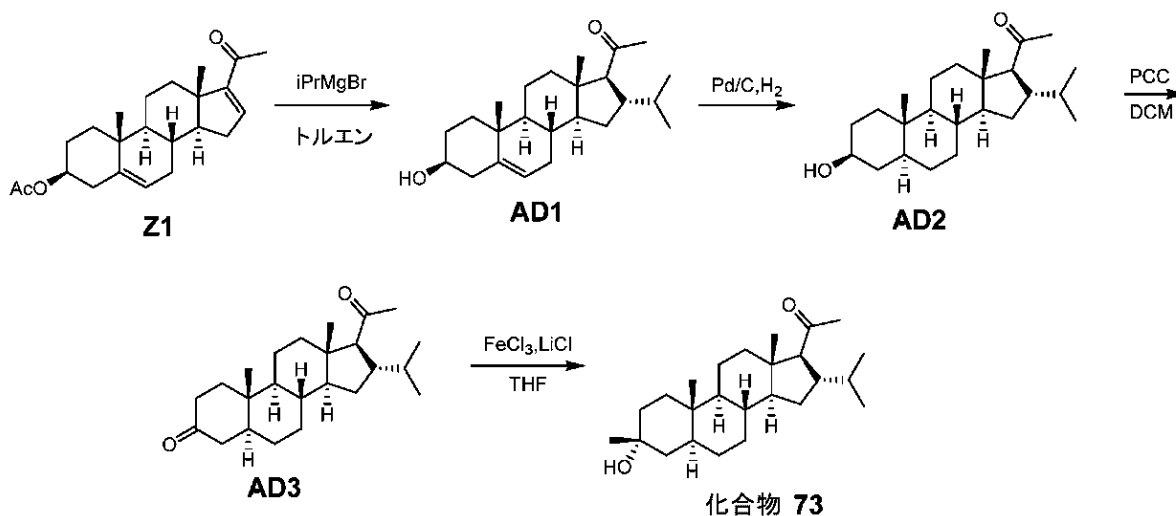
【0732】

LCMS Rt=2.795分(in)(4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB.lcm、純度100%、 $C_{31}H_{46}N_3O_3$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値508、実測値508。

【0733】

実施例41。化合物73の合成。

【化129】



【0734】

工程1。iPrMgCl(420mL, THF中2M)のTHF(100mL)中の溶液に、Z1(20g, 56.1mmol)のトルエン(400mL)中の溶液を20℃で添加した。この温度で30分間撹拌した後、懸濁物を40℃で18時間加熱した。この反応混合物をNH₄Cl水溶液(500mL)でクエンチし、EtOAc(2×600mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム(PE中0~20%のEtOAc)により精製して、AD1(7g, 31%)を固体として得た。

【0735】

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 5.35-5.34 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.48-2.20 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.70-1.25 (m, 11H), 1.20-1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.95-0.80 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.76-0.73 (m, 3H), 0.64 (s, 2H).

【0736】

工程2。AD1(4g, 1.87mmol)のMeOH(100mL)およびTHF(100mL)中の溶液に、乾燥Pd(OH)₂/C(1g)をN₂下で添加した。この混合物を減圧下で脱気し、H₂でパージすることを数回行った。この混合物を30℃、30psiのH₂下で20時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、AD2(3.8g, 95%)を固体として得た。

【0737】

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 3.58 (s, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.11 (s, 4H), 1.90-1.50 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 5H), 1.25-1.30 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 3H), 0.84-0.75 (m, 6H), 0.74-0.65 (m, 3H), 0.61 (s, 3H).

【0738】

工程3。AD2(3.8g, 1.8mmol)のDCM(15mL)中の溶液に、シリカゲル(1.03g)およびPCC(775mg, 3.6mmol)を25℃で添加した。25℃で1時間撹拌した後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧により濃縮した。こ

の粗生成物をDCM (20 mL) に再溶解し、シリカゲル (20 g) およびPE (30 mL) で処理した。この混合物を25℃で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧中で濃縮して、AD3 (3.4 g, 粗製) を固体として得た。

【0739】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.45-2.25 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.59-1.25 (m, 6H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.75-0.73 (m, 3H), 0.64 (s, 3H).

【0740】

工程4。窒素雰囲気下において、無水THF (40 mL) を10℃に冷却し、無水LiCl (491 mg, 11.6 mmol) を一度に添加した。この混合物を30分間攪拌し、その後に透明な溶液を得た。この混合物に、無水FeCl₃ (992 mg, 6.12 mmol) を一度に添加した。得られた混合物をさらに30分間攪拌した。この反応混合物を-35℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中3M, 11.1 mL, 33.5 mmol) を、内部温度を-35℃と-30℃との間に維持しながら滴下により添加した。上の混合物を-30℃で30分間攪拌した。AD3 (2 g, 5.57 mmol) を一度に添加した。内部温度を-20℃にし、-15℃と-20℃との間に2時間保持した。この反応混合物をNH₄Cl水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、化合物73 (310 mg) を黄色油状物として得、これを凍結乾燥させて、化合物73 (300 mg, 14%) を白色粉末として得た。

【0741】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 7H), 1.20-1.15 (m, 3H), 0.94-0.85 (m, 4H), 0.85-0.82 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 7H), 0.62 (s, 3H).

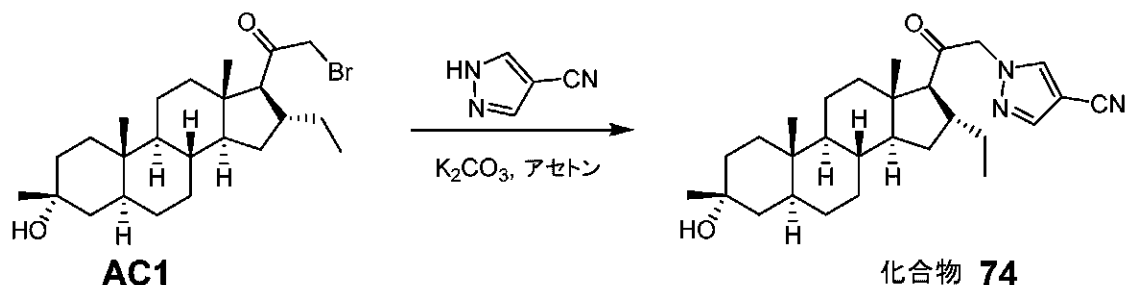
【0742】

LCMS Rt=1.318分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 CD、純度100%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O} + [\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ のMS ESI計算値357、実測値357。

【0743】

実施例42。化合物74の合成。

【化130】



【0744】

AC1 (80 mg, 0.182 mmol) およびK₂CO₃ (50.3 mg, 0.364 mmol) のアセトン (5 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (25.4 mg, 0.273 mmol) を25℃で添加した。この反応混合物を25℃で16時間攪拌し、H₂O (50 mL) で処理した。この混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (PE中0

～30%のEtOAc)により精製して、純粋でない固体(50mg)を得た。純粋でない生成物をフラッシュカラム(PE中0～30%のEtOAc)により精製して、化合物74(32mg, 39%)を固体として得た。

【0745】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.00 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 5H), 1.38-1.12 (m, 16H), 1.01-0.92 (m, 1H), 0.81 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 0.75 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

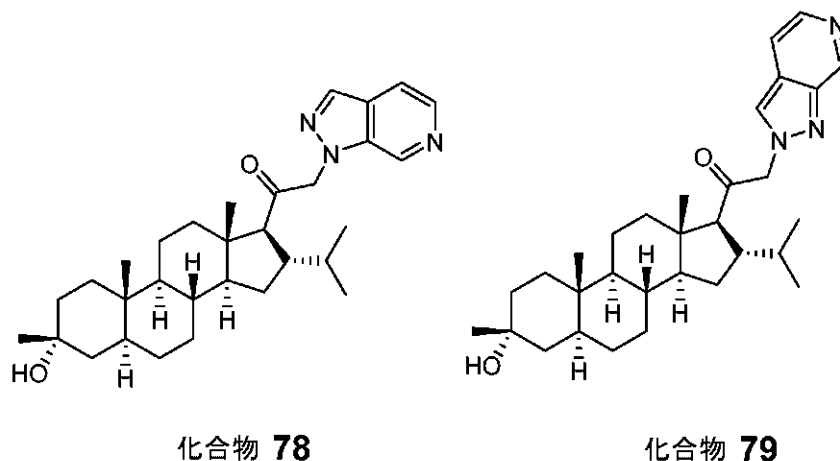
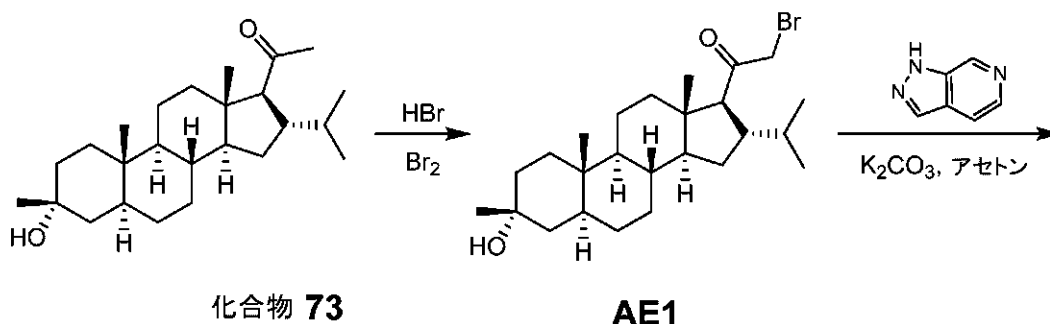
【0746】

LCMS Rt=2.682分(in)(4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90AB.lcm、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値434、実測値434。

【0747】

実施例44。化合物78および79の合成。

【化131】



【0748】

工程1。化合物73(750mg, 2mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、HBr(80.7mg, 0.4mmol, 水中40%)およびBr₂(326mg, 2.04mmol)を15℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、この混合物を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)および水(20mL)によりクエンチし、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム(PE中0～30%のEtOAc)により精製して、AE1(660mg, 69%)を固体として得た。

【0749】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.99-3.86 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H),

1.86-1.76 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 8H), 1.29-1.23 (m, 4H), 1.21-1.18 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.02-0.83 (m, 6H), 0.81-0.71 (m, 8H), 0.67-0.61 (m, 3H).

【0750】

工程2。AE1 (150mg, 0.33mmol) のアセトン (5mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (91mg, 0.66mmol) および1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (39.3mg, 0.33mmol) を添加した。この混合物を15℃で12時間攪拌した。 K_2CO_3 (45.5mg, 0.33mmol) および1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (7.86mg, 0.06mmol) の第2のバッチを15℃で添加した。この混合物を15℃でさらに8時間攪拌し、水 (10mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE中0~80%のEtOAc) により精製して、化合物78 (70mg, 不純) を固体として得、化合物79 (31mg, 19%) を固体として得た。純粋でない化合物78 (70mg, 0.14mmol) をSFC (カラム: AS (250mm×30mm, 5μm)、勾配: 35~35% B (A=0.1% NH_3/H_2O 、B=EtOH)、流量: 50mL/分) により精製して固体を得、これをMeCN (3mL) からの再結晶によりさらに精製して、化合物78 (36mg, 22%) を固体として得た。

【0751】

化合物78:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 5.33-5.21 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.56-1.23 (m, 15H), 1.21 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 7H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

【0752】

LCMS R_t =0.968分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB_2 MIN_E、純度100%、 $C_{31}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値492、実測値492。

【0753】

化合物79:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.18-8.14 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 12H), 1.26-1.13 (m, 8H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 4H), 0.81-0.75 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).

【0754】

LCMS R_t =0.917分 (2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、 $C_{31}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値492、実測値492。

【0755】

実施例44。化合物80、81、および82の合成。

10

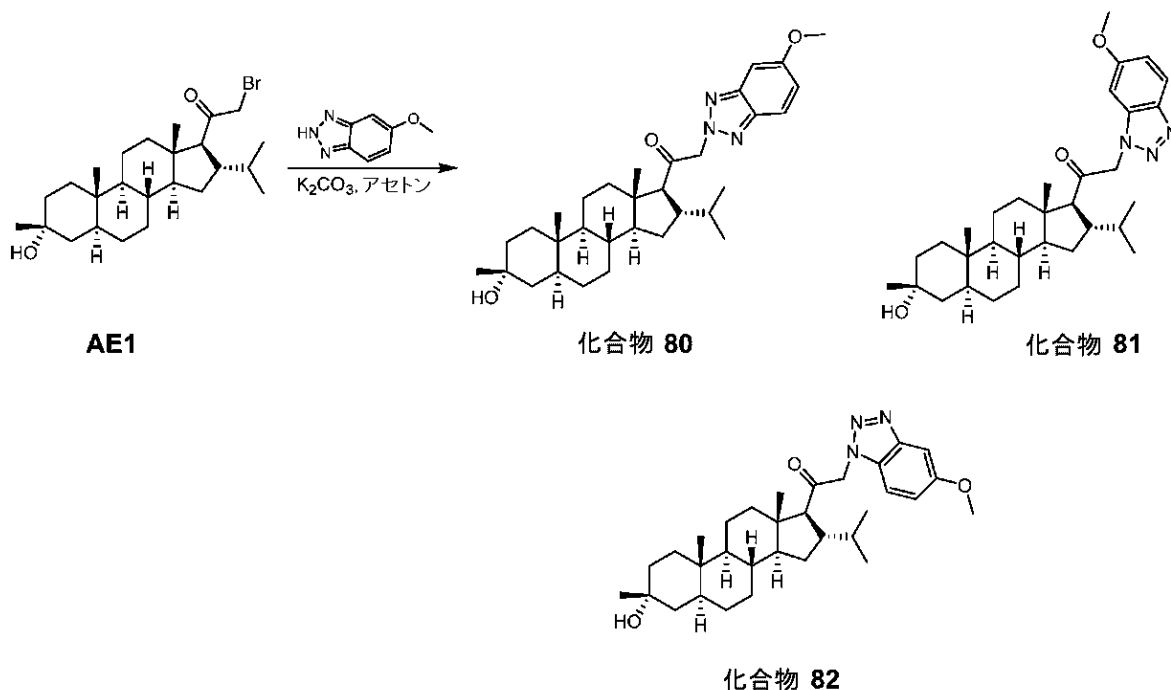
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

20

【0 7 5 6】

AE1 (250 mg, 0.55 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (151 mg, 1.1 mmol) および 5-メトキシ-2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (123 mg, 0.83 mmol) を添加し、この混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。 K_2CO_3 (75.5 mg, 0.55 mmol) および 5-メトキシ-2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (61.5 mg, 0.41 mmol) の第 2 のバッチを 15℃で添加し、この混合物を 15℃で 8 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~45% の EtOAc) により精製して、化合物 80 (44 mg, 15%) を固体として得、化合物 81 および化合物 82 の混合物 (200 mg, 69%) を淡黄色油状物として得た。

30

【0 7 5 7】

化合物 81 および化合物 82 の混合物 (200 mg, 0.05 mmol) を SFC (カラム: OD (250 mm×30 mm, 10 μm)、勾配: 40~40% B (A=0.1% NH_3/H_2O 、B=MeOH)、流量: 80 mL/分) により精製して、化合物 81 (43 mg, 21%) を固体として得、化合物 82 (26 mg, 13%) を固体として得た。

【0 7 5 8】

化合物 80 :

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.69 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 5.49-5.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.57-1.23 (m, 17H), 1.21 (s, 3H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 6H), 0.78-0.71 (m, 6H).

【0 7 5 9】

LCMS R_t =1.348 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_2 MIN_E、純度 100%、 $C_{32}H_{48}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 522、実測値 522。

【0 7 6 0】

化合物 81 :

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.46-5.27 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.61-1.23 (m, 16H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 1H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 7H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

【0761】

LCMS Rt=1.273分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB__2MIN__E、純度100%、 $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値522、実測値522。

【0762】

化合物82:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.45-5.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.61-1.23 (m, 15H), 1.21 (s, 3H), 1.19-0.91 (m, 3H), 0.88-0.78 (m, 7H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

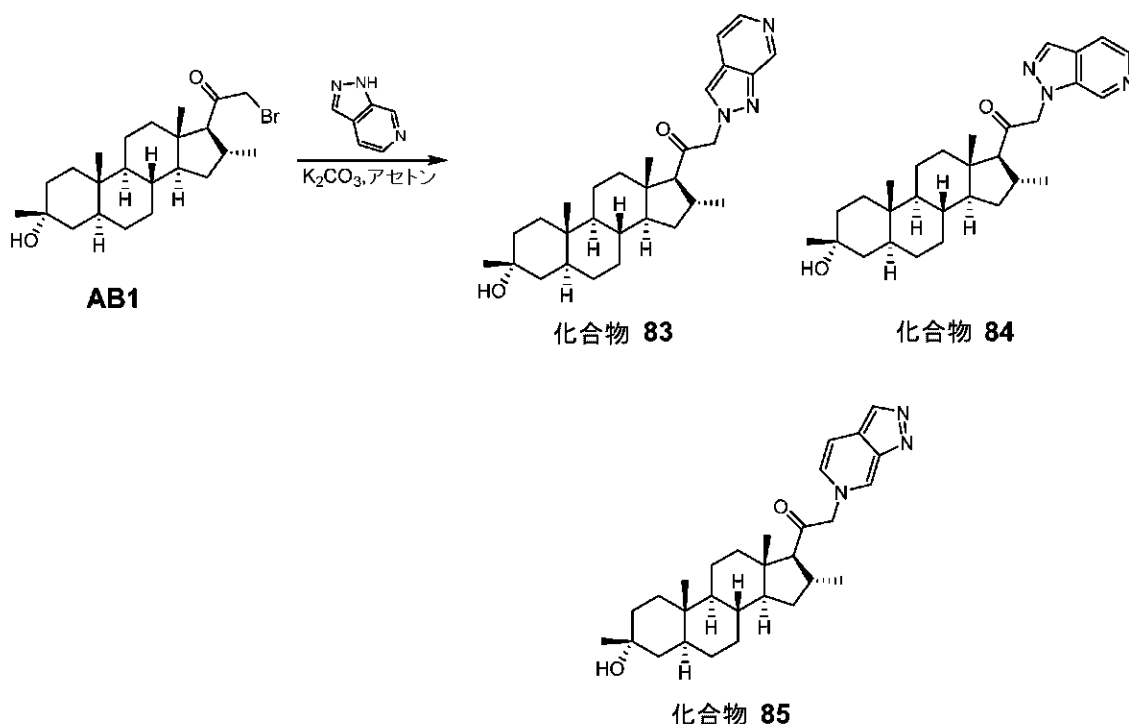
【0763】

LCMS Rt=1.277分(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB__2MIN__E、純度100%、 $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS ESI計算値522、実測値522。

【0764】

実施例45。化合物83、84、および85の合成。

【化133】



【0765】

AB1 (150 mg, 0.352 mmol) および1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (43.9 mg, 0.369 mmol) のアセトン (3 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (97.2 g, 0.704 mmol) を25℃で添加した。25℃で10時間攪拌した後、この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物 (100 mg) を得、これを分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm)、勾配: 40~70% B (A=0.1%

HCl、B=ACN)、流量：25mL/分)により精製して、化合物85(15mg, 9%)を固体として得、化合物84(17mg, 10%)を固体として得、化合物83(20mg, 不純)を得た。化合物83(20mg, 不純)をSFC分離(カラム：AD(250mm×30mm、10μm)、勾配：50～50%B(A=0.1%NH₃H₂O、B=EtOH)、流量：80mL/分)により精製して、化合物83(3mg, 収率15%)を固体として得た。

【0766】

化合物83：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.34-5.16 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.42-1.24 (m, 11H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

10

【0767】

LCMS Rt=2.405分(4分間のクロマトグラフィー)、10-80AB、純度99%、C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺のMS ESI計算値464、実測値464。

【0768】

化合物84：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 5.28-5.17 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 5H), 1.42-1.34 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 10H), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

20

【0769】

LCMS Rt=2.014分(3分間のクロマトグラフィー)、10-80AB、純度100%、C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺のMS ESI計算値464、実測値464。

【0770】

化合物85：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32-5.18 (m, 2H), 3.80-2.74 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 6H), 1.45-1.24 (m, 13H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

30

【0771】

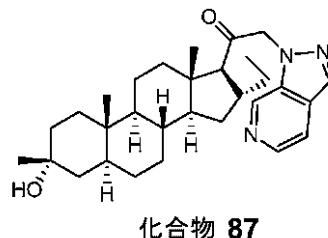
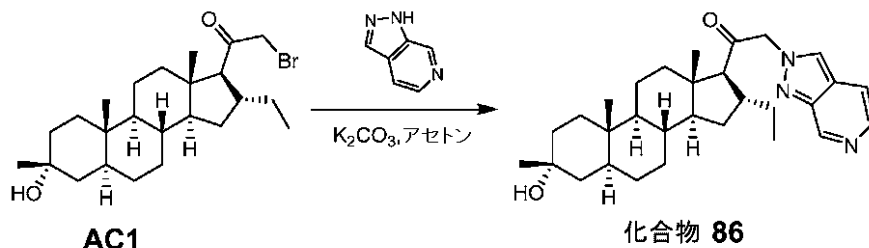
LCMS Rt=2.388分(4分間のクロマトグラフィー)、10-80AB、純度98.7%、C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺のMS ESI計算値464、実測値464。

【0772】

実施例46。化合物86および87の合成。

40

【化 1 3 4】



【0 7 7 3】

AC1 (150 mg, 0.341 mmol) および K_2CO_3 (94.2 mg, 0.682 mmol) のアセトン (3 mL) 中の混合物に、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (42.6 mg, 0.358 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 12 時間攪拌した後、この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC 分離 (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm)、勾配: 45~75% B (A=0.1% HCl、B=ACN)、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物 87 (36 mg, 22%) を固体として得、化合物 86 (20 mg, 不純) を得た。粗化合物 86 を SFC 分離 (カラム: AD (250 mm×30 mm, 10 μm)、勾配: 45~45% B (A=0.1% NH_3H_2O 、B=EtOH)、流量: 80 mL/分) により精製して、化合物 86 (11 mg, 7%) を固体として得た。

【0 7 7 4】

化合物 86:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.25-8.1 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 2.58-2.5 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 5H), 1.42-1.23 (m, 12H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 1H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0 7 7 5】

LCMS Rt=2.502 分 (4.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB. l cm、純度 100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 478、実測値 478。

【0 7 7 6】

化合物 87:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.35-5.17 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 5H), 1.39-1.26 (m, 11H), 1.21 (s, 3H), 1.12-0.98 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)

【0 7 7 7】

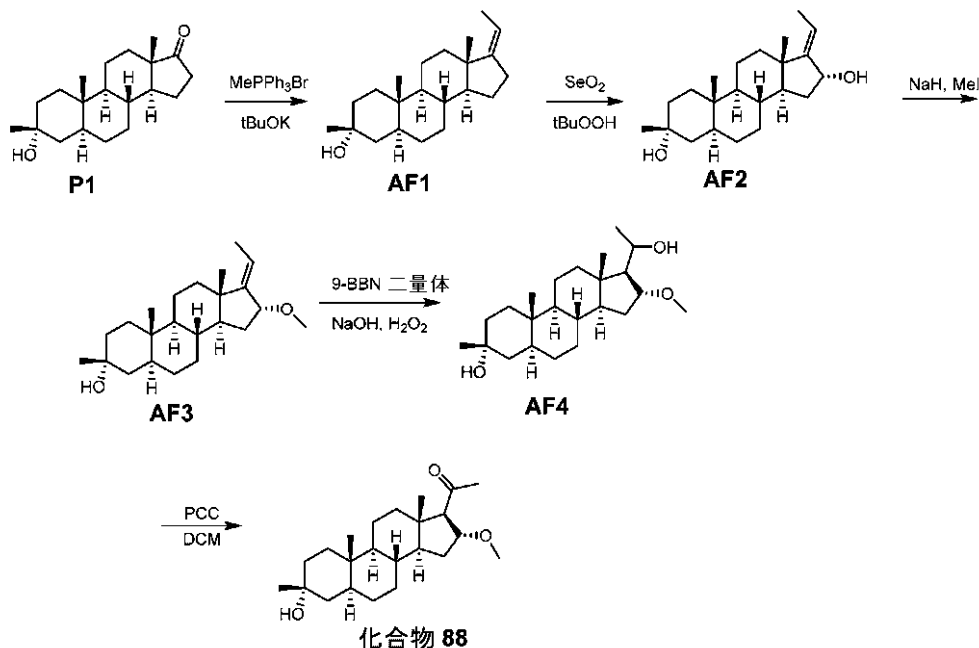
LCMS Rt=1.750 分 (3.0 分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB
3 MIN E. M、純度 100%、 $C_{30}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計

算値 478、実測値 478。

【0778】

実施例 47。化合物 88 の合成。

【化 135】



10

20

【0779】

P1の合成は、WO2016/61527に開示されている。

【0780】

工程1。MePPh₃Br (14.5 g, 39.3 mmol) のTHF (300 mL) 中の懸濁物に、t-BuOK (4.4 g, 39.3 mmol) を15℃、N₂下で添加した。50℃で30分間攪拌した後、P1 (10 g, 32.8 mmol) を65℃未満で分割して添加した。この混合物を50℃で1時間攪拌し、NH₄Cl (300 mL) で処理した。有機層を分離し、減圧中で濃縮して硬化物 (a cured) を得、これをMeOH/水 (150 L, 1:1) から50℃で磨砕した。冷却後にこの混合物を濾過し、固体をMeOH/水 (2×150 mL, 1:1) で洗浄し、減圧中で乾燥させて、AF1 (8 g, 77%) を固体として得た。

30

【0781】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 5H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.24-1.10 (m, 10H), 0.77 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 4H).

【0782】

工程2。二酸化セレン (854 mg, 7.70 mmol) のDCM (40 mL) 中の懸濁物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド (3.13 mL, 23.1 mmol 水中70%溶液) を滴下により添加して、0℃で1時間攪拌後にほぼ均一な溶液を得た。次いで、AF1 (4.9 g, 15.4 mmol) のDCM (10 mL) 中の溶液を滴下により添加して、透明な溶液を得た。得られた混合物を20℃で18時間攪拌した。この反応混合物をPE (100 mL) で希釈し、大量の白色沈殿物が出現した。この沈殿物を濾過により回収し、風乾して、生成物AF2 (4.9 g, 粗製) を固体として得た。

40

【0783】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55-5.50 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 8H), 1.54-1.15 (m, 17H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.75 (s, 3H).

50

【0784】

工程3。AF2 (2.2 g, 6.61 mmol) の乾燥THF (60 mL) 中の溶液に、NaH (791 mg, 19.8 mmol) の乾燥THF (20 mL) 中の撹拌懸濁物を-5℃でゆっくりと添加した。次いで、MeI (10.2 mL, 165 mmol) をこの反応混合物に添加し、35℃で24時間撹拌した。この反応混合物を水 (80 mL) によりクエンチし、DCM (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、残渣 (2.5 g) を得た。その残渣をPE:EtOAc=5:1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、AF3 (1.56 g, 68%) を固体として得た。

【0785】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60-5.50 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.59-1.15 (m, 18H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.80-0.79 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

【0786】

工程4。AF3 (500 mg, 1.44 mmol) の乾燥THF (5 mL) 中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (2.88 mL のTHF中の1.0 M溶液) を添加し、この反応混合物を20℃で1時間撹拌した。NaOH (4.76 mL, 14.3 mmol, 水中3 M) をゆっくりと添加した。この混合物を氷中 (0℃) で冷却し、30パーセントのH₂O₂水溶液 (1.62 g, 14.3 mmol) をゆっくりと添加した。この混合物を周囲温度で1時間撹拌し、次いで、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせたDCM抽出物を10パーセントNa₂S₂O₃水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物AF4 (500 mg, 粗製) を固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0787】

工程5。AF4 (500 mg, 1.37 mmol) のDCM (40 mL) 中の溶液に (To a solution To a solution of)、PCC (590 mg, 2.74 mmol) およびシリカゲル (1 g) を25℃で添加した。次いで、この溶液を25℃で3時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣を無水DCM (2×30 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、化合物88 (200 mg, 粗製) を固体として得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc=1/1) により精製し、凍結乾燥させて、化合物88 (20 mg, 10%) を固体として得た。

【0788】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40-4.30 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 12H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

【0789】

HPLC R_t=4.28分 (8.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%。

【0790】

LCMS R_t=1.061分 (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度92%、C₂₃H₃₉O₃ [M+H]⁺のMS ESI計算値363、実測値363。

【0791】

化合物88のC16での立体化学を、NOEにより確認した。

【0792】

実施例48。化合物89および90の合成。

10

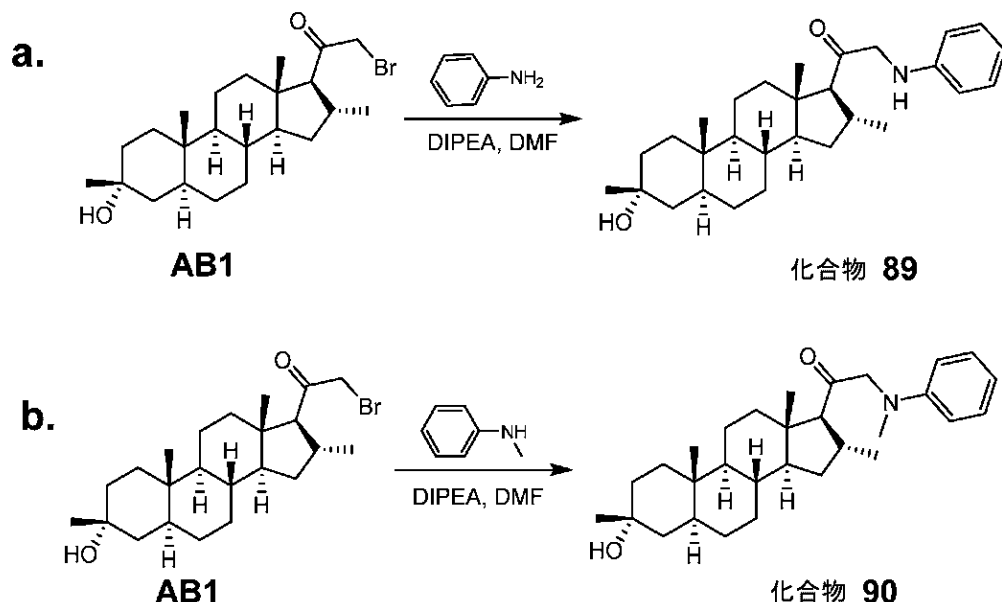
20

30

40

50

【化 1 3 6】



【0 7 9 3】

工程 1 a (化合物 89)。AB1 (80 mg, 0.188 mmol)、DIEA (60.6 mg, 0.47 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、アニリン (26.2 mg, 0.282 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm×10 μm、勾配: 87~97% B、条件: (水 (0.05% 水酸化アンモニア (ammonia hydroxide) v/v) - ACN)、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物 89 (12 mg, 不純) を固体として得た。化合物 89 (12 mg, 不純) をシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、化合物 89 (5 mg, 6%) を固体として得た。

【0 7 9 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 11H), 1.01-0.92 (m, 4H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.74 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0 7 9 5】

LCMS Rt = 4.893 分 (7.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90 CD、純度 100%、C₂₉H₄₄NO₂ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 438、実測値 438。

【0 7 9 6】

工程 1 b (化合物 90)。AB1 (80 mg, 0.188 mmol)、DIEA (60.6 mg, 0.47 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、N-メチルアニリン (30.2 mg, 0.282 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC 分離 (カラム: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm×10 μm、勾配: 90~100% B、条件: (水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN)、流量: 30 mL/分) により精製して、化

化合物 90 (10 mg, 不純) を固体として得た。化合物 90 (10 mg, 不純) をシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、化合物 90 (3 mg, 4%) を固体として得た。

【0797】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6.71 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 1.91-1.61 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 5H), 1.36-1.15 (m, 13H), 1.01-0.88 (m, 4H), 0.86-0.78 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

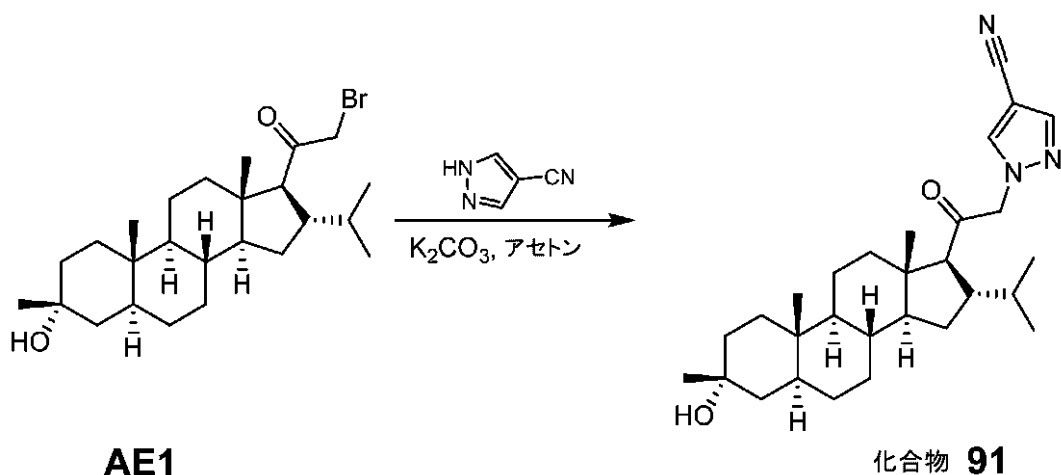
【0798】

LCMS $R_t = 5.041$ 分 (7.0 分間のクロマトグラフィー)、30-90°C D、純度 100%、 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 452、実測値 452。

【0799】

実施例 49。化合物 91 の合成。

【化137】



【0800】

AE1 (100 mg, 0.22 mmol) のアセトン (3 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (60.7 mg, 0.44 mmol) および 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (30.7 mg, 0.33 mmol) を添加した。この混合物を 15°C で 12 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して化合物 91 (90 mg, 88%, 不純) を固体として得、これを SFC (カラム: OD (250 mm × 30 mm, 10 μm))、勾配: 40~40% B (A = 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、B = EtOH)、流量: 50 mL/分) により精製して、化合物 91 (44 mg, 48%) を固体として得た。

【0801】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.79 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 5.04-4.85 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.57-1.22 (m, 16H), 1.205 (s, 3H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 3H), 0.79-0.73 (m, 6H), 0.66 (s, 3H).

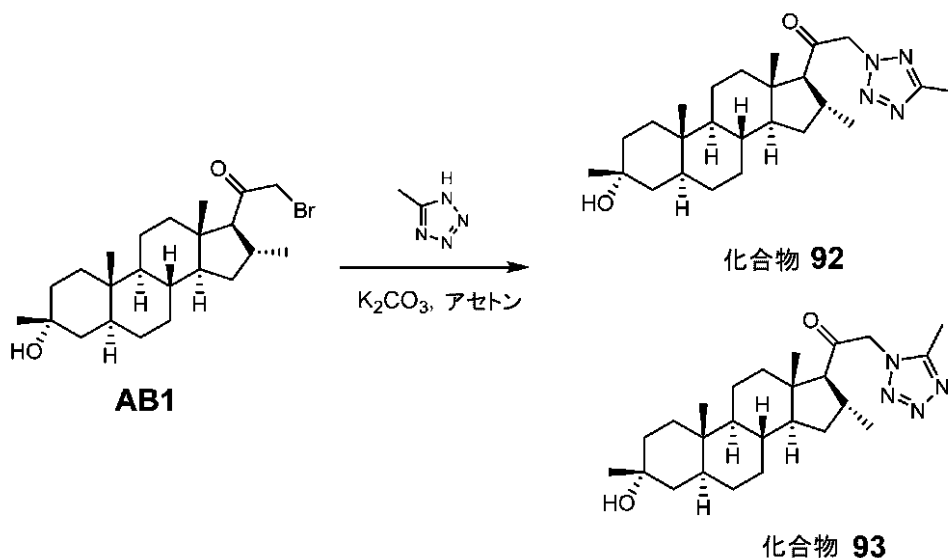
【0802】

LCMS $R_t = 1.227$ 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90°C AB_2 MIN_E、純度 100%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の MS ESI 計算値 466、実測値 466。

【0803】

実施例 50。化合物 92 および 93 の合成。

【化 138】



【0804】

AB1 (550 mg, 1.29 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (356 mg, 2.58 mmol) および 5-メチル-1H-テトラゾール (162 mg, 1.93 mmol) を 25℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。この混合物に、水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を添加した。有機層を分離した。この混合物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を、PE:EtOAc = 0:1 ~ 1:1 を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 93 (233 mg, 42%) および化合物 92 (112 mg, 20%) を固体として得た。

【0805】

化合物 92 :

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.37-5.26 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 5H), 1.42-1.16 (m, 13H), 0.98 (m, 3H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.74 (m, 6H).

【0806】

LCMS R_t = 1.108 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_2 MIN_E、純度 100%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 429、実測値 429。

【0807】

化合物 93 :

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16-4.97 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.41-1.15 (m, 14H), 1.0-0.90 (m, 4H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.76-0.70 (m, 6H).

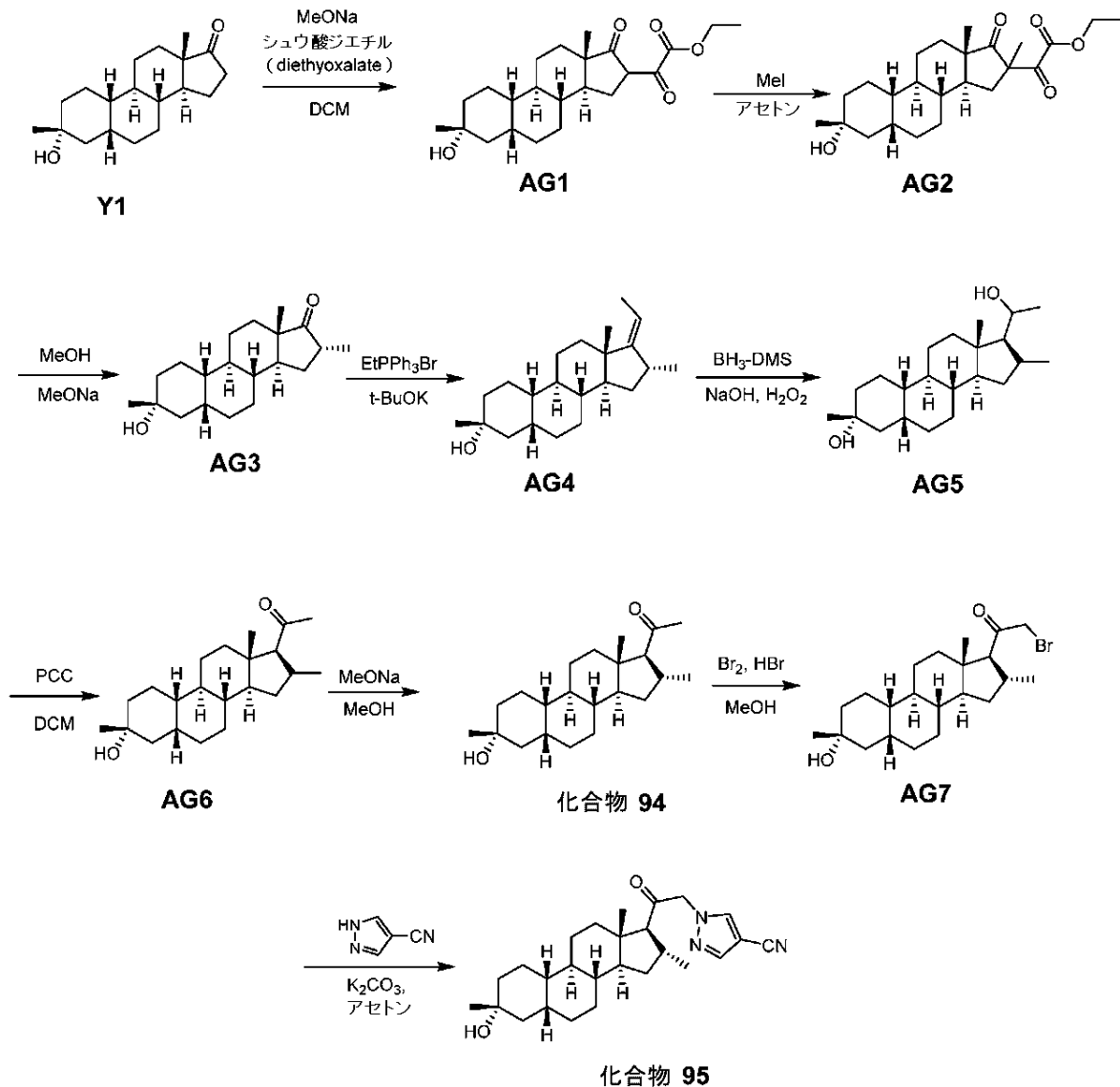
【0808】

LCMS R_t = 1.043 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB_2 MIN_E、純度 100%、 $C_{25}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 429、実測値 429。

【0809】

実施例 51。化合物 94 および 95 の合成。

【化 1 3 9】



【0 8 1 0】

工程 1。Y1 (5 g, 17.2 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、シュウ酸ジエチル (diethoxalate) (2.99 g, 20.5 mmol) を 20℃ で添加した。0℃ に冷却した後、MeONa (1.39 g, 25.7 mmol) を添加した。この混合物を 20℃ で 18 時間攪拌し、NaHCO₃ (1.8 g, 固体) で処理した。この混合物を 20℃ で 10 分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮して、粗生成物 AG1 (10 g, 粗製) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0 8 1 1】

工程 2。AG1 (10 g, 粗製) のアセトン (150 mL) 中の溶液に、MeI (32.6 g, 230 mmol) を 20℃ で添加した。この混合物を 60℃ に加温し、60℃ で 18 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、粗生成物 (13 g, 粗製) を黄色油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0 8 1 2】

工程 3。AG2 (13 g, 粗製) の MeOH (100 mL) 中の溶液に、MeONa (1.73 g, 32.1 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 15℃ に加温し、15℃ で 18 時間攪拌した。この反応物を水 (30 mL) および EtOAc (20 mL) で処理した。この混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物

を得、これをフラッシュカラム（PE中のEtOAc = 0～35%）で精製して、AG3（0.9 g）を固体として得た。

【0813】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.41 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.39-1.12 (m, 5H), 1.12-1.08 (m, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 4H).

【0814】

工程4。窒素下のPh₃PEtBr（1.82 g, 4.92 mmol）のTHF（20 mL）中の懸濁物に、t-BuOK（552 mg, 4.92 mmol）を添加した。この混合物は深橙色になり、15℃で30分間攪拌した。その後、AG3（500 mg, 1.64 mmol）を添加した。得られた混合物を45℃で3時間攪拌した。冷却後、この混合物をNH₄Cl（200 mL）で処理し、EtOAc（2×200 mL）で抽出した。有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム（PE/EtOAc = 0～10%）により精製して、AG4（300 mg, 不純）を固体として得た。

【0815】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18-5.10 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 5H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H), 1.02-0.98 (m, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0816】

工程5。AG4（300 mg, 0.947 mmol）のTHF（10 mL）中の溶液に、BH₃-Me₂S（2.84 mL, 2.84 mmol）を0℃で滴下により添加した。この溶液を20℃で2時間攪拌した。0℃に冷却した後、NaOH溶液（1.81 mL, 5 M）を非常にゆっくりと添加した。添加後、H₂O₂（1.07 mL, 10.8 mmol, 水中30%）をゆっくりと添加し、内部温度を10℃未満に維持した。得られた溶液を20℃で1時間攪拌した。この混合物をEtOAc（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液（2×10 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して、粗生成物AG5（210 mg, 粗製）を固体として得た。

【0817】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.94-1.98 (m, 1H), 1.98-1.71 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 7H), 1.50-1.33 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 10H), 1.19-0.58 (m, 10H).

【0818】

工程6。AG5（600 mg, 粗製）のDCM（25 mL）中の溶液に、シリカゲル（1.65 g）およびPCC（773 mg, 3.58 mmol）を25℃で添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、PE（10 mL）で希釈した。得られた混合物をシリカゲルのパッドで濾過した。このシリカをPE/DCM（50/50 mL）で洗浄し、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラム（PE中0～25%のEtOAc）により精製して、AG6（520 mg, 不純）を固体として得た。

【0819】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.70-2.57 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.98-1.75 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.51-1.20 (m, 9H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.89 (m, 6H), 0.63 (s, 3H).

【0820】

工程7。AG6（520 mg, 1.56 mmol）のMeOH（10 mL）中の溶液に、MeONa（421 mg, 7.8 mmol）を添加した。40℃で18時間攪拌した後、この反応物を水（5 mL）でクエンチした。この混合物に、水（5 mL）およびEtO

Ac (5 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 10 % の EtOAc) により精製して、化合物 94 (340 mg, 不純) を固体として得た。純粋でない化合物 94 (340 mg, 不純) を MeCN から再結晶して、化合物 94 (166 mg, 49 %) を固体として得た。

【0821】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.70-2.57 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 9H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.16-0.98 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 3H), 0.63 (s, 3H).

10

【0822】

LCMS Rt = 1.057 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__2 MIN__E、純度 100 %、C₂₂H₃₅O [M+H-H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 315、実測値 315。

【0823】

化合物 94 の C16 での立体化学を、NOE により確認した。

【0824】

工程 8。化合物 94 (140 mg, 0.421 mmol) の MeOH (4 mL) 中の溶液に、HBr (17 mg, 0.0842 mmol, 水中 40 %) および MeOH (2 mL) 中の Br₂ (73.9 mg, 0.463 mmol) を 20 °C で添加した。この混合物を 20 °C で 2.5 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、水 (10 mL) で処理し、いくつかの固体が形成された。この懸濁物を濾過して、AG7 (150 mg, 粗製) を固体として得た。

20

【0825】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.80 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 4H), 1.49-1.20 (m, 13H), 1.19-0.90 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

【0826】

工程 9。AG7 (150 mg, 0.377 mmol) のアセトン (2 mL) 中の溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (38.5 mg, 0.414 mmol) および K₂CO₃ (104 mg, 0.754 mmol) を添加した。20 °C で 16 時間攪拌した後、この反応混合物を水 (5 mL) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 30 % の EtOAc) により精製して、化合物 95 (49 mg, 31 %) を固体として得た。

30

【0827】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.95 (m, 2H), 5.02-4.80 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 5H), 1.51-1.23 (m, 12H), 1.20-1.02 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

40

【0828】

LCMS Rt = 1.042 分 (2 分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB__2 MIN__E、純度 100 %、C₂₆H₃₆N₃O [M+H-H₂O]⁺ の MS ESI 計算値 406、

【0829】

50

【表 2 - 1】
表2. TBPSデータ

化合物の構造	化合物番号	TBPS IC ₅₀ (nM)
--------	-------	-------------------------------

10

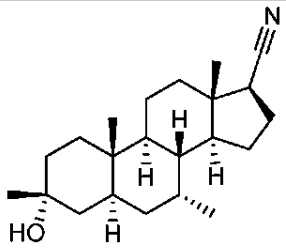
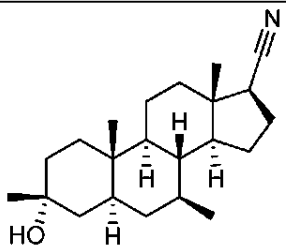
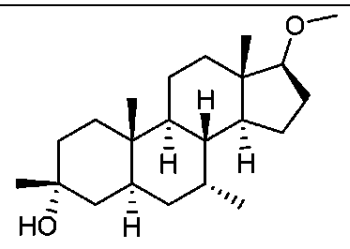
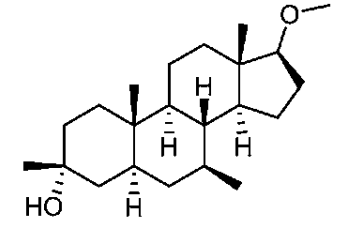
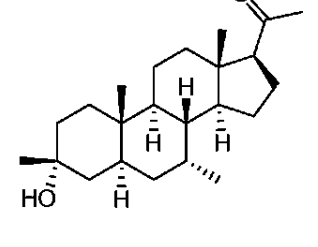
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	1	E
	2	E
	3	E
	4	E
	5	E

10

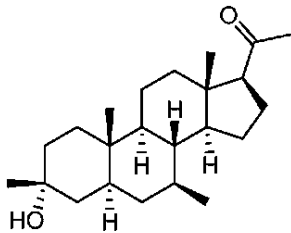
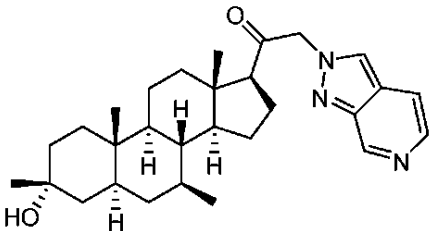
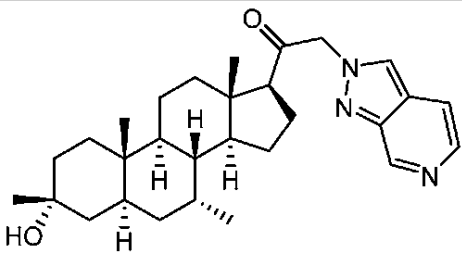
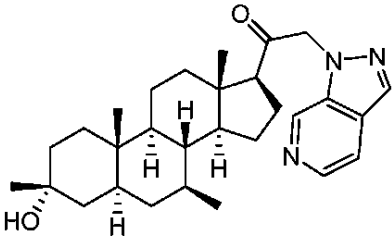
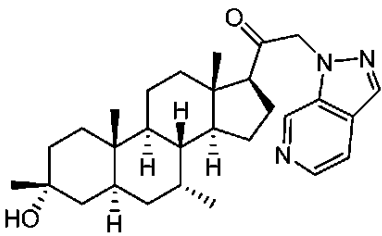
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	6	E
	7	E
	8	E
	9	D
	10	E

10

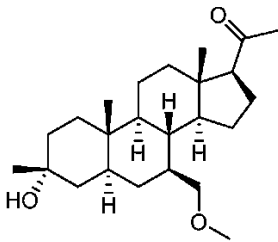
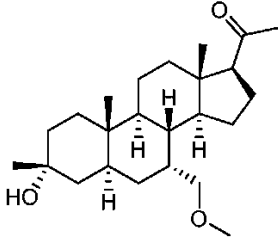
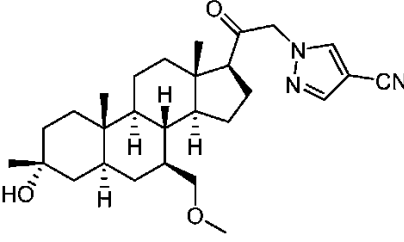
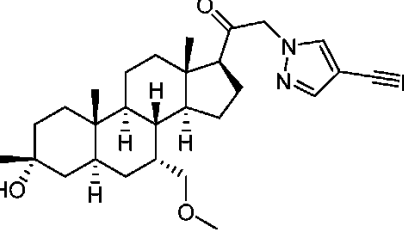
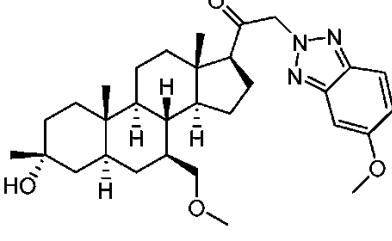
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	11	E
	12	E
	13	E
	14	E
	15	E

10

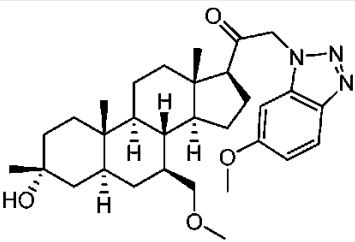
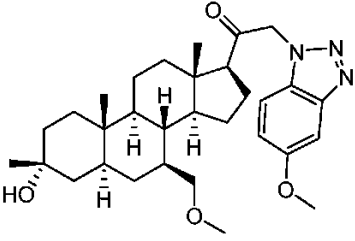
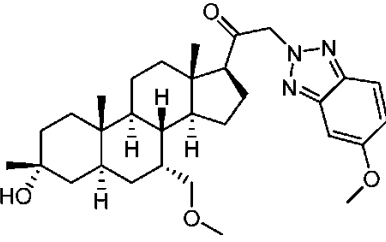
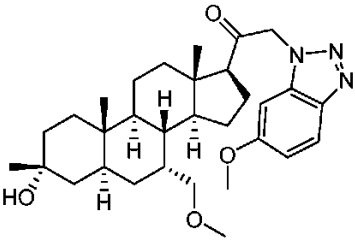
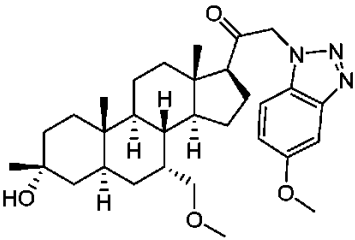
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	16	E
	17	E
	18	E
	19	E
	20	E

10

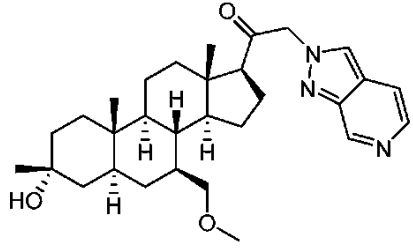
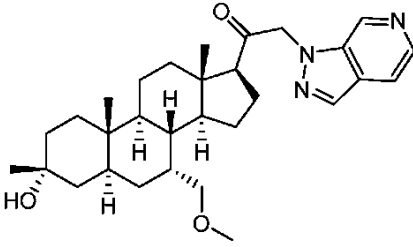
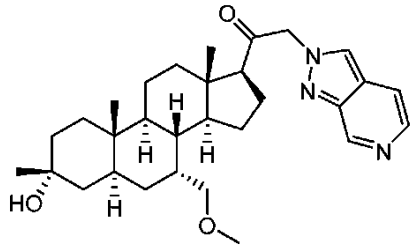
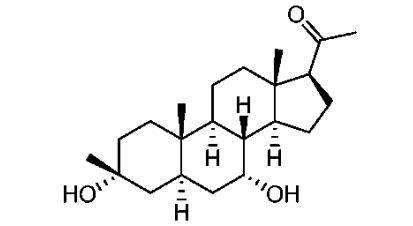
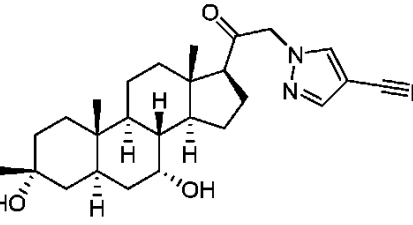
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	21	E
	23	E
	24	E
	25	E
	26	E

10

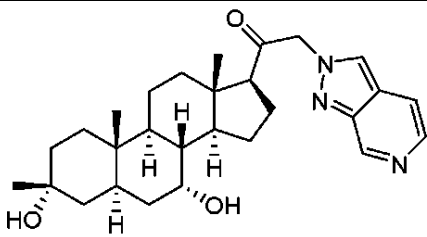
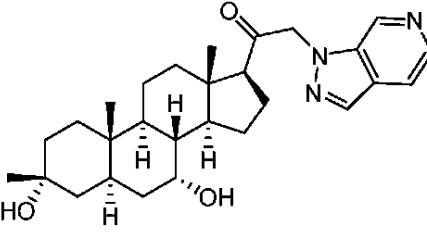
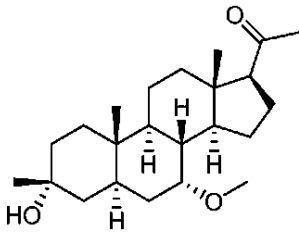
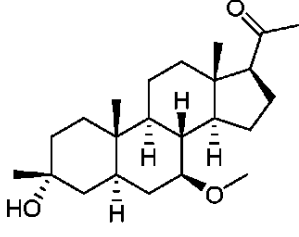
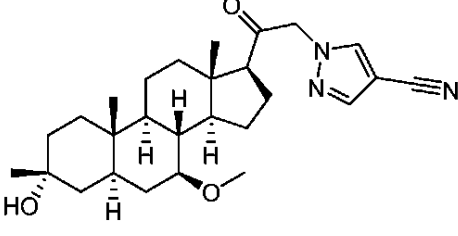
20

30

40

50

【表 2 - 7】

	27	E
	28	E
	29	E
	30	E
	31	E

10

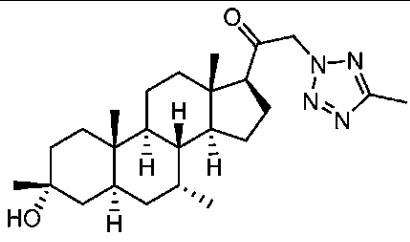
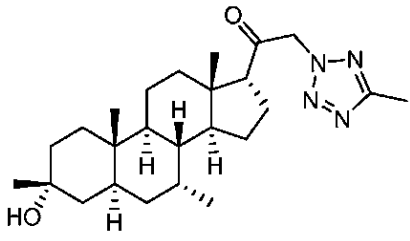
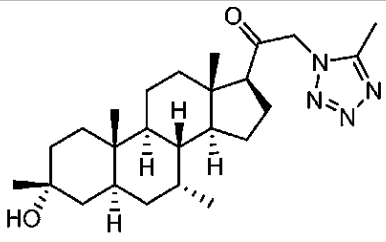
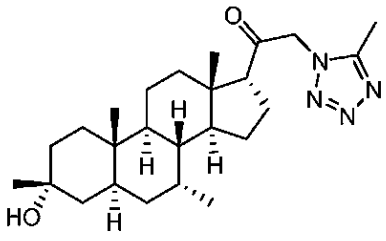
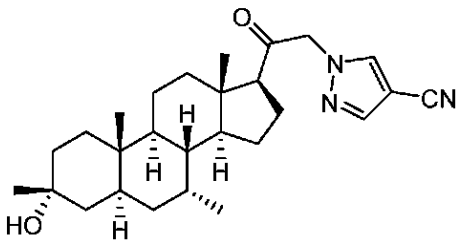
20

30

40

50

【表 2 - 8】

	34	E
	35	E
	36	E
	37	E
	38	D

10

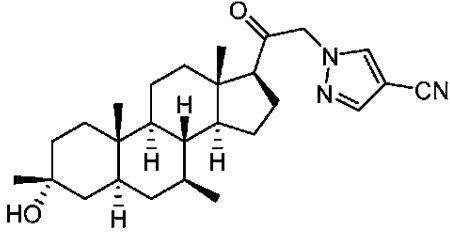
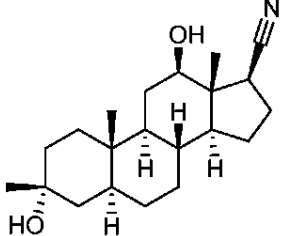
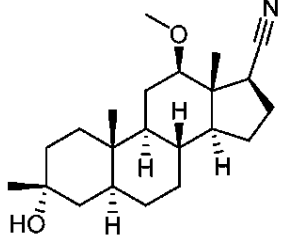
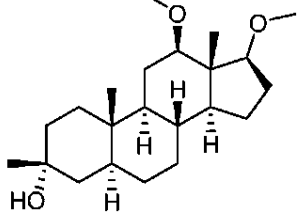
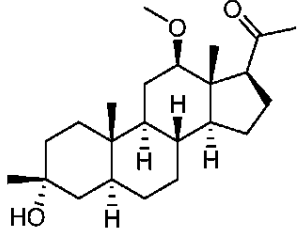
20

30

40

50

【表 2 - 9】

	39	D
	40	E
	41	D
	42	D
	43	D

10

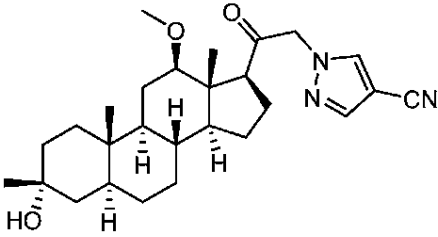
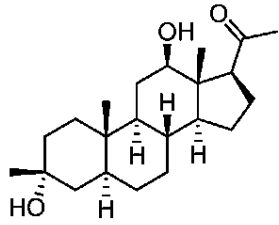
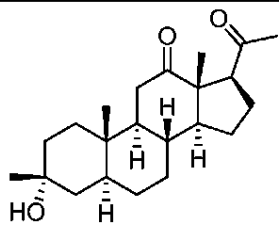
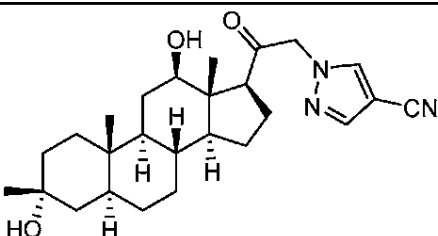
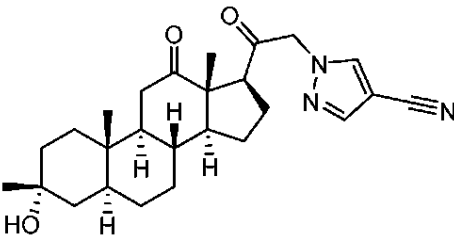
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

	44	B
	45	E
	46	E
	47	E
	48	E

10

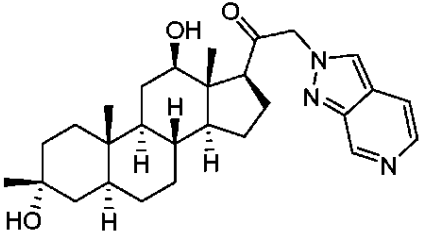
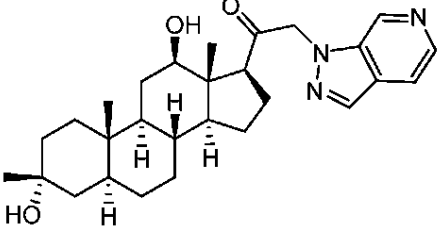
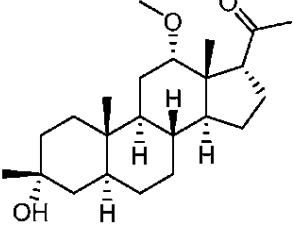
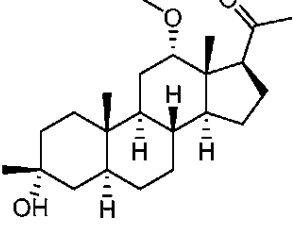
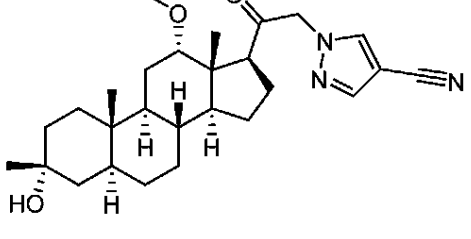
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

	49	D
	50	E
	51	E
	52	E
	53	E

10

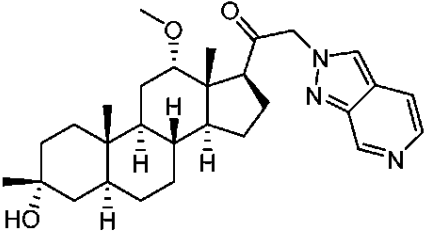
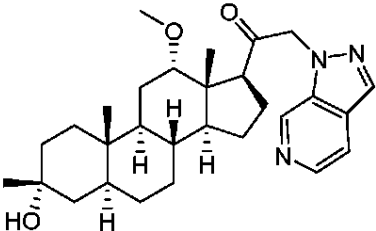
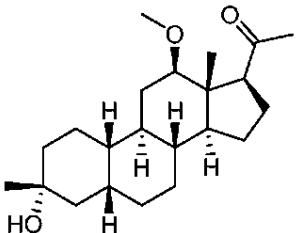
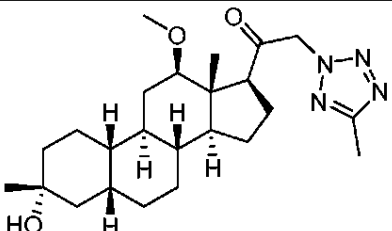
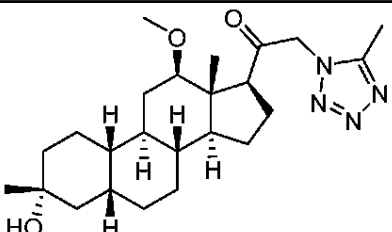
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

	54	E
	55	E
	56	C
	58	C
	59	D

10

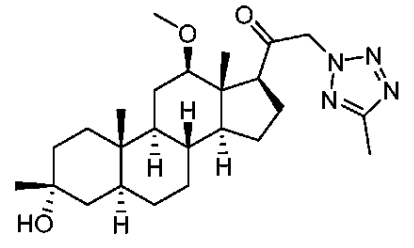
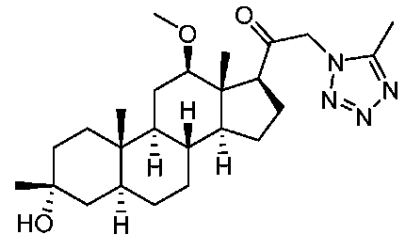
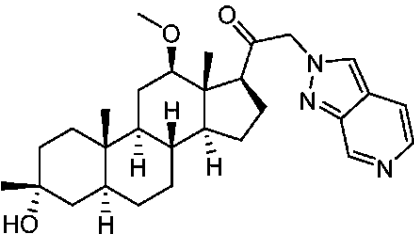
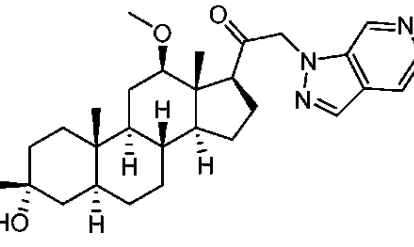
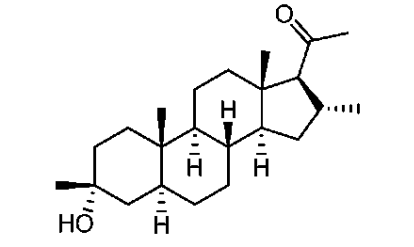
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

	60	D
	61	D
	62	B
	63	D
	64	D

10

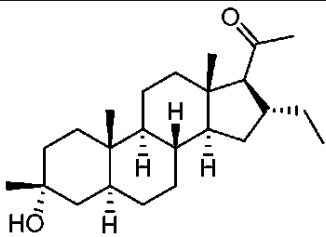
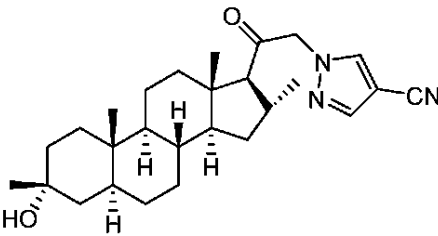
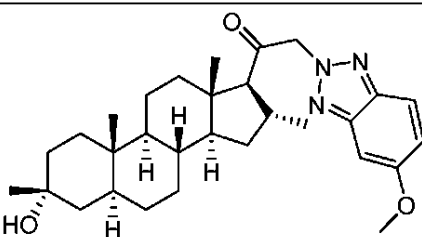
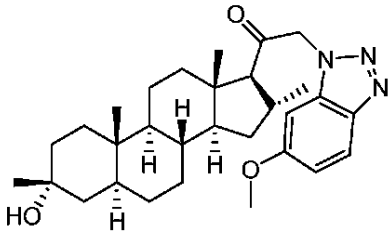
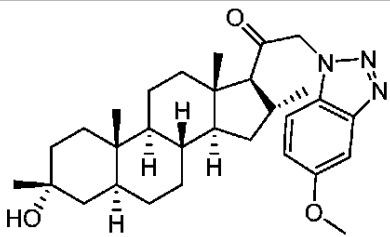
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

	65	E
	66	B
	67	B
	68	B
	69	B

10

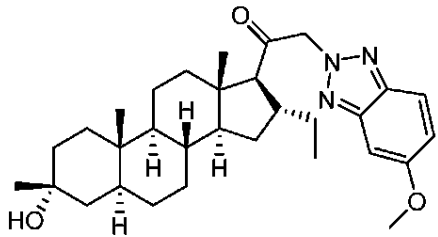
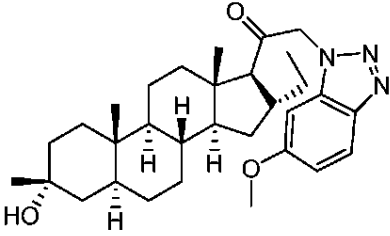
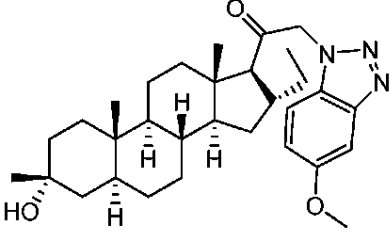
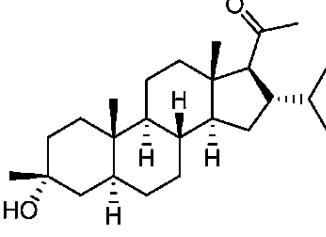
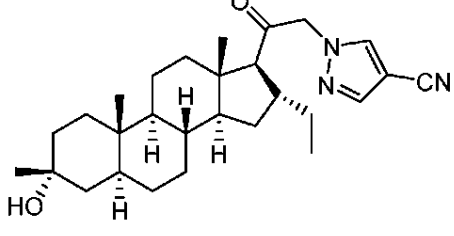
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

	70	E
	71	E
	72	E
	73	E
	74	E

10

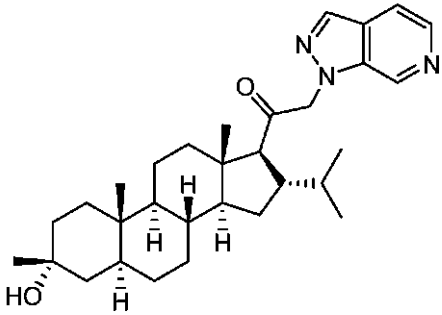
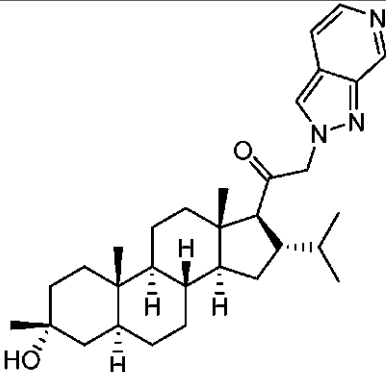
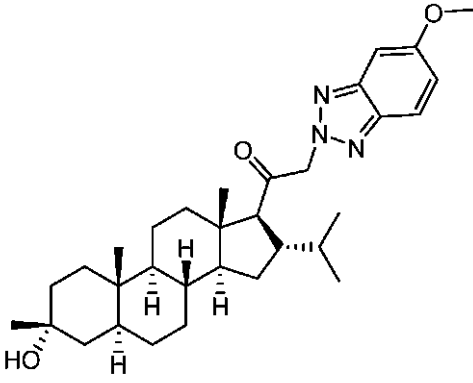
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

	75	E
	76	E
	77	E

10

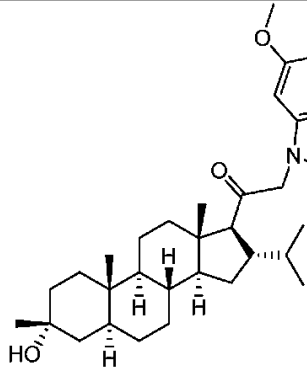
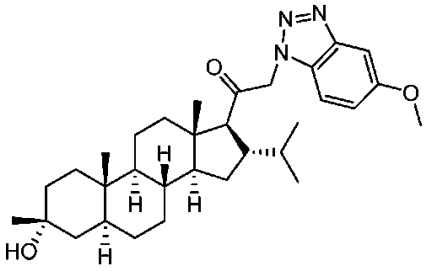
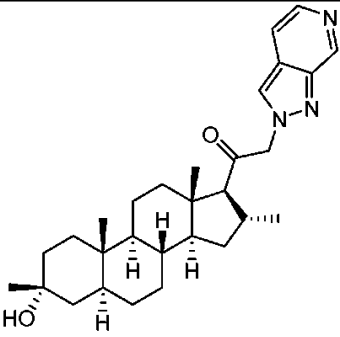
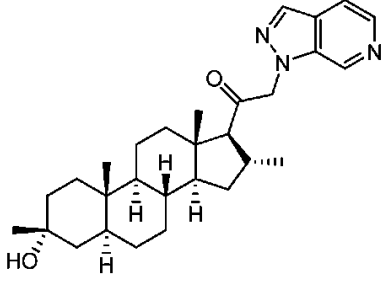
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

	78	E
	79	E
	80	D
	81	C

10

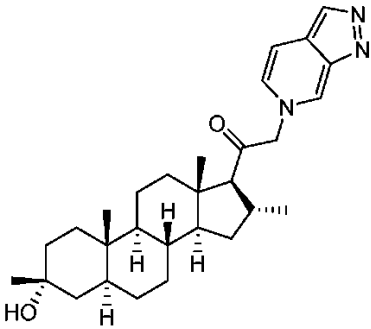
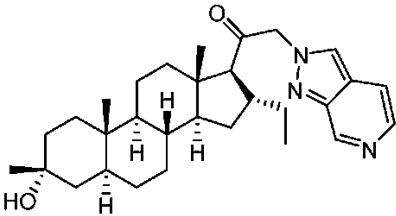
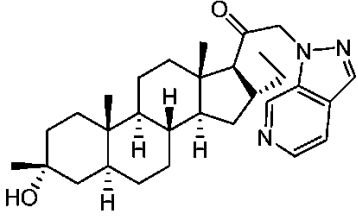
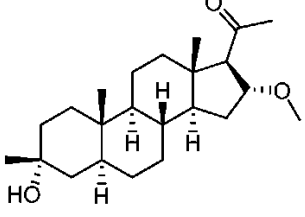
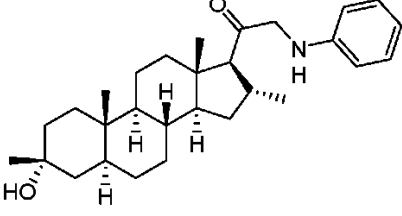
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

	82	E
	83	E
	84	E
	85	E
	86	D

10

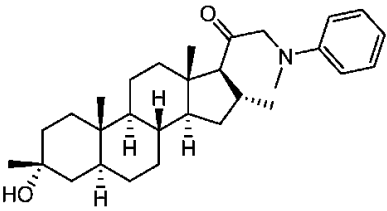
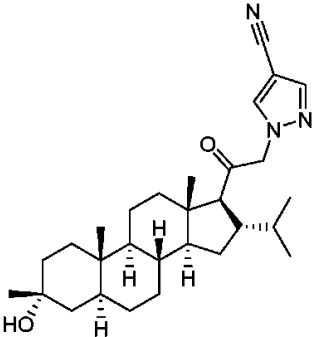
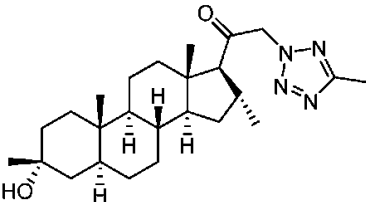
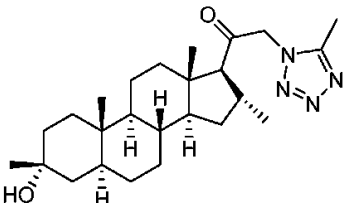
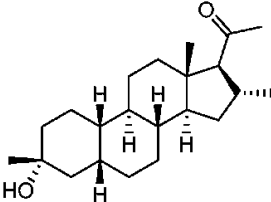
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

	87	D
	88	E
	89	B
	90	D
	91	B

10

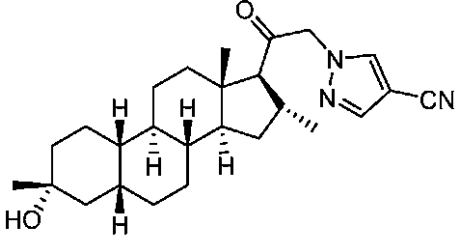
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

	92	B
---	----	---

10

【0830】

表 2 について：TBPS：「A」は10 nM未満のIC₅₀を示し、「B」は10～50 nM未満のIC₅₀を示し、「C」は50 nM～100 nM未満のIC₅₀を示し、「D」は100 nM～500 nM未満のIC₅₀を示し、「E」は500 nMまたはそれを超えるIC₅₀を示す。

【0831】

等価物および範囲

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

20

【0832】

さらに、本発明は、列举される請求項の1つ以上からの1つ以上の制限、エレメント、節および記述用語が別の請求項に導入されているすべてのバリエーション、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように改変され得る。エレメントが、例えば、マーカッシュ群の形式でリストとして提示される場合、そのエレメントの各部分群もまた開示され、任意のエレメントが、その群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の局面が、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。

30

40

【0833】

本願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学術論文、および他の刊行物（これらのすべてが、参照により本明細書中に援用される）について言及する。援用される任意の参考文献と本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配するものとする。さらに、

50

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。

【0834】

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

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	23/00	(2006.01)	A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 K	31/56	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 K	31/568	(2006.01)	A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	31/57	(2006.01)	A 6 1 K	31/568	
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 K	31/57	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/58	
			A 6 1 K	45/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/360,876

(32)優先日 平成28年7月11日(2016.7.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アルバート ジェイ. ロビチャウド

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

(72)発明者 ガブリエル マルティネス ボテラ

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 ボイド エル. ハリソン

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 フランセスコ ジー. サリトゥロ

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

(72)発明者 アンドリュー グリフィン

カナダ国 エイチ9シー2ワイ ケベック, リル ビザール, リュ バレット 2 3 2

(72)発明者 マリア ヘスス ブランコーピヤド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, セスダ ストリート 7 2

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特開昭52-085159 (JP, A)

特公昭56-010320 (JP, B2)

米国特許第03983111 (US, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 J

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