

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7140748号  
(P7140748)

(45)発行日 令和4年9月21日(2022.9.21)

(24)登録日 令和4年9月12日(2022.9.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 235/18 (2006.01)

C 0 7 C 235/18

C S P

C 0 7 C 259/06 (2006.01)

C 0 7 C 259/06

C 0 7 C 255/29 (2006.01)

C 0 7 C 255/29

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

A 6 1 K 31/277

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 13 (全74頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-507271(P2019-507271)

(86)(22)出願日 平成29年8月14日(2017.8.14)

(65)公表番号 特表2019-524814(P2019-524814  
A)

(43)公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/046807

(87)国際公開番号 WO2018/032012

(87)国際公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

審査請求日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(31)優先権主張番号 62/374,657

(32)優先日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 508070909

オレゴン ヘルス アンド サイエンス コ  
ニバーシティ  
アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州  
ポートランド サウスウエスト サム ジ  
ャクソン パーク ロード 3 1 8 1 メー  
ル コード エル1 0 6 ティーティー

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

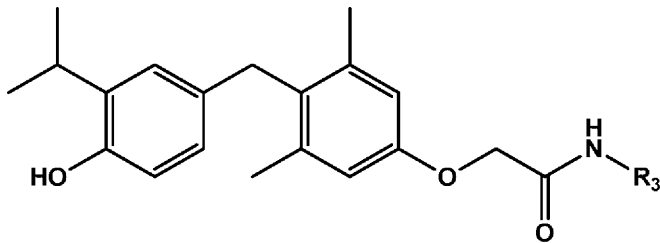
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミド化合物、その医薬組成物、及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I V :



式 IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、  
式中、

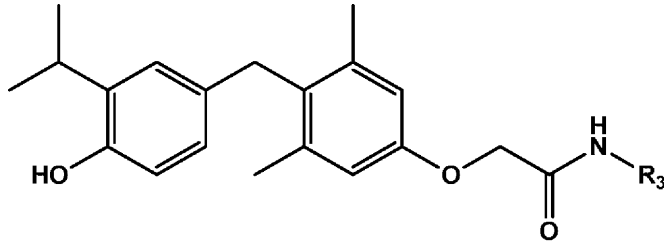
(i)  $R_3$  は - (  $CH_2$  ) - フェニルであり、式中、前記フェニル環が、それぞれが  $OH$ 、 $NO_2$  及び  $F$  からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいが、あるいは

(ii)  $R_3$  は、それぞれが  $OH$ 、 $F$ 、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、 $CN$ 、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキル、及び、1 個の酸素ヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環の

ヘテロシクリル環であるか、あるいは  
 (ii)  $R_3$  は - O - C<sub>1-6</sub> アルキルである。

【請求項 2】

前記化合物が、式 I V :



式 IV

10

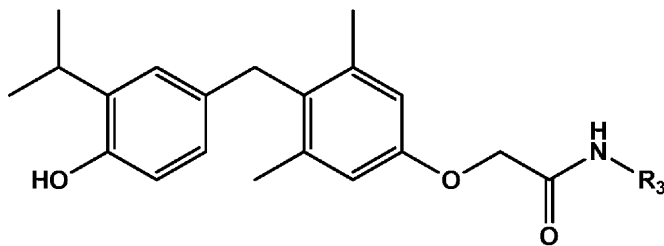
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$  は - ( C H<sub>2</sub> ) - フェニルであり、式中、前記フェニル環は、それぞれが O H、N O<sub>2</sub> 及び F からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、式 I V :



式 IV

20

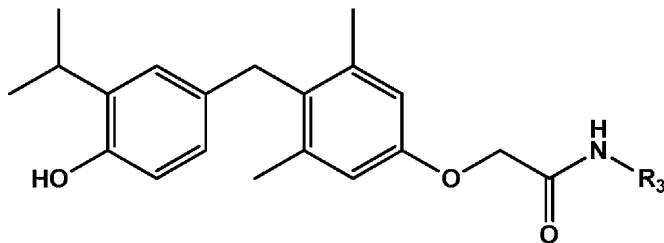
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$  は、それぞれが O H、F、N H<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> H、- S O<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )、C N、C<sub>3-6</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、及び、1 個の酸素ヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I V :



式 IV

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

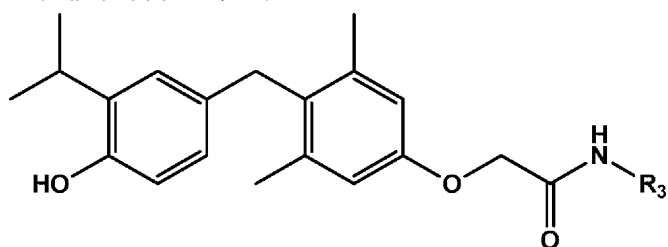
式中、 $R_3$  は、それぞれが O H、F、N H<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> H、- S O<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )、C N、C<sub>3-6</sub> シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル、及び、1 個の酸素ヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環である、

請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

50

前記化合物が、式 I V :



式 IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

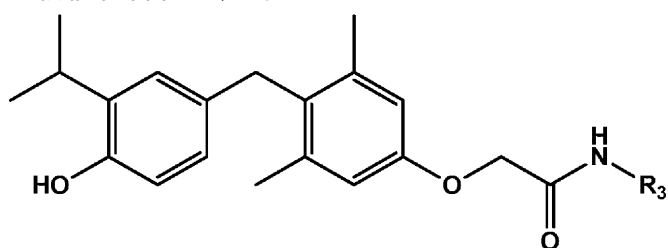
10

式中、R<sub>3</sub>は、それぞれがOH、F、NH<sub>2</sub>、CN、及び-SO<sub>2</sub>Hからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルである、

請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

前記化合物が、式 I V :



式 IV

20

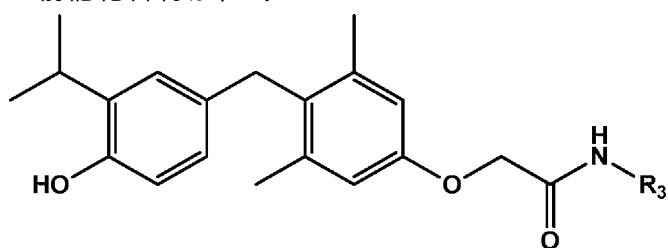
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルである、

請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物が、式 I V :



式 IV

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキルである、

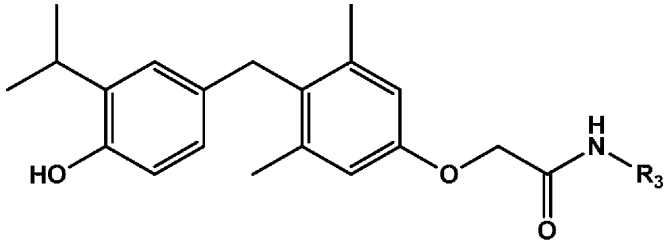
40

請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

前記化合物が、式 I V :

50



式 IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

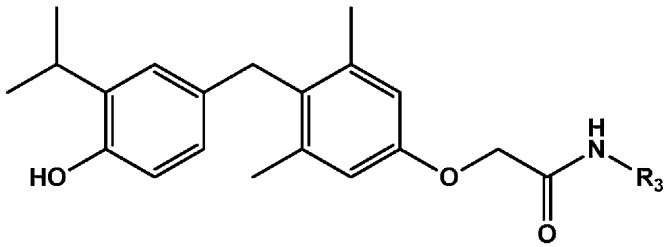
式中、R<sub>3</sub>は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルである、

10

請求項3に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、式IV：



式 IV

20

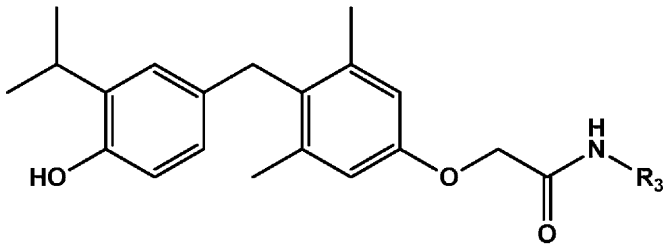
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキルである、

請求項3に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、式IV：



式 IV

30

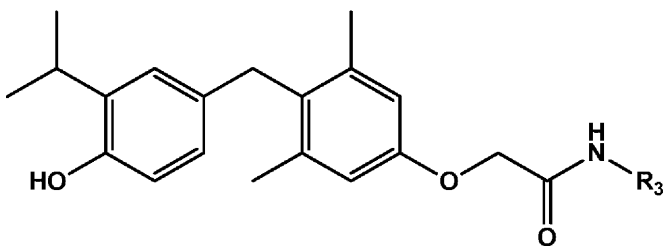
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>は-O-C<sub>1</sub>~6アルキルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、式IV：



式 IV

40

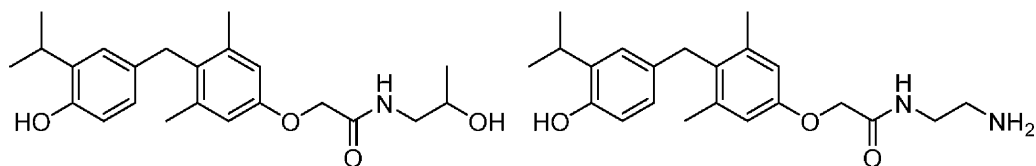
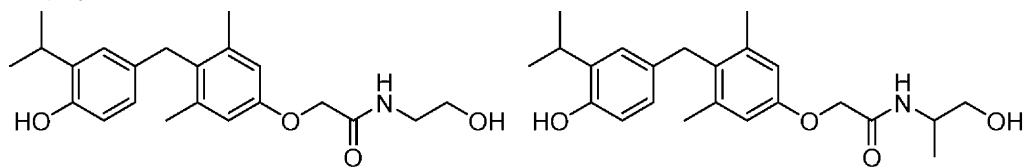
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

50

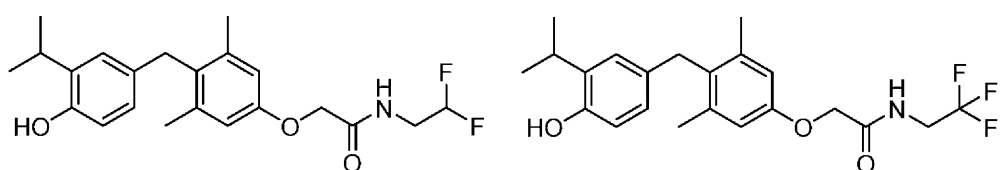
式中、 $R_3$ は - O -  $C_{1 \sim 4}$ アルキルである、  
請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

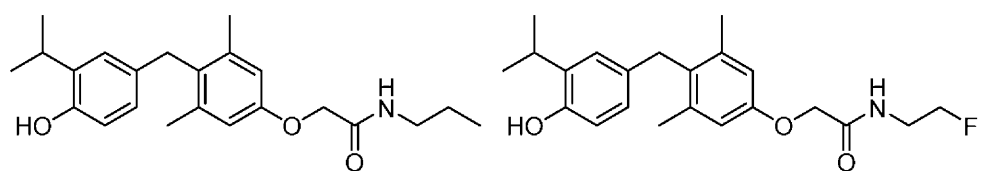
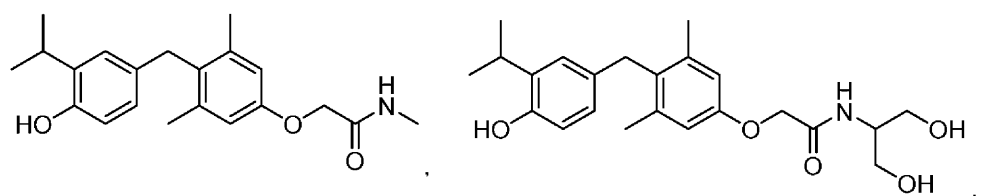
以下：



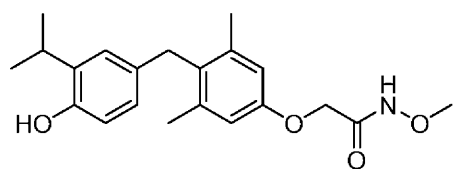
10



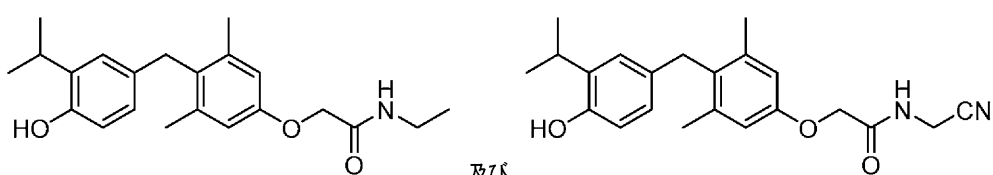
20



30



40



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

50

薬学的有効量の、請求項 1 ~ 1.2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

概して、分野は医薬品化合物及び医薬組成物である。より具体的には、本発明は医薬品アミド化合物に関する。本アミド化合物は、中枢神経系への優れた移行を示すことができる。

【0002】

10

関連出願

本出願は、2017年8月12日出願の米国仮特許出願第62/374,657号に対する優先権を主張する。

【0003】

本出願は、2015年2月20日出願のUS62/119,001、2016年2月19日出願のPCT/US16/18732、2016年2月19日出願のUS15/048,672、2016年5月18日出願のUS62/338,178、2013年5月3日出願のUS61/819,467、2013年8月5日出願のPCT/US13/53640、2014年2月5日出願のPCT/US14/14943、及び2015年11月2日出願のUS14/888,577に関する。上記出願の全ては参照として本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0004】

背景

特定のCNS疾患、特に、髄鞘形成異常を伴うCNS疾患を治療するために脳内における特定の甲状腺ホルモンシグナル伝達経路を活性化させることへの関心が高まっている(Fourcade S et al, Mol Pharmacol 63, 1296-1303 (2003) (非特許文献1) 及び Baxi EG et al, Glia 62, 1513-1529 (2014) (非特許文献2); これらは両方とも参照として本明細書に組み込まれる)。甲状腺機能亢進症に関連する有害作用(頻脈、筋肉消耗及び骨粗しょう症など)から所望の治療効果を区別する、T4及びT3の治療指数がないことから、これらの適応症の治療用物質としては甲状腺ホルモンT4及びT3は適切ではない(Yen PM et al, Physiol Rev 81, 1097-1142 (2001) (非特許文献3); Yen PM et al, Mol Cell Endocrinol 246, 121-127 (2006) (非特許文献4); Biondi B and Klein I, Endocrine 24, 1-13 (2004) (非特許文献5); 及び Klein I and Ojamaa K, Endocrinol Metab Clin North Am 27, 51-62 (1998) (非特許文献6) (それら全ては参照として本明細書に組み込まれる))。この問題は場合により、組織選択的甲状腺ホルモン作用を示す特定の合成T3アゴニストを用いることによって対処され得る(Joharapurkar AA et al, J Med Chem 55, 5649-5675 (2012) (非特許文献7) (参照として本明細書に組み込まれる))。

30

40

【0005】

ソベチロム(GC-1としても周知)は過去15年にわたって広く研究されてきた1つの例である(Scanlan TS, Heart Fail Rev 15, 177-182 (2010) (非特許文献8) (参照として本明細書に組み込まれる))。ソベチロム及びT3は、肝臓コレステロールのクリアランス機構を刺激することによりLDLコレステロールの減少に影響を及ぼすと考えられている。有利なことに、ソベチロムは、心臓、筋肉または骨に対して有害な影響を実質的に及ぼすことなく、この作用を生む(Grover GJ et al, Endocrinology 145, 1656-1661 (2

50

004) (非特許文献9) (参照として本明細書に組み込まれる)。神経変性疾患を治療するためのソベチロムの使用についてはこれまでに開示されている (WO 2014/178931 (特許文献1))。多くの場合、CNSへの分布効率向上は神経変性疾患を標的とする治療薬にとって望ましい。神経変性疾患 (例えば、脱髄性疾患) を治療するためのCNS分布が向上した化合物が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】WO 2014/178931

【非特許文献】

【0007】

【文献】Fourcade S et al, Mol Pharmacol 63, 1296 - 1303 (2003)

Baxi EG et al, Glia 62, 1513 - 1529 (2014)

Yen PM et al, Physiol Rev 81, 1097 - 1142 (2001)

Yen PM et al, Mol Cell Endocrinol 246, 121 - 127 (2006)

Biondi B and Klein I, Endocrine 24, 1 - 13 (2004)

Klein I and Ojamaa K, Endocrinol Metab Clin North Am 27, 51 - 62 (1998)

Joharapurkar AA et al, J Med Chem 55, 5649 - 5675 (2012)

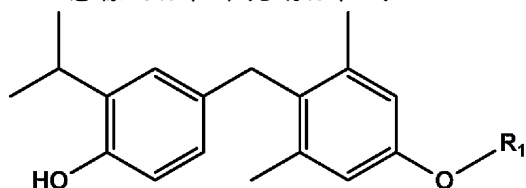
Scanlan TS, Heart Fail Rev 15, 177 - 182 (2010)

Grover GJ et al, Endocrinology 145, 1656 - 1661 (2004)

【発明の概要】

【0008】

一態様では、本発明は、式I:

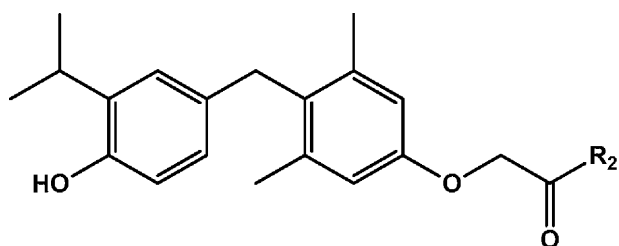


式I

の化合物またはその薬学的に許容される塩を特徴とし、式中、R<sub>1</sub>はアミドである。

【0009】

本態様の一部の実施形態では、化合物は、式II:



式II

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R<sub>2</sub>はアルキルアミノである。

【0010】

本態様の一部の実施形態では、化合物は、式II:

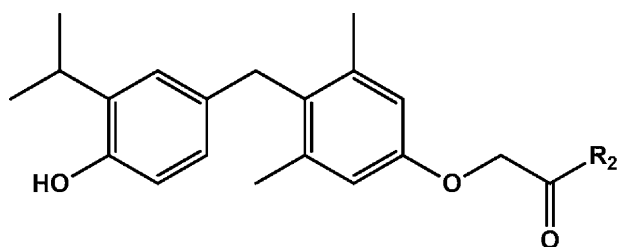
10

20

30

40

50



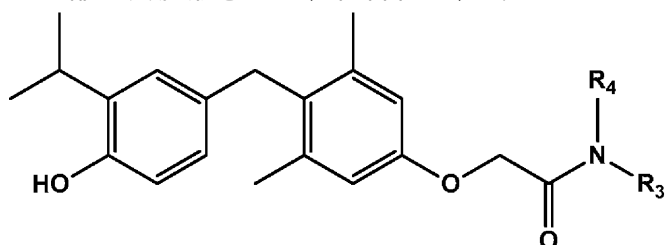
式 II

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_2$  はアミノである。

【0011】

10

一部の実施形態では、化合物は、式 III :



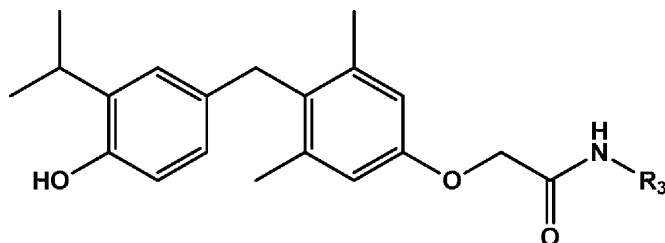
式 III

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$  及び  $R_4$  のそれぞれは独立して、H、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、非置換アルキル、ヘテロアルキル、飽和アルキル、不飽和アルキル、アリール、アミノまたはエトキシである。一部の特定の実施形態では、 $R_3$  はメチルであり、 $R_4$  はメチルである。

20

【0012】

一部の実施形態では、化合物は、式 IV :



式 IV

30

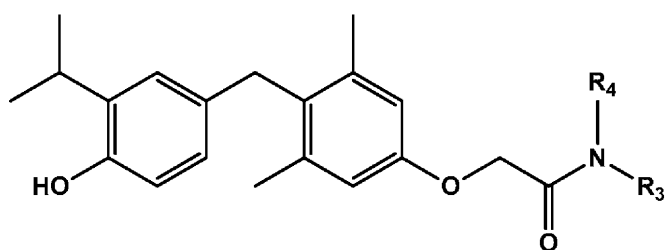
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$  は、H、ヒドロキシル、アミノ、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノエチルアセテート、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フェニル、(4-ニトロ)フェニル、2-フェニルエチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル、3-フルオロエチル、S-メチルスルホニル、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシエチル、2-プロペニル、2-プロピニル、メトキシ、2-エチルスルホン酸ナトリウム、シアノメチルまたはオキセタニルである。

40

【0013】

一部の実施形態では、化合物は、式 III :

50



式 III

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_4$  は H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R_3$  は、

(a) H、OH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}$  アルキル)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、または、O、N 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、

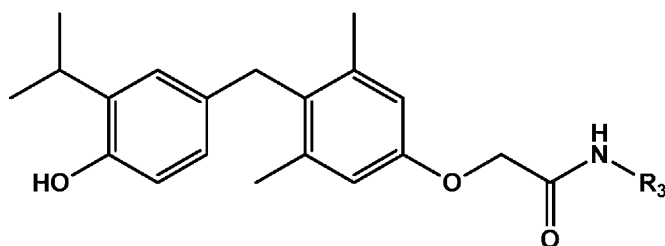
(b) それぞれが OH、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}$  アルキル)、CN、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、N 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが OH、 $NO_2$  及びハロゲンからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよいフェニル基から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

(c) それぞれが OH、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}$  アルキル)、CN、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、N 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが OH、 $NO_2$  及びハロゲンからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよいフェニル基から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよい  $-O-C_{1-6}$  アルキル、または、

(d) それぞれが OH、 $NO_2$  及びハロゲンからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよいフェニル基、である。

## 【0014】

一部の実施形態では、化合物は、式 IV :



式 IV

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$  は、

(a) H、OH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}$  アルキル)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、または、O、N 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、

(b) それぞれが OH、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}$  アルキル)、CN、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、N 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが OH、 $NO_2$  及びハロゲンからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよいフェニル基から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

(c) それぞれが OH、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-N(C_{1-6}$

6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~6アルキル、または、  
 (d)それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、である。

## 【0015】

式IVの化合物の特定の実施形態では、R<sub>3</sub>は、

(a) H、OH、NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~3アルキル)、C<sub>2</sub>~3アルケニル、C<sub>2</sub>~3アルキニル、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

10

(b)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~3アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキル、または、

(c)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~4アルキル、及び、

20

(d)それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、である。

## 【0016】

式IVの化合物の特定の実施形態では、R<sub>3</sub>は、

(a) H、OH、NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、C<sub>2</sub>~3アルケニル、C<sub>2</sub>~3アルキニル、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

30

(b)それぞれがOH、F、NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキル、

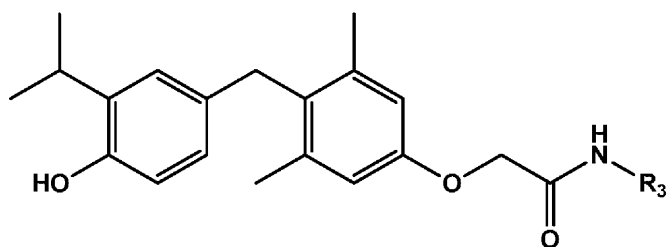
(c)それぞれがOH、F、NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~4アルキル、または、

40

(d)それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、である。

## 【0017】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



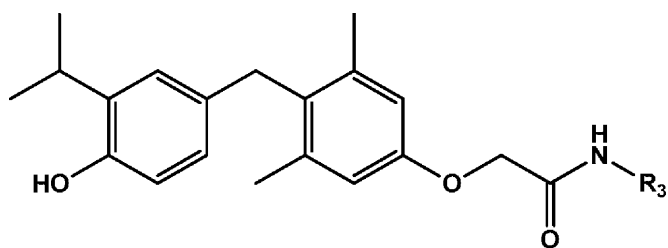
式 IV

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>1</sup></sup>-フェニルであり、式中、n<sup>1</sup>は0、1、2、3または4から選択される整数であり、フェニル環は、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0018】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



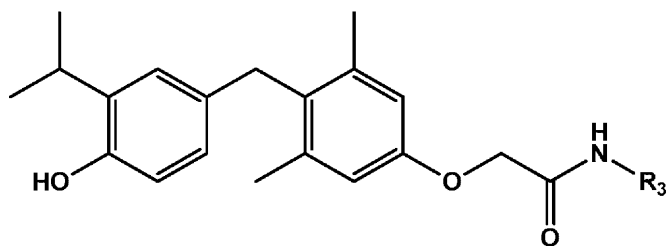
式 IV

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>2</sup></sup>-フェニルであり、式中、n<sup>2</sup>は0、1または2から選択される整数であり、フェニル環は、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0019】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



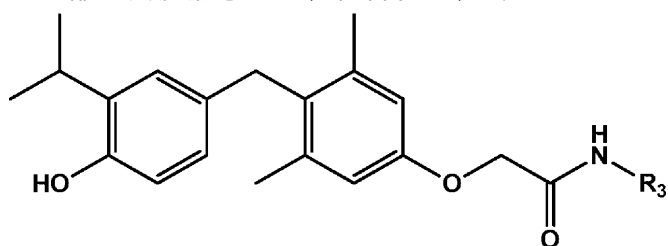
式 IV

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>2</sup></sup>-フェニルであり、式中、n<sup>2</sup>は0、1または2から選択される整数であり、フェニル環は、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



式 IV

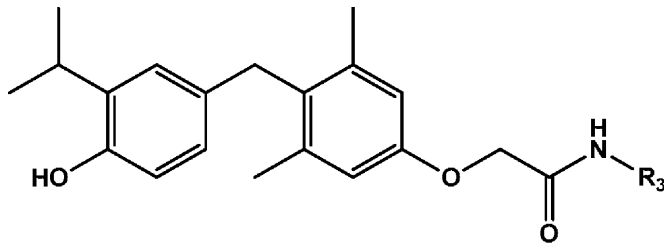
40

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は $-(CH_2)-$ フェニルであり、式中、フェニル環は、それぞれがOH、 $NO_2$ 及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0021】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



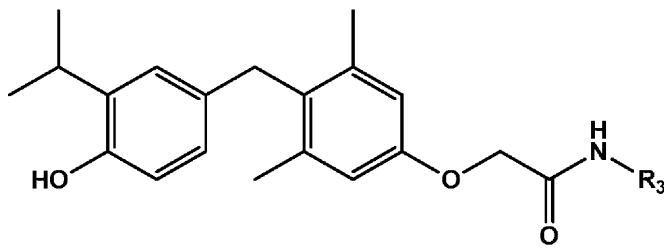
式IV

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、CN、 $C_3-6$ シクロアルキル、及び、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキルである。

【0022】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



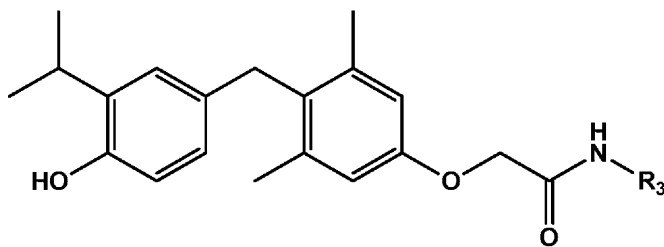
式IV

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、CN、 $C_3-6$ シクロアルキル、及び、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-4$ アルキルである。

【0023】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



式IV

30

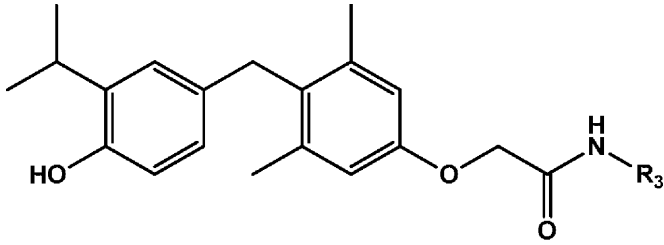
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、CN、 $-SO_2H$ 及び $-SO_2(C_1-6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキルである。

【0024】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：

50



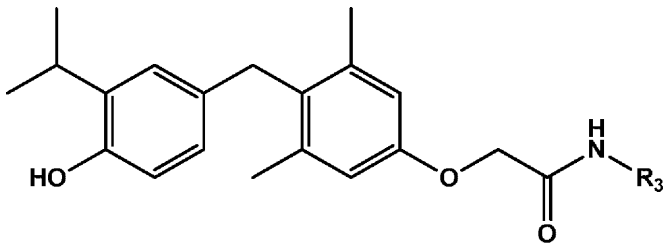
式 IV

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。

10

【0025】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



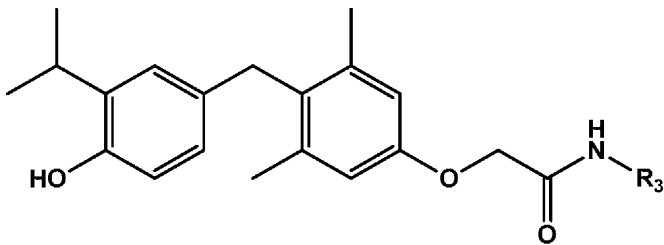
式 IV

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0026】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



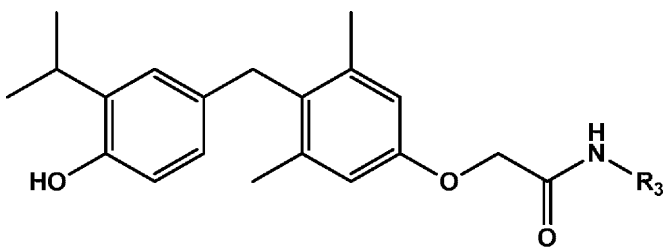
式 IV

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0027】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



式 IV

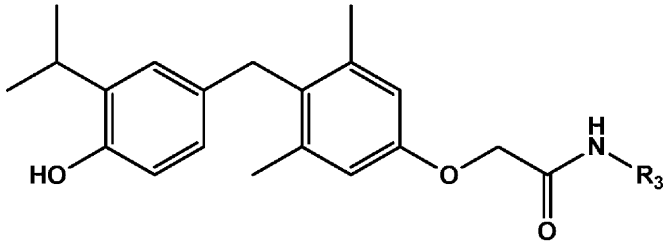
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0028】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：

50



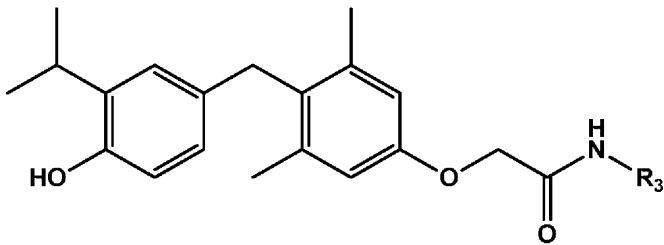
式 IV

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

10

【0029】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



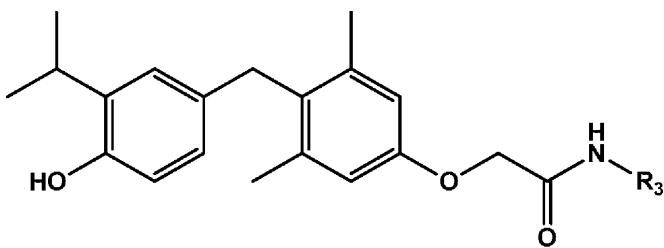
式 IV

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。

【0030】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



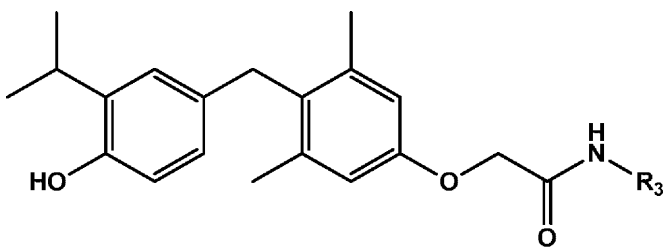
式 IV

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は-O-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0031】

一部の実施形態では、化合物は、式IV：



式 IV

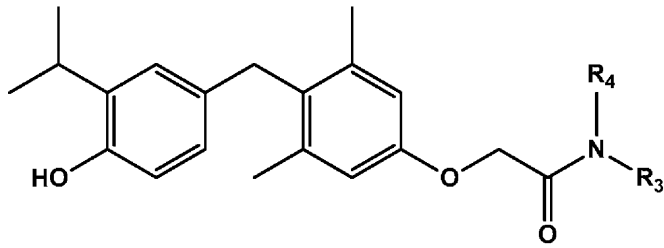
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$ は-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。

【0032】

一部の実施形態では、化合物は、式III：

50

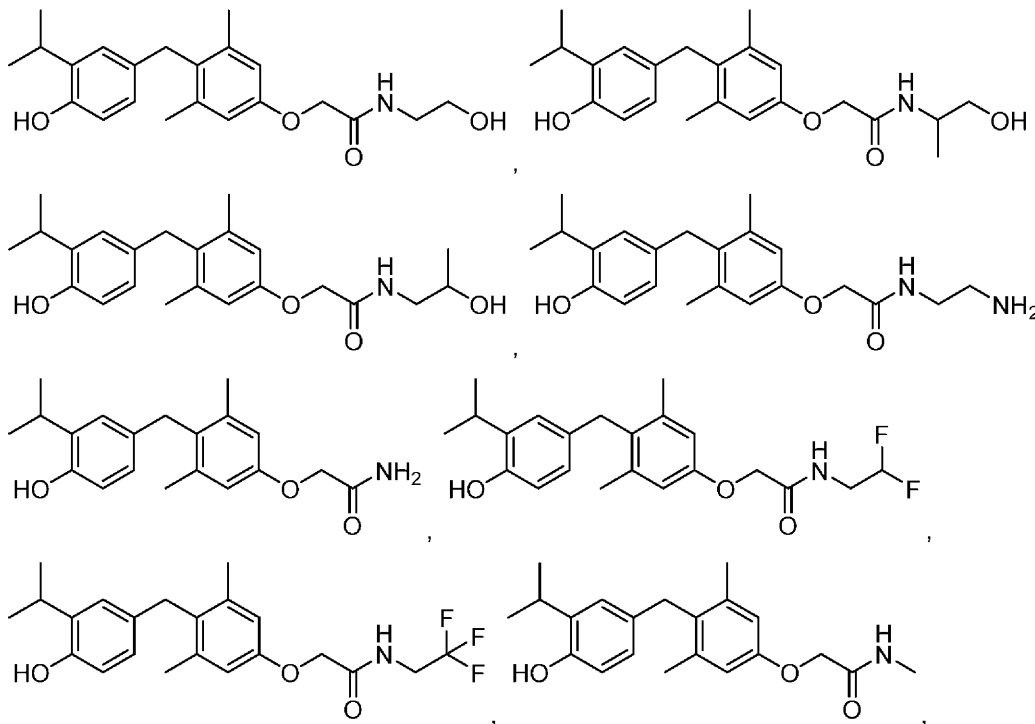


式 III

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_3$  及び  $R_4$  のそれぞれは独立して、H、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニル、非置換フェニル、 $OR^{N1}$ 、 $-N(R^{N1})_2$  または  $-SO_2(R^{N2})$  であり、式中、それぞれの  $R^{N1}$  は独立して、H、置換脂肪族または非置換脂肪族であり、 $R^{N2}$  は、OH、非置換脂肪族または置換脂肪族であり、一方の  $R^N$  が  $OR^{N1}$ 、 $-N(R^{N1})_2$  または  $-SO_2(R^{N2})$  である場合、もう一方の  $R^N$  は H、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニルまたは非置換フェニルである。特定の実施形態では、 $R_3$  は H または非置換脂肪族である。特定の実施形態では、 $R_4$  は、H、置換脂肪族または非置換脂肪族である。特定の実施形態では、 $R_3$  はメチルである。特定の実施形態では、 $R_4$  はメチルである。

## 【0033】

別の態様では、本発明は、以下：



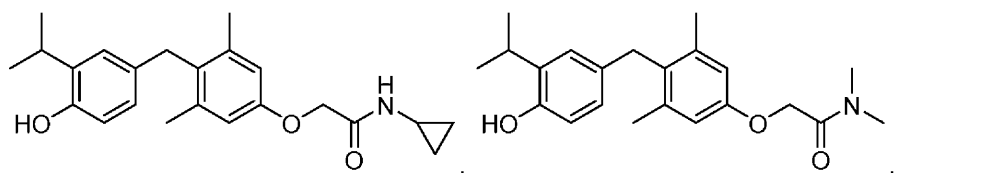
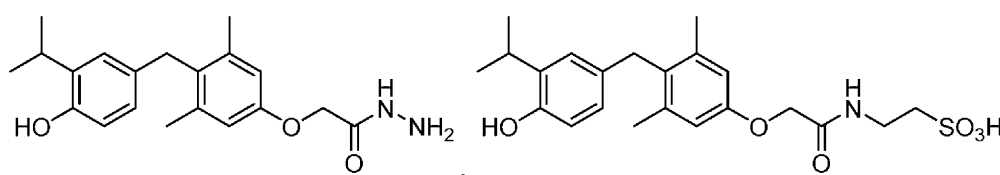
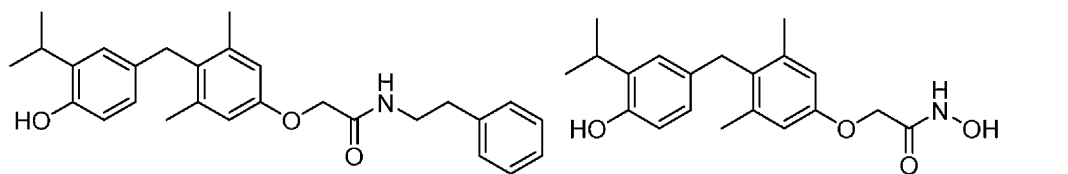
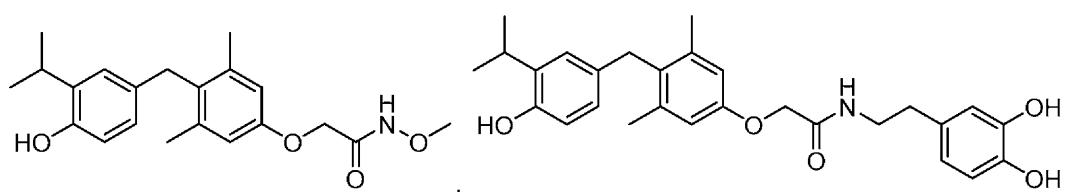
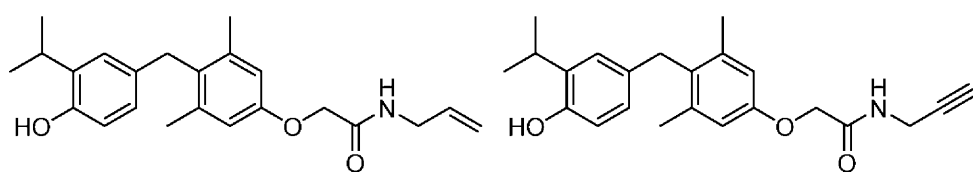
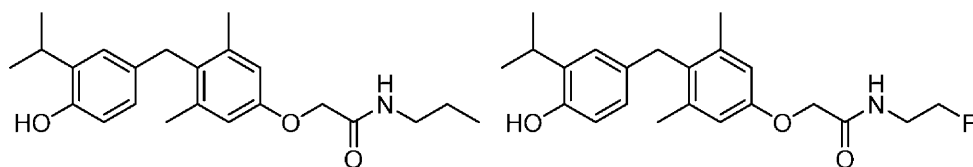
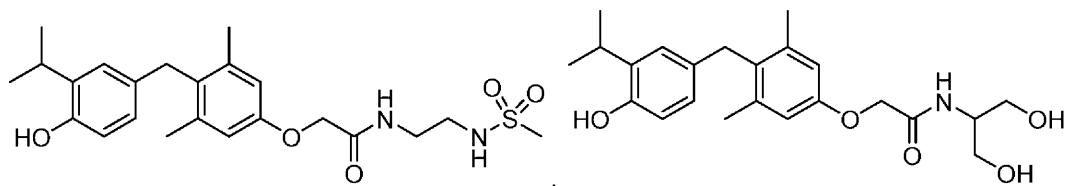
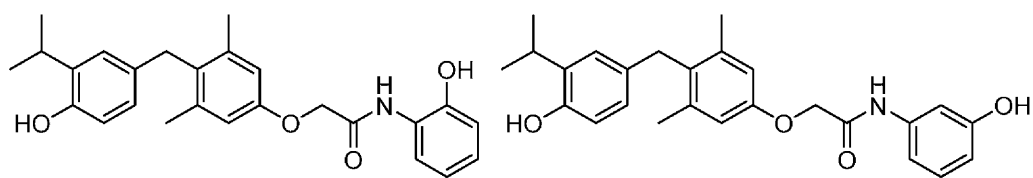
10

20

30

40

50



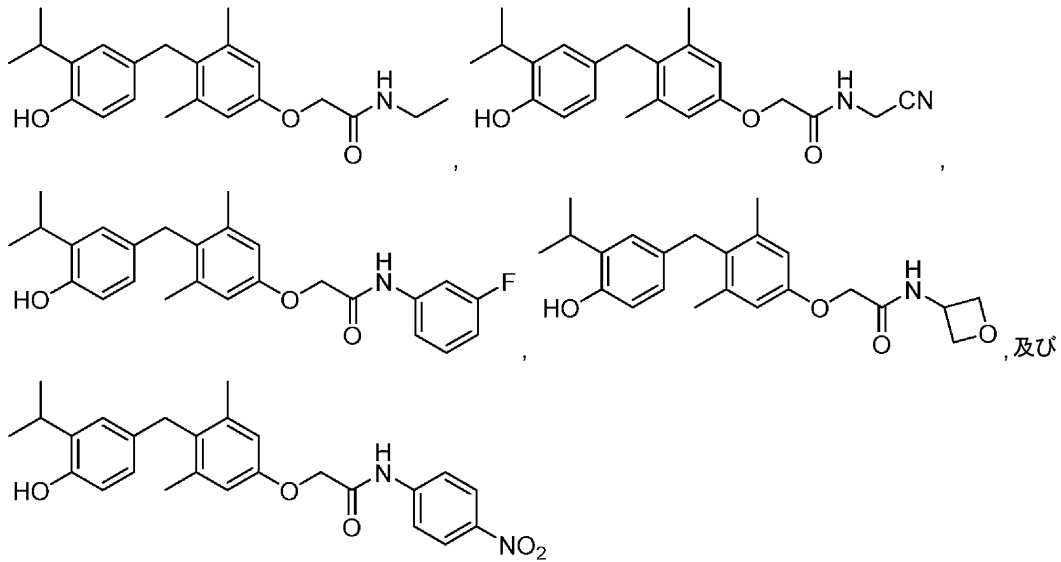
10

20

30

40

50



10

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【 0 0 3 4 】

本発明の第 1 の態様の一部の実施形態では、化合物は、以下：

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシアセチル ) アセトアミド、

20

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) アセトアミド、

2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ) エタン - 1 - アミニウムアセテート、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、

N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、

30

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - メチルアセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - N - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 - ( メチルスルホンアミド ) エチル ) アセトアミド、

40

N - ( 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - プロピルアセトアミド、

N - ( 2 - フルオロエチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、

N - アリル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノ

50

キシ) - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) - N - メトキシアセトアミド、  
 N - ( 3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプ  
 ロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) - N - フェネチルアセトアミド、  
 N - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5  
 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) アセトヒドラジド、  
 2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチル  
 フェノキシ) アセトアミド) エタン - 1 - スルホネート、  
 N - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3  
 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) - N , N - ジメチルアセトアミド、  
 N - エチル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジ  
 メチルフェノキシ) アセトアミド、  
 N - (シアノメチル) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) -  
 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、  
 N - ( 3 - フルオロフェニル) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベン  
 ジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) - N - (オキサタン - 3 - イル) アセトアミド、及び  
 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
 キシ) - N - ( 4 - ニトロフェニル) アセトアミド、またはその薬学的に許容される塩、  
 からなる群から選択される。

【 0 0 3 5 】

別の態様では、本発明は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）またはその薬学的に許容される塩と、1種または複数種の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を特徴とする。

【 0 0 3 6 】

別の態様では、本発明は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することにより神経変性疾患を治療する、神経変性疾患を有する対象を治療するための方法を特徴とする。

【 0 0 3 7 】

本態様の一部の実施形態では、神経変性疾患は脱髄性疾患である。本態様の一部の実施形態では、神経変性疾患はX連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症である。

【 0 0 3 8 】

本態様の一部の実施形態では、神経変性疾患は、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナパン病、橋中央ミエリン溶解、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患、乳児レフサム病、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファーヴァビニャミ病、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッハー病、腓骨筋萎縮症、進行性多巣性白質脳症、横断性脊髄炎、熱帯性痲性不全対麻痺、van der Knaap病、X連鎖副腎白質ジストロフィー及びツェルヴェーガー症

候群からなる群から選択される。

【 0 0 3 9 】

別の態様では、本発明は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することによりアルツハイマー病を治療する、アルツハイマー病を有する対象を治療するための方法の特徴とする。

【 0 0 4 0 】

別の態様では、本発明は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することにより疾患または症状を治療する、急性散在性脳脊髄炎（A D E M）、急性出血性白質脳炎（A H L または A H L E）、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、パロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解（C P M）、脳性麻痺、脳髄黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（C I D P）、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患（I I D D）、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークアビニヤミ病、異染性白質ジストロフィー（M L D）、多巣性運動ニューロパチー（M M N）、多発性硬化症（M S）、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッパー病（P M D）、進行性多巣性白質脳症（P M L）、熱帯性痙性不全対麻痺（T S P）、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X - A L D、A L D または X連鎖A L D）及びツェルヴェーガーからなる群から選択される疾患または症状を有する対象を治療するための方法の特徴とする。

【 0 0 4 1 】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患（例えば、脱髄性疾患、X連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症）の治療に使用するための、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を特徴とする。

【 0 0 4 2 】

一部の実施形態では、化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物は、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、パロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解、脳性麻痺、脳髄黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患、乳児レフサム病、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークアビニヤミ病、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッパー病、腓骨筋萎縮症、進行性多巣性白質脳症、横断性脊髄炎、熱帯性痙性不全対麻痺、van der Knaap病、X連鎖副腎白質ジストロフィー及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するためのものである。

【 0 0 4 3 】

別の態様では、本発明は、アルツハイマー病の治療に使用するための、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を特徴とする。

【 0 0 4 4 】

別の態様では、本発明は、急性散在性脳脊髄炎（A D E M）、急性出血性白質脳炎（A H L または A H L E）、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、パロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解（C P M）、脳性麻痺、脳髄黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（C I D P）、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患（I I D D）、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブ

10

20

30

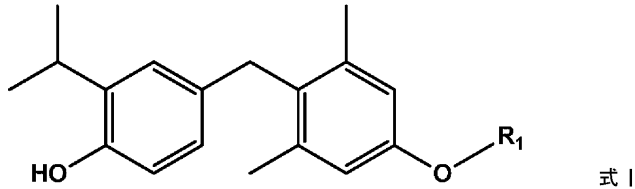
40

50

ルグ多発性硬化症、マルキアファーヴァビニヤミ病、異染性白質ジストロフィー（MLD）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、多発性硬化症（MS）、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツパッハー病（PMD）、進行性多巣性白質脳症（PML）、熱帯性痙性不全対麻痺（TSP）、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD）及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される疾患または症状の治療に使用するための、本明細書に記載の化合物（例えば、上記態様のいずれか1つの化合物）もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載の医薬組成物を特徴とする。

[本発明1001]

式 I :



10

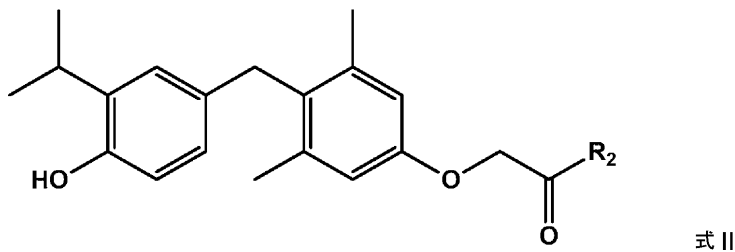
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、 $R_1$ はアミドである、

前記式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1002]

前記化合物が式 II :



20

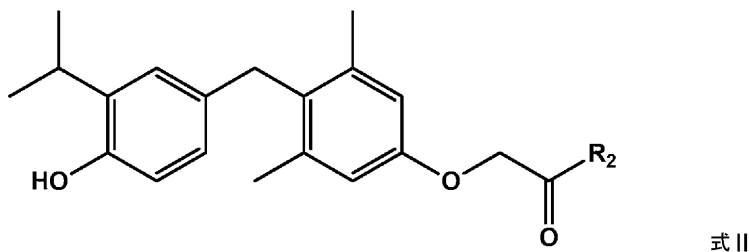
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_2$ はアルキルアミノである、

本発明1001の化合物。

[本発明1003]

前記化合物が式 II :



30

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

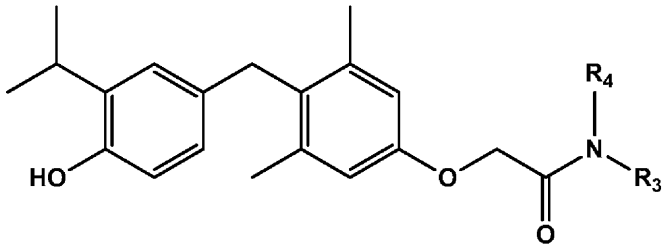
式中、 $R_2$ はアミノである、

本発明1001の化合物。

[本発明1004]

前記化合物が式 III :

50



式 III

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のそれぞれは独立して、H、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、非置換アルキル、ヘテロアルキル、飽和アルキル、不飽和アルキル、アリール、アミノまたはエトキシである、

10

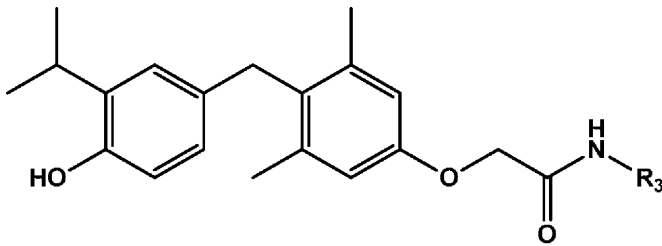
本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1005]

式中、R<sub>3</sub>がメチルであり、R<sub>4</sub>がメチルである、本発明1004の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1006]

前記化合物が式IV：



式 IV

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

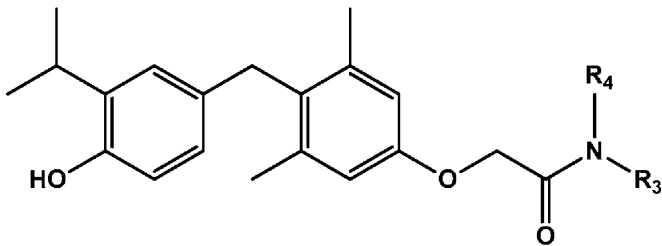
式中、R<sub>3</sub>は、H、ヒドロキシル、アミノ、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノエチルアセテート、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フェニル、(4-ニトロ)フェニル、2-フェニルエチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル、3-フルオロエチル、S-メチルスルホニル、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシエチル、2-プロペニル、2-プロピニル、メトキシ、2-エチルスルホン酸ナトリウム、シアノメチルまたはオキセタニルである、

30

本発明1004の化合物。

[本発明1007]

前記化合物が式III：



式 III

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>4</sub>は、H及びC<sub>1</sub>-6アルキルから選択され、

R<sub>3</sub>は、

(a) H、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>、-S

50

O<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、または、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

(b)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

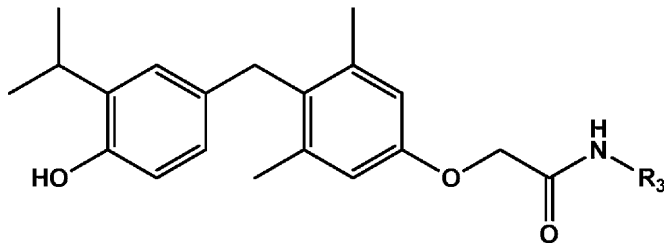
(c)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~6アルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

(d)それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、  
である、

本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1008]

前記化合物が式IV:



式IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sub>3</sub>は、

(a)H、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、または、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

(b)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(c)それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>~6シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~6アルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

(d)それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、  
である、

本発明1007の化合物。

[本発明1009]

式中、 $R_3$ が、

(a)  $H$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-3}アルキル)$ 、 $C_{2-3}アルケニル$ 、 $C_{2-3}アルキニル$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $O$ 、 $N$ 及び $S$ から選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

(b) それぞれが $OH$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-3}アルキル)$ 、 $CN$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、 $O$ 、 $N$ 及び $S$ から選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(c) それぞれが $OH$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $CN$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $O$ 、 $N$ 及び $S$ から選択される1個のヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

(d) それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

である、

本発明1007または本発明1008の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1010]

式中、 $R_3$ が、

(a)  $H$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、 $C_{2-3}アルケニル$ 、 $C_{2-3}アルキニル$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、

(b) それぞれが $OH$ 、 $F$ 、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、 $CN$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及び $F$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(c) それぞれが $OH$ 、 $F$ 、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、 $CN$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $-O-C_{1-4}$ アルキル、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及び $F$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

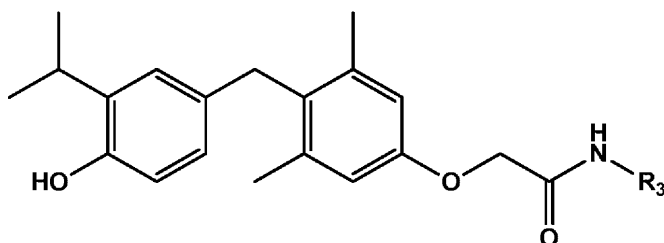
(d) それぞれが $OH$ 、 $NO_2$ 及び $F$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

である、

本発明1007~1009のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1011]

前記化合物が、式IV:



式IV

10

20

30

40

50

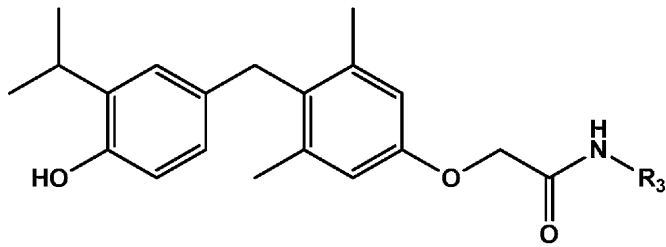
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は $-(CH_2)_n^1-$ フェニルであり、式中、 $n^1$ は0、1、2、3または4から選択される整数であり、フェニル環は、それぞれがOH、 $NO_2$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1012]

前記化合物が、式IV：



式IV

10

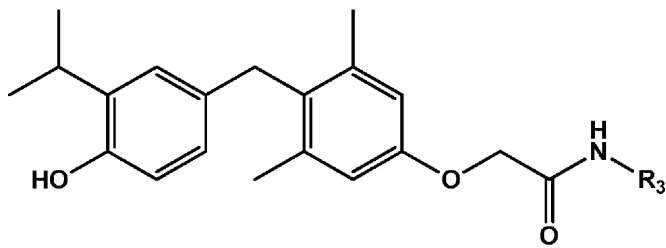
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は $-(CH_2)_n^2-$ フェニルであり、式中、 $n^2$ は0、1または2から選択される整数であり、前記フェニル環は、それぞれがOH、 $NO_2$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1013]

前記化合物が、式IV：



式IV

20

30

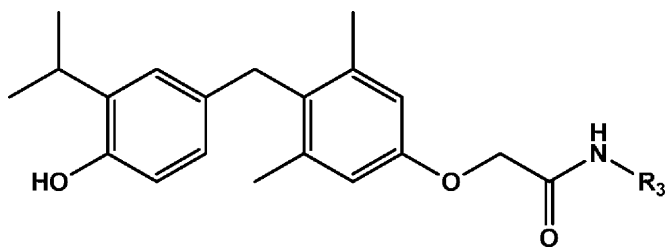
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は $-(CH_2)_n^2-$ フェニルであり、式中、 $n^2$ は0、1または2から選択される整数であり、前記フェニル環は、それぞれがOH、 $NO_2$ 及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1014]

前記化合物が、式IV：



式IV

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

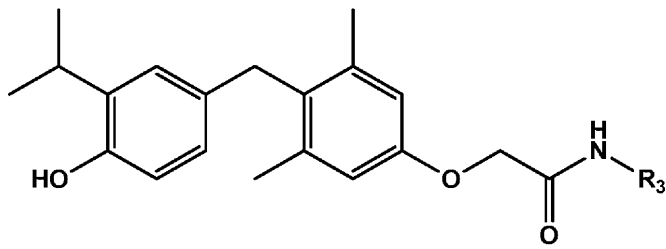
式中、 $R_3$ は $-(CH_2)_n^2-$ フェニルであり、式中、前記フェニル環は、それぞれがOH、 $NO_2$ 及びFからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

50

[本発明1015]

前記化合物が、式IV：



式IV

10

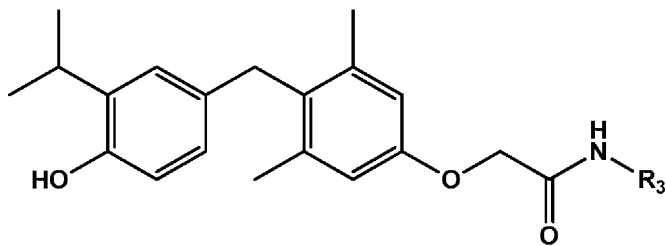
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、CN、 $C_3$ ~ $C_6$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、及び、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環である、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1016]

前記化合物が、式IV：



式IV

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

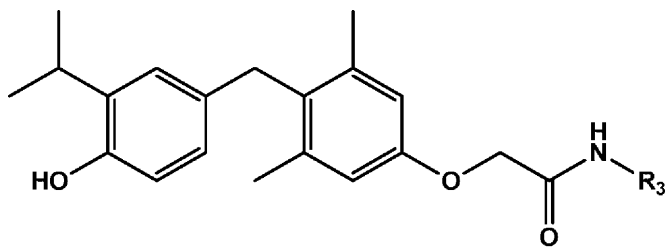
式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2(CH_3)$ 、CN、 $C_3$ ~ $C_6$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ ~ $C_4$ アルキル、及び、1個の酸素ヘテロ原子を含有する3~6員環のヘテロシクリル環である、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

30

[本発明1017]

前記化合物が、式IV：



式IV

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

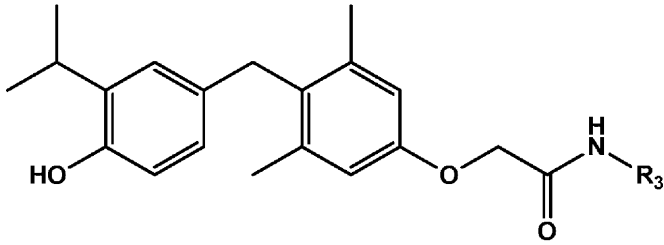
式中、 $R_3$ は、それぞれがOH、F、 $NH_2$ 、CN、 $-SO_2H$ 及び $-SO_2(C_1$ ~ $C_6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ ~ $C_6$ アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1018]

前記化合物が、式IV：

50



式 IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

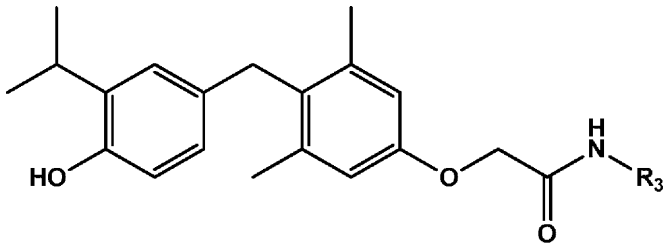
式中、 $R_3$ は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルである、

10

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1019]

前記化合物が、式IV：



式 IV

20

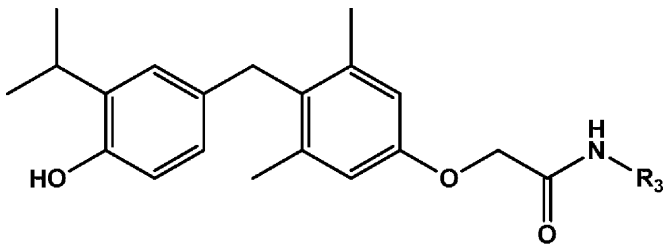
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は、1、2または3個のOH置換基で置換されていてもよい $C_1\sim 4$ アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1020]

前記化合物が、式IV：



式 IV

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

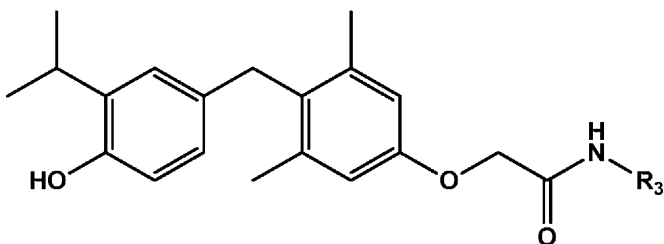
式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

40

[本発明1021]

前記化合物が、式IV：



式 IV

50

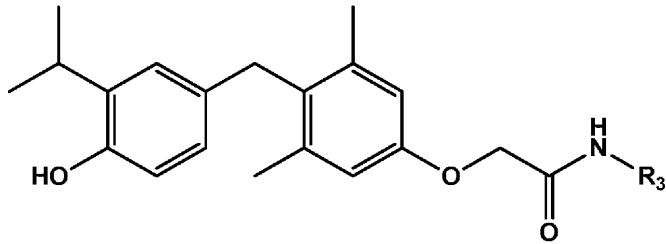
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい $C_1\sim 4$ アルキルである

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1022]

前記化合物が、式IV：



式IV

10

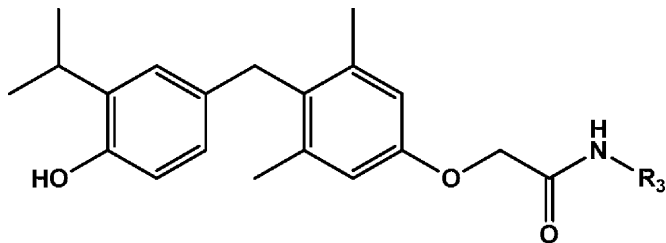
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~6アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1023]

前記化合物が、式IV：



式IV

20

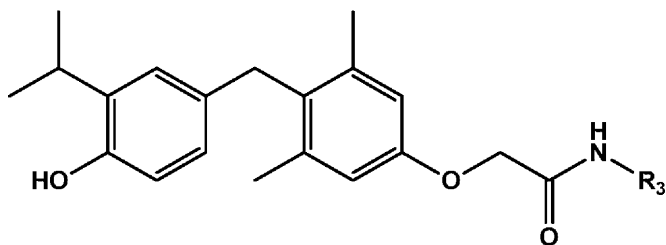
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ は、1、2または3個のF置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>~4アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1024]

前記化合物が、式IV：



式IV

30

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

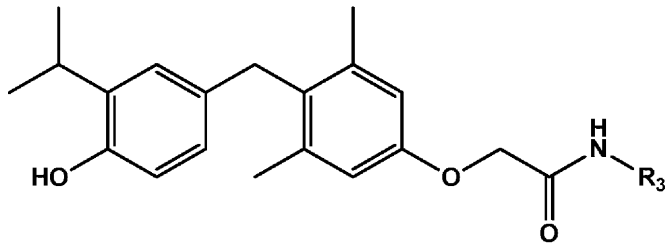
式中、 $R_3$ は-O-C<sub>1</sub>~6アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

[本発明1025]

前記化合物が、式IV：

50



式 IV

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

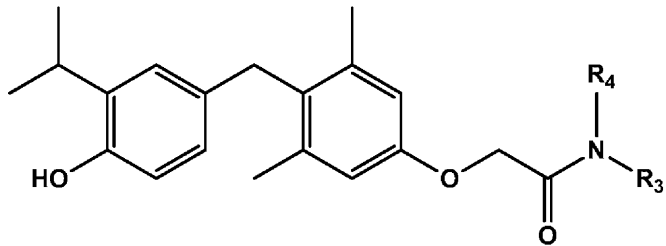
式中、 $R_3$ は - O -  $C_{1-4}$ アルキルである、

本発明1001、本発明1002、本発明1004及び本発明1007のいずれかの化合物。

10

[本発明1026]

前記化合物が、式 III :



式 III

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 $R_3$ 及び $R_4$ のそれぞれは独立して、H、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニル、非置換フェニル、 $OR^{N1}$ 、 $-N(R^{N1})_2$ または $-SO_2(R^{N2})$ であり、

式中、それぞれの $R^{N1}$ は独立して、H、置換脂肪族または非置換脂肪族であり、 $R^{N2}$ は、OH、非置換脂肪族または置換脂肪族であり、

一方の $R^N$ が $OR^{N1}$ 、 $-N(R^{N1})_2$ または $-SO_2(R^{N2})$ である場合、もう一方の $R^N$ はH、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニルまたは非置換フェニルである、

本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1027]

式中、 $R_3$ がHまたは非置換脂肪族である、本発明1026の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[本発明1028]

式中、 $R_4$ がH、置換脂肪族または非置換脂肪族である、本発明1026または本発明1027の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1029]

式中、 $R_3$ がメチルである、本発明1027の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1030]

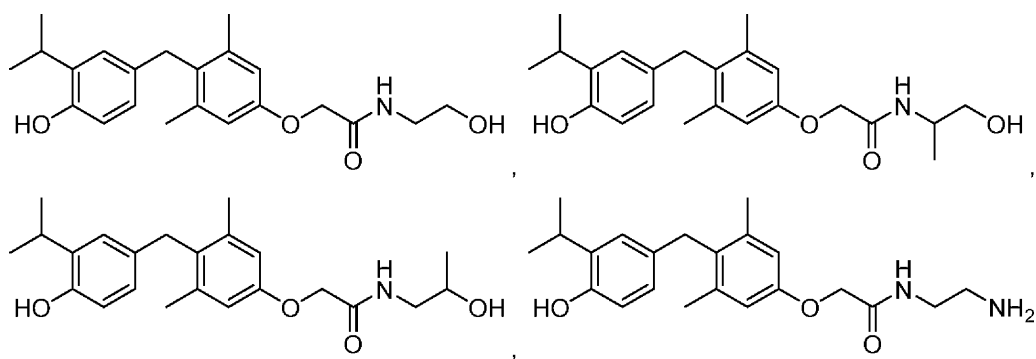
式中、 $R_4$ がメチルである、本発明1026~1029のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

[本発明1031]

以下：

50



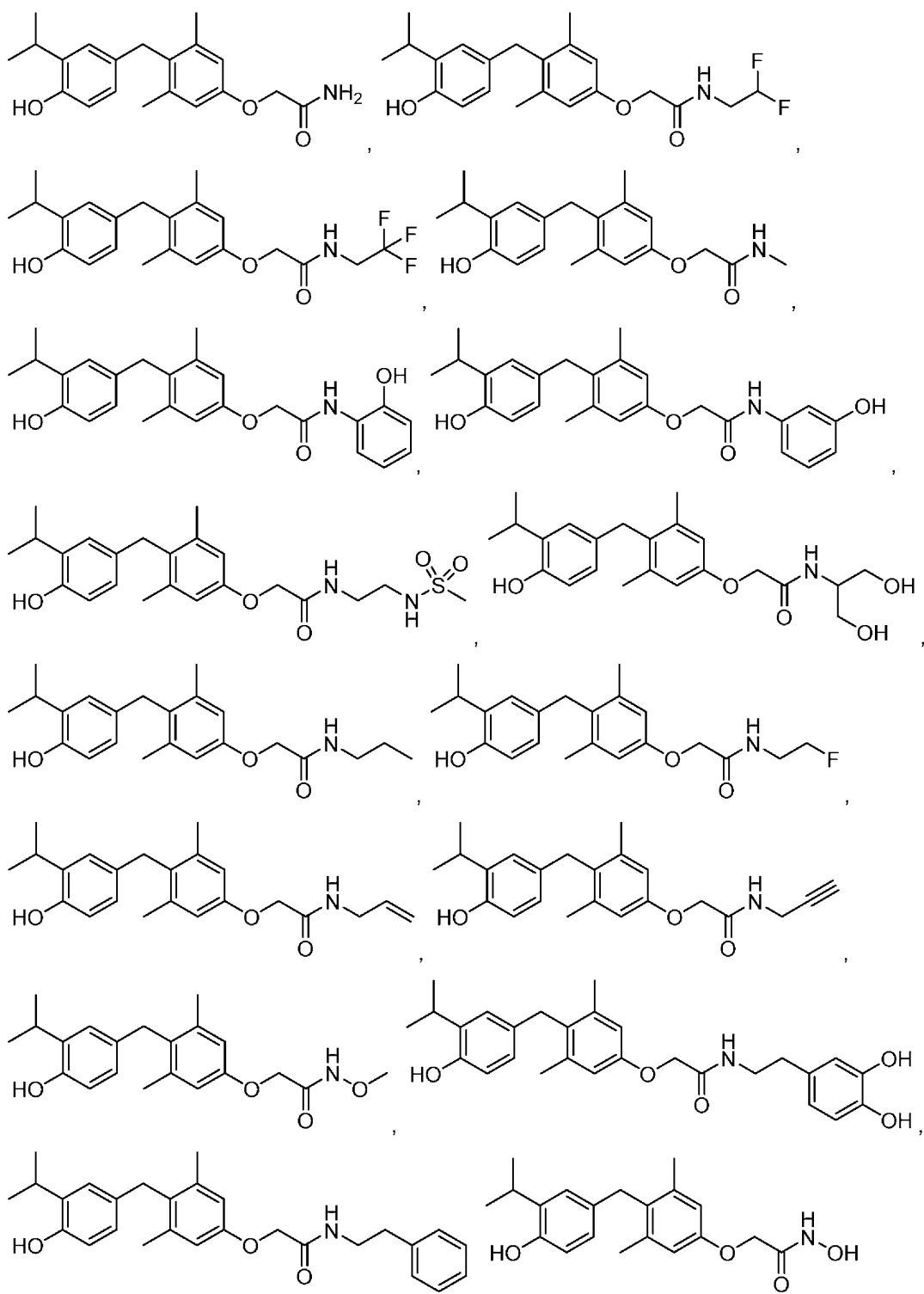
10

20

30

40

50



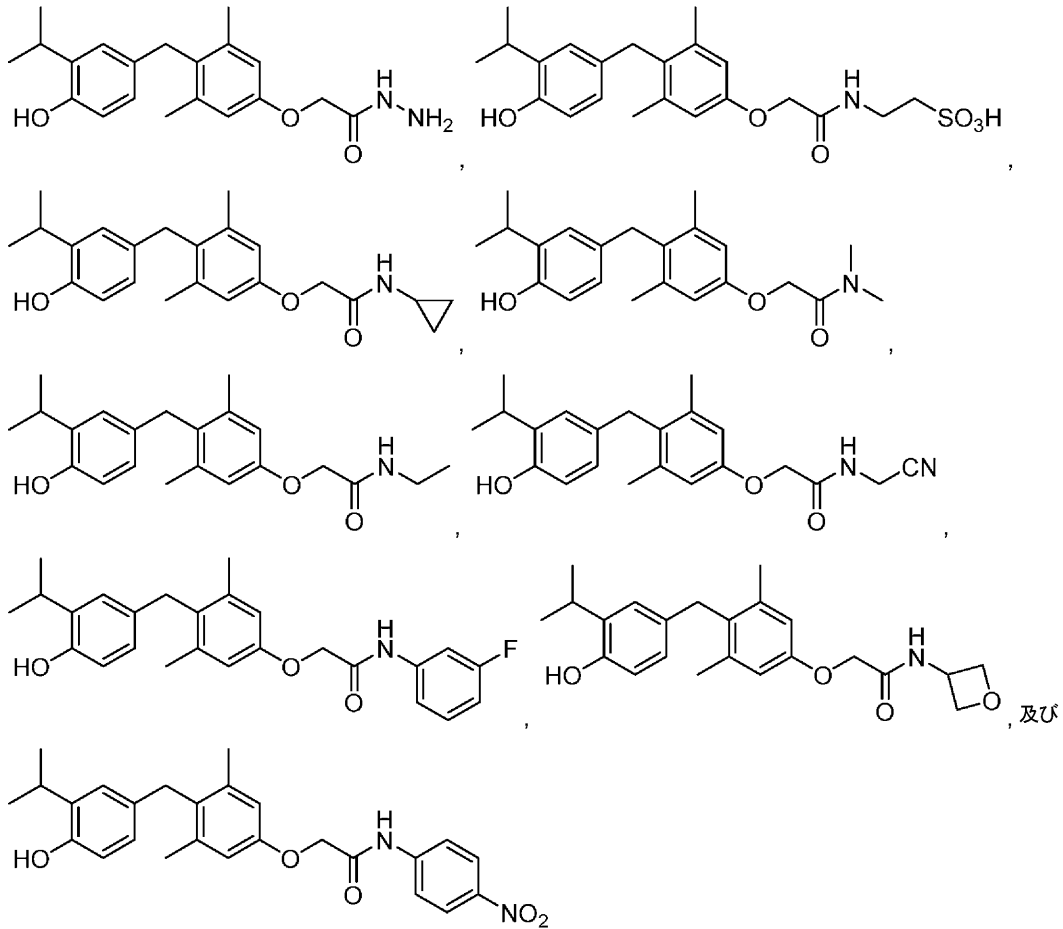
10

20

30

40

50



10

20

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1032]

前記化合物が、以下：

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド、

30

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド、

2 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド) エタン - 1 - アミニウムアセテート、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、

N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド、

40

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド、

2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ

50

- ) - N - ( 2 - ( メチルスルホンアミド ) エチル ) アセトアミド、  
N - ( 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソ  
プロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - プロピルアセトアミド、  
N - ( 2 - フルオロエチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル )  
- 3, 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
N - アリル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチ  
ルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - ( プロパ - 2 - イン - 1 - イル ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - メトキシアセトアミド、  
N - ( 3, 4 - ジヒドロキシフェネチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピ  
ルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - フェネチルアセトアミド、  
N - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジ  
メチルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) アセトヒドラジド、  
2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノ  
キシ ) アセトアミド ) エタン - 1 - スルホネート、  
N - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5  
- ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N, N - ジメチルアセトアミド、  
N - エチル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチ  
ルフェノキシ ) アセトアミド、  
N - ( シアノメチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3,  
5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
N - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル  
) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - ( オキサタン - 3 - イル ) アセトアミド、及び、  
2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ  
) - N - ( 4 - ニトロフェニル ) アセトアミド、またはその薬学的に許容される塩、  
からなる群から選択される、本発明1001の化合物。
- [本発明1033]
- 薬学的有効量の、本発明1001～1005のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され  
る塩と、1種または複数種の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
- [本発明1034]
- 神経変性疾患を有する対象を治療する方法であって、薬学的有効量の、本発明1001～1  
032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1006の医薬組  
成物を前記対象に投与することにより、前記神経変性疾患を治療することを含む、前記方  
法。
- [本発明1035]
- 前記神経変性疾患が脱髄性疾患である、本発明1034の方法。
- [本発明1036]
- 前記神経変性疾患が、X連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症である、本発

明1034または本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記神経変性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患、乳児レフサム病、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファーヴァビニャミ病、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツパッハー病、腓骨筋萎縮症、進行性多巣性白質脳症、横断性脊髄炎、熱帯性瘧性不全対麻痺、van der Knaap病、X連鎖副腎白質ジストロフィー及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される、本発明1034～1036のいずれかの方法。

10

[本発明1038]

アルツハイマー病を有する対象を治療する方法であって、薬学的有効量の、本発明1001～1032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1033の医薬組成物を前記対象に投与することにより、前記アルツハイマー病を治療することを含む、前記方法。

[本発明1039]

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、急性出血性白質脳炎(AHLまたはAHLE)、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解(CPM)、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患(IIDD)、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファーヴァビニャミ病、異染性白質ジストロフィー(MLD)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、多発性硬化症(MS)、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツパッハー病(PMD)、進行性多巣性白質脳症(PML)、熱帯性瘧性不全対麻痺(TSP)、X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD)及びツェルヴェーガーからなる群から選択される疾患または症状を有する対象を治療する方法であって、薬学的有効量の、本発明1001～1032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1033の医薬組成物を前記対象に投与することにより、前記疾患または症状を治療することを含む、前記方法。

20

30

[本発明1040]

神経変性疾患の治療に使用するための、本発明1001～1032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1033の医薬組成物。

[本発明1041]

前記神経変性疾患が脱髄性疾患である、本発明1040の使用のための化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物。

[本発明1042]

前記神経変性疾患がX連鎖副腎白質ジストロフィーまたは多発性硬化症である、本発明1040または本発明1041の使用のための化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物。

40

[本発明1043]

前記神経変性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、成人レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患、乳児レフサム病、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファーヴァビニャミ病、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツパッハー病、腓骨筋萎縮症、

50

進行性多巣性白質脳症、横断性脊髄炎、熱帯性瘧疾性不全対麻痺、v a n d e r K n a a p病、X連鎖副腎白質ジストロフィー及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される、本発明1040の使用のための化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物。

[本発明1044]

アルツハイマー病の治療に使用するための、本発明1001~1032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1033の医薬組成物。

[本発明1045]

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、急性出血性白質脳炎(AHLまたはAHLE)、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、パロー同心円硬化症、カナパン病、橋中央ミエリン溶解(CPM)、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患(IIDD)、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークアビニャミ病、異染性白質ジストロフィー(MLD)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、多発性硬化症(MS)、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッハ病(PMD)、進行性多巣性白質脳症(PML)、熱帯性瘧疾性不全対麻痺(TSP)、X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD)及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される疾患または症状の治療に使用するための、本発明1001~1032のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1033の医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】本明細書で開示するCNSを標的とする化合物の一般的なアプローチを示す図である。

【図2A】マウスへの腹腔内投与後におけるソベチロム(GC-1)または開示化合物の脳内濃度のグラフである。

【図2B】マウスへの腹腔内投与後におけるソベチロム(GC-1)または開示化合物の血清中濃度のグラフである。

【図2C】マウスへの腹腔内投与後におけるソベチロム(GC-1)または開示化合物の脳内濃度と血清中濃度の比率のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0046】

発明の詳細な説明

定義

特に定義しない限り、本明細書で使用する場合、専門用語は当該技術分野において理解されるその通常の意味を有する。用語及び方法に関する以下の説明は、本化合物、組成物及び方法をより適切に記述して本開示の実施に当業者を誘導するために提供されるものである。本開示で用いる専門用語は特定の実施形態及び実施例を説明するためだけのものであり、限定することを意図するものではないということも理解されたい。

【0047】

本明細書で使用する場合、単数形の用語(「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」)は、文脈上特に明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。同様に、語句「または」は、文脈上特に明確に示さない限り、「及び」を含むことを意図している。また、本明細書で使用する場合、用語「含む(comprises)」は「含む(includes)」を意味する。それゆえ、「AまたはBを含む(comprising)」は、A、B、またはA及びBを含む(including)ことを意味する。

【0048】

本開示の全体にわたり使用されるその全ての下位変数(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>など)を含むRなどの変数は、特に異議を唱えない限り、従来から定義されているのと同じの変数である。

## 【0049】

投与： 本明細書に記載の化合物、化合物のプロドラッグ、または、化合物もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を提供することを意味する。化合物または組成物を別の者が対象に投与してもよく、または、対象が自己投与してもよい。投与経路の非限定例は、経口、非経口（例えば、静脈内）または局所である。

## 【0050】

脂肪族： 1～6個の炭素原子の分枝鎖状、直鎖状または環状の非芳香族炭化水素基である。脂肪族基は飽和または不飽和である。不飽和脂肪族基は、1つの炭素-炭素二重結合または三重結合を含有する。置換脂肪族基は、価数が許す限り、1～5個の置換基で置換された脂肪族基である。置換脂肪族基内におけるそれぞれの置換基は、ハロゲン、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SO_2(R^C)$ 、シアノ、置換フェニル及び非置換フェニルからなる群から独立して選択され、式中、 $R^A$ はH、非置換脂肪族、非置換フェニルまたは置換フェニルであり、それぞれの $R^B$ は独立して、非置換脂肪族、非置換フェニル、置換フェニルまたは $SO_2(R^C)$ であり、 $R^C$ は独立して、 $-OH$ 、非置換脂肪族、または、非置換フェニル、置換フェニルである。

10

## 【0051】

アルキル： 分枝または非分枝の飽和炭化水素基、限定するわけではないが例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、エイコシル基、テトラコシル基などである。低級アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する飽和の分枝または非分枝の炭化水素（ $C_{1-6}$ アルキル）である。用語アルキルはまた、シクロアルキルを包含する。不飽和アルキルは、アルケニル（例えば、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含有する基）またはアルキニル（例えば、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含有する基）であってもよい。アルキルはまた、1個または複数個の水素原子が、限定するわけではないが例えば、アルキル基、アルキニル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン化物、ニトロ基、アミノ基、エステル基、エーテル基、ケトン基、アルデヒド基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、アミド基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基またはアルコキシ基などの置換基で置換されたアルキル基である置換アルキルを包含する。用語アルキルはまた、ヘテロアルキルを包含する。ヘテロアルキルは、炭素のうちの1個または複数個を置換する少なくとも1個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄またはリンなどを含有する。置換ヘテロアルキルはまた、用語アルキルに包含される。

20

30

## 【0052】

一部の実施形態では、置換されていてもよいアルキルは、例えば、アルキルが置換されている場合に置換基中に存在する炭素原子を含まない、1～20、1～18、1～16、1～14、1～12、1～10、1～8、1～6、1～4、または1～2個の炭素原子を含有していてもよい。一部の実施形態では、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニルは、例えば、アルケニルまたはアルキニルが置換されている場合に置換基中に存在する炭素原子を含まない、2～20、2～18、2～16、2～14、2～12、2～10、2～8、2～6、または2～4個の炭素原子を含有していてもよい。

40

## 【0053】

アルキルアミノ： 炭素原子のうちの1個または複数個が窒素で置換されたヘテロアルキルである。アルキルアミノは、直鎖、分枝鎖またはシクロアルキルアミノであってもよい。アルキルアミノは通常、 $X_1$ 、 $X_2$ 及び $X_3$ がそれぞれ独立して例えば、H、置換されていてもよいアルキル（例えば、用語を上記で定義したような置換アルキルまたは非置換アルキル）、置換されていてもよいアルケニル（例えば、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル）、置換されていてもよいアルキニル（例えば、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル）、置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル）、置換されていてもよいヘテロシクリル環（例えば、O、N及びS

50

から選択される1個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル環)、置換されていてもよいアリール(例えば、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基)、置換されていてもよい-O-C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CN、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3～6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1-6</sub>アルキル)、アシル、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Hまたは-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)から選択される構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>または-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub><sup>+</sup>を有する。

10

## 【0054】

一部の実施形態では、アルキルアミノは、X<sub>1</sub>がHまたは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、X<sub>2</sub>が、それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CN、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3～6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルである、構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>を有する。

20

## 【0055】

一部の実施形態では、アルキルアミノは、X<sub>1</sub>がHまたは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、X<sub>2</sub>が、それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CN、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3～6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1-6</sub>アルキルである、構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>を有する。

30

## 【0056】

一部の実施形態では、アルキルアミノは、X<sub>1</sub>がHまたは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、X<sub>2</sub>が、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基である、構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>を有する。

## 【0057】

一部の実施形態では、アルキルアミノは、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>が、H、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニル、非置換フェニル、OR<sup>N1</sup>、-N(R<sup>N1</sup>)<sub>2</sub>または-SO<sub>2</sub>(R<sup>N2</sup>) (式中、それぞれのR<sup>N1</sup>は独立してH、置換脂肪族または非置換脂肪族であり、R<sup>N2</sup>はOH、非置換脂肪族または置換脂肪族である)からそれぞれ独立して選択される、構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>を有する。一部の実施形態では、一方のR<sup>N</sup>がOR<sup>N1</sup>、-N(R<sup>N1</sup>)<sub>2</sub>または-SO<sub>2</sub>(R<sup>N2</sup>)である場合、もう一方のR<sup>N</sup>はH、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニルまたは非置換フェニルである。

40

## 【0058】

一部の実施形態では、アルキルアミノは、X<sub>1</sub>がHであり、X<sub>2</sub>が、H、ヒドロキシル、アミノ、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノエチルアセテート、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フェニル、(4-ニトロ)フェニル、2-フェニルエチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニ

50

ル)エチル、3-フルオロエチル、S-メチルスルホニル、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシエチル、2-プロペニル、2-プロピニル、メトキシ、2-エチルスルホン酸ナトリウム、シアノメチルまたはオキセタニルである、構造-NX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>を有する。

【0059】

アルキルアミノ基の例としては、以下の構造、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>、-NCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び-NHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>が挙げられるがこれらに限定されない。アルキルアミノはまた、炭素原子のうちの1個または複数個が窒素で置換された、及び/または、更に、その他の炭素原子のうちの1個または複数個が酸素、硫黄またはリンなどの別のヘテロ原子で置換された、ヘテロアルキルを包含する。

10

【0060】

用語アルキルアミノはまた、非末端炭素との結合を形成してシクロアルキルアミノ構造、例えば、X<sub>1</sub>NHX<sub>3</sub>(式中、X<sub>1</sub>及びX<sub>3</sub>は互いに共有結合を形成するアルキル基である)を形成する窒素に結合したアルキル基と考えられる。これらとしては、4員環の単一窒素(アゼチジニル)構造、5員環の単一窒素(ピロリジニル)構造または6員環の単一窒素(ピペリジニル)構造、および窒素2個の構造、X<sub>1</sub>NX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>(式中、X<sub>1</sub>及びX<sub>3</sub>は共有結合を形成し、X<sub>2</sub>はアルキルである)を含む置換シクロアルキルアミノ構造が挙げられる。アルキルアミノ基は更に、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NHR<sub>2</sub>構造(式中、R<sub>2</sub>はエチルであり第1の炭素と共有結合を形成して4員環を形成する)として例示される。

20

【0061】

アミド： 構造-CH<sub>2</sub>-CONX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>の基(式中、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、Hまたは有機基、例えば、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基などである)である。一部の実施形態では、アミドは、構造-CH<sub>2</sub>-CONX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>(式中、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、H、置換されていてもよいアルキル(例えば、用語を上記で定義したような置換アルキルまたは非置換アルキル)、置換されていてもよいアルケニル(例えば、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニル)、置換されていてもよいアルキニル(例えば、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルキニル)、置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、置換されていてもよいヘテロシクリル環(例えば、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい3-6員環のヘテロシクリル環)、置換されていてもよいアリール(例えば、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基)、置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>-6アルキル(例えば、それぞれがOH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-6アルキル)、CN、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、O、N及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する3-6員環のヘテロシクリル環、または、それぞれがOH、NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい-O-C<sub>1</sub>-6アルキル)、アシル、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-6アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Hまたは-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-6アルキル)である)を有する。

30

40

【0062】

アミノ： 構造-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>の基(式中、それぞれのR<sup>N</sup>は独立して、H、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニル、非置換フェニル、-OR<sup>N1</sup>、-N(R<sup>N1</sup>)<sub>2</sub>または-SO<sub>2</sub>(R<sup>N2</sup>)であり、式中、それぞれのR<sup>N1</sup>は独立して、H、置換脂肪族または非置換脂肪族であり、R<sup>N2</sup>は、-OH、非置換脂肪族または置換脂肪族である(一方のR<sup>N</sup>が-OR<sup>N1</sup>、-N(R<sup>N1</sup>)<sub>2</sub>または-SO<sub>2</sub>(R<sup>N2</sup>)である場合、もう一方のR<sup>N</sup>はH、置換脂肪族、非置換脂肪族、置換フェニルまたは非置換フェニルである))である。

50

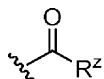
## 【 0 0 6 3 】

アリール：ベンゼン、ナフタレン及びフェニルを含むがこれらに限定されない任意の炭素ベース芳香族基である。用語アリールはまた、水素のうちの1個または複数個が、アルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン化物、ニトロ基、アミノ基、エステル基、エーテル基、ケトン基、アルデヒド基、ヒドロキシ基、カルボン酸基、シアノ基、アミド基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基またはアルコキシ基を含むがこれらに限定されない1つまたは複数の基で置換された置換アリールと考えられる。用語アリールはまた、炭素のうちの1個または複数個がヘテロ原子で置換されたヘテロアリールと考えられる。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄及びリンが挙げられるがこれらに限定されない。置換ヘテロアリールはまた、用語アリールに包含される。置換フェニルは、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、非置換脂肪族及びハロゲン（式中、RはHまたは非置換脂肪族である）から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されたフェニル基である。アリールとは、環系中における電子分布の観点から芳香族性の特徴を有する任意の単環式環または縮合環の二環式系または三環式系、例えば、フェニル、ナフチルまたはフェナントレンのことを意味する。一部の実施形態では、環系は、5～15個の環員原子または5～10個の環員原子を含有する。アリール基は、例えば、5～15個の炭素を有していてもよい（例えば、 $C_5-6$ 、 $C_5-7$ 、 $C_5-8$ 、 $C_5-9$ 、 $C_5-10$ 、 $C_5-11$ 、 $C_5-12$ 、 $C_5-13$ 、 $C_5-14$ または $C_5-15$ アリール）。

10

## 【 0 0 6 4 】

アシル：構造



20

（式中、 $R^2$ は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニルまたはヘテロアリールである）を有する基である。

## 【 0 0 6 5 】

シクロアルキル：少なくとも3個の炭素原子で構成される非芳香族炭素ベース環である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されない。シクロアルキルはまた、置換シクロアルキル及び置換ヘテロシクロアルキル（「ヘテロシクリル基」とも呼ばれる）（炭素原子のうちの少なくとも1個が窒素、硫黄、酸素またはリンなどのヘテロ原子で置換されている）を包含する。炭素のうちの1個または複数個が窒素で置換されたヘテロシクロアルキルはまた、本明細書においてシクロアルキルアミノと呼ばれる。この用語はまた、置換ヘテロシクロアルキルを包含する。本明細書の実施形態に使用する酸素含有ヘテロシクリル基としては、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基及びテトラヒドロピラニル基が挙げられるがこれらに限定されない。

30

## 【 0 0 6 6 】

置換されていてもよい：0、1またはそれ以上の置換基、例えば、0～25、0～20、0～10または0～5個の置換基などを有する基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリール）である。置換基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルカリル基、アシル基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、ヘテロアルカリル基、ハロゲン基、オキソ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルカミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルカノイル基、カルボニル基、カルバモイル基、グアニジニル基、アミジニル基、ウレイド基、上記の基または部分のいずれか、及び、上記の基または部分のいずれかのヘテロ型が挙げられるがこれらに限定されない。置換基としては、F、Cl、メチル、フェニル、ベンジル、OR、 $NR_2$ 、SR、SOR、 $SO_2R$ 、OCOR、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCONR_2$ 、RCO、COOR、アルキル-OO

40

50

CR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>Si及びNO<sub>2</sub>（式中、それぞれのRは独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニルまたはヘテロアリールであり、同一原子または隣接原子上における任意の置換基のうちの2個は結合して、3～8員を含有する縮合し置換されていてもよい芳香族または非芳香族の飽和環または不飽和環を形成してもよい）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0067】

有効量、治療有効量または薬学的有効量： その薬剤で治療する対象における所望の効果をj得るのに十分な特定の薬剤の量である。理論上、薬剤の有効量は、対象における実質的な毒性を引き起こすことなく疾患を阻害または治療するのに十分な量である。薬剤の有効量は、治療する対象、苦痛の重度、及び医薬組成物の投与方法に依存する。対象における所望の効果をj得るのに十分な開示化合物の有効量を決定するための方法は、本開示に鑑みて当業者に理解される。

10

【0068】

誘導体： 親化合物から誘導されるまたは理論的に誘導可能な化合物または化合物の一部である。

【0069】

出血： 血管からの血液の放出または漏出である。

【0070】

低酸素症： 身体組織への酸素供給の欠乏（正常レベル未満）である。

20

【0071】

複素環： ヘテロアリール複素環とヘテロシクロアルキル複素環の両方を包含する基は、単環式環または多環式環であってもよい。例示的な複素環としては、アゼピニル基、アジリジニル基、アゼチル基、アゼチジニル基、ジアゼピニル基、ジチアジアジニル基、ジオキサゼピニル基、ジオキサニル基、ジチアゾリル基、フラニル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、オキシラニル基、オキサジニル基、オキサゾリル基、ピペラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ペリリジニル基、ペリリジノ基、ピリジニル基、ピラニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、チアトリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、テトラジニル基、チアジアジニル基、トリアジニル基、チアジニル基、チオピラニル基、フロイソオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノイソチアゾリル基、チエノチアゾリル基、イミダゾピラゾリル基、シクロペンタピラゾリル基、ピロロピロリル基、チエノチエニル基、チアジアゾロピリミジニル基、チアゾロチアジニル基、チアゾロピリミジニル基、チアゾロピリジニル基、オキサゾロピリミジニル基、オキサゾロピリジニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イミダゾピラジニル基、プリニル基、ピラゾロピリミジニル基、イミダゾピリジニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンズオキサチオリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾジチオリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、フロピリミジニル基、フロピリジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、チエノピリミジニル基、チエノピリジニル基、ベンゾチエニル基、シクロペンタオキサジニル基、シクロペンタフラニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾチアジニル基、キナゾリニル基、ナフチリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾピラニル基、ピリドピリダジニル基及びピリドピリミジニル基が挙げられるがこれらに限定されない。この用語はまた、上記化学種全ての置換形態を含む置換複素環と考えられる。

30

40

【0072】

障害： 細胞、組織または身体に対する任意のタイプの物理的障害のことを意味する。一部の例においては、神経系（例えば、CNSまたはPNS）障害は脱髄及び/または脱髄性疾患をもたらす。

【0073】

50

虚血： 身体の器官、組織または部位への血液供給の低下が、例えば、1本または複数本の血管の狭窄または閉塞により生じる血管症状である。虚血は時として、血管収縮、血栓症または塞栓症からもたらされる。虚血は、酸素供給の低下により生じた細胞死により、直接的な虚血性障害、組織破壊をもたらす場合がある。一部の例においては、虚血は脱髄をもたらす場合がある。

【0074】

髄索： 特定の神経線維の軸索まわりに鞘（髄鞘として周知）を形成する脂質物質である。髄索は、神経線維内における神経刺激の伝導を促進するように機能する電氣的絶縁体である。「髄鞘形成」（「髄鞘化」とも呼ぶ）とは、神経線維まわりにおける髄鞘の発生または形成のことを意味する。同様に、「再髄鞘形成」（「再髄鞘化」とも呼ぶ）とは、

10

【0075】

医薬組成物： その他の添加剤も含み得る薬学的に許容される担体と配合され、哺乳動物の疾患治療のための治療レジメンの一部として政府監督機関に承認されて製造または販売される、薬学的有効量の、本明細書に記載の1種または複数種の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物である。医薬組成物は、例えば、単位投与剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ジェルキャップ剤またはシロップ剤）で経口投与用に、局所投与用（例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤または軟膏剤）に、静脈内投与用（例えば、静脈内使用に好適な、粒子状の塞栓を含まない滅菌溶液及び溶媒系として）に、または、本明細書に記載する任意のその他の製剤として、製剤化することができる。好適な製剤を選択及び調製するための一般的な方法及び成分については、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) 及び2013年出版のThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF 31)に記載されている。

20

【0076】

薬学的に許容される担体： 開示化合物またはその薬学的に許容される塩以外の任意の成分（例えば、活性化化合物を懸濁または溶解させることが可能な担体）であり、患者に対して無毒かつ非炎症性の性質を有するものである。添加剤としては、例えば、抗付着剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、染料（色素）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（賦形剤）、被膜形成剤もしくはコーティング剤、風味剤、芳香剤、流動促進剤（流動強化剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷用インク、吸着剤、懸濁剤もしくは分散剤、甘味剤、または、水和水を挙げてよい。例示的な添加剤としては、ブチルヒドロキシルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスボビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ボビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、レチニルパルミテート、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ソルビトール、デンプン（コーン）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC及びキシリトールが挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

【0077】

薬学的に許容される塩： 通常の方法で調製された塩である。これらとしては、限定するわけではないが例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタン

50

、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸及びマンデル酸などの無機酸及び有機酸の塩基性塩が挙げられる。本明細書で開示する化合物の「薬学的に許容される塩」としてはまた、限定するわけではないが例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛などのカチオンから、また例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルタミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン及び水酸化テトラメチルアンモニウムなどの塩基から、形成されるものが挙げられる。これらの塩を、標準的な方法、例えば、遊離酸を好適な有機塩基または無機塩基と反応させることにより調製してもよい。本明細書で列挙する任意の化合物を、その薬学的に許容される塩として代替的に投与してもよい。薬学的に許容される塩はまた、開示化合物の遊離酸形態、塩基形態及び双性イオン形態の全てを含む。例示的な薬学的に許容される塩に関する記述については、Stahl and Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Wiley VCH (2008) に見出すことができる。本明細書で開示する化合物がカルボキシ基などの酸性基を含む場合、カルボキシ基に好適な薬学的に許容されるカチオンのペアは当業者に周知であり、限定するわけではないが、アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン及び四級アンモニウムカチオンが挙げられる。このような塩は当業者に周知である。同様に、本明細書で開示する化合物がアミノ基などの塩基性基を含む場合、塩基性基に好適な薬学的に許容されるアニオンのペアは同様に周知であり、ハロゲン化物、水酸化物、過ハロゲン酸塩、岩塩、次亜ハロゲン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、亜リン酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、及び当業者に周知のその他の塩が挙げられる。薬理学的に許容される塩の追加の例については、Berger et al, J. Pharm. Sci. 66, 1 (1977) を参照されたい。

10

20

## 【0078】

ソベチロム：高コレステロール血症の潜在的な治療薬として臨床的に研究された合成ジアリールメタン化合物である（米国特許番号5,883,294（参照として本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。ソベチロムは、2 - [4 - [ [4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチルエチル)フェニル]メチル]3,5 - ジメチルフェノキシ酢酸である。文献及び承認申請書類に見られるソベチロムのその他の名称としては、QRX - 431及びGC - 1が挙げられる。

30

## 【0079】

対象：動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）である。本明細書に記載の方法で治療される対象は、脱髄、髄鞘形成不全または髄鞘の発達不全を伴う神経変性疾患であると診断を受けた対象、例えば、多発性硬化症または脳性麻痺であると診断を受けた対象、または、症状が進行するリスクのある対象であってもよい。当該技術分野において周知の任意の方法または技術を用いて診断を実施してもよい。本開示に従い治療される対象が、標準的な検査を実施されている場合がある、または、検査なしに、疾患または症状と関連する1つまたは複数のリスク因子の存在によってリスクのある対象と識別されている場合があることを、当業者は理解する。

40

## 【0080】

治療：疾患または病理学的症状の徴候または症候を改善する介入である。本明細書で使用する場合、疾患、病理学的症状または症候に関する用語「治療」、「治療する」及び「治療すること」はまた、治療における任意の観察可能で有益な効果のことを意味する。有益な効果は、例えば、罹患しやすい対象における疾患の臨床症状の発現遅延、疾患の一部または全ての臨床症状における重度の低下、疾患の進行緩徐、疾患の再発数の減少、対象の総合的な健康または幸福の改善、または、特定の疾患に特異的な当該技術分野において周知のその他パラメータによって立証され得る。予防的な治療とは、疾患の徴候を示さないまたは初期徴候のみを示す対象に対して、病態が発現するリスクを低下させる目的で

50

適用される治療のことである。治療的な治療とは、疾患の徴候及び症候が発現した後の対象に適用される治療のことである。

【0081】

神経変性疾患：

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：中枢神経系の免疫介在性脱髄性疾患である。ADEMは通常、ウイルス感染後に発症するが、ワクチン接種後または細菌感染もしくは寄生虫感染後にも発症し得る。一部の例においては、ADEMは自然に発現する。疾患は、多発性硬化症と同様に自己免疫性脱髄を伴うため、多発性硬化症境界疾患であると考えられる。ADEMは、脳及び脊髄内、特に白質内に多数の炎症性病変を生じさせる。病変は通常、皮質下白質及び中心白質、両大脳半球の皮質灰白質 - 白質境界部、小脳、脳幹、なら

10

【0082】

急性出血性白質脳炎（AHLまたはAHLE）：ADEMの超急性で頻繁に死に至る形態である。この疾患は、急性壊死性脳症（ANE）、急性出血性脳脊髄炎（AHEM）、急性壊死性出血性白質脳炎（ANHLE）、ウェストンハースト症候群またはハースト病としても周知である。

【0083】

成人レフサム病：細胞及び組織内におけるフィタン酸の過剰蓄積を伴う常染色体劣性神経性疾患である。成人レフサム病は、成人レフサム病1型と成人レフサム病2型に分類される。レフサム病を有する個人は、神経系障害、小脳変性及び末梢神経障害を呈する。最も一般的には、小児期/思春期に発症し、停滞期または寛解期がありつつも段階的経過を伴う。症候としてはまた、運動失調症、落屑性皮膚（魚鱗癬）、難聴、ならびに、白内障及び夜盲症を含む眼球障害が挙げられる。

20

【0084】

アレキサンダー病：極めて稀な先天性脱髄性疾患である。この疾患は主として乳児及び小児が発症し、成長遅延及び身体的特徴の変化を生じさせる。アレキサンダー病は白質ジストロフィーの一種である。

【0085】

アルツハイマー病：認知症の最も一般的な形態である。アルツハイマー病の症状としては、記憶力低下、混乱、短気、攻撃性、気分変動及び言語障害が挙げられる。この疾患は、大脳皮質及び特定の皮質下領域内におけるニューロン及びシナプスの減少を特徴としている。その減少は、側頭葉内、前頭皮質及び帯状回の一部内における変性を含む、罹患領域の全体的な萎縮を引き起こす。アミロイド斑及び神経原線維変化は、この疾患に罹患した脳の領域において、顕微鏡で見ることができる。アルツハイマー病の原因は未知であるが、疾患が脳内における加齢関連ミエリン崩壊によって引き起こされるということを含む、いくつかの仮説が存在している。

30

【0086】

バロー同心円硬化症：標準的な多発性硬化症に類似してはいるが、脱髄組織が同心層を形成するという特徴を有する脱髄性疾患である。この疾患を有する患者は、生存及び/または自然に寛解することができる。通常、臨床経過は主に進行性ではあるが、再発性寛解型の経過も報告されている。

40

【0087】

カナバン病：脳内の神経細胞に進行性の障害を引き起こす常染色体劣性変性疾患である。カナバン病は白質ジストロフィーであり、また乳児期における最も一般的な変性性脳疾患の1つである。この疾患は、カナバン - バンボガエール - ベルトラン病、アスパルトアシラーゼ欠損症及びアミノアシラーゼ2欠損症とも呼ばれる。

【0088】

橋中央ミエリン溶解（CPM）：脳幹内、より正確には、橋と呼ばれる領域内の神経

50

細胞の髄鞘における重度の障害により引き起こされる神経性疾患である。最も一般的な原因は、血中低ナトリウム濃度（低ナトリウム血症）の急速な調整である。この疾患に頻繁に認められる症状は、突然の対麻痺または四肢不全麻痺、嚥下障害、構語障害、複視及び意識消失である。患者は、認知機能は健全であるが目のまばたき以外の全ての筋肉が麻痺している状態の閉じ込め症候群を発症し得る。

【0089】

脳性麻痺： 身体障害を引き起こす永続的で非進行性の運動障害の群に用いる用語である。脳性麻痺は、発達中の脳の運動制御中枢に対する障害により引き起こされ、妊娠中、出産中、または出生後最大約3歳までに発症し得る。脳性麻痺を有する患者は、髄鞘への障害を示す。

【0090】

脳腱黄色腫症： 脳及びその他の組織内におけるコレステロール（コレスタノール）の形態の集積を伴い、血漿中コレステロール濃度は高いが総コレステロール濃度は正常である、遺伝性疾患である。思春期後に始まる進行性の小脳性運動失調症、若年性白内障、若年期または乳児期に発症する慢性下痢症、小児期の神経脱落症候、及び、腱黄色腫または結節性黄色腫を特徴としている。この疾患は、常染色体劣性型の黄色腫症であり、白質ジストロフィーと呼ばれる遺伝性疾患の群に含まれる。

【0091】

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）： 末梢神経系の後天性免疫介在性炎症性疾患である。この疾患は、慢性再発性多発ニューロパチー（CRP）または慢性炎症性脱髄性多発神経根神経障害（この疾患が神経根と関係しているため）と呼ばれることもある。CIDPはギランバレー症候群と密接に関係しており、その急性疾患の慢性対応疾患と考えられている。CIDPの症状はまた、進行性炎症性ニューロパチーと類似している。CIDPの非対称変異型はルイスサムナー症候群として周知である。この疾患の病理学的特徴は髄鞘の消失である。

【0092】

脱髄性疾患： 髄索が損傷または消失している、または、髄鞘の増殖または成長に障害のある、神経系の任意の疾患を含む。脱髄により罹患神経内におけるシグナル伝達が阻害され、神経が関与する感覚、運動、認知またはその他の機能に障害が生じる。脱髄性疾患には多数の異なる原因があり、遺伝性または後天性であり得る。一部の例においては、脱髄性疾患は、病原菌、自己免疫応答、毒性薬物または外傷性障害により引き起こされる。その他の例においては、脱髄性疾患の原因は未知（「特発性」）である、または因子の組み合わせにより生じる。

【0093】

デビック症候群： 人間の免疫系が視神経及び脊髄を攻撃することにより視神経の炎症（視神経炎）及び脊髄の炎症（脊髄炎）を引き起こす、自己免疫性の炎症性疾患である。脊髄病変は、脚部または腕部における様々な度合いの衰弱または麻痺、感覚の喪失、及び/または、膀胱及び腸の機能障害をもたらす。炎症も脳に影響を及ぼし得るが、病変はMSに認められる病変とは異なる。デビック症候群は、身体の免疫系が神経細胞を取り囲む髄索を攻撃するという点でMSと類似している。標準的なMSとは異なり、攻撃は、免疫系のT細胞が関与しているのではなくむしろNMO-IgGと呼ばれる抗体が関与していると考えられている。これらの抗体は、細胞膜を通して水を輸送するためのチャネルとして機能する、星状細胞の細胞膜内にあるアクアポリン4と呼ばれるタンパク質を標的としている。デビック症候群はまた、デビック症候群または視神経脊髄炎（NMO）としても周知である。

【0094】

びまん性ミエリン破壊性硬化症： 偽腫瘍性脱髄性病変として臨床的に現れる稀な神経変性疾患である。通常は小児期に始まり5～14歳の小児が罹患するが、成人の症例も発生し得る。この疾患はMSの境界型のうちの1つであると考えられており、シルダー病と呼ばれることもある。

10

20

30

40

50

## 【0095】

脳脊髄炎： 脳及び脊髄の炎症である。

## 【0096】

実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）： MSの動物モデルである（例えば、Gold et al, Brain 129, 1953 - 1971 (2006)を参照のこと）。EAE動物は、中枢神経系全体に散在する組織障害の固有プラークを示す。プラークは、リンパ球、形質細胞及びマクロファージによる神経組織の浸潤を示しており、脳及び脊髄内における神経細胞軸索を取り囲む髄鞘の破壊の原因となる。一部の例においては、EAEは、罹患しやすい動物、例えば、マウス、ラット、モルモットまたは非ヒト霊長類などに対する、ミエリンまたはミエリンの様々な構成成分のいずれかによる免疫化によって誘発される。例えば、ミエリン鞘の構成成分、例えば、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質またはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（MOG）による免疫化により、EAEを誘発することができる。EAEは、自己免疫CNS組織障害の機構を研究してMSの潜在的な治療薬を試験するための、有用かつ広く一般に認められたモデルである。EAEはまた、ドナー動物と同じ方法で誘発される「受動的EAE」を含むが、受動的EAEは、ドナー動物のリンパ節から採取した活性化T細胞の未処置レシピエント動物への移植を伴う。

10

## 【0097】

ギランバレー症候群： 末梢神経系に影響を及ぼす疾患である急性多発ニューロパチーである。足及び手から衰弱が始まり胴体へと移っていく上行性麻痺は最も典型的な症状であり、一部の亜型では、感覚または疼痛の変化に加えて、自律神経系の機能不全を引き起こす。特に、呼吸筋に影響を受けている場合、または自律神経系に関わっている場合、生命を脅かす合併症を引き起こす場合がある。この疾患は通常、感染により誘発される。急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（AIDP）は、この疾患の最も一般的な亜型である。ギランバレー症候群のその他の亜型としては、ミラーフィッシャー症候群、急性運動性軸索型ニューロパチー（Chinese paralytic syndrome）、急性運動感覚性軸索型ニューロパチー、急性汎自律神経ニューロパチー及びピッカースタッフ型脳幹脳炎が挙げられる。

20

## 【0098】

特発性炎症性脱髄性疾患（IIDDD）： 通常は、臨床所見、画像所見、検査所見及び病理所見に基づいて区別可能な広域スペクトラムの中中枢神経系疾患である。特発性炎症性脱髄性疾患は、多発性硬化症の境界型として周知である場合がある。IIDDDとは一般に、視神経脊髄型MS、デビック病、ADEM、急性出血性白質脳炎、バロー同心円硬化症、シルダー病、マールブルグ多発性硬化症、腫脹性多発性硬化症及び単発性硬化症を含むがこれらに限定されない多発性硬化症変異型疾患の集団を意味する。

30

## 【0099】

乳児レフサム病： 極長鎖脂肪酸及び分枝鎖脂肪酸（フィタン酸など）の異化作用ならびにプラスミノゲン生合成の不全を伴う、ペルオキシソーム生合成異常症である。乳児レフサム病は、稀な常染色体劣性先天性疾患であり、また、ツェルヴェーガスペクトラムのペルオキシソーム生合成異常症に属する3種類のペルオキシソーム生合成異常症のうち1種である。

40

## 【0100】

クラッペ病： 神経系の髄鞘に影響を及ぼす、稀で、多くの場合致死性の変性疾患である。スフィンゴ脂質の代謝機能不全を伴うことから、スフィンゴ脂質蓄積症の一型である。この症状は常染色体劣性型で遺伝する。クラッペ病は、グロボイド細胞白質ジストロフィーまたはガラクトシルセラミド脂質蓄積症としても周知である。

## 【0101】

レーバー遺伝性視神経症： 急性または亜急性の中心視力喪失に至る、ミトコンドリア遺伝する（母から子へと伝わる）網膜神経節細胞（RGC）及びその軸索の変性であり、この視神経症は主に若年成人男性が罹患する。

50

## 【0102】

白質ジストロフィー： 髄鞘の増殖または成長に影響を及ぼす疾患の群のことを意味する。

## 【0103】

白質脳症： 脳の白質に影響を及ぼす疾患の群のいずれかであり、特に、例えば、「白質消失を伴う白質脳症」または「中毒性白質脳症」を含むいくつかの疾患のことを意味し得る。白質脳症は白質ジストロフィー様疾患である。

## 【0104】

マールブルグ多発性硬化症： 中枢神経系が、標準的な多発性硬化症の特徴からかけ離れた特徴を有し、多数の脱髄性病変を有する症状のことである。この疾患は多発性硬化症の境界型であり、腫脹性多発性硬化症または劇症型多発性硬化症としても周知である。病変が「腫瘍様」であり、臨床的、放射線学的、また時に病理学的に腫瘍を模倣していることから、腫脹性と呼ばれている。

10

## 【0105】

マルキアファークビニャミ病： 脳梁脱髄及び壊死ならびにそれに続く萎縮を特徴とする進行性の神経性疾患である。典型的には、慢性的なアルコール依存症と関係している。

## 【0106】

異染性白質ジストロフィー（MLD）： スフィンゴ脂質の代謝に影響を及ぼすため、通常は、白質ジストロフィーならびにスフィンゴ脂質蓄積症のファミリーに分類されるリソソーム蓄積病である。MLDは酵素アリールスルファターゼAの欠損によって直接発症する。

20

## 【0107】

多巣性運動ニューロパチー（MMN）： 四肢の筋肉が徐々に衰える進行性悪化症状である。この疾患、運動ニューロパチー症候群は、特に筋線維束攣縮が存在する場合は臨床像が類似しているために、筋萎縮性側索硬化症（ALS）と間違われる場合がある。MMNは通常、非対称性であり、自己免疫性であると考えられている。

## 【0108】

多発性硬化症（MS）： 脳及び脊髄内に散在する脱髄斑を特徴とし、通常は寛解及び増悪を伴う複数の様々な神経学的症状及び徴候をもたらす、徐々に進行するCNS疾患である。MSの原因は未知ではあるが、免疫異常が疑われている。家族発症例が多いことから遺伝的感受性が示唆されており、男性と比較して女性の方がいくぶんより罹患するケースが多い。MSの症状としては、衰弱、協調の欠如、感覚異常、言語障害及び視覚障害、最も一般的には複視が挙げられる。より具体的な徴候及び症状は、病変の部位、ならびに、炎症及び硬化プロセスの重度及び有害性によって決まる。再発性寛解型多発性硬化症（RRMS）は、完全または部分的な回復を伴う明確に定められた急性発作及び発作間の無増悪を特徴とする、MSの臨床経過である。二次性進行型多発性硬化症（SPMS）は、最初は再発性寛解型であり、その後、場合により随時再発及び二次寛解を伴って変動比率で進行性となる、MSの臨床経過である。一次性進行型多発性硬化症（PPMS）は最初に進行性を示す。臨床的に独立した症候群は、CNS内の1つまたは複数の部位における炎症/脱髄によって引き起こされる第1の神経学的エピソードである。進行再発型多発性硬化症（PRMS）は、急性再発を起こすが寛解はせずに発症から徐々に悪化していく病態を特徴とする、MSの稀な型（約5%）である。

30

40

## 【0109】

神経変性疾患： 神経系の進行性の悪化を特徴とする任意の型の疾患のことを意味する。

## 【0110】

ニューロパチー： 末梢神経系内における機能障害または病理学的変化である。軸索型ニューロパチーとは、軸索の正常な機能を妨げる疾患のことを意味する。

## 【0111】

異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー： ミエリン関連糖タンパク質（MAG）に向かう自己抗体を特徴とする末梢神経障害の一種である。抗MAG抗体がミエリンの産生

50

を阻害することにより、ニューロパチーを招くことになる。

【0112】

ペリツェウスメルツバッハー病（PMD）： 協調、運動能力及び知的機能が様々な度合いで遅延する、稀な中枢神経系疾患である。この疾患は、集合的に白質ジストロフィーとして知られる遺伝性疾患の群のうちの1つである。

【0113】

腓骨筋萎縮症（PMA）： 身体の様々な部位にわたる段階的な筋組織の減少及び触覚の低下を特徴する、遺伝的及び臨床的に異なる群の末梢神経系遺伝性疾患である。この疾患は、シャルコーマリートゥース病（CMT）、シャルコーマリートゥースニューロパチー及び遺伝性運動感覚性ニューロパチー（HMSN）としても周知である。

10

【0114】

進行性多巣性白質脳症（PML）： 脳の複数の部位の白質における進行性の障害または炎症を特徴とする、稀で通常は致死性のウイルス性疾患である。PMLは、重度の免疫不全を有する人々においてほぼ排他的に発症する。PMLの原因は、JCウイルスと呼ばれるポリオマウイルスの一種である。このウイルスは蔓延している（一般集団の86%が抗体を提示している）が、通常は潜伏したままであり、免疫系が重度に低下したときのみ疾患を発症させる。PMLは、神経細胞の軸索を覆う髄鞘が徐々に破壊される脱髄性疾患であり、神経刺激の伝導を低下させる。この疾患は、重度の免疫不全を有する対象（例えば、ヒト）、例えば、免疫抑制剤治療を受けている移植患者または特定種の薬剤を投与されている移植患者などにおいて発症し得る。例えば、PMLはリツキシマブ（多発性硬化症の治療における適応外使用）の投与と関係している。PMLは、主に脳の最も外側の部位（皮質）に由来する軸索で構成される白質に影響を及ぼす。症状としては、衰弱または麻痺、視力低下、言語障害及び認知機能低下が挙げられる。

20

【0115】

横断性脊髄炎： 脊髄の灰白質及び白質における炎症プロセスにより引き起こされる神経性疾患であり、軸索脱髄ももたらす。脱髄は、感染またはワクチン接種後において特発的に生じる、または、多発性硬化症により生じる。症状としては、四肢の衰弱及び麻痺に加えて、運動障害、感覚障害及び括約筋障害が挙げられる。一部の患者においては、疾患の発症時に重度の背部痛が生じる場合がある。

【0116】

熱帯性瘧疾不全対麻痺（TSP）： ヒトTリンパ指向性ウイルスによる脊髄の感染症であり、脚部の不全対麻痺、衰弱をもたらす。TSPは、HTLV関連脊髄症または慢性進行性脊髄症としても周知である。名称が示唆しているように、この疾患は、カリブ海及びアフリカを含む熱帯地域において最も一般的である。

30

【0117】

van der Knaap病： 遺伝性CNS脱髄性疾患の一型である。この疾患は白質ジストロフィーの一種であり、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症（MLC）としても周知である。

【0118】

X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD）： 進行性の脳障害、痴呆、副腎の障害、筋痙攣、失明、また最終的には死に至る、稀な遺伝性代謝性疾患である。ALDは、白質ジストロフィーと呼ばれる遺伝性疾患の群のうちの1つの疾患である。副腎白質ジストロフィーは段階的に髄索を損傷させる。X連鎖ALD男性患者は、7つの表現型、小児期脳（植物状態をもたらす進行性の神経変性衰退）、思春期（小児期脳型と類似しているが進行はより遅い）、副腎脊髄ニューロパチー（脳浸潤へと進行し得る進行性ニューロパチー、不全対麻痺）、成人脳（認知症、小児期脳型と類似した進行）、オリブ橋小脳（脳及び脳幹の浸潤）、アジソン病（副腎不全）、無症候性（臨床症状がない、潜在性副腎不全またはAMN表現型）、に分類され得る。X連鎖ALD女性患者は、5つの表現型、無症候性（神経系または副腎の浸潤がない）、軽度の脊髄症、中程度から重度の脊髄症（男性AMN表現型と類似している）、脳（進行性の認知症及び

40

50

衰退)、及び副腎(原発性副腎不全)、に分類され得る。X連鎖ALD患者はその人生にわたって、ある表現型から別の表現型へと進行する場合がある。ALDは、アジソンシルダ病またはジメルリングクロイツフェルト病としても周知である。

【0119】

ツェルヴェーガー症候群： 個体の細胞内における機能的ペルオキシソームの減少または欠如を特徴とする、稀な先天性疾患である。この疾患は白質ジストロフィーに分類され、また、ツェルヴェーガースペクトラムのペルオキシソーム生合成異常症に属する3種類のペルオキシソーム生合成異常症のうちの1種である。

【0120】

本発明のアミド化合物

全身投与されたソベチロムは主に肝臓に分布する。ソベチロムがCNSに分布することを示すいくつかの先行研究(Takahashi N et al, Biol Pharm Bull 37, 1103-1108(2014); Trost S et al, Endocrinology 141, 3057-3064(2000), Bernal J, Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3, 249-259(2007); Oppenheimer JH and Schwartz HL, Endocr Rev 18, 462-475(1997); 及びBernal J, J Endocrinol Invest 25, 268-288(2002)(それら全ては参照として本明細書に組み込まれる))による間接的な証拠が存在している。

【0121】

一般的に、0.3~1.0の範囲の脳/血清比は多くの場合CNS薬剤にとって望ましい(Doran A et al, Drug Metab Dispos 33, 165-174(2005)及びReichel A, Curr Drug Metab 7, 183-203(2006)(これらは両方とも参照として本明細書に組み込まれる))。本発明の化合物は、脳/血清比により測定した際に優れた血液脳関門(BBB)透過性を示し得る。非限定例において、本発明の化合物は、少なくとも0.3(例えば、少なくとも0.4または少なくとも0.5)の脳/血清比を提供し得る。これらの化合物は、末梢組織内において低いGC-1様作用を示し得る、または、GC-1様作用を示さない。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、CNS内において常在性加水分解酵素によりアンマスクされてGC-1を生成することにより、高いCNS内GC-1濃度をもたらすことができる(図1)。GC-1がCNS内においてイオントラップされ得るために、CNS内における治療効果(例えば、再髄鞘形成)をもたらすことが可能となる。本発明の化合物のためのより高い脳/血清比は有利に、低い末梢作用をもたらさし得る、または、末梢作用をもたらさない。

【0122】

米国特許非仮出願第15/048,672号(参照として本明細書に組み込まれる)は、加水分解時にソベチロム(GC-1)を生成可能なエステル化合物について記載している。2-アミノエタノールエステルモチーフを含むエステル化合物が血液脳関門を効率的に越えることが認められた。これらの化合物は、特定の生理学的条件下で再構成されて対応するアミド生成物となり得る(スキーム1)。アミド生成物を解析することにより、高い脳GC-1濃度が親エステル化合物ではなくこのアミド変換生成物に起因することが明らかとなった。開発した本発明の化合物を本明細書で開示する。

【0123】

スキーム1 - ソベチロムアミノエタノールエステルをインビボでアミドに変換する。

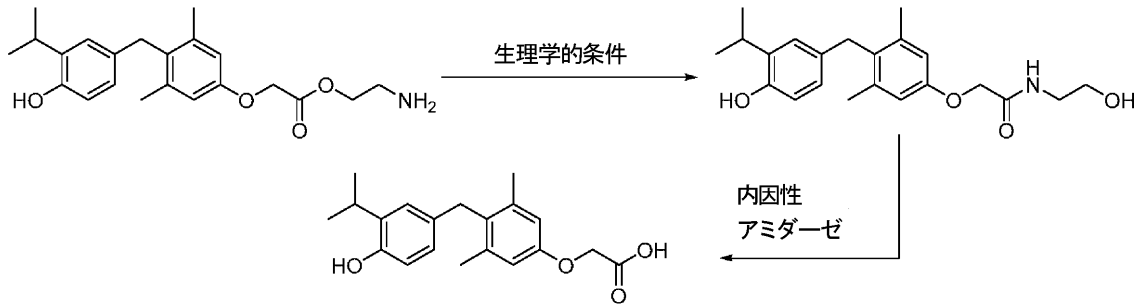
10

20

30

40

50



## 【 0 1 2 4 】

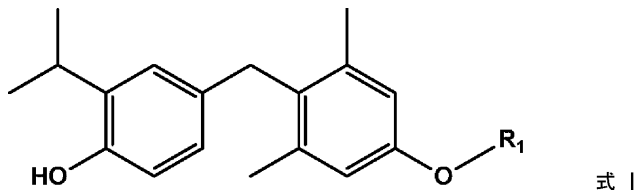
10

本発明の化合物は、エステルと比較して高い化学的及び生物学的安定性を示し得る。本発明の化合物は、水性加水分解により行われる自発的な加水分解を受けにくいと考えられる（加水分解速度の考察については、Mabey W & Mill T, J Phys Chem Ref Data 7, 383 - 415 (1978)を参照のこと）。加えて、その他の化合物は、早すぎる加水分解をもたらし得る広いファミリーの酵素作用をインビボで受けやすい場合がある（Fukami T and Yokoi T, Drug Metab Pharmacokinet 27, 466 - 477 (2012); Casey Laizure S et al, Pharmacotherapy 33, 210 - 222 (2013)（それら全ては参照として本明細書に組み込まれる））。本発明の化合物の加水分解は、特定の脳常在性アミダーゼに特異的であり得る。理論に束縛されるものではないが、その他の化合物と比較して、非ペプチドアミドの酵素開裂範囲はより制限され得る。

20

## 【 0 1 2 5 】

式 I :



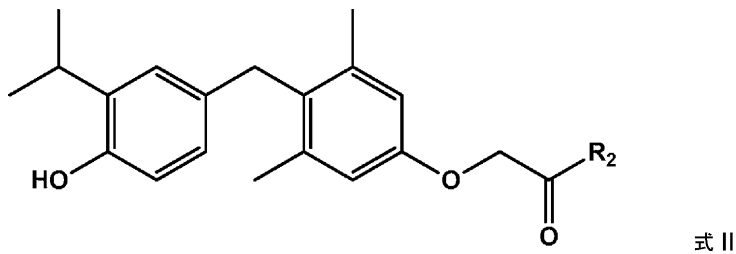
式 I

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を開示し、式中、R<sub>1</sub>はアミドである。

## 【 0 1 2 6 】

式 II :



式 II

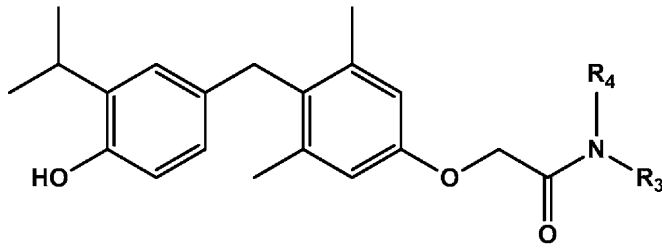
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩もまた開示し、式中、R<sub>2</sub>はアルキルアミノまたはアミノである。

## 【 0 1 2 7 】

式 III :

50



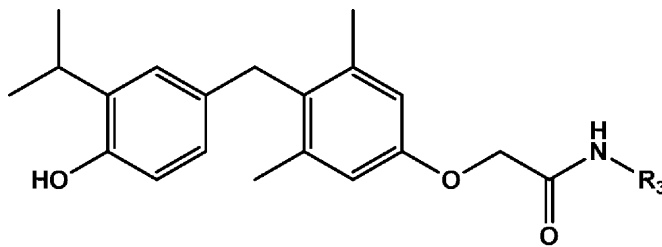
式 III

の化合物またはその薬学的に許容される塩もまた開示し、式中、 $R_3$  及び  $R_4$  のそれぞれは本明細書で詳細に記載されているとおりである。

10

【0128】

式 IV :



式 IV

の化合物またはその薬学的に許容される塩もまた開示し、式中、 $R_3$  は本明細書で詳細に記載されているとおりである。

20

【0129】

更に、本開示は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1種または複数種の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を包含する。

【0130】

治療方法

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のそれぞれを本明細書で言及した疾病または疾患のそれぞれを治療するための方法に使用可能であることを理解されたい。治療するための方法のそれぞれは、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象、例えば、それを必要とするヒトに投与することを含む。

30

【0131】

例えば、対象、例えば、ヒト対象における神経変性疾患を治療するための方法を提供し、方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0132】

対象、例えば、ヒト対象における脱髄性疾患を治療するための方法も提供し、方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

40

【0133】

対象、例えば、ヒト対象におけるX連鎖副腎白質ジストロフィーを治療するための方法を更に提供し、方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0134】

対象、例えば、ヒト対象における多発性硬化症を治療するための方法を更に提供し、方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0135】

対象、例えば、ヒト対象におけるアルツハイマー病を治療するための方法を更に提供し

50

、方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0136】

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性出血性白質脳炎（AHLまたはAHL E）、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解（CPM）、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患（IID D）、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークアビニャミ病、異染性白質ジストロフィー（MLD）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、多発性硬化症（MS）、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッハー病（PMD）、進行性多巣性白質脳症（PML）、熱帯性痙性不全対麻痺（TSP）、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD）及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される疾患または症状を治療するための方法も提供する。方法は、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象、例えば、ヒト対象に投与することを含む。

10

【0137】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のそれぞれを本明細書で言及した疾病または疾患のそれぞれを治療するのに有用な薬剤の調製に使用可能であることも理解されたい。治療するための方法のそれぞれは、薬学的有効量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象、例えば、それを必要とするヒトに投与することを含む。

20

【0138】

例えば、対象、例えば、ヒト対象における神経変性疾患を治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0139】

例えば、対象、例えば、ヒト対象における脱髄性疾患を治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0140】

例えば、対象、例えば、ヒト対象における副腎白質ジストロフィーを治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0141】

例えば、対象、例えば、ヒト対象における多発性硬化症を治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0142】

例えば、対象、例えば、ヒト対象におけるアルツハイマー病を治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

40

【0143】

対象、例えば、ヒト対象における、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性出血性白質脳炎（AHLまたはAHL E）、成人レフサム病、乳児レフサム病、アレキサンダー病、アルツハイマー病、バロー同心円硬化症、カナバン病、橋中央ミエリン溶解（CPM）、脳性麻痺、脳腱黄色腫症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、デビック症候群、びまん性ミエリン破壊性硬化症、脳脊髄炎、ギランバレー症候群、特発性炎症性脱髄性疾患（IID D）、クラッペ病、レーバー遺伝性視神経症、白質ジストロフィー、マールブルグ多発性硬化症、マルキアファークアビニャミ病、異染性白質ジストロフィー（MLD）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、多発性硬化症（MS）、異常タンパク性脱髄性多発ニューロパチー、ペリツェウスメルツバッハー病（PMD）、進行性多巣

50

性白質脳症 (PML)、熱帯性痙性不全対麻痺 (TSP)、X連鎖副腎白質ジストロフィー (X-ALD、ALDまたはX連鎖ALD) 及びツェルヴェーガー症候群からなる群から選択される疾患または症状を治療するのに有用な薬剤の調製における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【実施例】

【0144】

以下の実施例は例示に過ぎない。本開示に鑑み、本開示発明におけるこれらの実施例及びその他の実施例の変化形態が過度な実験をすることなく実行可能であることを当業者は理解する。

【0145】

実施例1 - 動物実験

実験プロトコルはNational Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsに従い、Oregon Health & Science University Institutional Animal Care & Use Committeeにより承認された。8~10週齢の野生型雄C57Bl/6マウスを気候制御室内に収容し、明暗サイクルを12時間として、食餌及び水に自由にアクセスさせた。GC-1濃度のインビボ単一時点解析用に、3.05 μmol/kgのソベチロム及びプロドラッグをマウスに一度腹腔内(i.p.)注射した。その1時間後、3匹のマウスに対して安楽死を施してから、組織及び血液を採取した。直ちに組織を凍結し、最低30分間血液を氷上に保持してから、7,500×Gで15分間遠心沈殿させた。血清(100 μL)を回収し、試料を処理するまで組織と共に-80 で保存した。血清の処理：血清試料を室温まで暖めてから、10 μLの2.99 μM 内部標準物質(d6-ソベチロム)をそこに加えた。アセトニトリル(500 μL)を加えてから、試料を20秒間ボルテックスした。その後、試料に対して、10,000×Gの遠心分離を4 で15分間行った。次に、上清の90%をガラス試験管に移し、speed vacを使用して45 で1.5時間濃縮させた。それから、乾燥試料を400 μLの50:50 アセトニトリル:H<sub>2</sub>O中に溶解させて、20秒間ボルテックスした。得られた混合液をEppendorfに移してから、10,000×Gで15分間遠心分離にかけた。上清を0.22 μM 遠心濾過器で濾過してから、LC-MS/MS解析にかけて遊離ソベチロムの量を定量した。溶媒のみの注射を受けた8~10週齢マウス由来の100 μLの血清で標準曲線を作成した。試料の濾過後に6つのバイアルに分割した以外は、正確に同一の処理を実施した。(0.1 pg/μL、1 pg/μL、10 pg/μL、100 pg/μL、及び1000 pg/μL)のマトリックスの終濃度となるように、6つのバイアルのうちの5つにソベチロムを加えた。

【0146】

脳の処理：脳の試料を室温まで暖めてから、GoldSpec 1/8クロム鋼球(Applied Industrial Technologies)を入れたホモジナイザーチューブに移した。得られたチューブの重さを量ってから1 mLのH<sub>2</sub>Oを加え、続いて、10 μLの2.99 μM 内部標準物質(d6-ソベチロム)を加えた。Bead Bug(登録商標)でチューブを30秒間ホモジナイズしてから、3 mLのアセトニトリルを含有するFalconチューブに移した。アセトニトリル(1 mL)を使用してホモジナイザーチューブを洗浄してから、溶液をFalconチューブに戻した。それから、speed vacを使用して45 で4時間ガラス管内で試料を濃縮する以外は血清の処理と同一の方法を使用して、試料を処理した。その後、LC-MS/MS解析用の血清の処理方法を使用して試料を処理した。

【0147】

結果を表1に示す。

【0148】

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物番号	脳		血清		脳/血清	
	GC-1 (ng/g)	SEM	GC-1 (ng/g)	SEM	GC-1	SEM
GC-1	3.58	0.22	318.55	112.08	0.030	0.001
1	25.52	6.34	66.80	4.64	0.37	0.06
2	22.29	1.71	33.73	5.49	0.69	0.09
3	38.71	4.99	55.73	10.92	0.72	0.08
4	0.77	0.77	6.93	1.94	0.07	0.07
5	93.90	37.11	79.48	25.95	1.17	0.45
6	125.39	26.81	128.77	43.07	1.04	0.11
7	59.42	6.66	80.18	14.20	0.76	0.09
8	53.08	7.35	17.17	3.44	3.17	0.30
9	7.45	5.07	174.74	112.72	0.04	0.01
10	12.83	1.72	325.71	66.04	0.04	0.00
11	1.58	0.56	26.15	8.16	0.06	0.01
12	2.56	0.96	98.03	41.17	0.03	0.01
13	20.24	9.02	16.91	4.34	1.15	0.56
14	107.09	9.47	64.19	8.51	1.70	0.13
15	33.42	13.75	25.38	3.38	1.23	0.35
16	59.49	14.27	59.36	4.65	0.99	0.19
17	8.38	0.35	209.73	31.00	0.04	0.00
18	7.39	6.72	4.88	2.12	0.94	0.82
19	11.27	0.46	8.63	0.31	1.31	0.05
20	2.79	0.44	127.74	50.36	0.03	0.01
21	68.25	40.50	199.51	87.37	0.58	0.28
22	4.61	0.74	212.33	114.80	0.05	0.03
23	7.11	6.32	45.67	3.62	0.18	0.16

10

20

## 【0149】

## 実施例 2 - 一般的な化学反応

Bruker 400 (登録商標) で  $^1\text{H}$  NMR を測定した。全ての  $^1\text{H}$  NMR を NMR 溶媒の基準ピーク (DMSO- $d_6$ 、クロロホルム- $d$ 、メタノール- $d_4$ ) に校正した。Portland State University の Bioanalytical MS Facility において、エレクトロスプレーイオン化を用いた高分解能質量分析 (HRMS) を実施した。ドライエライトの小さなカラムを通過させてから火炎乾燥した rbf s 内に導いたアルゴンガス下で不活性雰囲気反応を実施した。無水テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン (DCM) 及びジメチルホルムアミド (DMF) を Seca Solvent System から入手した。使用した全てのその他の溶媒は Sigma-Aldrich または Fisher から購入した。ソベチロム (GC-1) の合成については、これまでに、Chiellini *et al*, *Bioorg Med Chem Lett* 10, 2607-2611 (2000) 及び Placzek *et al*, *Tetrahedron* 71, 5946-5951 (2015) (これらは両方とも参照として本明細書に組み込まれる) に記載されている。O-ベンジル GC-1 (2-(4-(4-(ベンジルオキシ)-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)酢酸) の合成については、これまでに開示されている。全てのその他の試薬は Fisher、Sigma または TCI から購入して、受け入れたままの状態で使用した。最終化合物の純度解析では、HPLC で > 95% と測定された。Grace Alltima C18、5  $\mu\text{m}$  カラム (4.6  $\times$  250 mm) を用いた Varian ProStar HPLC で、40% ~ 100% の B のグラジエント (溶媒 A: 95:5 水: MeCN、0.2%  $\text{Et}_3\text{NH}_3\text{PO}_4$ 、pH 2.5; 溶媒 B: MeCN)、1 m

30

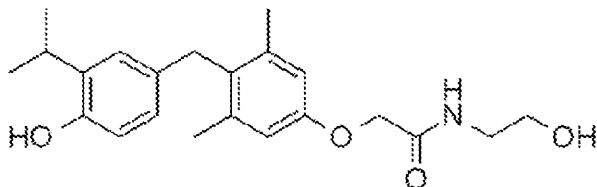
40

50

L / 分の流速で、20分間にわたり分析的HPLC分析を実施した。Varian Dynamax Microsorb 100-5  $\mu$ M C18、21.4  $\times$  250 mm (溶媒A: 水+0.1% ギ酸; 溶媒B: MeCN+0.1% ギ酸)で、Bのグラジエント 20~100%を使用して、25 mL / 分の流速で、20分間にわたり分取HPLCを実施した。

【0150】

実施例3 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド (化合物1)



10

DCM (2 mL) 中の 2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (O - ベンジル GC1、130 mg、0.31 mmol、1 当量) の攪拌溶液 (0 ) を塩化オキサリル (110  $\mu$ L、1.23 mmol、4 当量) で処理する。DMF を加えて (1 滴) から、反応液を室温にまで暖めつつ 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗中間体を DCM (5 mL) で処理してから、それに続き減圧下で除去する。粗中間体を 1.5 mL の DCM で処理してから、エタノールアミン (114 mg、1.87 mmol、6 当量) を滴加する。反応液を室温で 1 時間攪拌する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25~100% EtOAc) で反応混合液を精製して、白色固体として中間生成物 (48 mg、0.1 mmol、33%) を得る。ベンジル保護中間体 (48 mg、0.104 mmol、1 当量) を、アルゴン下、1:1 MeOH: EtOAc (1 mL) で処理する。パラジウム炭素 (10 重量%、22 mg) を反応液に加えてから、トリエチルシラン (132  $\mu$ L、0.83 mmol、8 当量) を滴加する。反応液を一晩攪拌する。トリエチルシランの追加アリコート (50  $\mu$ L、0.31 mmol、3 当量) を加えてから、反応液を 1 時間攪拌する。反応混合液をセライトプラグ上に注いでから、MeOH で洗浄する。フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 1~10% MeOH) で濃縮反応溶液を精製して、白色固体として生成物 (29 mg、0.076 mmol、73%) を得る。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.11 (b, 1H), 6.93 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.64-6.55

(m, 4H), 5.36 (b, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.55 (q,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.19

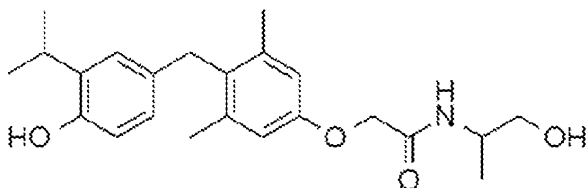
(sept,  $J=6.9$ , 1H), 2.22 (s, 6H), 1.25 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H). HRMS (ESI)  $m/z$  [M+H] $^+$  C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>+

30

要求値 372.2169, 測定値 372.2182

【0151】

実施例4 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アセトアミド (化合物2)



40

DCM (1.3 mL) 中の 2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (O - ベンジル GC1、87 mg、0.207 mmol、1 当量) の攪拌溶液 (0 ) を塩化オキサリル (73  $\mu$ L、0.83 mmol、4 当量) で処理する。DMF を加えて (1 滴) から、反応液を室温にまで暖めつつ 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗中間体を DCM (5 mL) で処理してから

50

、それに続き減圧下で除去する。粗中間体を 1.5 mL の DCM で処理してから、(+/-) - アラニノール (93 mg、1.24 mmol、6 当量) を滴加する。反応液を室温で 1 時間攪拌する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25 ~ 100% EtOAc) で反応混合液を精製して、白色固体として中間生成物 (48 mg、0.1 mmol、48%) を得る。ベンジル保護中間体 (40 mg、0.085 mmol、1 当量) を、アルゴン下、1 : 1 MeOH : EtOAc (1 mL) で処理する。パラジウム炭素 (10 重量%、22 mg) を反応液に加えてから、トリエチルシラン (108  $\mu$ L、0.68 mmol、8 当量) を滴加する。反応液を一晩攪拌する。トリエチルシランの追加アリコート (50  $\mu$ L、0.31 mmol、3.7 当量) を加えてから、反応液を 1 時間攪拌する。反応混合液をセライトプラグ上に注いでから、MeOH で洗浄する。フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 1 ~ 10% MeOH) で濃縮反応溶液を精製して、白色固体として生成物 (21 mg、0.055 mmol、64%) を得る。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロホルム-*d*)  $\delta$  7.28 (b, 1H), 6.93 (d,  $J = 2$  Hz), 6.73-6.53 (m,

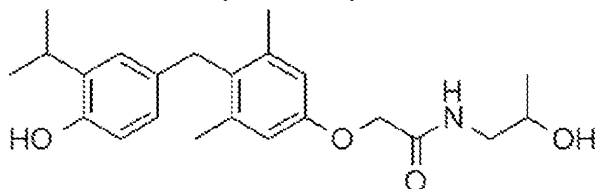
4H), 5.04 (b, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.72-3.61 (m 2H), 3.19 (s,  $J = 6.9$  Hz, 1H),

2.65 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (m, 9H). HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4^+$  要求値 386.2326,

測定値 386.2335

### 【0152】

実施例 5 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド (化合物 3)



DCM (1.3 mL) 中の 2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (O - ベンジル GC1、87 mg、0.207 mmol、1 当量) の攪拌溶液 (0 ) を塩化オキサリル (73  $\mu$ L、0.83 mmol、4 当量) で処理する。DMF を加えて (1 滴) から、反応液を室温にまで暖めつつ 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗中間体を DCM (5 mL) で処理してから、それに続き減圧下で除去する。粗中間体を 1.5 mL の DCM で処理してから、1 - アミノ - 2 - プロパノール (93 mg、1.24 mmol、6 当量) を滴加する。反応液を室温で 1 時間攪拌する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25 ~ 100% EtOAc) で反応混合液を精製して、白色固体として中間生成物 (66 mg、0.14 mmol、68%) を得る。ベンジル保護中間体 (40 mg、0.085 mmol、1 当量) を、アルゴン下、1 : 1 MeOH : EtOAc (1 mL) で処理する。パラジウム炭素 (10 重量%、22 mg) を反応液に加えてから、トリエチルシラン (108  $\mu$ L、0.68 mmol、8 当量) を滴加する。反応液を一晩攪拌する。トリエチルシランの追加アリコート (50  $\mu$ L、0.31 mmol、3.7 当量) を加えてから、反応液を 1 時間攪拌する。反応混合液をセライトプラグ上に注いでから、MeOH で洗浄する。フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 1 ~ 10% MeOH) で濃縮反応溶液を精製して、白色固体として生成物 (43 mg、0.11 mmol、73%) を得る。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロホルム-*d*)  $\delta$  7.11 (b, 1H), 6.93 (d,  $J = 2$  Hz), 6.61-6.51 (m,

4H), 5.84 (b, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.27 (s, 6H),

1.20 (m, 9H). HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4^+$  要求値 386.2326, 測定値 386.2335

### 【0153】

実施例 6 - 2 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド) エタン - 1 - アミニウムアセテート (化合物 4)

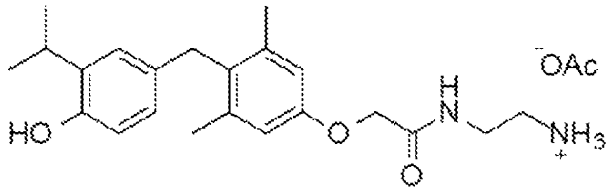
10

20

30

40

50



DCM (7 mL) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1、441 mg、1.05 mmol、1 当量 ) の攪拌溶液 ( 0 ) を塩化オキサリル ( 542  $\mu$ L、6.3 mmol、6 当量 ) で処理する。DMF を加えて ( 1 滴 ) から、反応液を室温にまで暖めつつ 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗中間体を DCM ( 10 mL ) で処理してから、それに続き減圧下で除去する。粗中間体を 3 mL の DCM で処理してから、2 - アミノエチルベンジルカルバメート ( 408 mg、2.1 mmol、2 当量 ) を滴加する。反応液を室温で 1 時間攪拌する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 0 ~ 50 % EtOAc ) で反応混合液を精製して、白色固体として中間生成物 ( 380 mg、0.643 mmol、61 % ) を得る。ベンジル保護中間体 ( 380 mg、0.64 mmol、1 当量 ) を、アルゴン下、THF ( 2 mL ) 及び酢酸 ( 0.2 mL ) で処理する。パラジウム炭素 ( 10 重量 %、270 mg ) を反応液に加えてから、トリエチルシラン ( 818  $\mu$ L、5.11 mmol、8 当量 ) を滴加する。反応液を一晩攪拌する。反応混合液をセライトプラグ上に注いでから、MeOH で洗浄する。溶液を濃縮してから最小量の DCM 及び MeOH に吸収させ、減圧下で再濃縮する。粗生成物を DCM ( 0.25 mL ) 及び数滴の MeOH で再処理する。ヘキサン ( 3 mL ) を溶液へとゆっくり加えて生成物を沈殿させる。ヘキサン上清をピペットで除去してから白色生成物をヘキサンで洗浄し、減圧下で完全に乾燥させて、白色の粘稠な固体生成物 ( 57 mg、0.132 mmol、21 % ) を得る。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8.40 (b, 1H), 6.83 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.82-6.44

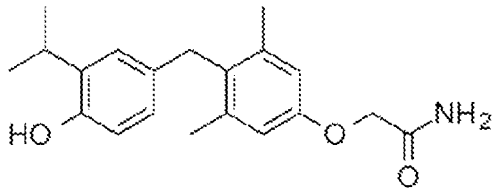
(m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.19 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (m, 2H),

2.16 (s, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). HRMS (ESI) *m/z* [*M*+*H*<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 要求値

371.2335, 測定値 371.2329

#### 【 0 1 5 4 】

実施例 7 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 5 )



密閉チューブ内で GC - 1 ( 250 mg、0.76 mmol、1 当量 ) を MeOH ( 3 mL ) で処理する。硫酸 ( 1 滴 ) を加え、反応液を密閉してから、攪拌しながら 65 °C に 1 時間加熱する。反応液を室温に戻す。TLC 解析 ( 1 : 30 MeOH : DCM ) は、中間体メチルエステルへの完全な変換を示す。中間反応混合液にアンモニア ( MeOH 中 7 N、0.76 mL、7 当量 ) を加える。反応液を再密閉し、再度、65 °C に 1 時間加熱する。反応フラスコを室温に戻し、分液漏斗内の 0.5 N の NaOH ( 20 mL ) へと加えてから、DCM ( 3 x 100 mL ) で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( DCM 中の 0 ~ 6 % MeOH ) で精製して、白色固体として生成物 ( 157 mg、0.48 mmol、63 % ) を得た。

10

20

30

40

50

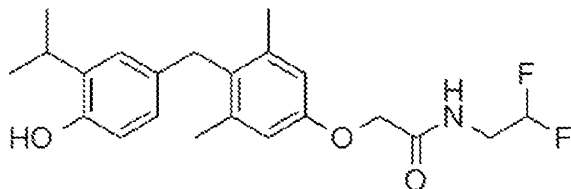
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)

δ 6.93 (b, 1H), 6.65-6.56 (m, 5H), 5.85 (b, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.19 (sept, *J* = 6.9, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). HRMS (ESI) *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub><sup>+</sup> 要求値

350.1727, 測定値 350.1737

【 0 1 5 5 】

実施例 8 - N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 6 )



10

2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1 , 3 0 0 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 T H F ( 5 m L ) 及び C D I ( 1 4 0 m g , 0 . 8 6 m m o l , 2 . 4 当量 ) で処理してから、45 に2時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、T H F ( 5 m L ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0 . 3 6 m m o l , 1 当量 ) に移し、T H F ( 2 . 5 m L ) で処理する。ジフルオロエチルアミン ( 8 7 m g , 1 . 0 7 5 m m o l , 3 当量 ) を T H F ( 0 . 2 m L ) 中の溶液として加える。反応液を室温で1時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で希釈し、0 . 5 N の H C l ( 2 × 2 0 m L ) に続き食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄する。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を D C M ( 3 m L ) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 1 0 6 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) を加えてから、反応液を - 7 8 に冷却する。B C l <sub>3</sub> の溶液 ( 1 M D C M , 0 . 7 2 m L , 2 当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を15分間攪拌する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 m L ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 ( 1 0 m L ) で希釈してから、D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出する。有機層を混合し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 2 ~ 4 0 % E t O A c ) で精製して、透明な結晶性固体として生成物 ( 7 9 m g , 0 . 2 m m o l , 5 6 % ) を得た。

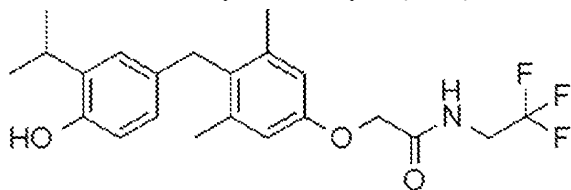
20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.94 (m, 2H), 6.65-6.55 (m, 4H), 5.91 (tt, *J* = 55.8, 4.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.20 (sept, *J* = 6.9, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). HRMS (ESI) *m/z* [M+H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> 要求値 = 392.2032, 測定値 392.2040

【 0 1 5 6 】

実施例 9 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アセトアミド ( 化合物 7 )



40

2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1 , 3 0 0 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 T H F ( 5 m L ) 及び C D I ( 1 4 0 m g , 0 . 8 6 m m o l , 2 . 4 当量 ) で処理してから、45 に2時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、T H F ( 5 m L ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0 . 3 6 m m o l , 1 当量 ) に移す

50

。トリフルオロエチルアミン塩酸塩 ( 87 mg、1.075 mmol、3当量 ) 及び DMAP ( 13 mg、0.11 mmol、0.3当量 ) を THF 中の溶液 ( 0.2 mL ) とし  
て加える。反応液を室温で 1 時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 20 mL ) で  
希釈し、0.5 N の HCl ( 2 x 20 mL ) に続き食塩水 ( 20 mL ) で洗浄する。有機  
層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を DCM ( 3 mL ) に  
吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 106 mg、0.72 mm  
ol、2当量 ) を加えてから、反応液を - 78 に冷却する。BCl<sub>3</sub> の溶液 ( 1 M D  
CM、0.72 mL、2当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を 15 分間攪拌する。飽  
和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 2 mL ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖め  
る。反応混合液を水 ( 10 mL ) で希釈してから、DCM ( 2 x 20 mL ) で抽出する。  
有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマト  
グラフィ ( ヘキサン中の 2 ~ 40 % EtOAc ) で精製して、白色固体として生成物  
( 89 mg、0.22 mmol、61% ) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.93 (m, 2H), 6.65-6.57 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 4.58

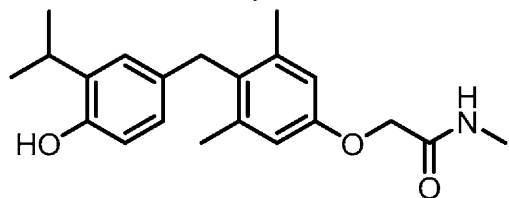
(s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.18 (sept, J = 6.8, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

HRMS (ESI) m/z [M+Na<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>3</sub><sup>+</sup> 要求値 = 432.1757, 測定値 432.1762

【 0 1 5 7 】

実施例 10 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジ  
メチルフェノキシ ) - N - メチルアセトアミド ( 化合物 8 )

20



2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノ  
キシ ) 酢酸 ( GC - 1、155 mg、0.47 mmol ) を、密閉チューブ内で 3 mL の  
MeOH 及び 1 滴の硫酸中に溶解させた。それから、密閉反応混合液を攪拌しながら 65  
に 1 時間加熱した。室温まで冷ますと、混合液の TLC は、メチルエステル中間体への  
完全な変換を示す。その後、水中 610 μL ( 7.05 mmol、1.5当量 ) の 40%メ  
チルアミンを中間溶液へと加え、密閉チューブ内で反応混合液を再度 65 に 1 時間加熱  
した。反応液を 200 mL の 0.5 N NaOH から 3 x 50 mL の DCM へと抽出する  
。有機層を混合して Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過、濃縮してから、シリカ ( DCM 中  
10% MeOH ) 上で精製し、白色固体として生成物 ( 144 mg、90% ) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 6.98 (br, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J =

8.6 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.37 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.16 (septet, 1H, J = 6.9 Hz), 2.75

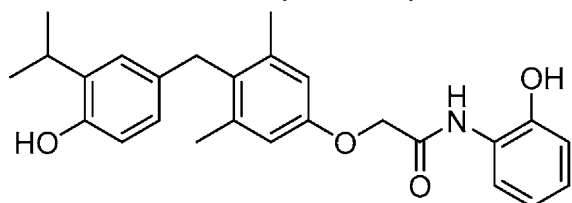
(d, 3H, J = 4.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.12 (d, 6H, J = 6.9 Hz). HRMS 精密質量 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>:

に対する計算値 m/z 364.18831. 測定値 m/z 364.18904

40

【 0 1 5 8 】

実施例 11 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジ  
メチルフェノキシ ) - N - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド ( 化合物 9 )



50

2 - [ 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( 2 5 0 m g , 0 . 6 m m o l ) を、丸底フラスコ内、6 m l の乾燥 DMF 中に溶解させた。そこに、1 - エチル - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( EDC ) ( 2 3 0 m g , 1 . 2 m m o l )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( HOBt ) ( 1 6 2 m g , 1 . 2 m m o l ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( DIEA ) ( 4 1 8 u L , 2 . 4 m m o l ) を加えてから、室温で1時間攪拌した。その後、2 - アミノフェノール ( 1 3 0 m g , 1 . 2 m m o l ) を1ロットで加えてから、反応混合液を室温で一晩攪拌した。それから、酢酸エチル ( 1 5 m l ) を加え、0 . 5 N HCl ( 2 × 5 m l )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 2 × 5 m l ) 及び飽和 NaCl 溶液 ( 1 × 1 0 m l ) で反応混合液を続けて洗浄した。その後、反応混合液を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。Biotaqe フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 1 0 % ~ 4 0 % 酢酸エチルで溶出して、純粋なベンジル保護 GC - 1 アセトアミド ( 1 5 4 m g , 0 . 3 m m o l ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72(s, 1H), 8.573(s, 1H), 7.38-6.61(m, 14H),

5.30(s, 2H), 4.68(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.25(s, 6H), 1.22 (d, J=6.57Hz, 6H)

#### 【 0 1 5 9 】

アルゴン下、この保護アセトアミド ( 1 5 0 m g , 0 . 2 9 m m o l ) と 5 m l のメタノール中約 5 5 % の水 ( 6 0 m g ) で湿潤させた 1 0 % Pd - C の攪拌懸濁液に、トリエチルシラン ( 4 4 1 u L , 2 . 9 m m o l ) を滴加した。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応 ( TLC ) 完了後、反応混合液をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。Biotaqe フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 1 0 % ~ 4 0 % 酢酸エチルで溶出して、最終アセトアミド ( HPLC により、7 9 m g , 0 . 1 8 m m o l 、収率 6 4 % 、純度 9 8 . 9 % ) を得た。

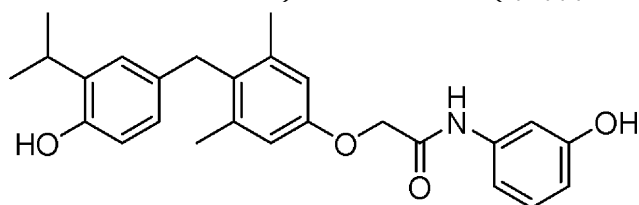
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.70(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.16(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.92(m, 2H),

6.72(s, 2H), 6.59(m, 2H), 4.68(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.13(m, 1H), 2.26(s, 6H), 1.22(d, J=6.98Hz, 6H).

HRMS (M + Na) C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> に対する計算値 442.19888, 測定値 442.19903

#### 【 0 1 6 0 】

実施例 1 2 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - N - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド ( 化合物 1 0 )



2 - [ 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( 2 5 0 m g , 0 . 6 m m o l ) を 6 m l の乾燥 DMF 中に溶解させる。そこに、1 - エチル - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( EDC ) ( 2 3 0 m g , 1 . 2 m m o l )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( HOBt ) ( 1 6 2 m g , 1 . 2 m m o l ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( DIEA ) ( 4 1 8 u L , 2 . 4 m m o l ) を加えてから、室温で1時間攪拌した。この溶液に2 - アミノフェノール ( 1 3 0 m g , 1 . 2 m m o l ) を1ロットで加えてから、室温で一晩攪拌した。溶液に酢酸エチル ( 1 5 m l ) を加えてから、0 . 5 N HCl ( 2 × 1 0 m l )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 2 × 1 0 m l ) 及び飽和 NaCl 溶液 ( 1 × 1 0 m l ) で反応混合液を洗浄した。その後、反応混合液を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。Biotaqe フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 1 0 % ~ 4 0 % 酢酸エチルで溶出して、純粋なベンジル保護 GC - 1 アセトアミド ( 1

86 mg、0.36 mmol)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35(s, 1H), 7.64(s,

1H), 7.43-7.33(m, 5H), 7.21-6.85(m, 4H), 6.76-6.61(m, 5H), 5.0(s, 2H), 4.6(s, 2H), 3.97(s, 2H),

3.36(m, 1H), 2.25(s, 6H), 1.19(d,  $J=6.94\text{Hz}$ , 6H)

【0161】

メタノールのみでは完全には溶解しないため、保護アセトアミド(180 mg、0.35 mmol)をメタノールとTHF(5 ml + 6 ml)の混合液(11 ml)中に溶解させた。約55%の水(72 mg、0.35 mmol)で湿潤させた10% Pd-Cを混合液に加えてから、アルゴン下、トリエチルシラン(532  $\mu\text{L}$ 、3.5 mmol)を攪拌懸濁液に滴加した。2時間の反応(TLC)完了後、混合液をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。Biotaゲフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の20%~60% 酢酸エチルで溶出して、最終アセトアミド(75 mg、0.17 mmol、収率61%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28(m, 1H), 7.16(t,

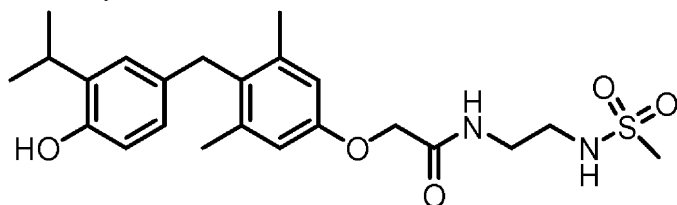
$J=7.89\text{Hz}$ , 1H), 6.88(m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.63(m, 1H), 6.59(d,  $J=7.89\text{Hz}$ , 1H), 6.49(m,

1H), 4.56(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.12(m, 1H), 2.22(s, 6H), 1.16(d,  $J=6.85\text{Hz}$ , 6H). HRMS (M+Na)

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  に対する計算値 442.19888, 測定値 442.19939

【0162】

実施例13 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - (メチルスルホンアミド)エチル)アセトアミド(化合物11)



2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ)酢酸(ベンジル化GC-1、275 mg、0.66 mmol)を1 mLの乾燥DMF中に溶解させた。カルボン酸のこの溶液に、DIEA(686  $\mu\text{L}$ 、3.94 mmol)、EDC HCl(253 mg、1.31 mmol)及びHOBT(178 mg、1.31 mmol)を加えてから、この溶液を室温で1時間攪拌した。その後、アミン、N - (2 - アミノエチル)メタンサルホンアミド(160 mg、1.16 mmol)を加えてから、反応混合液を室温で18時間攪拌した。反応混合液を10 mLのEtOAcで希釈してから、2 x 5 mLの1N HCl、1 x 5 mLの重炭酸ナトリウム飽和水溶液、及び2 x 5 mLの食塩水で洗浄した。得られた有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過、濃縮して、粗中間生成物(319 mg、90%)を得た。実施した $^1\text{H NMR}$ によれば、粗生成物は、更なる精製を行うことなく十分に純粋であった。

【0163】

ベンジル化中間体、2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (2 - (メチルスルホンアミド)エチル)アセトアミド(319 mg、0.592 mmol)及びペンタメチルベンゼン(292 mg、1.97 mmol)を、-78 で、10 mLの乾燥DCM中に溶解させた。この-78の攪拌溶液に $\text{BCl}_3$ (3.3 ml、3.3 mmol)を加え、反応混合液を2時間攪拌してから、10 mLの9:1  $\text{CHCl}_3$ : MeOHで反応を停止させ、蒸発させて残分を得た。この残分をヘキサンで洗浄してから、シリカ(DCM中10% MeOH)上でクロマトグラフィーにより精製して粗白色固体を得た。最終生成物はオフホワイト固体

( 2 4 4 m g 、 9 2 % ) である。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 7.29 (br, 1 H), 6.89 (s, 1 H),

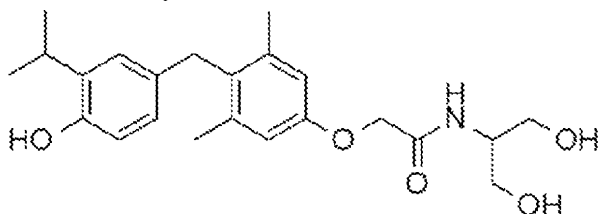
6.69 (s, 2 H), 6.62 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.54 (d, 1 H,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 4.43 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.39

(m, 2 H), 3.16 (m, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 1.12 (d, 6 H,  $J = 6.9$  Hz). HRMS 精密質量

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : に対する計算値  $m/z$  471.19241. 測定値  $m/z$  471.19335

【 0 1 6 4 】

実施例 1 4 - N - ( 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 1 2 )



G C - 1 ( 4 1 1 m g 、 1 . 2 5 m m o l 、 1 当量 ) の攪拌溶液を D C M ( 6 m L ) で処理してから、DCC ( 2 8 3 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 及び N - ヒドロキシスクシンイミド ( 1 5 8 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を加えた。反応液を 4 時間攪拌している間に白色沈殿を形成する。尿素副生成物を濾過で除去し、フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 0 ~ 8 0 % E t O A c ) で中間 N H S エステルを精製して、白色生成物 ( 3 2 3 m g 、 0 . 7 6 m o l 、 6 0 % ) を得る。中間 N H S エステル ( 5 5 m g 、 0 . 1 2 9 m m o l 、 1 当量 ) を T H F ( 1 m L ) 及びトリエチルアミン ( 2 7  $\mu\text{L}$  、 0 . 1 9 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で処理する。反応液を ( + / - ) - セリノール ( 1 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で処理してから、30 分間攪拌する。フラッシュクロマトグラフィーで反応混合液を直接精製して、白色固体として生成物 ( 1 4 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 2 7 % ) を得る。

$^1\text{H NMR}$  (400

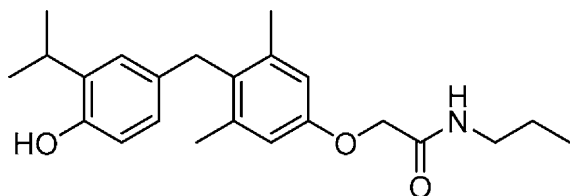
MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  6.87 (s, 1H), 6.60-6.45 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72-

3.61 (m 2H), 3.19 (s,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (b, 8H). HRMS (ESI)  $m/z$

[ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5$  $^+$  要求値 = 424.2094, 測定値 424.2099

【 0 1 6 5 】

実施例 1 5 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - プロピルアセトアミド ( 化合物 1 3 )



2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( G C - 1 ) ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 m m o l ) を、密閉チューブ内でメタノール中に溶解させる。濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 1 滴 ) を加えてから、その溶液を 6 5 で加熱した。1 時間時点におけるメチルエステルへの総変換率を確認した ( T L C ) 。プロピルアミン ( 2 4 6  $\mu\text{L}$  、 3 m m o l ) を溶液に加えてから、再度 6 5 で 1 時間加熱した。反応は完了しなかった。それゆえ更に 1 0 0  $\mu\text{L}$  のプロピルアミンを溶液に加えたところ、反応は 3 0 分間で完了した ( T L C ) 。反応液を氷水浴で 0 まで冷却し、そこに 0 . 5 N

NaOH (10 ml) を加え、反応混合液をジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を混合してから、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。Biotage フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、20% ~ 60% 酢酸エチルで溶出して、純粋なプロピルアセトアミド (HPLC により、46 mg、0.12 mmol、収率 41%、純度 99.3%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.91 (s, 1H),

6.63-6.53 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.59 (m, 2H),

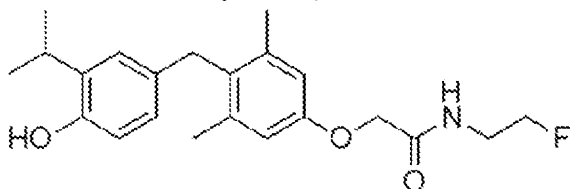
1.21 (d, J = 6.94 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). HRMS (M+Na) C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> に対する計算値 392.21962,

測定値 392.22036

10

### 【0166】

実施例 16 - N - (2 - フルオロエチル) - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド (化合物 14)



2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (O - ベンジル GC1、150 mg、0.36 mmol、1 当量) の攪拌溶液を乾燥 THF (5 mL) 及び CDI (140 mg、0.86 mmol、2.4 当量) で処理してから、45 に 2 時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、THF (2.5 mL) に溶解させる。反応溶液を 2 - フルオロエチルアミン塩酸塩 (87 mg、1.075 mmol、3 当量) で処理してから、室温で 1 時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、0.5 N の HCl (2 × 20 mL) に続き食塩水 (20 mL) で洗浄する。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を DCM (3 mL) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン (106 mg、0.72 mmol、2 当量) を加えてから、反応液を -78 に冷却する。BCl<sub>3</sub> の溶液 (1 M DCM、0.72 mL、2 当量) をゆっくりと加えてから、反応液を 15 分間攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2 mL) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 (10 mL) で希釈してから、DCM (2 × 20 mL) で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 2 ~ 40% EtOAc) で精製して、白色固体として生成物 (70 mg、0.19 mmol、52%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, クロロホルム-d) δ 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.62

(dt, J = 47.4, 4.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (dq, J = 27.8, 5.0 Hz, 2H), 3.17 (hept, J = 7.0

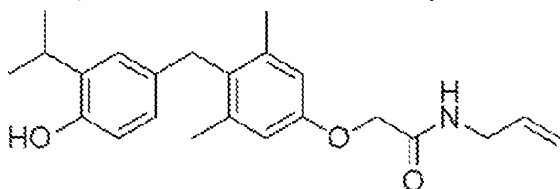
Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

30

40

### 【0167】

実施例 17 - N - アリル - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド (化合物 15)



50

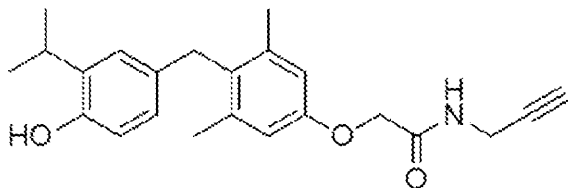
2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1 , 3 0 0 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 T H F ( 5 m L ) 及び C D I ( 1 4 0 m g , 0 . 8 6 m m o l , 2 . 4 当量 ) で処理してから、4 5 に 2 時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、T H F ( 5 m L ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0 . 3 6 m m o l , 1 当量 ) に移し、T H F ( 2 . 5 m L ) で処理する。アリルアミン塩酸塩 ( 9 0 m g , 1 . 0 7 5 m m o l , 3 当量 ) を反応溶液に加えてから、室温で一晩攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で希釈し、0 . 5 N の H C l ( 2 × 2 0 m L ) に続き食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を D C M ( 3 m L ) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 1 0 6 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) を加えてから、反応液を - 7 8 に冷却する。B C l <sub>3</sub> の溶液 ( 1 M D C M , 0 . 7 2 m L , 2 当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を 1 5 分間攪拌する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 m L ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 ( 1 0 m L ) で希釈してから、D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出する。有機層を混合し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 2 ~ 4 0 % E t O A c ) で精製して、白色固体として生成物 ( 7 0 m g , 0 . 2 m m o l , 5 5 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400

MHz, クロロホルム-d) δ 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 – 6.52 (m, 4H), 5.96 – 5.81 (m, 1H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02 (tt, J = 5.8, 1.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

#### 【 0 1 6 8 】

実施例 1 8 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - N - ( プロパ - 2 - イン - 1 - イル ) アセトアミド ( 化合物 1 6 )

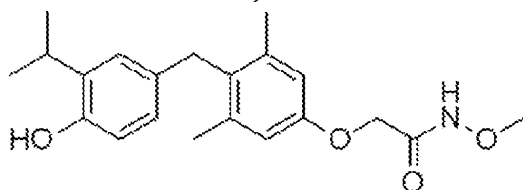


2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1 , 3 0 0 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 T H F ( 5 m L ) 及び C D I ( 1 4 0 m g , 0 . 8 6 m m o l , 2 . 4 当量 ) で処理してから、4 5 に 2 時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、T H F ( 5 m L ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0 . 3 6 m m o l , 1 当量 ) に移し、T H F ( 2 . 5 m L ) で処理する。プロパルギルアミン ( 9 0 m g , 1 . 0 7 5 m m o l , 3 当量 ) を T H F 中の溶液 ( 0 . 2 m L ) として反応溶液に加える。反応液を室温で 1 時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で希釈し、0 . 5 N の H C l ( 2 × 2 0 m L ) に続き食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を D C M ( 3 m L ) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 1 0 6 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 ) を加えてから、反応液を - 7 8 に冷却する。B C l <sub>3</sub> の溶液 ( 1 M D C M , 0 . 7 2 m L , 2 当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を 1 5 分間攪拌する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 m L ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 ( 1 0 m L ) で希釈してから、D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出する。有機層を混合し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 2 ~ 4 0 % E t O A c ) で精製して、オフホワイト固体として生成物 ( 8 8 m g , 0 . 2 4 m m o l , 6 7 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  6.92 (t,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.53 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (dd,  $J = 5.5, 2.6$  Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.20 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)

【 0 1 6 9 】

実施例 19 - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) - *N* - メトキシアセトアミド ( 化合物 17 )



10

2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( *O* - ベンジル GC 1、300 mg、0.72 mmol、2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 THF ( 5 mL ) 及び CDI ( 140 mg、0.86 mmol、2.4 当量 ) で処理してから、45 に 2 時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、THF ( 5 mL ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0.36 mmol、1 当量 ) に移し、THF ( 2.5 mL ) で処理する。メトキシルアミン塩酸塩 ( 83 mg、1.075 mmol、3 当量 ) を反応溶液に加えてから、室温で一晩攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 20 mL ) で希釈し、0.5 N の HCl ( 2 × 20 mL ) に続き食塩水 ( 20 mL ) で洗浄する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を DCM ( 3 mL ) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 106 mg、0.72 mmol、2 当量 ) を加えてから、反応液を - 78 に冷却する。BCl<sub>3</sub> の溶液 ( 1 M DCM、0.72 mL、2 当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を 15 分間攪拌する。飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 ( 2 mL ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 ( 10 mL ) で希釈してから、DCM ( 2 × 20 mL ) で抽出する。有機層を混合し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 2 ~ 4 % EtOAc ) で精製して、白色固体として生成物 ( 94.5 mg、0.26 mmol、72 % ) を得た。

20

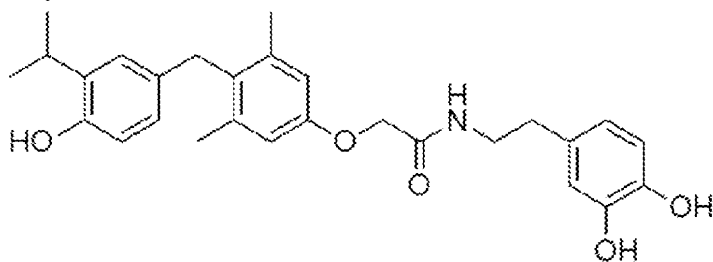
30

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  9.06 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)

【 0 1 7 0 】

実施例 20 - *N* - ( 3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 18 )



40

2 - [ 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( 200 mg、0.48 mmol ) を、丸底フラスコ内、10 mL の

50

乾燥 THF 中に溶解させた。1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (78 mg、0.48 mmol) を溶液に加えてから、45 で 3 時間攪拌した。TLC で反応をモニターし、アシルイミダゾリドへの完全な変換が確認され次第、混合液を減圧下で乾燥状態となるまで濃縮して全ての CO<sub>2</sub> を除去した。それから、この濃縮物を乾燥 THF (8 mL) 中に溶解させ、この溶液に、2 mL の乾燥 MeOH 中の多巴ミン塩酸塩 (118.33 mg、0.624 mmol、1.3 当量) の溶液をゆっくりと加えた。反応混合液を 45 で一晩攪拌した。その後、反応混合液を冷ましてから、溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合液に酢酸エチル (25 mL) を加えてから、0.5 N HCl (2 × 5 mL) 及び飽和 NaCl 溶液 (1 × 10 mL) で反応混合液を続けて洗浄した。反応混合液を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。Biota g e フラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 10% ~ 40% 酢酸エチルで溶出した。クロロホルム (100 mg、0.17 mmol) からベンジル保護 GC-1 アセトアミドを結晶化した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ 7.48-7.26 (m,

3H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.71-6.62 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.45 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.16 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 3H)

#### 【0171】

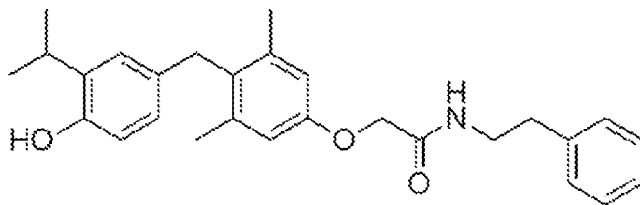
アルゴン下、この保護アセトアミド (75 mg、0.13 mmol) と 5 mL のメタノール中約 55% の水 (27.6 mg) で湿潤させた 10% Pd-C の攪拌溶液に、トリエチルシラン (198 μL、1.3 mmol) を滴加した。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。反応 (TLC) 完了後、反応混合液をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。Biota g e フラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、酢酸エチル中の 30% ~ 80% ジクロロメタンで溶出して、最終アセトアミド (HPLC により、42 mg、0.18 mmol、収率 67%、純度 99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 6.63 -

6.49 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.22 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.32 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

#### 【0172】

実施例 21 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - フェネチルアセトアミド (化合物 19)



2 - [4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸 (200 mg、0.48 mmol) を、丸底フラスコ内、10 mL の乾燥 THF 中に溶解させた。1, 1'-カルボニルジイミダゾール (78 mg、0.48 mmol) を溶液に加えてから、45 で 3 時間攪拌した。TLC で反応をモニターし、アシルイミダゾリドへの完全な変換が確認され次第、混合液を減圧下で乾燥状態となるまで濃縮して全ての CO<sub>2</sub> を除去した。それから、この濃縮物を乾燥 THF (8 mL) 中に溶解させ、この溶液に、2 mL の乾燥 THF 中の溶液 2 - フェニルエチルアミン (157.5 mg、1.44 mmol、1.33 当量) を滴加した。反応混合液を 45 で一晩攪拌した。その後、反応混合液を冷ましてから、溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合液を酢

酸エチル (25 mL) 中に溶解させてから、0.5 N HCl (2 × 5 mL) 及び飽和 NaCl 溶液 (1 × 10 mL) で続けて洗浄した。その後、反応混合液を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。Biota g e フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 10% ~ 40% 酢酸エチルで溶出した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46-7.14 (m, 11 H), 6.98 (d, J =

2.1 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 6.70-6.55 (m, 4 H), 5.02 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H),

3.66-3.56 (m, 2 H), 3.35 (hept, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 1.20 (dd, J = 7.0,

1.2 Hz, 6 H)

10

### 【 0 1 7 3 】

BCl<sub>3</sub> を用いて、このように調製したアセトアミドのベンジル基の脱保護を行った。アセトアミド (220 mg, 0.42 mmol) を乾燥ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させてから、その溶液にペンタメチルベンゼン (125 mg, 0.84 mmol) を加えた。その後、ドライアイス/アセトン浴を使用して溶液を -78 に冷却してから、その溶液にジクロロメタン (117 mg, 1 mmol) 中の 1 mL の 1 M BCl<sub>3</sub> 溶液を非常にゆっくりと加えた。溶液を -78 で 20 分間攪拌してから、TLC で生成物への総変換率を確認した。それから、重炭酸ナトリウム飽和溶液 (5 mL) を -78 で加えた。反応混合液を室温まで暖めた。その後、ジクロロメタン (25 mL) 及び水 (5 mL) を反応混合液に加えてから、有機層を回収した。ジクロロメタン (2 × 10 mL) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウム上で混合有機層を乾燥させた。Biota g e フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 20% ~ 60% 酢酸エチルで溶出して、最終アセトアミド (HPLC により、134 mg, 0.31 mmol、収率 74%、純度 99.6%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 - 7.12 (m, 5 H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62-6.50 (m, 4 H),

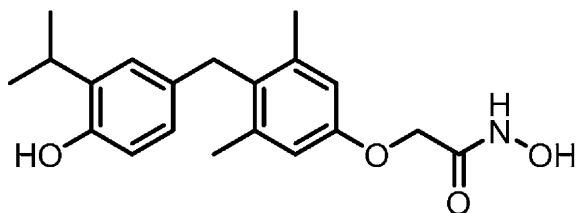
4.67 (s, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.61 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.15 (hept, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.84 (t, J =

7.0 Hz, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)

20

### 【 0 1 7 4 】

実施例 22 - N - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 20 )



30

2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( ベンジル化 GC - 1、150 mg、0.36 mmol ) を 6 mL の乾燥 THF 中に溶解させた。アルゴン下、カルボン酸のこの溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (70 mg、0.43 mmol) を加えてから、この溶液を 50 で 2 時間攪拌した。その後、3 mL の MeOH 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (30 mg、0.43 mmol) を加えてから、反応混合液を 50 で 18 時間攪拌した。それから、反応混合液を減圧下で乾燥状態となるまで蒸発させ、10 mL の DCM 中に溶解させてから、2 × 5 mL の 1 N HCl 及び 2 × 5 mL の食塩水で洗浄した。得られた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過、濃縮して、粗中間生成物 (139 mg、90%) を得た。実施した <sup>1</sup>H NMR によれば、粗生成物は、更なる精製を行うことなく十分に純粋であった。

40

### 【 0 1 7 5 】

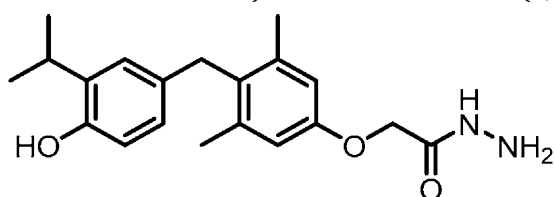
50

ベンジル化中間体、2-(4-(4-(ベンジルオキシ)-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)-N-ヒドロキシアセトアミド(139 mg、0.321 mmol)及びペンタメチルベンゼン(160 mg、1.07 mmol)を、-78で、10 mLの乾燥DCM中に溶解させた。この-78の攪拌溶液にBCl<sub>3</sub>(1.1 mL、1.1 mmol)を加え、反応混合液を2時間攪拌してから、10 mLの9:1 CHCl<sub>3</sub>:MeOHで反応を停止させ、蒸発させて残分を得た。この残分をヘキサンで洗浄してから、シリカ(DCM中10% MeOH)上でクロマトグラフィーにより精製して粗白色固体を得た。最終生成物はオフホワイト固体(51 mg、46%)である。生成物はTLCにおける塩化鉄(III)の試験で陽性(赤-オレンジ染色)である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 6.78 (s, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 6.54 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.48 (dd, 1 H, J = 8.3, 2 Hz), 4.48 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.15 (sept. 1 H), 2.16 (s, 6 H), 1.08 (d, 6 H, J = 6.9 Hz)

10

## 【0176】

実施例23 - 2-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(化合物21)



20

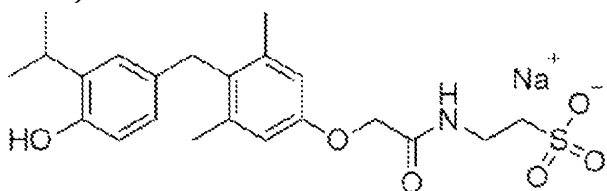
2-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)酢酸(ソベチロム、50 mg、0.15 mmol)を、密閉チューブ内で3 mLのMeOH及び1滴の硫酸中に溶解させた。それから、密閉反応混合液を攪拌しながら65に1時間加熱した。室温まで冷ますと、混合液のTLCは、メチルエステル中間体への完全な変換を示す。その後、44 μL(0.9 mmol、6当量)のヒドラジーン水和物を中間溶液へと加え、密閉チューブ内で反応混合液を1時間攪拌した。反応液を50 mLの水から3×20 mLのDCMへと抽出する。有機層を混合してNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過、濃縮してから、シリカ(DCM中10% MeOH)上で精製し、白色固体として生成物(44 mg、86%)を得た。生成物はTLCにおけるニンヒドリンの試験で陽性である。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 6.77 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.53 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.46 (dd, 1 H, J = 8.3, 2 Hz), 4.48 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.16 (sept. 1 H), 2.16 (s, 6 H), 1.08 (d, 6 H, J = 6.9 Hz)

## 【0177】

実施例25 - ナトリウム 2-(2-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)アセトアミド)エタン-1-スルホネート(化合物23)



40

密閉チューブ内でGC-1(100 mg、0.3 mmol、1当量)をMeOH(5 mL)で処理する。硫酸(1滴)を加え、反応液を密閉してから、攪拌しながら65に1時間加熱する。反応液を室温に戻す。TLC解析(1:30 MeOH:DCM)は、中間体メチルエステルへの完全な変換を示す。中間反応混合液に、水(2 mL)中の水酸化ナトリウム(73 mg、1.83 mmol、6当量)を含む溶液としてタウリン(229

50

mg、1.83 mmol、6当量)を加える。反応液を再密閉し、再度、65 に一晩加熱する。溶媒の一部を減圧下で除去してから、水を追加して溶液の総容積を約5 mLに調節した。溶液を0.22 μmのフィルターに通して濾過し、分取HPLCで精製した。混合生成物の画分を混合し、一定気流で濃縮してから減圧し、白色固体(7.8 mg、0.02 mmol、5%)を得た。

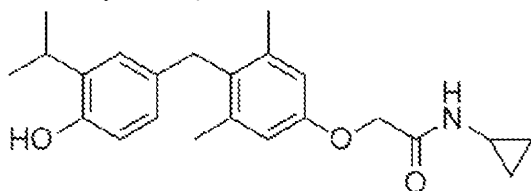
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 9:1

クロロホルム-*d*: メタノール-*d*<sub>4</sub>) δ 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 – 6.52 (m, 3H), 6.43 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.17 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)

10

### 【0178】

実施例26 - N-シクロプロピル-2-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)アセトアミド(化合物24)



20

2-(4-(4-(ベンジルオキシ)-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)酢酸(O-ベンジル GC1、300 mg、0.72 mmol、2当量)の攪拌溶液を乾燥THF(5 mL)及びCDI(140 mg、0.86 mmol、2.4当量)で処理してから、45 に2時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、THF(5 mL)に溶解させる。反応液の半分を次工程(0.36 mmol、1当量)に移し、THF(2.5 mL)で処理する。シクロプロピルアミン(60 mg、1.075 mmol、3当量)を反応溶液に加えてから、室温で一晩攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル(20 mL)で希釈し、0.5 NのHCl(2 × 20 mL)に続き食塩水(20 mL)で洗浄する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体をDCM(3 mL)に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン(106 mg、0.72 mmol、2当量)を加えてから、反応液を-78 に冷却する。BCl<sub>3</sub>の溶液(1 M DCM、0.72 mL、2当量)をゆっくりと加えてから、反応液を15分間攪拌する。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2 mL)を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水(10 mL)で希釈してから、DCM(2 × 20 mL)で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の2~40% EtOAc)で精製して、白色固体として生成物(63 mg、0.17 mmol、48%)を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400

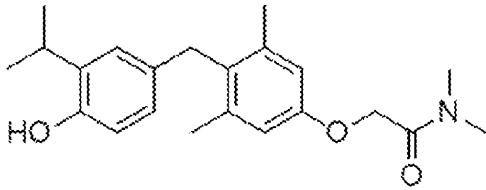
MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.54 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.23 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.82 (tq, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95 – 0.80 (m, 2H), 0.71 – 0.56 (m, 2H)

40

### 【0179】

実施例27 - 2-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド

50

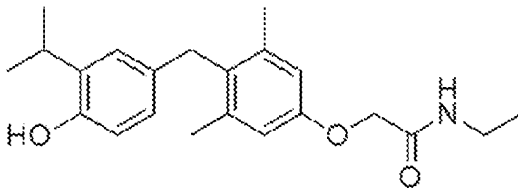


2 - ( 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( O - ベンジル GC 1、300 mg、0.72 mmol、2 当量 ) の攪拌溶液を乾燥 THF ( 5 mL ) 及び CDI ( 140 mg、0.86 mmol、2.4 当量 ) で処理してから、45 に 2 時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、THF ( 5 mL ) に溶解させる。反応液の半分を次工程 ( 0.36 mmol、1 当量 ) に移し、THF ( 2.5 mL ) で処理する。ジメチルアミン塩酸塩 ( 88 mg、1.075 mmol、3 当量 ) を反応溶液に加えてから、室温で一晩攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル ( 20 mL ) で希釈し、0.5 N の HCl ( 2 × 20 mL ) に続き食塩水 ( 20 mL ) で洗浄する。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。粗中間体を DCM ( 3 mL ) に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン ( 106 mg、0.72 mmol、2 当量 ) を加えてから、反応液を -78 に冷却する。BCl<sub>3</sub> の溶液 ( 1 M DCM、0.72 mL、2 当量 ) をゆっくりと加えてから、反応液を 15 分間攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 2 mL ) を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水 ( 10 mL ) で希釈してから、DCM ( 2 × 20 mL ) で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 2 ~ 4 % EtOAc ) で精製して、白色固体として生成物 ( 38 mg、0.11 mmol、30 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 6.53 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.21 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

#### 【 0 1 8 0 】

実施例 28 - N - エチル - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド



密閉チューブ内で GC - 1 ( 100 mg、0.304 mmol、1 当量 ) を MeOH ( 3 mL ) で処理する。硫酸 ( 1 滴 ) を加え、反応液を密閉してから、攪拌しながら 65 に 1 時間加熱する。反応液を室温に戻す。TLC 解析 ( 1 : 30 MeOH : DCM ) は、中間体メチルエステルへの完全な変換を示す。中間反応混合液にエチルアミン ( 水中 33 %、0.25 mL、1.84 mmol、6 当量 ) を加える。反応液を再密閉し、再度、65 に 1 時間加熱する。反応フラスコを室温に戻し、分液漏斗内の 0.5 N の NaOH ( 20 mL ) へと加えてから、DCM ( 3 × 100 mL ) で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてから濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ( DCM 中の 0 ~ 6 % MeOH ) で精製して、白色固体として生成物 ( 82 mg、0.23 mmol、76 % ) を得た。

10

20

30

40

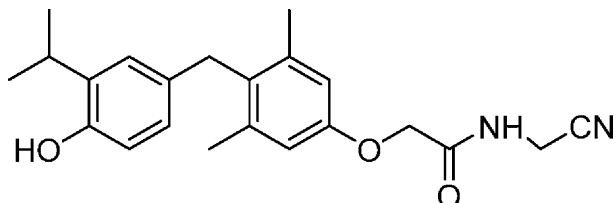
50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)

$\delta$  6.94 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 4H), 6.55 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.43 (qd,  $J = 7.3, 5.8$  Hz, 2H), 3.22 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.32 – 1.15 (m, 9H)

【 0 1 8 1 】

実施例 29 - N - (シアノメチル) - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド (化合物 27)



2 - [ 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( 200 mg、0.48 mmol ) を、火炎乾燥した丸底フラスコ内、10 ml の乾燥 THF 中に溶解させた。1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 85 mg、0.52 mmol、1.1 当量 ) を溶液に加えてから、45 °C で 3 時間攪拌した。TLC で反応をモニターし、アシルイミダゾリドへの完全な変換が確認され次第、混合液を減圧下で乾燥状態となるまで濃縮して全ての  $\text{CO}_2$  を除去した。それから、この濃縮物を乾燥 THF ( 8 mL ) 中に溶解させ、この溶液に、アミノアセトニトリル塩酸塩 ( 133 mg、1.44 mmol、3 当量 ) を一度に加えた。反応混合液を 45 °C で一晩攪拌した。反応混合液から白色固体が沈殿した。白色固体を冷ましてから、THF を減圧下で除去した。固体をエチルアセテート ( 25 mL ) 中に溶解させてから、0.5 N HCl ( 2 × 5 mL ) 及び飽和 NaCl 溶液 ( 1 × 10 mL ) で反応混合液を続けて洗浄した。その後、反応混合液を無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた混合物を冷蔵庫内に保管することで固体化させた。その固体をヘキサンで洗浄し、NMR によってその固体が 90% 超の純度であることが判明した。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.50 - 7.27 (m, 5H), 6.94 (d,  $J = 2.3$  Hz,

1H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.69 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.59 (s, 1H),

4.27 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.18 (dd,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 6H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz,

1H)

【 0 1 8 2 】

ベンジル保護基を  $\text{BCl}_3$  で開裂させた。アセトアミド ( 175 mg、0.38 mmol ) を乾燥ジクロロメタン ( 10 mL ) 中に溶解させてから、その溶液にペンタメチルベンゼン ( 113 mg、0.76 mmol ) を加えた。その後、ドライアイス / アセトン浴を使用して溶液を - 78 °C に冷却してから、その溶液にジクロロメタン ( 789  $\mu\text{L}$ 、89 mg、0.76 mmol ) 中の 1 M  $\text{BCl}_3$  溶液を非常にゆっくりと加えた。TLC は、- 78 °C の 2.5 分間の攪拌内に、生成物への大幅な変換を示した。それから、その溶液に、重炭酸ナトリウム飽和溶液 ( 5 mL ) を - 78 °C で加えた。反応混合液を室温まで暖めた。その後、ジクロロメタン ( 25 mL ) 及び水 ( 5 mL ) を反応混合液に加えてから、有機層を回収した。ジクロロメタン ( 2 × 10 mL ) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウム上で混合有機層を乾燥させた。Biotage フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 10% ~ 50% 酢酸エチルで溶出して、最終アセトアミド ( HPLC により、85 mg、0.23 mmol、収率 60%、純度 99.6% ) を得た。

10

20

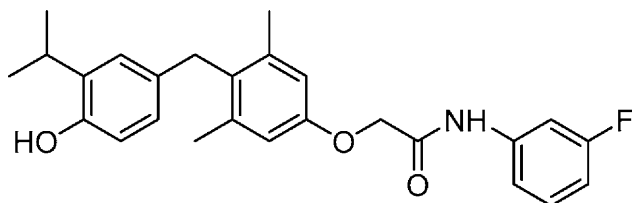
30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 6.83 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.62-6.49 (m, 2H), 4.57 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.21 (hept, 1H), 2.22 (d, J= 1.5 Hz, 6H), 1.14 (dd, J= 7.0, 1.7 Hz, 6H)  
【 0 1 8 3 】

実施例 30 - N - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) アセトアミド ( 化合物 28 )



10

2 - [ 4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) 酢酸 ( 200 mg、0.48 mmol ) を、丸底フラスコ内、10 mL の乾燥 THF 中に溶解させた。1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 78 mg、0.48 mmol ) を溶液に加えてから、45 °C で 3 時間攪拌した。TLC で反応をモニターし、アシルイミダゾリドへの完全な変換が確認され次第、混合液を減圧下で乾燥状態となるまで濃縮して全ての CO<sub>2</sub> を除去した。それから、この濃縮物を乾燥 THF ( 8 mL ) 中に溶解させ、この溶液に、2 mL の乾燥 THF 中の溶液 3 - フルオロアニリン ( 144.4 mg、1.44 mmol、1.33 当量 ) を滴加した。その後、反応混合液を 45 °C で一晩攪拌した。反応混合液を冷ましてから、溶媒を減圧下で蒸発させた。その後、酢酸エチル ( 25 mL ) を加えてから、0.5 N HCl ( 2 × 5 mL ) 及び飽和 NaCl 溶液 ( 1 × 10 mL ) で反応混合液を続けて洗浄した。その後、反応混合液を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。Biota g e フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 10% ~ 40% 酢酸エチルで溶出した。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

δ 8.34 (s, 1 H), 7.56 (dt, J= 10.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.44-7.18 (m, 7H), 6.95 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 6.84 (tdd, J= 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1 H), 6.73 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 6.68 (s, 2H), 6.60 (dd, J= 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.34 (hept, J= 6.9 Hz, 1 H), 2.23 (s, 6H), 1.18 (d, J= 6.9 Hz, 6H)

30

【 0 1 8 4 】

アセトアミド ( 200 mg、0.39 mmol ) を乾燥ジクロロメタン ( 10 mL ) 中に溶解させてから、その溶液にペンタメチルベンゼン ( 116 mg、0.78 mmol ) を加えた。その後、ドライアイス/アセトン浴を使用して溶液を - 78 °C に冷却してから、その溶液にジクロロメタン ( 777 μL、91 mg、0.78 mmol ) 中の 1 M BCl<sub>3</sub> 溶液を非常にゆっくりと加えた。TLC は、- 78 °C の 15 分間の攪拌内に、生成物への総変換を示した。それから、その溶液に、重炭酸ナトリウム飽和溶液 ( 5 mL ) を - 78 °C で加えた。その後、反応混合液を室温まで暖めた。その後、ジクロロメタン ( 25 mL ) 及び水 ( 5 mL ) を反応混合液に加えてから、有機層を回収した。ジクロロメタン ( 2 × 10 mL ) で水層を抽出し、無水硫酸マグネシウム上で混合有機層を乾燥させた。Biota g e フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヘキサン中の 10% ~ 50% 酢酸エチルで溶出して、最終アセトアミド ( HPLC により、150 mg、0.35 mmol、収率 91%、純度 96.8% ) を得た。

40

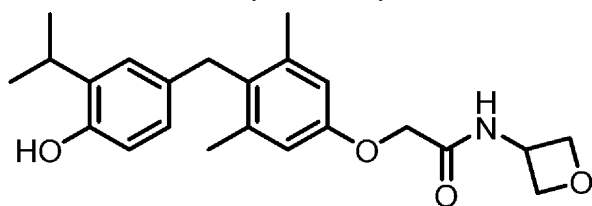
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (s, 1 H), 7.34-7.17 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H),

6.68 (s, 2H), 6.61-6.49 (m, 2H), 4.58 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.13 (hept, J= 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J= 6.9 Hz, 6H)

50

## 【0185】

実施例31 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (オキサタン - 3 - イル) アセトアミド (化合物29)



10

2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (ベンジル化 GC - 1、200 mg、0.48 mmol) を 6 mL の乾燥 THF 中に溶解させた。アルゴン下、カルボン酸のこの溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (93 mg、0.57 mmol) を加えてから、この溶液を 50 で 2 時間攪拌した。その後、3 mL の THF 中のオキサタン - 3 - アミン (30 mg、0.43 mmol) を加えてから、反応混合液を 2 時間還流させた。それから、反応混合液を減圧下で乾燥状態となるまで蒸発させ、10 mL の DCM 中に溶解させてから、2 x 5 mL の 1 N HCl 及び 2 x 5 mL の食塩水で洗浄した。得られた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過、濃縮して、粗中間生成物 (196 mg、86%) を得た。実施した <sup>1</sup>H NMR によれば、粗生成物は、更なる精製を行うことなく十分に純粋であった。

20

## 【0186】

ベンジル化中間体、2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (オキサタン - 3 - イル) アセトアミド (196 mg、0.41 mmol) を 5 mL の乾燥メタノール (1 mL の THF を含有) 中に溶解させてから、10% Pd/C (100 mg) を加えて、懸濁液を生成した。反応混合液に対して約 1 分間の減圧を行ってから、アルゴン下に約 1 分間置いた。混合液の適切な脱気を確保するために、このプロセスを 3 回繰り返した。その後、懸濁液にトリエチルシラン (1 mL、6.3 mmol) を滴加してから、反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。メタノールを用いたセライトパッドを通して濾過を行い、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 10% MeOH) で精製して、白色固体として所望の生成物 (121 mg、収率 77%) を得た。

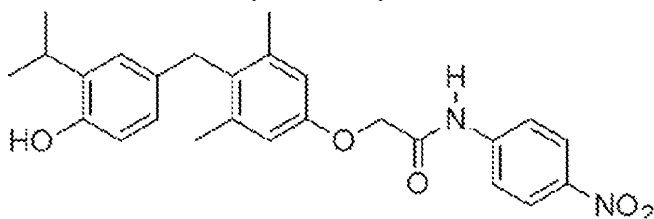
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 6.60 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.54 (dd, 1 H, J = 8.1, 2.2 Hz), 5.18 (sext. 1 H, J = 7.6 Hz), 4.97 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 4.68 (s, 0H), 4.57 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.49 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.15 (sept., 1 H, J = 6.9 Hz), 2.23 (s, 6 H), 1.21 (d, 6 H, J = 6.9 Hz)

## 【0187】

実施例32 - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - (4 - ニトロフェニル) アセトアミド (化合物30)

40



2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 (O - ベンジル GC1、150 mg、0.36 mmol、1 当量) の攪拌溶液を乾燥 THF (5 mL) 及び CDI (140 mg、0.86 mmol、2.4

50

当量)で処理してから、45 に2時間加熱する。反応液を減圧下で濃縮してから、THF (2.5 mL)に溶解させる。反応溶液を4-ニトロアニリン(150 mg、1.075 mmol、3当量)で処理してから、室温で1時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテル(20 mL)で希釈し、0.5 NのHCl(2 x 20 mL)に続き食塩水(20 mL)で洗浄する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させてから、減圧下で濃縮する。過剰4-ニトロアニリンの除去を確保するために、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40% EtOAc)で粗中間体を精製する。精製中間体をDCM(3 mL)に吸収させてから、アルゴン下に置く。ペンタメチルベンゼン(106 mg、0.72 mmol、2当量)を加えてから、反応液を-78 に冷却する。BCl<sub>3</sub>の溶液(1 M DCM、0.72 mL、2当量)をゆっくりと加えてから、反応液を15分間攪拌する。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2 mL)を加えて反応を停止させてから、フラスコを室温まで暖める。反応混合液を水(10 mL)で希釈してから、DCM(2 x 20 mL)で抽出する。有機層を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させてから減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の7~60% EtOAc)で精製して、淡黄色固体として生成物(22 mg、0.05 mmol、14%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.30–8.21 (m, 2H), 7.87–7.78 (m, 2H), 6.90 (d, *J*

= 2.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.66–6.49 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.20 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H),

2.25 (s, 6H), 1.28–1.16 (m, 6H)

10

20

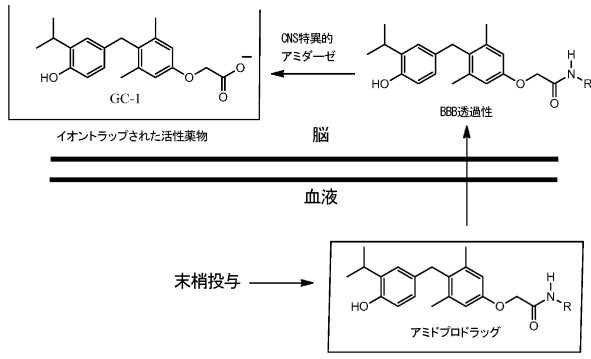
30

40

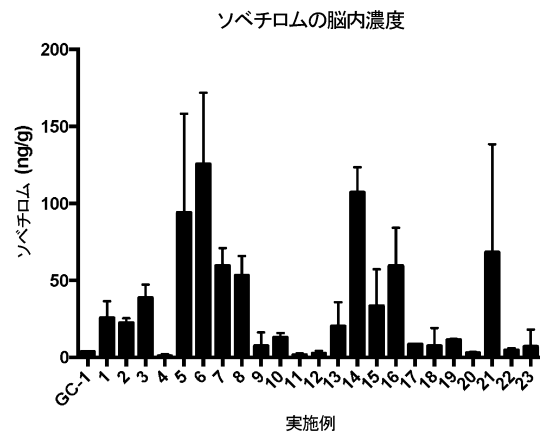
50

【図面】

【図 1】

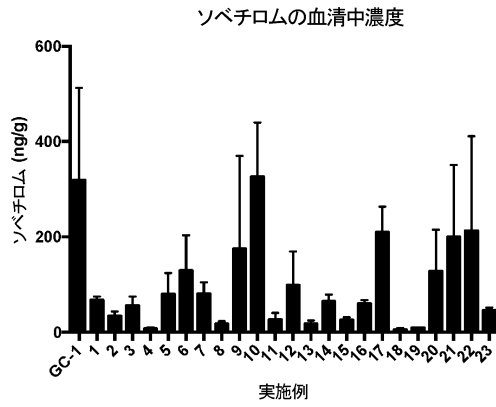


【図 2 A】

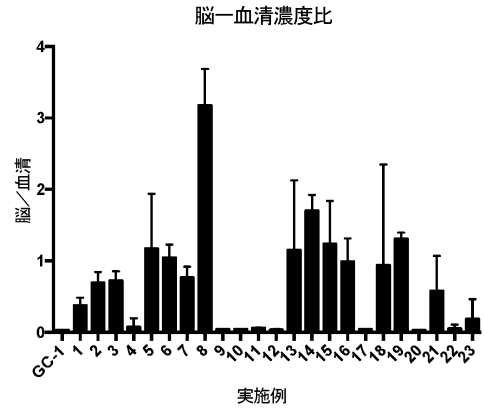


10

【図 2 B】



【図 2 C】



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 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 スカンラン トーマス エス .

アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート  
0 6 9 0 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ内

(72)発明者 マイニグ ジェイムス マシュー

アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート  
0 6 9 0 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ内

(72)発明者 フェラーラ スカイラー ジェイ .

アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート  
0 6 9 0 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ内

(72)発明者 パナージ タパスリー

アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート  
0 6 9 0 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ内

(72)発明者 パナージ タニア

アメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート  
0 6 9 0 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 4 2 3 0 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 8 - 5 4 5 7 1 1 ( J P , A )

特表 2 0 1 6 - 5 1 7 8 8 4 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 1 7 0 3 7 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 1 2 3 0 3 ( J P , A )

Povl Krosgaard-Larsen et al. , Textbook of Drug Desining and Discovery , Third Edition ,  
米国 , Taylor & Francis Inc , 2005年 , P460-514Tegeli, V. S.; More, H. N. , Synthesis and evaluation of amide prodrugs of mefenamic acid , I  
nternational Journal of Chemical Sciences , 2014年 , 12(3) , 1033-1043

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4

C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

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