(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-8070
(P2017-8070A)
(43)公開日　平成29年1月12日(2017.1.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 311/60	(2006.01)	C07D	311/60	CSP	4C050
A61K 31/453	(2006.01)	A61K	31/453		4C062
C07D 405/12	(2006.01)	C07D	405/12		4C063
A61K 31/4025	(2006.01)	A61K	31/4025		4C076
A61K 31/55	(2006.01)	A61K	31/55		4C086

審査請求 有　請求項の数 12　ＯＬ　外国語出願　（全 210 頁）　最終頁に続く

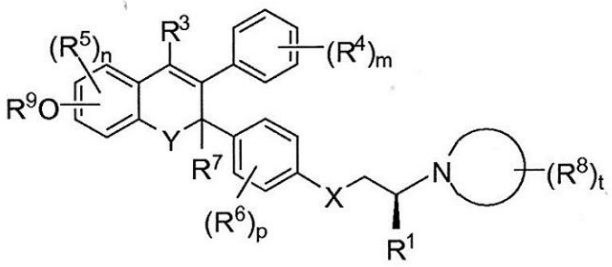
(21)出願番号　特願2016-149008 (P2016-149008)
(22)出願日　平成28年7月28日 (2016.7.28)
(62)分割の表示　特願2013-514346 (P2013-514346)の分割
原出願日　平成23年6月8日 (2011.6.8)
(31)優先権主張番号　61/353,531
(32)優先日　平成22年6月10日 (2010.6.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　514150941
セラゴン　ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国　９２１３０　カリフォルニア州　サンディエゴ　スイート・シャープ３０１　エル・カミーノ・リアル　１２７８０
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　カフラマン，メフメト
アメリカ合衆国　９２０３７　カリフォルニア州　ラ・ホヤ　ビア・マヨルカ・ユニット・イー　８６１７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】エストロゲン受容体モジュレーターおよびその用途

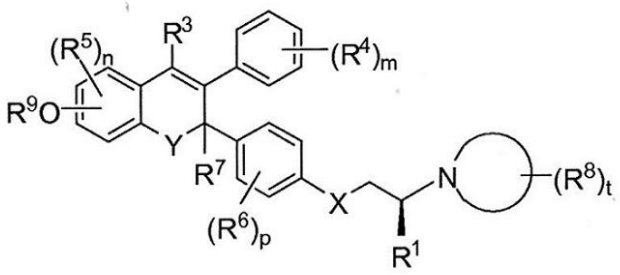
(57)【要約】　（修正有）
【課題】エストロゲン受容体モジュレーターおよびその用途の提供。
【解決手段】３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌなどの、下記式で表される、エストロゲン受容体モジュレーターである化合物。



式 (VI)

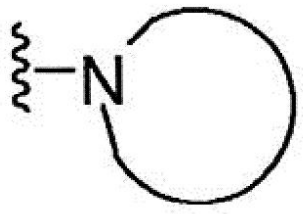
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＶＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって：
【化１】



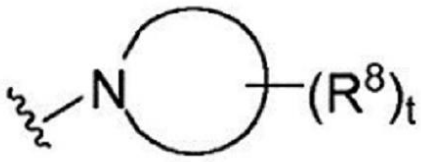
式 (VI)

ここで、
Ｒ^{1}が、Ｈ又は－ＣＨ$_{3}$であり；
Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＦ$_{3}$であり；
各Ｒ^{4}が独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨＣＨ$_{2}$、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、又は－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり；
各Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$及び－ＣＦ$_{3}$から独立して選択され；
各Ｒ^{6}が、Ｈであり；
以下の式が、アゼチジニル又はピロリジニルであり；
【化２】



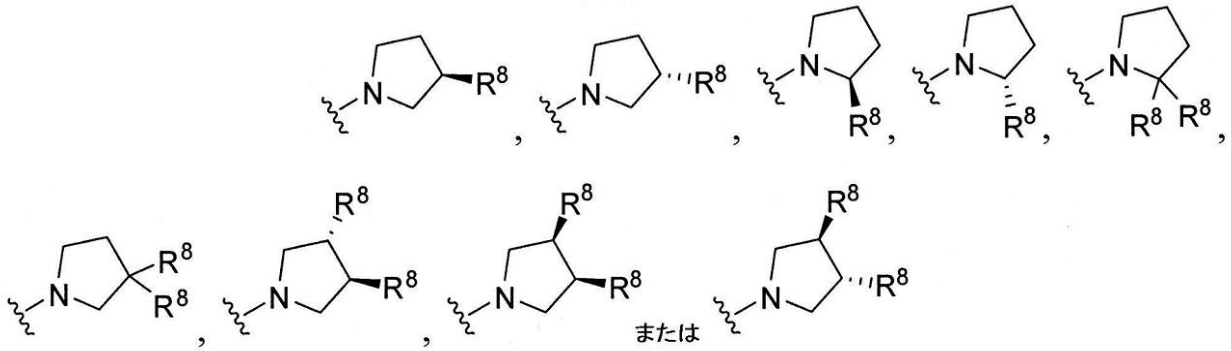
Ｒ^{7}が、Ｈであり；、
各Ｒ^{8}が、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ヘテロアルキルから独立して選択され；
各Ｒ^{9}が、Ｈであり；
Ｙが、－Ｏ－であり；
Ｘが、－Ｏ－であり；
ｍが、０、１、２又は３であり；
ｎが、０又は１であり；
ｐが、０又は１であり；
ｔが、１又は２であり、
ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチルからなる群から選択され、
ヘテロアルキルは、アルキルの１以上の骨格原子が、酸素、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、硫黄、またはそれらの組み合わせから選択される、アルキル基であることを特徴とする、式（ＶＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項２】

【化３】



は、

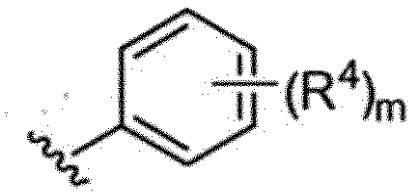
【化４】



であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項３】

【化５】

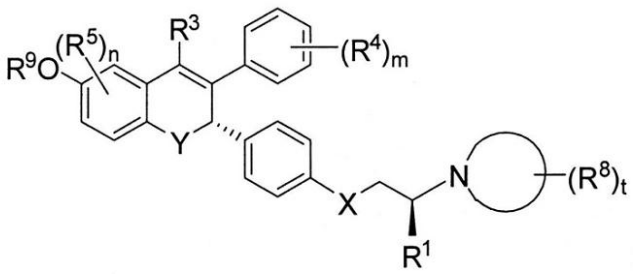


は、３－ヒドロキシフェニルであることを特徴とする、請求項１又は２に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項４】

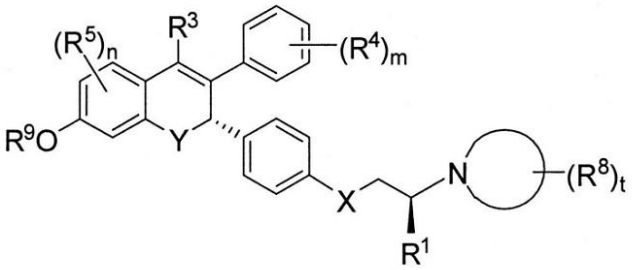
式（ＶＩ）の化合物が、式（ＶＩＩＩ）の構造を有することを特徴とする、請求項１乃至３のいずれか１つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化６】



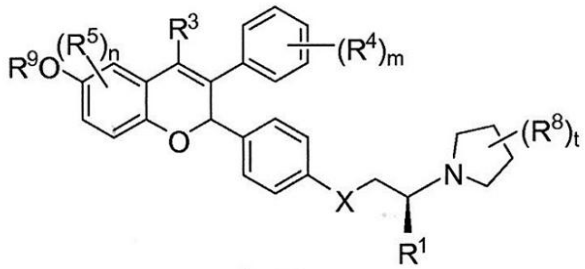
式 (VIII)

【請求項５】
式（ＶＩ）の化合物が、式（ＩＸ）の構造を有することを特徴とする、請求項１乃至３のいずれか１つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【化７】



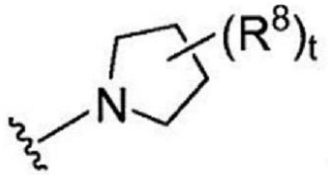
式 (IX)

【請求項６】
式（ＶＩ）の化合物が、式（Ｘ）の構造
【化８】

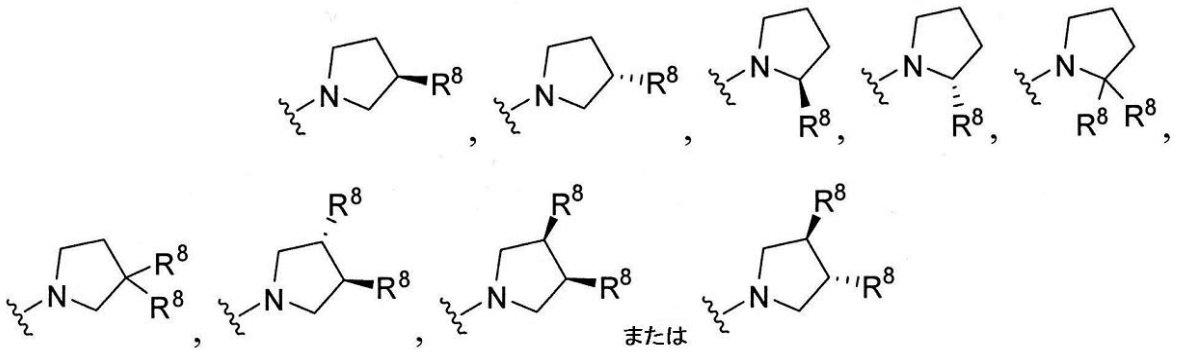


式 (X).

を有し、
【化９】



が
【化１０】



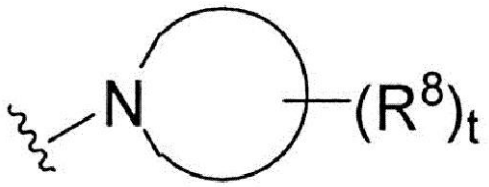
または

であり、
各Ｒ^{8}が、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ

F_3、－CH_2CF_3、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、及び－CH_2OHから独立して選択されることを特徴とする、請求項１または２に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

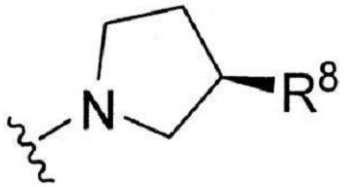
【請求項７】

【化１１】



が

【化１２】



であり、

R^8が－CH_3であることを特徴とする、請求項１乃至５のいずれか１つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項８】

R^1が、Ｈ又は－CH_3であり、

R^3が、－CH_3であり、

R^4が－ＯＨであり、

R^9がＨであり、

Ｘが－Ｏ－であり、

Ｙが－Ｏ－であり、

ｎが０であり、

ｍが１であることを特徴とする、請求項１乃至７のいずれか１つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項９】

３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；

（Ｓ）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；

（Ｒ）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；

３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（（Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；

３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏ

ｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｒ）－２－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
２－（４－（（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
２－（４－（２－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－７－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－７－ｏｌ；
４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－フェニル－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
（Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
（Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クロ

ーメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－クロロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２，４－ジフルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３，４－ジフルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２，４－ジフルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ブロモフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－（ｏ－トリル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－エチニルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）

プロポキシ）フェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
５－フルオロ－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－フルオロフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（３－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ；
３－（４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌである化合物、
又は、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項１０】
請求項１乃至９のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項１１】
前記医薬組成物が、静脈注射、皮下注射、経口投与、又は局所投与のために処方されることを特徴とする、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】
前記医薬組成物が、錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、懸濁液、ゲル、分散剤、溶液、乳濁液、軟膏、又はローション剤であることを特徴とする、請求項１０に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
〈関連出願〉
本出願は、２０１０年６月１０日に出願された、「ＥＳＴＲＯＧＥＮ　ＲＥＣＥＰＴＯＲ　ＭＯＤＵＬＡＴＯＲＳ　ＡＮＤ　ＵＳＥＳ　ＴＨＥＲＥＯＦ」と題する米国仮出願第６１／２５３，５３１号の利益を主張するものであり、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【０００２】
本明細書には化合物が記載され、当該化合物は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物

、代謝産物、プロドラッグを含み、また本明細書には、そのような化合物を製造する方法と、そのような化合物を含む医薬組成物、及び疾患または疾病を処置するか、予防するか、診断するためにそのような化合物を使用する方法が記載されている。前記疾患又は疾病は、エストロゲンに敏感であるか、エストロゲン受容体に依存するか、あるいはエストロゲン受容体に媒介するものである。

【背景技術】

【０００３】

エストロゲン受容体（「ＥＲ」）はリガンドに活性化された転写の調節タンパク質であり、内因性のエストロゲンとの相互作用によって様々な生物学的作用の誘発を媒介する。内因性のエストロゲンは１７β－エストラジオールおよびエストロンを含む。ＥＲは２つのアイソフォームであるＥＲ－αとＥＲ－βを有することが見出された。

【０００４】

エストロゲンとエストロゲン受容体は乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌、子宮癌などの多くの疾患または疾病、並びに他の疾患または疾病などに密接に結び付けられる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

一態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、及び（ＸＩＩＩ）の化合物が示され、当該化合物は、エストロゲン受容体によるエストロゲンの効果を減じ、及び／又はエストロゲン受容体の濃度を低下させ、それ故、前記化合物は、疾患または疾病の処置または予防のための薬剤として有用であり、エストロゲン及び／又はエストロゲン受容体の作用は、疾患または疾病の病因論または病理学に関係するか、又は疾患または疾病の少なくとも１つの症状に寄与し、エストロゲン及び／又はエストロゲン受容体のそのような作用は望ましくない。幾つかの実施形態において、本明細書において開示される化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダー（ｄｅｇｒａｄｅｒ）化合物である。

【０００６】

一態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物は、つぎに関係するＥＲ－α機能障害を含むが、限定されない、ＥＲ関連の疾患または疾病の処置に役立つ。すなわち癌（骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣および子宮癌）、中枢神経系（ＣＮＳ）欠陥（アルコール中毒、片頭痛）、循環系欠陥（大動脈瘤、心筋梗塞に関する感受性、大動脈弁硬化症、心疾患、冠動脈疾患、高血圧症）、血液系欠陥（深部静脈血栓症）、免疫及び炎症疾患（グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、肝硬変）、感染に対する感受性（Ｂ型肝炎、慢性肝疾患）、代謝障害（骨密度、胆汁鬱滞、尿道下裂、肥満、骨関節炎、オステオペニア、骨粗鬆症）、神経性の欠陥（アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、回転性めまい）、精神病治療の欠陥（神経性食欲不振症、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、認知症、大鬱病性障害、精神病）および生殖の欠陥（初経の年齢、子宮内膜症、不妊）。

【０００７】

一態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）及び、（ＸＩＩＩ）の化合物は、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、代謝物質、およびプロドラッグが本明細書に記載されている。本明細書に記載されている化合物はエストロゲン受容体モジュレーターである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または、（ＸＩＩＩ）の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ

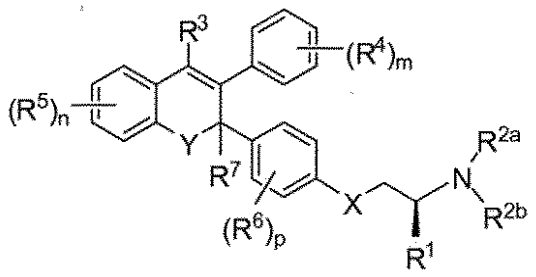
）または、（ＸＩＩＩ）の化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または、（ＸＩＩＩ）の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニスト並びにエストロゲン受容体ディグレーダーである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または、（ＸＩＩＩ）の化合物は、最小のエストロゲン受容体活性を示すか、或いはエストロゲン受容体活性を示さない。幾つかの実施形態では、癌を処置する文脈で、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または、（ＸＩＩＩ）の化合物は、改善された治療活性を提案しうるものであり、完結した、あるいは長く続く腫瘍退縮、治療に対する抵抗の進行の低い率または割合及び／又は腫瘍侵入性の減少によって特徴づけられる改善された治療活性を提案する。

【０００８】

一態様において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝物質またはプロドラッグが提供される。

【０００９】

【化１】



式 (I)

【００１０】

ここで、R^1はＦ、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6フルオロアルキルであり、R^{2a}は、ＨあるいはR^{10}であり、R^{2b}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、またはR^{10}であり；または、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られ；R^3は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6アルコキシ、または置換又は非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^5は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^6は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換

のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{7}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルであり、各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のアリール）、および－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のヘテロアリール）から独立して選択されるか、或いは、各Ｒ^{10}は、置換又は非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のアリール）、及び－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換又は非置換のヘテロアリール）から独立して選択され、Ｙは－Ｏ－、－Ｓ－、あるいは－ＮＲ^{11}－であり；Ｒ^{11}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキルまたは置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり、Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、ｍは、０、１、２、３、４又は５であり、ｎは、０、１、２、３又は４であり、ｐは、０、１、２、３又は４である。

【００１１】

任意の及びすべての実施形態に関して、置換基は、リストされた代替物のサブセットの中から選択される。例えば、幾つかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｆ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、またはＣ１－Ｃ４フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル又はＣ$_1$－Ｃ$_4$シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、又は－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$または－ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$である。

【００１２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲンＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、又はＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、又はＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}はＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}はＨである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＣＦ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＨ$_3$、シクロプロピル、シクロブチル又は－ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$、シクロプロピル、シクロブチル、または－ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＦ$_3$である。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、シクロプロピル又はシクロブチルである。

【００１３】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシ

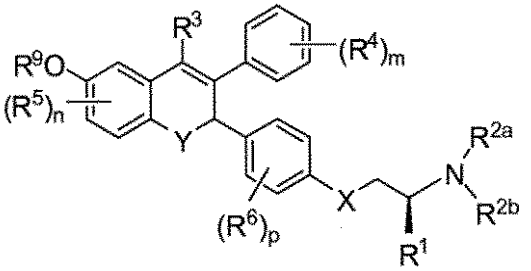
クロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために、Ｎ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキルであり；各Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択される。各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択され、Ｒ^{7}は、Ｈ又は－ＣＨ$_{3}$であり、Ｙは、－Ｏ－あるいは－Ｓ－である。

【００１４】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合は式（ＩＩ）の構造を有する：

【００１５】

【化２】



式 (II)

【００１６】

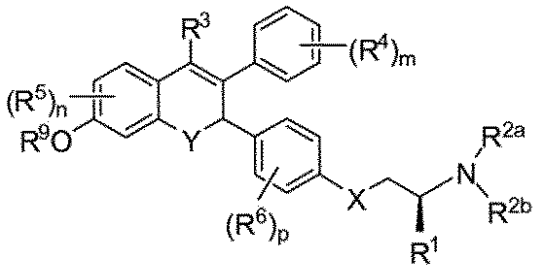
ここに、Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－であり、各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$および－ＯＣＨ$_{3}$から独立して選択される；ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１、又は２である。

【００１７】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物物は、式（ＩＩＩ）の構造を有する：

【００１８】

【化３】



式 (III)

【００１９】

ここに、Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－であり、各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、

－ＯＣＦ$_3$および－ＯＣＨ$_3$から独立して選択され；ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１、又は２である。

【００２０】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は置換または非置換の単環式のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のＣ$_5$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のＣ$_1$－Ｃ$_5$ヘテロアリール、あるいは置換又は非置換の二環式のＣ$_5$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリールを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２１】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキルまたは置換または非置換の単環式のヘテロアリールを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２２】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２３】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のモルフォリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、置換または非置換の７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル、置換または非置換のオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、置換または非置換のオクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、置換または非置換のイソインドリニル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のイミダゾリル、若しくは置換または非置換のイソインドリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２４】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のモルフォリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、置換または非置換のオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、置換または非置換のオクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、置換または非置換のイソインドリニル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のイミダゾリル、若しくは置換または非置換のイソインドリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２５】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のピロリル、若しくは置換または非置換のイミダゾリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

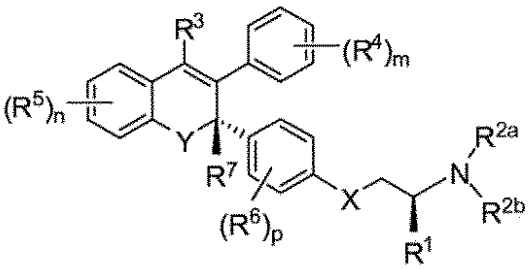
【００２６】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_3$であり、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_3$または－ＣＦ$_3$であり、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のピロリジニルまたは置換または非置換のピペリジニルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【００２７】

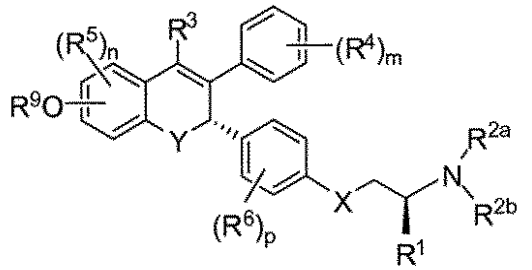
幾つかの実施形態において、Ｙは、－Ｏ－である。

【００２８】
幾つかの実施形態において、Ｘは、－Ｏ－である。
【００２９】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のピロリジニルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【００３０】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）の構造を有する：
【００３１】
【化４】



式 (IV)

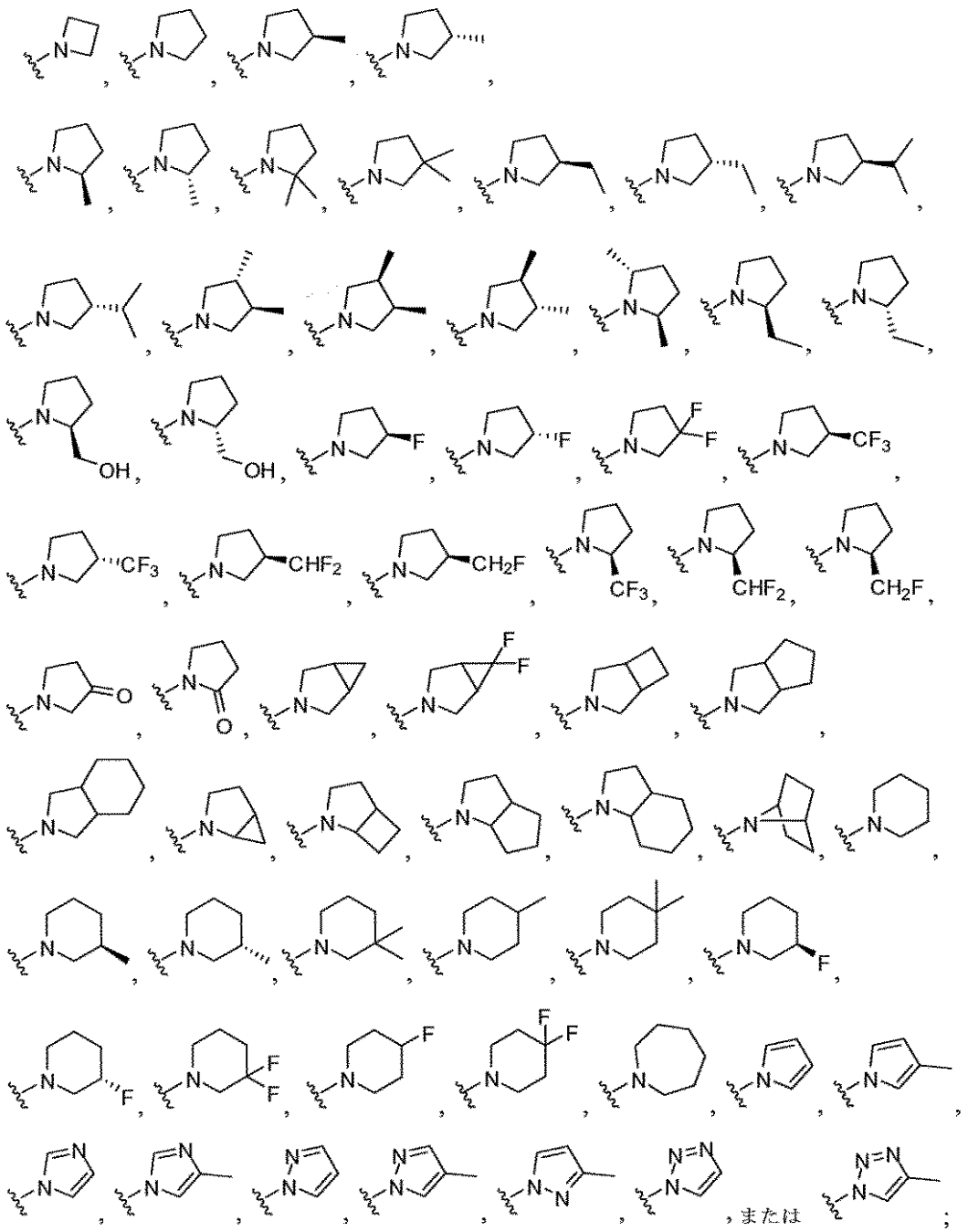
【００３２】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）の構造を有する：
【００３３】
【化５】



式 (V)

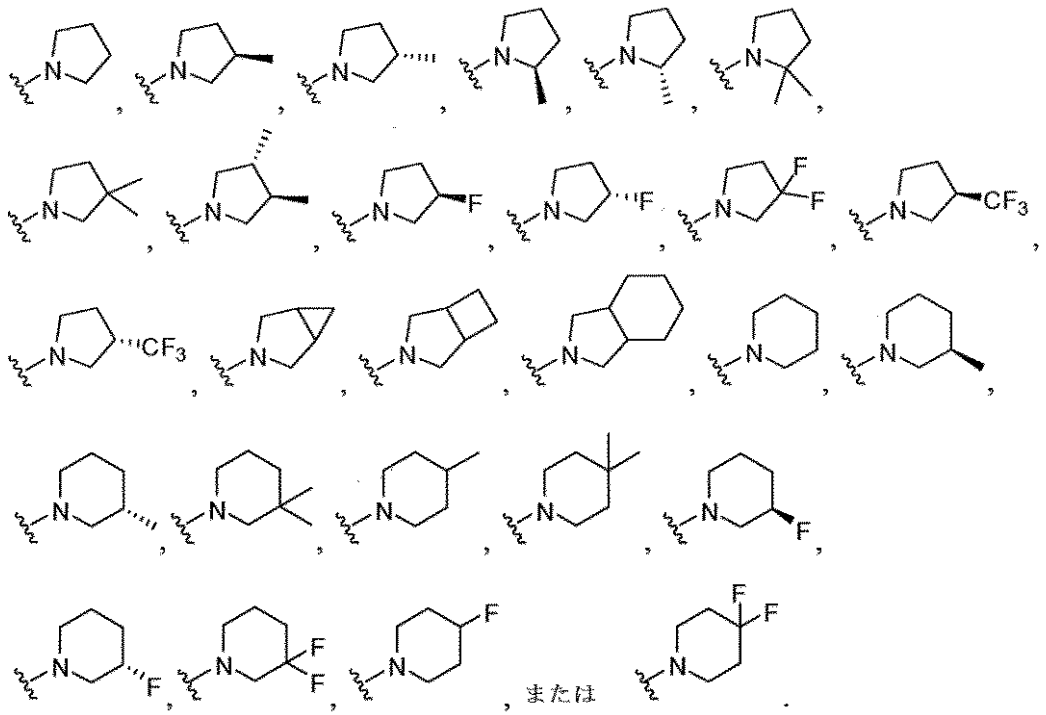
【００３４】
ここに、ｎは、０、１又は２であり、ｐは、０、１又は２である。
【００３５】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$であり、Ｙは－Ｏ－であり、Ｘは－Ｏ－であるためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【００３６】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のピロリジニルまたは置換または非置換のピペリジニルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【００３７】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$であり；Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、
【００３８】

【化６】

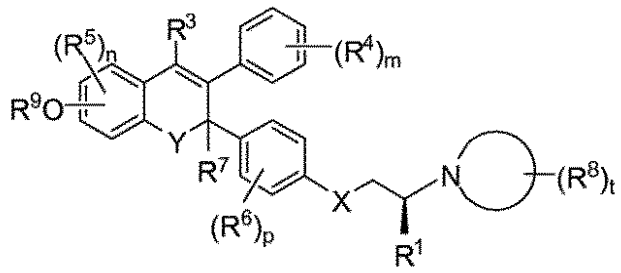


【００３９】
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ、Ｙは、－Ｏ－または－Ｓ－であり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）－である。
【００４０】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、
【００４１】

【化７】



【００４２】
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【００４３】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{9}は、Ｈであり、Ｙは－Ｏ－であり、Ｘは－Ｏ－である。
【００４４】
また、本明細書には、式（ＶＩ）の化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物が記載されている。
【００４５】
【化８】



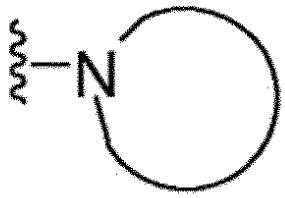
式 (VI)

【００４６】
ここに、Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｆ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキルであり、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキルであり；各Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、並びに置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ

^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシおよび置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され；各Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシおよび置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され；

【００４７】

【化９】



【００４８】

は、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり；Ｒ^{7}は、Ｈ又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、各Ｒ^{8}は、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシおよび置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択され；あるいは、１つのＲ^{8}が、５－員環、６－員環または７－員環を形成するためにＲ^{1}とＲ^{8}を結合し、介在する原子と共にＲ１と一緒に得られ；各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、及び－Ｃ１－Ｃ２アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；あるいは、各Ｒ１０は、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、及び－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、あるいは－ＮＲ^{11}－であり；Ｒ^{11}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６フルオロアルキル、または置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－であり、ｍは０、１、２、３又は４であり、ｎは０、１、２又は３であり、ｐは０、１、２、３又は４であり、ｔは、１、２、３又は４である。

【００４９】

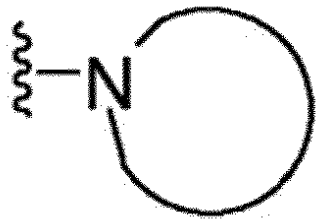
幾つかの実施形態において、R^1は、H又はC_1－C_4アルキルである。R^3は、C_1－C_4アルキル又はC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシ、およびC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^5は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシ、及びC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、及びC_1－C_4アルコキシから独立して選択され、R^7は、H又は－CH_3であり、Yは、－O－または－S－であり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－NH－又は－N（CH_3）－であり、pは、0、1、又は2である。

【００５０】

幾つかの実施形態において、各R^5は、H、F、Cl、－OH、－CH_3、－CF_3、－OCF_3及び－OCH_3から独立して選択され、各R^6は、H、F、Cl、－OH、－CH_3、－CF_3、－OCF_3および－OCH_3から独立して選択され；R^7はHであり、

【００５１】

【化１０】



【００５２】

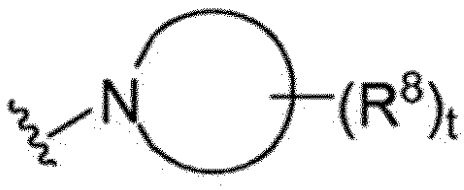
は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルフォリニル、ピペラジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、イソインドリニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、あるいはイソインドリルであり、各R^6は、F、Cl、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシ、及びC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択される。

【００５３】

幾つかの実施形態において、

【００５４】

【化１１】

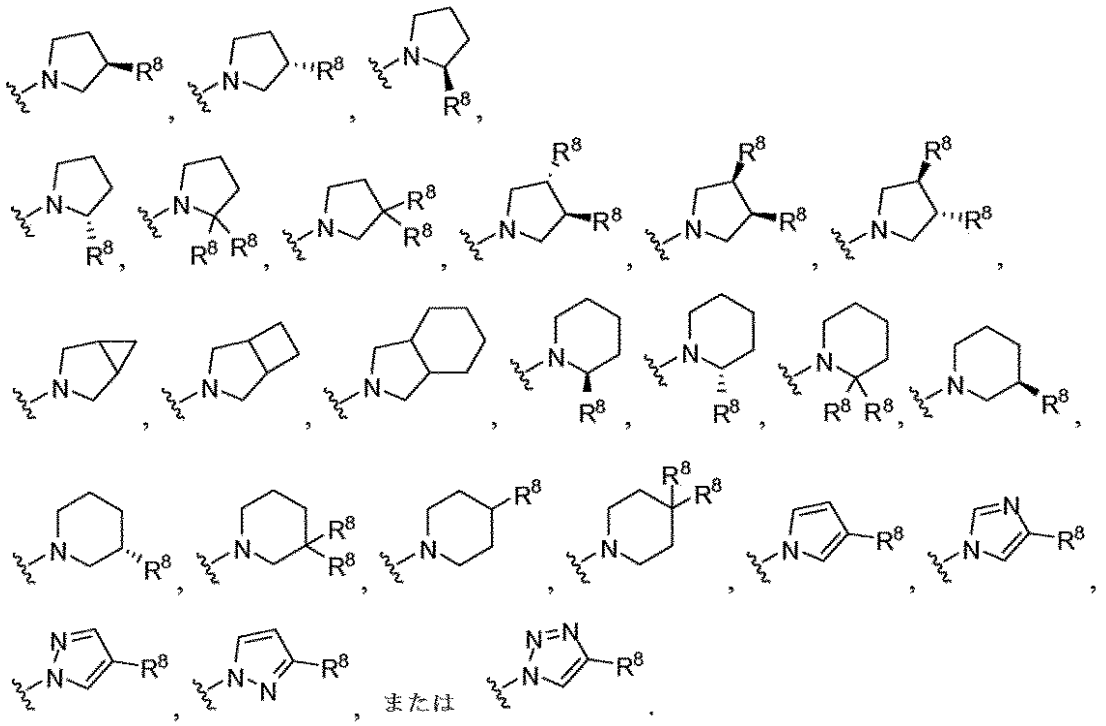


【００５５】

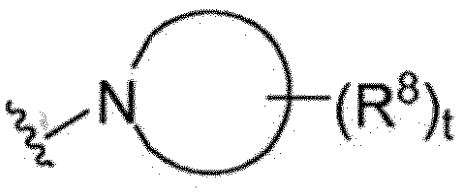
は、

【００５６】

【化１２】

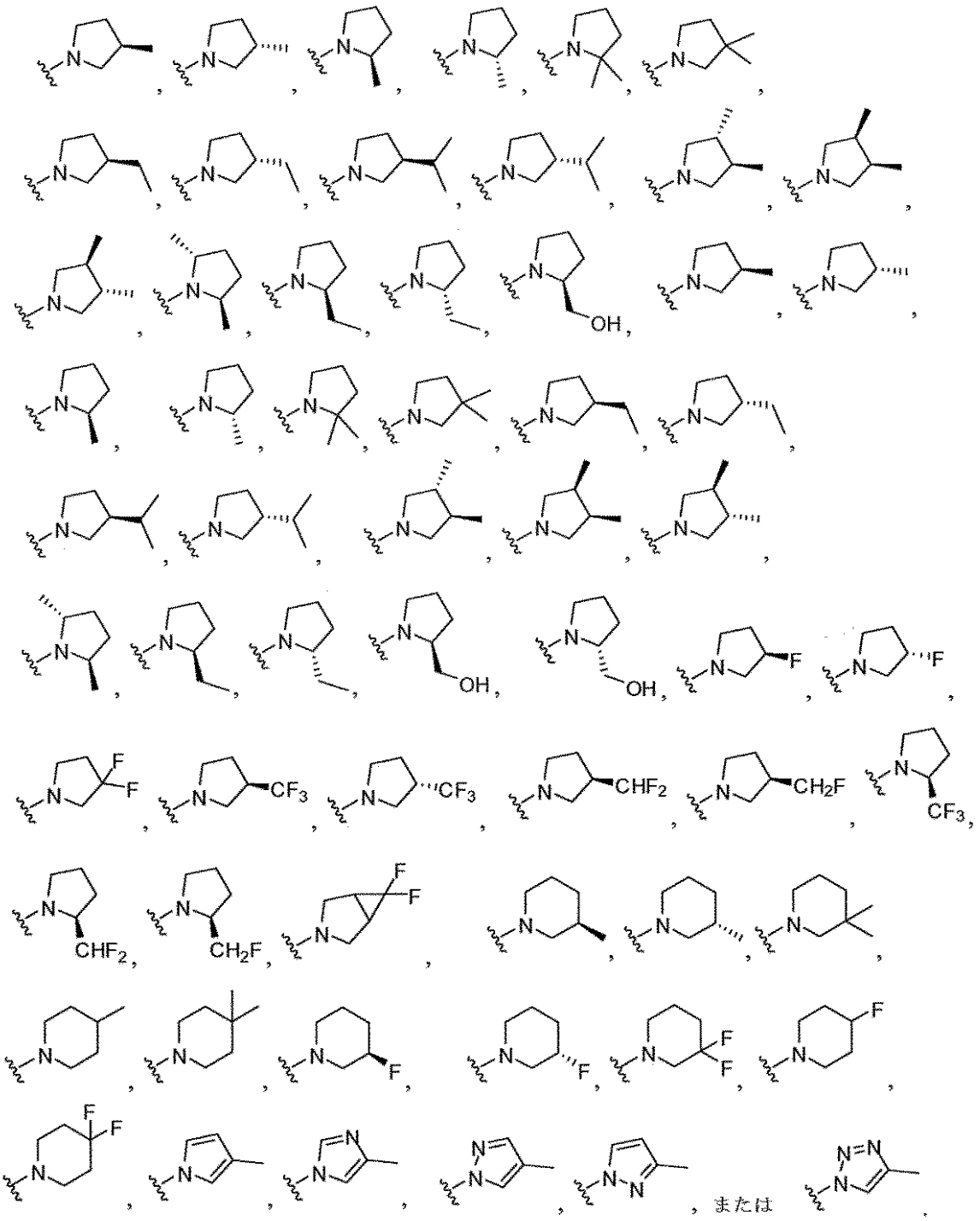


【００５７】
である。
【００５８】
幾つかの実施形態において、各Ｒ^{8}は、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、及び－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$及び－ＣＨ$_{2}$ＯＨから独立して選択される。
【００５９】
幾つかの実施形態において、
【００６０】
【化１３】



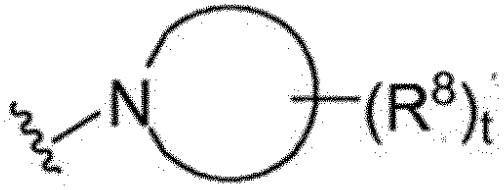
【００６１】
は、
【００６２】

【化１４】



【００６３】
である。
【００６４】
幾つかの実施形態において、
【００６５】

【化１５】

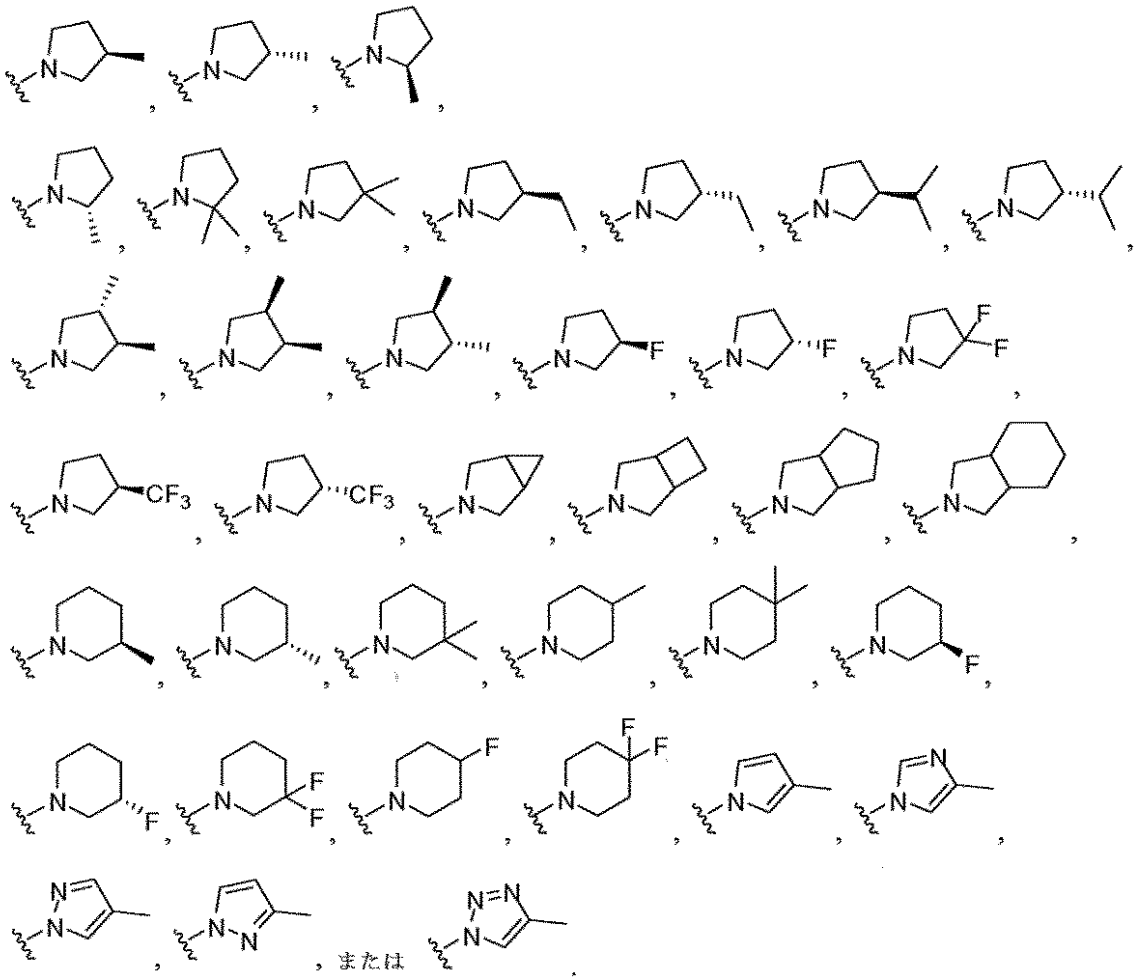


【００６６】

は、

【００６７】

【化１６】



【００６８】

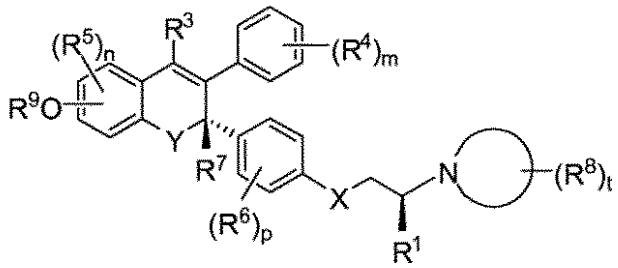
である。

【００６９】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＶＩＩ）の構造を有する：

【００７０】

【化１７】



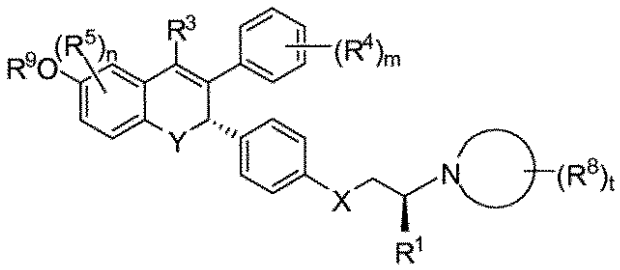
式 (VII).

【００７１】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ）の構造を有する：

【００７２】

【化１８】



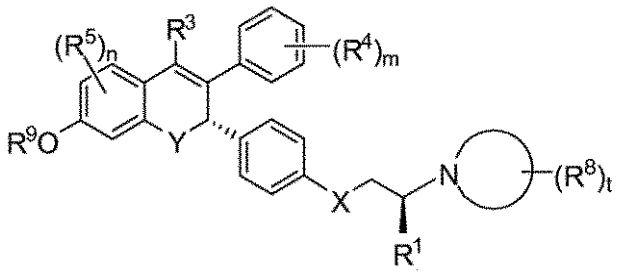
式 (VIII).

【００７３】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＩＸ）の構造を有する：

【００７４】

【化１９】



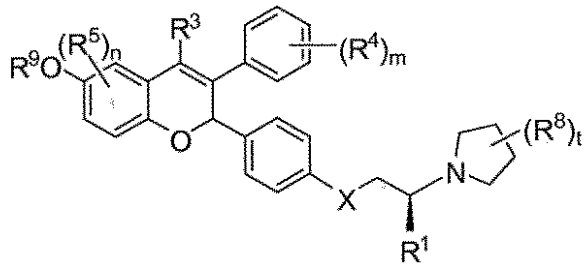
式 (IX).

【００７５】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、式（Ｘ）の構造を有する：

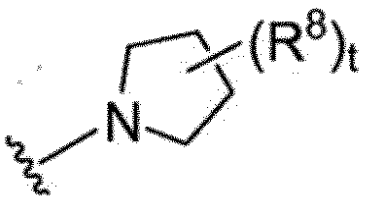
【００７６】

【化２０】

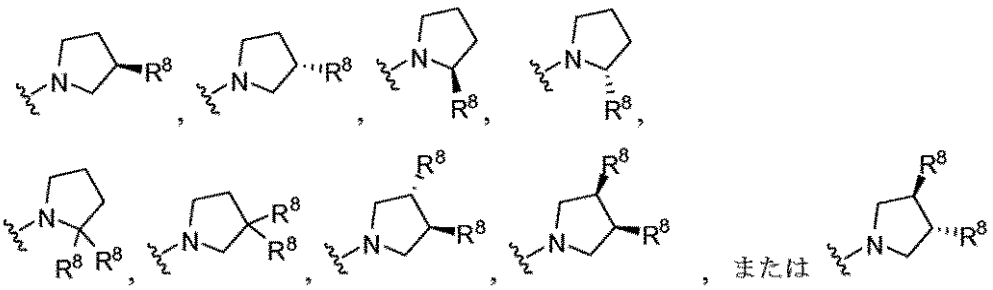


式 (X).

【００７７】
幾つかの実施形態において、
【００７８】
【化２１】

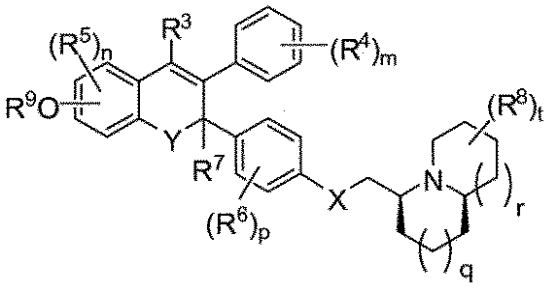


【００７９】
は、
【００８０】
【化２２】



【００８１】
であり、各Ｒ^{8}は、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$および－ＣＨ$_{2}$ＯＨから独立して選択される。
【００８２】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$であり；Ｒ^{9}は、Ｈであり、Ｘは－Ｏ－である。
【００８３】
また、本明細書には、式（ＩＸ）の化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物が記載され：
【００８４】

【化２３】



式(XI)

【００８５】

ここで、R^3は、H、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^5は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^{12}、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^6は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^{12}、－N（R^{13}）$_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、R^7は、H又はC_1－C_4アルキルであり、各R^8は、F、Cl、－CN、－OH、－OR^{12}、－N（R^{13}）$_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^9は、H、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OR^{10}、－C（＝O）NHR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヘテロアルキルおよびC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリールおよび置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され；あるいは、各R^{10}は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヘテロアルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリールおよび置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され；Yは、－O－、あるいは－S－であり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－NH－又は－N（C_1－C_6アルキル）－であり、mは、0、1、2、3又は4であり、nは、0、1、2又は3であり、pは、0、1、2、3又は4であり、qは、0、1、又は2であり、rは、0、1、又は2であり、tは、0、1、2、3又は4である。

【００８６】

幾つかの実施形態において、R^3は、CH_3、又は－CF_3であり、各R^5は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、及びC_1－C_4アルコキシから独立して選択され、各R^6は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、及びC_1－C_4アルコキシから独立して選択され、R^7はHであり、各R^8は、F、Cl、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、及びC_1－C_4アルコキシから独立して選択され、Yは－O－であり；Xは－O－であり；mは、0、1、又は2であり、nは、0、1、又は2であり、pは、0、1、又は2であり、tは、0、1、又は2である。

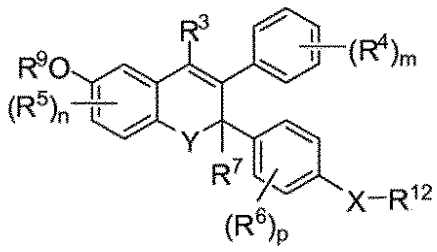
【００８７】

また、式（ＸＩＩ）の構造を有する化合物、薬学的に許容可能な塩、またはその溶媒和

物が記載されており：

【００８８】

【化２４】



式 (XII)

【００８９】

ここで、R^3は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^9、－SR^9、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）NHR^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換又は非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^5は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^9、－SR^9、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^9、－SR^9、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；R^7は、Ｈ又はC_1－C_4アルキルであり、各R^9は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）NHR^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ１－Ｃ２アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；あるいは、各R^{10}は、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；R^{12}は－ＬＮ$R^{2a}R^{2b}$であり、Ｌは置換または非置換のC_1－C_6アルキレンであり、ここで、Ｌが置換される場合、ＬはR^1と置換され、ここでR^1は、Ｆ、C_1－C_4アルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり、R^{2a}は、ＨあるいはR^{10}であり、R^{2b}は、Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）NHR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、またはR^{10}であり；または、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換の単

環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために、Ｎ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ；Ｙは－Ｏ－、－Ｓ－であるか、あるいは－ＮＲ^{11}－であり；Ｒ^{11}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、または置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－であり、ｍは、０、１、２、３、４又は５であり、ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１、２又は３である。

【００９０】

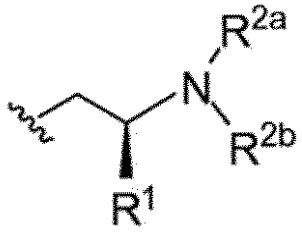
幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は、Ｈ、ＣＨ$_3$又はＣＦ$_3$であり、各Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され、各Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択され、Ｒ^{7}は、Ｈ又は－ＣＨ$_3$であり、Ｒ^{12}は－ＬＮＲ^{2a}Ｒ^{2b}であり、Ｌは置換または非置換のエチレンであり、ここで、Ｌが置換される場合、ＬはＲ^{1}に置換され、ここにＲ^{1}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆであり；Ｒ^{2a}は、ＨあるいはＲ^{10}であり、Ｒ^{2b}はＲ^{10}であるか；あるいは、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために、Ｎ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ；Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）－であり、ｍは、０、１、２又は３であり、ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは０または１である。

【００９１】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_3$であり、Ｒ^{7}はＨであり、
Ｒ^{12}は、

【００９２】

【化２５】



【００９３】

であり、Ｒ^{2a}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換又は非置換のアリール、または置換又は非置換のヘテロアリールであり、Ｒ^{2b}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換又は非置換のアリール、または置換又は非置換のヘテロアリールであるか、あるいは、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために、Ｎ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ；Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは－Ｏ－であり；Ｐは０である。

【００９４】

様々な変更に対する上述される基の任意の組み合わせは、本明細書で考慮される。本明細書を通じて、基及びそれらの置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために、当業者により選択される。

【００９５】

本明細書に開示された化合物は、エストロゲン受容体モジュレーターである。幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、エストロゲン受容体に対して高い特異性を有し、望ましくは、組織選択的な薬理活性を有している。望ましくは、組織選択的な薬理活性は、限定されないが、乳腺細胞にＥＲアンタゴニスト活性を含むが、子宮の細胞のＥＲアゴニスト活性を含まない。幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、無視できるか、あるいは最小のエストロゲン受容体アゴニスト活性を有する完全なエストロゲン受容体アンタゴニスト活性を示すエストロゲン受容体ディグレーダーである。

【００９６】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、最小或いは無視できるエストロゲン受容体アゴニスト活性を有する。

【００９７】

幾つかの実施形態において、本明細書には、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物の活性代謝物、互変異性体、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグから選択された化合物が提示される。

【００９８】

また、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩の治療上効果的な量の化合物を含む医薬組成物が記載されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、また、少なくとも一つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与または局所性投与のために調剤される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、懸濁液、ゲル、分散、懸濁液、溶液、乳濁液、軟膏またはローション剤である。

【００９９】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、さらに次のものから選択された１つ以上の追加の治療上活性を有する薬剤を含む：すなわち、コルチコステロイド、抗嘔吐性の薬剤、鎮痛薬、抗癌剤、抗炎症薬、キナーゼ・阻害剤、抗体、ＨＳＰ９０阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、ポリＡＤＰリボース・ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤およびアロマターゼ阻害剤である。

【０１００】

幾つかの実施形態では、本明細書に、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩を、エストロゲンに敏感、エストロゲン受容体を介した若しくはエストロゲン受容体に依存する疾患または疾病を有するヒトに投与する工程を含む方法が提示されている。幾つかの実施形態では、ヒトは、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩以外の治療上付加的な１以上の活性剤が投与されている。幾つかの実施形態では、当該方法は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩以外の治療上付加的な活性剤の１つ以上を投与することをさらに含む。

【０１０１】
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩以外の１つ以上の治療上付加的な活性剤は、次のものから選択される：すなわち、コルチコステロイド、抗嘔吐性の薬剤、鎮痛薬、抗癌剤、抗炎症薬、キナーゼ・阻害剤、抗体、ＨＳＰ９０阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤およびアロマターゼ阻害剤である。
【０１０２】
本明細書に記載された医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、頬側、局所、直腸、経皮投与経路を含むが、これらに限定されない種々の方法によって、哺乳動物に投与される。本明細書に記載された医薬製剤は、水性液体分散、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、固体の剤形、散剤、即時放出製剤、徐放製剤、速溶解製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出性製剤、拡張放出製剤、拍動性の放出製剤、多重微粒子製剤、および即時混合・徐放製剤を含むが、これらに限定されない。
【０１０３】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が経口投与される。
【０１０４】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が全身投与される。
【０１０５】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が静脈内投与される。
【０１０６】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が皮下投与される。
【０１０７】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が局所投与される。そのような実施形態で、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩は、溶液、懸濁液、ローション剤、ペースト、シャンプー、スクラブ、ラブ、スミア（ｓｍｅａｒ）、医療用スティック、医療用包帯、鎮痛剤、クリーム剤または軟膏剤など様々な局所的に投与可能な組成物に調剤される。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が、哺乳動物の皮膚に局所投与される。
【０１０８】
別の態様において、疾患、障害または疾病を処置するための薬剤の製造において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が使用され、エストロゲン受容体の活性が疾患または疾病の病理学及び／又は症状に寄与する。一態様において、疾患又は疾病は、本明細書において特定された疾病または疾患のいずれかである。

【０１０９】
前述の態様いずれかにおける、さらなる実施形態であって、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩の効果的な量は次のとおりである：すなわち、（ａ）哺乳動物に全身投与される；及び／又は（ｂ）哺乳動物に経口投与される；及び／又は（ｃ）哺乳動物に静脈内投与される；及び／又は（ｄ）哺乳動物に注射によって投与される；及び／又は（ｅ）哺乳動物に局所投与される；及び／又は（ｆ）哺乳動物に非全身的または局所的に投与される。
【０１１０】
前述の態様のいずれかにおける、効果的な量の化合物の単一の投与を含む、さらなる実施形態であって、（ｉ）化合物が一回投与される、（ｉｉ）化合物が、１日にわたって複数回哺乳動物に投与される、（ｉｉｉ）断続的に、又は（ｉｖ）継続的に投与される、さらなる実施形態を含む。
【０１１１】
前述の態様のいずれかにおける、効果的な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態であって、（ｉ）単一の投与量で、化合物が連続的または間欠的に投与され、（ｉｉ）複数回投与の間隔が、６時間毎であり、（ｉｉｉ）化合物が、８時間毎に哺乳動物に投与され、（ｉｖ）化合物が、１２時間毎に哺乳動物に投与され、（ｖ）化合物が、２４時間毎に哺乳動物に投与されるさらなる実施形態を含む。さらなる実施形態又は代替的な実施形態において、前述の方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、又は投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投薬は、再開される。一実施形態において、休薬期間の長さは、２日から１年と変化する。
【０１１２】
また、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の構造を有する化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩を有する構造をもつ少なくとも１つの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるＥＲ活性を減じる方法が提供される。いくつかの実施形態において、前記方法は、哺乳動物における、乳腺細胞、肺細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜の細胞若しくは子宮の細胞中のＥＲ活性化を減少させる工程を含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、哺乳動物における、乳腺細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜の細胞若しくは子宮の細胞中のＥＲ活性を減少させる工程を含む。幾つかの実施形態において、哺乳動物におけるＥＲ活性化を減少させる方法は、エストロゲンの哺乳動物中のエストロゲン受容体との結合を減少する工程を含む。幾つかの実施形態では、哺乳動物中のＥＲ活性化を減少させる方法は、哺乳動物中のＥＲ濃度を減少させることを含む。
【０１１３】
一態様において、エストロゲンに敏感、エストロゲン受容体を介した若しくはエストロゲン受容体に依存する疾患または疾病を処置する薬剤の製造における式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が使用される。幾つかの実施形態において、疾患または疾病は、乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌または子宮癌である。幾つかの実施形態において、疾患または疾病は、結膜炎である。
【０１１４】
本明細書に開示された幾つかの場合において、エストロゲンに敏感、エストロゲン受容体を介した若しくはエストロゲン受容体に依存する疾患または疾病の処置若しくは予防において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩が使用される。幾つかの実施形態において、疾患また

は疾病は、結膜炎が本明細書記載される。
【０１１５】
本明細書に開示された実施例のいずれにおいて、哺乳動物は、ヒトである。
【０１１６】
幾つかの実施形態において、本明細書に提供された化合物は、エストロゲン受容体の活性化を軽減、低減または取り除くために使用される。
【０１１７】
製品が提供され、当該製品は、包装材料、当該包装材料の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、若しくはその組成物；前記化合物、薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグまたはその薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいはその組成物を示す標識であって、エストロゲン受容体の効果を低減、軽減または取り除くため、若しくはエストロゲン受容体の活性の減少または除去から利益を得る疾病または疾患の１つ以上の症状の予防または改善のために使用されることを示すラベルを含む。
【０１１８】
本明細書に記載された、化合物、方法及び組成物の他の目的、特徴及び利点は、後述する詳細な説明から明らかとなる。しかし、詳細な説明と具体的な例は、具体的な実施形態を示しているが、本開示の精神及び範囲内での様々な変更及び修正が、この詳細な説明から当業者に明白となるため、例示の目的としてのみ与えられることを理解されたい。
【発明を実施するための形態】
【０１１９】
エストロゲン受容体アルファ（ＥＲ－α；ＮＲ３Ａ１）およびエストロゲン受容体ベータ（ＥＲ－β；ＮＲ３Ａ２）は、ステロイドホルモン受容体であり、それは大きな核受容体スーパーファミリーである。核受容体は、一般のモジュール構造を共有し、それは最小限にＤＮＡ結合ドメイン（ＤＢＤ）およびリガンド結合領域（ＬＢＤ）を含む。ステロイドホルモン受容体は、リガンドに規制された転写因子として作用する、可溶性の細胞内のタンパク質である。脊椎動物は５つの密接に関連するステロイドホルモン受容体（エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体、鉱質コルチコイド受容体）を含んでおり、それは広い範囲の生殖の活性、代謝の活性および発展的な活性を規制する。ＥＲの活性は、１７β－エストラジオールおよびエストロンを含む内因性のエストロゲンの結合によって制御される。
【０１２０】
ＥＲ－α遺伝子は６ｑ２５．１に位置付けられ、５９５ＡＡタンパク質をコード化する。ＥＲ－β遺伝子は染色体１４ｑ２３．３上で存在し、５３０ＡＡタンパク質を生成する。しかしながら、選択的スプライシングと翻訳の開始部位により、これらの遺伝子の各々は複数のアイソフォームを生じさせることができる。ＤＮＡ結合ドメイン（Ｃドメインと呼ばれる）およびリガンド結合領域（Ｅドメイン）に加えて、これらの受容体は、Ｎ末端（Ａ／Ｂ）ドメイン、Ｃ及びＥのドメインを連結するヒンジ（Ｄ）ドメインおよびＣ末端延長（Ｆドメイン）（Ｇｒｏｎｅｍｅｙｅｒ及びＬａｕｄｅｔ著；Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｒｏｆｉｌｅ ２：１１７３－１３０８頁、１９９５年）を含んでいる。ＥＲ－αおよびＥＲ－βのＣ及びＥのドメインは完全に保存されている（それぞれ９５％および５５％のアミノ酸同一性）が、Ａ／Ｂドメイン、Ｄドメインおよびドメインの保護は乏しい（３０％未満のアミノ酸同一性）。両方の受容体は、女性の生殖管の調整および発達において関係するだけでなく、中枢神経系、心臓血管系および骨代謝に様々な役割を果たす。
【０１２１】
ステロイドホルモン受容体のリガンド結合ポケット（ｐｏｃｋｅｔ）は、リガンド結合領域内に深く埋められている。結合に際して、リガンドはこのドメインの疎水性コアの一部になる。従って、ほとんどのステロイドホルモン受容体はホルモンの欠如で不安定であり、ホルモン結合能力を維持するために、Ｈｓｐ９０などシャペロン（ｃｈａｐｅｒｏｎ

）からの支援を要求する。Ｈｓｐ９０との相互作用は、また、これらの受容体の核転位を制御する。リガンド結合は受容体を安定させ、シャペロンを解放し、様々な受容体ドメイン間の相互作用を変更し、これらの受容体が核へ移動させることを可能にし、ＤＮＡを結合し、複合体および転写の機構を改造するクロマチンとの相互作用に関与するタンパク質相互作用表面を改造する、連続する構造変化を開始する。ＥＲは、Ｈｓｐ９０と相互作用することができるが、この相互作用はホルモン結合に必要ではなく、細胞のコンテキスト（ｃｏｎｔｅｘｔ）に依存する、ａｐｏ－ＥＲは、細胞質及び核の両方であり得る。生物物理学の研究は、リガンド結合ではなくＤＮＡ結合が受容体の安定性に寄与することを示した（Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄら著、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　４０：６６４６－６６５２頁、２００１年）。

【０１２２】

ＥＲは、ＤＮＡと、エストロゲン反応成分（ＥＲＥ）（古典的な経路）と呼ばれる特異的なＤＮＡ塩基配列モチーフと直接的に結合すること、あるいはタンパク質タンパク質相互作用（古典でない経路）を介して間接的に結合することのいずれかによって、相互に作用することができる（Ｗｅｌｂｏｒｅｎら著、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ　Ｃａｎｃｅｒ　１６：１０７３－１０８９頁、２００９年）。古典でない経路では、ＥＲは、ＳＰ－１、ＡＰ－１およびＮＦ－κＢを含む他の転写因子に対する範囲に示された。これらの相互作用が、ＥＲが細胞増殖と分化を規制する能力において再生の役割を果たしているようである。

【０１２３】

ＥＲ　ＤＮＡ相互作用の両方の型は、それぞれのＥＲ－ＥＲＥ複合体によって補充される、転写のコレギュレーターに依存する遺伝子活性化または抑制に結果として生じ得る（Ｋｌｉｎｇｅ著、Ｓｔｅｒｏｉｄ　６５：２２７－２５１頁、２０００年）。コレギュレーターの補充は、主として２つのタンパク質相互作用表面である、ＡＦ２およびＡＦ１によって媒介される。ＡＦ２はＥＲ　Ｅ－ドメインに位置し、その形態は、リガンドによって直接規制される（Ｂｒｚｏｚｏｗｓｋｉら著、Ｎａｔｕｒｅ　３８９：７５３－７５８頁、１９９７年）。完全アンタゴニストは、補活性化因子の補充を促進するように見えるが、弱いアゴニストおよびアンタゴニストは、抑制補体の結合を促進する。ＡＦ１を有するタンパク質の調整は、それほど充分には理解されないが、セリン・リン酸化によって制御することができる（ＷａｒｄおよびＷｅｉｇｅｌ著、Ｂｉｏｆａｃｔｏｒｓ　３５：５２８－５３６頁、２００９年）。関係するリン酸化部位（Ｓ１１８）のうちの１つは、タモキシフェンなどアンタゴニストの存在下でＥＲの転写活性を制御するように見え、再生、乳癌の処置における重要な役割を果たす。完全アンタゴニストは、特定の形態のＥＲを阻止するように見えるが、弱いアゴニストは、細胞依存の仕方でコレギュレーターのレパートリーの細胞依存の違いがＥＲの活性を調節することを可能にするので、異なる形態間の平衡ではＥＲを維持する傾向がある（Ｔａｍｒａｚｉら著、Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．　１７：２５９３－２６０２頁、２００３年）。ＤＮＡを有するＥＲの相互作用は動的で、限定されないが、プロテアソームによるＥＲの分解を含む（Ｒｅｉｄら著、Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　１１：６９５－７０７頁、２００３年）。リガンドを有するＥＲの分解は、利用可能な抗ホルモン治療に対してエストロゲンに敏感な及び／又はエストロゲンに抵抗する疾病または疾患に魅力的な治療方策を与える。

【０１２４】

ＥＲシグナル伝達は、胸、子宮内膜の排卵および肥厚を含む女性生殖器の発達および維持には重大である。ＥＲシグナル伝達は、また骨量、脂質代謝、癌などにおける役割を有する。乳癌の約７０％はＥＲ－α（ＥＲ－α陽性）を発現し、成長と生存用エストロゲンに依存する。他の癌も、例えば卵巣癌および子宮内膜癌の成長と生存のためにＥＲ－αシグナル伝達に依存すると思われる。ＥＲ－αアンタゴニスト・タモキシフェンは閉経前及び閉経後の女性の両方での初期の高度なＥＲ－α陽性の乳癌を処置するために使用された。フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（商標））はステロイドベースのＥＲアンタゴニストであるが、女性の乳癌を処置するために使用され、タモキシフェンによる治療にもか

かわらず進行した。ステロイド及び非ステロイドのアロマターゼ阻害剤もヒトの癌を処置するために使用される。幾つかの実施形態において、ステロイド及び非ステロイドのアロマターゼ阻害剤は、癌におけるＥＲ依存の成長を遮断するので、閉経後の女性でのアンドロステンジオンおよびテストステロンからエストロゲンの生成をその結果として遮断する。これらの抗ホルモンの薬剤に加えて、進行性のＥＲ陽性乳癌は、例えば、アントラサイクリン、プラチン（ｐｌａｔｉｎｓ）、タキサンなどの様々な他の化学療法により、特定の症例において処置される。いくつかの症例には、ＥＲＢ－Ｂ／ＨＥＲ２チロシン・キナーゼ受容体の遺伝子の増幅を保護するＥＲ陽性乳癌が、単クローン抗体トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））または小分子ｐａｎ－ＥＲＢ－Ｂ阻害剤・ラパチニブにより処置される。抗ホルモンの化学療法の治療および小分子および抗体に基づいたこの一組の標的治療にもかかわらず、ＥＲ－αの陽性の胸を持った多くの女性が進行性の転移性疾患にかかり、新しい治療を必要としている。重要なことには、存在について進歩する大多数のＥＲ陽性腫瘍、抗ホルモン、と同様に、また、他の治療は成長と生存のためにＥＲ－αに依存するままであると思われる。したがって、転移性疾患と獲得抵抗性の設定の中に活性を有している、新しいＥＲ－αを標的とする薬剤の必要性がある。１つの態様では、本明細書に記載されているのは選択的エストロゲンレセプター修飾因子（ＳＥＲＭ）である化合物である。特異的な実施形態では、本明細書に記載されているＳＥＲＭは選択的なエストロゲン受容体ディグレーダー（ＳＥＲＤ）である。幾つかの実施形態では、細胞に基づいたアッセイにおいて、本明細書に記載されている化合物は、安定状態ＥＲ－αレベル（すなわちＥＲ分解）の減少を結果として生じ、エストロゲンに敏感な疾病または疾患及び／又は抗ホルモン療法に対する耐性を発達させた疾病または疾患の治療に役立つ。

【０１２５】

乳癌の進行および進展におけるＥＲ－αの中心的な役割を与えられたので、本明細書に記載された化合物は、単独で、またはＩＧＦ１Ｒ、ＥＧＦＲ、ｅｒＢ－Ｂ２および３、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ軸、ＨＳＰ９０、ＰＡＲＰまたはヒストンのデアセチラーゼを標的とするものを非限定的に含む乳癌中の他の決定経路を調節することができる他の薬剤との組み合わせにより乳癌の処置に有用である。

【０１２６】

乳癌の進行および進展におけるＥＲ－αの中心的な役割を与えられたので、本明細書に記載された化合物は、単独で、またはアロマターゼ阻害剤、アントラサイクリン、ナイトロジェンマスタード・アルキル化剤、プラチン（ｐｌａｔｉｎｓ）、タキサンを非限定的に含む乳癌の処置に使用される他の薬剤と組み合わせて、乳癌の処置に有用である。乳癌を処置するために使用される例示的な薬剤は、限定されないが、パクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、シクロホスファミド、エピルビシン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、トラスツズマブ、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、タモキシフェン、ドセタキセル、トレミフェン、ビノレルビン、カペシタビン、イクサベピロン並びに本明細書に記載されている他のものを含む。

【０１２７】

ＥＲ関連の疾患または疾病はＥＲ－α機能障害を含み、癌（骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣および子宮癌）、中枢神経系（ＣＮＳ）欠陥（アルコール中毒、偏頭痛）、心臓血管系欠陥（大動脈瘤、心筋梗塞、大動脈弁硬化症、循環器疾患、冠動脈疾患、高血圧に対する感受性）、血液のシステム欠陥（深部静脈血栓症）、免疫と炎症疾患（グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変）、感染症（Ｂ型肝炎、慢性肝炎）に対する感受性、代謝障害（骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症、神経性の欠陥（アルツハイマー病、パーキンソン病、偏頭痛、回転性めまい）、精神医学の欠陥（神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、認知症、大うつ病、精神病）および生殖の欠陥（初経、子宮内膜症、不妊の年齢）に関係する。

【０１２８】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物における、エストロ

ゲン受容体に依存した、あるいは、エストロゲン受容体を媒介した疾患または疾病の処置に使用される。

【０１２９】

幾つかの実施形態では、エストロゲン受容体に依存した、あるいはエストロゲン受容体を媒介した疾病又は疾患は、癌、中枢神経系（ＣＮＳ）欠陥、心臓血管系欠陥、血液のシステム欠陥、免疫と炎症疾患、感染に対する感受性、代謝障害、神経性の欠陥、精神医学の欠陥および生殖の欠陥から選択される。

【０１３０】

幾つかの実施形態では、エストロゲン受容体に依存した、あるいはエストロゲン受容体を媒介した疾病又は疾患は、骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、アルコール中毒、偏頭痛、大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、循環器疾患、冠動脈疾患、高血圧、深部静脈血栓症、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変に対する感受性、Ｂ型肝炎、慢性肝炎、骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症、アルツハイマー病、パーキンソン病、偏頭痛、回転性めまい、神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、認知症、大うつ病、精神病、初経の年齢、子宮内膜症および不妊から選択される。

【０１３１】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物の癌を処置するために使用される。幾つかの実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌または子宮癌である。幾つかの実施形態では、癌は、乳癌、肺がん、卵巣癌、体癌、前立腺癌、および、子宮癌からされる。幾つかの実施形態では、癌は、乳がんである。幾つかの実施形態において、癌は、ホルモン依存性癌に関係するである。幾つかの実施形態において、癌は、エストロゲン受容体依存性癌である。幾つかの実施形態において、癌は、エストロゲンに関係する皮膚癌である癌。いくつかの実施形態において、癌は、エストロゲンに敏感な癌である。幾つかの実施形態では、癌は、抗ホルモンの処置に耐性を有する。幾つかの実施形態では、癌は、抗ホルモンの処置に耐性を有する、エストロゲンに敏感な癌またはエストロゲン受容体依存の癌である。幾つかの実施形態では、抗ホルモンの処置に耐性を有する、ホルモンに敏感な癌又はホルモン受容体依存性癌である。幾つかの実施形態において、抗ホルモンの治療は、タモキシフェン、フルベストラント、ステロイドのアロマターゼ阻害剤、そして非ステロイドのアロマターゼ阻害剤に耐性を有するものから選択された少なくとも１つの薬剤による処置を含む。

【０１３２】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、抗エストロゲン治療後の疾患進行を持った閉経後の女性におけるホルモン受容体の陽性の転移性乳癌を処置するために使用される。

【０１３３】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物における胸または生殖管のホルモン依存性の良性または悪性の疾患を処置するために使用される。幾つかの実施形態では、良性または悪性の患は乳がんである。

【０１３４】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載された任意の方法に使用される化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーであり；エストロゲン受容体アンタゴニストであり；最小の、或いは無視できるエストロゲン受容体アゴニスト活性を有しているか；又はそれらの組み合わせである。

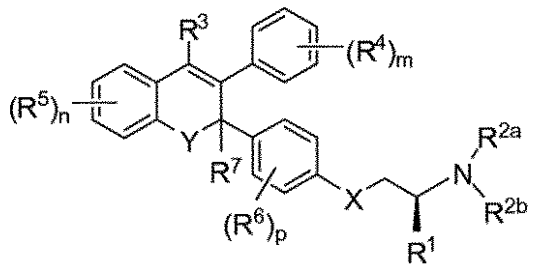
【０１３５】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物による治療法は、哺乳動物に対して放射線療法を施すことを含む処置レジメンを含む。

【０１３６】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物による治療法は、手術前又は手術後に当該化合物を投与する工程を含む。

【０１３７】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物による治療法は、哺乳動物に少なくとも１つの追加の抗癌剤を投与する工程を含む。
【０１３８】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は哺乳動物の癌を処置するために使用され、ここで、哺乳動物は化学療法未治療である。
【０１３９】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は哺乳動物の癌を処置するために使用され、ここで哺乳動物は少なくとも１つの抗癌剤と癌の治療を受けている。一実施形態において、癌は、ホルモン難治性癌である。
【０１４０】
〈化合物〉
その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物及び薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物は、エストロゲン受容体モジュレーターである。特異的な実施形態において、本明細書に記載の化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。特異的な実施形態において、本明細書に記載の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。特異的な実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、最小のエストロゲン受容体アゴニスト活性、あるいはエストロゲン受容体アゴニスト活性のないエストロゲン受容体ディグレーダーおよびエストロゲン受容体アンタゴニストである。
【０１４１】
幾つかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は次のものを示すエストロゲン受容体ディグレーダーおよびエストロゲン受容体アンタゴニストである：すなわち、エストロゲン受容体アゴニズムはない；及び／又は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頚部癌細胞系に対する抗増殖の活性；及び／又は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、頚部の細胞系に対するインビトロでの抗増殖の最大効果的性；及び／又は、ヒトの子宮内膜（イシカワ）細胞系における最小のアゴニズム；及び／又は、ヒトの子宮内膜（イシカワ）細胞系においてアゴニズムはない；及び／又は未熟なラットのインビボでの子宮のアッセイにおける逆アゴニズム；未熟なラット中の及び／又は逆の闘争性、インビボの子宮のアッセイ；及び／又は異種移植片中のインビボの乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頚部癌細胞系における抗腫瘍活性、又はこれらの癌の他の齧歯類モデルにおける抗腫瘍活性。
【０１４２】
一態様において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は代謝物質若しくはプロドラッグが提供される：
【０１４３】
【化２６】



式(I)

【０１４４】
ここで、R^1はＦ、C_1－C_6アルキルまたはC_1－C_6フルオロアルキルである；R^{2a}はＨまたはR^{10}から選択される；R^{2b}は、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^{10}$または$R^{10}$から選択され；また

は、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するためにN原子に付けられてN原子と一緒に得られ；R^3は、H、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OH、－C（＝O）OR^{10}、－C（＝O）NHR^{10}、－C（＝O）N（R^{10}）$_2$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6アルコキシ、置換又は非置換のヘテロアルキルから独立して選択され；各R^5は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；R^7は、H又はC_1－C_4アルキルであり、各R^9は、H、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OR^{10}、－C（＝O）NHR^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC１－C６ヘテロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、－C_1－C_2アルキレン－（置換又は非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン（置換または非置換のアリール）、及び－C_1－C_2アルキレン（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され、又はR^{10}は、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル、置換又は非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換又は非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換又は非置換のアリール）、及び－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；Yは－O－、－S－、あるいは－NR^{11}－であり；R^{11}は、H、－C（＝O）R^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキルまたは置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルであり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－NH－又は－N（C_1－C_6アルキル）－であり、mは、０、１、２、３、４又は５であり、nは、０、１、２、３又は４であり、pは、０、１、２、３又は４である。

【０１４５】

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、挙げられる代替物のサブセットの中から選択される。例えば、幾つかの実施形態では、R^1は、F、C_1－C_4アルキル、またはC_1－C_4フルオロアルキルである。他の実施形態において、R^1は、C_1－C_4アルキル又はC_1－C_4フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、R^1は、－CH_3、－CH_2CH_3、－CF_3又は－CH_2CF_3である。

【０１４６】

幾つかの実施形態では、R^3は、H、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、R^3は、H、ハロゲンC_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、またはC_1－C_4

ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態において、R^3は、C_1－C_4アルキル、又はC_1－C_4フルオロアルキルである。幾つかの実施形態では、R^3はC_1－C_4アルキルである。幾つかの実施形態では、R^3はC_1－C_4フルオロアルキルである。幾つかの実施形態では、R^3はC_3－C_6シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、R^3はHである。幾つかの実施形態では、R^3はハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^1は、H、ハロゲン、－CH_3、－CH_2CH_3、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－CF_3または－CH_2CF_3である。幾つかの実施形態において、R^1は、H、ハロゲン、CH_3、シクロプロピル、シクロブチル、又は－CF_3である。幾つかの実施形態において、R^1は、－CH_3、シクロプロピル、シクロブチル、または－CF_3である。幾つかの実施形態において、R^1は、－CH_3である。幾つかの実施形態において、R^1は、－CF_3である。幾つかの実施形態において、R^1は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。幾つかの実施形態において、R^1は、シクロプロピル又はシクロブチルである。

【０１４７】

幾つかの実施形態において、R^7は、H又は－CH_3である。幾つかの実施形態において、R^7は、Hである。

【０１４８】

幾つかの実施形態では、各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－$S(=O)_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択される。

【０１４９】

幾つかの実施形態において、nは、０、１、２、３又は４である。幾つかの実施形態において、nは、０、１、２又は３である。幾つかの実施形態において、nは、０、１、又は２である。幾つかの実施形態において、nは、０または１である。幾つかの実施形態において、nは、１、２、３又は４である。幾つかの実施形態において、nは、１、２又は３である。幾つかの実施形態において、nは、１又は２である。幾つかの実施形態において、nは、１、２、３または４であり、かつ少なくとも１つのR^5は－OHまたは－OR^9である。幾つかの実施形態において、nは、１、２または３であり、かつ少なくとも１つのR^5は－OHである。幾つかの実施形態において、nは、１または２であり、かつ少なくとも１つのR^5は－OHである。

【０１５０】

幾つかの実施形態において、pは、０、１、２、３又は４である。幾つかの実施形態において、pは、０、１、２または３である。幾つかの実施形態において、pは、０、１又は２である。幾つかの実施形態において、pは、０又は１である。幾つかの実施形態において、pは、０である。

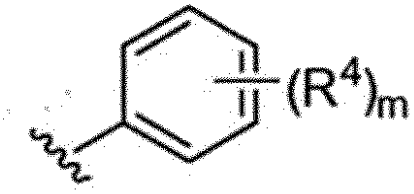
【０１５１】

幾つかの実施形態において、mは、０、１、２、３、４又は５である。幾つかの実施形態において、mは、０、１、２、３又は４である。幾つかの実施形態において、mは、０、１、２又は３である。幾つかの実施形態において、mは、０、１又は２である。

【０１５２】

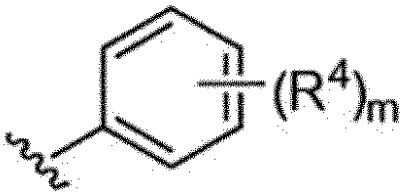
幾つかの実施形態において、mは、０又は１である。幾つかの実施形態において、mは、０、１、２、３、４または５である。幾つかの実施形態において、各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－$S(=O)_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R^4は、ハロゲン、－CN、－OH、－$S(=O)_2CH_3$、－$S(=O)_2CH_2CH_3$、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CHCH_2$、－C≡CH、－CF_3、－CH_2OH、－OCF_3、－OCH_3または－OCH_2CH_3から独立して

選択される。
【０１５３】
幾つかの実施形態では、
【０１５４】
【化２７】

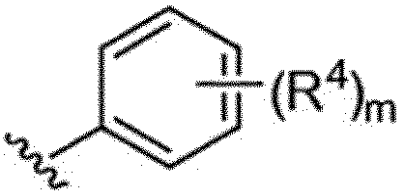


【０１５５】
は、フェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２，３－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２－ブロモフェニル、３－ブロモフェニル、４－ブロモフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－エチルフェニル、３－エチルフェニル、４－エチルフェニル、２－エテニルフェニル、３－エテニルフェニル、４－エテニルフェニル、２－エチニルフェニル、３－エチニルフェニル、４－エチニルフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－フルオロ－４－メトキシフェニル、２－シアノフェニル、３－シアノフェニル、４－シアノフェニル、２－フルオロ－３－クロロフェニル、２－フルオロ－４－クロロフェニル、２－フルオロ－５－クロロフェニル、２－フルオロ－６－クロロフェニル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－６－フルオロフェニル、２－メチル－３－クロロフェニル、２－メチル－４－クロロフェニル、２－メチル－５－クロロフェニル、２－メチル－６－クロロフェニル、２－メチル－３－フルオロフェニル、２－メチル－４－フルオロフェニル、２－メチル－５－フルオロフェニル、２－メチル－６－フルオロフェニル、３－メチル－４－フルオロフェニル、２－トリフルオロメチル－３－クロロフェニル、２－トリフルオロメチル－４－クロロフェニル、２－トリフルオロメチル－５－クロロフェニル、２－トリフルオロメチル－６－クロロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル、３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル、４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル、４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル、３－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル、２－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル、２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル、２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル、３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル、４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル、３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル、２，４－ジフルオロ－３－ヒドロキシフェニル、３，４－ジフルオロ－５－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）フェニル、２－ヒドロキシメチルフェニル、３－ヒドロキシメチルフェニル、４－ヒドロキシメチルフェニル、２－メチルスルホニルフェニル、３－メチルスルホニルフェニル、あるいは４－メチルスルホニルフェニルである。
【０１５６】
幾つかの実施形態において、
【０１５７】

【化２８】

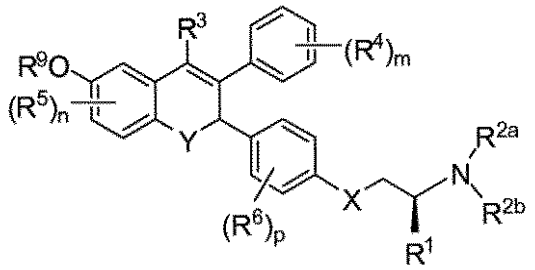


【０１５８】
は、３－ヒドロキシフェニルである。
幾つかの実施形態において、
【０１５９】
【化２９】



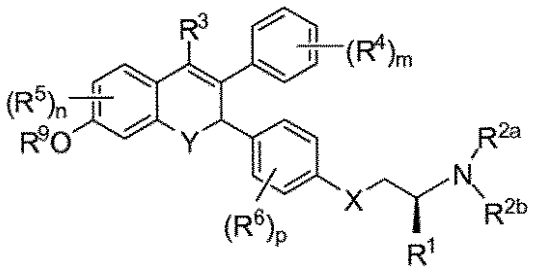
【０１６０】
は、４－ヒドロキシフェニルである。
【０１６１】
幾つかの実施形態において、R^1は、C_1－C_4アルキルであり；R^2は、H又は－CH_3であり；R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロアリールを形成するためにN原子に付けられてN原子と一緒に得られ；R^3は、C_1－C_4アルキル又はC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－$S(=O)_2R^{10}$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^5は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、H、ハロゲン、－CN、－OH、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択され、Yは－O－、あるいは－S－である。
【０１６２】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）化合物は式（ＩＩ）の構造を有する：
【０１６３】

【化３０】



式 (II)

【０１６４】
ここで、Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）－であり；各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから独立して選択され；各Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３および－ＯＣＨ３から独立して選択され；ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１又は２である。
【０１６５】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）化合物は式（ＩＩＩ）の構造を有する：
【０１６６】
【化３１】



式 (III)

【０１６７】
ここで、Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ$_3$）－であり；各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され；各Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$および－ＯＣＨ$_3$から独立して選択され；ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１又は２である。
【０１６８】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}はＮ原子と一緒に得られ、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}はＮ原子に付けられて、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の二環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成する。
【０１６９】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキルまたは置換または非置換の単環式のヘテロアリールを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【０１７０】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ。
【０１７１】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換ま

または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のモルフォリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、置換または非置換の７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル、置換または非置換のオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、置換または非置換のオクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、置換または非置換のイソインドリニル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のイミダゾリルまたは置換または非置換のイソインドリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７２】

幾つかの実施形態では、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のモルフォリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、置換または非置換の３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、置換または非置換のオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、置換または非置換のイソインドリニル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のイミダゾリルまたは置換または非置換のイソインドリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７３】

幾つかの実施形態では、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル基、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のアゼパニル、置換または非置換のピラゾリル基、置換または非置換のトリアゾリル基、置換または非置換のピロリル基、あるいは置換または非置換のイミダゾリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７４】

幾つかの実施形態では、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル基、置換または非置換のピペリジニルまたは置換または非置換のアゼパニルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７５】

幾つかの実施形態では、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換のピロリジニル基、または置換または非置換のピペリジニルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７６】

幾つかの実施形態では、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換のピラゾリル基、置換または非置換のトリアゾリル基、置換または非置換のピロリル基または置換または非置換のイミダゾリルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１７７】

幾つかの実施形態において、R^{1}は、－CH_3であり；R^{3}は－CH_3または－CF_3であり；R^{2a}とR^{2b}はＮ原子と一緒に得られ、Ｎ原子と一緒に得られて、形態置換または非置換のピロリジニルまたは置換または非置換のピペリジニルを形成する。

【０１７８】

幾つかの実施形態において、Ｙは、－Ｏ－又は－Ｓ－である。幾つかの実施形態において、Ｙは、－Ｏ－である。

【０１７９】

幾つかの実施形態では、Ｘは－Ｏ－、－Ｓ－、－CH_2、－ＮＨ－あるいは－Ｎ（CH_3）－である。幾つかの実施形態において、Ｘは、－Ｏ－である。

【０１８０】

幾つかの実施形態において、R^{2a}及びR^{2b}はＮ原子と一緒に得られ、R^{2a}及びＲ

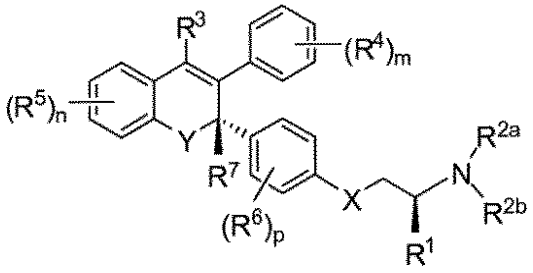
^{2b}はＮ原子に付けられて、置換または非置換のピロリジニルを形成する。

【０１８１】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）の構造を有する：

【０１８２】

【化３２】



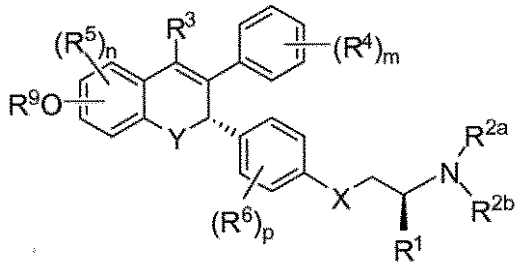
式 (IV).

【０１８３】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）の構造を有する：

【０１８４】

【化３３】



式 (V)

【０１８５】

ここに、ｎは、０、１又は２であり、ｐは、０、１又は２である。

【０１８６】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{3}$であり；Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、置換または非置換のヘテロシクロアルキルを形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ；Ｒ^{3}は－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$であり；Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは－Ｏ－である。

【０１８７】

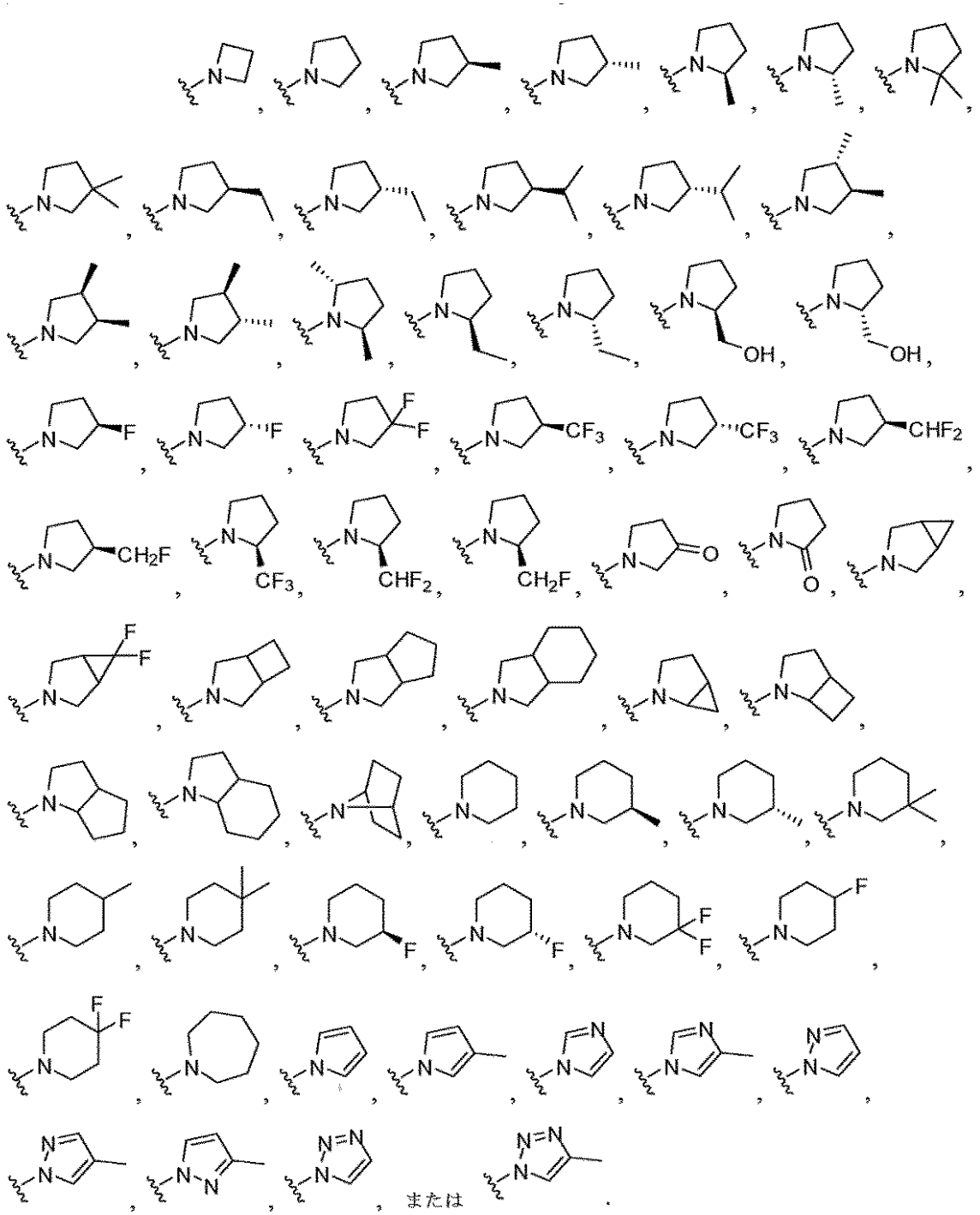
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は置換又は非置換のピロリジニル基または置換又は非置換のピリジニルである。

【０１８８】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、

【０１８９】

【化３４】



【０１９０】

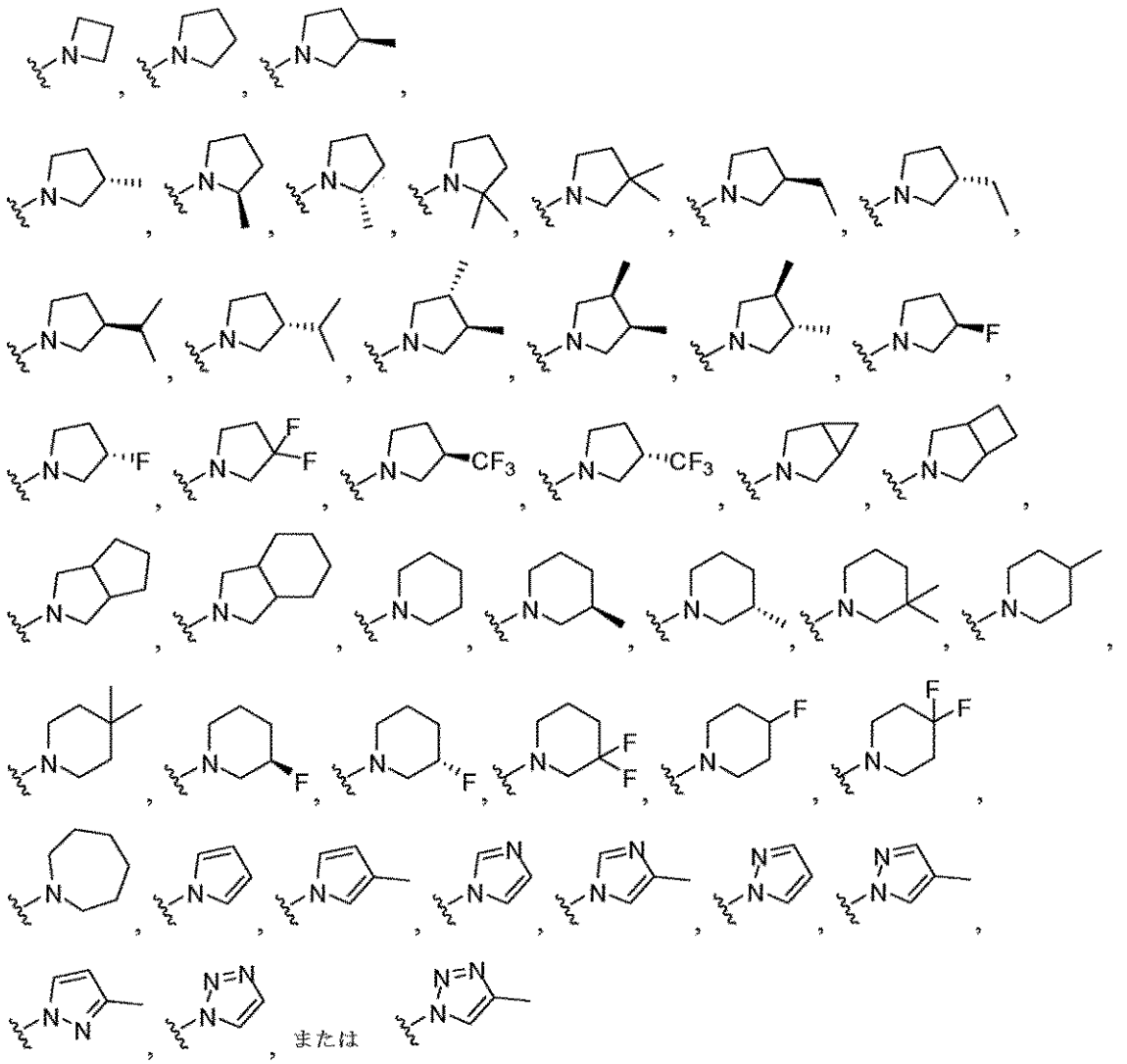
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０１９１】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＦ$_{3}$であり、Ｒ$^{2\,a}$及びＲ$^{2\,b}$は、

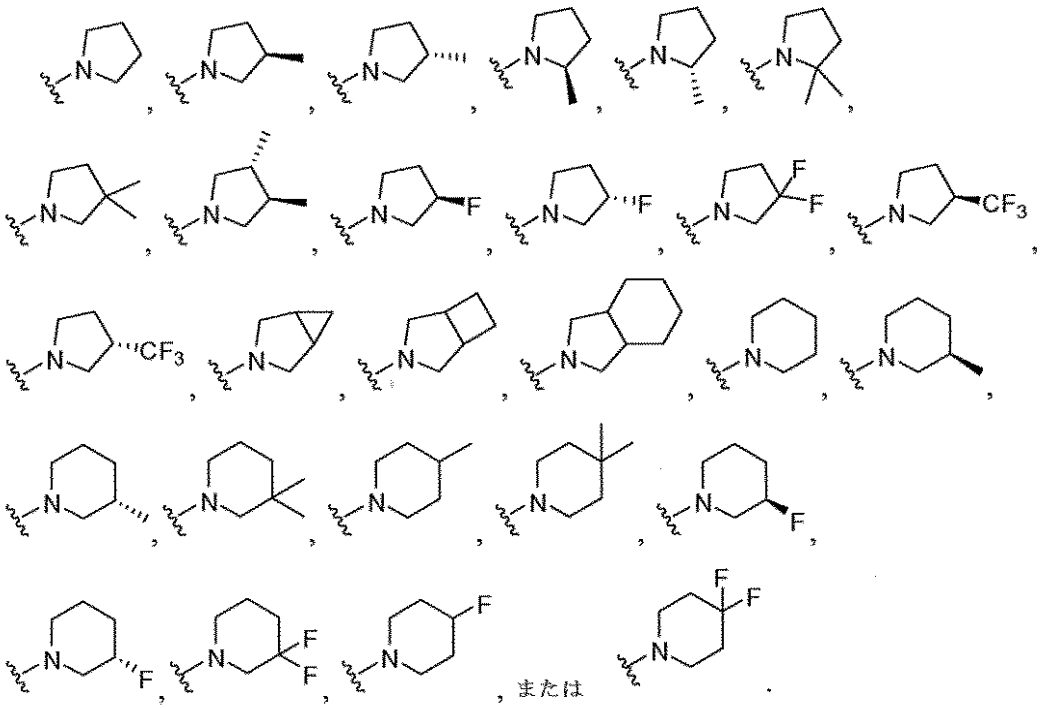
【０１９２】

【化３５】

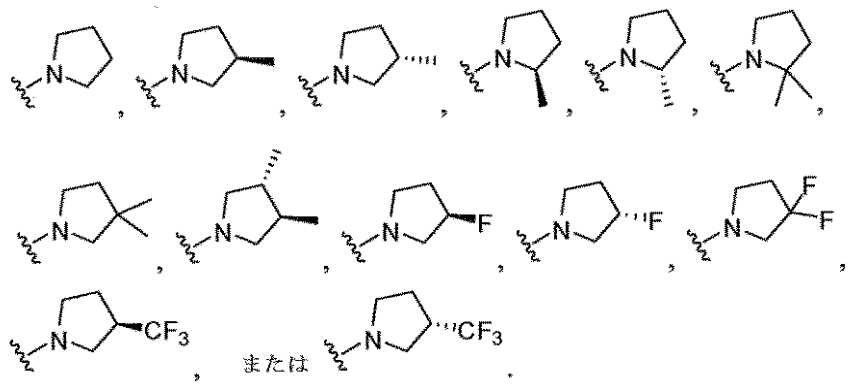


【０１９３】
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られ、Ｙは、－Ｏ－または－Ｓ－であり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－又は－Ｎ（ＣＨ３）－である。
【０１９４】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、
【０１９５】

【化３６】

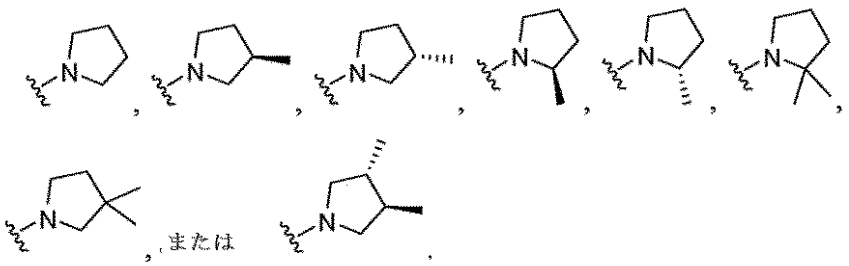


【０１９６】
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【０１９７】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、
【０１９８】
【化３７】



【０１９９】
を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。
【０２００】
幾つかの実施形態では、Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、
【０２０１】

【化３８】



【０２０２】

を形成するためにＮ原子に付けられてＮ原子と一緒に得られる。

【０２０３】

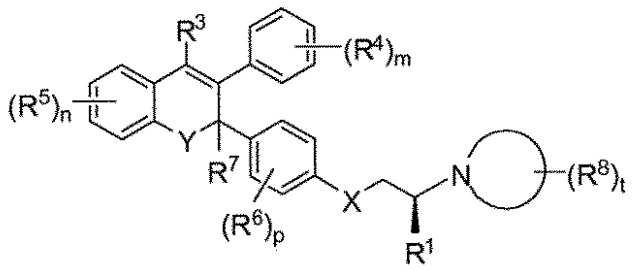
幾つかの実施形態において、R^9は、Ｈであり、Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは－Ｏ－である。

【０２０４】

また、式（ＸＩＩＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、若しくは溶媒和物が記載されている：

【０２０５】

【化３９】



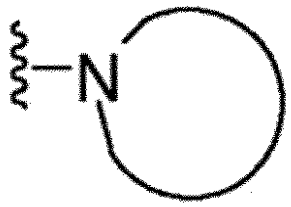
式 (XIII)

【０２０６】

ここに、R^1は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、又はC_1－C_4フルオロアルキルであり、R^3は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6アルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^5は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシおよび置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；R^7は、Ｈ又はC_1－C_4アルキルであり、

【０２０７】

【化４０】



【０２０８】

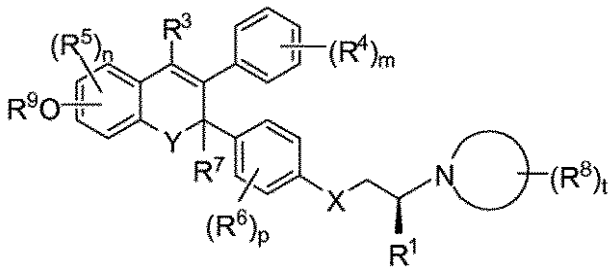
は、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり；各R^8は、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシおよび置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され；あるいは、１つのＲ^{8}が、Ｒ^{1}にＲ^{8}をつなぐ、介在する原子と共にＲ^{1}と一緒に得られて、５－員環、６－員環または７－員環を形成し、各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、及び－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され、あるいは、各Ｒ^{10}は、置換又は非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のアリール）及び－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され、Ｙは－Ｏ－、－Ｓ－、あるいは－ＮＲ^{11}－であり；Ｒ^{11}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキルまたは置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－Ｎ－又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－であり、ｍは、０、１、２、３又は４であり、ｎは、０、１、２、３又は４であり、ｐは、０、１、２、３又は４であり、ｔは、１、２、３又は４である。

【０２０９】

幾つかの実施形態では、式（ＸＩＩＩ）の化合物は式（ＶＩ）の構造、薬学的に許容可能な塩、またはその溶媒和物を有する：

【０２１０】

【化４１】



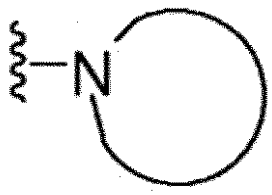
式 (VI)

【０２１１】

ここに、R^1は、Ｈ、Ｆ、C_1－C_4アルキル又はC_1－C_4フルオロアルキルであり、R^3は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキルまたはC_1－C_4フルオロアルキルであり、各R^4は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換又は非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換又は非置換のフルオロアルコキシ、置換又は非置換のC_1－C_6アルコキシ、及び置換又は非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^5は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；R^7は、Ｈ又はC_1－C_4アルキルであり、

【０２１２】

【化４２】



【０２１３】

は、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり；各R^8は、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；あるいは、１つのR^8が、R^1にR^8を結合する介在する原子と共にＲ１と一緒に得られて、５－員環、６－員環または７－員環を形成し；各R^9は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリ

ール、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のアリール）及び－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；各R^{10}は、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のアリール）、及び－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；Yは－O－、－S－、あるいは－NR^{11}－であり；R^{11}は、H、－C（＝O）R^{10}、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、または置換または非置換のC_1－C_6ヘテロシクロアルキルであり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－NH－又は－N（C_1－C_6アルキル）－であり、mは、0、1、2、3又は4であり、nは、0、1、2又は3であり、pは、0、1、2、3又は4であり、tは、1、2、3又は4である。

【0214】

幾つかの実施形態では、各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_1－C_6フルオロアルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、および置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択される。

【0215】

幾つかの実施形態において、R^1は、H又はC_1－C_4アルキルであり；R^3は、C_1－C_4アルキル又はC_1－C_4フルオロアルキルであり；各R^4は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシおよびC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^5は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシ、及びC_1及びC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択され、各R^6は、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、及びC_1－C_4アルコキシから独立して選択され、R_7は、H又は－CH_3であり、Yは、OまたはSであり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－N－又は－N（CH_3）－であり、pは、0、1又は2である。

【0216】

幾つかの実施形態において、各R^5は、H、F、Cl、－OH、－CH_3、－CF_3、－OCF_3及び－OCH_3から独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R_5は、H、F、Cl、OH、－CH_3、及び－CF_3から独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R^5は、H、F、Cl、－CH_3及びCF_3から独立して選択される。

【0217】

幾つかの実施形態において、各R^6は、H、F、Cl、－OH、－CH_3、－CF_3、－OCF_3及び－CH_3から独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R^6は、H、F、Cl、OH、－CH_3、及び－CF_3から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各R^6は、Hである。

【0218】

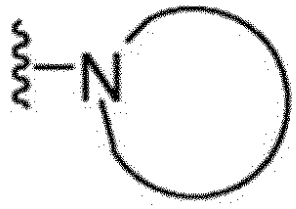
幾つかの実施形態において、pは、0、1又は2である。幾つかの実施形態において、pは0または1である。幾つかの実施形態において、pは0である。

【0219】

幾つかの実施形態において、Ｒ２はＨである。各Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$および－ＯＣＨ$_{3}$から独立して選択され；各Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$および－ＯＣＨ$_{3}$から独立して選択され；

【０２２０】

【化４３】



【０２２１】

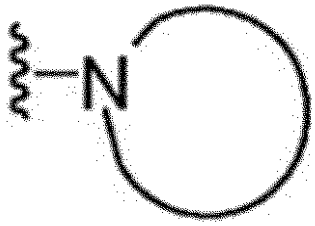
は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルフォリニル、ピペラジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、イソインドリニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリルまたはイソインドリルである。

【０２２２】

幾つかの実施形態において、

【０２２３】

【化４４】

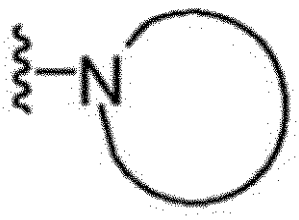


【０２２４】

は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルフォリニル、ピペラジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル基、オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドリル基、イソインドリニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリルまたはイソインドリル基である。幾つかの実施形態では、

【０２２５】

【化４５】



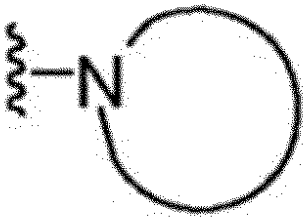
【０２２６】

は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、モルフォリニルまたはピ

ペラジニルである。幾つかの実施形態では、

【０２２７】

【化４６】

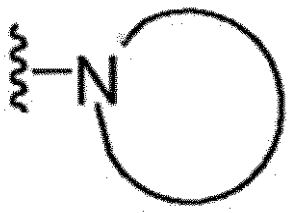


【０２２８】

は、ピロリジニルまたはピペリジニルである。いくつかの実施形態において、

【０２２９】

【化４７】



【０２３０】

は、ピロリジニルである。

【０２３１】

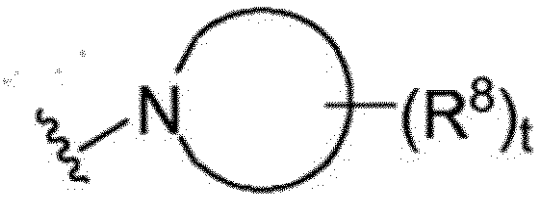
いくつかの実施形態において、各R^6は、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4アルコキシ、またはC_1－C_4ヘテロアルキルから独立して選択される。

【０２３２】

幾つかの実施形態において、

【０２３３】

【化４８】

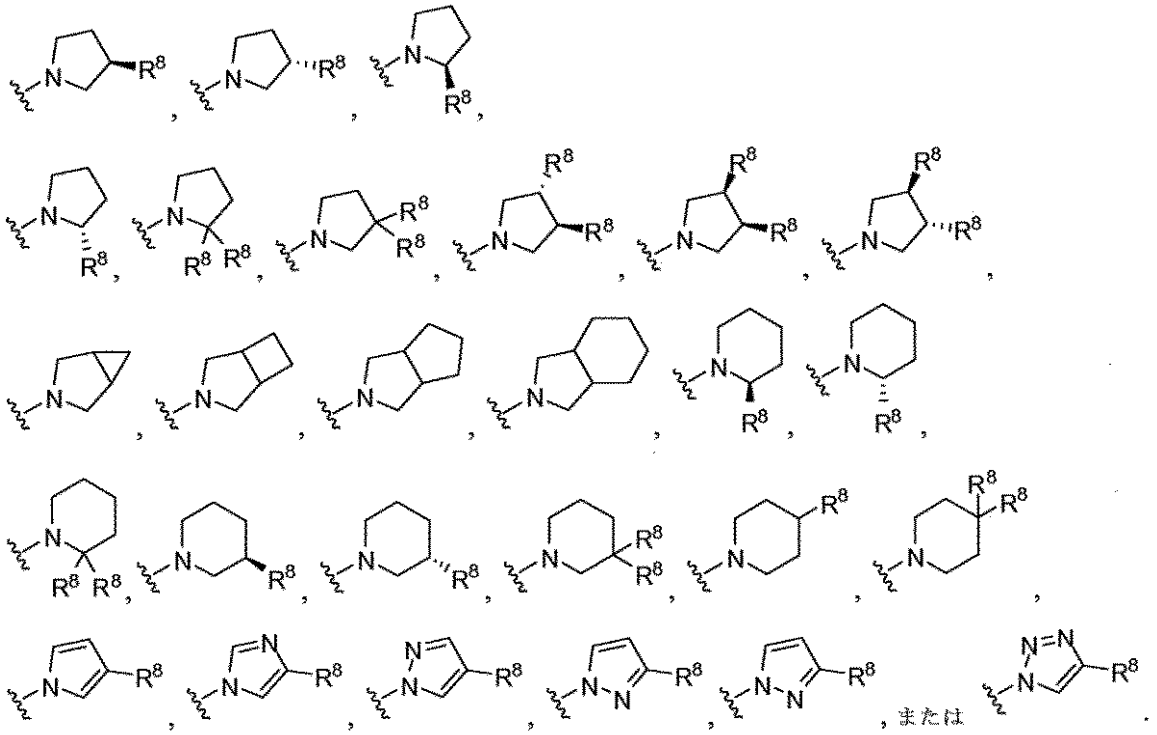


【０２３４】

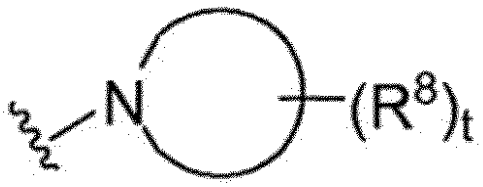
は、

【０２３５】

【化４９】

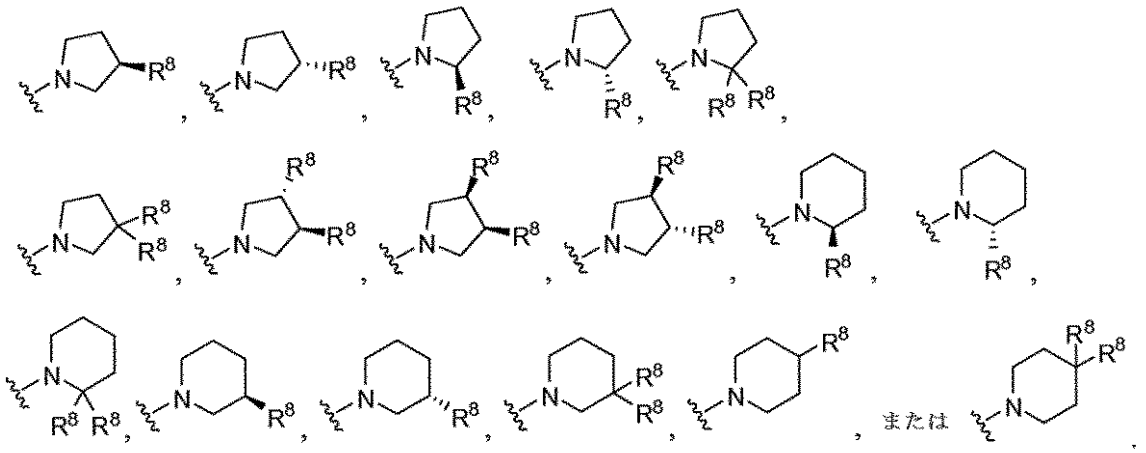


【０２３６】
である。
【０２３７】
幾つかの実施形態において、
【０２３８】
【化５０】

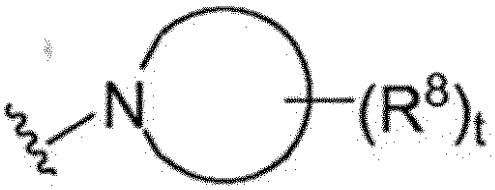


【０２３９】
は、
【０２４０】

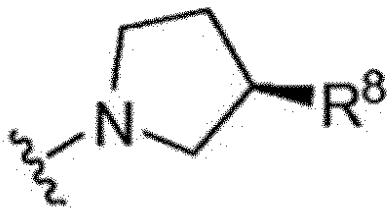
【化５１】



【０２４１】
である。
【０２４２】
幾つかの実施形態において、
【０２４３】
【化５２】

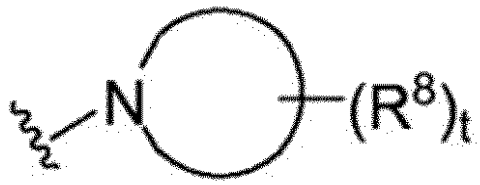


【０２４４】
は、
【０２４５】
【化５３】



【０２４６】
である。
【０２４７】
幾つかの実施形態において、各R^8は、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、CH_3、CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$及び－CH_2OHから独立して選択される。幾つかの実施形態において、R^8は、－CH_3である。
【０２４８】
幾つかの実施形態において、
【０２４９】

【化５４】

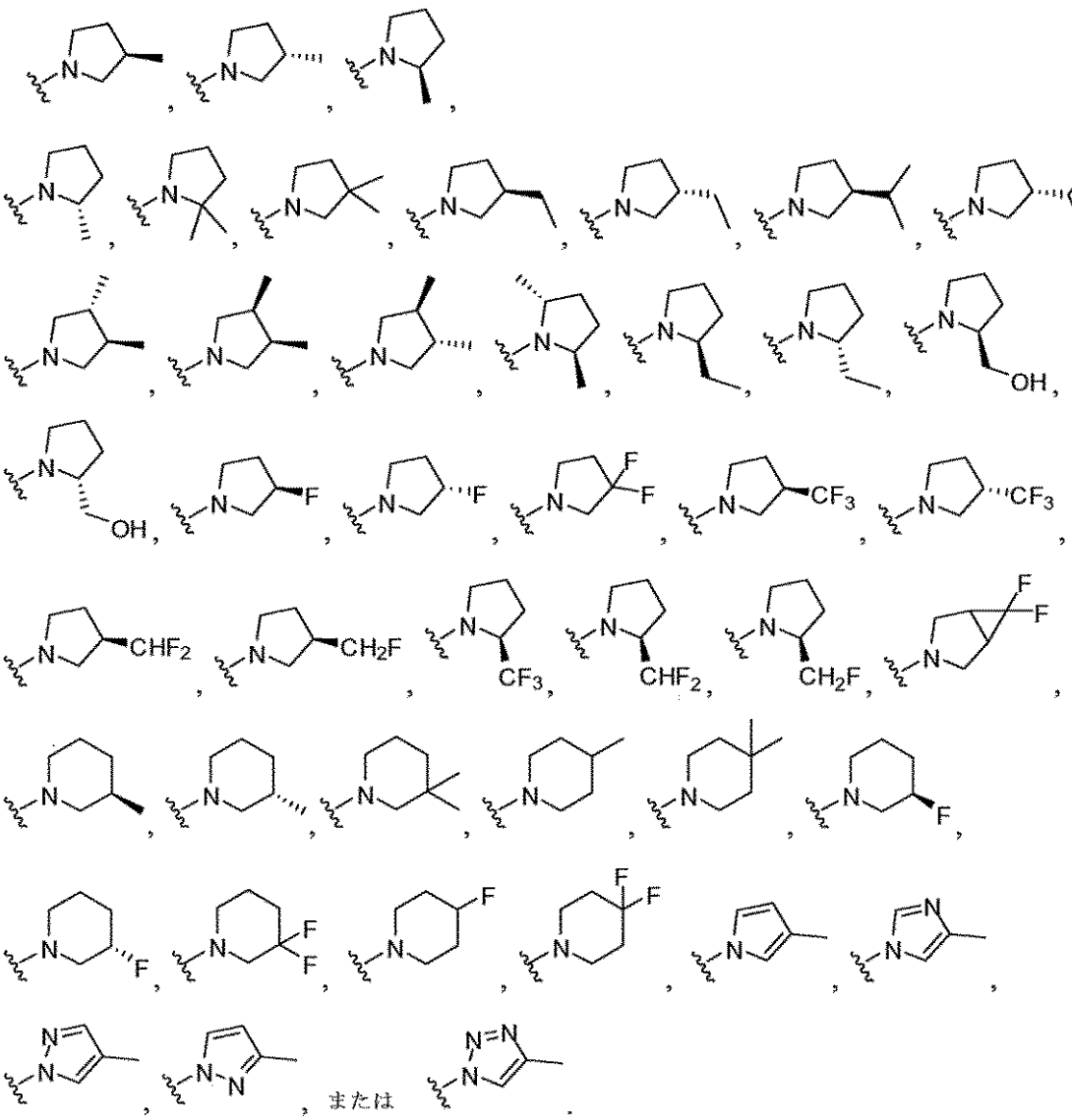


【０２５０】

は、

【０２５１】

【化５５】



【０２５２】

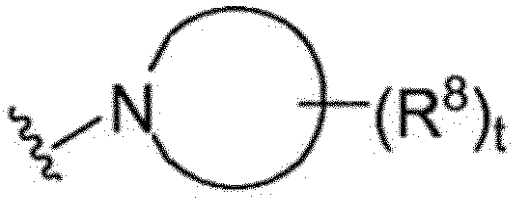
である。

【０２５３】

幾つかの実施形態において、

【０２５４】

【化５６】

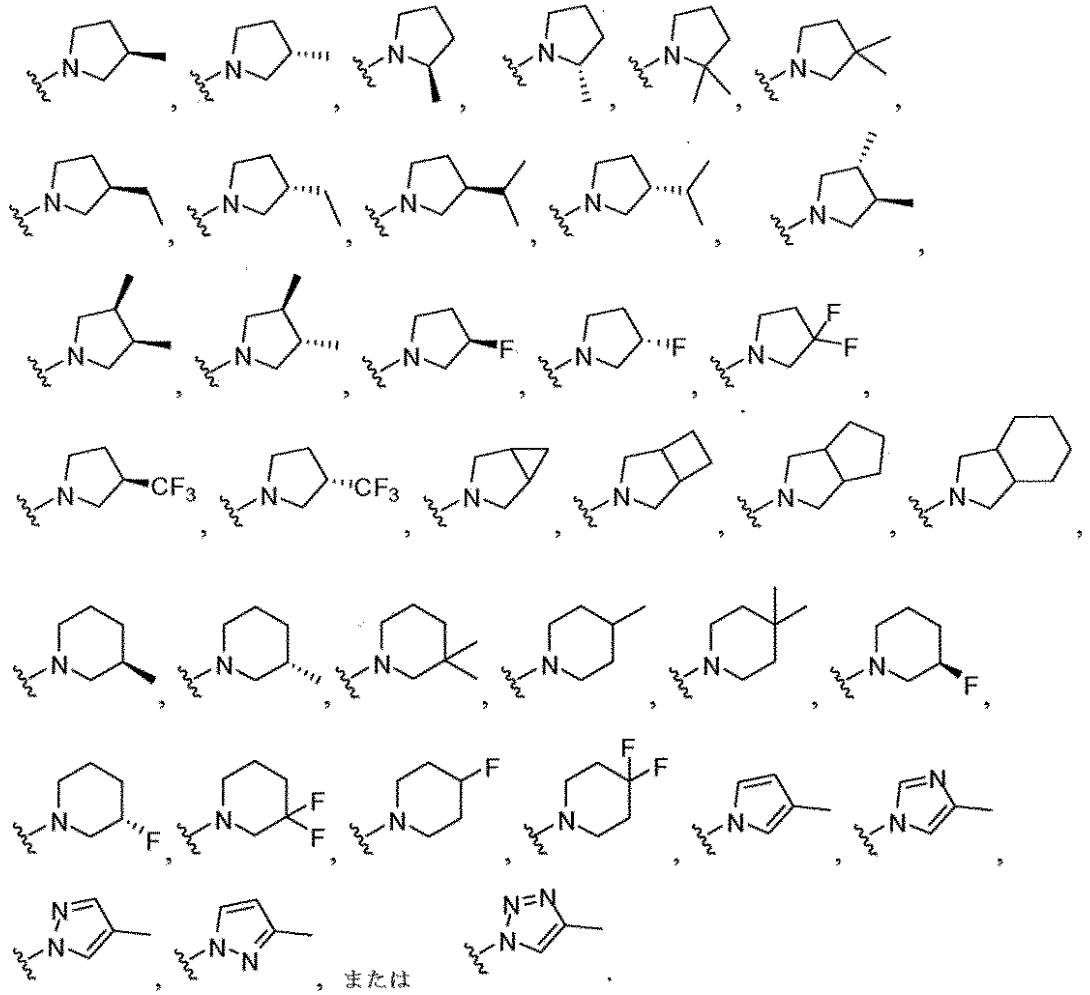


【０２５５】

は、

【０２５６】

【化５７】



【０２５７】

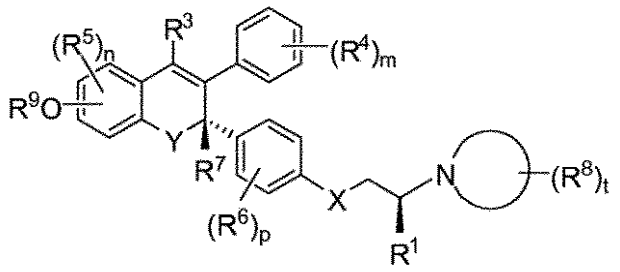
である。

【０２５８】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、（ＶＩＩ）の構造を有する：

【０２５９】

【化５８】



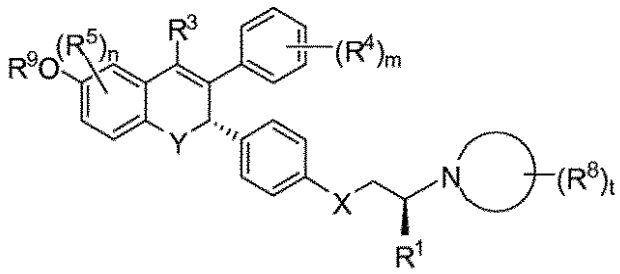
式 (VII).

【０２６０】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、（ＶＩＩＩ）の構造を有する：

【０２６１】

【化５９】



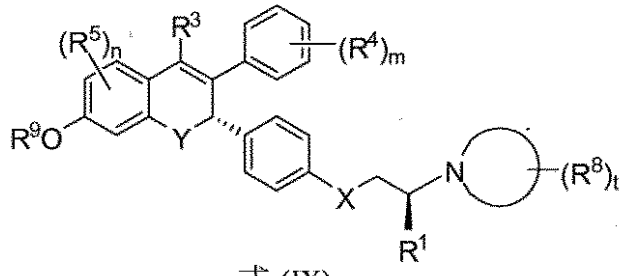
式 (VIII).

【０２６２】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、（ＩＸ）の構造を有する：

【０２６３】

【化６０】



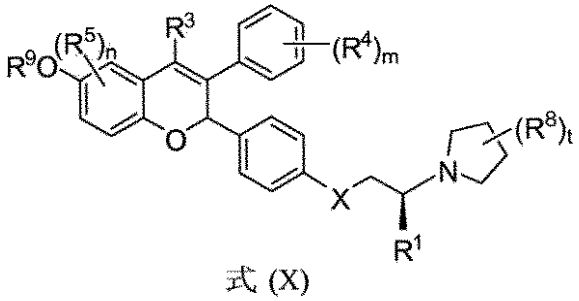
式 (IX)

【０２６４】

幾つかの実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、（Ｘ）の構造を有する：

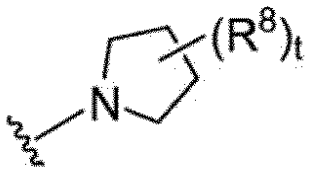
【０２６５】

【化６１】

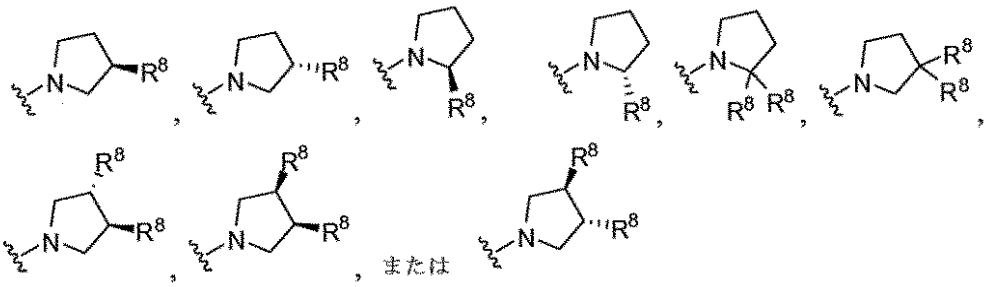


式 (X)

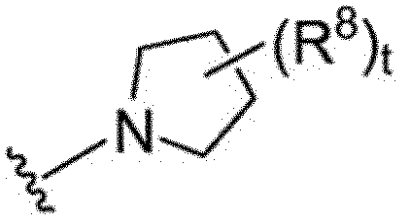
【０２６６】
幾つかの実施形態において、
【０２６７】
【化６２】



【０２６８】
は、
【０２６９】
【化６３】

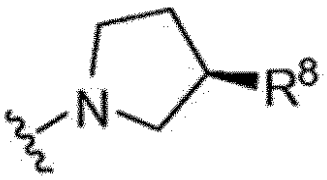


【０２７０】
であり、各Ｒ^{8}は、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）２、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$および－ＣＨ$_{2}$ＯＨから独立して選択される。
【０２７１】
幾つかの実施形態において、
【０２７２】
【化６４】

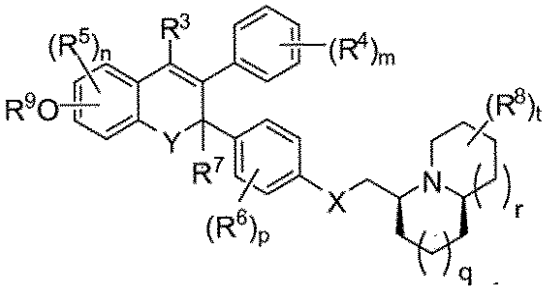


【０２７３】
は、
【０２７４】

【化６５】



【０２７５】
である。
【０２７６】
幾つかの実施形態において、Ｒ[1]は、Ｈ又は－ＣＨ[3]であり、Ｒ[3]は－ＣＨ[3]または－ＣＦ[3]であり；Ｒ[7]は、Ｈであり；Ｘは－Ｏ－である。幾つかの実施形態において、Ｒ[1]は、Ｈ又は－ＣＨ[3]であり、Ｒ[3]は－ＣＨ[3]または－ＣＦ[3]であり；Ｒ[7]は、Ｈであり；Ｘは－Ｏ－であり、Ｙは－Ｏ－である。
【０２７７】
幾つかの実施形態において、Ｒ[1]は、－ＣＨ[3]であり、Ｒ[3]は－ＣＨ[3]または－ＣＦ[3]であり；Ｒ[7]はＨである。
【０２７８】
また、式（ＸＩ）の構造を有する化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物が記載されている：
【０２７９】
【化６６】



式 (XI)

【０２８０】
ここで、Ｒ[3]は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキル、Ｃ[3]－Ｃ[6]シクロアルキルまたはＣ[1]－Ｃ[4]フルオロアルキル；Ｒ[4]は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ[9]、－ＳＲ[9]、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ[10]、－Ｓ（＝Ｏ）[2]Ｒ[10]、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、及びＣ[1]－Ｃ[6]ヘテロアルキルから独立して選択される。各Ｒ[5]は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ[9]、－ＳＲ[9]、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ[10]、－Ｓ（＝Ｏ）[2]Ｒ[10]、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、及びＣ[1]－Ｃ[6]ヘテロアルキルから独立して選択される。各Ｒ[6]は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ[9]、－ＳＲ[9]、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ[10]、－Ｓ（＝Ｏ）[2]Ｒ[10]、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、及びＣ[1]－Ｃ[6]ヘテロアルキルから独立して選択される。Ｒ[7]は、Ｈ又はＣ[1]－Ｃ[4]アルキルであり、各Ｒ[8]は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ[9]、－ＳＲ[9]、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ[10]、－Ｓ（＝Ｏ）[2]Ｒ[10]、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]フルオロアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、及びＣ[1]－Ｃ[6]ヘテロアルキルから独立して選択される。各Ｒ[9]は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ[10]、－Ｃ（＝

Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルおよびＣ$_4$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリールおよび置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択される；あるいは、各Ｒ^{10}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリールおよび置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され；Ｙは－Ｏ－又は－Ｓ－であり；Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－であり、ｍは、０、１、２、３又は４であり、ｎは、０、１、２又は３であり、ｐは、０、１、２、３又は４であり、ｑは、０、１、又は２であり、ｒは、０、１、又は２であり、ｔは、０、１、２、３又は４である。

【０２８１】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_3$または－ＣＦ$_3$であり；各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、およびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシから独立して選択され；各Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、およびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシから独立して選択され；Ｒ^{7}はＨであり；各Ｒ^{8}は、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、およびＣ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキルから独立して選択され；Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは－Ｏ－であり；ｍは、０、１、または２であり；ｎは、０、１、または２であり；ｐは、０、１、または２であり；ｔは、０、１、または２である。

【０２８２】

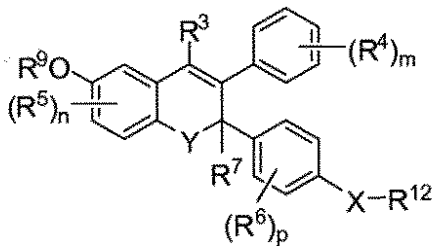
幾つかの実施形態において、ｑは１である。

【０２８３】

また、式（ＸＩＩ）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物が本明細書に記載される：

【０２８４】

【化６７】



式 (XII)

【０２８５】

ここで、

Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルであり；

各Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、および置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され；

各Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、

－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、および置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され；
各Ｒ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルコキシ、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、および置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択され；
Ｒ^{7}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルであり；
各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；
あるいは、各Ｒ^{10}は、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択され；
Ｒ^{12}は－Ｌ－ＮＲ^{2a}Ｒ^{2b}であり、
Ｌは置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、ここでＬが置換されると、その後ＬはＲ^{1}で置換され、Ｒ^{1}はＦ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキルであり；
Ｒ^{2a}は、ＨまたはＲ^{10}であり；
Ｒ^{2b}は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、または、Ｒ^{10}であり；または、
Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られ；
Ｙは－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ^{11}－であり；Ｒ^{11}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキルまたは置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、または－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－であり：
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；
ｎは、０、１、２または３であり、
ｐは、０、１、２、３または４である。

【０２８６】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$またはＣＦ$_3$であり；各Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^9、－ＳＲ^9、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアル

コキシ、C_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され;各R^5は、H、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、C_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6ヘテロアルキルから独立して選択され；各R^6は、H、ハロゲン、－CN、－OH、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6フルオロアルコキシ、およびC_1－C_6アルコキシから独立して選択され；R^7は、Hまたは－CH_3であり；R^{12}は、－L－$NR^{2a}R^{2b}$であり、Lは置換または非置換のエチレンであり、ここでLが置換され、その後R^1で置換されると、ここでR^1は－CH_3、－CF_3、－CHF_2、－CH_2Fであり；R^{2a}は、HまたはR^{10}であり；R^{2b}はR^{10}であり；あるいは、R^{2a}とR^{2b}は、置換または非置換の単環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために付けられているN原子と一緒に得られ；Yは－O－であり；Xは、－O－、－S－、－CH_2－、－NH、または－N（CH_3）－であり；mは、0、1、2または3であり；nは、0、1、2または3であり；pは0または1である。

【0287】

幾つかの実施形態において、Lは置換または非置換のエチレンあるいはプロピレンであり、ここで、Lが置換されると、その後LはR^1で置換される。幾つかの実施形態において、Lは置換または非置換のエチレンであり、ここでLが置換されると、その後LはR^1で置換される。

【0288】

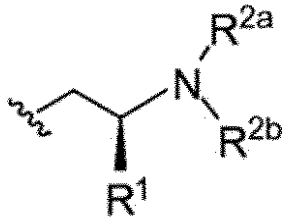
幾つかの実施形態において、R^{12}は－CH_2CH_2－$NR^{2a}R^{2b}$、または－CH_2CH（R^1）－$NR^{2a}R^{2b}$である。幾つかの実施形態において、R^{12}は、－CH_2CH_2－$NR^{2a}R^{2b}$である。幾つかの実施形態において、R^{12}は－CH_2CH（R^1）－$NR^{2a}R^{2b}$である。

【0289】

幾つかの実施形態において、R^{12}は、－CH_2CH_2－$NR^{2a}R^{2b}$または以下の式である。

【0290】

【化68】

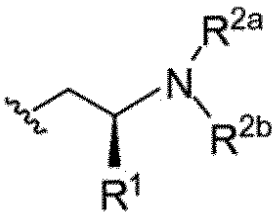


【0291】

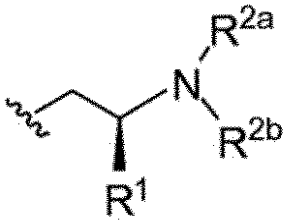
幾つかの実施形態において、R^{12}は、以下の式である。

【0292】

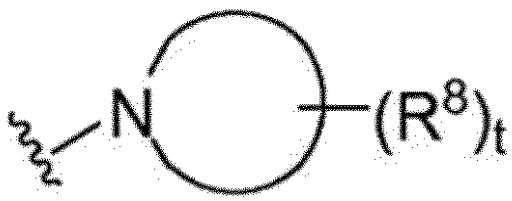
【化69】



【０２９３】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_{3}$であり；Ｒ^{7}は、Ｈであり；Ｒ^{12}は、以下の式であり；
【０２９４】
【化７０】

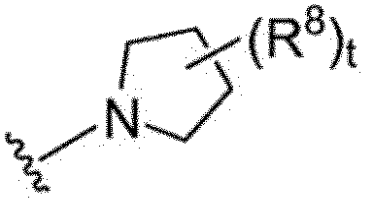


【０２９５】
Ｒ^{2a}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のアリール、または置換または非置換のヘテロアリールであり；Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のアリール、または置換または非置換のヘテロアリールであり；あるいは、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、置換または非置換の単環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式ヘテロアリールを形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られ；Ｙは－Ｏ－であり；Ｘは－Ｏ－であり；ｐは０である。
【０２９６】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、本明細書に記載の複素環を形成するために付けられているＮ原子と得られる。
【０２９７】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、本明細書に記載の以下の式を形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られる。
【０２９８】
【化７１】



【０２９９】
幾つかの実施形態において、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、本明細書に記載の以下の式を形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られる。
【０３００】

【化７２】

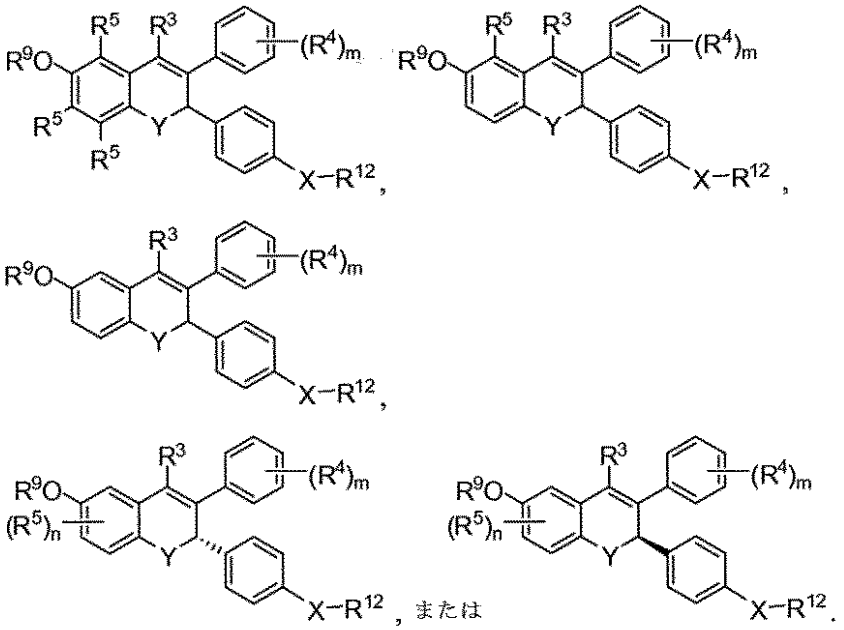


【０３０１】

幾つかの実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は以下の構造を有する：

【０３０２】

【化７３】



【０３０３】

幾つかの実施形態において、各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択される。幾つかの実施形態において、各Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{10}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択される。幾つかの実施形態において、各Ｒ^{9}は、ＨおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される。

【０３０４】

幾つかの実施形態において、各Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、

置換または非置換のヘテロアリール、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル）、－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のアリール）、および－C_1－C_2アルキレン－（置換または非置換のヘテロアリール）から独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R^{10}は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヘテロアルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_{10}ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択される。幾つかの実施形態において、各R^{10}はC_1－C_6アルキルである。

【０３０５】

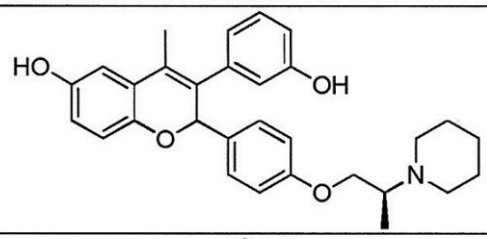
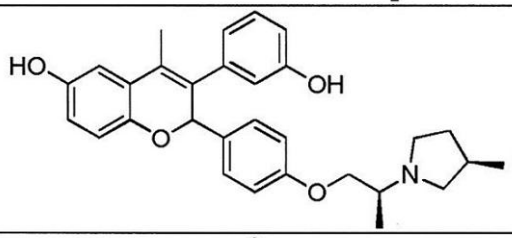
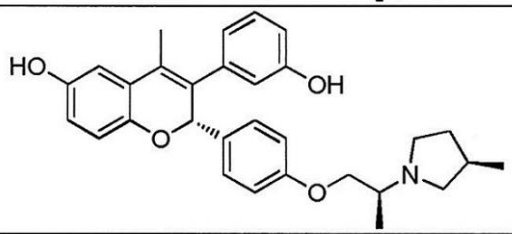
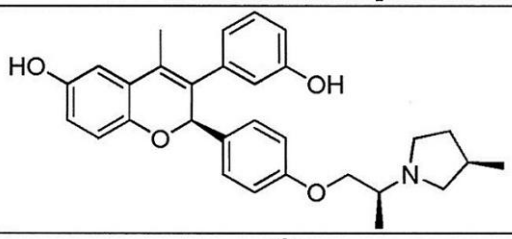
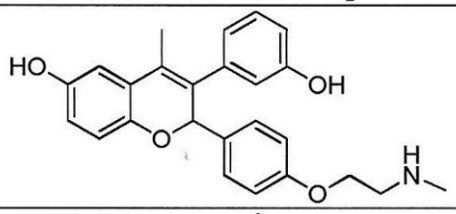
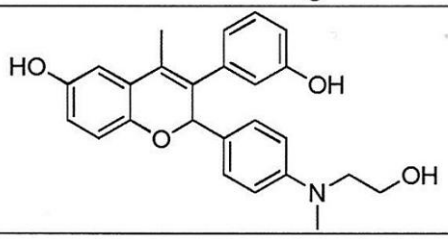
様々な変更に対する上記の基の任意の組み合わせが、本明細書で熟慮される。本明細書を通じて、基およびそれらの置換基は、安定した部分および化合物を提供するために、当業者によって選択される。

【０３０６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物は、以下の表の化合物を含むが、それらに限定されない：

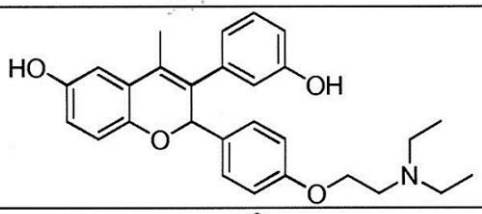
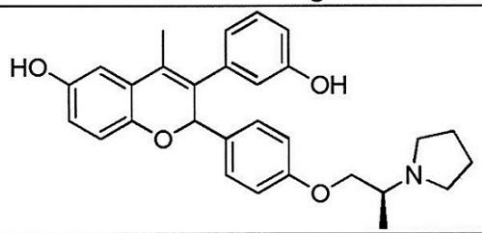
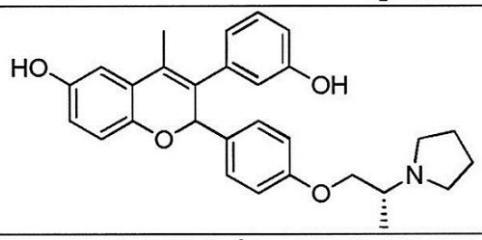
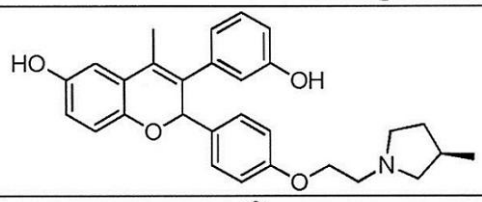
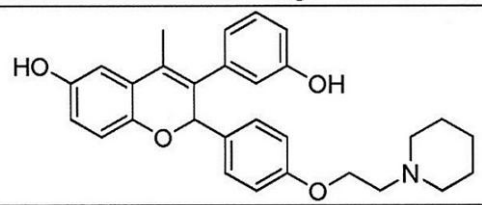
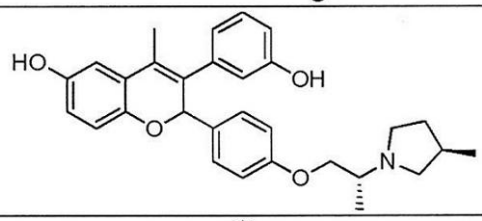
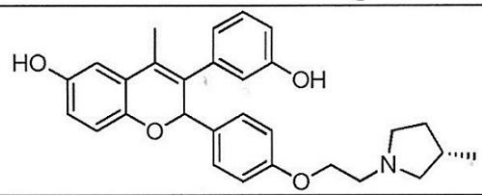
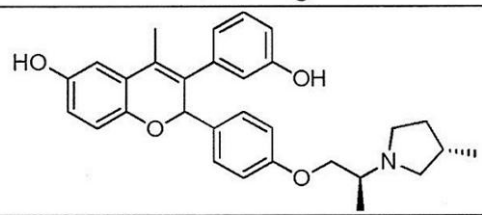
【０３０７】

【表１－１】

実施例	構造	化合物名
1		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
2		3-(3-ヒドロキシフェニル-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
2a		(S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン- 6-オル
2b		(R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
3		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
4		2-(4-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル

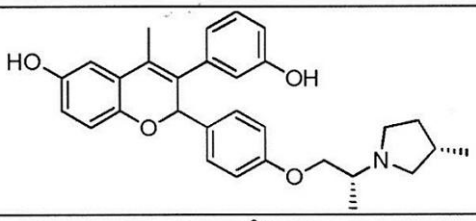
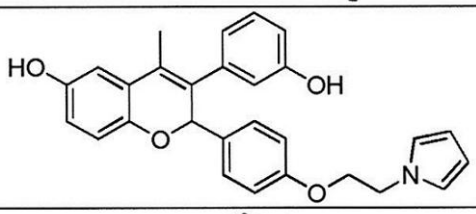
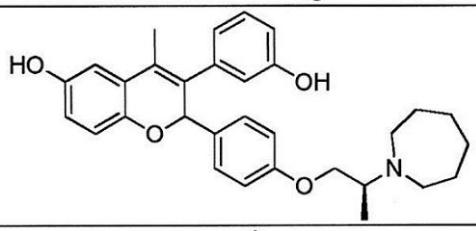
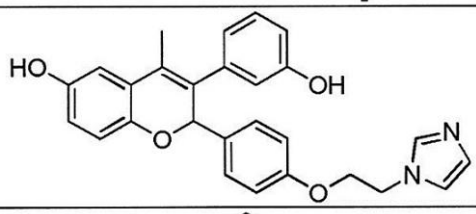
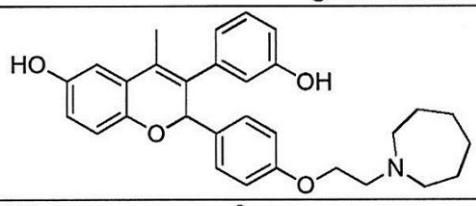
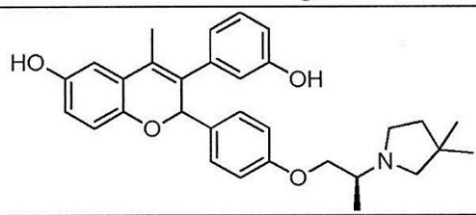
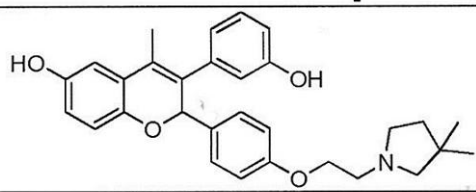
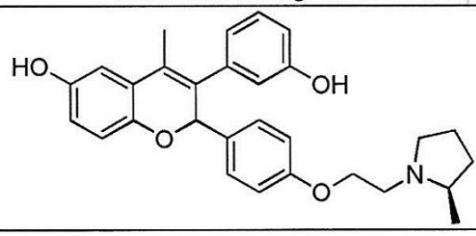
【０３０８】

【表１－２】

実施例	構造	化合物名
5		2-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
6		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
7		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
8		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
9		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-ピペリジルエトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
10		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
11		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
12		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

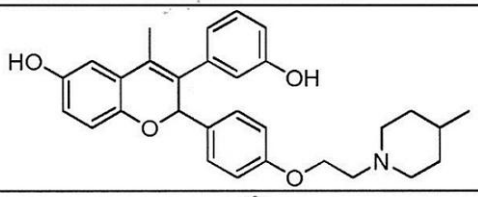
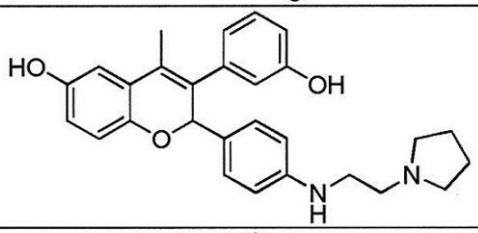
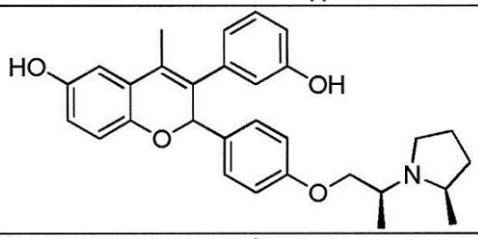
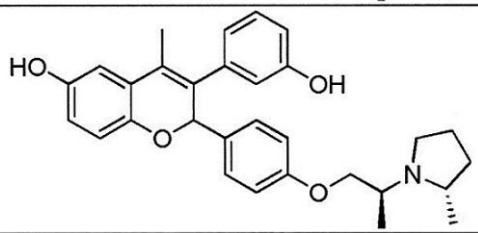
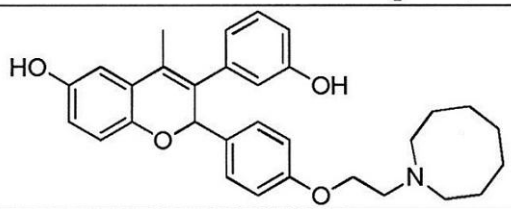
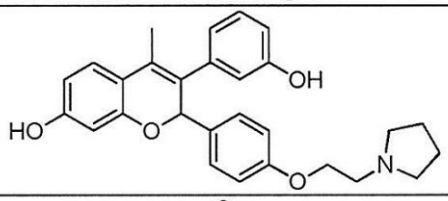
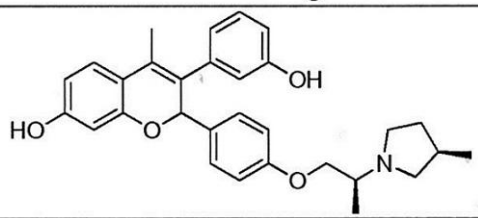
【０３０９】

【表１－３】

実施例	構造	化合物名
13		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
14		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-ピロリルエトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
15		2-(4-((S)-2-(アゼパン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
16		3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-(2-イミダゾリルエトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル ゼ
17		2-(4-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
18		2-(4-((S)-2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル- 2H-クロメン-6-オル
19		2-(4-(2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
20		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

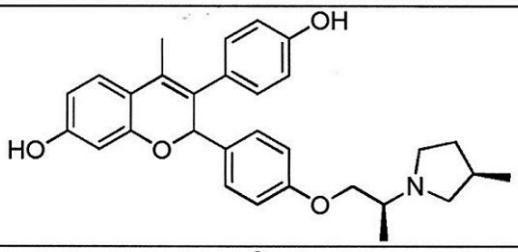
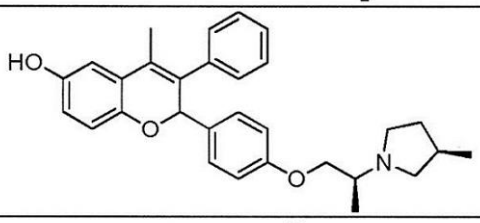
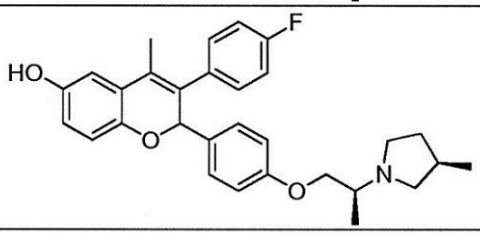
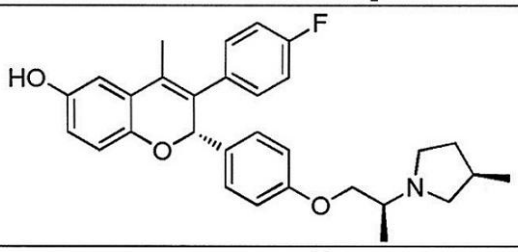
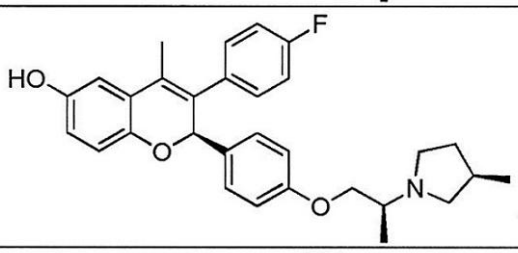
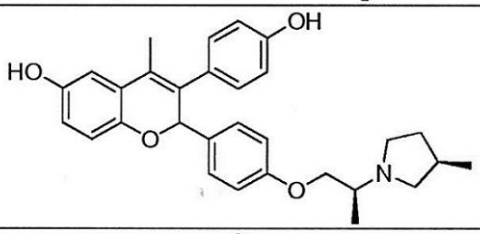
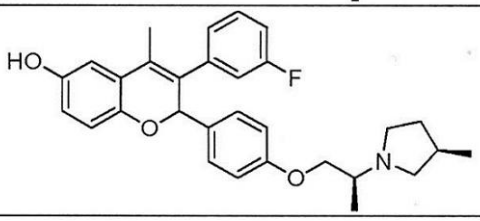
【０３１０】

【表１－４】

実施例	構造	化合物名
21		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
22		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
23		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
24		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
25		2-(4-(2-(アゾカン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
26		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-7-オル
27		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-7-オル

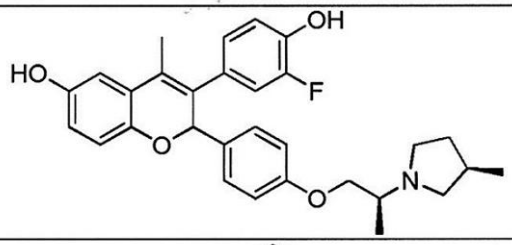
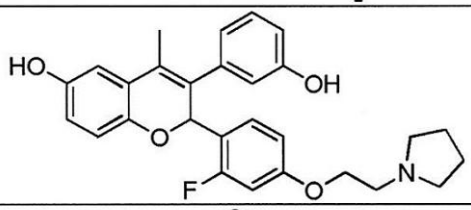
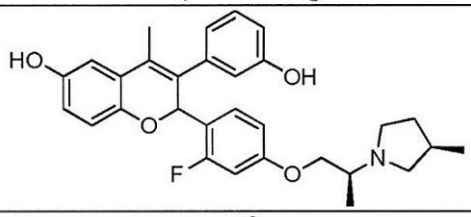
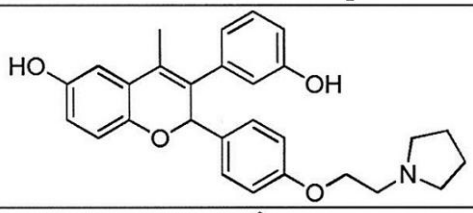
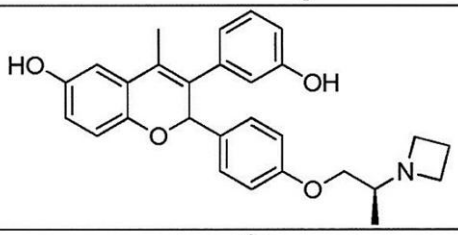
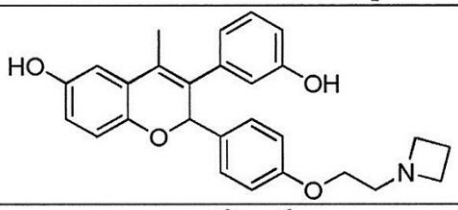
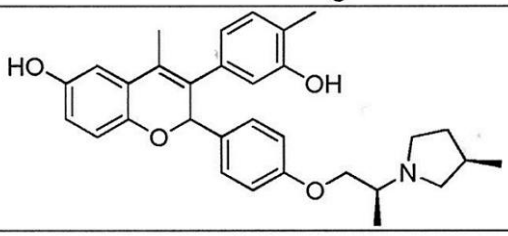
【０３１１】

【表１－５】

実施例	構造	化合物名
28		3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル-2H-クロメン-7-オル
29		4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-フェニル-2H-クロメン-6-オル
30		3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)- 2H-クロメン-6-オル
30a		(S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
30b		(R)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
31		3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
32		3-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)- 2H-クロメン-6-オル

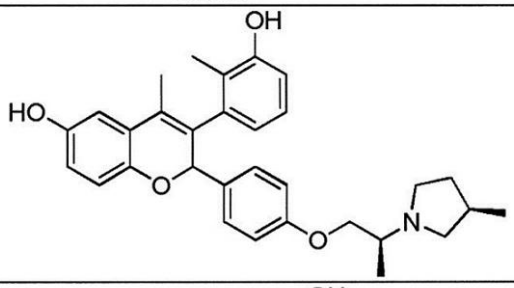
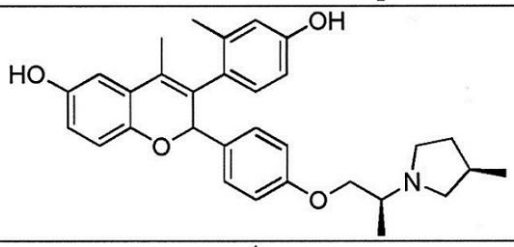
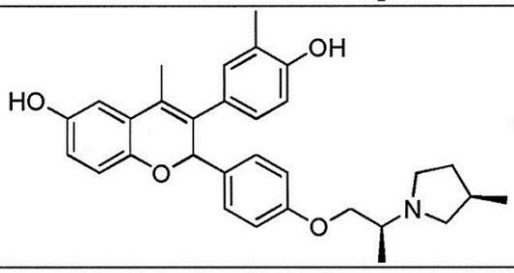
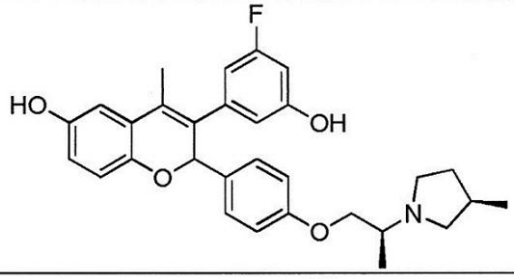
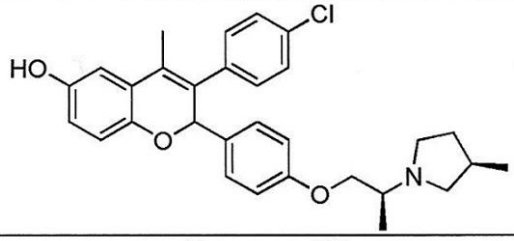
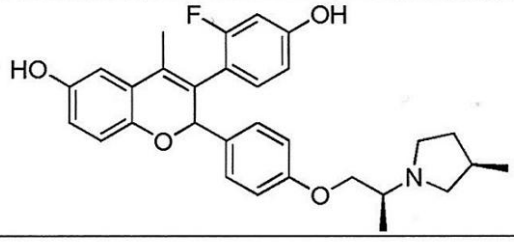
【０３１２】

【表１－６】

実施例	構造	化合物名
33		3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
34		2-(2-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
35		2-(2-フルオロ-4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
36		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル-2H-クロメン-6-オル
37		2-(4-((S)-2-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
38		2-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
39		3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

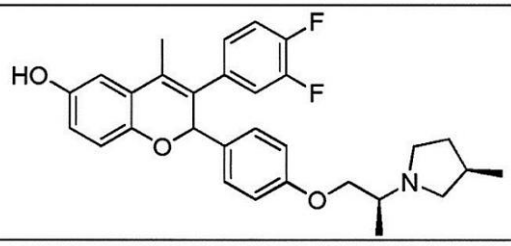
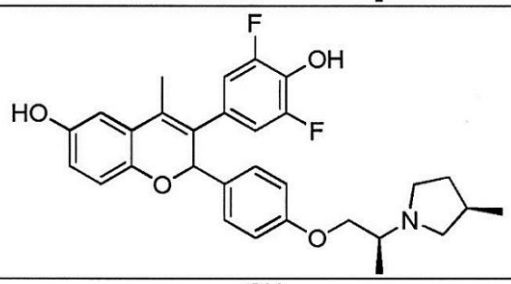
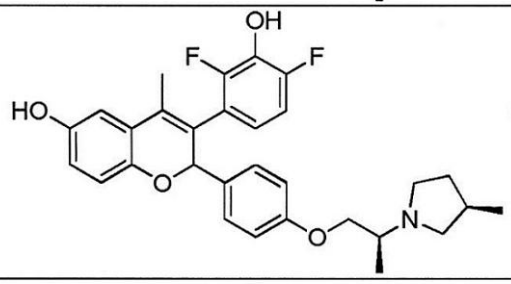
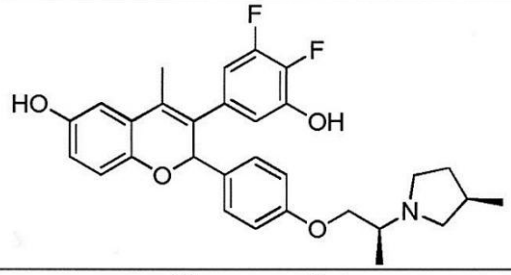
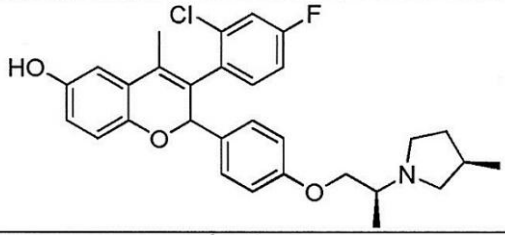
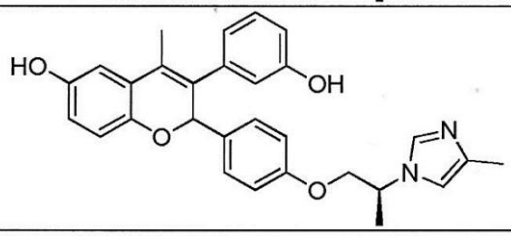
【０３１３】

【表１－７】

実施例	構造	化合物名
40		3-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
41		3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
42		3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
43		3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
44		3-(4-クロロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
45		3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

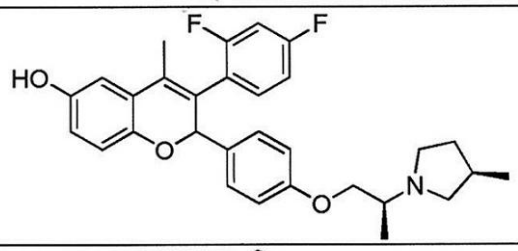
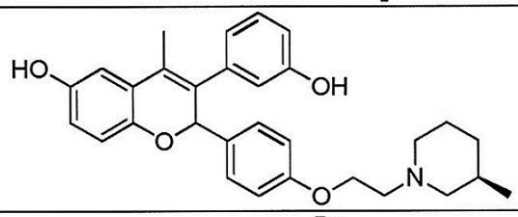
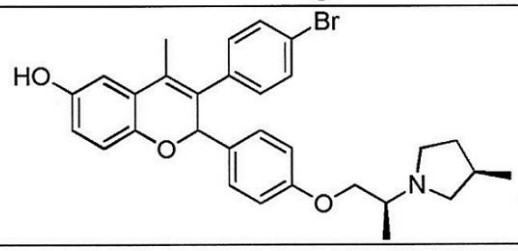
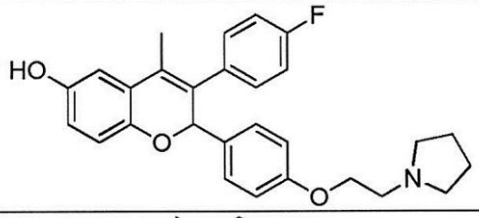
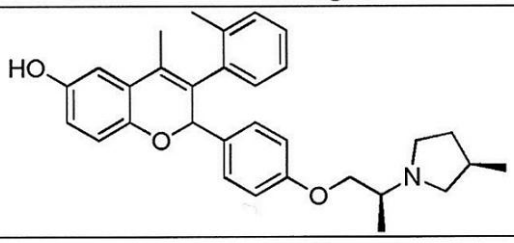
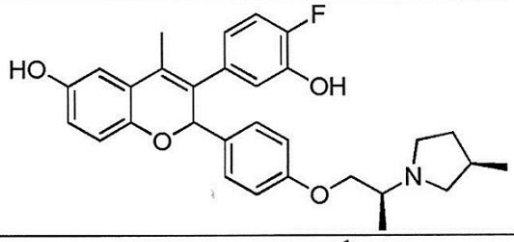
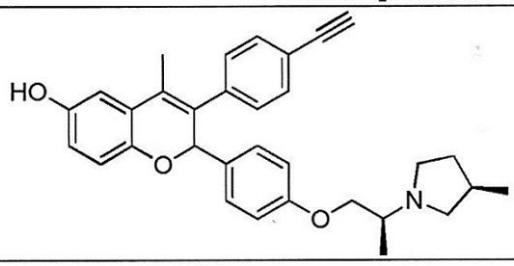
【０３１４】

【表１－８】

実施例	構造	化合物名
46		3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
47		3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
48		3-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
49		3-(3,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル-2H-クロメン-6-オル
50		3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
51		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)- 2H-クロメン-6-オル

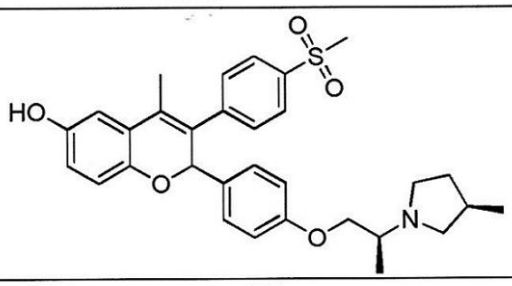
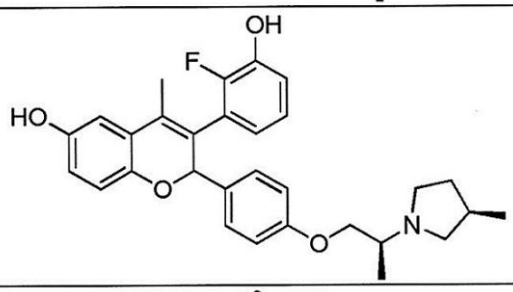
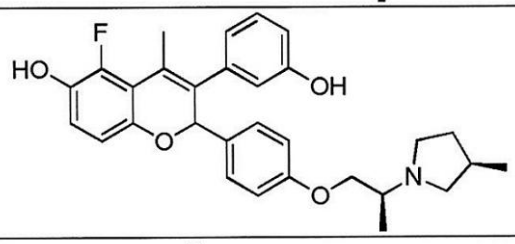
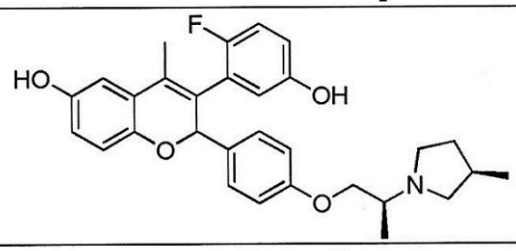
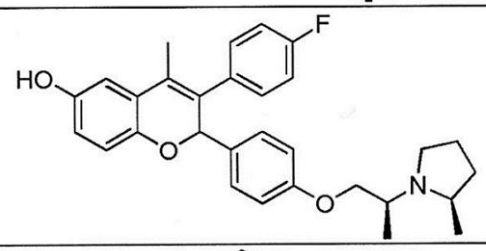
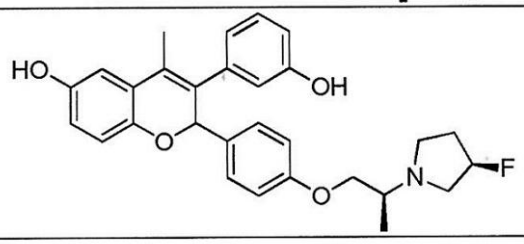
【０３１５】

【表１－９】

実施例	構造	化合物名
52		3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
53		3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
54		3-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
55		3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
56		4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(o-トリル)-2H-クロメン-6-オル
57		3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ) フェニル)-2H-クロメン-6-オル
58		3-(4-エチニルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

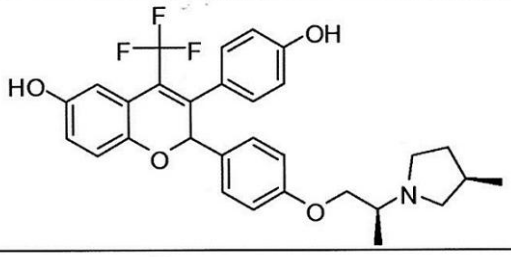
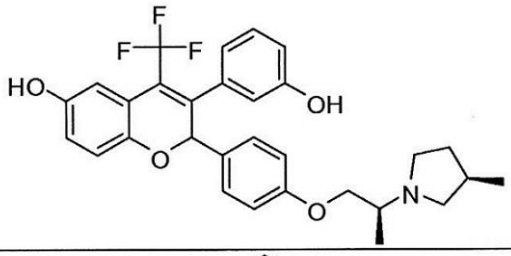
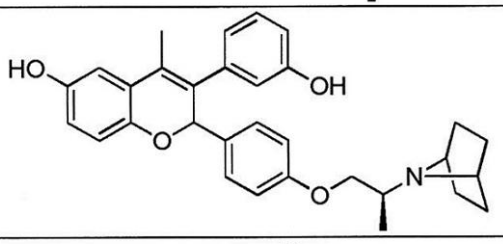
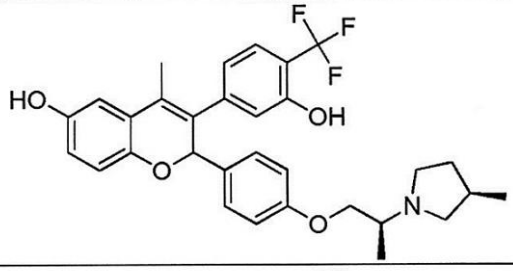
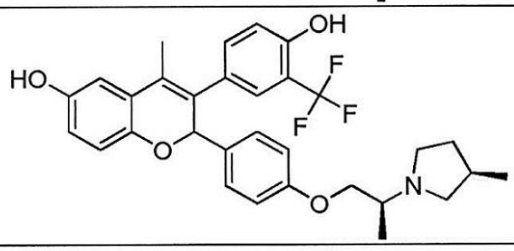
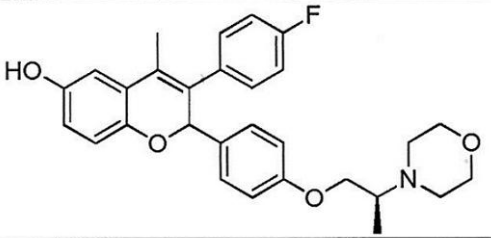
【０３１６】

【表１－１０】

実施例	構造	化合物名
59		4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
60		3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
61		5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
62		3-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
63		3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
64		2-(4-((S)-2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル- 2H-クロメン-6-オル

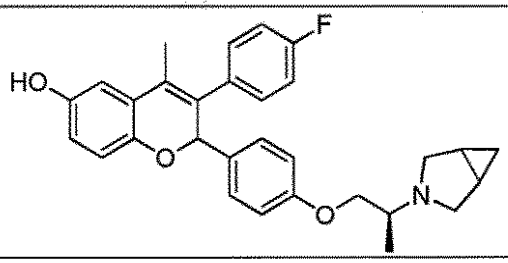
【０３１７】

【表１－１１】

実施例	構造	化合物名
65		3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-6-オル
66		3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-6-オル
67		2-(4-((S)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル
68		3-(3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
69		3-(4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル
70		3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-モルホリノプロポキシ)フェニル) -2H-クロメン-6-オル

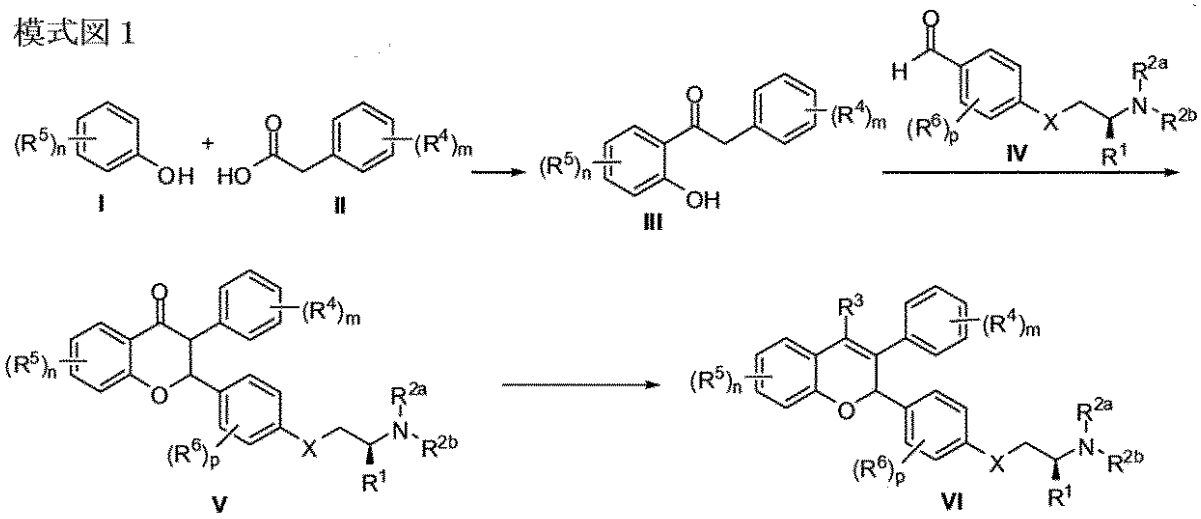
【０３１８】

【表１－１２】

実施例	構造	化合物名
71		2-(4-((2S)-2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル

【０３１９】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物の、薬学的に許容可能な塩は、先述の化合物の表における、いずれか１つの薬学的に許容可能な塩を含む。
【０３２０】
〈化合物の合成〉
本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、または（ＸＩＩ）の化合物は、標準合成技術を使用して、または当該技術分野で既知の方法を本明細書に記載の方法と組み合わせて使用することによって合成される。さらに、本明細書が提示する溶媒、温度、およびその他の反応条件は異なり得る。
【０３２１】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物の合成に使用される出発物質はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｆｌｕｋａ、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒなどの商業的供給源から合成されるかまたは得られるが、これらに限定されない。本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載されているか、以下のものに見出されるものを含む、他の既知の技術および物質を使用して合成される：Ｍａｒｃｈ，ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ４ｔｈ Ｅｄ.，（Ｗｉｌｅｙ １９９２）；Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ４ｔｈ Ｅｄ.，Ｖｏｌｓ. Ａ ａｎｄ Ｂ（Ｐｌｅｎｕｍ ２０００，２００１），ａｎｄ Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，ＰＲＯＴＥＣＴＩＶＥ ＧＲＯＵＰＳ ＩＮ ＯＲＧＡＮＩＣ ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ ３ｒｄ Ｅｄ.，（Ｗｉｌｅｙ １９９９）。化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書に提示される式に見られる様々な部分を導入させるための、適切な試薬および条件を用いて修正され得る。
【０３２２】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、および（ＸＩＩＩ）の化合物は、以下の模式図に概要されるように調製される。
【０３２３】

【化７４】



【０３２４】

適切な溶媒中に適切なルイス酸が存在する状態で、構造Ｉのフェノールを、構造ＩＩのフェニル酢酸で処置することで、構造ＩＩＩのケトンを得る。幾つかの実施形態において、適切なルイス酸はBF_3－Et_2Oである。幾つかの実施形態において、適切な溶媒はトルエンである。幾つかの実施形態において、反応物を加熱する。幾つかの実施形態において、反応物を、９０℃まで２時間加熱する。構造ＩＩＩのケトンを、適切な塩基および適切な溶媒の存在下で、構造ＩＶのベンズアルデヒドと反応させて、構造Ｖの化合物を得る。幾つかの実施形態において、適切な塩基は、ピペリジンおよび１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒はｓ－ブタノールおよび／またはｉ－プロパノールである。幾つかの実施形態において、構造ＩＩＩのケトンを、ピペリジンの存在下で構造ＩＶのベンズアルデヒドと反応させ、ｓ－ブタノール中のＤＢＵと還流で３時間反応させ、次にｉ－プロパノールを加え、その反応を１乃至３日間室温で撹拌する。構造Ｖの化合物を適切な有機金属反応試薬で処理し、第三級アルコールを得て、次にこれを脱水し、構造ＶＩのクロメンを得る。幾つかの実施形態において、適切な有機金属反応試薬は、R^3－ＬｉまたはR^3－ＭｇＣｌである。幾つかの実施形態において、適切な有機金属反応試薬は、メチルリチウム、メチルマグネシウムクロライド、またはメチルマグネシウムブロミドである。幾つかの実施形態において、構造Ｖの化合物をテトラヒドロフラン中に溶解させ、メチルリチウムにより－７８℃で処理し、１時間かけて室温にするか、またはメチルマグネシウムクロライドにより０℃で処理し２時間かけて室温にする。生成される第三級アルコールを、その後酢酸／水で処理することで脱離させ、クロメンを得る。

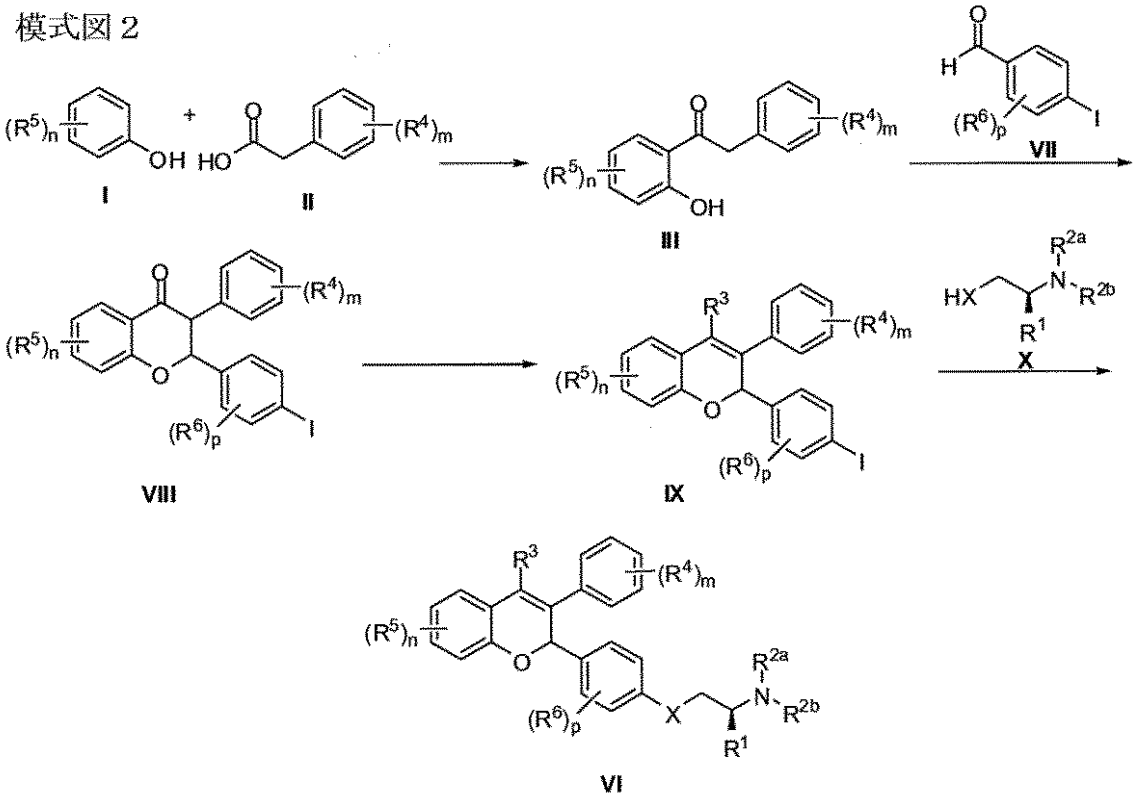
【０３２５】

幾つかの実施形態において、化合物を、模式図２に概説されるように調製する。

【０３２６】

【化７５】

模式図２



【０３２７】

幾つかの実施形態において、模式図１に概説されるように、構造ＩＩＩのケトンを調製し、次に、適切な塩基および適切な溶媒の存在下で、構造ＶＩＩの４－ハロベンズアルデヒドと反応させ、構造ＶＩＩＩの化合物を得る。幾つかの実施形態において、適切な塩基は、ピペリジンおよび１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒はｓ－ブタノールおよびｉ－プロパノールである。次に、構造ＶＩＩＩの化合物を、適切な有機金属反応試薬で処理し、その後、第三級アルコールを脱水し、構造ＩＸのクロメンを得る。幾つかの実施形態において、適切な有機金属反応試薬はR^3－ＬｉまたはＭｇＣｌ－R^3である。幾つかの実施形態において、構造ＶＩＩＩの化合物を、適切な溶媒中のＣｓＦおよびCF_3TMSと室温で反応させ、次に、ＴＭＳ保護基を脱保護し、その後、結果として生じる第三級アルコールを脱水し、R^3が－CF_3である構造ＩＸのクロメンを得る。次に、ウルマン反応の条件下で、構造ＩＸのクロメンを構造Ｘのアミノ化合物と反応させ、構造ＶＩのクロメンを得る。ウルマン反応条件は、銅塩の使用を含む。幾つかの実施形態において、ウルマン反応条件は、ＣｕＩ、Cs_2CO_3およびブチロニトリルを約１２５℃に加熱しながら使用することを含む。幾つかの実施形態において、ウルマン反応条件はＣｕＩ、ビピリジンおよびK_2CO_3を約１４０℃に加熱しながら使用することを含む。幾つかの他の実施形態において、ウルマン反応条件は、ＣｕＩ、炭酸カリウムおよびブチロニトリルを、約１２５℃まで約５日間加熱しながら使用することを含む。

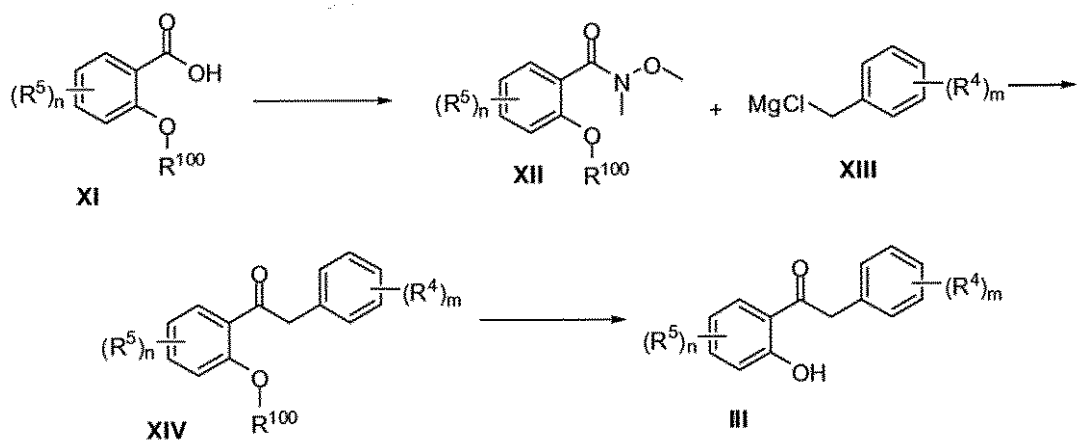
【０３２８】

幾つかの実施形態において、模式図３に概説されるように、構造ＩＩＩのケトンを調製する：

【０３２９】

【化７６】

模式図３



【０３３０】

構造ＸＩの安息香酸化合物を、構造ＸＩＩのワインレブアミドに変換する。幾つかの実施形態において、構造ＸＩの安息香酸化合物を、塩化オキサリル、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）により室温で２時間処理し、次に、トリエチルアミン（Et_3N）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン－ＨＣＩ、ＤＣＭで、０℃で反応させ１時間かけて室温にし、構造ＸＩＩのワインレブアミドを得る。次に、構造ＸＩＩのワインレブアミドを、構造ＸＩＩＩの適切な有機金属試薬で処理し、構造ＸＩＶのケトン得る。幾つかの実施形態において、R^{100}は、フェノール保護基である。幾つかの実施形態において、R^{100}はメチルである。幾つかの実施形態において、R^{100}がメチルである場合、その後構造ＸＩＶのケトンを、BBr_3、ＤＣＭで、－７８℃で反応させ、約３０分間かけて０℃にし、構造ＩＩＩのケトンを得る。

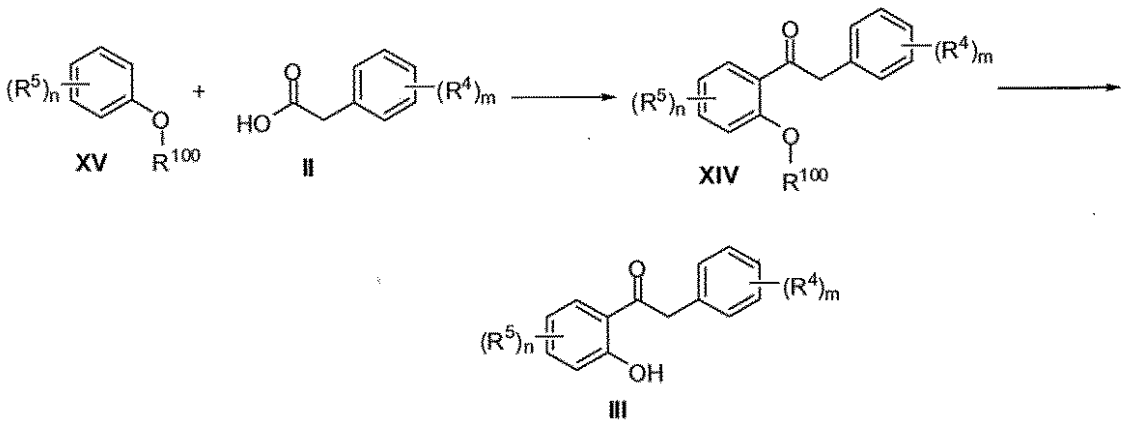
【０３３１】

幾つかの実施形態において、模式図４に概説されるように構造ＩＩＩのケトンを調製する：

【０３３２】

【化７７】

模式図４



【０３３３】

幾つかの実施形態において、適切に保護された構造ＸＶのフェノールを、構造ＩＩのポリリン酸およびフェニル酢酸で処理し、構造ＸＩＶのケトンを得る。幾つかの実施形態において、R^{100}は、フェノール保護基である。幾つかの実施形態において、R^{100}はメチルである。その後、構造ＸＩＶのケトンを模式図３に概説されるような、構造ＩＩＩ

のケトンに変換する。

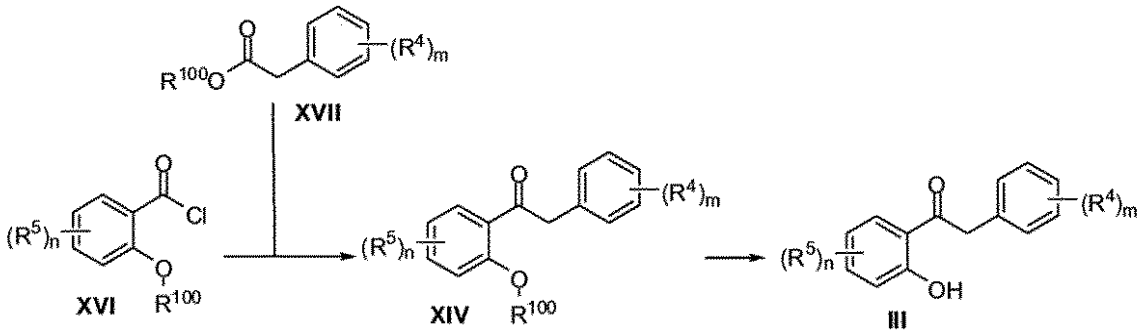
【０３３４】

幾つかの実施形態において、模式図５に概説されるように、構造ＩＩＩのケトンを調製する：

【０３３５】

【化７８】

模式図５



【０３３６】

構造ＸＶＩＩの化合物などのフェニル酢酸のアルキルエステルを、適切な塩基で処理し、次に、構造ＸＶＩの酸塩化物と反応させ、ケト－エステルを得て、該ケト－エステルを脱炭酸して、構造ＸＩＶのケトンを得る。いくつかの実施形態において、Ｒ^{１００}は、アルキルである。幾つかの実施形態において、Ｒ^{１００}は、メチルである。幾つかの実施形態において、適切な塩基はリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＬｉＨＭＤＳ）である。幾つかの実施形態において、構造ＸＶＩＩの化合物を、－７８℃で約１５分間、テトラヒドロフラン中のＬｉＨＭＤＳで処置し、次に、－７８℃で約１時間、構造ＸＶＩの酸塩化物と反応させた。幾つかの実施形態において、ケト－エステルの脱炭酸はクラプコ脱炭酸条件を使用して達成される。幾つかの実施形態において、クラプコ脱炭酸条件は、ジメチルスルホキシド、ブラインを含み、約５時間約１５０℃に加熱する。他の脱炭酸条件は、エタノール中の濃塩酸を１３０℃で約３時間使用することを含む。その後、Ｒ^{１００}を、模式図３に記載される、構造ＸＩＶのケトンから除去し、構造ＩＩＩのケトンを得る。

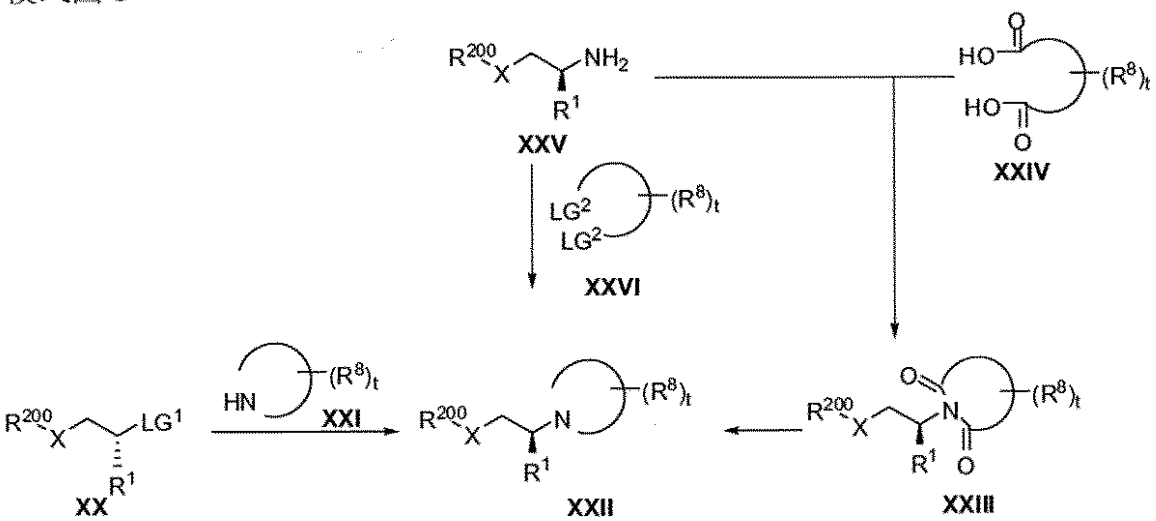
【０３３７】

幾つかの実施形態において、Ｒ^{２ａ}とＲ^{２ｂ}が、置換または非置換の複素環を形成するために付けられているＮ原子と一緒に得られるとき、模式図６に概説されるように、置換または非置換の複素環が調製される。

【０３３８】

【化７９】

模式図６



【０３３９】

幾つかの実施形態において、構造ＸＸＩの置換または非置換の複素環を、ＬＧ^{1}が脱離基である構造ＸＸの化合物と反応させ、構造ＸＸＩＩの化合物を得る。幾つかの実施形態において、トリエチルアミン、ジクロロメタンの存在下において室温で、あるいはK_2CO_3、アセトニトリルの存在下において室温で、構造ＸＸＩの置換または非置換の複素環を構造ＸＸの化合物と反応させる。幾つかの実施形態において、Ｒ^{200}はＸに適切な保護基である。幾つかの実施形態において、Ｘは、酸素である。

【０３４０】

あるいは、構造ＸＸＶのアミンと構造ＸＸＶＩの活性アルカンとの反応により、ＬＧ^{2}が適切な脱離基である場合、構造ＸＸＩＩの化合物を得る。適切な脱離基は、クロロ、ブロモ、ヨード、トシラート、メシラート、およびトリフラートを含む。

【０３４１】

あるいは、ＬＧ^{3}が－ＯＨである場合、構造ＸＸＩＶの二酸を無水酢酸と約８６℃で約３０分反応させ、無水物を得、その後、これを構造ＸＸＶのアミンで処理し、次いで無水酢酸で処理し、構造ＸＸＩＩＩのイミドを得る。次に、構造ＸＸＩＩＩのイミドを減少させ、構造ＸＸＩＩのアミンを得る。

【０３４２】

１つの態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物は、実施例に概説されるように合成される。

【０３４３】

本明細書を通して、基およびそれらの置換基は、安定した部分および化合物を提供するために、当業者により選択され得る。

【０３４４】

保護基の生成およびそれらの除去に適用可能な技術の、詳細な記載は、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ, Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ, ３ｒｄ Ｅｄ., Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ, ＮＹ, １９９９, ａｎｄ Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ, Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ, Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ, ＮＹ, １９９４に記載されており、これら文献はこのような開示のため引用により本明細書に組み込まれる。

【０３４５】

＜化合物のさらなる形態＞

１つの態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物は、１つ以上の立体中心を保有し、各立体中心はＲ配置またはＳ配置のいずれかに独立して存在する。本明細書に提示される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、ならびにそれらの適切な混合物も含む。本明細書に提供される化合物および方法は、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（Ｅ）、およびツザメン（Ｚ）異性体、ならびにそれらの適切な混合物を含む。特定の実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて、１組のジアステレオマー化合物（ｄｉａｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｉｃ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ）／塩を形成し、ジアステレオマーを分離させ、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、それらの個々の立体異性体として調製する。いくつかの実施形態において、エナンチオマーの分離は、本明細書に記載の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて行われる。別の実施形態において、ジアステレオマーは、溶解度の相違に基づく分離／分解技術によって分離される。他の実施形態において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成によって実行され、並びに再結晶化、クロマトグラフィー、あるいはそれらの任意の組み合わせによる分離が実行される。Ｊｅａｎ Ｊａｃｑｕｅｓ, Ａｎｄｒｅ Ｃｏｌｌｅｔ, Ｓａｍｕｅｌ Ｈ. Ｗｉｌｅｎ, ”Ｅｎａｎｔｉｏｍａｒｓ, Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”, Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ Ａｎｄ Ｓｏｎｓ, Ｉｎｃ., １９８１」参照。幾つかの実施形態において、立体異性体は立体選択性の合成によって得られる。

【０３４６】

本明細書に記載される方法および組成物は、非晶形態と同様に結晶形態（多形体としても知られる）の使用を含む。一つの態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で存在する。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた溶媒和形態と同様に非溶媒和形態中に存在し得る。また、本明細書に提示される化合物の溶媒和形態は、本明細書に開示されるべきと考えられる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を指す。幾つかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。また、プロドラッグは、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解性を有し得る。幾つかの実施形態において、プロドラッグの設計は、効果的な水溶性を増加させる。限定しないプロドラッグの例は、本明細書に記載される化合物であり、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、代謝的に加水分解され、活性な実体（ａｃｔｉｖｅ ｅｎｔｉｔｙ）をもたらす。幾つかの実施形態において、活性な実体は、本明細書に記載されているように、フェノール化合物である（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物）。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝され、活性部分を明らかにする酸基に結合された短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であり得る。特定の実施形態において、インビボでの投与で、プロドラッグは、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、１以上の工程またはプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

【０３４７】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、エステル、エーテル、カルボナート、チオカルボナート、Ｎ－アシル誘導体、Ｎ－アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第

四誘導体、Ｎ－マンニッヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸共役、リン酸エステルおよびスルホン酸エステルを含むが、これらに限定されない。例えば、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａ．Ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｗ，１９８５ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｗｉｄｄｅｒ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｄ．；Ａｃａｄｅｍｉｃ，１９８５，ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ” ｉｎ Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｋｒｏｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｇａａｒｄ，Ｅｄ．，１９９１，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，ｐ．１１３－１９１；ａｎｄ Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗ，１９９２，８，１－３８を参照のこと。これらはそれぞれ参照し、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物における水酸基は、プロドラッグを形成するために使用され、その際、水酸基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキル・エステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどに組み込まれる。

【０３４８】

プロドラッグがインビボで代謝され、本明細書に記述される式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物を生成する、本明細書に記載される化合物のプロドラッグの形態は、請求項の範囲内に含まれる。幾つかの場合において、本明細書に記載される化合物の幾つかは、別の誘導体または活性化合物のためのプロドラッグであり得る。

【０３４９】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応の影響を受けやすい。芳香環構造での適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を減少させ、最小化し、または除去するであろう。具体的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減少させるか、除去するための適切な置換基は、ほんの一例ではあるが、ハロゲン、重水素またはアルキル基である。

【０３５０】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体的に（例えば放射性同位体を用いて）、または発色団または蛍光部分、生物発光性ラベル、または化学発光性ラベルの使用を含むが、これらに限定されない、別の他の手段により標識化される。

【０３５１】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、これは、１つ以上の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されるという事実を除けば、本明細書に示される様々な式および構造において列挙されるものと同一である。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッソ、および塩素の同位体であり、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌなどである。一つの態様において、本明細書に記載の同位体的に標識化された化合物、例えば、^{3}Ｈや^{14}Ｃなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。一つの態様において、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の増加、または必要投与量の減少などの、より大きな代謝的安定性から生じる特定の治療上の利点を与える。

【０３５２】

追加の、またはさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要である有機体への投与の際に代謝されることで、所望の治療効果を含む、所望の効果を生じるためにその後使用される、代謝物質を生成する。

【０３５３】
「薬学的に許容可能な」は、本明細書で用いられるように、化合物の生物学的活性または特性を抑止せず、比較的無毒である、担体または希釈剤などの物質を言及し、即ち、該物質は、所望されない生物学的効果を引き起こさずに、または該物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法で相互作用せずに、個体に投与され得る。
【０３５４】
用語「薬学的に許容可能な塩」は、化合物の製剤を指し、該化合物の製剤は、自らが投与される有機体に対して著しい刺激作用を引き起こさず、化合物の生物学的活性および特性を抑止しない。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物を、酸と反応させることにより得られる。また、薬学的に許容可能な塩は、塩を形成するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物を塩基と反応させることで得られる。
【０３５５】
本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として、形成され得、および／または使用され得る。薬学的に許容可能な塩の種類は、（１）化合物の遊離塩基の形態と、薬学的に許容可能な以下のものとの反応により形成された、酸付加塩：例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩などの塩を形成する無機酸；あるいは、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、１、２－エタンジスルホン酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、４－メチルビシクロ－［２．２．２］オクター２－エン－１－カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）塩、３－フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、ターシャリー・ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、バルプロ酸塩などの塩を形成する有機酸；（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類イオン（例えばマグネシウム塩、またはカルシウム塩）、またはアルミニウムイオンによって置換されるときに形成される塩を含むが、それらに限定されない。幾つかの場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、またはトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン塩などの塩を形成するため、有機塩基と調和し得る。他の場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン塩、リジン塩などの、アミノ酸で塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される、許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。
【０３５６】
薬学的に許容可能な塩に対する言及が、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。溶媒和物は、定比量または不定比量の溶媒のいずれかを含み、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒での結晶化のプロセスの間に形成され得る。水和物は、溶媒が水である時に形成され、あるいはアルコラートは、溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に、都合よく調製または形成され得る。さらに、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、

非溶媒和形態でも存在し得る。

【０３５７】

〈特定の専門用語〉

特に他に明記のない限り、明細書および請求項を含む、本出願に使用される以下の用語は、下記の定義を有する。明細書および添付の請求項に使用される、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈がはっきりと特に指示していない限り、複数の指示対象を含むことを留意されたい。他に指示がない限り、質量分析、ＮＭＲ、ＨＰＣＬ、タンパク質化学、生化学、組換えＤＮＡ技術、および薬理学の従来の方法が使用される。本出願において、「または」、あるいは「および」の使用は、特に他に明記のない限り、「および／または」を意味する。さらに、用語「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」および「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は限定されない。本明細書で使用されるセクションの見出し（ｓｅｃｔｉｏｎ　ｈｅａｄｉｎｇｓ）は、組織的な目的のみのためであり、記載される題目を限定するものとして解釈されるべきものではない。

【０３５８】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、飽和または不飽和である。アルキル部分は、飽和または不飽和であろうと、分枝鎖または直鎖であり得る。「アルキル」基は、１乃至６の炭素原子を有する（本明細書で登場する場合は、「１乃至６」等の数字の範囲は既定の範囲内の各整数について言及する。例えば、「１乃至６の炭素原子」とはアルキル基が１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子等、最大６つまでの炭素原子から成ることを意味するが、本定義はまた、数字の範囲が指定されない「アルキル」という用語の存在も含む）。一つの態様において、アリキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチルからなる基から選択される。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、アリル、ビニル、アセチレン、ｂｕｔ－２－エニル、ｂｕｔ－３－エニルなどを含むが、これらに限定されない。

【０３５９】

用語「アルキレン」は二価のアルキル・ラジカルを指す。上記に言及された単価のアルキル基のいずれかも、アルキルからの第２水素原子の抽出によりアルキレンであり得る。典型的なアルキレン基は、－CH_2－、－$CH(CH_3)$－、－$C(CH_3)_2$－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－などを含むが、これらに限定されない。

【０３６０】

「アルコキシ」基は、（アルキル）Ｏ－基を指し、ここで、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【０３６１】

用語「アルキルアミン」は、－Ｎ（アルキル）$_xH_y$基を指し、ここで、ｘおよびｙは、グループｘ＝１、ｙ＝１およびｘ＝２、ｙ＝０から選択される。

【０３６２】

用語「芳香族」は、４ｎ＋２π電子を含有する非局在化π電子系を有する平面環を指し、ここで、ｎは整数である。芳香族は、随意に置換される。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えばフェニル）および複素環式アリール（または「ヘテロアリール」或いは「芳香族」）基（例えばピリジン）の両方を含む。該用語は、単環式、または縮合環の多環式（即ち、近接する対の炭素原子を共有する環）の基を含む。

【０３６３】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の基幹を形成する原子がすべて炭素原子である環、または環系を表す。従って、該用語は、環の基幹が炭素とは異なる原子を少なくとも一つ含む複素環から、炭素環を区別する。

【０３６４】

本明細書に使用される、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子であ

る、芳香環を指す。アリール基は随意に置換される。一つの態様において、アリールはフェニルまたはナフタレニルである。一つの態様において、アリールはフェニルである。一つの態様において、アリールはC_6－C_{10}アリールである。構造によって、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アリーレン基）であり得る。

【０３６５】

用語「シクロアルキル」は、単環式または、非芳香族ラジカルである多環式脂肪族を指し、ここで、環を形成する原子の各々（即ち骨格原子）は、炭素原子である。シクロアルキルは、飽和または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは芳香環と融合することもあり、付着点は芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、３乃至１０の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルの中から選択される。シクロアルキル基は置換または非置換であり得る。構造次第では、シクロアルキル基は、モノラジカル、またはジラジカル（即ち、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロブタン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，１－ジイル、シクロヘキサン－１，１－ジイル、シクロヘキサン－１，４－ジイル、シクロヘプタン－１，１－ジイルなどのシクロアルキレン基であるが、これらに限定されない）であり得る。一つの態様において、シクロアルキルは、C_3－C_6シクロアルキルである。

【０３６６】

用語「ハロ」またあるいは、「ハロゲン」または「ハライド」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【０３６７】

「フルオロアルキル」は、１以上の水素原子がフッ素原子によって置換される、アルキルを指す。一つの態様において、フルオロアルキルはC_1－C_6フルオロアルキルである。

【０３６８】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの１以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば－ＮＨ－または－Ｎ（アルキル）－）、硫黄、またはそれらの組み合わせから選択される、アルキル基を指す。一つの態様において、ヘテロアルキルはC_1－C_6ヘテロアルキルである。

【０３６９】

用語「複素環」または「複素環式」は、環に１乃至４のヘテロ原子を含む複素芳香環（ヘテロアリールとしても知られている）およびヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基）を表し、環内の各々のヘテロ原子はＯ、Ｓ、およびＮから選択され、各々のヘテロ脂環式基は、任意の環が２つの隣接するＯまたはＳ原子を含まないという条件で、環系に４乃至１０の原子を有する。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系内にわずか３個の原子しか有さない基を含むが、芳香族複素環基は少なくとも５個の原子をその環系内に有さなければならない。複素環基は、ベンゾ融合の環系を含む。３員複素環基の例は、アジリジニルである。４員複素環基の例は、アゼチジニルである。５員複素環基の例は、チアゾリルである。６員複素環基の例は、ピリジルであり、１０員複素環基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、ピロリン－２－イル、ピロリン－３－イル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシ

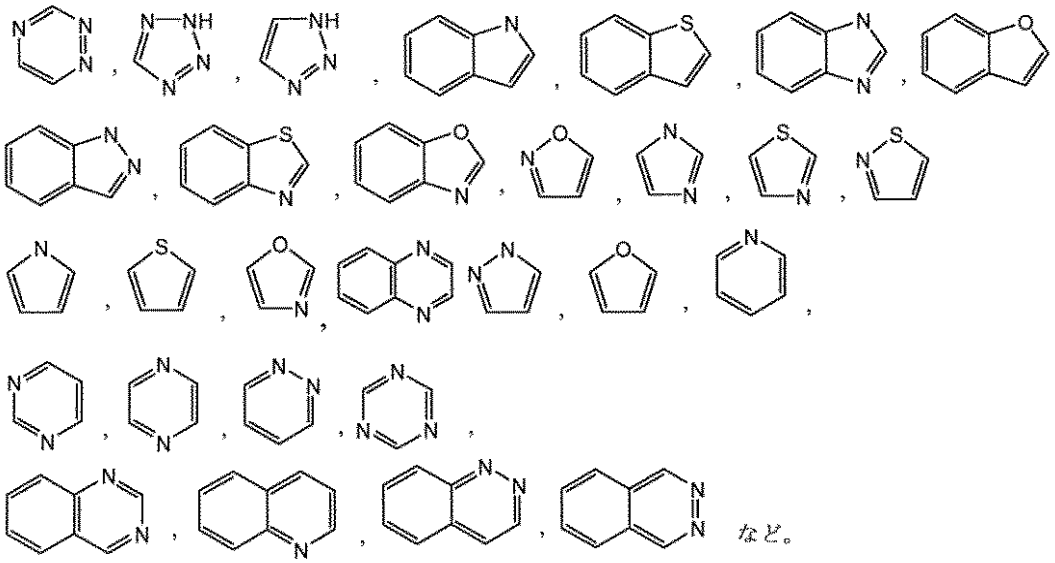
クロ［４．１．０］ヘプタニル、３Ｈ－インドリル、およびキノリジニルである。芳香族複素環基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、それらが可能な場合にＣが付加された（またはＣが連結された）またはＮが付加されたものであり得る。例えば、ピロール由来の基は、ピロール－１－イル（Ｎが付加された）またはピロール－３－イル（Ｃが付加された）であり得る。さらに、イミダゾール由来の基は、イミダゾル－１－イルまたはイミダゾル－３－イル（両方ともＮが付加された）、またはイミダゾル－２－イル、イミダゾル－４－イル、またはイミダゾル－５－イル（全てにＣが付加された）であり得る。複素環基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン－２－オンなどの一つか二つのオキソ（＝Ｏ）部分で置換され得る。

【０３７０】

用語「ヘテロアリール」、またあるいは「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される１以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

【０３７１】

【化８０】



など。

【０３７２】

単環式ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは環内に０乃至３個のＮ原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは環内に１乃至３個のＮ原子を有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、０乃至３個のＮ原子、０乃至１個のＯ原子、および０乃至１個のＳ原子を有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、単環式または二環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、C_1－C_9ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、単環式ヘテロアリールは、C_1－C_5ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、単環式ヘテロアリールは、５員または６員のヘテロア

リールである。幾つかの実施形態において、二環式ヘテロアリールは、C_6－C_9ヘテロアリールである。構造次第で、ヘテロアリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、ヘテロアリーレン基）であり得る。

【０３７３】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む、シクロアルキル基を指す。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールと融合され得る。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、およびインドリニルから選択される。用語「ヘテロ脂環式」はまた、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含むが、それらに限定されない、炭水化物の全ての環形状を含む。１つの態様において、ヘテロシクロアルキルは、C_2－C_{10}ヘテロシクロアルキルである。別の態様において、ヘテロシクロアルキルは、C_4－C_{10}ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環内に０乃至２個のＮ原子を有する。態様において、ヘテロシクロアルキルは、０乃至２個のＮ原子、０乃至２個のＯ原子または０乃至１個のＳ原子を環内に有する。

【０３７４】

用語「結合」または「単結合」は、結合によって連結された原子が、より大きな下部構造の一部であると考えられる時の、２個の原子、または２つの部分の間の化学結合を指す。一つの態様において、本明細書に記載される基が単結合の場合、参照された基は存在せず、それにより単結合が、残存する確認された基の間で形成される。

【０３７５】

用語「部分（ｍｏｉｅｔｙ）」は、分子の具体的なセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、しばしば、分子に埋め込まれたまたは付加された化学成分と認識される。

【０３７６】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、参照の基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、フルオロアルコキシ、およびアミノから独立して選択された１つ以上の追加の基でそれぞれ置換され得、一置換、二置換アミノ基、およびそれらの保護誘導体を含むことを意味する。幾つかの実施形態において、随意の置換基は、ハロゲン、－ＣＮ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨ、－CO_2Ｈ、－CO_2アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから独立して選択される。幾つかの実施形態において、随意の置換基は、ハロゲン、－ＣＮ、－NH_2、－ＯＨ、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－CH_3、CH_2CH_3、－CF_3、－OCH_3、および－OCF_3から独立して選択される。幾つかの実施形態において、置換基は１または２つの先述の基で置換される。幾つかの実施形態において、脂肪族の炭素原子（芳香族の炭素原子以外の非環式か環式、飽和か不飽和の炭素原子）上の随意の置換基は、オキソ（＝Ｏ）を含む。

【０３７７】

特定の実施形態において、本明細書提示の化合物は、１以上の立体中心を備えており、各中心は、Ｒ配置またはＳ配置のどちらかに独立して存在する。本明細書に提示される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態の他に、それらの適切な混合物も含む。立体異性体は、望まれるのであれば、立体選択合成および／またはキラル・クロマトグラフィカラムによる立体異性体の分離などの方法により得られる

。
【０３７８】
本明細書に記載される方法および製剤は、Ｎ－オキシド（適切な場合）、結晶形態（多形体としても知られている）、または式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の構造の化合物を有する薬学的に許容可能な塩の他に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物もの使用を含む。幾つかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。具体的な実施形態において、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備える溶媒和形態に存在する。他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は非溶媒和形態に存在する。
【０３７９】
製剤、組成物または成分に関連する用語「許容可能な」は、本明細書で使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対する持続的な悪影響がないことを意味する。
【０３８０】
用語「調節する」は、本明細書に使用されるように、ほんの一例として、標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を限定する、または標的の活性を拡張することを含む、標的の活性を変化させるように、標的と直接的または間接的のどちらかで相互作用することを意味する。
【０３８１】
用語「モジュレーター」は、本明細書に使用されるように、標的と直接的または間接的のどちらかで相互作用する分子を指す。相互作用は、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーダー、またはそれらの組み合わせの相互作用を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、モジュレーターはアンタゴニストである。幾つかの実施形態において、モジュレーターは、ディグレーダーである。
【０３８２】
本明細書に使用されるような「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」または「ＳＥＲＭ」は、異なる組織中のエストロゲン受容体の活性を特異的に調節する分子を指す。例えば、幾つかの実施形態において、ＳＥＲＭは、いくつかの組織中のＥＲアンタゴニスト活性および他の組織中のＥＲアゴニスト活性を示す。幾つかの実施形態において、ＳＥＲＭは、幾つかの組織におけるＥＲアンタゴニスト活性を示し、並びに他の組織におけるＥＲアゴニスト活性が最小であるかまたは全くないことを示す。幾つかの実施形態において、ＳＥＲＭは、胸組織、卵巣組織、子宮内膜組織、および／または頚部組織におけるＥＲアンタゴニスト活性を示すが、子宮組織においてはＥＲアゴニスト活性が最小であるか全くないことを示す。
【０３８３】
本明細書に使用される、用語「アンタゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、続いて、核ホルモン受容体の転写活性を誘発したアゴニストを減少させる、小分子の薬剤を指す。
【０３８４】
本明細書に使用される、用語「アゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、続いて、既知のアゴニストの不在下で核ホルモン受容体転写活性を増加させる、小分子の薬剤を指す。
【０３８５】
本明細書に使用される、用語「インバースアゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、続いて、既知のアゴニストの不在下で存在する核ホルモン受容体転写活性の基礎レベルを減少させる、小分子の薬剤を指す。
【０３８６】

本明細書に使用される、用語「ディグレーダー」は、核ホルモン受容体に結合し、続いて、前述の受容体の安定状態のタンパク質レベルを低下させる、小分子の薬剤を指す。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるようなディグレーダーは、安定状態のエストロゲン受容体レベルを、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％または少なくとも９５％低下させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるディグレーダーは、安定状態のエストロゲン受容体レベルを、少なくとも６５％低下させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるディグレーダーは、安定状態のエストロゲン受容体レベルを少なくとも８５％低下させる。

【０３８７】

本明細書に使用される用語「選択的なエストロゲン受容体ディグレーダー」または「ＳＥＲＤ」は、他の受容体に対してエストロゲン受容体と優先的に結合し、続いて、安定状態のエストロゲン受容体レベルを低下させる小分子の薬剤を指す。

【０３８８】

用語「ＥＲ依存性」は、本明細書に使用されるように、エストロゲン受容体の不在下では、生じないか、または同じ程度まで生じない、疾患または疾病を指す。

【０３８９】

用語「ＥＲ媒介性」は、本明細書に使用されるように、エストロゲン受容体の不在下では生じ得るが、エストロゲン受容体の存在下では生じ得る疾患または疾病を指す。

【０３９０】

用語「ＥＲ感受性」は、本明細書に使用されるように、エストロゲンの不在下では、生じないか、または同じ程度まで生じない、疾患または疾病を指す。

【０３９１】

用語「癌」は、本明細書で使用されるように、制御されない方法で増殖する傾向にあり、場合によっては、転移（拡大）する傾向がある、細胞の異常な増殖を指す。癌の種類は、転移があるか、または転移のない、疾患の任意の病期における、固形腫瘍（膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、子宮、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓、または他の内分泌臓器（甲状腺）、前立腺、皮膚（メラノーマまたは基底細胞癌）の腫瘍）、または血液腫瘍（白血病およびリンパ腫など）などを含むが、これらに限定されない。

【０３９２】

癌について追加の限定しない例は以下を含む：急性リンパ芽球性白血病（ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｉｏｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、副腎皮質癌（ａｄｒｅｎｏｃｏｒｔｉｃａｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、肛門癌（ａｎａｌ ｃａｎｃｅｒ）、虫垂癌（ａｐｐｅｎｄｉｘ ｃａｎｃｅｒ）、星状細胞腫（ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａｓ）、異型、奇形腫様／横紋筋肉腫様腫瘍（ａｔｙｐｉｃａｌ ｔｅｒａｔｏｉｄ／ｒｈａｂｄｏｉｄ ｔｕｍｏｒ）、基底細胞癌（ｂａｓａｌ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胆管癌（ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、骨癌（ｂｏｎｅ ｃａｎｃｅｒ）（骨肉腫および悪性線維性組織球腫）（ｏｓｔｅｏｓａｒｃｏｍａ ａｎｄ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｆｉｂｒｏｕｓ ｈｉｓｔｉｏｃｙｔｏｍａ）、脳幹神経膠腫（ｂｒａｉｎ ｓｔｅｍ ｇｌｉｏｍａ）、脳腫瘍（ｂｒａｉｎ ｔｕｍｏｒｓ）、脳脊髄腫瘍（ｂｒａｉｎ ａｎｄ ｓｐｉｎａｌｃｏｒｄ ｔｕｍｏｒｓ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ）、気管支腫瘍（ｂｒｏｎｃｈｉａｌ ｔｕｍｏｒｓ）、バーキットリンパ腫（Ｂｕｒｋｉｔｔ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、子宮頚癌（ｃｅｒｖｉｃａｌ ｃａｎｃｅｒ）、慢性リンパ性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性骨髄白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ）、結腸癌（ｃｏｌｏｎ ｃａｎｃｅｒ）、結腸直腸癌（ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ ｃａｎｃｅｒ）、頭蓋咽頭腫（ｃｒａｉｏｐｈａｒｙｎｇｉｏｍａ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｔ－Ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、胚芽腫（ｅｍｂｒｙｏｎａｌ ｔｕｍｏｒｓ）、子宮内膜

癌（ｅｎｄｏｍｅｔｒｉａｌ ｃａｎｃｅｒ）、上衣芽腫（ｅｐｅｎｄｙｍｏｂｌａｓｔｏｍａ）、脳室上衣細胞腫（ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）、食道癌（ｅｓｏｐｈａｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー（ｅｗｉｇ ｓａｒｃｏｍａ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｔｕｍｏｒｓ）、目癌（ｅｙｅ ｃａｎｃｅｒ）、網膜芽細胞腫（ｒｅｔｉｎｏｂｌａｓｔｏｍａ）、胆嚢癌（ｇａｌｌｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、胃の（ｇａｓｔｒｉｃ）（胃（ｓｔｏｍａｃｈ））癌、消化管カルチノイド腫瘍（ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｃａｒｃｉｎｏｉｄ ｔｕｍｏｒ）、消化管間質性腫瘍（ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｓｔｒｏｍａｌ ｔｕｍｏｒ）（ＧＩＳＴ）、消化管間質細胞腫瘍（ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｓｔｒｏｍａｌ ｃｅｌｌ ｔｕｍｏｒ）、胚細胞腫（ｇｅｒｍ ｃｅｌｌ ｔｕｍｏｒ）、神経膠腫（ｇｌｉｏｍａ）、ヘアリーセル白血病（ｈａｉｒｙ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、頭頚部癌（ｈｅａｄ ａｎｄ ｎｅｃｈ ｃａｎｃｅｒ）、肝細胞性（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ）（肝臓（ｌｉｖｅｒ））癌、ホジキンリンパ腫（ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、下咽頭癌（ｈｙｐｏｐｈａｒｙｎｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、眼球内黒色腫（ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｍｅｌａｎｏｍａ）、島細胞腫（ｉｓｌｅｔ ｃｅｌｌ ｔｕｍｏｒｓ）（内分泌膵（ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ ｐａｎｃｒｅａｓ））、カポージ肉腫（Ｋａｐｏｓｉ ｓａｒｃｏｍａ）、腎臓癌（ｋｉｄｎｅｙ ｃａｎｃｅｒ）、ランゲルハンス細胞組織球症（Ｌａｎｇｅｒｈａｎｓ ｃｅｌｌ ｈｉｓｔｉｏｃｙｔｏｓｉｓ）、喉頭癌（ｌａｒｙｎｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、白血病（ｌｅｕｋｅｍｉａ）、急性リンパ芽球性白血病（Ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性リンパ性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性骨髄白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、ヘアリーセル白血病（ｈｅｉｒｙ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、肝臓癌（ｌｉｖｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、肺癌（ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、非小細胞性肺癌（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃａｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、小細胞性肺癌（ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、バーキットリンパ腫（Ｂｕｒｋｉｔｔ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｔ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、ホジキン・リンパ腫（Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、非ホジキンリンパ腫（ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、リンパ腫（ｌｙｍｐｈｏｍａ）、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（Ｗａｌｄｅｒｎｓｔｒｏｍ ｍａｒｃｏｇｌｏｂｌｉｎｅｍｉａ）、髄芽細胞腫（ｍｅｄｕｌｌｏｂｌａｓｔｏｍａ）、髄様上皮腫（ｍｅｄｕｌｌｏｅｐｉｔｈｅｌｉｏｍａ）、メラノーマ（ｍｅｌａｎｏｍａ）、中皮腫（ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｏｍａ）、口腔癌（ｍｏｕｔｈ ｃａｎｃｅｒ）、慢性骨髄白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、骨髄性白血病（ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、多発性骨髄腫（ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ）、上咽頭癌（ｎａｓｏｐｈａｒｙｎｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、神経芽腫（ｎｅｕｒｏｂｌａｓｔｏｍａ）、非ホジキンリンパ腫（ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、非小細胞性肺癌（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、口腔癌（ｏｒａｌ ｃａｎｃｅｒ）、口腔咽頭癌（ｏｒｏｐｈａｒｙｎｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、骨肉腫（ｏｓｔｅｏｓａｒｃｏｍａ）、骨の悪性線維性組織球症（ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｆｉｂｒｏｕｓ ｈｉｓｔｉｏｃｙｔｏｍａ ｏｆ ｂｏｎｅ）、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ ｃａｎｃｅｒ）、卵巣上皮癌（ｏｖａｒｉａｎ ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｃａｎｃｅｒ）、卵巣胚細胞腫（ｏｖａｒｉａｎ ｇｅｒｍ ｃｅｌｌ ｔｕｍｏｒ）、卵巣低悪性度腫瘍（ｏｖａｒｉａｎ ｌｏｗ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｔｕｍｏｒ）、膵臓癌（ｐａｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、乳頭腫症（ｐａｐｉｌｌｏｍａｔｏｓｉｓ）、副甲状腺癌（ｐａｒａｔｈｙｒｏｉｄ ｃａｎｃｅｒ）、陰茎癌（ｐｅｎｉｌｅ ｃａｎｃｅｒ）、咽頭癌（ｐｈａｒｙｎｇｅａｌ ｃａｎｃｅｒ）、中間型松果体実質腫瘍（ｐｉｎｅａｌ ｐａｒｅｎｃｈｙｍａｌ ｔｕｍｏｒｓ ｏｆ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ）、松果体芽腫およびテント上の原始神経外胚葉性腫瘍（ｐｉｎｅｏｂｌａｓｔｏｍａ ａｎｄ ｓ

ｕｐｒａｔｅｎｔｏｒｉａｌ ｐｒｉｍｉｔｉｖｅ ｎｅｕｒｏｅｃｔｏｄｅｒｍａｌ ｔｕｍｏｒｓ）、下垂体腫瘍（ｐｉｔｕｉｔａｒｙ ｔｕｍｏｒ）、形質細胞腫瘍（ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌ ｎｅｏｐｌａｓｍ）／多発性骨髄腫（ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ）、胸膜肺芽腫（ｐｌｅｕｒｏｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｂｌａｓｔｏｍａ）、原発性中枢神経系リンパ腫（ｐｒｉｍａｒｙ ｃｅｎｔｒａｌ ｎｅｒｖｏｕｓ ｓｙｓｔｅｍ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ）、直腸癌（ｒｅｃｔａｌ ｃａｎｃｅｒ）、腎細胞（ｒｅｎａｌ ｃｅｌｌ）（腎（ｋｉｄｎｅｙ））癌、網膜芽細胞腫（ｒｅｔｉｎｏｂｌａｓｔｏｍａ）、横紋筋肉腫（ｒｈａｂｄｏｍｙｏｓａｒｃｏｍａ）、唾液腺癌（ｓａｌｉｖａｒｙ ｇｌａｎｄ ｃａｎｃｅｒ）、肉腫（ｓａｒｃｏｍａ）、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー（Ｅｗｉｎｇ ｓａｒｃｏｍａ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｔｕｍｏｒｓ）、肉腫（ｓａｒｃｏｍａ）、カポジ肉腫（ｋａｐｏｓｉ）、セザリー症候群（Ｓｅｚａｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、皮膚癌（ｓｋｉｎ ｃａｎｃｅｒ）、小細胞性肺癌（ｓｍａｌｌ ｃａｌｌ Ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、小腸癌（ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ ｃａｎｃｅｒ）、軟部組織肉腫（ｓｏｆｔ ｔｉｓｓｕｅ ｓａｒｃｏｍａ）、扁平上皮癌（ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）（胃（ｇａｓｔｒｉｃ））癌、テント上原始神経上皮腫瘍（ｓｕｐｒａｔｅｎｔｏｒｉａｌ ｐｒｉｍｉｔｉｖｅ ｎｅｕｒｏｅｃｔｏｄｅｒｍａｌ ｔｕｍｏｒｓ）、Ｔ細胞性リンパ腫（Ｔ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、精巣癌（ｔｅｓｔｉｃｕｌａｒ ｃａｎｃｅｒ）、咽喉癌（ｔｈｒｏａｔ ｃａｎｃｅｒ）、胸腺腫および胸腺癌（ｔｈｙｍｏｍａ ａｎｄ ｔｈｙｍｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、甲状腺癌（ｔｈｙｒｏｉｄ ｃａｎｃｅｒ）、尿道癌（ｕｒｅｔｈｒａｌ ｃａｎｃｅｒ）、子宮癌（ｕｔｅｒｉｎｅ ｃａｎｃｅｒ）、子宮肉腫（ｕｔｅｒｉｎ ｓａｒｃｏｍａ）、膣癌（ｖａｇｉｎａｌ ｃａｎｃｅｒ）、外陰癌（ｖｕｌｖａｒ ｃａｎｃｅｒ）、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（Ｗａｌｄｅｎｓｔｒｏｍ ｍａｃｒｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）、ウィルムス腫瘍（Ｗｉｌｍｓ ｔｕｍｏｒ）。

【０３９３】

用語「併用投与」などは、本明細書で使用されるように、単一の患者に対する選択された治療薬の投与を含有することを意味し、治療薬が、同じまたは異なる投与経路によって、あるいは同じまたは異なる時間に投与される、処置レジメンを含むように意図される。

【０３９４】

用語「効果的な量」または「治療上効果的な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の１以上の症状をある程度和らげる、投与されている十分な量の薬剤または化合物を指す。その結果、疾患の徴候、症状、または原因を、減少および／または軽減し、あるいは、生体系の任意の他の所望の変化をもたらし得る。例えば、治療上の使用のための「効果的な量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「効果的な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定され得る。

【０３９５】

用語「増強する（ｅｎｈａｎｃｅ）」または「増強すること（ｅｎｈａｎｃｉｎｇ）」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加させるか、または延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療薬の効果を増加させるか、または延長する能力を指す。「増強する効果的な量（ｅｎｈａｎｃｉｎｇ－ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ａｍｏｕｎｔ）」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【０３９６】

本明細書で使用されるような、用語「薬学的な組み合わせ」は、１より多くの活性成分の混合または組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。用語「固定された組み合わせ」は、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ

）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「固定されない組み合わせ」は、例えば式、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、および助剤（ｃｏ－ａｇｅｎｔ）が、特定の介在する時間制限なしで、同時に、一斉にまたは連続してかのいずれかで、別個の実体として患者に投与され、ここで、このような投与によって、患者の体内で２つの化合物の効果的なレベルがもたらされる。また、後者は、カクテル療法、例えば、３以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【０３９７】

用語「キット」および「製品」は、同義語として使用される。

【０３９８】

本明細書に開示される化合物の「代謝物質」は、化合物が代謝されるときに形成される、その化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝された（ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｄ）」は、本明細書で使用されるように、特定の物質が有機体によって変化させられることによるプロセス（加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含むが、それらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらし得る。例えば、シトクロームＰ４５０は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および、遊離スルフィヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。本明細書で開示の化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与および宿主から採取した組織サンプルの解析により、または、肝細胞を含む化合物のインビトロでのインキュベーション、および、結果として生じる化合物についての分析のいずれかにより、随意に同定される。

【０３９９】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を含有する。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳類クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーのような非ヒト霊長類；および他の類人猿およびサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。１つの態様において、哺乳動物はヒトである。

【０４００】

用語「処置する（ｔｒｅａｔ）」、「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、または「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、本明細書で使用されるように、予防的および／または治療的に、疾患または疾病の少なくとも１つの症状を軽減、寛解、または、改善すること、追加の症状を予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を抑止すること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病によって引き起こされる状態を和らげること、または、疾患または疾病の症状を止めることを含む。

【０４０１】

〈投与経路〉

適切な投与経路は、経口投与、静脈内投与、直腸投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、経粘膜投与、経皮投与、膣内投与、経耳投与、経鼻投与、および、局所投与を含むが、これらに限定されない。加えて、ほんの一例として、非経口送達は、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、および、鼻腔内の注入だけでなく、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入も含む。

【０４０２】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、しばしばデポ製剤または徐放性製剤で、例えば、器官への直接的な化合物の注入を介して、全身よりもむしろ局所に

投与される。具体的な実施形態において、長期間作用型製剤は、移植（例えば、皮下に、または筋肉内に）よって投与されるか、または筋肉内注入により投与される。更に、他の実施形態において、薬物は標的とするドラッグデリバリーシステムにおいて、例えば、臓器特異性抗体に覆われたリポソームにおいて送達される。このような実施形態において、リポソームは、臓器を標的とし、臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、速放性製剤の形態、拡張放出製剤の形態、または、中間の放出性製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与される。

【０４０３】

〈医薬組成物／製剤〉

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物に処方される。医薬組成物は、従来の様式で、活性化合物を薬学的に使用され得る調剤に加工する工程を促進させる、１以上の薬学的に許容可能な不活性成分を用いて処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０；ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）に見出され、そのような開示のため引用によって本明細書に組み込まれる。

【０４０４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物を含む医薬組成物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な不活性成分が本明細書に提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が、他の活性成分と混合される医薬組成物として、併用治療時に投与される。他の実施形態において、医薬組成物は、他の医療薬剤または医薬品、担体、補助剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および／またはバッファーを含む。さらに他の実施形態において、医薬組成物は、他の治療的に価値のある基質を含む。

【０４０５】

医薬組成物は、本明細書に使用されているように、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩と、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定化剤、浸透促進剤、湿潤剤、抗発泡剤、抗酸化剤、防腐剤またはそれらの１つ以上の組み合わせなどの、その他の化学成分（すなわち薬学的に許容可能な不活性成分）との混合物を指す。医薬組成物は、哺乳動物への化合物の投与を促進する。

【０４０６】

治療上効果的な量は、疾患の重症度、被検体の年齢および相対的な健康、使用される化合物の効力、および他の要因に依存して、幅広く異なり得る。化合物は、単独で、または

混合物の成分として１以上の治療薬剤と組み合わせて使用され得る。

【０４０７】

本明細書に記載の医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、経鼻、口腔、局所、直腸、または経皮投与経路を含むが、これらに限定されない、適切な投与経路によって被検体に投与される。本明細書に記載の医薬製剤は、水性液体分散、自己乳化分散、固溶体、リポソーム分散剤、エアゾール剤、固形剤形、散剤、即時放出製剤、徐放製剤、速溶解製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、拍動性の放出製剤、多粒子性製剤、ならびに即時混合および徐放製剤を含むが、これらに限定されない。

【０４０８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物は、ほんの一例であるが、従来の、混合、溶解、造粒化、糖衣錠化、湿式粉砕、乳化、カプセル化、封入、または圧縮プロセスの手段などにより、従来通りに製造される。

【０４０９】

医薬組成物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物の少なくとも１つを、遊離酸または遊離塩基形態、または薬学的に許容可能な塩形態の活性成分として含む。さらに、本明細書に記載される方法および医薬組成物は、Ｎ－オキシド（適切な場合）、結晶形、非晶相、並びに、同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態、または、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態で存在する。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

【０４１０】

本明細書に記載の医薬組成物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含み、以下のものを含むが、それらに限定されない、任意の適切な投与形態へと製剤される：水溶性の経口分散剤、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤、経口固形剤形、徐放製剤、速溶解製剤、発泡製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、拍動性の放出製剤、多粒子性製剤、および混合された即時放出および徐放製剤。

【０４１１】

経口投与される医薬調製物は、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤（ｐｕｓｈ　ｆｉｔ　ｃａｐｓｕｌｅｓ）の他に、ゼラチンおよび、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られた軟らかい、密閉されたカプセル剤（ｓｅａｌｅｄ　ｃａｐｓｕｌｅｓ）を含む。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定化剤との混和において、活性成分を含む。幾つかの実施形態において、押し込み型カプセル剤は、カプセル剤皮および活性成分の他に、任意の他の成分を含まない。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解または懸濁され得る。幾つかの実施形態において、安定化剤が加えられる。

【０４１２】

経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適した投薬量にある。

【０４１３】

１つの態様において、経口固形剤形は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ

）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩と、以下のもの１つ以上と混合することにより調製される：抗酸化剤、香料、および結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤などの担体物質。

【０４１４】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示の固形剤形は、錠剤（懸濁用錠、速溶錠、噛み砕き崩壊錠、速崩壊性錠、発泡錠またはカプレットを含む）、丸剤、散薬、カプセル剤、固形の分散剤、固溶体、生体内分解性（ｂｉｏｅｒｏｄｉｂｌｅ）剤形、徐放製剤、拍動性の放出剤形、多粒子性剤形、ビーズ（ｂｅａｄｓ）、ペレット剤、果粒剤の形態である。他の実施形態において、医薬製剤は散剤形状である。また他の実施形態において、医薬製剤は錠剤形状である。他の実施形態において、医薬製剤はカプセル剤形状である。

【０４１５】

幾つかの実施形態において、固形剤形、例えば錠剤、発泡錠およびカプセル剤は、バルク混合組成物（ｂｕｌｋ　ｂｌｅｎｄ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ）を形成するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の医薬賦形剤の粒子とを混合することにより調製される。バルク混合は、錠剤、丸剤およびカプセル剤など、等しく効果的な単位剤形へ容易に細分される。幾つかの実施形態において、個々の単位剤形はフィルムコーティングを含む。これらの製剤は従来の製剤技術で製造される。

【０４１６】

従来の製剤技術は、例えば１つの方法、または方法の組み合わせを含む：（１）乾燥混合法、（２）直接打錠法、（３）製粉、（４）乾燥または非水性の造粒法、（５）湿式造粒法、または（６）融合。他の方法は、例えば噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング（例えばワースターコーティング）、接点コーティング、表面噴霧、錠剤化、押し出し加工などを含む。

【０４１７】

幾つかの実施形態において、錠剤は最終圧縮錠剤を包囲するフィルムを含む。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤から、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の遅延放出性を提供し得る。他の実施形態において、フィルムコーティングは患者の薬剤順守に役立つ（例：Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティングまたは糖衣）。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）を含むフィルムコーティングは、錠剤の約１乃至約３重量％で典型的に変動する。

【０４１８】

カプセル剤は、例えば、上記の化合物の製剤のバルク混合をカプセル内に配することにより調整され得る。いくつかの実施形態において、製剤（非水溶性懸濁剤および溶液）はソフトゼラチンカプセル内に配される。他の実施形態において、製剤は標準的なゼラチンカプセル内、または、ＨＰＭＣを含むカプセル剤などの非ゼラチンカプセルに配される。他の実施形態において、製剤は、スプリンクルカプセル（ｓｐｒｉｎｋｌｅ　ｃａｐｓｕｌｅ）に配され、その際、カプセルは全体を飲み込まれるか、またはカプセルを開けて食事前に食べ物の上に中身が振りかけられる。

【０４１９】

様々な実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および１つ以上の賦形剤の粒子は、乾燥混合され、経口投与後約３０分未満、約３５分未満、約４０分未満、約４５分未満、約５０分未満、約５５分未満、または約６０分未満以内で実質分解される医薬組成物がもたらすのに充分な硬さを有する、錠剤などの塊に圧縮され、それにより製剤を胃腸液

に放出する。

【０４２０】

また他の実施形態において、発泡散剤も調製される。発泡塩は経口投与用に薬物を水に分散させるため用いられてきた。

【０４２１】

幾つかの実施形態において、製薬の固体の経口投薬形態は活性化合物の徐放性を提供するために調剤される。徐放性とは、所望の特性に従って、それが組み入れられる剤形から活性化合物が長時間にわたって放出されることを指す。徐放特性は、例えば、持続放出、長期放出、拍動性の放出、および遅延放出特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、徐放性の組成物は、予め定められた特性に従い長期間にわたり、薬剤を被験体に送達することを可能にする。このような放出速度により、薬剤の治療上効果的なレベルが長期間もたらされることが可能となり、したがって、薬理反応がより長い時間もたらされる一方で、従来の速放性投与形態と比較して副作用が最小化される。このようなより長い反応時間により、対応する短期作用型の、速放性製剤では達成されない多数の固有の利点がもたらされる。

【０４２２】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の固形剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出性経口剤形、すなわち本明細書に記載の医薬組成物の経口剤形として処方され、腸溶コーティングを利用して、小腸または大腸における放出に作用する。１つの態様において、腸溶コーティングされた剤形は、活性成分および／または他の組成物要素の顆粒、散剤、ペレット、ビーズ、または粒子を含む、圧縮または、成形か押し出し加工された、錠剤／型（ｍｏｌｄ）（コーティングされたか、コーティングされていない）であり、これら自身はコーティングされているかまたは非コーティングである。１つの態様において、腸溶性コーティングをされた経口剤形は、ペレット剤、ビーズ、または果粒剤を含むカプセル剤の形態にある。

【０４２３】

噴霧またはパンコーティング等の従来のコーティング技術を用いて、コーティングが施される。コーティングの厚みは、腸管における局所送達が所望の部位に到達するまで、経口剤形が確実に傷付かずに残存するほど十分なものでなければならない。

【０４２４】

他の実施形態において、本明細書に記載されている製剤はパルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、遅延時間が制御された後の予め定められた時点、または特定の部位にて、１以上の即放性パルスをもたらすことが可能である。典型的なパルス剤形およびその製造方法が、米国特許第５，０１１，６９２号、第５，０１７，３８１号、第５，２２９，１３５号、第５，８４０，３２９号、および第５，８３７，２８４号に開示されている。１つの実施形態において、パルス剤形は、少なくとも２つの群の粒子を含み、（すなわち多粒子）、それぞれ本明細書に記載の製剤を含む。第一の群の粒子は、哺乳動物による服用における活性化合物の実質的に直接投与量を提供する。第一の群の粒子は、コーティングされていないか、またはコーティングおよび／または密封剤を含み得る。１つの態様において、第２の群の粒子は被覆粒子を含む。第２の群の粒子上のコーティングは、第２の用量が放出する前に服用した後、約２時間から約７時間の遅延をもたらす。医薬組成物に適切なコーティングは、本明細書に記載されるか、または当該技術分野におけるものである。

【０４２５】

幾つかの実施形態において、医薬製剤は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の粒子、および被験体に対する経口投与用の少なくとも１つの分散剤または懸濁化剤を含み、提供される。製剤は、懸濁のため散剤および／または顆粒であり、水と混合すると、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【０４２６】
１つの態様において、経口投与のための液体製剤の投与剤形は、水性懸濁剤であり、薬学的に許容可能な水性経口分散剤、乳濁剤、液剤、エリキシル剤、ゲルおよびシロップを含むが、これらに限定されない群から選択される．Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，ｐｐ．７５４－７５７（２００２）を参照のこと。式（Ｉ）の化合物の粒子のほか、液体剤形は以下のような添加剤を含む：ａ）崩壊剤；（ｂ）分散剤；（ｃ）湿潤剤；（ｄ）少なくとも１つの防腐剤、（ｅ）粘度増強剤、（ｆ）少なくとも１つの甘味料および（ｇ）少なくとも１つの香料。幾つかの実施形態において、水性分散液はさらに結晶性の阻害剤を含み得る。

【０４２７】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）あるいは（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、バッカル製剤（Ｂｕｃｃａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ）は当該技術分野において既知の様々な製剤を使用して投与される。例えば、そのような製剤は、米国特許第４，２２９，４４７号、第４，５９６，７９５号、第４，７５５，３８６号、および第５，７３９，１３６号を含むが、これらに限定されない。さらに、本明細書に記載のバッカル剤形は、生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体をさらに含み、該ポリマー担体はまた、この剤形を頬粘膜に接着させるよう機能する。頬側投与または舌下投与のために、組成物は、従来の手法で製剤された、錠剤、ロゼンジ、またはゲルの形状を取り得る。

【０４２８】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、経皮剤形として調製される。１つの実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも以下の３つの成分を含む：（１）式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩；（２）浸透促進剤；および（３）水性の補助剤。幾つかの実施形態において、経皮製剤は、ゲル化剤、クリーム、および軟膏基剤などの追加の構成要素を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、経皮製剤は、吸収を促進するとともに皮膚から経皮製剤が取り除かれることを防ぐために、織布基材または不織布基材をさらに含む。他の実施形態において、本明細書に記載の経皮製剤は、皮膚への拡散を促進するために、飽和状態または過飽和状態を維持することが可能である。

【０４２９】
１つの態様において、本明細書に記載される化合物の経皮投与に適した製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを使用し、ポリマーまたは接着剤中で溶解および／または分散される、脂溶性乳濁剤またはバッファー水溶液であり得る。１つの態様において、このようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、または、オンデマンド送達（ｏｎ ｄｅｍａｎｄ ｄｅｌｉｖａｒｙ）のために構築される。またさらに、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン泳動的なパッチなどの手段によって達成され得る。１つの態様において、経皮パッチは、活性化合物を制御された送達を提供する。１つの態様において、経皮デバイスは、基材（ｂａｃｋｉｎｇ ｍｅｍｂｅｒ）、随意に担体を備える化合物、随意に、長時間にわたって制御された速度および予め定められた速度で、化合物を宿主の皮膚に送達するための律速バリアを含有するリザーバー、およびデバイスを皮膚に固定するための手段を含む包帯（ｂａｎｄａｇｅ）の形態である。

【０４３０】
１つの態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩ

Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、筋肉内注入、皮下注入、または静脈内注入に適切な医薬組成物へと処方される。１つの態様において、筋肉注入、皮下注入、または静脈注入に適切な製剤は、生理学的に許容可能な無菌の水溶液または非溶液、分散剤、懸濁剤または乳濁剤、および、無菌の注入可能な溶液または分散剤に再構築される無菌の散剤を含む。適切な水溶性および非水溶性の担体、希釈剤、溶媒、または、ビヒクル（ｖｅｈｉｃｌｅ）の例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホールなど）、植物油、およびオレイン酸エチルなどの有機エステルを含む。幾つかの実施形態において、皮下注入に適切な製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの添加物を含有する。注入可能な医薬品形態の長期的な吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど吸収を遅らせる薬剤の使用により生じ得る。

【０４３１】

静脈注入に関して、本明細書に記載される化合物は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンガー液、または、緩衝生理食塩水などの生理学的に相溶性のあるバッファー中で処方される。

【０４３２】

経粘膜投与に関して、浸透されるべき障壁に適した浸透剤は、その製剤において使用される。このような浸透剤は、一般的に、当該技術分野において公知である。他の非経口注入に関して、適切な製剤は、好ましくは、生理学的に相溶性のあるバッファーまたは賦形剤とともに、水溶液または非水溶液を含む。そのような賦形剤は既知である。

【０４３３】

非経口注入剤は、ボーラス注入または継続投与に関連する。注入のための製剤は、ユニット剤形、例えば、アンプルまたは複数回用量の容器において、加えられた防腐剤とともに存在し得る。本明細書に記載の医薬組成物は、油性または水溶性のビヒクルにおける無菌の懸濁液、水溶液、または乳濁剤として、非経口注入に適した形態であり得、懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤（ｆｏｒｍｕｌａｔｏｒｙ　ａｇｅｎｔｓ）を含み得る。１つの態様において、活性成分は、使用前は、適切なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質を含まない水）との構成のため散剤の形態にある。

【０４３４】

特定の実施形態において、例えば、リポソームまたはエマルジョンなどの医薬化合物の送達システムが利用され得る。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、例えば、カルボキシルメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーも含み得る。

【０４３５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与可能であり、溶液、懸濁剤、ローション剤、ゲル、ペースト、薬用スティック、鎮痛剤（ｂａｌｍｓ）、クリーム、または軟膏剤などの局所的に投与可能な様々な組成物に処方され得る。そのような医薬化合物は、可溶化剤、安定化剤、等張化促進剤、バッファー、および防腐剤を含み得る。

【０４３６】

〈投薬方法および処置レジメン〉

１つの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、エストロゲン受容体活性の還元から利益を得る、哺乳動物中の疾患または疾病の処置用の薬の調製に使用される。そのような処置を必要とする哺乳動物において、本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置する方法は、前記哺乳動物に対して治療上効果的な量の、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（

Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の少なくとも１つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、あるいは薬学的に許容可能な塩、あるいは活性代謝物、プロドラッグ、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、の少なくとも１つを含む医薬組成物の投与に関与する。

【０４３７】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与される。特定の治療上の適用において、組成物は、既に疾患や疾病で苦しむ患者に、その疾患または疾病の症状のうち少なくとも１つを治すか、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。このような使用に効果的な量は、疾患または疾病の重症度および経過、過去の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応性、ならびに処置を行う医師の判断に左右される。治療上効果的な量は、用量漸増臨床試験を含むが、これに限定されない方法により任意に決定される。

【０４３８】

予防上の適用において、本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害、または疾病の影響を受け易いか、またはその危険性がある患者に投与される。そのような量は、「予防上効果的な量または用量」であると定義される。この使用において、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも左右される。患者に使用されると、この使用に効果的な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、過去の治療、患者の健康状態および薬物への反応、および処置を行う医師の判断に左右される。１つの態様において、予防的治療は、疾患または疾病の症状が再発するのを防ぐために、過去に、疾患の症状の少なくとも１つが処置された経験があり、現在寛解状態にある哺乳動物において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、前記哺乳動物に投与することを含む。

【０４３９】

患者の疾病が改善されない特定の実施形態において、患者の疾患または疾病の症状を改善するため、あるいは、そうでなければ、制御または制限するために、医師の裁量により化合物の投与は、慢性的に、つまり、患者の生存時間全体を含む長時間の間投与される。患者の疾病が改善される特定の実施形態において、投与される薬物の投与量は、一時的に減少されるか、一定時間の間一時的に停止させられ得る（即ち休薬期間）。具体的な実施形態において、休薬期間の長さは、２日から１年の間であり、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日または２８日以上を含める。休薬期間中の投与量の減少は、ほんの一例として、１０％乃至１００％であり、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％といった一例を含む。

【０４４０】

一旦患者の病状が改善すると、必要ならば維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態において、投与量もしくは投与頻度、またはその両方が、その症状の機能として、改善された疾患、障害、または疾病が持続するレベルまで減少される。しかし、特定の実施形態において、症状の任意の再発により、患者は断続的な処置を長期的に必要とする。

【０４４１】

そのような量に相当する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、処置を必要とする被験体または宿主のアイデンティティ（例えば体重、性別）などの要因次第で変動するが、それにもかかわらず、例えば投与される特異的な薬剤、投与経路、処置される疾病、および処置される被験体または宿主を含む症例を取り囲む、特定の環境に応じて定めることができる。

【０４４２】

しかし、一般的に、成人の処置に使用される投与量は、典型的に１日当たり０．０１ｍｇ乃至５０００ｍｇの範囲内にある。１つの態様において、成人の処置に使用される投与

量は、１日当たり約１ｍｇ乃至約１０００ｍｇである。１つの実施形態において、所望の投与量は、単回投与、もしくは同時に投与される分割用量で、例えば１日に２回、３回、４回、またはそれ以上のサブ用量といった適切な間隔で都合よく提供される。

【０４４３】

１つの実施形態において、本明細書に記載されている、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に適切な１日の用量は、１体重当たり約０．０１乃至約１０ｍｇ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、剤形における活性の１日の投与量または量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づき、本明細書に示される範囲よりも低いかまたは高い。様々な実施形態において、１日のおよびユニットの投与量は、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および医師の判断を含むが、これらに限定されない、多くの変数に依存して変更される。

【０４４４】

そのような治療上のレジメンの毒性および治療効果は、LD_{50}とED_{50}の測定を含むが、これらに限定されずに、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順により測定される。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD_{50}とED_{50}との間の比率として表現される。特定の実施形態において、細胞培養アッセイと動物実験から得たデータは、ヒトを含む哺乳動物に使用する治療上効果的な１日の用量範囲および／または治療上効果的な単回投与量を処方する製剤の際に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されている化合物の１日の投与量は、最小限の毒性を持つED_{50}を含む血中濃度の範囲内にある。特定の実施形態において、１日の投与量および／または単位投与量は、使用される剤形および利用される投与経路次第で、この範囲内で変動する。

【０４４５】

〈併用処置〉

特定の例において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の少なくとも１つを、１つ以上の他の治療薬と併用して投与することは適切である。

【０４４６】

１つの実施形態において、本明細書に記載される化合物のうち１つの治療効果は、補助剤の投与により高められる（すなわち、補助剤は、それ自体では最小限の治療効果を有し得るが、別の治療薬と併用すると、患者に対する総合的な治療効果が高められる）。または、いくつかの実施形態において、患者が受ける効果は、治療効果を同様に有する別の治療薬（これも、処置レジメンを含む）とともに、本明細書に記載されている化合物の１つを投与することで増幅する。

【０４４７】

１つの具体的な実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、第２の治療薬と併用投与され、その際、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第２の治療薬は、処置されている疾患、障害または疾病の異なる態様を調節し、結果としてどちらかの治療薬を単独で投与するよりも大きな総合的利益を与える。

【０４４８】

いかなる場合において、処置されている疾患、障害または疾病にかかわらず、患者が受ける総合的利益は、２つの治療薬を単に相加したものであり得るか、または患者は相乗的

な利益を受け得る。

【０４４９】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物の、異なる治療上効果的な投与量は、本明細書中に開示されている化合物が、追加の治療上効果的な薬物、補助剤などの１つ以上の追加の薬剤と併用して投与される場合、医薬組成物の処方および／または処置レジメンにおいて利用されるだろう。併用処置レジメンで使用される薬物および他の薬剤について治療上効果的な投与量は、活性それ自体のために上文で説明されたものに類似した手段により決定され得る。更に、本明細書中に記載される予防／処置方法は、メトロノミック投与の使用、即ち、中毒性副作用を最小限にするためにより低用量をより頻繁に提供する工程を含む。幾つかの実施形態において、併用療法レジメンは、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する処置レジメンを含み、本明細書に記載される第２の薬剤での処置前、処置間、または処置後に開始され、並びに該併用療法レジメンは、第２の薬剤での処置間、または第２の薬剤での処置の停止後に、任意の時まで継続する。また、それは、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）または（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および併用されている第２の薬剤が、同時または異なる時に投与され、および／または処置期間中に減少または増加する、処置を含む。併用処置は、患者の臨床管理を援助するために、様々な時点で開始および停止される定期的処置をさらに含む。

【０４５０】

緩和が求められる疾病を処置し、防ぎ、または改善するための投与レジメンは、様々な因子（例えば、被験体が苦しむ疾患、障害または疾病；被験体の年齢、体重、性別、食事および病状）に従って修正される。従って、いくつかの例において、実際に利用される投与レジメンは変化し、幾つかの実施形態において、本明細書に説明される投与レジメンから逸脱する。

【０４５１】

本明細書に記載される併用療法に関して、併用投与される化合物の投与量は、使用される併用薬の種類、使用される特異的な薬物、処置される疾患または疾病などによって異なる。さらなる実施形態において、１つ以上の治療剤と併用投与されるとき、本明細書に提供される化合物は、１つ以上の治療剤と同時に、または連続して投与される。

【０４５２】

併用療法において、多数の治療剤（その一つは、本明細書中に記載される化合物のうちの１つである）は、任意の順序で、または同時に投与される。投与が同時である場合、多数の治療剤は、ほんの一例ではあるが、単一、統一形態、または多数形態で提供される（例えば、単一丸剤として、または二つの別個の丸剤として）。

【０４５３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、併用治療と同様に、疾患または疾病の発生前、発生の間、発生後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変化する。従って、１つの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、予防薬として使用され、疾患や疾病の発症を防ぐため、疾患や疾病を進行させる傾向のある被験体に連続的に投与される。別の実施形態において、化合物および組成物は、症状が発症している間、または発症後可能な限り早急に、被験体に投与される。具体的な実施形態において、本明細書中に記載されている化合物は、疾患または疾病の発症が検出または疑われた後、実施可能な限り早急に、および疾患の処置間の必要な間投与される。いくつかの実施形態において、処置に必要な時間の長さは異なり、処置の長さはそれぞれの被験体の特定の必要性に合うよう調節される。例えば、具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物または

化合物を含有する製剤は、少なくとも２週間、約１カ月乃至約５年まで投与される。
【０４５４】
〈併用で使用される典型的な薬剤〉
幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体依存の疾病、エストロゲン受容体を媒介した疾病、又は癌を含む増殖の障害のような疾患の処置のための方法は、少なくとも１つの追加的な治療薬とともに、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物の、哺乳動物への投与を含んでいる。
【０４５５】
幾つかの実施形態では、ホルモン遮断療法、化学療法、放射線療法、モノクローナル抗体又はその組み合わせとともに、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物である。
【０４５６】
ホルモン遮断療法には、エストロゲンの生成、又はエストロゲン受容体を遮断する薬剤の使用が含まれる。幾つかの実施形態では、ホルモン遮断療法には、エストロゲン受容体モジュレーター及び／アロマターゼ阻害剤の使用が含まれる。エストロゲン受容体モジュレーターはトリフェニルエチレン誘導体（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、３－ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、ＴＡＴ－５９（４－ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化された誘導体）、及びＧＷ５６３８（タモキシフェンのカルボン酸誘導体））；非ステロイド性のエストロゲン受容体モジュレーター（例えばラロキシフェン、ＬＹ３５３３８１（ＳＥＲＭ３）及びＬＹ３５７４８９）；ステロイド性のエストロゲン受容体モジュレーター（例えばＩＣＩ－１８２，７８０）を含む。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性のアロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性のアロマターゼ阻害剤は、限定されないが、そのようなエキセメスタンを含む。非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤にはアナストロゾール及びレトロゾールが含まれるが、それらに限定されない。
【０４５７】
化学療法には、抗癌剤の使用が含まれる。
【０４５８】
モノクローナル抗体は、限定されないが、トラスツズマブ（ハーセプチン）を含む。
【０４５９】
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、以下の１又はそれ以上のものを含む：アビラテロン；アバレリクス；アドリアマイシン；アクチノマイシン；アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アレムツズマブ；アロプリノール；アリトレチノイン；アルトレタミン；アムボマイシン；アメタントロン酢酸塩；アミノグルテチミド；アミノレブリン酸；アミホスチン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アプレピタント；三酸化ヒ素；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンダムスチン塩酸塩；ベンゾデパ；ベバシズマブ；ベキサロテン；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ビアンサフィドジメシレート；ビセレシン；ブレオマイシン；ブレオマイシン硫酸塩；ボルテゾミブ；ブレキナーナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルマスティン；カルビシン塩酸塩；カルゼルシン；カペシタビン；セデフィンガル；セツキシマブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；クロファラビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダサチニブ；ダウノルビシン塩酸塩；ダクチノマイシン；ダーベ

ポエチンアルファ；デシタビン；デガレリクス；デニレオキンデフチトックス；デクソロマプラティン；デクスラゾキサン塩酸塩；デザグアミン；メシル酸デザグアミン；ジアジコン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；プロピオン酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エルトロムボパグオラミン；エンロプラティン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エポエチンアルファ；エルブロゾール；エルロチニブ塩酸塩；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンナトリウムリン酸塩；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；エベロリムス；エキセメスタン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロオシタビン；フォスクィダン；フォストリエシンナトリウム；フルベストラント；ゲフィチニブ；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ゲムシタビン－シスプラチン；ジェムツツマブオゾガミシン；ゴセレリン酢酸塩；ヒストレリン酢酸塩；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イイモフォスティン；イブリツモマブチウクセタン；イダルビシン；イホスファミド；メシル酸イマチニブ；イミキモド；インターロイキンアイエル（組み換え型のインターロイキンＩＩ、またはｒｌＬ２を含む）インターフェロンアルファ－２ａ；インターフェロンアルファ－２ｂ；インターフェロンアルファ－ｎ１；インターフェロンアルファ－ｎ３；インターフェロンβ－１　ａ；インターフェロンγ－１　ｂ；イプロプラティン；イリノテカン塩酸塩；イクサベピロン；ランレオチド酢酸塩；ラパチニブ；レナリドミド；レトロゾール；ロイプロリド酢酸塩；ロイコボリンカルシウム；ロイプロリド酢酸塩；レバミソール；リポソームシタラビン；リアロゾール塩酸塩；ロメテレキソール・ナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロール酢酸塩；メレンゲストロール酢酸塩；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトキサレン；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトジリン；マイトマルシン；マイトマイシンＣ；マイトスペル；マイトタン；マイトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ナンドロロンフェンプロピオネート；ネララビン；ニロチニブ；ノコダゾイ；ノフェツモマブ；ノガラマイシン；オファツムマブ；オプレルベキン；オルマプラチン；オキサリプラチン；オクシスラン；パクリタキセル；パリフェルミン；パロノセトロン塩酸塩；パミドロネート；ペグフィルグラスチム；ペメトレキセド二ナトリウム；ペントスタチン；パニツムマブ；パゾパニブ塩酸塩；ペメトレキセド二ナトリウム；プレリキサフォル；プララトレキシエート；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマスティン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルフォスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロクサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニマスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；キナクリン；ラロキシフェン塩酸塩；ラスブリカーゼ；組み換え型のＨＰＶの二価ワクチン；組み換え型のＨＰＶの四価ワクチン；リボプリン；ログレチミド；リツキシマブ；ロミデプシン；ロミプロスチン；サフィンガル；サフィンガル塩酸塩；サルグラモスチム；セムスチン；シムトラゼン；シプリューセル－Ｔ；ソラフェニブ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロマスティン；スピロプラティン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；スニチニブリンゴ酸塩；タリソマイシン；タモキシフェンクエン酸塩；テコガランナトリウム；テガフール；トレクサトロン塩酸塩；テモゾロミド；テモポルフィン；テムシロリムス；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；サリドマイド；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トポテカン塩酸塩；トレミフェン；トシツモマブ及びＩの１３１のヨウ素トシツモマブ；トラスツズマブ；トレストロン酢酸塩；トレチノイン；トリシビリンリン酸塩；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロン酸塩；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バルルビシン；バプレオチド；ベルテポルフィン；ビンブラスチン；ビンブラスチン硫酸塩；ビ

ンクリスチン硫酸塩；ビンデシン；ビンデシン硫酸塩；ビネピジン硫酸塩；ビングリシネート硫酸塩；ビンレウロジン硫酸塩；ビノレルビン酒石酸塩；ビンロシジン硫酸塩；ビンゾリジン硫酸塩；ボリノスタット；ボロゾール；ゼニプラティン；ジノスタチン；ゾレドロン酸；あるいはゾルビシン塩酸塩。

【０４６０】

幾つかの実施形態では、少なくとも１つの追加的な化学療法剤は、ほんの一例として、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化されたまたは非ペグ化された）、ベバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチン、クラドリビン、ダウノルビシン／ドキソルビシン／イダルビシン、イリノテカン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニンのような白金に基づいた化合物、又はホルモン、抗エストロゲン、抗アンドロゲン、又はゴナドトロピン放出ホルモンアナログを含む薬物の分類、アルファインターフェロンなどのインターフェロン、ブスルファン又はメルファラン又はメクロレタミンなどの窒素マスタード、トレチノインなどのレチノイド、イリノテカン又はトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィチニブ又はイマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤、又はアロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン／オンダンセトロン／パロノセトロン、ドロナビノールを含む、このような治療によって誘発される徴候又は症状を処置するための薬剤から選択される

【０４６１】

ある１つの態様においては、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、１又はそれ以上の抗癌剤とともに投与又は調合される。幾つかの実施形態において、１又はそれ以上の抗癌剤は、アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例は、限定されないが、以下の任意のものがある：ゴシポール、ゲネセンス、ポリフェノールＥ、クロロヒュジン、全トランス型レチノイン酸（ＡＴＲＡ）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド（ＴＲＡＩＬ）、５－ａｚａ－２’－デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）、フラボピリドール、ＬＹ２９４００２、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、ＢＡＹ　１１－７０８２、ＰＫＣ４１２あるいはＰＤ１８４３５２、パクリタキセル及びパクリキセルアナログ。共通の構造的特徴として、基礎的なタキサン骨格を有している化合物は、安定した微小管によりＧ２Ｍ期における細胞を阻止する能力を有するとも示され、本明細書に記載の化合物とともに、癌治療に有用であろう。

【０４６２】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物とともに使用する抗癌剤のさらなる例には、例えば、Ｕ０１２６、ＰＤ９８０５９、ＰＤ１８４３５２、ＰＤ０３２５９０１、ＡＲＲＹ－１４２８８６、ＳＢ２３９０６３、ＳＰ６００１２５、ＢＡＹ　４３－９００６、ウォルトマンニンまたはＬＹ２９４００２などのマイトゲン活性化たんぱく質シグナル伝達の阻害剤；Ｓｙｋ阻害剤；ｍＴＯＲ阻害剤；そして抗体（例えばリツキサン）が含まれる。

【０４６３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物とともに使用する抗癌剤のさらなる例には、アロマターゼ阻害剤が含まれる。アロマターゼ阻害剤には、ステロイド性のアロマターゼ阻害剤と非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤が含まれる。ステロイド性のアロマターゼ阻害剤には、限定されないが、エキセメスタンが含まれる。非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤には、限定されないが、アナストロゾール及びレトロゾールが含まれる。

【０４６４】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物とともに使用する他の抗癌剤には、アルキル化剤、抗代謝体、天然産物、又はホルモン、例えば窒素マスタード（例えばメクロロタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えばブスルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチンなど）、又はトリアゼン（デカルバジンなど）が含まれる。抗代謝体の例には、限定されないが、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンが含まれる。

【０４６５】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物とともに使用する天然産物の例には、限定されないが、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン）、エピポドフィロトキシン（例えばエトポシド）、抗生物質（例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えばＬ－アスパラギナーゼ）または生物学的応答修飾因子（例えばインターフェロンα）が含まれる。

【０４６６】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物とともに使用するアルキル化剤の例には、限定されないが、窒素マスタード（例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）が含まれる。

【０４６７】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、以下のものとともに癌治療に使用される：第２抗エストロゲン（例えばタモキシフェン）、抗アンドロゲン（例えばビカルタミド、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えばロイプロリド）。

【０４６８】
本明細書に記載された癌の治療又は予防の方法及び組成物に使用される他の薬剤には、白金配位複合体（例えばシスプラチン、カルボフラチン）、アントラセンジオン（例えばミトキサントロン）、置換された尿素（例えばヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えばプロカルバジン）、副腎皮質の抑制薬（例えばミトタン、アミノグルエチミド）が含まれる。

【０４６９】
安定した微小管によりＧ２Ｍ期内において細胞を抑止することにより作用する抗癌剤の例には、以下の市場で流通している薬物や開発中の薬物に限られないものが含まれる：エルブロゾール、ドラスタチン１０、ミボブリンイセチオネート、ビンクリスチン、ＮＳＣ－６３９８２９、ディスコデルモリド、ＡＢＴ－７５１、アルトリルチン（アルトリルチン　Ａ及びアルトリルチン　Ｃなど）、スポンジスタチン（スポンジスタイン１、スポンジスタイン２、スポンジスタイン３、スポンジスタイン４、スポンジスタイン５、スポンジスタイン６、スポンジスタイン７、スポンジスタイン８及びスポンジスタイン９など）、セマドチン塩酸塩、エポチロン（エポチロンＡ及びエポチロンＢ、エポチロンＣ、エポチロンＤ、エポチロンＥ、エポチロンＦ、エポチロンＢ　Ｎ－オキシド、エポチロンＡ

Ｎ－オキシド、１６－ａｚａ－エポチロンＢ、２１－アミノエポチロン　Ｂ、２１－ハイドロキシエポチロン　Ｄ、２６－フルオロエポチロン、アウリスタチン　ＰＥ、ソブリドチン、ビンクリスチン硫酸塩、クリプトファイシン　５２、ビチレブアミド、ツブリシン　Ａ、カナデンゾール、センタウレイジン、オンコシジン　Ａ１　フィジアノリド　Ｂ、ラウリマミド、ナルコシン、ナスカピン、ヘミアステリン、バナドセン　アセチルアセトネート、インダノシン　エルテロビン（デスメチルエルテロビン及びデスアエチルエルテロビン、イソエルテロビン　Ａ（ｌｓｏｅｌｅｕｔｈｅｒｏｂｉｎ　Ａ）、及びＺ－エルテロビンなど）、カリバエオシド、カリバエオリン、ハリコンドリン　Ｂ、ジアゾンアミド　Ａ、タッカラノリド　Ａ、ジオゾスタチン、（－）－フェニラヒスチン、ミヨセベリン　Ｂ、リレスベラスタチンリン酸塩ナトリウム。

【０４７０】

ある１つの態様においては、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、血栓溶解剤（例えばアルテプラーゼアニストレプラーゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ又は組織プラスミノーゲン活性化因子）、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン（例えばダビガトランエテキシレート）、因子Ｘａ阻害剤（例えばフォンダパリヌクス、ドラパリナックス（登録商標）、リバロキサバン、ＤＸ－９０６５ａ、オタミキサバン、ＬＹ５１７７１７またはＹＭ１５０）、チクロピジン、クロピドグレル、ＣＳ－７４７（プラスグレル、ＬＹ６４０３１５）、キシメラガトラン、あるいはＢＩＢＲ　１０４８とともに共同投与される。

【０４７１】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、吐き気または嘔吐を処置するための抗嘔吐性の薬剤、それは式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物の使用に起因するかもしれないが、抗癌剤及び／又は放射線療法とともに使用される。

【０４７２】

抗嘔吐剤には、限定されないが、次のものが含まれる：ニューロキニン－１受容体拮抗剤、５ＨＴ３受容体拮抗剤（オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン及びザチセトロンなど）、$GABA_B$受容体作用剤（バクロフェンなど）、コルチコステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロンまたは他のものなど）、ドーパミン拮抗剤（限定されなかいが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミドなど）、抗ヒスタミン剤（Ｈ１ヒスタミン受容体拮抗剤、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジン）、カンナビノイド（限定されないが、カンナビス、マリノール、ドロナビノールなど）、またその他のもの（限定されないが、トリメトベンズアミド；ショウガ（ｇｉｎｇｅｒ）、エメトロール、プロポフォール）。

【０４７３】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、貧血症の治療において有用な薬剤と併用して投与される。そのような貧血症治療剤には、例えば、持続性エリスロポエチン受容体活性化剤（エポエチンーαなど）が含まれる。

【０４７４】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（Ｘ

ＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、好中球減少症の治療に有用な薬剤とともに使用される。好中球減少症の治療に有用な薬剤の例には、限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－コロニー刺激因子）など好中球の生成および機能を制御する造血の成長因子、及びＧ－コロニー刺激因子の例はフィルグラスチムを含む。

【０４７５】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、コルチコステロイドとともに投与される。コルチコステロイドは、限定されないが、以下のものを含む：ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン／コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセポネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、ヒドロコルチゾン酪酸塩、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポン酸、モメタゾンフロ酸、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン／プレドニゾロン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、及びウロベタゾール。

【０４７６】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）とともに哺乳動物に投与される。ＮＳＡＩＤには、限定されないが、以下のものが含まれる：アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、ＣＯＸ－２特異的阻害剤（限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ＣＳ－５０２、ＪＴＥ－５２２、Ｌ－７４５，３３７及びＮＳ３９８など）。

【０４７７】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、鎮痛剤とともに投与される。

【０４７８】

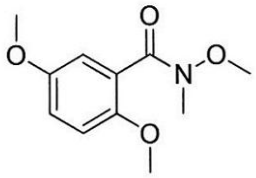
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）又は（ＸＩＩＩ）、あるいは薬学的に許容可能なそれらの塩の化合物は、放射線治療（又は放射線療法）とともに使用される。放射線治療は、癌及び電離放射線を有する他の疾患の処置である。放射線治療は皮膚、舌、喉頭、脳、胸、前立腺、結腸、子宮及び／又は頚部の癌のような、局所的な固形腫瘍を治療するために使用することができる。それは、また、白血病およびリンパ腫（それぞれ、造血細胞の癌及びリンパ系の癌）を処置するために使用す

ることができる。
【０４７９】
癌細胞に放射線を届かせるための技術は、放射性のあるインプラントを直接、腫瘍または体腔に配置するものである。これは、内部放射線治療と呼ばれる（近距離照射療法、組織内照射および腔内照射は内部放射線治療の類型である）。内部放射線治療を使用すると、放射線量は小面積部では濃縮され、患者は数日の間、病院にとどまる。内部放射線治療は、舌癌、子宮癌、前立腺癌、結腸癌および頚部癌に頻繁に使用される。
【０４８０】
「放射線治療」または「電離放射線」の語には、限定されないが、α、β、及びγ放射線並びに紫外線を含む、すべての放射線の形態が含まれる。
【０４８１】
〈製造のキット／製品〉
本明細書中に記載の治療への適用において使用するために、キット及び製品も本明細書中に記載される。このようなキットは、運搬装置、包装、又は１又はそれ以上のバイアル、チューブ、及びその他同種のものを受け入れることができるように仕切られた容器を含むことができ、それぞれの容器は、本明細書中に記載される方法で使用される、個別の要素の１つを含んでいる。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、注射器、及び試験管が含まれる。容器は、任意の許容可能な素材から形成されており、例えば、ガラス又はプラスチックなどが含まれる。
【０４８２】
例えば、容器は、本明細書中に記載の１又はそれ以上の化合物、随意に組成物において、又は、本明細書中で開示した別の薬剤とともに含むことが可能である。容器は、随意に無菌のアクセスポートを有する（例えば、容器は静脈注射用の溶液バッグ、又は皮下注射針で貫通可能なストッパを備えるバイアルでもよい）。そのようなキットは、随意に、識別の記載、ラベル、又は本明細書中に記載の方法におけるその使用に関する取扱説明書とともに化合物を含んでいる。
【０４８３】
キットは、典型的には１又はそれ以上の付加的な容器を備え、各々の容器は、本明細書中に記載の化合物の使用に関する、商業的観点及びユーザーの観点から望ましい、１又はそれ以上の様々な物質（例えば薬剤、随意に濃縮された形態、及び／又は装置）を備える。そのような物質の限定しない例には、限定されないが、緩衝剤、希釈剤、フィルター、注射針、ｓｙｒｉｎｇｅｓが含まれる；運搬装置、包装、容器、バイアル及び／又はチューブ、内容物のリスト、及び／又は使用のための説明書、及び使用のための指示を有するパッケージ。取扱説明書のセットも典型的には含まれる。
【０４８４】
ラベルは、容器上にあるか、又は容器に付随していてもよい。ラベルを形成している文字、数字、又は他の文字が、容器本体に取り付けられ、成形され、又はエッチングされている場合、ラベルは容器上にある；ラベルが容器を保持する入れ物又は運搬装置の内部にある場合には、たとえば、添付文書として、ラベルが容器に付随していてもよい。ラベルは、内容物が具体的な治療への適用に使用されることを示すために使用されてもよい。ラベルは、例えば、本明細書中に記載の方法で、内容物を使用するための指示を示してもよい。
【実施例】
【０４８５】
〈実施例〉
これらの実施例は、例示目的でのみに提供され、本明細書中に記載の請求項の範囲を制限するものではない。
【０４８６】
〈化合物の合成〉
【０４８７】

【化８１】

中間物１

N,2,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド



【０４８８】

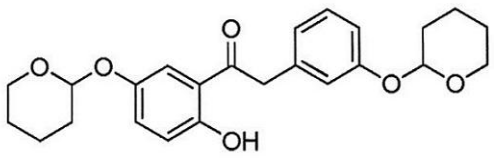
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２，５－ジメトキシ安息香酸（６．００ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）溶液に、塩化オキサリル（３．６ｍＬ、４１．３ｍｍｏｌ）を加え、そしてＤＭＦ（０．２ｍＬ）を加えた。その溶液を、室温で２時間撹拌し、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。未精製の原料を３０分間真空下に置き、塩化オキサリルをすべて取り除いた。０℃下でＤＣＭ（１００ｍＬ）中の残留物と、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン　ヒドロクロライド（４．０３ｇ、４１．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（６．８ｍＬ，４８．７８ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。その溶液を、０℃下で３０分間撹拌し、その後、室温で３０分間撹拌した。その反応物を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２ｘ１００ｍＬのH_2O，１００ｍＬのブライン）、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、時間とともに凝固した透明な油として、Ｎ，２，５－トリメトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７．３２ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．９０（ｍ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．５８（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）。

【０４８９】

【化８２】

中間物２

1-(2-ヒドロキシ-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)エタノン

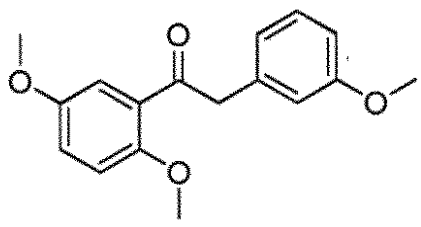


【０４９０】

〈工程１：１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）エタノン〉

【０４９１】

【化８３】

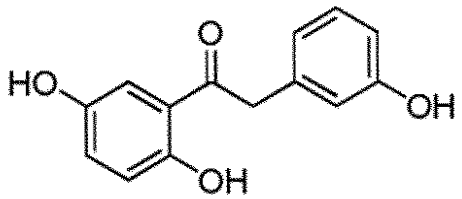


【０４９２】
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のマグネシウム（２．８８ｇ、１１８ｍｍｏｌ）とヨウ素（１つの結晶）の混合物に、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の３－メトキシベンジル　クロライド（１２．８ｍＬ（８８．１ｍｍｏｌ））の５ｍＬの割合の溶液を加えた。その反応混合物を色が消えるまで撹拌し、３－メトキシベンジル　クロライドの残存溶液を、４５分以上、滴下的に加えた。その混合物を６０℃で１時間加熱し、０℃に冷やし、そして次に、０℃下のＴＨＦ（７０ｍＬ）で中間物１（６．６５ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）溶液に３０分以上加えた。その反応物を０℃下で３０分間撹拌し、ブライン（５０ｍＬ）でクエンチした。その混合物を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出し、結合した有機抽出物を洗浄し（５０ｍＬのブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白い固形物として１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）エタノン（７．９９ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．０１（ｄｄ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、１Ｈ）、６．８３（ｍ、３Ｈ）、４．３０（ｓ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）。

【０４９３】
以下のことを注意する：この反応、時間、温度、溶媒（濃縮）および同等物を使用して合成された、他の化合物については、利用されたグリニャール試薬に依存し、変化することができる。この反応物はＨＣｌによりクエンチでき、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製される必要があるかもしれない。

【０４９４】
〈工程２：１－（２，５－ジヒドロキシフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン〉

【０４９５】
【化８４】



【０４９６】
－７８℃下のＤＣＭ（５０　ｍＬ）中の１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）エタノン（３．３５ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）溶液に、BBr_3（ＤＣＭ中で１Ｍ、４８．０ｍＬ、４８．０ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。その反応混合物を、０℃に温め、３０分間撹拌し、－７８℃に再度冷やし、その後メタノール（１５ｍＬ）でクエンチした。その反応混合物を室温に温め、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、黄色の固形物として１－（２，５－ジヒドロキシフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン（１．７８ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．２４（ｓ、１Ｈ）、９．３４（ｓ、１Ｈ）、９．２０（ｓ、１Ｈ）、７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．９８（ｄｄ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、１Ｈ）、６．７０（ｍ、３Ｈ）、４．２４（ｓ、２Ｈ）。

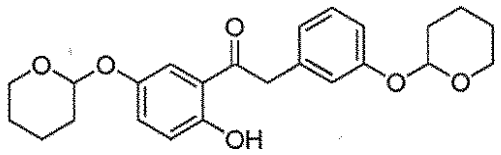
【０４９７】
以下のことを注意する：この反応を使用して合成したこの化合物又は他の化合物については、別の後処理手順を採用することが可能である：メタノールによるクエンチの後、反応混合物を洗浄し（飽和$NaHCO_3$及びブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、次に、シリカゲルカラムで精製する。

【０４９８】
〈工程３：１－（２－ヒドロキシ－５－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オ

キシ）フェニル）－２－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）エタノン〉

【０４９９】

【化８５】



【０５００】

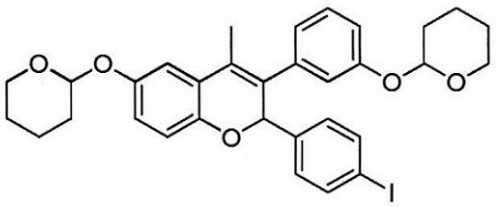
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の１－（２，５－ジヒドロキシフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン（１．５０ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）及びピリジニウムｐ－トルエン・スルホン酸塩（３２０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．６５ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を１時間室温で撹拌し、ＤＣＭ（１００ｍｌ）で希釈した。その溶液を洗浄し（２ｘ５０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$，５０ｍＬのブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、時間とともに凝固した黄色の油として１－（２－ヒドロキシ－５－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）エタノン（２．４２　ｇ、９６　％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１１．８８（ｓ、Ｈ）、７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．００（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｍ、２Ｈ）５．４２（ｍ、１Ｈ）、５．２８（ｍ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、２Ｈ）、３．９２（ｍ、２Ｈ）、３．６２（ｍ、２Ｈ）、１．５５－２．０７（ｍ、１２Ｈ）。

【０５０１】

【化８６】

中間物３

2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン

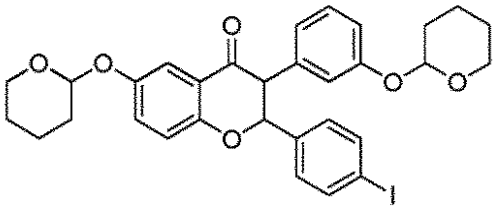


【０５０２】

〈工程１：２－（４－ヨードフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ〉

【０５０３】

【化８７】



【０５０４】

ｓ－ブタノール（１０ｍＬ）中の中間物２（２．４１ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）、４－ヨードベンズアルデヒド（１．３７ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）、ピペリジン（１６６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（３０１ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）溶液を、還流で加熱した。ディーン－シュタルクトラップを用いて、溶媒の半分（５ｍＬ）を４５分間以上集め、また、反応物をそれ以上濃縮せず、さらに４５分間還流を維持した。反応混合物を、９０℃に冷やし、ｉ－プロパノール（１０ｍＬ）を加え、また、反応物を室温に冷やし、一晩撹拌した。結果として生じる沈澱物を濾過によって集め、白い固形物としての２－（４－ヨードフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－オン（３．１７ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６３（ｄ、２Ｈ）、７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、２Ｈ）、７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．７９（ｍ、３Ｈ）、５．８８（ｍ、１Ｈ）、５．４８（ｍ、１Ｈ）、５．３１（ｍ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、１Ｈ）、３．４０－３．８０（ｍ、４Ｈ）、１．５５－１．９０（ｍ、１２Ｈ）。

【０５０５】

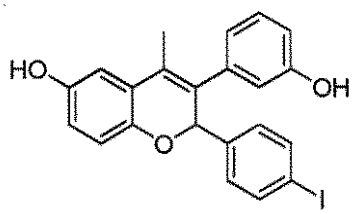
以下のことを注意する：この反応を使用して合成されたこの化合物または他の化合物については、ｉ）還流時間はより長くてもよい（１－６時間）、ｉｉ）石油エーテルがイソプロパノールの代わりに使用された、ｉｉｉ）室温まで冷えた後の撹拌時間は、より長くてもよい（２－３日）、また、ｉｖ）生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する必要がある場合がある。

【０５０６】

〈工程２：３－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クロメン－６－ｏｌ〉

【０５０７】

【化８８】



【０５０８】

０℃下のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２－（４－ヨードフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ（１．９９ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）溶液に、メチル塩化マグネシウム（ＴＨＦ中で３Ｍ、４．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。その反応物を０℃で１５分間撹拌し、それにより室温まで温めた。２時間撹拌した後に、その溶液を０℃に冷やし、飽和塩化アンモニウムによりクエンチし、そして、

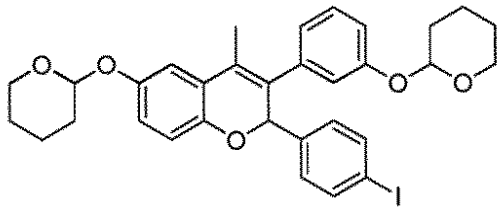
室温まで温めた。酢酸エチル（１００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、白い泡（１．７５ｇ）を得た。この精製した物質を、９０℃で一晩、８０％の酢酸／Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）中で加熱した。その溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、洗浄し（５０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、５０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$、５０ｍＬのブライン）、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を減圧下で取り除き、未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、ベージュの固形物としての３－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クロメン－６－ｏｌ（０．９９ｇ、６８％）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．４６（ｓ、１Ｈ）、９．００（ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｄ、２Ｈ）、７．１７（ｔ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、２Ｈ）、６．７０（ｍ、４Ｈ）、６．５１（ｓ、２Ｈ）、５．９０（ｓ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）。

【０５０９】

〈工程３：２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クロメン〉

【０５１０】

【化８９】



【０５１１】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－２Ｈ－クロメン－６－ｏｌ（９９０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、及びピリジニウムｐ－トルエン・スルホン酸塩（１１５ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）溶液に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を３時間室温で撹拌し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、洗浄し（１００ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$、２ｘ５０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、５０ｍＬのブライン）、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を減圧下で取り除き、未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、白い泡としての２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クロメン（１．３０ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．６２（ｄ、２Ｈ）、７．２７（ｔ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、２Ｈ）、６．９２（ｍ、４Ｈ）、６．８１（ｄ、１Ｈ）、６．６３（ｄ、１Ｈ）、６．０４（ｄ、１Ｈ）、５．４３（ｍ、１Ｈ）、５．３６（ｓ、１Ｈ）、３．７５（ｍ、２Ｈ）、３．５５（ｍ、２Ｈ）、２．０５（ｓ、３Ｈ）、１．５０－１．９９（ｍ、１２Ｈ）。

【０５１２】

【化９０】

中間物４

1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン



【０５１３】

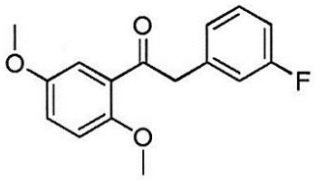
トルエン（１０ｍＬ）中のレゾルシノール（３．５６ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）、２－（３－ヒドロキシフェニル）酢酸（５．３９ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）、及び三フッ化ホウ素エテラート（１２ｍＬ）溶液を、９０℃で２時間、加熱した。反応混合物を、室温に冷やし、H_2O（１７ｍＬ）中に１２％の酢酸ナトリウム溶液を加えた。３時間撹拌した後に、結果として生じる沈殿物を濾過で集め、黄色の固形物としての１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン（４．４７ｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．５７（ｓ、１Ｈ）、１０．６７（ｓ、１Ｈ）、９．３４（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、１Ｈ）、７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．６５（ｍ、２Ｈ）、６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、４．１４（ｓ、２Ｈ）。

【０５１４】

【化９１】

中間物５

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)エタノン



【０５１５】

０℃下のジエチルエーテル（７．８ｍＬ）中のマグネシウム（１．７５ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）中の３－フルオロベンジル　クロライド（３．２５ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）溶液の一部（０．５ｍＬ）を加えた。その混合物を、確実に反応が開始するように、室温に温め、０℃に再度冷やし、そして３－フルオロベンジル　クロライド溶液の残りを、２時間以上、滴下的に加えた。その反応混合物を０℃下で２時間撹拌し、次に、０℃下でＴＨＦ（２０ｍＬ）の中間物１（２．１５ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）及びジエチルエーテル（４０ｍＬ）溶液に加えた。その溶液を０℃下で１時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム（５ｍＬ）でクエンチし、室温に温めた。その混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（１００ｍＬのブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、白い固形物としての１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）エタノン（２．４３ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｍ、６Ｈ）、４．３１（ｓ、２Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）。

【０５１６】

【化９２】

中間物６

2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン

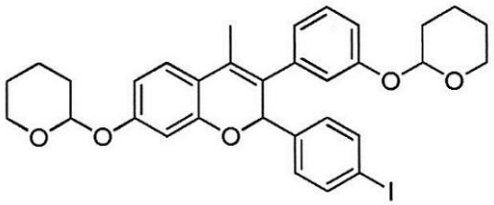


【０５１７】
出発材料として中間物２及び２－フルオロ－４－ヨードベンズアルデヒドを使用して、表題化合物を中間物３において記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６１（ｄ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、１Ｈ）、７．０８（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、６．９５（ｍ、３Ｈ）、６．８５（ｍ、１Ｈ）、６．６５（ｄ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．４５（ｍ、１Ｈ）、５．３７（ｍ、１Ｈ）、３．７５（ｍ、２Ｈ）、３．５０（ｍ、２Ｈ）、２．０８（ｓ、３Ｈ）、１．４０－1.９０（ｍ、１２Ｈ）。

【０５１８】
【化９３】

中間物７

2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン

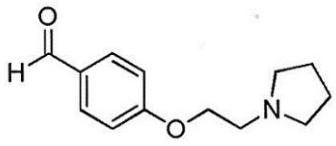


【０５１９】
表題化合物は、中間物２（工程３）及び中間物３のために概説された合成手順に従って、中間物４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６５（ｄ、２Ｈ）、７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１２（ｄ、２Ｈ）、６．９０（ｍ、３Ｈ）、６．６３（ｍ、１Ｈ）、６．３８（ｄ、１Ｈ）、６．０８（ｄ、１Ｈ）、５．４２（ｍ、１Ｈ）、５．３５（ｓ、１Ｈ）、３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．５０（ｍ、２Ｈ）、２．０６（ｓ、３Ｈ）、１．４０－１．９０（ｍ、１２Ｈ）。

【０５２０】
【化９４】

中間物８

4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド



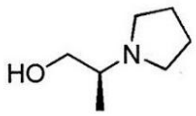
【０５２１】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－（２－クロロエチル）ピロリジン（１．１９ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシベンズアルデヒド（１．０２ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（２．３０ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩加熱した。その反応混合物を、Ｈ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物を洗浄し（５０ｍＬのブライン）、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）ベンズアルデヒド（９９６ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、）：δ９．９０（ｓ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、２Ｈ）、７．０３（ｄ、２Ｈ）、４．２２（ｔ、２Ｈ）、２．９６（ｔ、２Ｈ）、２．６９（ｍ、４Ｈ）、１．８２（ｍ、４Ｈ）。

【０５２２】

【化９５】

中間物９

(S)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５２３】

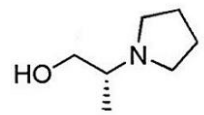
アセトニトリル（７０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（５６６ｍｇ、７．５４ｍｍｏｌ）、１，４－ジブロモブタン、及び炭酸カリウム（２．０９ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）の混合物を、還流で一晩加熱し、室温に冷やした。不溶性の固形物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、洗浄した（２５ｍＬの飽和K_2CO_3）。水相をＤＣＭ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出し、結合した有機抽出物を、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で取り除き、シリカゲルカラムで精製し、透明な油として（Ｓ）－２－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（６３０ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．３８（ｍ、１Ｈ）、２．９７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．６９（ｍ、１Ｈ）、２．６０（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．７２（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．０６（ｄ、３Ｈ）。

【０５２４】

【化９６】

中間物１０

(R)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５２５】

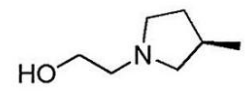
出発材料として１，４－ジブロモブタン、及び（Ｒ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌを使用して、表題化合物を中間物９に記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６１（ｍ、１Ｈ）、３．３８（ｍ、１Ｈ）、２．９７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．６０（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．７８（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．０６（ｄ、３Ｈ）。

【０５２６】

【化９７】

中間物１１

(R)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)エタノール

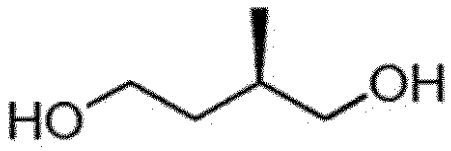


【０５２７】

〈工程１：（Ｒ）－２－メチルブタン－１，４－ｄｉｏｌ〉

【０５２８】

【化９８】



【０５２９】

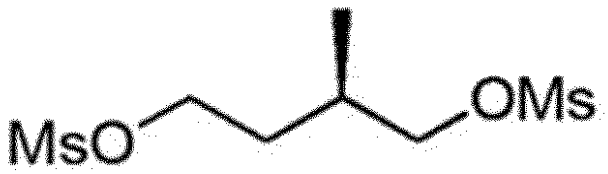
ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（Ｒ）－ジメチル２－メチルコハク酸塩（２５ｇ、０．１６ｍｏｌ）溶液を、窒素雰囲気の下で、０℃下でＴＨＦ（５００ｍＬ）中のＬＡＨ（１１．８ｇ、０．３１ｍｏｌ）の撹拌された懸濁液に滴下的に加えた。結果として生じる混合物を、室温で１７時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を０℃に冷やし、過剰ＬＡＨを、水（１１．８ｍＬ）、１０％の水溶性のＮａＯＨ溶液（２４ｍＬ）、及び水（３６ｍＬ）の連続的な付加によって分解した。その後、混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物の濾過及び、ジエチルエーテルによる固形物の洗浄の後、結合された濾液及び洗浄物を、$MgSO_4$で乾燥させ、真空内で濃縮した。結果として生じる生成物（１６．７　ｇ、ｑｕａｎｔ）を次の工程で直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ３．８２－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．５７（ｄｄ、１Ｈ）、３．４３（ｄｄ、１Ｈ）、３．１０（ｂｒ、２Ｈ）、１．８１（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５６（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｄ、３Ｈ）。

【０５３０】

〈工程２：（Ｒ）－２－メチルブタン－１，４－ジイル　ジメタンスルフォナート〉

【０５３１】

【化９９】



【０５３２】

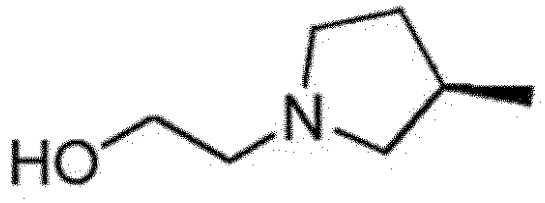
ＤＣＭ（６００ｍＬ）中の（Ｒ）－２－メチルブタン１，４－ｄｉｏｌ（３０ｇ、０．２９ｍｏｌ）溶液に、トリエチルアミン（１００ｍＬ，０．７２ｍｏｌ）を加えた。その溶液を－２０℃に冷やし、また、メタンスルホニルクロライド（４９ｍＬ、０．６３ｍｏｌ）を激しく撹拌するとともに、３０分以上滴下的に加えた。温度を－２０～－１５℃の間で維持する一方、結果として生じる混合物をさらに１時間撹拌した。その混合物を、０℃に温め、次に、冷たい１Ｎ　ＨＣｌ溶液（１００ｍｌ）へ注いだ。有機層を分離し、水溶層をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。結合した有機抽出物を飽和$NaHCO_3$溶液及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。結果として生じる生成物（７５．９ｇ、ｑｕａｎｔ）を、次の工程で直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ４．４１－４．２４（ｍ、２Ｈ）、４．１２（ｄｑ、２Ｈ）、３．０２（ｄ、６Ｈ）、２．１３（ｔｄ、１Ｈ）、１．９５（ｔｄ、１Ｈ）、１．８０－１．６５（ｍ、１Ｈ）、１．０７（ｄ、３Ｈ）。

【０５３３】

〈工程３：（Ｒ）－２－（３－メチルピロリジン－１－イル）エタノール〉

【０５３４】

【化１００】



【０５３５】

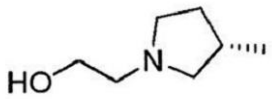
アセトニトリル（０．９Ｌ）中の（Ｒ）－２－メチルブタン－１，４－ジイルジメタンスルフォナート（３０ｇ、０．１１５ｍｏｌ）、２－アミノエタノール（７．０ｇ、０．１１５ｍｏｌ）、及びK_2CO_3（３１．７ｇ、０．２３ｍｏｌ）の混合物を、２０時間還流した。その混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮し、残留物（油と固形物の混合物）を得た。ＤＣＭ（３００ｍＬ）及び飽和K_2CO_3溶液（３００ｍＬ）を加え、ちょうど十分な水を加えて、すべての固形物を溶かした。有機層を分離し、水相をＤＣＭ（２ｘ３００ｍＬ）でさらに抽出した。結合した有機層は、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［ＥＡ／Ｈｅｘ／ＭｅＯＨ／ＴＥＡ＝１０：７：２：１］で精製し、（Ｒ）－２－（３－メチルピロリジン－１－イル）エタノール（４．１９ｇ、２８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６１（ｔ、２Ｈ）、２．８４（ｄｄ、１Ｈ）、２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．６２（ｍ、１Ｈ）、２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．１１（ｄｄ、１Ｈ）、２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｍ、１Ｈ）、１．０３（ｄ、３Ｈ）；ＭＳ：１３０．２$(M+H)^+$。

【０５３６】

【化１０１】

中間物１２

(S)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)エタノール



【０５３７】

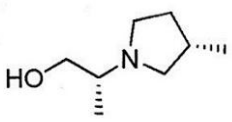
出発材料として（Ｓ）－ジメチル２－メチルコハク酸塩及び２－アミノエタノールを使用して、表題化合物を中間物１１で記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６６（ｔ、１Ｈ）、２．９３（ｄｄ、１Ｈ）、２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７３（ｍ、１Ｈ）、２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．１８（ｄｄ、２Ｈ）、２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｍ、１Ｈ）、１．０４（ｄ、３Ｈ）；ＭＳ：１３０．２$(M+H)^+$。

【０５３８】

【化１０２】

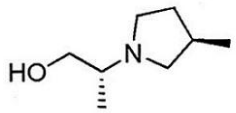
中間物１３

(R)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



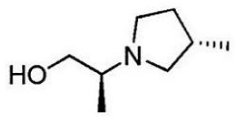
【０５３９】
出発材料としてジメチル（Ｓ）－２－メチルコハク酸塩及び（Ｒ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌを使用して、表題化合物を中間物１１に記載されるように合成された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．６０（ｄｄ、１Ｈ）、３．５８（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、３．４０（ｄｄ、１Ｈ）、２．８９（ｄｄ、１Ｈ）、２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１７（ｄｄ、１Ｈ）、２．００（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｍ、１Ｈ）、１．０４（ｍ、６Ｈ）；ＭＳ：１４４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５４０】
【化１０３】

中間物１４
(R)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



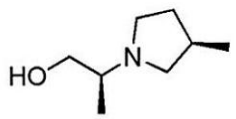
【０５４１】
（Ｒ）ジメチル２－メチルコハク酸塩及び（Ｒ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌを出発材料として使用して、表題化合物を中間物１１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、）：δ３．５７（ｄｄ、１Ｈ）、３．３２（ｄｄ、１Ｈ）、３．０２（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、２．８１（ｄｄ、１Ｈ）、２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１２（ｄｄ、１Ｈ）、１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．３２（ｍ、１Ｈ）、１．０４（ｍ、６Ｈ）；ＭＳ：１４４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５４２】
【化１０４】

中間物１５
(S)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



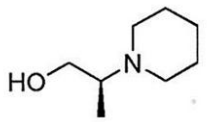
【０５４３】
（Ｓ）－ジメチル２－メチルコハク酸塩及び（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌを出発材料として使用して、表題化合物を中間物１１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．５７（ｄｄ，１Ｈ）、３．３２（ｄｄ，１Ｈ）、３．０２（ｂｒ ｓ，１Ｈ）、２．８１（ｄｄ，１Ｈ）、２．６９（ｍ，２Ｈ）、２．６０（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｍ，１Ｈ）、１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．３２（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ：１４４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５４４】
【化１０５】

中間物１６
(S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



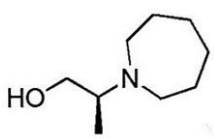
【０５４５】
（Ｒ）－２－メチルブタン－１，４－ジイル　ジメタンスルフォナート（中間物１１の工程２より、３７．５ｇ、０．１４４ｍｏｌ）を、整った（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（５４．８ｇ、０．７３０ｍｏｌ）に加えた。その混合物を、発熱を最小限にするために室温のウォーターバスで撹拌した。２４時間の後、その反応物をＤＣＭ（１５０ｍＬ）、飽和K_2CO_3溶液（１５０ｍＬ）及びちょうど十分な水（６０ｍＬ）で希釈し、結果として生じる沈澱物（ｐｐｔ）を溶かした。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を、混合し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（１０：７；酢酸エチル：ヘキサン→１０：７：２：１；酢酸エチル：ヘキサン：メタノール：トリエチルアミン）で精製し、淡黄色の油として（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（１７．９ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．３３（ｔ、１Ｈ）、３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．１８（ｍ、１Ｈ）、２．７９（ｄｄ、１Ｈ）、２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．４８（ｍ、１Ｈ）、２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｄｄ、１Ｈ）、１．８８（ｍ、１Ｈ）、１．２０（ｍ、１Ｈ）、０．９８（ｄ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４４．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５４６】
【化１０６】

中間物１７
(S)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５４７】
ｉプロパノール（２００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（２．０ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）、１，５－ジヨードペンタン（４．７ｍＬ）及び炭酸ナトリウム（７．１３ｇ、６７．３ｍｍｏｌ）の混合物を、還流で一晩加熱した。その反応混合物を、濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、また、不溶性の固形物を濾過した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をシリカゲルカラムで精製、透明な油として（（Ｓ）－２－（ピペリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（２．０ｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：δ３．３７（ｄｄ、１Ｈ）、３．３０（ｔ、１Ｈ）、２．７８（ｍ、１Ｈ）、２．６２（ｍ、２Ｈ）、２．３３（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．７０（ｍ、６Ｈ）、０．８６（ｄ、３Ｈ）。
【０５４８】
【化１０７】

中間物１８
(S)-2-(アゼパン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５４９】
出発材料として１，６－ヨードヘキサン及び（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌを使用して、表題化合物を中間物１７に記載されように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．６３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．３４（ｄｄ、１Ｈ）、３．２３（ｔ、１Ｈ）

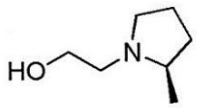
、２．８８（ｍ、１Ｈ）、２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．８０（ｍ、８Ｈ）、０．８６（ｄ、３Ｈ）

【０５５０】

【化１０８】

中間物１９

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)エタノール



【０５５１】

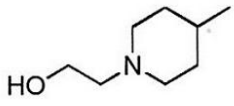
アセトニトリル（５０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－メチルピロリジン塩酸塩（４ｇ、０．０３ｍｏｌ）、２－ブロモエタノール（３．７ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（８．２８ｇ、０．０６１８ｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。その混合物を濾過し、濾過ケーク（ｆｉｌｔｅｒ　ｃａｋｅ）を酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。混合された濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／５０）で精製し、無色の油として（Ｒ）－２－（２－メチルピロリジン－１－イル）エタノール（０．９ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．１４（ｍ、１Ｈ）、２．９５（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｍ、１Ｈ）、２．２４（ｄｔ、１Ｈ）、２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｍ、１Ｈ）、１．０７（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５２】

【化１０９】

中間物２０

2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノール



【０５５３】

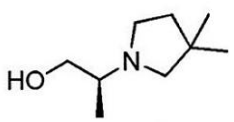
ＣＨＣｌ３（１００ｍＬ）中の４－メチルピペリジン（１０ｇ、０．１０ｍｏｌ）、２－ブロモエタノール（１２．５ｇ、０．１０ｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１５ｇ、０．１５ｍｏｌ）の混合物を、室温で２日間撹拌した。その混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＮＨ３－Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／６／３００によって溶出する）で精製し、無色の油として２－（４－メチルピペリジン－１－イル）エタノール（３ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｍ、２Ｈ）、２．００（ｄｔ、２Ｈ）、１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｍ、１Ｈ）、１．２１（ｄｔ、２Ｈ）、０．８９（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５４】

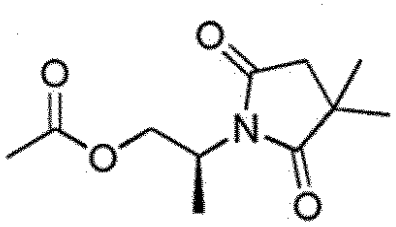
【化１１０】

中間物２１

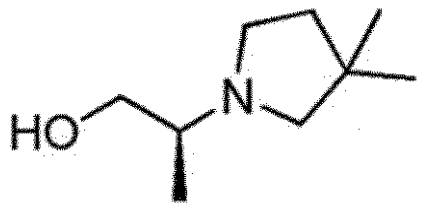
(S)-2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５５５】
〈工程１：（Ｓ）－２－（３，３－ジメチル－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロピル酢酸塩〉
【０５５６】
【化１１１】



【０５５７】
無水酢酸（５０ｍＬ）中の２，２－ジメチルコハク酸（１０．５ｇ、７１．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、８５℃で３０分間加熱し、そして減圧下で濃縮した。残留物をトルエン（１５０ｍＬ）に溶かし、（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（６．０ｇ、８０ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、窒素雰囲気下で１時間、還流で加熱し、室温に冷やした。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を窒素の下で一晩、８０℃の無水酢酸（５０ｍＬ）で加熱した。その反応混合物を室温まで冷やし、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝３／１によって溶出する）で精製し、（Ｓ）－２－（３，３－ジメチル－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロピル酢酸塩（１０．１ｇ、６２．３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．４１（ｍ、２Ｈ）、４．２５（ｍ、１Ｈ）、２．５０（ｓ、２Ｈ）、１．９７（ｓ、３Ｈ）、１．３７（ｄ、３Ｈ）、１．２９（ｓ、３Ｈ）、１．２８（ｓ、３Ｈ）。
【０５５８】
〈工程２：（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉
【０５５９】
【化１１２】

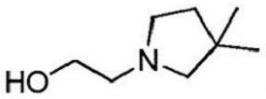


【０５６０】
無水のジエチルエーテル（２０ｍｌ）中の、（Ｓ）－２－（３，３－ジメチル－２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロピル酢酸塩（６．１５ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）溶液を、窒素雰囲気の下で、室温で無水のジエチルエーテル（２５０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_{4}$（３．０ｇ、７９ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。室温で一晩撹拌した後に、反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（３ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる懸濁液を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。結合した濾液を減圧下において濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１により溶出する）で精製し、（Ｓ）－２－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（２．３７ｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．５３（ｄｄ、１Ｈ）、３．２７（ｄｄ、１Ｈ）、２．７０（ｍ、３Ｈ）、２．３７（ｓ、２Ｈ）、１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．０７（ｓ、３Ｈ）、１．０６（ｓ、３Ｈ）、０．９４（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１５８（Ｍ＋Ｈ

）$^{+}$。
【０５６１】
【化１１３】

中間物２２

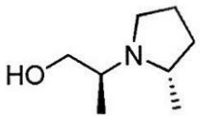
2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)エタノール



【０５６２】
出発材料として、２，２－ジメチルコハク酸及び２－アミノエタノールを使用して、表題化合物を中間物２１で記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、）：δ３．５５（ｔ、２Ｈ）、３．３５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．６０（ｍ、４Ｈ）、２．３３（ｓ、２Ｈ）、１．５５（ｔ、２Ｈ）、１．４３（ｓ、６Ｈ）。
【０５６３】
【化１１４】

中間物２３

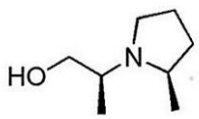
(S)-2-((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５６４】
ＥｔＯＨ（８００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（１２．５ｇ、０．１６６ｍｏｌ）、１，４－ジブロモペンタン（４２ｇ、０．１８ｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５３ｇ、０．５１ｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２４時間加熱した。その混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。結合した濾液を、減圧下で濃縮し、未精製の原料をシリカゲルカラム（ＮＨ$_{4}$ＯＨ／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／６／３００）で精製し、無色の油として（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（２．１ｇ）を、（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－ｙｌ）を含む未精製の原料を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ４．２２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．３６（ｄｄ、　１Ｈ）、３．２２（ｄｄ、１Ｈ）、２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．４２（ｑ、１Ｈ）、１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．２５（ｍ、１Ｈ）、０．９５（ｄ、３Ｈ）、０．８４（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５６５】
【化１１５】

中間物２４

(S)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０５６６】

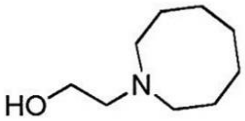
中間物２３の精製から得られた（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌを含んだ未精製の混合物を、シリカゲルカラム（NH_4OH／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／６／３００）でさらに精製し（３回）、無色の油として（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（２．０ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．３０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．５０（ｄｄ、１Ｈ）、３．２４（ｍ、１Ｈ）、２．９５（ｍ、１Ｈ）、２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７７（ｍ、１Ｈ）、２．５３（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｍ、１Ｈ）、１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．２７（ｍ、１Ｈ）、１．００（ｄ、３Ｈ）、０．９４（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６７】

【化１１６】

中間物２５

2-(アゾカン-1-イル)エタノール

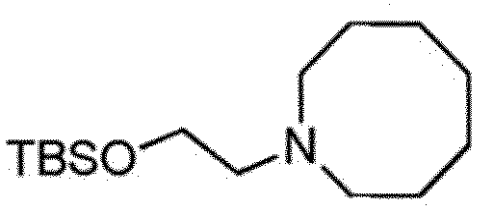


【０５６８】

〈工程１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ａｚｏｃａｎｅ〉

【０５６９】

【化１１７】



【０５７０】

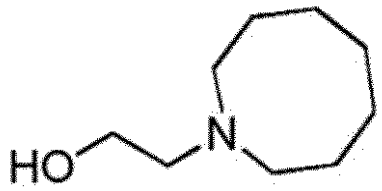
室温でＤＣＭ（５０ｍＬ）中のａｚｏｃａｎｅ（５．５９ｇ、４９．４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６．５３ｇ、６４．７ｍｍｏｌ）溶液に、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１３．０ｇ、５４．４ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を一晩撹拌し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物を酢酸エチルで溶かし、洗浄し（ブライン（２ｘ））、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を、シリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１により溶出する）で精製し、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ａｚｏｃａｎｅ（１１．８ｇ、８８％）を得た。ＬＣＭＳ：２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７１】

〈工程２：２－（Ａｚｏｃａｎ－１－イル）エタノール〉

【０５７２】

【化１１８】



【０５７３】

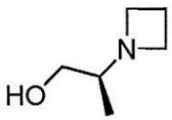
１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ａｚｏｃａｎｅ（９．１３ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（ＴＨＦ中で１Ｍ、３６ｍｍｏｌ）溶液を、室温で一晩撹拌した。その混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１～５０／１により溶出する）で精製し、２－（ａｚｏｃａｎ－１－イル）エタノール（１．９６ｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ４．３３（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．４５（ｔ、２Ｈ）、２．５３（ｍ、６Ｈ）、１．５４（ｍ、１０Ｈ）；ＬＣＭＳ：１５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０５７４】

【化１１９】

中間物２６

(S)-2-(アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オル

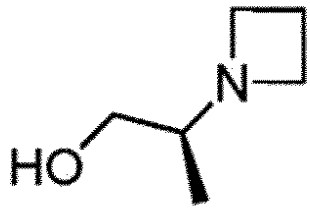


【０５７５】

〈工程１：（Ｓ）－２－（アゼチジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉

【０５７６】

【化１２０】



【０５７７】

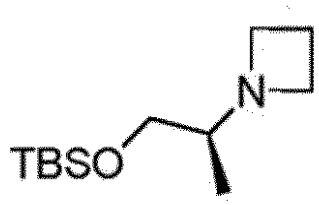
無水のトルエン（１５０ｍＬ）中の１，３－ジブロモプロパン（２１．１ｇ、１０４．５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（７．４８ｇ、９９．７ｍｍｏｌ）、及びＮａＨＣＯ$_{3}$（１８．９８ｇ、２２６．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１０分間窒素により脱気し、泡立たせた。その混合物を１３０℃に加熱し、２２時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、濾過した。その濾液を、次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ：１１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７８】

〈工程２：（Ｓ）－１－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）アゼチジン〉

【０５７９】

【化１２１】



【０５８０】

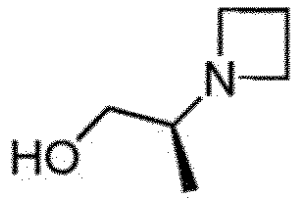
トルエン（１５０ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（アゼチジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（９９．７ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（１５．８ｇ、１０５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．２２ｇ、１０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３０．３ｇ、０．３０ｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。その残留物を、１：５酢酸エチル／石油エーテルで溶出し、１：１０　ＭｅＯＨ／ＤＣＭのシリカゲルカラムで精製し、表題化合物（２．９２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．５４－３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．２９－３．１６（ｍ、５Ｈ）、２．３３－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、２Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）、０．８７（ｄ、３Ｈ）、０．０３（ｓ、６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８１】

〈工程３：（Ｓ）－２－（アゼチジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉

【０５８２】

【化１２２】



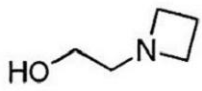
【０５８３】

１００－ｍＬの丸底フラスコ内で、（Ｓ）－１－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）アゼチジン（１０．８ｇ、４７．２ｍｍｏｌ）を、室温でＣＨＣｌ$_{3}$（５０ｍＬ）及びＣＨ$_{3}$ＣＮ（５０ｍＬ）中で溶かした。この溶液に、ＢＦ$_{3}$－Ｅｔ$_{2}$Ｏ（４５ｍＬ）を加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩撹拌し、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）でクエンチし、シリカゲルのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、未精製の原料を得、それを１：１０　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＮＨ３を溶出する）により溶出したシリカゲルカラムで精製し、表題化合物（３．７５ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ４．３６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２８－３．２４（ｍ、１Ｈ）、３．１０－３．０１（ｍ、５Ｈ）、２．１８－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８３（ｍ、２Ｈ）、０．７８（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８４】

【化１２３】

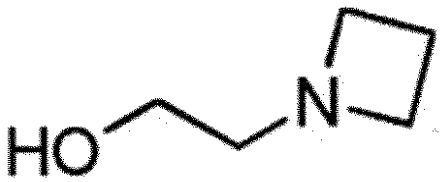
中間物２７
2-(アゼチジン-1-イル)エタノール



【０５８５】
〈工程１：アゼチジン〉
【０５８６】
【化１２４】



【０５８７】
H_2O（４０ｍＬ）中のアゼチジン塩酸塩（４０ｇ、０．４３ｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２０ｇ、０．５０ｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。有機相ゆっくりと形成し、水相から分離した。有機層を蒸留し、表題化合物（１８ｇ）を得た。ｂｐ：６０℃（ｌｉｔ：６１－６２℃）。
【０５８８】
〈工程２：２－（アゼチジン－１－イル）エタノール〉
【０５８９】
【化１２５】

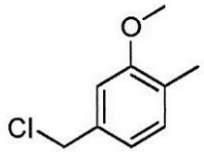


【０５９０】
５００－ｍＬ丸底フラスコ内で、アゼチジン（８．２２ｇ、１４４．４ｍｍｏｌ）を室温でCH_3CN（２００ｍＬ）を用いて溶かした。この溶液に、Cs_2CO_3（４７．１ｇ、１４４．５ｍｍｏｌ）、及び２－ブロモエタノール（１８．３ｇ、１４６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。結果として生じる混合物を、室温で週末にわたって撹拌した。混合物を濾過し、固形物をCH_3CNで洗浄した。混合した濾液を濃縮し、残留物をオイルポンプによって真空下で蒸留した。沸点８４℃を有する画分を集め、１：１０　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＮＨ３を含む）により溶出したシリカゲルカラムで精製し、表題化合物（１．５ｇ）を得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．３０（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．３０－３．２５（ｍ、２Ｈ）、３．０６（ｔ、４Ｈ）、２．３６（ｔ、２Ｈ）、１．９０（ｐｅｎｔ、２Ｈ）；ＬＣＭＳ：１０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５９１】

【化１２６】

中間物２８

4-(クロロメチル)-2-メトキシ-1-メチルベンゼン

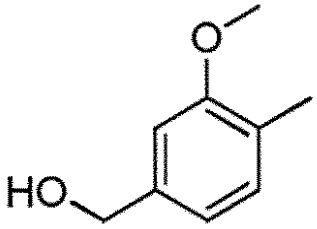


【０５９２】

〈工程１：（３－メトキシ－４－メチルフェニル）メタノール〉

【０５９３】

【化１２７】



【０５９４】

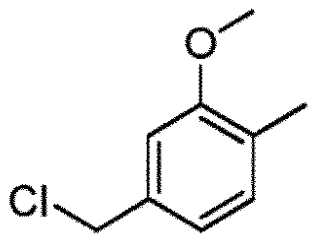
０℃下で乾燥したＴＨＦ（２００ｍＬ）中の３－メトキシ－４－メチル－安息香酸（２０．０ｇ、０．１２ｍｏｌ）溶液に、$LiAlH_4$（６．９ｇ）をゆっくりと加えた。その反応物を室温まで温め、一晩撹拌した。０℃下で水（２０ｍＬ）をゆっくりと加え、そして１５％の水溶性のＮａＯＨ溶液（５０ｍＬ）を加えた。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。結合した抽出液を、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、気化させ、淡黄色の油として表題化合物（１６．０ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：δ７．１３（ｄ、１Ｈ）、６．８５－６．７９（ｍ、２Ｈ）、４．６４（ｓ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．２１（ｓ、３Ｈ）。

【０５９５】

〈工程２：４－（クロロメチル）－２－メトキシ－１－メチルベンゼン〉

【０５９６】

【化１２８】



【０５９７】

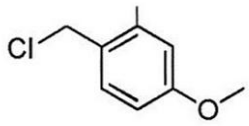
０℃下で乾燥したＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（３－メトキシ－４－メチルフェニル）メタノール（２．０ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）溶液に、$SOCl_2$（３．１ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。その結果として生ずる溶液を、室温下で０．５時間撹拌した。その混合物を気化させ、残留物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で溶かした。その混合物を飽和$NaHCO_3$（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、気化させ、褐色の油（２．１ｇ）として表題化合物を得た。

【０５９８】

【化１２９】

中間物２９

1-(クロロメチル)-4-メトキシ-2-メチルベンゼン

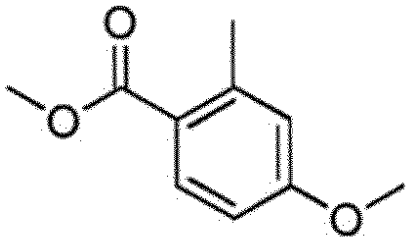


【０５９９】

〈工程１：メチル４－メトキシ－２－安息香酸メチル〉

【０６００】

【化１３０】



【０６０１】

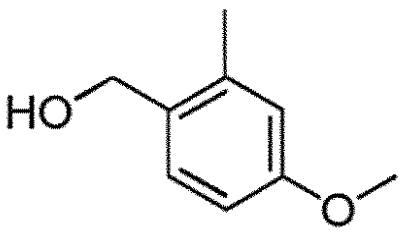
０℃下のＤＭＦ（７０ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－２－メチル安息香酸（１０．０ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（５３．５ｇ、１６４．３ｍｍｏｌ）懸濁液に、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のヨードメタン（１０．３ｍＬ，１６４．３ｍｍｏｌ）を２０分間かけて加えた。その反応物を０℃から室温まで一晩温めた。その混合物を濾過し、エーテルで洗浄した。その濾液を水で洗浄し、層を分離させた。水層をエーテル（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を混合し、H_2Oで洗浄し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、黄色の油として４－メトキシ－２－安息香酸メチル（１１．４ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ７．９５（ｍ、１Ｈ）、６．７６（ｍ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、２．６２（ｓ、３Ｈ）。

【０６０２】

〈工程２：（４－メトキシ－２－メチルフェニル）メタノール〉

【０６０３】

【化１３１】



【０６０４】

０℃下のＴＨＦ（６５ｍＬ）中のメチル４－メトキシ－２－安息香酸メチル（１１．４ｇ、６３．３ｍｍｏｌ）溶液に、$LiAlH_4$（エーテル中で１Ｍ、７６．０ｍＬ、７５．９ｍｍｏｌ）を付加漏斗で５０分以上加えた。氷冷したウォーターバスを移動させ、その反応物を３０分間室温で撹拌した。完了させるにあたって、その反応物を０℃まで冷やし、硫酸ナトリウムデカハイドレードを泡立ちが止まるまで、部分毎に加えていった。そ

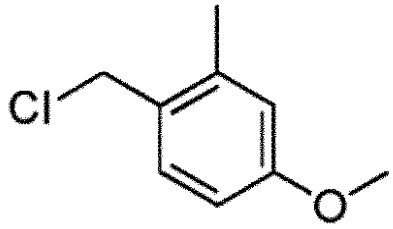
して、その反応物をエーテルで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、透明な油として（４－メトキシ－２－メチルフェニル）メタノール（８．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２３（ｄ、１Ｈ）、６．７２（ｍ、２Ｈ）、４．６３（ｄ、２Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、１．４２（ｔ、１Ｈ）。

【０６０５】

〈工程３：１－（クロロメチル）－４－メトキシ－２－メチルベンゼン〉

【０６０６】

【化１３２】



【０６０７】

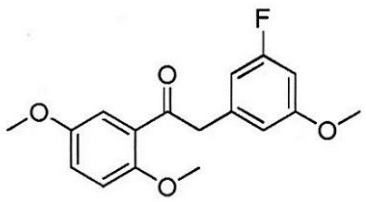
０℃下のトルエン（１００ｍＬ）中の（４－メトキシ－２－メチルフェニル）メタノール（８．２ｇ、５４．０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９．１ｍＬ，６５．０ｍｍｏｌ）溶液に、メタンスルホニル　クロライド（５．１ｍＬ，６５．０ｍｍｏｌ）を２０分以上、注射器で加えた。氷冷したウォーターバスを移動させ、その反応物を室温で３０分間撹拌し、８０℃で３日間加熱し、そして濃縮した。その反応物をＤＣＭで希釈し、Ｈ$_{2}$Ｏ（３ｘ１００ｍＬ）及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮し、暗褐色の油として１－（クロロメチル）－４－メトキシ－２－メチルベンゼン（８．１ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２５（ｄ、１Ｈ）、６．７５（ｍ、２Ｈ）、４．６２（ｓ、２Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）。

【０６０８】

【化１３３】

中間物３０

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタノン

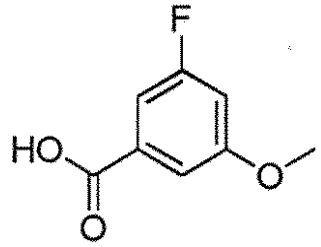


【０６０９】

〈工程１：３－フルオロ－５－メトキシ安息香酸〉

【０６１０】

【化１３４】



【０６１１】

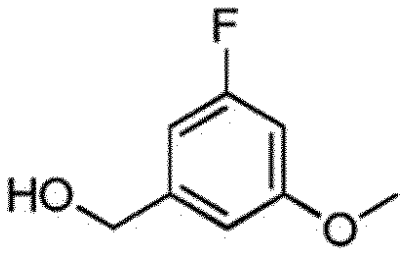
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３，５－ジフルオロ－安息香酸（６．３８ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）溶液に、室温下でＮａＯＭｅ（６．４８ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を１２０℃で１２時間撹拌し、室温に冷やし、濾過した。得られた固形物を、H_2Oで溶かし、ｐＨを４Ｍの水溶性のＨＣｌ溶液で３～４に調節した。その混合物を再び濾過し、その白い固形物を水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、５．１ｇの３－フルオロ－５－メトキシ安息香酸を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．３７－７．４３（ｍ、２Ｈ）、６．８３－６．８８（ｍ、１Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）。

【０６１２】

〈工程２：（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）メタノール〉

【０６１３】

【化１３５】



【０６１４】

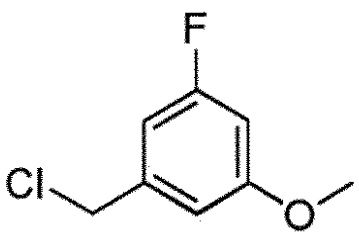
０℃下で乾燥したエーテル中の３－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（５．１ｇ、３０ｍｍｏｌ）溶液に、$LiAlH_4$（３．４４ｇ、９０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。その反応混合物を室温で３時間撹拌し、１Ｍの水溶性のＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）をゆっくりと加えることによってクエンチした。その混合物を酢酸エチル（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、４．９ｇの（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）メタノールを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ６．６７－６．７０（ｍ、２Ｈ）、６．５０－６．５５（ｍ、１Ｈ）、４．６４（ｄ、２Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）。

【０６１５】

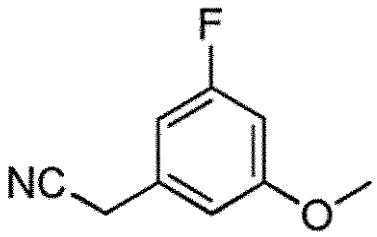
〈工程３：１－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼン〉

【０６１６】

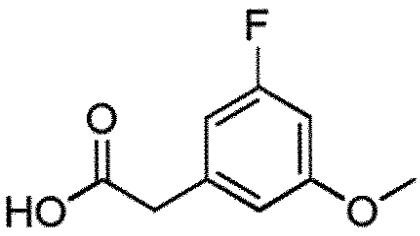
【化１３６】



【０６１７】
ＣＣｌ$_4$（５０ｍＬ）中の（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）メタノール（４．９ｇ、３０ｍｍｏｌ）溶液に、ＰＣｌ$_5$（１３ｇ、６０ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で１時間撹拌した。この混合物に飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$溶液を、ｐＨが７～８に調節されるまで、ゆっくりと加えた。その混合物をＤＣＭ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出し、有機相を濃縮し、無色の油を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％の石油エーテル）で精製し、２．９ｇの１－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．６８－６．７２（ｍ、２Ｈ）、６．５４－６．５９（ｍ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）。
【０６１８】
〈工程４：２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）アセトニトリル〉
【０６１９】
【化１３７】

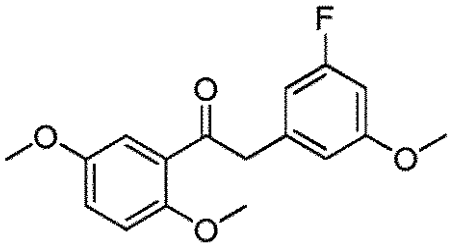


【０６２０】
ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の１－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼン（２．９ｇ、１７ｍｍｏｌ）溶液に、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）中のＫＣＮ（２．２ｇ、３４ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（５．６ｇ、３４ｍｍｏｌ）溶液を加えた。その混合物を４５℃で６時間撹拌し、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、２．６２ｇの２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）アセトニトリルを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．６２－６．６８（ｍ、２Ｈ）、６．５６－６．６０（ｍ、１Ｈ）、３．８０（ｓ、３Ｈ）、３．７０（ｓ、２Ｈ）。
【０６２１】
〈工程５：２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）酢酸〉
【０６２２】
【化１３８】



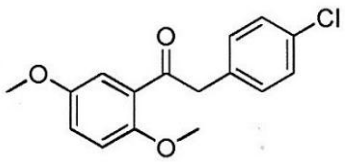
【０６２３】
ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ（１：１；１５ｍＬ中の２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）アセトニトリル（２．６２ｇ、１６ｍｍｏｌ）溶液に、ＮａＯＨ（１．２８ｇ、３２ｍｍｏｌ）を加えた。そして、混合物を６５℃で４時間撹拌した。その混合物を室温に冷やし、ｐＨが４～５に調節されるまで、４Ｍの水溶性のＨＣｌ溶液を加えた。その混合物を濾過し、得られた固形物をＨ$_2$Ｏ（２ｘ５ｍＬ）で洗浄し、２．３３ｇの２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）酢酸を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．５２－６．６２（ｍ、３Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）、３．５９（ｓ、２Ｈ）。

【０６２４】
〈工程６：１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）エタノン〉
【０６２５】
【化１３９】



【０６２６】
室温のＰＰＡ（１０ｍＬ）中の１，４－ジメトキシベンゼン（２．６２ｇ、１９ｍｍｏｌ）溶液に、２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）酢酸（２．３３　ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を８０℃で３時間撹拌し、室温まで冷やし、そして、H_2O（１００ｍＬ）を加えた。エタノン酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出の後、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、未精製の原料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４）で精製し、１．０ｇの１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）を得た。ＬＣＭＳ：３０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６２７】
【化１４０】

中間物３１
2-(4-クロロフェニル)-1-(2,5-ジメトキシフェニル)エタノン

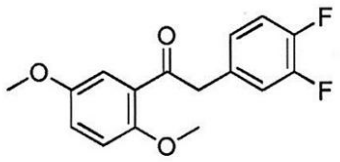


【０６２８】
０℃下のＴＨＦ（２４ｍＬ）中の中間物１（３．０ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）溶液に、４－クロロベンジルメグネジウム　クロライド（エーテル中で０．２５Ｍ，１００ｍＬ、２４．９ｍｍｏｌ）を注射器で３０分以上加えた。その反応物を０℃下で３０分間撹拌し、そして室温まで１時間以上温めた。その混合物を０℃に冷やし、１．０Ｍの水溶性のＨＣｌ溶液で中和した。層を分離し、水溶性のものをエーテル（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を結合させ、H_2O（２００ｍＬ）で洗浄し、そして次にブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、淡黄色の油として２－（４－クロロフェニル）－１－（２，５－ジメトキシフェニル）エタノン（３．１　ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．３８－７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１３（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｍ、１Ｈ）、４．３０（ｓ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）。
【０６２９】

【化１４１】

中間物３２

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2,5-ジメトキシフェニル)エタノン



【０６３０】

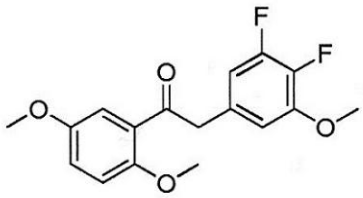
ポリリン酸（５０ｇ）中の３，４－ジフルオロフェニル酢酸（３．０ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジメトキシベンゼン（３．６ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）を、７２℃で３時間加熱した。その反応物を５０℃に冷やし、H_2O（７０ｍＬ）を加えた。結果として得られる混合物を、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を結合し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、淡黄色の固形物として２－（３，４－ジフルオロフェニル）－１－（２，５－ジメトキシフェニル）エタノン（１．３　ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４０－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１４－７．１０（ｍ、３Ｈ）、７．０８－７．７．０３（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｓ、２Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）。

【０６３１】

【化１４２】

中間物３３

2-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-1-(2,5-ジメトキシフェニル)エタノン

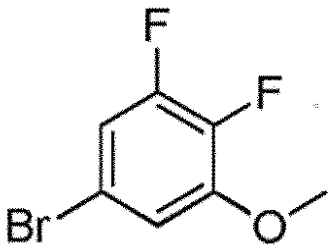


【０６３２】

〈工程１：５－ブロモ－１，２－ジフルオロ－３－メトキシベンゼン〉

【０６３３】

【化１４３】



【０６３４】

アセトン（１８０ｍＬ）中の５－ブロモ－２，３－ジフルオロフェノール（１９ｇ、９０ｍｍｏｌ）溶液に、K_2CO_3（１８ｇ、０．１３ｍｏｌ）及びヨードメタン（２５．８ｇ、０．１８ｍｏｌ）を加えた。結果として得られる混合物を４時間還流させた。完了させるにあたって、その混合物を室温に冷やし、濾過し、そして、濾液を気化させ未精製の原料を得、それをさらにシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢

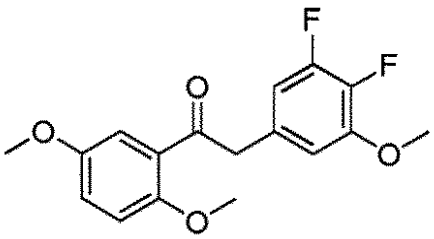
酸エチル＝８０／１～４０／１により溶出した）で精製し、淡黄色の液体の５－ブロモ－１，２－ジフルオロ－３－メトキシベンゼン（１９　ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．００－６．８８（ｍ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）。

【０６３５】

〈工程２：２－（３，４－ジフルオロ－５－メトキシフェニル）－１－（２，５－ジメトキシフェニル）エタノン〉

【０６３６】

【化１４４】



【０６３７】

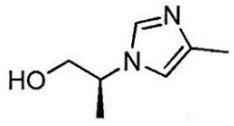
Ｐｄ$_{2}$ｄｂａ$_{3}$（６９ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１１２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びＮａＯ^{t}－Ｂｕ（６５０ｍｇ、６．５ｍｍｏｌ）を充填した１００－ｍＬの丸底フラスコを、脱気し、Ｎ$_{2}$を充填した。ＴＨＦ（２０ｍＬ）を加え、次にＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１，２－ジフルオロ－３－メトキシベンゼン（１．１ｇ、５ｍｍｏｌ）及び１－（２，５－ジメトキシフェニル）エタノン（１．０８ｇ、６ｍｍｏｌ）溶液を加えた。結果として生じる混合物を７０℃で１６時間加熱した。水（３０ｍＬ）を加え、混合物をエーテル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。結合した有機物を無水のＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、未精製の原料を得、それをシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／１～４０／１により溶出した）で精製し、薄黄色の固形物として２－（３，４－ジフルオロ－５－メトキシフェニル）－１－（２，５－ジメトキシフェニル）エタノン（０．４ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２４（ｄ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、１Ｈ）、６．６８－６．６１（ｍ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：３２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３８】

【化１４５】

中間物３４

(S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-オル

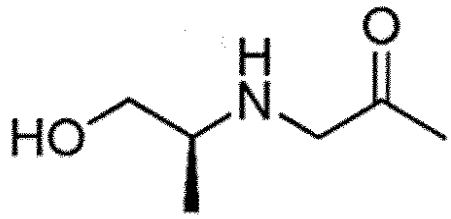


【０６３９】

〈工程１：（Ｓ）－１－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－ｏｎｅ〉

【０６４０】

【化１４６】



【０６４１】

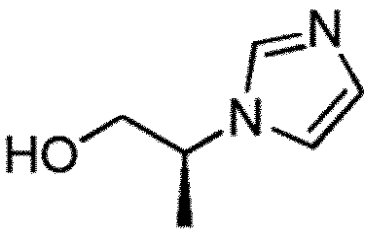
ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の１－ブロモプロパン－２－ｏｎｅ（７．８ｍＬ，１０２ｍｍｏｌ）溶液を、０℃下で（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－ｏｌ（１８．２ｇ、０．２４３ｍｏｌ）溶液及び無水のＤＣＭ（１５０ｍＬ）に滴下的に加えた。その反応物を０℃下で２時間撹拌した。水（１５０ｍＬ）を加え、有機相を分離した。水溶性のものをＤＣＭ（３ｘ４０ｍＬ）で抽出し、混合した有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、未精製の原料１９．５ｇを得、それを以下の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ：１３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４２】

〈工程２：（Ｓ）－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉

【０６４３】

【化１４７】



【０６４４】

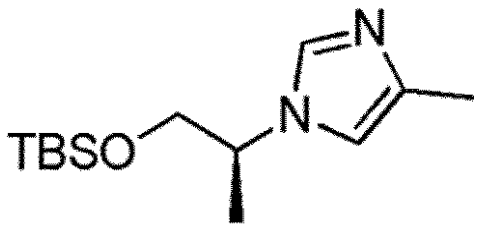
エア冷却コンデンサーを備えた１００－ｍＬの丸底フラスコにおいて、（Ｓ）－１－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－ｏｎｅ（１６ｇ）を、１８０℃に加熱したフォルムアミド（３０ｍＬ）に滴下的に加えた。結果として生じる混合物を２００℃で３．５時間加熱し、そして、室温に冷やした。ほとんどのフォルムアミドを真空下で取り除いた。その残留物を、１／２０～１／１２　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（いくらかのNH_3を含んでいる）により溶出したシリカゲルカラムで、２度精製した。得られた未精製の産出物（１２．０ｇ）を、フォルムアミド及び別の未知の不純物で汚染させた。ＬＣＭＳ：１４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４５】

〈工程３：（Ｓ）－１－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール〉

【０６４６】

【化１４８】



【０６４７】

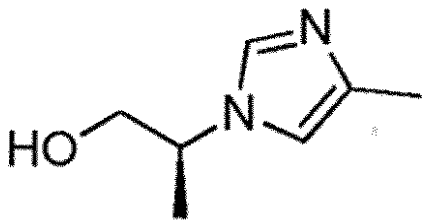
５００－ｍＬの丸底フラスコで、（Ｓ）－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（１２．０ｇ）及びＴＥＡ（１２ｍＬ）を、室温でＤＣＭに溶かした。この溶液に、ＴＢＳＣｌ（２１．３ｇ、０．１４１ｍｏｌ）を加え、また、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を$Ｈ_2Ｏ$で洗浄し、有機相を分離し、そして、水溶性のものをＤＣＭで抽出した。結合した有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物を、１／３０～１／９　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出したシリカゲルカラムで精製し、サンプル（１．２０ｇ）を得、それをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣでさらに精製し、表題化合物（０．５５７ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．４１（ｄ、１Ｈ）、６．６７－６．６５（ｍ、１Ｈ）、４．１６－４．１０（ｍ、１Ｈ）、３．７３－３．６２（ｍ、２Ｈ）、２．２０（ｄ、３Ｈ）、１．４４（ｄ、３Ｈ）、０．８６（ｓ、９Ｈ）、－０．０４（ｓ、６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４８】

〈工程４：（Ｓ）－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉

【０６４９】

【化１４９】



【０６５０】

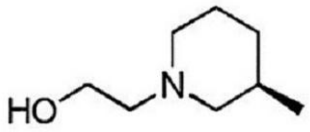
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．４２５ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）溶液に、エーテル（１０ｍＬ）中の３ＭのＨＣｌを室温下で加えた。結果として生じる混合物を、室温で一晩撹拌した。その混合物を真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ中で溶かし、固体の$ＮａＨＣＯ_3$を加えた。その混合物を、室温下で１時間撹拌した。その固形物を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。結合した有機層を濃縮し、表題化合物（０．２１２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$、）：δ７．３３（ｓ、１Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、４．１８－４．１２（ｍ、１Ｈ）、３．７８－３．４７（ｍ、２Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、１．４２（ｄ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５１】

【化１５０】

中間物３５

(R)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)エタノール

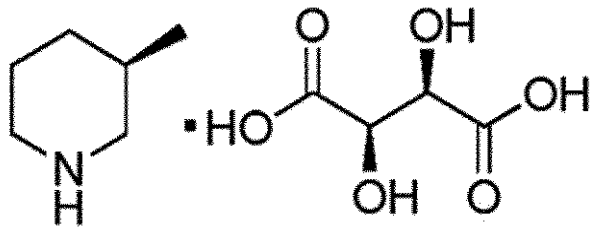


【０６５２】

〈工程１：（Ｒ）－３－メチルピペリジニウム　Ｌ－（＋）－酒石酸塩〉

【０６５３】

【化１５１】



【０６５４】

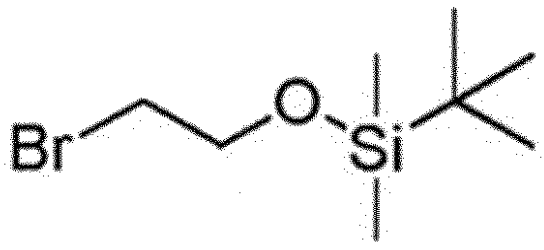
H_2O（４０ｍＬ）中のＬ－（＋）－酒石酸（３７．９ｇ、０．２５３ｍｏｌ）溶液に、ラセミ酸の３－メチル－ピペリジン（２５ｇ、０．２５２ｍｏｌ）をゆっくりと加えた。その混合物を、室温で２時間撹拌した。所望の異性体を水から結晶化させ、濾過によって集めた。その得られた固形物をＭｅＯＨ／ＥｔＯＨ／H_2O＝５０／２５／２（１５４ｍＬ）から３度再結晶化させ、白い固形物（９９．６％のｅｅ）として所望の産出物（１３．５ｇ）を得た。［鏡像異性体過剰率（Ｅｎａｎｔｉｎｏｍｅｒｉｃ　ｅｘｃｅｓｓ）（％ｅｅ）はＣｂｚ－Ｖａｌとともに誘導した後、ＨＰＬＣによって測定された］。

【０６５５】

〈工程２：（２－ブロモ－エトキシ）－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン〉

【０６５６】

【化１５２】



【０６５７】

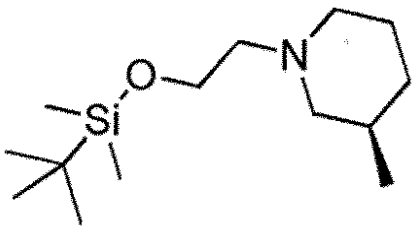
CH_2Cl_2（４０ｍＬ）中の２－ブロモ－エタノール（１２．５ｇ、０．１ｍｏｌ）及びＴＥＡ（１１．２ｇ、０．１１ｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＳＣｌ（１５．８ｇ、０．１０５ｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．１２２ｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を、室温で１２時間撹拌し、洗浄し（１０ｍＬ中に２ＭのＨＣｌ、１０ｍＬのH_2O）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、無色の油として所望産出物を得た。^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．３９（ｍ、２Ｈ）、０．８９（ｓ、９Ｈ）、０．０８（ｓ，６Ｈ）。

【０６５８】

〈工程３：（Ｒ）－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニロキシ）－エチル］－３－メチル－ピペリジン〉

【０６５９】

【化１５３】



【０６６０】

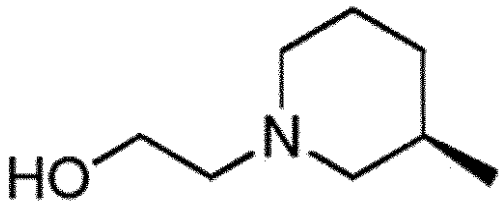
CH_2Cl_2（１００ｍＬ）中の（２－ブロモ－エトキシ）－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（６．２ｇ、２６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１０．４ｇ、１０４ｍｍｏｌ）溶液に、（Ｒ）－３－メチルピペリジニウムＬ－（＋）－酒石酸塩（６．５ｇ、２６ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を、４０℃で４８時間加熱した。その溶液を洗浄し（３ｘ２０ｍＬ　H_2O）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2＝１／５０）により精製し、黄色の油として（Ｒ）－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニロキシ）－エチル］－３－メチル－ピペリジン（４．９ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．８３（ｔ、２Ｈ）、３．０２－２．９４（ｍ、２Ｈ）、２．６１（ｔ、２Ｈ）、２．１１－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．６４（ｍ、５Ｈ）、０．９０－０．８０（ｍ、１３Ｈ）、０．０５（ｓ、６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２５８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６１】

〈工程４：（Ｒ）－２－（３－メチル－ピペリジン－１－イル）－エタノール〉

【０６６２】

【化１５４】



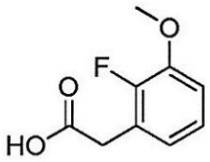
【０６６３】

０℃下のＴＨＦ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニロキシ）－エチル］－３－メチル－ピペリジン（５００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ、２．８ｍＬ）をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で２時間撹拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2＝１／５０）で精製し、無色の油として（Ｒ）－２－（３－メチル－ピペリジン－１－イル）－エタノール（０．２３ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．３９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．４８（ｔ、２Ｈ）、２．８０－２．７７（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｔ、２Ｈ）、１．８８－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．４７（ｍ、５Ｈ）、０．８１（ｄ、３Ｈ）、０．８２－０．７８（ｍ、１Ｈ）；ＬＣＭＳ：１４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

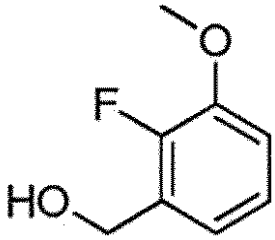
【０６６４】

【化１５５】

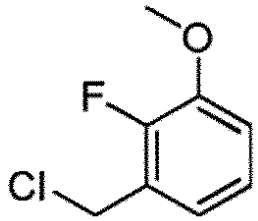
中間物３６
2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)酢酸



【０６６５】
〈工程１：（２－フルオロ－３－イル）メタノール〉
【０６６６】
【化１５６】

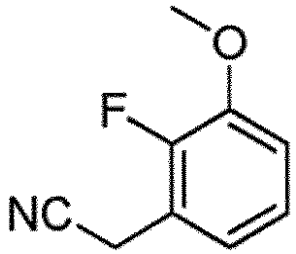


【０６６７】
０℃下の乾燥させたエチルエーテル（３００ｍＬ）中の２－フルオロ－３－メトキシ安息香酸（１４．５ｇ、８５．２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＡｌＨ$_4$（９．３ｇ、２４５ｍｍｏｌ）を２０分以上加えた。結果として生成された混合物を８０℃で２０分間過熱し、室温下で１時間撹拌した。その混合物を、０℃下で１５％のＮａＯＨ（１０ｍｌ）により慎重にクエンチし、水（１００ｍＬ）を加えた。その混合物を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出し、結合した有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空化で濃縮し、表題の化合物（１３．５ｇ）を得た。
【０６６８】
〈工程２：１－（クロロメチル）－２－フルオロ－３－メトキシベンゼン〉
【０６６９】
【化１５７】

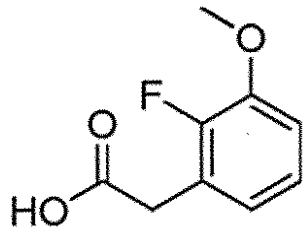


【０６７０】
ＣＣｌ$_4$（７５ｍＬ）中の（２－フルオロ－３－メトキシフェニル）メタノール（１３ｇ、８３．２ｍｍｏｌ）溶液に、ＰＣｌ$_5$（２６ｇ、１２８．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果物としての混合物を、９０℃で３０分間加熱し、室温下で１時間撹拌した。その混合物を水（１６０ｍＬ）へ注ぎ、ジクロロメタン（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。結合した有機層を、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１：１５　ＥｔＯＡｃ／ペトロリウムエーテル）で精製し、表題化合物を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．１０－６．９１（ｍ、３Ｈ）、４．６３（ｓ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）。

【０６７１】
〈工程３：２－（２－フルオロ－３－メトキシフェニル）アセトニトリル〉
【０６７２】
【化１５８】



【０６７３】
エタノール（６０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の１－（クロロメチル）－２－フルオロ－３－メトキシベンゼン（８．６ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）溶液に、シアン化ナトリウム（４．８ｇ、９８．５ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる溶液を９０℃で１６時間加熱した。室温に冷やした後に、溶液を水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ２００ｍＬ）で抽出した。結合した有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、真空内で濃縮し、表題化合物（６．７ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．１３－７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０２－６．９２（ｍ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．８１（ｓ、２Ｈ）。
【０６７４】
〈工程４：２－（２－フルオロ－３－メトキシフェニル）酢酸〉
【０６７５】
【化１５９】

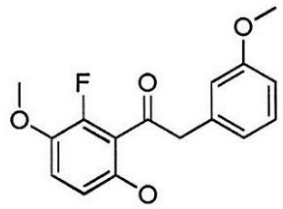


【０６７６】
水（４０ｍＬ）およびメタノール（４０ｍＬ）中の２－（２－フルオロ－３－メトキシフェニル）アセトニトリル（６．７ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化ナトリウム（３．２ｇ、８１．１ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生ずる混合物を６０℃で５時間撹拌した。室温に冷やした後に、メタノールを減圧下で気化させた。その残留物を１０％のＨＣｌによりｐＨ５まで酸性化させた。結果として生じる沈澱物を濾過によって集め、乾燥させ、表題化合物（６．３ｇ）を得た。
【０６７７】

【化１６０】

中間物３７

1-(2-フルオロ-3,6-ジメトキシフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)エタノン

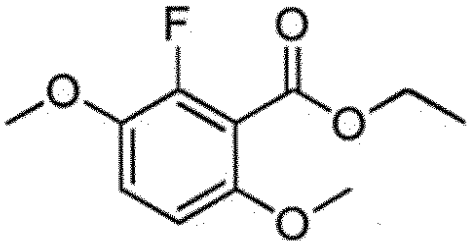


【０６７８】

〈工程１：エチル　２－フルオロ－３，６－ジメトキシベンゾエート〉

【０６７９】

【化１６１】



【０６８０】

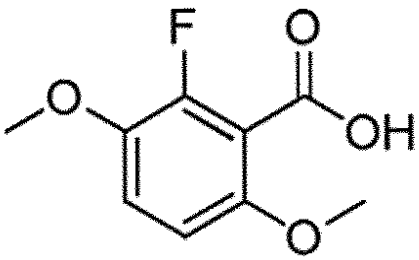
－７８℃の無水のＴＨＦ中の２－フルオロ－１，４－ジメトキシベンゼン（８．１ｇ、５２．０ｍｍｏｌ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中の２．５Ｍ、２２ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。結果として生じる混合物を、－７８℃で１時間撹拌し、そして、エチルクロロホルメート（５ｍＬ、５２．１ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。その反応混合物を－７８℃でさらに２時間撹拌し、水（２００ｍＬ）でクエンチした。その混合物を酢酸エチル（２ｘ１８０ｍＬ）で抽出した。結合した有機層を、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１：５　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）で精製し、２－フルオロ－３，６－ジメトキシベンゾアート（８．１ｇ）得た。

【０６８１】

〈工程２：２－フルオロ－３，６－ジメトキシ安息香酸〉

【０６８２】

【化１６２】



【０６８３】

メタノール（１５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中のエチル２－フルオロ－３，６－ジメトキシベンゾアート（８．１ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化リチウム（７．５ｇ、１７８ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮することでメタノールを取り除き、２ＭのＨＣｌでｐＨ４まで酸性化させ、ジクロメタン（４ｘ２００ｍＬ）で抽出した。結合した有機層を乾燥させ（Na_2S

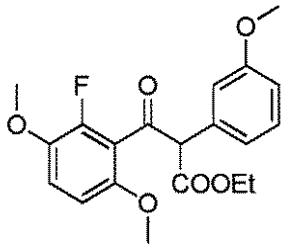
O_4）、減圧下で濃縮し、表題化合物（６．９８ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１３．３９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、１Ｈ）、６．８２（ｄｄ、１Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）。

【０６８４】

〈工程３：エチル３－（２－フルオロ－３，６－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）－３－オキソプロパノアート〉

【０６８５】

【化１６３】



【０６８６】

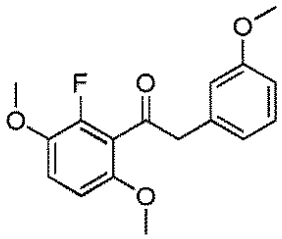
０℃下の無水のジクロロメタン（７５ｍＬ）中の２－フルオロ－３，６－ジメトキシ安息香酸（４．８ｇ、２４ｍｍｏｌ）の混合物に、$SOCl_2$（１４．２ｇ、１２０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた後に、ＤＭＦ（０．１ｍＬ）を加えた。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、真空内で濃縮し、２－フルオロ－３，６－ジメトキシベンゾイル　クロリドを得た。－７８℃の無水のＴＨＦ（４０ｍＬ）中のエチル２－（３－メトキシフェニル）酢酸塩（４．７ｇ、２４ｍｍｏｌ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中の１．０Ｍ、３６ｍＬ）を滴下的に加えた。結果として生じる溶液を－７８℃で３０分間撹拌し、無水のＴＨＦ（６０ｍＬ）中の２－フルオロ－３，６－ジメトキシベンゾイル　クロリド（５．２ｇ、２４ｍｍｏｌ）溶液を滴下的に加えた。その反応混合物を－７８℃でさらに２時間撹拌し、飽和NH_4Clでクエンチした。その混合物を酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出し。結合した有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、表題化合物（７．８ｇ）を得た。

【０６８７】

〈工程４：１－（２－フルオロ－３，６－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）エタノン〉

【０６８８】

【化１６４】

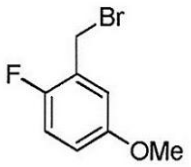


【０６８９】

ＤＭＳＯ（７５ｍＬ）中のエチル３－（２－フルオロ－３，６－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシフェニル）－３－オキソプロパノアート（７．８ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）及びブライン（７．５ｍＬ）の混合物を１５０℃で５時間撹拌した。その反応混合物を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１：１０　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）で精製し、表題化合物（３．６ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．２４－７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｔ、１Ｈ）、６．８４－６．７５（ｍ、３Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、４．０８（ｓ、２Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、３．７７（ｓ、３Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）。

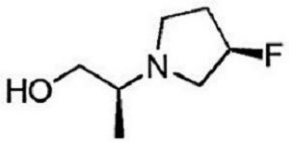
【０６９０】
【化１６５】

中間物３８
2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-メトキシベンゼン

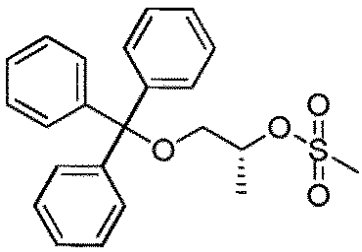


【０６９１】
ＣＣｌ$_4$中の１－フルオロ－４－メトキシ－２－メチルベンゼン（２．０ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ）溶液に、ＮＢＳ（２．５５ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ）及びＰｈＣＯ$_3$Ｈ（８０ｍｇ）を加えた。反応混合物を還流で２時間加熱し、室温まで冷やし、固形物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１で溶出した）で精製し、油として標的化合物（３．０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．９７－６．８３（ｍ、３Ｈ）、４．４８（ｓ、２Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）。
【０６９２】
【化１６６】

中間物３９
(S)-2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-オル



【０６９３】
〈工程１：（Ｒ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル　メタンスルホン酸〉
【０６９４】
【化１６７】



【０６９５】
０℃下でＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（Ｒ）－プロパン－１，２－ジオール（２．８２ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）及びトリチルクロライド（１０．５ｇ、３７．７ｍｍｏｌ）溶液中に、ジメチルアミノピリジン（５３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた後に、トリエチルアミン（１３．０ｍＬ、９３．３ｍｍｏｌ）の追加的な滴下を行った。その溶液を、室温に温め、一晩撹拌し、０℃に再度冷やした。メタンスルホニルクロライド（３．２ｍＬ、４１．２ｍｍｏｌ）をその反応物に加え、その混合物を０℃下で４時間撹拌した。その反応をクエンチし（５０ｍＬ　１Ｎ　ＨＣｌ）、層を分離した。有機相を減圧下で、洗浄し（５０ｍＬ　１Ｎ　ＨＣｌ及び５０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、時間とともに凝固した厚い油として（

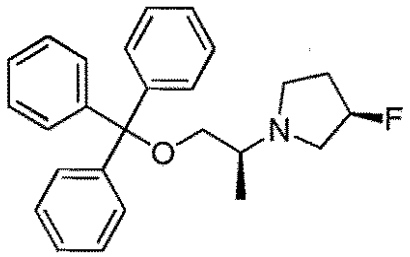
（Ｒ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル）メタンスルホン酸（１３．１ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．５０－７．２０（ｍ、１５Ｈ）、４．８５（ｍ、１Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．１２（ｍ、２Ｈ）、１．２８（ｄ、３Ｈ）。

【０６９６】

〈工程２：（Ｒ）－３－フルオロ－１－（（Ｓ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン〉

【０６９７】

【化１６８】



【０６９８】

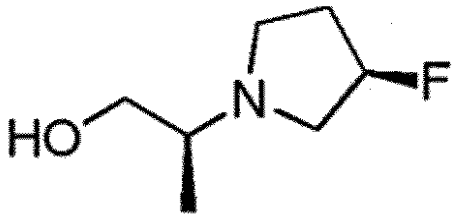
アセトニトリル（４０ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イルメタンスルホン酸（１．２５ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（４８０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．３１ｇ、９．４８ｍｍｏｌ）の混合物を、４日間還流で加熱した。その反応物を室温に冷やし、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍｌ）で希釈した。その溶液を洗浄し（５０ｍＬの飽和$NaHCO_3$）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、蒼白な褐色の油として（Ｒ）－３－フルオロ－１－（（Ｓ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン（７２５ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：７．６０－７．２０（ｍ、１５Ｈ）、５．４０－４．９５（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｍ、１Ｈ）、３．０５－２．５０（ｍ、５Ｈ）、２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．０７（ｄ、３Ｈ）。

【０６９９】

〈工程３：（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ〉

【０７００】

【化１６９】



【０７０１】

（Ｒ）－３－フルオロ－１－（（Ｓ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン（７３２ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、及びＨＣｌ（Et_2O中で２Ｎ、１．４ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を室温で５時間撹拌した。溶媒をデカントし、固形物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で溶かした。その溶液を洗浄し（飽和K_2CO_3）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲルカラムで精製し、透明な油として（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロパン－１－ｏｌ（１１５ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ５．２６－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．

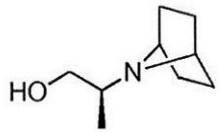
４２（ｔ、１Ｈ）、３．５０（ｍ、１Ｈ）、３．２２（ｍ、１Ｈ）、２．９０－２．６５（ｍ、３Ｈ）、２．４５－２．２０（ｍ、２Ｈ）、２．１５－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．００（ｄ、３Ｈ）。

【０７０２】

【化１７０】

中間物４０

(S)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロパン-1-オル



【０７０３】

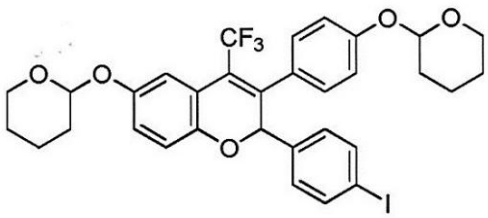
出発材料として（Ｒ）－１－（トリチロキシ）プロパン－２－イル　メタンスルホン酸、及び７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン塩酸塩を使用して、表題化合物を中間物３９（工程２－３）で記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ４．３６（ｔ、１Ｈ）、３．４２（ｍ、３Ｈ）、３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．２６（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．１８（ｍ、４Ｈ）、０．９６（ｄ、３Ｈ）。

【０７０４】

【化１７１】

中間物４１

2-(4-ヨードフェニル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン

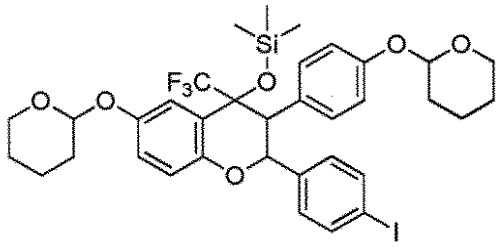


【０７０５】

〈工程１：｛２－（４－ヨード－フェニル）－６－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－３－［４－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－フェニル］－４－トリフルオロメチル－クロマン－４－イルオキシ｝－トリメチル－シラン〉

【０７０６】

【化１７２】



【０７０７】

ＤＭＥ（１６０ｍＬ）中の２－（４－ヨード－フェニル）－６－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－３－［４－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－フェニル］－クロマン－４－ｏｎｅ（１６．５ｇ、２６．３６ｍｍｏｌ）溶液に、ＣｓＦ（４５０ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及びCF_3TMS（１６ｍＬ、０．１１ｍｏｌ）を、室温下で加えた。結果として生じる混合物を２４時間室温で撹拌し、H_2O（２００ｍＬ）で希釈した。その反応混合物を酢酸エチル（４ｘ１５０　ｍＬ）で抽出し、結合した有機抽出

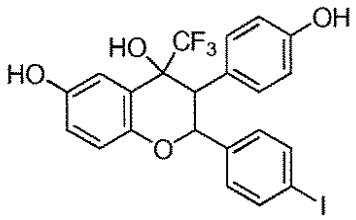
物を乾燥させ（Na_2SO_4）、真空内で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の産出物（１５ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．６４－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．５１（ｄ、２Ｈ）、７．３５（ｄｄ、１Ｈ）、６．９９－６．９７（ｍ、１Ｈ）、６．９０－６．８８（ｍ、６Ｈ）、５．４３－５．１３（ｍ、３Ｈ）、４．０４（ｄｄ、１Ｈ）、３．９１－３．５５（ｍ、４Ｈ）、１．９７－１．５７（ｍ、１２Ｈ）、０．０４（ｓ、９Ｈ）。

【０７０８】

〈工程２：３－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－（トリフルオロメチル）クロマン－４，６－ジオール〉

【０７０９】

【化１７３】



【０７１０】

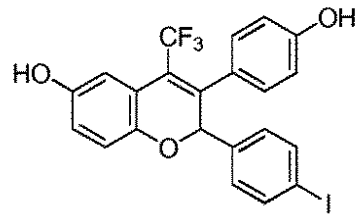
ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の｛２－（４－ヨード－フェニル）－６－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－３－［４－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－フェニル］－４－トリフルオロメチル－クロマン－４－イルオキシ｝－トリメチル－シラン（１５ｇ、７３ｍｍｏｌ）溶液に、濃縮されたＨＣｌ（１００ｍＬ）を加えた。その反応混合物を室温で４時間撹拌し、濃縮し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中で再度溶かした。その溶液を洗浄し（３ｘ１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）で精製し、所望の産出物（１０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０８（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、２Ｈ）、７．１０（ｄ、２Ｈ）、７．０６－６．９９（ｍ、３Ｈ）、６．７６－６．６５（ｍ、２Ｈ）、６．５５－６．４８（ｍ、３Ｈ）、５．７７（ｄ、１Ｈ）、３．５５（ｄ、１Ｈ）；ＬＣＭＳ：５２７（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０７１１】

〈工程３：３－（４－ヒドロキシ－フェニル）－２－（４－ヨード－フェニル）－４－トリフルオロメチル－２Ｈ－クロメン－６－ｏｌ〉

【０７１２】

【化１７４】



【０７１３】

トルエン（６０ｍＬ）中の２－（４－ヨード－フェニル）－６－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－３－［４－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－フェニル］－４－トリフルオロメチル－クロマン－４－ｏｌ（３．０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ（０．６ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、１８時間還流させ、ディーン－シュタルクトラップを有する水で取り除いた。その混合物を室温まで冷却し、濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１～４／１）で精製

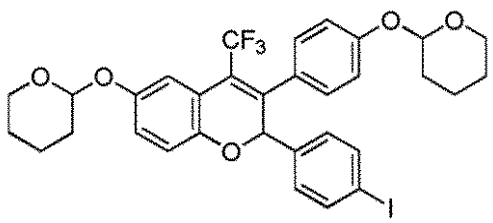
し、白い固形物（１．５ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０７（ｓ、１Ｈ）、７．５６－７．５４（ｍ、２Ｈ）、７．３５－６．９５（ｍ、５Ｈ）、６．６７－６．５０（ｍ、４Ｈ）、５．７３（ｓ、１Ｈ）。ＬＣＭＳ：５０９（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【０７１４】

〈工程４：２－（４－ヨード－フェニル）－６－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－３－［４－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－フェニル］－４－トリフルオロメチル－２Ｈ－クロメン〉

【０７１５】

【化１７５】



【０７１６】

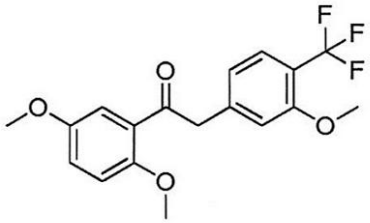
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の３－（４－ヒドロキシ－フェニル）－２－（４－ヨード－フェニル）－４－トリフルオロメチル－２Ｈ－クロメン－６－ｏｌ（１．５ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＨＰ（１．４５ｇ、１７．６５ｍｍｏｌ）及びＰＰＴＳ（３７０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を３０℃で１６時間撹拌し、洗浄し（２ｘ１００ｍＬ　Ｈ$_{2}$Ｏ、１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１．５ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６２（ｄ、２Ｈ）、７．３３（ｄｔ、２Ｈ）、７．０４－６．９９（ｍ、５Ｈ）、６．９０（ｄｔ、１Ｈ）、６．７４（ｄ、１Ｈ）、６．２０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．４５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．３２－５．２９（ｍ、１Ｈ）、３．８３－３．３１（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．４２（ｍ、１２Ｈ）。

【０７１７】

【化１７６】

中間物４２

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン

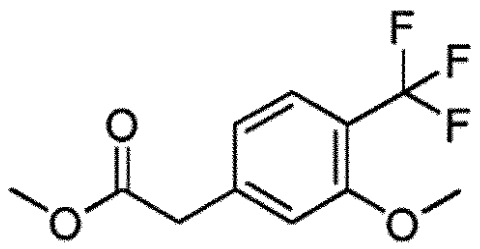


【０７１８】

〈工程１：メチル２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸塩〉

【０７１９】

【化１７７】



【０７２０】

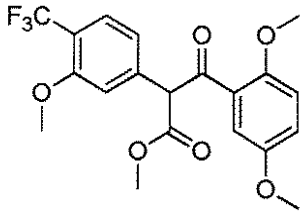
ＭｅＯＨ（２００　ｍＬ）中の２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（１７．０ｇ、７２．６ｍｍｏｌ）溶液に、塩化チオニル（１０ｍＬ、１４１ｍｍｏｌ）を滴下的に加えた。結果として生じた混合物は１６時間室温で撹拌し、真空下で濃縮し、表題化合物（１８．８ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４－３．５８　（ｍ，　２Ｈ）．

【０７２１】

〈工程２：メチル３－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－オキソプロパノアート〉

【０７２２】

【化１７８】



【０７２３】

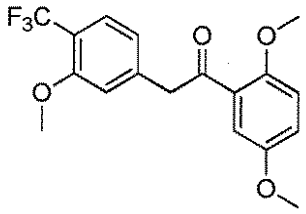
－７８℃下の無水ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のメチル２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸塩（１８．６ｇ、７５ｍｍｏｌ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、７９ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で滴下的に加えた。結果として生じた混合物を－７８℃下で３０分間撹拌し、無水のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，５－ジメトキシベンゾイルクロライド（１５．９ｇ、７８ｍｍｏｌ；中間物１中の中間物）溶液を、滴下的に加えた。反応混合物は－７８℃下でもう１時間撹拌し、飽和している水溶性のＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１００ｍｌ）によりクエンチし、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）により抽出した。結合した有機層は、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、真空下で濃縮し、表題化合物（３０．１ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　７．５０　（ｄ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　１Ｈ），　７．０９－７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９４－６．８７　（ｍ，　３Ｈ），　５．７１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６５　（ｓ，　３Ｈ）．

【０７２４】

〈工程３：１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノン〉

【０７２５】

【化１７９】



【０７２６】

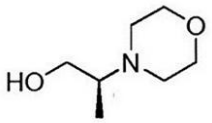
ＥｔＯＨ（４００ｍＬ）中のメチル３－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－（３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－オキソプロパノアート（３０．１ｇ、７３ｍｍｏｌ）溶液に、濃縮ＨＣｌ（１００ｍｌ）を加えた。反応混合物は３時間１３０℃で加熱し、室温に冷まし、濃縮した。残留物をジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解し、ブライン（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１：１０　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって濃縮し、精製し、表題化合物（２７．７ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　７．４８　（ｄ，　１Ｈ），　７．２６－７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．０７－７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３－６．８４　（ｍ，　３Ｈ），　４．３３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ）．

【０７２７】

【化１８０】

中間物４３

(S)-2-モルホリノプロパン-1-オル



【０７２８】

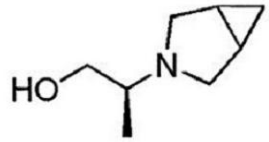
ビス（２－ブロモエチル）エーテル（２．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）を（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オル（３．８ｇ、５０ｍｍｏｌ）に加え、室温で激しく撹拌した。反応物はゆっくりと発熱し、内部温度は、１９分後に４２℃のピークに達した。２４時間後、反応物をジクロロメタン（１０ｍｌ）で希釈し、飽和（ｓａｔ’ｄ）炭酸カリウム溶液（１０ｍｌ）によりクエンチした。固形物が溶けるまで、水（～２．５ｍＬ）を不均質な混合物に加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機層は、シリカゲル・クロマトグラフィー（１０：７；　酢酸エチル：　ヘキサン→１０：７：２：１；　酢酸エチル：　ヘキサン：　メタノール：　トリエチルアミン）によって結合させ、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮し、精製し、１．２７ｇの（Ｓ）－２－モルフォリノプロパン－１－ｏｌを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　４．２９　（ｄｄ，　１Ｈ），　３．５４　（ｔ，　４Ｈ），　３．４５　（ｄｄｄ，　１Ｈ），　３．２５　（ｄｄｄ，　１Ｈ），　２．５４－２．４０　（ｍ，　５Ｈ），　０．９２　（ｄ，　３Ｈ）；ＭＳ：　１４６．１　（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７２９】

【化１８１】

中間物４４

(2S)-2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロパン-1-オル

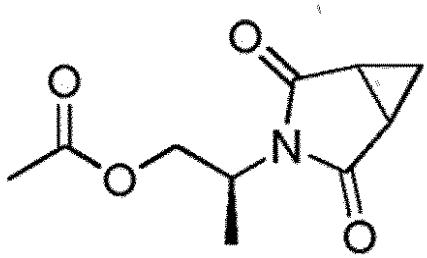


【０７３０】

〈工程１：（２Ｓ）－２－（２，４－ジオキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）酢酸プロピル〉

【０７３１】

【化１８２】



【０７３２】

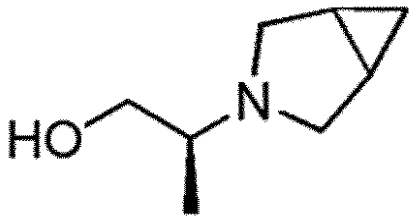
３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２，４－ジオン（１．０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オル（１．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）及びトルエン（２０ｍｌ）の溶液を、１．７５時間N_2下で還流し、室温に冷まし、濃縮した。無水酢酸（１０ｍｌ）を残留物に加え、また、反応物を１８．５時間８０℃で加熱し、室温まで冷まし、濃縮した。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィー（９：１→０：１；　ヘキサン：　酢酸エチル）によって精製し、０．９７ｇの（２Ｓ）－２－（２，４－ジオキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）酢酸プロピルを得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｄｄ，２Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｄ，３Ｈ）．

【０７３３】

〈工程２：（２Ｓ）－２－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）プロパン－１－オル〉

【０７３４】

【化１８３】



【０７３５】

（２Ｓ）－２－（２，４－ジオキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）酢酸プロピル（４８５ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）及び無水ジエチルエーテル（３ｍＬ

）溶液を、N_2下の室温で（発熱を制御するためにウォーターバスを使用）$LiAlH_4$（２６２ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）及び無水ジエチルエーテル（２０ｍＬ）懸濁液に５分以上加えた。～９時間後、無水ジエチルエーテル（１０ｍｌ）を加えた。２４時間後、泡立ちが止まるまでNa_2SO_4・$10H_2O$の結晶を、一度に１つずつ加えた。その混合物をジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈し、追加のエーテル（１００ｍｌ）を使用し、セライトによってろ過した。その濾液をシリカゲル・クロマトグラフィー（１０：７；酢酸エチル：ヘキサン→１０：７：２：１；酢酸エチル：ヘキサン：メタノール：トリエチルアミン）によって濃縮し精製し、２２０ｍｇの（２Ｓ）－２－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）プロパン－１－ｏｌを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6）：δ ４．２６ （ｔ，１Ｈ），３．４２ （ｍ，１Ｈ），３．１３ （ｄｄｄ，１Ｈ），２．９１ （ｄ，１Ｈ），２．８５ （ｄ，１Ｈ），２．３９－２．２８ （ｍ，３Ｈ），１．３１ （ｍ，２Ｈ），０．９３ （ｄ，３Ｈ），０．５４ （ｍ，１Ｈ），０．２５ （ｍ，１Ｈ）；ＭＳ：１４２．２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７３６】

【化１８４】

実施例１

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７３７】

中間物３（１８０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、中間物１７（０．３ｍＬ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（５４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１３０ｍｇ、０．９４２ｍｍｏｌ）の混合物を、１５分間窒素で泡立たせることにより脱気した。反応混合物は、１４０℃で一晩加熱し、室温に冷まし、酢酸エチル（７５ｍＬ）で希釈した。不溶性の物質は溶液を、セライトを通してろ過することにより取り除き、また、セライトを酢酸エチル（５０ｍＬ）により洗浄した。濾液は洗浄し（５０ｍＬH_2O、２ｘ５０ｍＬ０．１Ｍ硫酸銅および５０ｍＬブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、白い泡として１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）ピペリジン（１３０ｍｇ）を得た。白い泡を、８０％酢酸／H_2O（２ｍｌ）に溶解し、１５分間９０℃で加熱した。溶媒は減圧下で取り除き、残留物を逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル、H_2O、ＴＦＡ）によって精製し、ＴＦＡ塩として３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ（７９ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．４６ （ｓ，１Ｈ），９．０３ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９７ （ｓ，１Ｈ），７．２５ （ｄ，２Ｈ），７．１４ （ｔ，１Ｈ），６．８８ （ｍ，２Ｈ），６．６９ （ｍ，４Ｈ），６．４８ （ｍ，２Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），４．１６ （ｍ，２Ｈ），３．６９ （ｍ，２Ｈ），３．０１ （ｍ，３Ｈ），２．０４ （ｓ，３Ｈ），１．８３ （

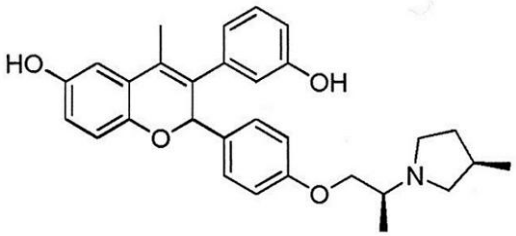
m，５Ｈ），１．４０（m，１Ｈ），１．３３（d，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０７３８】

【化１８５】

実施例２

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル

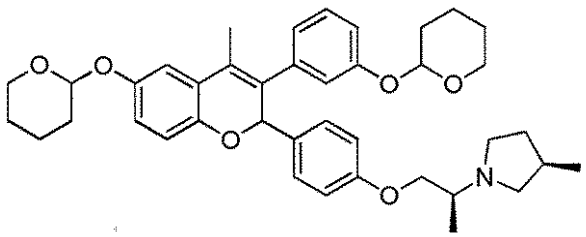


【０７３９】

〈工程１：（３Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン〉

【０７４０】

【化１８６】



【０７４１】

ブチロニトリル（０．４ｍＬ）中の中間物３（２４２ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）、中間物１６（１１５ｍｇ、０．８０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２５５ｍｇ、０．７８５ｍｍｏｌ）の混合物を、１５分間窒素で泡立たせることにより脱気した。反応混合物は、１２５℃で一晩加熱し、室温に冷まし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。不溶性の物質は溶液を、セライトを通してろ過することより取り除き、また、セライトは酢酸エチル（２５ｍＬ）により洗浄した。濾液を洗浄し（５０ｍＬ H_2O、５０ｍＬブライン）、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、白い泡として（３Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン（１５５ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．２５（m，３Ｈ），７．００（s，１Ｈ），６．９２（m，３Ｈ），６．７８（m，３Ｈ），６．６０（d，１Ｈ），５．９８（d，１Ｈ），５．４０（m，１Ｈ），５．３５（s，１Ｈ），３．９５（m，１Ｈ），３．７５（m，３Ｈ），３．５５（m，２Ｈ），２．８５（m，１Ｈ），２．６０（m，３Ｈ），２．０７（m，４Ｈ），１．５０－１．９９（m，１３Ｈ），１．２５（m，２Ｈ），１．１９（d，３Ｈ），

０．９５　（ｄ，　３Ｈ）．

【０７４２】

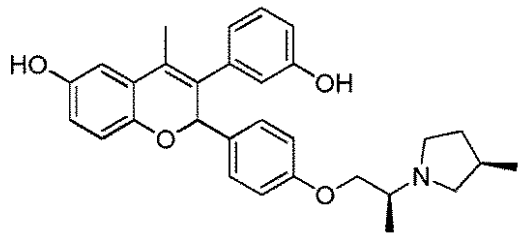
以下のことを注意する：この反応を使用して合成された化合物または他の化合物については、ｉ）反応時間は、アミノ・アルコールに依存して、変化する（一晩から３日まで；経過はＬＣＭＳによってモニタリングされる）。また、ｉｉ）炭酸カリウムはより長い反応時間（５－７日）で使用されてもよい。

【０７４３】

〈工程２：３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリドン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－オル〉

【０７４４】

【化１８７】



【０７４５】

８０％酢酸／H_2O（６ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン（３６０ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）溶液を１５分間９０℃で加熱した。その反応物は減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル、H_2O、ＴＦＡ）によって精製し、ＴＦＡ塩として所望化合物を得た。化合物は酢酸エチルにより抽出することにより、炭酸水素ナトリウムとともに純化し、白い泡として３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリドン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ（２１０ｍｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　２Ｈ），　７．１５　（ｔ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｍ，　４Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６２　（ｍ，２Ｈ），　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　（ｓ，　３Ｈ），　１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．２５（ｍ，　１Ｈ），　１．１９　（ｄ，　３Ｈ），　０．９４　（ｄ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７４６】

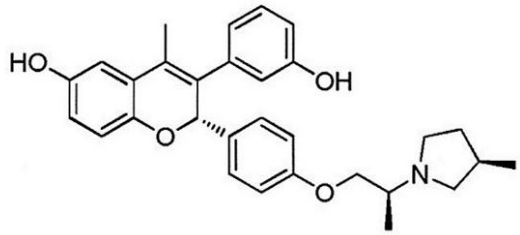
以下のことを注意する：この反応を使用して合成されたこの化合物および他の化合物については、ｉ）反応は、拡張した時間（２時間から一晩まで）以上の間室温で行うことができる。また、ｉｉ）化合物は以下の一般的な方法に従って、塩酸塩に変換することができる：前記化合物をジエチルエーテルに懸濁し、また、溶液が透明になるまで、メタノールを加えて、ジエチルエーテル中の塩化水素（２Ｎ）を加え、また、溶媒は減圧下で取り除いた。

【０７４７】

【化１８８】

実施例２ａ

(S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７４８】

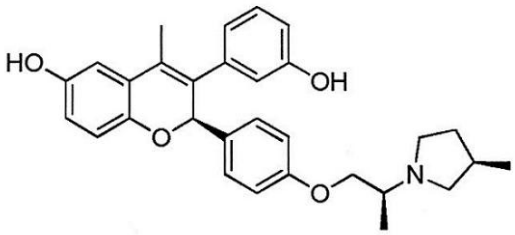
実施例２をＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡカラム［ヘキサン／エタノール／テトラヒドロフラン／ジエチルアミン（２２：２：１：０．００９）］で分離するとき、表題化合物は最初に溶出されるジアステレオマーである。ＬＣＭＳ：４７２．７　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ジアステレオマー比率：＞９９：１。

【０７４９】

【化１８９】

実施例２ｂ

(R)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７５０】

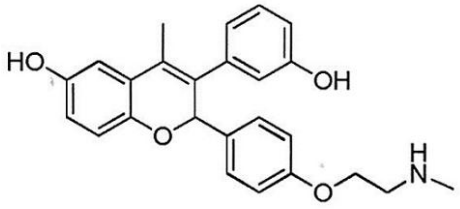
実施例２をＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡカラム［ヘキサン／エタノール／テトラヒドロフラン／ジエチルアミン（２２：２：１：０．００９）］で分離するとき、表題化合物は二番目に溶出されるジアステレオマーである。ＬＣＭＳ：４７２．７　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ジアステレオマー比率：９９：１。

【０７５１】

【化１９０】

実施例３

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７５２】

ブチロニトリル（０．４ｍＬ）中の中間物３（１１５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、２

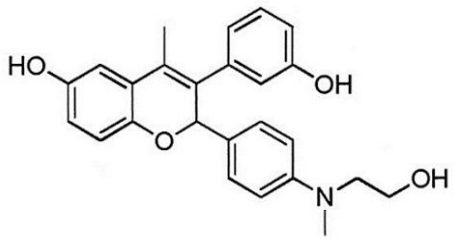
－（メチルアミノ）エタノール（７１ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１９ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１２２ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）の混合物は、１５分間窒素で泡立たせることにより脱気した。反応混合物は４時間１２５℃で加熱し、室温に冷まし、酢酸エチル（１５　ｍＬ）で希釈した。不溶性の物質は、セライトを通して溶液をろ過することにより取り除いた。また、セライトは酢酸エチル（１０ｍｌ）により洗浄した。濾液を洗浄し（２ｘ５ｍＬ　$Ｈ_2Ｏ$、５ｍＬブライン）、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、Ｎ－メチル－２－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）エタンアミンを得た。分離した中間物は、８０％酢酸／$Ｈ_2Ｏ$（１ｍｌ）に溶解し、１５分間９０℃で加熱した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物は逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル、$Ｈ_2Ｏ$、ＴＦＡ）によって精製し、ＴＦＡ塩として３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（メチルアミノ）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ（７９ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５３　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄ，　２Ｈ），　７．１６　（ｔ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．７０　（ｍ，　３Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８７　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｔ，　２Ｈ），　３．３７　（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），　２．６０　（ｍ，　３Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４０４．６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５３】

【化１９１】

実施例４

2-(4-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７５４】

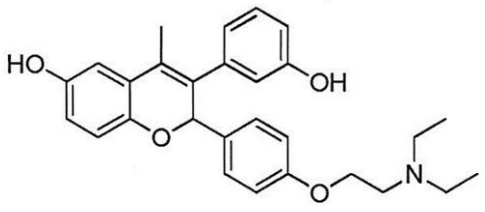
実施例３に記載されていたシリカゲル精製中に、実施例４のビス－ＴＨＰ前駆体を分離した。この前駆体を、実施例３に記載されていた手順に従って脱保護し、実施例４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　６．８７　（ｄ，　２Ｈ），　６．４８　（ｍ，　４Ｈ），　５．６３　（ｓ，　１Ｈ），　３．６６　（ｍ，　３Ｈ），　３．４３　（ｔ，　２Ｈ），　２．９２　（ｂｒ　ｓ，　５Ｈ），　２．１０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４０４．６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５５】

【化１９２】

実施例５

2-(4-(2-ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７５６】

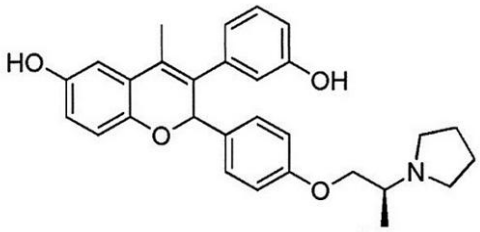
出発材料として中間物３と２－（ジエチルアミノ）エタノールを使用して、表題化合物は、実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$； ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４４ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ９．２５ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ８．９５ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ７．２５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．１３ （ｔ， １Ｈ）， ６．８７ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７５ （ｓ， １Ｈ）， ６．７１ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４９ （ｍ， ２Ｈ）， ５．８８ （ｓ， １Ｈ）， ４．２３ （ｔ， ２Ｈ），３．４６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２０ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０４ （ｓ， ３Ｈ）， １．１９ （ｔ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４６．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７５７】

【化１９３】

実施例６

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７５８】

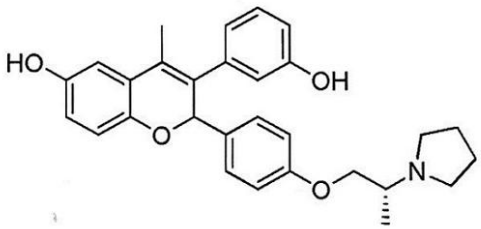
出発材料として中間物３と９を使用して、表題化合物は、実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$； ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．５８ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ９．４５ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ８．９６ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ７．２５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．１４ （ｔ， １Ｈ）， ６．８７ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７５ （ｓ， １Ｈ）， ６．７１ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４９ （ｍ， ２Ｈ）， ５．８８ （ｓ， １Ｈ）， ４．１０ （ｍ， ２Ｈ），３．７０ （ｍ， ３Ｈ）， ３．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０４ （ｓ， ３Ｈ）， １．９８ （ｍ， ２Ｈ）， １．８４ （ｍ， ２Ｈ）， １．３４ （ｄ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７５９】

【化１９４】

実施例７

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７６０】

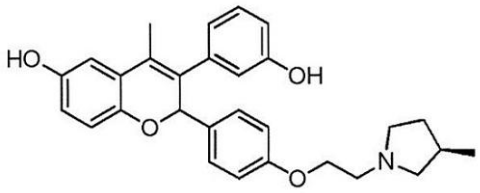
出発材料として中間物３と１０を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．５６　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．６８　（ｍ，　３Ｈ），　６．４９　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．７０　（ｍ，２Ｈ），　３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．９８　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０７６１】

【化１９５】

実施例８

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７６２】

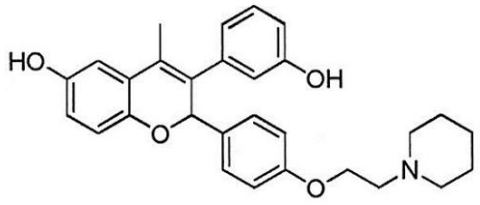
出発材料として中間物３と１１を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．７２　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｓ，　１Ｈ），　６．６８　（ｍ，　３Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５　（ｍ，１Ｈ），　３．５４　（ｍ，　３Ｈ），　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．６０　（ｍ，　１Ｈ），　１．０３　（ｔ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６３】

【化１９６】

実施例９

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-ピペリジルエトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７６４】

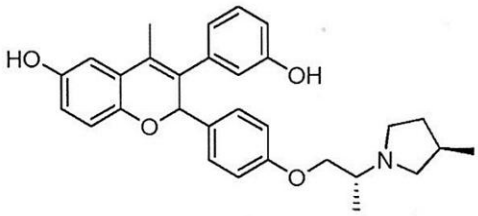
出発材料として中間物３および２－（ピペリジン－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例１に記載されているように合成された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　９．２５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　２Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．７１　（ｍ，　３Ｈ），　６．４９　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．２６　（ｔ，　２Ｈ），　３．４５　（ｍ，４Ｈ），　２．９０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．６６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６５】

【化１９７】

実施例１０

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７６６】

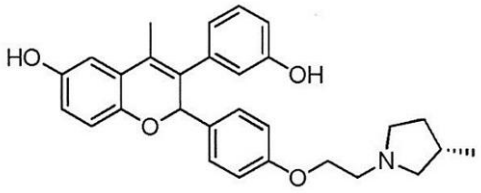
出発材料として中間物３と１４を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．６５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２　（ｓ，　１Ｈ），　６．６５　（ｍ，　３Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７１　（ｍ，１Ｈ），　３．５６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５（ｍ，　１Ｈ），　１．３３　（ｄ，　３Ｈ），　１．０２　（ｔ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６７】

【化１９８】

実施例１１

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７６８】

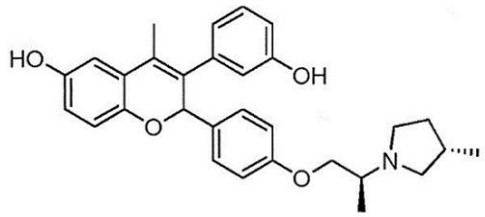
出発材料として中間物３と１２を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．７１ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４５ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９６ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２５ （ｄ，２Ｈ），７．１４ （ｔ，１Ｈ），６．８７ （ｄ，２Ｈ），６．７３ （ｓ，１Ｈ），６．６８ （ｍ，３Ｈ），６．４８ （ｍ，２Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），４．２０ （ｍ，２Ｈ），３．６５ （ｍ，４Ｈ），３．３０ （ｍ，１Ｈ），３．１１ （ｍ，１Ｈ），２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．０４ （ｓ，３Ｈ），１．６０ （ｍ，１Ｈ），１．０３ （ｔ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６９】

【化１９９】

実施例１２

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７７０】

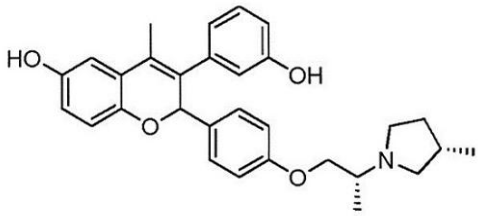
出発材料として中間物３と１５を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．６８ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４５ （ｓ，１Ｈ），８．９６ （ｓ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，２Ｈ），７．１４ （ｔ，１Ｈ），６．８８ （ｄ，２Ｈ），６．７１ （ｓ，１Ｈ），６．６５ （ｍ，３Ｈ），６．４８ （ｍ，２Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），４．１７ （ｍ，２Ｈ），３．７１ （ｍ，１Ｈ），３．５６ （ｍ，１Ｈ），３．１７ （ｍ，１Ｈ），３．００ （ｍ，１Ｈ），２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．２８ （ｍ，２Ｈ），２．０４ （ｓ，３Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３ （ｄ，３Ｈ），１．０２ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７１】

【化２００】

実施例１３

3-(3-ヒドロキシフェニニル)-4-メチル-2-(4-((R)-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７７２】

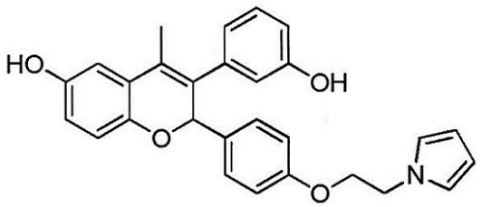
出発材料として中間物３と１３を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．６８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）；
ＬＣＭＳ：４７２．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７３】

【化２０１】

実施例１４

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-ピロリルエトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７７４】

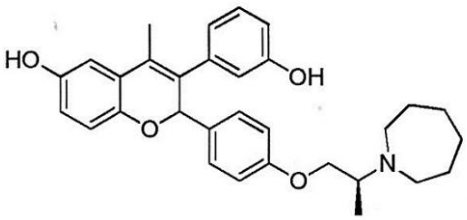
出発材料として中間物３および２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例１に記載されているように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（アセトン－ｄ$_{6}$）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，２Ｈ），７．１７（ｔ，１Ｈ），６．７７（ｍ，８Ｈ），６．６０（ｍ，２Ｈ），６．００（ｍ，２Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４０．７（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０７７５】

【化２０２】

実施例１５

2-(4-((S)-2-(アゼパン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７７６】

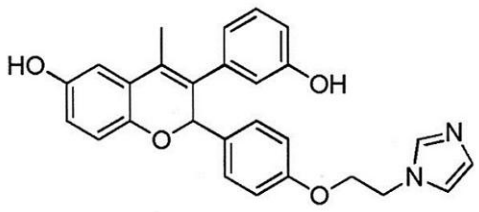
出発材料として中間物３と１８を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４７（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｍ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８６．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７７】

【化２０３】

実施例１６

3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-(2-イミダゾリルエトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７７８】

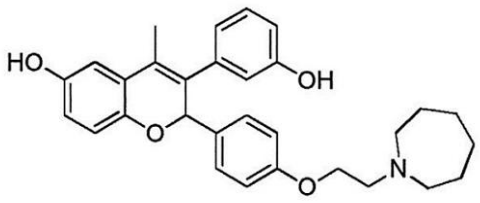
出発材料として中間物３および２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例１に記載されているように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ－ｄ$_{3}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．００（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，２Ｈ），７．１３（ｔ，１Ｈ），６．８０（ｍ，３Ｈ），６．６７（ｄ，２Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），６．５２（ｍ，２Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｔ，２Ｈ），４．３３（ｔ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４１．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７９】

【化２０４】

実施例１７

2-(4-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７８０】

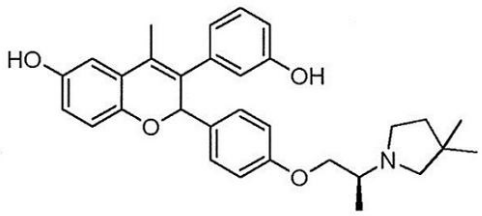
出発材料として中間物３および２－（アゼパン－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例２に記載されているように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．４６　（ｓ，　１Ｈ），　９．３７（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　６．７２　（ｓ，　１Ｈ），　６．６９　（ｍ，　３Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），４．２５　（ｔ，　２Ｈ），　３．５０　（ｍ，２Ｈ），　３．３６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．８０　（ｍ，　４Ｈ），　１．５９　（ｍ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７８１】

【化２０５】

実施例１８

2-(4-((S)-2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７８２】

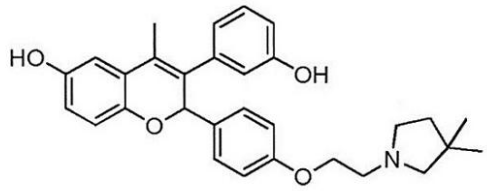
出発材料として中間物３と２１を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．６８　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．４６（ｓ，　１Ｈ），　８．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　２Ｈ），　７．１４　（ｔ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２　（ｓ，　１Ｈ），　６．６９　（ｍ，　３Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），４．１３　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　（ｍ，１Ｈ），　３．５２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　（ｄｄ，　３Ｈ），　１．１３　（ｍ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８６．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７８３】

【化２０６】

実施例１９

2-(4-(2-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７８４】

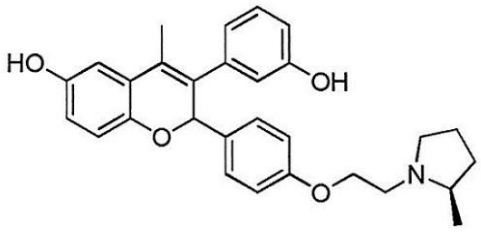
出発材料として中間物３と２２を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４６（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｔ，２Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７８５】

【化２０７】

実施例２０

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７８６】

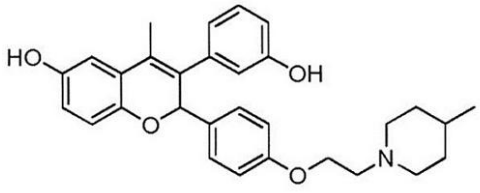
出発材料として中間物３と１９を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４６（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５８．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７８７】

【化２０８】

実施例２１

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７８８】

出発材料として中間物３と２０を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４６（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｍ，３Ｈ），６．４９（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｔ，２Ｈ），３．４５（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７８９】

【化２０９】

実施例２２

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７９０】

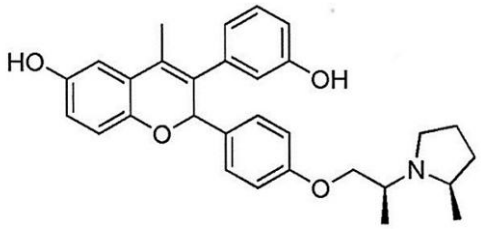
出発材料として中間物３および２－（ピロリジン－１－イル）エタンアミンを使用して、表題化合物は実施例２に記載されているように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４４（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｔ，１Ｈ），７．０５（ｄ，２Ｈ），６．７０（ｍ，４Ｈ），６．４６（ｍ，４Ｈ），５．８８（ｂｒ ｓ １Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４３．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９１】

【化２１０】

実施例２３

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７９２】

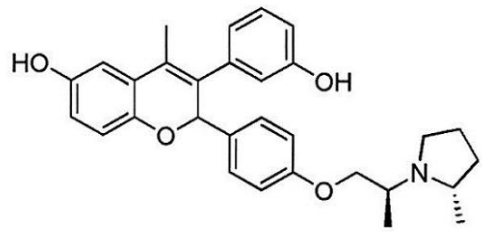
出発材料として中間物３と２４を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１３（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｄ，１Ｈ），６．６８（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｍ，２Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９３】

【化２１１】

実施例２４

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０７９４】

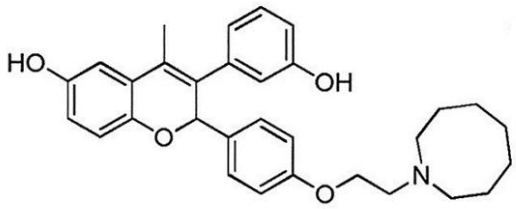
出発材料として中間物３と２３を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ ９．７８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｍ，２Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９５】

【化２１２】

実施例２５

2-(4-(2-(アゾカン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０７９６】

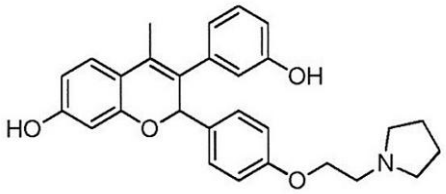
出発材料として中間物３と２５を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４６（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｔ，２Ｈ），３．５０（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８６．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９７】

【化２１３】

実施例２６

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-7-オル



【０７９８】

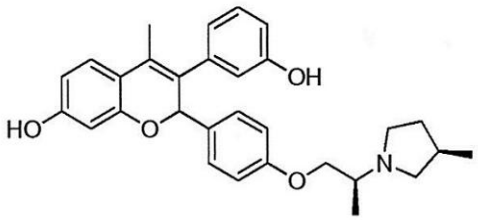
出発材料として中間物７および２－（ピロリジン－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例１に記載されているように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．６５（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｄｄ，１Ｈ），６．０７（ｄ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｔ，２Ｈ），３．５４（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４４．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９９】

【化２１４】

実施例２７

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-7-オル



【０８００】

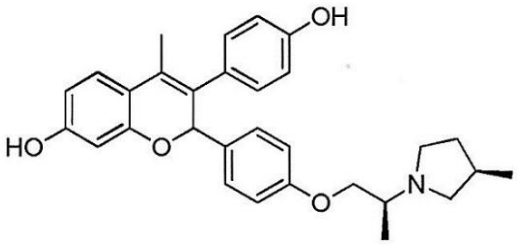
出発材料として中間物７と１６を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，２Ｈ），６．６１（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｄｄ，１Ｈ），６．０７（ｄ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｍ，１Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８０１】

【化２１５】

実施例２８

3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-7-オル



【０８０２】

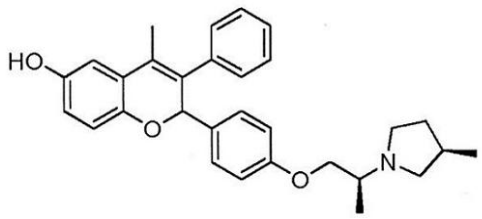
表題化合物は、中間物４、中間物７および実施例２７のために概説された合成順序に従い、レゾルシノールと４－ヒドロキシフェニル酸（４－ｈｙｄｒｏｘｙｐｈｅｎｙｌａｃｅｔｉｃ）から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．６６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４６（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１０（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７１（ｄ，２Ｈ），６．３４（ｄｄ，１Ｈ），６．０７（ｄ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｍ，２Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８０３】

【化２１６】

実施例２９

4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-フェニル-2H-クロメン-6-オル



【０８０４】

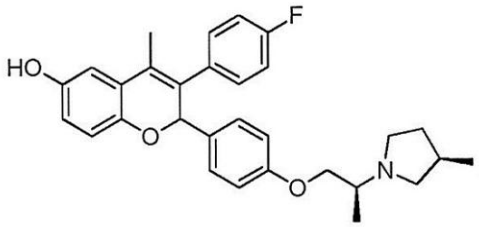
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従い、塩化ベンジルおよび中間物１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．００　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　（ｍ，　７Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．５０　（ｍ，　２Ｈ），　５．９７　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９８　（ｍ，１Ｈ），　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３７　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４５６．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８０５】

【化２１７】

実施例３０

3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８０６】

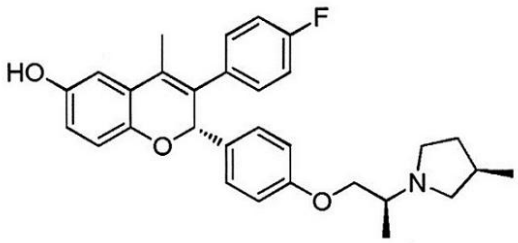
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って、４－フルオロベンジルクロライドおよび中間物１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３０　（ｂｒ，　１Ｈ），　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　（ｍ，　４Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　１Ｈ），　６．５０　（ｍ，　２Ｈ），　５．９５　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１５　（ｍ，１Ｈ），　２．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３５　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７４．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８０７】

【化２１８】

実施例３０a

(S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８０８】

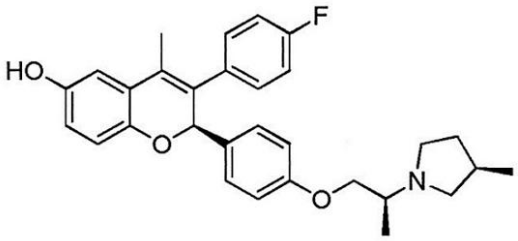
実施例３０をＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）　ＩＡカラム［ヘキサン／エタノール／テトラヒドロフラン／ジエチルアミン（４７：２：１：０．００９）］で分離するとき、表題化合物は最初に溶出されるジアステレオマーである。ＬＣＭＳ：４７４．１　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ジアステレオマー比率：＞９９：１。

【０８０９】

【化２１９】

実施例３０ｂ

(R)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８１０】

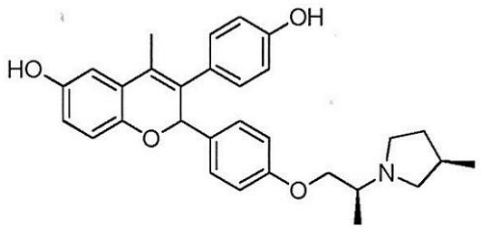
実施例３０をＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）　ＩＡカラム［ヘキサン／エタノール／テトラヒドロフラン／ジエチルアミン（４７：２：１：０．００９）］で分離するとき、表題化合物は二番目に溶出されるジアステレオマーである。ＬＣＭＳ：４７４．１　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ジアステレオマー比率：９８：２。

【０８１１】

【化２２０】

実施例３１

3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８１２】

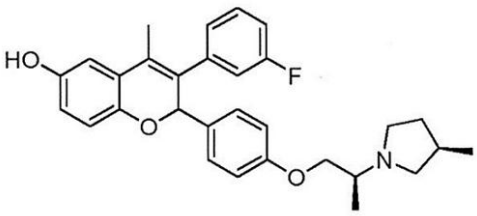
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って、４－メトキシベンジルクロライドおよび中間物１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３０　（ｂｒ，　１Ｈ），　９．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　２Ｈ），　７．１１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｍ，　３Ｈ），　６．４７　（ｄ，　２Ｈ），　５．９１　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　（ｍ，２Ｈ），　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１３】

【化２２１】

実施例３２

3-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８１４】

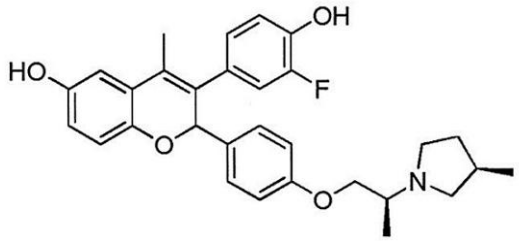
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物５から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３０　（ｂｒ，　１Ｈ），　９．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．８８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　１Ｈ），　６．５０　（ｍ，　２Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　（ｍ，２Ｈ），　３．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３４　（ｍ，　３Ｈ），　１．０２　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７４．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１５】

【化２２２】

実施例３３

3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８１６】

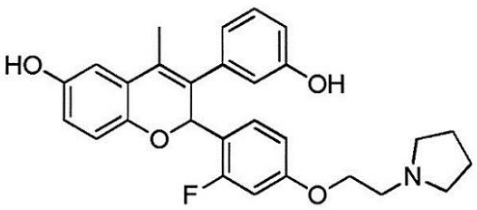
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って、３－フルオロ－４－メトキシベンジルクロライドおよび中間物１から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３０ （ｂｒ， １Ｈ），９．９９ （ｓ， １Ｈ），８．９８ （ｓ， １Ｈ），７．２３ （ｄ， ２Ｈ）７．１０ （ｄｄ，１Ｈ），６．９２ （ｍ， ２Ｈ），６．８６ （ｄ， ２Ｈ），６．７３ （ｍ， １Ｈ），６．４７ （ｍ， ２Ｈ），５．９４ （ｓ， １Ｈ），４．１５ （ｍ， ２Ｈ），３．６７ （ｍ，１Ｈ），３．４６ （ｍ， ２Ｈ），３．３７ （ｍ， １Ｈ），２．９８ （ｍ， １Ｈ），２．７４ （ｍ， １Ｈ），２．２５ （ｍ， １Ｈ），２．０５ （ｓ， ３Ｈ），１．５５ （ｍ， １Ｈ），１．３３ （ｍ， ３Ｈ），１．０３ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１７】

【化２２３】

実施例３４

2-(2-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８１８】

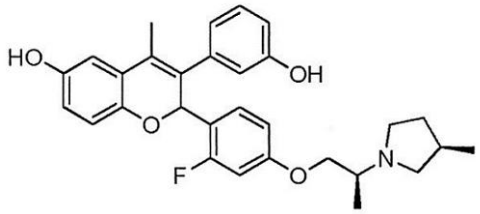
出発材料として中間物６および２－（ピロリジン－１－イル）エタノールを使用して、表題化合物は実施例１に記載されているように合成した。Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．９０ （ｓ， １Ｈ），９．４９ （ｓ， １Ｈ），９．０２ （ｓ， １Ｈ），７．１４ （ｍ， ２Ｈ），６．８５ （ｄｄ， １Ｈ），６．７７ （ｄ， １Ｈ），６．６０ （ｍ， ４Ｈ），６．５２ （ｍ， ２Ｈ），６．１３ （ｓ， １Ｈ），４．２６ （ｔ， ２Ｈ），３．５３ （ｍ， ４Ｈ），３．１７ （ｍ， ２Ｈ），２．０６ （ｓ， ３Ｈ），１．９９ （ｍ， ２Ｈ），１．８６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４６２．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１９】

【化２２４】

実施例３５

2-(2-フルオロ-4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８２０】

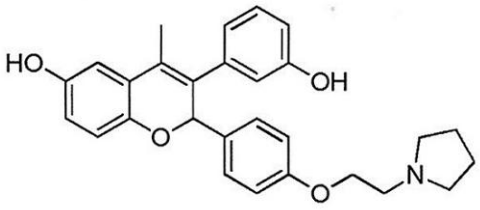
出発材料として中間物６と１６を使用して、表題化合物は実施例１に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；）ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３０（ｂｒ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），６．６８（ｍ，４Ｈ），６．５０（ｍ，２Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２１】

【化２２５】

実施例３６

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル-2H-クロメン-6-オル

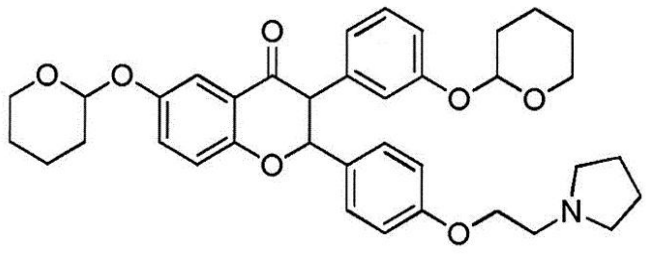


【０８２２】

〈工程１：２－（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ〉

【０８２３】

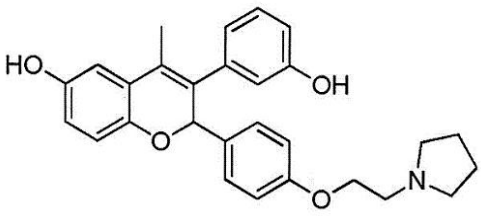
【化２２６】



【０８２４】
ｓ－ブタノール（６ｍＬ）中の中間物２（４７５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、中間物８（２６２ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、ピペリジン（３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（５４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）溶液は、３時間還流で加熱した。その溶液を９０℃まで冷やし、ｉ－プロパノール（１０ｍｌ）を加えた。また、反応混合物は、室温に冷まし、３日間撹拌した。溶媒は減圧下で取り除いた。また、未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、黄色の泡として２－（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ（３１２ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　７．４１　（ｍ，１Ｈ），７．３１　（ｄ，２Ｈ），７．０５　（ｍ，２Ｈ），６．８０　（ｍ，５Ｈ），６．５２　（ｍ，１Ｈ），５．８０　（ｍ，１Ｈ），５．４６　（ｍ，１Ｈ），５．３１　（ｍ，１Ｈ），４．６０　（ｄ，１Ｈ），３．９７　（ｔ，２Ｈ），３．７６　（ｍ，２Ｈ），３．５７　（ｍ，２Ｈ），２．７２　（ｔ，２Ｈ），２．５０　（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．９０　（ｍ，１６Ｈ）．

【０８２５】
〈工程２：３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－オル〉

【０８２６】
【化２２７】



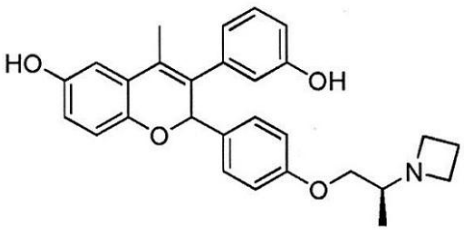
【０８２７】
－７８℃下のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２－（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ（３０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）溶液を、メチルリチウム（ジエチルエーテル中で１．６Ｍ、０．０９ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）に加えた。その溶液を３０分間－７８℃下で撹拌し、室温になるまで温めた。１時間撹拌した後に、反応物を－７８℃まで冷やし、飽和塩化アンモニウム（０．５ｍｌ）によりクエンチし、室温に温めた。その反応物を酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈し、洗浄し（２ｘ５ｍＬ　飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$）、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。溶媒は減圧下で取り除き、未精製の原料は８０％酢酸／Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍｌ）中で一晩９０℃に加熱した。溶媒は減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル、Ｈ$_{2}$Ｏ、ＴＦＡ）で精製し、ＴＦＡ塩として３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ（７．８ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＤ－ｄ$_{3}$）：δ　７．２８　（ｄ，２Ｈ），７．１４　（ｔ，１Ｈ），６．８８　（ｄ，２Ｈ），６．８１　（ｄ，１Ｈ），６．６７　（ｍ，３Ｈ），６．５３　（ｍ，２Ｈ），５．８１　（ｓ，１Ｈ），４．２７　（ｔ，２Ｈ），３．６７　（ｍ，２Ｈ），３．６２　（ｔ，２Ｈ），３．３１（ｍ，２Ｈ），２．０８　（ｍ，７Ｈ）．

【０８２８】

【化２２８】

実施例３７

2-(4-((S)-2-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８２９】

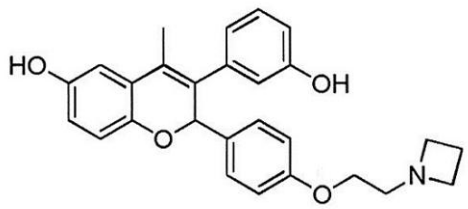
出発材料として中間物３と２６を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．４４ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），８．９９ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），７．２０－７．１０ （ｍ，３Ｈ），６．８７－６．７４ （ｍ，３Ｈ），６．７０－６．６２ （ｍ，３Ｈ），６．４４ （ｍ，２Ｈ），５．８４ （ｓ，１Ｈ），３．７０ （ｍ，１Ｈ），３．６０ （ｍ，１Ｈ），３．１１ （ｍ，４Ｈ），２．０３ （ｓ，２Ｈ），１．８８ （ｍ，２Ｈ），１．２１ （ｍ，２Ｈ），０．８７ （ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４４．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３０】

【化２２９】

実施例３８

2-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８３１】

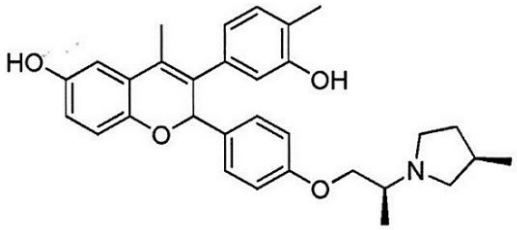
出発材料として中間物３と２７を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．４４ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），８．９４ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），７．２０－７．１０ （ｍ，３Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，３Ｈ），６．７０－６．６２ （ｍ，３Ｈ），６．４８ （ｍ，２Ｈ），５．８３ （ｓ，１Ｈ），３．８１ （ｔ，２Ｈ），３．７１ （ｍ，１Ｈ），３．１５ （ｔ，３Ｈ），２．６５ （ｍ，２Ｈ），２．０３ （ｓ，３Ｈ），１．９３ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３２】

【化２３０】

実施例３９

3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８３３】

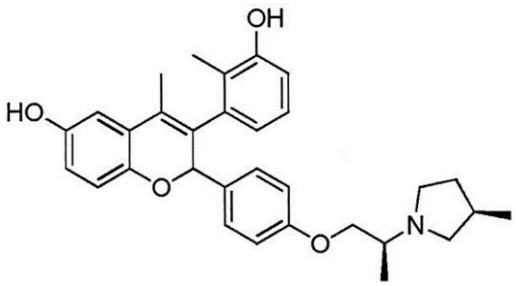
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物２８および中間物１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．１０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　２Ｈ），　７．０１　（ｄ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　２Ｈ），　６．７４　（ｓ，　１Ｈ），　６．６８　（ｓ，　１Ｈ），　６．６２　（ｄ，　１Ｈ），　６．４８　（ｍ，　２Ｈ），　５．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　（ｍ，２Ｈ），　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２－２．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　（ｓ，　３Ｈ），　２．０４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８６．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３４】

【化２３１】

実施例４０

3-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８３５】

表題化合物は、中間物２８、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って３－メトキシ－２－メチル安息香酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．２６　（ｂｒ　ｄ），　９．４０　（ｓ），　９．３３　（ｓ），　８．９９　（ｄ），　７．２８　（ｄ），７．１０－７．００　（ｍ），　６．９０－６．７８　（ｍ），　６．７５－６．６８　（ｍ），　６．５５－６．４４　（ｍ），　６．１７　（ｄ），　５．８５　（ｓ），　５．５６　（ｓ），　４．１６　（ｍ），　３．６７　（ｍ），　３．５０－３．２７　（ｍ），　３．１５　（ｍ），３．０８－２．９５　（ｍ），　２．７３　（ｍ），　２．２７

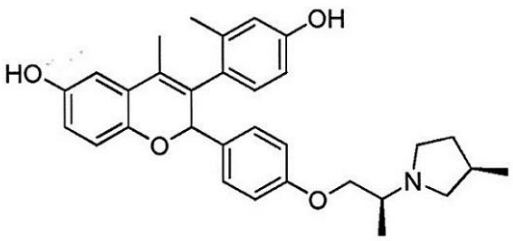
（ｍ），２．１４（ｍ），１．８２（ｓ），１．７３（ｓ），１．６４（ｓ），１．５６（ｍ），１．３６（ｍ），１．０４（ｍ）．ＬＣＭＳ：４８６．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３６】

【化２３２】

実施例４１

3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８３７】

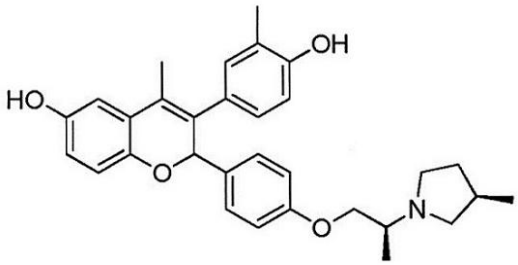
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物２９および中間物１から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３２（ｂｒ ｄ），９．３５（ｓ），９．３１（ｓ），８．９６（ｄ），７．２７（ｄ），７．１５－７．０６（ｍ），６．９０－６．８１（ｍ），６．７３－６．６２（ｍ），６．５３－６．３６（ｍ），５．７８（ｓ），５．５４（ｓ），４．１８（ｍ），３．６８（ｍ），３．４７（ｍ），３．１６（ｍ），３．００（ｍ），２．７２（ｍ），２．２５（ｓ），２．０７（ｍ），１．７４（ｍ），１．５０（ｍ），１．３５（ｍ），１．０４（ｍ）．ＬＣＭＳ：４８６．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３８】

【化２３３】

実施例４２

3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８３９】

表題化合物は、中間物２８、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って３－メトキシ－３－メチル安息香酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，１Ｈ），６．８６（ｄ，２Ｈ），６．７４（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｓ，２Ｈ），５．９１（ｓ，

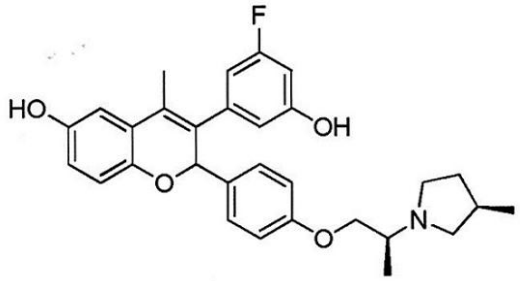
１Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８６．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４０】

【化２３４】

実施例４３

3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８４１】

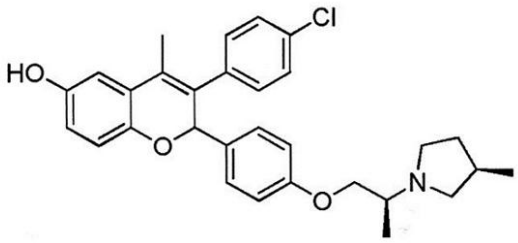
表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３０から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），６．８９（ｄ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），６．５７－６．４５（ｍ，５Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４２】

【化２３５】

実施例４４

3-(4-クロロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８４３】

表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．４０（ｂｒ　ｄ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），７．２５（

ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５１（ｍ，２Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４４】

【化２３６】

実施例４５

3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８４５】

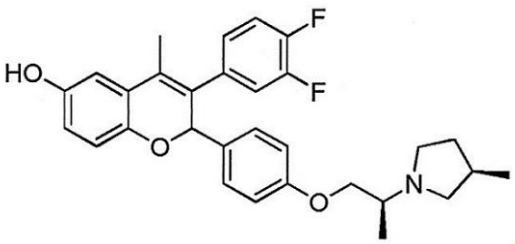
表題化合物は、中間物３０（工程２－６）、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って２－フルオロ－４－メトキシ安息香酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，２Ｈ），７．１０（ｔ，１Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７４（ｄ，１Ｈ），６．６１－６．４６（ｍ，４Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，３Ｈ），１．０５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４６】

【化２３７】

実施例４６

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８４７】

表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３２から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．４０（ｂｒ ｄ，１Ｈ），９．０３（ｓ，

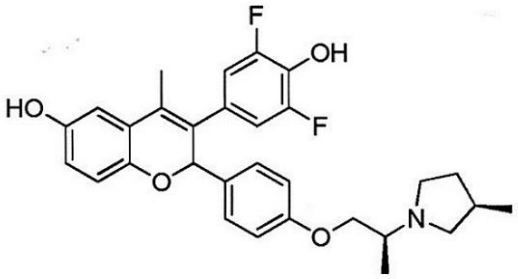
１Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５５－６．４８（ｍ，２Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４８】

【化２３８】

実施例４７

3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８４９】

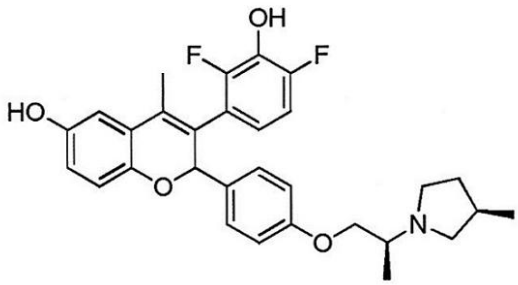
表題化合物は中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って３，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル酢酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．３１（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，２Ｈ），７．０３（ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｄ，１Ｈ），６．４９（ｄ，２Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，３Ｈ），１．０１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５０８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５０】

【化２３９】

実施例４８

3-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８５１】

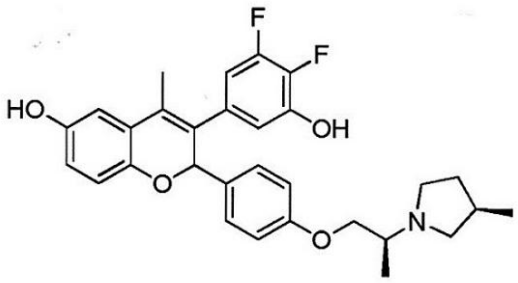
表題化合物は中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って２，４－ジフルオロ－３－メトキシフェニル酢酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３７　（ｂｒ，　１Ｈ），　１０．２３　（ｓ，　１Ｈ），　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．０１　（ｄｔ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　１Ｈ），　６．７１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．５６－６．４２　（ｍ，　２Ｈ），　５．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８　（ｍ，１Ｈ），　３．５４－３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０－２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．４５－２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３６　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５０８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５２】

【化２４０】

実施例４９

3-(3,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル-2H-クロメン-6-オル



【０８５３】

表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．５０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．１７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　９．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　２Ｈ），　６．８９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２－６．７６　（ｍ，　２Ｈ），　６．６７　（ｍ，　１Ｈ），　６．５４－６．４７　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１７

（ｍ，　２Ｈ），　３．７７－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｍ，１Ｈ），　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｍ，　４Ｈ），　１．５０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５０８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５４】

【化２４１】

実施例５０

3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８５５】

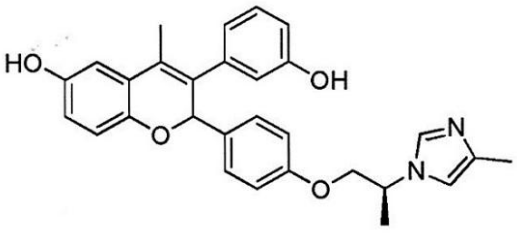
表題化合物は中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って２－クロロ－４－フルオロフェニル酢酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．３８　（ｂｒ），　９．０５　（ｓ），　７．６４－７．５３　（ｍ），７．３９－７．２６　（ｍ），　７．２３－７．１１　（ｍ），　６．９９－６．８７　（ｍ），　６．８６－６．７７（ｍ），　６．５９－６．４８　（ｍ），　５．９１　（ｓ），　５．７１　（ｓ），　４．１６　（ｍ），　３．６７　（ｍ），　３．５３－３．２６　（ｍ），　３．１５　（ｍ），　３．０１　（ｍ），　２．７３　（ｍ），２．４５－２．１２　（ｍ），　２．１１　（ｍ），　１．８３　（ｓ），　１．５２　（ｍ），　１．３４　（ｍ），　１．０４　（ｍ）．ＬＣＭＳ：５０８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５６】

【化２４２】

実施例５１

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８５７】

中間物３（８０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、中間物３４、１，１０－フェナントロリン（５．２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（３．６ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（８４ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素による排出および裏打ち（ｂａｃｋｆｉｌｌｉｎｇ）により３回脱気した。その反応物を２日間１１０℃で加熱し、室温に冷まし、酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドによってろ

過し、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、黄色の泡として４－メチル－１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（４４ｍｇ）を得た。黄色の泡を８０％の酢酸／H_2O（２ｍｌ）に溶解し、室温に一晩撹拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液により中和し、また、層を分離した。有機質層を、H_2Oとブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製の原料を逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル、H_2O、ＴＦＡ）によって精製し、３－（３－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌ（１３．８ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ ３００ＭＨｚ，（ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．５２ （ｓ，１Ｈ），８．９４ （ｓ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１０ （ｍ，３Ｈ），６．９４ （ｓ，１Ｈ），６．７９－６．７４ （ｍ，３Ｈ），６．６６ （ｄｔ，２Ｈ），６．５８ （ｍ，１Ｈ），６．４７ （ｍ，２Ｈ），５．８２ （ｓ，１Ｈ），４．０７ （ｄ，２Ｈ），２．０３ （ｓ，４Ｈ），１．４１ （ｄ，３Ｈ），１．２４ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４６９．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８５８】

【化２４３】

実施例５２

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール



【０８５９】

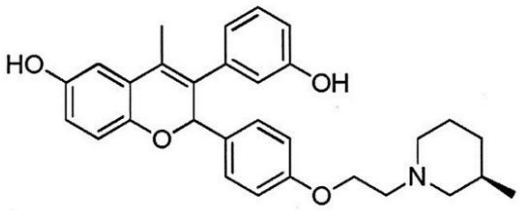
表題化合物は、中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って２，４－ジフルオロフェニル酢酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．２２ （ｂｒｄ，１Ｈ），８．９６ （ｓ，１Ｈ），７．２８ （ｂｒ，１Ｈ），７．１６ （ｍ，３Ｈ），７．０４－６．９８ （ｍ，１Ｈ），６．７９ （ｄ，２Ｈ），６．６９ （ｄ，１Ｈ），６．４４ （ｍ，２Ｈ），５．７８ （ｓ，１Ｈ），４．０７ （ｍ，２Ｈ），３．５８ （ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３３ （ｍ，２Ｈ），３．１５－２．８７ （ｍ，１Ｈ），２．６４ （ｍ，１Ｈ），２．１９ （ｍ，１Ｈ），２．００ （ｍ，１Ｈ），１．８２ （ｓ，３Ｈ），１．４５ （ｍ，１Ｈ），１．２５ （ｍ，３Ｈ），０．９６ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８６０】

【化２４４】

実施例５３

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８６１】

出発材料として中間物３と３５を使用して、表題化合物は実施例２に記載されたように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ ｓａｌｔ）：δ ９．４７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｔ，１Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｔ，２Ｈ），３．４４（ｍ，４Ｈ），２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｍ，１Ｈ），０．８８（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６２】

【化２４５】

実施例５４

3-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



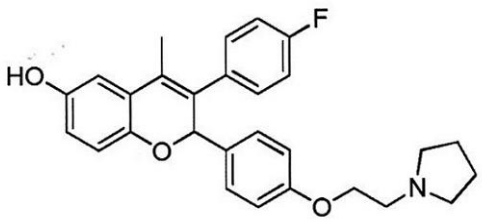
【０８６３】

表題化合物は、中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って２－（４－ブロモフェニル）酢酸と１，４－ジメトキシベンゼンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ），７．２３（ｄ，２Ｈ），６．８６（ｄ，２Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５１（ｍ，２Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｍ，１Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５３４．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６４】
【化２４６】

実施例５５

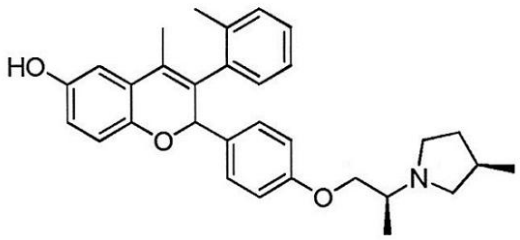
3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８６５】
出発材料として３－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クロメンと２－（ピロリジン－１－イル）エタノールを使用し、表題化合物を実施例３０に記載されているように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．６５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．３２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　（ｍ，　４Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５０　（ｍ，　２Ｈ），　５．９６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２１　（ｔ，　２Ｈ），　３．５４　（ｍ，　４Ｈ），　３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２　（ｓ，３Ｈ），　１．９９　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８６６】
【化２４７】

実施例５６

4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(o-トリル)-2H-クロメン-6-オル

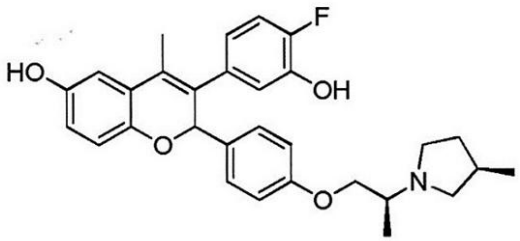


【０８６７】
表題化合物は、中間物２、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って１－（クロロメチル）－２－メチルベンゼンおよび中間物１から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．００　（ｓ），　８．９７　（ｓ），　７．４０－７．００　（ｍ），　６．８３　（ｄ），　６．７８－６．７０　（ｍ），　６．５７　（ｓ），　６．５２　（ｍ），　５．８２　（ｓ），　５．５８　（ｓ），　４．０７－３．９１　（ｍ），　３．８０－３．６８　（ｍ），　２．８３　（ｍ），　２．６４　（ｍ），　２．５０　（ｓ），　２．３５　（ｓ），　２．０８　（ｍ），１．９０　（ｍ），　１．８０　（ｓ），　１．７４　（ｓ），　１．２２　（ｍ），　１．０７　（ｍ），　０．９１　（ｍ）．プロトン（＃Ｈ）の数は、おそらく束縛回転から生じているであろうＮＭＲの複雑さにより報告されなかった。ＬＣＭＳ：４７０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８６８】

【化２４８】

実施例５７

3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ) フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８６９】

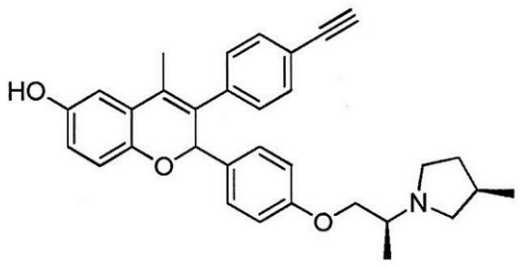
表題化合物は、中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って、２－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）酢酸と１，４－ジメトキシベンゼンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）δ １０．２０ （ｂｒ， １Ｈ），９．９１ （ｓ， １Ｈ），８．９９ （ｓ， １Ｈ），７．２４ （ｄ， ２Ｈ），７．１０ （ｄｄ， １Ｈ），６．８８ （ｄ， ２Ｈ），６．８３ （ｄｄ， １Ｈ），６．７５ （ｄ， １Ｈ），６．６９ （ｍ， １Ｈ），６．４９ （ｍ， ２Ｈ），５．８６ （ｓ， １Ｈ），４．１７ （ｍ，２Ｈ），３．６７ （ｍ， １Ｈ），３．４８ （ｍ， ２Ｈ），３．１５－２．９０ （ｍ， １Ｈ），２．７５ （ｍ， １Ｈ），２．３５ （ｍ， １Ｈ），２．１０ （ｍ， １Ｈ），２．０３ （ｓ， ３Ｈ），１．５２ （ｍ， １Ｈ），１．３４ （ｍ， ３Ｈ），１．０３ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７０】

【化２４９】

実施例５８

3-(4-エチニルフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８７１】

ＴＨＦ（２ ｍｌ）中の（３Ｒ）－１－（（２Ｓ）－１－（４－（３－（４－ブロモフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－３－メチルピロリジン（１５０ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ；実施例５４の合成からの中間物）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１５０ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１００ｍｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．１７ｍｍｏｌ）溶液は、１５分間窒素で泡立たせることにより脱気した。エチニルトリメチルシランを加えた後、反応混合物は、７０℃で一晩加熱した。その反応物を酢酸

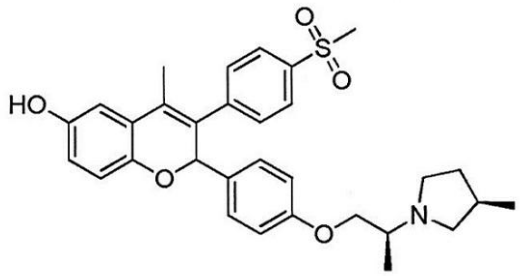
エチル（７５ｍＬ）で希釈し、セライトによってろ過し、また、セライトを追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）により洗浄した。濾液は洗浄し（５０ｍＬ　飽和（ｓａｔ’ｄ）ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬブライン））、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。未精製の原料をシリカゲル・カラムで精製し、褐色の泡（１５０ｍｇ）として（３Ｒ）－３－メチル－１－（（２Ｓ）－１－（４－（４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）ピロリジン（１５０ｍｇ）を得た。メタノール（１０ｍｌ）中の泡および炭酸カリウム（１５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を、３．５時間室温で撹拌した。溶媒は減圧下で取り除き、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解した。その混合物は洗浄し（５０ｍＬ飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬブライン））、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。未精製の原料を８０％ＡｃＯＨ／水（２ｍｌ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。溶媒は減圧下で取り除き、残留物は、逆相ＨＰＬＣによって精製し、３－（４－エチニルフェニル）－４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6；ＴＦＡ　ｓａｌｔ）δ　８．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　７．３１　（ｄ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５０　（ｍ，　２Ｈ），　５．９５　（ｓ，　１Ｈ），　４．２１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８－３．２５　（ｍ，２Ｈ），　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｓ，　３Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２　（ｍ，　１Ｈ），　１．０６　（ｄ，　３Ｈ），　０．８５　（ｄ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７２】

【化２５０】

実施例５９

4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８７３】

ＤＭＳＯ（０．５ｍｌ）中の（３Ｒ）－１－（（２Ｓ）－１－（４－（３－（４－ブロモフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クローメン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－３－メチルピロリジン（３２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ；実施例５４の合成から中間物）ナトリウム・メタンスルフィナート（１２ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、ＤＬ－プロリン（１２ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の混合物は、９５℃で一晩加熱した。反応混合物は酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈し、洗浄し（５０ｍＬ飽和（ｓａｔ’ｄ）$NaHCO_3$（５０ｍＬブライン））、乾燥させた（Na_2SO_4）。溶媒は減圧下に取り除き、残留物は室温で８０％ＡｃＯＨ／水（０．５ｍｌ）中で一晩撹拌した。溶媒は減圧下に取り除き、残留物は逆相ＨＰＬＣによって精製し、４－メチル－２－（４－（（Ｓ）－２－（（

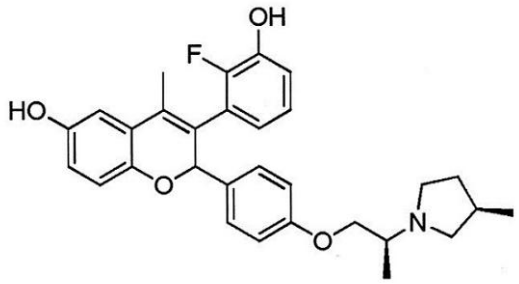
Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２Ｈ－クローメン－６－ｏｌを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＴＦＡ　ｓａｌｔ）δ　１１．６０　（ｂｒ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　２Ｈ），　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　２Ｈ），　６．９２　（ｄ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　２Ｈ），　６．６４　（ｄｄ，　１Ｈ），　６．６０　（ｂｒ，　１Ｈ），　６．５６　（ｄ，　１Ｈ），　６．００　（ｓ，　１Ｈ），　３．８４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６０　（ｍ，１Ｈ），　３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．５０　（ｍ，　２Ｈ），　２．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　（ｓ，　３Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　（ｍ，　３Ｈ），　１．１１　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５３４．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７４】

【化２５１】

実施例６０

3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８７５】

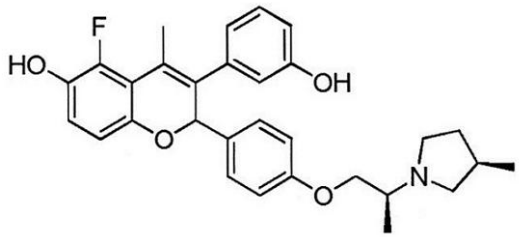
表題化合物は、中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３６および１，４－ジメトキシベンゼンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　２Ｈ），　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄ，　１Ｈ），　６．６６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５１　（ｍ，　２Ｈ），　５．８２　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６　（ｍ，　１Ｈ），３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　（ｍ，　２Ｈ），　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９９　（ｓ，　３Ｈ），　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１．０６　（ｄ，　３Ｈ），　０．８５　（ｄ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７６】

【化２５２】

実施例６１

5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８７７】

表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３７から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．４９ （ｓ，１Ｈ），９．２４ （ｓ，１Ｈ），７．２３ （ｄ，２Ｈ），７．１７ （ｔ，１Ｈ），６．８０ （ｍ，３Ｈ），６．６７ （ｍ，３Ｈ），６．３７ （ｄ，１Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），３．９５ （ｍ，１Ｈ），３．７１ （ｍ，１Ｈ），３．３２ （ｍ，１Ｈ），２．８１ （ｍ，１Ｈ），２．６２ （ｍ，２Ｈ），２．１５ （ｄ，３Ｈ），２．０８ （ｍ，２Ｈ），１．８７ （ｍ，１Ｈ），１．１８ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｍ，３Ｈ），０．９５ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７８】

【化２５３】

実施例６２

3-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



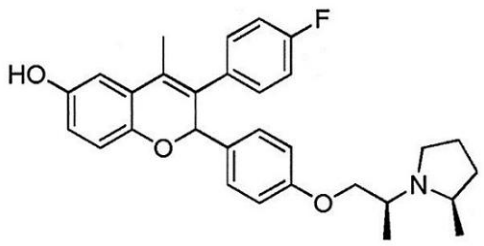
【０８７９】

表題化合物は、中間物３６（工程３－４）、中間物３２、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物３８から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．５２ （ｂｒ，１Ｈ），９．４８ （ｓ，１Ｈ），９．０３ （ｓ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，２Ｈ），７．００ （ｔ，１Ｈ），６．８８ （ｄ，２Ｈ），６．７７ （ｄ，１Ｈ），６．６９ （ｍ，１Ｈ），６．５８ （ｍ，１Ｈ），６．５２ （ｍ，２Ｈ），５．８１ （ｓ，１Ｈ），３．１７ （ｍ，２Ｈ），３．６６ （ｍ，１Ｈ），３．４９ （ｍ，１Ｈ），３．２７ （ｍ，１Ｈ），３．２０－２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２０ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｍ，１Ｈ），１．９４ （ｓ，３Ｈ），１．５３ （ｍ，１Ｈ），１．３５ （ｍ，３Ｈ），１．０６ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８０】
【化２５４】

実施例６３

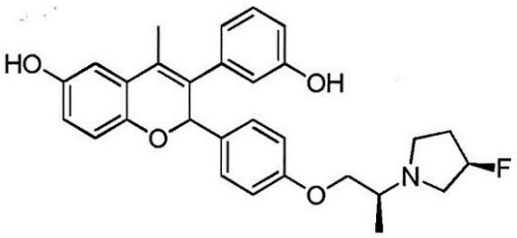
3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８８１】
出発材料として３－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クロメン及び中間物２４を使用し、実施例３０に記載されているように、表題化合物を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．０２（ｂｒ，１Ｈ），９．０３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄ，２Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５０（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，３Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７４．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８８２】
【化２５５】

実施例６４

2-(4-((S)-2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル

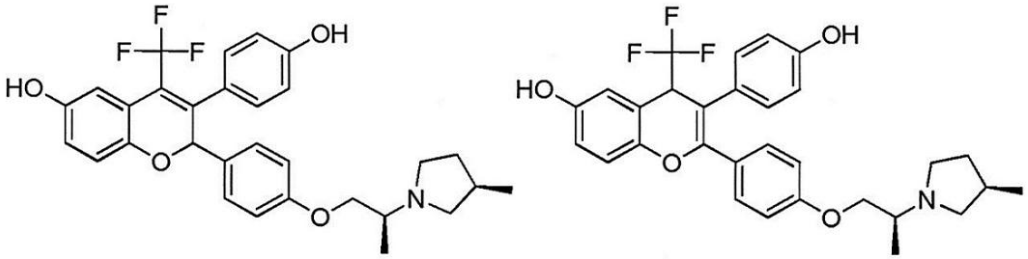


【０８８３】
表題化合物を、出発材料として中間物３と３９を使用し、実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，２Ｈ），７．０１（ｔ，１Ｈ），６．６８（ｄ，２Ｈ），６．６１（ｍ，１Ｈ），６．６１－６．４７（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｍ，２Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７６．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８８４】

【化２５６】

実施例６５

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-6-オル & 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-4H-クロメン-6-オル



【０８８５】

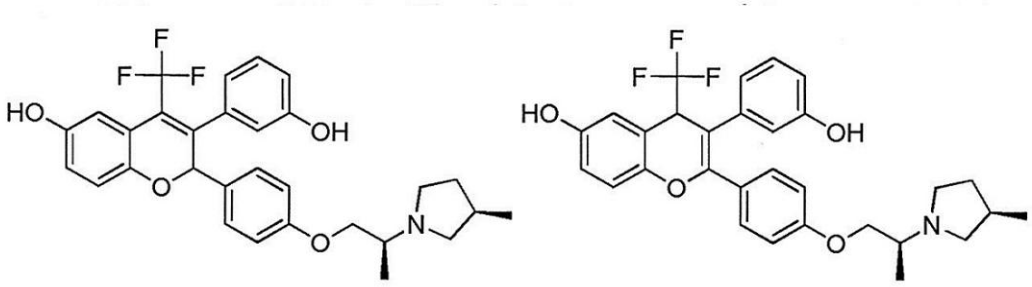
出発材料として中間物４１と１６を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。二重結合異性化が合成の間に生じて、異性体が逆相ＨＰＬＣによって分離可能ではなかったので、化合物を混合物として分離した。ＬＣＭＳ：５２６．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８６】

【化２５７】

実施例６６

3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-6-オル & 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-4H-クロメン-6-オル



【０８８７】

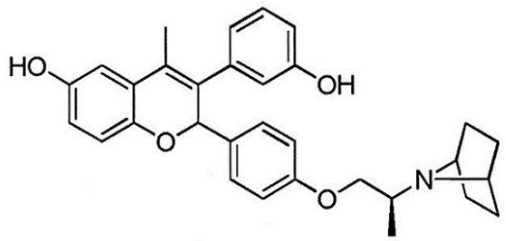
表題化合物は、中間物４１および実施例２のために概説された合成順序に従って２－（４－ヨードフェニル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）クロマン－４－ｏｎｅ（中間物３の合成での中間物）から調製した。二重結合異性化が合成の間に生じて、異性体が逆相ＨＰＬＣによって分離可能ではなかったので、化合物を混合物として分離した。ＬＣＭＳ：５２６．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８８】

【化２５８】

実施例６７

2-(4-((S)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８８９】

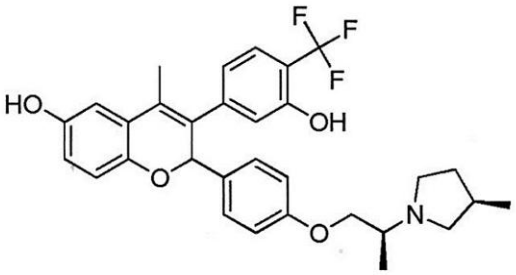
出発材料として中間物３と４０を使用して、表題化合物は実施例２に記載されるように合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ ９．７２（ｂｒ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１３（ｔ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．６２（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｍ，４Ｈ），１．６６（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４８４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９０】

【化２５９】

実施例６８

3-(3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８９１】

表題化合物は、中間物２（工程２－３）、中間物３および実施例２のために概説された合成順序に従って中間物４２から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；ＨＣｌ ｓａｌｔ）：δ １０．６５（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｒ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．４０（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），６．５２（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２０－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９２】
【化２６０】

実施例６９

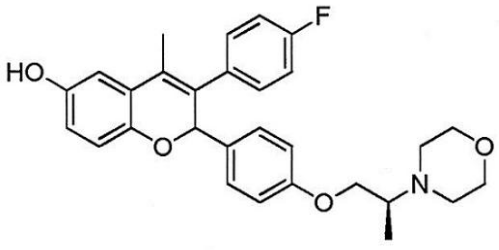
3-(4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オル



【０８９３】
出発材料として２－（４－メトキシ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸を使用し、表題化合物は実施例６８に記載されているように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$；　ＨＣｌ　ｓａｌｔ）：δ　１０．７３　（ｓ，　１Ｈ），　１０．１５　（ｂｒ，　１Ｈ），　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．０１　（ｄ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．４６　（ｍ，　２Ｈ），　５．９６　（ｓ，　１Ｈ），　４．１７　（ｍ，２Ｈ），　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０－２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．４５－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｓ，　３Ｈ），　１．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３４　（ｍ，　３Ｈ），　１．０４　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８９４】
【化２６１】

実施例７０

3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-モルホリノプロポキシ) フェニル) -2H-クロメン-6-オル



【０８９５】
出発材料として　３－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クロメン及び中間物４３を使用し、表題化合物は実施例３０に記載されているように合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、ＴＦＡ　ｓａｌｔ）：δ　９．８５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　（ｄ，　２Ｈ），　７．１８　（ｔ，　２Ｈ），　６．８７　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　６．４９　（ｍ，　２Ｈ），　５．９５　（ｓ，　１Ｈ），　４．１１－４．２６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９１－４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６３－３．７８　（ｍ，３Ｈ），　３．３３－３．４７　（ｍ，　２Ｈ），　３．１２－３．２

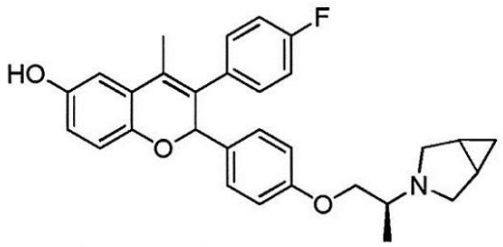
９（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７６．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９６】

【化２６２】

実施例７１

2-(4-((2S)-2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オル



【０８９７】

出発材料として３－（４－フルオロフェニル）－２－（４－ヨードフェニル）－４－メチル－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２Ｈ－クロメン及び中間物４４を使用し、実施例３０に記載されているように、表題化合物を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．９６（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．２０（ｍ，４Ｈ），６．７５－６．７９（ｍ，３Ｈ），６．５０（ｍ，２Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｄ，１Ｈ），２．８８（ｄ，１Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，３Ｈ），０．５０（ｍ，１Ｈ），０．２５（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：４７２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９８】

〈実施例７２：３ｘ ＥＲＥ ＭＣＦ－７レポーターアッセイ〉

ＭＣＦ７細胞を、１０％のＦＣＳを追加したＲＰＭＩ １６４０の中で維持した。転写アッセイは、２５０，０００細胞／ｍＬの密度で、１０％のｃｈａｒｃｏａｌ ｓｔｒｉｐｐｅｄ ｓｅｒｕｍを追加したＲＰＭＩ １６４０中の９６－ウェルの細胞培養プレートへ１００μＬの細胞を播種することにより実行し、一晩付着することを可能にした。細胞を、製造業者のプロトコルに従って、Ｌｉｐｏｆｅｃｔｉｎ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、一時的に形質移入した。３重の形質移入を、３００ｎｇの３Ｘ ＥＲＥ－ＴＫ－Ｌｕｃ（レポーターベクター）、５０ｎｇのＣＭＶｐＲＬ（正常化ベクター）、および１３０ｎｇのｐＣＭＸ（充填剤ＤＮＡ）を使用して実行した。形質移入した細胞を一晩インキュベートし、その後、リガンドにより処理した。ＥＲアゴニストアッセイのため、化合物を連続的に希釈し、ｃｈａｒｃｏａｌ ｓｔｒｉｐｐｅｄ ｓｅｒｕｍを追加したＲＰＭＩ １６４０を加えた５０μＬの化合物を、細胞に加えた。ＥＲアンタゴニストアッセイのため、化合物を連続的に希釈し、ｃｈａｒｃｏａｌ ｓｔｒｉｐｐｅｄ ｓｅｒｕｍを追加した１７β－エストラジオールを加えたＲＰＭＩを有する５０μＬの化合物を、細胞に加えた。アンタゴニストアッセイにおいて使用される最終の１７β－エストラジオール濃度は、０．１ｎＭであった。２４時間のインキュベーションの後、培地を取り除き、細胞を、４０μＬの溶解バッファー（２５ｍＭのトリスリン酸塩、２ｍＭのＣＤＴＡ、１０％のグリセロール、０．５％のＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、２ｍＭのＤＴＴ）で溶解した。ホタルルシフェラーゼ活性を、４０μＬのルシフェラーゼバッファー（２０ｍＭのトリシン、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、１．０７ｍＭの（ＭｇＣｏ$_{3}$）$_{4}$Ｍｇ（ＯＨ）$_{2}$・５Ｈ$_{2}$Ｏ、２．６７ｍＭのＭｇＳＯ$_{4}$、３３．３ｍＭのＤＴＴ、２７０μＭの補酵素Ａ、４７０μＭのルシフェリン、５３０μＭのＡＴＰ）を追加した直後に測定

した。レニラルシフェラーゼを、４０μＬのセレンテラジンバッファー（１．１ＭのＮａＣｌ、２．２ｍＭのＮａ$_2$ＥＤＴＡ、０．２２ＭのＫｘＰＯ$_4$（ｐＨ５．１）、０．４４ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ、１．３ｍＭのＮａＮ$_3$、１．４３μＭのセレンテラジン、５．０にまで調節された最終的なｐＨ）を追加した後に測定した。

【０８９９】

〈実施例７３：乳癌細胞の生存率のアッセイ〉

ＭＣＦ－７細胞を、１０％のＦＢＳおよび２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＲＰＭＩにおいて、ｍＬ当たり２０，０００の細胞の濃度にまで調節した。１６マイクロリットルの細胞懸濁液（３２０の細胞）を、３８４ウェルプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートして、細胞が付着することを可能にした。翌日、１１点の各化合物の連続する片対数の希釈液１６μＬを、０．３乃至０．０００００３μＭに及ぶ終末濃度にて、細胞に加えた。５日の化合物曝露の後、１６μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－ＧＬｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ，　Ｍａｄｉｓｏｎ　ＷＩ）を細胞に加え、各ウェルの相対的な発光単位（ＲＬＵ）を測定した。細胞のない３２μＬの培地に加えたＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－ＧＬｏを使用して、バックグラウンド値を得た。各サンプルのパーセント生存率を以下のように測定した：（ＲＬＵサンプル－ＲＬＵ　バックグラウンド／ＲＬＵ　未処置の細胞－ＲＬＵバックグラウンド）ｘ１００＝％生存率。

【０９００】

ＢＴ４７４、ＣＡＭＡ１、ＭＤＡ－ＭＢ－３６１、ＺＲ－７５－１、Ｔ４７Ｄを含む、追加のＥＲ＋乳癌細胞株における生存率の効果を、実施例７３に類似するアッセイにて描くことができる。

【０９０１】

本明細書に開示された代表的な化合物に関する例示の生物学的なデータを、以下の表に示す：

【０９０２】

【表２－１】

実施例	MCF7生存率アッセイ IC_{50}	MCF7生存率アッセイ 最大反応
1	A	++
2	A	++
2a	A	++
2b	B	++
3	A	++
4	B	+
5	A	++
6	A	++
7	A	+
8	A	++
9	A	++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	++
14	A	+
15	A	++
16	A	+
17	A	+
18	A	++
19	A	++
20	A	++
21	A	++

【０９０３】

【表２－２】

実施例	MCF7 生存率アッセイ IC_{50}	MCF7生存率アッセイ 最大反応
22	A	+
23	A	++
24	A	+
25	A	+
26	A	++
27	A	++
28	A	++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++
30b	B	++
31	A	++
32	A	+
33	A	++
34	A	++
35	A	++
36	A	++
37	A	++
38	A	++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	++
43	A	++
44	B	++
45	A	++
46	B	++
47	A	++
48	B	++
49	A	++
50	A	++
51	A	++
52	A	++
53	A	++
54	B	++
55	B	++
56	A	++
57	A	++
58	B	++
59	B	++
60	A	++
61	A	++

【０９０４】

【表２－３】

実施例	MCF7生存率アッセイ IC_{50}	MCF7生存率アッセイ 最大反応
62	A	++
63	A	++
64	A	++
65	A	++
66	A	++
67	A	++
68	B	++
69	B	++
70	B	++
71	B	++

A＝単独IC_{50} ≤1 nM; B＝単独IC_{50} >1 nM;
＋＝単独％値＜50%; ++＝単独％値≥50%

【０９０５】

〈実施例７４：細胞ウェスタンアッセイにおけるＥＲ－αＲＳＶ（ＥＲ１Ｄ５）〉

ＭＣＦ－７細胞を、１０％のｃｈａｒｃｏａｌ　ｓｔｒｉｐｐｅｄ　ｓｅｒｕｍおよび２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＲＰＭＩにおいて、ｍＬ当たり２００，０００の細胞の濃度に調節した。１６マイクロリットルの細胞懸濁液（３２００の細胞）を、ポリ－Ｄ－リジン３８４ウェルプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートして、細胞が付着することを可能した。翌日、１１点の各化合物の連続する片対数の希釈液１６μＬを、０．３乃至０．０００００３μＭに及ぶ終末濃度にて細胞に加えた。４または２４時間後の化合物の追加時に、細胞を２０分間固定した（ＰＢＳ内での１０％のホルマリン）。細胞を、ＰＢＳ　０．１％のトリトンにおいて透過処理し、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー（５０μｌ／ウェル、９０’）により遮断した。その後、ウェルを、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー／０．１％のＴｗｅｅｎ－２０において１：１００に希釈された、ＥＲ１Ｄ５（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）により４℃で一晩インキュベートした。Ｔｗｅｅｎを有するが抗体が無い遮断バッファーにより処理されたウェルを、バックグラウンド対照として使用した。ウェルを、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳで洗浄し、その後、６０分間、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０および０．０１％のＳＤＳを含むＬＩＣＯＲ遮断バッファーで希釈された、ヤギ抗マウスＩＲＤｙｅ（商標）８００ＣＷ（ＬＩＣＯＲ　Ｉｎｃ；１：１０００）およびＤＲＡＱ５　ＤＮＡ色素（２ｍＭのストック（ｓｔｏｃｋ）に関して１：２０００）の中でインキュベートした。細胞を、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳの中で洗浄した（５０μｌ／ウェル、各５’）。プレートを、ＬＩＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ赤外線画像システム上でスキャンした。８００ｎｍのチャネルおよび７００ｎｍのチャネル中の積分強度を、ＥＲとＤＮＡのレベルをそれぞれ決定するために測定した。パーセントＥＲレベルを以下のように測定した：（積分強度８００ｎｍのサンプル／積分強度７００ｎｍのサンプル）／（積分強度８００ｎｍの未処置の細胞／積分強度７００ｎｍの未処置の細胞）ｘ１００＝％ＥＲレベル。

【０９０６】

ＢＴ４７４、ＣＡＭＡ１、ＭＤＡ－ＭＢ－３６１、ＺＲ－７５－１、Ｔ４７Ｄを含む追加のＥＲ＋乳癌細胞株における、安定した状態のＥＲ－αレベルに対する効果を、実施例７４と７５に類似するアッセイにおいて描くことができる。

【０９０７】

本明細書に開示された代表的な化合物に関する例示の生物学的なデータを、以下の表に示す：

【０９０８】

【表３－１】

実施例	ER In-Cell ウェスタンアッセイ (ER1D5); IC_{50}	ER In-Cellウェスタンアッセイ (ER1D5); 最大反応
1	A	++
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
3	A	+
4	B	+
5	B	+
6	A	+++
7	B	+
8	A	+++
9	A	++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	+
14	A	++
15	A	++
16	B	+
17	A	++
18	A	+++
19	A	+++
20	A	++
21	A	++
22	B	++
23	A	+++
24	A	++
25	A	+
26	A	++
27	A	+++
28	A	+++
29	A	+++
30	A	+++
30a	-	-
30b	-	-
31	A	+++
32	A	+++
33	A	+++
34	A	++
35	A	+++
36	A	++

【０９０９】

【表３－２】

実施例	ER In-Cellウェスタンアッセイ (ER1D5); IC_{50}	ER In-Cellウェスタンアッセイ (ER1D5); 最大反応
37	A	++
38	A	++
39	B	+++
40	-	-
41	-	-
42	-	-
43	-	-
44	-	-
45	-	-
46	-	-
47	-	-
48	-	-
49	-	-
50	-	-
51	-	-
52	-	-
53	A	++
54	B	+++
55	B	++
56	A	+++
57	A	+++
58	B	+++
59	B	++
60	-	-
61	-	-
62	-	-
63	-	-
64	-	-
65	-	-
66	-	-
67	-	-
68	-	-
69	-	-
70	-	-
71	-	-

A＝単独IC_{50} ≤1 nM; B＝単独 IC_{50} >1 nM
＋＝ <40%である単独％値; ++＝％≥40%から<65%である単独％値;
+++＝≥65%である単独％値

【０９１０】
〈実施例７５：細胞ウェスタンアッセイにおけるＥＲ－α（ＳＰ１）〉
ＭＣＦ－７細胞を、１０％のｃｈａｒｃｏａｌ－ｓｔｒｉｐｐｅｄ ＦＢＳおよび２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＲＰＭＩにおいて、ｍＬ当たり２００，０００の細胞の濃度に調節した。１６マイクロリットルの細胞懸濁液（３２００の細胞）を、ポリ－Ｄ－リジン３８４ウェルプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートし、細胞が付着するこ

とを可能にした。翌日、１１点の各化合物の連続する片対数の希釈１６μＬを、０．３乃至０．０００００３μＭに及ぶ終末濃度にて、細胞に加えた。４または２４時間後の化合物の追加にて、細胞を２０分間固定した（ＰＢＳにおいて１０％のホルマリン）。細胞を、ＰＢＳ　０．１％のトリトンにおいて透過処理し、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー（５０μｌ／ウェル、９０’）により遮断した。その後、ウェルを、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー／０．１％のＴｗｅｅｎ－２０において１：１０００に希釈された、ＳＰ１ウサギモノクローナルＡｂ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）により、４℃で一晩インキュベートした。Ｔｗｅｅｎを有するが抗体が無い遮断バッファーにより処理されたウェルを、バックグラウンド対照として使用した。ウェルを０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳで洗浄し、その後、６０分間、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０と０．０１％のＳＤＳを含むＬＩＣＯＲ遮断バッファーにおいて希釈された、ヤギ抗ウサギＩＲＤｙｅ（商標）８００ＣＷ（ＬＩＣＯＲ　Ｉｎｃ．；１：１０００）とＤＲＡＱ５　ＤＮＡ色素（２ｍＭのストックに関して１：２０００）によりインキュベートした。細胞を、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳ中で洗浄した（５０μｌ／ウェル、各々５’）。プレートを、ＬＩＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ赤外線画像システム上でスキャンした。８００ｎｍのチャネルと７００ｎｍのチャネルにおける積分強度を、ＥＲとＤＮＡのレベルをそれぞれ決定するために測定した。パーセントＥＲレベルを以下のように決定した：

【０９１１】

（積分強度８００ｎｍのサンプル／積分強度７００ｎｍのサンプル）／（積分強度８００ｎｍの未処置の細胞／積分強度７００ｎｍの未処置の細胞）ｘ１００＝％ＥＲレベル。

【０９１２】

本明細書に開示された代表的な化合物に関する例示の生物学的なデータを、以下の表に示す：

【０９１３】

【表４－１】

実施例	ER In-Cellウェスタンアッセイ (SP1); IC_{50}	ER In-Cellウェスタンアッセイ (SP1); 最大反応
1	A	++
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
3	A	+
4	B	+
5	A	+
6	A	++
7	A	+
8	A	+++
9	A	++
10	A	++
11	A	++
12	A	++
13	A	+

【０９１４】

【表４－２】

実施例	ER In-Cell ウェスタンアッセイ (SP1); IC_{50}	ER In-Cell ウェスタンアッセイ (SP1); 最大反応
14	A	++
15	A	++
16	A	+
17	A	++
18	A	++
19	A	++
20	A	++
21	A	++
22	A	++
23	A	+++
24	A	+
25	A	+
26	A	++
27	A	+++
28	A	+++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++
30b	B	++
31	A	+++
32	A	+++
33	A	+++
34	A	++
35	A	+++
36	A	++
37	A	++
38	A	++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	+++
43	A	+++
44	B	++
45	A	+++
46	B	++
47	A	+++
48	A	+++
49	A	+++
50	A	++
51	A	++
52	A	++
53	A	++

【０９１５】

【表４－３】

実施例	ER In-Cell ウェスタンアッセイ (SP1); IC_{50}	ER In-Cell ウェスタンアッセイ (SP1); 最大反応
54	B	++
55	A	++
56	A	++
57	A	+++
58	A	++
59	B	++
60	A	+++
61	A	+++
62	A	+++
63	A	++
64	A	+++
65	A	++
66	A	+++
67	A	+
68	B	++
69	A	++
70	A	++
71	A	++

A＝単独 IC_{50} ≤1 nM; B＝単独 IC_{50} >1 nM
＋＝<60%である単独％値；＋＋＝％≥60%から<85%である単独％値；
＋＋＋＝≥85%である単独％値 .

【０９１６】
〈実施例７６：イシカワ子宮細胞アルカリフォスファターゼアッセイ〉
Ｔ２２５中のサブ集密性（Ｓｕｂｃｏｎｆｕｅｎｔ）イシカワ細胞を、５％のチャコールデキストランＦＢＳと２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含む、ＤＭＥＭ：Ｈａｍ’ｓ　Ｆ－１２　５０：５０フェノールレッド遊離塩基培地からなる、エストロゲン遊離塩基培地（ＥＦＢＭ）において２４時間インキュベートする。細胞を翌日、ｍＬにつき２．５×１０５の細胞の濃度、ウェルにつき１６μＬ（ウェルにつき４０００の細胞）で、明白な３８４ウェルプレートにおけるＥＦＢＭ中で播種する。各化合物の１２点の片対数の希釈をＤＭＳＯ中で実行し、続いてＥＦＢＭ中で希釈する。ＥＦＢＭ中の化合物の等量を、細胞を播種した直後に加え、細胞を３日間インキュベートする。細胞を５％のホルマリンにより固定し、ＰＢＳでリンスする。アルカリフォスファターゼ基質４－ニトロフェニルリン酸ジナトリウム塩六水和物（Ａｌｋａｌｉｎｅ　Ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　４－Ｎｉｔｒｏｐｈｅｎｙｌ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｄｉｓｏｄｉｕｍ　ｓａｌｔ　ｈｅｘａｈｙｄｒａｔｅ）を、２ｍＭの$MgCl_2$、１Ｍのジエタノールアミンを含み、ｐＨ９．０に調節された溶液に加える。基質溶液を細胞培養（ウェルにつき１６μＬ）に加え、ＯＤ４０５を、１乃至３０ｎＭの濃度範囲にある１７β－エストラジオールにより処置される細胞の４０５ｎｍの波長での光電密度が、１．０乃至１．２の吸光度単位に達する時、重層プレート分光光度計で測定する。ＤＭＳＯ単独で処置される細胞は、バックグラウンド対照として機能する。サンプルを引いたバックグラウンドにおけるパーセント活性を以下のように測定する：％活性＝１７β－エストラジオールで処置された細胞ｘ１００のＯＤ４０５サンプル／ＯＤ４０５ｍａｘ。
【０９１７】
〈実施例７７：卵巣癌細胞の生存率アッセイ〉
ＢＧ－１、細胞を、１０％のＦＢＳと２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＲＰＭＩにおいて、

ｍＬ当たり２０，０００の細胞の濃度に調節した。１６マイクロリットルの細胞懸濁液（３２０の細胞）を、３８４ウェルプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートし、細胞が付着することを可能にした。翌日、１１点の各化合物の連続する片対数の希釈液１６μＬを、０．３乃至０．０００００３μＭに及ぶ終末濃度にて細胞に加えた。５日の化合物曝露の後、１６μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－ＧＬｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ　ＷＩ）を細胞に加え、各ウェルの相対的な発光単位（ＲＬＵ）を測定した。細胞の無い３２μＬの培地に加えられるＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを使用し、バックグラウンド値を得た。各サンプルのパーセント生存率を以下のように測定した：（ＲＬＵサンプル－ＲＬＵバックグラウンド／ＲＬＵ未処置の細胞－ＲＬＵバックグラウンド）ｘ１００＝％生存率。Ａ１８４７、ＳＫＯＶ３、ＳＷ６２６、Ａ２７８０を含む、追加のＥＲ＋卵巣癌細胞株における生存率効果を、実施例７７に類似するアッセイにおいて描くことができる。

【０９１８】

〈実施例７８：細胞ウェスタンアッセイにおける卵巣癌細胞ＥＲ－α〉

ＢＧ－１細胞を、１０％のｃｈａｒｃｏａｌ－ｓｔｒｉｐｐｅｄ　ＦＢＳと２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＲＰＭＩにおいて、ｍＬ当たり２００，０００の細胞の濃度に調節した。１６マイクロリットルの細胞懸濁液（３２００の細胞）を、ポリ－Ｄ－リジン３８４ウェルプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートし、細胞が付着することを可能にした。翌日、１１点の各化合物の連続する片対数の希釈液１６μＬを、０．３乃至０．０００００３μＭに及ぶ終末濃度にて、細胞に加えた。４または２４時間後の化合物の追加にて、細胞を２０分間固定した（ＰＢＳにおいて１０％のホルマリン）。細胞を、ＰＢＳ　０．１％のトリトンにおいて透過処理し、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー（５０μｌ／ウェル、９０’）により遮断した。その後、ウェルを、ＬＩＣＯＲ遮断バッファー／０．１％のＴｗｅｅｎ－２０において１：１００に希釈された、ＥＲ１Ｄ５（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）により４℃で一晩インキュベートした。Ｔｗｅｅｎを有するが抗体が無い遮断バッファーにより処理されたウェルを、バックグラウンド対照として使用した。ウェルを０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳで洗浄し、その後、６０分間、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０と０．０１％のＳＤＳを含むＬＩＣＯＲ遮断バッファーにおいて希釈された、ヤギ抗マウスＩＲＤｙｅ（商標）８００ＣＷ（ＬＩＣＯＲ　Ｉｎｃ．；１：１０００）とＤＲＡＱ５　ＤＮＡ色素（２ｍＭのストックに関して１：２０００）でインキュベートした。細胞を、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳ中で洗浄した（５０μｌ／ウェル、各々５’）。プレートを、ＬＩＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ赤外線画像システム上でスキャンした。８００ｎｍのチャネルと７００ｎｍのチャネルにおける積分強度を、ＥＲとＤＮＡのレベルをそれぞれ決定するために測定した。パーセントＥＲレベルを以下のように決定した：

【０９１９】

（積分強度８００ｎｍのサンプル／積分強度７００ｎｍのサンプル）／（積分強度８００ｎｍの未処置の細胞／積分強度７００ｎｍの未処置の細胞）ｘ１００＝％ＥＲレベル。

【０９２０】

Ａ１８４７、ＳＫＯＶ３、ＳＷ６２６、Ａ２７８０を含む追加のＥＲ＋卵巣癌細胞株におけるＥＲ－αの安定状態レベルに対する効果を、実施例７８に類似するアッセイにおいて描くことができる。

【０９２１】

本明細書に記載される化合物の検査のために熟考される他の癌細胞株は、次のものを含む：ＥＲ陽性子宮内膜細胞株（イシカワ、ＥＣＣ１、ＨＥＣ－１、ＥｎＣａ－１０１）およびＥＲ陽性の頚部細胞株（Ｃａｓｋｉ、ＨｅＬａ、ＳｉＨａ）。

【０９２２】

〈実施例７９：異種移植片アッセイ（ＭＣＦ－７）〉

０．７２ｍｇの１７－βエストラジオールを含む時間放出ペレット（ｔｉｍｅ　ｒｅｌｅａｓｅ　ｐｅｌｌｅｔｓ）を、ｎｕ／ｎｕマウスへと皮下に移植した。ＭＣＦ－７細胞

を、５％のCO_2、３７℃で、１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩにおいて成長させた。細胞を沈降し、１Ｘ１０^{7}細胞／ｍＬにて、５０％のＲＰＭＩ（血清遊離）と５０％のマトリゲルにおいて再懸濁した。ＭＣＦ－７細胞を、ペレット移植の２乃至３日後に、右側腹部に皮下注射した（１００μＬ／動物）。腫瘍容積（長さｘ幅^2／２）を、隔週に監視した。腫瘍が～２００ｍｍ^{3}動物の平均量に達したとき、動物を無作為化し、処置を始めた。動物を４週間毎日、ビヒクル又は試験化合物で処置した。腫瘍容積と体重を、研究の全体にわたって隔週で監視した。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学及び薬理学的な分析のためにそれぞれ採取した。

【０９２３】

〈実施例８０：異種移植片アッセイ（ＭＣＦ－７誘導体）〉

ＭＣＦ－７腫瘍（平均腫瘍容積２００ｍｍ^3）を有するメスのｎｕ／ｎｕマウス（補足された１７－βエストラジオールペレットを有する；０．７２ｍｇ；６０日の遅延放出）を、経口の経管栄養によってタモキシフェン（シトラート）により処置した。腫瘍容積（長さｘ幅^2／２）と体重を、週に２回監視した。腫瘍容積が不変なままであった著しい抗腫瘍反応の後、明白な腫瘍成長を、処置のおよそ１００日目に最初に観察した。処置の１２０日目に、タモキシフェンの投与量を増加した。急速な腫瘍の成長をタモキシフェン抵抗性と見なし、新しい宿主動物へのインビボの継代のために選択した。タモキシフェン抵抗性の腫瘍からの腫瘍断片（～１００ｍｍ^3／動物）を、メスのｎｕ／ｎｕマウスの右側腹部へと皮下に移植した（１７－βエストラジオールペレットを有する（０．７２ｍｇ；６０日の遅延放出））。継代された腫瘍を、毎週監視された一定のタモキシフェンの選択および腫瘍容積（長さｘ幅^2／２）の下で維持した。腫瘍容積が～１５０乃至２５０ｍｍ^{3}に達した時、動物を処置グループ（平均腫瘍容積２００ｍｍ^3）へ無作為化し、タモキシフェンによる処置を終了した（タモキシフェンコントロールアーム（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ　ｃｏｎｔｒｏｌ　ａｒｍ）を除いて）。動物を４週間毎日、ビヒクルまたは試験化合物で処置した。腫瘍容積と体重を、研究の間週に２回監視した。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学及び薬理学的な分析のためにそれぞれ採取した。

【０９２４】

〈実施例８１：異種移植片アッセイ（ＢＧ－１）〉

時間放出ペレット（０．７２ｍｇの１７－βエストラジオール／６０日）を、メスのｎｕ／ｎｕマウスへ皮下に移植した。ＢＧ－１細胞を、５％のCO_2、３７℃で、１０％のＦＢＳ、１０ｍＭのピルビン酸ナトリウム、１０ｍＭの非必須アミノ酸を含む、ＤＭＥＭ　Ｈａｍ’ｓ　Ｆ－１２　５０／５０にて成長させた。細胞を沈降し、５Ｘ１０^{7}細胞／ｍＬで、５０％のＤＭＥＭ　Ｈａｍ’ｓ　Ｆ－１２（血清遊離）と５０％のマトリゲルにおいて再懸濁した。ＢＧ－１細胞を、ペレット移植の２乃至３日後、右側腹部上に皮下注射した（１００μＬ／動物）。腫瘍容積（長さｘ幅^2／２）を、隔週で監視した。腫瘍が～２５０ｍｍ^{3}の平均量に達したとき、動物を無作為化し、処置を始めた。動物を４週間毎日、ビヒクル又は試験化合物で処置した。腫瘍容積と体重を、研究の全体にわたって隔週で監視した。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学及び薬理学的な分析のためにそれぞれ採取した。

【０９２５】

〈実施例８２：未成熟の子宮湿量アンタゴニスト様式〉

メスの未成熟のＣＤ－ＩＧＳラット（到達時に生後２１日）を３日間処置した。動物に、３日間毎日投薬した。ビヒクルまたは試験化合物を経管栄養によって経口投与し、１５分後に、０．１ｍｇ／ｋｇのエチニルエストラジオールの経口量を投与した。投薬の２４時間後の４日目に、血漿を薬物動態学の分析のために集めた。血漿を収集した後すぐに、動物を安楽死させ、子宮を摘出して重さを量った。

【０９２６】

〈実施例８３：未成熟の子宮湿量アゴニスト様式〉

メスの未成熟のＣＤ－ＩＧＳラット（到達時に生後２１日）を３日間処置した。動物に、３日間毎日投薬した。ビヒクルまたは試験化合物を経管栄養によって経口投与し、１５

分後に、ビヒクルの第２の経口量を投与した。投薬の２４時間後の４日目に、血漿を薬物動態学の分析のために集めた。血漿を収集した後すぐに、動物を安楽死させ、子宮を摘出して重さを量った。

【０９２７】

〈実施例８４：非経口医薬組成物〉

注入（皮下、静脈内）による投与に適している非経口の医薬組成物を調製するため、１００ｍｇの化合物または式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物の水溶性の塩を、無菌水中で溶解し、その後、１０ｍＬの０．９％無菌食塩水と混合した。混合物を、注入による投与に適した投与ユニット剤形に組み込む。

【０９２８】

別の実施形態において、以下の成分を混合することによって、注射可能な製剤を形成する。１．２ｇの式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、２．０ｍＬの酢酸ナトリウムバッファー（０．４Ｍ）、ＨＣｌ（１Ｎ）或いはＮａＯＨ（１Ｍ）（適切なｐＨに対して適量（ｑ．ｓ．　ｔｏ　ｓｕｉｔａｂｌｅ　ｐＨ））、水（蒸留された、無菌）（２０ｍＬに対して適量（ｑ．ｓ．ｔｏ　２０ｍＬ））。水を除く上記成分をすべて組み合わせて攪拌し、必要とあれば、わずかに加熱する。十分な量の水をその後、加える。

【０９２９】

〈実施例８５：経口溶液〉

経口送達のための医薬組成物を調製するために、水溶性の２０％のプロピレングリコール溶液を調製する。これに、十分な量の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を加え、２０ｍｇ／ｍＬの溶液を得る。

【０９３０】

〈実施例８６：経口カプセル〉

経口送達のための医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、デンプンと混合する。混合物を、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに組み込む。

【０９３１】

別の実施形態において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、サイズ４のカプセル、又はサイズ１のカプセル（ハイプロメロースまたは硬ゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【０９３２】

〈実施例８７：経口錠剤〉

錠剤を、４８重量％の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、４５重量％の微結晶性セルロース、５重量％の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、および２重量％のステアリン酸マグネシウムを混合することによって調製する。錠剤を直接の圧縮によって調製する。圧縮錠剤の全重量を、２５０乃至５００ｍｇに維持する。

【０９３３】

〈実施例８８：局所ゲル組成物〉

製薬の局所ゲル組成物を調製するために、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩ

Ｉ）、又は（ＸＩＩＩ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリステートおよび精製されたアルコールＵＳＰと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適切な容器（チューブなど）に組み込む。

【０９３４】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、説明的な目的のためだけのものであり、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、この出願の精神及び範囲、並びに添付された請求項の範囲内に含まれるべきものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/352	*(2006.01)*	A61K	31/352	
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K	31/4178	
A61K 31/395	*(2006.01)*	A61K	31/395	
A61K 31/397	*(2006.01)*	A61K	31/397	
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08	
A61K 31/407	*(2006.01)*	A61K	31/407	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/403	*(2006.01)*	A61K	31/403	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 25/32	*(2006.01)*	A61P	25/32	
A61P 25/06	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０３
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61K 9/20	*(2006.01)*	A61K	9/20	
A61K 9/48	*(2006.01)*	A61K	9/48	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08	
A61K 9/10	*(2006.01)*	A61K	9/10	
A61K 9/06	*(2006.01)*	A61K	9/06	

(72)発明者　ゴベク，スティーブン，ピー.
アメリカ合衆国　９２１２９　カリフォルニア州　サンディエゴ　ビア・サンティラーナ　１３２１６
(72)発明者　ナガサワ，ジョニー，ワイ.
アメリカ合衆国　９２１２９　カリフォルニア州　サンディエゴ　パーク・ラン・ロード　８５２５
(72)発明者　スミス，ニコラス，ディー.
アメリカ合衆国　９２１０９　カリフォルニア州　サンディエゴ　ベリル・ストリート　１２０４

Ｆターム(参考)　4C050 AA03 BB04 CC04 EE01 FF01 GG01 HH02
4C062 FF55
4C063 AA01 BB08 CC79 DD02 DD03 DD04 DD08 DD10 DD23 EE01
4C076 AA06 AA09 AA11 AA16 AA22 AA36 AA53
4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC05 BC07 BC10 BC21 BC38 BC73
CB03 GA02 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08

ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA36 ZA40 ZA54 ZA70 ZA75
ZA81 ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB26 ZC39

【外国語明細書】
2017008070000001.pdf
2017008070000002.pdf
2017008070000003.pdf