

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7579639号
(P7579639)

(45)発行日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(24)登録日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
請求項の数 6 外国語出願 (全210頁)			
(21)出願番号	特願2020-8895(P2020-8895)	(73)特許権者	514058913
(22)出願日	令和2年1月23日(2020.1.23)		セージ セラピューティクス, インコー
(62)分割の表示	特願2016-502201(P2016-502201) の分割		ポレイテッド
原出願日	平成26年3月13日(2014.3.13)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(65)公開番号	特開2020-62050(P2020-62050A)		1 4 2, ケンブリッジ, ファースト
(43)公開日	令和2年4月23日(2020.4.23)	(74)代理人	ストリート 2 1 5
審査請求日	令和2年1月23日(2020.1.23)		100078282
審査番号	不服2022-15305(P2022-15305/J 1)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策
審判請求日	令和4年9月27日(2022.9.27)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	61/780,671		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	平成25年3月13日(2013.3.13)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 神経刺激性ステロイド、組成物およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N M D A レセプター調節に関連する中枢神経系 (C N S) 疾患または障害を有する患者を
処置する方法に使用するための、式 (I - w) の化合物またはその薬学的に許容され得る
塩を含む組成物であって、該方法は、

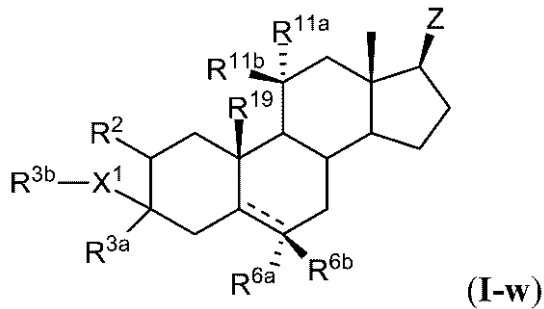
a) 必要に応じて患者サンプルを取得する工程 ;

b) 対照基準と比較したときの 2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルの変化
について該サンプルの評価を取得するおよび / または該サンプルを評価する工程 ;

c) 該サンプルにおいて 2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールの変化したレベルを有
する該患者に該組成物を投与する工程

を包含し、該式 (I - w) の化合物は、以下の構造 :

【化 1】



10

を有し、式中：

X^1 は、 $-O-$ であり；

R^{3b} は、水素であり；

R^{3a} は、水素、非置換 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンもしくは $-OR^{aa}$ で置換された C_{1-6} アルキルであり、 R^{aa} は C_{1-10} アルキルであり；

R^2 、 R^{11a} および R^{11b} の各実例は、独立して、水素であり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素であり；そして

【化 2】

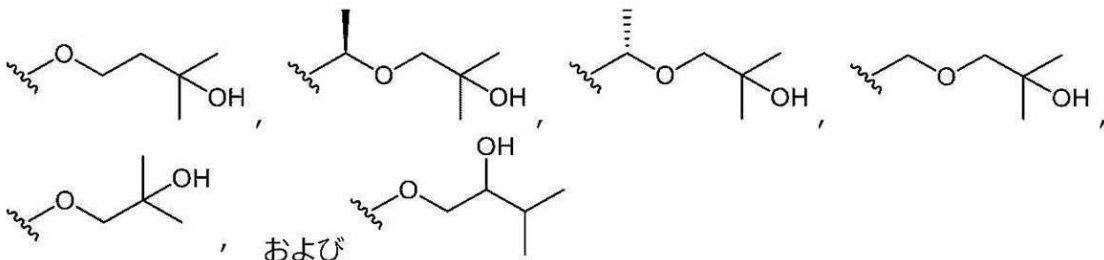
20

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの一方は存在せず、単結合が存在する場合、 C_5 における水素は、アルファ位またはベータ位であり；

R^{19} は、水素または $-CH_3$ であり；そして

Z は、

【化 3】



30

から選択される、組成物。

【請求項 2】

前記患者の記憶障害を処置する、または前記患者の学習を改善するためのものである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

薬物の過量服用について前記患者を処置するためのものである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記 NMDA レセプター調節に関連する CNS 疾患または障害が、精神分裂病、うつ病、双極性障害 (I および II)、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害 (PTSD)、自閉症圏障害 (ASD)、気分変調、社会不安障害、強迫性障害 (OCD)、疼痛症候群および障害、睡眠障害、記憶障害、痴呆、アルツハイマー病、外傷性脳損傷 (TBI)、脳卒中、嗜癮障害、自閉症、ハンチントン病、不眠、パーキンソン病、離脱症候群、および耳鳴より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

50

【請求項 5】

前記 NMDA レセプター調節に関連する CNS 疾患または障害が、痴呆である、請求項 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記 NMDA レセプター調節に関連する CNS 疾患または障害が、アルツハイマー病である、請求項 4 に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年3月13日に出版された米国仮特許出願第 61/780,671 号に対する米国特許法第 119 条 (e) 項の下での優先権を主張する。この出願は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脳の興奮性は、昏睡から痙攣に及ぶ連続である動物の覚醒レベルとして定義され、様々な神経伝達物質によって制御される。一般に、神経伝達物質は、ニューロン膜を越えたイオンのコンダクタンスの制御に参与する。静止時、ニューロン膜は、およそ -70 mV の電位 (または膜電圧) を有し、細胞内部は、細胞外部に対して負である。その電位 (電圧) は、ニューロン半透膜を越えたイオン (K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機アニオン) バランスの結果である。神経伝達物質は、前シナプス小胞に貯蔵され、ニューロン性活動電位の結果として放出される。シナプス間隙に放出されると、アセチルコリンなどの興奮性化学伝達物質は、膜の脱分極 (-70 mV から -50 mV への電位の変化) を引き起こす。この作用は、アセチルコリンによって刺激されて Na^+ イオンの膜透過性を高めるシナプス後ニコチンレセプターによって媒介される。膜電位の低下は、シナプス後活動電位を発生させる確率を高め、それは、ニューロンの興奮性を上昇させる。

【0003】

NMDA レセプターは、CNS において高度に発現され、興奮性シナプス伝達に関わる。これらのレセプターの活性化は、いくつかの状況ではシナプス可塑性に寄与し、他の状況では興奮毒性に参与する。これらのレセプターは、神経伝達物質であるグルタミン酸塩およびグリシンの結合の後に Ca^{2+} を通すリガンド開口型 (ligand-gated) イオンチャネルであり、興奮性神経伝達および正常な CNS 機能に不可欠である。NMDA レセプターは、NR1、NR2 および / または NR3 サブユニットを含むヘテロマー複合体であり、外因性および内因性リガンドに対して異なる認識部位を有する。これらの認識部位は、グリシンならびにグルタミン酸塩アゴニストおよびモジュレーターに対する結合部位を含む。正のモジュレーターは、向知性薬としての臨床使用の可能性、およびグルタミン酸作動性伝達が低下しているかまたは不完全である精神障害の処置における臨床使用の可能性を有する治療薬として有用であり得る (例えば、Horakら、J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325 を参照のこと)。対照的に、負のモジュレーターは、グルタミン酸作動性伝達が病的に増加している精神障害 (例えば、処置抵抗性うつ病) の処置における臨床使用の可能性を有する治療薬 (therapeutic agent) として有用であり得る。

【0004】

硫酸プレグネロン (PS) などの神経刺激性ステロイドは、いくつかのタイプの神経伝達物質レセプター (例えば、GABA レセプター、グリシンレセプター、AMPA レセプター、カニン酸レセプターおよび NMDA レセプター) に対して直接的な調節作用を発揮すると示されている。NMDA レセプターは、PS によって正に調節される ; しかしながら、調節の程度は、例えば、レセプターのサブユニット組成に応じて、かなり異なる。

PS に加えて、他のいくつかの 3 - ヒドロキシステロイドが、NMDA レセプターを

10

20

30

40

50

増強すると示されている（例えば、Paulら、J. Pharm. and Exp. Ther. 1994, 271, 677-682; Madauら、Program No. 613.2/B87.2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Connickら、Program No. 613.1/B86.2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Paulら、J. Neurosci. 2013, 33, 17290-17300を参照のこと）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0005】

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

【文献】Paulら、J. Pharm. and Exp. Ther. 1994, 271, 677-682

【文献】Madauら、Program No. 613.2/B87.2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009

【文献】Connickら、Program No. 613.1/B86.2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009

20

【文献】Paulら、J. Neurosci. 2013, 33, 17290-17300

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の要旨

患者、例えば、本明細書中に記載される障害を有する患者を評価するかまたは処置する方法が、とりわけ本明細書中に記載され、その方法は、a) 必要に応じて患者サンプルを取得する工程；b) 対照基準と比較したときの24(S)-ヒドロキシコレステロールのレベルの変化についてサンプルの評価を取得する工程および/またはそのサンプルを評価する工程を含む。ある特定の実施形態において、その方法は、有効量の、24(S)-ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロールもしくはステロイド、オキシステロール、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター(positive allosteric modulator)(PAM)あるいは式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程をさらに含む。ある特定の実施形態において、その方法は、有効量の、NMDARのアンタゴニストもしくはNMDARの負のアロステリックモジュレーター(negative allosteric modulator)(NAM)または式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、その方法は、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める(例えば、増加させる)化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ(CYP39)を阻害する化合物)を被験体に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、その方法は、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を減少させる化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール24(S)-ヒドロキシラーゼ(CYP46)を活性化する化合物)を患者に投与する工程をさらに含む。

30

40

【0007】

ある特定の実施形態において、24(S)-ヒドロキシコレステロール、構造的に関係するステロールもしくはステロイドまたはオキシステロールは、天然に存在する化合物(

50

例えば、被験体の脳に天然に存在する化合物)、例えば、天然に存在するステロールまたはステロイドである。いくつかの実施形態において、上記方法は、24(S)-ヒドロキシコレステロールを被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物を被験体に投与する工程を含む。ある特定の実施形態において、上記方法は、有効量の、NMDARのアнтаゴニストもしくはNMDARの負のアロステリックモジュレーター(NAM)または式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める(例えば、増加させる)化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ(CYP39)を阻害する化合物)を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を減少させる化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール24(S)-ヒドロキシラーゼ(CYP46)を活性化する化合物)を患者に投与する工程をさらに含む。

10

【0008】

いくつかの実施形態において、24(S)-ヒドロキシコレステロールは、対照基準と比較され、ここで、その対照基準は、患者から予め取得された基準である。いくつかの実施形態において、対照基準は、患者サンプルに関連しない外部対照基準(例えば、ユニバーサル基準または処置および/もしくは診断のガイドラインからの基準)である。いくつかの実施形態において、24(S)-ヒドロキシコレステロールのレベルが、基準と比べて低下しているとき、上記方法は、その患者が、24(S)-ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロールもしくはステロイド、オキシステロール、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター(PAM)、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める(例えば、増加させる)化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ(CYP39)を阻害する化合物)あるいは式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物による処置に対する好適な候補であることを示唆する。ある特定の実施形態において、24(S)-ヒドロキシコレステロールのレベルが、対照基準と比べて上昇しているとき、上記方法は、その患者が、NMDARのアнтаゴニスト、NMDARの負のアロステリックモジュレーター(NAM)または24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール24(S)-ヒドロキシラーゼ(CYP46)を活性化する化合物)による処置に対する好適な候補であることを示唆する。ある特定の実施形態において、上記方法は、有効量の、24(S)-ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロールもしくはステロイド、オキシステロール、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター(PAM)、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める(例えば、増加させる)化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ(CYP39)を阻害する化合物)あるいは式(I)の化合物などの本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程をさらに含む。ある特定の実施形態において、上記方法は、24(S)-ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロールもしくはステロイド、オキシステロール、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター(PAM)、24(s)-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める(例えば、増加させる)化合物(例えば、24(s)-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ(CYP39)を阻害する化合物)あるいは式(

20

30

40

50

I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物による患者の処置を控える工程をさらに含む。ある特定の実施形態において、上記方法は、有効量の、NMDAR のアンタゴニストもしくは NMDAR の負のアロステリックモジュレーター (NAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物 (例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール 24 (S) - ヒドロキシラーゼ (CYP46) を活性化する化合物) または式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程をさらに含む。

【0009】

いくつかの実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルが、対照基準と比べて上昇しているかまたは対照基準と比べて低下しているとき、患者は、24 (s) ヒドロキシコレステロールの合成または代謝に関わる生合成酵素における変異または多型についてさらに評価される。いくつかの実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルが、対照基準と比べて上昇しているかまたは対照基準と比べて低下しているとき、患者は、24 (s) ヒドロキシコレステロールの合成または代謝に関わる生合成酵素に変異または多型を有すると判定される。

【0010】

ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルは、被験体における 24 (S) - ヒドロキシコレステロールまたはそのフラグメントもしくは代謝産物のレベルの評価によって計測される。ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルは、クロマトグラフィー (例えば、HPLC) 法、分光学的 (例えば、MS) 方法または核磁気共鳴 (NMR) 法によって計測される。

【0011】

ある特定の実施形態において、患者サンプルは、体液サンプル、例えば、血液サンプルである。ある特定の実施形態において、患者サンプルは、生検材料、例えば、脳生検材料、単離検体または外科検体である。ある特定の実施形態において、患者サンプルは、治療を施す前に取得される。ある特定の実施形態において、第 1 の治療は、患者の評価の前、および/あるいは 24 (S) - ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロイドもしくはステロイド、オキシステロイド、NMDAR のアゴニストまたは NMDAR の正のアロステリックモジュレーター (PAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める (例えば、増加させる) 化合物 (例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24 - ヒドロキシコレステロール 7 アルファ - ヒドロキシラーゼ (CYP39) を阻害する化合物) あるいは式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物の投与の前に施される。ある特定の実施形態において、患者サンプルは、24 (S) - ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロイドもしくはステロイド、オキシステロイド、NMDAR のアゴニストまたは NMDAR の正のアロステリックモジュレーター (PAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める (例えば、増加させる) 化合物 (例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24 - ヒドロキシコレステロール 7 アルファ - ヒドロキシラーゼ (CYP39) を阻害する化合物) あるいは式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物の投与以外の治療を施した後に取得される。ある特定の実施形態において、第 1 の治療は、患者の評価の前、および/あるいは NMDAR のアンタゴニストもしくは NMDAR の負のアロステリックモジュレーター (NAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物 (例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール 24 (S) - ヒドロキシラーゼ (CYP46) を活性化する化合物) または式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物の投与の前に施される。ある特定の実施形態において、患者サンプルは、NMDAR のアンタゴニストもしくは NMDAR の負のアロステリックモジュレーター (NAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物 (例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性

10

20

30

40

50

化する化合物、例えば、コレステロール 24 (S) - ヒドロキシラーゼ (CYP46) を活性化する化合物) あるいは式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物の投与以外の治療を施した後に取得される。

【0012】

1つの態様において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールと相互作用できる複数の作用物質を備えるキットまたは製品も本明細書中に記載される。ある特定の実施形態において、その作用物質は、NMDAR または NMDA である。いくつかの実施形態において、作用物質は、放射性標識または蛍光標識などの標識である / これらを含む。いくつかの実施形態において、その作用物質は、24 (S) - ヒドロキシコレステロールと相互作用するプローブである。

10

【0013】

ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールは、患者サンプル、例えば、血液、血漿、血清、脳脊髄液、循環および間質液レベルまたは外科検体から得られる。

【0014】

ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルに対する値が、測定される。ある特定の実施形態において、その値は、対照基準、例えば、患者サンプルの 24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルと比較される。

【0015】

1つの態様において、被験体サンプル中の、24 (S) - ヒドロキシコレステロールと相互作用できる作用物質 (例えば、プローブ、NMDA または NMDAR) を含む 24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルをアッセイする方法も本明細書中に記載され ; ここで、その方法は、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルをアッセイする工程を含む。

20

【0016】

ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールは、患者サンプル、例えば、血液、血漿、血清、脳脊髄液、循環および間質液レベルまたは外科検体から得られる。

【0017】

ある特定の実施形態において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルに対する値が、測定される。ある特定の実施形態において、その値は、対照基準、例えば、患者サンプルの 24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルと比較される。

30

【0018】

1つの態様において、24 (S) - ヒドロキシコレステロールおよび 24 (S) - ヒドロキシコレステロールと相互作用できる作用物質 (例えば、プローブ、NMDA または NMDAR) を含む反応混合物も本明細書中に記載される。

【0019】

1つの態様において、反応混合物を作製する方法も本明細書中に記載され、その方法は、24 (S) - ヒドロキシコレステロールを、24 (S) - ヒドロキシコレステロールと相互作用できる作用物質 (例えば、プローブ、NMDA または NMDAR) と混和する工程を含む。

40

【0020】

本明細書中に記載される新規化合物は、潜在的な NMDA レセプターモジュレーター (例えば、正のアロステリックモジュレーター (すなわち、PAM) または負のアロステリックモジュレーター (すなわち、NAM)) ならびに 24 (S) - ヒドロキシコレステロールの内在活性を増加させるかまたは減少させるがゆえに広範囲の CNS 関連症状 (精神分裂病、うつ病、双極性障害 (例えば、I および / または II) 、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害 (PTSD) 、自閉症圏障害 (ASD) 、気分変調 (軽症うつ病) 、社会不安障害、強迫性障害 (OCD

50

）、疼痛（例えば、有痛性症候群または障害）、睡眠障害、記憶障害（例えば、記憶機能障害）、痴呆、アルツハイマー病、発作性障害（例えば、癲癇）、外傷性脳損傷、脳卒中、嗜癮障害（例えば、オピエート類、コカインおよび／またはアルコールに対する嗜癮）、自閉症、ハンチントン病、不眠、パーキンソン病、離脱症候群または耳鳴を含むがこれらに限定されない）の予防および／または処置にとって有用な化合物である。これらの化合物は、改善されたインビボ効力、薬物動態学的（PK）特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性（*formulatability*）、安定性および／または安全性を示すと予想される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、学習を改善するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、過量服用、例えば、薬物の過量服用（例えば、ケタミンまたはPCPの過量服用）を処置するために使用され得る。

10

【0021】

本明細書中に記載される方法、例えば、評価および処置の方法は、本明細書中に記載される化合物とともに使用され得る。本明細書中に記載される例示的な化合物としては、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター（PAM）が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、NMDARの負のアロステリックモジュレーター（NAM）である。本明細書中に記載される化合物は、天然に存在するおよび天然に存在しないステロイドおよびステロール（例えば、24（S）-ヒドロキシコレステロール（*hydroxysterol*））も含む。いくつかの実施形態において、その化合物は、オキシステロールである。いくつかの実施形態において、その化合物は、式（I）の化合物に示されているように、C-17側アルキル側鎖（*side alkyl side chain*）を有し、ステロイド骨格の様々な位置に随意的置換を有する3-ヒドロキシステロイドである。いくつかの実施形態において、上記方法は、24（s）-ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める（例えば、増加させる）化合物（例えば、24（s）-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24-ヒドロキシコレステロール7アルファ-ヒドロキシラーゼ（CYP39）を阻害する化合物）または24（s）-ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物（例えば、24（s）-ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール24（S）-ヒドロキシラーゼ（CYP46）を活性化する化合物）とともに使用される。

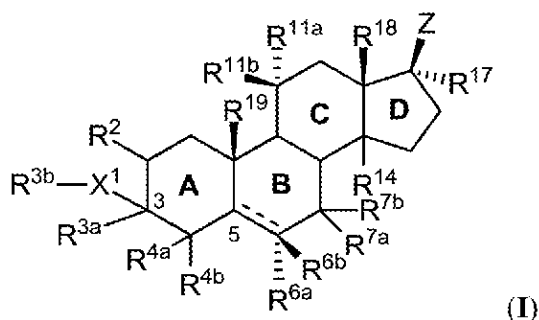
20

30

【0022】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法、例えば、本明細書中に記載される評価または処置の方法において使用される化合物は、式（I）に記載の化合物：

【化1】



40

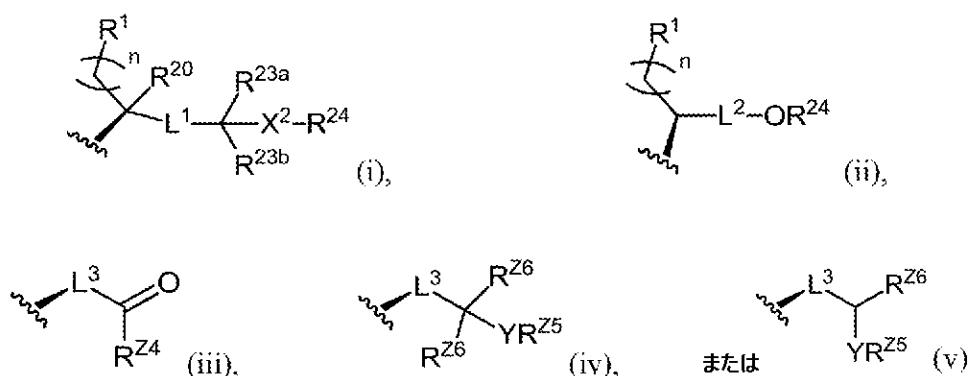
またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせであり；

式中：

Zは、式（i）、（ii）、（iii）、（iv）または（v）の基であり：

50

【化 2】



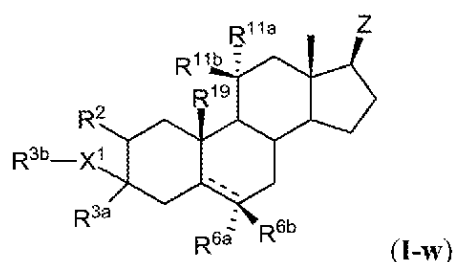
10

L^1 、 L^2 、 L^3 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23a} 、 R^{23b} および R^{24} は、本明細書中で定義されるとおりであり； C^3 位における基 - X^{3b} は、アルファまたはベータである。

【0023】

例えば、ある特定の実施形態において、式 (I) 化合物は、式 (I - w) の化合物：

【化 3】



20

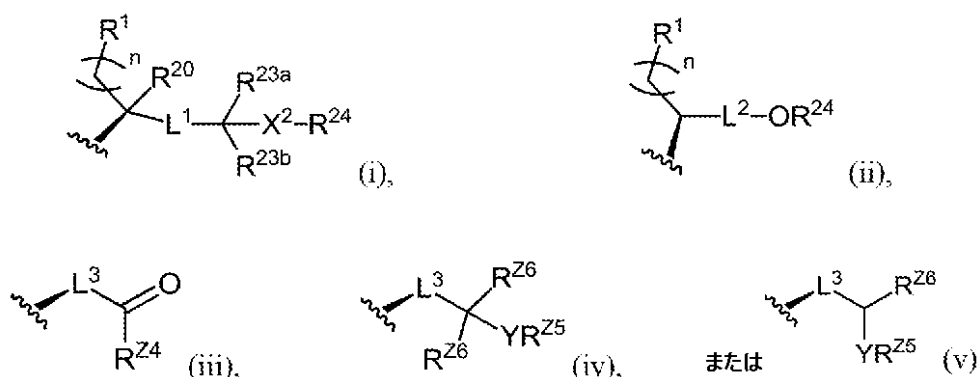
またはその薬学的に許容され得る塩であり；

式中：

Z は、式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v) の基であり；

30

【化 4】



40

L^1 および L^2 は、結合、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換 $C_2 - C_6$ アルケニレン、置換または非置換 $C_2 - C_6$ アルキニレン、置換または非置換ヘテロ $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルケニレンおよび置換または非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルキニレンからなる群より選択され；

L^3 は、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；

50

X^1 および X^2 の各実例は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ であり；
 R^1 は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；
 R^{3b} は、水素であり；
 R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルであり；
 R^2 、 R^{11a} および R^{11b} の各実例は、独立して、水素または $-OR^{B1}$ であり、ここで、 R^{B1} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{11a} および R^{11b} は、一体となって、オキソ ($=O$) 基を形成し；
 R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロまたは置換もしくは非置換アルキルであり、

10

【化 5】

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの一方は存在せず、単結合が存在する場合、 $C5$ における水素は、アルファ位またはベータ位であり；

R^{19} および R^{20} の各実例は、独立して、水素または $-CH_3$ であり；
 R^{23a} および R^{23b} の各実例は、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{23a} および R^{23b} は、共に接続して、置換または非置換 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；

20

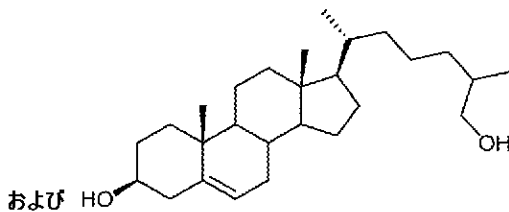
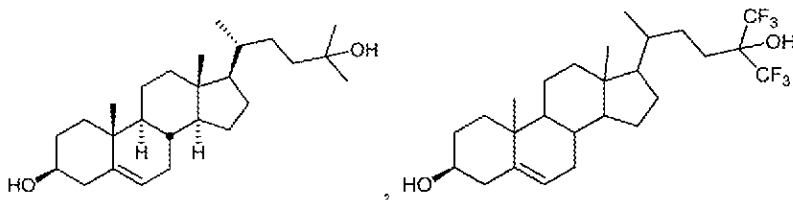
R^{24} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；
 Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Z5}$ であり；
 R^{Z4} は、独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{Z5}$ 、 $-SR^{Z5}$ または $-N(R^{Z5})_2$ であり；
 R^{Z5} の各実例は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；
 R^{Z6} の各実例は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは 2 つの R^{Z6} 基は、接続して、 C_3-6 炭素環を形成し；

下付き文字 n は、0 または 1 であるが；

30

但し、以下の化合物は、明確に除外される：

【化 6】

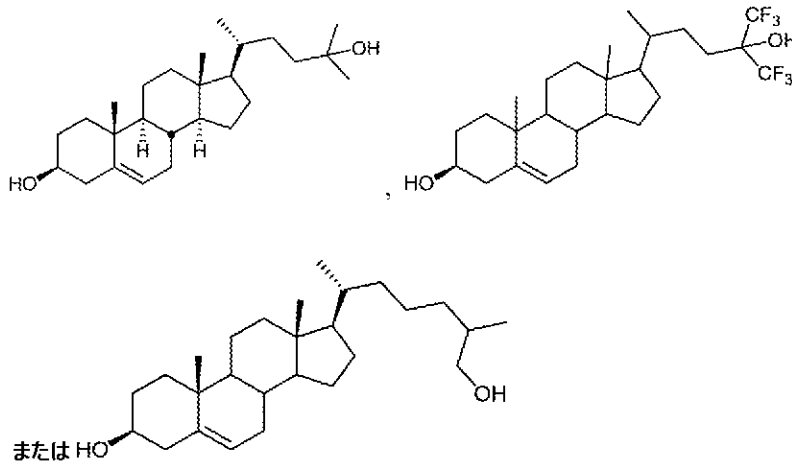


40

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法において使用される化合物は、

50

【化 7】



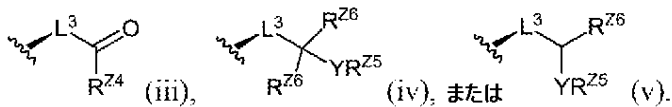
10

である。

【 0 0 2 4】

ある特定の実施形態において、Zは、以下の式の基である：

【化 8】

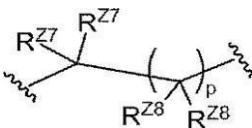


20

【 0 0 2 5】

ある特定の実施形態において、L³は、以下の式の基であり：

【化 9】



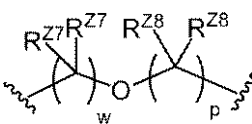
式中、pは、1、2または3であり；R^{Z7}およびR^{Z8}の各実例は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルまたは-O R^{Z5}である。

30

【 0 0 2 6】

ある特定の実施形態において、L³は、以下の式の基であり：

【化 10】



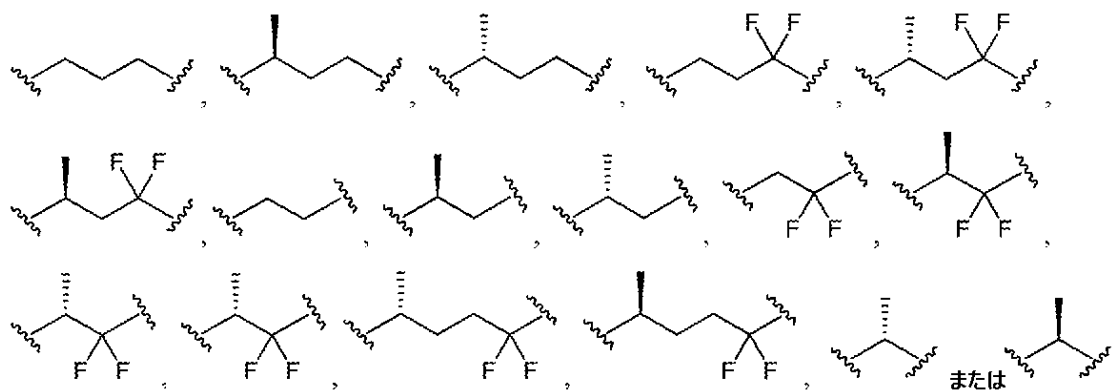
式中、wは、0もしくは1であり、かつpは、1、2もしくは3であるか、またはwは、1であり、かつpは、0、1、2もしくは3であり；R^{Z7}およびR^{Z8}の各実例は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルまたは-O R^{Z5}である。

40

【 0 0 2 7】

ある特定の実施形態において、L³は、以下の式の基である：

【化 1 1】

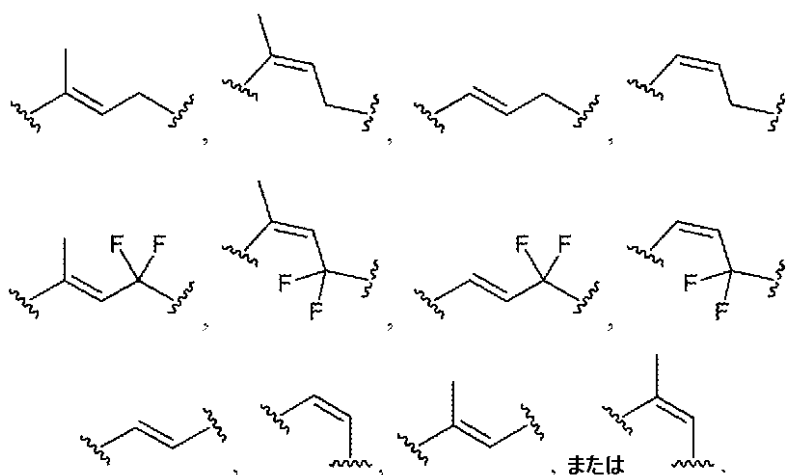


10

【0 0 2 8】

ある特定の実施形態において、 L^3 は、以下の式の基である：

【化 1 2】

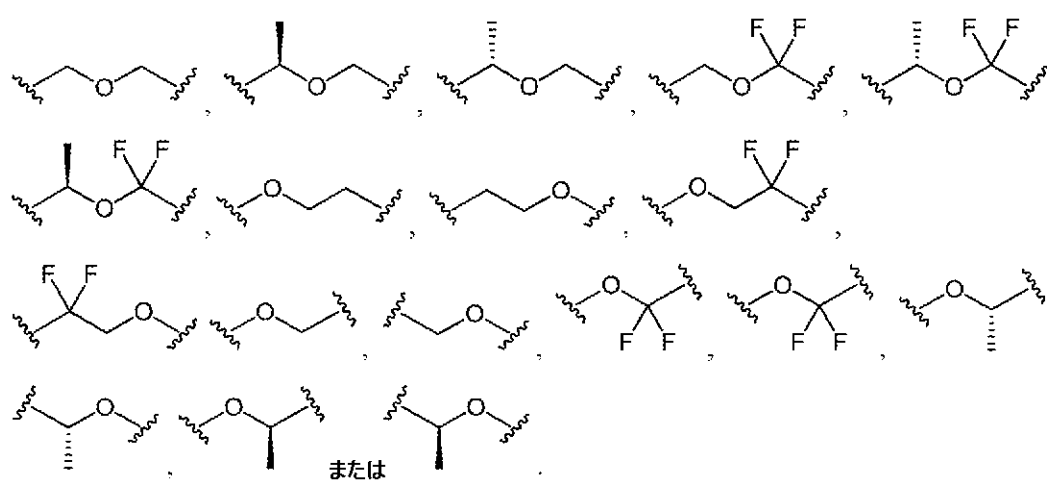


20

【0 0 2 9】

ある特定の実施形態において、 L^3 は、以下の式の基である：

【化 1 3】

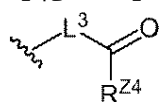


40

【0 0 3 0】

ある特定の実施形態において、 Z は、式

【化 1 4】



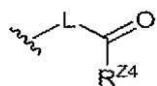
50

である。

【 0 0 3 1 】

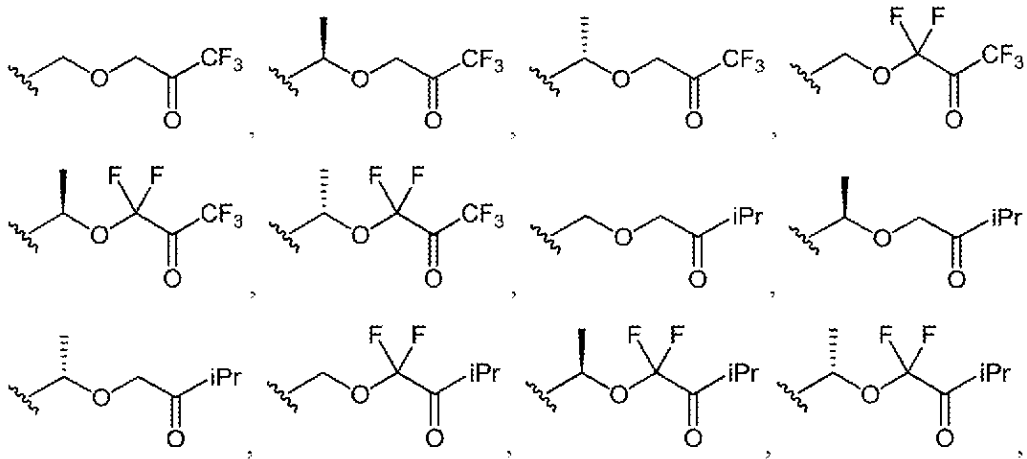
ある特定の実施形態において、基

【 化 1 5 】



は、以下の式である：

【 化 1 6 】



10

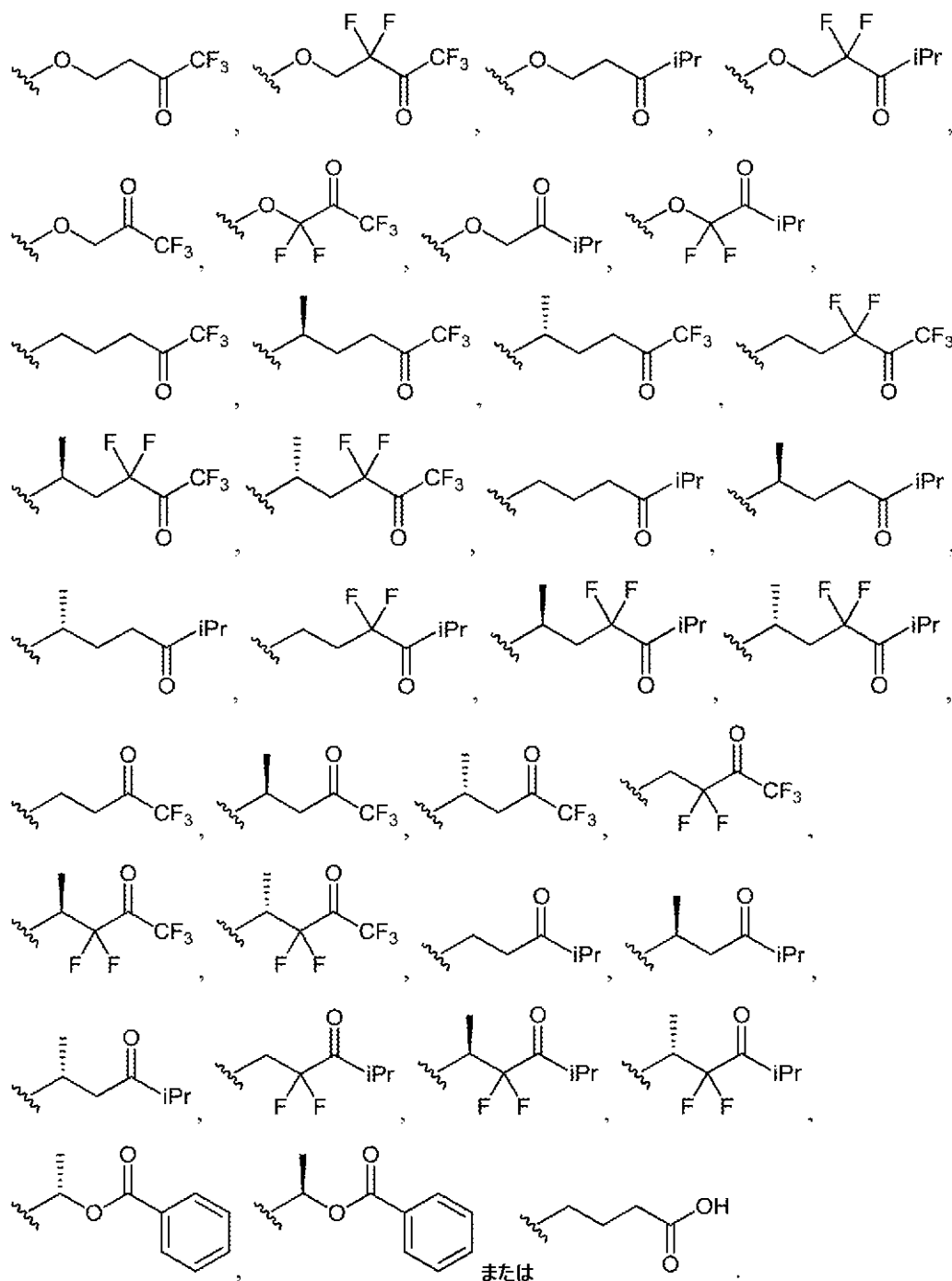
20

30

40

50

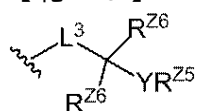
【化 1 7】



【 0 0 3 2】

ある特定の実施形態において、Zは、式

【化 1 8】



である。

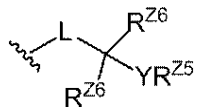
【 0 0 3 3】

ある特定の実施形態において、Yは、 ---O--- であり、 L^3 は、アルキレン基またはヘテロアルキレン基である。

【 0 0 3 4】

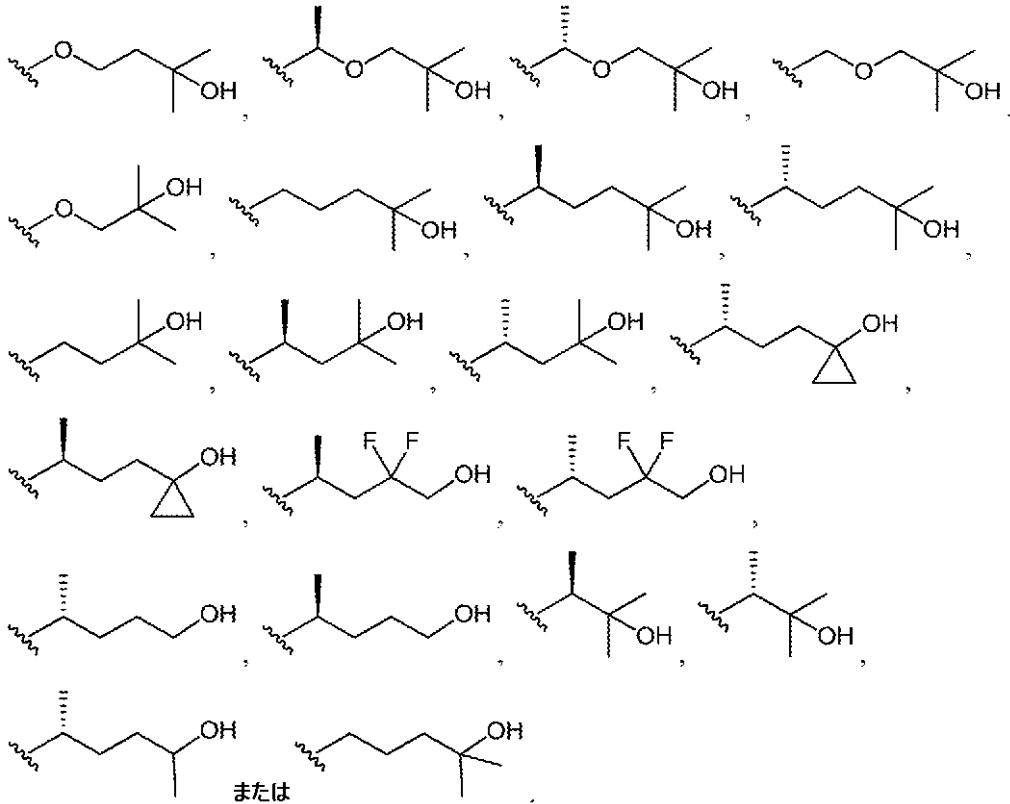
ある特定の実施形態において、基

【化 1 9】



は、以下の式である：

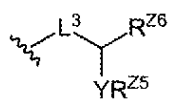
【化 2 0】



【 0 0 3 5】

ある特定の実施形態において、Z は、式

【化 2 1】



である。

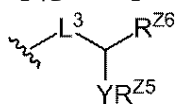
【 0 0 3 6】

ある特定の実施形態において、Y は、- O - であり、L³ は、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。

【 0 0 3 7】

ある特定の実施形態において、基

【化 2 2】



は、以下の式である：

10

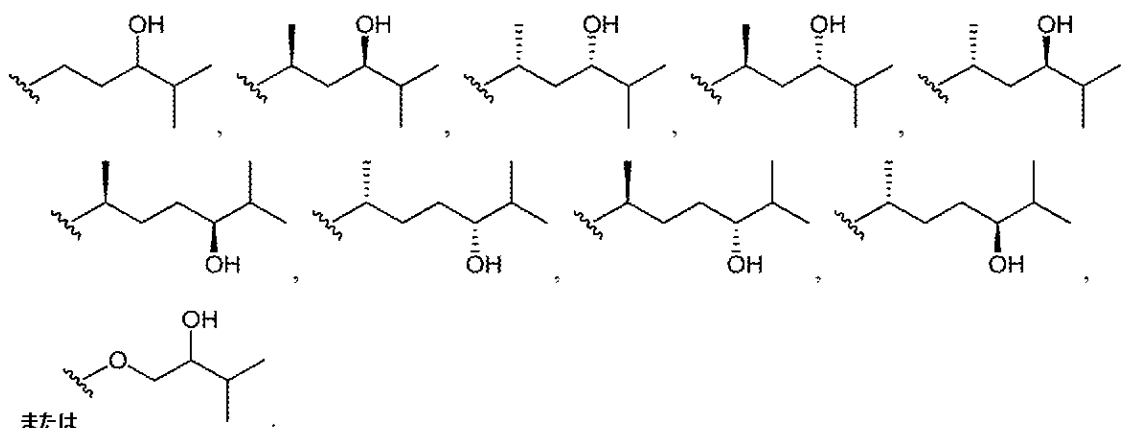
20

30

40

50

【化 2 3】



10

【0038】

ある特定の実施形態において、基 - $X^1 R^{3b}$ は、ベータ位に存在し、 R^{3a} は、アルファ位に存在する。ある特定の実施形態において、 $-X^1 R^{3b}$ は、 $-OH$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ であり、 R^{11a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、一体となって、オキシ基を形成する。ある特定の実施形態において、

20

【化 2 4】

~~~~~

は、単結合を表し、C 5 における水素は、アルファ位に存在する。ある特定の実施形態において、

## 【化 2 5】

~~~~~

30

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。

【0039】

別の態様において、本発明の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

【0040】

ある特定の態様において、本発明の化合物は、NMDA レセプターの負のアロステリックモジュレーター (NAM) として提供されるがゆえに、精神分裂病、うつ病、双極性障害 (I および II)、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害 (PTSD)、自閉症圏障害 (ASD)、気分変調 (軽症うつ病)、社会不安障害、強迫性障害 (OCD)、すべての疼痛症候群および障害、睡眠障害、記憶障害および痴呆 (アルツハイマー病、癲癇および任意の発作性障害を含む)、外傷性脳損傷 (TBI)、脳卒中、嗜癖障害 (オピエート類およびコカインおよびアルコールを含む)、自閉症、ハンチントン病、不眠、パーキンソン病、離脱症候群または耳鳴を含むがこれらに限定されない広範囲の CNS 症状の予防および / または処置に有用である。例えば、1つの態様において、NMDA レセプターの調節の方法が提供され、その方法は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。別の態様において、CNS 活性を調節する方法が提供され、その方法は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。なおも別の態様において、脳の興

40

50

奮性を調節する方法が提供され、その方法は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。

【 0 0 4 1 】

他の目的および利点は、次の詳細な説明、実施例および請求項を考慮に入れることによって、当業者には明らかになるだろう。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

患者、例えば、本明細書中に記載される障害を有する患者を評価するかまたは処置する方法であって、該方法は、

a) 必要に応じて患者サンプルを取得する工程；

b) 対照基準と比較したときの 2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルの変化について、該サンプルの評価を取得する工程および / または該サンプルを評価する工程を含む、方法。

(項目 2)

有効量の、2 4 (S) - ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロールもしくはステロイド、オキシステロール、NMDAR のアゴニストまたは NMDAR の正のアロステリックモジュレーター (PAM) あるいは式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物を (例えば、前記サンプルの前記評価に応答性の) 前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

有効量の、NMDAR のアンタゴニストまたは NMDAR の負のアロステリックモジュレーター (NAM) を (例えば、前記サンプルの前記評価に応答性の) 前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

有効量の、2 4 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める (例えば、増加させる) 化合物 (例えば、2 4 (s) - ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物 (例えば、2 4 - ヒドロキシコレステロール 7 アルファ - ヒドロキシラーゼ (CYP39) を阻害する化合物)) を (例えば、前記サンプルの前記評価に応答性の) 前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

有効量の、2 4 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を減少させる化合物 (例えば、2 4 (s) - ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化させる化合物 (例えば、コレステロール 2 4 (S) - ヒドロキシラーゼ (CYP46) を活性化させる化合物)) を (例えば、前記サンプルの前記評価に応答性の) 前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記方法が、前記患者を処置する工程をさらに含み、該患者は、記憶障害について処置されるか、または学習を改善するために処置される、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記方法が、前記患者を薬物の過量服用について処置する工程をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 2 】

定義

化学的定義

0 具体的な官能基および化学用語の定義を下記でより詳細に説明する。化学元素は、元素周期表、CAS バージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 内表紙に従って特定され、具体的な官能基は、一般に、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに具体的な官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic

10

20

30

40

50

Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0043】

本明細書に記載される化合物は、1つまたはそれを超える不斉中心を含み得、ゆえに、様々な異性形態、例えば、鏡像異性体および/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および1つまたはそれを超える立体異性体に濃縮された混合物をはじめとした立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に公知の方法によって混合物から単離され得るか；または好ましい異性体が、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilensら、Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；およびWilens, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは、様々な異性体の混合物として、本明細書中に記載される化合物をさらに包含する。

【0044】

値の範囲を列挙するとき、それは、その範囲内の各値および部分範囲を包含すると意図される。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅およびC₅₋₆アルキルを包含すると意図される。

【0045】

以下の用語は、下記にそれらとともに提示される意味を有すると意図されており、本発明の説明および意図される範囲の理解に有用である。化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物ならびにそのような化合物および組成物を使用する方法を含み得る本発明を説明する際、以下の用語は、存在する場合、別段示されない限り、以下の意味を有する。本明細書中に記載されるとき、下記に定義される部分のいずれもが、種々の置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義が、下記に示されるようなそれらの範囲内にそのような置換部分を含むと意図されることも理解されるべきである。別段述べられない限り、用語「置換される」は、下記に示されるように定義されるべきである。用語「基」および「ラジカル」は、本明細書中で使用されるとき、相互交換可能であると考えられ得ることが、さらに理解されるべきである。冠詞「a」および「an」は、1つの、または1つより多い(すなわち、少なくとも1つの)、その冠詞の文法上の目的語を指すために本明細書中で使用され得る。例として、「アナログ(analogue)」は、1つのアナログまたは1つより多いアナログを意味する。

【0046】

「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基

のラジカル（「 C_{1-20} アルキル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する（「 C_{1-12} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「 C_{1-10} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 C_{1-9} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 C_{1-8} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 C_{1-7} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（本明細書中で「低級アルキル」とも称される「 C_{1-6} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 C_{1-5} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 C_{1-4} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 C_{1-3} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 C_{1-2} アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1つの炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキル」）。 C_{1-6} アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、*n*-プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、*n*-ブチル（ C_4 ）、*tert*-ブチル（ C_4 ）、*sec*-ブチル（ C_4 ）、*iso*-ブチル（ C_4 ）、*n*-ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、第3級アミル（ C_5 ）および*n*-ヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、*n*-ヘプチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である（「非置換アルキル」）か、または1つもしくはそれを超える置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1つの置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 C_{1-10} アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換 C_{1-10} アルキルである。通常アルキルの省略形としては、Me（ $-CH_3$ ）、Et（ $-CH_2CH_3$ ）、iPr（ $-CH(CH_3)_2$ ）、nPr（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、*n*-Bu（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）またはi-Bu（ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0047】

本明細書中で使用されるとき、「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」とは、それぞれアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基の二価のラジカルのことを指す。炭素の範囲または数が、特定の「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」基に対して提供されるとき、その範囲または数は、直鎖状の二価の炭素鎖における炭素の範囲または数のことを指すと理解される。「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」基は、本明細書中に記載されるような1つまたはそれを超える置換基で置換され得るか、または非置換であり得る。

【0048】

「アルキレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去されたアルキル基のことを指し、それは、置換または非置換であり得る。非置換アルキレン基としては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、ペンチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、ヘキシレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な置換アルキレン基、例えば、1つまたはそれを超えるアルキル（メチル）基で置換されたアルキレン基としては、置換メチレン（ $-CH(CH_3)-$ ）、（ $-C(CH_3)_2-$ ）、置換エチレン（ $-CH(CH_3)CH_2-$ ）、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ ）、置換プロピレン（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ）、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2$

$C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0049】

「アルケニル」とは、2～20個の炭素原子、1つまたはそれを超える炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3または4つの二重結合）を有し、三重結合を有しない直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 C_{2-20} アルケニル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルケニル」）。1つまたはそれを超える炭素-炭素二重結合は、内部に存在し得るか（例えば、2-ブテニル）または末端に存在し得る（例えば、1-ブテニル）。 C_{2-4} アルケニル基の例としては、エテニル（ C_2 ）、1-プロペニル（ C_3 ）、2-プロペニル（ C_3 ）、1-ブテニル（ C_4 ）、2-ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル（ C_4 ）などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} アルケニル基、ならびにペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である（「非置換アルケニル」）かまたは1つもしくはそれを超える置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1つの置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 C_{2-10} アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0050】

「アルケニレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去されたアルケニル基のことを指し、それは、置換または非置換であり得る。例示的な非置換の二価のアルケニレン基としては、エテニレン（ $-CH=CH-$ ）およびプロペニレン（例えば、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ ）が挙げられるがこれらに限定されない。例示的な置換アルケニレン基、例えば、1つまたはそれを超えるアルキル（メチル）基で置換されたアルケニレン基としては、置換エチレン（ $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ ）、置換プロピレン（例えば、 $-C(CH_3)=CHCH_2-$ 、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH=CHCH(CH_3)-$ 、 $-CH=CHC(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)-$ ）などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0051】

「アルキニル」とは、2～20個の炭素原子、1つまたはそれを超える炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3または4つの三重結合）および必要に応じて1つまたはそれを超える二重結合（例えば、1、2、3または4つの二重結合）を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル（「 C_{2-20} アルキニル」）のことを指す。1つまたはそれを超える三重結合および1つまたはそれを超える二重結合を有するアルキニル基は、「エン-イエン」基とも称される。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アル

キニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂₋₉アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂₋₈アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂₋₇アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂₋₆アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂₋₅アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂₋₄アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂₋₃アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つまたはそれを超える炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得るか（例えば、2-ブチニル）または末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。C₂₋₄アルキニル基の例としては、エチニル（C₂）、1-プロピニル（C₃）、2-プロピニル（C₃）、1-ブチニル（C₄）、2-ブチニル（C₄）などが挙げられるがこれらに限定されない。C₂₋₆アルケニル基の例としては、上述のC₂₋₄アルキニル基、ならびにペンチニル（C₅）、ヘキシニル（C₆）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（C₇）、オクチニル（C₈）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である（「非置換アルキニル」）か、または1つもしくはそれを超える置換基；例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1つの置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換C₂₋₁₀アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換C₂₋₁₀アルキニルである。

【0052】

「アルキニレン」とは、二価のラジカルを提供するように2つの水素が除去された直鎖のアルキニル基のことを指し、それは、置換または非置換であり得る。例示的な二価のアルキニレン基としては、置換または非置換エチニレン、置換または非置換プロピニレンなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0053】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書中で使用されるとき、親鎖の中に1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3または4つの）ヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をさらに含む本明細書中で定義されるようなアルキル基のことを指し、ここで、その1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、親炭素鎖の中の隣接する炭素原子間に挿入されており、かつ/または1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、炭素原子と親分子との間、すなわち、接着点の間に挿入されている。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1～10個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₁₀アルキル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₉アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₈アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₇アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1、2または3個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₁₋₆アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₅アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₄アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₃アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1つのヘテ

10

20

30

40

50

口原子を有する飽和基（「ヘテロC₁₋₂アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₂₋₆アルキル」）である。別段特定されない限り、ヘテロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキル」）か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。

【0054】

用語「ヘテロアルケニル」は、本明細書中で使用されるとき、1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3または4つの）ヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をさらに含む本明細書中で定義されるようなアルケニル基のことを指し、ここで、その1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、親炭素鎖の中の隣接する炭素原子間に挿入されており、かつ/または1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、炭素原子と親分子との間、すなわち、接着点の間に挿入されている。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₂₋₁₀アルケニル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₉アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₈アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₇アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1、2または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₅アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₄アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1つのヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₃アルケニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルケニル」）。別段特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルケニル」）か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロC₂₋₁₀アルケニルである。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC₂₋₁₀アルケニルである。

【0055】

用語「ヘテロアルキニル」は、本明細書中で使用されるとき、1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3または4つの）ヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をさらに含む本明細書中で定義されるようなアルキニル基のことを指し、ここで、その1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、親炭素鎖の中の隣接する炭素原子間に挿入されており、かつ/または1つもしくはそれを超えるヘテロ原子は、炭素原子と親分子との間、すなわち、接着点の間に挿入されている。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基とは、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC₂₋₁₀アルキニル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～9個の炭素原子、少な

10

20

30

40

50

くとも1つの三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₉アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₈アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1、2、3または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₇アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1、2または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₅アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₄アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1つのヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₃アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。別段特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキニル」）か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。

【0056】

本明細書中で使用されるとき、「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」および「ヘテロアルキニレン」とは、それぞれアルキル、アルケニル、アルキニル基、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニル基の二価のラジカルのことを指す。炭素の範囲または数が、特定の「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」または「ヘテロアルキニレン」基に対して提供されるとき、その範囲または数は、直鎖状の二価の炭素鎖における炭素の範囲または数のことを指すと理解される。「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」および「ヘテロアルキニレン」基は、本明細書中に記載されるような1つもしくはそれを超える置換基で置換され得るか、または非置換であり得る。

【0057】

「アリール」とは、芳香環系として提供される6～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の4n+2芳香環系（例えば、環状に並んだ状態で共有される6、10または14個の電子を有する）のラジカル（「C₆₋₁₄アリール」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」；例えば、ナフチル、例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つまたはそれを超えるカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と融合した環系も含み、ここで、そのラジカルまたは接合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、アリール環系の中の炭素原子の数を引き続き指摘する。典型的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイ

アデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレンおよびトリナフタレンから得られる基が挙げられるがこれらに限定されない。特に、アリール基には、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが含まれる。別段特定されない限り、アリール基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である（「非置換アリール」）か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 C_{6-14} アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 C_{6-14} アリールである。

【0058】

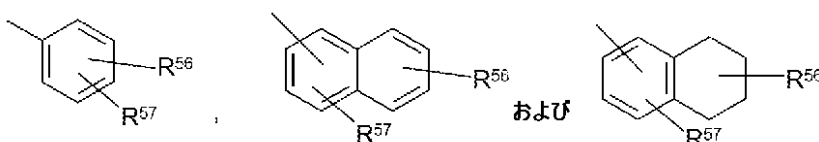
ある特定の実施形態において、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシおよびアミノから選択される基のうちの1つまたはそれを超える基で置換されるアリール基。

10

【0059】

代表的な置換アリールの例としては、以下

【化26】



が挙げられ、式中、 R^{56} および R^{57} のうちの1つは、水素であり得、 R^{56} および R^{57} のうちの少なくとも1つは、各々独立して、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 S -アルキル、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、 S アリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択されるか；または R^{56} および R^{57} は、接続して、5 ~ 8 個の原子、 N 、 O もしくは S の群から選択される1つもしくはそれを超えるヘテロ原子を必要に応じて含む環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 R^{60} および R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、置換 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

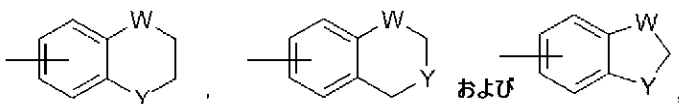
20

30

【0060】

融合したヘテロシクリル基を有する他の代表的なアリール基としては、以下

【化27】



が挙げられ：式中、各 W は、 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、 O および S から選択され；各 Y は、カルボニル、 NR^{66} 、 O および S から選択され； R^{66} は、独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

40

【0061】

「融合したアリール」とは、その環炭素のうちの2つを第2のアリール環もしくはヘテロアリール環またはカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環と共通して有するアリールのことを指す。

【0062】

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

50

るアルキル基のことを指す。

【0063】

「ヘテロアリール」とは、芳香環系として提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の単環式または二環式の $4n+2$ 芳香環系（例えば、環状に並んだ状態で共有される6または10個の電子を有する）のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。1つまたはそれを超える窒素原子を含むヘテロアリール基では、接着点は、結合価が許容するとき、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に1つまたはそれを超えるヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」には、上で定義されたようなヘテロアリール環が1つまたはそれを超えるカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と融合された環系が含まれ、ここで、その接着点は、ヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、ヘテロアリール環系の環メンバーの数を引き続き指摘する。「ヘテロアリール」には、上で定義されたようなヘテロアリール環が1つまたはそれを超えるアリール基と融合した環系も含まれ、ここで、その接着点は、アリール環上またはヘテロアリール環上に存在し、そのような場合、環メンバーの数は、融合された（アリール/ヘテロアリール）環系の中の環メンバーの数を指摘する。一方の環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）、接着点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）上に存在し得る。

【0064】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系として提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系として提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系として提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。別段特定されない限り、ヘテロアリール基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0065】

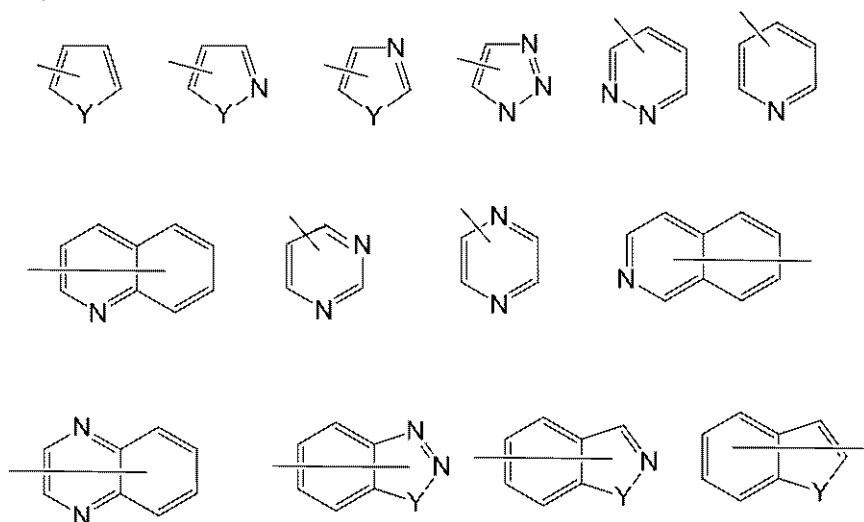
1つのヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニルおよびチオフエニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるがこれに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるがこれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール

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

【0066】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下：

【化28】



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

【0067】

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

【0068】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に3 ~ 10個の環炭素原子（「C₃ - C₁₀カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族の環式の炭化水素基のラジカルのことを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 8個の環炭素原子を有する（「C₃ - C₈カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 6個の環炭素原子を有する（「C₃ - C₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 ~ 6個の環炭素原子を有する（「C₃ - C₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5 ~ 10個の環炭素原子を有する（「C₅ - C₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃ - C₆カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC₃ - C₈カルボシクリル

ル基としては、上述の $C_3 - 6$ カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル(C_7)、シクロヘプテニル(C_7)、シクロヘプタジエニル(C_7)、シクロヘプタトリエニル(C_7)、シクロオクチル(C_8)、シクロオクテニル(C_8)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C_7)、ビシクロ[2.2.2]オクタニル(C_8)などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な $C_3 - 10$ カルボシクリル基としては、上述の $C_3 - 8$ カルボシクリル基、ならびにシクロノニル(C_9)、シクロノネニル(C_9)、シクロデシル(C_{10})、シクロデセニル(C_{10})、オクタヒドロ-1H-インデニル(C_9)、デカヒドロナフタレニル(C_{10})、スピロ[4.5]デカニル(C_{10})などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証するように、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式である(「単環式カルボシクリル」)か、または融合された環系、架橋された環系もしくはスピロ環系(例えば、二環式系)を含み(「二環式カルボシクリル」)、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が、1つまたはそれを超えるアリール基またはヘテロアリール基と融合している環系も含み、ここで、接着点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、炭素環系の中の炭素の数を引き続き指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である(「非置換カルボシクリル」)か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される(「置換カルボシクリル」)。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換 $C_3 - 10$ カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 $C_3 - 10$ カルボシクリルである。

【0069】

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

【0070】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する3~10員の非芳香環系のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される(「3~10員ヘテロシクリル」)。1つまたはそれを超える窒素原子を含むヘテロシクリル基において、接着点は、結合価が許容するとき、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式であり得る(「単環式ヘテロシクリル」)か、または融合された環系、架橋された環系もしくはスピロ環系、例えば、二環式系であり得る(「二環式ヘテロシクリル」)、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に1つまたはそれを超えるヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」には、上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つまたはそれを超えるカルボシクリル基と融合された環系(ここで、接着点は、カルボシクリル環上もしくはヘテロシクリル

環上に存在する) または上で定義されたようなヘテロシクリル環が1つまたはそれを超えるアリール基もしくはヘテロアリール基と融合された環系(ここで、接着点は、ヘテロシクリル環上に存在する) も含まれ、そのような場合、環メンバーの数は、ヘテロシクリル環系の中の環メンバーの数を引き続き指摘する。別段特定されない限り、ヘテロシクリルの各実例は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、非置換である(「非置換ヘテロシクリル」) か、または1つもしくはそれを超える置換基で置換される(「置換ヘテロシクリル」)。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3~10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3~10員ヘテロシクリルである。

【0071】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~10員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~8員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~6員の芳香環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態において、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1つの環ヘテロ原子を有する。

【0072】

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

10

20

30

40

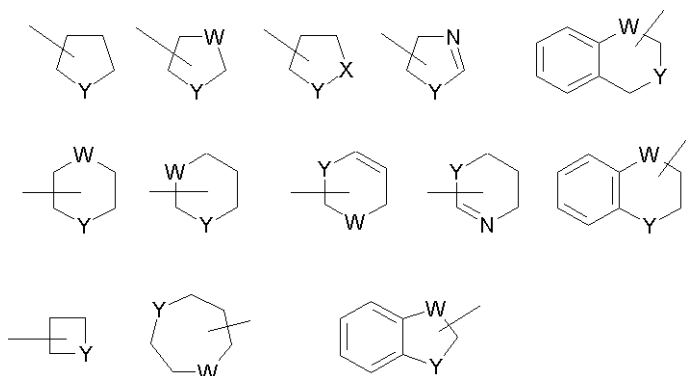
50

これらに限定されない。

【 0 0 7 3 】

ヘテロシクリル基の特定の例が、以下の例証的な例：

【 化 2 9 】



10

に示され、式中、各Wは、 $CR^{6,7}$ 、 $C(R^{6,7})_2$ 、 $NR^{6,7}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、 $NR^{6,7}$ 、OおよびSから選択され； $R^{6,7}$ は、独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールである。これらのヘテロシクリル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル（カルバモイルまたはアミド）、アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオール、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アリール、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)-$ アリール、 $-S(O)_2-$ アルキルおよび $-S(O)_2-$ アリールからなる群より選択される1つまたはそれを超える基で必要に応じて置換され得る。置換基は、例えば、ラクタム誘導体および尿素誘導体を提供する、カルボニルまたはチオカルボニルを含む。

20

【 0 0 7 4 】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を説明するために使用されるとき、その化合物または基における1つまたはそれを超える炭素原子が、窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子によって置き換えられていることを意味する。ヘテロは、1～5個、特に1～3個のヘテロ原子を有する、アルキルなどの上に記載されたヒドロカルビル基のいずれかに適用され得る（例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリール、例えば、ヘテロアリール、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなど）。

30

【 0 0 7 5 】

「アシル」とは、ラジカル $-C(O)R^{2,0}$ のことを指し、ここで、 $R^{2,0}$ は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換（*unsubstituted*）アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 $R^{2,0}$ が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（ $-CHO$ ）、アセチル（ $-C(=O)CH_3$ ）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（ $-C(=O)Ph$ ）、ベンジルカルボニル（ $-C(=O)CH_2Ph$ ）、 $-C(O)-C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （ $C_6 - C_{10}$ アリール）、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （5～10員ヘテロアリール）、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （ $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル）および $-C(O)-(CH_2)_t$ （4～10員ヘテロシクリル）（ここで、 t は、0～4の整数である）が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、 $R^{2,1}$ は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ アルキル；あるいは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C

40

50

6 - C₁₀アリール、アリールアルキル、5 ~ 10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換C₁ - C₄アルキル、ハロ、非置換C₁ - C₄アルコキシ、非置換C₁ - C₄ハロアルキル、非置換C₁ - C₄ヒドロキシアルキルもしくは非置換C₁ - C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換される。

【0076】

「アシルアミノ」とは、ラジカル - NR²²C(O)R²³のことを指し、ここで、R²²およびR²³の各実例は、独立して、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいはR²²は、アミノ保護基である。例示的な「アシルアミノ」基としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチル - カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノおよびベンジルカルボニルアミノが挙げられるがこれらに限定されない。特定の例示的な「アシルアミノ」基は、- NR²⁴C(O) - C₁ - C₈アルキル、- NR²⁴C(O) - (CH₂)_t (C₆ - C₁₀アリール)、- NR²⁴C(O) - (CH₂)_t (5 ~ 10員ヘテロアリール)、- NR²⁴C(O) - (CH₂)_t (C₃ - C₁₀シクロアルキル) および - NR²⁴C(O) - (CH₂)_t (4 ~ 10員ヘテロシクリル) (ここで、tは、0 ~ 4の整数である) であり、各R²⁴は、独立して、HまたはC₁ - C₈アルキルを表す。ある特定の実施形態において、R²⁵は、H、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁ - C₈アルキル；C₃ - C₁₀シクロアルキル、4 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₀アリール、アリールアルキル、5 ~ 10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換C₁ - C₄アルキル、ハロ、非置換C₁ - C₄アルコキシ、非置換C₁ - C₄ハロアルキル、非置換C₁ - C₄ヒドロキシアルキルもしくは非置換C₁ - C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換され；R²⁶は、H、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁ - C₈アルキル；C₃ - C₁₀シクロアルキル、4 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₀アリール、アリールアルキル、5 ~ 10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換C₁ - C₄アルキル、ハロ、非置換C₁ - C₄アルコキシ、非置換C₁ - C₄ハロアルキル、非置換C₁ - C₄ヒドロキシアルキルもしくは非置換C₁ - C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されるが；但し、R²⁵およびR²⁶の少なくとも1つは、H以外である。

【0077】

「アシルオキシ」とは、ラジカル - OC(O)R²⁷のことを指し、ここで、R²⁷は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。代表的な例としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイルおよびベンジルカルボニルが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、R²⁸は、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁ - C₈アルキル；C₃ - C₁₀シクロアルキル、4 ~ 10員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₀アリール、アリールアルキル、5 ~ 10員ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらの各々は、非置換C₁ - C₄アルキル、ハロ、非置換C₁ - C₄アルコキシ、非置換C₁ - C₄ハロアルキル、非置換C₁ - C₄ヒドロキシアルキルもしくは非置換C₁ - C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換される。

【0078】

「アルコキシ」とは、基 - OR²⁹のことを指し、ここで、R²⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特定のアルコキシ基は、メト

キシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシおよび1,2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、1~6個の炭素原子を有するアルコキシである。さらなる特定のアルコキシ基は、1~4個の炭素原子を有する。

【0079】

ある特定の実施形態において、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 C_6-C_{10} アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 C_3-C_{10} シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、ハロゲン、5~10員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群より選択される1つまたはそれを超える置換基、例えば、1~5個の置換基、特に、1~3個の置換基、特に、1つの置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、 $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}アリール)$ 、 $-O-(CH_2)_t(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}シクロアルキル)$ および $-O-(CH_2)_t(4~10員ヘテロシクリル)$ (ここで、*t*は、0~4の整数である)が挙げられるが、これらに限定されず、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それら自体が、非置換 C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換 C_1-C_4 アルコキシ、非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、非置換 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換され得る。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CH_2OH$ および $-OCH_2CH_2NMe_2$ である。

【0080】

「アミノ」とは、ラジカル-NH₂のことを指す。

【0081】

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基のことを指し、ここで、 R^{38} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、 R^{38} の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、各 R^{38} は、独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 アルケニル、 C_3-C_8 アルキニル、 C_6-C_{10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクリルもしくは C_3-C_{10} シクロアルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換された C_1-C_8 アルキル；ハロもしくはヒドロキシで置換された C_3-C_8 アルケニル；ハロもしくはヒドロキシで置換された C_3-C_8 アルキニル、または $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}アリール)$ 、 $-(CH_2)_t(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}シクロアルキル)$ もしくは $-(CH_2)_t(4~10員ヘテロシクリル)$ (ここで、*t*は、0~8の整数である)から選択され、それらの各々は、非置換 C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換 C_1-C_4 アルコキシ、非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、非置換 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換されるか；あるいは両方の R^{38} 基が接続して、アルキレン基を形成する。

【0082】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{39}-C_1-C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6-C_{10}アリール)$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3-C_{10}シクロアルキル)$ および $-NR^{39}-(CH_2)_t(4~10員ヘテロシクリル)$ (ここで、*t*は、0~4、例えば、1または2の整数である)が挙げられるが、これらに限定されず、各 R^{39} は、独立して、Hまたは C_1-C_8 アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それら自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシによって置換され得；存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それら自体が、非置換

C₁ - C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ - C₄ アルコキシ、非置換 C₁ - C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ - C₄ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C₁ - C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換され得る。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記に定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノの基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0083】

「アジド」とは、ラジカル - N₃ のことを指す。

【0084】

「カルバモイル」または「アミド」とは、ラジカル - C(O)NH₂ のことを指す。

【0085】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、ラジカル - C(O)N(R⁶²)₂ のことを指し、ここで、各 R⁶² は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、R⁶² の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、R⁶² は、H、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換された C₁ - C₈ アルキル；または C₃ - C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくはヘテロアラルキルから選択され、それらの各々は、非置換 C₁ - C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ - C₄ アルコキシ、非置換 C₁ - C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ - C₄ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C₁ - C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換されるが；但し、少なくとも1つの R⁶² は、H 以外である。

【0086】

例示的な「置換カルバモイル」基としては、-C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈ アルキル、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ アリール)、-C(O)N⁶⁴-(CH₂)_t(5 ~ 10 員ヘテロアリール)、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ シクロアルキル)および -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(4 ~ 10 員ヘテロシクリル)（ここで、t は、0 ~ 4 の整数である）が挙げられるが、これらに限定されず、各 R⁶⁴ は、独立して、H または C₁ - C₈ アルキルを表し、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それら自体が、非置換 C₁ - C₄ アルキル、ハロ、非置換 C₁ - C₄ アルコキシ、非置換 C₁ - C₄ ハロアルキル、非置換 C₁ - C₄ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 C₁ - C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換され得る。

【0087】

「カルボキシ」とは、ラジカル - C(O)OH のことを指す。

【0088】

「シアノ」とは、ラジカル - CN のことを指す。

【0089】

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

【0090】

「ヒドロキシ」とは、ラジカル - OH のことを指す。

【0091】

「ニトロ」とは、ラジカル - NO₂ のことを指す。

【0092】

10

20

30

40

50

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

【0093】

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

10

【0094】

「シクロアルケニル」とは、3～10個の炭素原子を有し、単一の環式環または複数の縮合環（融合された環系および架橋された環系を含む）を有し、少なくとも1つ、特に1～2個のオレフィン不飽和の部位を有する、置換または非置換カルボシクリル基のことを指す。そのようなシクロアルケニル基は、例として、単環構造（例えば、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなど）を含む。

【0095】

「融合したシクロアルケニル」とは、その環炭素原子のうちの2つを第2の脂肪族環または芳香環と共通して有し、シクロアルケニル環に芳香族性を付与するように配置されたオレフィン不飽和を有するシクロアルケニルのことを指す。

20

【0096】

「エテニル」とは、置換または非置換 - (C = C) - のことを指す。

【0097】

「エチレン」とは、置換または非置換 - (C - C) - のことを指す。

【0098】

「エチニル」とは、- (C ≡ C) - のことを指す。

【0099】

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

30

【0100】

「チオケト」とは、基 = S のことを指す。

【0101】

本明細書中で定義されるような、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、必要に応じて置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリールまたは「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、用語「置換される」は、用語「必要に応じて」が前に付くかまたは付かないかに関係なく、ある基（例えば、炭素原子または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容できる置換基、例えば、置換の際に、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応などによって変換を自発的に起こさない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段示されない限り、「置換」基は、その基の1つまたはそれを超える置換可能な位置に置換基を有

40

50

し、任意の所与の構造における1つより多い位置が置換されるとき、その置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。用語「置換される」は、安定した化合物の形成をもたらす本明細書中に記載される置換基のいずれかの、許容できる有機化合物の置換基のすべてによる置換を含むと企図される。本発明は、安定した化合物に到達するためにそのような組み合わせのいずれかおよびすべてを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の結合価を満たし、安定した部分の形成をもたらす、水素置換基および/または本明細書中に記載されるような任意の好適な置換基を有し得る。

【0102】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SCC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SCC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SCC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換されるか；または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ もしくは $=NOR^{cc}$ で置き換えられ； R^{aa} の各実例は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^{aa} 基は、接続して、3～14員ヘテロシクリル環もしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され； R^{bb} の各実例は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル

10

20

30

40

50

ル、 C_3-10 カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 C_6-14 アリールおよび
 $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^{bb} 基は、接続して、 $3\sim$
 14 員ヘテロシクリル環もしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、アルキ
 ル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロ
 アリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；
 R^{cc} の各実例は、独立して、水素、 C_1-10 アルキル、 C_1-10 ペルハロアルキル
 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニル、 C_3-10 カルボシクリル、 $3\sim 14$
 員ヘテロシクリル、 C_6-14 アリールおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択される
 か、または2つの R^{cc} 基は、接続して、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5\sim 14$
 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシク
 リル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2
 、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；

10

R^{dd} の各実例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-S$
 O_3H 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})$
 3^+X^- 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)$
 R^{ee} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C$
 $(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$
 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})$
 OR^{ee} 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})$
 $N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})$
 $N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$
 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、
 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=$
 $S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})$
 $_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_1-6 アルキル
 C_1-6 ペルハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-10 カ
 ルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 C_6-10 アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリ
 ールから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテ
 ロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4も
 しくは5個の R^{gg} 基で置換されるか、または2つのジェミナル R^{dd} 置換基は、一体と
 なって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；

20

30

R^{ee} の各実例は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ペルハロアルキル、 C_2-6
 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-10 カルボシクリル、 C_6-10 アリール、 3
 ~ 10 員ヘテロシクリルおよび $3\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキ
 ル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロ
 アリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{gg} 基で置換され；
 R^{ff} の各実例は、独立して、水素、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ペルハロアルキル、 C
 $2-6$ アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-10 カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロ
 シクリル、 C_6-10 アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるか、また
 は2つの R^{ff} 基は、接続して、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5\sim 14$ 員ヘテロ
 アリール環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘ
 テロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4
 または5個の R^{gg} 基で置換され；

40

R^{gg} の各実例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-S$
 O_3H 、 $-OH$ 、 $-OC_1-6$ アルキル、 $-ON(C_1-6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-$
 6 アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-6$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1-6$ アルキル) $_2^+$
 X^- 、 $-NH_2(C_1-6$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1-6$ アルキ
 ル)(C_1-6 アルキル)、 $-N(OH)(C_1-6$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-S$
 H 、 $-SC_1-6$ アルキル、 $-SS(C_1-6$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1-6$ アル
 キル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-6$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1-6$ アルキ

50

ル)、 $-OCO_2(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(=NH)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-SO_2OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OSO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-SOC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-Si(C_1-6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1-6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=S)NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-SC(=S)SC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-P(=O)_2(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-6 \text{ ペルハロアルキル}$ 、 $C_2-6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-10 \text{ カルボシクリル}$ 、 $C_6-10 \text{ アリール}$ 、 $3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール}$ であるか；または2つのジェミナル R^g 置換基は、一体となって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；ここで、 X^- は、対イオンである。

【0103】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第4級アミノ基と会合した負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸など）およびカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコレール酸など）が挙げられる。

【0104】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、窒素原子には、第1級、第2級、第3級および第4級窒素原子が含まれる。例示的な窒素原子置換基 (substituents) としては、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1-10 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-10 \text{ ペルハロアルキル}$ 、 $C_2-10 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-10 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3-10 \text{ カルボシクリル}$ 、 $3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $C_6-14 \text{ アリール}$ および $5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール}$ が挙げられるがこれらに限定されないか、または窒素原子に付着された2つの R^{cc} 基は、接続して、 $3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 環もしくは $5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール}$ 環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されたとおりである。

【0105】

ある特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（本明細書中で窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび5～14員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、本明細書中で定義されるとおりである。アミノ保護基は、当該分野で周知であり、アミノ保護基には、Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999（参照により本明細書中に援用される）に詳細に記載されているものが含まれる。

【0106】

例えば、アミド基などのアミノ保護基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド(nitrophenylacetamide)、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミドおよびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるがこれらに限定されない。

【0107】

カルバメート基などのアミノ保護基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート(ethyl carbamate)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバメート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t-ブチルカルバメート(BOC)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート(Ipao)、シンナミルカルバメート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート(Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペ

リジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p - メトキシベンジルカルバメート (M o z)、p - ニトロベンジル (n i t o b e n z y l) カルバメート、p - ブロモベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2, 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - (p - トルエンスルホニル) エチルカルバメート、[2 - (1, 3 - ジチアニル)] メチルカルバメート (D m o c)、4 - メチルチオフェニルカルバメート (M t p c)、2, 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート (B m p c)、2 - ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバメート、5 - ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m - ニトロフェニルカルバメート、3, 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル (o - ニトロフェニル) メチルカルバメート、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2 - ジメトキシアシルピニルカルバメート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド) ベンジルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド) プロピルカルバメート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ (2 - ピリジル) メチルカルバメート、2 - フラニルメチルカルバメート、2 - ヨードエチルカルバメート、イソボルニル (i s o b o r y n l) カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロヘキシルカルバメート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバメート、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバメート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバメートおよび 2, 4, 6 - トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるがこれらに限定されない。

【0108】

スルホンアミド基などのアミノ保護基 (例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$) としては、p - トルエンスルホンアミド (T s)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t r)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e)、2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t e)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4', 8' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホンアミド (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミドおよびフェナシルスルホンアミドが挙げられるがこれらに限定されない。

【0109】

他のアミノ保護基としては、フェノチアジニル - (10) - アシル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N' - フェニルアミノチオアシル誘導体、N -

10

20

30

40

50

ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E)、5 - 置換 1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (S E M)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロオリン - 3 - イル) アミン、第四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (T r)、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (M M T r)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (P h F)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (F c m)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] メチレンアミン、N - (N', N' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタアシルクロム - またはタングステン) アシル] アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (D p p)、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t)、ジフェニルチオホスフィンアミド (P p t)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (N p y s) が挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

【 0 1 1 0 】

ある特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基 (ヒドロキシル保護基とも称される) である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^c)_2$ 、 $-P(R^c)_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^c)_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^c は、本明細書中で定義されるとおりである。酸素保護基は、当該分野で周知であり、それらには、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (参照により本明細書中に援用される) に詳細に記載されているものが含まれる。

40

【 0 1 1 1 】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t - ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル) メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p - メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4 - メトキシフェノキシ) メチル (p - AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル

50

、 2 - メトキシエトキシメチル (MEM)、 2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、 ビス (2 - クロロエトキシ) メチル、 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル (SEMO R)、 テトラヒドロピラニル (THP)、 3 - プロモテトラヒドロピラニル、 テトラヒドロチオピラニル、 1 - メトキシシクロヘキシル、 4 - メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、 4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、 4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S - ジオキシド、 1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル) フェニル] - 4 - メトキシピペリジン - 4 - イル (CTMP)、 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル、 テトラヒドロフラニル、 テトラヒドロチオフラニル、 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 7, 8, 8 - トリメチル - 4, 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、 1 - エトキシエチル、 1 - (2 - クロロエトキシ) エチル、 1 - メチル - 1 - メトキシエチル、 1 - メチル - 1 - ベンジルオキシエチル、 1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、 2, 2, 2 - トリクロロエチル、 2 - トリメチルシリルエチル、 2 - (フェニルセレニル) エチル、 t - ブチル、 アリル、 p - クロロフェニル、 p - メトキシフェニル、 2, 4 - ジニトロフェニル、 ベンジル (Bn)、 p - メトキシベンジル、 3, 4 - ジメトキシベンジル、 o - ニトロベンジル、 p - ニトロベンジル、 p - ハロベンジル、 2, 6 - ジクロロベンジル、 p - シアノベンジル、 p - フェニルベンジル、 2 - ピコリル、 4 - ピコリル、 3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキシド、 ジフェニルメチル、 p, p' - ジニトロベンズヒドリル、 5 - ジベンゾスベリル、 トリフェニルメチル、 - ナフチルジフェニルメチル、 p - メトキシフェニルジフェニルメチル、 ジ (p - メトキシフェニル) フェニルメチル、 トリ (p - メトキシフェニル) メチル、 4 - (4' - プロモフェナシルオキシフェニル) ジフェニルメチル、 4, 4', 4'' - トリス (4, 5 - ジクロロフタルイミドフェニル) メチル、 4, 4', 4'' - トリス (レブリノイルオキシフェニル) メチル、 4, 4', 4'' - トリス (ベンゾイルオキシフェニル) メチル、 3 - (イミダゾール - 1 - イル) ビス (4', 4'' - ジメトキシフェニル) メチル、 1, 1 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、 9 - アントリル、 9 - (9 - フェニル) キサンテニル、 9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ) アントリル、 1, 3 - ベンゾジスルフラン - 2 - イル、 ベンゾイソチアゾリル S, S - ジオキシド、 トリメチルシリル (TMS)、 トリエチルシリル (TES)、 トリイソプロピルシリル (TIPS)、 ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、 ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、 ジメチルテキシルシリル、 t - ブチルジメチルシリル (TBDMS)、 t - ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、 トリベンジルシリル、 トリ - p - キシリルシリル、 トリフェニルシリル、 ジフェニルメチルシリル (DPM S)、 t - ブチルメトキシフェニルシリル (TBMP S)、 ホルメート、 ベンゾイルホルメート、 アセテート、 クロロアセテート、 ジクロロアセテート、 トリクロロアセテート、 トリフルオロアセテート、 メトキシアセテート、 トリフェニルメトキシアセテート、 フェノキシアセテート、 p - クロロフェノキシアセテート、 3 - フェニルプロピオネート、 4 - オキソペンタノエート (レブリネート)、 4, 4 - (エチレンジチオ) ペンタノエート (レブリノイルジチオアセタール)、 ピバロエート、 アダマントエート、 クロトネート、 4 - メトキシクロトネート、 ベンゾエート、 p - フェニルベンゾエート、 2, 4, 6 - トリメチルベンゾエート (メシトエート)、 アルキルメチルカーボネート、 9 - フルオレニルメチルカーボネート (Fmoc)、 アルキルエチルカーボネート、 アルキル 2, 2, 2 - トリクロロエチルカーボネート (Tro c)、 2 - (トリメチルシリル) エチルカーボネート (TMSEC)、 2 - (フェニルスルホニル) エチルカーボネート (Psec)、 2 - (トリフェニルホスホニオ) エチルカーボネート (Peoc)、 アルキルイソブチルカーボネート、 アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、 アルキル p - ニトロフェニルカーボネート、 アルキルベンジルカーボネート、 アルキル p - メトキシベンジルカーボネート、 アルキル 3, 4 - ジメトキシベンジルカーボネート、 アルキル o - ニトロベンジルカーボネート、 アルキル p - ニトロベンジルカーボネート、 アルキル S - ベンジルチオカーボネート、 4 - エトキシ - 1 - ナフチル (napt h t h y l) カーボネート、 メチルジチオカーボネート、 2 - ヨードベンゾエート、 4 - アジドブチレート、 4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、 o - (ジプロモメチル) ペン

10

20

30

40

50

ゾエート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、4 - (メチルチオメトキシ)ブチレート、2 - (メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセテート、2, 6 - ジクロロ - 4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2, 4 - ビス(1, 1 - ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノエート、o - (メトキシアシル)ベンゾエート、- ナフトエート、ニトレート、アルキルN, N, N', N' - テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN - フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4 - ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネートおよびトシレート(Ts)が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0112】

ある特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(チオール保護基とも称される)である。硫黄保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} は、本明細書中で定義されるとおりである。硫黄保護基は、当該分野で周知であり、それらには、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999(参照により本明細書中に援用される)に詳細に記載されているものが含まれる。

20

【0113】

「本発明の化合物」および等価な表現は、本明細書中の上に記載されたような化合物、特に、列挙されたおよび/または記載された本明細書中の任意の式に記載の化合物を包含すると意味されており、この表現は、文脈がそれを許す場合、プロドラッグ、薬学的に許容され得る塩および溶媒和化合物、例えば、水和物を含む。同様に、中間体への言及は、それら自体が特許請求されているか否かに関係なく、文脈がそれを許す場合、それらの塩および溶媒和化合物を包含すると意味される。

30

【0114】

これらのおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および請求項において、より詳細に記載される。本発明は、置換基の上記の例示的な列挙によっていかなる様式でも限定されないと意図されている。

【0115】

他の定義

「薬学的に許容され得る」は、連邦政府もしくは州政府の規制当局または米国以外の国における対応する当局によって認可されているまたは認可され得るという意味、あるいは動物、より詳細にはヒトにおける使用について米国薬局方または他の一般に認められている薬局方に列挙されているという意味である。

40

【0116】

「薬学的に許容され得る塩」とは、薬学的に許容され得、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を有する、本発明の化合物の塩のことを指す。特に、そのような塩は、無毒性であり、無機酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩としては：(1)無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など)と形成される酸付加塩；もしくは有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸

50

、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など)と形成される酸付加塩;あるいは(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか;または有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど)と配位するとき形成される塩が挙げられる。塩には、さらに、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど;および化合物が塩基性官能基を含むとき、無毒性の有機酸または無機酸の塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩など)が挙げられる。用語「薬学的に許容され得るカチオン」とは、酸性官能基の許容され得るカチオン性対イオンのことを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される(例えば、Berge, J. Pharm. Sci. 66(1): 1-79(Jan. 1977)を参照のこと)。

【0117】

「薬学的に許容され得るビヒクル」とは、本発明の化合物とともに投与される、希釈剤、佐剤、賦形剤またはキャリアのことを指す。

【0118】

「薬学的に許容され得る代謝的に切断可能な基」とは、インビボで切断されて、本明細書に示される構造式の親分子をもたらす基のことを指す。代謝的に切断可能な基の例としては、-COR、-COOR、-CONRRおよび-CH₂ORラジカルが挙げられ、ここで、Rは、各存在において、アルキル、トリアルキルシリル、炭素環式アリール、またはアルキル、ハロゲン、ヒドロキシもしくはアルコキシのうちの1つもしくはそれを超える基で置換された炭素環式アリールから独立して選択される。代表的な代謝的に切断可能な基の具体的な例としては、アセチル、メトキシカルボニル、ベンゾイル、メトキシメチルおよびトリメチルシリル基が挙げられる。

【0119】

「プロドラッグ」とは、切断可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理条件下において、インビボで薬学的に活性である本発明の化合物になる化合物(本発明の化合物の誘導体を含む)のことを指す。そのような例としては、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるがこれらに限定されない。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸と酸誘導体の両方の形態で活性を有するが、しばしば、酸感受性の形態では、哺乳動物生物において可溶性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照のこと)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されるエステル、あるいは親酸化合物と置換もしくは非置換アミンまたは酸無水物もしくは混合無水物との反応によって調製されるアミドが含まれる。本発明の化合物上のペンダント酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は、特別なプロドラッグである。場合によっては、二重エステルタイプのプロドラッグ(例えば、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル)を調製することが望ましい。詳細には、本発明の化合物のC₁~C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、アリール、C₇-C₁₂置換アリールおよびC₇-C₁₂アリールアルキルエステル。

【0120】

「溶媒和化合物」とは、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒と会合している化合物の形態または水と会合している化合物の形態（「水和物」とも称される）のことを指す。この物理的会合には、水素結合が含まれる。従来の溶媒としては、水、エタノール、酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば、結晶の形態で調製され得、溶媒和され得るかまたは水和され得る。好適な溶媒和化合物には、薬学的に許容され得る溶媒和化合物（例えば、水和物）が含まれ、化学量論的溶媒和化合物と非化学量論的溶媒和化合物の両方がさらに含まれる。ある特定の場合、溶媒和化合物は、例えば、1つまたはそれを超える溶媒分子が結晶性固体の結晶格子の中に組み込まれるとき、単離が可能であり得る。「溶媒和化合物」は、溶液相と単離可能な溶媒和化合物の両方を包含する。代表的な溶媒和化合物としては、水和物、エタノラートおよびメタノラートが挙げられる。

10

【0121】

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

【0122】

20

「有効量」は、疾患を処置するためまたは予防するために被験体に投与されたとき、そのような処置または予防をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される被験体の年齢、体重などに応じて変動し得る。「治療有効量」は、治療的な処置に有効な量のことを指す。「予防有効量」は、予防的な処置に有効な量のことを指す。

【0123】

「予防する」または「予防」または「予防的な処置」は、疾患または障害を獲得するまたは発症するリスクの低減（すなわち、疾患の少なくとも1つの臨床徴候を、病原体にまだ曝露されていない被験体または疾患発生の前にその疾患の素因を有する被験体において発症させないこと）を指す。

30

【0124】

用語「予防法」は、「予防」に関係し、その目的が疾患の処置または治療ではなく予防である措置または手順のことを指す。予防的な措置の非限定的な例としては、ワクチンの投与；例えば、拘束に起因して、血栓症のリスクがある入院患者への低分子量ヘパリンの投与；およびマラリアが風土病である地理的地域またはマラリアに接触する（*contacting*）リスクが高い地理的地域への訪問に先立ったクロロキンなどの抗マラリア剤の投与が挙げられ得る。

【0125】

任意の疾患もしくは障害を「処置する」または任意の疾患もしくは障害の「処置」または「治療的な処置」は、1つの実施形態では、その疾患または障害を回復させること（すなわち、疾患を停止すること、またはその臨床徴候の少なくとも1つの症状発現、程度もしくは重症度を低減させること）を指す。別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、少なくとも1つの物理的パラメータを回復させることを指し、その回復は、被験体が認識できない場合がある。さらに別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、疾患または障害を物理的に調節すること（例えば、認識可能な徴候の安定化）、生理的に調節すること（例えば、生理的パラメータの安定化）のいずれかまたはその両方のことを指す。さらなる実施形態において、「処置する」または「処置」は、疾患の進行を遅らせることに関する。

40

【0126】

本明細書中で使用されるとき、用語「同位体バリエーション」とは、化合物であって、その

50

ような化合物を構成する1つまたはそれを超える原子において非天然の比率の同位体を含む化合物のことを指す。例えば、化合物の「同位体バリエーション」は、1つまたはそれを超える非放射性同位体、例えば、ジウテリウム (^2H または D)、炭素 - 13 (^{13}C)、窒素 - 15 (^{15}N) などを含み得る。そのような同位体置換が行われている化合物において、以下の原子は、存在する場合、例えば、任意の水素が ^2H / D であり得るか、任意の炭素が ^{13}C であり得るか、または任意の窒素が ^{15}N であり得るように、変化し得ること、ならびにそのような原子の存在および位置は、当該分野の技術の範囲内で決定され得ることが、理解されるだろう。同様に、本発明は、放射性同位体を有する同位体バリエーションの調製を含み得、その場合、例えば、得られた化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究に使用され得る。放射性同位体であるトリチウム、すなわち、 ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C は、それらの組み込みの容易さおよび検出手段が準備されていることに鑑みて、この目的のために特に有用である。さらに、陽電子放出同位体 (例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N) で置換された化合物が、調製され得、その化合物は、基質レセプターの占有度を調べるための陽電子放出断層撮影 (PET) 研究において有用だろう。放射性であるかまたは放射性でない、本明細書中に提供される化合物のすべての同位体バリエーションが、本発明の範囲内に包含されると意図される。

10

【0127】

同じ分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは順序または原子の空間的配列が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることも理解されるべきである。原子の空間的配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

20

【0128】

互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせるできない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が、不斉中心を有するとき、例えば、それが4つの異なる基に結合されているとき、1対の鏡像異性体が存在し得る。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけられ得、Cahn および Prelog の R - および S - 配列規則 (sequencing rules) によって記載されるか、またはその分子が偏光面を回転する様式によって記載され、右旋性もしくは左旋性として (すなわち、それぞれ、(+) または (-) - 異性体として) 指摘される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体として存在し得るか、またはそれらの混合物として存在し得る。等しい比率の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

30

【0129】

「互変異性体」とは、特定の化合物構造の相互交換可能な形態であって、水素原子および電子の転位 (displacement) が異なる化合物を指す。したがって、2つの構造が、電子および原子 (通常は H) の移動によって平衡状態であり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基のいずれかでの処理によって迅速に相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、同様に酸または塩基での処理によって形成される、フェニルニトロメタンの aci - 型およびニトロ - 型である。互変異性体は、目的の化合物の最適な化学的反応性および生物学的活性の達成に有意義であり得る。

【0130】

本明細書中で使用されるとき、純粋な鏡像異性化合物は、その化合物の他の鏡像異性体または立体異性体を実質的に含まない (すなわち、鏡像体過剰である)。言い換えると、「S」型の化合物は、「R」型の化合物を実質的に含まず、したがって、「R」型の鏡像体過剰である。用語「鏡像異性的に純粋な」または「純粋な鏡像異性体」は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超の鏡像異性体を含むことを表す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物のすべての鏡像異性体または立体異性体の総重量に基づく。

40

【0131】

50

本明細書中で使用されるとき、別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋な R - 化合物」とは、少なくとも約 80 重量%の R - 化合物および多くとも約 20 重量%の S - 化合物、少なくとも約 90 重量%の R - 化合物および多くとも約 10 重量%の S - 化合物、少なくとも約 95 重量%の R - 化合物および多くとも約 5 重量%の S - 化合物、少なくとも約 99 重量%の R - 化合物および多くとも約 1 重量%の S - 化合物、少なくとも約 99.9 重量%の R - 化合物または多くとも約 0.1 重量%の S - 化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

【0132】

本明細書中で使用されるとき、別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋な S - 化合物」または「S - 化合物」とは、少なくとも約 80 重量%の S - 化合物および多くとも約 20 重量%の R - 化合物、少なくとも約 90 重量%の S - 化合物および多くとも約 10 重量%の R - 化合物、少なくとも約 95 重量%の S - 化合物および多くとも約 5 重量%の R - 化合物、少なくとも約 99 重量%の S - 化合物および多くとも約 1 重量%の R - 化合物または少なくとも約 99.9 重量%の S - 化合物および多くとも約 0.1 重量%の R - 化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

10

【0133】

本明細書中に提供される組成物において、鏡像異性的に純粋な化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、水和物もしくはプロドラッグは、他の活性成分または不活性成分とともに存在し得る。例えば、鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90 %の賦形剤および約 10 %の鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物における鏡像異性的に純粋な R - 化合物は、例えば、その化合物の総重量基準で、少なくとも約 95 重量%の R - 化合物および多くとも約 5 重量%の S - 化合物を含み得る。例えば、鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90 %の賦形剤および約 10 %の鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物における鏡像異性的に純粋な S - 化合物は、例えば、その化合物の総重量基準で、少なくとも約 95 重量%の S - 化合物および多くとも約 5 重量%の R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、活性成分は、賦形剤またはキャリアをほとんどまたはまったく伴わずに製剤化され得る。

20

【0134】

本発明の化合物は、1つまたはそれを超える不斉中心を有することがあり；ゆえに、そのような化合物は、個々の(R) - もしくは(S) - 立体異性体またはそれらの混合物として生成され得る。

30

【0135】

別段示されない限り、本明細書および請求項における特定の化合物の記載または呼称は、個々の鏡像異性体と、それらのラセミ混合物またはそうでない混合物の両方を含むと意図されている。立体化学を決定するための方法および立体異性体を分離するための方法は、当該分野で周知である。

【0136】

安定した化学的に実現可能な複素環式環におけるヘテロ原子の最大数は、その環が芳香族であるかまたは非芳香族であるかに関係なく、その環のサイズ、不飽和度およびヘテロ原子の原子価によって決定されることは、有機合成の当業者に認識されるだろう。一般に、複素環式環は、その芳香族複素環が化学的に実現可能であり、かつ安定である限り、1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し得る。

40

本発明のある特定の実施形態の詳細な説明

【0137】

ある特定の態様において、NMDA レセプターモジュレーターとしての、したがって、広範囲の CNS 症状、とりわけ、精神分裂病、うつ病、双極性障害（例えば、I および / または II）、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉症圏障害（ASD）、気分変調（軽症うつ病）

50

、社会不安障害、強迫性障害（OCD）、疼痛（例えば、有痛性症候群または障害）、睡眠障害、記憶障害、痴呆、アルツハイマー病、発作性障害（例えば、癲癇）、外傷性脳損傷、脳卒中、嗜癖障害（例えば、オピエート類、コカインおよび／またはアルコールに対する嗜癖）、自閉症、ハンチントン病、不眠、パーキンソン病、離脱症候群または耳鳴の予防および／または処置に有用な、3 - および3 - ヒドロキシステロイド化合物が、本明細書中に提供される。これらの化合物は、改善されたインビボ効力、薬物動態学的特性（PK）特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性、安定性および／または安全性を示すと予想される。

【0138】

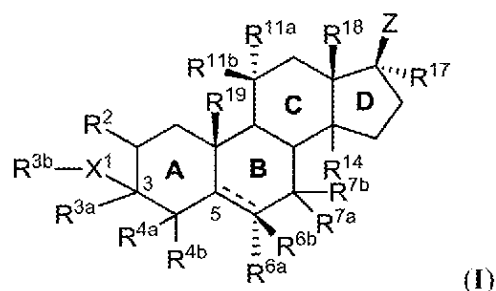
化合物

本明細書中に記載される例示的な化合物としては、NMDARのアゴニストまたはNMDARの正のアロステリックモジュレーター（PAM）が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、NMDARのアンタゴニストまたはNAMを含む。本明細書中に記載される化合物は、天然に存在するおよび天然に存在しないステロイドおよびステロール（例えば、24（S）-ヒドロキシコレステロール）を含む。いくつかの実施形態において、その化合物は、オキシステロールである。いくつかの実施形態において、その化合物は、式（I）の化合物に示されているように、C-17側アルキル側鎖、およびステロイド骨格の様々な位置に随意的置換を有する3 - ヒドロキシステロイドである。さらなる例示的な化合物としては、24（s）-ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を高める（例えば、増加させる）化合物（例えば、24（s）-ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24 - ヒドロキシコレステロール7アルファ - ヒドロキシラーゼ（CYP39）を阻害する化合物）または24（s）-ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物（例えば、24（s）-ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化させる化合物、例えば、コレステロール24（S）-ヒドロキシラーゼ（CYP46）を活性化させる化合物）が挙げられる。

【0139】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法、例えば、本明細書中に記載される評価または処置の方法において使用される化合物は、式（I）に記載の化合物：

【化30】



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせであり；

式中：

Zは、式（i）、（ii）、（iii）、（iv）または（v）の基であり：

10

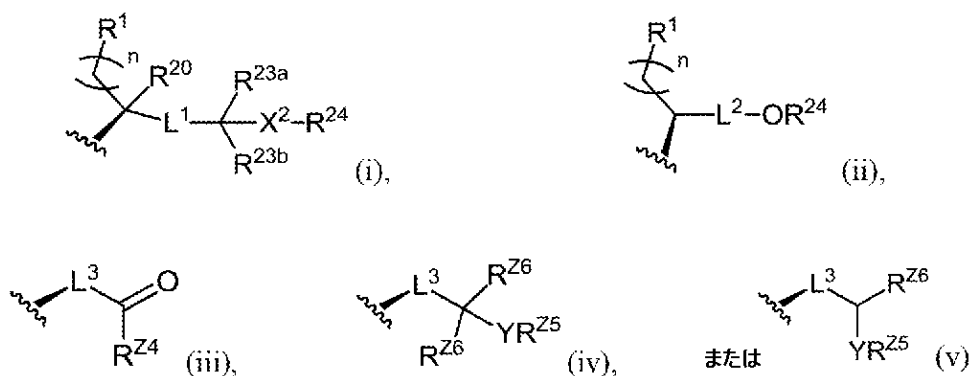
20

30

40

50

【化 3 1】



10

L^1 および L^2 は、結合、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルケニレンおよび置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルキニレンからなる群より選択され；

L^3 は、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルケニレン、置換もしくは非置換 $C_2 - C_6$ アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_1 - C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；

20

X^1 および X^2 の各実例は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^X)-$ であり、ここで、 R^X の各実例は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキルまたはアミノ保護基であり；

R^1 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、または $-SO_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{A1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{A1} 基および R^{A2} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し；

30

40

R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} および R^{11b} の各実例は、独立して、水素、 $-OH$ 、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換

50

もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、または $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、ここで、 R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{B1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{B2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{B1} 基および R^{B2} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成するか；または必要に応じて、 R^{4a} および R^{4b} の各々ならびに/もしくは R^{7a} および R^{7b} の各々ならびに/もしくは R^{11a} および R^{11b} の各々は、一体となって、オキソ(=O)基を形成し；

R^{3a} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{3b} は、水素、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ 、または $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ であり、ここで、 R^{C1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{C1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{C2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルであり、

【化32】

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合が環Bに存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの一方は、存在せず、単結合が環Bに存在する場合、C5における水素は、アルファ位またはベータ位であり；

R^{14} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{17} は、水素、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは $-OR^{D1}$ であり、ここで、 R^{D1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは酸素保護基であり；

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} の各実例は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{23a} および R^{23b} の各実例は、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{23a} および R^{23b} は、共に接続して、置換もしくは非置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；

R^{24} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{E1}$ 、 $-C(=O)OR^{E1}$ 、 $-C(=O)SR^{E1}$ 、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{E2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)_2R^{E2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{E2})_2$ 、または $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ であり、ここで、 R^{E1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{E1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{E2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Z5}-$ であり；

R^{Z4} は、独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{Z5}$ 、 $-SR^{Z5}$ または $-N(R^{Z5})_2$ であり；

R^{Z5} の各実例は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、または2つの R^{Z5} 基は、接続して、置換もしくは非置換の複素環式環を形成し；

R^{Z6} の各実例は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは2つの R^{Z6} 基は、接続して、 $C_3 - 6$ 炭素環を形成し；

下付き文字 n は、0、1、2または3である。

【0140】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} が、Hであり、 n が、1であり、 R^{19} が、Meであるとき； R^1 は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニル以外である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} が、Hであり、 R^{3b} が、 $-COMe$ であり、 R^{19} が、Meであり、 n が、0であるとき； R^1 は、OHである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} が、Hであり、 n が、0であり、 R^{20} が、アルキルであるとき； R^1 は、OH以外である。ある特定の実施形態において、 R^{19} が、Meであるとき； R^1 は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニル以外である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、Hであり； R^{19} は、Me以外である。ある特定の実施形態において、 R^1 および R^{3a} の

10

20

30

40

50

各々は、Hであり； R^{19} は、Me以外である。

【0141】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} が、Hであるとき、 R^1 は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニル以外である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} が、Hであるとき、 R^1 は、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、または $-SO_2N(R^{A1})_2$ である。

10

【0142】

ある特定のさらなる実施形態において、以下の化合物：

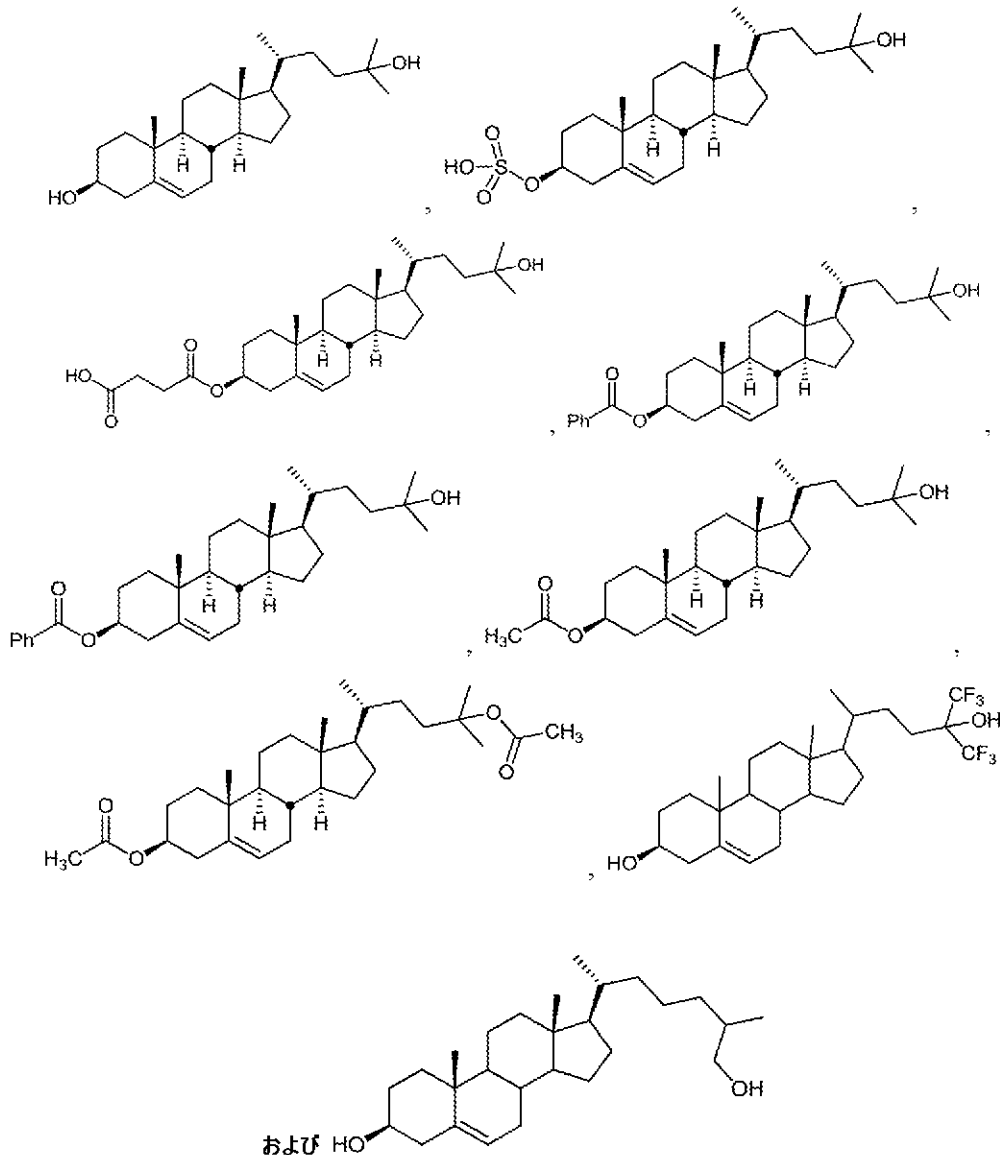
20

30

40

50

【化 3 3】



ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキッドまたはそれらの組み合わせは、明確に除外される。

【0143】

R^{3a}の様々な実施形態

上で一般に定義されたように、R^{3a}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{3a}は、アルファ位（下）またはベータ位（上）に存在し得ることが、広く理解される。ある特定の実施形態において、R^{3a}は、アルファである。ある特定の実施形態において、R^{3a}は、ベータである。

【0144】

ある特定の実施形態において、R^{3a}は、水素である。

【0145】

ある特定の実施形態において、R^{3a}は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₁₋₂アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₃アルキル、置換もしくは非置換C₃₋₄アルキル、置換もしくは非置換C₄₋₅アルキルまたは置換もしくは非置換C₅₋₆アルキルである。例示的なR^{3a}C₁₋₆アルキル

₆ アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、*iso*-ブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C_1 - C_6 アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_1 - C_6 アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$) およびアルコキシ基で置換された C_1 - C_6 アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換アルキルであり、例えば、 R^{3a} は、ハロアルキル、アルコシアルキルまたはアミノアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、Me、Et、*n*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、メトキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、Me、Et、*n*-Pr、*n*-Bu または *i*-Bu である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、トリフルオロメトキシメチルである。ある特定の
 実施形態において、 R^{3a} は、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルまたは 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、トリフル
 オロメチルである。

【0146】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2 - C_3 アルケニル、置換もしくは非置換 C_3 - C_4 アルケニル、置換もしくは非置換 C_4 - C_5 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_5 - C_6 アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコシアルキルもしくはヒドロキシルからなる群より選択される 1 つもしくはそれを超える置換基で置換された、エテニル (C_2)、プロベニル (C_3) またはブテニル (C_4) である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコシアルキルもしくはヒドロキシで置換された、エテニル、プロベニルまたはブテニルである。ある特定の
 実施形態において、 R^{3a} は、エテニルである。

【0147】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_2 - C_3 アルキニル、置換もしくは非置換 C_3 - C_4 アルキニル、置換もしくは非置換 C_4 - C_5 アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_5 - C_6 アルキニルである。例示的な置換または非置換 R^{3a} アルキニル基としては、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル (例えば、 CF_3)、アルコシアルキル、シクロアルキル (例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル) もしくはヒドロキシルで置換された、エチニル、プロピニルまたはブチニルが挙げられるがこれらに
 限定されない。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、トリフルオロエチニル、シクロプロピルエチニル、シクロブチルエチニルおよびプロピニル、フルオロプロピニルおよびクロロエチニルからなる群より選択される。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、非置換の、または置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルおよび置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群より
 選択される 1 つもしくはそれを超える置換基で置換された、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置

10

20

30

40

50

換フェニルで置換された、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。ある特定の実施形態において、そのフェニル置換基 (substituent) は、ハロ、アルキル、トリフルオロアルキル、アルコキシ、アシル、アミノまたはアミドからなる群より選択される 1 つまたはそれを超える置換基でさらに置換される。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換もしくは非置換の、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルもしくはテトラゾリルで置換された、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。

【0148】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルで置換された、エチニル、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換アリールで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、非置換のフェニルまたはハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、トリハロアルキルもしくはアシルで置換されたフェニルで置換された、エチニルあるいはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換カルボシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換の、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置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロアリールで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換の、ピリジニルまたはピリミジニルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換の、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換の、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル (morpholinyl) で置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、メトキシまたはエトキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、 C_1 で置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、トリフルオロメチルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。

【0149】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換 $C_3 - 6$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_3 - 4$ カルボシクリル、置換もしくは非置換 $C_4 - 5$ カルボシクリルまたは置換もしくは非置換 $C_5 - 6$ カルボシクリルである。

【0150】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 3 ~ 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 ~ 5 員ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

【0151】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換アリールである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換フェニルである。

【0152】

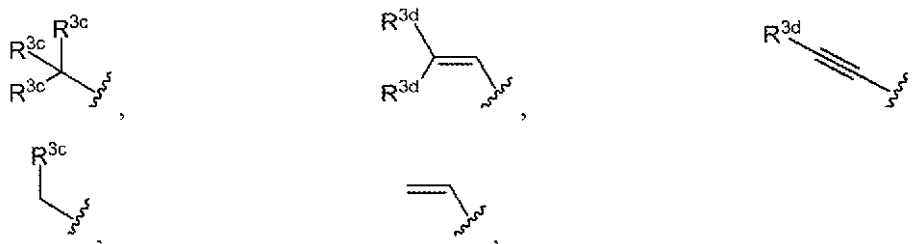
ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、

必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリアルである。

【 0 1 5 3 】

R^{3a} のさらなる実施形態は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニルおよび置換または非置換アルキニル基として、以下：

【 化 3 4 】



10

に描写され、式中、 R^{3c} の各実例は、水素、ハロまたは $-OR^{F1}$ であり、ここで、 R^{F1} は、置換または非置換アルキルであり； R^{3d} の各実例は、水素、ハロあるいは置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。

【 0 1 5 4 】

ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3c} は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも 2 つの R^{3c} は、水素である。ある特定の実施形態において、各 R^{3c} は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3c} は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。ある特定の実施形態において、少なくとも 2 つの R^{3c} は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。ある特定の実施形態において、各 R^{3c} は、ハロゲン（例えば、基 $-CF_3$ を提供するフルオロ）である。ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3c} は、 $-OR^{F1}$ （例えば、OMe または OEt）である。ある特定の実施形態において、少なくとも 2 つの R^{3c} は、 $-OR^{F1}$ （例えば、OMe または OEt）である。ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3c} は、水素、F、 $-OMe$ または $-OEt$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3c} の 1 つは、F、 $-OMe$ または OEt であり；残りは、H である。

20

30

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3d} は、水素である。ある特定の実施形態において、各 R^{2c} は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3d} は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。ある特定の実施形態において、各 R^{3d} は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。ある特定の実施形態において、各 R^{3d} は、アルキルであり、例えば、各 R^{2c} は、Me である。ある特定の実施形態において、一方の R^{3d} は、アルキルであり；他方は、水素であり、例えば、一方の R^{3d} は、Me であり；他方は、水素である。ある特定の実施形態において、一方の R^{3d} は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、他方は、水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3d} は、水素、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3d} の各実例は、H である。ある特定の実施形態において、 R^{3d} の各実例は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。ある特定の実施形態において、 R^{3d} の各実例は、アルキル、例えば、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3d} の各実例は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3d} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{3d} の各実例は、水素、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態において、 R^{3d} は

40

50

、MeまたはClである。ある特定の実施形態において、 R^{3d} は、置換または非置換ヘテロシクリルである。

【0156】

- $X^1 - R^{3b}$ の様々な実施形態

上で一般に定義されたように、基 - $X^1 R^{3b}$ に対して、 X^1 は、独立して、-O-、-S-または- $N(R^X)$ -であり、ここで、 R^X の各実例は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキルまたはアミノ保護基であり； R^{3b} は、水素、- $C(=O)R^{C1}$ 、- $C(=O)OR^{C1}$ 、- $C(=O)SR^{C1}$ 、- $C(=O)N(R^{C1})_2$ 、- $S(=O)_2R^{C1}$ 、- $S(=O)_2OR^{C1}$ 、- $P(=O)_2R^{C1}$ 、- $P(=O)_2OR^{C1}$ 、- $P(=O)(OR^{C1})_2$ 、- $P(=O)(R^{C1})_2$ 、または- $P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ であり、ここで、 R^{C1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{C1} 基は、接続して、置換もしくは非置換の複素環式環を形成する。基 - $X^1 - R^{3b}$ は、アルファ位(下)またはベータ位(上)に存在し得ることが、広く理解される。ある特定の実施形態において、基 - $X^1 - R^{3b}$ は、アルファである。ある特定の実施形態において、基 - $X^1 - R^{3b}$ は、ベータである。

【0157】

ある特定の実施形態において、 X^1 は、-O-である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、-S-である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、- $N(R^X)$ -である。ある特定の実施形態において、 R^X は、アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^X は、Me、Etまたはi-Prである。ある特定の実施形態において、 R^X は、Hであり、すなわち、 X^1 は、-NH-である。

【0158】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。例えば、ある特定の実施形態において、基 - $X^1 R^{3b}$ は、-OHである。ある特定の実施形態において、基 - $X^1 R^{3b}$ は、-SHである。ある特定の実施形態において、基 - $X^1 R^{3b}$ は、-NH₂または-NHR^Xである。

【0159】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、- $C(=O)R^{C1}$ 、- $C(=O)OR^{C1}$ 、- $C(=O)SR^{C1}$ 、- $C(=O)N(R^{C1})_2$ 、- $S(=O)_2R^{C1}$ 、- $S(=O)_2OR^{C1}$ 、- $P(=O)_2R^{C1}$ 、- $P(=O)_2OR^{C1}$ 、- $P(=O)(OR^{C1})_2$ 、- $P(=O)(R^{C1})_2$ 、または- $P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ である。

【0160】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの実例は、水素または保護基、すなわち、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基または窒素原子に付着されているときは窒素保護基である。ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの実例は、水素である。

【0161】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₁₋₂アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₃アルキル、置換もしくは非置換C₃₋₄アルキル、置換もしくは非置換C₄₋₅アルキルまたは置換もしくは非置換C₅₋₆アルキルである。例示的な R^{C1} C₁₋₆アルキル基としては、置換または非置換の、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、iso-ブチル(C₄)、n-ペ

ンチル (C_5)、3 - ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3 - メチル - 2 - ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、 n - ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$) およびアルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0162】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニルである。

【0163】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニルである。

【0164】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} カルボシクリルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} カルボシクリルである。

【0165】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 3 ~ 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 ~ 5 員ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

【0166】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換アリール、例えば、置換または非置換フェニルである。

【0167】

ある特定の実施形態において、 R^{C1} の少なくとも1つの实例は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0168】

ある特定の実施形態において、2つの R^{C1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環、例えば、置換もしくは非置換ピペリジニル環、置換もしくは非置換ピペラジニル環または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成する。

【0169】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ または $-C(=O)N(OR^{C1})(R^{C1})$ であり、ここで、 R^{C1} は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0170】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)R^{C1}$ であり、例えば、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n - プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n - ブチル (C_4)、tert - ブチル (C_4)、sec - ブチル (C_4)、iso - ブチル (C_4)、 n - ペンチル (C_5)、3 - ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3 - メチル - 2 - ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5) または n - ヘキシル (C_6) である。ある特定の実施形態において

10

20

30

40

50

、 R^{3b} は、 $-C(=O)CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)(CH_2)_mCO_2H$ であり、ここで、 m は、2以上5以下の整数である。ある特定の実施形態において、 m は、2である。ある特定の実施形態において、 m は、3である。ある特定の実施形態において、 m は、4である。ある特定の実施形態において、 m は、5である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ である。

【0171】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)OR^{C1}$ であり、例えば、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換の、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、*iso*-ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)または n -ヘキシル(C_6)である。

10

【0172】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)SR^{C1}$ であり、例えば、 R^{C1} は、例えば、置換または非置換の、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、*iso*-ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)または n -ヘキシル(C_6)である。

20

【0173】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、例えば、 $-C(=O)NH_2$ または $-C(=O)NHR^{C1}$ であり、ここで、 R^{C1} は、例えば、置換もしくは非置換の、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、*iso*-ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)もしくは n -ヘキシル(C_6)であるか、または R^{C1} は、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ であり、ここで、その2つの R^{C1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環、例えば、置換もしくは非置換ピペリジニル環、置換もしくは非置換ピペラジニル環または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成する。

30

【0174】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-S(=O)_2R^{C1}$ または $-S(=O)_2OR^{C1}$ であり、ここで、 R^{C1} は、例えば、水素、または置換もしくは非置換の、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、*iso*-ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)もしくは n -ヘキシル(C_6)、または置換もしくは非置換フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-S(=O)_2R^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、例えば、 $-SO_3H$ である。

40

【0175】

ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-P(=O)_2R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ または $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ であり、ここで、各 R^{C1} は、例えば、独立して、水素、置換または非置換の、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、*iso*-ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)もしくは n -ヘキシル(C_6)または置換もしくは非置換フェニルである。ある特定の実施

50

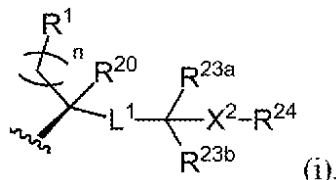
形態において、 R^{3b} は、 $-P(=O)_2R^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ である。

【0176】

Zが式(i)または(ii)の基である様々な実施形態

ある特定の実施形態において、Zは、式(i)の基である：

【化35】

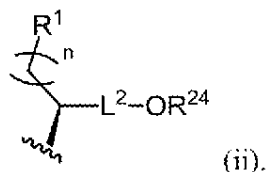


10

【0177】

他の実施形態において、Zは、式(ii)の基である：

【化36】



20

【0178】

上で一般に定義されたように、 L^1 および L^2 は、結合である（すなわち、換言すれば、存在しない）か、あるいは置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_1-C_6 アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_2-C_6 アルケニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C_2-C_6 アルキニレンである。

30

【0179】

ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、結合である。

【0180】

ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1-C_4 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1-C_3 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1-C_2 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_1 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_5 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハロからなる群より選択される1つまたはそれを超える置換基で置換された、上に記載されたようなアルキレン基である。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-CMe_2-$ である。

40

【0181】

50

ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_6$ アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_5$ アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_4$ アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_3$ アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_5 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハ口からなる群より選択される1つまたはそれを超える置換基で置換された、上に記載されたようなアルケニレン基である。

10

【0182】

ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_6$ アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_5$ アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_4$ アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 $C_2 - C_3$ アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_2 アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_3 アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_4 アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 は、置換または非置換 C_5 アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換 C_6 アルキニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換アルキルおよびハ口からなる群より選択される1つまたはそれを超える置換基で置換された、上に記載されたようなアルキニレン基である。

20

【0183】

さらに、ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ C_{1-6} アルキレン、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C_{1-2} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{2-3} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{3-4} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{4-5} アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C_{5-6} アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ C_{2-6} アルケニレン (alkenylene)、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C_{2-3} アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{3-4} アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{4-5} アルケニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C_{5-6} アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、置換または非置換ヘテロ C_{2-6} アルキニレン、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C_{2-3} アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{3-4} アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C_{4-5} アルキニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C_{5-6} アルキニレンである。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 L^1 または L^2 は、非置換の、あるいはハ口 (例えば、フルオロ) または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルで置換された、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンである。

30

40

【0184】

上で一般に定義されたように、 R^1 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、ハ口、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)$

50

$N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、または $-SO_2N(R^{A1})_2$ であり、ここで、 R^{A1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{A1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{A2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{A1} 基および R^{A2} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成する。

10

【0185】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、水素である。

【0186】

20

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルキル、例えば、Me、Etまたはi-Prである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換エテニルまたは置換もしくは非置換プロペニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルキニルである。

【0187】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルから選択される。

【0188】

30

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アリール、例えば、フェニルである。

【0189】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾニル、キノキシリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル(benzimidazolyl)、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピリドピリミジニルまたはプリニルから選択される置換または非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、そのヘテロアリール基は、置換または非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、置換または非置換アルキニル、オキソ、ヒドロキシ(hydroxy)、ハロ、アルコキシ、 $-S-$ アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $-SO-$ アルキル、置換または非置換 $-SO_2-$ アルキル、置換または非置換 $-SO-$ アリール、置換または非置換 $-SO_2-$ アリール、置換または非置換 $-SO-$ ヘテロアリール、置換または非置換 $-SO_2-$ ヘテロアリール、アミノ、シアノおよびアシルから選択される1つまたはそれを超える基で置換される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルであり；各々、非置換であるか、またはオキソ、Me、F、Cl、 $-CN$ お

40

50

よび - C F₃ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換される。ある特定の実施形態において、R¹ は、キノリニル、イソキノリニルまたはプリニルであり；各々、非置換であるか、またはオキソ、Me、F、Cl、- CN および - C F₃ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換される。

【0190】

ある特定の実施形態において、R¹ は、- O R^{A1} である。ある特定の実施形態において、R¹ は、- O - キノリニル、- O - イソキノリニル、- O - プリニルであり、各々、非置換であるか、または Me、F、Cl、- CN および - C F₃ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換される。ある特定の実施形態において、R¹ は、- O H または - O - C O - C H₂ - C H₂ - C O₂ H である。

10

【0191】

ある特定の実施形態において、R¹ は、- S R^{A1} である。ある特定の実施形態において、R¹ は、S - キノリニル、- S - イソキノリニルまたは - S - プリニルであり、各々、非置換であるか、または Me、F、Cl、- CN および - C F₃ から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で置換される。ある特定の実施形態において、R¹ は、- S H である。

【0192】

ある特定の実施形態において、R¹ は、- O S (= O)₂ R^{A2} である。ある特定の実施形態において、R¹ は、- O S (= O)₂ O R^{A1}；例えば、- O - S O₃ H である。ある特定の実施形態において、R¹ は、- S - S (= O)₂ R^{A2} である。ある特定の実施形態において、R¹ は、- S - S (= O)₂ O R^{A1}；例えば、- S - S O₃ H である。

20

【0193】

上で一般に定義されたように、R²⁰ は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R²⁰ は、水素である。ある特定の実施形態において、R²⁰ は、置換または非置換アルキル（例えば、- C H₃）である。

【0194】

上で一般に定義されたように、R^{23a} および R^{23b} の各実例は、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルであるか、あるいは R^{23a} および R^{23b} は、共に接続して、置換または非置換 C₃ - C₆ シクロアルキルを形成する。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の各実例は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の一方は、ハロゲン、例えば、フルオロであり、R^{23a} および R^{23b} の他方は、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の各実例は、ハロゲン、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の各実例は、独立して、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の各々は、Me である。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の一方は、H である。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の一方は、H であり；他方は、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} の一方は、H であり；他方は、Me または Et である。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} は、共に接続して、置換または非置換 C₃ - C₆ シクロアルキルを形成する。ある特定の実施形態において、R^{23a} および R^{23b} は、共に接続して、置換または非置換シクロプロピルを形成する。

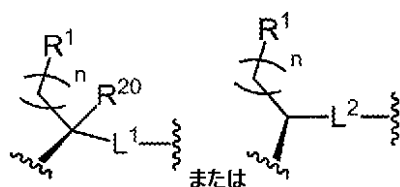
30

40

【0195】

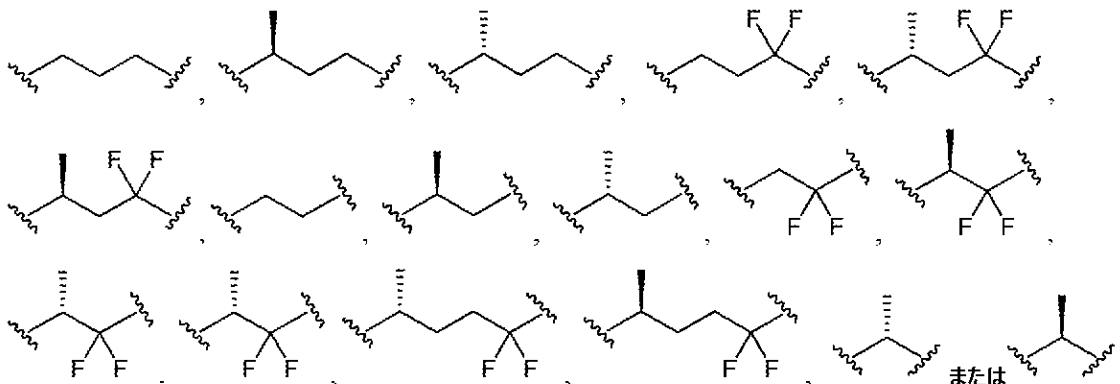
ある特定の実施形態において、基

【化 3 7】



は、以下の式である：

【化 3 8】



【0196】

上で一般に定義されたように、 X^2 は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^X)$ であり、ここで、 R^X の各実例は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキルまたはアミノ保護基である。

【0197】

ある特定の実施形態において、 X^2 は、 $-O-$ である。ある特定の実施形態において、 X^2 は、 $-S-$ である。ある特定の実施形態において、 X^2 は、 $-N(R^X)-$ である。ある特定の実施形態において、 R^X は、アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^X は、Me、Etまたはi-Prである。ある特定の実施形態において、 R^X は、水素である。

【0198】

ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-O-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-S-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-N(R^X)-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-S-$ であり、 X^2 は、 $-O-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-S-$ であり、 X^2 は、 $-S-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-S-$ であり、 X^2 は、 $-N(R^X)-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-N(R^X)-$ であり、 X^2 は、 $-O-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-N(R^X)-$ であり、 X^2 は、 $-S-$ である。ある特定の実施形態において、 X^1 は、 $-N(R^X)-$ であり、 X^2 は、 $-N(R^X)-$ である。

【0199】

上で一般に定義されたように、 R^{24} は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{E1}$ 、 $-C(=O)OR^{E1}$ 、 $-C(=O)SR^{E1}$ 、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{E2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)_2R^{E2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{E1}$ 、 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{E2})_2$ 、または $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ である。

ある特定の実施形態において、 R^{24} は、水素である。

ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、非置換の、またはハロおよび（or and）ヒドロキシルからなる群より選択される１つもしくはそれを超える置換基で置換された、アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換もしくは非置換アリールである。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、置換または非置換ヘテロアリールである。

10

ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-C(=O)R^{E1}$ であり、例えば、 R^{24} は、 $-C(=O)(CH_2)_pCO_2H$ であり、ここで、 p は、2以上5以下の整数である。ある特定の実施形態において、 p は、2である。ある特定の実施形態において、 p は、3である。ある特定の実施形態において、 p は、4である。ある特定の実施形態において、 p は、5である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-C(=O)OR^{E1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-C(=O)SR^{E1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-S(=O)_2R^{E2}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-S(=O)_2OR^{E1}$ ；例えば、 $-SO_3H$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-P(=O)_2R^{E2}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-P(=O)_2OR^{E1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-P(=O)(R^{E2})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{24} は、 $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ である。

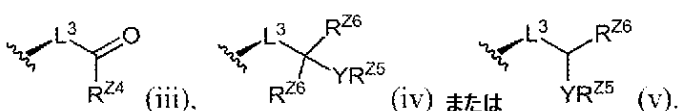
20

上で一般に定義されたように、下付き文字 n は、0、1、2 または 3 である。ある特定の
の実施形態において、 n は、0 である。ある特定の実施形態において、 n は、1 である。
ある特定の実施形態において、 n は、2 である。ある特定の実施形態において、 n は、3
である。

30

【 0 2 0 4 】

【化 3 9】



40

ある特定の実施形態において、 L^3 は、置換または非置換 C_{1-6} アルキレン、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキレン、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキレン、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキレン、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキレンまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキレンである。ある特定の実施形態において、 L^3 は、置換または非置換 C_{2-6} アルケニレン、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニレン、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニレン、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニレンまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニレンである。ある特定の実施形態において、 L^3 は、置換または非置換 C_{2-6} アルキニレン、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-}

50

3 アルキニレン、置換もしくは非置換 C₃ - 4 アルキニレン、置換もしくは非置換 C₄ - 5 アルキニレンまたは置換もしくは非置換 C₅ - 6 アルキニレンである。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、L³は、非置換の、あるいはハロ（例えば、フルオロ）、置換もしくは非置換 C₁ - 6 アルキルおよび / または - OR^{Z5} で置換された、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである。

【0206】

さらに、ある特定の実施形態において、L³は、置換または非置換ヘテロ C₁ - 6 アルキレン、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C₁ - 2 アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₂ - 3 アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₃ - 4 アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₄ - 5 アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C₅ - 6 アルキレンである。ある特定の実施形態において、L³は、置換または非置換ヘテロ C₂ - 6 アルケニレン、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C₂ - 3 アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₃ - 4 アルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₄ - 5 アルケニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C₅ - 6 アルケニレンである。ある特定の実施形態において、L³は、置換または非置換ヘテロ C₂ - 6 アルキニレン、例えば、置換もしくは非置換ヘテロ C₂ - 3 アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₃ - 4 アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロ C₄ - 5 アルキニレンまたは置換もしくは非置換ヘテロ C₅ - 6 アルキニレンである。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、L³は、非置換の、あるいはハロ（例えば、フルオロ）、置換もしくは非置換 C₁ - 6 アルキルおよび / または - OR^{Z5} で置換された、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンである。

【0207】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{Z5}は、水素である。

【0208】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、R^{Z5}の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C₁ - 6 アルキル、置換もしくは非置換 C₁ - 2 アルキル、置換もしくは非置換 C₂ - 3 アルキル、置換もしくは非置換 C₃ - 4 アルキル、置換もしくは非置換 C₄ - 5 アルキルまたは置換もしくは非置換 C₅ - 6 アルキルである。例示的な R^{Z5} C₁ - 6 アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C₁)、エチル (C₂)、n - プロピル (C₃)、イソプロピル (C₃)、n - ブチル (C₄)、tert - ブチル (C₄)、sec - ブチル (C₄)、iso - ブチル (C₄)、n - ペンチル (C₅)、3 - ペンタニル (C₅)、アミル (C₅)、ネオペンチル (C₅)、3 - メチル - 2 - ブタニル (C₅)、第3級アミル (C₅)、n - ヘキシル (C₆)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C₁ - 6 アルキル（例えば、- CF₃、- CH₂F、- CHF₂、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル）、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるクロロ基で置換された C₁ - 6 アルキル（例えば、- CH₂Cl、- CHCl₂）およびアルコキシ基で置換された C₁ - 6 アルキル（例えば、- CH₂OCH₃ および - CH₂OCH₂CH₃）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0209】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、R^{Z5}の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換 C₂ - 6 アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ - 3 アルケニル、置換もしくは非置換 C₃ - 4 アルケニル、置換もしくは非置換 C₄ - 5 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C₅ - 6 アルケニルである。

【0210】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、R^{Z5}の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換 C₂

- 6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニルである。

【0211】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z5} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} カルボシクリルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} カルボシクリルである。

【0212】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z5} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 3 ~ 4 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 4 ~ 5 員ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

【0213】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z5} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アリール、例えば、置換または非置換フェニルである。

【0214】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z5} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0215】

上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z5} は、保護基、例えば、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基である。

【0216】

2つの R^{Z5} が窒素原子に付着されているある特定の実施形態において、その2つの R^{Z5} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環、例えば、置換もしくは非置換ピペリジニル環、置換もしくは非置換ピペラジニル環または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成する。

【0217】

さらに、上記または下記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z6} の各実例は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキルであるか、または2つの R^{Z6} 基は、接続して、 C_{3-6} 炭素環を形成する。

【0218】

ある特定の実施形態において、 R^{Z6} の少なくとも1つの実例は、水素である。

【0219】

ある特定の実施形態において、 R^{Z6} の少なくとも1つの実例は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{Z4}C_{1-6}$ アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、*iso*-ブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、

10

20

30

40

50

-CH₂Cl、-CHCl₂) およびアルコキシ基で置換されたC₁-6アルキル(例えば、-CH₂OCH₃および-CH₂OCH₂CH₃)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0220】

ある特定の実施形態において、2つのR^{Z6}基は、接続して、C₃-6炭素環、例えば、置換もしくは非置換シクロプロピル環、置換もしくは非置換シクロブチル環、置換もしくは非置換シクロペンチル環または置換もしくは非置換シクロヘキシル環を形成する。

【0221】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換C₁-6アルキル、置換もしくは非置換C₁-2アルキル、置換もしくは非置換C₂-3アルキル、置換もしくは非置換C₃-4アルキル、置換もしくは非置換C₄-5アルキルまたは置換もしくは非置換C₅-6アルキルである。例示的なR^{Z4}C₁-6アルキル基としては、置換または非置換の、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、iso-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、第3級アミル(C₅)、n-ヘキシル(C₆)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるフルオロ基で置換されたC₁-6アルキル(例えば、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超えるクロロ基で置換されたC₁-6アルキル(例えば、-CH₂Cl、-CHCl₂) およびアルコキシ基で置換されたC₁-6アルキル(例えば、-CH₂OCH₃および-CH₂OCH₂CH₃)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0222】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換C₂-6アルケニル、置換もしくは非置換C₂-3アルケニル、置換もしくは非置換C₃-4アルケニル、置換もしくは非置換C₄-5アルケニルまたは置換もしくは非置換C₅-6アルケニルである。

【0223】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換C₂-6アルキニル、置換もしくは非置換C₂-3アルキニル、置換もしくは非置換C₃-4アルキニル、置換もしくは非置換C₄-5アルキニルまたは置換もしくは非置換C₅-6アルキニルである。

【0224】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換C₃-6カルボシクリル、置換もしくは非置換C₃-4カルボシクリル、置換もしくは非置換C₄-5カルボシクリルまたは置換もしくは非置換C₅-6カルボシクリルである。

【0225】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換3~6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換3~4員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換4~5員ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換5~6員ヘテロシクリルである。

【0226】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換アリール、例えば、置換または非置換フェニルである。

【0227】

ある特定の実施形態において、R^{Z4}は、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される5~6員ヘテロアリールである。

【0228】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、 R^{Z4} は、 $-OR^{Z5}$ であり、ここで、 R^{Z5} は、本明細書中で定義されるとおりであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、 $tert$ -ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)、 iso -ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)または n -ヘキシル(C_6)である。

【0229】

ある特定の実施形態において、 R^{Z4} は、 $-SR^{Z5}$ であり、ここで、 R^{Z5} は、本明細書中で定義されるとおりであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、 $tert$ -ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)、 iso -ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)または n -ヘキシル(C_6)である。

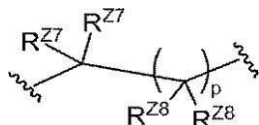
【0230】

ある特定の実施形態において、 R^{Z4} は、 $-N(R^{Z5})_2$ であり、例えば、 R^{Z4} は、 $-NH_2$ または $-NHR^{Z5}$ であり、ここで、 R^{Z5} は、本明細書中で定義されるとおりであり、例えば、 R^{Z5} は、水素、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、 $tert$ -ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)、 iso -ブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第3級アミル(C_5)もしくは n -ヘキシル(C_6)であるか、または R^{Z4} は、 $-N(R^{Z5})_2$ であり、ここで、その2つの R^{Z5} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環、例えば、置換もしくは非置換ピペリジニル環、置換もしくは非置換ピペラジニル環または置換もしくは非置換モルホリニル環を形成する。

【0231】

具体的な L^3 アルキレン基は、本明細書中で企図される。例えば、ある特定の実施形態において、 L^3 は、以下の式のアルキレン基であり：

【化40】

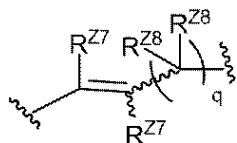


式中、 p は、1、2または3であり； R^{Z7} および R^{Z8} の各実例は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_1-6 アルキルまたは $-OR^{Z5}$ である。ある特定の実施形態において、 p は、1である。ある特定の実施形態において、 p は、2である。ある特定の実施形態において、 p は、3である。

【0232】

また、具体的な L^3 アルケニレン基が本明細書中で企図される。例えば、ある特定の実施形態において、 L^3 は、以下の式のアルケニレン基であり：

【化41】

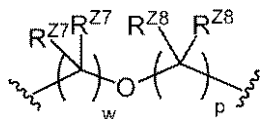


式中、 q は、0、1または2であり； R^{Z7} および R^{Z8} の各実例は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_1-6 アルキルまたは $-OR^{Z5}$ である。ある特定の実施形態において、 q は、0である。ある特定の実施形態において、 q は、1である。ある特定の実施形態において、 q は、2である。

【0233】

また、具体的な L^3 ヘテロアルキレン基が本明細書中で企図され、例えば、ある特定の実施形態において、 L^3 は、以下の式のヘテロアルキレン基であり：

【化 4 2】



式中、 w は、0 もしくは 1 であり、 p は、1、2 もしくは 3 であるか、または w は、1 であり、 p は、0、1、2 もしくは 3 であり； R^{Z7} および R^{Z8} の各实例は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルまたは $-OR^{Z5}$ である。

10

【0 2 3 4】

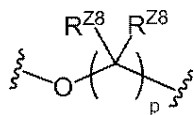
ある特定の实施形態において、 p は、0 である。ある特定の实施形態において、 p は、1 である。ある特定の实施形態において、 p は、2 である。ある特定の实施形態において、 p は、3 である。ある特定の实施形態において、 w は、0 である。ある特定の实施形態において、 w は、1 である。ある特定の实施形態において、 w は、0 であり、 p は、1 である。ある特定の实施形態において、 w は、0 であり、 p は、2 である。ある特定の实施形態において、 w は、0 であり、 p は、3 である。ある特定の实施形態において、 w は、1 であり、 p は、1 である。ある特定の实施形態において、 w は、1 であり、 p は、2 である。ある特定の实施形態において、 w は、1 であり、 p は、3 である。

【0 2 3 5】

20

例えば、 w が 0 である、ある特定の实施形態では、以下の式の L^3 ヘテロアルキレン基が提供され：

【化 4 3】



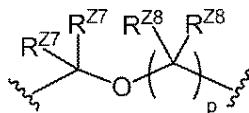
式中、 p および R^{Z8} は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0 2 3 6】

w が 1 である、ある特定の实施形態では、以下の式の L^3 ヘテロアルキレン基が提供され：

30

【化 4 4】



式中、 p 、 R^{Z7} および R^{Z8} は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0 2 3 7】

ある特定の实施形態において、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの实例は、水素である。上記の实例のいずれかにおいて、ある特定の实施形態において、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの实例は、ハロ、例えば、フルオロである。上記の实例のいずれかにおいて、ある特定の实施形態において、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの实例は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{Z7} C_{1-6}$ アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、 iso -ブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第 3 級アミル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそ

40

50

れを超えるフルオロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル)、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$) およびアルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられるがこれらに限定されない。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの実例は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ (Et) または $-CH(CH_3)_2$ (iPr) である。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z7} の少なくとも 1 つの実例は、 $-OR^{Z5}$ 、例えば、 $-OH$ である。

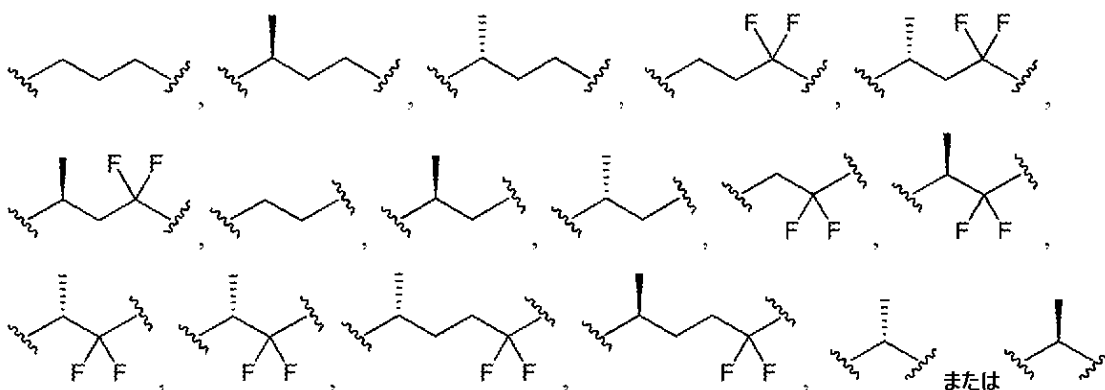
【0238】

ある特定の実施形態において、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの実例は、水素である。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの実例は、ハロ、例えば、フルオロである。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの実例は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{Z8} C_{1-6}$ アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、*iso*-ブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、*n*-ヘキシル (C_6)、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル)、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$) およびアルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_3$) が挙げられるがこれらに限定されない。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの実例は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ (Et) または $-CH(CH_3)_2$ (iPr) である。上記の実例のいずれかにおいて、ある特定の実施形態において、 R^{Z8} の少なくとも 1 つの実例は、 $-OR^{Z5}$ 、例えば、 $-OH$ である。

【0239】

例示的な L^3 アルキレン基としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

【化45】



【0240】

例示的な L^3 アルケニレン基としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

10

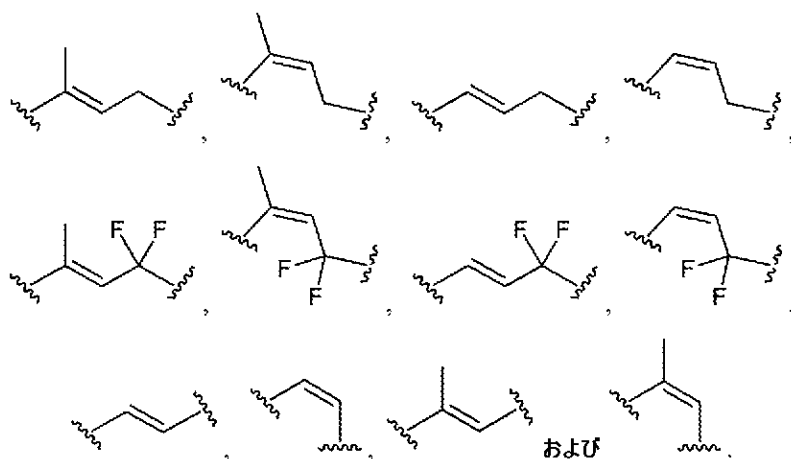
20

30

40

50

【化 4 6】

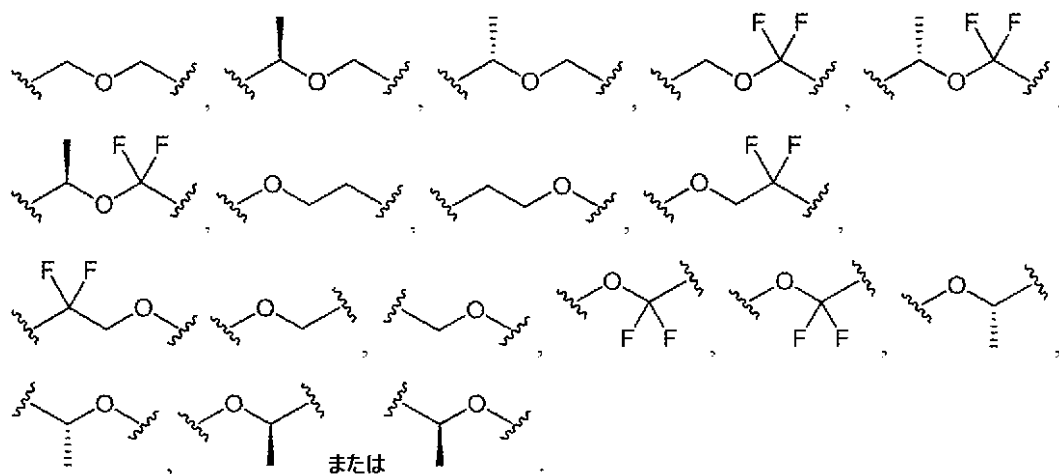


10

【 0 2 4 1】

例示的な L^3 ヘテロアルキレン基としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

【化 4 7】



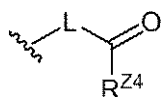
20

30

【 0 2 4 2】

ある特定の実施形態において、基

【化 4 8】

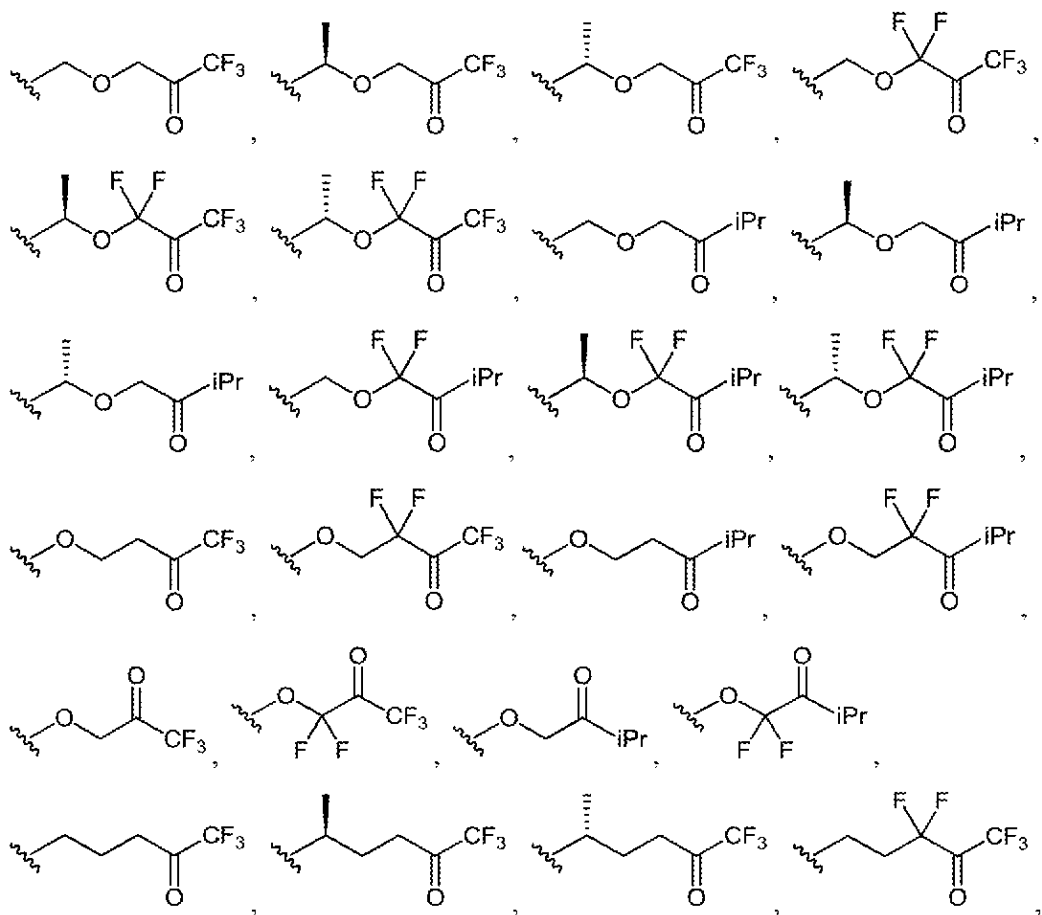


(式中、 L^3 は、アルキレンまたはヘテロアルキレン基である) は、以下の式である：

40

50

【化 4 9】



10

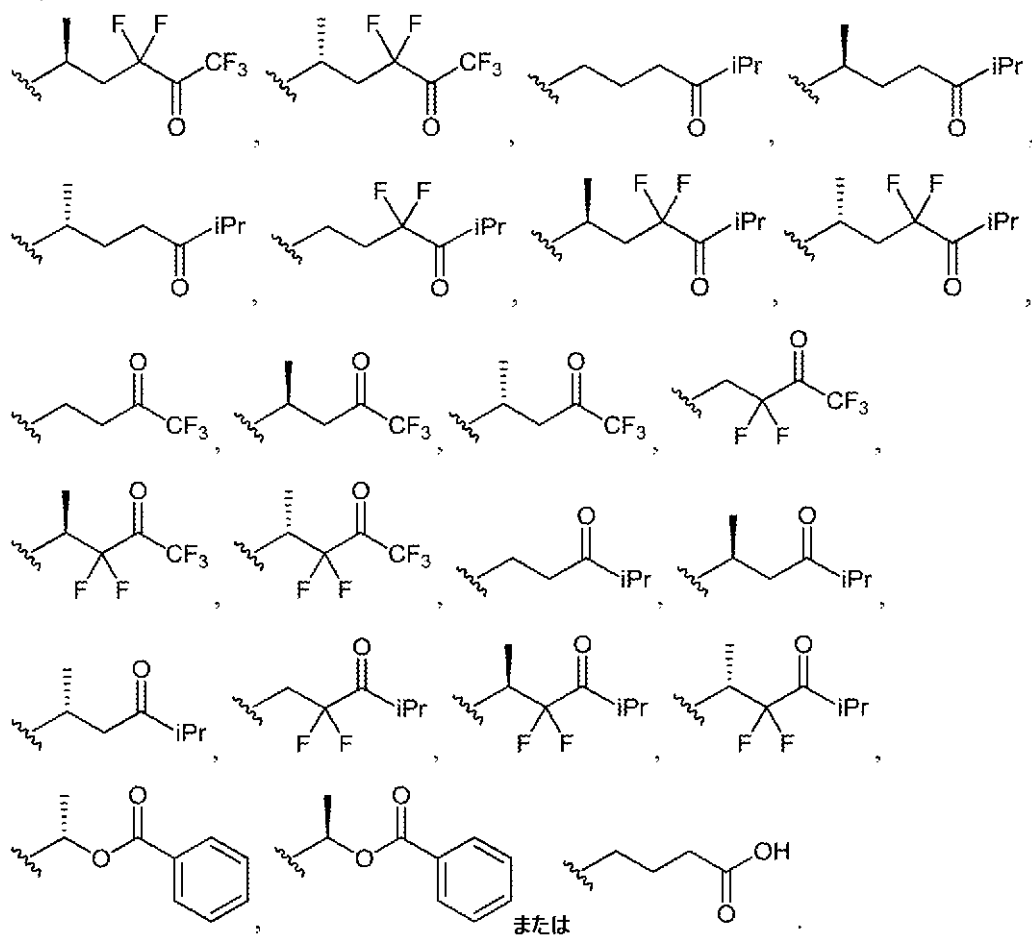
20

30

40

50

【化 5 0】



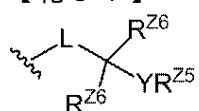
10

20

【 0 2 4 3】

ある特定の実施形態において、基

【化 5 1】



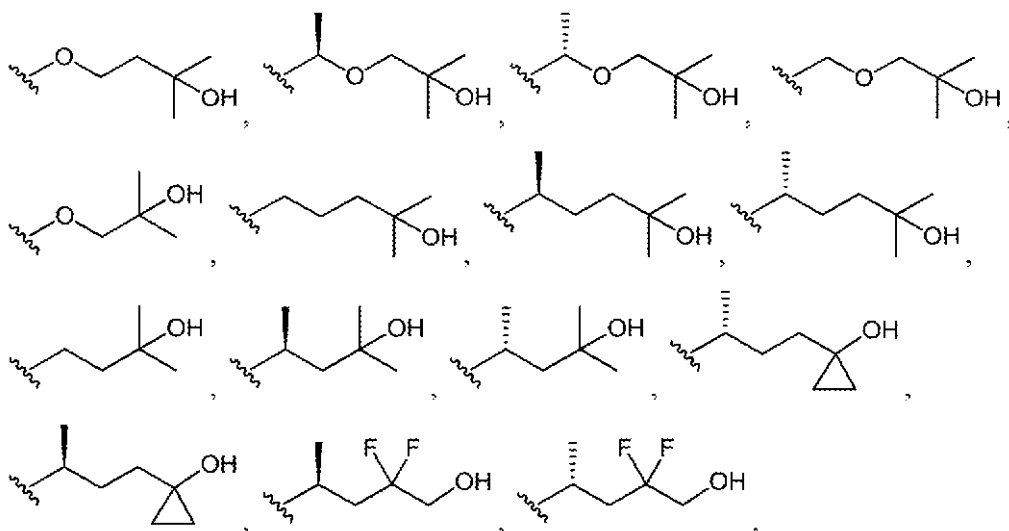
30

(式中、Yは、 $-\text{O}-$ であり、 L^3 は、アルキレンまたはヘテロアルキレン基である)は、以下の式である：

40

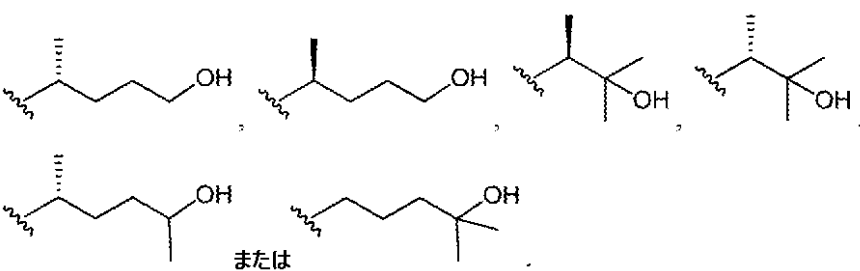
50

【化 5 2】



10

【化 5 3】

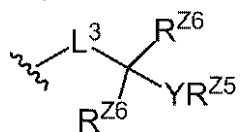


20

【 0 2 4 4】

ある特定の実施形態において、基

【化 5 4】



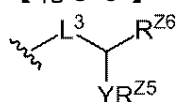
30

(式中、Yは、 $-NH-$ であり、 L^3 は、アルキレンまたはヘテロアルキレン基である)
は、以下の式である：

40

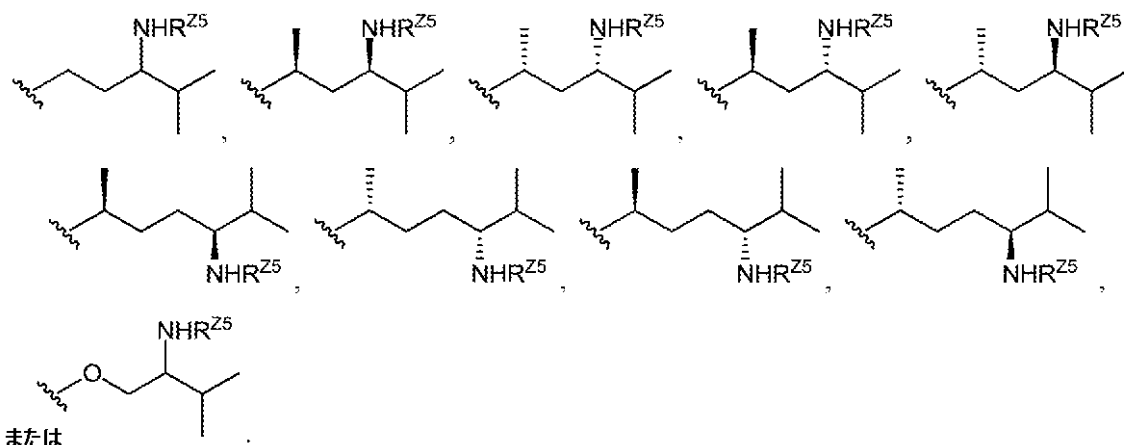
50

【化 5 8】



(式中、Yは、 $-NH-$ であり、 L^3 は、アルキレンまたはヘテロアルキレン基である)
は、以下の式である：

【化 5 9】



または

【0 2 4 7】

R^2 、 R^{11a} および R^{11b} の様々な実施形態

上で一般に定義されたように、 R^2 、 R^{11a} および R^{11b} の各実例は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、または $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、かつ/あるいは R^{11a} および R^{11b} は、一体となって、オキソ($=O$)基を形成する。

【0 2 4 8】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、Hである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-SR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、H、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ または $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、F、Cl、Me、Et、n-Pr、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、エチニル、ヒドロキシブチニル、メトキシプロピニル、クロロエチニルまたはシクロプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 CF_3 、アミノまたはジメチルアミノである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ位の非水素基である。ある

特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ位の非水素基である。

【0249】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の各実例は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の一方は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の一方は、水素であり；他方は、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ または $-N(R^{B1})_2$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} の一方は、Hであり；他方は、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、アミノまたはジアルキルアミノである。ある特定の実施形態において、 R^{11b} は、非水素基であり、 R^{11a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、非水素基であり、 R^{11b} は、水素である。

10

【0250】

ある特定の実施形態において、 R^{11a} および R^{11b} は、一体となって、オキソ基を形成する。

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} の様々な実施形態

【0251】

上で一般に定義されたように、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} の各実例は、独立して、水素、 $-OH$ 、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{B2}$ 、 $-SC(=O)OR^{B1}$ 、 $-SC(=O)SR^{B1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{B2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{B2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{B1}$ 、 $-S(=O)R^{B2}$ 、 $-SO_2R^{B2}$ 、 $-NR^{B1}SO_2R^{B2}$ 、または $-SO_2N(R^{B1})_2$ であり、ここで、 R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素原子に付着されているときは酸素保護基、硫黄原子に付着されているときは硫黄保護基、窒素原子に付着されているときは窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{B1} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成し； R^{B2} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{B1} 基および R^{B2} 基は、接続して、置換または非置換の複素環式環を形成するか；または必要に応じて、 R^{4a} および R^{4b} の各々ならびに / または R^{7a} および R^{7b} の各々は、一体となって、オキソ(=O)基を形成する。

20

30

40

【0252】

ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の各実例は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の一方は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の一方は、水素であり；他方は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の一方は、水素であり；他方は、Me、Et、エテニル、エチニル、プロベニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の各々は、独立して、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{4a} および R^{4b} の各々は、Meである。

50

【 0 2 5 3 】

ある特定の実施形態において、 R^{7a} および R^{7b} の各実例は、水素である。

【 0 2 5 4 】

上で一般に定義されたように、 R^{6a} および R^{6b} の各々は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルであり、

【 化 6 0 】

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合が環 B に存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} の一方は、存在せず、単結合が環 B に存在する場合、C 5 における水素は、アルファ位またはベータ位である。

【 0 2 5 5 】

【 化 6 1 】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} の各実例は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} の各実例は、ハロ、例えば、フルオロである。

【 0 2 5 6 】

【 化 6 2 】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、ハロ（例えば、フルオロ）である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₁₋₂ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₃ アルキル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ アルキルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素であり、 R^{6b} は、置換または非置換アルキニルである。

【 0 2 5 7 】

【 化 6 3 】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、ハロ（例えば、フルオロ）である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₁₋₂ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₃ アルキル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ アルキルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素であり、 R^{6a} は、置換または非置換アルキニルである。

【 0 2 5 8 】

【化 6 4】

=====

が二重結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、水素である。

【化 6 5】

=====

が二重結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロである。

【化 6 6】

=====

が二重結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【化 6 7】

=====

が二重結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換アルケニルである。

【化 6 8】

=====

が二重結合を表すある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換アルキニルである。

【0 2 5 9】

上で一般に定義されたように、 R^{17} は、水素、ハロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは $-OR^{D1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、ハロである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換アルキニルである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換アリールである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、置換または非置換ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、 R^{17} は、 $-OR^{D1}$ (例えば、 $-OH$) である。

【0 2 6 0】

上で一般に定義されたように、 R^{14} は、 H または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、 H である。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

【0 2 6 1】

上で一般に定義されたように、 R^{18} は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{18} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{18} は、置換または非置換アルキル (例えば、 $-CH_3$) である。

【0 2 6 2】

10

20

30

40

50

上で一般に定義されたように、 R^{19} は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、置換または非置換アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。

【0263】

ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素であり、 R^{18} は、 $-CH_3$ であり、 R^{19} は、 $-CH_3$ である。

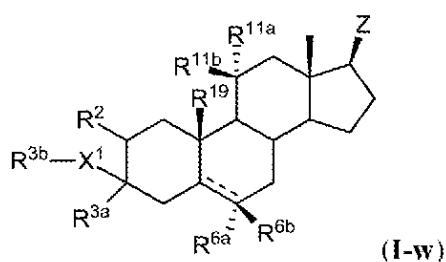
【0264】

ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素であり、 R^{18} は、 $-CH_3$ であり、 R^{19} は、水素である。

【0265】

式(I)のさらなる実施形態

上記の実施形態の様々な組み合わせが、本明細書中でさらに企図される。例えば、ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-w)の化合物：



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、C3位における基 $-X^1R^{3b}$ は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。

【化70】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ(下)であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化71】

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、メチルである。

【0266】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-x)の化合物：

10

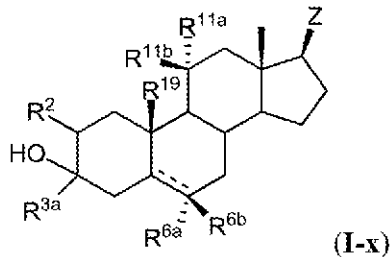
20

30

40

50

【化 7 2】



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、C 3 位における基 - OH は、ベータである。ある特定の実施形態において、R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R² は、水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態において、R^{11a} は、水素であり、R^{11b} は、水素または - OR^{B1} である。

【化 7 3】

が単結合を表すある特定の実施形態において、R⁵ は、アルファ（下）であり、R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

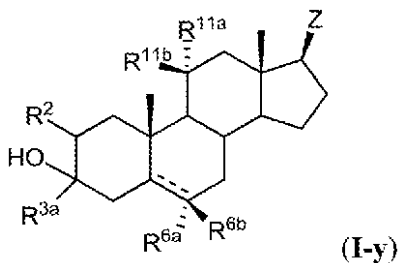
【化 7 4】

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、R¹⁹ は、メチルである。

【0 2 6 7】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - y) の化合物：

【化 7 5】



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、C 3 位における基 - OH は、ベータである。ある特定の実施形態において、R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R² は、水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態において、R^{11a} は、水素であり、R^{11b} は、水素または - OR^{B1} である。

【化 7 6】

が単結合を表すある特定の実施形態において、R⁵ は、アルファ（下）であり、R^{6a} は

、水素である。ある特定の実施形態において、

【化 7 7】

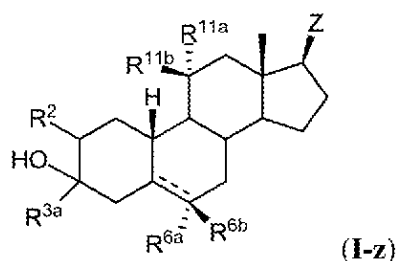
=====

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。

【0 2 6 8】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - z) の化合物：

【化 7 8】



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、C 3 位における基 - OH は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。

【化 7 9】

=====

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ (下) であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化 8 0】

=====

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。

【0 2 6 9】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - a 1)、(I - a 2) または (I - a 3) の化合物：

10

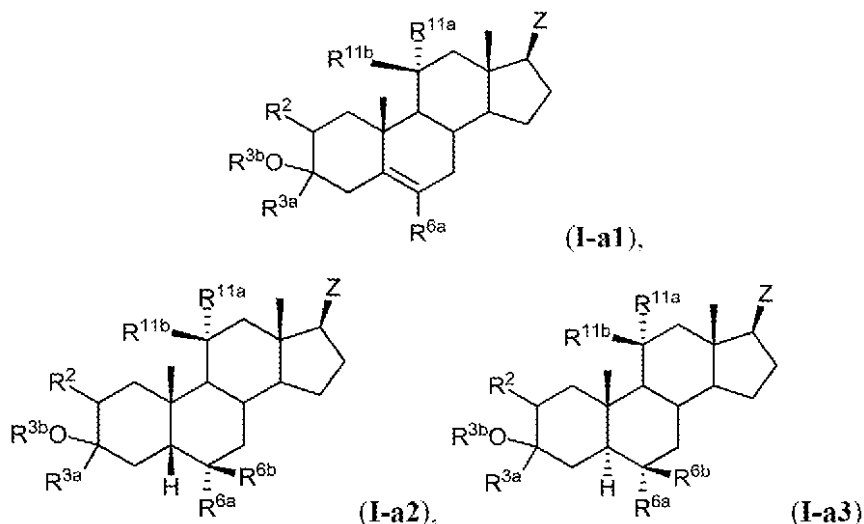
20

30

40

50

【化 8 1】



10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、C 3 位における基 - OR^{3b} は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または - OR^{11} である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または - OR^{11} である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。

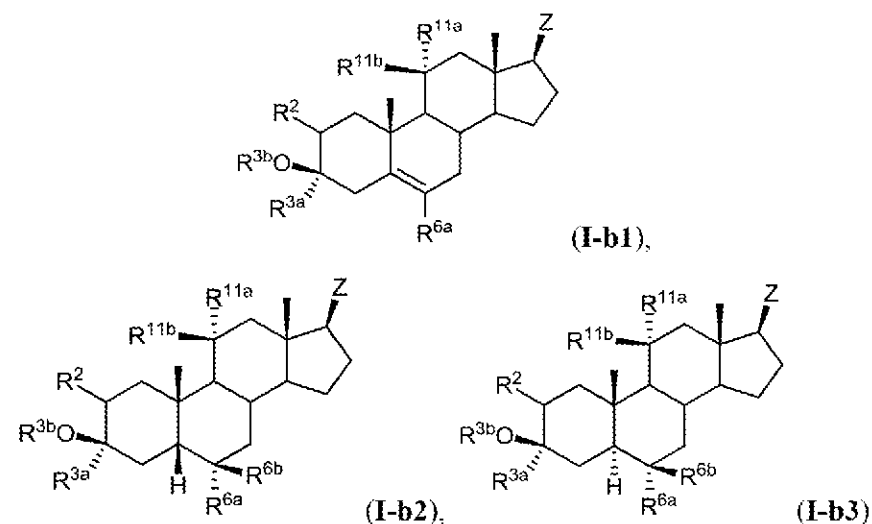
20

【0 2 7 0】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - b 1)、(I - b 2) もしくは (I - b 3) の化合物：

30

【化 8 2】



40

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2

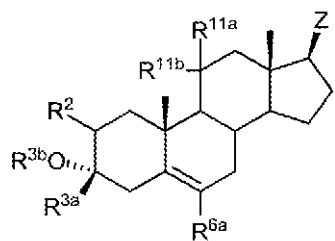
50

は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。

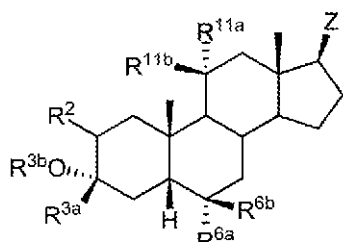
【0271】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I-c1)、(I-c2) もしくは (I-c3) の化合物：

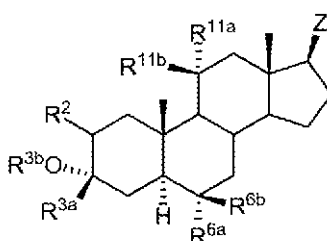
【化83】



(I-c1),



(I-c2),



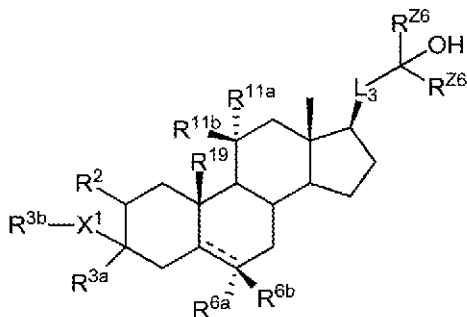
(I-c3)

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。

【0272】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式 (I-d) の化合物：

【化84】



(I-d)

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、C3位

における基 - $X^1 R^{3b}$ は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または - OR^{B1} である。

【化 8 5】

~~~~~

が単結合を表すある特定の実施形態において、 $R^5$  は、アルファ（下）であり、 $R^{6a}$  は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化 8 6】

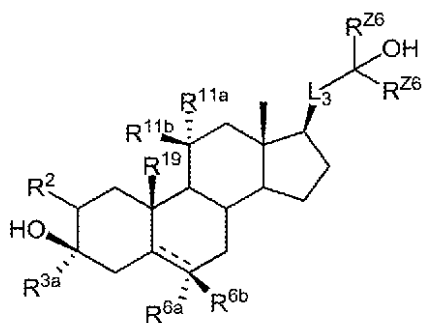
~~~~~

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、メチルである。ある特定の実施形態において、各 R^{Z6} は、独立して、水素またはメチルである。

【0 2 7 3】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式（I - e）の化合物：

【化 8 7】



(I-e)

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または - OR^{B1} である。

【化 8 8】

~~~~~

が単結合を表すある特定の実施形態において、 $R^5$  は、アルファ（下）であり、 $R^{6a}$  は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化 8 9】

~~~~~

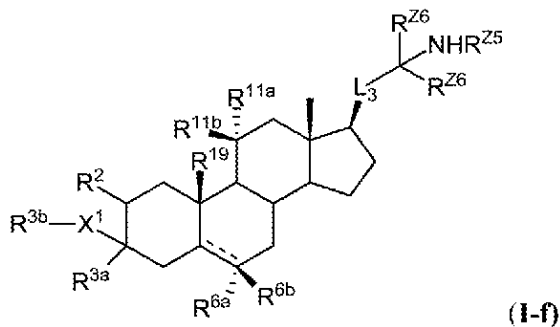
は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^9

⁹ は、メチルである。ある特定の実施形態において、各 R^{Z6} は、独立して、水素またはメチルである。

【 0 2 7 4 】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式 (I - f) の化合物：

【 化 9 0 】



10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、C 3 位における基 - $X^1 R^{3b}$ は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または - OR^{B1} である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または - OR^{B1} である。

20

【 化 9 1 】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ（下）であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

【 化 9 2 】

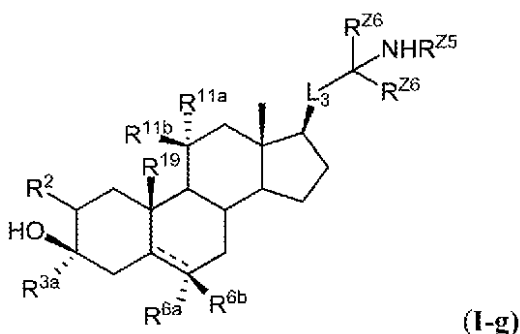
30

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、メチルである。ある特定の実施形態において、各 R^{Z6} は、独立して、水素またはメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{Z5} は、水素またはメチルである。

【 0 2 7 5 】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式 (I - g) の化合物：

【 化 9 3 】



40

50

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。

【化94】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ（下）であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

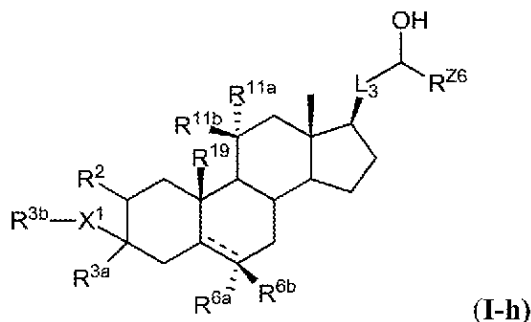
【化95】

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、メチルである。ある特定の実施形態において、各 R^{Z6} は、独立して、水素またはメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{Z5} は、水素またはメチルである。

【0276】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式（I-h）の化合物：

【化96】



またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3b} は、水素である。ある特定の実施形態において、C3位における基 $-X^1R^{3b}$ は、ベータである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。

【化97】

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ（下）であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化98】

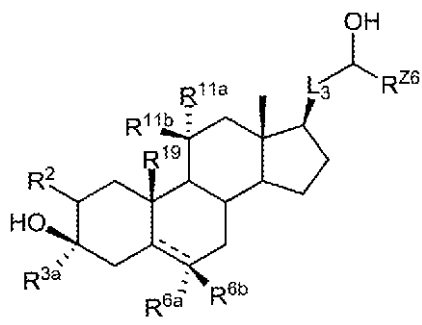
は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはア

ルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^{Z6} は、イソプロピルである。

【0277】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式(I-i)の化合物：

【化99】



10

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN-オキシドあるいはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素または $-OR^{B1}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{11a} は、水素であり、 R^{11b} は、水素または $-OR^{B1}$ である。

20

【化100】

=====

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^5 は、アルファ(下)であり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、

【化101】

=====

30

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、ハロ、例えば、フルオロ、またはアルキルであり、 R^{6a} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、両方ともハロ、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^{19} は、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^{Z6} は、イソプロピルである。

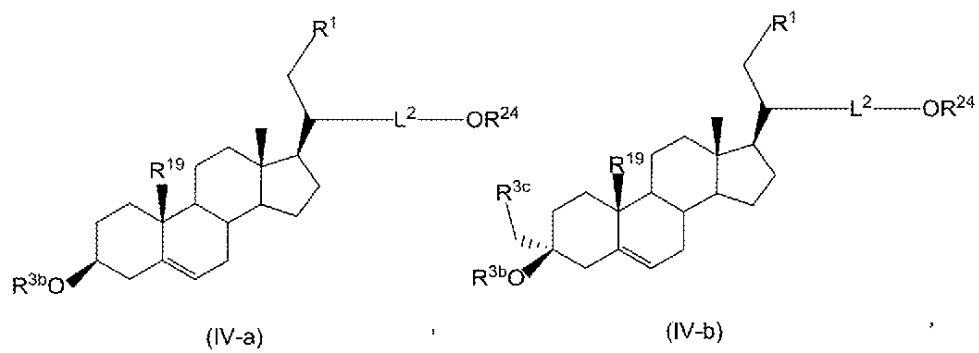
【0278】

式(I)のさらなる実施形態は、以下の式の化合物を含む：

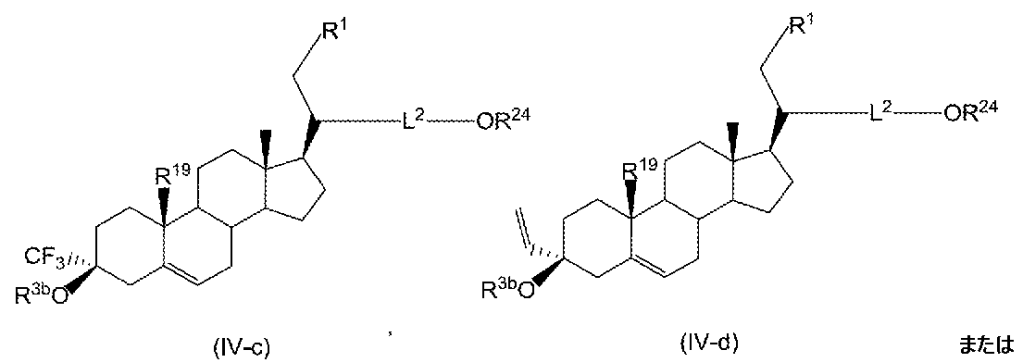
40

50

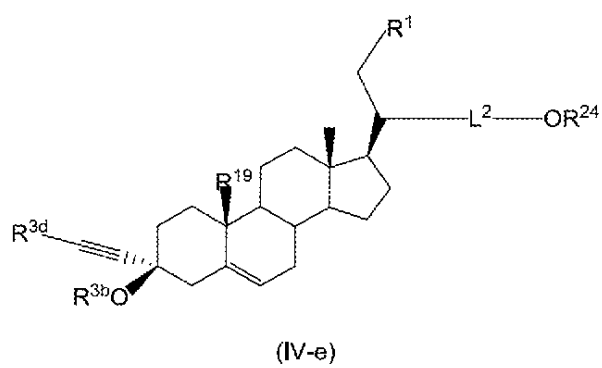
【化 1 0 2】



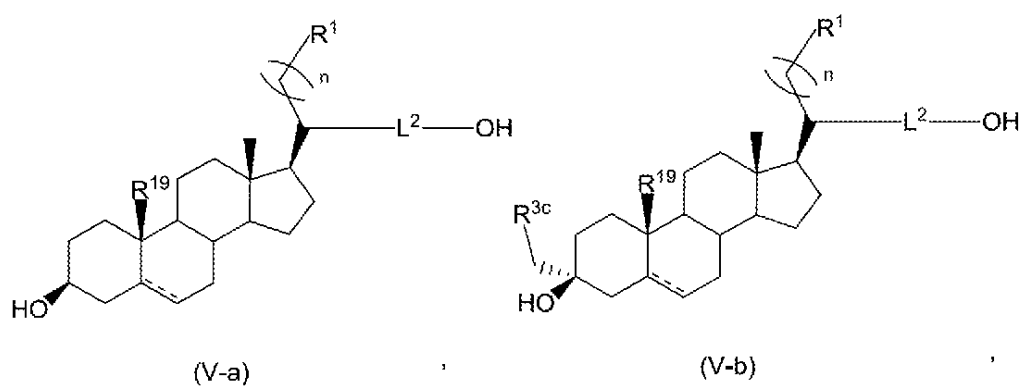
10



20



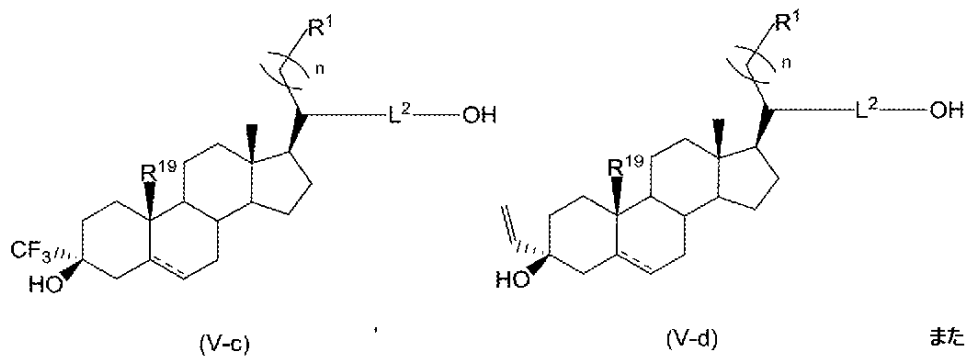
30



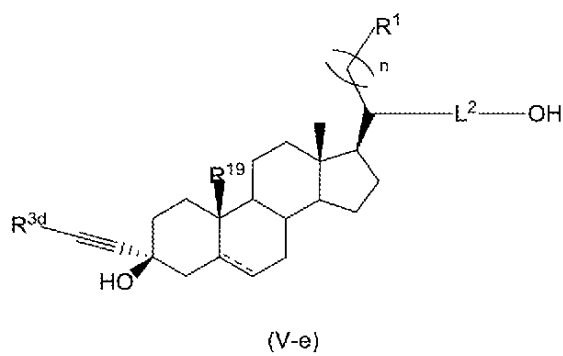
40

50

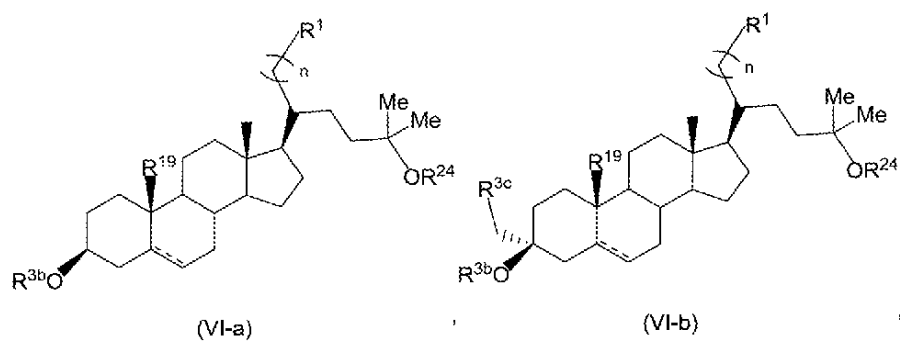
【化 1 0 3】



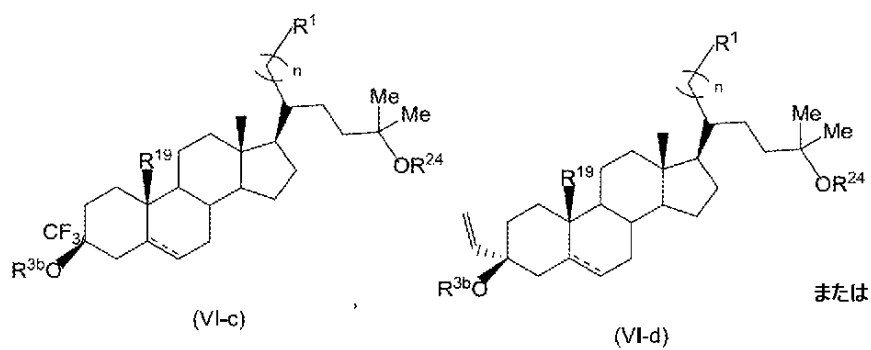
10



20



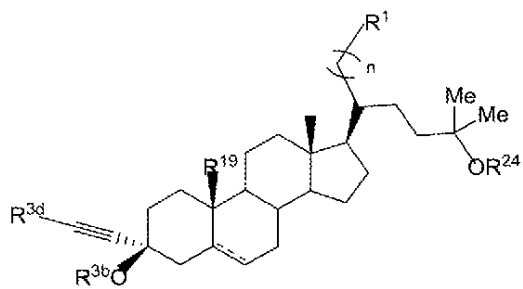
30



40

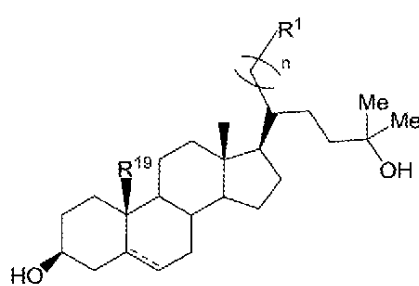
50

【化 1 0 4】

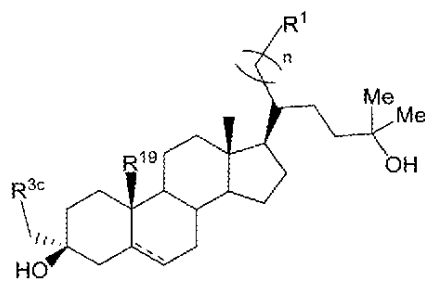


(VI-e)

10

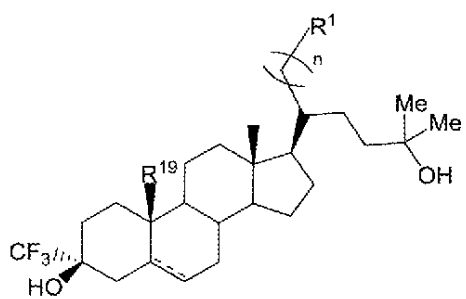


(VII-a)

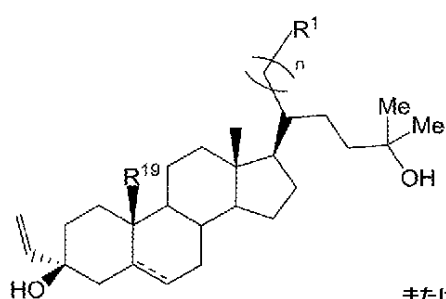


(VII-b)

20



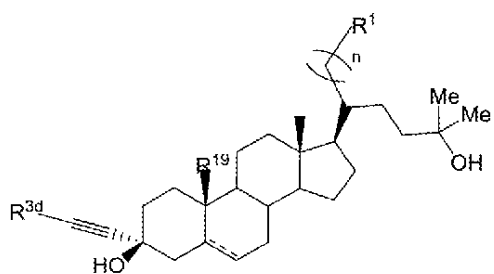
(VII-c)



(VII-d)

または

30

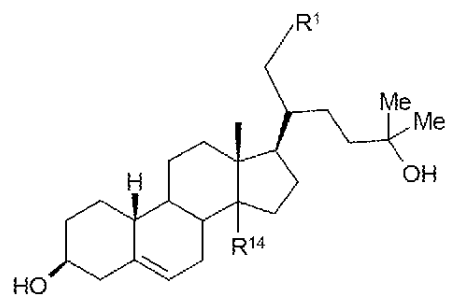
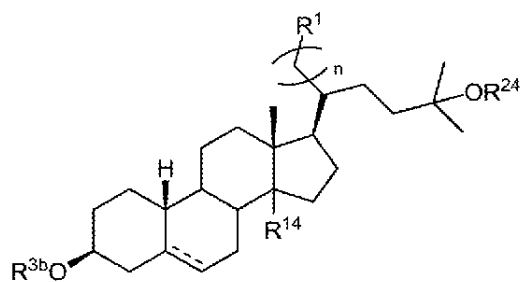


(VII-e)

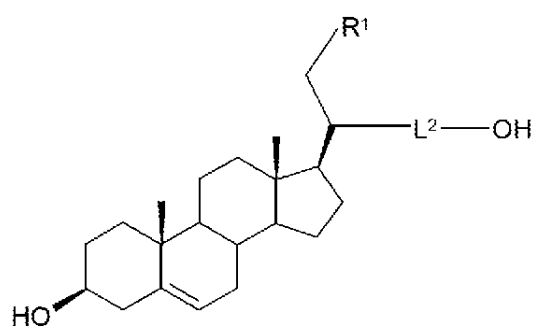
40

50

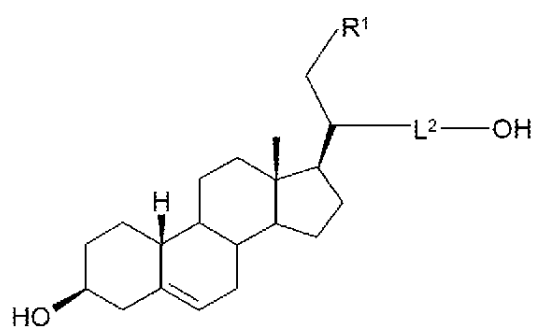
【化 1 0 5】



(IX)

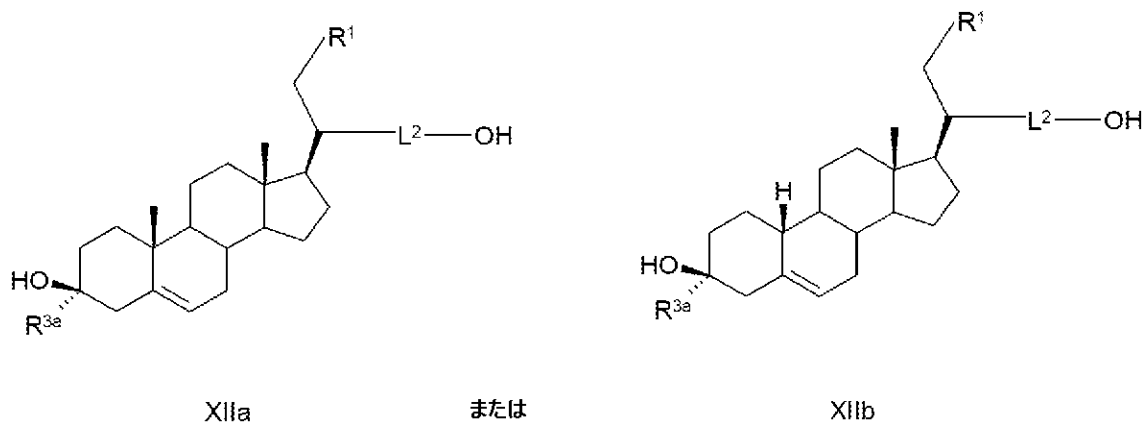


X



XI

【化 1 0 6】

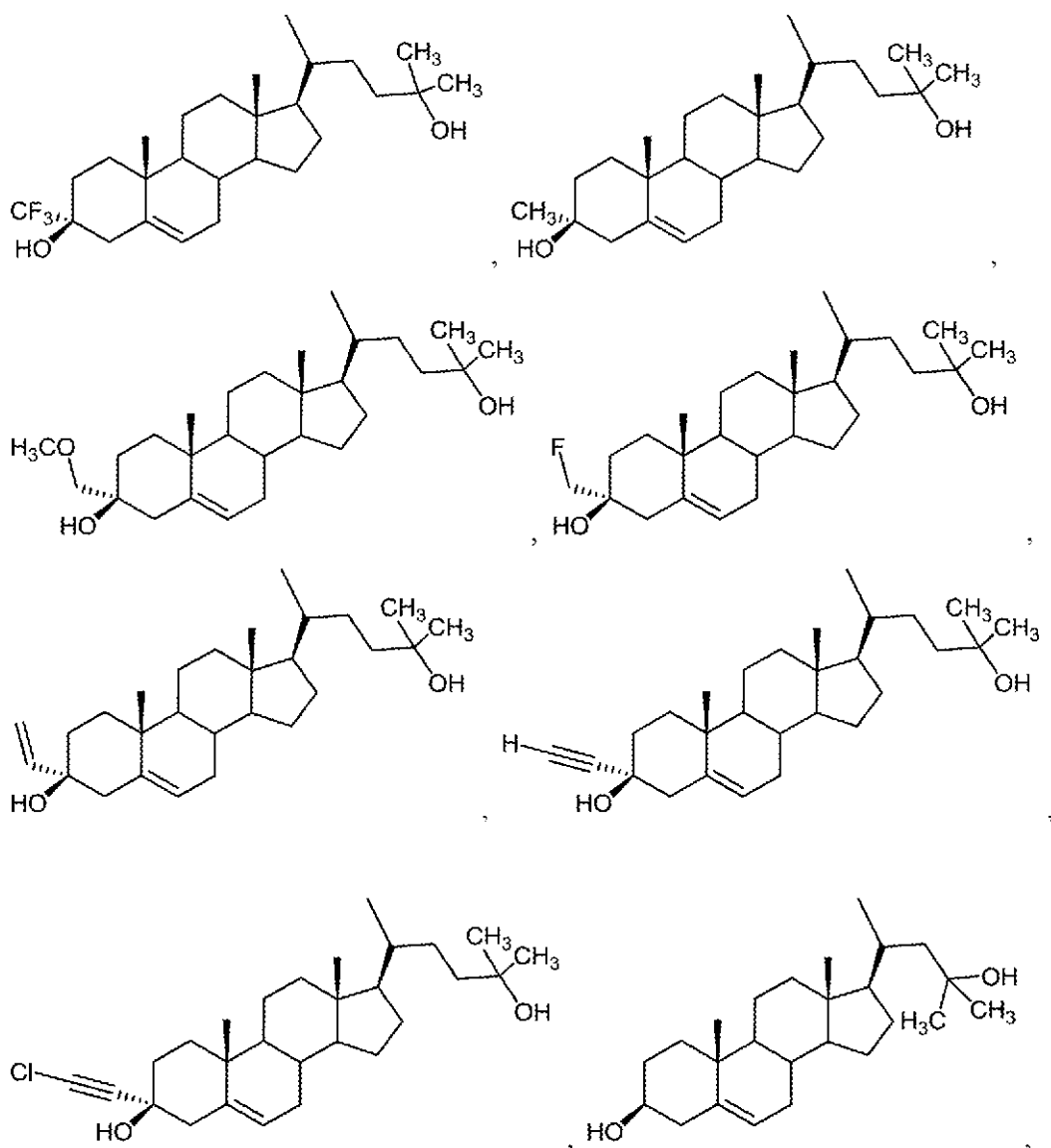


10

【 0 2 7 9】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

【化 1 0 7】



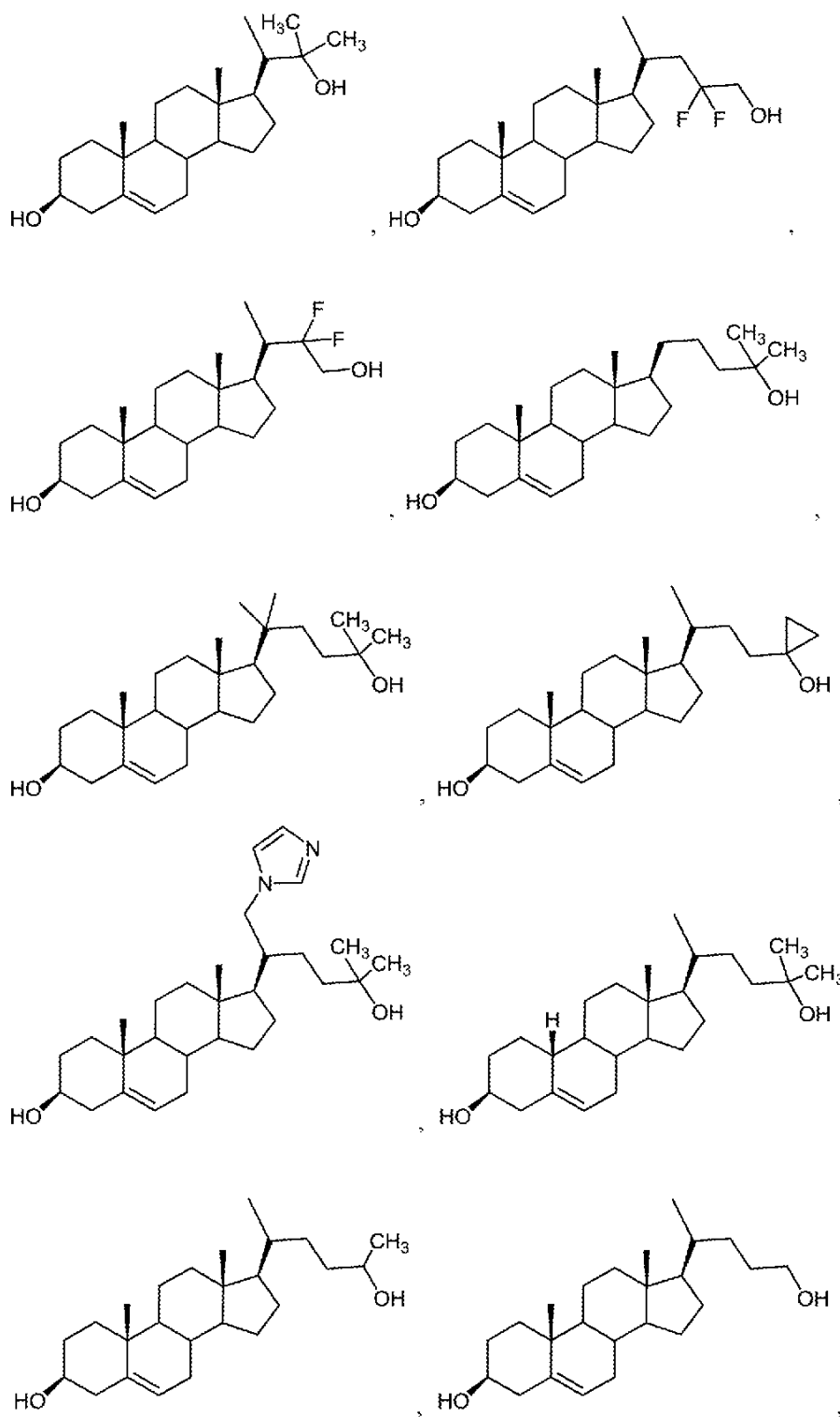
20

30

40

50

【化 1 0 8】



10

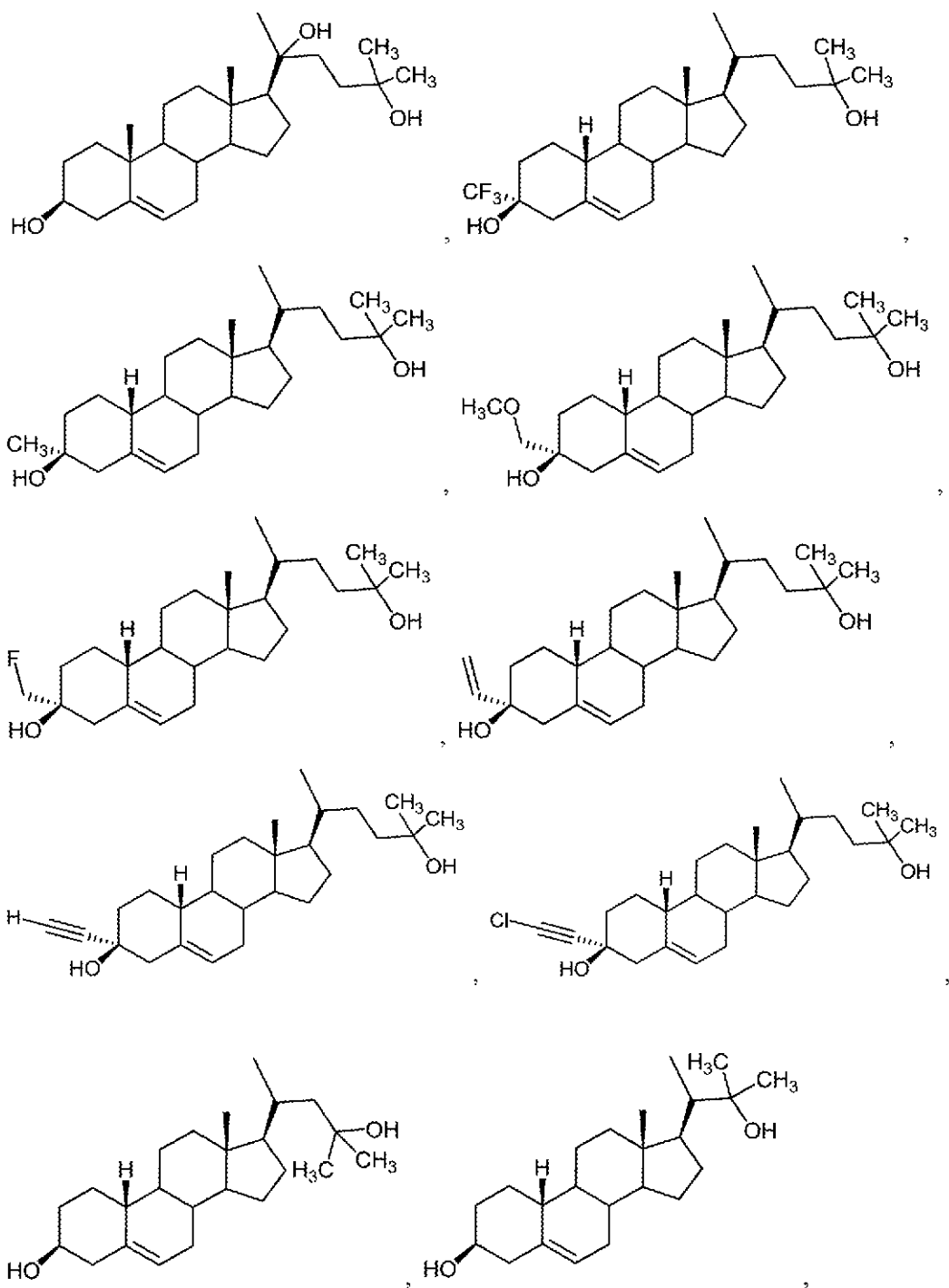
20

30

40

50

【化 1 0 9】



10

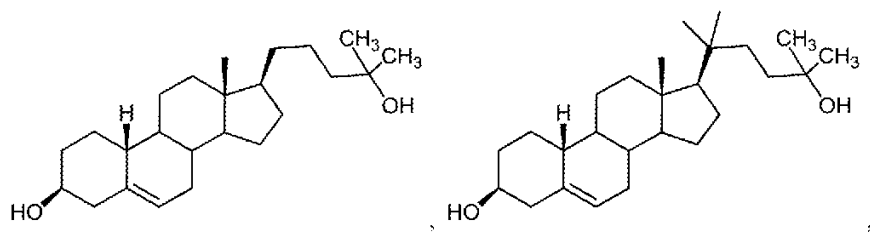
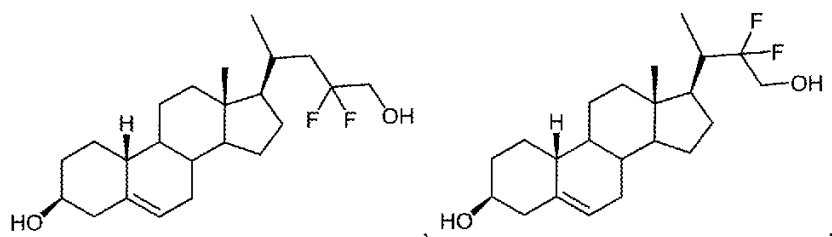
20

30

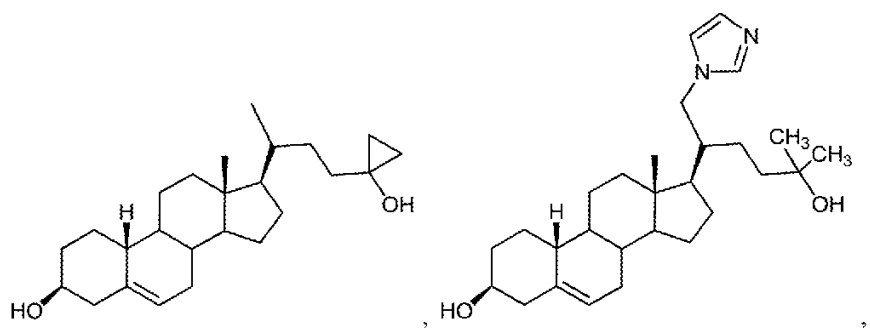
40

50

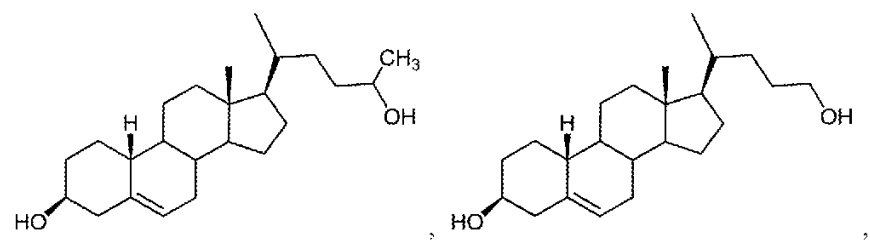
【化 1 1 0】



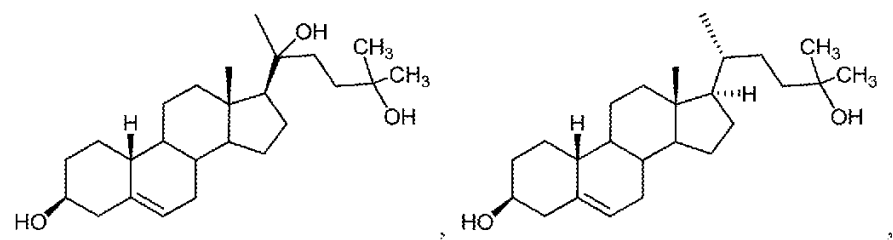
10



20



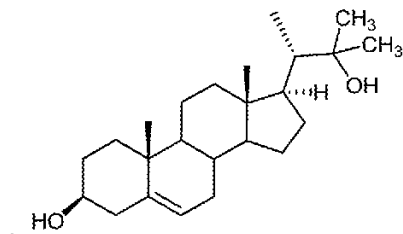
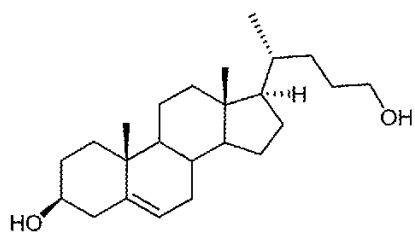
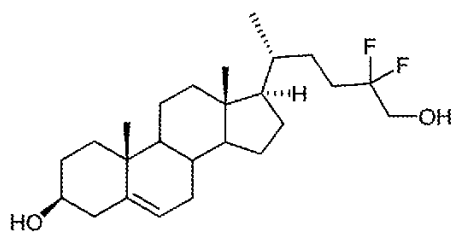
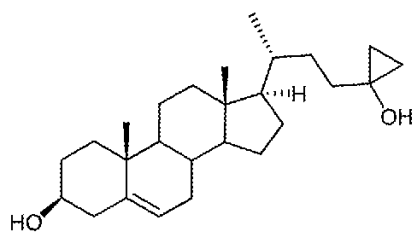
30



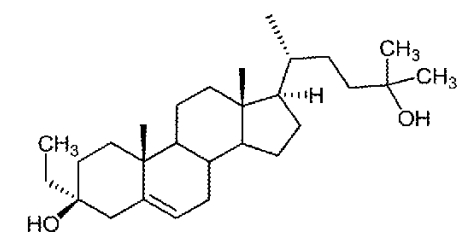
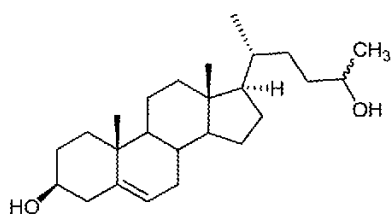
40

50

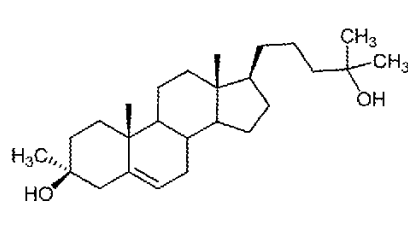
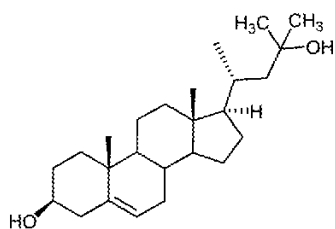
【化 1 1 1】



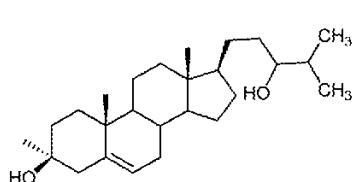
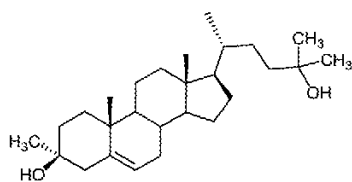
10



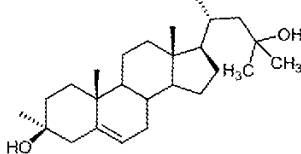
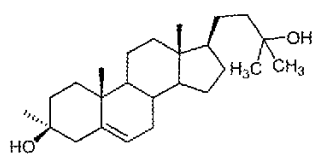
20



30

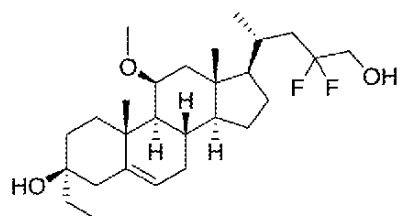
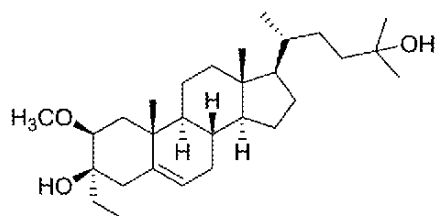
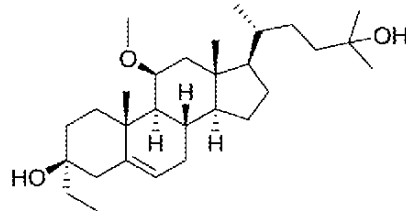
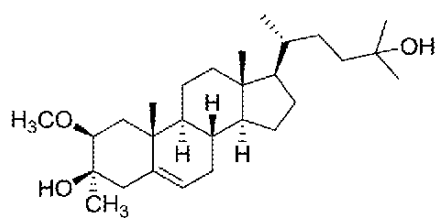
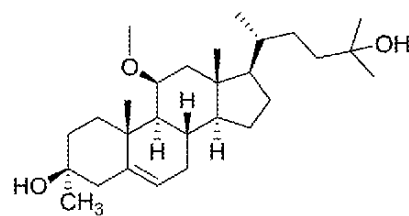
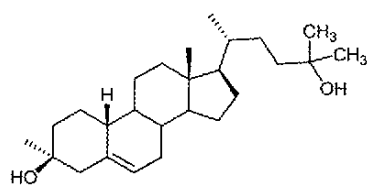
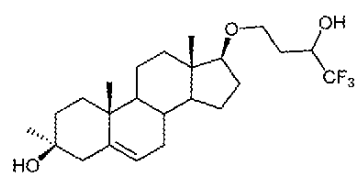
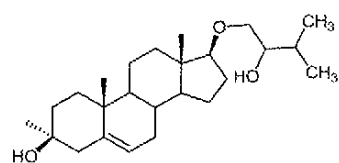
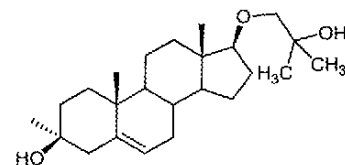
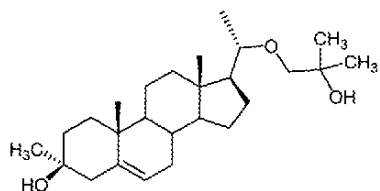
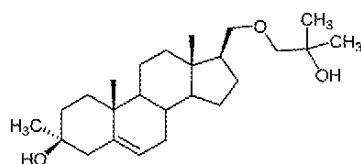
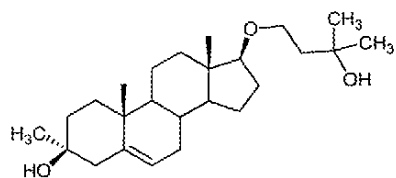


40



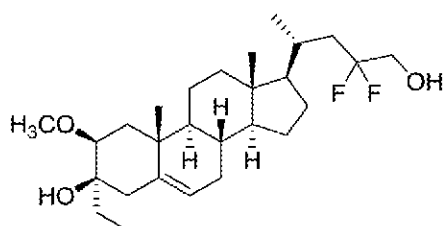
50

【化 1 1 2】



または

【化 1 1 3】



のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体

10

20

30

40

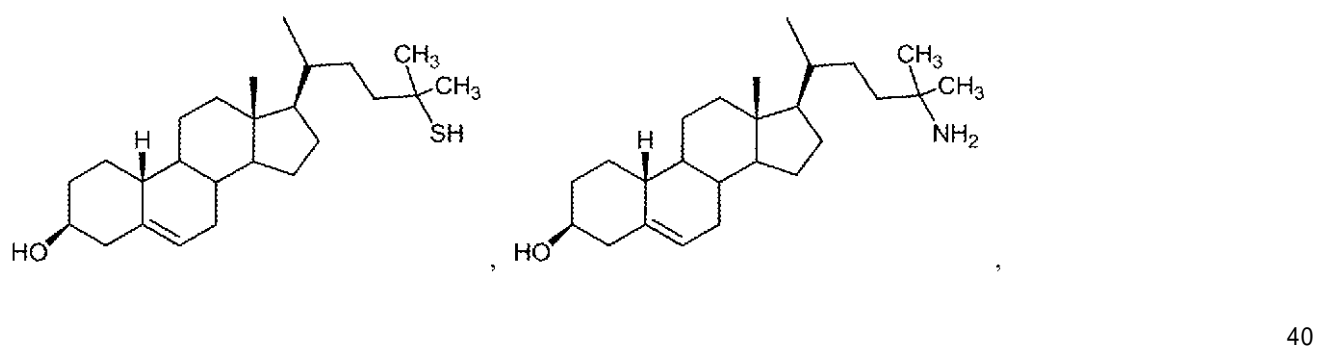
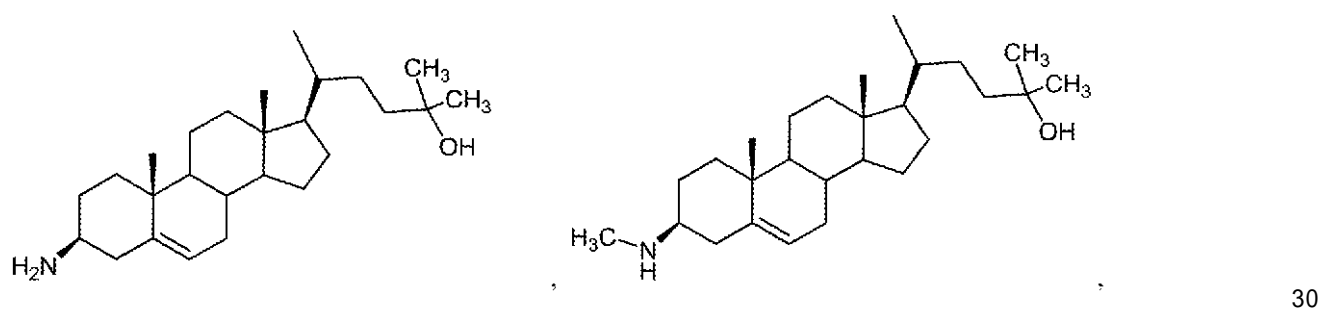
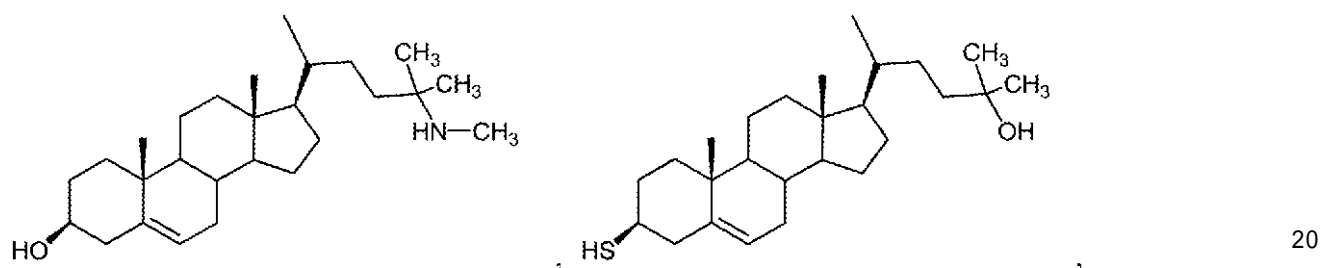
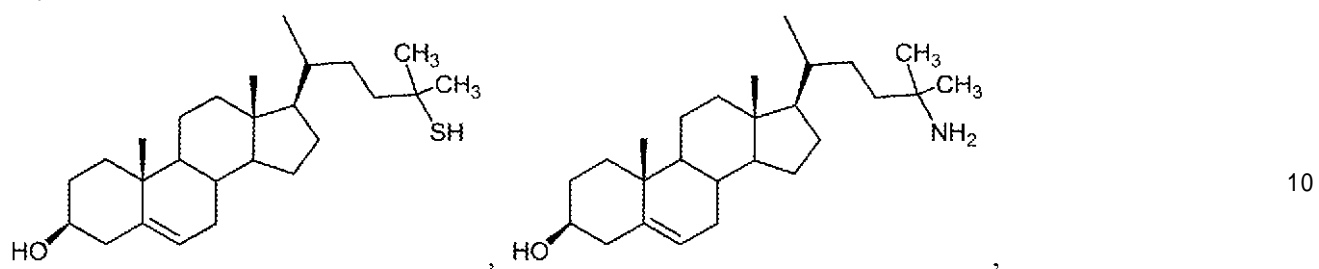
50

異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくはN - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

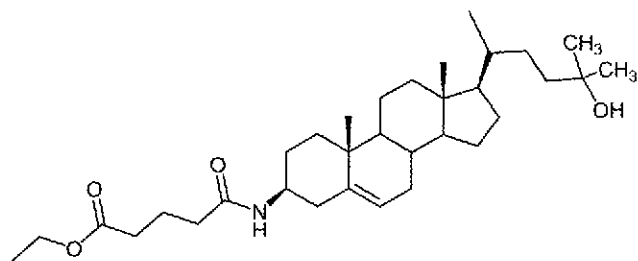
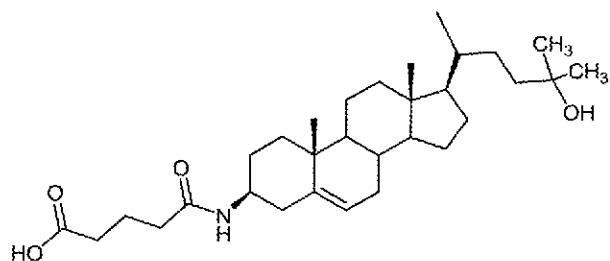
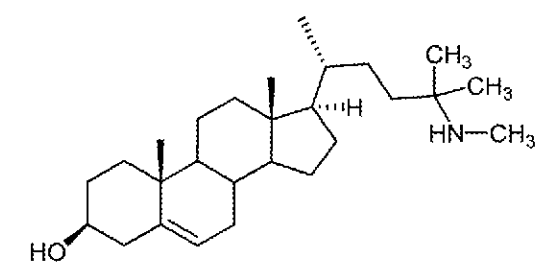
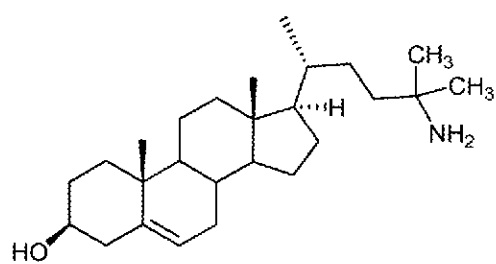
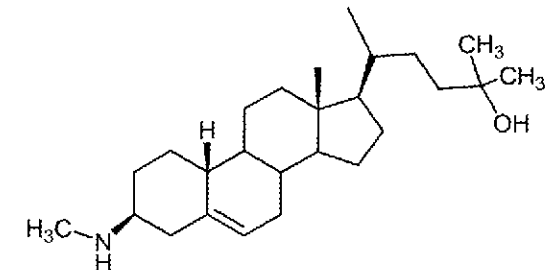
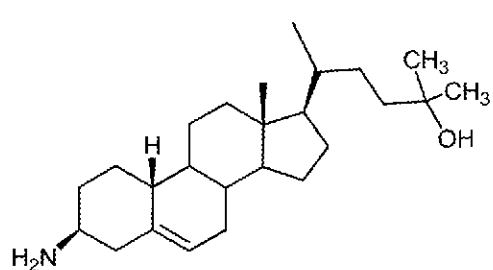
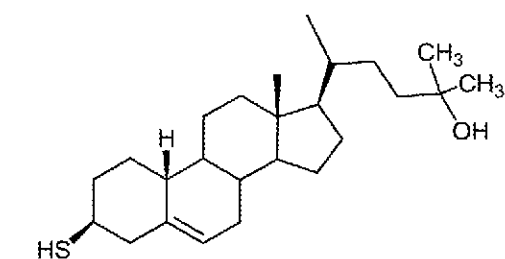
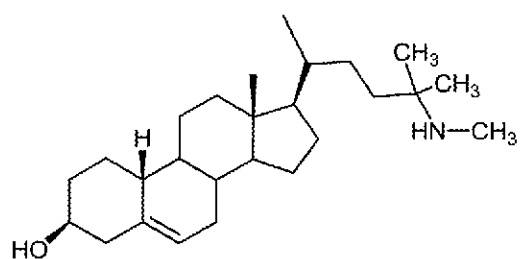
【 0 2 8 0 】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

【 化 1 1 4 】



【化 1 1 5】



10

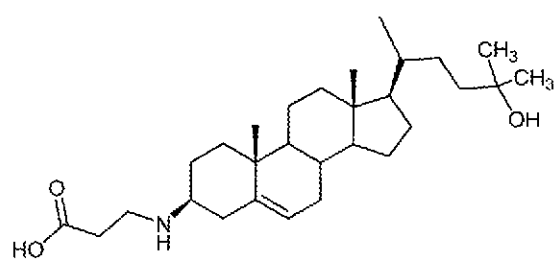
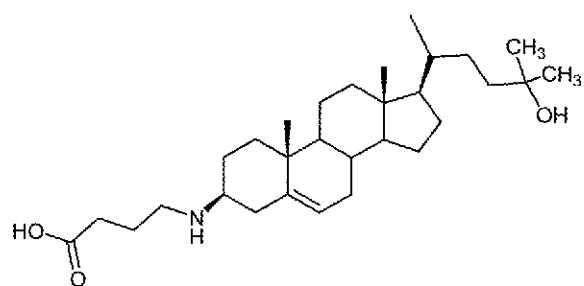
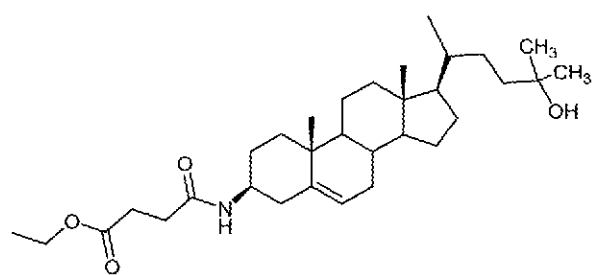
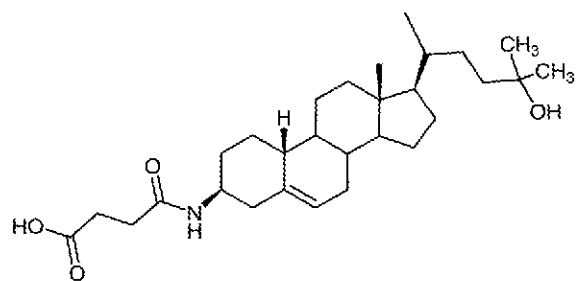
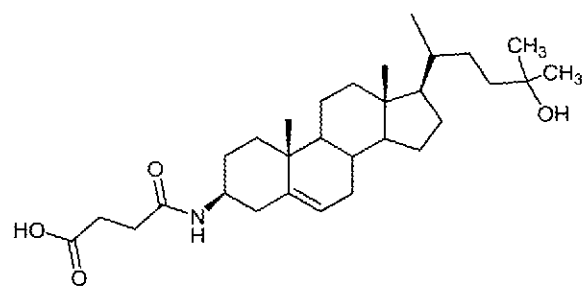
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

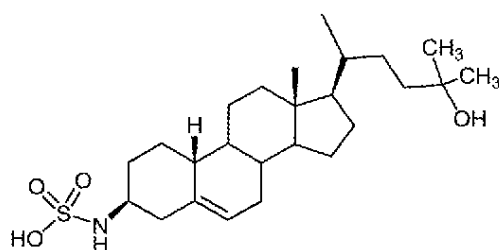
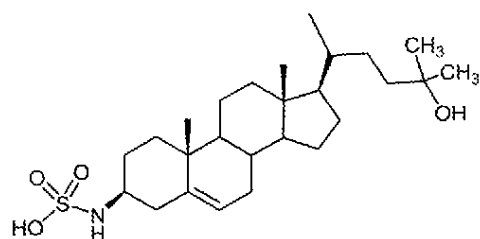
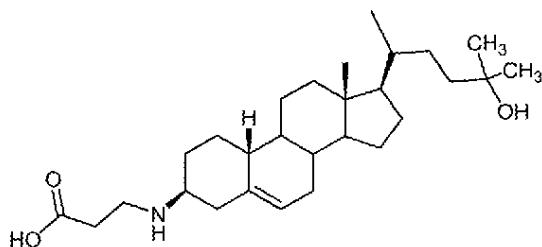
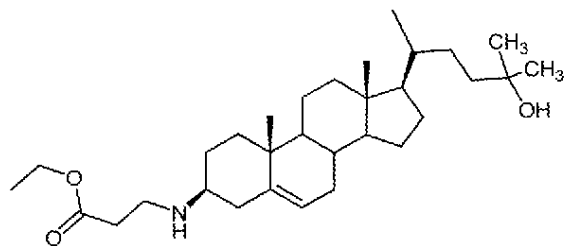
20

30

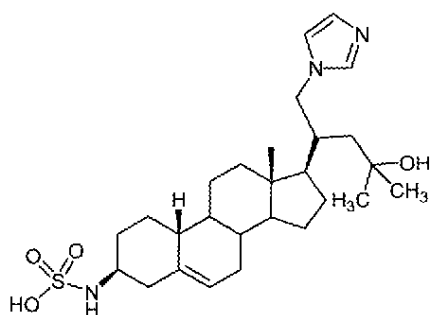
40

50

【化 1 1 7】



または



のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

【 0 2 8 1】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

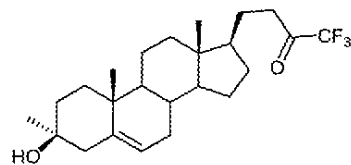
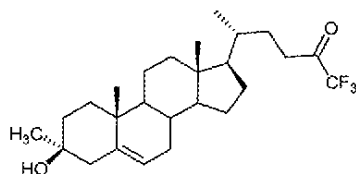
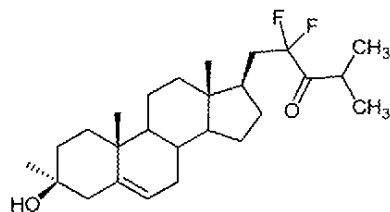
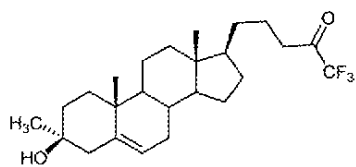
10

20

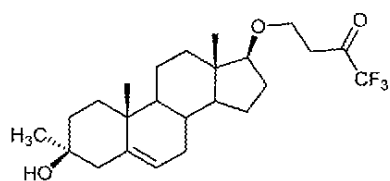
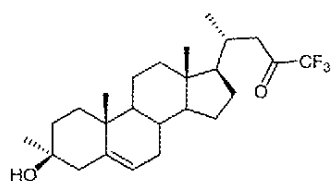
30

40

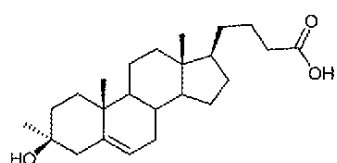
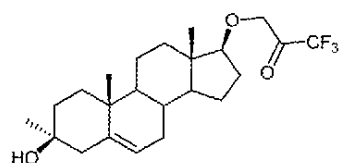
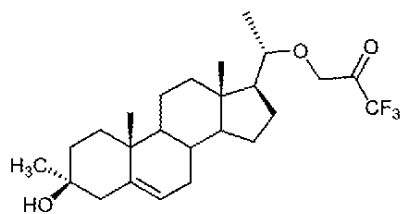
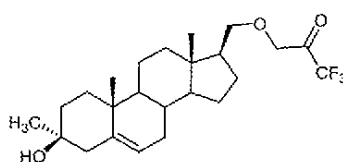
【化 1 1 8】



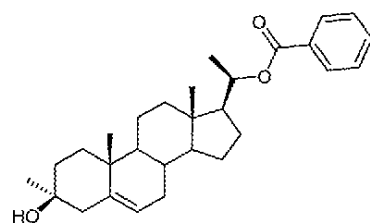
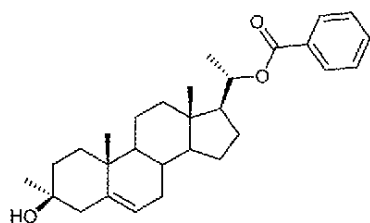
10



20

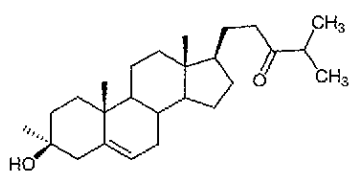


30

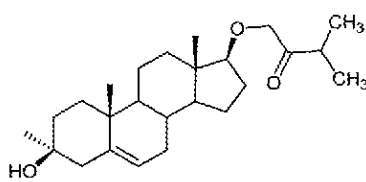


40

【化 1 1 9】



または



のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせ

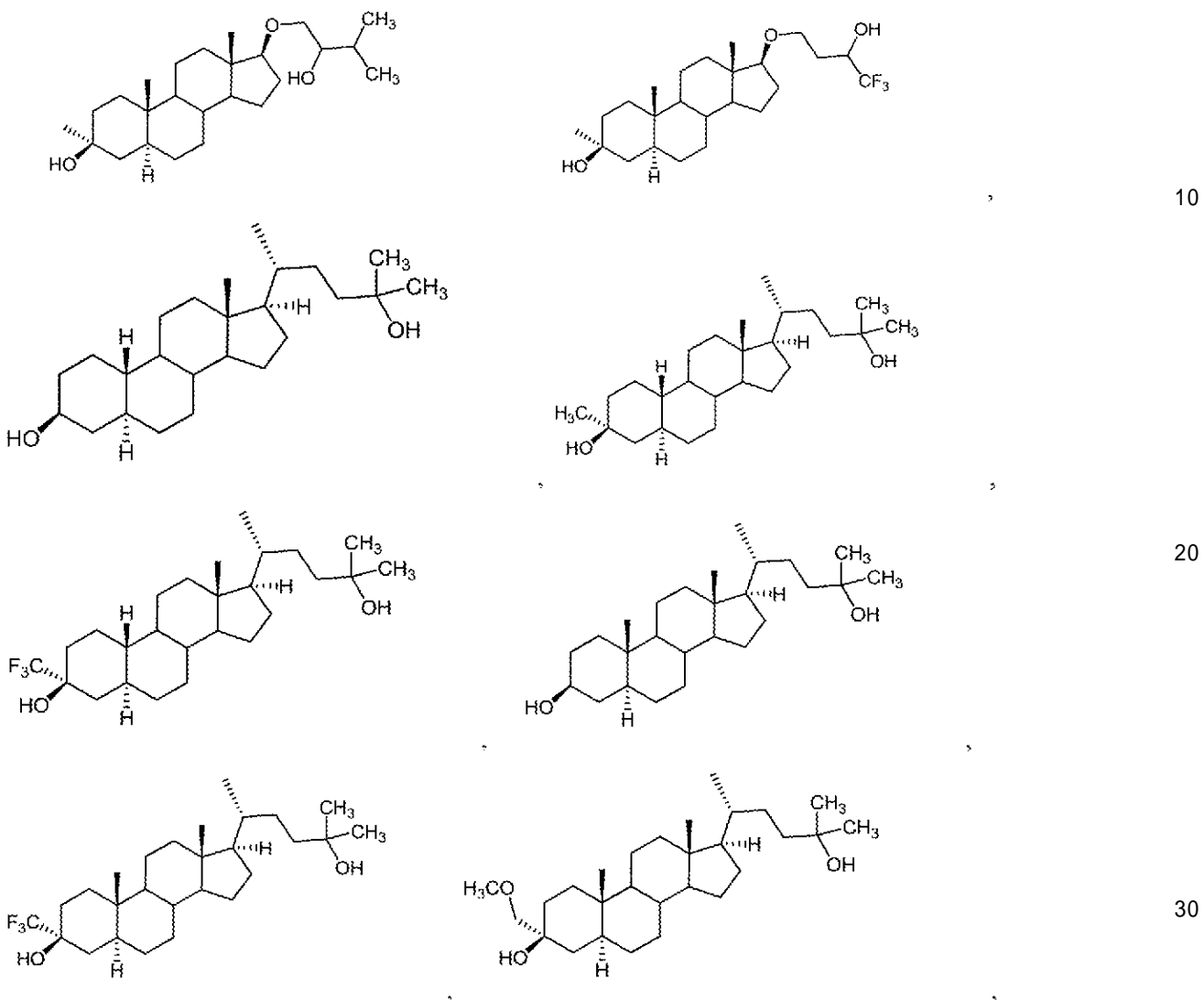
50

せである。

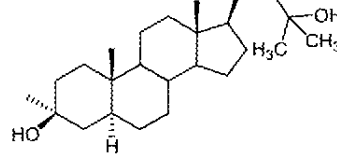
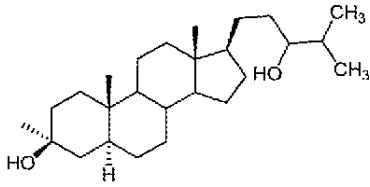
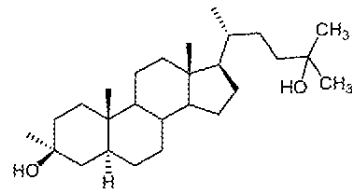
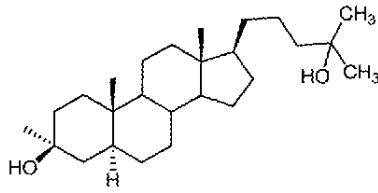
【 0 2 8 2 】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

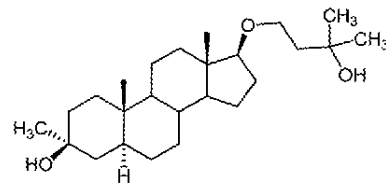
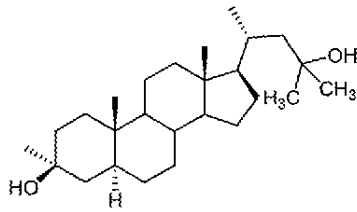
【 化 1 2 0 】



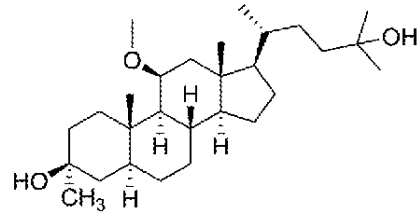
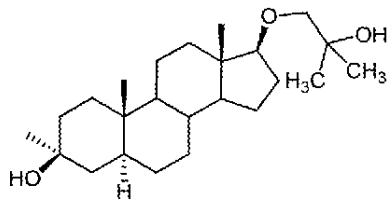
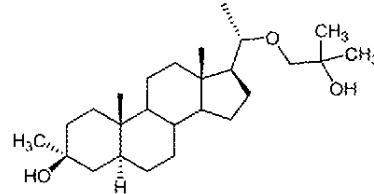
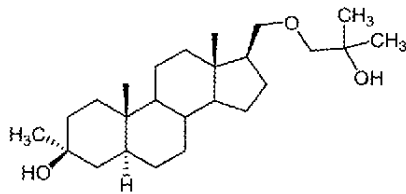
【化 1 2 1】



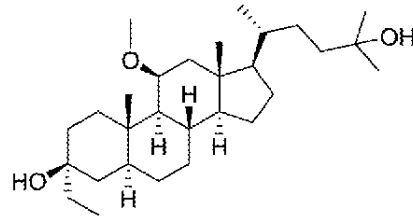
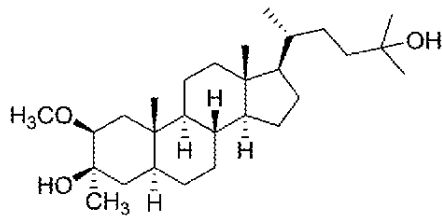
10



20



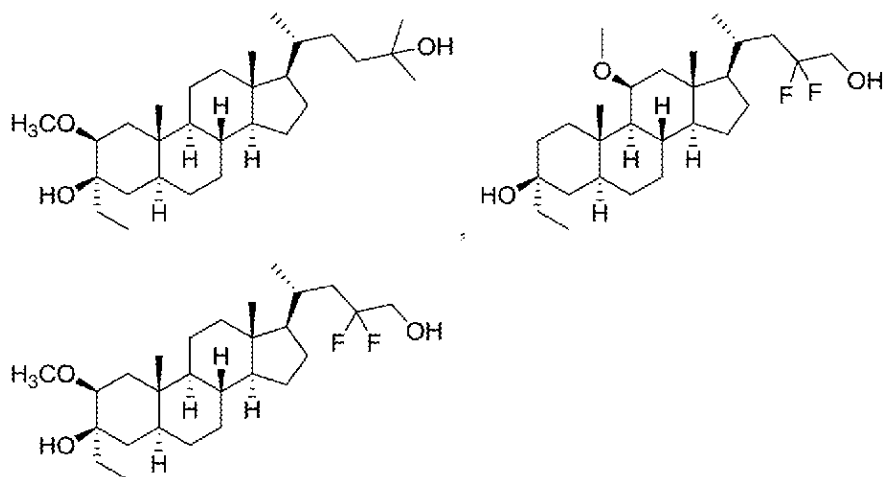
30



40

50

【化 1 2 2】



10

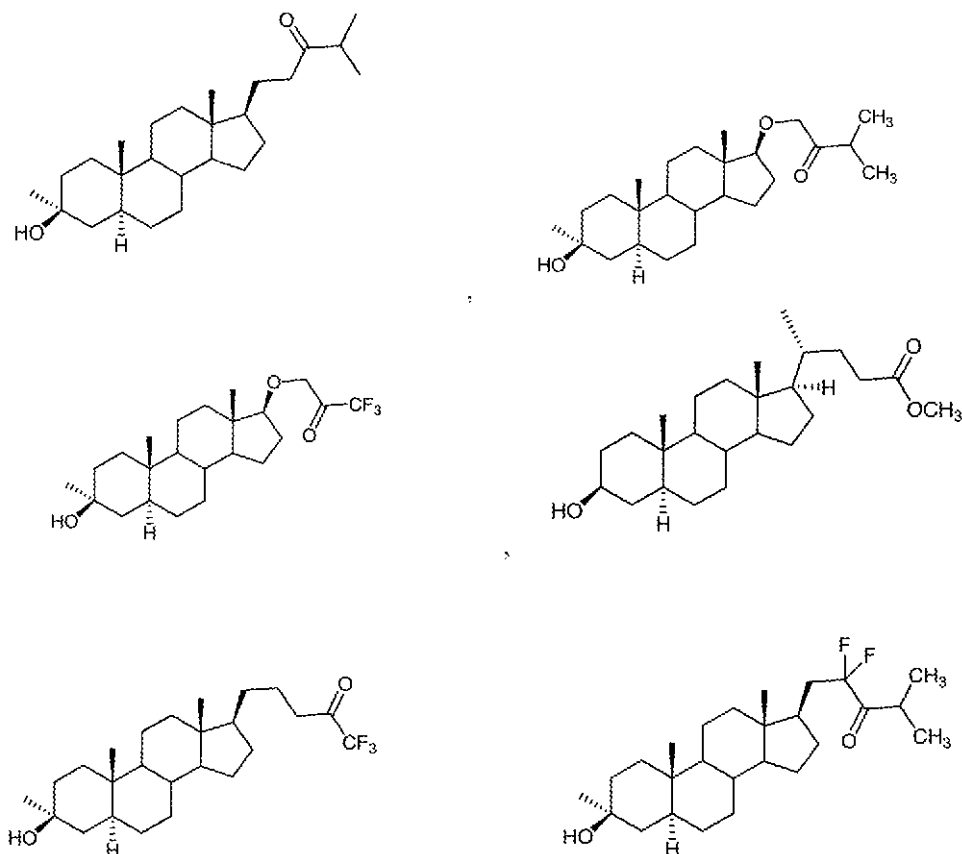
のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

【 0 2 8 3】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

20

【化 1 2 3】

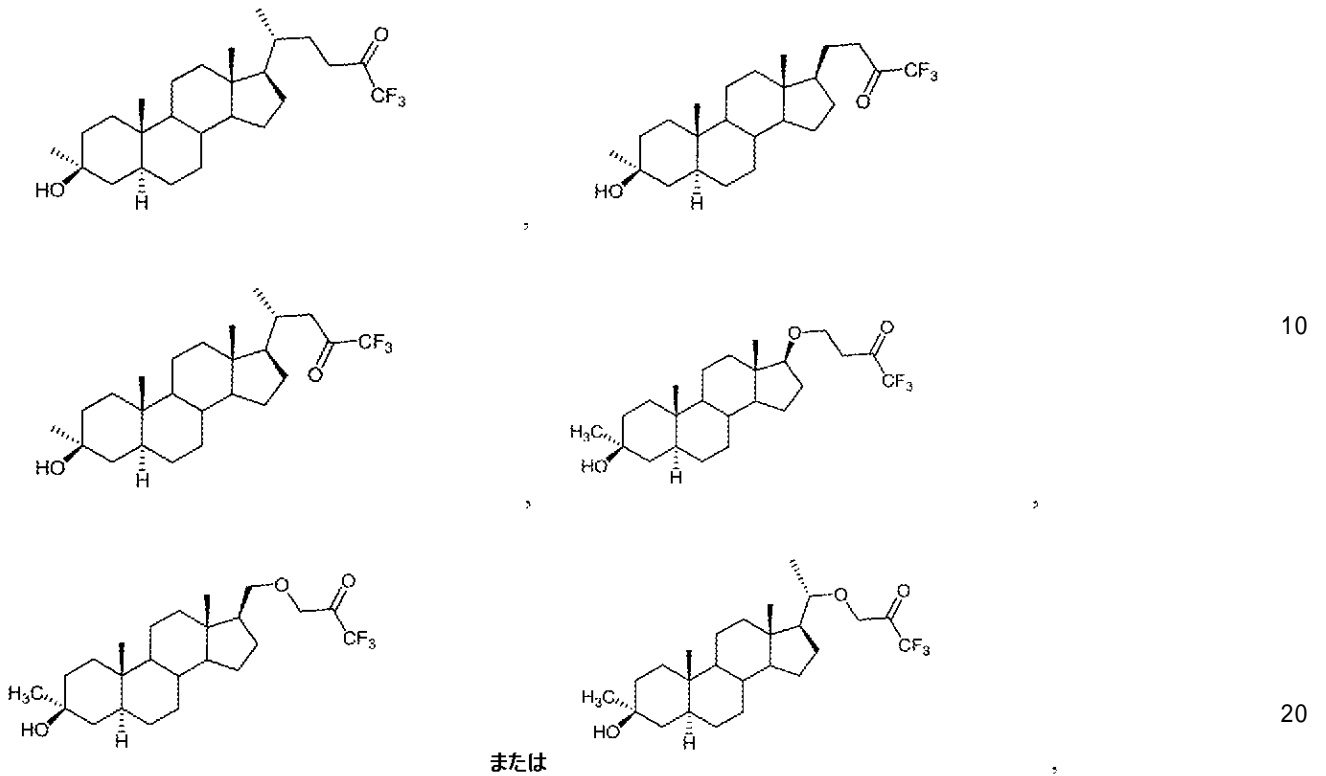


30

40

50

【化 1 2 4】

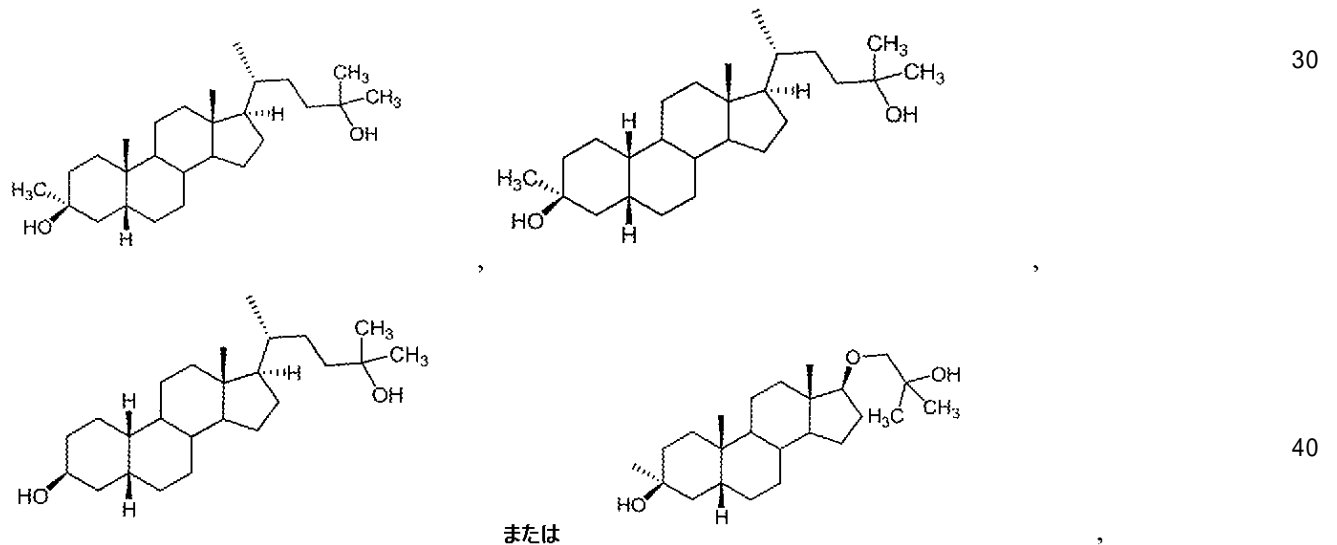


のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

【 0 2 8 4】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

【化 1 2 5】

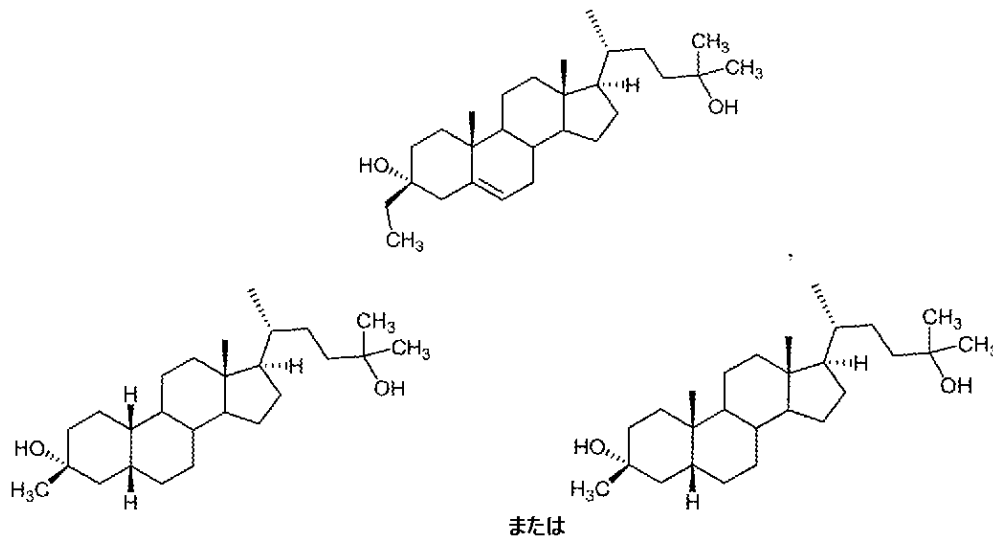


のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

【 0 2 8 5】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、以下の化合物：

【化 1 2 6】



10

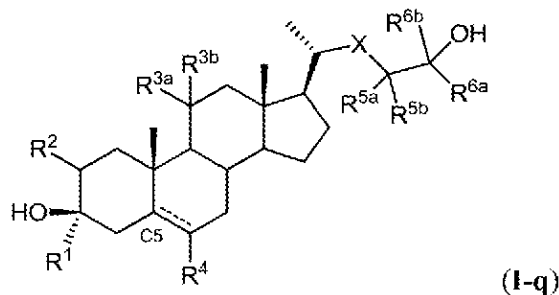
のいずれか 1 つまたはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和化合物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーションもしくは N - オキシドあるいはそれらの組み合わせである。

【 0 2 8 6】

20

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式 (I) の化合物は、式 (I - q) の化合物

【化 1 2 7】



30

およびその薬学的に許容され得る塩であり；

式中：

R^1 は、置換または非置換の脂肪族 (a l p h a t i c) であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換シクロプロピルまたは $-OR^{A2}$ であり、ここで、 R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{3a} は、水素または $-OR^{A3}$ であり、ここで、 R^{A3} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、 R^{3b} は、水素であるか；または R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、オキソ (= O) 基を形成し；

40

R^4 は、水素、置換もしくは非置換アルキルまたはハロゲンであり；

X は、 $-C(R^X)_2-$ または $-O-$ であり、ここで、 R^X は、水素もしくはフッ素であるか、または 1 つの R^X 基および R^{5b} は、一体となって、二重結合を形成し；

R^{5a} および R^{5b} の各実例は、独立して、水素またはフッ素であり；

R^{6a} は、置換および非置換アルキル、置換および非置換アルケニル、置換および非置換アルキニル、置換および非置換カルボシクリル、置換および非置換ヘテロシクリル、置換および非置換アリールならびに置換および非置換ヘテロアリール基からなる群より選択される非水素基であり、ここで、その非水素基は、フッ素で必要に応じて置換され；

R^{6b} は、水素、またはフッ素で必要に応じて置換される置換もしくは非置換アルキル基

50

であり；

【化 1 2 8】

は、単結合または二重結合を表すが、但し、単結合が存在する場合、C 5 における水素は、アルファ配置であり；

さらに但し：

(1) R^X 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素であるか；または

(2) R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素で置換された非水素基であるか；または

(3) R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。

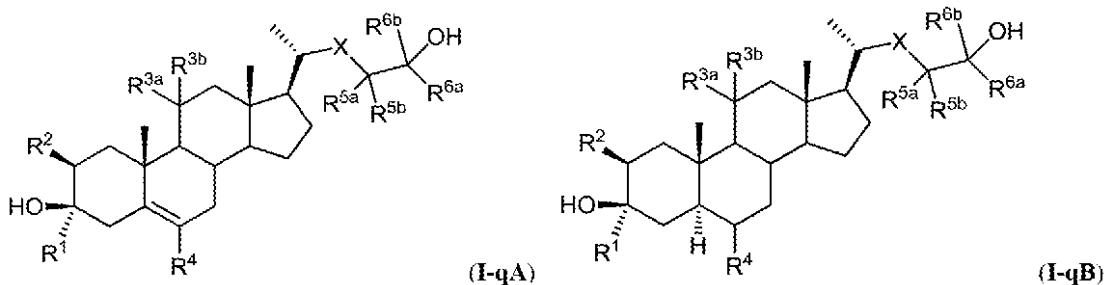
【 0 2 8 7】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩である。

【 0 2 8 8】

本明細書中で広く説明されるように、C 5 における水素がベータ配置で提供される式 (I - q) の化合物は、C 5 における水素がアルファであるかまたは二重結合が C 5 - C 6 に存在する化合物と比べて NMDA 増強の減少を示す。したがって、式 (I - q) の化合物は、式 (I - q A) および (I - q B) の化合物：

【化 1 2 9】



ならびにその薬学的に許容され得る塩だけを包含する。

【 0 2 8 9】

式 (I - q) の化合物の基 R^1

本明細書中で一般に定義されるように、 R^1 は、置換または非置換の脂肪族、すなわち、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【 0 2 9 0】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^1 C_{1-6}$ アルキル基としては、置換または非置換の、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、 iso -ブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれを超えるフルオロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれを超えるクロロ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$) およびアルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル (例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ -シクロプロピル) が挙げられるがこれらに限定されな

い。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換アルキルであり、例えば、 R^1 は、ハロアルキル、アルコキシアルキルまたはアミノアルキルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、メトキシメチル、メトキシエチルまたはエトキシメチルである。

【0291】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換 C_{1-3} アルキルであり、例えば、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ である。

10

【0292】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、1つまたはそれを超えるフッ素原子で置換されたアルキルであり；例えば、 R^1 は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である。

【0293】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、1つまたはそれを超える $-OR^{A1}$ 基で置換されたアルキルであり、ここで、 R^{A1} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2OR^{A1}$ であり、例えば、ここで、 R^{A1} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である。

【0294】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルケニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルからなる群より選択される1つもしくはそれを超える置換基で置換された、エテニル(C_2)、プロペニル(C_3)またはブテニル(C_4)である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシで置換された、エテニル、プロペニルまたはブテニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、エテニルである。

20

【0295】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキニルである。例示的な置換または非置換の R^1 アルキニル基としては、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、アルコキシアルキル、シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）もしくはヒドロキシルで置換された、エチニル、プロピニルまたはブチニルが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、 R^1 は、トリフルオロエチニル、シクロプロピルエチニル、シクロブチルエチニルおよびプロピニル、フルオロプロピニルおよびクロロエチニルからなる群より選択される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換の、または置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルおよび置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群より選択される1つもしくはそれを超える置換基で置換された、エチニル(C_2)、プロピニル(C_3)またはブチニル(C_4)である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換フェニルで置換された、エチニル(C_2)、プロピニル(C_3)またはブチニル(C_4)である。ある特定の実施形態において、そのフェニル置換基は、ハロ、アルキル、トリフルオロアルキル、アルコキシ、アシル、アミノまたはアミドからなる群より選択される1つまたはそれを超える置換基でさらに置換される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換の、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾ

30

40

50

リル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルで置換された、エチニル (C_2)、プロピニル (C_3) またはブチニル (C_4) である。

【0296】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換の、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキルもしくはヒドロキシルで置換された、エチニル、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換アリアルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、非置換のフェニルまたはハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、トリハロアルキルもしくはアシルで置換されたフェニルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換カルボシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、置換または非置換の、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置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換ヘテロアリアルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換の、ピリジニルまたはピリミジニルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換の、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾイル、チアゾリル、イソオキサゾイル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換ヘテロシクリルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換の、ピロリジニル、ピベリジニル、ピベラジニルまたはモルホリニルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、メトキシまたはエトキシで置換された、プロピニルまたはブチニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、クロロで置換された、エチニルまたはプロピニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、トリフルオロメチルで置換された、エチニルまたはプロピニルである。

【0297】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{3-4} カルボシクリル、置換もしくは非置換 C_{4-5} カルボシクリルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換シクロプロピルまたは置換もしくは非置換シクロブチルである。

式 (I - q) の化合物の基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^4

【0298】

本明細書中で一般に定義されるように、 R^2 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換シクロプロピルまたは $-OR^{A2}$ であり、ここで、 R^{A2} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-OR^{A2}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{A2} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{A2} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル

ル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{A2} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ 、すなわち、式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2CH_3$ の基 R^2 を提供するものである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。

【0299】

本明細書中で一般に定義されるように、 R^{3a} は、水素または $-OR^{A3}$ であり、ここで、 R^{A3} は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、 R^{3b} は、水素であるか；あるいは R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、オキソ ($=O$) 基を形成する。

10

【0300】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} と R^{3b} の両方は、両方とも水素である。

【0301】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、オキソ ($=O$) 基を形成する。

【0302】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、 $-OR^{A3}$ であり、 R^{3b} は、水素である。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、アルファ配置またはベータ配置である。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、アルファ配置である。 R^{3a} が $-OR^{A3}$ である、ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、ベータ配置である。ある特定の実施形態において、 R^{A3} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{A3} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{A3} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ 、すなわち、式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-OCH_2CH_2CH_3$ の基 R^{3a} を提供するものである。

20

【0303】

本明細書中で一般に定義されるように、 R^4 は、水素、置換もしくは非置換アルキルまたはハロゲンである。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、例えば、フルオロである。ある特定の実施形態において、 R^4 は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^4 は、 C_1 アルキル、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CH_3$ または $-F$ である。

30

【化130】

~~~~~

40

が単結合を表すある特定の実施形態において、 $R^4$  は、アルファ配置の非水素置換基である。

#### 【化131】

~~~~~

が単結合を表すある特定の実施形態において、 R^4 は、ベータ配置の非水素置換基である。

【0304】

式 (I - q) の化合物の基 X 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b}

本明細書中で一般に定義されるように、 X は、 $-C(R^X)_2$ - または $-O-$ であり、

50

ここで、 R^X は、水素もしくはフッ素であるか、または1つの R^X 基および R^{5b} は、一体となって、二重結合を形成し； R^{5a} および R^{5b} の各々は、独立して、水素またはフッ素であり； R^{6a} は、置換および非置換アルキル、置換および非置換アルケニル、置換および非置換アルキニル、置換および非置換カルボシクリル、置換および非置換ヘテロシクリル、置換および非置換アリールならびに置換および非置換ヘテロアリール基からなる群より選択される非水素基であり、ここで、その非水素基は、フッ素で必要に応じて置換され； R^{6b} は、水素、またはフッ素で必要に応じて置換される置換もしくは非置換アルキル基であるが；但し：(1) R^X 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも1つは、フッ素であるか；または(2) R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基であるか；または(3) R^{6a} は、2～10個の炭素原子を含む非水素基である。

10

【0305】

ある特定の実施形態において、 X は、 $-O-$ である。ある特定の実施形態において、 X は、 $-CH_2-$ である。ある特定の実施形態において、 X は、 $-CF_2-$ である。

【0306】

ある特定の実施形態において、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも1つは、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも1つは、フッ素である。ある特定の実施形態において、 R^{5a} および R^{5b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{5a} および R^{5b} は、両方ともフッ素である。ある特定の実施形態において、 R^X および R^{5b} は、一体となって、二重結合、例えば、*cis*または*trans*二重結合を形成する。

20

【0307】

ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、フッ素で置換されていない、本明細書中に記載されるような非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ ）、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換カルボシクリル（例えば、イソプロパノール）である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、フッ素で置換された、本明細書中に記載されるような非水素基である。

【0308】

ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、本明細書中に記載されるような非水素基であり、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、本明細書中に記載されるような非水素基であり、 R^{6b} は、フッ素によって必要に応じて置換される置換または非置換アルキル基である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、フッ素で置換されていないアルキル基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、フッ素で置換されたアルキル基である。

30

【0309】

ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、フッ素によって必要に応じて置換される、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、フッ素によって必要に応じて置換される C_1 アルキル、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。

40

【0310】

ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換アルキル、例えば、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-2} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-5} アルキルまたは置換もしくは非置換 C_{5-6} アルキルである。例示的な $R^{6a}C_{1-6}$ アルキル基としては、置換または非置換メチル(C_1)、置換または非置換エチル(C_2)、置換または非置換*n*-プロピル(C_3)、置換または非置換イソプロピル(C_3)

50

置換または非置換 *n* - ブチル (C₄)、置換または非置換 *tert* - ブチル (C₄)、置換または非置換 *sec* - ブチル (C₄)、置換または非置換 *iso* - ブチル (C₄)、置換または非置換 *n* - ペンチル (C₅)、置換または非置換 3 - ペンタニル (C₅)、置換または非置換 アミル (C₅)、置換または非置換 ネオペンチル (C₅)、置換または非置換 3 - メチル - 2 - ブタニル (C₅)、置換または非置換 第 3 級 アミル (C₅)、置換または非置換 *n* - ヘキシル (C₆) が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、R^{6a} は、1 つまたはそれを超えるフッ素、例えば、1、2、3、4 個またはそれを超えるフッ素で置換された、上に記載されたようなアルキルである。ある特定の実施形態において、R^{6a} は、1 つまたはそれを超える - OR^{A6} 基で置換された、上に記載されたようなアルキルであり、ここで、R^{A6} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、R^{6a} は、- CH₂OR^{A6}、- CH₂CH₂OR^{A6} または - CH₂CH₂CH₂OR^{A6}、例えば、- CH₂OCH₃、- CH₂CH₂OCH₃ または - CH₂CH₂CH₂OCH₃ である。

【0311】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換アルケニル、例えば、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₃ アルケニル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ アルケニル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ アルケニルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ アルケニルである。ある特定の

【0312】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換アルキニル、例えば、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換 C₂₋₃ アルキニル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ アルキニル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ アルキニルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ アルキニルである。ある特定の

【0313】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換カルボシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C₃₋₆ カルボシクリル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ カルボシクリル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ カルボシクリルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ カルボシクリルである。ある特定の

【0314】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換ヘテロシクリル、例えば、置換もしくは非置換 C₃₋₆ ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C₃₋₄ ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C₄₋₅ ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換 C₅₋₆ ヘテロシクリルである。

【0315】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換アリール、例えば、置換または非置換フェニルである。

【0316】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、フッ素で必要に応じて置換される、置換または非置換ヘテロアリール、例えば、必要に応じて置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0317】

ある特定の実施形態において、R^{6a} は、2 個以上 10 個以下の炭素原子、例えば、2 個以上 9 個以下、2 個以上 8 個以下、2 個以上 7 個以下、2 個以上 6 個以下、2 個以上 5

個以下、2個以上4個以下または2個以上3個以下の炭素原子を含む非水素基である。例えば、ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルである。

【0318】

ある特定の実施形態において、 R^X 、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも1つは、フッ素であるか；または R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基であり； R^{6a} は、置換もしくは非置換 C_{1-3} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{1-3} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルである。

【0319】

ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、同じ基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} は、異なる基であり、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S)または(R)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(R)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、 $-CF_3$ であり、 R^{6b} は、水素または C_{1-4} アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、フッ素で置換された非水素基であり、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、1つまたはそれを超える $-OR^{A6}$ 基で置換され、ここで、 R^{A6} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換 C_{2-4} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-3} アルキニルまたは置換もしくは非置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、非置換 C_{2-4} アルキル、非置換 C_{2-3} アルケニルまたは非置換 C_{2-3} アルキニルまたは非置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、フッ素で置換された非水素基であり、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。

【0320】

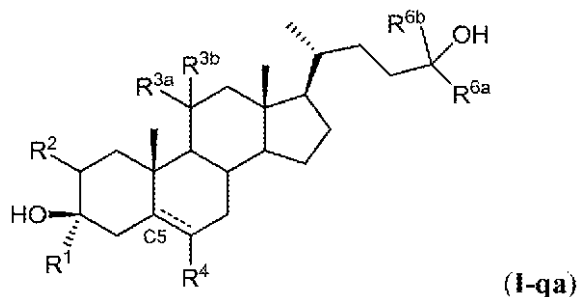
ある特定の実施形態の様々な組み合わせ

ある特定の実施形態の様々な組み合わせが、本明細書中でさらに企図される。

【0321】

例えば、Xが $-CH_2-$ であり、 R^{5a} および R^{5b} が両方とも水素である、ある特定の実施形態において、式(I-qa)の化合物：

【化132】



またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、2~10個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(R)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、1つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル(C_1)、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル(C_2)、置換もしくは非置換n-プロピル(C_3)ま

たは置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2) または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2) または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、

【化 1 3 3】

~~~~~

10

は、単結合を表し、C 5 における水素は、アルファである。ある特定の実施形態において、

【化 1 3 4】

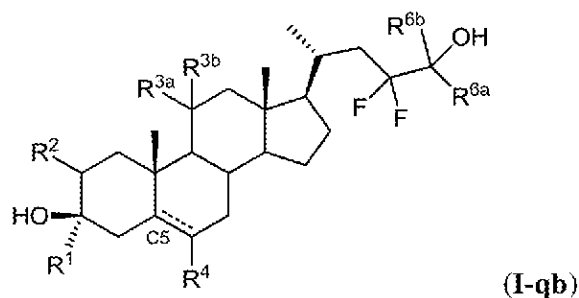
~~~~~

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、 $=O$ (オキソ) を形成する。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。

【0 3 2 2】

X が $-CH_2-$ であり、 R^{5a} および R^{5b} が両方ともフッ素である、ある特定の実施形態では、式 (I - qb) の化合物：

【化 1 3 5】



30

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも 1 つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S) 配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(R) 配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、1 つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル (C_1)、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n - プロピル (C_3) または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2) または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2) または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3)

40

50

）である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、

【化 1 3 6】

は、単結合を表し、C 5 における水素は、アルファである。ある特定の実施形態において、

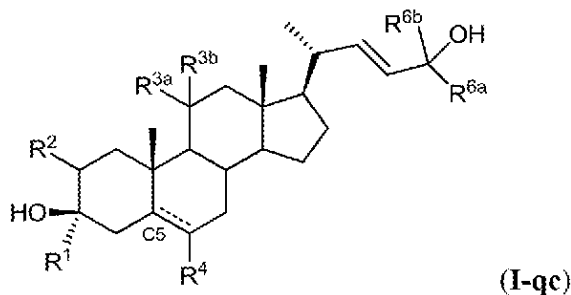
【化 1 3 7】

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、 $=O$ （オキソ）を形成する。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。

【0 3 2 3】

X が $-C(R^X)_2-$ であり、1つの R^X 基および R^{5b} が一体となってtrans二重結合を形成する、ある特定の実施形態では、式(I-qc)の化合物：

【化 1 3 8】



またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(R)配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、1つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル(C_1)、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル(C_2)、置換もしくは非置換n-プロピル(C_3)または置換もしくは非置換イソプロピル(C_3)である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル(C_2)または置換もしくは非置換アリル(C_3)である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル(C_2)または置換もしくは非置換プロパルギル(C_3)である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、

【化 1 3 9】

10

20

30

40

50

は、単結合を表し、C 5 における水素は、アルファである。ある特定の実施形態において、

【化 1 4 0】

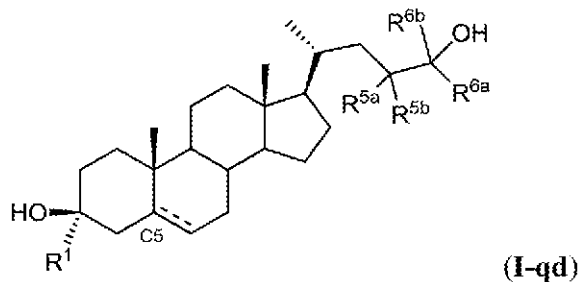
は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、フルオロまたはクロロである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、アルファ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^2 は、ベータ配置の非水素置換基である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、両方とも水素である。ある特定の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は、一体となって、 $=O$ (オキソ) を形成する。ある特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。

10

【0 3 2 4】

ある特定の実施形態において、式 (I - q) の化合物は、式 (I - q d) の化合物：

【化 1 4 1】



20

またはその薬学的に許容され得る塩から選択される。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、2 ~ 10 個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} および R^{6b} のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(S) 配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} に付着されている炭素は、(R) 配置である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、1つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル (C_1)、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチル (C_2)、置換もしくは非置換 n -プロピル (C_3) または置換もしくは非置換イソプロピル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ または $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2) または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2) または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である。ある特定の実施形態において、

30

40

【化 1 4 2】

は、単結合を表し、C 5 における水素は、アルファである。ある特定の実施形態において、

【化 1 4 3】

は、二重結合を表す。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$

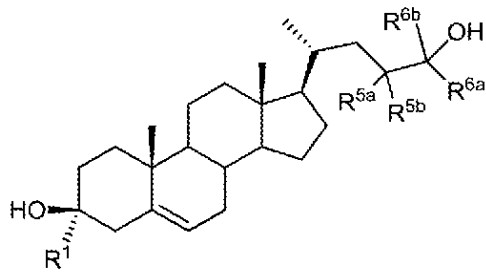
50

H₃である。

【0325】

ある特定の実施形態において、式(I-q)の化合物は、式(I-qe)の化合物：

【化144】



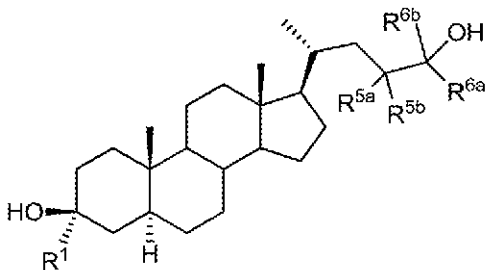
(I-qe)

またはその薬学的に許容され得る塩から選択される。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、2～10個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}に付着されている炭素は、(S)配置である。ある特定の実施形態において、R^{6a}に付着されている炭素は、(R)配置である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、1つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル(C₁)、例えば、-CH₃または-CF₃である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、置換もしくは非置換エチル(C₂)、置換もしくは非置換n-プロピル(C₃)または置換もしくは非置換イソプロピル(C₃)である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、-CH₂OR^{A6}、-CH₂CH₂OR^{A6}または-CH₂CH₂CH₂OR^{A6}である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、置換もしくは非置換ビニル(C₂)または置換もしくは非置換アリル(C₃)である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、置換もしくは非置換エチニル(C₂)または置換もしくは非置換プロパルギル(C₃)である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、R^{6b}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^{6b}は、-CH₃または-CF₃である。ある特定の実施形態において、R¹は、-CH₃または-CH₂CH₃である。

【0326】

ある特定の実施形態において、式(I-q)の化合物は、式(I-qf)の化合物：

【化145】



(I-qf)

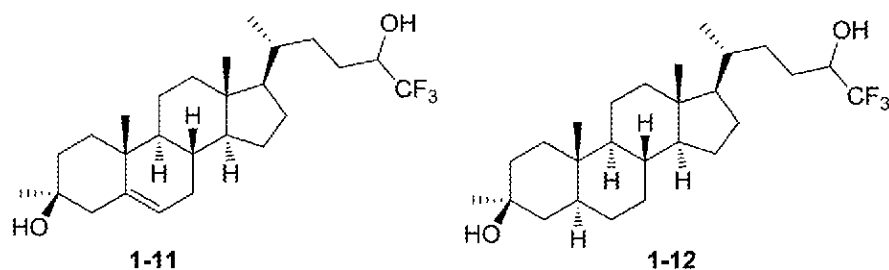
またはその薬学的に許容され得る塩から選択される。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、2～10個の炭素原子を含む非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}およびR^{6b}のうちの少なくとも1つは、フッ素で置換された非水素基である。ある特定の実施形態において、R^{6a}に付着されている炭素は、(S)配置である。ある特定の実施形態において、R^{6a}に付着されている炭素は、(R)配置である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、1つまたはそれを超えるフッ素で必要に応じて置換されるメチル(C₁)、例えば、-CH₃または-CF₃である。ある特定の実施形態において、R^{6a}は、置換もしくは非置換エチル(C₂)、置換もしくは非置換n-プロピル(C₃)または置換もしくは非置換イソプロピル(C₃)である。ある特定の実施形態において、

R^{6a} は、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{A6}$ である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換ビニル (C_2) または置換もしくは非置換アリル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換もしくは非置換エチニル (C_2) または置換もしくは非置換プロパルギル (C_3) である。ある特定の実施形態において、 R^{6a} は、置換または非置換シクロプロピルである。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{6b} は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CF}_3$ である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である。

【0327】

ある特定の実施形態において、式 (I - q) の化合物は：

【化146】



10

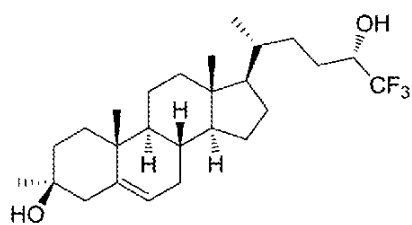
20

30

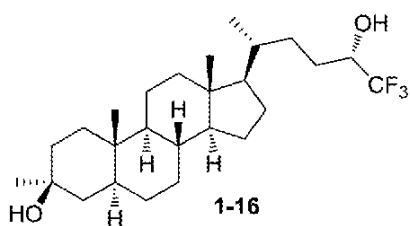
40

50

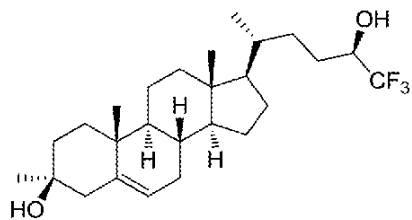
【化 1 4 7】



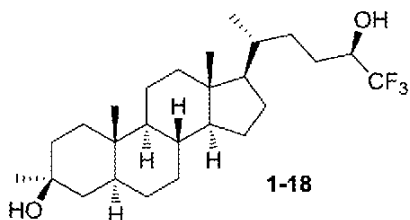
1-15



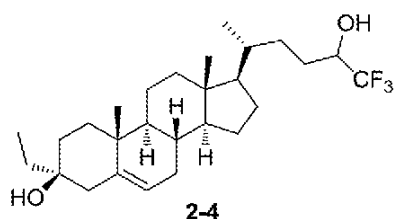
1-16



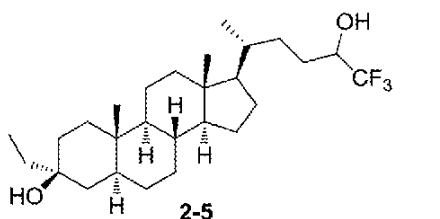
1-17



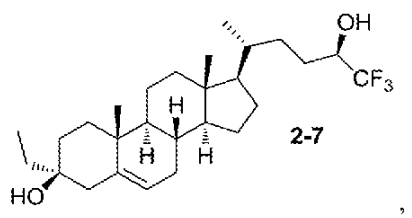
1-18



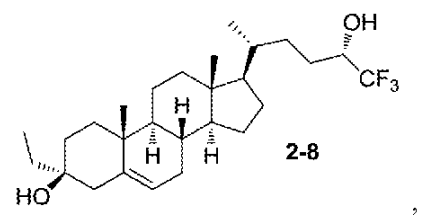
2-4



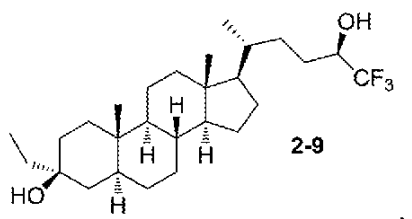
2-5



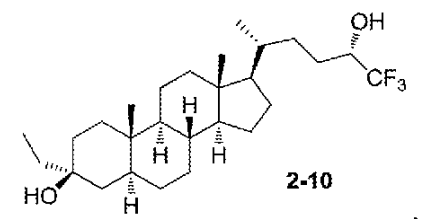
2-7



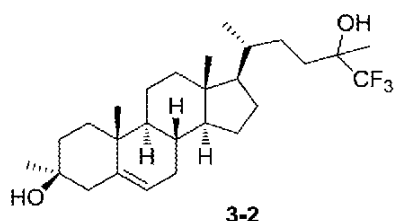
2-8



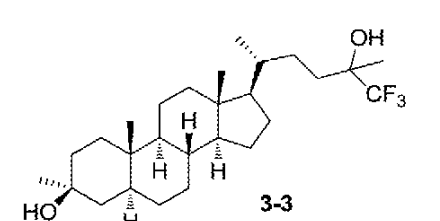
2-9



2-10



3-2



3-3

10

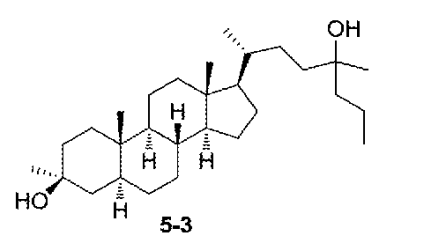
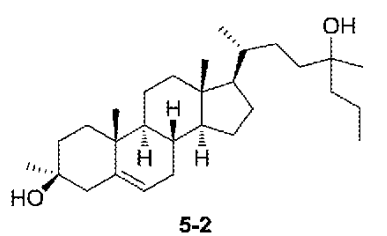
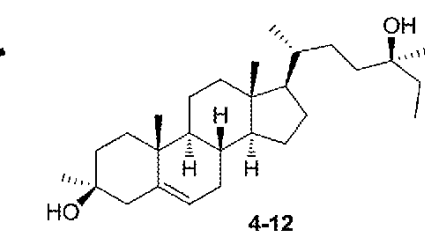
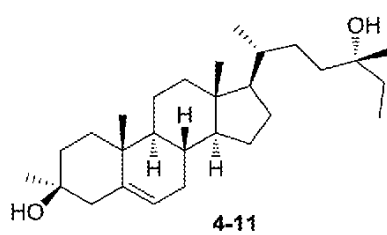
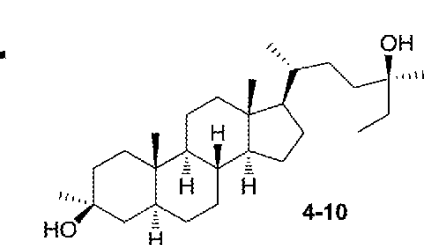
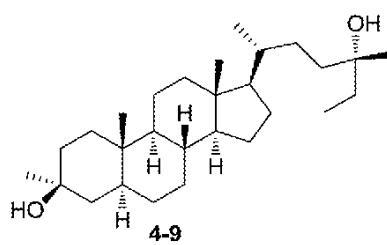
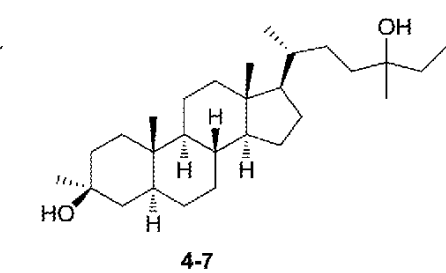
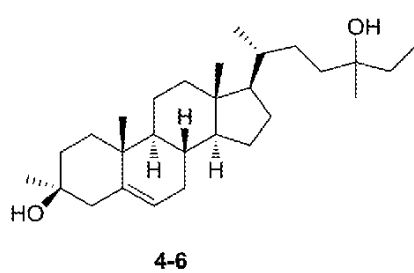
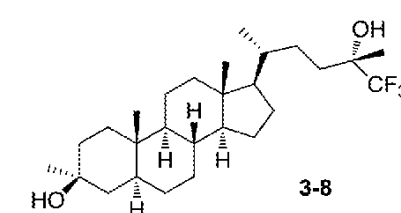
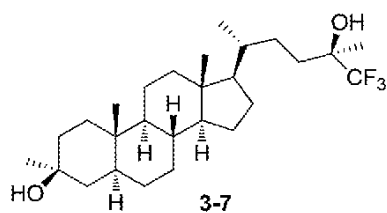
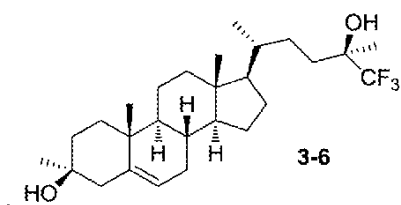
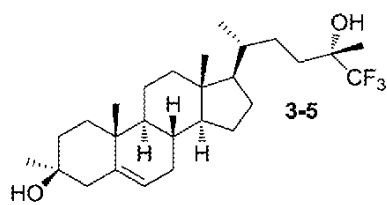
20

30

40

50

【化 1 4 8】



10

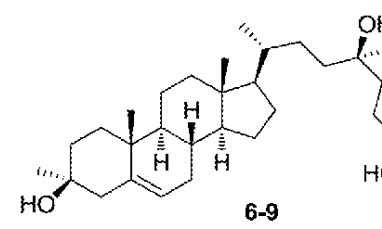
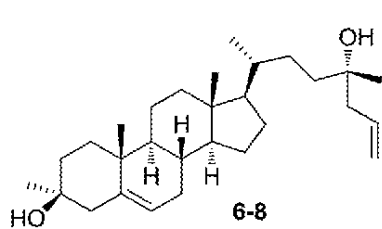
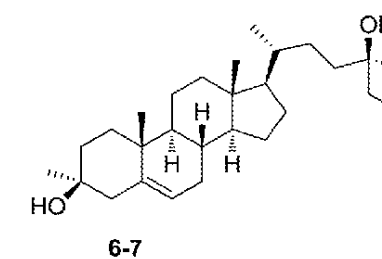
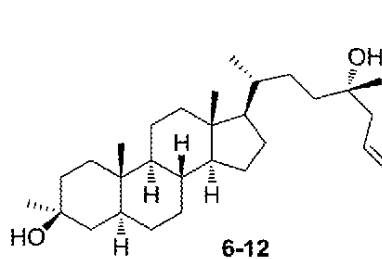
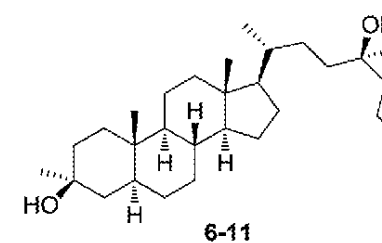
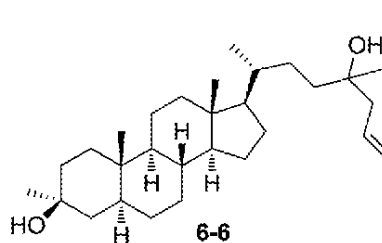
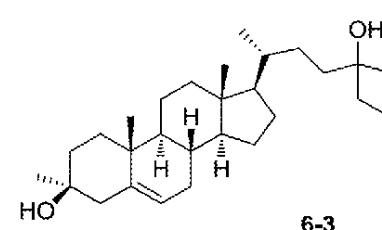
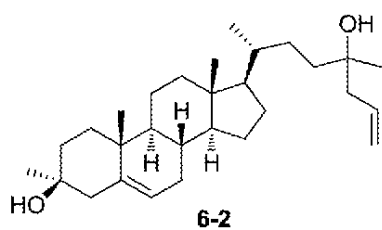
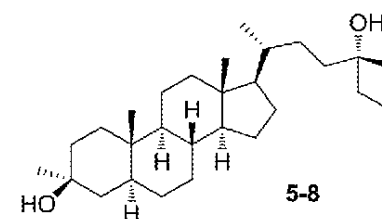
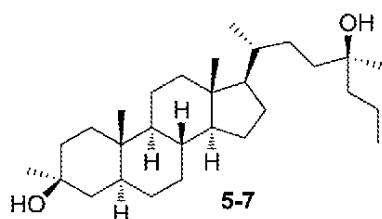
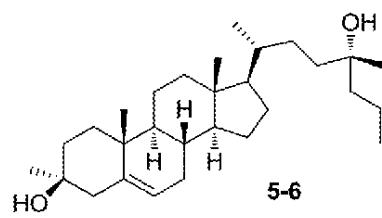
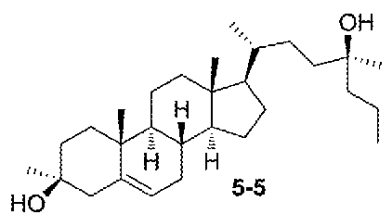
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

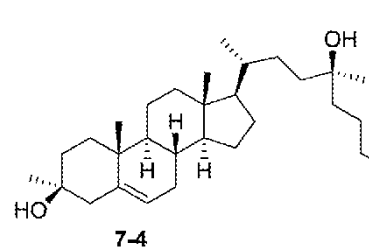
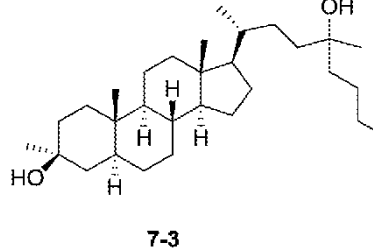
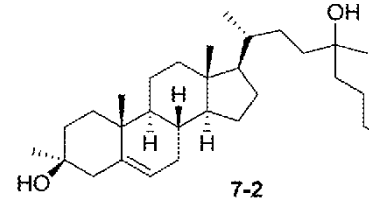
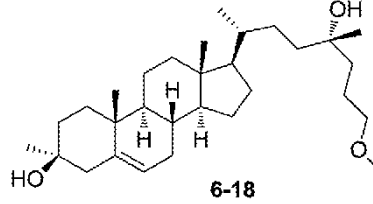
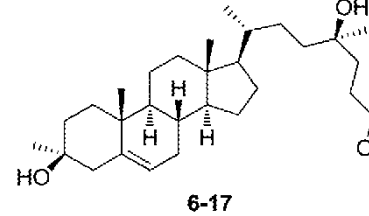
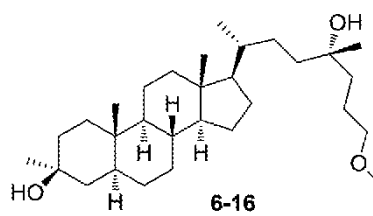
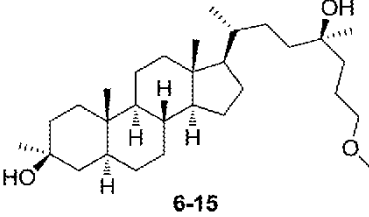
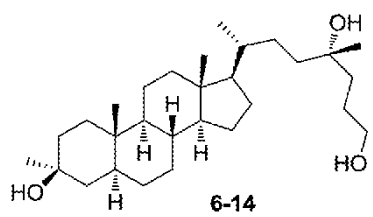
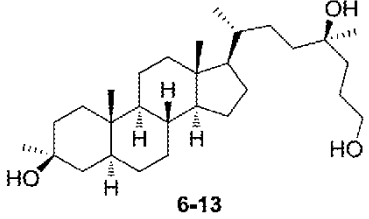
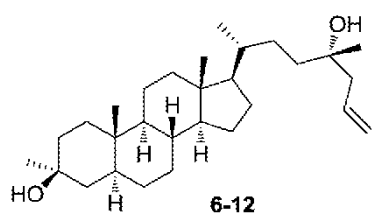
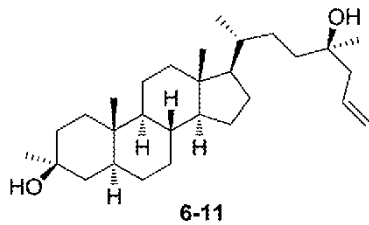
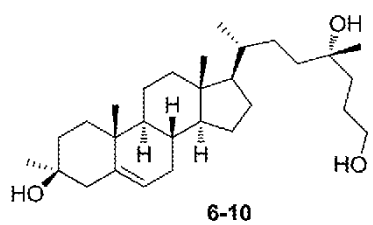
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

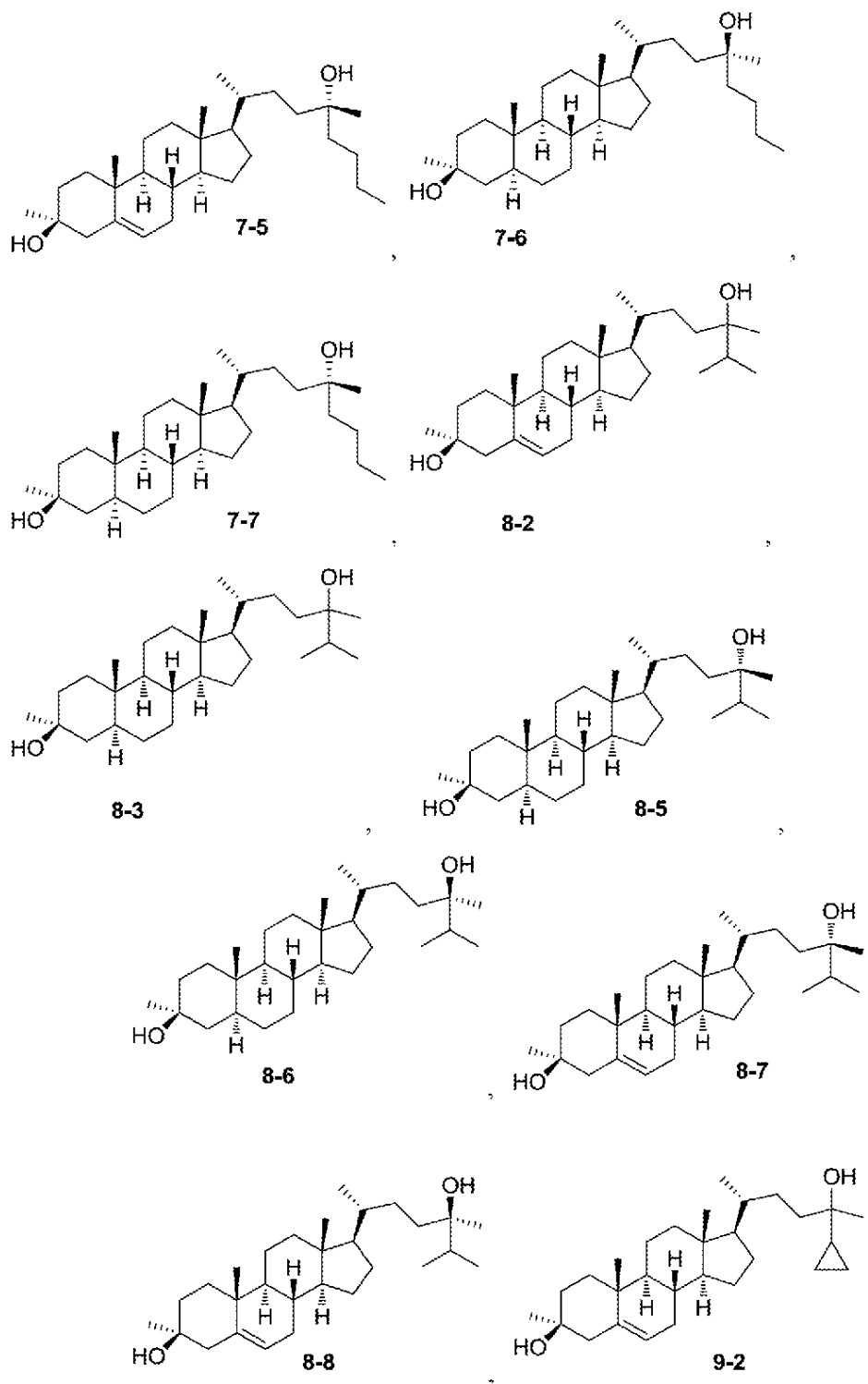
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

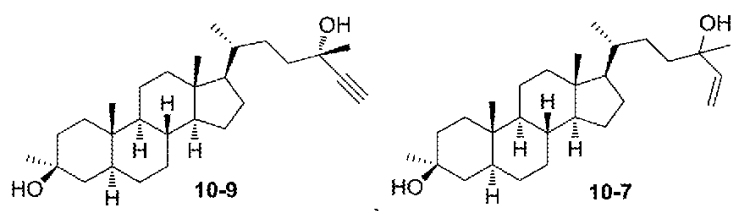
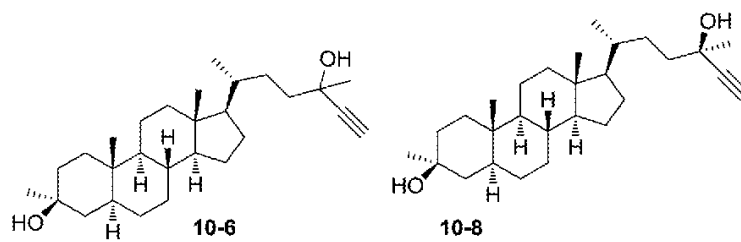
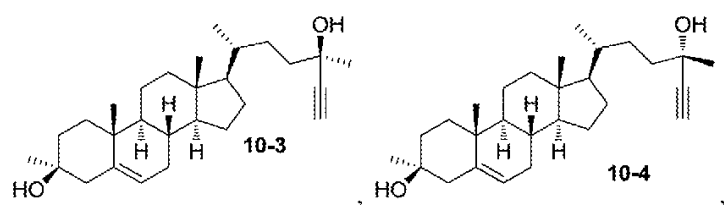
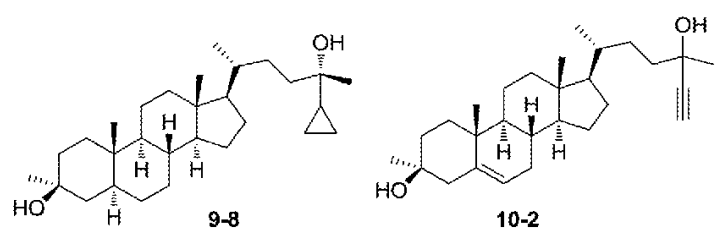
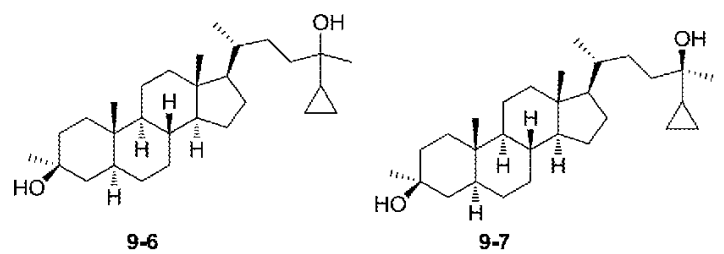
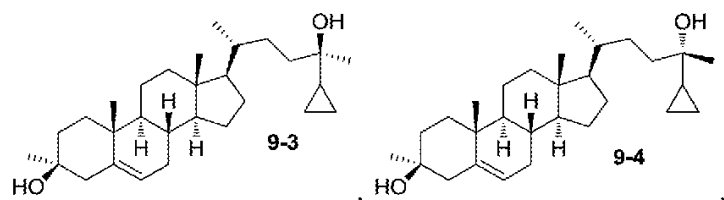
20

30

40

50

【化 1 5 2】



10

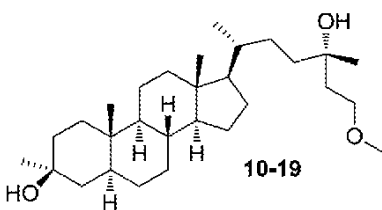
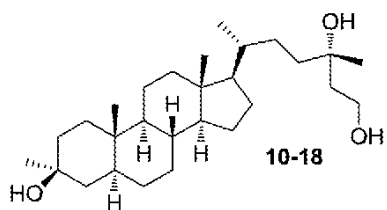
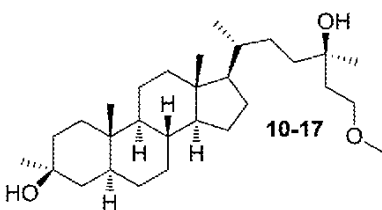
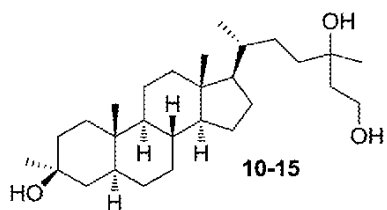
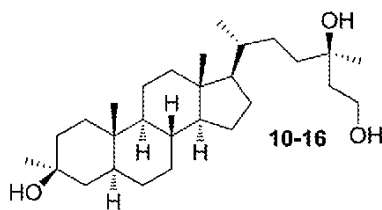
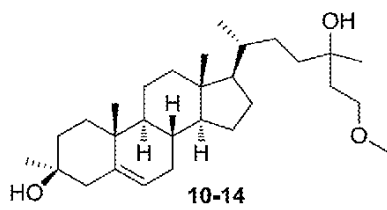
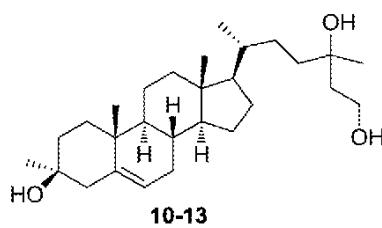
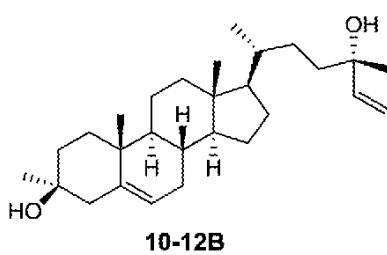
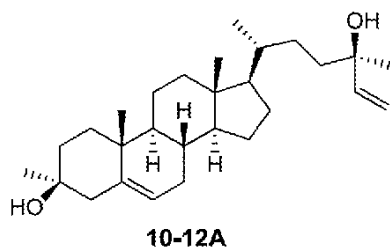
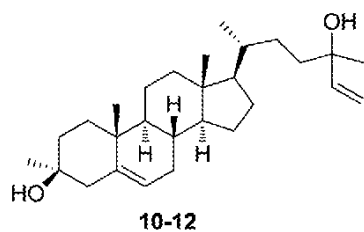
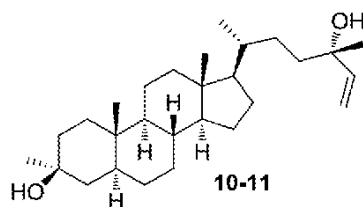
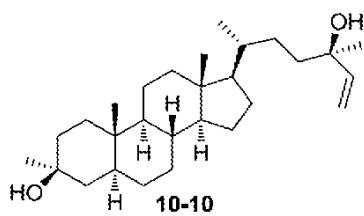
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

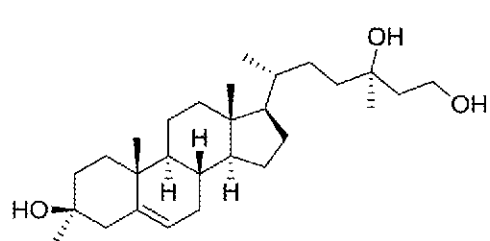
20

30

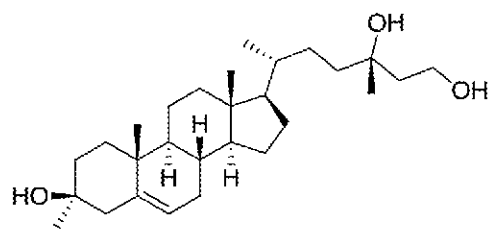
40

50

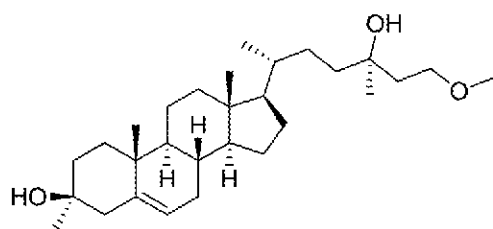
【化 1 5 4】



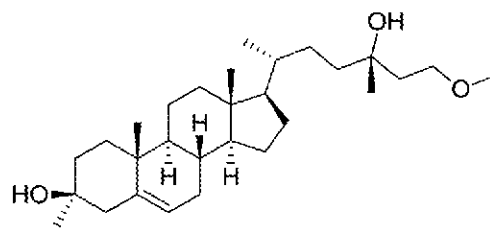
10-20



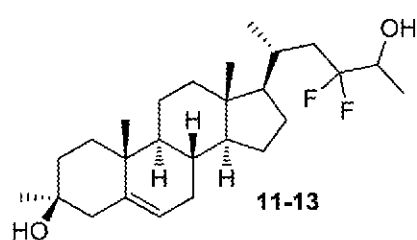
10-21



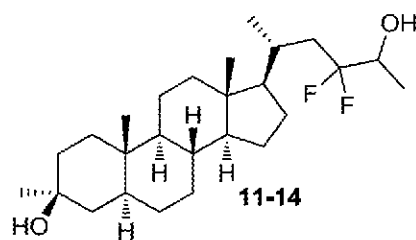
10-22



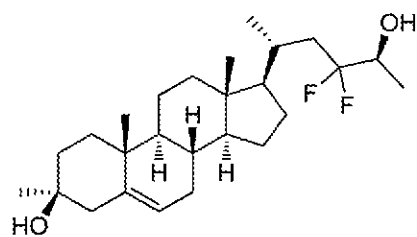
10-23



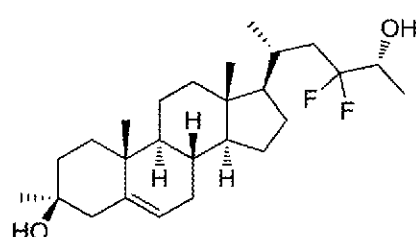
11-13



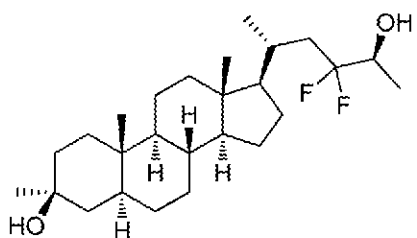
11-14



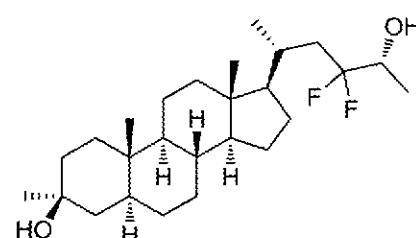
11-15



11-16

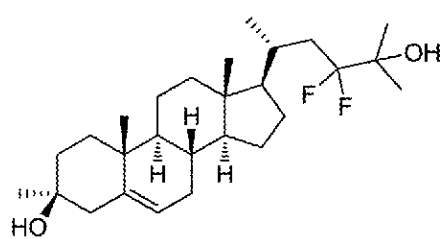


11-17

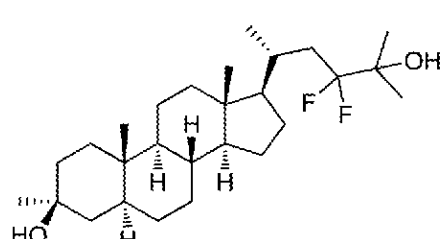


11-18

【化 1 5 5】



11-19



11-20

およびそれらの薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される。

【 0 3 2 8 】

薬学的組成物

別の態様において、本発明は、薬学的に許容され得るキャリアおよび有効量の式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【 0 3 2 9 】

医薬品として使用されるとき、本明細書中に提供される化合物は、典型的には薬学的組成物の形態で投与される。そのような組成物は、薬学分野において周知の様式で調製され得、そのような組成物は、少なくとも 1 つの活性な化合物を含む。

【 0 3 3 0 】

薬学的組成物に関する 1 つの実施形態において、上記キャリアは、非経口キャリア、経口または局所キャリアである。

10

【 0 3 3 1 】

本発明は、医薬品または医薬として使用するための、本発明の化合物またはその薬学的組成物にも関する。

【 0 3 3 2 】

通常、本明細書中に提供される化合物は、治療有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、処置される症状、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に鑑みて、典型的には医師によって決定され得る。

【 0 3 3 3 】

20

本明細書中に提供される薬学的組成物は、経口、直腸、経皮的、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含む種々の経路によって投与され得る。意図される送達経路に応じて、本明細書中に提供される化合物は、好ましくは、注射可能な組成物もしくは経口組成物のいずれかとして製剤化されるか、または軟膏として、ローションとしてもしくはパッチとして（すべて経皮投与用）製剤化される。

【 0 3 3 4 】

経口投与用の組成物は、バルク液の溶液もしくは懸濁液、または原末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、正確な投薬を容易にするために、組成物は、単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体用および他の哺乳動物用の単位投薬量として適した物理的に別個の単位のことを指し、各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性な材料を、好適な薬学的賦形剤とともに含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の充填済みで計量済みのアンプルもしくは注射器または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物において、化合物は、通常、微量成分（約 0 . 1 ~ 約 5 0 重量%または好ましくは、約 1 ~ 約 4 0 重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態の形成に役立つ加工助剤である。

30

【 0 3 3 5 】

経口投与に適した液体形態は、好適な水性または非水性のビヒクルを、緩衝剤、懸濁剤および分散剤、着色料、香料などとともに含み得る。固体形態は、例えば、以下の成分のうちのいずれか、または同様の性質の化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンもしくはラクトース）；崩壊剤（例えば、アルギン酸、Primogelまたはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；滑剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；または香味剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料）。

40

【 0 3 3 6 】

注射可能な組成物は、典型的には、注射可能な滅菌された食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水または当該分野で公知の他の注射可能なキャリアに基づく。従来と同様に、そのような組成物における活性な化合物は、典型的には微量成分であり、しばしば、約 0 . 0 5 ~ 1 0 重量%であり、残りは、注射可能なキャリアなどである。

50

【0337】

経皮的組成物は、典型的には、活性成分を通常、約0.01～約20重量%、好ましくは、約0.1～約20重量%、好ましくは、約0.1～約10重量%、より好ましくは、約0.5～約15重量%の範囲の量で含む局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化されるとき、活性成分は、典型的にはパラフィン性または水混和性の軟膏基剤と組み合わせられ得る。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を用いて、クリームに製剤化され得る。そのような経皮的製剤は、当該分野で周知であり、通常、活性成分または製剤の安定性の皮膚浸透性を向上させるさらなる成分を含む。すべてのそのような公知の経皮的製剤および成分が、本明細書中に提供される範囲内に含まれる。

10

【0338】

本明細書中に提供される化合物は、経皮的デバイスによっても投与され得る。したがって、経皮的送達は、レザバタイプもしくは多孔質膜タイプまたは固体マトリックス種類のパッチを使用して達成され得る。

【0339】

経口投与可能であるか、注射可能であるか、または局所投与可能である組成物に対する上に記載された構成要素は、単なる代表である。他の材料ならびに加工法などは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, PennsylvaniaのPart 8（参照により本明細書中に援用される）に示されている。

20

【0340】

経口投与可能であるか、注射可能であるか、または局所投与可能である組成物に対する上に記載された構成要素は、単なる代表である。他の材料ならびに加工法などは、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & WilkinsのPart 8（参照により本明細書中に援用される）に示されている。

【0341】

本発明の化合物は、徐放形態でまたは徐放薬物送達系からも投与され得る。代表的な徐放材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見られ得る。

30

【0342】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る製剤にも関する。1つの実施形態において、その製剤は、水を含む。別の実施形態において、その製剤は、シクロデキストリン誘導体を含む。最も一般的なシクロデキストリンは、連結された糖部分上に1つまたはそれを超える置換基を必要に応じて含む、6、7および8個の-1,4連結型グルコース単位からそれぞれなる-、-および-シクロデキストリンであり、これらは、メチル化置換、ヒドロキシアルキル化置換、アシル化置換およびスルホアルキルエーテル置換を含むがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル-シクロデキストリン、例えば、Captisol（登録商標）としても知られるスルホブチルエーテル-シクロデキストリンである。例えば、米国特許第5,376,645号を参照のこと。ある特定の実施形態において、製剤は、ヘキサプロピル-シクロデキストリンを含む。より詳細な実施形態において、製剤は、ヘキサプロピル-シクロデキストリン（水中10～50%）を含む。

40

【0343】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る酸付加塩にも関する。その薬学的に許容され得る塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容され得るアニオンを含む塩、例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク

50

酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラ - トルエンスルホン酸塩などを形成する酸である。

【 0 3 4 4 】

以下の製剤実施例は、本発明に従って調製され得る代表的な薬学的組成物を例証するものである。しかしながら、本発明は、以下の薬学的組成物に限定されない。

【 0 3 4 5 】

例示的製剤 1 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 2 4 0 ~ 2 7 0 m g の錠剤 (1 錠あたり 8 0 ~ 9 0 m g の活性な化合物) に形成する。

10

【 0 3 4 6 】

例示的製剤 2 - カプセル：本発明の化合物を乾燥粉末としてデンプン希釈剤とおよそ 1 : 1 の重量比で混合し得る。その混合物を 2 5 0 m g のカプセル (1 カプセルあたり 1 2 5 m g の活性な化合物) に充填する。

【 0 3 4 7 】

例示的製剤 3 - 液剤：本発明の化合物 (1 2 5 m g) をスクロース (1 . 7 5 g) およびキシタンガム (4 m g) と混合し得、得られた混合物をブレンドし、No . 1 0 メッシュ U . S . シーブに通し、次いで、予め調製しておいた、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム (1 1 : 8 9 , 5 0 m g) の水溶液と混合し得る。安息香酸ナトリウム (1 0 m g) 、香料および着色料を水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、5 m L の総体積をもたらすのに十分な水を加え得る。

20

【 0 3 4 8 】

例示的製剤 4 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 4 5 0 ~ 9 0 0 m g の錠剤 (1 5 0 ~ 3 0 0 m g の活性な化合物) に形成する。

【 0 3 4 9 】

例示的製剤 5 - 注射剤：本発明の化合物を滅菌された緩衝食塩水の注射可能な水性媒体におよそ 5 m g / m L の濃度まで溶解し得るかまたは懸濁し得る。

【 0 3 5 0 】

30

例示的製剤 6 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 9 0 ~ 1 5 0 m g の錠剤 (1 錠あたり 3 0 ~ 5 0 m g の活性な化合物) に形成する。

【 0 3 5 1 】

例示的製剤 7 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 3 0 ~ 9 0 m g の錠剤 (1 錠あたり 1 0 ~ 3 0 m g の活性な化合物) に形成する。

【 0 3 5 2 】

40

例示的製剤 8 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 0 . 3 ~ 3 0 m g の錠剤 (1 錠あたり 0 . 1 ~ 1 0 m g の活性な化合物) に形成する。

【 0 3 5 3 】

例示的製剤 9 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 1 5 0 ~ 2 4 0 m g の錠剤 (1 錠あたり 5 0 ~ 8 0 m g の活性な化合物) に形成する。

【 0 3 5 4 】

50

例示的製剤 10 - 錠剤：本発明の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおよそ 1 : 2 の重量比で混合し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を打錠機で 270 ~ 450 mg の錠剤（1 錠あたり 90 ~ 150 mg の活性な化合物）に形成する。

【0355】

注射用量レベルは、約 0.1 mg / kg / 時 ~ 少なくとも 10 mg / kg / 時の範囲である（すべて、約 1 ~ 約 120 時間、特に、24 ~ 96 時間にわたる）。約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg またはそれを超える前負荷ボース（preloading bolus）を投与することによっても、適正な定常状態レベルが達成され得る。最大総用量は、40 ~ 80 kg のヒト患者に対して約 2 g / 日を超えないと予想される。

10

【0356】

長期間の症状の予防および/または処置の場合、処置レジメンは、通常、何ヶ月または何年にもわたるので、患者の利便性および許容度のためには経口投薬が好ましい。経口投薬に関しては、1 日に 1 ~ 5 用量、特に 2 ~ 4 用量、典型的には 3 用量の経口投与が代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを用いて、各用量は、約 0.01 ~ 約 20 mg / kg の本明細書中に提供される化合物をもたらす、好ましい用量は、各々、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg、特に、約 1 ~ 約 5 mg / kg をもたらす。

【0357】

経皮的用量は、一般に、注射用量を用いて達成されるものと同様またはそれより低い血中濃度をもたらすように選択される。

20

【0358】

CNS 障害の発生を予防するために使用されるとき、本明細書中に提供される化合物は、上に記載された投薬レベルで、その症状を発症するリスクがある被験体に、典型的には医師の助言に基づいておよび医師の管理下で投与され得る。特定の症状を発症するリスクがある被験体としては、一般に、その症状の家族歴を有する被験体、または遺伝子検査もしくはスクリーニングによってその症状を特に発症しやすいと同定された被験体が挙げられる。

評価、処置および使用の方法

【0359】

患者、例えば、本明細書中に記載される障害を有する患者を評価するかまたは処置する方法が、とりわけ本明細書中に記載される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、有効量の本明細書中に記載される化合物）が、患者に投与される。いくつかの実施形態において、上記方法は、必要に応じて患者サンプルを取得する工程、ならびに対照基準と比較したときの 24 (S) - ヒドロキシコレステロールのレベルの変化について、サンプルの評価を取得する工程および/またはサンプルを評価する工程を含む。ある特定の実施形態において、その評価に応じて、患者は、本明細書中に記載される障害について本明細書中に記載される化合物で処置され、例えば、患者は、有効量の、24 (S) - ヒドロキシコレステロールまたは構造的に関係するステロイドもしくはステロイド、オキシステロイド、NMDAR のアゴニストまたは NMDAR の正のアロステリックモジュレーター (PAM)、24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性または内在量を高める（例えば、増加させる）化合物（例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを代謝する酵素を阻害する化合物、例えば、24 - ヒドロキシコレステロール 7 アルファ - ヒドロキシラーゼ (CYP39) を阻害する化合物）あるいは式 (I) の化合物などの本明細書中に記載される化合物を投与される。いくつかの実施形態において、その化合物は、NMDAR のアンタゴニストもしくは NAM または 24 (s) - ヒドロキシコレステロールの内在活性もしくは内在量を減少させる化合物（例えば、24 (s) - ヒドロキシコレステロールを生成する酵素を活性化する化合物、例えば、コレステロール 24 (S) - ヒドロキシラーゼ (CYP46) を活性化する化合物）である。

30

40

【0360】

「取得する (Acquire)」または「取得する (acquiring)」は、これ

50

らの用語が本明細書中で使用されるとき、物理的実体または値を「直接取得すること」または「間接的に取得すること」によって、物理的実体、または値、例えば、数値の所有権を得ることを指す。「直接取得すること」は、プロセスを行うこと（例えば、合成方法または分析方法を行うこと）により、物理的実体または値を得ることを意味する。「間接的に取得すること」とは、別の団体または供給源（例えば、物理的実体または値を直接取得した第三者の研究室）から物理的実体または値を受け取ることを指す。物理的実体を直接取得することは、物理的な物質、例えば、出発物質の物理的变化を含むプロセスを行うことを含む。例示的な変化としては、2つまたはそれを超える出発物質から物理的実体を生成すること、物質を剪断するかまたは断片化すること、物質を分離するかまたは精製すること、2つまたはそれを超える別個の実体を混合物にまとめること、共有結合または非共有結合を破壊することまたは形成することを含む化学反応を行うことが挙げられる。値を直接取得することは、サンプルまたは別の物質の物理的变化を含むプロセスを行うこと、例えば、物質、例えば、サンプル、被検体または試薬の物理的变化を含む分析プロセスを行うこと（時折、本明細書中で「物理的解析」と称される）、分析方法、例えば、以下のうちの1つまたはそれを超えるものを含む方法を行うこと：物質、例えば、被検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体を別の物質から分離するかまたは精製すること；被検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体を、別の物質、例えば、緩衝剤、溶媒または反応体と混和すること；あるいは例えば、被検体の第1の原子と第2の原子との間の共有結合もしくは非共有結合を破壊するかまたは形成することによって；あるいは試薬またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させることによって、例えば、その試薬の第1の原子と第2の原子との間の共有結合もしくは非共有結合を破壊するかまたは形成することによって、被検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させることを含む。

10

20

【0361】

「サンプルを取得する」は、この用語が本明細書中で使用されるとき、サンプル、例えば、組織サンプルまたは核酸サンプルを「直接取得すること」または「間接的に取得すること」によって、そのサンプルの所有権を得ることを指す。「サンプルを直接取得すること」は、プロセスを行うこと（例えば、手術または抽出などの物理的方法を行うこと）により、サンプルを得ることを意味する。「サンプルを間接的に取得すること」とは、別の団体または供給源（例えば、サンプルを直接取得した第三者の研究室）からサンプルを受け取ることを指す。サンプルを直接取得することは、物理的な物質、例えば、出発物質（例えば、組織、例えば、ヒト患者の中の組織または患者から予め単離された組織）の物理的变化を含むプロセスを行うことを含む。例示的な変化としては、出発物質から物理的実体を調製すること、組織を解剖するかまたは搔爬すること；物質（例えば、サンプル組織または核酸サンプル）を分離するかまたは精製すること；2つまたはそれを超える別個の実体を混合物にまとめること；共有結合または非共有結合を破壊するかまたは形成することを含む化学反応を行うことが挙げられる。サンプルを直接取得することは、サンプルまたは別の物質の物理的变化を含むプロセス、例えば、上に記載されたようなものを行うことを含む。

30

【0362】

本明細書中で使用されるとき、「候補」である患者は、対照の患者または患者群と比べて、特定の治療的レジメンに応答する可能性がある患者である。「候補でない」患者は、対照の患者または患者群と比べて、特定の治療的レジメンに応答する可能性がない患者である。

40

【0363】

本明細書中に提供される化合物および薬学的組成物には、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物におけるCNS症状を予防するためおよび/または処置するための治療薬としての用途が見出される。したがって、先に述べたように、本発明は、列挙された処置方法、ならびにそのような方法のための化合物、およびそのような方法に有用な医薬の調製のためのそのような化合物の使用を本発明の範囲内に含み、それらにまで及ぶ。1つの態

50

様において、本明細書中に記載される化合物は、例えば、哺乳動物における CNS 症状を処置するため（例えば、精神分裂病、うつ病、双極性障害（例えば、I および / または II ）、統合失調感情障害、気分障害、不安障害、人格障害、精神病、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉症圏障害（ASD）、気分変調（軽症うつ病）、社会不安障害、強迫性障害（OCD）、疼痛（例えば、有痛性症候群または障害）、睡眠障害、記憶障害（例えば、記憶機能障害）、痴呆、アルツハイマー病、発作性障害（例えば、癲癇）、外傷性脳損傷（TBI）、脳卒中、嗜癲障害（例えば、オピエート類、コカインおよび / またはアルコールに対する嗜癲）、自閉症、ハンチントン病、不眠、パーキンソン病、離脱症候群または耳鳴を処置するため）の治療薬として企図される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、被験体における学習を改善する（例えば、認知（cognitive）機能を改善する）ために使用され得る。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、うつ病、不安、気分障害、睡眠障害、記憶障害（例えば、記憶機能障害）、外傷性脳損傷、脳卒中、癲癇、認知機能不全（cognitive dysfunction）および精神分裂病の処置において有用である。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、過量服用、例えば、薬物の過量服用（例えば、ケタミンまたは PCP の過量服用）を処置するために使用され得る。

10

【0364】

NMDA 調節に関係する例示的な CNS 症状としては、適応障害、不安障害（強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、全般性不安障害を含む）、認知障害（アルツハイマー病および他の形態の痴呆を含む）、解離性障害、摂食障害、気分障害（うつ病、双極性障害および気分変調性障害を含む）、精神分裂病または他の精神病性障害（統合失調感情障害を含む）、睡眠障害（不眠を含む）、物質乱用関連障害、人格障害（強迫性人格障害を含む）、自閉症圏障害（Shank 群のタンパク質に対する変異が関わるものを含む）、神経発達障害（レット症候群を含む）、疼痛（急性および慢性疼痛を含む）、発作性障害（癲癇重積状態および一遺伝子型の癲癇、例えば、Dravet 病、ならびに結節性硬化症複合体（TSC）を含む）、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害（ハンチントン病およびパーキンソン病を含む）および耳鳴が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0365】

別の態様において、脳の興奮性に関連する症状を起こしやすいかまたはその症状に苦しんでいる哺乳動物を評価するかまたは処置する方法が提供され、その方法は、有効量の本明細書中に記載される 1 つまたはそれを超える薬学的組成物を投与する工程を含む。

30

【0366】

別の態様において、鎮静または麻酔を誘導する方法が提供される。別の態様において、適応障害、不安障害、認知障害、解離性障害、摂食障害、気分障害、精神分裂病または他の精神病性障害、睡眠障害、物質関連障害、人格障害、自閉症圏障害、神経発達障害、疼痛、発作性障害、脳卒中、外傷性脳損傷、運動障害および耳鳴に関連する症状を起こしやすいかまたはその症状に苦しんでいる哺乳動物を評価するかまたは処置する方法が提供される。

【0367】

なおも別の態様において、医薬品、例えば、特に、上述の症状および疾患の処置または予防における医薬品としての本発明の化合物の使用が提供される。

40

【0368】

さらになおも別の態様において、上述の症状および疾患のうちの 1 つを処置するためまたは予防するための医薬を製造する方法が提供される。

【0369】

さらになおも別の態様において、本発明は、疾患または症状を予防するため、処置するため、回復させるためまたは管理するための方法を提供し、その方法は、そのような予防、処置、回復または管理を必要とする被験体に、予防有効量または治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0370】

50

なおも別の態様において、本発明は、脳の興奮性に関連する疾患または状態を処置する医薬を製造するための、本発明の化合物の使用を提供する。1つの実施形態において、その疾患または症状は、うつ病、不安、精神分裂病、睡眠障害、記憶障害および気分障害から選択される。

【0371】

なおも別の態様において、本発明は、脳の興奮性に関連する疾患を処置するために、哺乳動物、例えば、人間を処置する方法を提供し、その方法は、前記哺乳動物を有効量の本発明の化合物またはその組成物で処置する工程を含む。

【0372】

なおも別の態様において、本発明は、本発明の化合物と別の薬理学的に活性な作用物質との併用を提供する。

10

【0373】

本明細書中に提供される化合物は、単独の活性な作用物質として投与され得るか、または他の作用物質と併用して投与され得る。併用での投与は、例えば、別個の、連続した、同時のおよび交互の投与を含む、当業者に明らかな任意の手法によって進められ得る。

【実施例】

【0374】

本明細書中に記載される本発明がより十分に理解され得るように、以下の実施例が示される。本願に記載される合成実施例および生物学的実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を例証するために提供されるものであって、いかなる方法でもそれらの範囲を限定するものとみなされるべきでない。

20

【0375】

材料および方法

本明細書中に提供される化合物は、容易に入手可能な出発物質から、以下の一般的な方法および手順を用いて調製することができる。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、別段述べられない限り、他のプロセス条件も使用できると認識されるだろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応体または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、当業者が日常的な最適化によって決定し得る。

【0376】

30

さらに、当業者には明白であるように、ある特定の官能基が、望まれない反応を起こさないようにするために従来の保護基が必要である場合がある。特定の官能基にとって好適な保護基の選択、ならびに好適な保護条件および脱保護条件の選択は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基、ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびその中に引用されている参考文献に記載されている。

【0377】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィーまたはHPLCが挙げられる（がこれらに限定されない）。以下のスキームは、本明細書中に列挙される代表的な置換ピアリアルアミドの調製に関する詳述とともに提示される。本明細書中に提供される化合物は、有機合成の当業者によって、公知のまたは商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製され得る。

40

【0378】

本明細書中に提供される鏡像異性的に純粋な化合物は、当業者に公知の任意の手法に従って調製され得る。例えば、それらは、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成もしくは不斉合成によって調製され得るか、または任意の従来の手法によって、例えば、キラルカラム、TLCを使用するクロマトグラフィー分割によって、もしくはジアステレオ異性体の調製、それらの分離および所望の鏡像異性体の再生によって、ラセミ体から得ら

50

れ得る。例えば、“Enantiomers, Racemates and Resolutions,” J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S. H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, Tetrahedron, 2725 (1977); E. L. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および S. H. Wilen Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E. L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.) および Stereoselective Synthesis A Practical Approach, Miha'ly No'gra'di (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY) を参照のこと。

【0379】

ある特定の実施形態では、本発明の鏡像異性体的に純粋な化合物は、ラセミ体と、好適な光学活性な酸または塩基との反応によって得られ得る。好適な酸または塩基としては、Bighleyら、1995, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 13 中の Salt Forms of Drugs and Adsorption, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, Journal of Organic Chemistry 50: 4508 - 4514; Dale & Mosher, 1973, J. Am. Chem. Soc. 95: 512; および CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation (この内容の全体が、参照により本明細書に援用される) に記載されているものが挙げられる。

【0380】

鏡像異性体的に純粋な化合物は、使用される特定の酸分割剤および使用される特定の酸鏡像異性体の溶解特性に応じて、結晶化されたジアステレオマーまたは母液からも回収され得る。そのようにして回収された特定の化合物の同一性および光学純度は、当該分野で公知の旋光分析法または他の分析方法によって測定され得る。次いで、それらのジアステレオ異性体 (diastereoisomers) は、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶法によって分離され得、所望の鏡像異性体が、適切な塩基または酸での処理によって再生され得る。他方の鏡像異性体は、同様の様式でラセミ体から得られ得るか、または最初の分離液から作り上げられ得る。ある特定の実施形態では、鏡像異性体的に純粋な化合物は、キラルクロマトグラフィーによってラセミ化合物から分離され得る。鏡像異性体を分離するために使用するための様々なキラルカラムおよび溶離剤が利用可能であり、分離に適した条件は、当業者に公知の方法によって実験に基づいて決定され得る。本明細書中に提供される鏡像異性体の分離における用途で利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALCEL (登録商標) OB、CHIRALCEL (登録商標) OB-H、CHIRALCEL (登録商標) OD、CHIRALCEL (登録商標) OD-H、CHIRALCEL (登録商標) OF、CHIRALCEL (登録商標) OG、CHIRALCEL (登録商標) OJ および CHIRALCEL (登録商標) OK が挙げられるがこれらに限定されない。

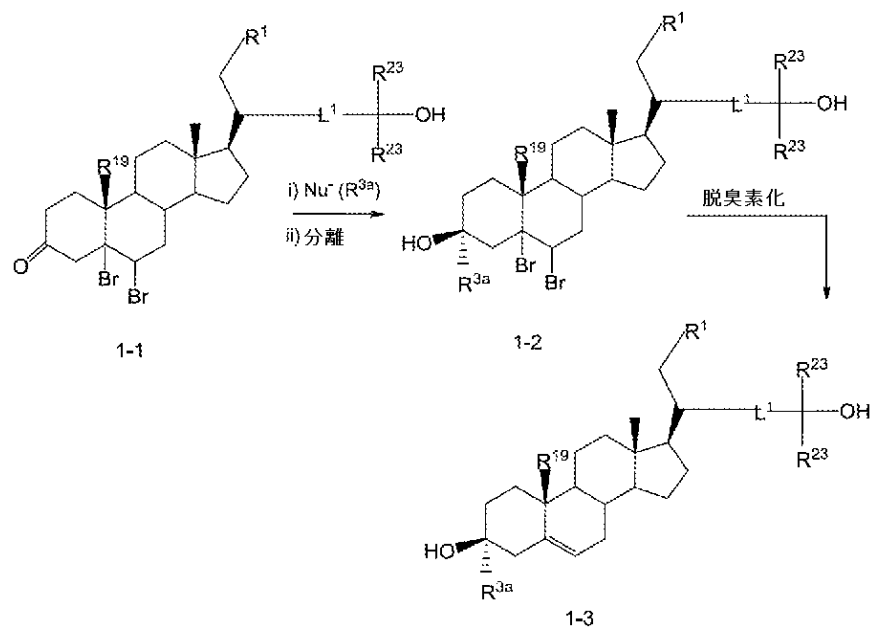
【0381】

合成手順

本発明の化合物を調製するための一般的なプロセスが、本発明のさらなる実施形態として提供され、一般化されたスキーム 1 ~ 13 および実施例 1 ~ 36 において例証される。

スキーム 1 ~ 13 に対して、定義されていない場合、 R^1 はアルキルであり、 R^{23} は、 R^{23a} または R^{23b} であり； X^1 、 L^1 、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{23a} および R^{23b} は、本明細書中に記載されるとおりである。

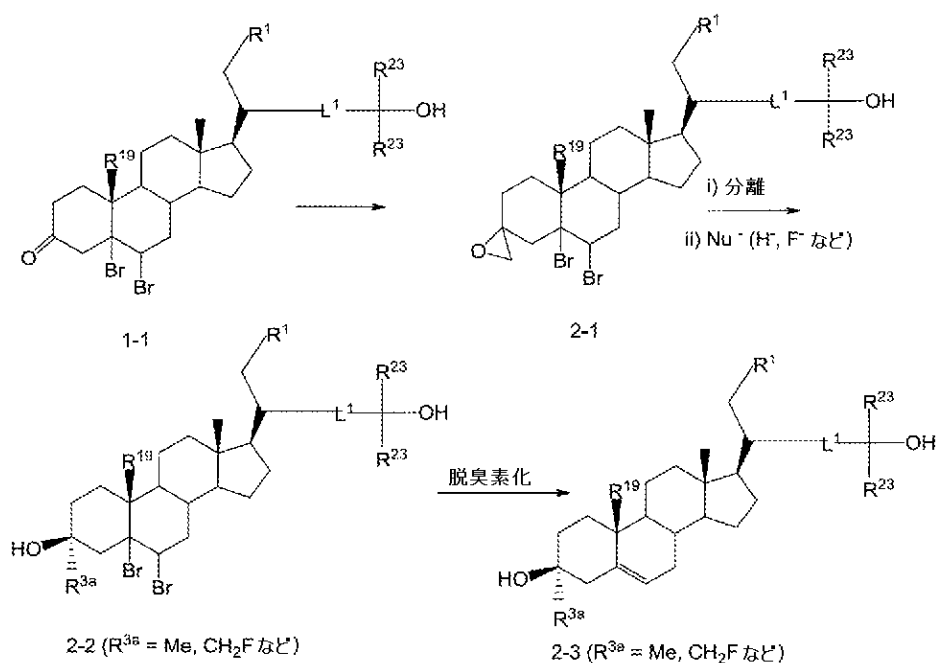
スキーム 1 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成
【化 1 5 6】



10

20

スキーム 2 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成
【化 1 5 7】



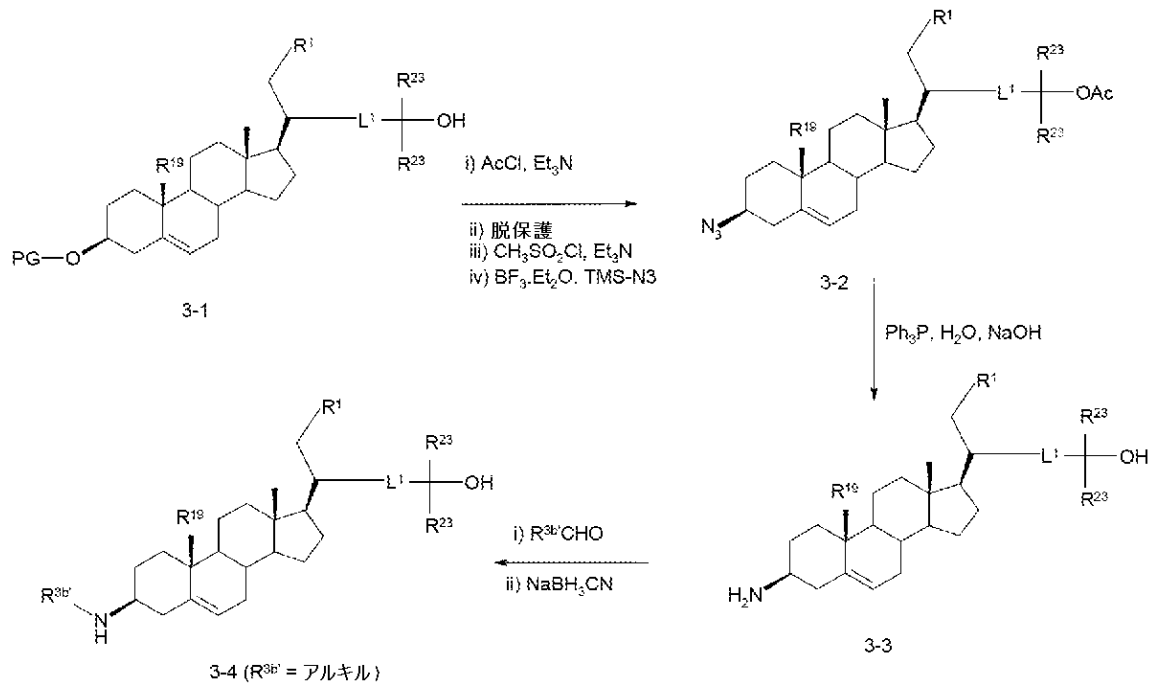
30

40

スキーム 3 . 3 - アミノ - および 3 - アルキルアミノステロイドの合成

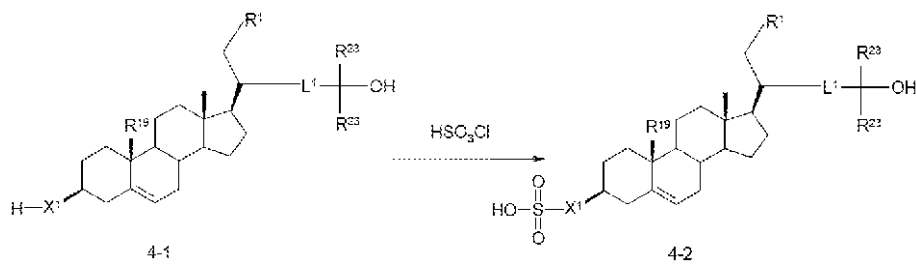
50

【化 1 5 8】

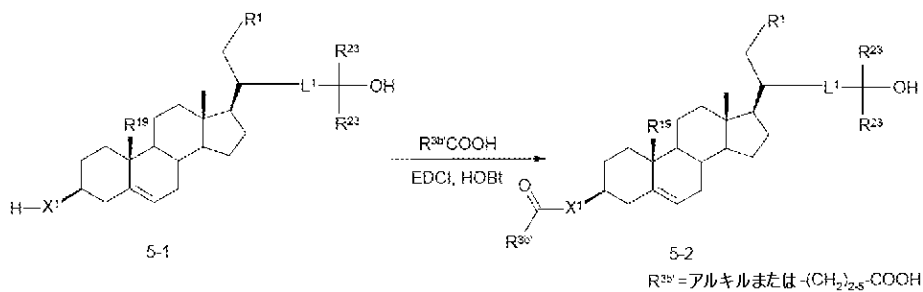


10

20

 スキーム 4 . 硫酸ステロイドの合成
 【化 1 5 9】


30

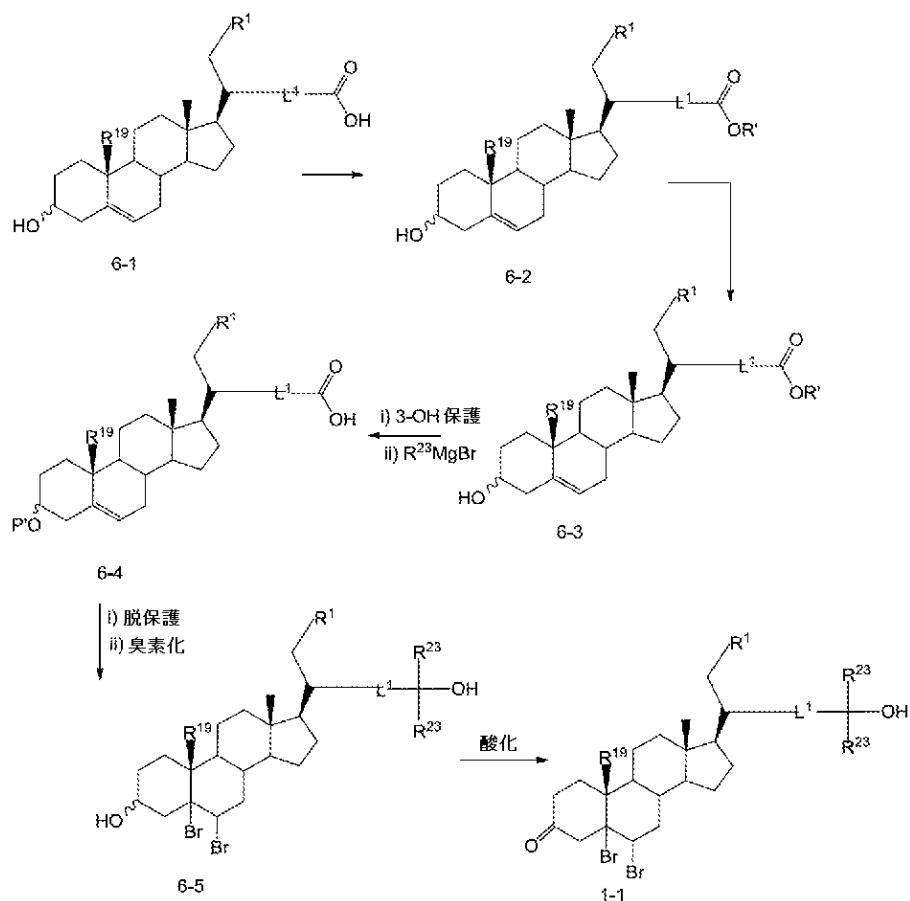
 スキーム 5 . ステロイド 3 - エステルおよびアミドの合成
 【化 1 6 0】


40

スキーム 6 . 3 - オキシステロイドの合成

50

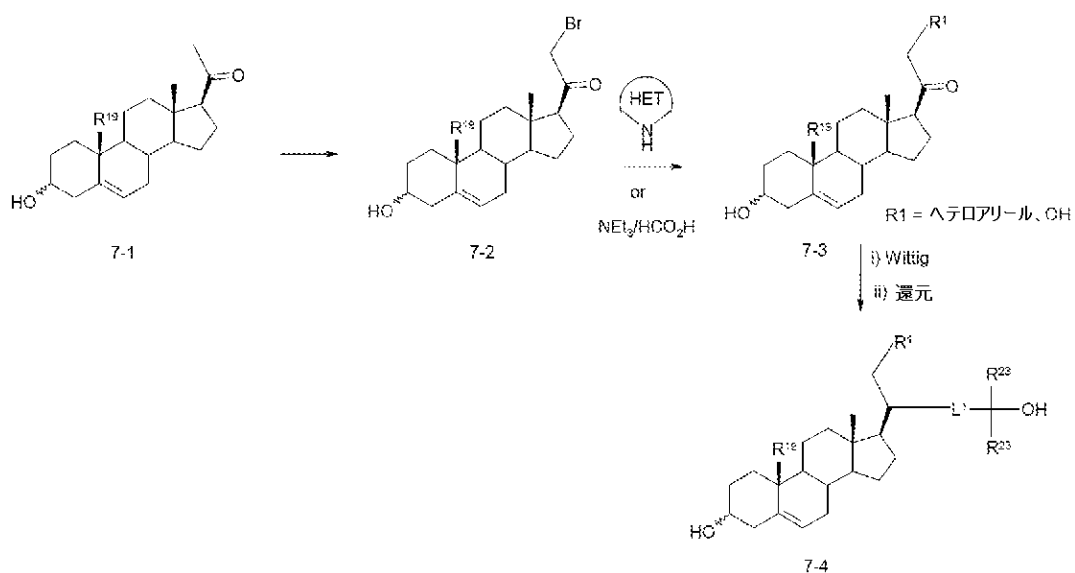
【化 1 6 1】



10

20

スキーム 7 . 2 1 - ヘテロアリール - 3 - ヒドロキシステロイドの合成
【化 1 6 2】



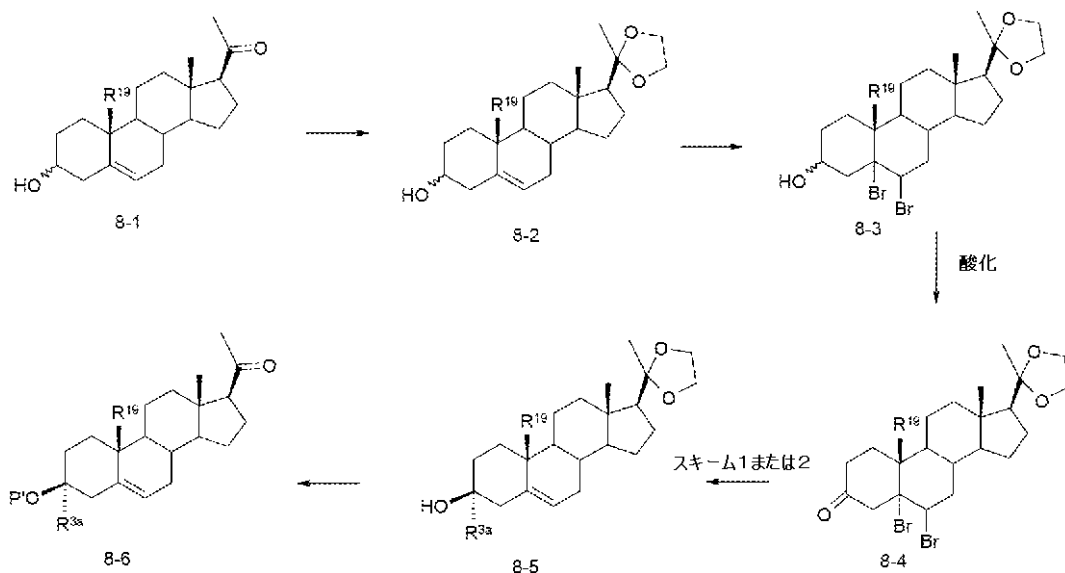
30

40

スキーム 8 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

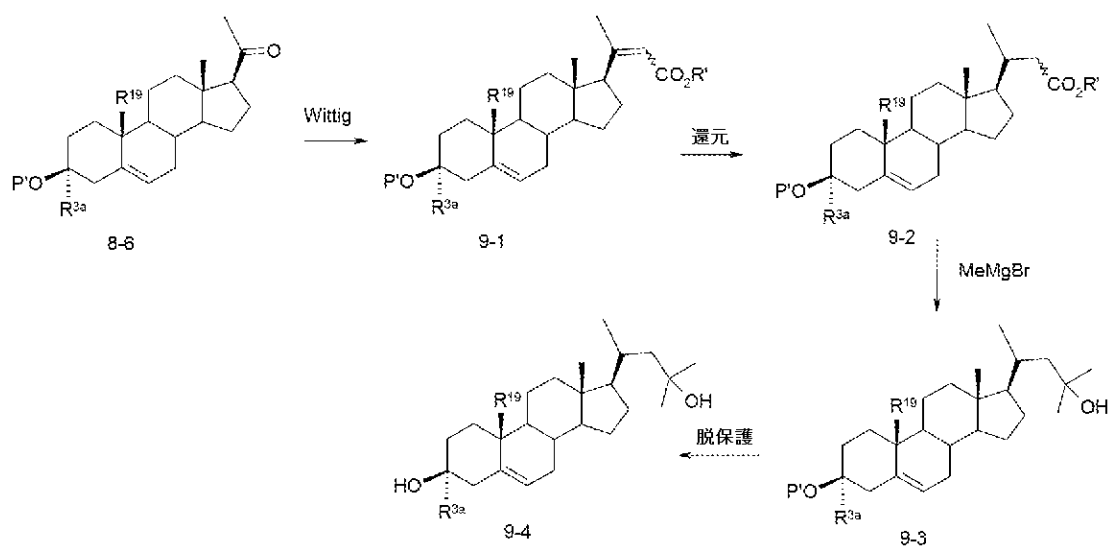
50

【化 1 6 3】



スキーム 9 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

【化 1 6 4】



スキーム 1 0 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

10

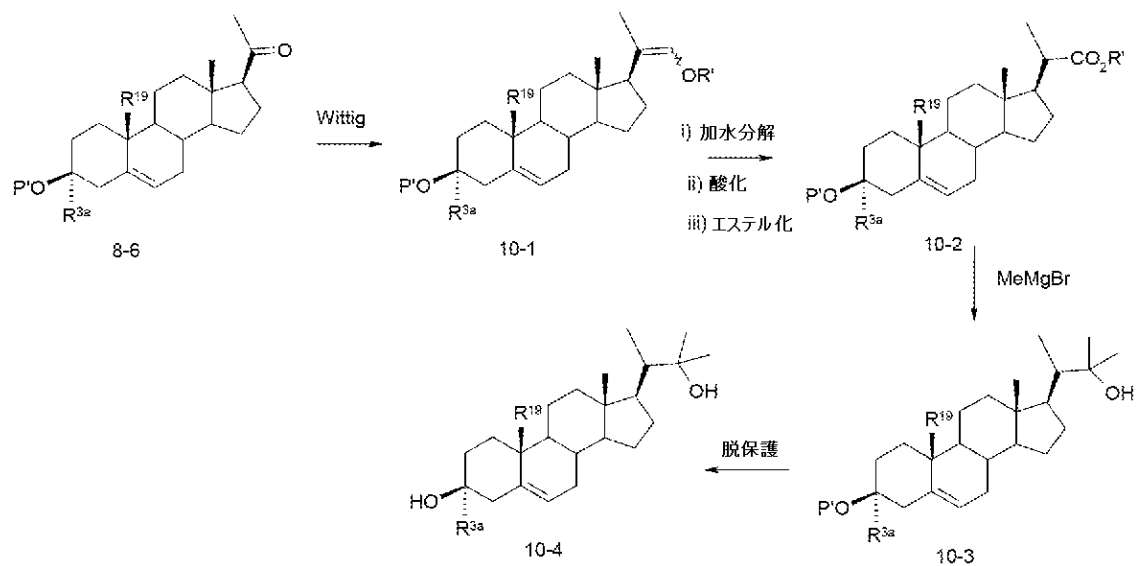
20

30

40

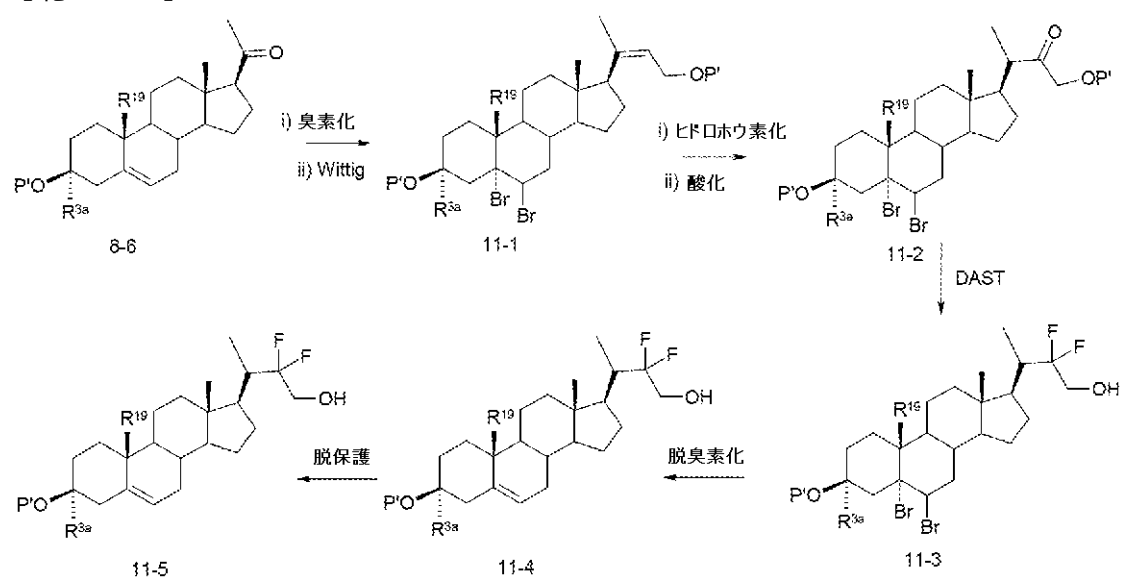
50

【化 1 6 5】



スキーム 1 1 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

【化 1 6 6】



スキーム 1 2 . 3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

10

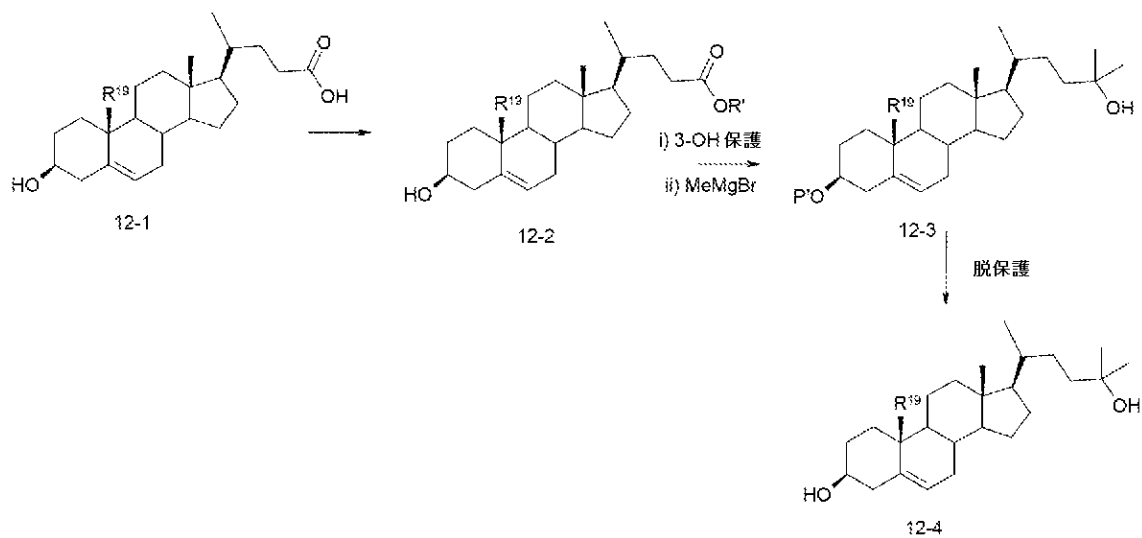
20

30

40

50

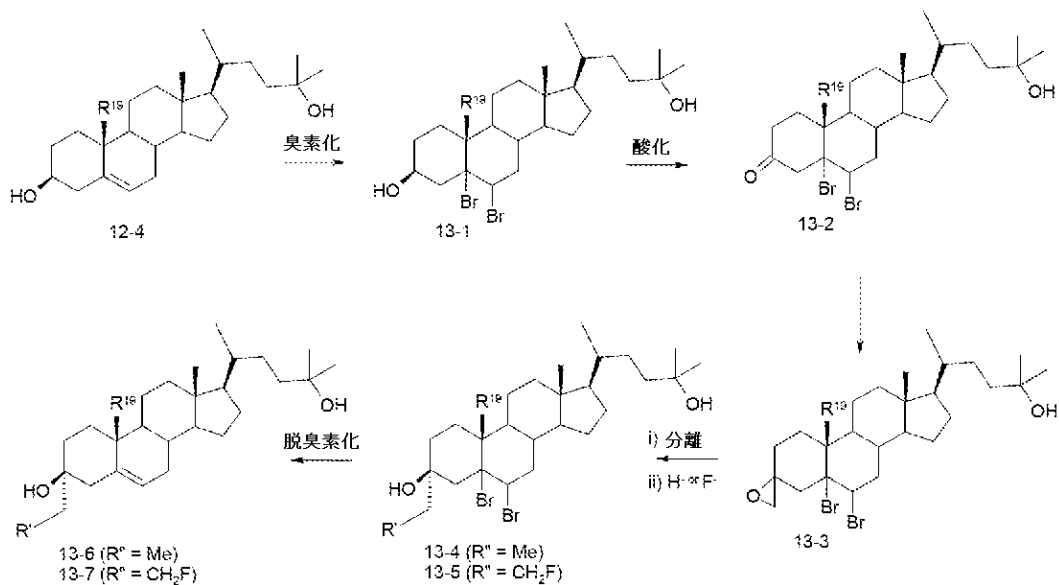
【化 1 6 7】



10

スキーム 13.3 - 置換 - 3 - ヒドロキシステロイドの合成

【化 1 6 8】



20

30

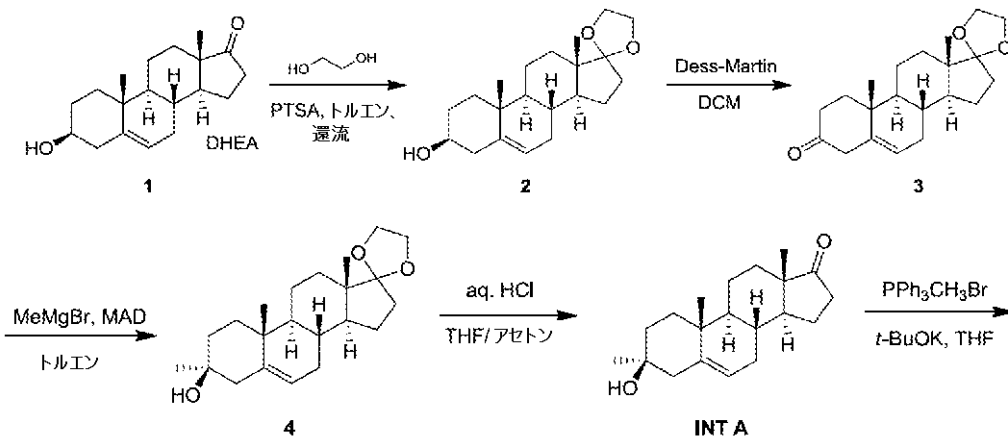
【 0 3 8 2】

実施例 1 . 化合物 S T - 2 0 0 - A - 0 0 1 の調製

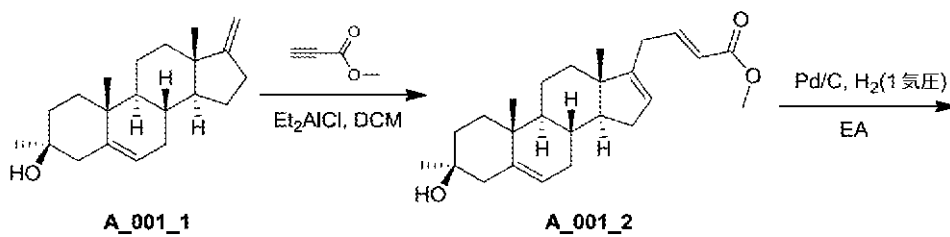
40

50

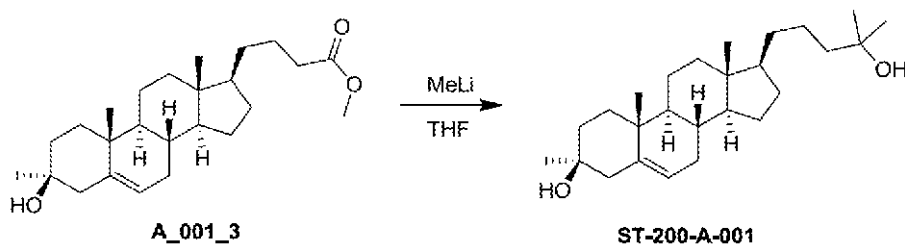
【化 1 6 9】



10



20



化合物 2 の調製：トルエン（600 mL）中の、ケトン 1（50.0 g，0.17 mol，1.0 eq）およびエチレングリコール（62 mL）の溶液に、*p*-トルエンスルホン酸（1.4 g，7.28 mmol）を加えた。その反応混合物を、ディーン-スタークトラップを用いて、一晩、加熱還流した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（500 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（300 mL × 2）およびブライン（300 mL × 2）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物 2 を得て（64.0 g，100%）、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。¹H NMR：（400 MHz，CDCl₃） 5.35（d，J = 5.6 Hz，1H），3.97 - 3.82（m，4H），3.59 - 3.47（m，1H），2.34 - 2.21（m，2H），2.06 - 1.94（m，2H），1.90 - 1.74（m，3H），1.73 - 1.64（m，1H），1.63 - 1.33（m，10H），1.32 - 1.19（m，1H），1.14 - 1.03（m，1H），1.01（s，3H），0.99 - 0.93（m，1H），0.86（s，3H）。

30

【0383】

化合物 3 の調製：乾燥 CH₂Cl₂（1200 mL）中の化合物 2（32 g，96 mmol，1.0 eq）の溶液に、Dess-Martin（81 g，192 mmol，2.0 eq）を 0 において数回に分けて加えた。次いで、その反応混合物を室温において 3 時間攪拌した。TLC（PE：EA = 3：1）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を NaHCO₃/Na₂S₂O₃ = 1：3 の飽和水溶液（1 L）でクエ

40

50

ンチした。有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させることにより、粗生成物 3 を得て (33.0 g, 100%)、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 - 4.00 (m, 4H), 3.19 - 3.39 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 16.44$, 2.13 Hz, 1H), 2.38 - 2.59 (m, 1H), 2.21 - 2.37 (m, 1H), 1.95 - 2.09 (m, 3H), 1.54 - 1.73 (m, 4H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 3H), 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.98 - 1.12 (m, 1H), 0.83 - 0.93 (m, 3H)。

10

【0384】

MAD の調製: トルエン (300 mL) 中の化合物 5 (96 g, 436 mmol, 1.0 eq) の溶液に、室温の AlMe_3 の溶液 (109 mL, 218 mmol, 0.5 eq, ヘキサン中 2 M) を加えたところ、その時点において、直ちにメタンガスが発生した。得られた混合物を室温において 1 時間攪拌し、いかなる精製も行わずに、次の工程においてトルエン中の MAD の溶液として使用した。

【0385】

化合物 4 の調製: トルエン (300 mL) 中の MAD (218 mmol, 2.3 eq, 調製したばかりのもの) の溶液に、-78 のトルエン (100 mL) 中の化合物 4 (33 g, 96 mmol, 1.0 eq) の溶液を 1 時間にわたって窒素下で滴下した。次いで、その反応混合物を 30 分間攪拌し、 MeMgBr (205 mL, 288 mmol, 3.0 eq, トルエン中 1.4 M) の溶液を -78 において滴下した。その反応混合物を -40 まで温め、この温度で 3 時間攪拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (200 mL) に注ぎ込み、EA で抽出した (150 mL \times 2)。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させることにより、粗生成物を得た。その粗生成物を、PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物 (7.64 g, 22%) を白色粉末として得た。

20

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.75 - 4.04 (m, 4H), 2.42 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.88 - 2.12 (m, 3H), 1.73 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.63 (m, 4H), 1.35 - 1.51 (m, 4H), 1.19 - 1.32 (m, 1H), 1.12 - 1.18 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.99 - 1.03 (m, 3H), 0.92 - 0.98 (m, 1H), 0.86 (s, 3H)。

30

【0386】

化合物 INT A: THF (200 mL) 中の化合物 4 (6.0 g, 17.3 mmol, 1.0 eq) の溶液に、 HCl 水溶液 (35 mL, 1 M) およびアセトン (35 mL) を加えた。その反応混合物を室温において一晩攪拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、反応が完了したことを示唆した。次いで、その反応混合物を EA (200 mL) で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、生成物を得た (5.2 g, 99.2%)。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 4H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.50 - 1.35 (m, 4H), 1.26 - 1.08 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

40

【0387】

50

化合物A__001__1: THF (50 mL) 中の $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (28.3 g, 79.35 mmol) の溶液に、室温の THF (20 mL) 中の $t\text{-BuOK}$ (8.96 g, 79.35 mmol) の溶液を加えた。1時間撹拌した後、THF (10 mL) に溶解された INT A (4.0 g, 13.22 mmol) を滴下した。その反応混合物を3時間還流した。その反応混合物を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl でクエンチし、EA で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 15/1) によって精製することにより、化合物A__001__1 (3.2 g, Y = 80%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.65 - 4.64 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.49 (m, 7H), 1.40 - 1.15 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.80 (s, 3H)。

【0388】

化合物A__001__2の調製: CH_2Cl_2 (5 mL) 中の、化合物A__001__1 (300 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) およびプロピオール酸メチル (250 mg, 3.0 mmol, 3.0 eq) の溶液に、25 において撹拌しながら Et_2AlCl (4 mL, 4.0 mmol, 4.0 eq, トルエン中 1M) を滴下し、次いで、その反応混合物を一晩撹拌した。TLC (PE/EA = 3/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示唆した。その溶液を NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物 (200 mg, 52%) を白色粉末として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.86 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 3H), 2.00 - 1.40 (m, 11H), 1.40 - 1.20 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0389】

化合物A__001__3の調製: EA (5 mL) 中の化合物A__001__2 (192 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) の溶液に、 N_2 下で Pd/C (5%, 40 mg) を加えた。その懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。次いで、その混合物を H_2 バルーン下で 30 において1時間撹拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、反応が完了したことを示した。その懸濁液をセライトパッドで濾過し、そのパッドをEAで洗浄した (5 mL \times 2)。合わせた濾液を濃縮乾固させることにより、生成物 (185 mg, 95%) を白色粉末として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3)

5.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 6H), 1.55 - 1.30 (m, 6H), 1.30 - 1.13 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 - 0.75 (m, 4H), 0.58 (s, 3H)。

【0390】

化合物ST-200-A-001の調製: THF (5 mL) 中の化合物A__001__3 (150 mg, 0.386 mmol, 1.0 eq) の溶液に、MeLi (2 mL, 3.2

10

20

30

40

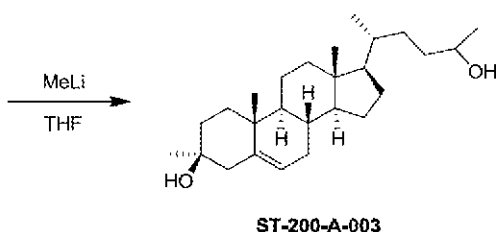
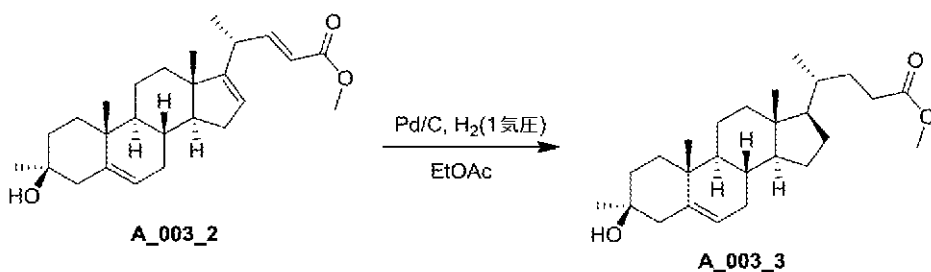
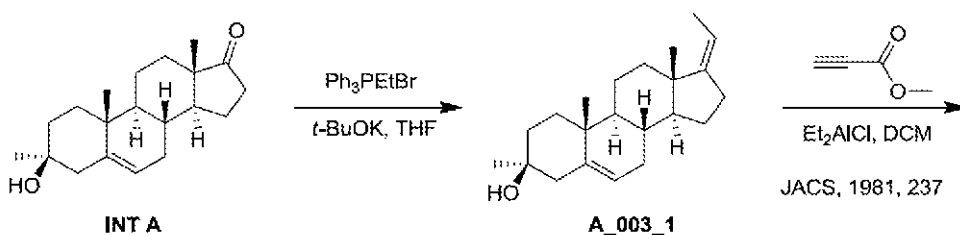
50

0.0 mmol, 8.3 eq, THF 中 1.6 M) を窒素下、-78 °C において滴下した。滴下後、その反応混合物を -40 °C まで温め、1 時間撹拌した。TLC (PE : EA = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。その反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液 (10 mL) でクエンチし、EA で抽出した (10 mL × 2)。合わせた有機層を減圧下で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを PE : EA (10 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物 (91 mg, 60 %) を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 5.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).

【0391】

実施例 2. 化合物 ST-200-A-003 の調製

【化 170】



化合物 A_003_1 の調製：乾燥 THF (15 mL) 中の Ph₃PEtBr (12.25 g, 33.00 mmol, 10.0 eq) の溶液に、乾燥 THF (10 mL) 中の t-BuOK (3.70 g, 33.00 mmol, 10.0 eq) の溶液を N₂ 下、0 °C において滴下した。その混合物を室温において 1.5 時間撹拌した。次いで、THF (10 mL) 中の INT A (1.00 g, 3.31 mmol, 1.0 eq) の溶液を滴下し、得られた混合物を 70 °C において 4 時間撹拌した。TLC (PE : EA = 3 : 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示唆した。その反応物を NH₄Cl 飽和水溶液 (50 mL) でクエンチし、EA で抽出した (30 mL × 2)。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : PE : EA = 12 : 1) によって精製することにより、生成物 (900 mg, 90.9 %) を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)

5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.12 (m,

1 H), 2.44 - 2.30 (m, 3 H), 2.29 - 2.21 (m, 1 H), 2.05 - 1.97 (m, 2 H), 1.81 - 1.45 (m, 14 H), 1.30 - 1.15 (m, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 - 1.01 (m, 1 H), 0.90 (s, 3 H).

【0392】

化合物A__003__2の調製：乾燥DCM(15 mL)中の、化合物A__003__1(1.00 g, 3.20 mmol, 1.0 eq)およびプロピオル酸メチル(0.67 g, 8.00 mmol, 2.5 eq)の溶液に、Et₂AlCl(12.8 mL, 12.8 mmol, 4.0 eq, トルエン中1 M)の溶液を、撹拌しながら0 において滴下した。次いで、その反応物を室温まで温め、一晚撹拌した。TLC(PE:EA=5:1)は、出発物質が完全に消費されたことを示唆した。その混合物をNaHCO₃飽和水溶液(30 mL)でクエンチし、DCMで抽出した(30 mL x 2)。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー(溶離剤: PE:EA=10:1)によって精製することにより、生成物(1.00 g, 78.7%)を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 6.97 - 6.91 (m, 1 H), 5.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.42 - 5.41 (m, 1 H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.04 - 3.00 (m, 1 H), 2.43 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.11 - 1.97 (m, 3 H), 1.88 - 1.50 (m, 12 H), 1.40 - 1.20 (m, 3 H), 1.21 - 1.26 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 6.78 Hz, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H).

【0393】

化合物A__003__3の調製：EA(15 mL)中の化合物A__003__2(160 mg, 0.40 mmol)の溶液に、Pd/C(30 mg, 5%)を加えた。次いで、その反応物を15 psiのH₂圧力下、室温において2時間撹拌した。TLC(PE/EA=3/1)は、出発物質が完全に消費されたことを示した。次いで、その反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させることにより、生成物を得た(150 mg, 92.8%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.48 - 1.96 (m, 7 H), 1.90 - 1.62 (m, 5 H), 1.60 - 1.55 (m, 7 H), 1.11 (s, 3 H), 1.03 - 0.99 (m, 3 H), 0.95 - 0.93 (m, 2 H), 0.70 - 0.66 (m, 2 H).

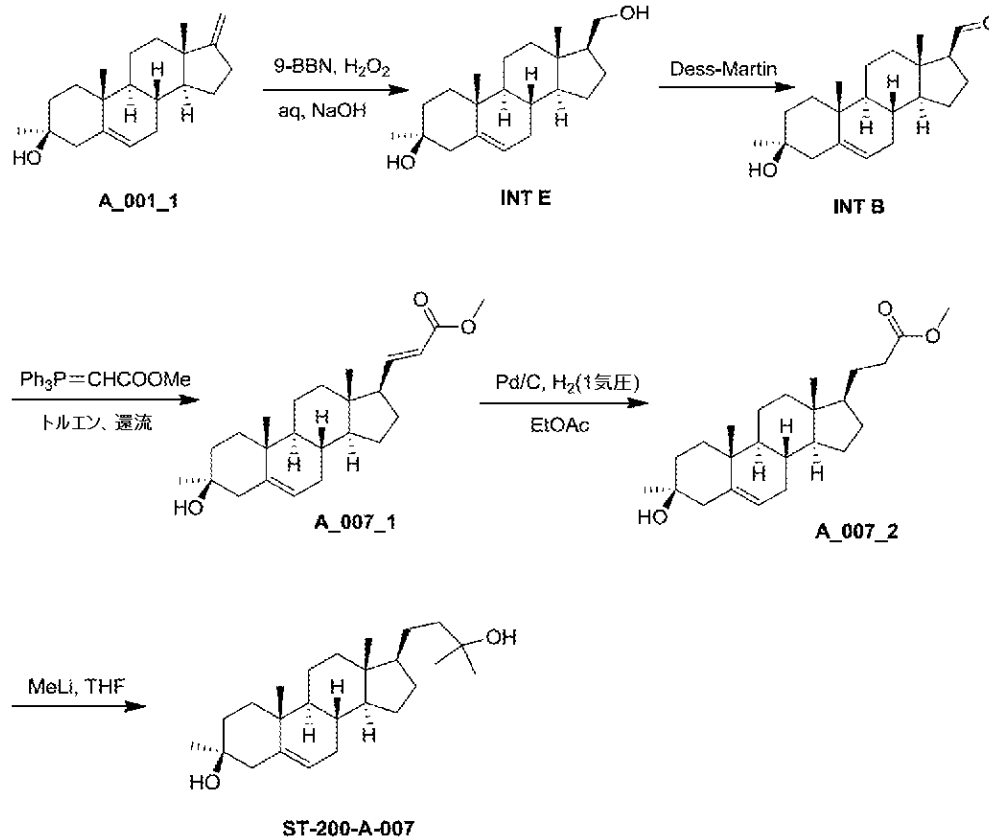
【0394】

化合物ST-200-A-003の調製：N₂保護下の乾燥THF(1 mL)中の化合物A__003__2(100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)の溶液に、-78 のMeLi(1.56 mL, 2.50 mmol, THF中1.6 M)を滴下し、その混合物をこの温度で30分間撹拌した。TLC(PE:EA=3:1)は、反応が完了したことを示した。その反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液(5 mL)でクエンチし、EAで抽出した(5 mL x 2)。合わせた有機層を減圧下で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをPE:EA(10:1)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物(45 mg, 45%)を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.42 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.02 - 1.98 (m, 3 H), 1.92 - 1.66 (m, 3 H), 1.61 - 1.56 (m, 2 H), 1.55 - 1.54 (m, 2 H), 1.53 - 1.23 (m, 1 H), 1.20 (s, 6 H), 1.10 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 - 0.90 (m, 3

H), 0.68 (s, 3H)。

実施例3：化合物ST-200-A-007の調製

【化171】



【0395】

化合物INT Eの調製：氷浴における9-BBN (THF中0.5M, 133mL, 66.6mmol, 1.0eq)の溶液に、THF (10mL)中のA_001_1 (2.0g, 6.66mmol, 1.0eq)の溶液を滴下した。その反応混合物を60に加熱し、20時間撹拌した。その混合物を0に冷却し、10%NaOH水溶液 (20mL)に続いて30%H₂O₂水溶液 (30%, 10mL)を加えた。その混合物を0において2時間撹拌し、次いで、EAで抽出した (30mL×3)。合わせた有機層をブライン (30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをPE/EA (10/1)によって溶出されるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、INT E (1.0g, 47%)を白色固体として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.44 (m, 10H), 1.33 - 1.20 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

【0396】

化合物INT Bの調製：氷浴におけるDCM (10mL)中のINT E (100mg, 0.314mmol, 1.0eq)の溶液に、Dess-Martin試薬 (265mg, 0.628mmol, 2.0eq)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、2時間撹拌した。その混合物を、水 (20mL)中の、Na₂S₂O₃ (4.5g)およびNaHCO₃ (1.5g)の溶液に注ぎ込み、EAで抽出した (20mL×3)。合わせた

有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物 (100 mg, 100%) を得て、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

【0397】

化合物 A__007__1 の調製：トルエン (10 mL) 中の、INT B (100 mg, 0.316 mmol, 1.0 eq) と $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_3$ (634 mg, 1.89 mmol, 6.0 eq) との混合物を、80 °C において3時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を PE/EA (12/1) によって溶出されるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、生成物 A__007__1 (65 mg, 55.2%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 6.9 - 6.93 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 5.82 - 5.77 (dd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.41 (m, 15H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 - 0.95 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。

10

【0398】

化合物 A__007__2 の調製：EA (5 mL) 中の、化合物 A__007__1 (65 mg, 0.174 mmol, 1.0 eq) と Pd/C (5%, 20 mg) との混合物を、 H_2 (1 気圧) 下、室温において2時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮することにより、生成物 A__007__2 を得て (65 mg, 100%)、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

20

【0399】

化合物 ST-200-A-007 の調製：-78 °C の THF (2 mL) 中の A__007__2 (65 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) の溶液に、 CH_3Li (THF 中 1.6 M, 1 mL, 1.7 mmol, 10.0 eq) を窒素下で滴下した。その反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。その混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (10 mL) でクエンチし、次いで、EA で抽出した (5 mL \times 2)。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE/EA = 8/1) によって精製することにより、ST-200-A-007 (27 mg, 41%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.38 (m, 14H), 1.25 - 1.14 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 3H), 0.61 (s, 3H)。

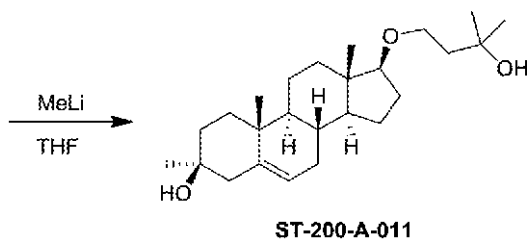
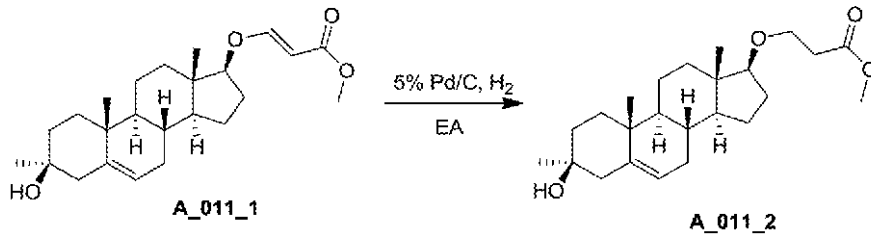
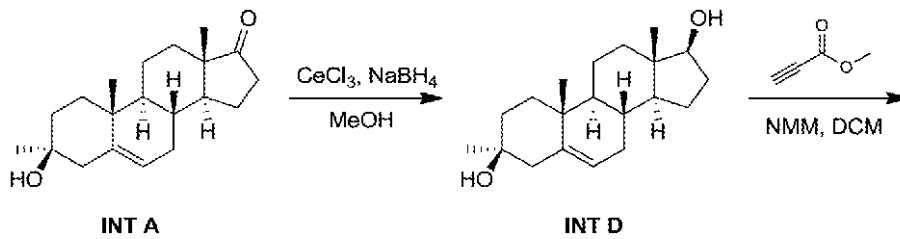
30

【0400】

実施例 4 . 化合物 ST-200-A-011 の調製

40

【化 1 7 2】



化合物 INT D の調製：MeOH (30 mL) および THF (15 mL) 中の INT A (2.00 g, 6.58 mmol, 1.0 eq) の溶液に、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.45 g, 6.58 mmol, 1.0 eq) を加えた。その反応混合物を室温において 10 分間撹拌した。次いで、 NaBH_4 (0.50 g, 13.16 mmol, 2.0 eq) をゆっくり加え、得られた混合物を室温において 30 分間撹拌した。TLC (PE/EA = 3/1) は、反応が完了したことを示した。その反応混合物を、 NH_4Cl 飽和水溶液 (50 mL) を加えることによってクエンチし、EA で抽出した (50 mL \times 2)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させることにより、所望の生成物 (1.84 g, 91%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.38 (m, 5H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.88 - 0.84 (m, 1H), 0.76 (s, 3H)。

【0401】

化合物 A_011_1 の調製：DCM (10 mL) 中の INT D (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq) の溶液に、プロピオール酸メチル (325 mg, 3.30 mmol, 2.0 eq) および NMM (287 mg, 3.30 mmol, 2.0 eq) を順に加えた。その反応混合物を室温において 2 日間撹拌した。TLC (PE/EA = 3/1) は、反応が完了したことを示した。その反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させることにより、粗生成物を得た。残渣を、PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物 (274 mg, 43%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 7.5

4 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 5H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

【0402】

化合物A__011__2の調製：EA (5 mL) 中の化合物A__011__1 (50 mg, 0.128 mmol) の溶液に、5% Pd/C (50%, 25 mg) をアルゴン下に加えた。その懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。その混合物を H_2 バルーン下、室温において4時間攪拌した。TLC (PE/EA = 3/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。次いで、その懸濁液をセライトパッドで濾過し、そのパッドをEAで洗浄した (5 mL \times 3)。合わせた濾液を濃縮乾固させることにより、生成物 (48 mg, 96%) を白色固体として得て、それを精製することなく、次の工程で直接使用した。 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.74 (s, 3H)。

【0403】

化合物ST-200-A-011の調製：無水THF (5 mL) 中の化合物A__011__2 (60 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) の溶液に、MeLi (1 mL, 1.60 mmol, 10.0 eq, Et₂O中1.6 M) を N_2 下、-78において滴下した。その反応混合物を-78において30分間攪拌し、次いで、さらに30分間室温まで温めた。TLC (PE/EA = 3/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチした。得られた溶液をEAで抽出した (5 mL \times 3)。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、PE:EA (10:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、目標の生成物 (25 mg, 42%) を白色固体として得た。 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)

5.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.59 - 1.37 (m, 8H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.12 - 1.08 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.72 (s, 3H)。

【0404】

実施例5．化合物ST-200-A-013の調製

10

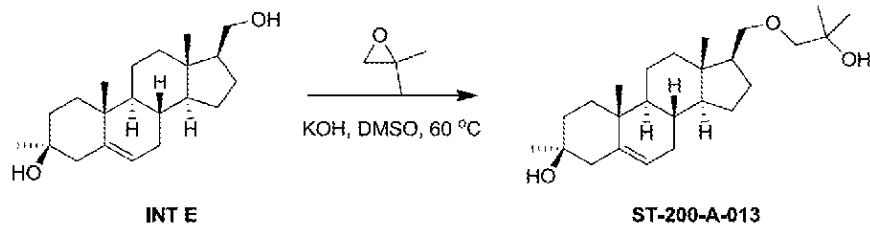
20

30

40

50

【化 1 7 3】

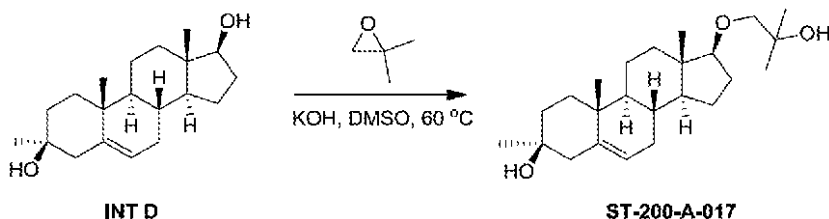


DMSO (1 mL) 中の INT E (150 mg, 0.471 mmol, 1.0 eq) の溶液に、KOH (53 mg, 0.942 mmol, 2.0 eq) および 2, 2 - ジメチルオキシラン (340 mg, 4.717 mmol, 10.0 eq) を加えた。その反応混合物を 50 において 16 時間攪拌した。TLC (PE / EA = 3 / 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、NH₄Cl 飽和水溶液 (10 mL × 2) および水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーに続いて prep - HPLC 精製によって精製することにより、純粋な生成物 ST - 200 - A - 013 を得た (14 mg, 8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 6H), 1.17 - 1.13 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 5H), 0.92 - 0.79 (m, 2H), 0.65 (s, 3H)。

【0 4 0 5】

実施例 6 . 化合物 ST - 200 - A - 017 の調製

【化 1 7 4】

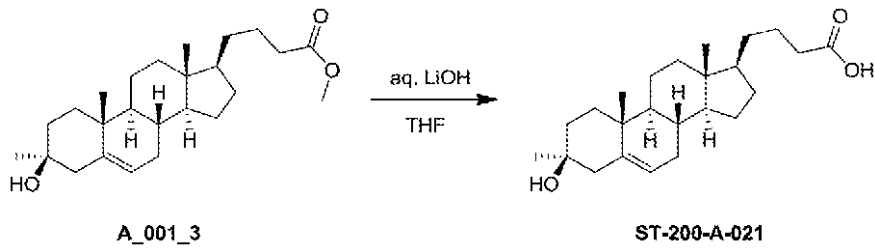


DMSO (3 mL) 中の、化合物 INT D (150 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) および 2, 2 - ジメチルオキシラン (1.5 g, 20.8 mmol, 42.0 eq) の溶液に、KOH (56 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq) を加え、次いで、その反応混合物を 60 において 5 時間攪拌した。TLC (PE : EA = 3 : 1) は、反応が完了したことを示唆した。その溶液を室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、EA で抽出した (5 mL × 2)。合わせた有機層を減圧下で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを prep - HPLC によって精製することにより、生成物 (6.6 mg, 3.5%) を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.40 - 2.50 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.35 (m, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 6H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.90 - 1.00 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

【 0 4 0 6 】

実施例 7 . 化合物 S T - 2 0 0 - A - 0 2 1 の調製

【 化 1 7 5 】



10

THF / H₂O (4 m L , 1 / 1) 中の化合物 A _ 0 0 1 _ 3 (1 5 0 m g , 0 . 3 9 m m o l , 1 . 0 e q) の溶液に、LiOH (9 0 m g , 2 . 2 0 m m o l , 5 . 6 e q) を加えた。その反応物を室温において一晩撹拌した。TLC (PE / EA = 3 / 1) は、化合物 A _ 0 0 1 _ 3 が完全に消費されたことを示した。その混合物を水 (3 m L) で希釈し、MTBEで洗浄し (5 m L × 2)、次いで、1 M HCl 水溶液で pH = 4 に酸性化した。沈殿物を濾過により回収し、真空中で乾燥させることにより、生成物を得た (5 4 m g , 3 7 . 3 %) 。¹H NMR : (4 0 0 M H z , C D C l 3) 5 . 3 0 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 3 7 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 9 (m , 2 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 1 (m , 6 H) , 1 . 6 1 - 1 . 5 0 (m , 6 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 7 (m , 3 H) , 1 . 3 4 - 1 . 1 3 (m , 4 H) , 1 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 0 2 (s , 3 H) , 0 . 9 3 - 1 . 0 1 (m , 3 H) , 0 . 6 1 (s , 3 H) 。

20

【 0 4 0 7 】

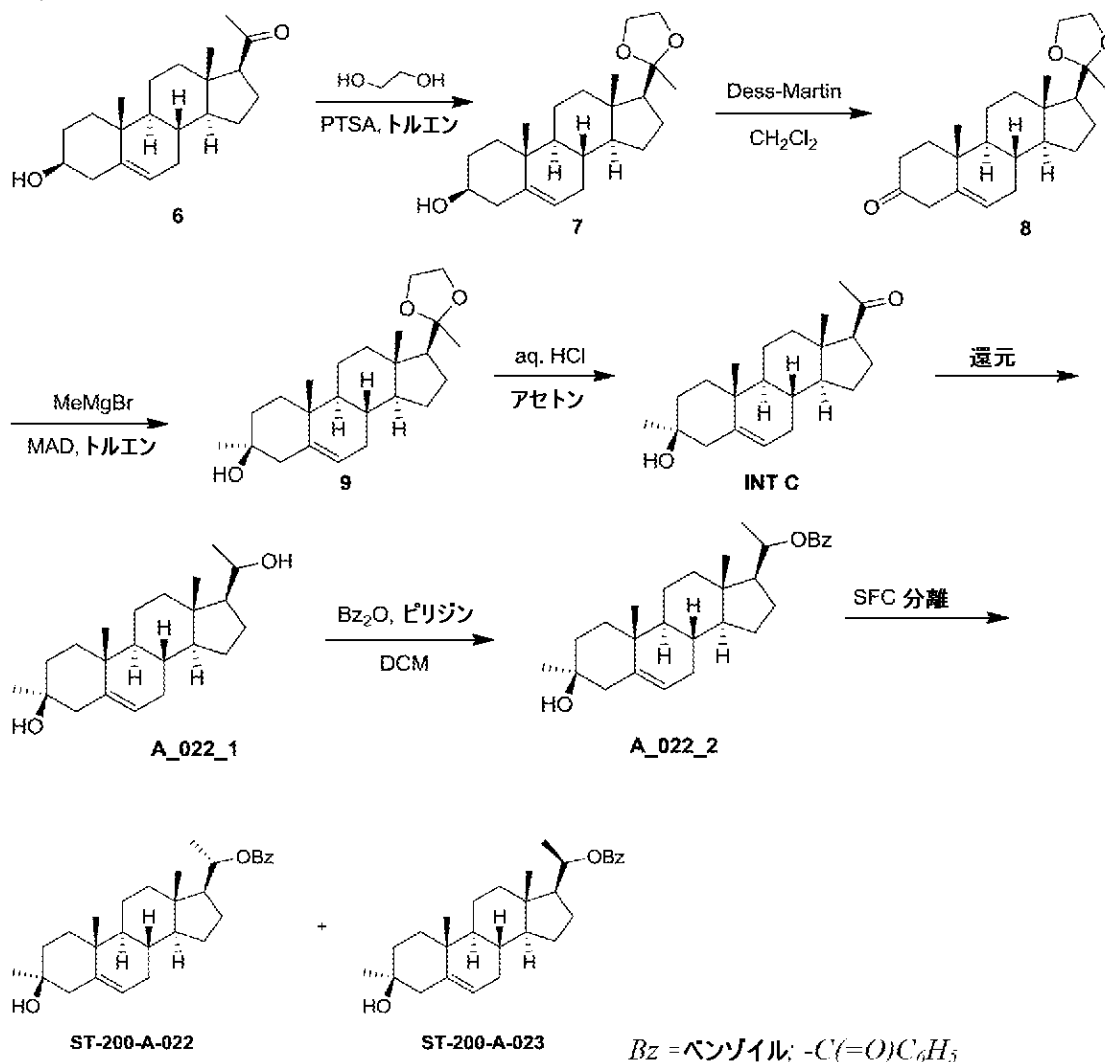
実施例 8 . 化合物 S T - 2 0 0 - A - 0 2 2 および S T - 2 0 0 - A - 0 2 3 の調製

30

40

50

【化 1 7 6】



化合物 7 の調製：トルエン（450 mL）中の、ケトン 6（16.7 g，52.71 mmol，1.0 eq）およびエチレングリコール（20 mL）の溶液に、p - トルエンスルホン酸（418 mg，2.20 mmol）を加えた。その反応混合物を、ディーン - スタークトラップを用いて一晩、加熱還流した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（400 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（200 mL × 2）およびブライン（200 mL × 2）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物 7 を得て（19.0 g，100%）、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。¹H NMR：（400 MHz，CDCl₃） 5.34（d，J = 5.2 Hz，2H），4.00 - 3.85（m，4H），3.53 - 3.51（m，1H），2.28 - 2.22（m，2H），2.12 - 2.00（m，1H），1.99 - 1.95（m，1H），1.86 - 1.73（m，5H），1.71 - 1.44（m，8H），1.29（s，3H），1.08（s，3H），1.07（s，3H），1.06 - 0.92（m，1H），0.77（s，3H）。

【0408】

化合物 8 の調製：乾燥 CH₂Cl₂（700 mL）中の化合物 7（19.0 g，52.71 mmol，1.0 eq）の溶液に、Dess - Martin（45.0 g，105.42 mmol，2.0 eq）を数回に分けて 0 において加えた。次いで、その反応混合物を室温において 3 時間攪拌した。TLC（PE/Ea = 3/1）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を NaHCO₃/Na₂S₂O₃ の飽和水溶液（1

L, 1/3) でクエンチした。有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させることにより、粗生成物 8 を得て (19.0 g, 100%)、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 4H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 16.31$, 2.01 Hz, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 5H), 1.87 - 1.41 (m, 13H), 1.30 (s, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 5H), 0.81 (s, 3H)。

【0409】

化合物 9 の調製: MAD (158 mL, 158 mmol, 3.0 eq, トルエン中 1M, ST-200-A-001 の合成に記載されたような方法によって調製されたもの) の溶液に、トルエン中の化合物 8 (19.0 g, 52.71 mmol, 1.0 eq) の溶液を窒素下、-78 °C において加えた。次いで、その反応混合物をこの温度で 30 分間撹拌した。 MeMgBr (53 mL, 159 mmol, 3.0 eq, Et_2O 中 3M) の溶液を -78 °C において滴下した。その反応混合物を -40 °C まで温め、この温度で 3 時間撹拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (300 mL) に注ぎ込み、EA で抽出した (150 mL \times 2)。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させることにより、粗生成物を得た。その粗生成物を PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物 (7.70 g, 39%) を白色粉末として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 4H), 2.42 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 5H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.36 (m, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.26 - 1.13 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 - 1.00 (m, 2H), 0.80 (s, 3H)。

【0410】

化合物 INT C の調製: THF (20 mL) 中の化合物 9 (2.7 g, 7.21 mmol, 1.0 eq) の溶液に、HCl 水溶液 (10 mL, 1M) およびアセトン (10 mL) を加えた。その反応混合物を室温において一晩撹拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、反応が完了したことを示唆した。次いで、その反応混合物を EA (50 mL) で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し (50 mL \times 2)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、生成物 (2.10 g, 88.2%) を白色粉末として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 5.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.61 - 1.39 (m, 7H), 1.30 - 1.13 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.61 - 0.65 (m, 3H)。

【0411】

化合物 A__022__1 の調製: MeOH (10 mL) および THF (5 mL) 中の INT C (700 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) の溶液に、 NaBH_4 (160 mg, 4.2 mmol, 2.0 eq) を 5 回に分けて加えた。その反応混合物を室温において 1 時間撹拌した。TLC (PE/EA = 3/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (50 mL) でクエンチし、EA で抽出し

10

20

30

40

50

た(20 mL × 2)。合わせた有機層を水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、所望の生成物 A__022__1を得た(600 mg, 86%)。

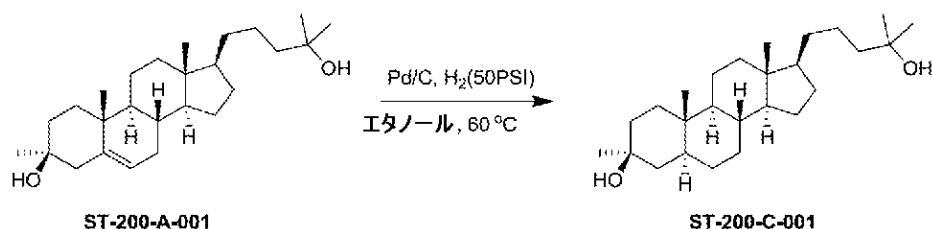
【0412】

化合物 ST-200-A-022 および ST-200-A-023 の調製: DCM (15 mL) 中の A__022__1 (570 mmol, 1.717 mmol, 1.0 eq) の溶液に、TEA (867 mg, 8.585 mmol, 5.0 eq) および DMAP (63 mg, 0.515 mmol, 0.3 eq) を加えた。次いで、BzCl (961 mg, 6.867 mmol, 4.0 eq) を滴下した。得られた混合物を室温において16時間攪拌し、次いで、1M HCl 水溶液を加えることによって、中和した。水層を分離し、DCM で抽出した(10 mL × 3)。合わせた有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液(10 mL) およびブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物(360 mg, 46.6%)を白色(write)固体として得て、それを SFC 分離に適用することにより、目標の ST-200-A-022 (100 mg) および ST-200-A-023 (70 mg) を得た。¹H NMR (ST-200-A-022): (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.19-5.08 (m, 1H), 2.40 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.58-1.30 (m, 7H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23-1.06 (m, 6H), 1.01-0.83 (m, 5H), 0.68 (s, 3H). ¹H NMR (ST-200-A-023): (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 5.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.24-5.14 (m, 1H), 2.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 5H), 1.55-1.38 (m, 4H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29-1.14 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.04-0.95 (m, 4H), 0.74 (s, 3H)。

【0413】

実施例 9. 化合物 ST-200-C-001 の調製

【化177】



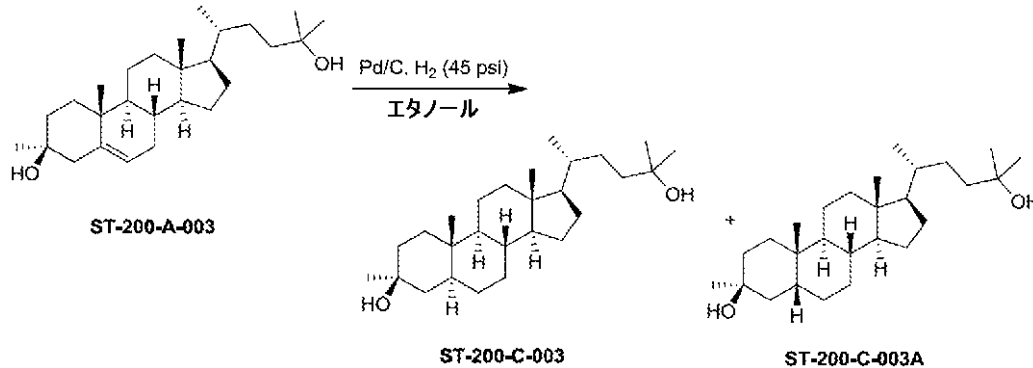
エタノール(10 mL)中の化合物 ST-200-A-001 (65 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq) の溶液に、Pd/C (10%, 15 mg) を N₂ 下に加えた。その懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。次いで、その混合物を 50 psi の水素圧力下、60 において24時間攪拌した。TLC (PE:EA = 3:1) は、反応が完了したことを示した。その懸濁液をセライトパッドで濾過し、そのパッドをエタノールで洗浄した(5 mL × 2)。合わせた濾液を濃縮乾固させることにより、粗生成物を得て、それを PE:EA (10:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物(28 mg, 43%)を白色粉末として得た。¹H NMR

: (400 MHz, CDCl₃) 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 4H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 12H), 1.27 - 1.23 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.18 - 0.95 (m, 8H), 0.82 (s, 3H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.55 (s, 3H)。

【0414】

実施例10．化合物ST-200-C-003およびST-200-C-003Aの調製

【化178】



EtOH (30 mL) 中の化合物 ST-200-A-003 (40.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) の溶液に、Pd/C (10 mg) を加えた。その混合物を 50 psi の水素圧下、60 °C に於いて一晩撹拌した。¹H NMR は、反応が完了したことを示唆した。次いで、その混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE:EA = 2:1) によって精製することにより、純粋な生成物 ST-200-C-003 (12.0 mg, 29.8%) および ST-200-C-003A (0.8 mg, 2.3%) を白色粉末として得た。¹H NMR (ST-200-C-003): (400 MHz, CDCl₃) 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 7H), 1.55 - 1.42 (m, 4H), 1.41 - 1.28 (m, 6H), 1.27 - 1.21 (m, 5H), 1.20 (s, 6H), 1.16 - 0.95 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.27 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。¹H NMR (ST-200-C-003A): (400 MHz, CDCl₃) 1.98 - 1.79 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 6H), 1.52 - 1.29 (m, 7H), 1.25 - 1.22 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.65 (s, 3H)。

【0415】

実施例11．化合物ST-200-C-007の調製

10

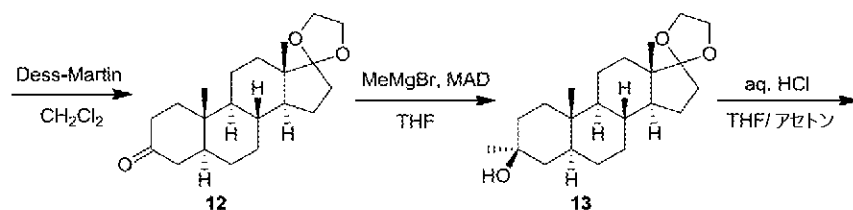
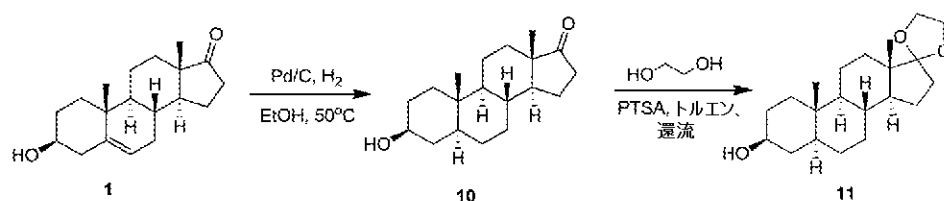
20

30

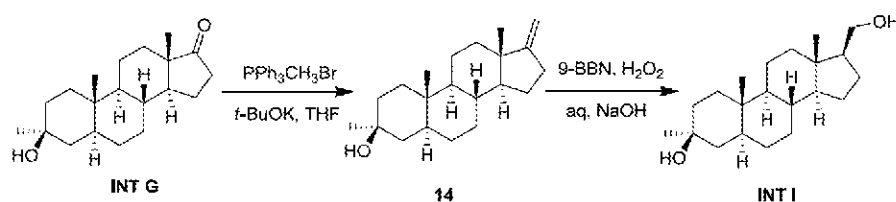
40

50

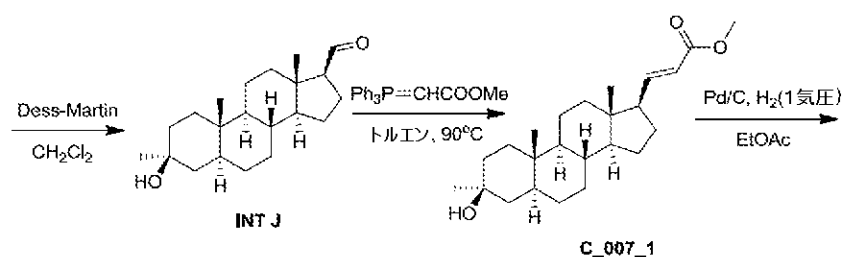
【化 1 7 9】



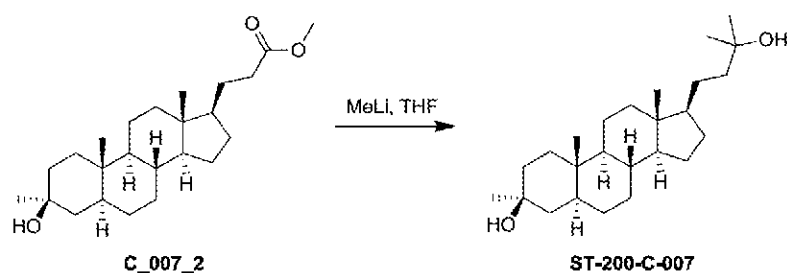
10



20



30



化合物 10 の調製：エタノール（400 mL）中の、化合物 1（28.0 g，0.097 mol，1.0 eq）と Pd/C（3.5 g）との混合物を、40 psi の水素圧力下、室温において一晩水素化した。その懸濁液をセライトパッドで濾過し、そのパッドをエタノールで洗浄した（20 mL × 3）。合わせた濾液を濃縮乾固させることにより、生成物（28.0 g，0.097 mol，100%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） 3.63 - 3.53（m，1H），2.42（dd，J = 19.2，8.4 Hz，1H），2.11 - 2.06（m，1H），1.96 - 1.87（m，1H），1.83 - 1.09（m，18H），1.04 - 0.91（m，2H），0.85（s，3H），0.82（s，3H）。

40

【0 4 1 6】

化合物 11 の調製：トルエン（300 mL）中の、化合物 10（28.0 g，0.09

50

7 mol, 1.0 eq) およびエチレングリコール (30 mL) の溶液に、p - トルエン
スルホン酸 (0.7 g, 3.64 mmol) を加えた。その反応混合物を、ディーン - ス
タークトラップを用いて一晩加熱還流した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたこ
とを示した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (250 mL) で希釈し、炭酸水素
ナトリウム飽和水溶液 (100 mL × 2) およびブライン (100 mL × 2) で洗浄した。
有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物 11 を得
て (30.0 g, 0.090 mol, 93%)、それをさらに精製することなく、次の工
程で直接使用した。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 4.02 -
3.78 (m, 4H), 3.68 - 3.48 (m, 1H), 2.04 - 1.
92 (m, 1H), 1.80 - 1.54 (m, 8H), 1.46 - 1.3
2 (m, 5H), 1.31 - 1.19 (m, 5H), 1.14 - 1.05 (m,
1H), 1.02 - 0.86 (m, 2H), 0.83 (s, 3H),
0.80 (s, 3H), 0.72 - 0.61 (m, 1H)。

【0417】

化合物 12 の調製：乾燥 DCM (300 mL) 中の化合物 11 (30.0 g, 0.09
0 mol, 1.0 eq) の溶液に、Dess - Martin 酸化体 (76.0 g, 0.1
80 mol, 2.0 eq) を 0 において加えた。その反応混合物を 0 において 30 分
間、次いで、室温において 2 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたこ
とを示した。その混合物を、飽和 NaHCO₃ / Na₂SO₃ の混合水溶液 (200 mL
, 1/3) でクエンチし、次いで、DCM (250 mL) で希釈した。有機層を炭酸水素
ナトリウム飽和水溶液 (100 mL × 2) およびブライン (100 mL × 2) で洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物 12 を得て (24.
0 g, 0.072 mol, 80%)、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使
用した。

【0418】

化合物 13 の調製：乾燥トルエン (300 mL) 中の MAD (2.16 mol, 3.0
eq, ST - 200 - A - 001 の合成に記載されたような方法によって調製されたもの
) の溶液に、化合物 12 (24.0 g, 0.072 mol, 1.0 eq) を -78 にお
いて滴下し、その混合物を、窒素下、-78 において 30 分間撹拌した。次いで、Me
MgBr (72 mL, 2.16 mol, 3.0 eq, エーテル中 3M) を -78 におい
て滴下し、得られた混合物を同じ温度において 2 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が
完全に消費されたことを示した。その反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液 (400 mL
) に注ぎ込み、EA で抽出した (extracted) (300 mL × 2)。合わせた有機層
をブラインで洗浄し (200 mL × 2)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。
残渣を、PE : EA (15 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって
精製することにより、生成物 13 (16.0 g, 0.046 mol, 72%) を白色固体
として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 3.95 - 3.
88 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 2.02 - 1.
92 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.
50 (m, 9H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.
33 (m, 4H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.
19 (m, 7H), 1.08 - 0.88 (m, 2H), 0.83 (s,
3H), 0.81 (s, 3H)。

【0419】

化合物 INT G の調製：1M HCl 水溶液 (60 mL)、アセトン (60 mL) お
よび THF (350 mL) 中の化合物 13 (16.0 g, 46.0 mmol, 1.0 eq)
の混合物を、室温において一晩撹拌し、次いで、水 (200 mL) で希釈し、CO₂
が放出されなくなるまで、固体 NaHCO₃ で中和した。その混合物を EA で抽出した (300 mL × 2)。
合わせた有機層を、ブラインで洗浄し (200 mL × 2)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、生成物 INT G (14.0 g, 46

10

20

30

40

50

. 0 mmol, 100%) を白色固体として得た。

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 2.44 (dd, $J = 9.20, 8.41$ Hz, 1 H), 2.13 - 2.01 (m, 1 H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.85 - 1.76 (m, 2 H), 1.69 - 1.60 (m, 3 H), 1.59 - 1.42 (m, 5 H), 1.33 - 1.13 (m, 10 H), 1.08 - 0.94 (m, 2 H), 0.86 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.68 - 0.77 (m, 1 H)。

【0420】

化合物14の調製: THF (10 mL) 中の $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (1.4 g, 3.94 mmol, 5.0 eq) の溶液に、THF (5 mL) 中の $t\text{-BuOK}$ (442 mg, 3.94 mmol, 5.0 eq) の溶液を室温において加えた。1時間攪拌した後、THF (5 mL) 中の INT G (0.2 g, 0.657 mmol, 1.0 eq) の溶液を滴下した。その反応混合物を3時間還流し、次いで、室温に冷却し、 NH_4Cl 飽和水溶液 (50 mL) でクエンチし、EAで抽出した (20 mL \times 2)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE/EA = 15/1) によって精製することにより、化合物14 (180 mg, 90%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 4.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.51 - 2.44 (m, 1 H), 2.24 - 2.22 (m, 1 H), 1.82 - 1.78 (m, 1 H), 1.75 - 1.30 (m, 9 H), 1.29 - 1.11 (m, 11 H), 1.03 - 0.95 (m, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.72 - 0.68 (m, 1 H)。

【0421】

化合物 INT I の調製: 氷浴における 9-BBN (THF 中 0.5 M, 50 mL, 25.00 mmol, 8.0 eq) の溶液に、THF (10 mL) 中の化合物14 (0.95 g, 3.14 mmol, 1.0 eq) の溶液を滴下した。その反応混合物を60 に加熱し、20時間攪拌した。その混合物を0 に冷却し、10% NaOH 水溶液 (20 mL) に続いて30% H_2O_2 水溶液 (10 mL) を加えた。得られた混合物を0 において2時間攪拌し、次いで、EAで抽出した (10 mL \times 2)。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE/EA = 10/1) によって精製することにより、INT I (0.63 g, 63%) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 3.74 - 3.69 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1 H), 3.56 - 3.52 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1 H), 1.86 - 1.80 (m, 2 H), 1.69 - 1.44 (m, 11 H), 1.41 - 1.26 (m, 4 H), 1.25 - 1.21 (m, 5 H), 1.19 - 0.99 (m, 5 H), 0.93 - 0.91 (m, 5 H), 0.81 (s, 3 H), 0.74 - 0.68 (m, 1 H), 0.64 (s, 3 H)。

【0422】

化合物 INT J の調製: 氷浴における DCM (20 mL) 中の INT I (500 mg, 1.56 mmol, 1.0 eq) の溶液に、Desse-Martin 試薬 (1.3 g, 3.12 mmol, 2.0 eq) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。その混合物を、水 (20 mL) 中の NaS_2O_3 (5 g) および NaHCO_3 (1.5 g) の溶液に注ぎ込み、EAで抽出した (20 mL \times 2)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て (500 mg, 100%)、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

10

20

30

40

50

【0423】

化合物C__007__1の調製：トルエン（30 mL）中の、INT J（500 mg，1.57 mmol，1.0 eq）と $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_3$ （3.1 g，8.27 mmol，6.0 eq）との混合物を80℃において3時間撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：PE/EA = 12/1）によって精製することにより、生成物C__007__1（188 mg，32%）を白色固体として得た。

【0424】

化合物C__007__2の調製：EA（10 mL）中の、化合物C__007__1（188 mg，0.5 mmol，1.0 eq）とPd/C（5%，60 mg）との混合物を、 H_2 （1気圧）下、室温において2時間撹拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮することにより、生成物C__007__2を得て（189 mg，100%）、それをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

【0425】

化合物ST-200-C-007の調製：-78℃のTHF（2 mL）中の化合物C__007__2（100 mg，0.26 mmol，1.0 eq）の溶液に、 CH_3Li （THF中1.6 M，1.6 mL，2.6 mmol，10.0 eq）を窒素下で滴下した。その反応混合物を室温まで温め、1時間撹拌した。 NH_4Cl 飽和水溶液（10 mL）を加えることにより、その反応をクエンチし、その混合物をEAで抽出した（10 mL × 2）。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：PE/EA = 8/1）によって精製することにより、目標のST-200-C-007（32.7 mg，32.7%）を白色固体として得た。 ^1H NMR：（400 MHz， CDCl_3 ） 1.82 - 1.81（m，1H），1.75 - 1.57（m，7H），1.56 - 1.26（m，10H），1.24（s，3H），1.20（s，6H），1.18 - 0.83（m，10H），0.81（s，3H），0.71 - 0.66（m，1H），0.58（s，3H）。

【0426】

実施例12．化合物ST-200-C-011の調製

10

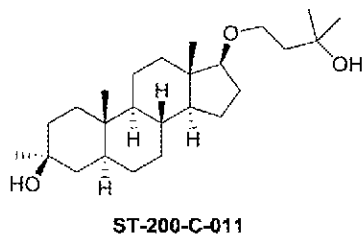
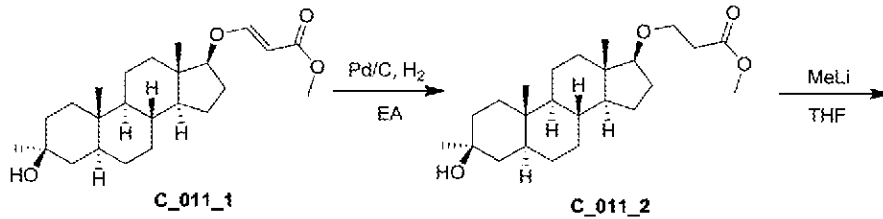
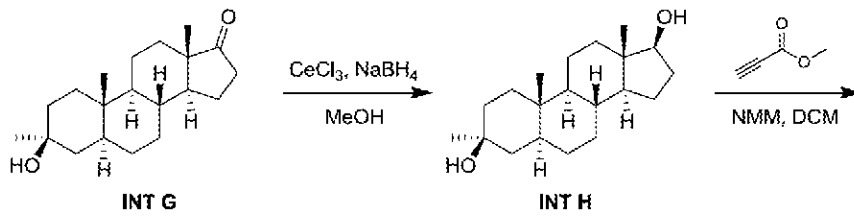
20

30

40

50

【化 180】



化合物 INT H の調製：MeOH (20 mL) および THF (8 mL) 中の INT G (1.00 g, 3.28 mmol, 1.0 eq) の溶液に、CeCl₃·7H₂O (1.22 g, 3.28 mmol, 1.0 eq) を加えた。次いで、NaBH₄ (0.25 g, 6.56 mmol, 2.0 eq) を5回に分けて加え、その混合物を室温において1時間攪拌した。その反応物スラリーをNH₄Cl飽和水溶液(50 mL)でクエンチし、EAで抽出した(20 mL×3)。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、所望の生成物(0.97 g, 97%)を白色固体として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 3.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.77 (m, 1H), 1.70 - 1.35 (m, 13H), 1.31 - 1.15 (m, 11H), 1.14 - 0.84 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.70 - 0.61 (m, 1H)。

【0427】

化合物 C_{011_1} の調製：DCM (20 mL) 中の INT H (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq) の溶液に、NMM (830 mg, 8.21 mmol, 5.0 eq) およびプロピオール酸メチル (690 mg, 8.21 mmol, 5.0 eq) を加えた。その混合物を室温において16時間攪拌し、次いで、水(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、PE:EA (15:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物(500 mg, 78.6%)を白色固体として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 1H), 1.70 - 0.85 (m, 30H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 1H)。

【0428】

化合物C__011__2の調製：EA（20 mL）中のC__011__1（500 mg，1.289 mmol，1.0 eq）の溶液に、Pd/C（10%，50 mg）を加えた。その懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パーズした。その混合物を、30 psiの水素圧力下、30 において16時間撹拌した。TLC（PE/EA = 3/1）は、その反応が完了したことを示した。その懸濁液をセライトパッドで濾過し、そのパッドをEAで洗浄した（20 mL × 5）。合わせた濾液を真空中で濃縮することにより、生成物（430 mg，85.5%）を白色固体として得た。

【0429】

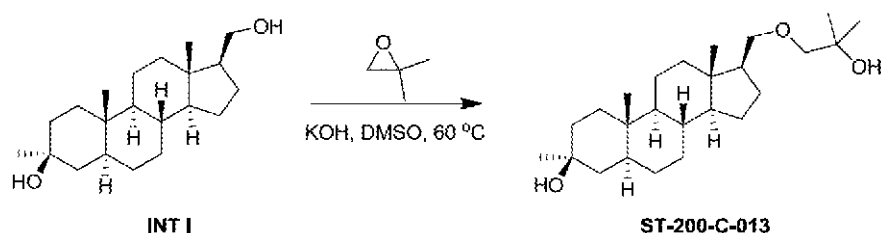
化合物ST-200-C-011の調製：乾燥THF（1 mL）中のC__011__2（100 mg，0.256 mmol，1.0 eq）の溶液に、MeLi（1.3 mL，2.048 mmol，8.0 eq）を、N₂下、-78 において滴下した。得られた混合物をこの温度で0.5時間撹拌し、次いで、その温度を室温まで昇温させ、この温度ですらに1時間撹拌した。TLC（PE/EA = 3/1）は、その反応が完了したことを示した。その混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EAで抽出した（10 mL × 3）。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、PE：EA（10：1）で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物（30 mg，30%）を白色固体として得た。¹H

NMR（400 MHz，CDCl₃） 3.86（s，1H），3.78 - 3.61（m，2H），3.29（t，J = 8.3 Hz，1H），2.10 - 1.95（m，1H），1.90 - 1.81（m，1H），1.74（t，J = 5.6 Hz，2H），1.69 - 1.61（m，3H），1.55 - 1.28（m，9H），1.24 - 1.22（m，9H），1.22 - 0.83（m，8H），0.81（s，3H），0.74（s，3H），0.69 - 0.62（m，1H）。

【0430】

実施例13．化合物ST-200-C-013の調製

【化181】



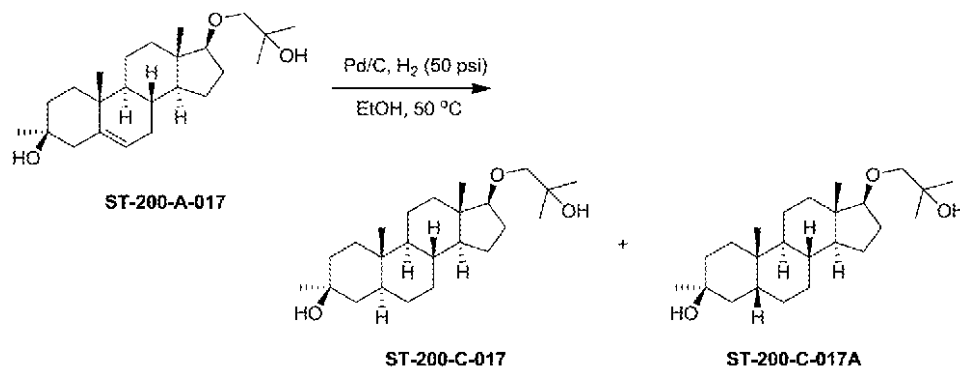
DMSO（1 mL）中のINT I（150 mg，0.469 mmol，1.0 eq）の溶液に、KOH（53 mg，0.937 mmol，2.0 eq）および2，2-ジメチルオキシラン（337 mg，4.687 mmol，10.0 eq）を加えた。その反応混合物を50 において16時間撹拌した。TLC（PE/EA = 10/1）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（20 mL）で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液（10 mL × 2）および水（10 mL × 2）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーに続いてprep-HPLCによって精製することにより、純粋な生成物ST-200-C-013を得た（26 mg，15.8%）。¹H NMR：（400 MHz，CDCl₃） 3.72（dd，J = 7.3，9.3 Hz，1H），3.35（dd，J = 6.8，9.3 Hz，1H），3.21（s，2H），2.34（s，1H），1.84 - 1.80（m，1H），1.79 - 1.63（m，5H），1.54 - 1.27（m，8H），1.25（s，3H），1.19（s，6H），1.18 - 0.83（m，7H），0.81（s，3H），0.74 - 0.65（

m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

【0431】

実施例14．化合物ST-200-C-017およびST-200-C-017Aの調製

【化182】



10

EtOH (10 mL) 中の、ST-200-A-017 (60 mg, 0.159 mmol, 1.0 eq) および Pd/C (10 mg) の溶液を、50 psi の水素圧力下、50 °C において16時間撹拌した。その反応溶液をセライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、PE:EA (20:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、ST-200-C-017 (21 mg) および ST-200-C-017A (4.6 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (ST-200-C-017): (400 MHz, CDCl₃) 3.73-3.71 (m, 1H), 3.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 7H), 1.20-1.83 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 1H). ¹H NMR (ST-200-C-017A): (400 MHz, CDCl₃) 3.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.29-1.10 (m, 8H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

20

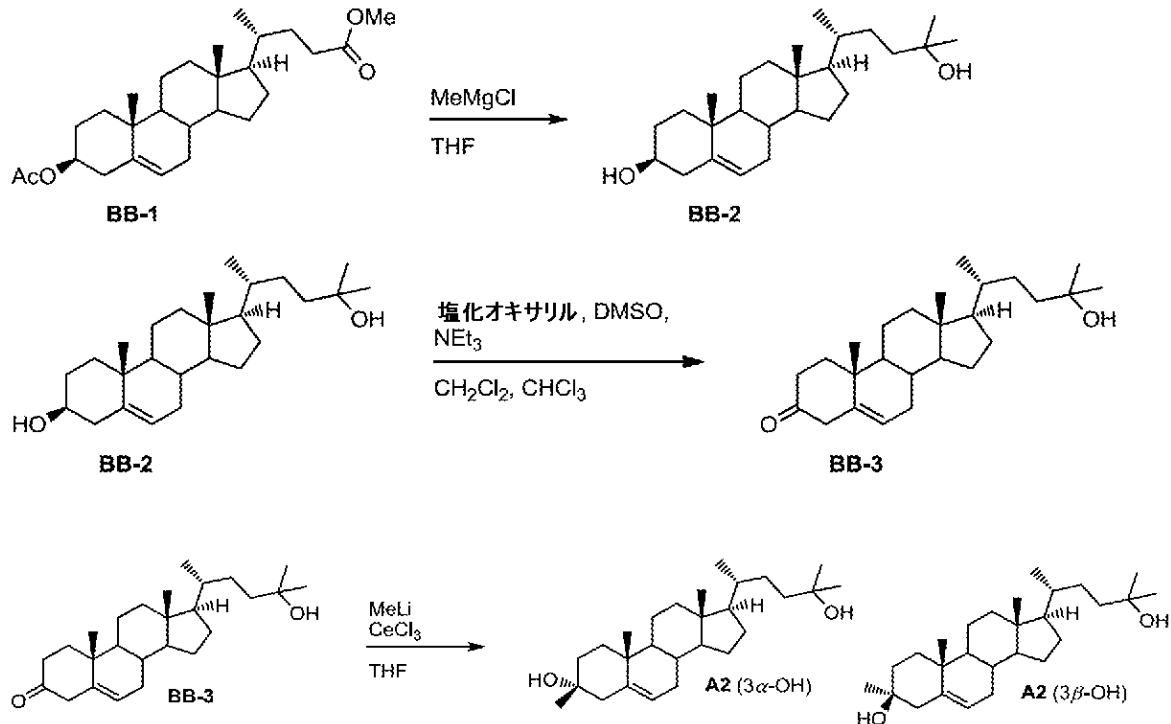
30

【0432】

実施例15．化合物3-アルファ-A2および3-ベータ-A2の調製

40

【化 1 8 3】



10

20

化合物 BB - 2 の調製：Steroids (2006) 71 : 18 に記載されているように調製された、THF (35 mL) 中の BB - 1 (1.75 g, 4.06 mmol) の溶液を窒素下において 0 に冷却した。塩化メチルマグネシウム (THF 中 22% (w/w), 19.5 mL, 58.1 mmol) を滴下した。0 での攪拌を 15 分間続け、反応混合物を室温まで昇温させ、攪拌を 2 時間続けた。NH₄Cl 飽和水溶液 (5 mL) をゆっくり加えた。沈殿物が形成され、水 (10 mL) を加えることによってそれを溶解した。EtOAc (50 mL) およびブライン (20 mL) を加えた。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をジクロロメタン (50 mL) と同時蒸発させた。BB - 2 (1.54 g, 3.95 mmol, 97%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 5.32 - 5.43 (1H, m), 3.46 - 3.61 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.68 (3H, s)。

30

【0433】

化合物 BB - 3 の調製：オープンで乾燥させたフラスコにおいて、ジクロロメタン (19 mL) 中の塩化オキサリル (0.622 mL, 7.26 mmol) の溶液を窒素下で -78 に冷却した。ジメチルスルホキシド (0.60 mL, 8.47 mmol) をゆっくり加えた。25 分後、CHCl₃ (38 mL) 中の BB - 2 (0.470 g, 1.209 mmol) の溶液を 25 分間にわたって滴下した。その溶液を -78 において 2.5 時間攪拌した。トリエチルアミン (3.36 mL, 24.19 mmol) を -78 において滴下した。攪拌を 15 分間続けた。冷却浴を除去し、攪拌を 10 分間続けた。NH₄Cl 飽和水溶液 (10 mL) を加え、反応混合物を 5 分間攪拌した。ジクロロメタン (50 mL) および水 (20 mL) を加えた。層を分離し、有機層を水 (20 mL) で洗浄した。合わせた水層をブライン (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 75 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン, 5% ~ 30% EtOAc) によって、BB - 3 (238 mg, 0.616 mmol, 51%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 5.31 - 5.38 (1H, m), 3

40

50

. 2 2 - 3 . 3 4 (1 H , m) , 2 . 8 3 (1 H , d d , J = 1 6
 . 4 H z , 2 . 1 H z) , 2 . 4 1 - 2 . 5 4 (1 H , m) , 2 . 2
 5 - 2 . 3 4 (1 H , m) , 1 . 9 5 - 2 . 0 8 (3 H , m) , 1
 . 8 2 - 1 . 9 3 (1 H , m) , 1 . 2 1 (3 H , s) , 1 . 2 0 (3
 H , s) , 1 . 1 9 (3 H , s) , 0 . 9 4 (3 H , d , J = 6 .
 5 H z) , 0 . 7 1 (3 H , s) .

【 0 4 3 4 】

化合物 3 - - O H A 2 および 3 - - O H A 2 の調製：グローブボックス内の、
 火炎乾燥したフラスコにおいて、T H F (脱気したもの , 3 m L) を、無水塩化セリウム
 (I I I) (0 . 3 1 9 g , 1 . 2 9 m m o l) に加えた。その懸濁液を R T において一
 晩攪拌した。粒子の細かい白色懸濁液をそのグローブボックスから取り出した。T H F (乾燥 , 1 m L) を加え、その (t h e w) 混合物をアルゴン下、R T において 1 5 分間攪拌した。アルゴン下において、その粒子の細かい白色懸濁液を - 7 8 に冷却した。この温度において、E t 2 O 中 1 . 6 M のメチルリチウム (0 . 7 9 m L , 1 . 2 7 m m o l) を滴下した。黄色の懸濁液が形成され、それを - 7 8 において 1 . 5 時間攪拌した。T H F (乾燥 , 2 m L) 中の B B - 3 (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 5 9 m m o l) の溶液を 5 分間にわたって滴下した。その反応混合物の色は、黄色から茶色に変化した。反応混合物を - 7 8 において 4 5 分間攪拌した。冷却浴を除去し、反応混合物を 1 0 分間攪拌した。5 % A c O H 水溶液 (2 m L) を加えた。反応混合物は、無色透明の溶液に変化した。E t O A c (1 0 m L) を加えた。混合物を R T まで昇温させた。層を分離し、水層を E t O A c で抽出した (2 × 1 0 m L) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (H , 5 % ~ 2 0 % E t O A c) により、化合物 A 2 (3 - O H) (3 3 m g , 0 . 0 8 2 m m o l ; 6 3 . 5 %) および化合物 A 2 (3 - O H) (1 3 m g , 0 . 0 3 2 m m o l ; 2 5 . 0 %) を得た (3 - O H) : ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : (p p m) : 5

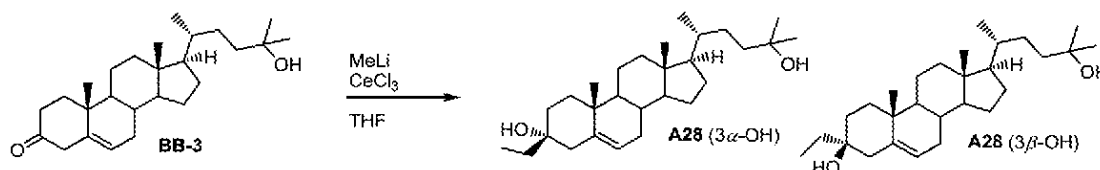
. 4 3 - 5 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 7 (m , 1 H) ,
 2 . 0 5 - 1 . 8 0 (m , 4 H) , 1 . 7 3 - 1 . 2 3 (m , 1 5
 H) , 1 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 1 9 (s ,
 3 H) , 1 . 1 8 - 0 . 9 9 (m , 9 H) , 0 . 9 8 (s , 1 H) ,
 0 . 9 4 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) , 0 . 6 8 (s , 3 H) .

(3 - O H) : ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : (p p m) : 5 . 3 4 - 5 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 2 (m , 3 H) , 1 . 9 1 - 1 . 6 6 (m , 3 H) , 1 . 6 3 - 1 . 2 4 (m , 1 3 H) , 1 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 1 8 - 1 . 1 2 (m , 3 H) , 1 . 1 1 (s , 3 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 2 (m , 2 H) , 1 . 0 1 (s , 3 H) , 1 . 0 0 - 0 . 9 4 (m , 1 H) , 0 . 9 3 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) , 0 . 9 1 - 0 . 8 2 (m , 1 H) , 0 . 6 8 (s , 3 H) .

【 0 4 3 5 】

実施例 1 6 . 化合物 3 - アルファ - A 2 8 および 3 - ベータ - A 2 8 の調製

【 化 1 8 4 】



グローブボックス内の、火炎乾燥したフラスコにおいて、T H F (脱気したもの , 1 .
 5 m L) を、無水塩化セリウム (I I I) (0 . 2 0 7 g , 0 . 8 4 1 m m o l) に加え

た。その懸濁液を R T において一晩撹拌した。粒子の細かい白色懸濁液をそのグローブボックスから取り出し、アルゴン下で 15 分間撹拌した。アルゴン下において、その粒子の細かい白色懸濁液を - 78 に冷却した。この温度において、ベンゼン/シクロヘキサン中 0.5 M のエチルリチウム (1.68 mL , 0.841 mmol) を滴下した。黄色の懸濁液が形成され、それを - 78 において 30 分間撹拌した。T H F (乾燥 , 1.5 mL) 中の B B - 3 (0.065 g , 0.168 mmol) の溶液を 3 分間にわたって滴下した。その反応混合物の色は、黄色から茶色に変化した。反応混合物を - 78 において 45 分間撹拌した。茶色の乳濁した懸濁液が得られ、T L C (H / E ; 2 : 1) は、出発物質の完全な変換およびより極性のスポットの形成を示した。冷却浴を除去し、反応混合物を 10 分間撹拌した。5 % A c O H 水溶液 (2 mL) を加えた。ブライン (2 mL) を加えた後、反応混合物は、無色透明の溶液に変化した。E t O A c (5 mL) を加えた。混合物を R T まで昇温させた。層を分離し、水層を E t O A c で抽出した (2 × 5 mL) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。60 mg の白色固体が得られた。A g N O ₃ (H , 5 % ~ 20 % E t O A c) を含浸させたシリカゲルにおける分離によって、化合物 A 28 (3 - O H) (6 mg , 0.014 mmol ; 8.56 %) および化合物 A 28 (3 - O H) (4 mg , 0.0096 mmol ; 5.71 %) が得られた。(3 - O H) : ¹H - N M R (400 M H z , C D C l ₃) : (p p m) : 5.45 - 5.38 (m , 1 H) , 2.40 - 2.33 (m , 1 H) , 2.05 - 1.93 (m , 2 H) , 1.92 - 1.80 (m , 2 H) , 1.75 - 1.23 (m , 15 H) , 1.20 (s , 3 H) , 1.19 (s , 3 H) , 1.18 - 0.98 (m , 7 H) , 0.97 (s , 3 H) , 0.96 - 0.90 (m , 6 H) , 0.89 - 0.81 (m , 2 H) , 0.68 (s , 3 H) . (3 - O H) : ¹H - N M R (400 M H z , C D C l ₃) : (p p m) : 5.33 - 5.25 (m , 1 H) , 2.41 - 2.31 (m , 1 H) , 2.06 - 1.93 (m , 3 H) , 1.90 - 1.78 (m , 1 H) , 1.77 - 1.23 (m , 20 H) , 1.20 (s , 3 H) , 1.19 (s , 3 H) , 1.17 - 1.05 (m , 5 H) , 1.03 (s , 3 H) , 1.01 - 0.95 (m , 1 H) , 0.93 (d , J = 6.5 H z , 3 H) , 0.92 - 0.88 (m , 1 H) , 0.84 (t , J = 7.4 H z , 3 H) , 0.67 (s , 3 H) .

【 0 4 3 6 】

実施例 17 . 化合物 B 6 の調製

10

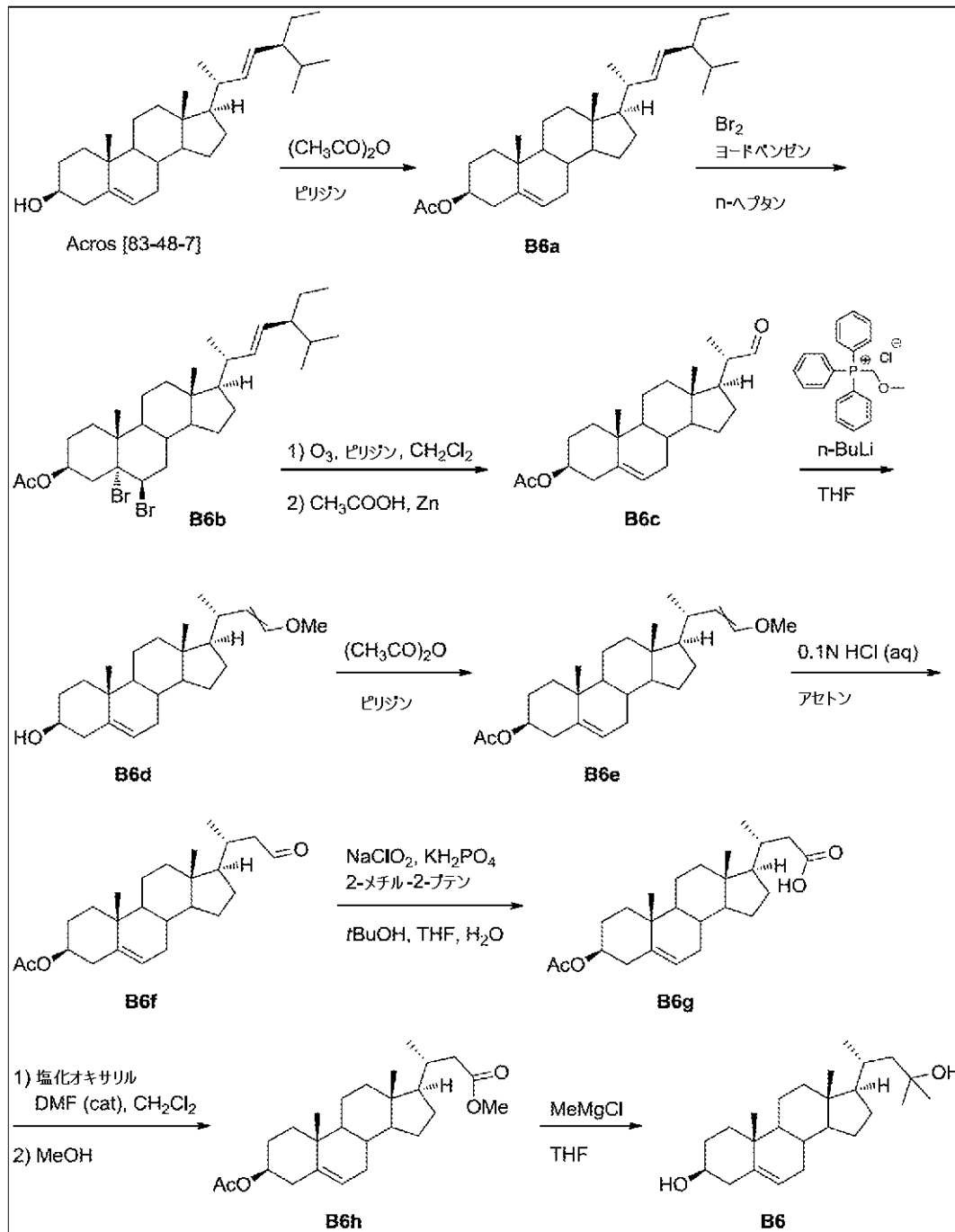
20

30

40

50

【化 1 8 5】



化合物 B 6 a の調製。無水酢酸 (1 5 . 3 6 m l , 1 6 4 m m o l) を、窒素雰囲気下、ピリジン (9 0 m l) 中のスティグマステロール (S t i g m a s t e r o l) (2 2 . 5 g , 5 4 . 5 m m o l) の懸濁液に加え、その混合物を室温において 4 2 時間インキュベートした。T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、p - アニサルデヒド染色後に、より高い溶出性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物に水 (3 0 0 m l) を加えることにより、過剰な無水酢酸をクエンチした。1 時間攪拌した後、白色固体を濾過し、水で念入りに洗浄した (9 × 2 5 0 m l) 。その白色固体を、ピーカー 1 杯の水酸化ナトリウムの存在下、4 0 °C の真空オープンにおいて週末にわたって乾燥させることにより、生成物 B 6 a (2 4 . 6 3 g , 5 4 . 2 m m o l , 収率 = 9 9 %) を白色粉末として得た。B 6 a を、以下の実験においてそのまま使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 5 . 3 8 - 5 . 3 7 (1 H , m) , 5 . 1 5 (1 H , d d , J = 1 5 . 1 , 8 . 6 H z) , 5 . 0 1 (1 H

, dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz), 4.64 - 4.56 (1H, m), 2.33 - 2.31 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.75 - 1.65 (1H, m), 1.02 (6H, t, $J = 3.2$ Hz), 0.86 - 0.78 (9H, m), 0.68 (3H, s)。

【0437】

化合物B6bの調製。n-ヘプタン(100ml)中のヨードベンゼン(3.66ml, 32.7mmol)の溶液に、臭素(1.754ml, 34.1mmol)を加え、その溶液を窒素雰囲気下で-5℃に冷却した。n-ヘプタン(700ml)中のスティグマステリル(Stigmasteryl)アセテートB6a(13.5g, 29.7mmol)の溶液もまた窒素雰囲気下で-5℃に冷却し、激しく攪拌し、上で調製された溶液を、その溶液の淡黄色を維持するように、窒素雰囲気下で2.5時間にわたって滴下した。得られた溶液を一晩攪拌し、次いで、濾過した。TLC[ヘプタン(9):酢酸エチル(1)]は、バニリン染色後に、わずかに溶出性が低い生成物への完全な変換を示した。その溶液を、乾固するまで真空下で濃縮した。残渣を、カラム(900g)クロマトグラフィー[ヘプタン(95):ジイソプロピルエーテル(5)]によって精製した。純粋な生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させることにより、B6b(9.06g, 14.7mmol, 収率=50%)を白色粉末として得た。B6bを、以下の実験においてそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.48 (1H, sep, $J = 5.4$ Hz), 5.15 (1H, dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz), 4.84 (1H, brd), 2.05 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.90 - 0.79 (15H, m), 0.72 (3H, s)。

【0438】

化合物B6cの調製。モレキュラーシーブで乾燥させたジクロロメタン(240ml)およびピリジン(3.05ml, 37.7mmol)中の5,6-ジブロモスティグマスタン(Dibromostigmastan)-3-イルアセテートB6b(8.11g, 13.20mmol)の溶液を、液体窒素/酢酸エチル浴において冷却した。その溶液に、オゾンリッチ酸素流を、焼結ガラス噴霧器を通じて1時間通した。反応混合物の色は、わずかに青色になった。TLC[ヘプタン(9):酢酸エチル(1)]は、UV₂₅₄において、出発物質の完全な変換を示した。オゾン分解反応を停止した。その反応混合物を直ちに氷酢酸(33.2ml, 581mmol)と亜鉛末(21.57g, 330mmol)との混合物に注ぎ込み、室温において一晩攪拌した。その溶液を濾過し、水(200ml)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(200ml)およびブライン(200ml)で連続的に洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させることにより、粗コレスタ-5-エン-3-オール-22-オールB6cを得て、それをフラッシュカラム(300g)クロマトグラフィー[ヘプタン(100=>90):酢酸エチル(0=>10)]によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させることにより、コレスタ-5-エン-3-オール-22-オールB6c(2.58g, 6.93mmol, 収率=53%)を白色粉末として得た。B6cを、以下の実験においてそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 9.57 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.38 (1H, brd), 4.65 - 4.56 (1H, m), 2.41 - 2.28 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.03 - 1.92 (2H, m), 1.91 - 1.81 (3H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.03 (3H, s), 0.73 (3H, s)。

【0439】

化合物B6dの調製。アルゴン雰囲気下、-10℃の乾燥THF(6.4mL)中の(

メトキシメチル)トリフェニル - ホスホニウムクロリド (0.789 g, 2.30 mmol) の溶液に、ヘキサン類中 1.6 M の $n\text{-BuLi}$ (1.342 mL, 2.15 mmol) を加えた。その溶液を室温において 5 分間攪拌した後、乾燥 THF (1.3 mL) 中の B6c (0.2 g, 0.54 mmol) を加えた。その混合物を室温において 30 分間攪拌した。その反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (75 mL) に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 において乾燥させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン / 酢酸エチル, 1 : 0 - > 88 : 12) によって精製することにより、B6d を得た (103 mg, 0.29 mmol, 収率 = 54%)。B6d は、NMR によると、1 : 1 の E / Z 混合物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) : 6.24 (0.5 H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.74 (0.5 H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.34 (1 H, brd), 4.59 (0.5 H, dd, $J = 12.5, 9.3$ Hz), 4.17 (0.5 H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 3.58 - 3.46 (1 H, m), 3.55 (1.5 H, s), 3.47 (1.5 H, s), 2.67 - 2.54 (0.5 H, m), 2.33 - 2.18 (2 H, m), 2.04 - 1.78 (6 H, m), 1.77 - 1.65 (1 H, m), 1.04 (1.5 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (3 H, s), 0.98 (1.5 H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.72 (1.5 H, s), 0.69 (1.5 H, s)。

10

20

【0440】

化合物 B6e の調製。無水酢酸 (0.079 mL, 0.84 mmol) を、窒素雰囲気下のピリジン (3 mL) 中の B6d (0.1 g, 0.279 mmol) の懸濁液に加え、その混合物を室温において 42 時間インキュベートした。その反応混合物に水 (60 mL) を加えることにより、過剰な無水酢酸をクエンチした。1 時間攪拌した後、白色固体を濾過し、水で念入りに洗浄した (9 x 250 mL)。その白色固体を、40 の真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、生成物 B6e を得た (111 mg, 0.28 mmol, 収率 = 99%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) : 6.24 (0.5 H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.73 (0.5 H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.37 (1 H, brd), 4.66 - 4.55 (1 H, m), 4.59 (0.5 H, dd, $J = 12.5, 9.3$ Hz), 4.17 (0.5 H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 3.55 (1.5 H, s), 3.47 (1.5 H, s), 2.66 - 2.54 (0.5 H, m), 2.35 - 2.28 (2 H, m), 2.03 (3 H, s), 2.02 - 1.91 (3 H, m), 1.90 - 1.81 (2 H, m), 1.77 - 1.66 (1 H, m), 1.04 (1.5 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (3 H, s), 0.99 (1.5 H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.72 (1.5 H, s), 0.69 (1.5 H, s)。

30

【0441】

化合物 B6f の調製。アセトン (9 mL) 中の B6e (0.111 g, 0.28 mmol) の溶液に、0.1 M HCl 水溶液 (1 mL, 0.10 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液を室温において 1 時間攪拌した後、70 において 1 時間および室温において一晩攪拌した。その混合物を 70 で 2 時間加熱し、室温に冷却し、 H_2O (50 mL) で希釈した。その反応混合物を乾固するまで蒸発させ、 MeOH (50 mL) および CH_2Cl_2 (10 mL) と同時蒸発させた。これは、所望の生成物とジメチルアセタールとの混合物であるとみられる。アセトン (10 mL) 中のこの混合物 (0.12 g, 0.28 mmol) の溶液に、0.1 M HCl 水溶液 (1 mL, 0.10 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液を 70 において 2 時間攪拌した。1, 4 - ジオキサン (5 mL) を加え、それにより、不溶性物質を溶解させた。その反応混合物をさらに 2 時間 70 に加熱し、室温まで冷却させ、週末にわたって攪拌した。その反応混合物を H_2O (50

40

50

mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した(3×50 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 において乾燥させ、溶媒を蒸発させた。その粗生成物を CH_2Cl_2 (10 mL)と同時蒸発させることにより、B 6 fを得た(119 mg, 0.31 mmol, 収率=111%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 9.75 (1H, m), 5.37, (1H, brd), 4.66 - 4.54 (1H, m), 2.47 (1H, dd, $J=15.8$, 2.4 Hz), 2.36 - 2.28 (2H, m), 2.17 (1H, ddd, $J=15.8$, 9.3, 3.3 Hz), 2.03 (3H, s), 1.02 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.02 (3H, s), 0.70 (3H, s)。

10

【0442】

化合物B 6 gの調製。化合物B 6 f(0.11 g, 0.285 mmol)をt-ブタノール(5 mL)、乾燥THF(1 mL)および2-メチル-2-ブテン(0.512 mL, 4.84 mmol)に溶解した。その溶液を攪拌し、冷浴を用いて冷却した。その溶液に、脱塩水(3 mL)中の、 NaClO_2 (0.028 g, 0.313 mmol)および K_2HPO_4 (0.043 g, 0.313 mmol)の溶液を5分間にわたってゆっくり加え、その混合物を0 において2時間攪拌した。その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応混合物に、 H_2O (3 mL)に溶解された、追加の NaClO_2 (0.028 g, 0.313 mmol)および K_2HPO_4 (0.043 g, 0.313 mmol)をゆっくり加え、攪拌を2時間続けた。その反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液(250 mL)に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (75 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。白色固体残渣(2.26 g, 163%)を石油エーテル40-60(10 mL)中でトリチュレートした(triturate)。その白色固体を濾過し、石油エーテル40-60(5 mL)で2回洗浄し、0.5時間にわたって風乾させることにより、B 6 fを得た(0.089 g, 0.22 mmol, 収率=78%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 10.0 (1H, bs), 5.37 (1H, brd), 4.66 - 4.55 (1H, m), 2.53 - 2.44 (1H, m), 2.36 - 2.26 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.04 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.02 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

20

30

【0443】

化合物B 6 hの調製。 CH_2Cl_2 (10 mL)中のB 6 g(0.09 g, 0.224 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.048 mL, 0.56 mmol)およびDMF(cat)を加えた。その溶液を室温において2時間攪拌した。その反応混合物を乾燥MeOH(150 mL, 3703 mmol)で希釈し、すべての固体が溶解するまで40 において攪拌した。その反応混合物を、乾固するまで蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン/酢酸エチル, 1:0->95:5)によって精製し、THFと2回同時蒸発させることにより、B 6 hを得た(85 mg, 0.20 mmol, 収率=91%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.66 - 4.55 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=14.1$, 2.9 Hz), 2.38 - 2.25 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.99 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 0.72 (3H, s)。

40

【0444】

化合物B 6の調製。乾燥THF(3 mL)中のB 6 h(0.085 g, 0.20 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下において0 に冷却した。THF中3.0 Mの MeMgCl (0.68 mL, 2.04 mmol)を、注射器を使用して滴下した。その反応混合物を0 において1時間攪拌した後、室温において2時間攪拌した。THF中3.0 Mの MeMgCl (0.68 mL, 2.04 mmol)を再度室温において加え、一晩攪拌を続

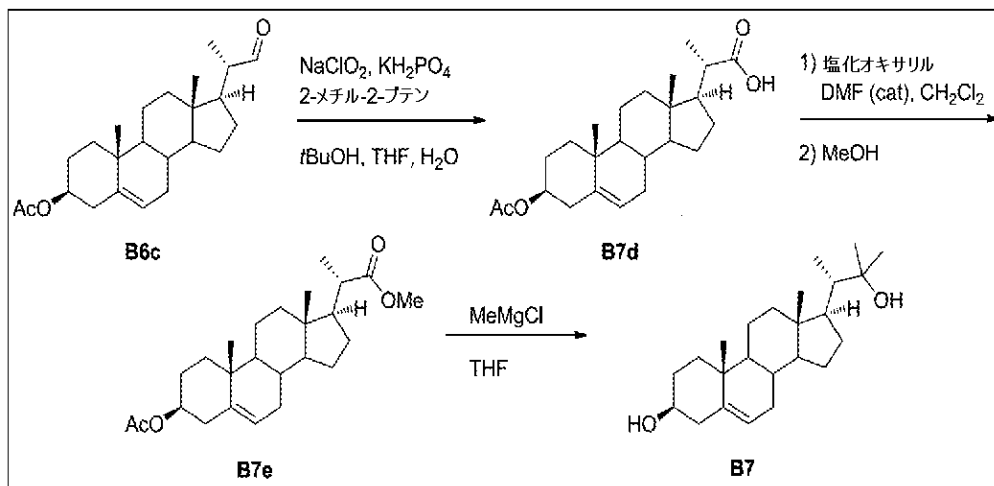
50

けた。その反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液（75 mL）でクエンチし、 CH_2Cl_2 で3回抽出した（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 において乾燥させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン/酢酸エチル、1:0 → 4:1）によって精製することにより、B6（45 mg, 0.12 mmol, 収率 = 59%）を白色綿毛状固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）（ppm）: 5.35（1H, brd）, 3.53（1H, sep, $J = 5.1 \text{ Hz}$ ）, 2.34 - 2.17（2H, m）, 2.03（1H, dt, $J = 12.6, 3.3 \text{ Hz}$ ）, 2.01 - 1.94（1H, m）, 1.93 - 1.79（3H, m）, 1.23（6H, s）, 1.06（3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$ ）, 1.01（3H, s）, 0.72（3H, s）。

【0445】

実施例18．化合物B7の調製

【化186】



化合物B7dの調製：コレスタ-5-エン-3-オール-22-オールB7c（1.33 g, 3.57 mmol）をt-ブタノール（75 mL）、テトラヒドロフラン（乾燥）（15 mL）および2-メチル-2-ブテン（13.22 mL, 125 mmol）に溶解した。その溶液を攪拌し、冷浴を用いて冷却した。脱塩水（45 mL）中の、亜塩素酸ナトリウム（0.355 g, 3.93 mmol）およびリン酸二水素カリウムp.a.（0.534 g, 3.93 mmol）の調製したばかりの溶液を、上記溶液に30分間にわたってゆっくり加え、その混合物を0において2時間攪拌した。氷浴を除去し、その混合物の温度を室温に上げ、一晩攪拌した。TLC〔ヘプタン（2）：酢酸エチル（1）〕は、バニリン染色後に、より低い溶出性の生成物への部分的な変換を示した。その反応混合物に、水（45 mL）に溶解された、追加の亜塩素酸ナトリウム（0.355 g, 3.93 mmol）およびリン酸二水素カリウムp.a.（0.534 g, 3.93 mmol）をゆっくり加え、攪拌を2時間続けた。TLC〔ヘプタン（2）：酢酸エチル（1）〕は、バニリン染色後に、より低い溶出性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液（250 mL）に注ぎ込み、ジクロロメタン（100 mL）で3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、トルエン（50 mL）に続いてジクロロメタン（50 mL）で2回ストリッピングした（stripped）。白色固体残渣（2.26 g, 163%）を石油エーテル40-60（10 mL）中で0.5時間トリチュレートした。その白色固体を濾過し、石油エーテル40-60（10 mL）で2回洗浄し、0.5時間風乾させることにより（真空ポンプをオンにしたままで）、B7d（1.27 g, 3.26 mmol, 収率 = 91%）を白色粉末として得た。B7dを、以下の実験においてそのまま使用した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）（ppm）: 10.31（1H,

b s), 5.37 (1H, brd), 4.65 - 4.56 (1H, m), 2.47 - 2.39 (1H, m), 2.36 - 2.26 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.01 - 1.92 (2H, m), 1.90 - 1.76 (3H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (3H, s), 0.71 (3H, s)。

【0446】

化合物B7eの調製。カルボン酸B7d (0.1g, 0.257mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.044mL, 0.515mmol) およびN, N - ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、その反応混合物を1時間撹拌した。その反応物のサンプルをメタノールに注ぎ、乾固するまで蒸発させ、TLC [ヘプタン (3) : 酢酸エチル (1)] で分析したところ、それは、バニリン染色後に、メチルエステルへの完全な変換を示した。その反応混合物をメタノール (50mL, 1234mmol) (モレキュラーシーブで乾燥させたもの) で希釈し、減圧下で蒸発させ、無水トルエンおよびジクロロメタンでストリッピングした。残渣を、フラッシュカラム (4g) クロマトグラフィー [ヘプタン (99 => 80) : 酢酸エチル (1 => 20)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させることにより、B7eを得た (0.104g, 0.257mmol, 収率 = 100%)。B7eを、トルエン (2 x 5mL)、ジクロロメタン (2 x 5mL) および無水テトラヒドロフラン (2 x 5mL) でストリッピングし、次の反応工程においてそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65 - 4.56 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.47 - 2.38 (1H, m), 2.36 - 2.26 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.01 - 1.92 (2H, m), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【0447】

化合物B7の調製。メチルエステルB7e (0.104g, 0.258mmol) をテトラヒドロフラン (乾燥) (2.6mL) に溶解し、アルゴン下の氷浴において冷却した。20分後、THF中3.0Mの塩化メチルマグネシウム (0.861mL, 2.58mmol) を、注射器を介して滴下した。いくつかの気体の放出が観察された。その反応混合物を0.5時間撹拌した後、氷浴を除去し、撹拌を2時間続けた。TLC [ヘプタン (3) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、出発物質から2つのより低い溶出性の生成物への完全な変換を示した。撹拌を1時間続けた。その反応混合物を、撹拌しながら塩化アンモニウム飽和水溶液 (75mL) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した (3 x 50mL)。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、メタノール (2mL) 中で0.5時間トリチュレートし、白色固体を濾過し、濾過残渣をメタノール (2mL) で洗浄した。フィルター上には、ほとんど材料は残らず、その大部分は濾液中に存在した。濾液および濾過残渣を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ヘプタン (99 => 70) : 酢酸エチル (1 => 30)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させた。残渣を、40の真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、B7 (0.044g, 0.122mmol, 収率 = 47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.35 (1H, m), 3.53 (1H, sep, J = 5.2 Hz), 2.34 - 2.19 (2H, m), 2.10 (1H, dt, J = 12.6, 3.4 Hz), 2.03 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 1.79 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.73 (3H, s)。

【0448】

実施例19. 化合物B8の調製

10

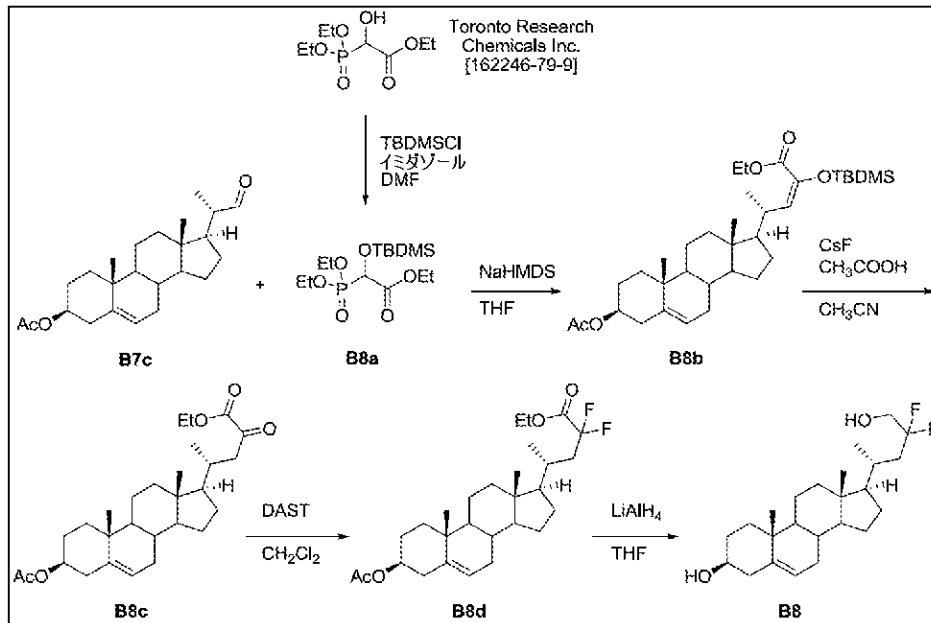
20

30

40

50

【化 1 8 7】



10

化合物 B 8 b の調製。火炎乾燥した丸底フラスコにおいて、テトラヒドロフラン（乾燥）（1 ml）中の NaHMDS（0.070 ml, 0.349 mmol）の溶液を、-78 のテトラヒドロフラン（乾燥）（1 ml）中のシリルオキシホスホネートエステル B 8 a（0.143 g, 0.403 mmol）の溶液に加えた。その溶液を、アルゴン雰囲気下、-78 において15分間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（乾燥）（1 ml）中のコレスタ-5-エン-3-オール-22-オール B 7 c（0.1 g, 0.268 mmol）の溶液を、注射器を介してゆっくり加えた。その反応混合物を室温までゆっくり温め、20時間撹拌した。TLC [ヘプタン（3）：酢酸エチル（1）] は、バニリン染色後に、より高い溶出性の生成物への部分的な変換を示した。その反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液（50 ml）を加えることによってクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（3 × 50 ml）。合わせた有機層を水（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュカラム（4 g）クロマトグラフィー [ヘプタン（100 → 90）：ジイソプロピルエーテル（0 → 10）] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させることにより、生成物 B 8 b（0.117 g, 0.187 mmol, 収率 = 70%）を白色粉末として得た。NMR によると、E 異性体と Z 異性体との 7 : 3 混合物が得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）（ppm）： 5.70（1H, d, J = 10.4 Hz）, 5.23（1H, brd）, 5.17 - 5.13（1H, m）, 4.51 - 4.40（1H, m）, 4.11 - 4.00（2H, m）, 3.16 - 3.07（0.3H [Z 異性体], m）, 2.68 - 2.57（0.7H [E 異性体], m）, 2.20 - 2.10（2H, m）, 1.89（3H, s）, 1.89 - 1.77（2H, m）, 1.75 - 1.67（2H, m）, 0.89 - 0.85（6H, m）, 0.84 - 0.77（10H, m）, 0.59（0.9H [Z 異性体], s）, 0.57（2.1H [E 異性体], s）, 0.05 - 0.00（6H, m）。

20

30

40

【0 4 4 9】

化合物 B 8 c の調製。氷酢酸（0.060 ml, 1.047 mmol）およびフッ化セシウム（0.080 g, 0.524 mmol）を、窒素雰囲気下、0 のアセトニトリル（無水）（4 ml）中の B 8 b（0.1 g, 0.175 mmol）の懸濁液に加えた。得られた混合物を 0 において30分間撹拌し、室温において2時間撹拌した。LCMS-NQAD（酸）は、不確かな生成物質量で、出発物質から生成物にほとんど変換されていないことを示した。その反応混合物にジクロロメタン（2 ml）を加えたところ、その反

50

応混合物は、直ちに黄色の透明溶液に変化した。その反応混合物を一晩撹拌した。その反応混合物に追加のフッ化セシウム (0.080 g, 0.524 mmol) を加え、撹拌を24時間続けた。その反応混合物に再度、追加のフッ化セシウム (0.080 g, 0.524 mmol) を加え、撹拌を4時間続けた。TLC [ヘプタン (3) : 酢酸エチル (1)] は、出発物質がまだ少しその反応混合物中に存在することを示したが、その反応混合物をジクロロメタン (75 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラム (25 g) クロマトグラフィー [ヘプタン (100 => 90) : 酢酸エチル (0 => 10)] によって精製することにより、残っている出発物質を除去した (TLCにおいてのみ可視である)。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させることにより、生成物 B8c を得た (0.051 g, 0.111 mmol, 収率 = 64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65 - 4.55 (1H, m), 4.31, (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 16.8, 3.0 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 16.8, 9.9 Hz), 2.37 - 2.25 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.09 - 1.91 (2H, m), 1.90 - 1.77 (3H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s)。

【0450】

化合物 B8d の調製。ジクロロメタン (1 ml) 中の B8c (0.051 g, 0.111 mmol) の溶液を窒素雰囲気下、氷浴において0.5時間冷却した。ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (0.027 ml, 0.222 mmol) を加え、その反応混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。追加のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (0.027 ml, 0.222 mmol) を加え、撹拌を20時間続けた。TLC [ヘプタン (3) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、出発物質がまだ完全に消費されていないことを示した。LCMS - ELS D (塩基): m/z (+) = 421 を有する rt = 3.43 における47%生成物が、所望の生成物に対応し、アセテート基が排除される [M - CH₃COOH + H]⁺。その反応混合物をジクロロメタン (50 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (50 ml) で洗浄した。水層を分離し、ジクロロメタン (50 ml) で2回抽出した。抽出物を、先の有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ヘプタン (100 => 90) : 酢酸エチル (0 => 90)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン (5 ml) でストリッピングすることにより、生成物 B8d を得た (0.027 g, 0.056 mmol, 収率 = 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65 - 4.55 (1H, m), 4.32, (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.37 - 2.28 (2H, m), 2.27 - 2.09 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 - 1.92 (2H, m), 1.90 - 1.81 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.02 (3H, s), 0.88 (6H, t, J = 6.8 Hz), 0.70 (3H, s)。

【0451】

化合物 B8 の調製。化合物 B8d (0.027 g, 0.056 mmol) を、アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン (乾燥) (1 ml) に溶解した。その混合物を氷浴において15分間冷却し、THF 中2.4 Mの水素化アルミニウムリチウム (0.047 ml, 0.112 mmol) を徐々に加えた。いくらかの気体の放出が観察された。その反応混合物を冷却し、1時間撹拌した。TLC [ヘプタン (3) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、主に1つのより低い溶出性の生成物への完全な変換を示した。氷浴を除去

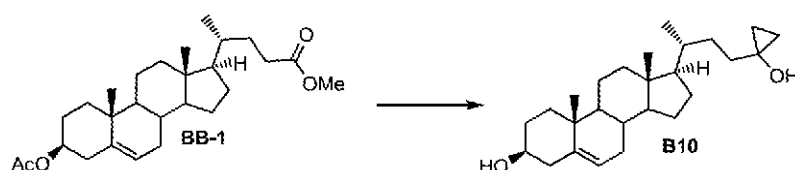
し、攪拌を1時間続けた。その反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(50 ml)でクエンチし、ジクロロメタン(50 ml)で3回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム(4 g シリカ)クロマトグラフィー[ヘプタン(100 => 85) : 酢酸エチル(0 => 15)]によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させた。残渣を、メタノールが入ったバイアル(4 ml)に移し、そのメタノールを、窒素流の下、37 °Cにおいて蒸発させた。残渣を、40 °Cの真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、生成物B8を得た(0.011 g, 0.028 mmol, 収率 = 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.35 (1H, m), 3.71 (2H, t, J = 12.8 Hz), 3.58 - 3.48 (1H, m), 2.35 - 2.18 (2H, m), 2.15 - 1.93 (3H, m), 1.92 - 1.73 (5H, m), 1.70 - 1.40 (9H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.01 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

10

【0452】

実施例20. 化合物B10の調製

【化188】



20

アルゴン下の火災乾燥したフラスコにおいて、THF(乾燥, 2 mL)中の、BB-1(100 mg, 0.23 mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.07 mL, 0.23 mmol)の溶液を0 °Cに冷却した。エチルマグネシウムブロミド(THF中1.0 M, 1.16 mL)を滴下した。反応混合物を0 °Cにおいて15分間攪拌したところ、TLC(H/E; 2:1)は、出発物質および2つの新しいスポットを示した。反応混合物をRTまで昇温させ、攪拌を1時間続けた。次いで、反応混合物を0 °Cに冷却し、エチルマグネシウムブロミド(THF中1.0 M, 1.16 mL)を滴下した。反応混合物を0 °Cにおいて15分間攪拌した。TLC(H/E; 2:1)は、完全な変換および単一の新しいスポットを示した。その反応混合物をEt₂O(2 mL)で希釈した。NH₄Cl飽和水溶液(2 mL)およびH₂O(2 mL)を0 °Cにおいて加えた。固体を綿で濾別し、濾過ケーキをEt₂O(10 mL)で洗浄した。無色の層を分離し、水層を、Et₂O(20 mL)およびEt₂OとEtOAcとの混合物(20 mL; 1:1)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。125 mgの白色固体が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン, 5% ~ 30% EtOAc)により、化合物B10を得た(37 mg, 0.096 mmol; 41.2%)。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.36 - 5.35 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.69 - 1.37 (m, 10H), 1.34 - 0.82 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.69 (s, 3H), 0.46 - 0.39 (m, 2H)。

30

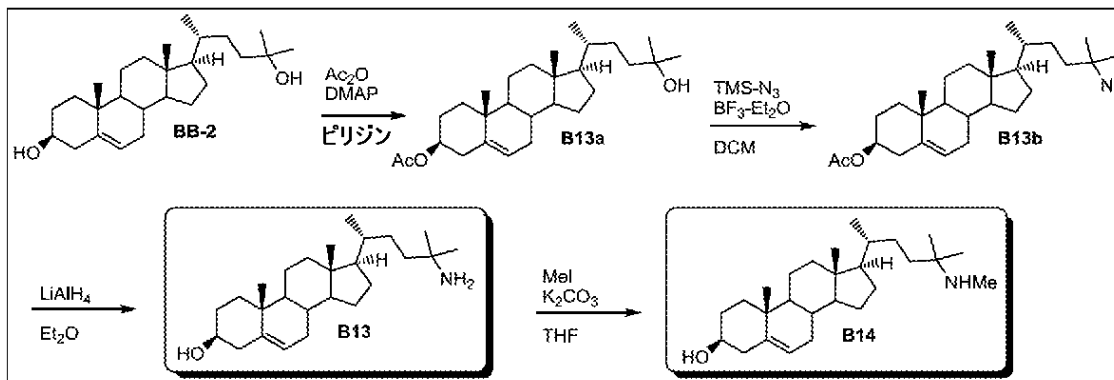
40

【0453】

実施例21. 化合物B13a ~ B14の調製

50

【化 1 8 9】



10

化合物 B 1 3 a の調製。0 のピリジン (1 5 m l) 中の B B - 2 (7 6 2 m g , 1 . 9 6 1 m m o l) の溶液に、無水酢酸 (0 . 1 8 5 m l , 1 . 9 6 1 m m o l) および D M A P (2 3 . 9 5 m g , 0 . 1 9 6 m m o l) を加えた (ゆっくり溶解するわずかに黄色がかった懸濁液) 。その混合物を R T において一晩撹拌した。T L C (ヘプタン / E t O A c 2 : 1) は、完全な変換を示した。その R M を E t O A c (1 0 0 m l) および水 (1 0 0 m l) で希釈し、層を分離した。水層を E t O A c で抽出した (2 ×) 。有機層を合わせ、水 (3 ×) およびブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮した。得られた固体を、トルエン、E t O H および D C M と 3 回、同時蒸発させた。その材料をフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g r シリカ、ヘプタン中 4 ~ 4 0 % E t O A c , D C M とともにローディング) によって精製した。化合物 B 1 3 a (6 8 7 m g , 1 . 5 9 5 m m o l ; 8 1 %) を白色固体として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) : (p p m) : 5 . 3 7 (1 H , d , 5 . 1 H z) , 4 . 6 0 (1 H , m) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 1 . 2 0 (6 H , s) , 1 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 9 3 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 0 . 6 8 (3 H , s) 。

20

【 0 4 5 4 】

化合物 B 1 3 b の調製。窒素下のジクロロメタン (8 . 5 m l) 中の化合物 B 1 3 a (6 8 7 m g , 1 . 5 9 5 m m o l) の溶液に、T M S - N 3 (0 . 2 3 3 m l , 1 . 7 5 5 m m o l) に続いて B F 3 · O E t 2 (0 . 8 4 2 m l , 3 . 1 9 m m o l) を加えた。その混合物を R T において 2 時間撹拌した。T L C は、より高い溶出性のスポットへのほぼ完全な変換を示した。不純物が存在した。さらに 3 0 分撹拌し、その後、その R M を 2 M N a O H (2 5 m l) および D C M (2 5 m l) で希釈した。層を分離した。水層を D C M で抽出した (2 ×) 。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (f l a s h c h r o m a t g r a p h y) (4 0 g r シリカ、ヘプタン中 4 ~ 4 0 % E t O A c , D C M とともにローディング) によって精製することにより、化合物 B 1 3 b を得た (6 6 0 m g , 1 . 3 7 6 m m o l ; 8 6 %) 。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) : (p p m) : 5 . 3 7 (1 H , d , 4 . 8 H z) , 4 . 6 0 (1 H , m) , 2 . 0 3 (3 H , s) , 1 . 2 0 (6 H , s) , 1 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 9 3 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 0 . 6 8 (3 H , s) 。

30

40

【 0 4 5 5 】

化合物 B 1 3 の調製。アルゴン下、0 のジエチルエーテル (乾燥) (1 5 m l) 中の化合物 B 1 3 b (6 6 0 m g , 1 . 4 4 8 m m o l) の溶液に、E t 2 O 中の L i A l H 4 (0 . 7 9 7 m l , 3 . 1 9 m m o l) を加えた (白色懸濁液が形成された) 。その混合物を 0 において 3 0 分間および R T において 1 時間撹拌し、その後、T L C は、低い溶出性のスポット (アミン) への S M の完全な変換を示した。その混合物を、再度 0 に冷却し、水 (0 . 0 5 7 m l , 3 . 1 9 m m o l) および N a O H の 4 M 水溶液 (0 . 7

50

9.7 ml, 3.19 mmol)を加えた。RTにおいて30分間攪拌し、ジエチルエーテルおよびTHFを用いてセライトで濾過した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。その粗生成物を重力カラムクロマトグラフィー(100 gr シリカ, DCMとともにローディング)によって精製した。まず、そのカラムをDCM:MeOH(95:5)で溶出することにより、すべての不純物を洗い流した。次いで、そのカラムをDCM:MeOH中7M NH₃(95:5)で溶出することにより、化合物B13を得た(400 mg, 1.032 mmol; 71.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm): 5.35 (1H, d, 5.1 Hz), 3.51 (1H, m), 1.07 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.68 (3H, s)。

10

【0456】

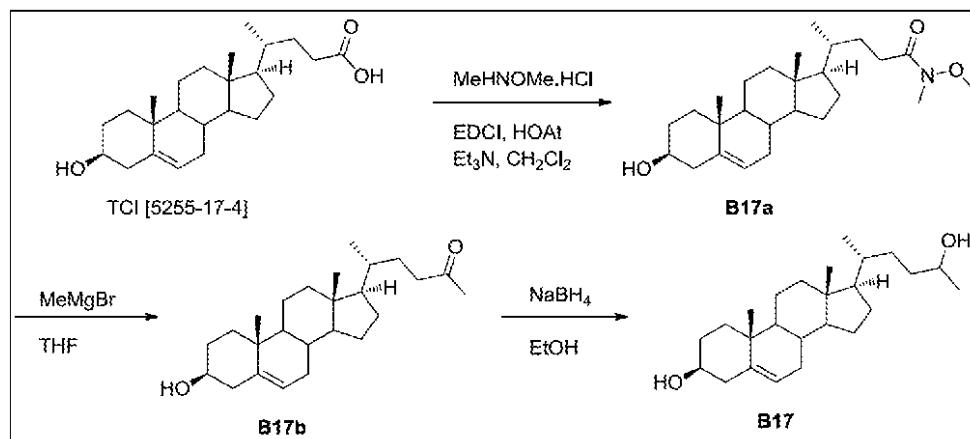
化合物B14の調製。化合物B13(50 mg, 0.129 mmol)を、わずかに加熱することによってテトラヒドロフラン(乾燥)(2 ml)に溶解し、次いで、MeI(8.07 μl, 0.129 mmol)(10 mLのTHF中の81マイクロリットルのMeIの原液から1 mL)およびK₂CO₃(21.39 mg, 0.155 mmol)を加えた。rtにおいて一晩攪拌した。固体を濾別し、水で洗浄し、乾燥させた。その混合物を、DCM/MeOH中7N NH₃ 97.5/2.5、15 ml/分、1分間の画分において実施される12 g 充填済みフラッシュカラム(Grace Resolve(商標))において精製した。このようにして、化合物B14(18 mg, 0.045 mmol, 34.7%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 5.35 (1H, d, 4.8 Hz), 3.53 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.02 (9H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.68 (3H, s)。

20

【0457】

実施例22. 化合物B17の調製

【化190】



30

化合物B17aの調製。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(0.282 g, 1.468 mmol)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(0.018 g, 0.133 mmol)を、0において、窒素雰囲気下のジクロロメタン(15 ml)中の、3-ヒドロキシコラン酸(hydroxy cholenic acid)(0.5 g, 1.335 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.143 g, 1.468 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.256 ml, 1.468 mmol)の溶液に加えた。その反応混合物を、週末にわたって室温まで昇温させた。追加の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(0.282 g, 1.468 mmol)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(0.018 g, 0.133 mmol)を加え、攪拌を2時間続けた。その反応物を

40

50

ジクロロメタン (100 ml) で希釈し、0.5 N 硫酸水素カリウム水溶液 (75 ml) および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (75 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム (4 g シリカ) クロマトグラフィー [ヘプタン (80 => 66) : 酢酸エチル (20 => 33)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させた。残渣を、メタノールでストリッピングし、40 において一晚乾燥させることにより、B 17 a (0.495 g, 1.185 mmol, 収率 = 89%) を白色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.36 - 5.35 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.58 - 3.48 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.49 - 2.41 (1H, m), 2.37 - 2.20 (3H, m), 2.03 - 1.96 (2H, m), 1.96 - 1.75 (4H, m), 1.01 (3H, s), 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.69 (3H, s)。

10

【0458】

化合物 B 17 b の調製。アルゴン雰囲気下において、B 17 a (0.2 g, 0.479 mmol) をテトラヒドロフラン (乾燥) (5 ml) に溶解し、-75 に冷却した。ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミド 3.0 M (0.798 ml, 2.394 mmol) を滴下した (発熱性で、温度は -40 に上昇した)。滴下した後、その反応混合物を -75 に低下させた。冷浴を除去し、その反応混合物を 20 分間にわたって室温まで昇温させ、5 時間撹拌した。TLC [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、より高い溶出性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (75 ml) を加えることによってクエンチし、ジクロロメタンで抽出した (2 x 75 ml)。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム (4 g) クロマトグラフィー [ヘプタン (80 => 66) : 酢酸エチル (20 => 33)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で蒸発させた。残渣を、メタノールでストリッピングし、40 において一晚乾燥させることにより、B 17 b (0.117 g, 0.314 mmol, 収率 = 66%) を白色固体として得た。生成物を次の工程でそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.36 - 5.34 (1H, m), 3.56 - 3.48 (1H, m), 2.50 - 2.30 (2H, m), 2.30 - 2.19 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.02 - 1.94 (2H, m), 1.90 - 1.81 (3H, m), 1.01 (3H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.67 (3H, s)。

20

30

【0459】

化合物 B 17 の調製。化合物 B 17 b (0.117 g, 0.314 mmol) を、窒素雰囲気下でエタノール (Abs) (5 ml) に溶解し、0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0.018 g, 0.471 mmol) を一度に加え (発泡しないように注意する)、その反応混合物を室温までゆっくり昇温させた。3 時間撹拌した後、TLC [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、出発物質の完全な消費を示した。過剰な水素化ホウ素ナトリウムを、塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 ml) を用いて分解した。その反応混合物をジクロロメタンで抽出した (3 x 50 ml)。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、40 の真空オープンにおいて一晚乾燥させることにより、B 17 (0.105 g, 0.280 mmol, 収率 = 89%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.36 - 5.34 (1H, m), 3.75 (1H, q, J = 5.8 Hz), 3.53 (1H, sep, J = 5.5 Hz), 2.32 - 2.20 (2H, m), 2.02 - 1.95 (2H, m), 1.90 - 1.79 (3H, m), 1.19 (3H, dd, J = 6.1, 2.1 Hz), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.68 (3H, s)。

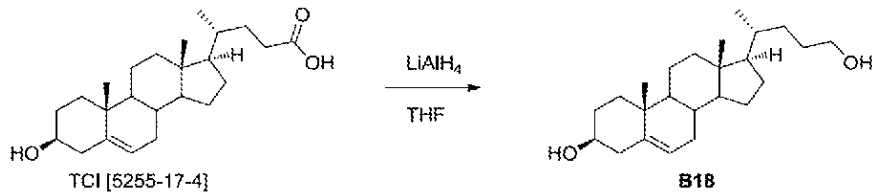
40

50

【 0 4 6 0 】

実施例 2 3 . 化合物 B 1 8 の調製

【 化 1 9 1 】

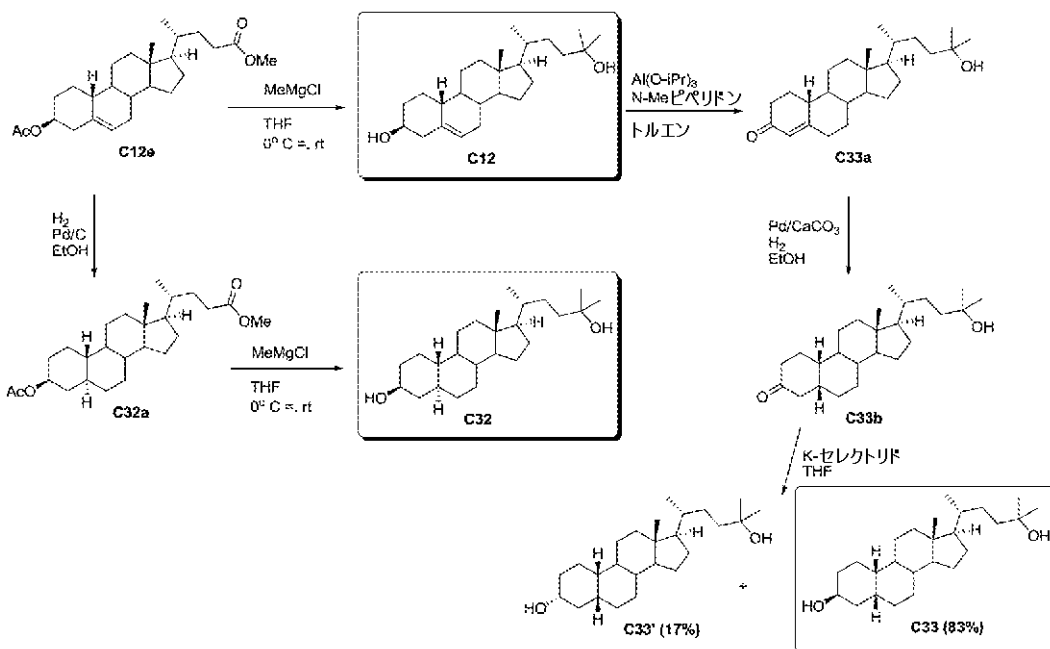


3 - ヒドロキシコラン酸 (0 . 1 g , 0 . 2 6 7 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン (乾 燥) (5 m l) に懸濁した。T H F 中 2 . 4 M の水素化アルミニウムリチウム (0 . 2 2 2 m l , 0 . 5 3 4 m m o l) を徐々に加えた。いくらかの気体の放出が観察された。その反応混合物を 6 0 に加熱し、一晚撹拌した。T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、より高い溶出性の生成物への完全な変換を示した。酢酸エチル (5 0 m l) および水 (5 0 m l) を慎重に加えることにより、過剰な試薬を無効にした。不溶性物質を濾過し、酢酸エチルで洗浄した (3 × 5 m l) 。洗液を濾液と合わせ、有機相を分離した。水相を酢酸エチル (2 5 m l) でさらに 2 回抽出し、合わせた抽出物をブライン (7 5 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、生成物 B 1 8 (0 . 0 3 2 g , 0 . 0 8 9 m m o l , 収率 = 3 3 %) を白色粉末として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 5 . 3 6 - 5 . 3 5 (1 H , m) , 3 . 6 5 - 3 . 5 8 (2 H , b s) , 3 . 5 7 - 3 . 4 8 (1 H , m) , 2 . 3 2 - 2 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 0 3 - 1 . 9 3 (2 H , m) , 1 . 8 9 - 1 . 7 9 (3 H , m) , 1 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 9 4 (3 H , d , J = 6 . 5 H z) , 0 . 6 8 (3 H , s) .

【 0 4 6 1 】

実施例 2 4 . C 1 2、C 3 2 および C 3 3 の調製

【 化 1 9 2 】



化合物 C 1 2 の調製。化合物 C 1 2 e (3 0 0 m g , 0 . 7 2 0 m m o l) をテトラヒドロフラン (乾 燥) (7 m l) に溶解し、アルゴン下で 4 に冷却した。次いで、T H F 中 3 M の塩化メチルマグネシウム (2 . 4 0 0 m l , 7 . 2 0 m m o l) を、その温度が 7 を超えないような速度で注射器を介して加えた。4 において 2 0 分間、次いで、r

tにおいて撹拌した。2時間後、TLCは、完全な反応を明らかにした。そのrxを、NH₄Clの飽和撹拌溶液に投下し、EtOAcで抽出した(2x)。すべての生成物が有機層に溶解することを確実にするために、いくらかのMeOHを加えた。抽出物を乾燥させ(ブライン、Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を、少量のMeOH(約5ml)中で撹拌し、白色固体を濾別し、乾燥させた：化合物C12(168mg, 0.448mmol; 62.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): (ppm): 5.36 (1H, d, 4.6 Hz), 4.61 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.03 (1H, s), 3.26 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.03 (6H, s), 0.87 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.65 (3H, s)。

10

【0462】

化合物C32aの調製。化合物C12e(74mg, 0.178mmol)をエタノール(Abs)(10ml)に溶解し、パラジウム, 10%木炭担持(18.90mg, 0.018mmol)を加えた。そのrxに窒素、連続して水素を流した。それをrtにおいて激しく撹拌した。2時間後のLCMSは、完全な変換を示唆したのに対して、TLCは、いかなる変化も示さなかった。そのrxに再度、窒素を流し、Pd/Cをフリットチューブ(fritted tube)(3フリット)で濾別した。Pd/Cはなおも濾液中に存在した。EtOHを蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、小さな綿栓で濾過した。これにより、透明の溶液が得られた。DCMを蒸発させることにより、化合物C32aを得た(68mg, 0.162mmol; 91%収率)。さらに精製することなく、そのまま使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm): 4.68 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.02 (3H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.66 (3H, s)。

20

【0463】

化合物C32の調製。化合物C32a(68mg, 0.162mmol)をテトラヒドロフラン(乾燥)(1.5ml)に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。次いで、塩化メチルマグネシウム(0.541ml, 1.624mmol)を加えた。激しい気体の放出が見られる。0℃において撹拌し、3分後、rtにおいて撹拌した。2時間後、少しの塩化メチルマグネシウム(0.1ml, 0.300mmol)をさらに加えた。rtで一晩撹拌した。翌日、そのrxを50mlのNH₄Cl飽和水溶液に注ぎ込み、EtOAcで3回抽出した。EtOAcを乾燥させ(ブライン、硫酸塩)、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製した：粗混合物を、溶解を助ける数滴のMeOHとともにDCMに溶解し、充填済みフラッシュシリカカラムに適用した。それを、5分間の100%ヘプタン; 20分間の0 → 20% EtOAc / ヘプタンおよび20分間の20% EtOAc / ヘプタン均一濃度を用いて、30ml / 分の30秒の画分で溶出した。生成物の画分を合わせ、溶媒を蒸発させ、白色固体残渣をEt₂O中でトリチュレートし、濾別し、乾燥させることにより、化合物C32を得た(25mg, 0.063mg; 38.8%収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm): 3.58 (1H, m), 1.19 (6H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.66 (3H, s)。

30

40

【0464】

化合物C33aの調製。化合物C12(110mg, 0.294mmol)をトルエン(乾燥)(7ml)に懸濁し、1-メチル-4-ピペリドン(1.666mg, 0.015mmol)およびアルミニウムイソプロポキシド(93mg, 1.028mmol)を加えた。還流温度において4時間撹拌した。TLC: まだs.m.が存在している。さらにアルミニウムイソプロポキシド(100mg, 0.884mmol)を加えた。還流を続けた。2時間後、さらにアルミニウムイソプロポキシド(100mg, 0.884mmol)を加えた。還流を3時間続けた。次いで、最後の量のアルミニウムイソプロポキシド(100mg, 0.884mmol)を加えた。さらに2時間還流した。次いで、そのrxをrtまで冷却させ、EtOAcで希釈し、1N HClで抽出することにより、そ

50

れら3つを除去した。黄色の水層をEtOAcで2回抽出した。合わせたEtOAc画分を1N HClで洗浄し(3×)、乾燥させ(ブライン、硫酸塩)、蒸発させた。残渣を、DIPEでストリッピングすることにより、白色粉末が残った。この粗混合物を、少しのMeOHを含むCHCl₃において適用され、30ml/分で勾配をかけて行われる、40g充填済みフラッシュカラム(Grace Resolve(商標))において精製した: 2分間の100%ヘプタン; 38分間の0→20%ヘプタン/EtOAc; 10分間の20%ヘプタン/EtOAc; フラクションサイズ30秒。このようにして、生成物C33a(84mg, 0.225mmol; 77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 5.82 (1H, s), 1.20 (6H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.73 (3H, s)。

10

【0465】

化合物C33bの調製。化合物C33a(84mg, 0.225mmol)をエタノール(25ml)に溶解し、窒素を流した。次いで、炭酸カルシウム担持パラジウム(Pdとして約10%; 23.99mg, 0.023mmol, 10%)を加え、そのrxに再度、窒素を流した。次いで、そのrxに水素を流し、水素下で激しく攪拌した。3時間後、TLCは、反応の完了を示唆した。それに再度、窒素を流し、触媒をhyfloで濾別し、EtOHを蒸発させた。その混合物を、ヘプタン/EtOAc 9/1の均一濃度で行われる、12g充填済みフラッシュカラム(Grace Resolve(商標))において精製した; サンプルをDCM中で適用した; 15ml/分、1分のフラクションサイズ; このようにして、生成物C33b(40mg, 0.107mmol; 47.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 2.60 (1H, t, J = 14.4 Hz), 1.20 (6H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s)。

20

【0466】

化合物C33の調製。化合物C33b(5mg, 0.013mmol)をテトラヒドロフラン(乾燥)(1ml)に溶解し、-78℃に冷却した。次いで、K-セレクトリド(0.020mmol, 0.020ml)を加え、その反応混合物を窒素下で6時間攪拌した。10%NaOH溶液(0.1mL)を加えた後、30%過酸化水素溶液(0.2mL)を加えることによって、その反応を停止した。その反応混合物を室温まで温め、攪拌を30分間続けた。その混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。その粗生成物を、2:1ヘプタン/EtOAcを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。このようにして、化合物C33(2.2mg, 0.00502mmol; 37.6%)を得た。LCMS: 83%純粋、17%の3-OH異性体を含む。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 4.12 (1H, t, J = 2.7 Hz), 1.20 (6H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.67 (3H, s)。

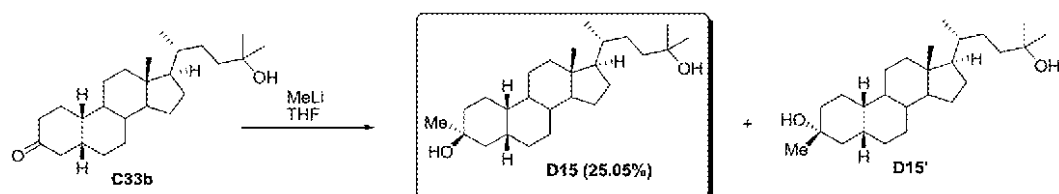
30

【0467】

実施例25. D15の調製

40

【化193】



化合物C33b(40mg, 0.107mmol)を、アルゴン下でテトラヒドロフラン(乾燥)(1ml)に溶解し、-78℃に冷却した。次いで、1.6Mメチルリチウム(0.320mmol, 0.200ml)を加えた。-78℃において攪拌した。2時間

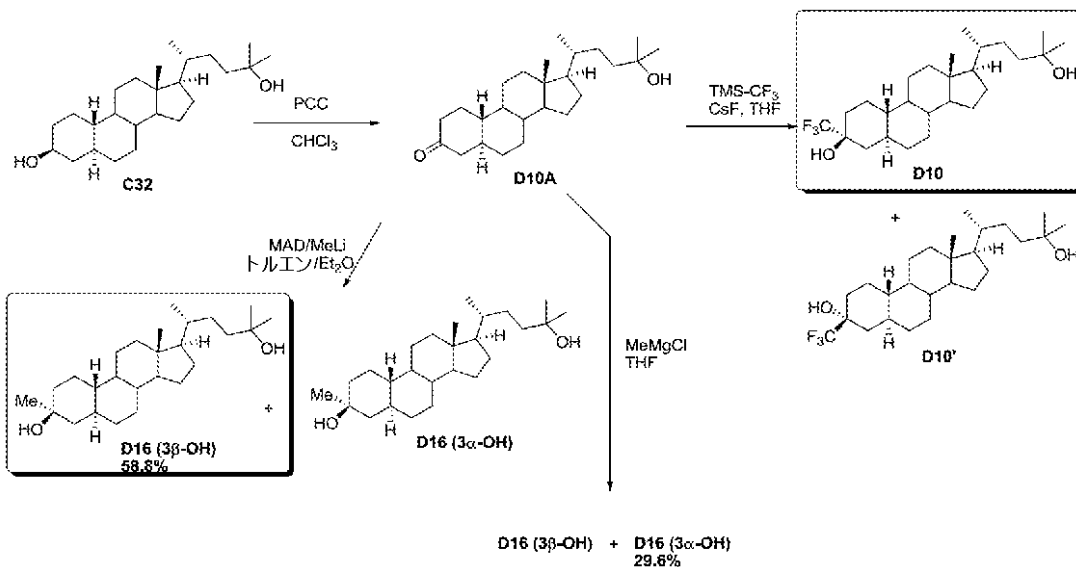
50

後のTLC：なおも多くのs.m.が存在する。そのrxをゆっくりr.t.に到達させた。1時間後のTLC：なおも多くのs.m.が存在し、粘稠な沈殿物が存在する。溶解を助けるために、さらにテトラヒドロフラン（乾燥）（1mL）を加えた。30分後；rxは、ほぼ完全に溶解した。搅拌を1時間続けた。TLC：s.m.がなおも存在するが90+%変換。そのrxを30分以上搅拌し、次いで、クエンチした。NH₄Cl飽和水溶液を加え、生成物をDCMで抽出した（3x）。32mgの収量（粗）。水層をNaClで飽和させ、今回はEtOAcで再度抽出した（3x）。この時点で、36mgの粗生成物。その混合物を、15mL/分で勾配をかけて行われる12g充填済みフラッシュカラム（Grace Resolve（商標））において精製した：2分間の100%ヘプタン；28分間の0=>15%ヘプタン/EtOAc；20分間の15%ヘプタン/EtOAc；フラクションサイズ60秒。このようにして、生成物D15（11mg，0.027mmol；25.05%）を得た。¹HNMR（400MHz，CDCl₃）：（ppm）：1.21（3H，s），1.20（6H，s），0.92（3H，d，J=6.5Hz），0.67（3H，s）。

【0468】

実施例26．D10およびD16の調製

【化194】



3 - アルファ - D16 化合物の調製。化合物D10a（68mg，0.182mmol）をアルゴン下でテトラヒドロフラン（乾燥）（2mL）に溶解し、0℃に冷却した。次いで、塩化メチルマグネシウム（0.605mL，1.815mmol）を加えた。10分後、そのrxをr.t.において3時間搅拌した。次いで、そのrxを100mLのNH₄Cl飽和水溶液に加え、rxの容器をTHFおよびDCMですすぎ、DCMとともに0.5時間搅拌した。生成物をDCMでさらに2回抽出した。DCMを乾燥させ（ブライン、硫酸塩）、蒸発させ、30mL/分のフラクション30秒で行われるシリカカラムにおいて精製した。勾配（Gradient）：5分間の100%ヘプタン；25分間の100/0H/EtOAc=>80/20ヘプタン/EtOAc；20分間の80/20ヘプタン/EtOAc。このようにして、化合物D16（3β-OH）（21mg，0.054mmol；29.6%）を得た。¹HNMR（400MHz，CDCl₃）：（ppm）：1.19（9H，s），0.91（3H，d，J=6.6Hz），0.66（3H，s）。

【0469】

3 - ベータ - D16 化合物の調製。化合物D10a（57mg，0.152mmol）をアルゴン下でトルエン（乾燥）（1mL）に溶解し、-78℃に冷却した。次いで、トルエン中0.4M溶液のMAD（1.141mL，0.456mmol）を加えた。-7

8 において10分間撹拌した後、ジエチルエーテル中1.6 M溶液のメチルリチウム(0.285 ml, 0.456 mmol)を加えた。アルゴン下、-78 において2時間撹拌した。その温度において2時間後、その反応物を撹拌させ、rtまで温めた。さらに2時間後、それを飽和NH₄Clに加えることによってクエンチした。rxの容器をEtOAcですすいだ。生成物をEtOAcで抽出した(2x)。EtOAcを乾燥させ(ブライン、Na₂SO₄)、蒸発させた。その混合物を、DCM中で適用され、30 ml / 分で勾配をかけて行われる12 g 充填済みフラッシュカラム(Grace Resolve (商標))において精製した: 5分間の100%ヘプタン; 25分間の0 => 15%ヘプタン/EtOAc; 20分間の15%ヘプタン/EtOAc; フラクションサイズ30秒。このようにして、生成物D16(3-OH)(35 mg, 0.090 mmol; 58.8%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 1.23 (3H, s), 1.20 (6H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.66 (3H, s)。

【0470】

化合物D10aの調製。化合物C32(222 mg, 0.589 mmol)を、わずかに加熱することによってクロロホルム(乾燥)(15 ml)に溶解した。次いで、その溶液を水浴において冷却し(冷却時に結晶化しなかった)、PCC(191 mg, 0.884 mmol)を加えた。なおも水浴内で撹拌した。1時間後のTLC: 約60~70%変換。一晩撹拌した。次いで、その溶液を分液漏斗に移し、沈着物をDCMで広範囲に洗浄し、その分液漏斗に加えた。0.5 N KHSO₄で洗浄した。水相をDCMで洗浄し、有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ(ブラインなし)、蒸発させた。その混合物を、30 ml / 分で勾配をかけて行われる12 g 充填済みフラッシュカラム(Grace Resolve (商標))において精製した: 5分間の100%H; 25分間の0 => 15%H/EA; 20分間の15%H/EA; フラクションサイズ30秒、100本のチューブ。このようにして、化合物(Compound)D10a(132 mg, 0.352 mmol; 59.8%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 1.20 (6H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.69 (3H, s)。

【0471】

化合物D10の調製。化合物D10a(73 mg, 0.195 mmol)をアルゴン下でテトラヒドロフラン(乾燥)(2 ml)に溶解し、トリフルオロメチルトリメチルシラン(0.086 ml, 0.585 mmol)およびフッ化セシウム(2.96 mg, 0.019 mmol)を加えた。rtにおいて撹拌した。その溶液は、ゆっくりとわずかに黄色になった。3時間後のTLC: 完全な変換。そのrxをDCMで希釈し、水で抽出した。相分離しなかった。ブライン(等体積)を加えた。うまく分離した。水層を再度DCMで抽出し; DCMを合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。103 mgの粗生成物(102%)。ヘプタン中の0 => 2.5%DIPEの勾配をかけて30分間行われる12 g 充填済みカラムにおけるフラッシュカラム。このようにして、不純TMS-中間体を、3-および3-OH生成物の不純混合物として得て、そのまま使用した: その中間体を1,4-ジオキサソ(4 ml)に溶解し、1 N HCl(1 mL, 1.000 mmol)を加える。rtにおいて撹拌した。1時間後のTLC: s.m.が無くなった。水を加え、生成物をDCMで3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。その粗生成物を、12分間のMeCN/水95/5 => 0/100の勾配をかけて、次いで、12分間の100%水という均一濃度で行われるC18-カラムにおいて精製した。このようにして、化合物D10(14 mg, 0.030 mmol; 22.9%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm): 1.19 (6H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.67 (3H, s)。

【0472】

実施例27. 化合物D1の調製

10

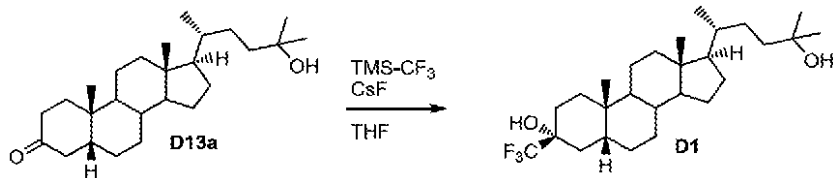
20

30

40

50

【化 1 9 5】

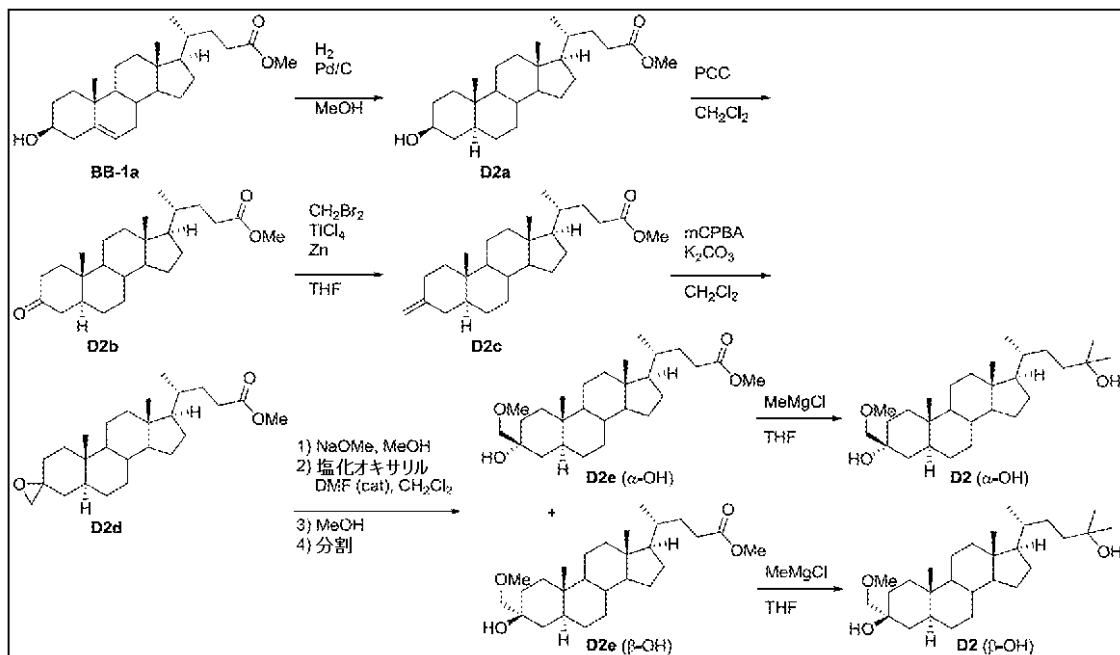


火炎乾燥したチューブにおいて、THF（乾燥，1 mL）中の、化合物 D 1 3 a（97 mg，0.250 mmol）およびトリフルオロメチルトリメチルシラン（0.119 mL，0.749 mmol）の無色透明の溶液をアルゴン下で 0 に冷却した。フッ化セシウム（20 mg，0.132 mmol）を加えた。反応混合物は、無色のままであり、それを 0 において 5 分間撹拌した。冷却浴を除去し、撹拌を RT において 1.5 時間続けた。反応混合物は、茶色 - 黄色になった。TLC（ヘプタン / EtOAc，1 : 1）完全な変換。反応混合物を RT において一晩静置させた。H₂O（1 mL）および EtOAc（5 mL）を加えた。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した（2 × 5 mL）。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン，5 % ~ 20 % EtOAc）は、不純 3 - OTMS 中間体をもたらす。これをそのまま使用した：HCl 水溶液（1 N，1 mL）を、THF（1 mL）中の 3 - OTMS 中間体の溶液に加えた。反応混合物を RT において一晩撹拌した。TLC（H / E；1 : 1）完全な変換。溶媒を真空中で除去した。黄色固体が得られた。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン；15 % ~ 35 % EtOAc）による精製から、化合物 D 1 が得られた（36 mg，0.078 mmol；31.4 %）。¹H - NMR（400 MHz，CDCl₃）：（ppm）：1.20（6 H，s），0.96（3 H，s），0.89（3 H，d，J = 10.6 Hz），0.65（3 H，s）。

【0 4 7 3】

実施例 28 . D 2 a ~ D 2 化合物の調製

【化 1 9 6】



化合物 D 2 a の調製。アルゴン雰囲気下において、化合物 B B - 1 a（1 g，2.57 mmol）をメタノール（25 mL）に溶解し、およびパラジウム，10 % 活性炭担持（0.137 g，0.129 mmol）を加えた。アルゴン雰囲気を水素（バルーン）によって置き換え、その反応混合物を室温において一晩激しく撹拌した。その反応混合物を h

y f l oで濾過し、濾過残渣をメタノール (5 0 m l) およびジクロロメタン (2 × 5 0 m l) で洗浄した。濾液および洗液を合わせ、減圧下で蒸発させることにより、生成物 D 2 a (1 . 0 1 g , 2 . 5 7 m m o l , 収率 = 1 0 0 %) を白色粉末として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 3 . 6 6 (3 H , s) , 3 . 5 9 (1 H , o c t , J = 5 . 1 H z) , 2 . 3 5 (1 H , d d d , J = 1 5 . 4 , 1 0 . 3 , 5 . 1 H z) , 2 . 2 1 (1 H , d d d , J = 1 5 . 8 , 9 . 5 , 6 . 3 H z) , 1 . 9 4 (1 H , d t , J = 1 2 . 4 , 3 . 3 H z) , 0 . 9 1 (3 H , d , J = 6 . 4 H z) , 0 . 6 5 (3 H , s) , 0 . 6 2 (1 H , d d d , J = 1 4 . 8 , 8 . 1 , 4 . 1 H z) 。

10

【 0 4 7 4 】

化合物 D 2 b の調製。ジクロロメタン (1 0 m l) (モレキュラーシーブで乾燥させたもの) 中のクロロクロム酸ピリジニウム (P C C) (0 . 9 6 9 g , 4 . 4 9 m m o l) の懸濁液を、窒素雰囲気下で 0 に冷却した。ジクロロメタン (5 m l) (モレキュラーシーブで乾燥させたもの) 中の D 2 a (0 . 5 8 5 g , 1 . 4 9 8 m m o l) の溶液を徐々に加えた。1 時間攪拌した後、橙色から暗褐色への変化が観察された。氷浴を除去し、攪拌を 3 . 5 時間続けた。T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、より高い溶出性の生成物への明瞭な完全な変換を示した。その反応混合物を、ヘプタン / 酢酸エチルの 2 : 1 混合物 (1 5 m l) で希釈し、ショートシリカパッド (3 0 g) で溶出し、そのパッドをヘプタン / 酢酸エチル / ジクロロメタン 2 : 1 : 1 (6 0 m l) で 2 回すすいだ。その溶出液を 0 . 5 N 硫酸水素カリウム水溶液 (9 0 m l) で洗浄した。その洗液をジクロロメタン (9 0 m l) で逆抽出し、この抽出物を先の有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタンで 2 回ストリッピングすることにより、D 2 b (0 . 5 5 5 g , 1 . 4 2 8 m m o l , 収率 = 9 5 %) を白色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 3 . 6 6 (3 H , s) , 2 . 0 4 - 1 . 9 4 (2 H , m) , 1 . 9 1 - 1 . 7 4 (2 H , m) , 1 . 7 3 - 1 . 6 6 (1 H , m) , 1 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 9 2 (3 H , d , J = 6 . 4 H z) , 0 . 6 4 (3 H , s) 。

20

【 0 4 7 5 】

化合物 D 2 c の調製。アルゴン雰囲気下において、ジブプロメタン (1 . 2 6 8 m l , 1 8 . 0 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (乾燥) (3 0 m l) 中の亜鉛の攪拌懸濁液 (3 . 9 9 m l , 5 7 . 9 m m o l) に加えた (わずかに発熱性) 。その混合物をドライアイス / アセトニトリル浴において - 4 0 に冷却し、1 0 分間攪拌した。温度が - 3 0 を超えないような速度で、塩化チタン (I V) (1 . 5 3 3 m l , 1 3 . 9 0 m m o l) を徐々に加えた (非常に発熱性) 。ドライアイス / アセトニトリル浴を除去し、その混合物を、氷浴内で 4 時間、0 ~ 5 の内部温度において攪拌した。黒色の懸濁液の一部 (約 3 m l) を、室温において、テトラヒドロフラン (乾燥) (1 0 m l) 中の D 2 b (0 . 1 g , 0 . 2 5 7 m m o l) の溶液に加えた。その混合物を 1 0 分間攪拌した。T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、その反応混合物中に主に出発物質が存在することを示した。上記懸濁液の別の一部 (約 3 m l) を加え、攪拌を 5 分間続けた。T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、その反応混合物中に主に出発物質がなおも存在することを示した。上記懸濁液の残りを加え、5 分間攪拌した後、T L C [ヘプタン (2) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、出発物質から主に 1 つの非常に無極性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (1 0 0 m l) に注ぎ (発泡しないように注意する) 、酢酸エチル (1 0 0 m l) で 3 回抽出した。合わせた抽出物をブライン (1 5 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、溶離剤をヘプタン中の 0 ~ 5 % ジイソプロピルエーテルという勾配で使用するシリカゲル (1 2 g フラッシュカラム) においてクロマトグラフィー分析することにより、D 2 c (0 . 0 5 8

30

40

50

g, 0.150 mmol, 収率 = 58%) を白色固体生成物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.55 (2H, brd), 3.66 (3H, s), 2.35 (1H, ddd, J = 15.4, 10.3, 5.1 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.8, 9.7, 6.4 Hz), 2.19 - 2.09 (2H, m), 2.06 - 1.71 (6H, m), 1.69 - 1.61 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.85 (3H, s), 0.69 - 0.60 (1H, m), 0.65 (3H, s)。

【0476】

化合物 D2d の調製。乾燥ジクロロメタン (2 ml) (モレキュラーシーブ (molesieves) で乾燥させたもの) 中の D2c (0.058 g, 0.150 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下において炭酸カリウム (無水) (0.027 g, 0.195 mmol) を加えた。得られた混合物を氷/水浴内で冷却し、固体の 3-クロロペルオキシ安息香酸 (70~75%) (mCPBA) (0.039 g, 0.158 mmol) を一度に加えた。その反応混合物を一晩撹拌した。TLC [ヘプタン (9) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、明瞭な部分的な変換を示した。追加の炭酸カリウム (無水) (0.027 g, 0.195 mmol) および 3-クロロペルオキシ安息香酸 (70~75%) (m-CPBA) (0.039 g, 0.158 mmol) を加え、撹拌を 2 時間続けた。TLC [ヘプタン (9) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、完全な変換を示した。その反応混合物を濾過し、沈殿した安息香酸塩をジクロロメタンで洗浄した (2 × 5 ml)。溶媒を真空中で除去することにより、D2d (0.060 g, 0.149 mmol, 収率 = 99%) を白色固体残渣として得た。NMR によると、-O-ジアステレオ異性体と -O-ジアステレオ異性体との 2 : 1 混合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.66 (3H, s), 2.62 (0.33 H [-ジアステレオ異性体], d, J = 4.8 Hz), 2.61 (0.33 H [-ジアステレオ異性体], d, J = 4.9 Hz), 2.57 (0.33 H [-ジアステレオ異性体], bs), 2.35 (1H, ddd, J = 15.4, 10.3, 5.1 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.7, 9.4, 6.3 Hz), 2.10 - 1.99 (1H, m), 1.99 - 1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.86 (1H [-ジアステレオ異性体], s), 0.84 (2H [-ジアステレオ異性体], s), 0.66 (3H, s)。

【0477】

化合物 D2e (-OH および -OH) の調製。メタノール (過剰乾燥 (extra dry)) (5.5 ml) 中の D2d (0.055 g, 0.137 mmol) の混合物を無色透明の溶液が得られるまで加熱した。その溶液を窒素雰囲気下で室温まで冷却させ、メタノール中のナトリウムメトキシドの 5.4 M (30 wt. %) 溶液 (0.239 mmol, 0.080 ml) を加えた。その反応混合物を加熱還流し、一晩撹拌した。TLC [ヘプタン (4) : 酢酸エチル (1)] は、バニリン染色後に、完全な変換を示したが、生成物は目では見えなかった。その反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液 (50 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (50 ml) で 3 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。TLC によると、非常に極性の生成物が形成された。その反応混合物中に水が存在することに起因して、メチルエステル部分は、カルボン酸に加水分解された。残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解した。塩化オキサリル (0.078 g, 0.612 mmol, 0.053 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (cat.) を加え、その反応混合物を 2 時間撹拌した。サンプルをメタノールに注ぎ、乾固するまで蒸発させ、TLC [ジクロロメタン (98) : メタノール (2)] において分析したところ、モリブデン染色後に、メチルエステルへの完全な変換が示された。その反応混合物をメタノール (150 ml) (モレキュラーシーブで乾燥させたもの) で希釈し、40 の減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム (12 g) クロマトグラフィー [ヘプタン (100 => 80) : 酢酸エチル (0 => 20)] によって精製した。2 つ

の生成物画分が得られ、それらを別々に回収し、減圧下で蒸発させることにより、D 2 e (- OH) (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 8 1 m m o l , 収率 = 3 3 %) および D 2 e (- OH) (0 . 0 3 2 g , 0 . 0 7 4 m m o l , 収率 = 3 0 %) を白色固体として得た。D 2 e (- OH) および D 2 e (- OH) を、以下の実験においてそのまま使用した。

D 2 e (- OH) : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) :

3 . 6 6 (3 H , s) , 3 . 3 8 (3 H , s) , 3 . 1 8 (2 H , s) , 2 . 3 5 (1 H , d d d , J = 1 5 . 4 , 1 0 . 3 , 5 . 1 H z) , 2 . 2 1 (1 H , d d d , J = 1 5 . 7 , 9 . 4 , 6 . 3 H z) , 2 . 0 2 (1 H , b s) , 1 . 9 4 (1 H , d t , J = 1 2 . 3 , 3 . 0 H z) , 1 . 9 0 - 1 . 7 3 (2 H , m) , 0 . 9 1 (3 H , d , J = 6 . 4 H z) , 0 . 7 4 (3 H , s) , 0 . 6 5 (3 H , s) .

D 2 e (- OH) : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 3 . 6 6 (3 H , s) , 3 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 3 7 (2 H , d , J = 4 . 3 H z) , 2 . 5 4 (1 H , b s) , 2 . 3 5 (1 H , d d d , J = 1 5 . 4 , 1 0 . 3 , 5 . 1 H z) , 2 . 2 1 (1 H , d d d , J = 1 5 . 8 , 9 . 5 , 6 . 3 H z) , 1 . 9 5 (1 H , d t , J = 1 2 . 5 , 3 . 0 H z) , 1 . 9 0 - 1 . 7 3 (2 H , m) , 0 . 9 1 (3 H , d , J = 6 . 4 H z) , 0 . 8 3 (3 H , s) , 0 . 6 5 (3 H , s) .

【 0 4 7 8 】

化合物 D 2 (- OH) の調製。火炎乾燥した丸底フラスコ (1 0 0 m l) において、D 2 e (- OH) (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 8 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (乾燥) (1 m l) に溶解し、アルゴン下の氷浴内で 0 . 5 時間冷却した。T H F 中 3 . 0 M の塩化メチルマグネシウム (0 . 8 0 5 m m o l , 0 . 2 6 8 m l) を、注射器を介して加えた。いくらかの気体の放出が観察された。その反応混合物を 2 時間撹拌した後、T L C [ヘプタン (1) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、出発物質からより低い溶出性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (2 0 m l) とジクロロメタン (2 0 m l) とに分配し、2 日間放置した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 0 m l) でさらに 2 回抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム (1 2 g) クロマトグラフィー [ヘプタン (1 0 0 = > 8 0) : 酢酸エチル (0 = > 2 0)] によって精製した。生成物を含む画分を回収し、4 0 において減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン / メタノール中の溶液としてバイアルに移し、窒素流の下、3 7 において蒸発させた。白色固体残渣を 4 5 の真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、D 2 (- OH) (0 . 0 2 5 g , 0 . 0 5 5 m m o l , 収率 = 6 8 %) を白色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 3 . 3 8 (3 H , s) , 3 . 1 8 (2 H , s) , 1 . 9 8 (1 H , b s) , 1 . 9 5 (1 H , d t , J = 1 2 . 5 , 3 . 2 H z) , 1 . 8 8 - 1 . 7 9 (1 H , m) , 1 . 6 8 - 1 . 6 1 (1 H , m) , 1 . 2 0 (3 H , s) , 1 . 1 9 (3 H , s) , 0 . 9 1 , (3 H , d , J = 6 . 5 H z) , 0 . 7 4 (3 H , s) , 0 . 6 5 (3 H , s) .

【 0 4 7 9 】

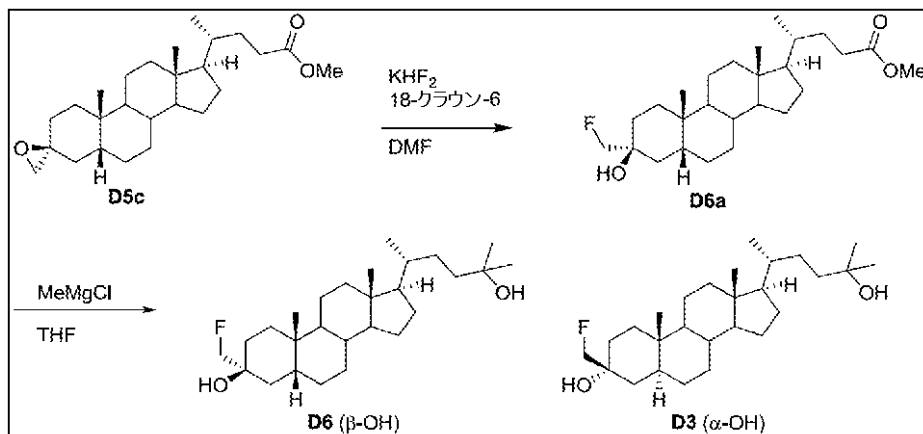
化合物 D 2 (- OH) の調製。火炎乾燥した丸底フラスコ (1 0 0 m l) において、D 2 e (- OH) (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 8 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (乾燥) (1 m l) に溶解し、アルゴン下の氷浴内で 0 . 5 時間冷却した。T H F 中 3 . 0 M の塩化メチルマグネシウム (0 . 8 0 5 m m o l , 0 . 2 6 8 m l) を、注射器を介して加えた。いくらかの気体の放出が観察された。その反応混合物を 2 時間撹拌した後、T L C [ヘプタン (1) : 酢酸エチル (1)] は、モリブデン染色後に、出発物質からより低い溶出性の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (2 0 m l) とジクロロメタン (2 0 m l) とに分配し、2 日間放置した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 0 m l) でさらに 2 回抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナ

トリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、フラッシュカラム(12 g)クロマトグラフィー[ヘプタン(100→80):酢酸エチル(0→20)]によって精製した。生成物を含む画分を回収し、40において減圧下で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン/メタノール中の溶液としてバイアルに移し、窒素流の下、37において蒸発させた。白色固体残渣を45の真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、D2(-OH)(0.018 g, 0.039 mmol, 収率=53%)を白色粉末として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)(ppm): 3.40(3H, s), 3.39(1H, d, J=9.2 Hz), 3.36(1H, d, J=9.2 Hz), 2.51(1H, bs), 1.96(1H, dt, J=12.4, 3.1 Hz), 1.89-1.77(1H, m), 1.20(6H, s), 0.91(3H, d, J=6.5 Hz), 0.83(3H, s), 0.65(3H, s)。

【0480】

実施例29. 3-アルファ-D3および3-ベータ-D6の調製

【化197】



化合物D6aの調製。アルゴン雰囲気下の乾燥DMF(7.5 mL)中の、18-クラウン-6(0.315 g, 1.192 mmol)およびKHF₂(0.233 g, 2.98 mmol)の溶液に、D5c(0.3 g, 0.745 mmol)を加えた。その反応混合物を、150℃まで一晩加熱した。さらにKHF₂(0.233 g, 2.98 mmol)を加え、加熱を8時間続けた。その混合物を室温に冷却し、H₂O(150 mL)に注ぎ、EtOAc(100 mL)とともに30分間撹拌した。水層をEtOAc(200 mL)で2回抽出した。合わせた有機層をブライン(2×)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン/酢酸エチル, 1:0→85:15)によって精製することにより、生成物D6aを得た(71 mg, 0.17 mmol, 収率=23%)。NMRによると、D6aは、3:1のcis/trans混合物として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)(ppm): 4.18(1.5H [cis異性体(-OH)], d, J=47.8 Hz), 4.15(0.5H [trans異性体(-OH)], d, J=48 Hz), 3.66(3H, s), 2.35(1H, ddd, J=15.4, 10.3, 5.2 Hz), 2.21(1H, ddd, J=15.8, 9.5, 6.3 Hz), 0.98(3H, s), 0.91(3H, d, J=6.4 Hz), 0.65(3H, s)。

【0481】

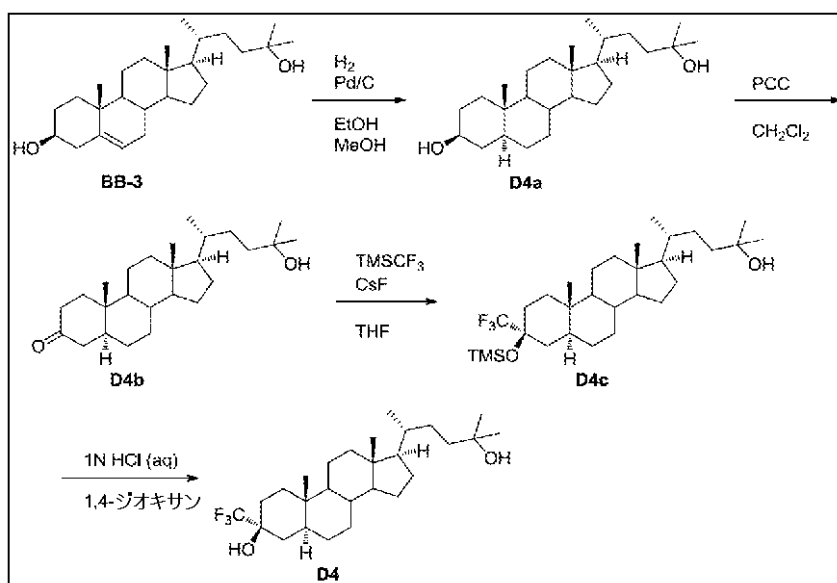
化合物D6(-OH)およびD3(-OH)の調製。化合物D6a(0.071 g, 0.168 mmol)をトルエン(50 mL)と同時に蒸発させ、アルゴン雰囲気下において乾燥THF(2 mL)に溶解し、0℃に冷却した。THF中3.0 MのMeMgCl

(0.560 mL, 1.680 mmol,)を、注射器を使用して加えた。その反応混合物を0 において2時間撹拌した。その反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液(50 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(100 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄において乾燥させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン/酢酸エチル, 1:0 -> 85:15)によって精製することにより、D6(-OH)(23 mg, 0.05 mmol, 収率=32%)およびD3(-OH)(8 mg, 0.007 mmol, 収率=4%)を得た。D6(-OH): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.19 (2H, d, J = 47.8 Hz), 2.00 - 1.94 (1H, m), 1.76 - 1.69 (1H, m), 1.20 (6H, s), 0.98 (3H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.65 (3H, s). D3(-OH): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.15 (2H, d, J = 47.8 Hz), 1.96 (1H, dt, J = 12.4, 3.2 Hz), 1.89 - 1.78 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.76 (3H, s), 0.65 (3H, s).

【0482】

実施例30. 化合物D4の調製

【化198】



化合物D4aの調製。BB-3(0.448 g, 1.153 mmol)を、アルゴン雰囲気下においてEtOH(abs)(12 mL)およびMeOH(6 mL)に懸濁し、パラジウム, 10%活性炭担持(0.012 g, 0.012 mmol)を加えた。アルゴン雰囲気を水素(雰囲気)によって置き換え、その反応混合物を、室温において2時間激しく撹拌した。撹拌を3日間続けた。その反応混合物をhyfloで濾過し、乾固するまで蒸発させた。残渣を、酢酸(5 mL)、EtOAc(5 mL)および1,4-ジオキサン(5 mL)に懸濁し、透明の溶液が得られるまで加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、パラジウム, 10%活性炭担持(0.012 g, 0.012 mmol)をアルゴン雰囲気下において加えた。アルゴン雰囲気を水素(雰囲気)によって置き換え、その反応混合物を室温において一晩激しく撹拌した。その反応混合物をhyfloで濾過し、MeOH(2×50 mL)およびCH₂Cl₂(50 mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣を、NaHCO₃飽和水溶液を用いてトリチュレートし、濾別し、40 の真空オープンにおいて一晩乾燥させることにより、D4a(385 mg, 0.99 mmol, 収率=85%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.59 (1H, sep, J = 5.3 Hz), 1.96 (1H,

d t , J = 9 . 3 , 3 . 1 H z) , 1 . 9 8 - 1 . 7 5 (2 H , m) ,
1 . 7 1 (1 H , d t , J = 1 3 . 2 , 3 . 4 H z) , 1 . 6 5 (1 H ,
d q , J = 1 3 . 0 , 3 . 4 H z) , 1 . 1 9 (6 H , s) , 0 . 9 1
(3 H , d , J = 6 . 5 H z) , 0 . 8 0 (3 H , s) , 0 . 6 5
(3 H , s) .

【 0 4 8 3 】

化合物 D 4 b の調製。窒素雰囲気下の乾燥 CH_2Cl_2 (4 m L) 中のクロロクロム酸
ピリジニウム (P C C) (0 . 2 4 8 g , 1 . 1 5 2 m m o l) の氷冷溶液に、乾燥 CH_2Cl_2 (4 m L) 中の D 4 a (0 . 3 g , 0 . 7 6 8 m m o l) の懸濁液を加えた。乾燥 CHCl_3 (4 m L) 中の溶液として再溶解された固体材料を滴下した。その反応混合物を 0 において 3 0 分間撹拌した後、室温において 2 時間撹拌した。再度、クロロクロム酸ピリジニウム (P C C) (0 . 2 4 8 g , 1 . 1 5 2 m m o l) を、室温において一度に加え、その反応混合物を一晩撹拌した。その反応混合物を、砂、シリカ (5 g) および h y f l o のショートパッドで溶出し、そのパッドを CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) ですすいだ。溶出液 (e l u t e) を 0 . 5 N KHSO_4 水溶液 (1 0 0 m l) で 2 回洗浄した。合わせた洗液を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) で 1 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させることにより、D 4 b (3 0 6 m g , 0 . 7 9 m m o l , 収率 = 1 0 3 %) を橙色 / 茶色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) (p p m) : 2 . 3 8 (1 H , t d , J = 1 4 . 5 , 6 . 4 H z) , 2 . 3 2 - 2 . 2 1 (2 H , m) , 2 . 1 5 - 1 . 9 3 (3 H , m) , 1 . 9 0 - 1 . 7 9 (1 H , m) , 1 . 7 5 - 1 . 6 5 (1 H , m) , 1 . 2 0 (6 H , s) , 1 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 9 2 (3 H , d , J = 6 . 4 H z) , 0 . 7 8 - 0 . 6 4 (1 H , m) , 0 . 6 8 (3 H , s) .

【 0 4 8 4 】

化合物 D 4 c の調製。火炎乾燥した反応チューブにおいて、乾燥 T H F (2 . 5 m L) 中の、D 4 b (0 . 1 g , 0 . 2 5 7 m m o l) および (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0 . 0 5 3 m L , 0 . 3 4 m m o l) の溶液をアルゴン下で 0 に冷却した。C s F (スパーテル先端) を加え、その反応混合物を 0 において 5 分間撹拌した。冷浴を除去し、撹拌を室温において一晩続けた。その反応混合物に追加の (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0 . 0 5 3 m l , 0 . 3 4 m m o l) および C s F (スパーテル先端) を加え、アルゴン雰囲気下での撹拌を 3 時間続けた。 H_2O (5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) を加えた。3 0 分間撹拌した後、層を分離した。水層を E t O A c (5 0 m L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。D 4 c (1 6 3 m g , 0 . 3 1 m m o l , 収率 = 1 1 9 %) は、淡黄色油状物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) (p p m) : 2 . 0 4 - 1 . 9 2 (1 H , m) , 1 . 9 0 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 1 . 0 9 (3 H , s) , 1 . 0 8 (3 H , s) , 0 . 8 0 (3 H , s) , 0 . 7 3 (3 H , s) , 0 . 5 5 (3 H , s) , 0 . 0 3 (1 2 H , m) .

【 0 4 8 5 】

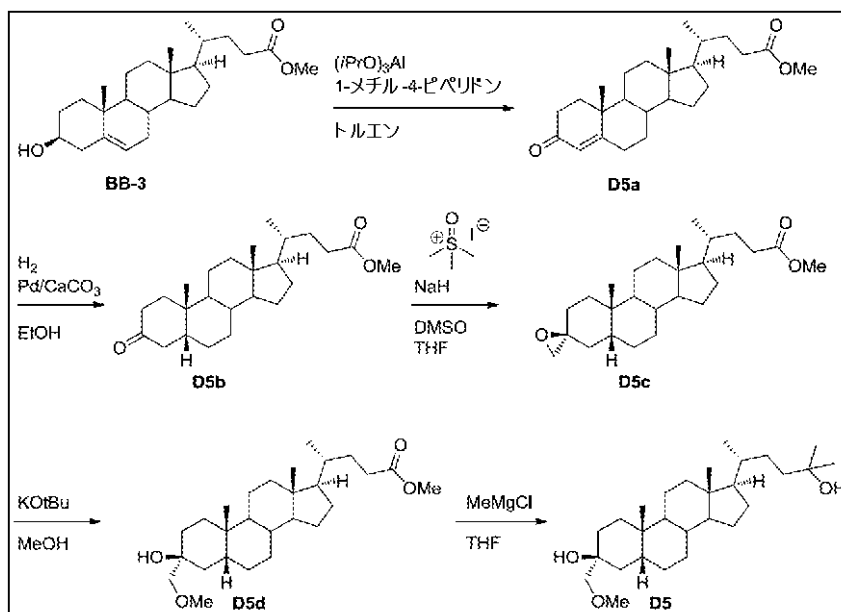
化合物 D 4 の調製。1 , 4 - ジオキサン (8 m L) 中の D 4 c (0 . 1 3 7 g , 0 . 2 5 8 m m o l) の溶液に、1 M HCl 水溶液 (2 m L , 2 . 0 m m o l) を加えた。その黄色の溶液を室温において 3 時間撹拌した。その反応混合物を H_2O (5 0 m L) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 5 0 m L) 。合わせた有機層を NaHCO_3 飽和水溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 において乾燥させ、溶媒を蒸発させた。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ , ヘプタン / E t O A c , 1 : 0 - > 4 : 1) によって精製し、 CH_2Cl_2 から結晶化することにより、D 4 (4 4 m g , 0 . 1 0 m m o l , 収率 = 3 7 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) (p p m) : 2 . 0 9 - 2 . 0 2 (1 H , m) , 1 .

9.8 (1H, s), 1.96 (1H, dt, $J = 12.8, 3.4$ Hz), 1.88 - 1.77 (2H, m), 1.72 - 1.61 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【0486】

実施例 31. 化合物 D5 の調製

【化199】



化合物 D5a の調製。乾燥トルエン (80 mL) 中の、BB-1 (2 g, 5.15 mmol) および $Al(iPrO)_3$ (3.68 g, 18.01 mmol) の溶液に、1-メチル-4-ピペリドン (29.1 g, 257 mmol, 29.7 mL) を加えた。その溶液を 3 時間、撹拌還流した。その反応混合物を室温に冷却し、0.5 M HCl 水溶液 (80 mL)、ブライン (80 mL) および Et₂O (120 mL) で希釈した。有機層を EtOAc で抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、1 M HCl 水溶液 (250 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 250 mL)。有機溶媒をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、乾固するまで蒸発させた。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン/酢酸エチル, 1:0 → 9:1) によって精製し、CH₂Cl₂ と同時蒸発させることにより、D5a を得た (1.27 g, 3.27 mmol, 収率 = 64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.72 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.48 - 2.17 (6H, m), 2.02 (1H, dt, $J = 9.6, 3.8$ Hz), 1.94 - 1.75 (3H, m), 1.69 (1H, td, $J = 14.0, 4.7$ Hz), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.71 (3H, s)。

【0487】

化合物 D5b の調製。無水 EtOH (150 mL) 中の D5a (1.26 g, 3.26 mmol) の懸濁液を、出発物質が溶解するまで加熱した。その溶液を室温に冷却し、アルゴン雰囲気下にした。炭酸カルシウム担持パラジウム, 10% (w/w) (cat.) を加え、水素 (雰囲気) をその反応混合物の中に 15 分間流した。その反応混合物を、水素雰囲気下、室温において一晩撹拌した。その反応混合物にアルゴンを通じ、固体をセライト/シリカゲルで濾過し、フィルターを EtOH (75 mL) で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン/酢酸エチル, 1:0 → 9:1) によって精製することにより、生成物 D5b を得た (1.1

2 g, 2.16 mmol, 収率 = 75%)。NMRによると、D5bは、3:1のcis/trans混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.67 (3H, s), 2.70 (1H, t, J = 14.2 Hz), 1.02 (2H [cis異性体], s), 1.00 (1H [trans異性体], s), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.68 (3H, s)。

【0488】

化合物D5cの調製。窒素雰囲気下の乾燥DMSO (10 mL) 中のヨウ化トリメチルスルホキソニウム (0.747 g, 3.39 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中60%分散体) (0.075 g, 3.13 mmol) を一度に加えた。その反応混合物を30分間攪拌し、乾燥THF (10 mL) 中のD5b (1.014 g, 2.61 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を1時間攪拌した後、追加のヨウ化トリメチルスルホキソニウム (0.747 g, 3.39 mmol) およびNaH (鉱油中60%分散体) (0.075 g, 3.13 mmol) を加えた。その混合物を2時間攪拌した。その反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液 (150 mL) とCH₂Cl₂ (150 mL) とに分配した。水層をCH₂Cl₂ (100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄において乾燥させ、乾固するまで蒸発させた。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/酢酸エチル, 1:0 -> 88:12) によって精製することにより、生成物D5cを得た (1 g, 2.48 mmol, 収率 = 75%)。NMRによると、D5cは、cis/trans混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.67 (3H, s), 2.64 - 2.60 (2H, m), 2.42 - 2.30 (2H, m), 2.27 - 2.16 (1H, m), 0.99 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s)。

【0489】

化合物D5dの調製。窒素雰囲気下のMeOH (2.5 mL) 中のD5c (0.1 g, 0.248 mmol) の懸濁液に、KOtBu (0.056 g, 0.497 mmol) を一度に加えた。その反応混合物を還流するまで3時間加熱し、室温に一晩冷却した。その混合物をCH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液 (25 mL) に注いだ。水層をCH₂Cl₂ で抽出した (3 x 25 mL)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/酢酸エチル, 1:0 -> 9:1) によって精製し、CH₂Cl₂ (5 mL) と同時蒸発させることにより、生成物D5dを得た (0.08 g, 0.18 mmol, 収率 = 74%)。NMRによると、D5dは、約2:1のcis/trans混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.66 (3H, s), 3.39 (2H [cis異性体 (-OH)], s), 3.38 (1H [trans異性体 (-OH)], s), 3.24 - 3.12 (2H [cis異性体 (-OH)/trans異性体 (-OH)], m), 2.35 (1H, ddd, J = 15.4, 10.3, 5.1 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.8, 9.5, 6.3 Hz), 2.04 (1H, bs), 1.98 - 1.92 (1H, m), 1.92 - 1.75 (3H, m), 0.96 (3H, s), 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s)。

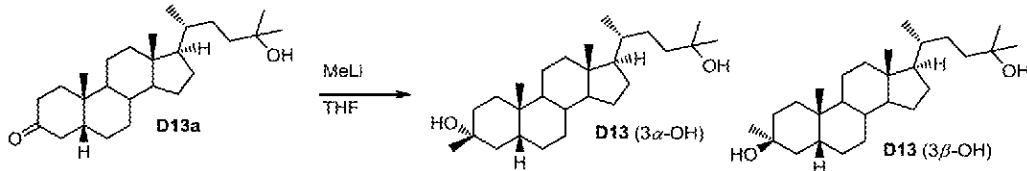
【0490】

化合物D5の調製。火炎乾燥した丸底フラスコ (100 mL) において、D5d (0.080 g, 0.184 mmol) を窒素雰囲気下において乾燥THF (3 mL) に溶解し、0℃に冷却した。THF中3.0 MのMeMgCl (0.614 mL, 1.841 mmol) を、注射器を使用して加えた。その反応混合物を0℃において1.5時間攪拌した。その反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ で3回抽出した (3 x 20 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄におい

て乾燥させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ，ヘプタン／酢酸エチル，1：0 -> 85：15）によって精製することにより、D5を得た（36 mg，0.08 mmol，収率 = 45%）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）（ppm）：3.39（3H，s），3.22（1H，d，J = 9.0 Hz），3.20（1H，d，9.0 Hz），1.20（6H，s），0.97（3H，s），0.91（3H，d，J = 6.5 Hz），0.65（3H，s）。

【0491】

実施例32．C3 - アルファ - D13化合物およびC3 - ベータ - D13化合物の調製
【化200】



アルゴン下、0℃において、ジエチルエーテル中1.6 Mのメチルリチウム（0.26 mL，0.412 mmol）を、THF（乾燥，1 mL）中のD13a（0.080 g，0.206 mmol）の溶液に滴下した。滴下の際に、白色沈殿物が形成された。THF（乾燥，5 mL）を加えた。0℃での攪拌を10分間続けた。反応混合物をRTまで昇温させ、攪拌を1時間続けた。TLC（H/E，1：1）は、出発物質および2つのより極性のスポットを示した。ジエチルエーテル中1.6 Mのメチルリチウム（0.39 mL，0.618 mmol）を、アルゴン下、RTにおいて加えた。攪拌を一晩続けた。反応混合物は、黄色溶液に変化した。溶媒を真空中で除去した。THF（乾燥，1 mL）を、アルゴン下、RTにおいて加えた。ジエチルエーテル中1.6 Mのメチルリチウム（0.26 mL，0.412 mmol）を滴下し、反応混合物をRTにおいて3時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液（10 mL）、H₂O（5 mL）およびジエチルエーテル（20 mL）を加えた。層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した（2 × 25 mL）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（H，5%～25% EtOAc）により、13 mgの3β - ヒドロキシジアジアステロオ異性体および12 mgの3α - ヒドロキシジアジアステロオ異性体を得られた。化合物D13（3 - OH）（12 mg，0.030 mmol；14.4%）および化合物D13（3 - OH）（13 mg，0.032 mmol；15.6%）。（3 - OH）：¹H - NMR（400 MHz，CDCl₃）：（ppm）：2.03 - 1.92（m，2H），1.90 - 1.79（m，2H），1.78 - 1.70（m，1H），1.63 - 0.99（m，25H），1.25（s，3H），1.20（s，3H），1.19（s，3H），0.93（s，3H），0.91（d，J = 6.5 Hz，3H），0.64（s，3H）。（3 - OH）：¹H - NMR（400 MHz，CDCl₃）：（ppm）：2.00 - 1.78（m，4H），1.67 - 0.99（m，25H），1.22（s，3H），1.20（s，br，6H），0.96（s，3H），0.94 - 0.86（m，4H），0.65（s，3H）。

【0492】

実施例33．化合物C3 - アルファおよびC3 - ベータD14の調製

10

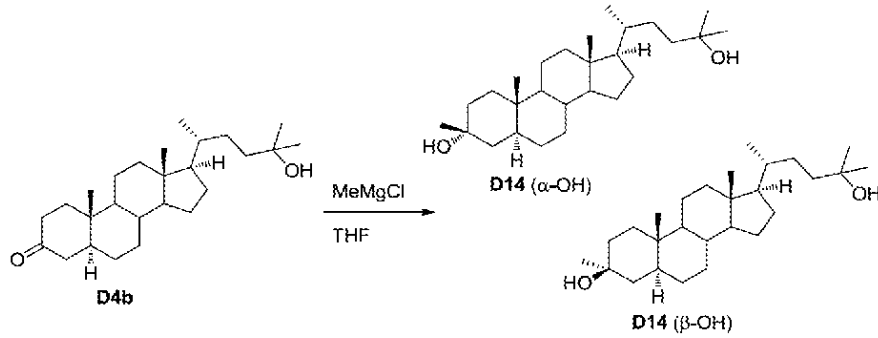
20

30

40

50

【化 2 0 1】



10

火炎乾燥した反応チューブ (20 mL) において、D4b (0.1 g, 0.257 mmol) をアルゴン雰囲気下において乾燥 THF (3 mL) に溶解し、-10℃ に冷却した。THF 中 3.0 M の MeMgCl (0.86 mL, 2.57 mmol) を、注射器を使用して滴下した。THF 中 3.0 M の MeMgCl (0.68 mL, 2.04 mmol)。その反応混合物は、1.5 時間の間に室温に達し、それを室温において 2 時間撹拌した。その反応混合物を、NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) の撹拌溶液に注ぎ込み、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した (3 × 75 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ において乾燥させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン / 酢酸エチル, 1 : 0 -> 4 : 1) によって精製することにより、D14 (α-OH) (28 mg, 0.07 mmol, 収率 = 27%) と D14 (β-OH) (21 mg, 0.05 mmol, 収率 = 20%) の両方を白色固体として得た。D14 (α-OH) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 1.95 (1H, dt, J = 12.3, 3.1 Hz), 1.89 - 1.77 (1H, m), 1.65 (1H, dq, J = 12.7, 3.3 Hz), 1.20 (9H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.75 (3H, s), 0.78 - 0.69 (1H, m), 0.65 (3H, s)。D14 (β-OH) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 1.96 (1H, dt, J = 12.5, 3.3 Hz), 1.89 - 1.77 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.81 (3H, s), 0.65 (3H, s), 0.70 - 0.61 (1H, m)。

20

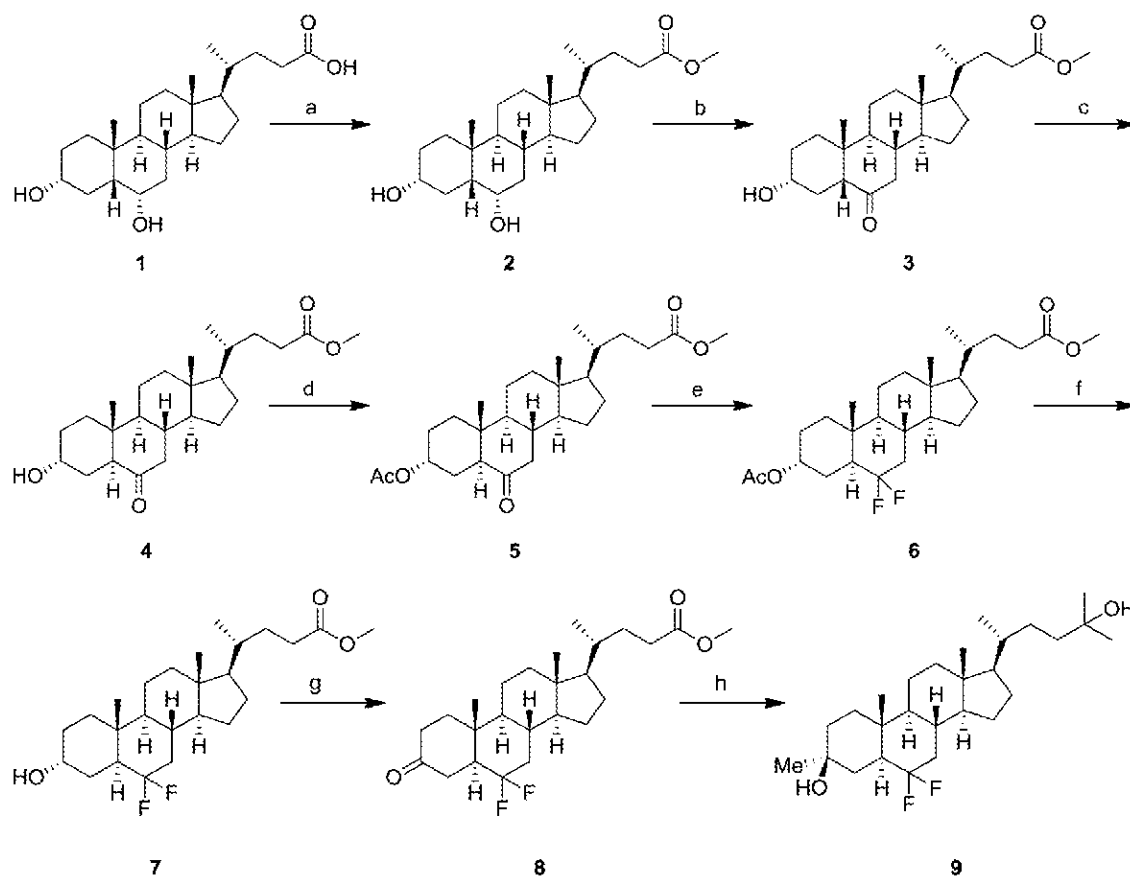
30

実施例 34.6 - ジフルオロアナログの合成

40

50

【化 2 0 2】



(a) H_2SO_4 、 MeOH 、一晚還流、97%；(b) Jones 試薬、アセトン、0
30分、60%；(c) HCl 、 MeOH 、一晚 rt 、44%；(d) Ac_2O 、ピリ
ジン、70℃、一晚、92%；(e) DAST (neat)、40℃、4日間、42%；
(f) HCl 、 MeOH 、 THF 、一晚 rt ；(g) Dess-Martin ペルヨージ
ナン、 CH_2Cl_2 、一晚 rt ；(h) MeMgBr 、 THF 、0℃。

実施例 35.5, 6-アルケニル-6-モノフルオロアナログの合成

10

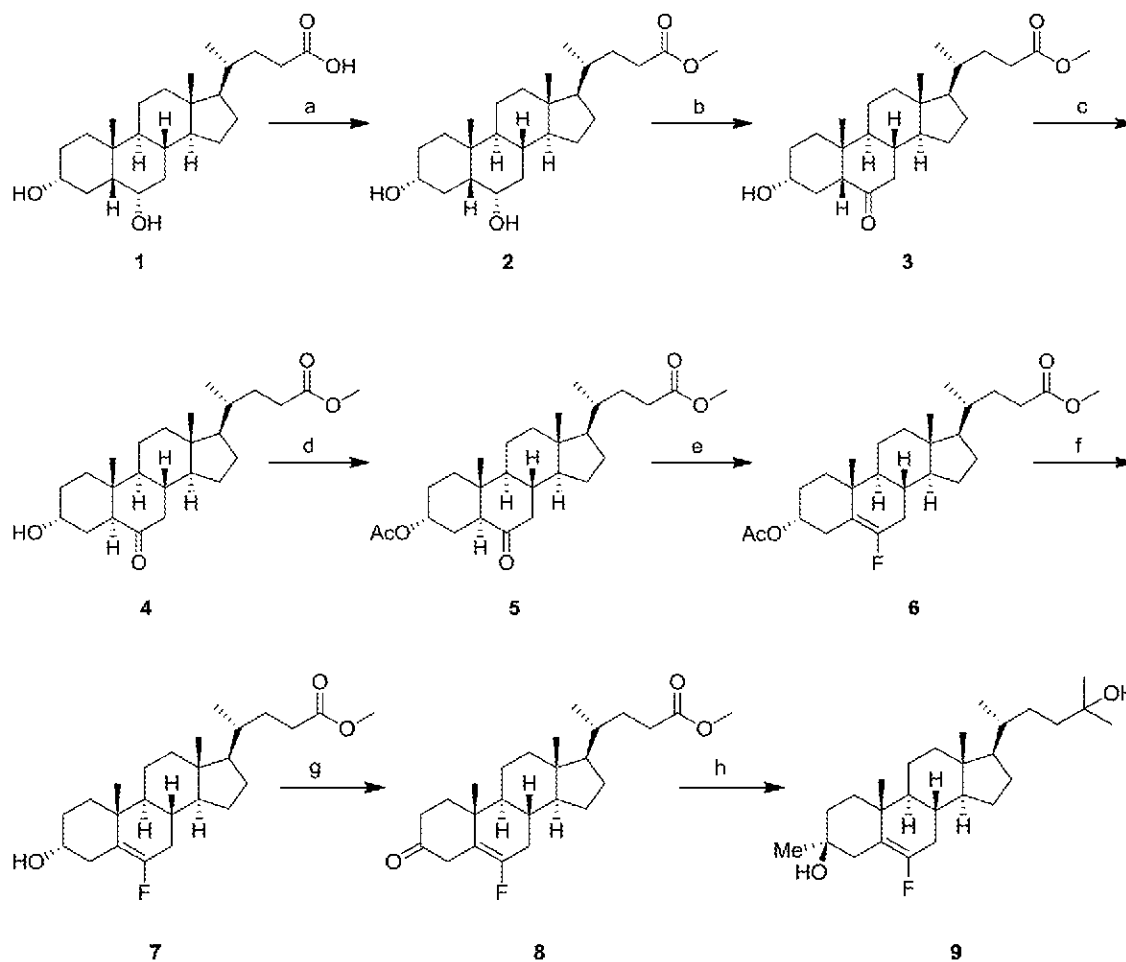
20

30

40

50

【化 2 0 3】



(a) H_2SO_4 、MeOH、一晩還流、97%；(b) Jones 試薬、アセトン、0 $^\circ\text{C}$ 30分、60%；(c) HCl、MeOH、一晩 rt 、44%；(d) Ac_2O 、ピリジン、70 $^\circ\text{C}$ 、一晩、92%；(e) DAST (neat)、cat. 発煙 H_2SO_4 ；(f) HCl、MeOH、THF、一晩 rt ；(g) Dess - Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、一晩 rt ；(h) MeMgBr、THF、0 $^\circ\text{C}$ 。

実施例 36 . 6 - ベータ - メチルアナログの合成

10

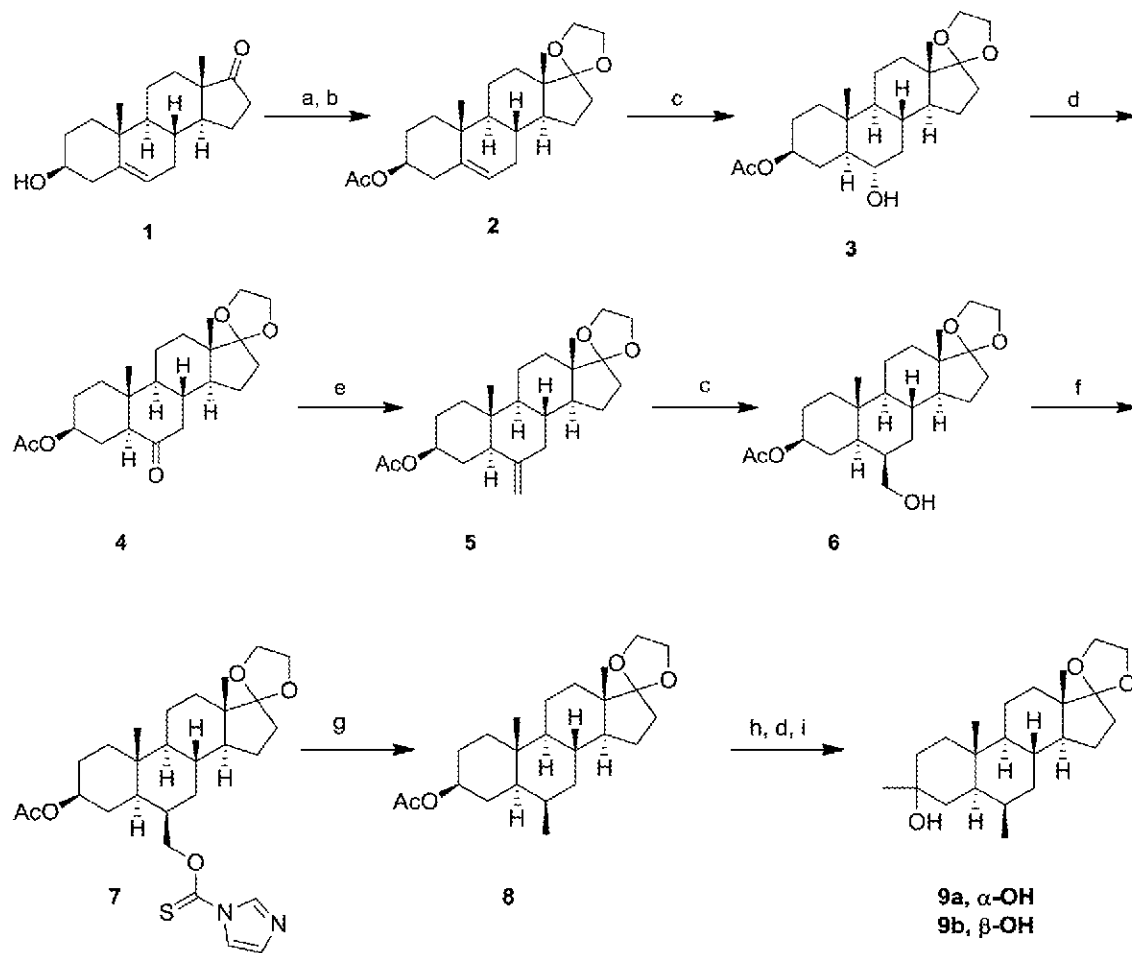
20

30

40

50

【化 2 0 4】



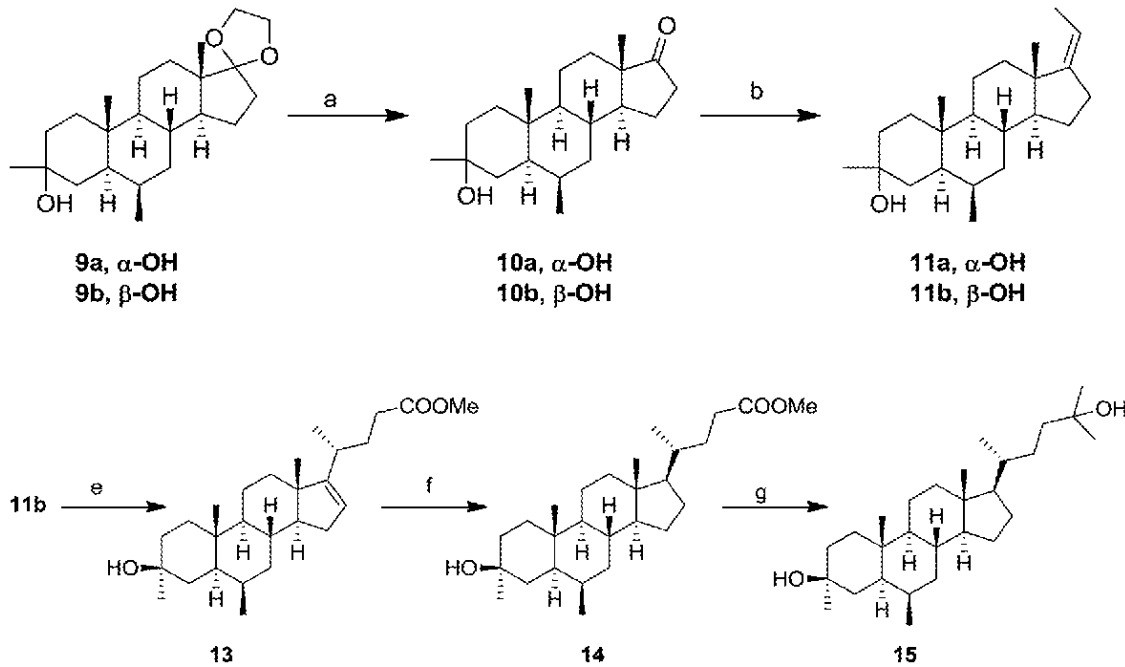
(a) エタン - 1, 2 - ジオール、cat. TsOH、トルエン、一晚還流；(b) Ac₂O、ピリジン、一晚rt；(c) BH₃、THF、NaOH/H₂O₂、0 その後rt；(d) Dess - Martinペルヨージナン、CH₂Cl₂、一晚rt；(e) メチルトリフェニルホスホニウムブロミド、カリウムtert - ブトキシド、THF、室温；(f) TCDI、DMAP、CH₂Cl₂、40；(g) Ph₃SnH、AIBN、トルエン、110；(h) 炭酸カリウム、MeOH、一晚rt；(i) MeMgBr、THF、0。

30

40

50

【化 2 0 5】



10

(a) 3 M HCl、アセトン；(b) (エチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド、t-BuOK、THF、65；(e) メチルアクリレート、EtAlCl₂、DCM、rt；(f) 10% Pd/C、H₂、EtOAc；(g) MeMgBr、THF、0。

20

【0 4 9 3】

アッセイ方法

本発明の化合物は、文献に記載されている様々なインピトロおよびインピボアッセイを用いて評価され得る；それらの例を下記で説明する。

【0 4 9 4】

以下の実施例は、本明細書中に提供される化合物の生物学的活性、薬学的組成物および方法を例証するために提供されるが、いかなる様式でもそれらの範囲を限定するものとみなされるべきでない。

30

【0 4 9 5】

NMDA 調節活性アッセイ

本発明の化合物は、PaulらによってJ. Pharm. and Exp. Ther. 1994, 271, 677-682に記載されたアッセイを使用して、NMDA 調節活性について試験されるかまたは試験され得る。そのアッセイプロトコルを、下記に転載する。

【0 4 9 6】

(1) 細胞培養

19日齢のSprague-Dawleyラット胚由来の海馬ニューロンを、以前に記載されたように(Segal, J. Neurophysiol 50 1249-1264, 1983)、初代培養として維持する。簡潔には、海馬組織を切除し、機械的に破壊し、10%ウシ胎仔血清、10%ウマ血清および2 mM グルタミンが補充されたアール塩を含む改変イーグル培地(Sigma)が入った、ポリ-L-リジン(Sigma, St. Louis, MO)でコーティングされたガラス底の35 mm培養皿にその細胞懸濁液をプレーティングする。N₃血清サプリメント(Guthrieら、Brain Res. 420 313-323, 1987から改変したものは、ウシ血清アルブミン, 0.001%；トランスフェリン, 20 mg/リットル；インスリン, 10 mg/リットル；セレン, 60 nM；コルチコステロン, 40 μg/リットル；トリヨードチロニン, 20 μg/リットル；プロゲステロン, 40 nM；およびブトレスシン, 200 μMからなり

40

50

、これを上記培地に加える。細胞を、10%CO₂および90%空気を含む加湿雰囲気においてインキュベートする。プレティング後、ウシ胎仔血清を欠く培養液を7日ごとに加える。7～14日後に、培養中の細胞を使用する。

【0497】

(2) 細胞内Ca⁺⁺の計測

培養物を、以下を含む(単位はミリモル濃度の量)緩衝液で3回洗浄する: NaCl, 145; KCl, 2.5; HEPES, 10; CaCl₂, 1; およびグルコース, 10 (NaOHでpH7.4に調整され、スクロースで315～325mOsmの重量オスモル濃度に調整されたもの)。次いで、その培養物をフラ-2アセトキシメチルエステル2～5μMとともに30～45分間、37℃の暗所においてインキュベートする。インキュベーション時間の後、培養物を再度、緩衝液で3回洗浄し(washed)、エステルの完全な加水分解を可能にするために15mmにわたって静置させる。目的のニューロンを、およそ250μl/分の速度(37℃)において緩衝液で灌流する。灌流デバイスは、細胞からおよそ500μmに位置する共通の先端に排出される10本のチューブの水冷ジャケット付きアレイからなった。すべての溶液が、電圧感受性Na⁺電流を排除するための0.5μMテトロドトキシン、およびNMDAレセプター上のストリキニーネ非感受性グリシン部位を飽和させるための2～5μMグリシンを含んだ。

【0498】

Ca⁺⁺感受性指示薬フラ-2を用いるマイクロ分光蛍光分析法(microspectrofluorimetry)によって、[Ca⁺⁺]を計測する(Grodenら、Cell Calcium 12:279-287, 1991)。二波長照度測定システム(SPEX-DM3000 AR-CM, SPEX Industries, Edison, NJ)を備えたNikon倒立顕微鏡を用いてニューロンを照射する。

【0499】

フラ-2の励起は、340nmおよび380nmで生じ、放射光を510nmでモニターした。ニューロンは、位相差顕微鏡によって可視化され、それらの特徴的な形態によって容易に同定される。光電子増倍管に達する光を、目的の細胞によって放射される光に、ピンホールによって限定する。光子数を、後の解析のためにデジタル形式で保存する。較正は、Grynkiiewiczら(J. Biol. Chem. 280, 34440-34450, 1985)によって記載されたように行う。以下(単位はミリモル濃度の量): KCl, 130; NaCl, 17; HEPES, 10; グルコース, 10; CaCl₂, 2; およびイオノマイシン, 0.015を含む緩衝液(pH7.2, 37℃)に細胞を浸すことによって、Ca⁺⁺飽和時の蛍光比(R_{max})をインサイチュで測定する。いくつかの較正用緩衝液は、ミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共役するために10μMのシアニ化カルボニル-m-クロロフェニル-ヒドラゾンを含んだ。ゼロのCa⁺⁺での蛍光比(R_{min})を測定するために、3mM EGTAおよび80μM EGTAアセトキシメチルエステルをCaCl₂の代わりに用いるように緩衝液を改変する。285nmの見かけのK_d(Grodenら、1991)を[Ca⁺⁺]_iの計算に用いる。

【0500】

電気生理学アッセイ

本発明の化合物を、PetrovicらによってJ. Neuroscience 160(2009)616-628に記載されたような電気生理学アッセイにおいて試験するか、または試験され得る。そのアッセイプロトコルを下記に転載する。

【0501】

(1) 海馬培養

初代解離海馬培養物を生後1～2日齢のラットから調製する。動物を断頭し、海馬を切除する。トリプシン消化に続いて機械的解離を用いることにより、細胞懸濁液を調製する。単一細胞を、500,000細胞/cm²の密度で、ポリリジンがコーティングされた31mmまたは12mmのカバーガラス上にプレティングする。ニューロン培養物を、グルタミン(0.5mM)およびB27無血清サプリメント(Invitrogen)が

補充された Neurobasal TM - A (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 培地中で維持する。

【0502】

(2) HEK293細胞のトランスフェクションおよび維持

HEK293細胞 (American Type Culture Collection, ATTC No. CRL1573, Rockville, MD, USA) を、5% ウシ胎仔血清を含む Opti-MEM (登録商標) I (Invitrogen) 中、37°C において培養し、以前に記載されたような (Caisら、Neuroscience 151: 428-438, 2008) NR1-1a / NR2B / 緑色蛍光タンパク質 (GFP) プラスミドでトランスフェクトする。簡潔には、NR1、NR2 および GFP をコードする等量 (0.3 μg) の cDNA (pQBI25, Takara, Otsu, Shiga, Japan) を、0.9 μl の Matra-A 試薬 (IBA, Goettingen, Germany) と混合し、24 ウェルプレート上のコンフルエントな HEK293 細胞に加える。トリプシン処理後、それらの細胞を、20 mM MgCl₂、1 mM D, L-2-アミノ-5-ホスホノペンタン酸および 3 mM キヌレン酸が補充された 1% ウシ胎仔血清を含む Opti-MEM (登録商標) I に再懸濁し、ポリリジンがコーティングされた 30 mm のカバーガラス上にプレーティングする。NMDAR サブユニットをコードする以下の遺伝子を使用する: NR1-1a (GenBank アクセッション番号 U08261) (Hollmannら、Neuron 10: 943-954, 1993) および NR2B (GenBank アクセッション番号 M91562) (Monyerら、Science, 256: 1217-1221, 1992)。

10

20

【0503】

(3) 培養細胞からの記録および薬物適用

HEK293 のトランスフェクション終了の 24 ~ 48 時間後に実験を行う; 5 ~ 8 日間、培養して維持されたニューロンを使用する。80% ~ 90% のキャパシタンスおよび直列抵抗 (< 10 MΩ) 補償後、パッチクランプ増幅器でホールセル電圧固定記録を行う。アゴニスト誘導応答を、8 極ベッセルフィルター (Frequency Devices, Haverhill, MA, USA) を用いて 1 kHz で低域フィルタリングし、5 kHz でデジタルサンプリングし、pCLAMP ソフトウェアバージョン 9 (Axon Instruments) を使用して解析する。ハウケイ酸ガラスから引いたパッチピペット (3 ~ 4 MΩ) を、(単位は mM) 125 グルコン酸、15 CsCl、5 EGTA、10 HEPES、3 MgCl₂、0.5 CaCl₂ および 2 ATP-Mg 塩を含む Cs⁺ ベースの細胞内液 (Cs-ICS) (CsOH で 7.2 に pH を調整した) で満たす。細胞外液 (ECS) は、(単位は mM) 160 NaCl、2.5 KCl、10 HEPES、10 グルコース、0.2 EDTA および 0.7 CaCl₂ を含んだ (NaOH で 7.3 に pH を調整した)。いくつかの実験では、示されるとおり、CaCl₂ の濃度を 0.2 mM (EDTA なし) に低下させるか 2 mM に上昇させる。NMDAR コアゴニストであるグリシン (10 μM) が、コントロール溶液および試験溶液中に存在する。テトロドトキシン (0.5 μM) およびピククリンメトクロリド (10 μM) を、培養海馬ニューロンに対する実験において使用する。本発明の化合物の溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の調製したばかりの 20 mM ストックから作製する。同じ濃度の DMSO をすべての ECS 中で維持する。マイクロプロセッサ制御マルチバレル高速灌流システムを、約 10 ms という細胞周囲の溶液交換の時定数で使用することにより、試験溶液およびコントロール溶液を適用する (Vyklíckyら、J Physiol Lond 470: 575-600, 1990)。

30

40

【0504】

本発明の化合物を、本明細書中に記載される合成方法に従って調製し、当業者に公知の従来の方法を用いることによってそれらの純度を試験する。

【0505】

インピトロにおける NMDA 結合

50

化合物をスクリーニングすることにより、インピトロにおけるNMDA結合のモジュレーターとしてのそれらの可能性を判定することができる。これらのアッセイは、上で論じられた手順に従って行われるかまたは行われ得る。

【0506】

インピボ薬理学

体重が15～20gの雄のNSAマウスを、Harlan Sprague-Dawley (San Diego, CA) から入手する。到着したら、それらを、12時間(07:00～19:00 昼)の昼夜サイクルで、一定温度($23.0^{\circ} \pm 2.5$)の部屋の中の、滅菌された床敷材料が入った標準的なポリカーボネートケージ(1ケージあたり4匹)に収容する。食餌(Teklad LM 485)および水は、自由に入手可能である。マウスを実験前に最低4日間、順化させる。

10

【0507】

ワイヤ懸垂試験

ワイヤ懸垂試験では、詰め物をした表面の上(25cm)に水平に吊された金属ワイヤ(直径2mm)からなる特注の装置を使用した。マウスを尾の基部で保持し、前足をワイヤと接触させ、次いで、放す。合格としてスコア付けされるためには、動物は、5秒以内に両後足をワイヤと接触させる必要がある。結果を素量的に処理する。

【0508】

薬物代謝および薬物動態：HERGアッセイ

HERGカリウムチャネルを安定に発現するHEK293細胞を電気生理学的研究に使用する。HEK細胞におけるこのチャネルの安定したトランスフェクションのための方法は、他の箇所に見られ得る(Zhouら、Biophys. J. 74:230-41, 1998)。実験日の前に、細胞を培養フラスコから収集し、カバーガラス上の10%ウシ胎仔血清(FCS)を含む標準的な最小必須培地(MEM)にプレーティングする。プレーティングされた細胞を、95%O₂/5%CO₂の雰囲気中で維持された37℃の培養器内で保管する。収集の15～28時後に細胞を調べる。

20

【0509】

ホールセルモードの標準的なパッチクランプ法を用いてHERG電流を調べる。実験中、以下の組成(mM)の標準的な外液で細胞を灌流する：NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; グルコース, 10; HEPES, 5; NaOHでpH 7.4。パッチクランプ増幅器およびパッチピペットを使用してホールセル記録を行い、そのパッチピペットは、以下の組成(mM)の標準的な内液で充填されたとき、1～3MΩの抵抗を有する：KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1.0; HEPES, 10; EGTA, 5, KOHでpH 7.2。15MΩより低いアクセス抵抗および>1GΩのシール抵抗を有する細胞だけを、さらなる実験に許容する。直列抵抗補償を最大80%まで適用した。リークサブトラクションを行わない。しかしながら、許容され得るアクセス抵抗は、記録される電流の大きさ、および安全に使用され得る直列抵抗補償レベルに依存した。

30

【0510】

ホールセル配置が達成され、ピペット溶液での細胞透析に十分な時間(>5分)が経過した後、標準的な電圧プロトコルを細胞に適用して膜電流を誘発する。この電圧プロトコルは、以下のとおりである。膜を1000ミリ秒間、-80mVの保持電位から+40mVに脱分極させる。この後、保持電圧へと戻る降下電圧ランプ(descending voltage ramp)(速度0.5mVミリ秒⁻¹)が続いた。この電圧プロトコルを、この実験全体を通して4秒ごとに継続的に細胞に適用する(0.25Hz)。このランプ中に約-40mVを誘発するピーク電流の振幅を計測する。安定した誘発電流応答が外液において得られたら、ビヒクル(標準的な外液中、0.5%DMSO)を蠕動ポンプ(peristaltic pump)によって10～20分間適用する。ビヒクルコントロール条件において誘発電流応答の振幅の変化が最小であるという条件で、0.3、1、3または10mMのいずれかの試験化合物を10分間適用する。この10分の時間は、

40

50

供給溶液がポンプを介してチューブを通して溶液レザーバから記録チャンバーを通過する時間を含んだ。化合物溶液への細胞の曝露時間は、チャンバーウェル内の薬物濃度が、試みている濃度に達した後、5分より長かった。その後、可逆性を評価するための10～20分間の洗浄時間がある。最後に、細胞を、高用量の、特異的なIKr遮断剤であるドフェチリド(5mM)に曝露することにより、非感受性内因性電流を評価する。

【0511】

すべての実験を室温(23±1)において行う。誘発膜電流を、コンピュータにおいてオンラインで記録し、パッチクランプ増幅器および特定のデータ解析ソフトウェアを使用して、500～1kHz(Bessel-3dB)でフィルタリングし、1～2kHzでサンプリングした。約-40mVで発生するピーク電流振幅を、コンピュータにおいてオフラインで計測する。

10

【0512】

ビヒクルコントロール条件下および薬物存在下における10個の振幅値の算術平均を計算する。各実験におけるINの減少パーセントを、以下の式を用いて、正規化された電流値によって得た： $IN = (1 - ID / IC) \times 100$ (式中、IDは、薬物存在下での平均電流値であり、ICは、コントロール条件下での平均電流値である)。別個の実験を、各薬物濃度に対してまたは時間をマッチさせたコントロールに対して行い、各実験における算術平均をその研究の結果として定義する。

【0513】

薬物代謝および薬物動態：ヒト肝ミクロソーム(HLM)における半減期

20

試験化合物(1μM)を、100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中の、3.3mM MgCl₂および0.78mg/mL HLM(HL101)とともに、96深ウェルプレートにおいて37でインキュベートする。反応混合物を、非P450群とP450群の2群に分ける。NADPHを、P450群の反応混合物にだけ加える。P450群のサンプルのアリコートを、0、10、30および60分の時点において回収し、ここで、0分の時点は、NADPHをP450群の反応混合物に加えた時間を示唆した。非P450群のサンプルのアリコートは、-10および65分の時点において回収する。回収されたアリコートを、内標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿タンパク質を、遠心機でスピンドウンさせる(2000rpm、15分)。上清中の化合物濃度を、LC/MS/MSシステムによって計測する。化合物/内標準のピーク面積比の自然対数を時間に対してプロットすることによって、半減期値を得る。それらの点を通る最良適合の線の傾きから、代謝速度(k)が得られ、以下の方程式を用いて、それを半減期値に変換する：半減期 = $\ln 2 / k$ 。

30

【0514】

実施例37.NMDA増強データ

ホールセルパッチクランプ法を用いることにより、HEK細胞において発現されるNMDAレセプター(GRIN1/GRIN2Aサブユニット)に対する化合物(0.1mMおよび1.0mM)の効果を調査した。NMDAレセプターを発現する安定にトランスフェクトされた細胞からのNMDA/グリシンピーク電流および定常状態電流を記録し、これらの電流に対する試験品の調節効果を調査した。

40

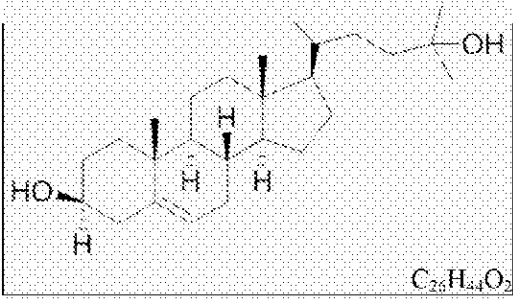
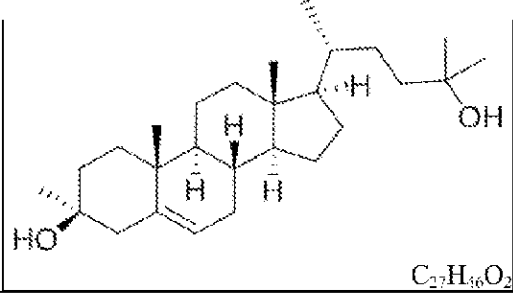
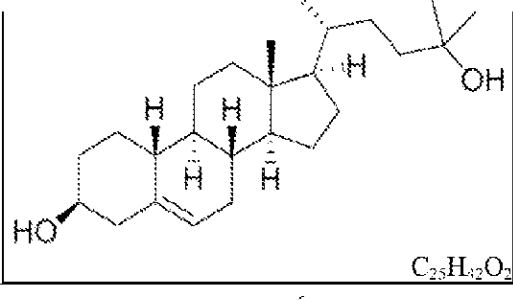
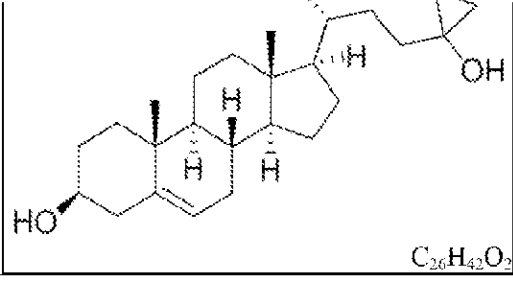
【0515】

細胞をヒトGRIN1(バリエーションNR1-3)で安定的にトランスフェクトした(Lipofectamine(商標))。これらの細胞を、GRIN2A cDNAおよびCD8(pLeu)アンチジェン cDNAで一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの約24～72時間後、1μlのDynabeads M-45 CD8を加えることにより、首尾よくトランスフェクトされた細胞を同定した(Jurmanら、Biotechniques(1994)17:876-881)。細胞を50～80%コンフルエンスまで継代した。PatchMasterソフトウェアを使用してHEKAEPC-10増幅器でホールセル電流を計測した。記録用の細胞培養皿を顕微鏡のディッシュホルダーに置き、浴液で継続的に灌流した(1ml/分)。ピペット溶液を含む、細

50

胞に適用されたすべての溶液を、室温で維持した（ $19 \sim 30$ ）。パッチ電極とトランスフェクトされた個々のHEK293細胞との間のギガオームシールの形成後（ピペット抵抗範囲： $2.5 \text{ MW} \sim 6.0 \text{ MW}$ ；シール抵抗範囲： $> 1 \text{ GW}$ ）、ピペット先端を横断する細胞膜を破断して、細胞内部への電気的アクセスを確実にした（ホールセルパッチ配置）。安定したシールを確立することができたら、パッチクランプされた細胞への $30 \mu\text{M}$ NMDA（および $5.0 \mu\text{M}$ グリシン）の5秒間の適用（2回適用）におけるNMDAの内向き電流を計測した。それらの細胞を -80 mV の保持電位で電圧固定した。

【表1-1】

構造	NMDA 1a2A (%) 増強 $0.1 \mu\text{M}$	NMDA 1a2A (%) 増強 $1 \mu\text{M}$
 $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2$ 化合物 1 (Org-1)	55	197
 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$	128	348
 $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2$	28	66
 $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$	74	171

10

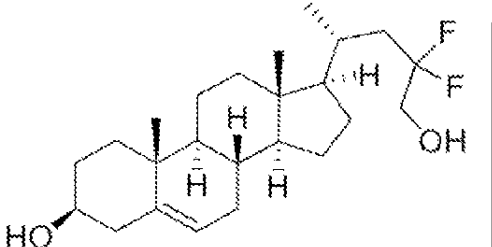
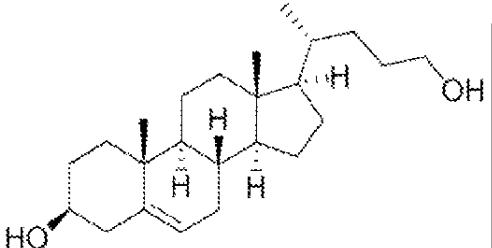
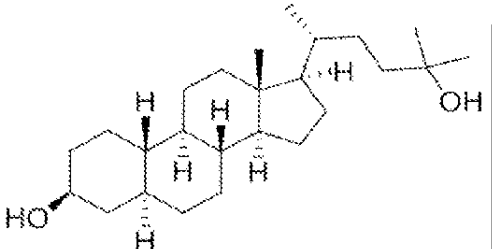
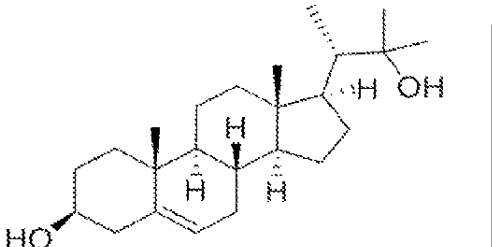
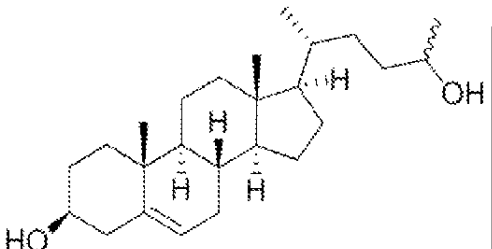
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 $C_{24}H_{38}F_2O_2$	31	95
 $C_{24}H_{30}O_2$	39	127
 $C_{25}H_{34}O_2$	19	44
 $C_{24}H_{30}O_2$	4	24
 $C_{25}H_{32}O_2$	42	98

10

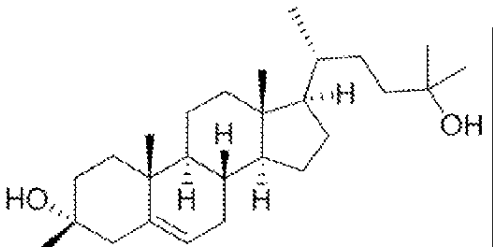
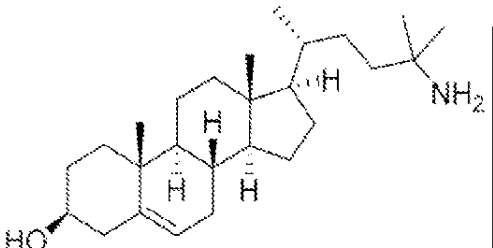
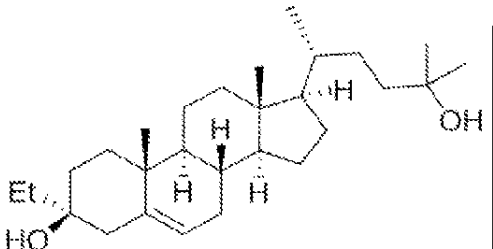
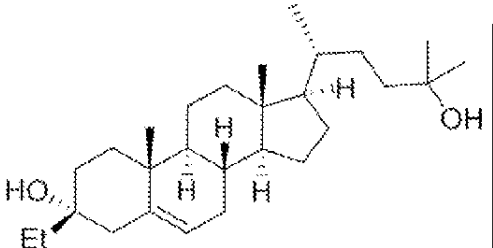
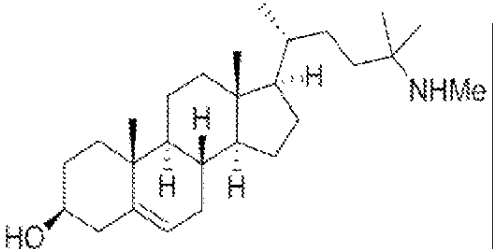
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 $C_{27}H_{46}O_2$	13	60
 $C_{26}H_{45}NO$	-8	-19
 $C_{28}H_{48}O_2$	181	286
 $C_{28}H_{48}O_2$	23	139
 $C_{27}H_{47}NO$	25	19

10

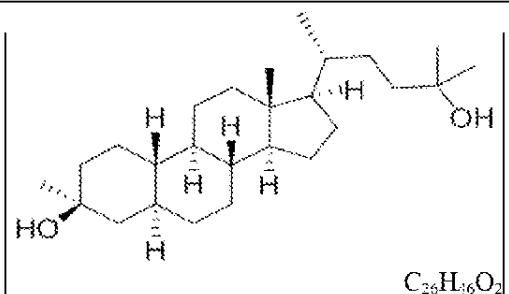
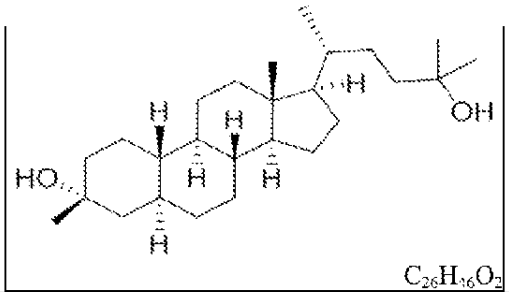
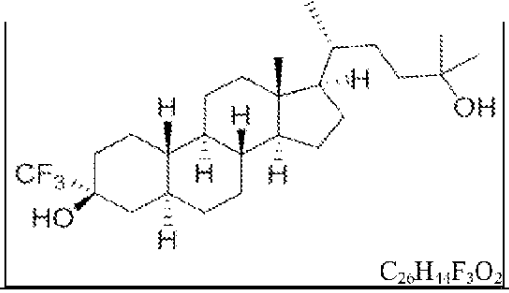
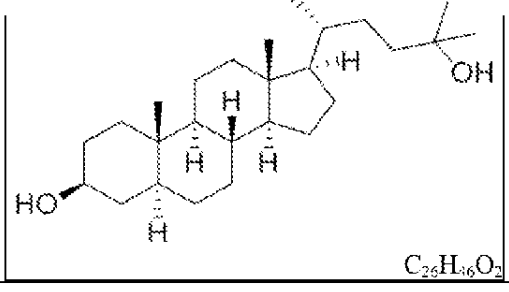
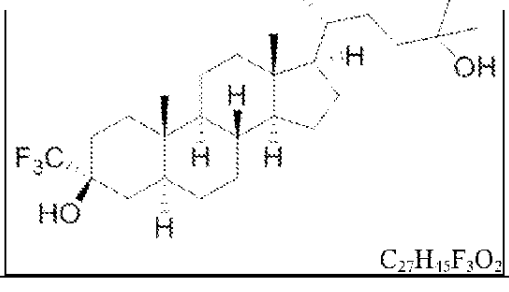
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> $C_{26}H_{46}O_2$	25	114
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> $C_{26}H_{46}O_2$	21	52
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> $C_{26}H_{41}F_3O_2$	14	85
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> $C_{26}H_{46}O_2$	18	85
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> $C_{27}H_{45}F_3O_2$	59	172

10

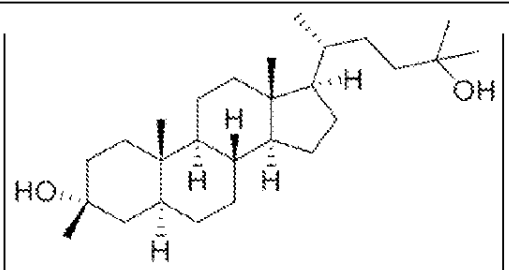
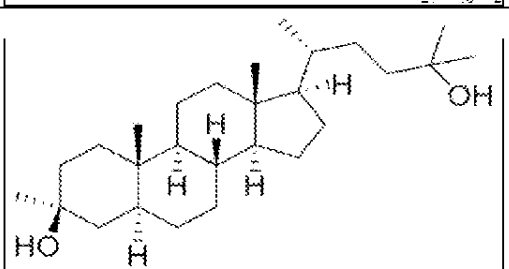
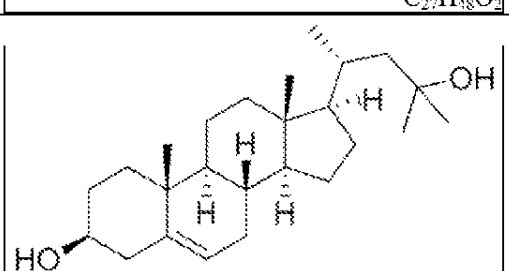
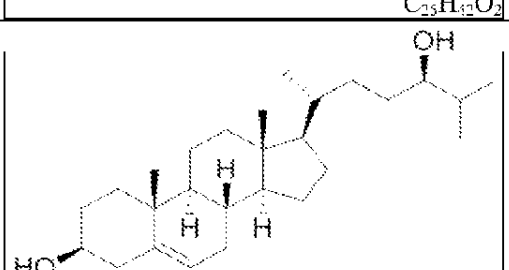
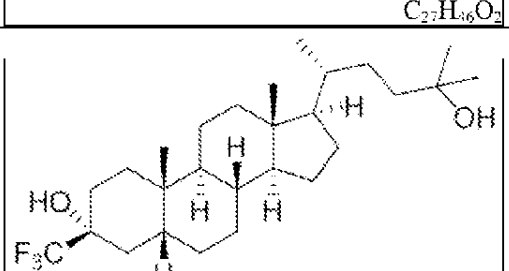
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 $C_{27}H_{48}O_2$	19	30
 $C_{27}H_{48}O_2$	87, 70	278, 238
 $C_{25}H_{42}O_2$	-5	27
 $C_{27}H_{46}O_2$	82	137
 $C_{27}H_{45}F_3O_2$	9	18

10

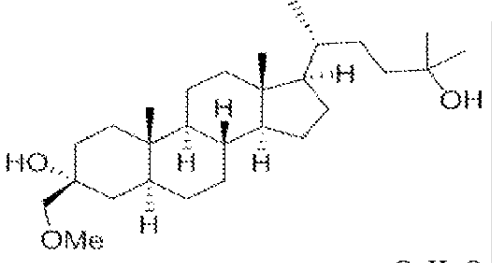
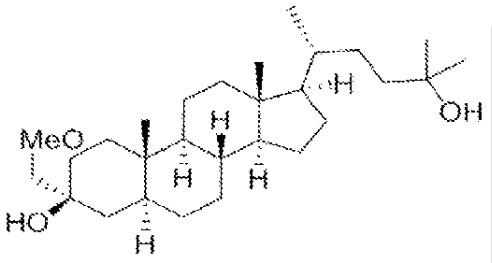
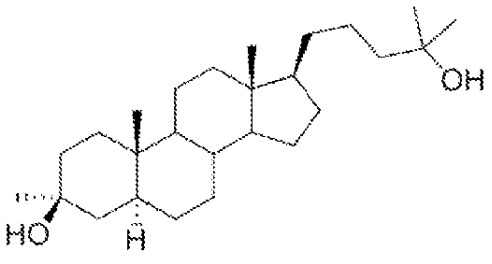
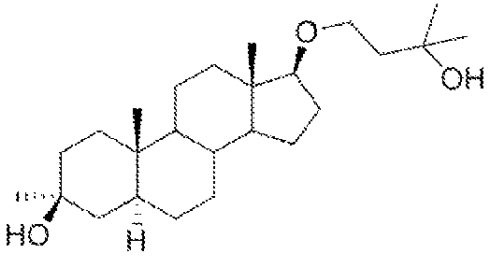
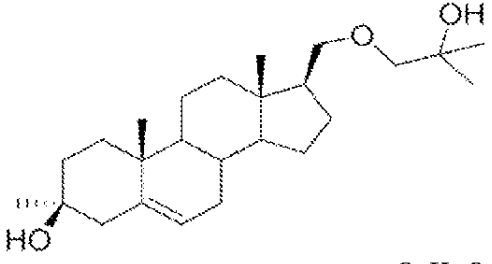
20

30

40

50

【表 1 - 6】

 $C_{28}H_{50}O_3$	8	25
 $C_{28}H_{50}O_3$	14	110
 $C_{26}H_{46}O_2$	17	105
 $C_{25}H_{44}O_3$	6	27
 $C_{25}H_{42}O_3$	-5	-14

【 0 5 1 6 】

他の実施形態

請求項において、冠詞（例えば「a」、「an」および「the」）は、それとは反対のことが示されないかまたは別途文脈から明らかでない限り、1つまたは1つより多いことを意味することがある。ある群の1つまたはそれを超えるメンバー間に「または」を含む請求項または記載は、それとは反対のことが示されないかまたは別途文脈から明らかでない限り、1つ、1つより多い、またはすべての群メンバーが、所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、所与の生成物もしくはプロセスにおいて用いられるか、または所与の生成物もしくはプロセスに別途関連していることが満たされるとみなされる。本発明は

10

20

30

40

50

、その群の正確に1つのメンバーが、所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、所与の生成物もしくはプロセスにおいて用いられるか、または所与の生成物もしくはプロセスに別途関連している実施形態を含む。本発明は、1つより多いまたはすべての群メンバーが所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、所与の生成物もしくはプロセスにおいて用いられるか、または所与の生成物もしくはプロセスに別途関連している実施形態を含む。

【0517】

さらに、本発明は、列挙される請求項のうちの1項またはそれを超える請求項からの1つまたはそれを超える限定、エレメント、節および記述用語が別の請求項に導入されるすべてのバリエーション、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つまたはそれを超える限定を含むように改変され得る。エレメントが、例えば、マーカッシュ群形式で、リストとして提示されている場合、それらのエレメントの各部分群も開示され、任意のエレメントをその群から除去することができる。一般に、本発明または本発明の態様は、特定のエレメントおよび/または特徴を含むと言及される場合、本発明または本発明の態様のある特定の実施形態が、そのようなエレメントおよび/または特徴からなるか、またはそれらから本質的になると理解されるべきである。単純にするために、それらの実施形態は、本明細書中に具体的にそのとおりの言葉で示されていない。用語「含む (comprising)」および「含む (containing)」は、オープンであると意図されており、追加のエレメントまたは工程を含めることを許容することにも注意される。範囲が与えられている場合、終点を含む。さらに、別途示されないか、または文脈および当業者の理解から別途明らかでない限り、範囲として表現されている値は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、本発明の異なる実施形態において述べられた範囲内の任意の具体的な値または部分範囲をその範囲の下限の単位の10分の1まで想定することができる。

【0518】

本願は、様々な発行特許、公開特許出願、学術論文および他の刊行物に言及しており、これらのすべてが参照により本明細書中に援用される。援用される任意の参考文献と本明細書との間に矛盾がある場合、本明細書が支配するものとする。さらに、従来技術に入る本発明の任意の特定の実施形態は、請求項のいずれか1つまたはそれを超える請求項から明確に除外してよい。そのような実施形態は、当業者に公知であるとみなされるので、その除外が本明細書に明確に示されていない場合でもそれらを除外してよい。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関係していてもしていなくても、何らかの理由で任意の請求項から除外されることがある。

【0519】

当業者は、単なる日常的な実験法を用いて、本明細書中に記載される具体的な実施形態に対する多くの等価物を認識し得るかまたは突き止めることができるだろう。本明細書中に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、むしろ添付の請求項に示されるとおりである。当業者は、以下の請求項において定義されるような本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に様々な変更および改変が行われ得ることを認識するだろう。

10

20

30

40

フロントページの続き

- 弁護士 山本 健策
- (72)発明者 キラン レディ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215
- (72)発明者 ジェイムズ ドハーティ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730, ベッドフォード, フォスター ロード 7
- 合議体
- 審判長 富永 みどり
- 審判官 齋藤 恵
- 審判官 岡山 太一郎
- (56)参考文献 特表2005-508368(JP,A)
BMC Neurol. (2011) vol.11, 121
Neurosci. Lett. (2009) vol.462, issue 1, p. 89-93
Neuroreport (2000) vol.11, no.9, p.1959-1962
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C12Q 1/00-3/00
PubMed
BIOSIS/MEDLINE(STN)
JSTPlus(JDreamIII)