

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538727

(P2017-538727A)

(43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12 C S P	4 C O 6 3
<b>C07D 405/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/14	4 C O 8 4
<b>A61K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025	4 C O 8 6
<b>A61K 31/397 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/397	
<b>A61K 31/404 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/404	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 194 頁) 最終頁に続く

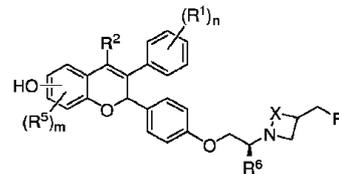
(21) 出願番号 特願2017-532751 (P2017-532751)  
 (86) (22) 出願日 平成27年12月17日 (2015.12.17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月9日 (2017.8.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/080120  
 (87) 国際公開番号 W02016/097073  
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日 (2016.6.23)  
 (31) 優先権主張番号 62/093, 923  
 (32) 優先日 平成26年12月18日 (2014.12.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 306021192  
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハーー 4070バーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラッセ 124番  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人  
 (72) 発明者 ゴヴェク, スティーヴン ピー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921  
 30, サンディエゴ, エル カミノ  
 リアル 12780, スイート 302  
 (72) 発明者 カフラマン, メメット  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921  
 30, サンディエゴ, エル カミノ  
 リアル 12780, スイート 302  
 最終頁に続く

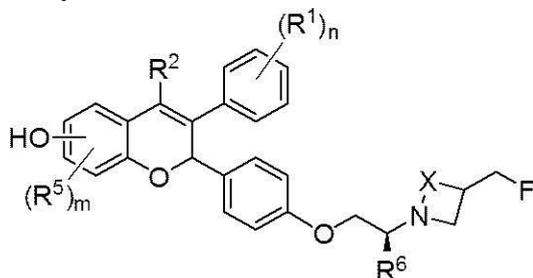
(54) 【発明の名称】 癌の治療に有用な2, 3-ジフェニルクロメンの誘導体

(57) 【要約】

本明細書に記載されているのは、式Iのエストロゲン受容体モジュレーターである化合物、及びその立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容される塩であり、本明細書に記載されている置換基及び構造的な特色を有する。記載されているのはまた、本明細書に記載されている化合物が含まれる薬学的組成物及び医薬、並びにエストロゲン受容体媒介性又は依存性である疾患又は状態を治療するためにこうしたエストロゲン受容体モジュレーターを単独でも他の化合物と組み合わせても使用する方法である。



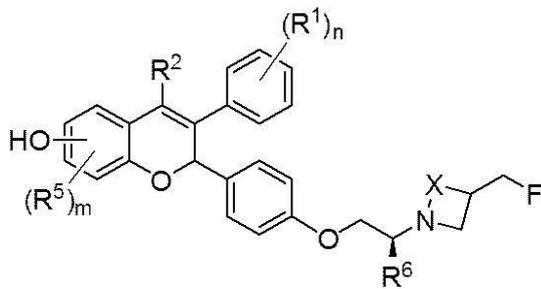
(I)



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :



10

式 (I)

から選択される化合物、  
及びその立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容される塩  
(式中、

X は、 $-CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2-$  であり、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立し  
て選択される、又は 2 つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C$  20  
 $_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され

、  
各  $R^5$  は、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フル  
オロアルキルであり、

$R^6$  は、H 又は  $CH_3$  であり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
され、

30

m は、0、1 又は 2 であり、

n は、0、1、2 又は 3 である)。

## 【請求項 2】

各  $R^1$  が、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$   
 $OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH$   
 $_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH SO_2CH$   
 $_3$  及び  $-SO_2NH_2$  からなる群から独立して選択され、

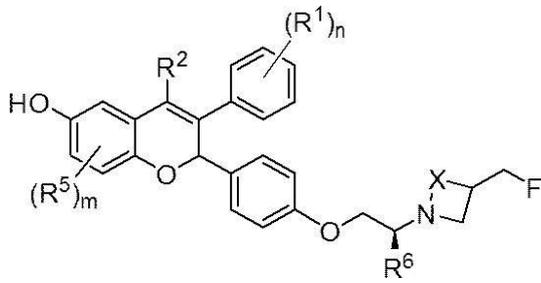
$R^2$  が、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2C$  40  
 $H_3$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

$R^5$  が、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$  又は  $-CF_3$  である、

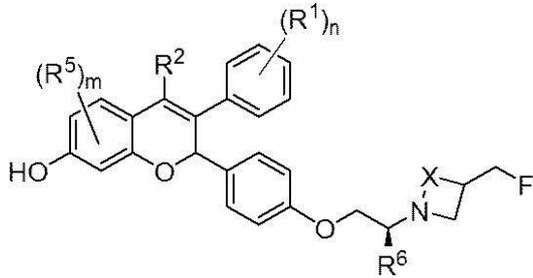
請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

構造：



及び



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$n$  が 1 である、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

$R^1$  が F、Cl、-CN 又は -OH である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^2$  が -CH<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^6$  が H 又は -CH<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

$m$  が 0 又は 1 であり、 $R^5$  が F、Cl、-CN 又は -CH<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が -CH<sub>2</sub>- である、請求項 1 に記載の化合物。

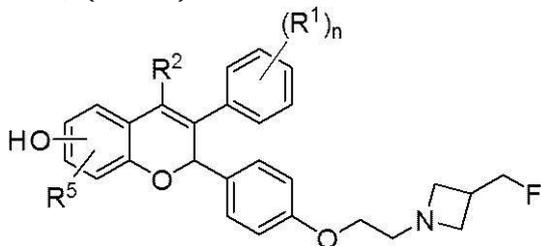
30

【請求項 10】

X が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (Ia) :



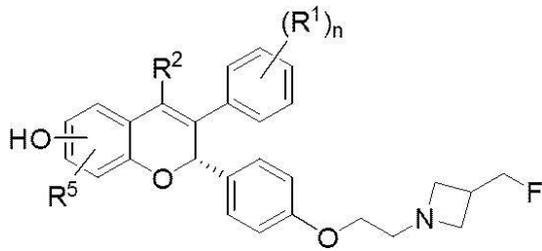
40

(Ia)

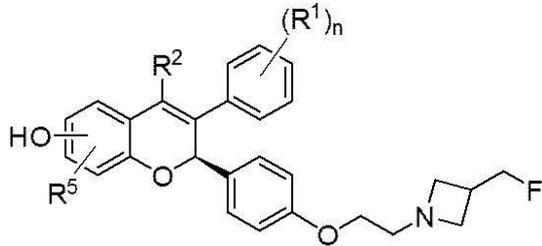
を有する、請求項 1 に記載の化合物

【請求項 12】

式 (Ib) 又は式 (Ic) :



(1b)

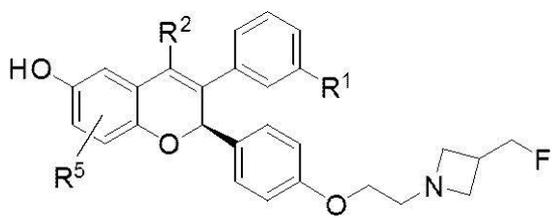
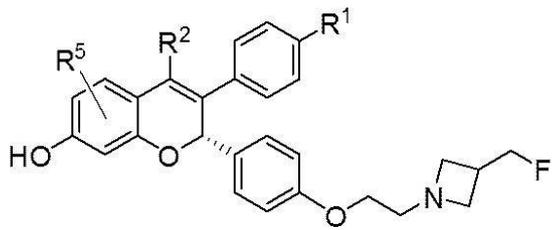
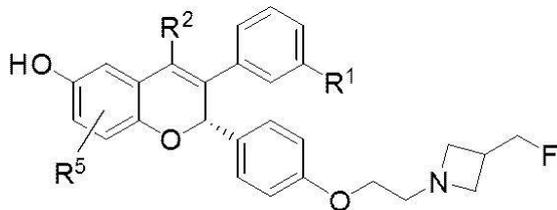


(1c)

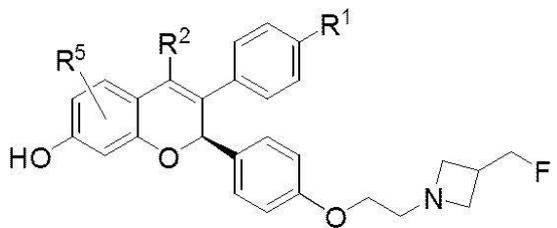
を有する、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

構造：



及び



から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R<sup>1</sup> が F 又は -OH である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

表 1 a から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

10

20

30

40

50

表 1 b から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤又は賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物を、薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤又は賦形剤と組み合わせることを含む、薬学的組成物を作製するための方法。

【請求項 19】

E R 関連の疾患又は状態を有する患者に、請求項 17 に記載の薬学的組成物の治療的有効量を投与することを含む、患者における E R 関連の疾患又は障害を治療する方法。

10

【請求項 20】

E R 関連の疾患又は障害が、乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌及び子宮癌から選択される癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

癌が乳癌である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

抗炎症薬、免疫調節剤、化学療法剤、アポトーシス - エンハンサー、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、肝臓疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス薬、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、及び免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 23】

a) 請求項 17 に記載の薬学的組成物、及び

b) 使用説明書

を含む、エストロゲン受容体によって媒介される状態を治療するためのキット。

【請求項 24】

治療的活性物質としての使用のための、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 25】

E R 関連の疾患又は障害の治療における使用のための、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 26】

E R 関連の疾患又は障害の治療のための、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 27】

E R 関連の疾患又は障害の治療において有用な医薬の調製のための、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 28】

前文に記載されている通りの本発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願とのクロスリファレンス

37 CFR § 1.53 (b) 下で出願されたこの非仮出願は、2014年12月18日に米国仮出願番号 62/093923 の 35 USC § 119 (e) 下の利益を主張し、全内容が出典明示により援用される。

【0002】

本明細書に記載されているのは、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝物、プロドラッグを含めた化合物、こうした化合物を作製する方法、こうした化合物を含む薬学的組成物、及びエストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性である疾患又は状態を治療、予防又は診断するためにこうした化合物を使用する方法

50

である。

【背景技術】

【0003】

エストロゲン受容体(「ER」)は、内因性エストロゲンとの相互作用を介して様々な生物学的効果の誘発を媒介するリガンド活性化転写制御タンパク質である。内因性エストロゲンとしては、17(ベータ)-エストラジオール及びエストロンが挙げられる。ERは、2つのアイソフォーム、ER-及びER-を有することが見出されている。エストロゲン及びエストロゲン受容体は、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、肺癌、並びに他の疾患又は状態などのいくつかの疾患又は状態に関与している。一連の転移性疾患及び獲得抵抗性において活性を有する新たなER-標的剤の必要がある。

10

【発明の概要】

【0004】

一態様において、本明細書において示されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)及び(IV)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり、これらは、エストロゲン受容体を用いてエストロゲンの効果を減弱する及び/又はエストロゲン受容体の濃度を低下させ、そのため、エストロゲン及び/又はエストロゲン受容体の作用が疾患若しくは状態の病因若しくは病理学に関与する又は疾患若しくは状態の少なくとも1つの症状に寄与するとともにエストロゲン及び/若しくはエストロゲン受容体のこうした作用が望ましくない疾患又は状態の治療又は予防のための薬剤として有用である。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダー化合物である。

20

【0005】

一態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、以下に限定されないが、癌(例えば骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌及び肺癌)と関連するER-機能不全を含めたER関連疾患又は状態の治療に有用である。

【0006】

一態様において、本明細書に記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)及び(IV)の化合物、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝物及びプロドラッグである。本明細書に記載されている化合物は、エストロゲン受容体モジュレーターである。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニスト並びにエストロゲン受容体ディグレーダーである。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物は、最小又は全くないエストロゲン受容体アゴニスト活性を呈する。一部の実施態様において、癌を治療する状況において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物は、完全な若しくはより長く続く腫瘍縮小、治療に対する耐性の発生率若しくは発達速度の低下及び/又は腫瘍侵襲性における低減によって特徴を明らかにされる治療活性の改善を提供することができる。

30

40

【0007】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、エストロゲン受容体に対して高い特異性を有し、望ましい組織選択的薬理活性を有する。望ましい組織選択的薬理活性としては、以下に限定されないが、乳房細胞におけるERアンタゴニスト活性及び子宮細胞における全くないERアゴニスト活性が挙げられる。一部の実施態様において、

50

本明細書に開示されている化合物は、ごくわずかな又は最小のエストロゲン受容体アゴニスト活性とともに完全エストロゲン受容体アンタゴニスト活性を呈するエストロゲン受容体ディグレーダーである。

【0008】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、最小又は無視できるエストロゲン受容体アゴニスト活性を有する。

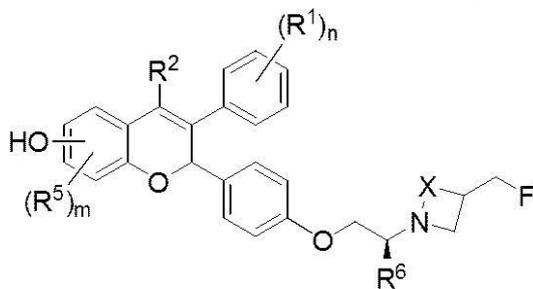
【0009】

一部の実施態様において、本明細書において示されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物の活性代謝物、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される塩又はプロドラッグから選択される化合物である。

10

【0010】

一態様において、本明細書に記載されているのは、式(I)：



20

式(I)

(式中、

Xは、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ であり、

各 $R^1$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル- $OH$ 、 $C_1-C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$ 及び $-SO_2NHR^7$ から独立して選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2-C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成し、

30

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-OC_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ フルオロアルキル又は $C_3-C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1-C_4$ アルキル及び $C_1-C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

各 $R^4$ は、 $C_1-C_4$ アルキル及び $C_1-C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

各 $R^5$ は、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1-C_4$ アルキル又は $C_1-C_4$ フルオロアルキルであり、

$R^6$ は、H又は $CH_3$ であり、

40

各 $R^7$ は、H、 $C_1-C_4$ アルキル及び $C_1-C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

mは、0、1又は2であり、

nは、0、1、2又は3である)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0011】

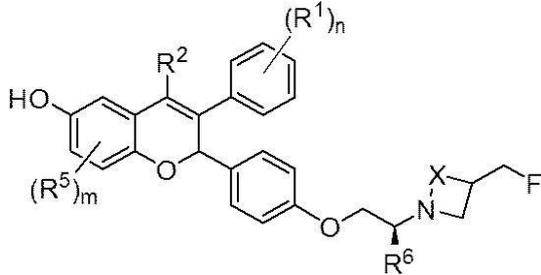
一部の実施態様において、各 $R^1$ は、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH-SO_2CH_3$ 及び $-SO_2NH_2$ からなる群から独立して選択され、各R

50

<sup>2</sup> は、H、F、Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、シクロプロピル又はシクロブチルからなる群から独立して選択され、各 R<sup>5</sup> は、独立して、H、F、Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>又は -CF<sub>3</sub>である。

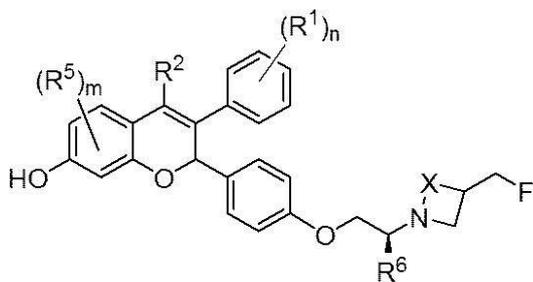
【0012】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：



10

又は



20

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0013】

一部の実施態様において、nは1である。一部の実施態様において、nは1であり、R<sup>1</sup>はFである。一部の実施態様において、nは1であり、R<sup>1</sup>は-OHである。

【0014】

一部の実施態様において、nは2である。一部の実施態様において、nは2であり、各 R<sup>1</sup>は独立してF又はClである。一部の実施態様において、nは2であり、各 R<sup>1</sup>は独立してF又は-CNである。一部の実施態様において、nは2であり、各 R<sup>1</sup>はFである。

30

【0015】

一部の実施態様において、nは3である。

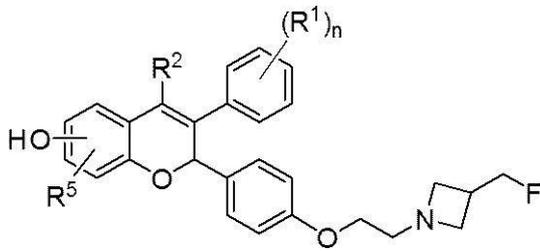
【0016】

一部の実施態様において、R<sup>2</sup>はHである。一部の実施態様において、R<sup>2</sup>は-CH<sub>3</sub>である。一部の実施態様において、R<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。一部の実施態様において、R<sup>6</sup>はHである。一部の実施態様において、R<sup>6</sup>は-CH<sub>3</sub>である。一部の実施態様において、mは1である。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>はHである。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>はFである。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>はClである。一部の実施態様において、Xは-CH<sub>2</sub>-である。一部の実施態様において、Xは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

40

【0017】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ia)：



式(1a)

(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 10 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $C_2 - C_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され  
 20

$R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$  又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

各  $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

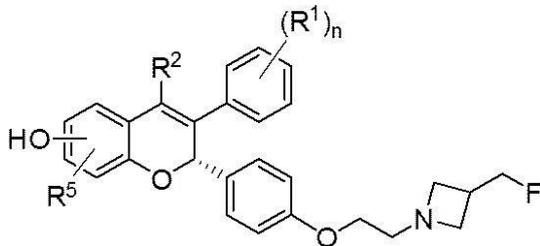
$n$  は、0、1、2 又は3である)

の構造、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0018】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ib)：



式(1b)

(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 40 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $C_2 - C_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され  
 50

$R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$  又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

各  $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択

され、

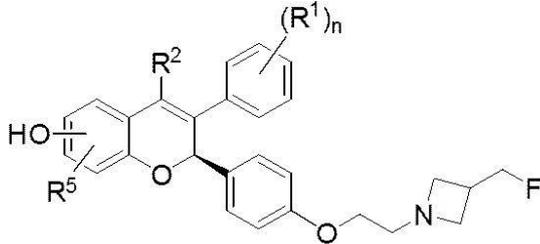
n は、0、1、2 又は 3 である )

の構造、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0019】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (Ic) :



式 (Ic)

(式中、

各 R<sup>1</sup> は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 及び -SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup> から独立して選択される、又は 2 つの R<sup>1</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル又は C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各 R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

各 R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、-CN 又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

各 R<sup>7</sup> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及び C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

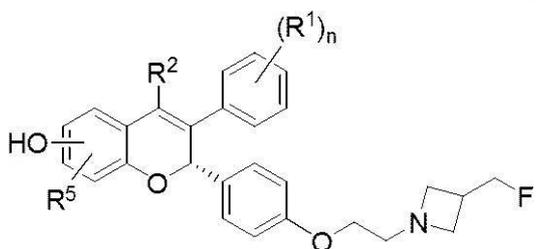
n は、0、1、2 又は 3 である )

の構造、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0020】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IV) :



式 (IV)

(式中、

各 R<sup>1</sup> は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 及び -SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup> から独立して選択される、又は 2 つの R<sup>1</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル又は C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

10

20

30

40

50

各  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

$R^5$  は、ハロゲン、 $-CN$  又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

$n$  は、0、1、2 又は 3 である )

の構造、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

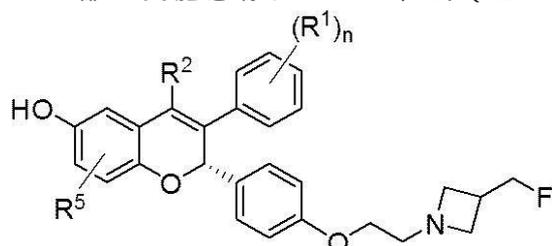
10

【0021】

一部の実施態様において、各  $R^1$  は、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$  及び  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される。

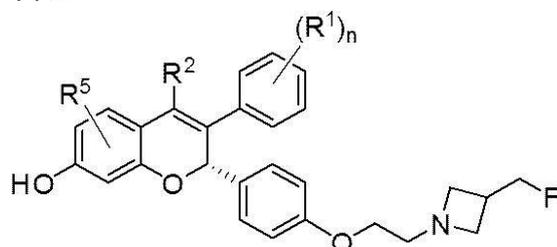
【0022】

一部の実施態様において、式 (IV) の化合物は、以下の構造：



20

又は



30

の1つ、

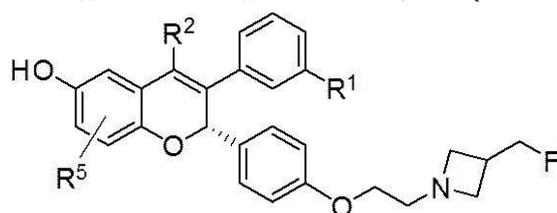
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0023】

一部の実施態様において、 $n$  は 1 である。

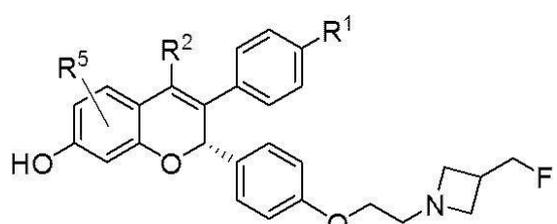
【0024】

一部の実施態様において、式 (IV) の化合物は、以下の構造：



40

又は



の1つ、

50

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0025】

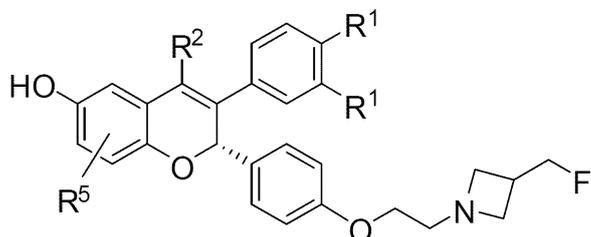
一部の実施態様において、 $R^1$  は F である。一部の実施態様において、 $R^1$  は -OH である。

【0026】

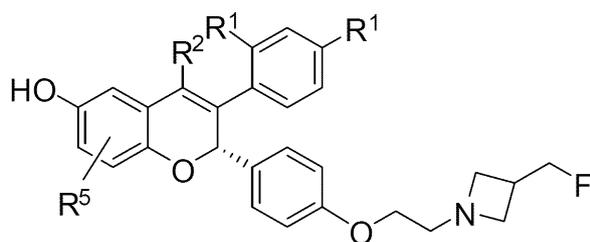
一部の実施態様において、 $n$  は 2 である。

【0027】

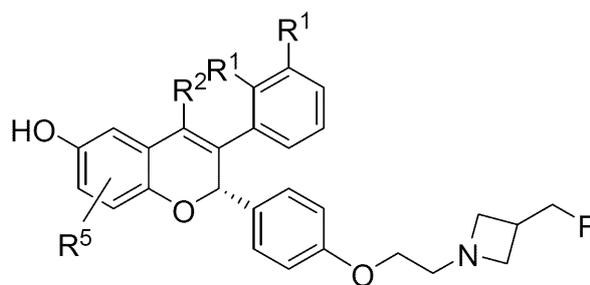
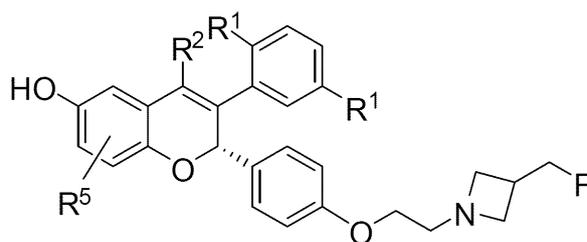
一部の実施態様において、式 (IV) の化合物は、以下の構造：



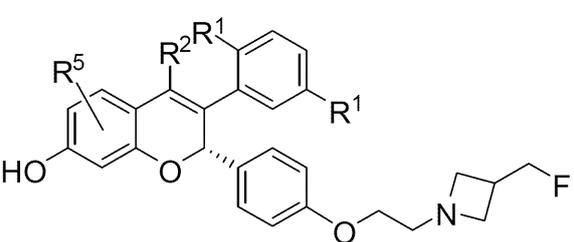
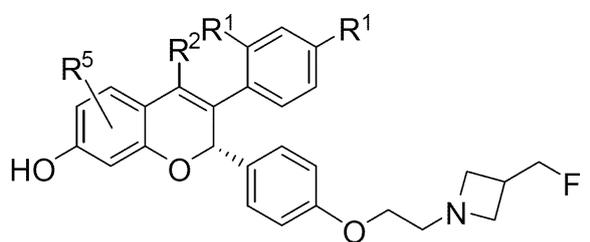
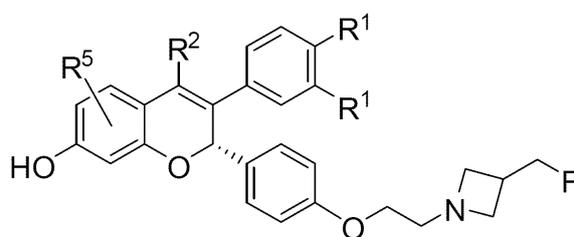
10



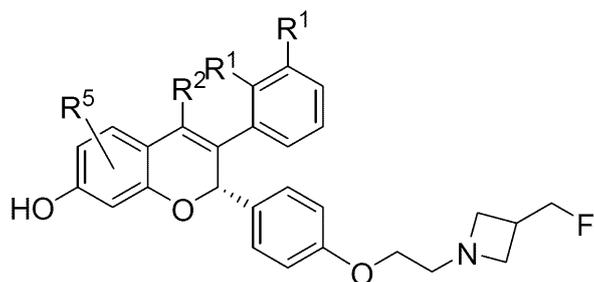
20



30



又は



40

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

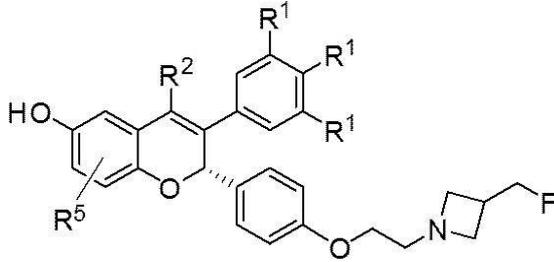
50

【0028】

一部の実施態様において、 $n$ は3である。

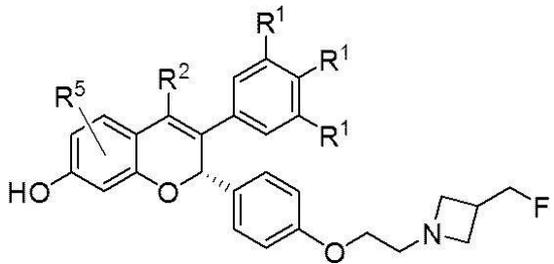
【0029】

一部の実施態様において、式(IV)の化合物は、以下の構造：



10

又は



20

の1つ、

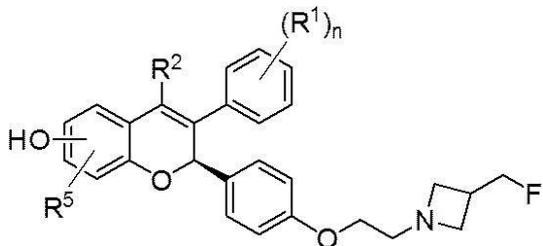
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0030】

一部の実施態様において、 $R^5$ はFである。一部の実施態様において、 $R^5$ はClである。一部の実施態様において、 $R^5$ は $-CH_3$ である。一部の実施態様において、 $R^5$ は $-CN$ である。一部の実施態様において、 $R^2$ は $-CH_3$ である。

【0031】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(III)：



30

式(III)

(式中、

各 $R^1$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$ 及び $-SO_2NHR^7$ から独立して選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

各 $R^4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$R^5$ は、ハロゲン、 $-CN$ 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり、

各 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

50

n は、0、1、2 又は 3 である )

の構造、

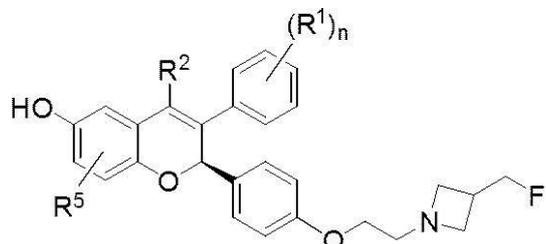
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0032】

一部の実施態様において、各  $R^1$  は、F、Cl、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OCH<sub>3</sub> 及び -OCF<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される。

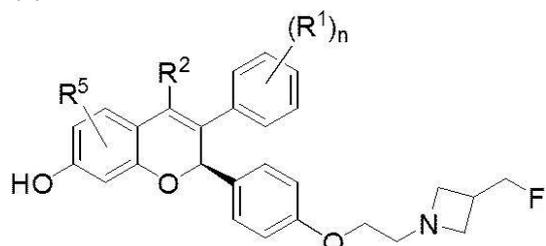
【0033】

一部の実施態様において、式 (III) の化合物は、以下の構造：



10

又は



20

の 1 つ、

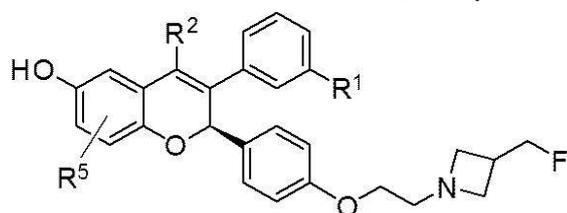
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0034】

一部の実施態様において、n は 1 である。

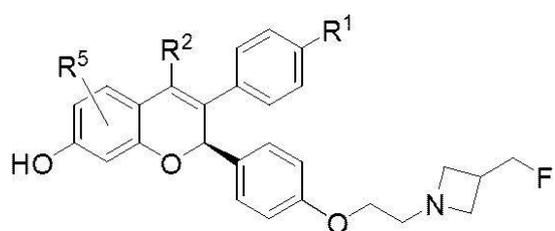
【0035】

一部の実施態様において、式 (III) の化合物は、以下の構造：



30

又は



40

の 1 つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0036】

一部の実施態様において、 $R^1$  は F である。一部の実施態様において、 $R^1$  は -OH である。

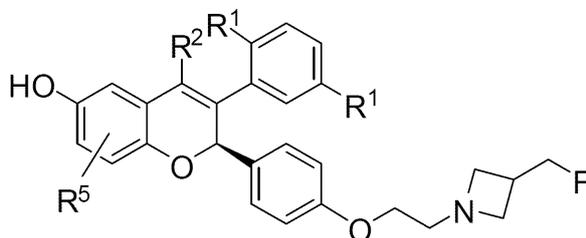
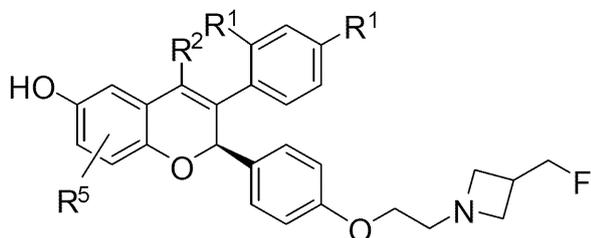
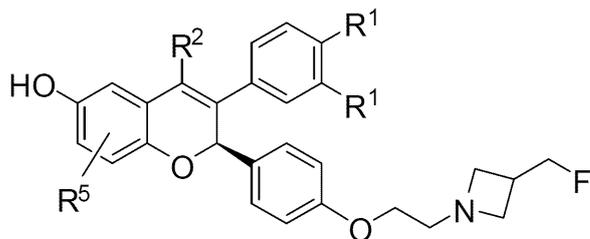
【0037】

一部の実施態様において、n は 2 である。

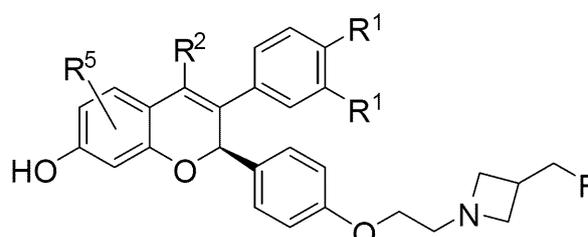
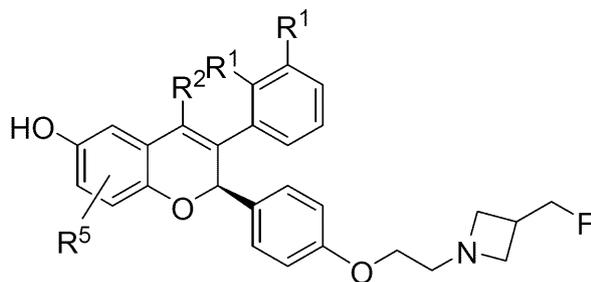
【0038】

50

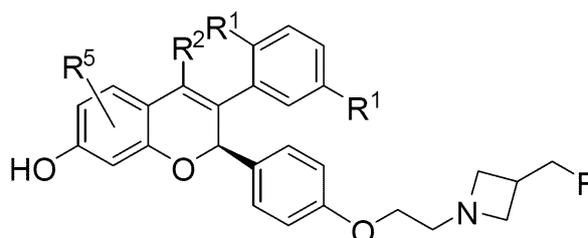
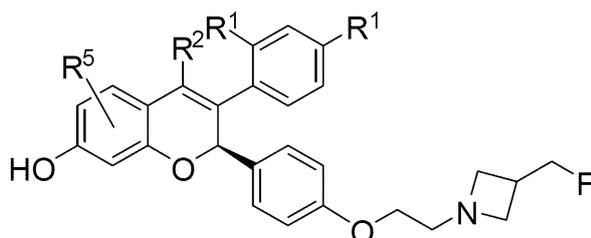
一部の実施態様において、式 ( I I I ) の化合物は、以下の構造：



10

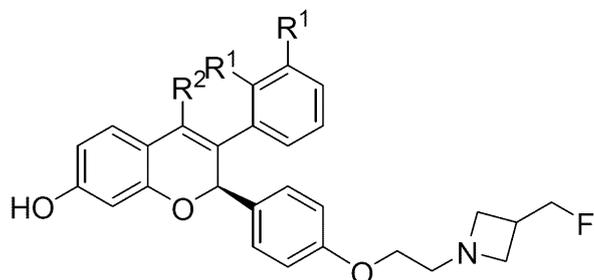


20



30

又は



40

の 1 つ、

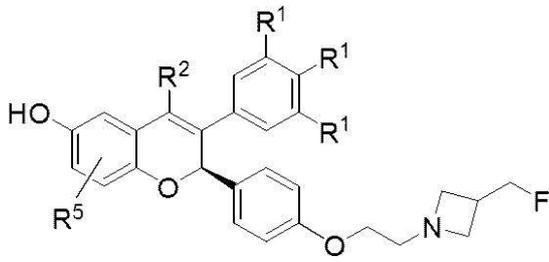
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【 0 0 3 9 】

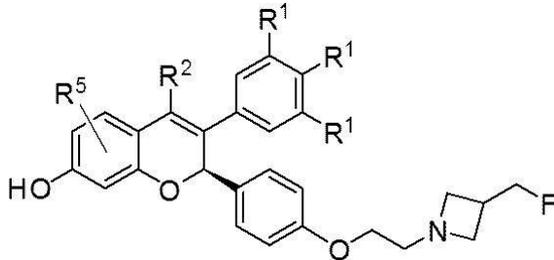
一部の実施態様において、n は 3 である。

【 0 0 4 0 】

一部の実施態様において、式 ( I I I ) の化合物は、以下の構造：



又は



10

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

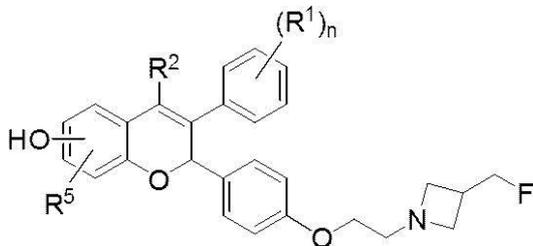
【0041】

一部の実施態様において、 $R^5$  はFである。一部の実施態様において、 $R^5$  はC1である。一部の実施態様において、 $R^5$  は $-CH_3$ である。一部の実施態様において、 $R^5$  は $-CN$ である。一部の実施態様において、 $R^2$  は $-CH_3$ である。

20

【0042】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(II)：



30

式(II)

(式中、

各 $R^1$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$ 及び $-SO_2NHR^7$ から独立して選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

40

各 $R^4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$R^5$ は、ハロゲン、 $-CN$ 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり、

各 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$n$ は、0、1、2又は3である)

の構造、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

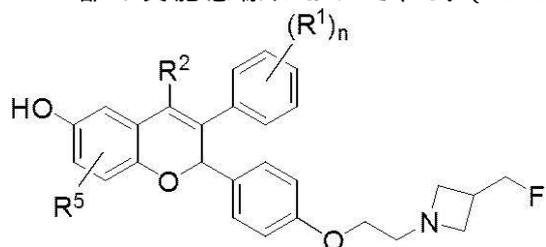
【0043】

50

一部の実施態様において、各  $R^1$  は、F、Cl、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OCH<sub>3</sub> 及び -OCF<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される。

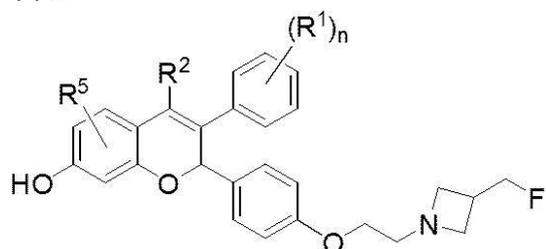
【0044】

一部の実施態様において、式 (II) の化合物は、以下の構造：



10

又は



20

の1つ、

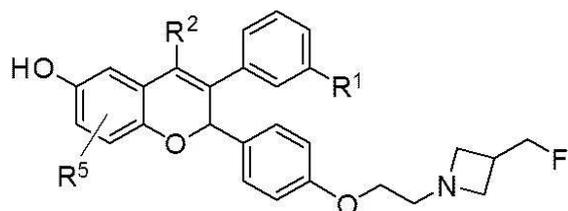
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0045】

一部の実施態様において、nは1である。

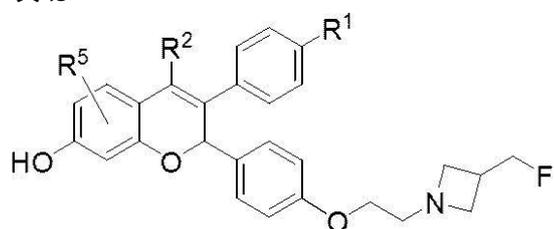
【0046】

一部の実施態様において、式 (II) の化合物は、以下の構造：



30

又は



40

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0047】

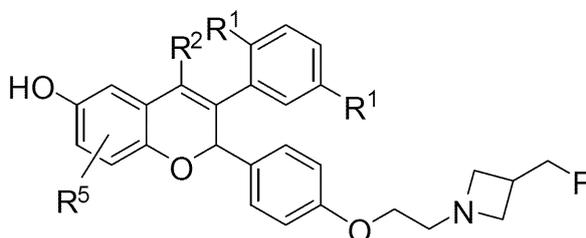
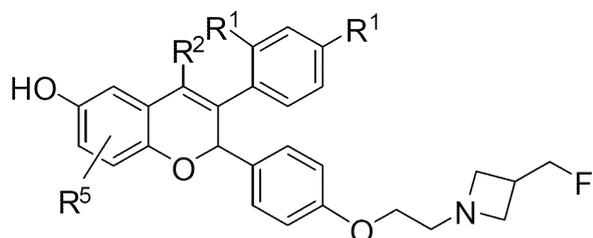
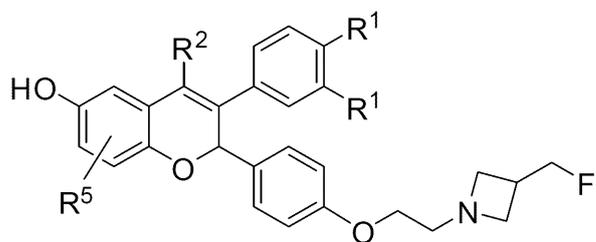
一部の実施態様において、 $R^1$  はFである。一部の実施態様において、 $R^1$  は-OHである。

【0048】

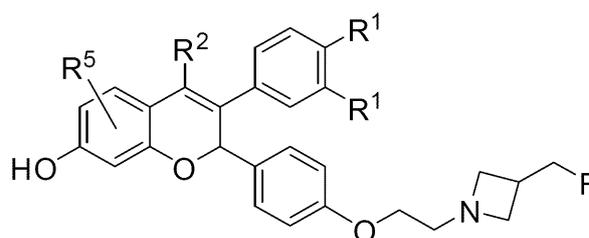
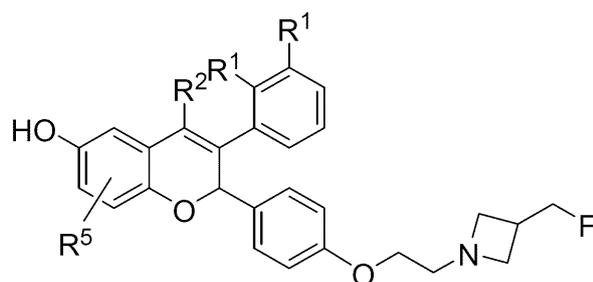
一部の実施態様において、nは2である。

【0049】

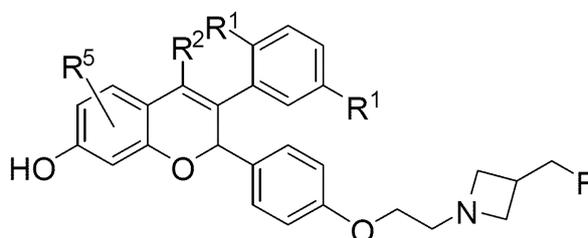
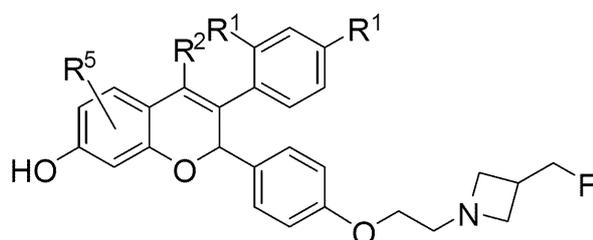
一部の実施態様において、式 (II) の化合物は、以下の構造：



10

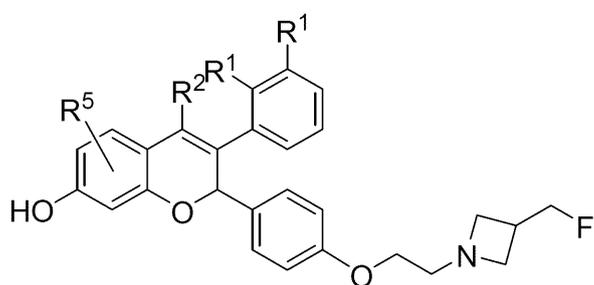


20



30

又は



40

の1つ、

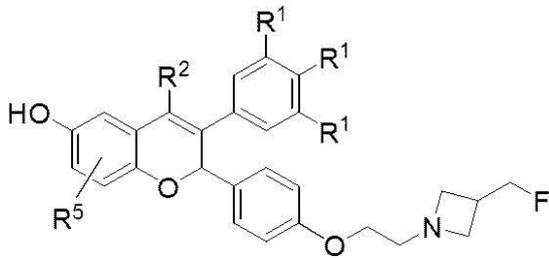
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0050】

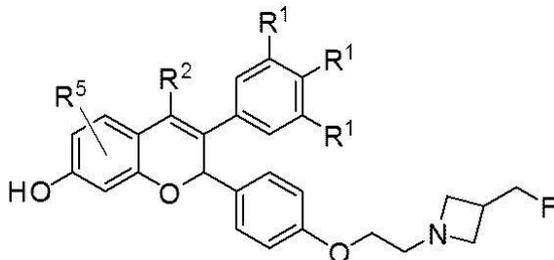
一部の実施態様において、nは3である。

【0051】

一部の実施態様において、式(II)の化合物は、以下の構造：



又は



の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0052】

一部の実施態様において、R<sup>5</sup>はFである。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>はClである。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>は-CH<sub>3</sub>である。一部の実施態様において、R<sup>5</sup>は-CNである。一部の実施態様において、R<sup>2</sup>は-CH<sub>3</sub>である。

【0053】

本明細書にさらに記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物の薬学的に許容される塩である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、酸付加塩である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルピン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプタン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、第3級ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、該化合物を無機酸と反応させることによって形成される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、該化合物を無機酸と反応させることによって形成され、ここで無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸又はメタリン酸である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、該化合物を有機酸と反応させることによって形成される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又

10

20

30

40

50

は(IV)の該化合物の薬学的に許容される塩は、該化合物を有機酸と反応させることによって形成され、ここで有機酸は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、L-リンゴ酸、マレイン酸、シュウ酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、L-酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、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、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプタン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、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、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸又はバルプロ酸である。一部の実施態様において、本明細書に記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の構造を有する化合物の塩酸塩である。

#### 【0054】

本明細書にさらに記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物のプロドラッグである。本明細書にさらに記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩である。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。

#### 【0055】

別の態様において、本明細書に記載されているのは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又はプロドラッグを含む薬学的組成物である。一部の実施態様において、薬学的組成物は、静脈内注射、皮下注射、経口投与又は局所投与のために製剤化される。一部の実施態様において、薬学的組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、ゲル剤、分散剤、溶液剤、乳剤、軟膏剤又はローション剤である。

#### 【0056】

本明細書にさらに記載されているのは、哺乳動物における癌の治療における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用である。一部の実施態様においては、哺乳動物における癌の治療における式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用であり、ここで癌は、エストロゲン受容体モジュレーターを用いる治療を受け入れ可能である。一部の実施態様において、哺乳動物における癌の治療における式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用であり、ここで癌は、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌又は肺癌である。

#### 【0057】

一部の実施態様において、式(Ib)、(Ic)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90:10よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ib)、(Ic)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95:5よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ib)、(Ic)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99:1よりも大きい。

#### 【0058】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている薬学的組成物は、式(I)、(I

10

20

30

40

50

a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)又は(I V)の化合物に加えて、コルチコステロイド、抗催吐剤、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、H S P 9 0 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害剤、ポリA D P - リボースポリメラーゼ(P A R P)阻害剤、及びアロマトラーゼ阻害剤から選択される1種又は複数の追加の治療的活性薬剤をさらに含む。

【0059】

一部の実施態様において、本明細書において提供されているのは、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体媒介性又はエストロゲン受容体依存性である疾患又は状態を有するヒトに投与することを含む方法である。一部の実施態様において、ヒトは、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の1種又は複数の追加の治療的活性薬剤をすでに投与されている。一部の実施態様において、該方法は、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の1種又は複数の追加の治療的活性薬剤を投与することをさらに含む。

10

【0060】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の1種又は複数の追加の治療的活性薬剤は、コルチコステロイド、抗催吐剤、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、H S P 9 0 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害剤、及びアロマトラーゼ阻害剤から選択される。

20

【0061】

本明細書に記載されている薬学的製剤は、以下に限定されないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、頬側、局所又は経皮の投与経路を含めた様々なやり方で哺乳動物に投与される。本明細書に記載されている薬学的製剤としては、以下に限定されないが、水性液体分散剤、自己乳化する分散剤、固溶体、リボソーム分散剤、固体剤形、散剤、即時放出製剤、制御放出製剤、急速溶融製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合即時及び制御放出製剤が挙げられる。

30

【0062】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、経口的に投与される。

【0063】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、全身的に投与される。

【0064】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、静脈内に投与される。

40

【0065】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、皮下に投与される。

【0066】

一部の実施態様において、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I)若しくは(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、局所的に投与される。こうした実施態様において、式(I)、(I a)、

50

( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、様々な局所投与可能な組成物、例えば溶液剤、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、シャンプー、スクラブ、ラブ、スミア、薬用スティック、薬用包帯、パーム、クリーム剤又は軟膏剤中に製剤化される。一部の実施態様において、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、哺乳動物の皮膚に局所的に投与される。

【 0 0 6 7 】

別の態様においては、疾患、障害又は状態を治療するための、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの化合物の使用であり、ここで、エストロゲン受容体の活性は、該疾患又は状態の病理学及び/又は症状に寄与する。一態様において、疾患又は状態は、本明細書において特定される疾患又は状態のいずれかである。

10

【 0 0 6 8 】

別の態様においては、疾患、障害又は状態を治療するための医薬の製造における、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用であり、ここで、エストロゲン受容体の活性は、該疾患又は状態の病理学及び/又は症状に寄与する。一態様において、疾患又は状態は、本明細書において特定される疾患又は状態のいずれかである。

20

【 0 0 6 9 】

上記の態様のいずれかにおいては、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又はそのプロドラッグの有効量が、( a )哺乳動物に全身的に投与される、及び/又は( b )哺乳動物に経口的に投与される、及び/又は( c )哺乳動物に静脈内に投与される、及び/又は( d )哺乳動物に注射によって投与される、及び/又は( e )哺乳動物に局所的に投与される、及び/又は( f )哺乳動物に非全身的に若しくは局所的に投与される、さらなる実施態様である。

【 0 0 7 0 】

上記の態様のいずれかにおいては、( i )化合物が1回投与される、( i i )化合物が1日の期間にわたり複数回、哺乳動物に投与される、( i i i )持続的に投与される、又は( i v )連続的に投与されるさらなる実施態様を含めて、化合物の有効量の単回投与を含むさらなる実施態様である。

30

【 0 0 7 1 】

上記の態様のいずれかにおいては、( i )化合物が単回用量における通りに連続的に又は断続的に投与される、( i i )複数投与間の時間が6時間毎である、( i i i )化合物が哺乳動物に8時間毎に投与される、( i v )化合物が哺乳動物に12時間毎に投与される、( v )化合物が哺乳動物に24時間毎に投与されるさらなる実施態様を含めて、化合物の有効量の複数投与を含むさらなる実施態様である。さらなる又は代替実施態様において、該方法は休薬日を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断される又は投与されている化合物の用量は一時的に低減され、休薬日の最後に、化合物の投薬は再開される。一実施態様において、休薬日の長さは2日から1年まで様々である。

40

【 0 0 7 2 】

さらに提供されるのは、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の構造を有する少なくとも1種の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるER活性化を低減する方法である。一部の実施態様において、該方法は、哺乳動物において乳房細胞、肺細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜細胞又は子宮細胞におけるER活性化を低減することを含む。一部の実施態様において、該方法は、哺乳動物において乳房細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜細胞又は子宮細胞にお

50

るER活性化を低減することを含む。一部の実施態様において、哺乳動物においてER活性化を低減する方法は、哺乳動物においてエストロゲン受容体へのエストロゲンの結合を低減することを含む。一部の実施態様において、哺乳動物においてER活性化を低減する方法は、哺乳動物においてER濃度を低減することを含む。

【0073】

一態様においては、哺乳動物において子宮の疾患又は状態の治療又は予防における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用である。一部の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜過形成又は子宮内膜症である。一部の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の癌性疾患又は状態である。一部の他の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の非癌性疾患又は状態である。

10

【0074】

一態様においては、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性である疾患又は状態の治療のための医薬の製造における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用である。一部の実施態様において、疾患又は状態は、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌又は肺癌である。一部の実施態様において、疾患又は状態は本明細書に記載されている。

20

【0075】

一部の場合において、本明細書に開示されているのは、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性である疾患又は状態の治療又は予防における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用である。一部の実施態様において、疾患又は状態は本明細書に記載されている。

【0076】

本明細書に開示されている実施態様のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0077】

一部の実施態様において、本明細書において提供されている化合物は、エストロゲン受容体の活性を減弱、低減又は除去するために使用される。

30

【0078】

包装材料；包装材料内の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物、又は薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ、若しくはその薬学的に許容される溶媒和物、又はその組成物；及び該化合物又は薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ、又はその薬学的に許容される溶媒和物、又はその組成物、又はその組成物が、エストロゲン受容体の効果を低減、減弱若しくは除去するために、又はエストロゲン受容体活性の低減若しくは除去から利益を得る疾患若しくは状態の1つ若しくは複数の症状の治療、予防若しくは改善のために使用されることを示す標識が含まれる製造物品が提供される。

40

【0079】

本明細書に記載されている化合物、方法及び組成物の他の目的、特色及び利点は、以下の詳細な記載から明らかになる。しかしながら、詳細な記載及び具体例は、特定の態様を示しながら、例示だけの目的で与えられていることが理解されるべきであり、それは、現開示の趣旨及び範囲内の様々な変化及び修飾は、この詳細な記載から当業者に明らかになるからである。

【発明を実施するための形態】

【0080】

エストロゲン受容体アルファ(ER- ; NR3A1)及びエストロゲン受容体ベータ(ER- ; NR3A2)は、大きな核内受容体スーパーファミリーのメンバーであるス

50

ステロイドホルモン受容体である。核内受容体は、DNA結合性ドメイン(DBD)及びリガンド結合性ドメイン(LBD)が最小限に含まれる共通のモジュラー構造を共有する。ステロイドホルモン受容体は、リガンド調節転写因子として作用する可溶性の細胞内タンパク質である。脊椎動物は、広いスペクトルの生殖活性、代謝活性及び発達活性を調節する5つの密接に関連するステロイドホルモン受容体(エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体)を含有する。ERの活性は、17-エストラジオール及びエストロンを含めた内因性エストロゲンの結合によって制御される。

#### 【0081】

ER- $\alpha$  遺伝子は、6q25.1上に位置し、595AAタンパク質をコード化する。ER- $\beta$  遺伝子は、染色体14q23.3上に存在し、530AAタンパク質を産生する。しかしながら、選択的スプライシング及び翻訳開始部位により、これらの遺伝子の各々は、複数のアイソフォームを生じ得る。DNA結合性ドメイン(Cドメインと呼ばれる)及びリガンド結合性ドメイン(Eドメイン)に加えて、これらの受容体は、N末端(A/B)ドメイン、C及びEドメインを連結するヒンジ(D)ドメイン、並びにC末端延長(Fドメイン)(Gronemeyer及びLaudet; Protein Profile 2: 1173-1308、1995)を含有する。ER- $\alpha$  及びER- $\beta$  のC及びEドメインは、大部分保存される(それぞれ95%及び55%のアミノ酸同一性)一方で、A/B、D及びFドメインの保存は乏しい(30%未満のアミノ酸同一性)。両受容体は、女性生殖管の調節及び発達に参与するが、中枢神経系、心血管系及び骨代謝において様々な役割も果たす。

10

20

#### 【0082】

ステロイドホルモン受容体のリガンド結合ポケットは、リガンド結合性ドメイン内に深く埋まっている。結合で、該リガンドは、このドメインの疎水性コアの一部になる。その結果として、大部分のステロイドホルモン受容体は、ホルモンの非存在下で不安定であり、ホルモン結合適格性を維持するためにHsp90などのシャペロンからの補助を必要とする。Hsp90との相互作用はまた、これらの受容体の核転座を制御する。リガンド結合は、受容体を安定化し、逐次の立体配座変化を惹起し、この立体配座変化は、シャペロンを放出し、様々な受容体ドメイン間の相互作用を変更し、タンパク質相互作用表面をリモデリングし、このタンパク質相互作用表面は、これらの受容体が核中に転座するのを可能にし、DNAを結合し、クロマチンリモデリング複合体との相互作用及び転写機構に参与する。ERはHsp90と相互作用することができるが、この相互作用はホルモン結合に必要とされず、細胞状況に依存して、アポERは細胞質及び核の両方であり得る。生物物理学的研究は、リガンド結合よりもむしろDNA結合が受容体の安定性に寄与することを示した(Greenfield等、Biochemistry 40: 6646-6652、2001)。

30

#### 【0083】

ERは、エストロゲン応答要素(ERE)と呼ばれる特定のDNA配列モチーフに結合することによって(古典的な経路)直接的に、又はタンパク質-タンパク質相互作用を介して間接的に(非古典的経路)(Welboren等、Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089、2009)のいずれかで、DNAと相互作用することができる。非古典的経路において、ERは、SP-1、AP-1及びNF- $\kappa$ Bを含めた他の転写因子に繫留することが示された。これらの相互作用は、細胞増殖及び分化を調節するためのERの能力において重大な役割を果たすと思われる。

40

#### 【0084】

ER-DNA相互作用の両型は、それぞれのER-ERE複合体によって動員される転写共調節因子に依存性の遺伝子活性化又は抑圧をもたらす( Klinge、Steroid 65: 227-251、2000)。共調節因子の動員は、2つのタンパク質相互作用表面、AF2及びAF1によって主に媒介される。AF2はER-Eドメインに位置し、その立体配座は、リガンドによって直接調節される(Brzozowski等、Nature 389: 753-758、1997)。完全アゴニストはコアクチベーターの動員を促進すると思われ、一方で、弱アゴニスト及びアンタゴニストはコリプレッサーの結合を容易にする。AF1を用いるタンパク質の調節はあま

50

りよく理解されていないが、セリンリン酸化によって制御することができる (Ward及びWiglel、Biofactors 35: 528-536、2009)。関与するリン酸化部位の1つ (S 1 1 8) は、乳癌の治療において重要な役割を果たすタモキシフェンなどのアンタゴニストの存在下でERの転写活性を制御すると思われる。完全アゴニストは、ある特定の立体配座においてERを停止させるとされる一方で、弱アゴニストは、異なる立体配座間でERを平衡状態に維持する傾向があり、共制御因子レポーターにおける細胞依存性差異が細胞依存方式においてERの活性をモジュレートすることを可能にする (Tamrazi等、Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602、2003)。DNAとのERの相互作用は動的であり、以下に限定されないが、プロテアソームによるERの分解が挙げられる (Reid等、Mol Cell 11: 695-707、2003)。リガンドを用いるERの分解は、利用可能な抗ホルモン治療に対してエストロゲン感受性及び/又は抵抗性である疾患又は状態のための魅力的な治療戦略を提供する。

10

【0085】

ERシグナル伝達は、乳房を含めた女性生殖器の発達及び維持、排卵、並びに子宮内膜の肥厚にとって重要である。ERシグナル伝達は、骨質量、脂質代謝、癌などにおける役割も有する。乳癌の約70%は、ER-陽性 (ER-陽性) を発現し、成長及び生存のためにエストロゲンに依存性である。例えば卵巣及び子宮内膜癌など、他の癌も、成長及び生存のためにER-シグナル伝達に依存性であると考えられる。ER-アンタゴニストタモキシフェンは、閉経前及び閉経後の両方の女性における早期及び進行型のER-陽性の乳癌を治療するために使用されてきた。ステロイドベースのERアンタゴニストであるフルベストラント (Faslodex (商標)) は、タモキシフェンを用いる治療にもかかわらず進行した女性における乳癌を治療するために使用される。ステロイド性及び非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤も、ヒトにおける癌を治療するために使用される。一部の実施態様において、ステロイド性及び非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤は、閉経後の女性においてアンドロステジオン及びテストステロンからのエストロゲンの産生をブロックし、それによって、癌におけるER依存性成長をブロックする。これらの抗ホルモン剤に加えて、進行性ER陽性乳癌は、一部の場において、例えばアントラシリン、プラチン、タキサンなど様々な他の化学療法薬で治療される。一部の場において、ERBB-B/HER2チロシンキナーゼ受容体の遺伝子の増幅を抱えるER陽性乳癌は、モノクローナル抗体トラスツズマブ (ハーセプチン (商標)) 又は小分子pan-ERBB-B阻害剤ラパチニブで治療される。一連の抗ホルモン治療、化学療法治療並びに小分子及び抗体ベースの標的化治療にもかかわらず、ER-陽性乳房を有する多くの女性は、進行性の転移性疾患を発展させ、新たな治療を必要とする。重要なことに、既存の抗ホルモン治療並びに他の治療で進行するER陽性腫瘍の大部分は、成長及び生存のために依然としてER-に依存性であると考えられる。したがって、転移性疾患及び獲得抵抗性の状況において活性を有する新たなER-標的化剤の必要がある。一態様において、本明細書に記載されているのは、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) である化合物である。特定の実施態様において、本明細書に記載されているSERMは、選択的エストロゲン受容体ディグレーダー (SERD) である。一部の実施態様において、細胞ベースのアッセイにおいて、本明細書に記載されている化合物は、定常状態ER-レベル (即ちER分解) における低減をもたらす、エストロゲン感受性疾患若しくは状態、及び/又は抗ホルモン治療に対する抵抗性を発達させた疾患若しくは状態の治療において有用である。

20

30

40

【0086】

乳癌の発達及び進行におけるER-の中心的役割を前提として、本明細書に開示されている化合物は、単独で、又は以下に限定されないが、IGF1R、EGFR、erbB-B2及び3、PI3K/AKT/mTOR軸、HSP90、PARP若しくはヒストンデアセチラーゼを標的化するものを含めて、乳癌における他の重大な経路をモジュレートすることができる他の薬剤と組み合わせて、乳癌の治療において有用である。

【0087】

乳癌の発達及び進行におけるER-の中心的役割を前提として、本明細書に開示され

50

ている化合物は、単独で、又は以下に限定されないが、アロマターゼ阻害剤、アントラシリン、プラチン、ナイトロジェンマスタードアルキル化剤、タキサンを含めて、乳癌を治療するために使用される他の薬剤と組み合わせて、乳癌の治療において有用である。乳癌を治療するために使用される例示的な薬剤としては、以下に限定されないが、パクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、シクロホスファミド、エビルピシン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタピン、トラスツズマブ、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、タモキシフェン、ドセタキセル、トレミフェン、ビノレルビン、カペシタピン、イクサベピロン、並びに本明細書に記載されている他のものが挙げられる。

【0088】

ER関連の疾患又は状態としては、癌（例えば、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌及び肺癌）と関連するER - 機能不全が挙げられる。

10

【0089】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物におけるエストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態の治療において使用される。

【0090】

一部の実施態様において、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態は癌である。

【0091】

一部の実施態様において、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態は、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌及び肺癌から選択される。

20

【0092】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物において癌を治療するために使用される。一部の実施態様において、癌は、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌又は肺癌である。一部の実施態様において、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌又は子宮癌である。一部の実施態様において、癌は乳癌である。一部の実施態様において、癌はホルモン依存性癌である。一部の実施態様において、癌は、エストロゲン受容体依存性癌である。一部の実施態様において、癌は、エストロゲン感受性癌である。一部の実施態様において、癌は、抗ホルモン治療に抵抗性である。一部の実施態様において、癌は、抗ホルモン治療に抵抗性であるエストロゲン感受性癌又はエストロゲン受容体依存性癌である。一部の実施態様において、癌は、抗ホルモン治療に抵抗性であるホルモン感受性癌又はホルモン受容体依存性癌である。一部の実施態様において、抗ホルモン治療には、タモキシフェン、フルベストラント、ステロイド性アロマターゼ阻害剤、及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤から選択される少なくとも1種の薬剤を用いる治療が含まれる。

30

【0093】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、抗エストロゲン治療に続いて疾患進行を有する閉経後の女性におけるホルモン受容体陽性の転移性乳癌を治療するために使用される。

40

【0094】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物において乳房又は生殖管のホルモン依存性の良性又は悪性疾患を治療するために使用される。一部の実施態様において、良性又は悪性疾患は乳癌である。

【0095】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている方法のいずれかにおいて使用される化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーであり、エストロゲン受容体アンタゴニストであり、最小又は無視できるエストロゲン受容体アゴニスト活性を有する、又はそれらの組合せである。

50

## 【0096】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物を用いる治療の方法は、哺乳動物に放射線療法を投与することを含む治療レジメンを含む。

## 【0097】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物を用いる治療の方法は、外科手術より前に又はそれに続いて化合物を投与することを含む。

## 【0098】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物を用いる治療の方法は、少なくとも1種の追加の抗癌剤を哺乳動物に投与することを含む。

## 【0099】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、化学療法を受けていない哺乳動物において癌を治療するために使用される。

## 【0100】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物における癌の治療において使用される。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、少なくとも1種の抗癌剤で癌について治療されている哺乳動物における癌を治療するために使用される。一実施態様において、癌は、ホルモン難治性癌である。

## 【0101】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物において子宮の疾患又は状態の治療又は予防において使用される。一部の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜過形成又は子宮内膜症である。一部の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の癌性疾患又は状態である。一部の他の実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の非癌性疾患又は状態である。

## 【0102】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物における子宮内膜症の治療において使用される。

## 【0103】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物における平滑筋腫の治療において使用される。一部の実施態様において、平滑筋腫は、子宮平滑筋腫、食道平滑筋腫、皮膚平滑筋腫、又は小腸平滑筋腫である。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物における類線維腫の治療において使用される。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、哺乳動物における子宮類線維腫の治療において使用される。

## 【0104】

本発明の別の実施態様は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書に開示されている通りの化合物に関する。

## 【0105】

本発明の別の実施態様は、ER関連の疾患又は障害の治療における使用のための、本明細書に開示されている通りの化合物に関する。

## 【0106】

本発明の別の実施態様は、ER関連の疾患又は障害の治療のための、本明細書に開示されている通りの化合物の使用に関する。

## 【0107】

本発明の別の実施態様は、ER関連の疾患又は障害の治療において有用な医薬の調製のための、本明細書に開示されている通りの化合物の使用に関する。

## 【0108】

化合物

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)、及び(IV)の化合物は、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、活性代謝物及び薬学的に許容される溶媒和物を含めて、エストロゲン受容体モジュレーターである。特定の実施態様において

10

20

30

40

50

、該化合物は、エストロゲン受容体ディグレーダーである。特定の実施態様において、該化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。特定の実施態様において、該化合物は、最小又は全くないエストロゲン受容体アゴニスト活性を有するエストロゲン受容体ディグレーダー及びエストロゲン受容体アンタゴニストである。

【0109】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物は、エストロゲン受容体アゴニズムを示さない；及び/又は乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌細胞株に対して抗増殖活性を示す；及び/又はインビトロでの乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸部細胞株に対して最大の抗増殖有効性を示す；及び/又はヒトの子宮内膜（Ishikawa）細胞株において最小アゴニズムを示す；及び/又はヒトの子宮内膜（Ishikawa）細胞株においてアゴニズムを示さない；及び/又はインビボでの未成熟ラット子宮アッセイにおいてアゴニズムを示さない；及び/又はインビボでの未成熟ラット子宮アッセイにおいてインバースアゴニズムを示す；及び/又は乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌細胞株における、インビボでの、若しくはこれらの癌の他のげっ歯類モデルでの異種移植アッセイにおいて抗腫瘍活性を示す、エストロゲン受容体ディグレーダー及びエストロゲン受容体アンタゴニストである。

10

【0110】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、hERG（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）チャネルとの相互作用の低減若しくは最小の相互作用を有し、並びに/又はQT延長の潜在性の低減及び/若しくは多形性心室頻拍のような心室性頻脈性不整脈のリスクの低減を示す。

20

【0111】

一部の実施態様において、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）又は（IV）の化合物は、視床下部にアクセスする潜在性の低減又は最小の潜在性を有し、及び/又は視床下部 - 下垂体 - 卵巣（HPO）軸をモジュレートする潜在性の低減又は最小の潜在性を有し、及び/又は卵巣の過刺激を引き起こす潜在性の低減を示し、及び/又は卵巣毒性の潜在性の低減を示す。

【0112】

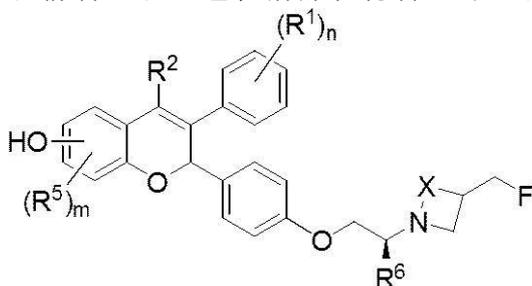
一部の実施態様において、閉経前の女性における疾患又は状態の治療における使用のための、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）又は（IV）の化合物は、視床下部にアクセスする潜在性の低減又は最小の潜在性を有し、及び/又は視床下部 - 下垂体 - 卵巣（HPO）軸をモジュレートする潜在性の低減又は最小の潜在性を有し、及び/又は卵巣の過刺激を引き起こす潜在性の低減を示し、及び/又は卵巣毒性の潜在性の低減を示す。一部の実施態様において、閉経前の女性における疾患又は状態は、子宮内膜症である。一部の実施態様において、閉経前の女性における疾患又は状態は、子宮の疾患又は状態である。

30

【0113】

一態様において、本明細書に記載されているのは、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである：

40



式（I）

（式中、

Xは、-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

50

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立し  
 て選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C$   
 $_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され 10

、  
 各  $R^5$  は、独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フル  
 オロアルキルであり、

$R^6$  は、 $H$  又は  $CH_3$  であり、

各  $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

$m$  は、 $0$ 、 $1$  又は  $2$  であり、

$n$  は、 $0$ 、 $1$ 、 $2$  又は  $3$  である)。

#### 【0114】

一部の実施態様においては、各  $R^1$  が  $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC$  20

$F_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、

$-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2$

$CH_3$ 、 $-NH SO_2CH_3$  及び  $-SO_2NH_2$  からなる群から独立して選択され、 $R^2$

が  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、

$-CF_3$ 、シクロプロピル又はシクロブチルからなる群から独立して選択され、各  $R^5$  が

独立して  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$  又は  $-CF_3$  である式 (I) の化合物である。

一部の実施態様においては、各  $R^1$  が  $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$

、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NH SO_2CH_3$  及び  $-SO_2CH_3$

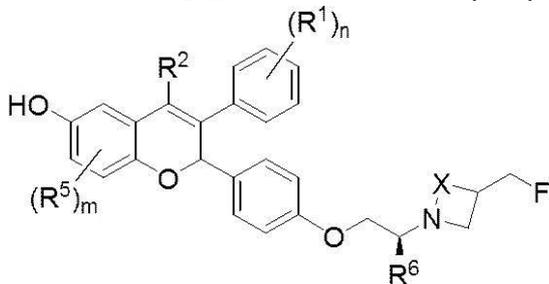
からなる群から独立して選択され、 $R^2$  が  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C$  30

$H_3$  又はシクロプロピルからなる群から独立して選択され、各  $R^5$  が独立して  $H$ 、 $F$ 、 $C$

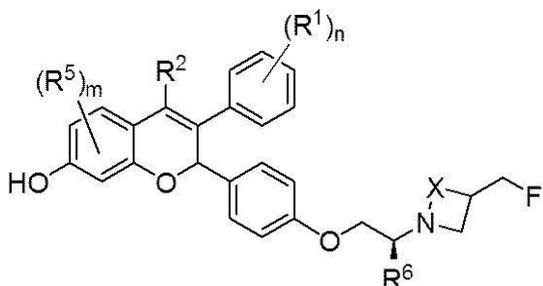
$l$ 、 $-CN$  又は  $-CH_3$  である式 (I) の化合物である。

#### 【0115】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、以下の構造：



又は



40

50

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0116】

一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-OHである式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CNである式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物である。

10

【0117】

一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及び-CNからなる群から独立して選択される式(I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がFである式(I)の化合物である。

20

【0118】

一部の実施態様においては、 $n$ が3である式(I)の化合物である。

【0119】

上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がHである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がハロゲンである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がClである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CNである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^6$ がHである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^6$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がHである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がハロゲンである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がFである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がClである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $m$ が0である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $m$ が1である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $m$ が1であり、 $R^5$ がハロゲンである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $m$ が1であり、 $R^5$ がFである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $m$ が1であり、 $R^5$ がClである式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $X$ が-CH<sub>2</sub>-である式(I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $X$ が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である式(I)の化合物である。

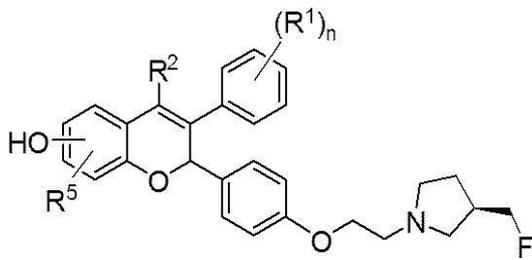
30

40

【0120】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：

50



(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$  10  
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $C_2 - C_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$   
 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され

、  
 $R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキル 20  
 であり、

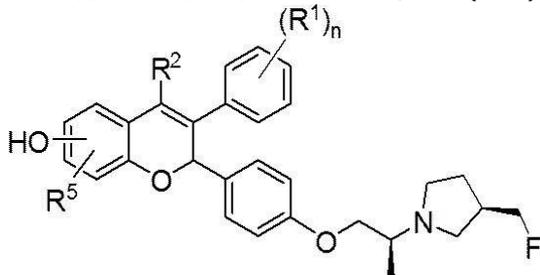
各  $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

$n$  は、0、1、2 又は 3 である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0121】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、以下の構造：



(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$  40  
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $C_2 - C_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$   
 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され

、  
 $R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキル 50  
 であり、

各  $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択

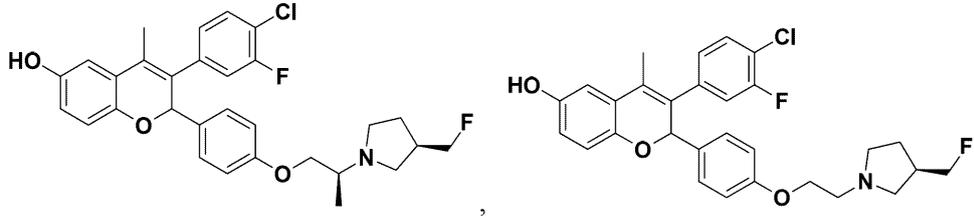
され、

n は、0、1、2 又は 3 である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

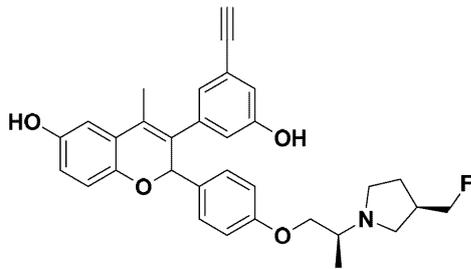
【0122】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、以下の構造：



10

又は

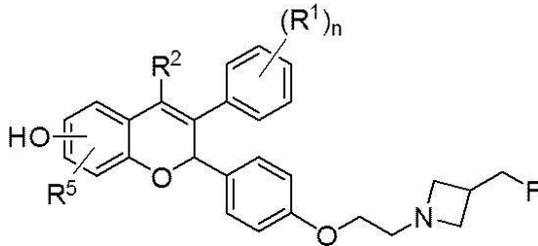


20

の 1 つを有する。

【0123】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (Ia) の以下の構造：



30

式 (Ia)

(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 選択される、又は 2 つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

40

各  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され

、

$R^5$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキル  
 であり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

n は、0、1、2 又は 3 である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

50

## 【0124】

一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-OHである式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CNである式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ia)の化合物である。

10

## 【0125】

一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及び-CNからなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ia)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がFである式(I)又は式(Ia)の化合物である。

20

## 【0126】

一部の実施態様においては、 $n$ が3である式(I)又は式(Ia)の化合物である。

## 【0127】

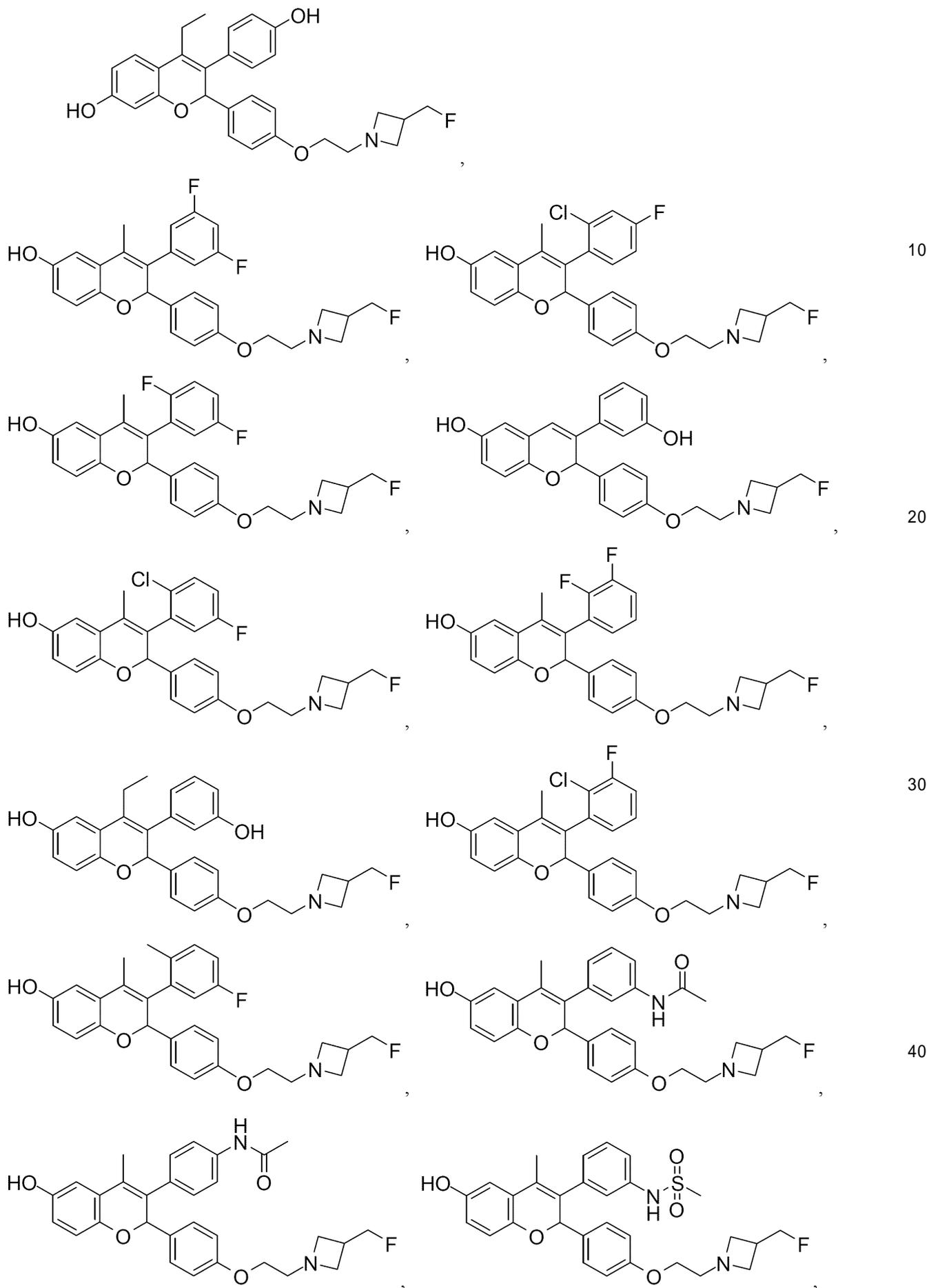
上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がHである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がハロゲンである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がClである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CNである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がHである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がハロゲンである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がFである式(I)又は式(Ia)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がClである式(I)又は式(Ia)の化合物である。

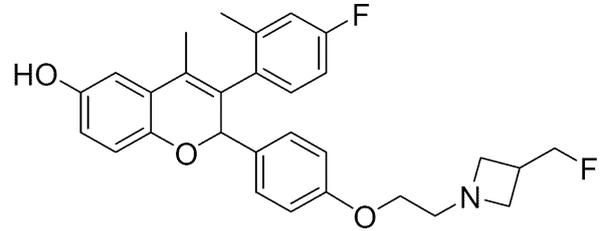
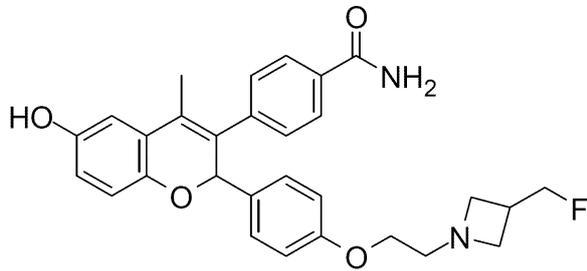
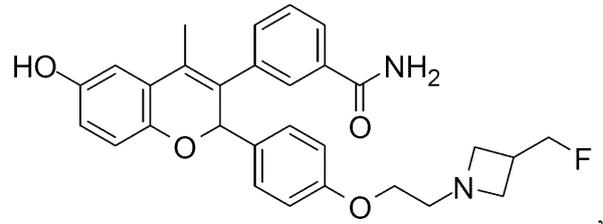
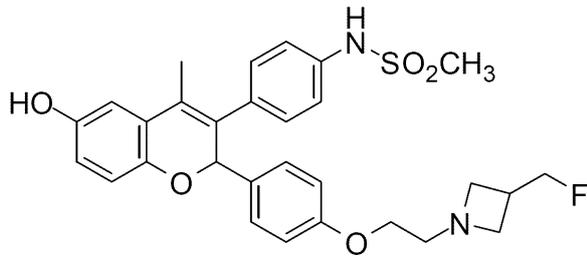
30

40

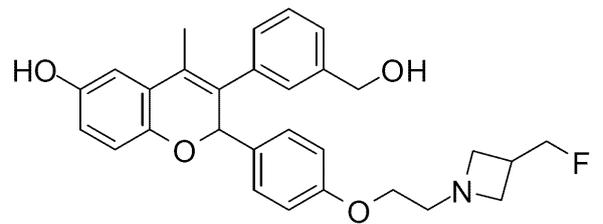
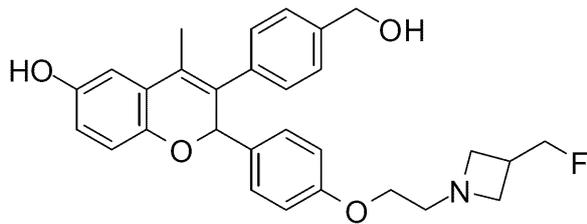
## 【0128】

一部の実施態様において、式(Ia)の化合物は、以下の構造：

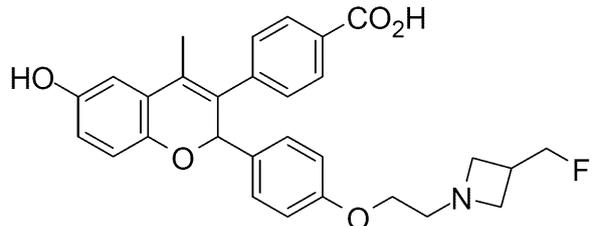
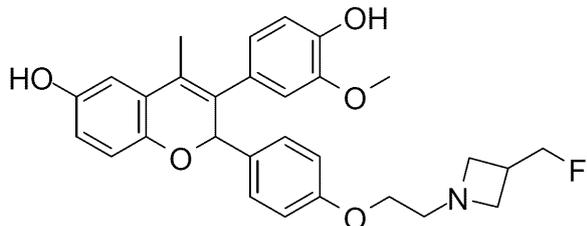
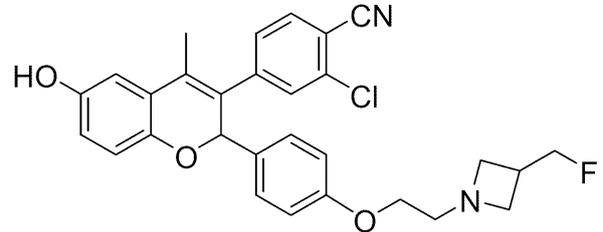
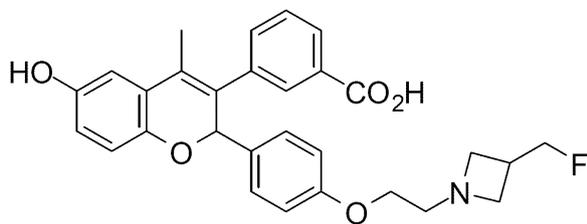




10

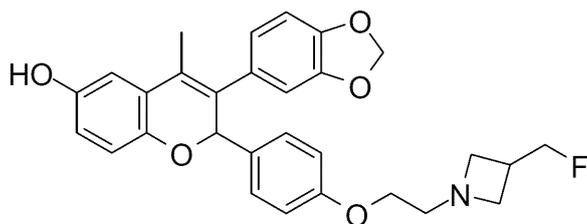


20



30

又は



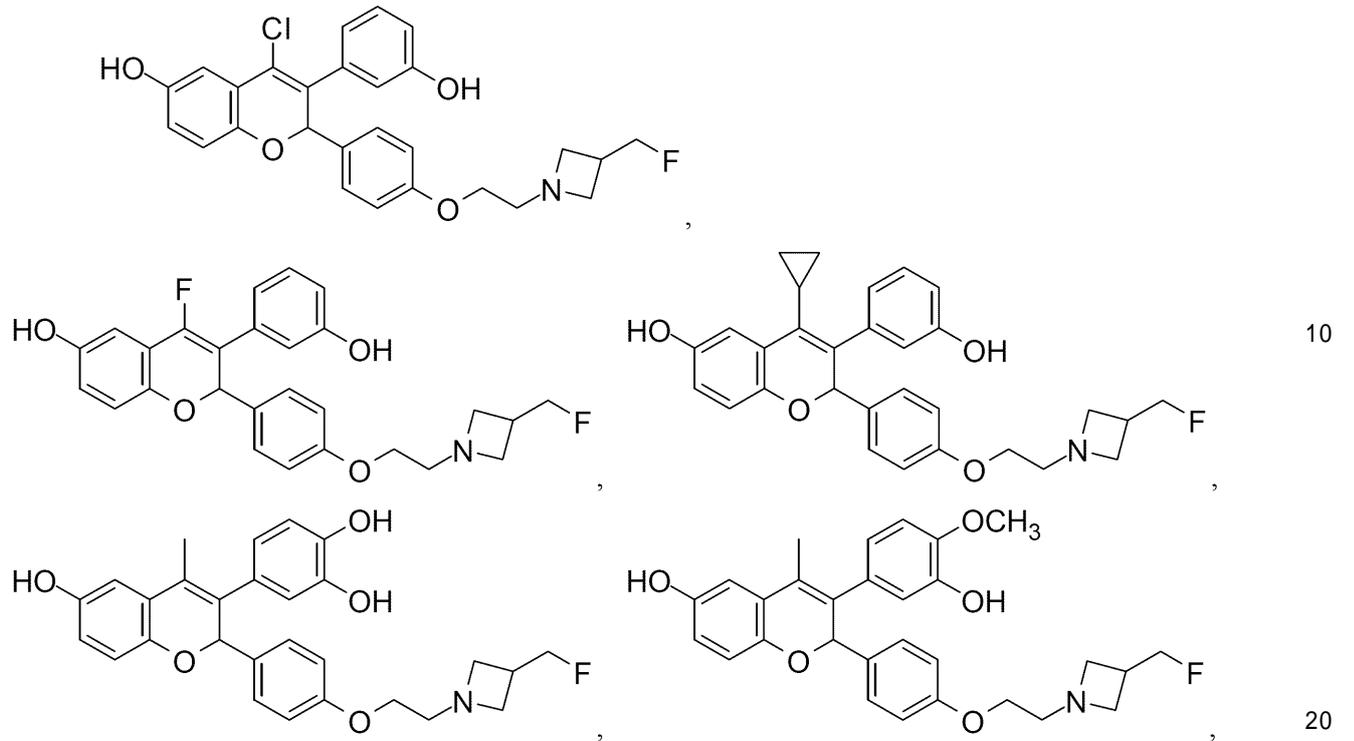
40

の1つ、

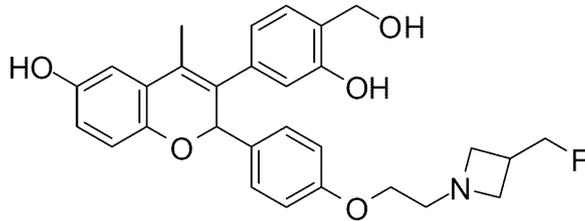
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0129】

一部の実施態様において、式(Ia)の化合物は、以下の構造：



又は

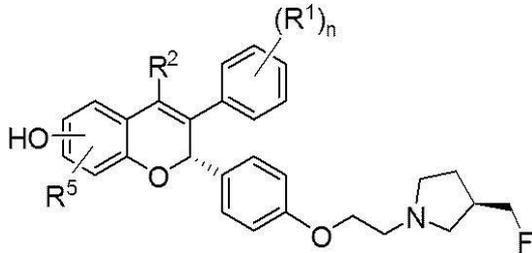


の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0130】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：



(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

30

40

50

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、  
 $R^5$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルであり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

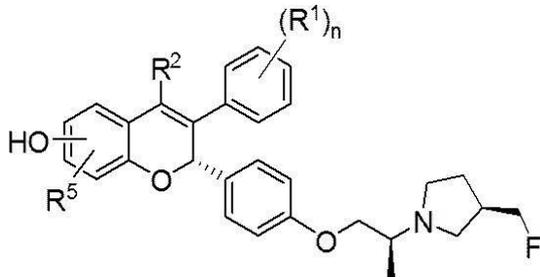
$n$  は、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0131】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：

10



(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立して  
 20 選択される、又は2つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
 $C_2 - C_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$   
 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 30 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

30

$R^5$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキル  
 であり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

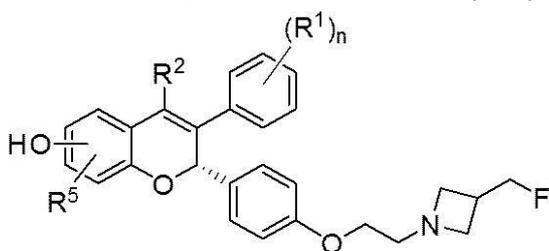
$n$  は、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0132】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ib)の以下の構造：

40



式(Ib)

(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立し  
 50

て選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

各 $R^4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$R^5$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

各 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$n$ は、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

#### 【0133】

一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 及び $-SO_2CH_3$ からなる群から選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 及び $-SO_2CH_3$ からなる群から選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が $-OH$ である式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が $-CN$ である式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が $-CH_3$ である式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が $-SO_2CH_3$ である式(I)又は式(Ib)の化合物である。

#### 【0134】

一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 及び $-SO_2CH_3$ からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 及び $-SO_2CH_3$ からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及び $-CN$ からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ib)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF

#### 【0135】

一部の実施態様においては、 $n$ が3である式(I)又は式(Ib)の化合物である。

#### 【0136】

上記の実施形態実施態様の一部においては、 $R^2$ がHである式(I)又は式(Ib)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がハロゲンである式(I)又は式(Ib)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がClである式(I)又は式(Ib)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が $-CN$ である式(I)又は式(Ib)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が $C_1 - C_4$ アルキルである式(I)又は式(Ib)の化合物である。上記の実施態様の一部に

10

20

30

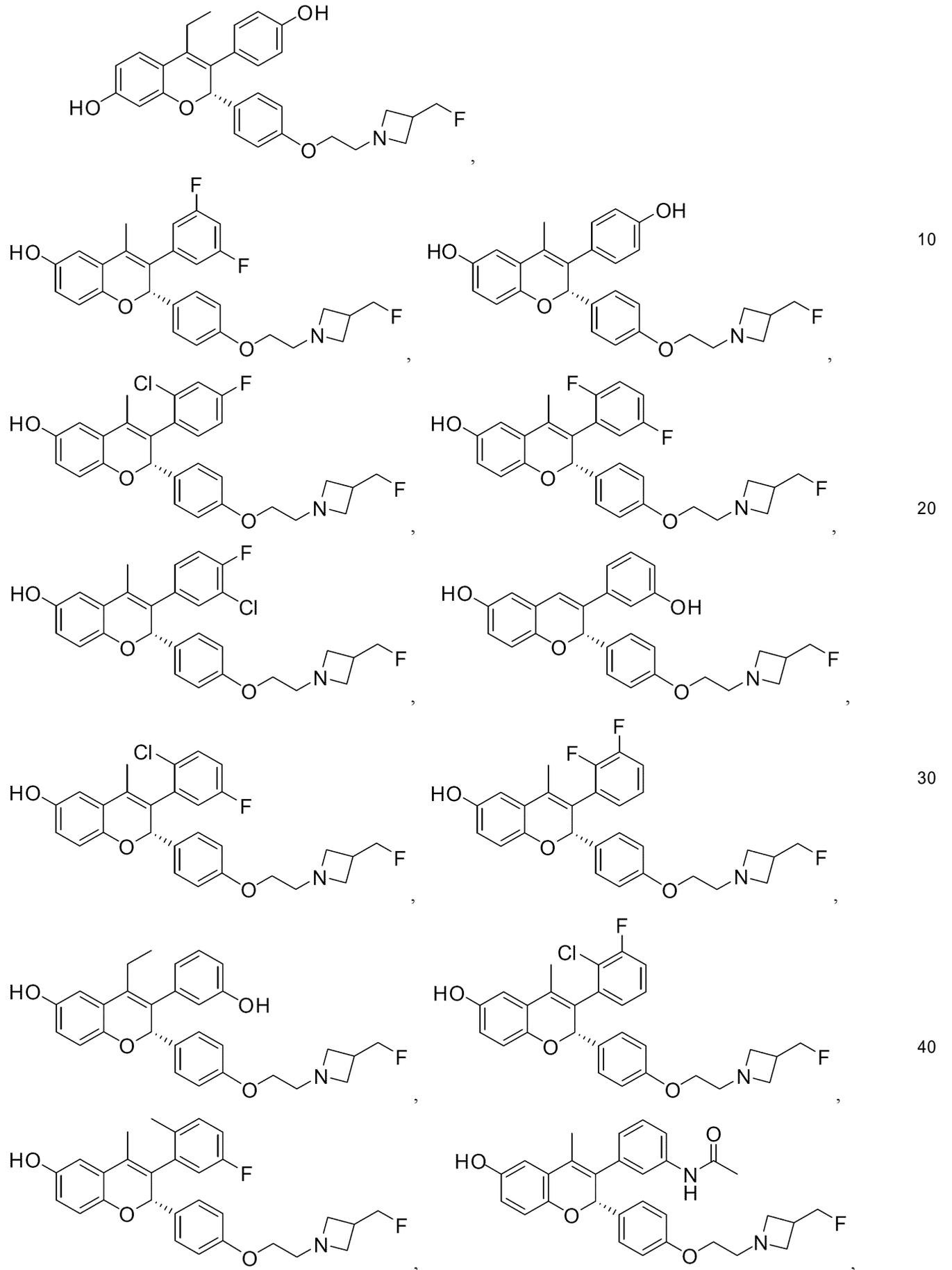
40

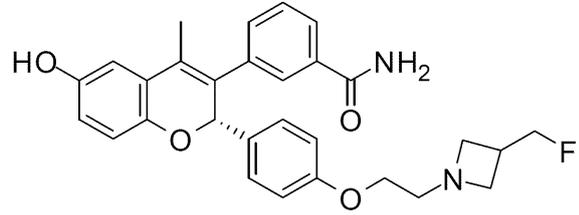
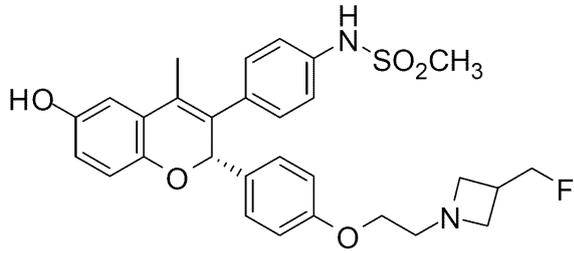
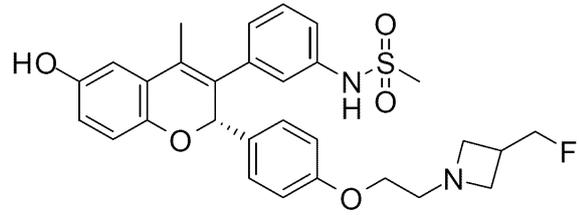
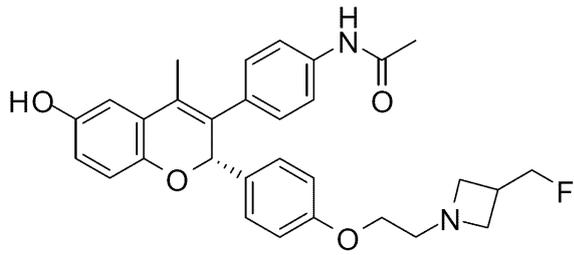
50

おいては、 $R^2$  が  $-CH_3$  である式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が  $-CH_2CH_3$  である式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が H である式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  がハロゲンである式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が F である式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が Cl である式 (I) 又は式 (I b) の化合物である。

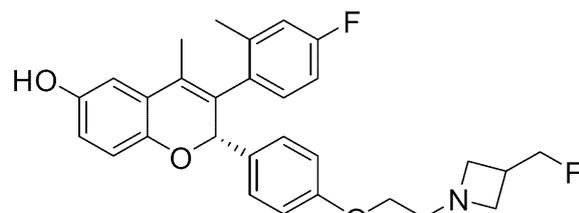
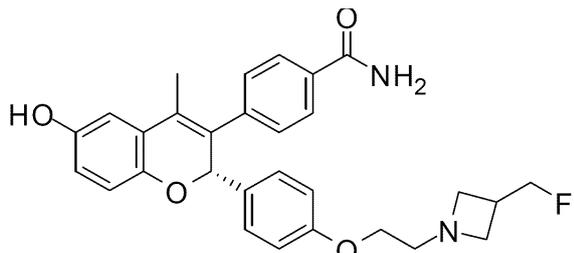
【0137】

一部の実施態様において、式 (I b) の化合物は、以下の構造：

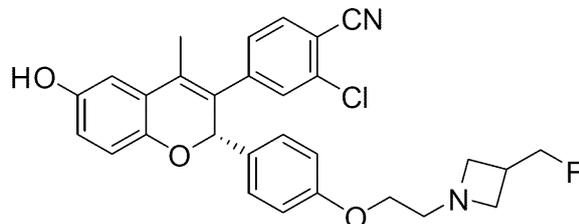
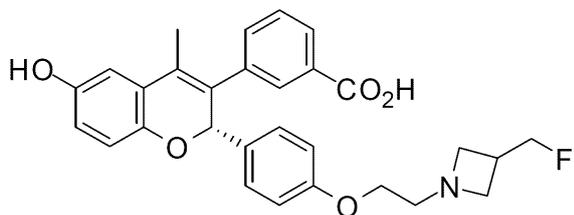
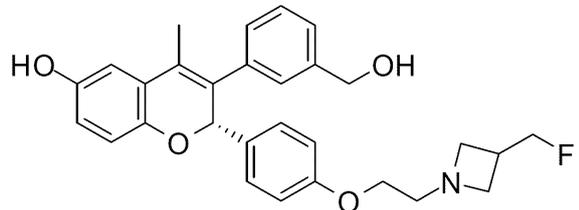
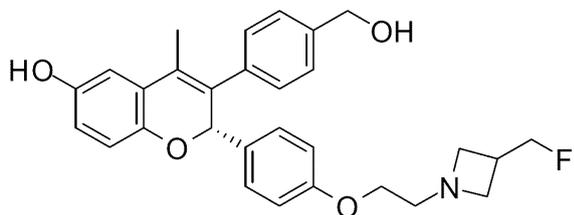




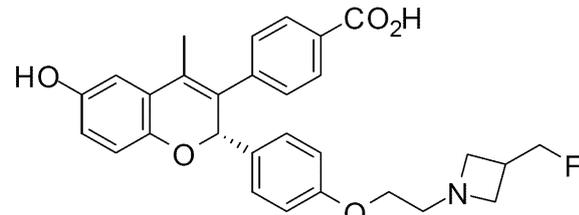
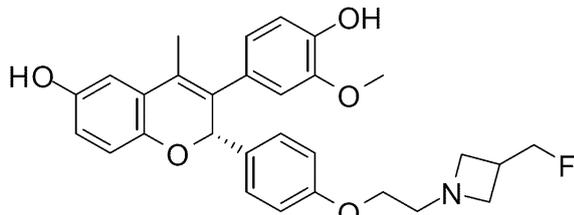
10



20

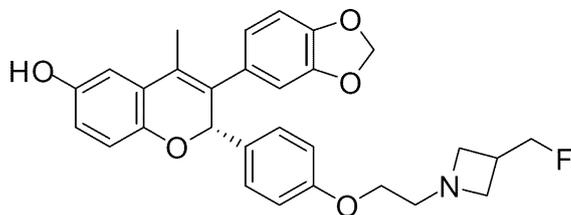


30



40

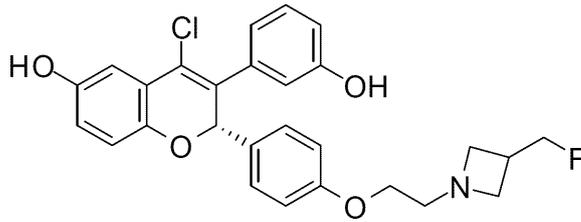
又は



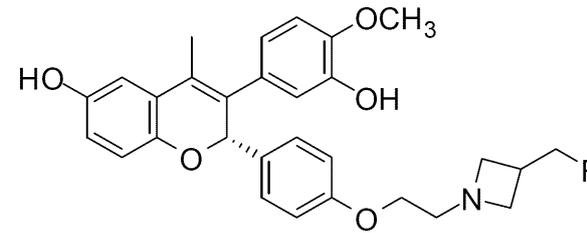
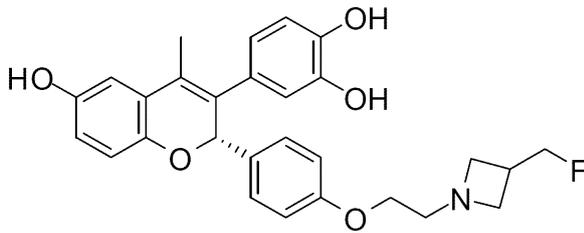
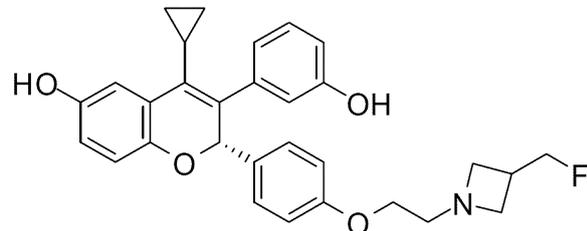
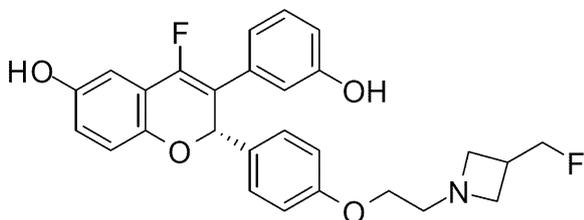
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0138】

一部の実施態様において、式(Ib)の化合物は、以下の構造：

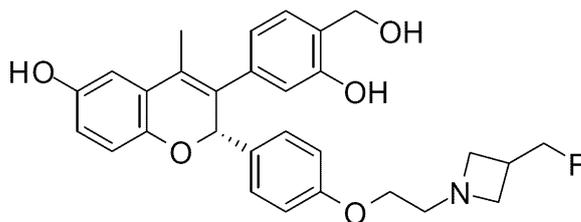


10



20

又は



30

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0139】

式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、組成物における式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの任意の光学純度を指す。

40

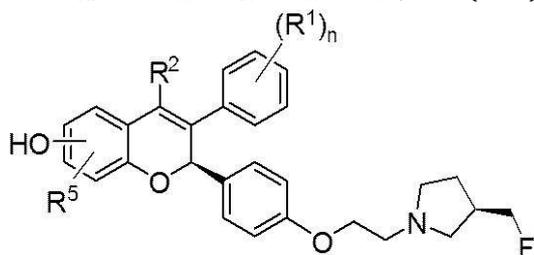
【0140】

一部の実施形態実施態様において、式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90:10よりも大きい。一部の実施形態実施態様において、式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95:5よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99:1よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ib)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。

50

## 【0141】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：



(式中、

10

各R<sup>1</sup>は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>及び-SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>から独立して選択される、又は2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

各R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され

20

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルであり、

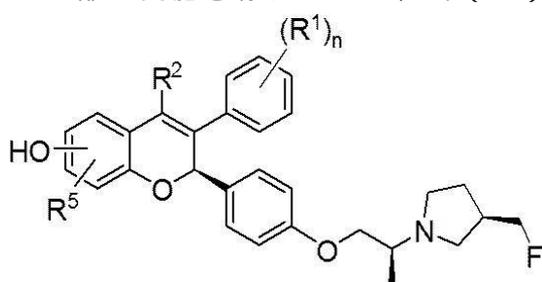
各R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

nは、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

## 【0142】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、以下の構造：



30

(式中、

40

各R<sup>1</sup>は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>及び-SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>から独立して選択される、又は2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

各R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され

50

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル

であり、

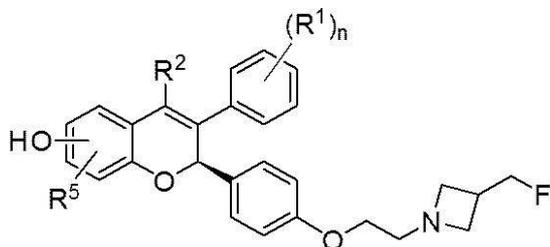
各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され、

$n$  は、0、1、2 又は 3 である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0143】

一部の実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (Ic) の以下の構造：



式 (Ic)

(式中、

各  $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-C_1 - C_4$  アルキル  
 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH-SO_2R^4$  及び  $-SO_2NHR^7$  から独立し  
 て選択される、又は 2 つの  $R^1$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C$   
 $_7$  ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $C_1$   
 $-C_4$  フルオロアルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

各  $R^4$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択され

、  
 $R^5$  は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_1 - C_4$  フルオロアルキル  
 であり、

各  $R^7$  は、H、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  フルオロアルキルから独立して選択  
 され、

$n$  は、0、1、2 又は 3 である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0144】

一部の実施態様においては、 $n$  が 1 である式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一  
 部の実施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$   
 $-CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$  及び  $-S$   
 $O_2CH_3$  からなる群から選択される式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一部の実  
 施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$  及び  $-S$   
 $O_2CH_3$  からなる群から選択される式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一部の実  
 施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が F である式 (I) 又は式 (Ic) の化合物であ  
 る。一部の実施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が  $-OH$  である式 (I) 又は式 (I  
 c) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が Cl である式 (I  
 ) 又は式 (Ic) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が  
 $-CN$  である式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が  
 1 であり、 $R^1$  が  $-CH_3$  である式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一部の実施態  
 様においては、 $n$  が 1 であり、 $R^1$  が  $-SO_2CH_3$  である式 (I) 又は式 (Ic) の化  
 合物である。

【0145】

一部の実施態様においては、 $n$  が 2 である式 (I) 又は式 (Ic) の化合物である。一

部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ic)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ic)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ic)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及び-CNからなる群から独立して選択される式(I)又は式(Ic)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がFである式(I)又は式(Ic)の化合物である。

10

## 【0146】

一部の実施態様においては、 $n$ が3である式(I)又は式(Ic)の化合物である。

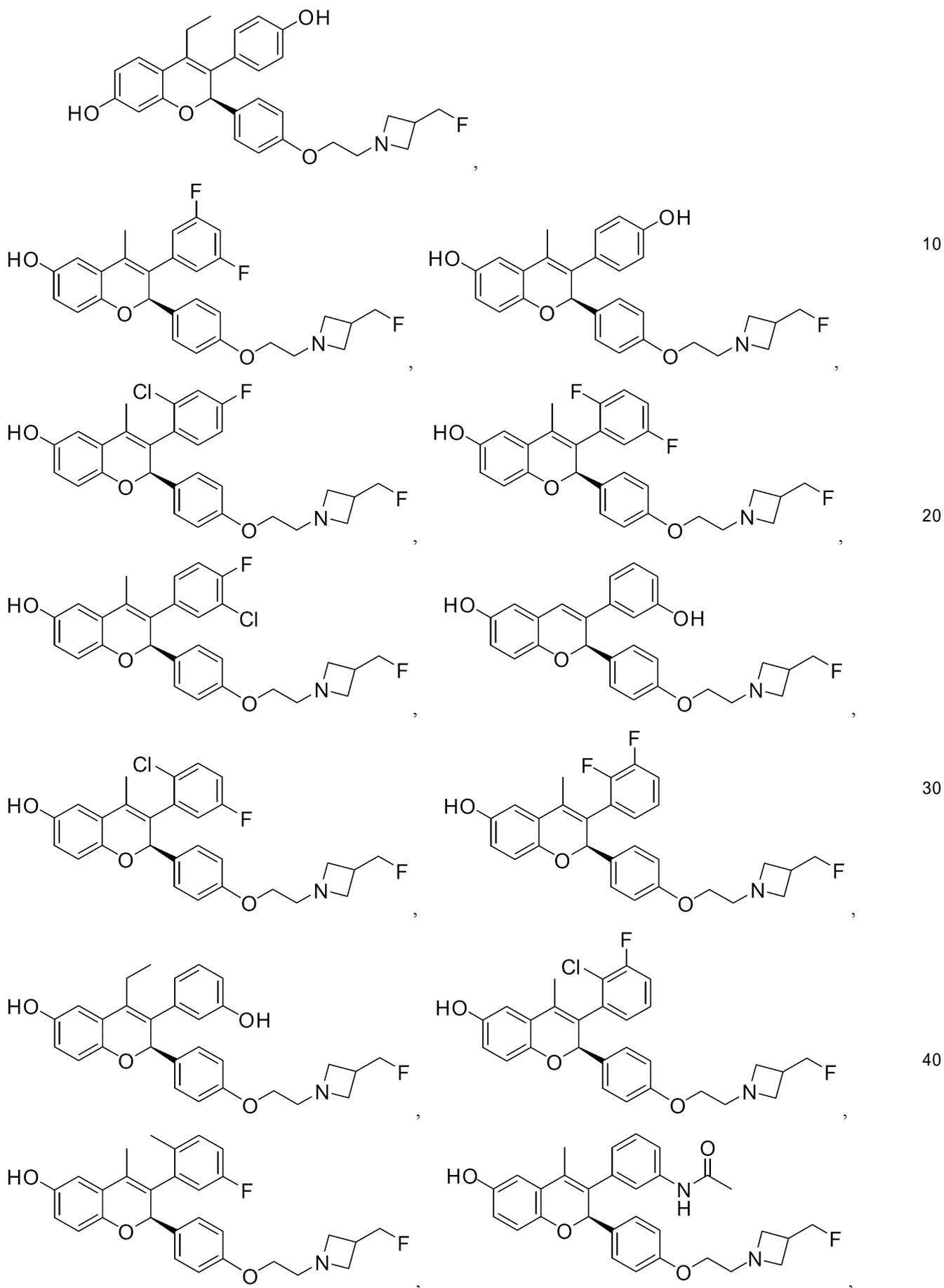
## 【0147】

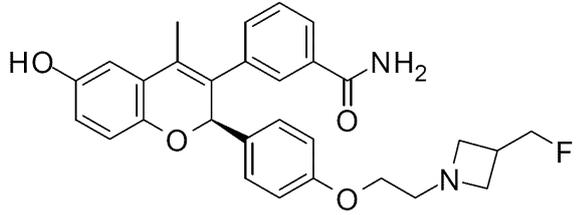
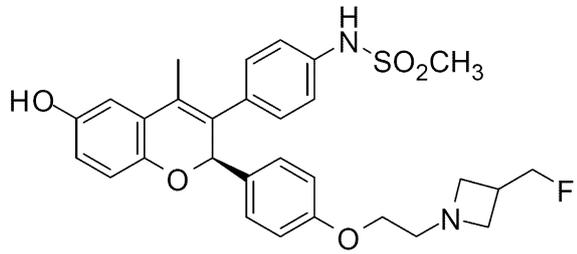
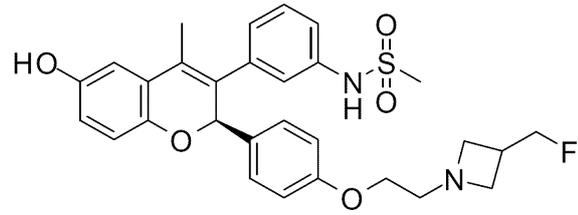
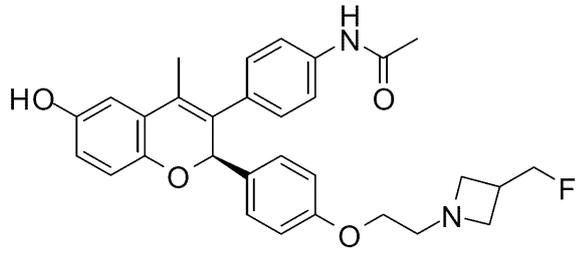
上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がHである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がハロゲンである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がClである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CNである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がHである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がハロゲンである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がFである式(I)又は式(Ic)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がClである式(I)又は式(Ic)の化合物である。

20

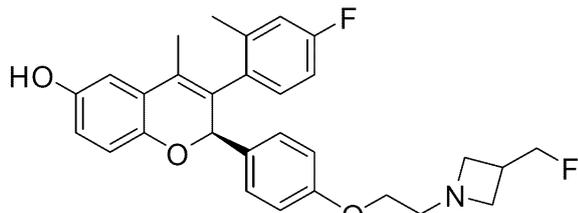
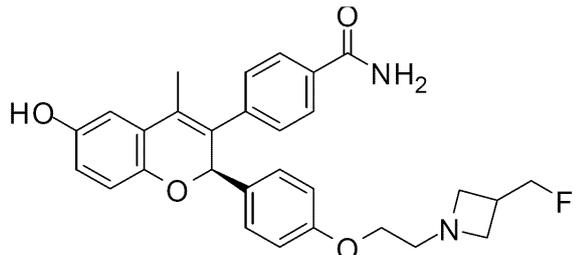
## 【0148】

一部の実施態様において、式(Ic)の化合物は、以下の構造：

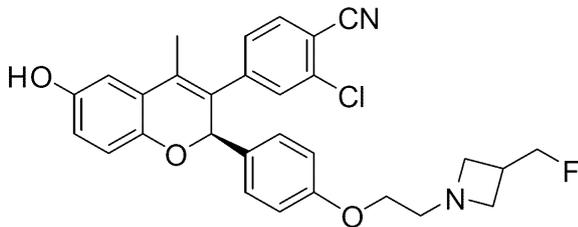
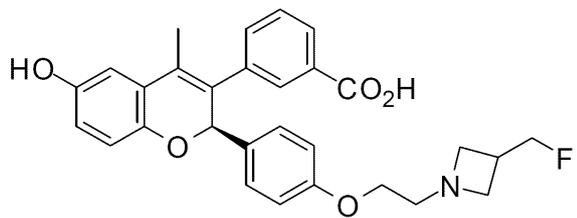
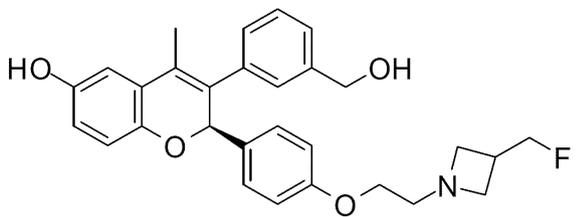
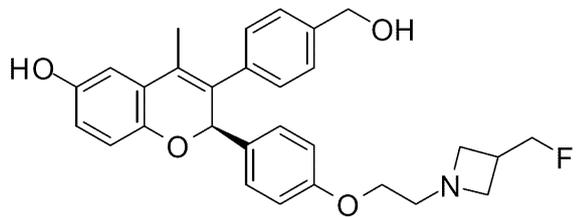




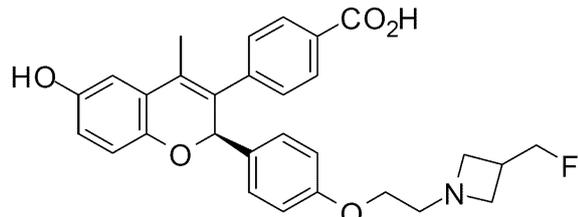
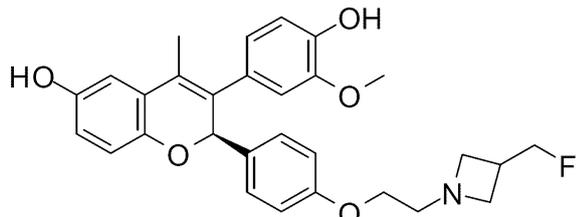
10



20

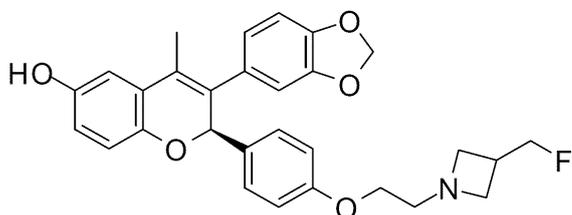


30



40

又は



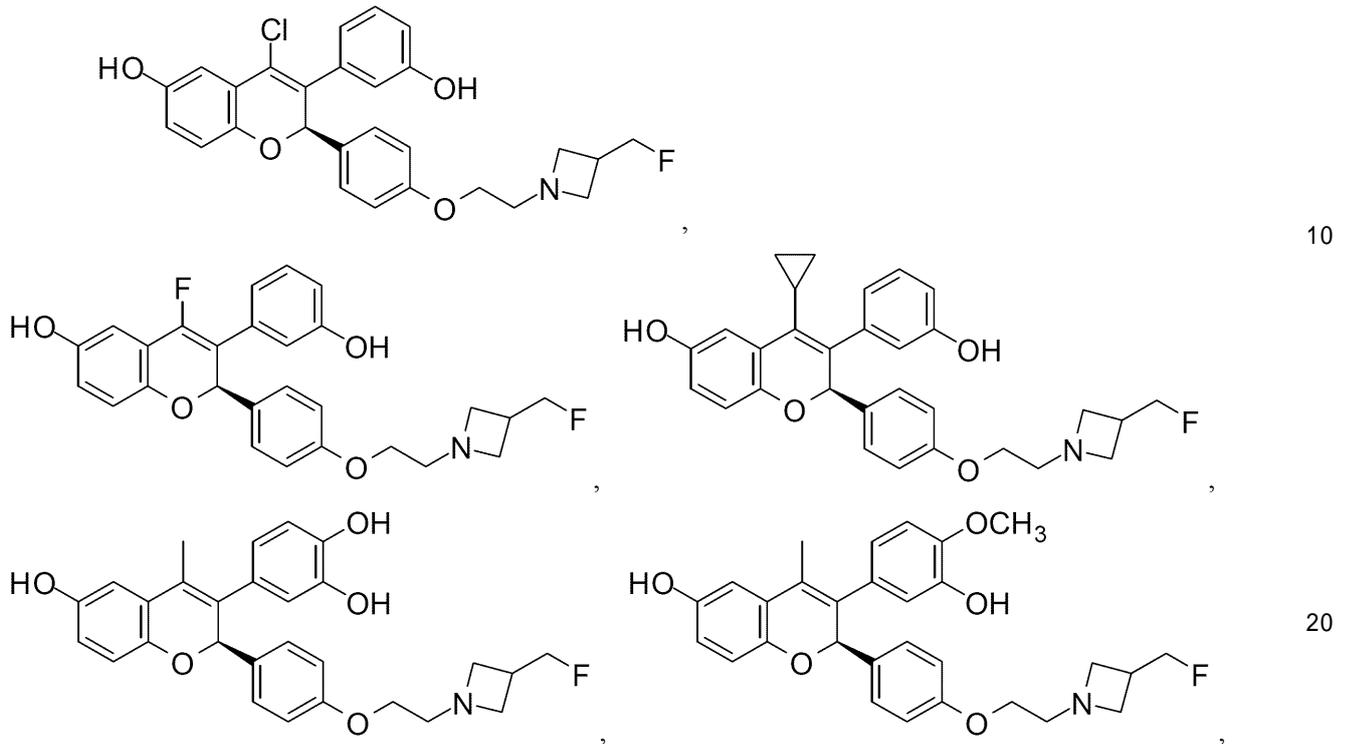
の1つ、

50

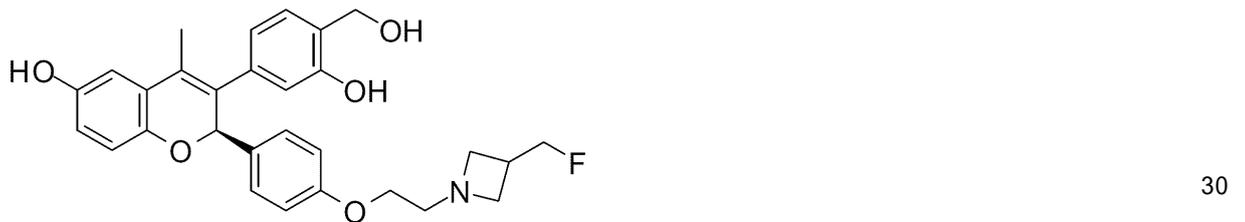
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0149】

一部の実施態様において、式(Ic)の化合物は、以下の構造：



又は



の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0150】

式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、組成物における式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの任意の光学純度を指す。

【0151】

一部の実施態様において、式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90:10よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95:5よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99:1よりも大きい。一部の実施態様において、式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。

【0152】

10

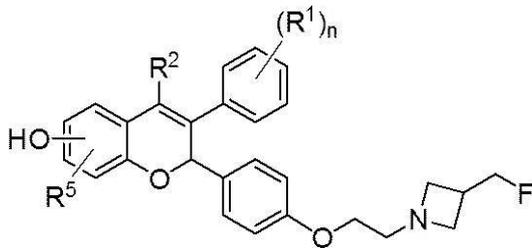
20

30

40

50

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(II)の以下の構造：



式(II)

(式中、

10

各 R<sup>1</sup> は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 及び -SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup> から独立して選択される、又は2つの R<sup>1</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各 R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

各 R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され

20

R<sup>5</sup> は、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルであり、

各 R<sup>7</sup> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルから独立して選択され、

n は、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

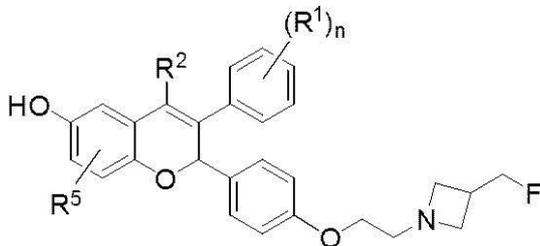
【0153】

一部の実施態様においては、R<sup>1</sup> が F、Cl、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及び -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から選択される式(II)の化合物である。

30

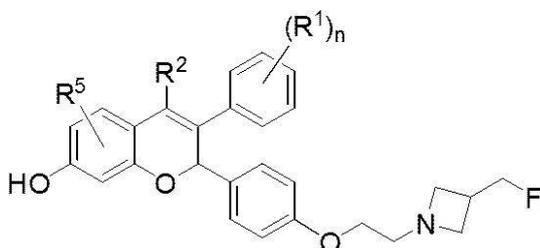
【0154】

一部の実施態様においては、以下の構造：



40

又は



の1つを有する式(II)の化合物、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

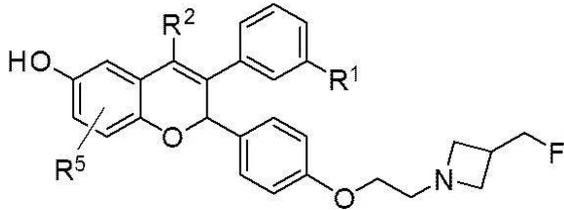
50

## 【0155】

一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(II)の化合物である。

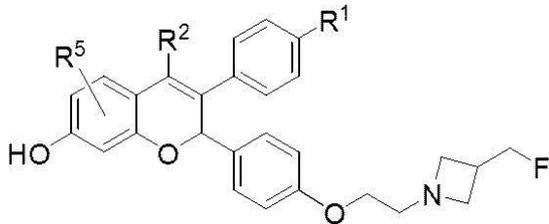
## 【0156】

一部の実施態様においては、以下の構造：



10

又は



の1つを有する、 $n$ が1である式(II)の化合物、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

## 【0157】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(II)の化合物である。

20

## 【0158】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(II)の化合物である。

## 【0159】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(II)の化合物である。

## 【0160】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-OHである式(II)の化合物である。

30

## 【0161】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(II)の化合物である。

## 【0162】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CNである式(II)の化合物である。

## 【0163】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CH<sub>3</sub>である式(II)の化合物である。

40

## 【0164】

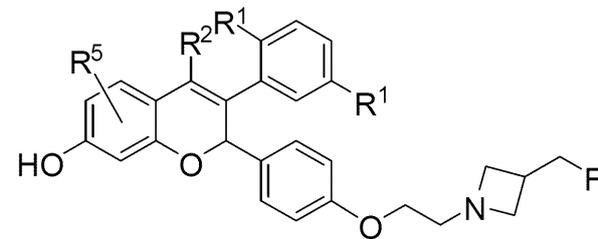
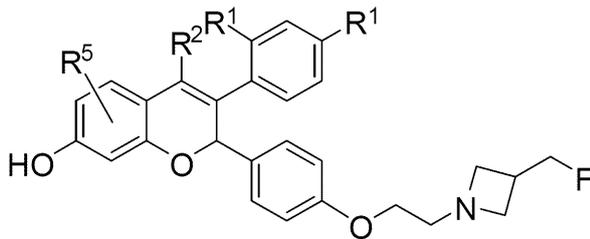
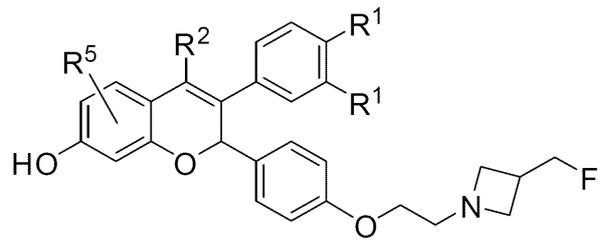
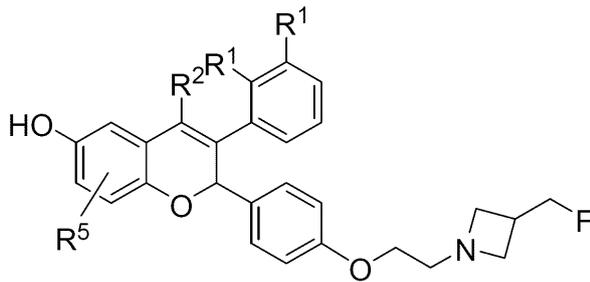
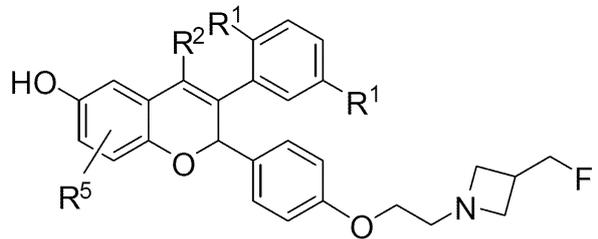
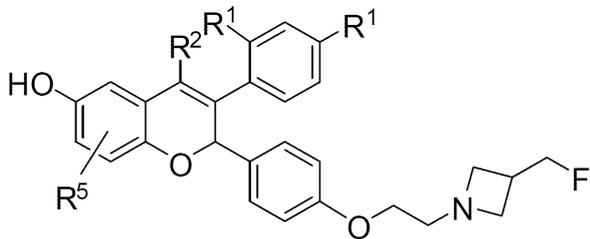
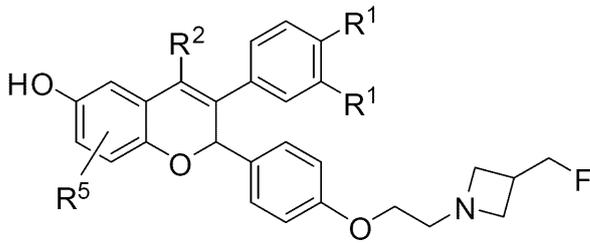
一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(II)の化合物である。

## 【0165】

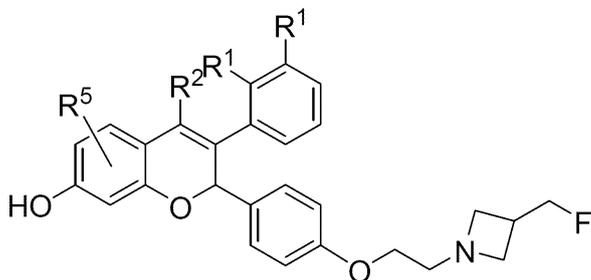
一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(II)の化合物である。

## 【0166】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は



の1つを有する、 $n$ が2である式(I I)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0167】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I I)の化合物である。

【0168】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I I)の化合物である。

【0169】

10

20

30

40

50

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0170】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及び-CNからなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0171】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がFである式(II)の化合物である。

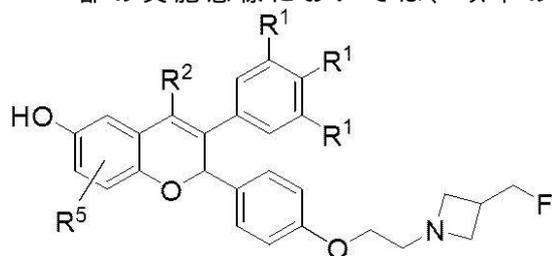
【0172】

一部の実施態様においては、 $n$ が3である式(II)の化合物である。

10

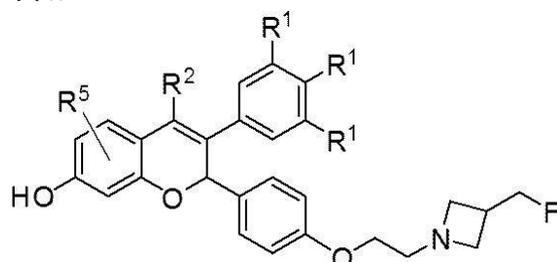
【0173】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は

20



の1つを有する、 $n$ が3である式(II)の化合物、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0174】

30

一部の実施態様においては、 $n$ が3であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0175】

一部の実施態様においては、 $n$ が3であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0176】

一部の実施態様においては、 $n$ が3であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0177】

40

一部の実施態様においては、 $n$ が3であり、各 $R^1$ がF及び-CNからなる群から独立して選択される式(II)の化合物である。

【0178】

一部の実施態様においては、 $n$ が3であり、各 $R^1$ がFである式(II)の化合物である。

【0179】

上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がHである式(II)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がハロゲンである式(II)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ がClである式(II)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が-CNである式(II)の化合物である。上記の実施態様の一

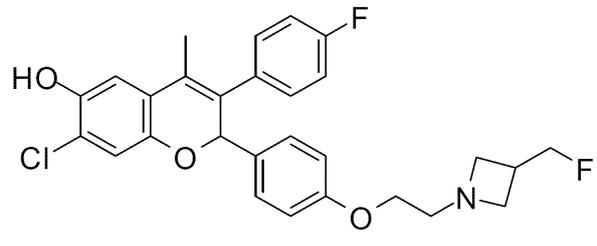
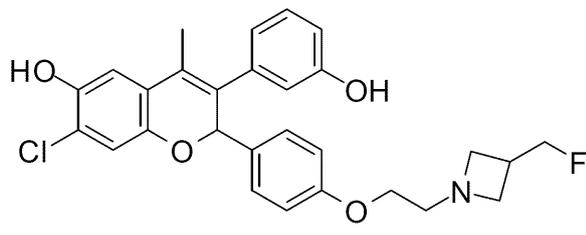
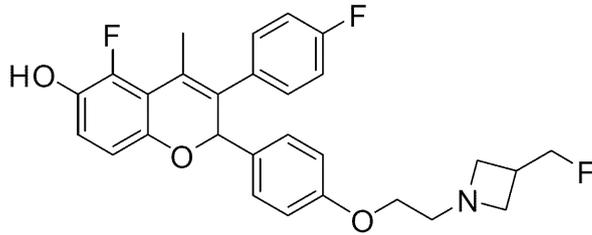
50

部においては、 $R^2$ が $C_1 - C_4$ アルキルである式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が $-CH_3$ である式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$ が $-CH_2CH_3$ である式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がハロゲンである式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がFである式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ がClである式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ が $C_1 - C_4$ アルキルである式(I I)の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$ が $-CH_3$ である式(I I)の化合物である。

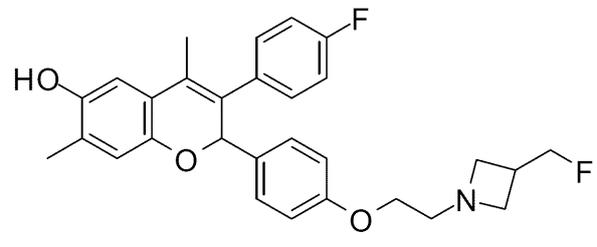
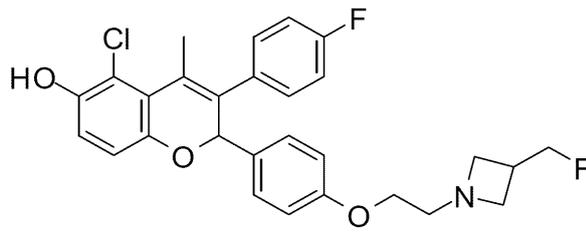
## 【0180】

一部の実施態様において、式(I I)の化合物は、以下の構造：

10

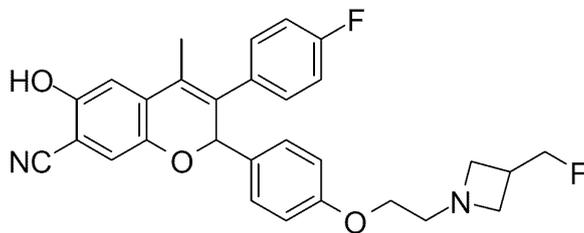


20



30

又は



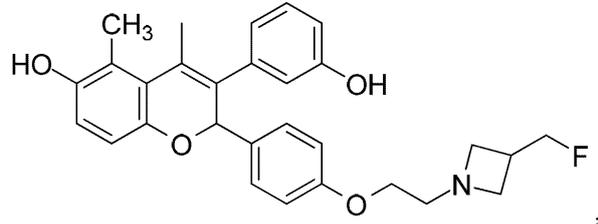
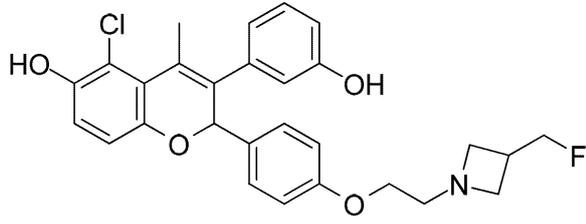
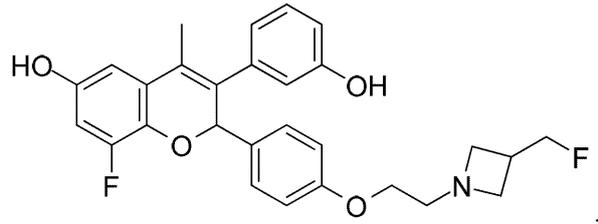
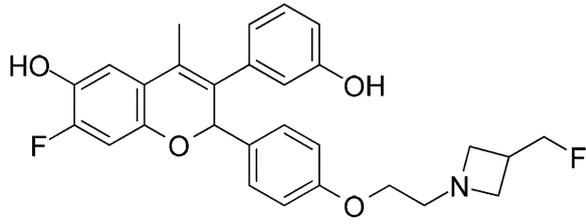
40

の1つ、

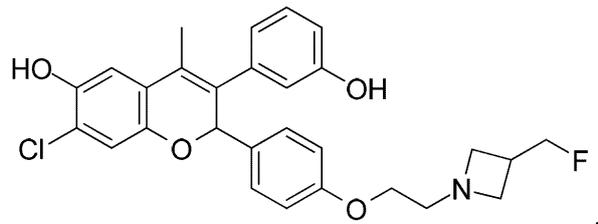
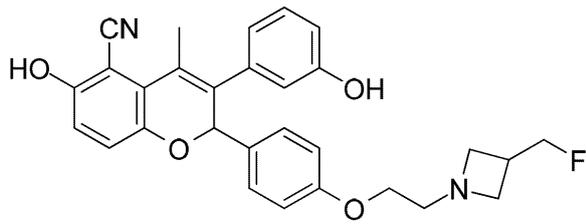
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

## 【0181】

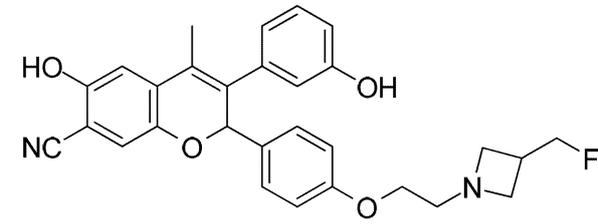
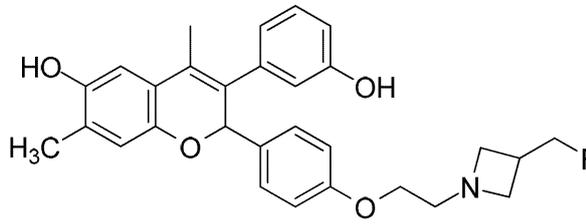
一部の実施態様において、式(I I)の化合物は、以下の構造：



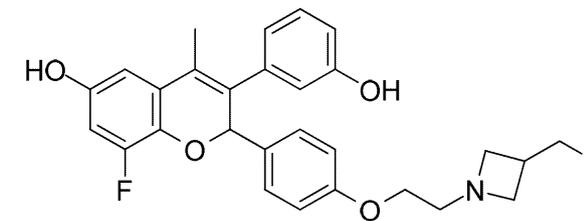
10



20



又は



30

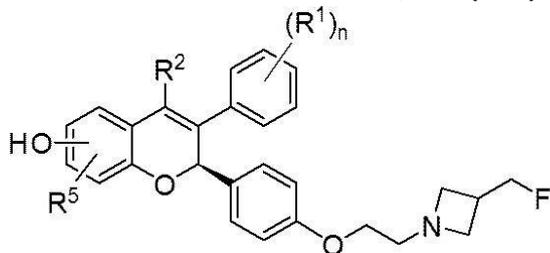
の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0182】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(III)の以下の構造：

40



式(III)

(式中、

各 R<sup>1</sup> は、ハロゲン、-CN、-OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル

50

-OH、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$ 及び $-SO_2NHR^7$ から独立して選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

各 $R^4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$R^5$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

各 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され、

$n$ は、0、1、2又は3である)

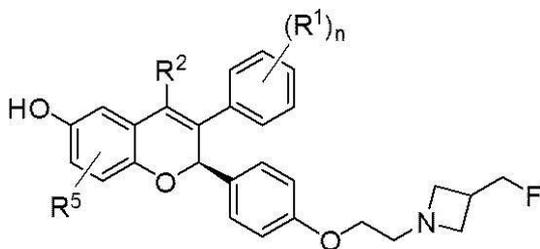
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0183】

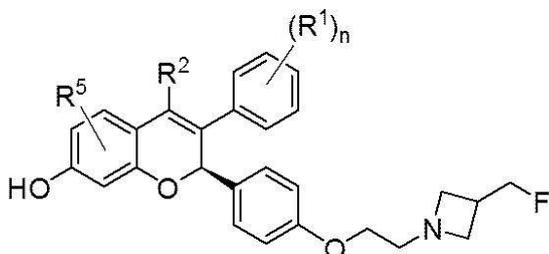
一部の実施態様においては、 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NH SO_2CH_3$ 及び $-SO_2CH_3$ からなる群から選択される式(III)の化合物である。

【0184】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は



の1つを有する式(III)の化合物、

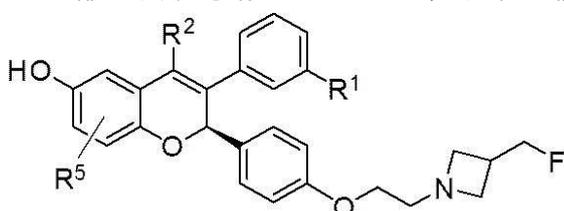
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0185】

一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(III)の化合物である。

【0186】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は

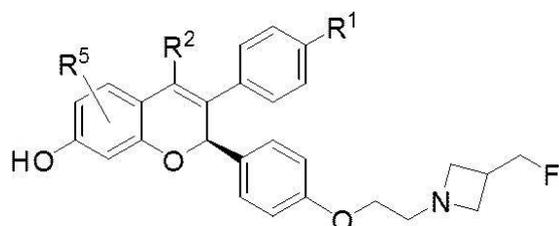
10

20

30

40

50



の1つを有する、 $n$ が1である式(III)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0187】

一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-OHである式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CNである式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CH<sub>3</sub>である式(III)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(III)の化合物である。

10

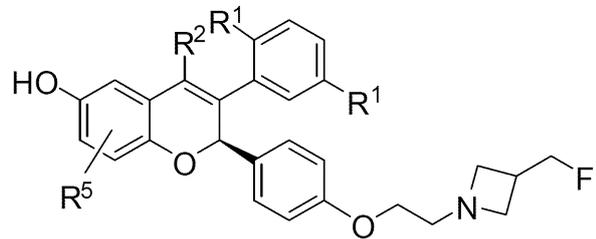
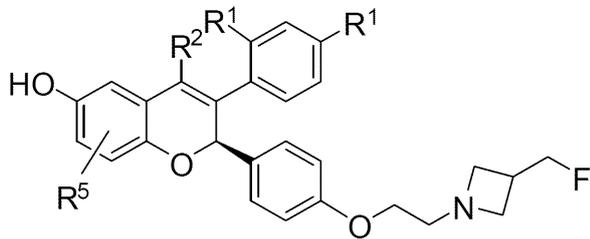
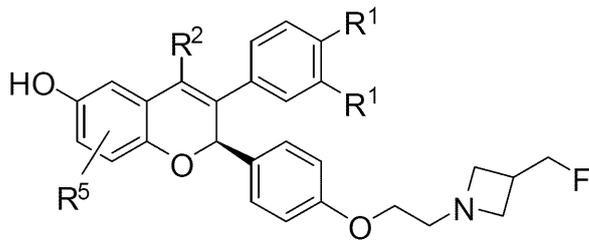
20

【0188】

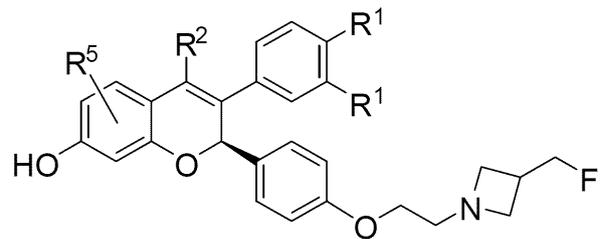
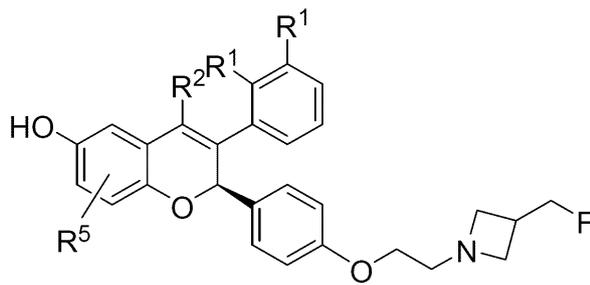
一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(III)の化合物である。

【0189】

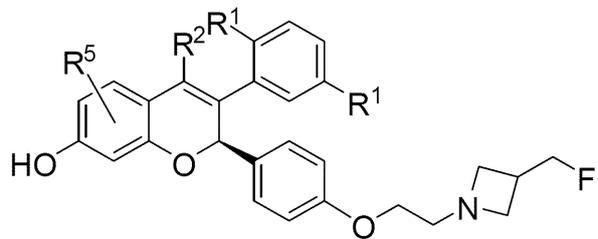
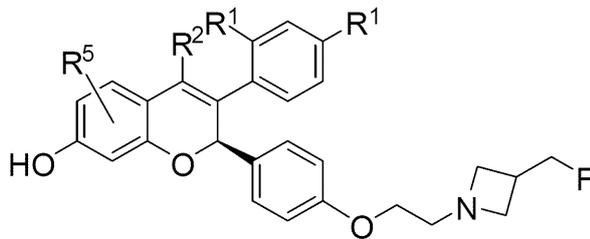
一部の実施態様においては、以下の構造：



10

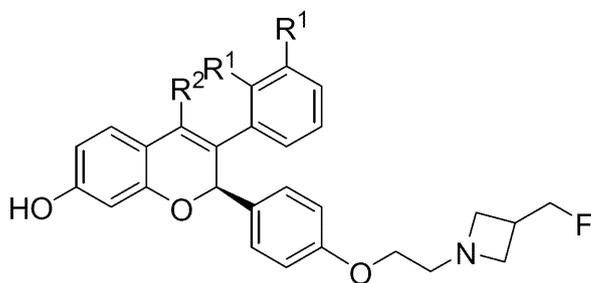


20



30

又は



40

の1つを有し、 $n$ が2である式(I I I)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ。

【0190】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I I I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(I I I)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択

50

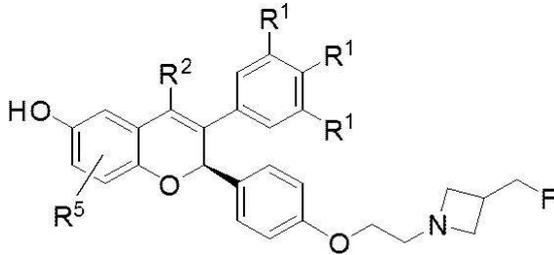
される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 2 であり、各  $R^1$  が F 及び - CN からなる群から独立して選択される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 2 であり、各  $R^1$  が F である式 ( I I I ) の化合物である。

【 0 1 9 1 】

一部の実施態様においては、 $n$  が 3 である式 ( I I I ) の化合物である。

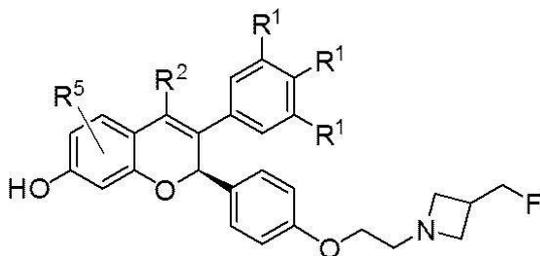
【 0 1 9 2 】

一部の実施態様においては、以下の構造：



10

又は



20

の 1 つを有する、 $n$  が 3 である式 ( I I I ) の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【 0 1 9 3 】

一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F、Cl、- CN、- OH、- OCH<sub>3</sub>、- CH<sub>3</sub>、- NHC(=O)CH<sub>3</sub>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及び - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F、Cl、- CN、- OH、- CH<sub>3</sub> 及び - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F 及び Cl からなる群から独立して選択される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F 及び - CN からなる群から独立して選択される式 ( I I I ) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F である式 ( I I I ) の化合物である。

30

【 0 1 9 4 】

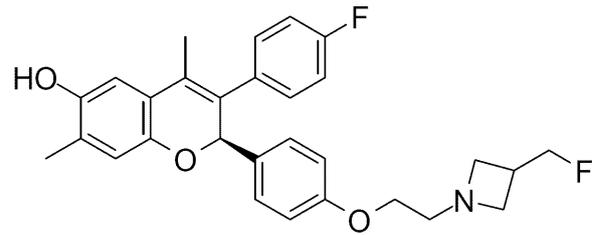
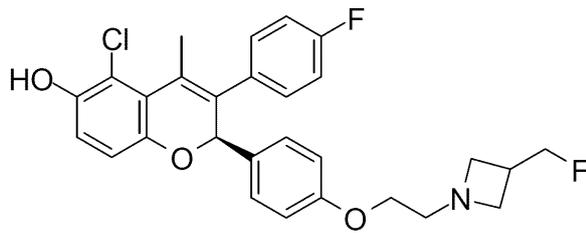
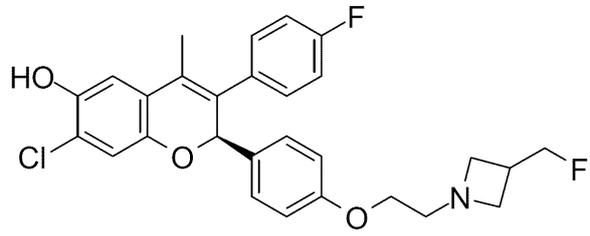
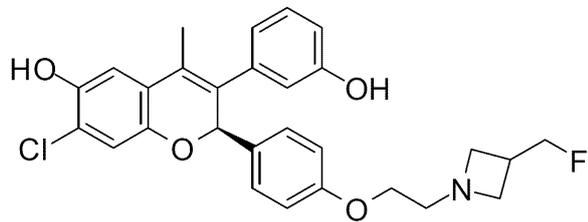
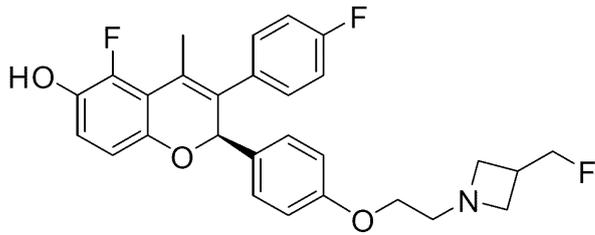
上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が H である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  がハロゲンである式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が Cl である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が - CN である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が - CH<sub>3</sub> である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  がハロゲンである式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が F である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が Cl である式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである式 ( I I I ) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が - CH<sub>3</sub> である式 ( I I I ) の化合物である。

40

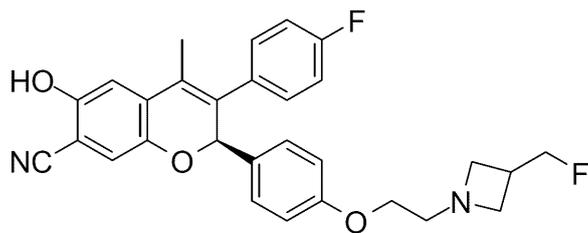
【 0 1 9 5 】

一部の実施態様において、式 ( I I I ) の化合物は、以下の構造：

50



又は



の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

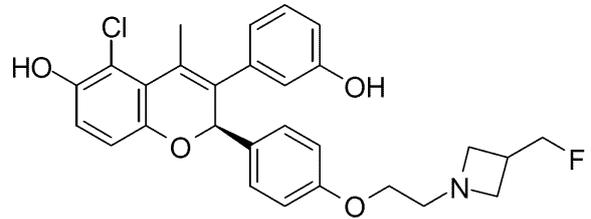
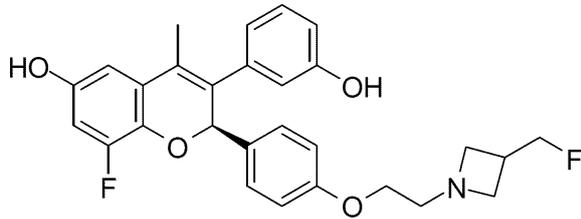
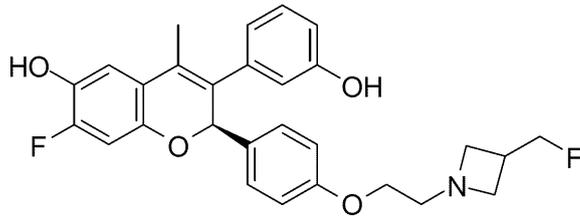
【0196】

一部の実施態様において、式(III)の化合物は、以下の構造：

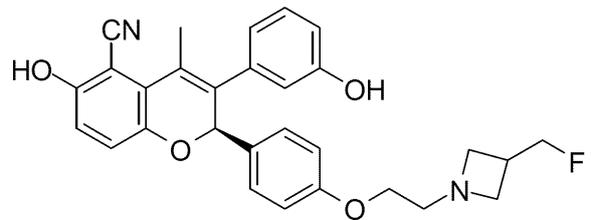
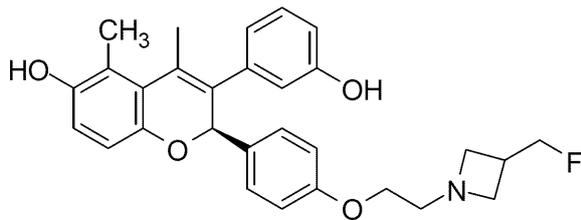
10

20

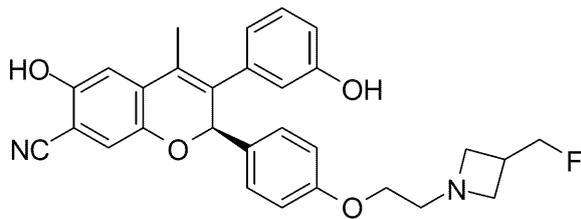
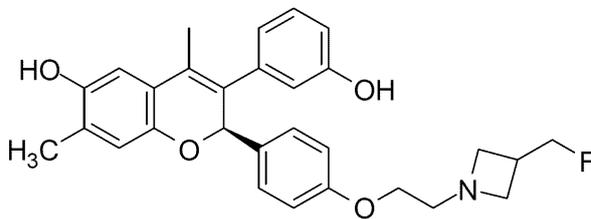
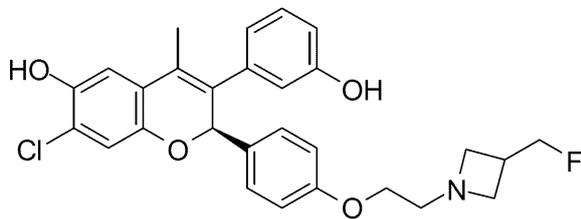
30



10

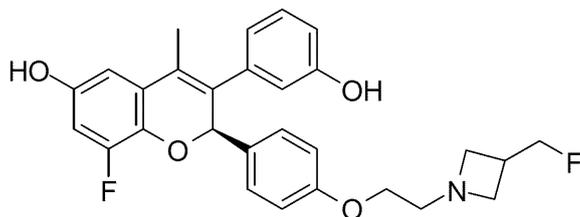


20



30

又は



40

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0197】

式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、組成物における式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの任意の光学純度を指す。

50

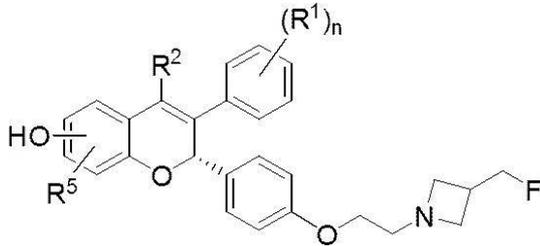
## 【0198】

一部の実施態様において、式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90:10よりも大きい。一部の実施態様において、式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95:5よりも大きい。一部の実施態様において、式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99:1よりも大きい。一部の実施態様において、式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。

## 【0199】

一部の実施態様において、式(I)の化合物は、式(IV)の以下の構造：

10



式(IV)

(式中、

各 $R^1$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキル  
-OH、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-$   
 $C(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NH SO_2R^4$ 及び $-SO_2NHR^7$ から独立し  
て選択される、又は2つの $R^1$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_2 - C_7$   
ヘテロシクロアルキル環を形成し、

20

$R^2$ は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$   
フルオロアルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

各 $R^3$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択  
され、

各 $R^4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択され

30

、  
 $R^5$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであ  
り、

各 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ フルオロアルキルから独立して選択  
され、

$n$ は、0、1、2又は3である)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

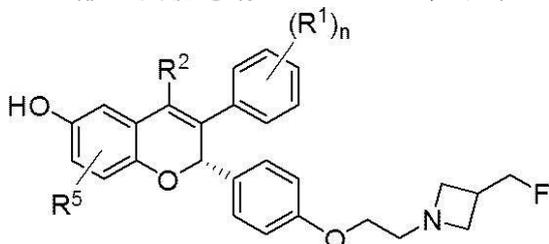
## 【0200】

一部の実施態様においては、 $R^1$ がF、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$   
、 $-CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NH SO_2CH_3$ 及び $-S$   
 $O_2CH_3$ からなる群から選択される式(IV)の化合物である。

40

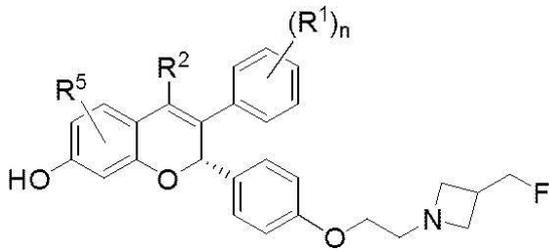
## 【0201】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は

50



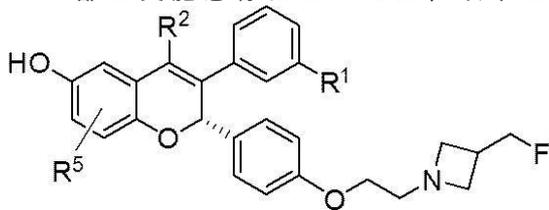
の1つを有する式(IV)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0202】

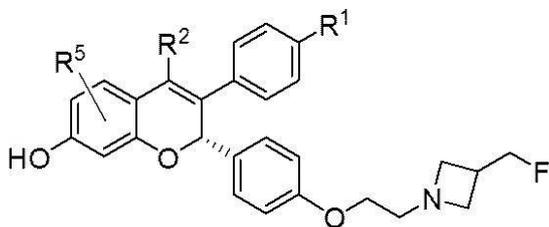
一部の実施態様においては、 $n$ が1である式(IV)の化合物である。

【0203】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は



の1つを有する、 $n$ が1である式(IV)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0204】

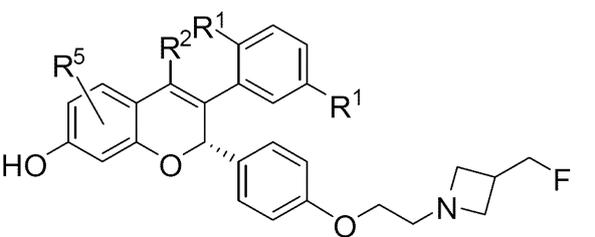
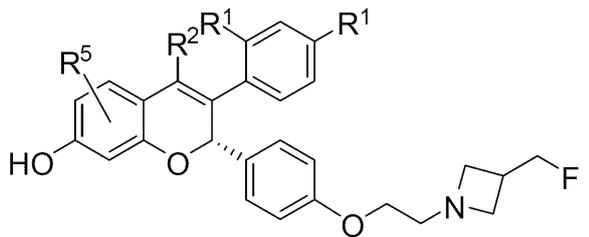
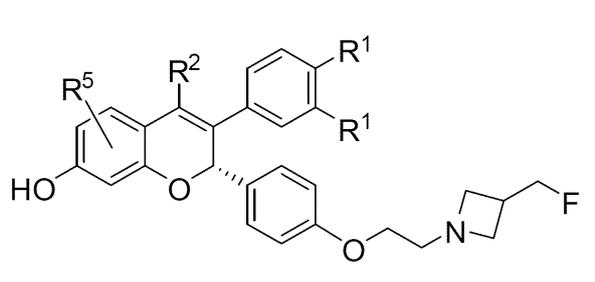
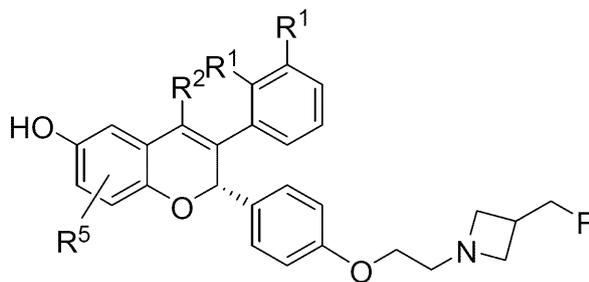
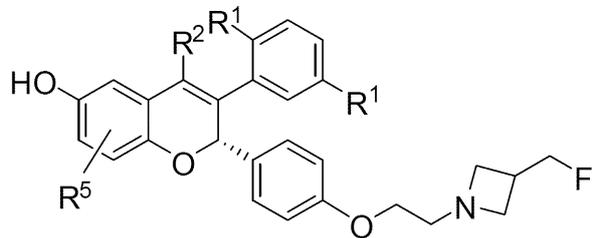
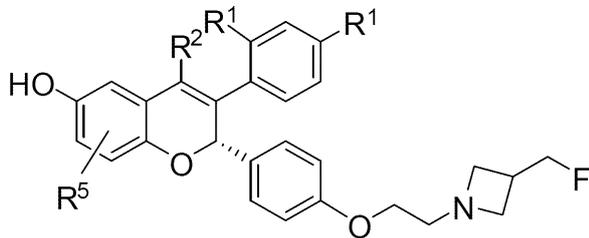
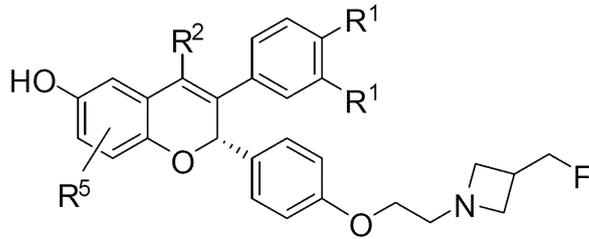
一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択される式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がFである式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-OHである式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ がClである式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CNである式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-CH<sub>3</sub>である式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が1であり、 $R^1$ が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(IV)の化合物である。

【0205】

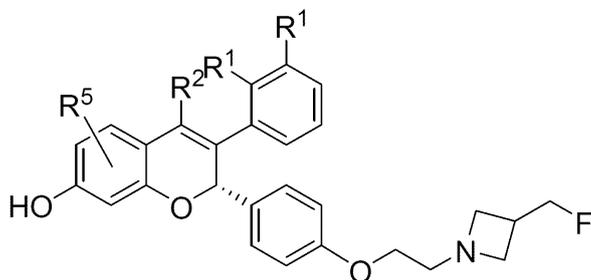
一部の実施態様においては、 $n$ が2である式(IV)の化合物である。

【0206】

一部の実施態様においては、以下の構造：



又は



の1つを有する、 $n$ が2である式(IV)の化合物、  
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0207】

一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から独立して選択される式(IV)の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$ が2であり、各 $R^1$ がF及びClからなる群から独立して選択され

10

20

30

40

50

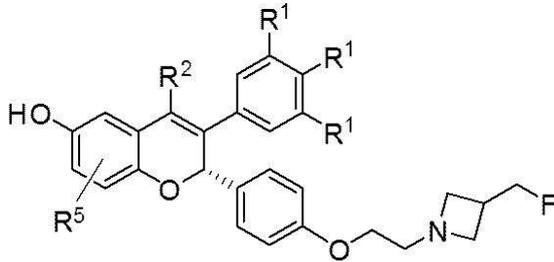
る式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 2 であり、各  $R^1$  が F 及び -CN からなる群から独立して選択される式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 2 であり、各  $R^1$  が F である式 (IV) の化合物である。

【0208】

一部の実施態様においては、 $n$  が 3 である式 (IV) の化合物である。

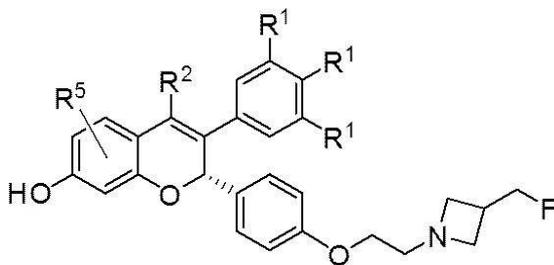
【0209】

一部の実施態様においては、以下の構造：



10

又は



20

の 1 つを有する、 $n$  が 3 である式 (IV) の化合物、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0210】

一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F、Cl、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及び -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F、Cl、-CN、-OH、-CH<sub>3</sub> 及び -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から独立して選択される式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F 及び Cl からなる群から独立して選択される式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F 及び -CN からなる群から独立して選択される式 (IV) の化合物である。一部の実施態様においては、 $n$  が 3 であり、各  $R^1$  が F である式 (IV) の化合物である。

30

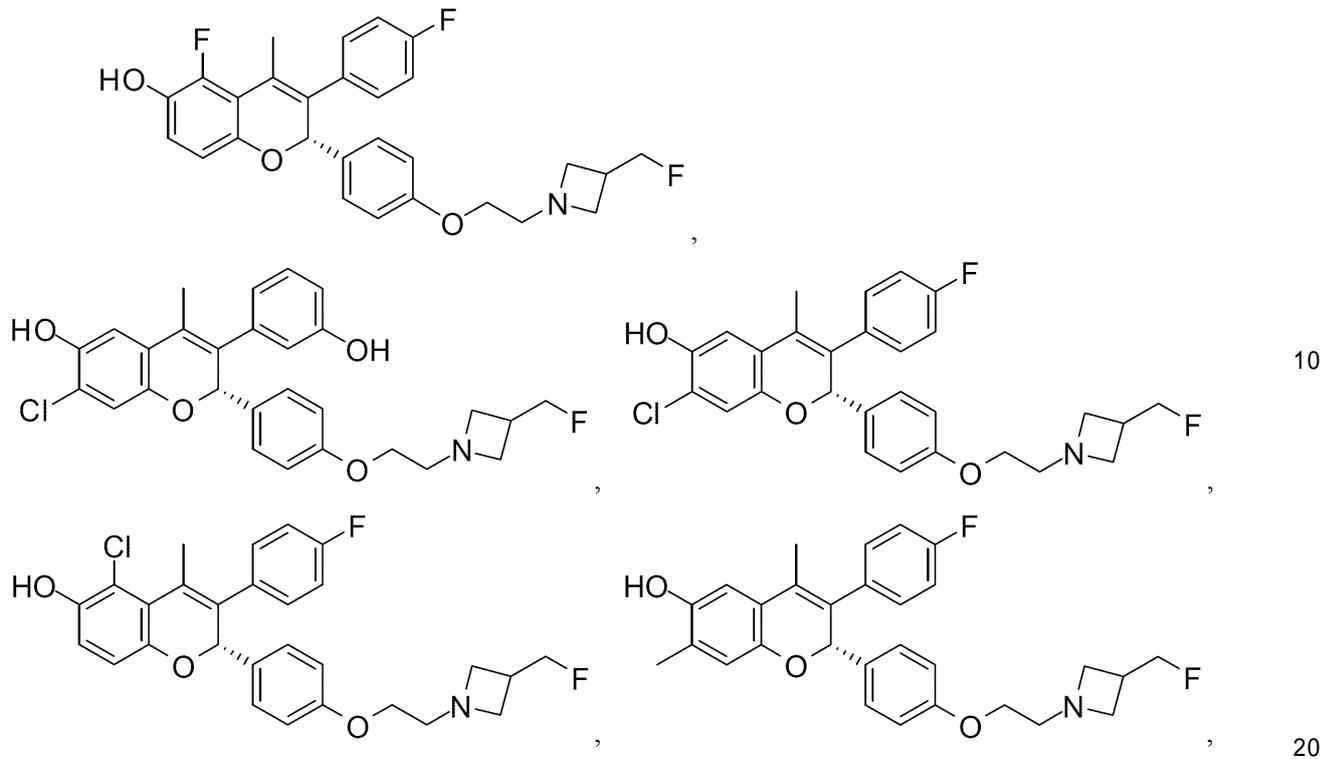
【0211】

上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が H である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  がハロゲンである式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が Cl である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が -CN である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が -CH<sub>3</sub> である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^2$  が -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  がハロゲンである式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が F である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が Cl である式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである式 (IV) の化合物である。上記の実施態様の一部においては、 $R^5$  が -CH<sub>3</sub> である式 (IV) の化合物である。

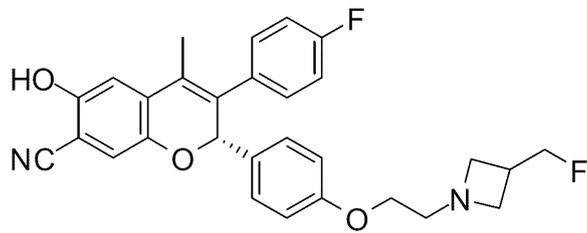
40

【0212】

一部の実施態様において、式 (IV) の化合物は、以下の構造：



又は

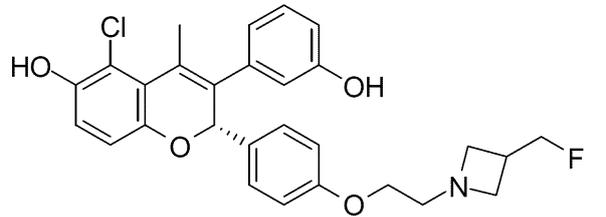
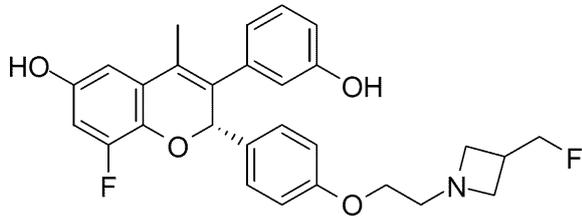
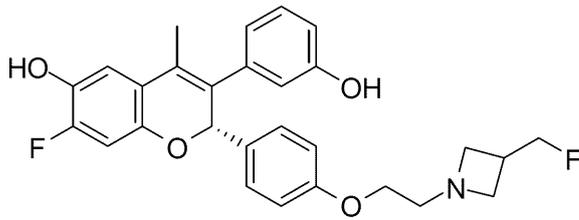


の1つ、

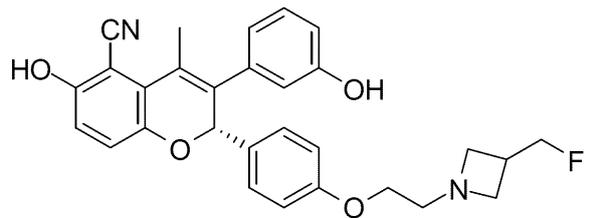
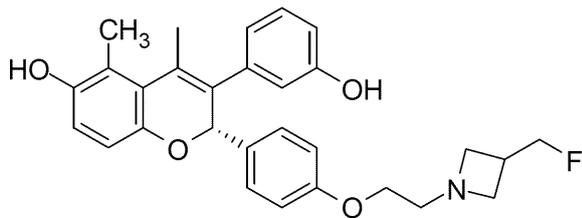
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0213】

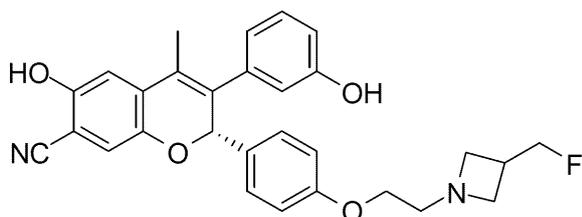
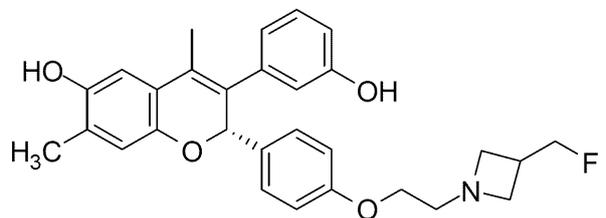
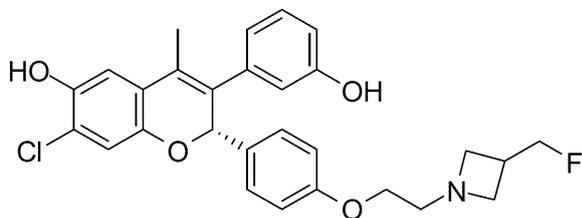
一部の実施態様において、式(IV)の化合物は、以下の構造：



10

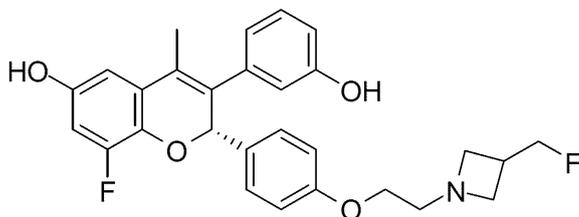


20



30

又は



40

の1つ、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0214】

式(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは式(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、組成物における式(I V)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの

50

任意の光学純度を指す。

【0215】

一部の実施態様において、式(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90:10よりも大きい。一部の実施態様において、式(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95:5よりも大きい。一部の実施態様において、式(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99:1よりも大きい。一部の実施態様において、式(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。

【0216】

生物学的評価

酵素活性(又は他の生物活性)の阻害剤としての式I化合物の相対的効力は、各化合物が活性を所定の程度まで阻害する濃度を決定すること、及び次いで結果を比較することによって確立することができる。典型的に、好ましい決定は、生化学的アッセイにおいて活性の50%を阻害する濃度、即ち、50%阻害濃度又は「IC<sub>50</sub>」である。IC<sub>50</sub>値の決定は、当該技術分野で知られている従来技術を使用して達成することができる。一般に、IC<sub>50</sub>は、研究中の阻害剤の様々な濃度の存在下で所与の酵素の活性を測定することによって決定することができる。酵素活性の実験的に得られた値は、次いで、使用された阻害剤濃度に対してプロットされる。50%酵素活性(任意の阻害剤の非存在下での活性と比較される通り)を示す阻害剤の濃度は、IC<sub>50</sub>値として受け取られる。類似して、他の阻害濃度は、活性の適切な決定を介して定義することができる。例えば、一部の場 20  
合において、90%阻害濃度、即ちIC<sub>90</sub>、などを確立することが望ましくあり得る。

【0217】

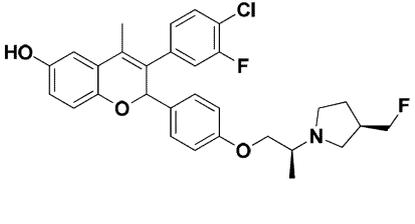
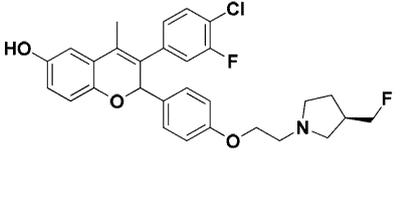
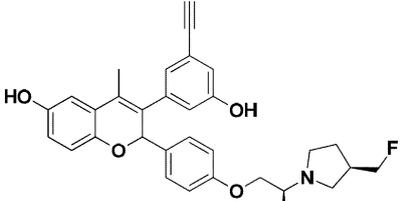
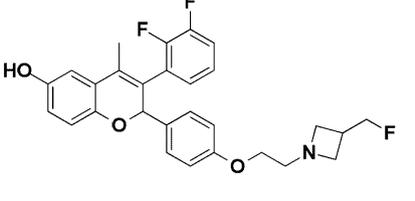
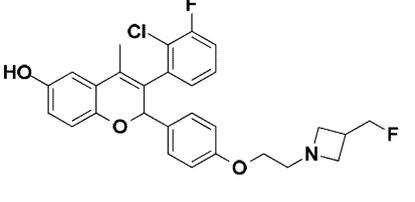
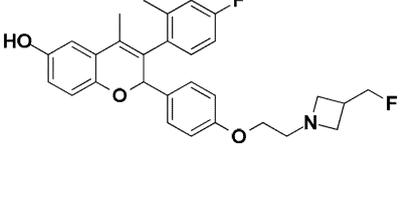
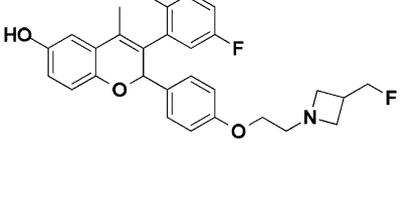
式I化合物の細胞増殖、細胞傷害性及び細胞生存能力は、CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存能力アッセイ(Promega Corp.)によって測定することができる。CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存能力アッセイは、代謝活性細胞の指標である存在ATPの定量化に基づく培養中の生細胞の数を決定する均一方法である。CellTiter-Glo(登録商標)アッセイは、マルチウェルフォーマットでの使用のために設計され、自動化高スループットスクリーニング(HTS)、細胞増殖及び細胞傷害性アッセイのためにそれを理想的にしている。均一アッセイ手順 30  
は、血清補充培地中で培養された細胞に直接、単一試薬(CellTiter-Glo(登録商標)試薬)を添加することを伴う。細胞洗浄、培地の除去及び複数のピペッティングの工程は必要とされない。該系は、試薬を添加し、混合した10分後に、384ウェルフォーマット中でわずか15細胞/ウェルを検出する。

【0218】

表1a及び1bにおける例示的な式I化合物は、実施例32-44のアッセイ、プロトコル及び手順に従って作製し、特徴を明らかにし、ER(エストロゲン受容体アルファ)への結合及び生物活性について試験した。表1aにおけるER-アルファMCF7HCS 40  
S<sub>inf</sub>(%)値は、実施例32の乳癌細胞ER高含有量蛍光イメージング分解アッセイによって測定した。表1b及び2aにおけるER-アルファMCF7HCS

EC<sub>50</sub>(µM)値は、実施例32に記載されているインビトロ細胞増殖アッセイによって測定した。実施例33のラット子宮湿重量アッセイは、天然ERリガンドエストラジオール、即ちアンタゴニストモードに対して競合しながら、ER応答性組織(未成熟ラット子宮)における化合物アンタゴニスト活性の急速な決定を可能にする(Ashby, J.等(1997) Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 25 (3):226-31)。表1a及び1bにおける例示的な式I化合物は、以下の構造、対応する名称(ChemBioDraw, Version 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)、及び生物活性を有する。1つを超える名称が式I化合物又は中間体と関連する場合、化学構造が化合物を定義する。

表1a

実施例	構造	IUPAC名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
1		3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-(( <i>S</i> )-2-(( <i>R</i> )-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	526.0
2		3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-(2-(( <i>R</i> )-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	512.0
3		3-(3-エチニル-5-ヒドロキシフェニル)-2-(4-(( <i>S</i> )-2-(( <i>R</i> )-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	514.1
4		3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	482.2
5		3-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	498.2
6		3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	478.0
7		3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-オール	478.3

10

20

30

40

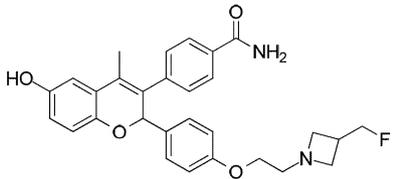
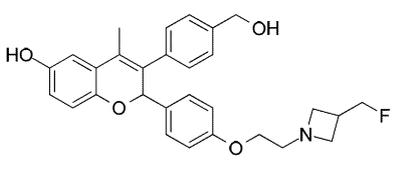
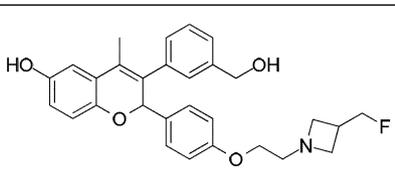
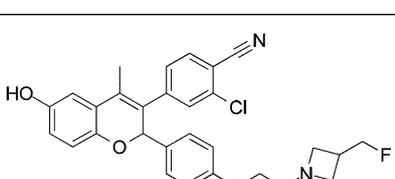
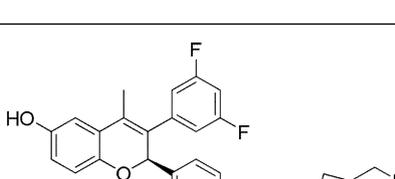
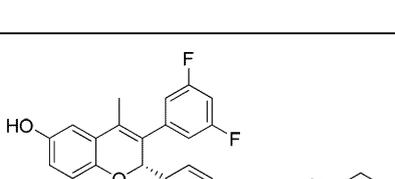
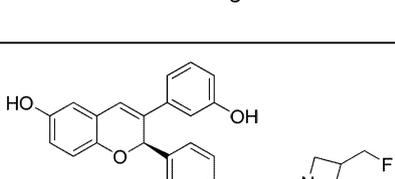
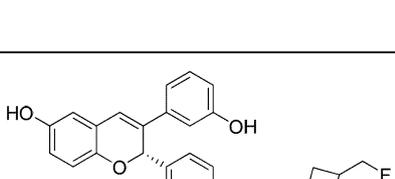
8		2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2Hクロメン-6-オール	524.3
9		2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2Hクロメン-6-オール	524.2
10		N-(3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2Hクロメン-3-イル)フェニル)アセトアミド	503.2
11		N-(4-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2Hクロメン-3-イル)フェニル)アセトアミド	503.2
12		N-(3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2Hクロメン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	539.1
13		N-(4-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2Hクロメン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	539.1
14		3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2Hクロメン-3-イル)ベンズアミド	489.2

10

20

30

40

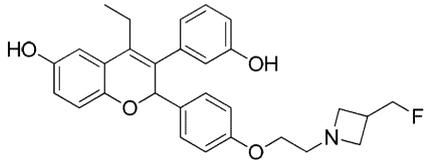
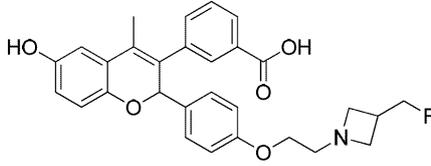
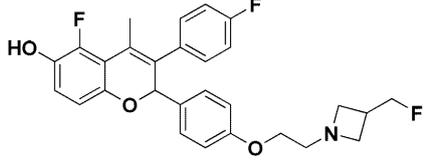
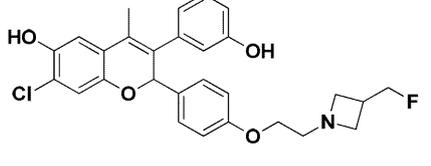
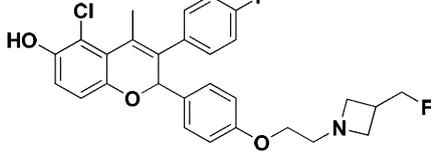
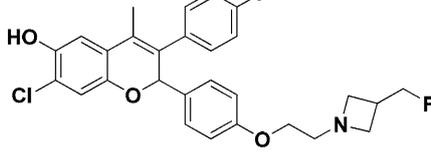
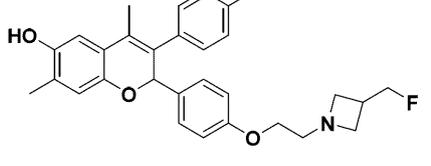
15		4-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンズアミド	489.2
16		2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	476.2
17		2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	476.2
18		2-クロロ-4-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾニトリル	505.1
19		( <i>R</i> )-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	482.2
20		( <i>S</i> )-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	482.2
21		( <i>R</i> )-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-(ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール	448.2
22		( <i>S</i> )-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-(ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール	448.2

10

20

30

40

23		4-エチル-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール	476.2
24		3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)安息香酸	490.2
25		5-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	482.2
26		7-クロロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	496.2
27		5-クロロ-2-[4-[2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
28		7-クロロ-2-[4-[2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
29		2-[4-[2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4,7-ジメチル-2H-クロメン-6-オール	478.2

10

20

30

40

30		2-[4-[2-(3-フルオロメチル-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-7-カルボニトリル	489.3
31		4-エチル-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-7-オール	476.2
32		3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
33		2-フルオロ-5-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゾニトリル	489.2
34		(R)-2-フルオロ-5-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾニトリル	489.2
35		(S)-2-フルオロ-5-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾニトリル	489.2
36		(R)-3-(3-クロロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	480.2
37		(S)-3-(3-クロロフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	480.2

10

20

30

40

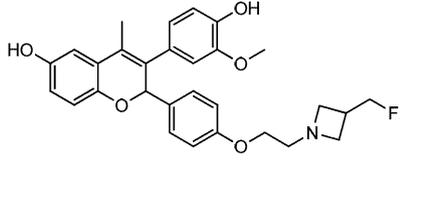
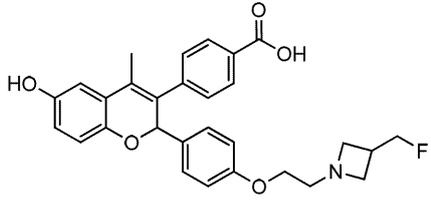
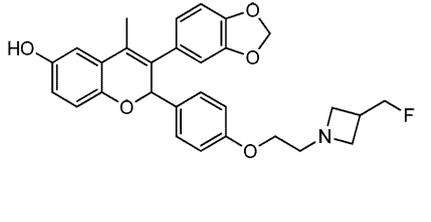
38		(R)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
39		(S)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
40		(2R)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
41		(2S)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	498.2
42		(2R)-3-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	482.2
43		(2S)-3-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	482.2
44		(R)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾニトリル	471.2
45		(S)-3-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾニトリル	471.2

10

20

30

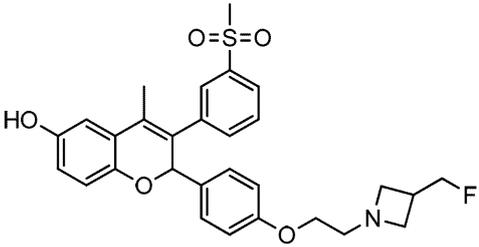
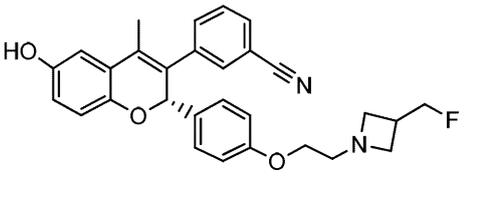
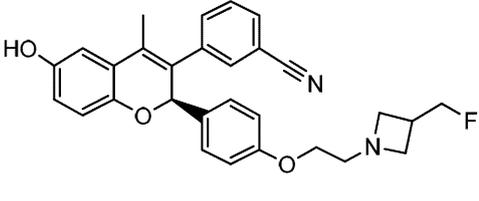
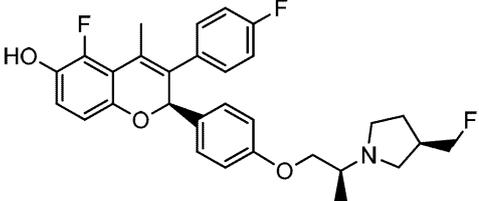
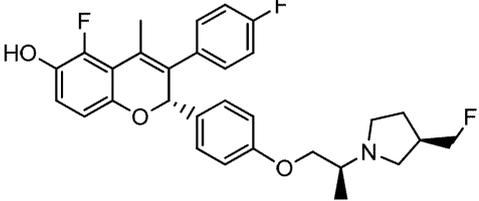
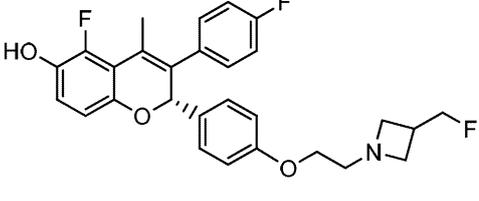
40

46		2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	492.2
47		4-(2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル)安息香酸	490.1
48		3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	490.1

10

20

表 1b

実施例	構造	IUPAC名称	ER-アルファ(WT) MC F7 HCS (EC50)  $\mu$ mol	LCMS  [M+H] <sup>+</sup>
49		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(3-メチルスルホニルフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.0026	524
50		3-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゾニトリル	0.000235	471
51		3-[(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゾニトリル	0.211	471
52		(2R)-5-フルオロ-2-[4-[(2S)-2-[(3R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00431	510
53		(2S)-5-フルオロ-2-[4-[(2S)-2-[(3R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000123	510
54		(2S)-5-フルオロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000194	482

10

20

30

40

55		(2R)-5-フルオロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.026	482
56		(2R)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0384	482
57		(2S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000053	482
58		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.000187	462
59		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.000442	462
60		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.000118	462
61		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.005	462
62		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000181	492

10

20

30

40

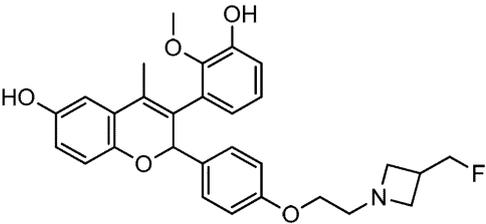
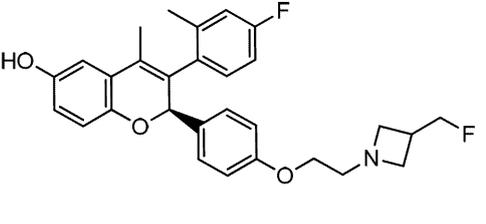
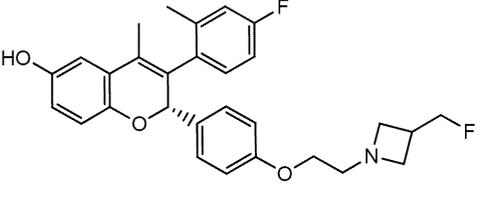
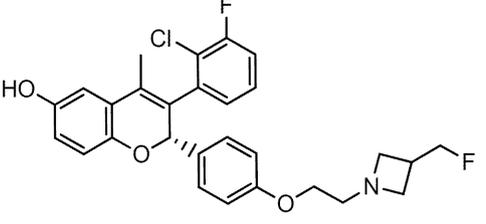
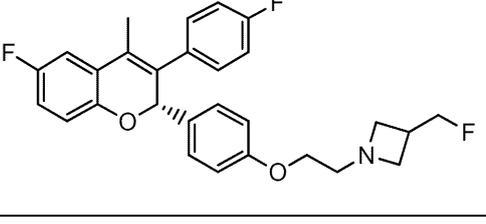
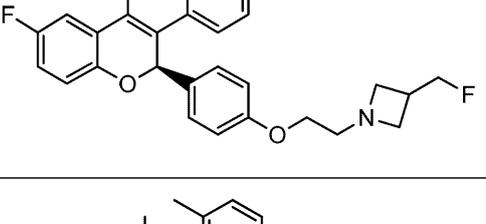
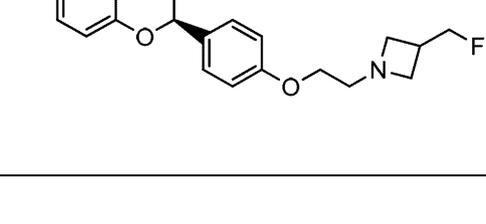
63		4-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]インドリン-2-オン	0.000495	501
64		1-[4-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-ヒドロキシ-フェニル]エタノン	0.000793	504
65		(2R)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.108	498
66		(2S)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000404	498
67		3-(フルオロメチル)-1-[2-[4-(6-フルオロ-4-メチル-3-フェニル-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ]エチル]アゼチジン	0.001	448
68		3-(フルオロメチル)-1-[2-[4-(4-メチル-3-フェニル-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ]エチル]アゼチジン	0.000298	430
69		3-(1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.001	486

10

20

30

40

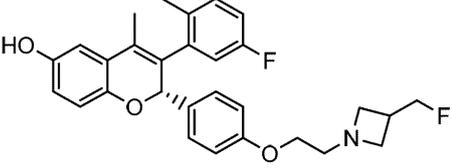
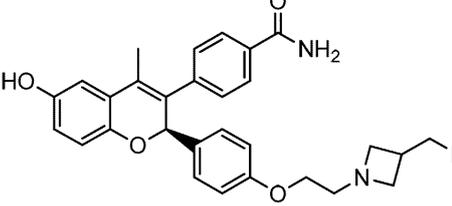
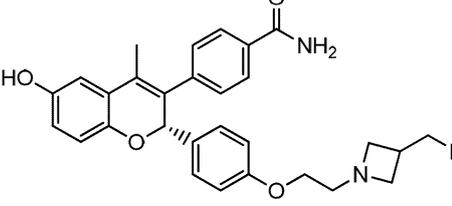
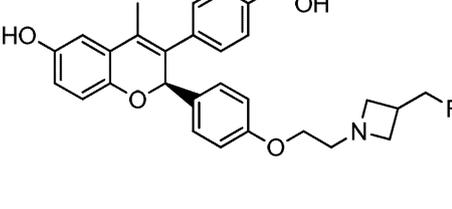
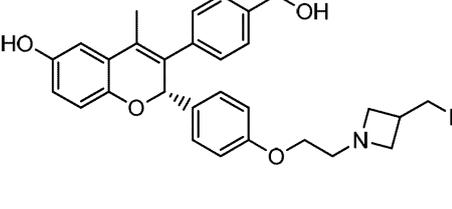
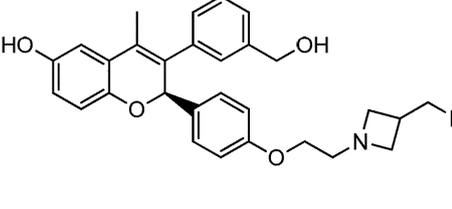
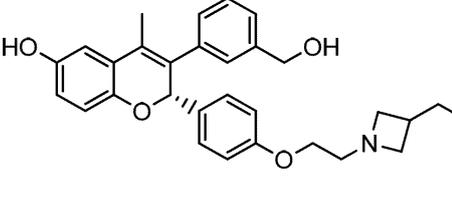
70		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.002	492
71		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.207	478
72		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000016	478
73		(2S)-3-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000201	498
74		1-[2-[4-[(2S)-6-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-2-イル]フェノキシ]エチル]-3-(フルオロメチル)アゼチジン	0.001	466
75		1-[2-[4-[(2R)-6-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-2-イル]フェノキシ]エチル]-3-(フルオロメチル)アゼチジン	0.098	466
76		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.035	478

10

20

30

40

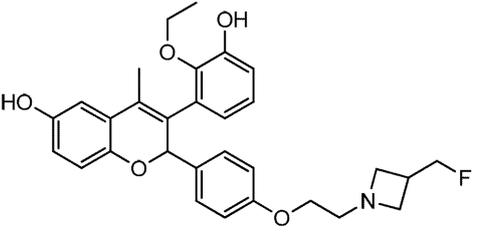
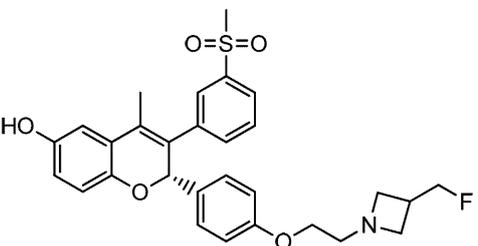
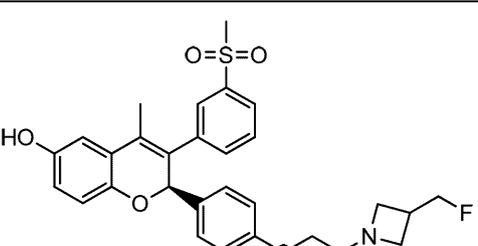
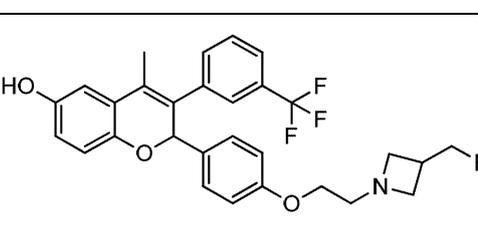
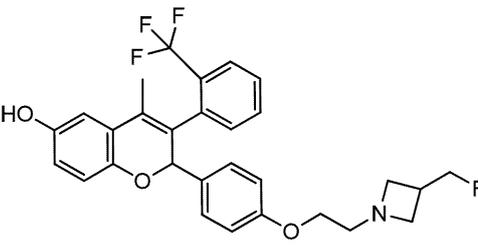
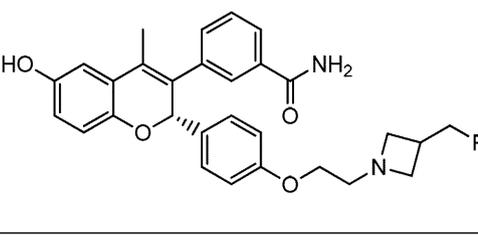
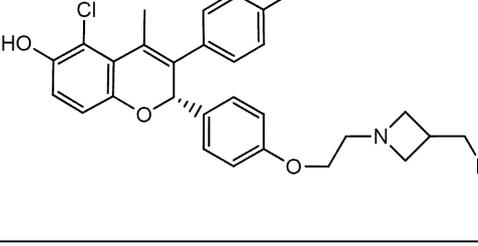
77		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000212	478
78		4-[(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンズアミド	0.0411	489
79		4-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンズアミド	0.003	489
80		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.089	476
81		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000092	476
82		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール		476
83		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000052	476

10

20

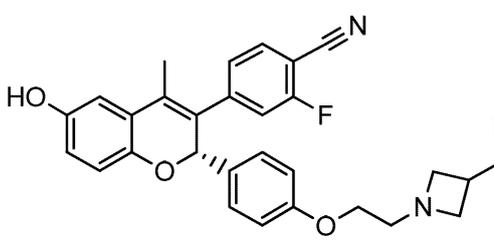
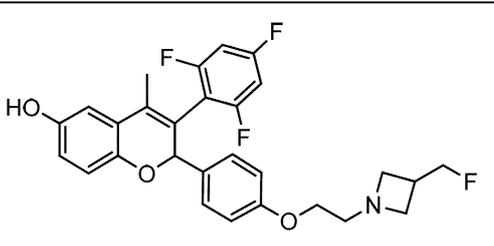
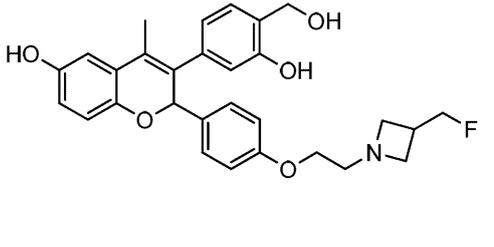
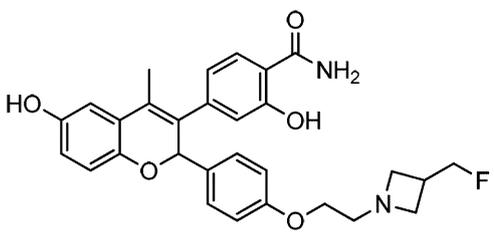
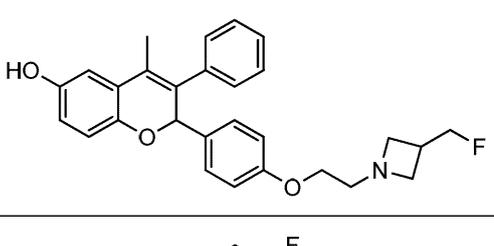
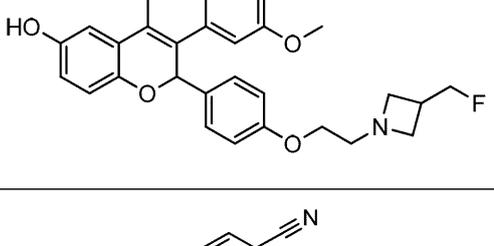
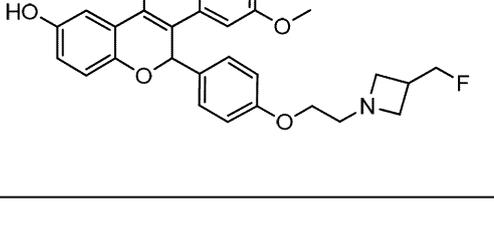
30

40

84		3-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000061	506	
85		(S)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.227	524	10
86		(R)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.000106	524	20
87		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.001	514	
88		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.000367	514	30
89		3-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンズアミド		489	40
90		(2S)-5-クロロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000155	498	

91		(2R)-5-クロロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.003	498	
92		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.067	492	10
93		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000044	492	20
94		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.0235	464	
95		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール	0.000356	464	30
96		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	>0.1	514	40
97		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.00293	514	



105		2-フルオロ-4-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゾニトリル	0.0000792	489
106		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.0000040	500
107		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00202	492
108		4-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド	0.00227	505
109		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-フェニル-2H-クロメン-6-オール	0.000045	446
110		3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000093	494
111		4-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-メトキシ-ベンゾニトリル	0.0000387	501

10

20

30

40

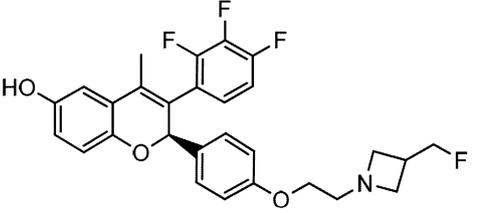
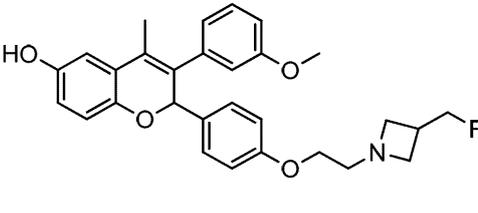
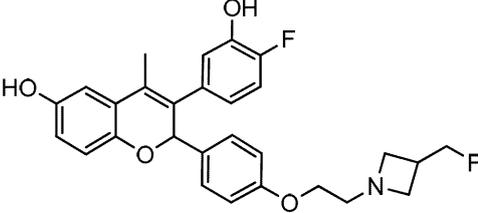
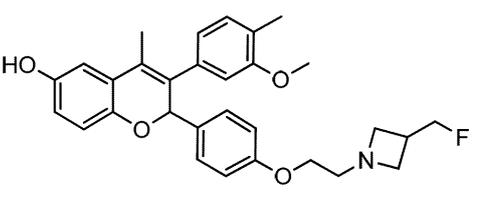
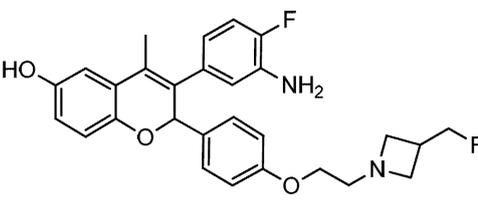
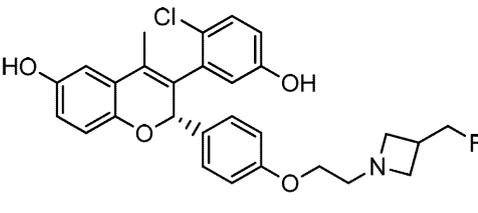
112		3-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000548	494
113		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(p-トリル)-2H-クロメン-6-オール	0.0000628	460
114		3-(4-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000015	461
115		3-(3-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000045	461
116		3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0000157	482
117		(2R)-2-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.063	480
118		(2S)-2-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00045	480
119		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.0000995	500

10

20

30

40

120		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.0155	500
121		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00012	476
122		3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000060	480
123		4-[2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-ヒドロキシベンゾニトリル	0.00528	487
124		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000473	490
125		3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.001	479
126		(2S)-3-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000018	496

10

20

30

40

127		(2R)-3-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	>0.083	496
128		(2S)-3-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000281	496
129		(2S)-3-(3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0000455	496
130		(2R)-3-(2-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0125	506
131		(2S)-3-(2-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000065	506
132		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.000052	514
133		(R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	>0.10	494

10

20

30

40

134		(S)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000054	494
135		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.000062	514
136		(2R)-3-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.094	498
137		4-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゼン-1,2-ジオール	0.0000299	478
138		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0345	492
139		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000072	492
140		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00111	476

10

20

30

40

141		(2R)-7-クロロ-2-[4-[2- -3-(フルオロメチル)ア ゼチジン-1-イル]エトキシ シ]フェニル]-3-(4-フル オロフェニル)-4-メチル -2H-クロメン-6-オール	>0.10	498	
142		(2S)-7-クロロ-2-[4-[2- -3-(フルオロメチル)ア ゼチジン-1-イル]エトキシ シ]フェニル]-3-(4-フル オロフェニル)-4-メチル -2H-クロメン-6-オール	0.00101	498	10
143		(2R)-2-[4-[2-[3-(フル オロメチル)アゼチジン- 1-イル]エトキシ]フェニ ル]-4-メチル-3-[3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル]-2H-クロメン-6-オ ール	0.018	514	20
144		(2R)-3-(3-クロロ-5-ヒ ドロキシ-フェニル)-2-[ 4-[2-[3-(フルオロメチ ル)アゼチジン-1-イル] エトキシ]フェニル]-4-メ チル-2H-クロメン-6-オ ール	0.008	496	
145		(2R)-3-(2-クロロ-5-ヒ ドロキシ-フェニル)-2-[ 4-[2-[3-(フルオロメチ ル)アゼチジン-1-イル] エトキシ]フェニル]-4-メ チル-2H-クロメン-6-オ ール	0.00118	496	30
146		(R)-4-クロロ-2-(4-(2-( 3-(フルオロメチル)アゼ チジン-1-イル)エトキシ シ]フェニル)-3-(3-ヒドロ キシフェニル)-2H-クロ メン-6-オール	0.0000090	482	40
147		(2R)-2-[4-[2-[3-(フル オロメチル)アゼチジン- 1-イル]エトキシ]フェニ ル]-4-メチル-3-フェニ ル-2H-クロメン-6-オ ール	0.0372	446	

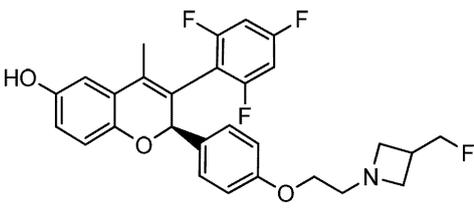
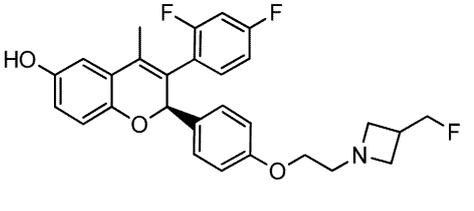
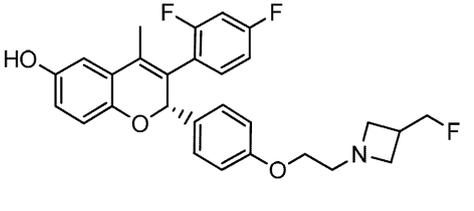
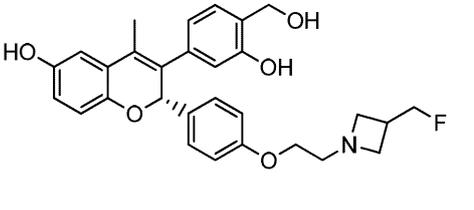
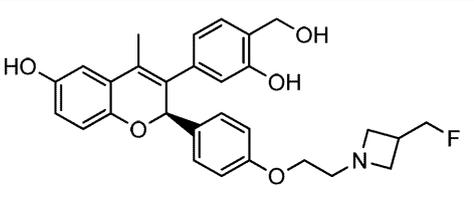
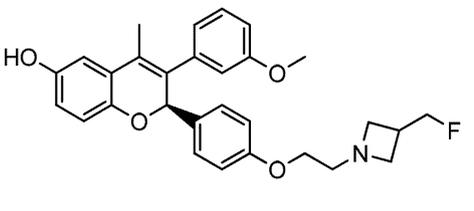
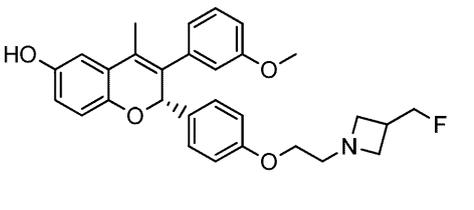
148		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-フェニル-2H-クロメン-6-オール	0.000036	446
149		(R)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.039	494
150		4-[(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-メトキシベンゾニトリル	0.0237	501
151		4-[(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]-2-メトキシベンゾニトリル	0.000023	501
152		(S)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール		494
153		(2R)-3-(3-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0196	461
154		(2S)-3-(3-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000080	461
155		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.00016	500

10

20

30

40

156		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.0219	500
157		(2R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.042	482
158		(2S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000102	482
159		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00116	492
160		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-[3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0192	492
161		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0669	476
162		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000024	476

10

20

30

40

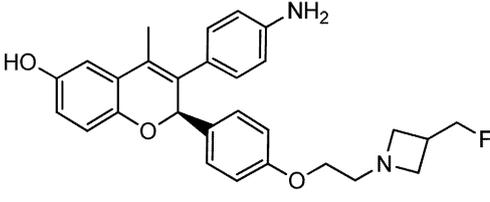
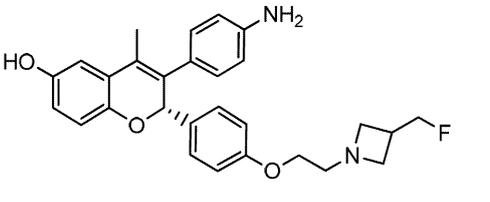
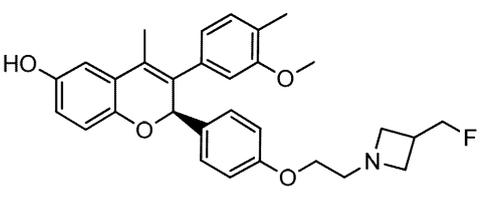
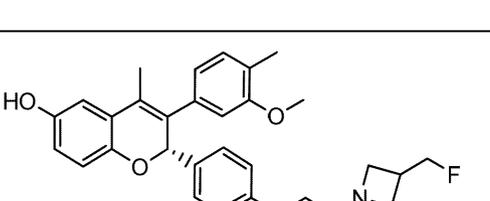
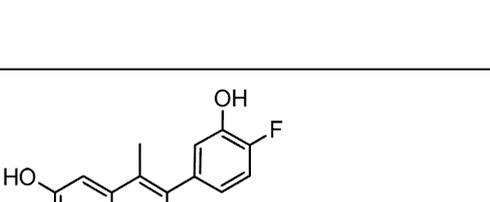
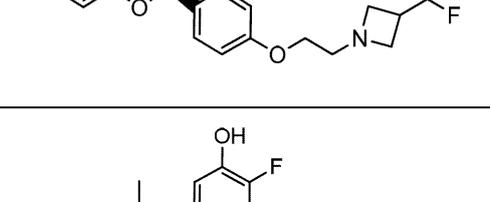
163		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-6-オール	0.000164	514
164		3-[(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンズアミド	>0.83	489
165		4-[(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-3-イル]ベンゼン-1,2-ジオール	0.00623	478
166		(R)-7-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000582	482
167		(S)-7-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0385	482
168		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(p-トリル)-2H-クロメン-6-オール	0.0243	460
169		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-3-(p-トリル)-2H-クロメン-6-オール	0.00439	460

10

20

30

40

170		(2R)-3-(4-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0227	461	
171		(2S)-3-(4-アミノフェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000054	461	10
172		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-2H-クロメン-7-オール	0.0145	480490	
173		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	>0.10	490	20
174		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000577	490	30
175		(2R)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0528	480	
176		(2S)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000029	480	40

177		(2R)-3-(3-アミノ-4-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0378	479
178		(2S)-3-(3-アミノ-4-フルオロ-フェニル)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0000293	479
179		(2S)-4-クロロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.000012	482
180		(2R)-4-クロロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.00572	482
181		(S)-5-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.0000075 5	480
182		(R)-5-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000527	480
183		(S)-7-フルオロ-2-(4-((S)-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00032	510

10

20

30

40

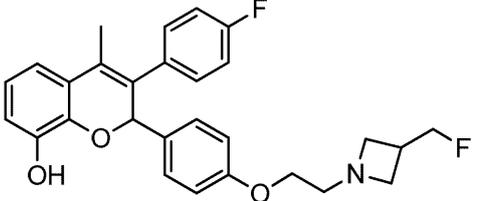
184		(R)-7-フルオロ-2-(4-((S)-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	>0.10	510
185		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-8-オール	0.0000344	462
186		(2R)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-8-オール	0.0363	462
187		(2S)-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-8-オール	0.0000459	462
188		(2S)-2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.00561	498
189		(2R)-2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.000018	498
190		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-8-オール	0.000754	464

10

20

30

40

191		2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-8-オール	0.00132	464
-----	---	--	---------	-----

## 【0219】

## 化合物の合成

本明細書に記載されている化合物は、標準合成技術を使用して、又は当該技術分野で知られている方法を、本明細書に記載されている方法との組合せで使用して合成される。加えて、本明細書において示されている溶媒、温度及び他の反応条件は変動し得る。

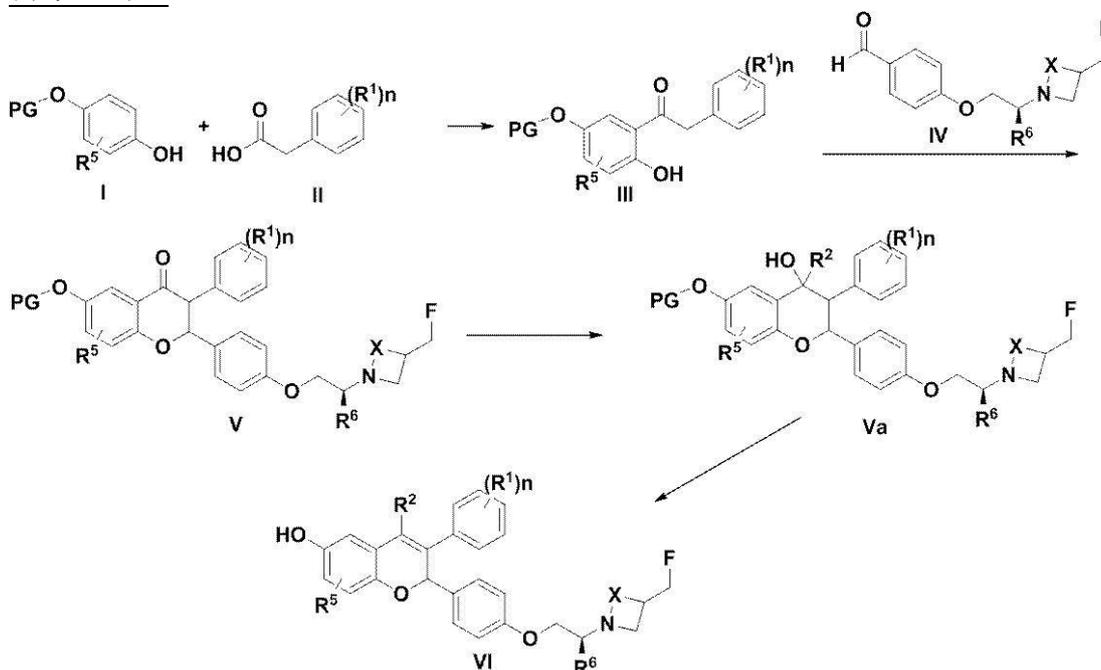
## 【0220】

本明細書に記載されている化合物の合成のために使用される出発物質は、合成されるか、又は以下に限定されないが、Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics及びAlfa Aesarなど市販の供給源から得られるかのいずれかである。本明細書に記載されている化合物、及び異なる置換基を有する他の関連の化合物は、March、ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版、(Wiley 1992)；Carey及びSundberg、ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版、Vols. A及びB (Plenum 2000、2001)、並びにGreen及びWuts、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第3版、(Wiley 1999)に見出されるものを含めて、本明細書に記載されている又はそうでなければ知られている技法及び材料を使用して合成される。化合物の調製のための一般の方法は、本明細書において提供されている通りの式に見出される様々な部分の導入のための適切な試薬及び条件の使用によって修飾することができる。

## 【0221】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、以下のスキームにおいて概説されている通りに調製される。

## スキーム1:



## 【0222】

10

20

30

40

50

適当な溶媒中における適当なルイス酸の存在下での構造 I I のフェニル酢酸を用いる構造 I のフェノールの処理は、構造 I I I のケトンを提供する。P G は、任意の適当なフェノール保護基を表す。一部の実施態様において、P G はメチル、ベンジル、パラ - メトキシベンジル又はテトラヒドロピランである。一部の実施態様において、適当なルイス酸は  $B F_3 \cdot E t_2 O$  である。一部の実施態様において、適当な溶媒はトルエン、ジクロロメタン又はジクロロエタンである。一部の実施態様において、反応物は加熱される。一部の実施態様において、反応物は 90 - 100 に加熱される。構造 I I I のケトンは、適当な塩基及び適当な溶媒の存在下で構造 I V のベンズアルデヒドと反応されることで、構造 V の化合物を提供する。一部の実施態様において、適当な塩基はピペリジン及び 1, 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) である。一部の実施態様において、適当な溶媒は s - ブタノール、n - ブタノール及び / 又は i - プロパノールである。一部の実施態様において、構造 I I I のケトンは、構造 I V のベンズアルデヒドと、ピペリジン、D B U の存在下にて s - ブタノール中、還流で 3 時間反応され、次いで、i - プロパノールが添加され、反応物は室温で 1 - 3 日間攪拌される。構造 V の化合物は、適当な有機金属試薬を用いて適当な溶媒中で処理されることで、構造 V a の第 3 級アルコールを提供し、これは次いで、脱水されることで構造 V I のクロメンを提供する。一部の実施態様において、適当な有機金属試薬はメチルリチウム、塩化メチルマグネシウム、臭化マグネシウムメチル又はヨウ化メチルマグネシウムである。一部の実施態様において、第 3 級アルコールの形成のための適当な溶媒は非プロトン性溶媒である。一部の実施態様において、非プロトン性溶媒はテトラヒドロフランである。生成される第 3 級アルコールは、次いで、酢酸 / 水で処理されることでクロメンを除去する。一部の実施態様において、第 3 級アルコールは、酢酸 / 水を用いて約 90 で処理されることで、クロメンを除去する。保護基は次いで、標準的反応条件下で除去される。例えば、P G がベンジル基である場合、ベンジル基は、P d / C、水素ガスを用いて、メタノール又は酢酸エチル又は酢酸中にて除去される。代替として、P G がベンジル基である場合、ベンジル基は、三塩化アルミニウムなどのルイス酸で除去される。一部の実施態様において、P G がパラ - メトキシベンジル基である場合、パラ - メトキシベンジル基は、トリフルオロ酢酸又は塩酸などの酸で除去される。一部の他の実施態様において、P G がテトラヒドロピラン基である場合、テトラヒドロピラン基は、水中 80 % の酢酸で除去される。一部の実施態様において、P G がメチル基である場合、メチル基は、トリフルオロボラン - ジメチルスルフィドを用いてジクロロメタン中にて除去される。

10

20

30

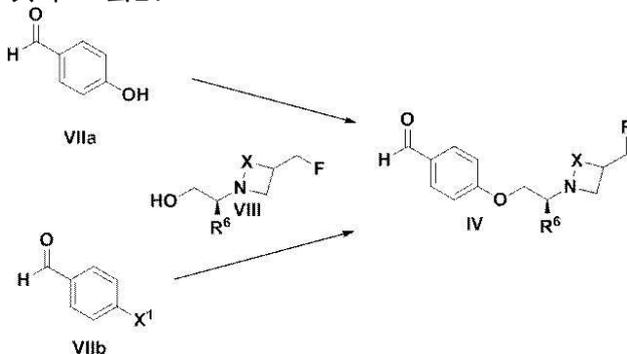
40

50

## 【 0 2 2 3 】

一部の実施態様において、構造 I V のベンズアルデヒドは、スキーム 2 に概説されている通りに調製される。

スキーム 2.



## 【 0 2 2 4 】

一部の実施態様において、構造 V I I a の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドは、構造 V I I I の化合物と、適当なカップリング条件下でカップリングされる。一部の実施態様において、適当なカップリング条件には、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びテトラヒドロフランの使用が含まれる。一部の実施態様において、カップリングは室温で実施される。

## 【0225】

一部の実施態様において、構造V I I b（例えば、式中、 $X^1$ はF、Cl、Br又はIである）の4-ハロベンズアルデヒドは、構造V I I Iの化合物と、適当なカップリング条件下でカップリングされる。一部の実施態様において、 $X^1$ がIである場合、適当なウルマン反応条件が使用されて構造V I I b及びV I I Iの化合物をカップリングすることで、構造I Vの化合物を提供する。一部の実施態様において、 $X^1$ がIである場合、適当な反応条件には、約125に加熱しながらCuI、炭酸カリウム、ブチロニトリルの使用が含まれる。代替実施態様において、 $X^1$ がIである場合、適当な反応条件には、約125に加熱しながらCuI、1,10-フェナントロリン、炭酸セシウム、m-キシレンの使用が含まれる。一部の他の実施態様において、 $X^1$ がCl、Br又はIである場合、適当なパラジウム媒介反応条件が使用されて構造V I I b及びV I I Iの化合物をカップリングすることで、構造I Vの化合物を提供する。一部の実施態様において、 $X^1$ がBrである場合、適当な反応条件には、約100に加熱しながらPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、キサントホス、炭酸セシウム及びジオキサンの使用が含まれる。

10

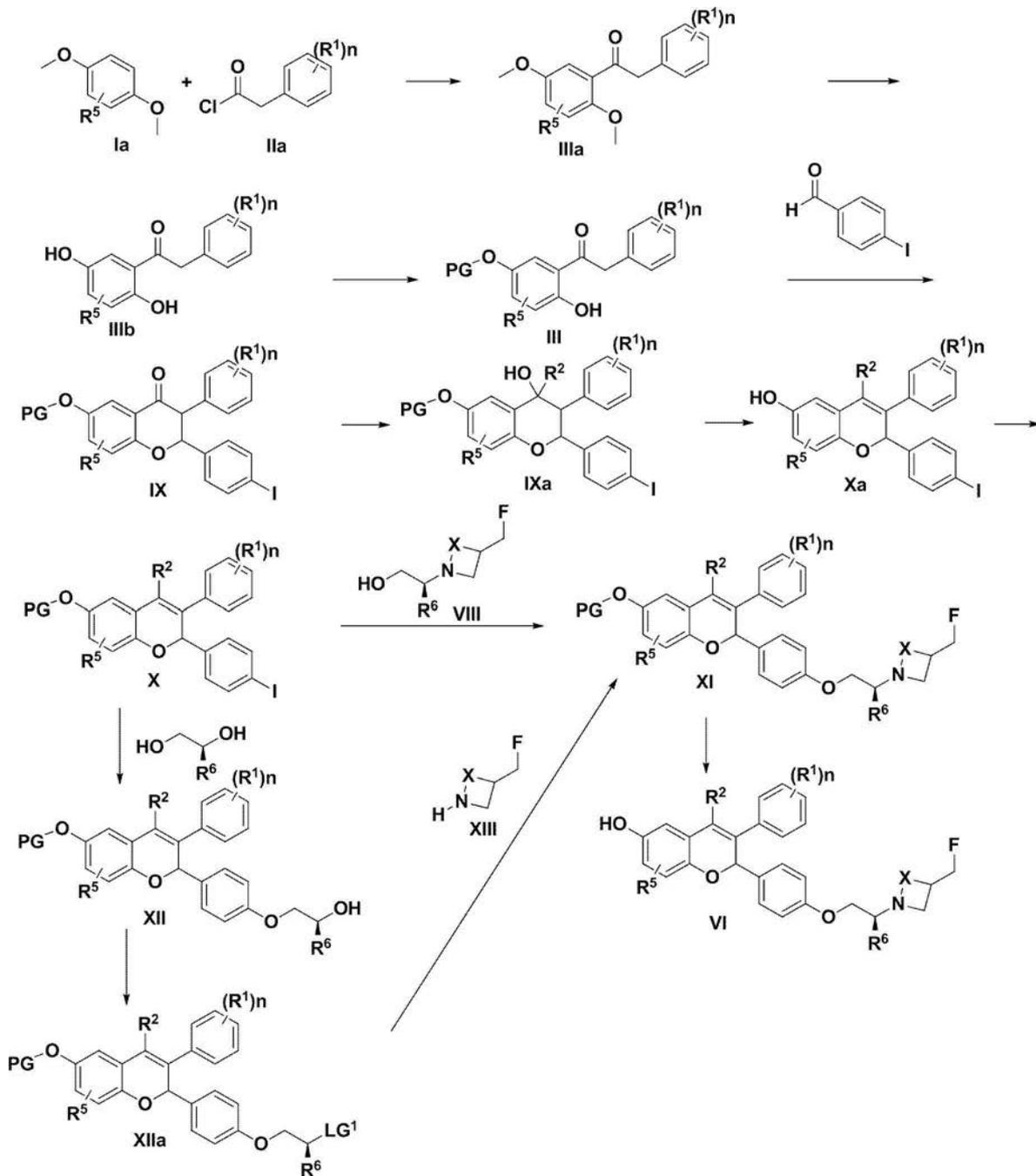
## 【0226】

一部の実施態様において、 $X^1$ がF又はClである場合、適当なS<sub>N</sub>Ar反応条件が使用されて構造V I I b及びV I I Iの化合物をカップリングすることで、構造I Vの化合物を提供する。一部の実施態様において、S<sub>N</sub>Ar反応条件のための適当な条件には、水素化ナトリウム又は炭酸セシウムなどの塩基、及びジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒又は任意の他の適当な非プロトン性溶媒の使用が含まれる。一部の実施態様において、 $X^1$ がFである場合、適当な反応条件には、加熱しながら水素化ナトリウム及びジメチルホルムアミド又は炭酸セシウム及びジメチルスルホキシドの使用が含まれる。一部の実施態様において、 $X^1$ がClである場合、適当な反応条件には、加熱しながら水素化ナトリウム及びジメチルホルムアミドの使用が含まれる。

20

## 【0227】

一部の実施態様において、化合物は、スキーム3に概説されている通りに調製される。  
スキーム3:



10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 8 】

一部の実施態様において、構造 I I I のケトン、スキーム 1 に概説されている通りに調製され、次いで、4 - ヨードベンズアルデヒドと、適当な塩基及び適当な溶媒の存在下で反応されることで、構造 I X の化合物を提供する。一部の実施態様において、適当な塩基はピペリジン及び 1 , 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) である。一部の実施態様において、適当な溶媒 ( 複数可 ) は s - ブタノール及び i - プロパノールである。他の態様において、構造 I I I のケトン、1 , 4 - ジメトキシベンゼン ( I a ) 及び 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 塩化アセチル ( I I a ) で出発することによって、スキーム 3 に概説されている通りに調製される。一部の実施態様において、1 , 4 - ジメトキシベンゼン及び 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 塩化アセチルは、適当なルイス酸及び適当な溶媒で処理されることで、構造 I I I a のトリメトキシケトンを提供する。一部の実施態様において、適当なルイス酸は三塩化アルミニウムであり、適当な溶媒はジクロロメタンである。構造 I I I a のトリメトキシケトンからのメチル基の除去は、構造 I I I b のトリヒドロキシケトンを提供する。一部の実施態様において、メチル基の除去は、適当なルイス酸の使用で達成される。一部の実施態様において、メチル基の除去

のための適当なルイス酸は三臭化ホウ素である。構造 I I I b のトリヒドロキシケトンの低立体障害ヒドロキシル基の保護は、構造 I I I を提供する。一部の実施態様において、構造 I I I のケトンの P G はテトラヒドロピランである。他の適当な保護基が企図される。

#### 【 0 2 2 9 】

構造 I X の化合物は、次いで、適当な有機金属試薬で処理されることで構造 I X a の第 3 級アルコールを提供し、その後、第 3 級アルコールの脱水が続くことで構造 X a のクロメンを提供する。一部の実施態様において、適当な有機金属試薬はメチルリチウム、塩化メチルマグネシウム、臭化マグネシウムメチル又はヨウ化メチルマグネシウムである。一部の実施態様において、脱水は、約 90 の温度での水中 80 % の酢酸の使用で達成される。構造 X a のクロメンにおける遊離ヒドロキシル基は、保護基で保護される。一部の実施態様において、適当な保護基はテトラヒドロピランである。

10

#### 【 0 2 3 0 】

一部の実施態様において、構造 V I I I の化合物は、構造 X のクロメンとウルマン反応条件下にて反応されることで構造 X I の化合物を与え、その後、保護基 P G の除去が続くことで構造 V I のクロメンを提供する。ウルマン反応条件には、銅塩の使用が含まれる。一部の実施態様において、ウルマン反応条件には、約 125 に加熱しながら C u I、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 及びブチロニトリルの使用が含まれる。一部の実施態様において、ウルマン反応条件には、約 125 に加熱しながら C u I、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、1 - 10 - フェナントリン及び m - キシレンの使用が含まれる。

20

#### 【 0 2 3 1 】

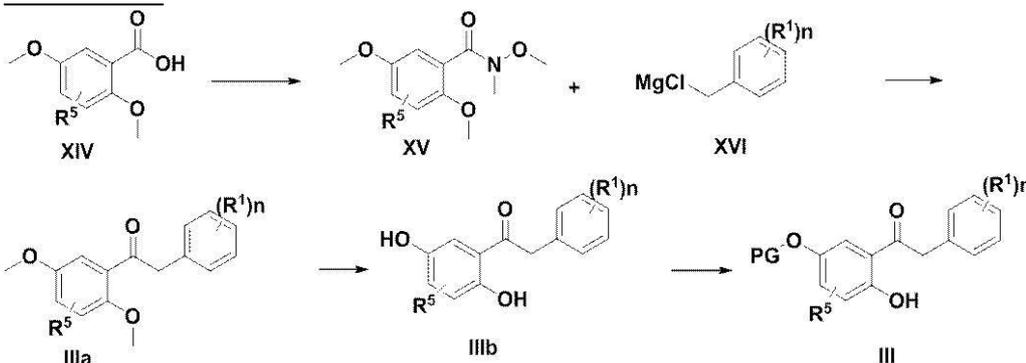
代替実施態様において、構造 X のクロメンは、エタン - 1, 2 - ジオール又はそのアナログと、ウルマン反応条件下で反応されることで構造 X I I の化合物を提供し、その後、- O H から適当な脱離基 ( L G<sup>1</sup> ) への変換が続くことで構造 X I I a のクロメンを提供する。一部の実施態様において、ウルマン反応条件には、約 125 に加熱しながら C u I、1, 10 - フェナントリン、炭酸カリウム及びブチロニトリル ( 又は m - キシレン ) の使用が含まれる。適当な脱離基 ( L G<sup>1</sup> ) の例としては、- C l、- B r、- I、- O T f、- O M s 及び - O T s が挙げられる。一部の実施態様において、- O H は、- O H をメタンスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで、ジクロロメタン中にて約 0 で処理することによって - O M s に変換される。構造 X I I a のクロメンの脱離基は、次いで、構造 X I I I のアゼチジン又はピロリジンで置換されることで、構造 X I のクロメンを提供する。構造 X I のクロメンの保護基 P G の除去は、構造 V I のクロメンを提供する。

30

#### 【 0 2 3 2 】

一部の実施態様において、構造 I I I のケトンは、スキーム 4 に概説されている通りに調製される：

スキーム 4:



40

#### 【 0 2 3 3 】

構造 X I V の安息香酸化合物は、構造 X V の W e i n r e b アミドに変換される。一部の実施態様において、構造 X I V の安息香酸化合物は、塩化オキサリル、ジメチルホルム

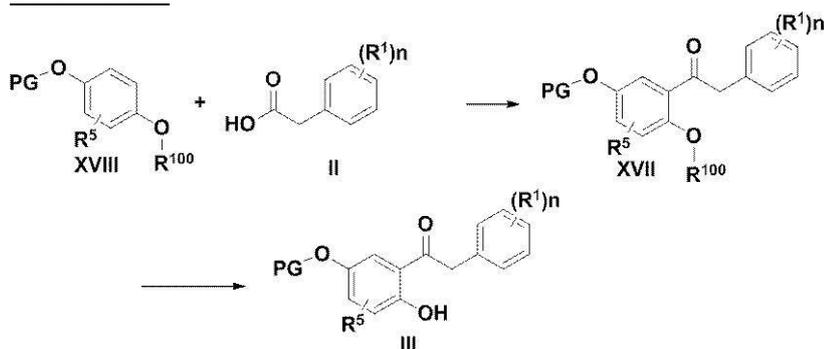
50

アミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM) を用いて室温で約 2 時間処理され、その後、トリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N)、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン - HCl、DCM を用いる 0 から室温での 1 時間の処理が続くことで、構造 XV の Weinreb アミドを提供する。構造 XV の Weinreb アミドは、次いで、構造 XVI の適当な有機金属試薬で処理されることで、構造 III a のケトンを提供する。一部の実施態様において、構造 III a のケトンは、BBr<sub>3</sub>、DCM を用いて、-78 から 0、約 30 分間処理されることで、構造 III b のケトンを提供する。代替として、構造 III a のケトンは、AlCl<sub>3</sub>、DCM を用いて、0 から室温、約 30 分間処理されることで、構造 III b のケトンを提供する。一部の実施態様において、構造 III b のケトンの低立体障害ヒドロキシル基は、テトラヒドロピランなどの適当な保護基で保護される。

【0234】

一部の実施態様において、構造 III のケトンは、スキーム 5 に概説されている通りに調製される：

スキーム 5:



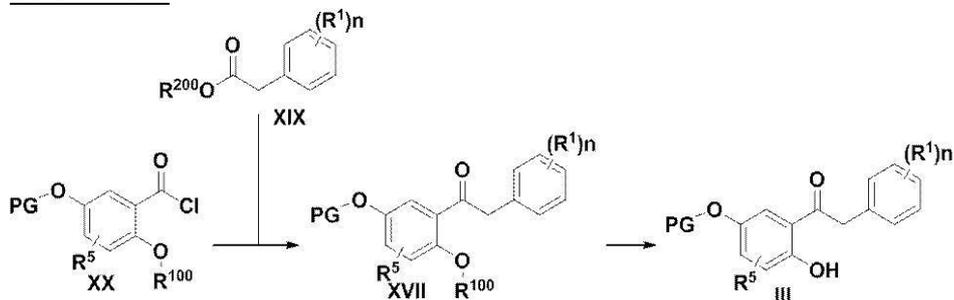
【0235】

一部の実施態様において、構造 XVI III の適当に保護されたフェノールは、構造 I I のポリリン酸及びフェニル酢酸で処理されることで、構造 XVI II のケトンを提供する。一部の実施態様において、R<sup>100</sup> はフェノール保護基である。一部の実施態様において、R<sup>100</sup> はメチルである。構造 XVI II のケトンは、次いで、スキーム 4 に概説されているのと類似の方式で構造 III のケトンに変換される。

【0236】

一部の実施態様において、構造 III のケトンは、スキーム 6 に概説されている通りに調製される：

スキーム 6:



【0237】

構造 XIX の化合物などのフェニル酢酸のアルキルエステルは、適当な塩基で処理され、次いで、構造 XX の酸塩化物と反応されることでケト - エステルを提供し、これが脱炭酸されることで構造 XVI II のケトンを提供する。一部の実施態様において、R<sup>100</sup> はアルキルである。一部の実施態様において、R<sup>100</sup> はメチルである。一部の実施態様において、適当な塩基は水素化ナトリウムである。一部の実施態様において、構造 XIX の化合物は、構造 XX の酸塩化物と、水素化ナトリウムの存在下でテトラヒドロフラン中で 0 から室温で反応される。他の態様において、適当な塩基はリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LiHMDS) である。一部の実施態様において、構造 XIX の化合

10

20

30

40

50

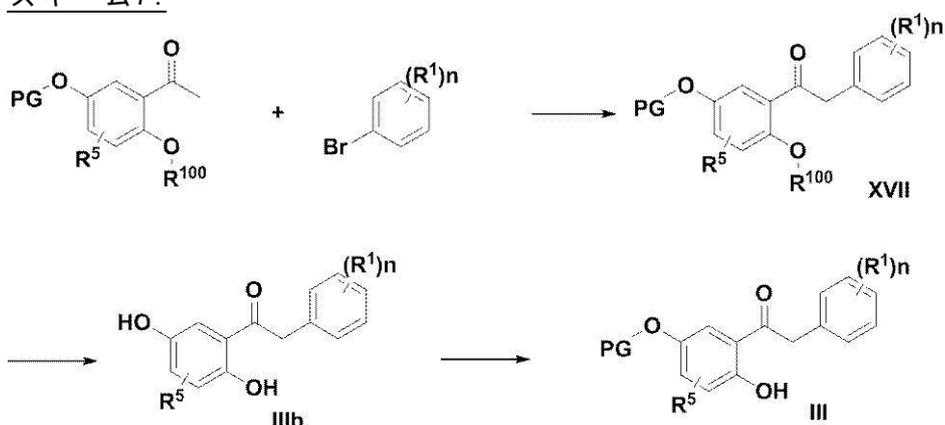
物は、LiHMDSを用いてテトラヒドロフラン中にて - 78 で処理され、次いで、構造XXの酸塩化物と反応され、反応混合物は室温に昇温される。一部の実施態様において、ケト - エステルの脱カルボキシル化は、Krapcho脱カルボキシル化条件を使用して達成される。一部の実施態様において、Krapcho脱カルボキシル化条件には、ブライン又は塩化リチウムとともにジメチルスルホキシド、及び約150 に加熱することが含まれる。他の脱カルボキシル化条件には、加熱しながら水又はエタノール中の濃塩酸の使用が含まれる。R<sup>100</sup>は次いで、スキーム4に記載されている通りに構造XVIIのケトンから除去されることで、構造IIIのケトンを提供する。

【0238】

一部の実施態様において、構造IIIのケトンは、スキーム7に概説されている通りに調製される。

10

スキーム7:



20

【0239】

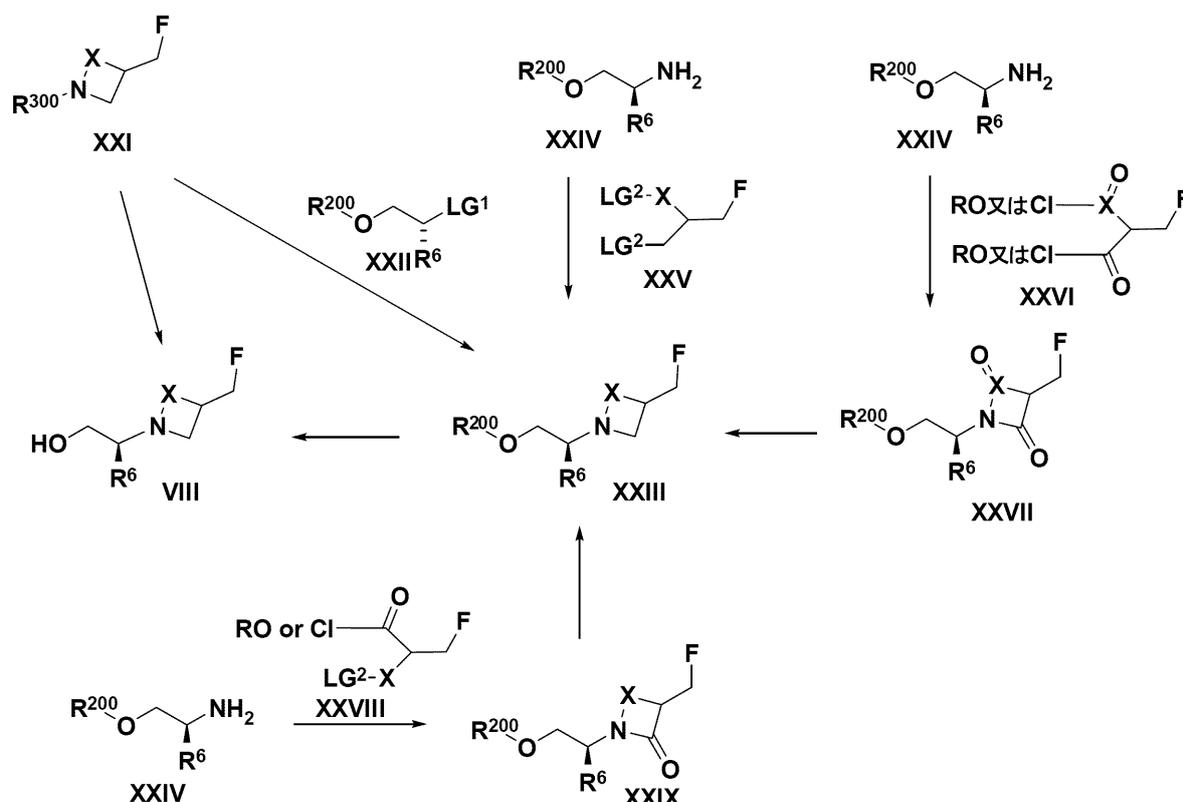
一部の実施態様において、適当なアセトフェノンとハロゲン化フェニルとの間のパラジウム媒介カップリング反応は、構造XVIIのケトンを提供する。一部の実施態様において、パラジウム媒介カップリング条件には、70 でのPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、BINAP、ナトリウムtert-ブトキシド、テトラヒドロフランの使用が含まれる。構造XVIIのケトンは、次いで、前に記載されている通りに構造IIIのケトンに転換される。

【0240】

一部の実施態様において、置換アゼチジン又はピロリジンは、スキーム8に概説されている通りに調製される。

30

スキーム8:



10

20

30

40

50

## 【0241】

一部の実施態様において、R<sup>300</sup>がt-BOC又はCbzなどの保護基である構造XXIのアゼチジン又はピロリジンは、最初に脱保護され、次いで、LG<sup>1</sup>が脱離基である構造XXIIの化合物と、適当な反応条件下で反応されることで、構造XXIIIの化合物を提供する。一部の実施態様において、R<sup>300</sup>がt-BOCである場合、脱保護は、塩酸をメタノール又はジオキサン中にて室温で使用して、又はトリフルオロ酢酸をジクロロメタン中にて室温で使用して実施される。一部の他の実施態様において、R<sup>300</sup>がCbzである場合、脱保護は、Pd/C、水素ガス、メタノール又は塩酸、ジオキサン及び加熱を使用して実施される。一部の実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OMsである場合、適当な置き換え反応条件には、任意選択で加熱しながら炭酸カリウム（又は炭酸セシウム又は水酸化ナトリウム又はジイソプロピルエチルアミン）及びアセトニトリル（又はメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン）の使用が含まれる。一部の実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OMsである場合、適当な反応条件には、加熱しながら無希釈で（即ち、溶媒としてアミン）反応を実施することが含まれる。一部の実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OTfである場合、適当な反応条件には、ジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用が含まれ、反応は初期に-78℃で実施され、次いで室温に昇温する。一部の実施態様において、LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、適当な反応条件には、テトラヒドロフラン/水中における室温での水酸化ナトリウムの使用が含まれる。一部の他の実施態様において、LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、適当な反応条件には、テトラヒドロフラン中における室温での1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）の使用が含まれる。一部の他の実施態様において、LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、反応条件には、反応を無希釈トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン中にて室温で実施することが含まれる。

## 【0242】

一部の実施態様において、R<sup>200</sup>は適当な保護基であり、限定されないが、テトラヒドロピラン（THP）、ベンジル、トリアルキシルシリル又はトリチルが挙げられる。一部の実施態様において、R<sup>200</sup>は、構造XXIIIの化合物から除去されることでVII

Iを提供する。一部の実施態様において、 $R^{200}$ がベンジルである場合、ベンジルは、メタノール又は酢酸エチル又は酢酸中にてPd/C、水素ガスを使用して除去される。一部の他の実施態様において、 $R^{200}$ がベンジルである場合、ベンジルは、 $AlCl_3$ などのルイス酸を用いて除去される。一部の実施態様において、 $R^{200}$ がTHPである場合、THPは、水中80%の酢酸を使用して除去される。一部の実施態様において、 $R^{200}$ がトリチルである場合、トリチルは、塩酸を用いてテトラヒドロフラン/水中にて除去される。

#### 【0243】

別の実施態様において、構造XXIのアゼチジン又はピロリジンの保護基 $R^{300}$ が最初に除去され、得られたアミンは、エタン-1,2-ジオールと、遷移金属媒介反応条件下で反応されることでVIIを提供する。一部の実施態様において、遷移金属媒介反応条件には、ルテニウム又はイリジウム触媒の使用が含まれる。

10

#### 【0244】

代替として、構造XXIVのアミンと、 $LG^2$ が適当な脱離基である構造XXVの活性化アルカンとの、適当な反応条件下での反応は、構造XXIIIの化合物を提供する。適当な脱離基としては、クロロ、プロモ、ヨード、トシレート(-OTs)、メシレート(-OMs)及びトリフラート(-OTf)が挙げられる。一部の実施態様において、 $LG^2$ がOMsである場合、適当な反応条件には、炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用が含まれ、反応は室温で80に実施される。一部の実施態様において、 $LG^2$ がOTfである場合、適当な反応条件には、-78でジクロロメタン及びジイソプロピルエチルアミンの使用、続いて加熱することが含まれる。一部の実施態様において、 $LG^2$ がハロゲンである場合、適当な反応条件には、室温で炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用、続いて加熱することが含まれる。他の態様において、適当な反応条件には、溶媒又は塩基を添加せずに(即ち、無希釈条件)、反応を実施することが含まれる。

20

#### 【0245】

代替として、構造XXVIの二酸と無水酢酸との、約85で約30分間の反応は、無水物を提供し、これは次いで、構造XXIVのアミン、続いて無水酢酸で処理されることで、構造XXVIIのイミドを提供する。一部の他の実施態様において、構造XXVIの塩化二酸は、構造XXIVのアミンと、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でジクロロメタン中にて0で反応されることで、構造XXVIIのイミドを提供する。なお他の実施態様において、構造XXVIのアルキルジエステルは、構造XXIVのアミンと、加熱しながらエタノール若しくはイソプロパノール、又はトルエン中における三塩化アルミニウムの存在下で反応される。構造XXVIIのイミドは次いで還元されることで、構造XXIIIのアミンを提供する。一部の実施態様において、還元は、テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウム又はテトラヒドロフラン中のDIBALを用いて実施される。他の適当な還元条件には、加熱しながら $BH_3-SMe_2$ 、ジクロロメタンの使用が含まれる。

30

#### 【0246】

一部の実施態様において、構造XXIVのアミンは、構造XXVIIIの化合物と、適当な反応条件下で反応されることで、構造XXIXのアミド化合物を提供する。一部の実施態様において、適当な反応条件には、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムの使用が含まれる。一部の実施態様において、 $LG^2$ がOMsである場合、適当な反応条件には、室温から約80での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用が含まれる。一部の実施態様において、 $LG^2$ がOTfである場合、適当な反応条件には、-78から高温でのジクロロメタン及びジイソプロピルエチルアミンの使用が含まれる。一部の実施態様において、 $LG^2$ がハロゲンである場合、適当な反応条件には、室温から高温での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用が含まれる。一部の実施態様において、構造XXIXのアミドは次いで還元されることで、上に記載されている通りの構造XXIIIのアミンを提供する。

40

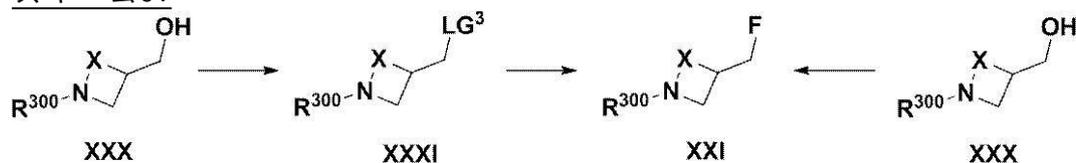
#### 【0247】

50

一部の実施態様において、フッ素化アゼチジン又はピロリジンは、スキーム 9 に概説されている通りに調製される。

【0248】

スキーム 9.



【0249】

$\text{R}^{300}$  は、アゼチジン又はピロリジンの窒素原子のための適当な保護基である。一部の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  は *t*-BOC 又は Cbz である。一部の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  が *t*-BOC である場合、構造 XXX の化合物は、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン及びジクロロメタンを用いて 0 で処理されることで、 $\text{LG}^3$  が OMs である構造 XXXI の化合物を提供する。一部の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  が Cbz である場合、構造 XXX の化合物は、トリフルイン酸無水物、ジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンを用いて -78 で処理されることで、 $\text{LG}^3$  が OTf である構造 XXXI の化合物を提供する。一部の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  が *t*-BOC であり、 $\text{LG}^3$  が OMs である場合、構造 XXXI の化合物は、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いてテトラヒドロフラン中にて還流で処理されることで、構造 XXXI の化合物を提供する。代替として、構造 XXXI の化合物は、ジクロロメタン中にて -78 から室温でのジエチルアミノ硫黄トリフルオリドの使用によって、構造 XXX の化合物から直接的に調製することができる。

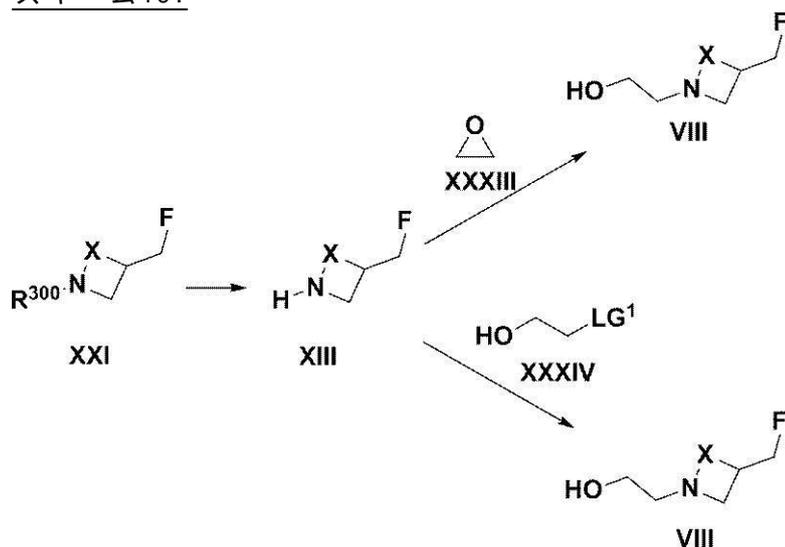
10

20

【0250】

一部の実施態様において、構造 VII I のアゼチジン又はピロリジンは、スキーム 10 に概説されている通りに調製される。

スキーム 10.



30

40

【0251】

$\text{R}^{300}$  が *t*-BOC 又は Cbz などの保護基である構造 XXXI のアゼチジン又はピロリジンは、脱保護されることで、構造 X I I I のアゼチジン又はピロリジンを提供する。一部の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  が *t*-BOC である場合、脱保護は、メタノール若しくはジオキサン中にて室温で塩酸を使用して、又はジクロロメタン中にて室温でトリフルオロ酢酸を使用して実施される。一部の他の実施態様において、 $\text{R}^{300}$  が Cbz である場合、脱保護は、Pd/C、水素ガス、メタノール又は塩酸、ジオキサン及び加熱を使用して実施される。

【0252】

一部の実施態様において、構造 X I I I のアゼチジン又はピロリジンは、構造 XXX I

50

IIのエポキシドと、適当な反応条件下で反応されることで、構造VIIIIのアゼチジン又はピロリジンを提供する。一部の実施態様において、適当な反応条件には、室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用が含まれるか、又は適当な反応条件には、室温での水酸化ナトリウム及びテトラヒドロフラン/水の使用が含まれるか、又は代替として、適当な反応条件には、0 から室温でのトリエチルアミン、LiClO<sub>4</sub>、及びアセトニトリル又はジクロロメタンの使用が含まれる。

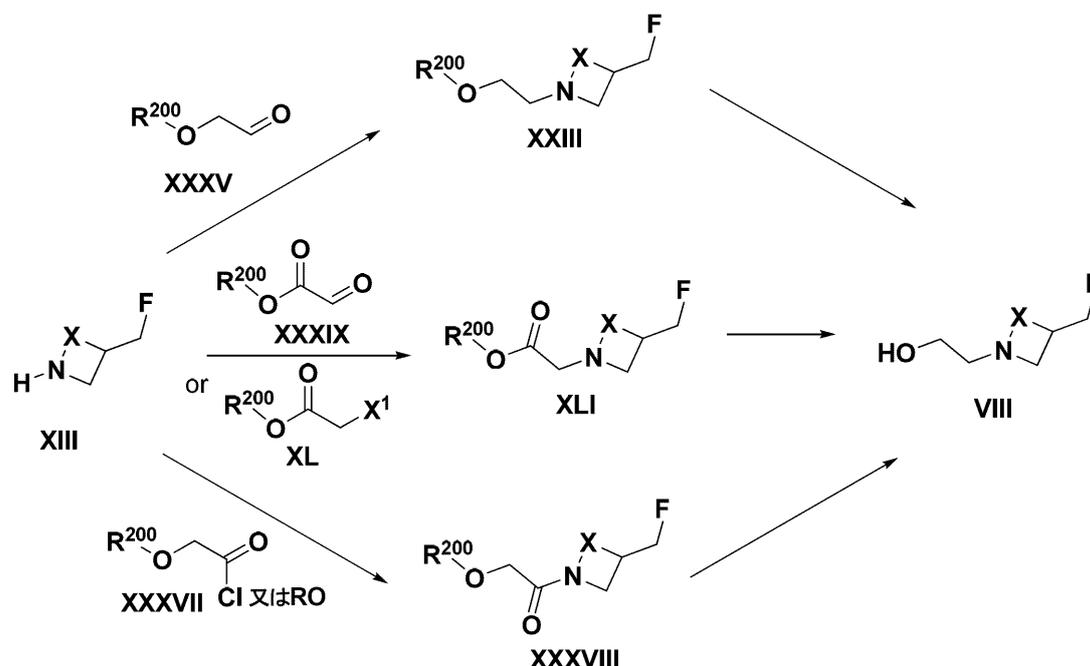
【0253】

他の実施態様において、構造IIIIのアゼチジン又はピロリジンは、構造XXIVの化合物と、適当な反応条件下で反応されることで、構造VIIIIのアゼチジン又はピロリジンを提供する。LG<sup>1</sup>は適当な脱離基である。適当な脱離基としては、クロロ、プロモ、ヨード、トシレート(-OTs)、メシレート(-OMs)及びトリフラート(-OTf)が挙げられる。一部の実施態様において、LG<sup>1</sup>がBr又はIである場合、適当な反応条件には、(i)水酸化ナトリウム、テトラヒドロフラン/水、又は(ii)水酸化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラヒドロフラン/水、又は(iii)水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨード、テトラヒドロフラン/水、室温から50、又は(iv)ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、室温から80、又は(v)トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、室温から還流、又は(vi)DBU、テトラヒドロフラン、室温、又は(vii)無希釈アミン(例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン)、のいずれか1つの使用が含まれる。

【0254】

一部の他の実施態様において、構造VIIIIのアゼチジン又はピロリジンは、スキーム11に概説されている通りに調製される。

スキーム11



【0255】

一部の実施態様において、構造IIIIのアゼチジン又はピロリジンは、構造XXVのアルデヒドと、適当な還元的条件下で反応されることで、構造XXIIIの化合物を提供する。適当な還元的条件には、(i)NaBH(OAc)<sub>3</sub>、酢酸及びテトラヒドロフラン、又は(ii)NaCNBH<sub>4</sub>、NaOAc及びエタノール、0 から室温で、の使用が含まれる。構造XXIIIの化合物のR<sup>200</sup>基の除去は、スキーム8に概説されている通りに進行することで、構造VIIIIのアゼチジン又はピロリジン化合物を提供することができる。

10

20

30

40

50

## 【0256】

一部の他の実施態様において、構造X I I Iのアゼチジン又はピロリジンは、構造X X V I I (式中、 $R^{200}$ は適当なアルコール保護基であり、Rはアルキルである)の化合物とカップリングされることで、構造X X X V I I Iの化合物を提供する。一部の実施態様において、カップリング条件には、0 から室温でのトリエチルアミン及びテトラヒドロフラン、又は室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタン、又は0 でのピリジン及びジクロロメタンの使用が含まれる。構造X X X V I I Iの化合物のアミドの還元及び $R^{200}$ 保護基の脱保護は、構造V I I Iの化合物を提供する。一部の実施態様において、 $R^{200}$ はアセチルであり、構造X X X V I I Iの化合物のアミドの還元は、水素化アルミニウムリチウムを用いてテトラヒドロフラン中にて0 で実施されることで、構造V I I Iの化合物を提供する。

10

## 【0257】

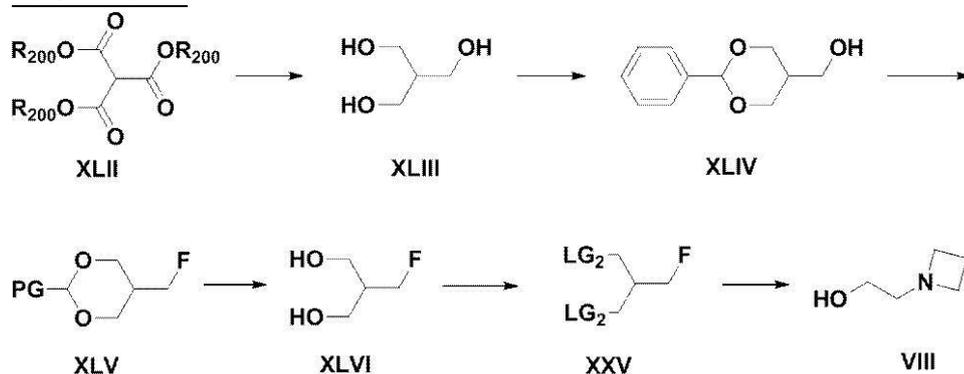
代替実施態様において、構造X I I Iのアゼチジン又はピロリジンは、(i) 還元的アミノ化条件下で構造X X X I Xのアルデヒド；又は(ii) 構造X L (式中、 $X^1$ は、Cl、Br又はIなどの脱離基である)の化合物とカップリングされることで、構造X L Iの化合物を提供する。アルコールへの、構造X L Iの化合物のアルキルエステルの還元は、V I I Iを提供する。一部の実施態様において、構造X I I Iのアゼチジン又はピロリジンは、構造X X X I Xのアルデヒドと、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaOAc$ 及びジクロロメタンの使用が含まれる還元的アミノ化条件下でカップリングされる。一部の実施態様において、構造X I I Iのアゼチジン又はピロリジンは、構造X Lのアルキルエステルと、室温での炭酸カリウム及びアセトニトリル又は0 から室温でのトリエチルアミン及びテトラヒドロフラン、又は室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用でカップリングされる。アルコールへのアルキルエステルの還元のための適当な反応条件には、適当な溶媒中での水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムの使用が含まれる。

20

## 【0258】

一部の実施態様において、構造V I I Iのアゼチジンは、スキーム12に概説されている通りに調製される。

## スキーム12.



30

## 【0259】

構造X L I I Iのトリス(ヒドロキシメチル)メタンは、ベンズアルデヒド、トルエンスルホン酸、ジクロロメタン及び加熱を用いて処理されることで、構造X L I Vの化合物を提供する。構造X L I Vの化合物ヒドロキシル基は、次いで、最初に適当な脱離基に対してヒドロキシル基を活性化すること、及び次いでフッ化物イオンの適当な供給源を用いる処理が含まれる2つの工程プロセスによって、フッ化物基に変換される。一部の実施態様において、構造X L I Vの化合物は、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン及びジクロロメタンを用いて0 で処理され、次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド及びテトラヒドロフランを用いて還流で処理されることで、構造X L Vの化合物を提供する。構造X L Vの化合物は、次いで、酸で処理されることで、構造X L V Iのジオールを提供する。一実施態様において、構造X L Vの化合物は、(i) 塩酸、メタノール、室

40

50

温で；又は ( i i ) 塩酸、水、室温で処理されることで、構造 X L V I のジオールを提供する。

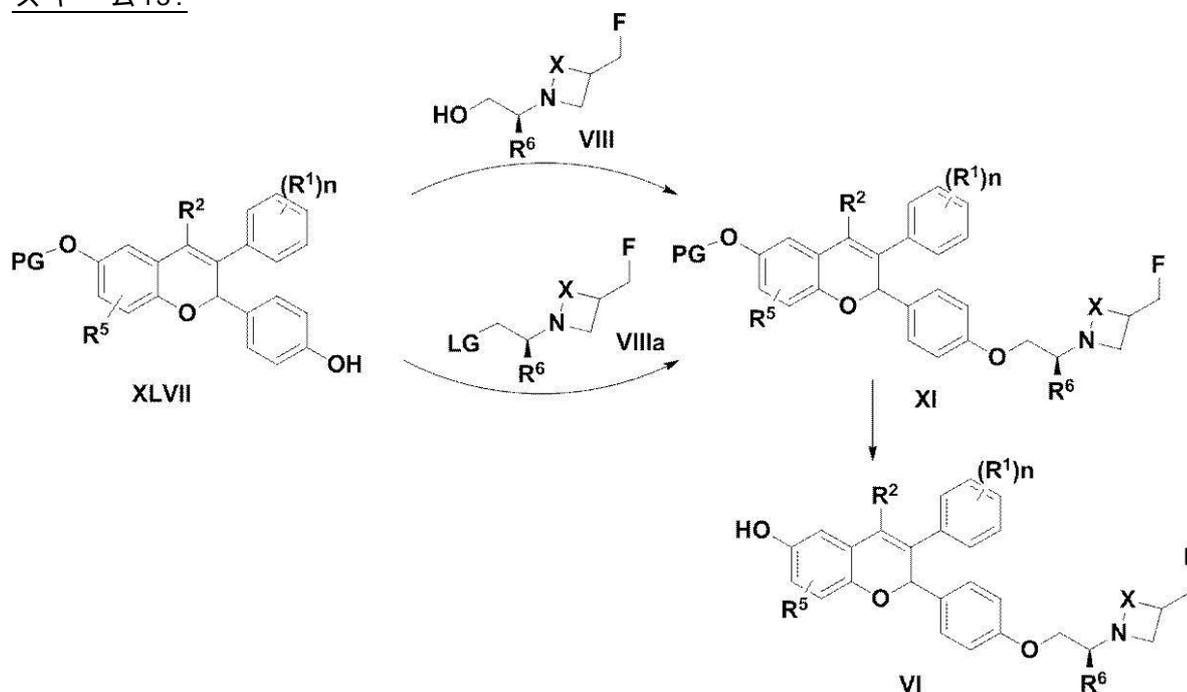
【 0 2 6 0 】

一部の実施態様において、構造 X L V I のジオールは、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン及びジクロロメタンを用いて 0 から室温で処理されることで、L G <sup>2</sup> が O M s である構造 X X V の化合物を提供する。代替として、構造 X L V I のジオールは、トリフリン酸無水物、ジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンを用いて - 7 8 から室温で処理されることで、L G <sup>2</sup> が O T f である構造 X X V の化合物を提供する。一部の実施態様において、構造 X X V の化合物は、加熱しながら 2 - アミノエタノール、アセトニトリル及び炭酸カリウムで処理されることで、構造 V I I I のアゼチジンを提供する。他のアミノアルコール（例えば 2 - ( ベンジルオキシ ) エタンアミン又は構造 X X I V の化合物）は、構造 X X V の化合物と、スキーム 8 に概説されている通りに反応されることで、構造 V I I I のアゼチジンを提供する。一部の実施態様において、L G <sup>2</sup> が O M s である場合、構造 X X V の化合物は、適当なアミノアルコールを用いて無希釈条件下で処理される。

【 0 2 6 1 】

一部の実施態様において、構造 V I の化合物は、スキーム 1 3 に記載されている通りに調製される。

スキーム 13.



【 0 2 6 2 】

一部の実施態様において、構造 X L V I I の化合物は、構造 V I I I の化合物を用いて適当なカップリング条件下で処理されることで、構造 X I の化合物を提供する。一部の実施態様において、適当なカップリング条件には、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びテトラヒドロフランの使用が含まれる。一部の実施態様において、カップリングは室温で実施される。一部の実施態様において、P G はメチル又はテトラヒドロピランである。

【 0 2 6 3 】

代替として、適当な反応条件下での、構造 X L V I I のフェノールと L G が適当な脱離基である構造 V I I I a の活性化アルカンとの反応は、構造 X I の化合物を提供する。適当な脱離基としては、クロロ、プロモ、ヨード、トシレート ( - O T s ) 、メシレート ( - O M s ) 及びトリフラート ( - O T f ) が挙げられる。一部の実施態様において、L G が C l 又は B r である場合、適当な反応条件には、炭酸カリウム及びアセトニトリル ( 又

はアセトン)の使用が含まれ、反応は室温から還流で実施される。

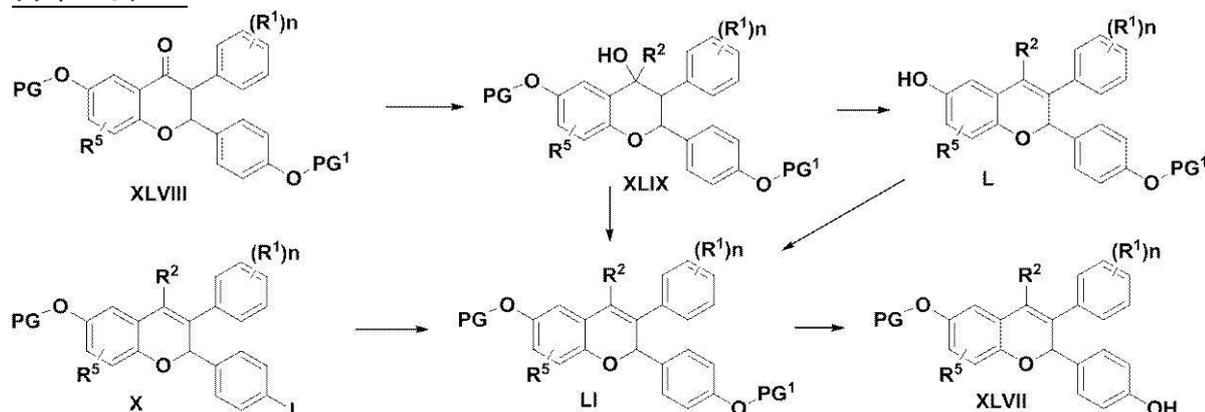
【0264】

構造X Iの化合物からの保護基の脱保護は、構造V Iの化合物を提供する。一部の実施態様において、PGがテトラヒドロピランである場合、脱保護反応は、室温で水中80%の酢酸の使用で実施される。一部の実施態様において、PGがメチルである場合、脱保護反応は、室温でのジクロロメタン中における三フッ化ホウ素-硫化ジメチルの使用で実施される。

【0265】

一部の実施態様において、構造XLV I Iのフェノールは、スキーム14に概説されている通りに調製される。

スキーム14.



【0266】

一部の実施態様において、構造XLV I I Iの化合物は、適当な有機金属試薬を用いて適当な溶媒中で処理されることで、構造X L I Xの第3級アルコールを提供する。一部の実施態様において、適当な有機金属試薬はメチルリチウム、塩化メチルマグネシウム、臭化マグネシウムメチル又はヨウ化メチルマグネシウムである。一部の実施態様において、第3級アルコールの形成のための適当な溶媒は、非プロトン性溶媒である。一部の実施態様において、非プロトン性溶媒はテトラヒドロフランである。

【0267】

一部の実施態様において、PGがテトラヒドロピランであり、PG<sup>1</sup>がアリル又はベンジルである場合、構造X L I Xの第3級アルコールは、水中80%の酢酸を用いて約90%で処理されることで、構造Lのジヒドロキシ化合物を提供する。一部の実施態様において、構造Lのジヒドロキシ化合物は、ジヒドロピラン、ピリジニウムp-トルエン sulfonate (PPTS)を用いてジクロロメタン中にて室温で処理されることで、PGがテトラヒドロピランである構造L Iの化合物を提供する。

【0268】

一部の実施態様において、構造L Iの化合物からのPG<sup>1</sup>保護基の選択的除去は、構造XLV I Iの化合物を提供する。一部の実施態様において、PG<sup>1</sup>がアリルであり、PGがテトラヒドロピランである場合、構造L Iの化合物は、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ピロリジンを用いてテトラヒドロフラン中にて室温で処理されることで、構造XLV I Iの化合物を提供する。一部の実施態様において、PG<sup>1</sup>がベンジルであり、PGがテトラヒドロピランである場合、構造L Iの化合物は、パラジウム炭素、水素ガスを用いてメタノール中にて室温で処理されることで、構造XLV I Iの化合物を提供する。

【0269】

一部の実施態様において、構造X L I Xの化合物の保護基は、酸性条件下で安定であり、第3級アルコールの脱水工程中で依然として無傷である。一部の実施態様において、酸性条件下で安定である適当な保護基としては、PGがメチル又はベンジルである例、及びPG<sup>1</sup>がアリルである例が挙げられる。

10

20

30

40

50

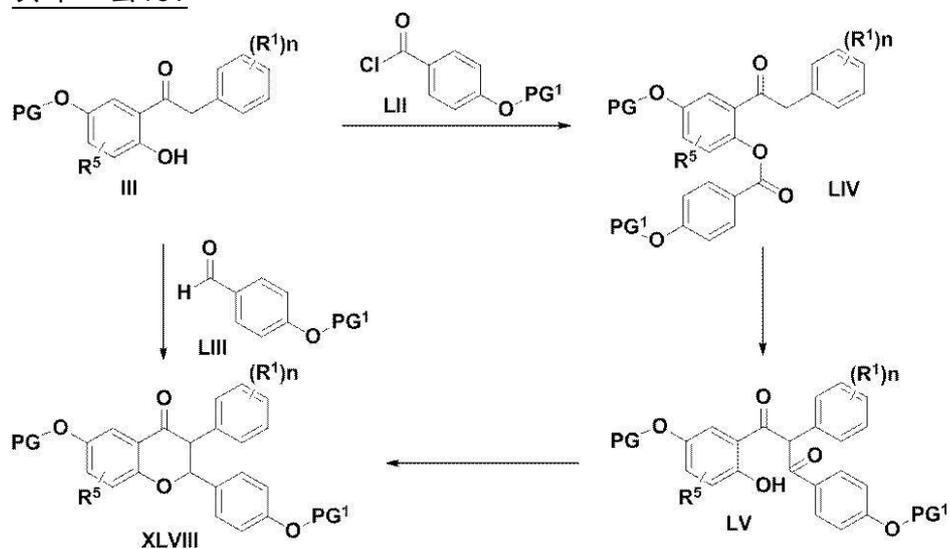
## 【 0 2 7 0 】

構造 L I の化合物を入手するための代替方法には、構造 X の化合物と適当なアルコールとの、銅触媒反応条件下での反応が含まれる。一部の実施態様において、構造 X の化合物は、アリルアルコール又はベンジルアルコールと、ヨウ化銅、炭酸カリウム、1, 10 - フェナントリン、トルエン（又はキシレン）の存在下にて約 1 1 0 - 1 2 0 の温度で反応されることで、構造 L I の化合物を提供する。

## 【 0 2 7 1 】

一部の実施態様において、構造 X L V I I I の化合物は、スキーム 1 5 に概説されている通りに調製される。

## スキーム 15.



## 【 0 2 7 2 】

一部の実施態様において、構造 L I I のベンゾイル塩化物は、構造 I I I の化合物と反応されることで、構造 L I V の化合物を提供する。一部の実施態様において、構造 L I V の化合物を調製するための反応条件には、0 から室温でのテトラヒドロフラン中におけるトリエチルアミンの使用が含まれる。構造 L I V の化合物は、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを用いてテトラヒドロフラン中にて - 7 8 から室温で処理されることで、構造 L V の化合物を提供する。トリフルオロ酢酸及びトリエチルシランを用いてジクロロメタン中における 0 から室温での構造 L V の化合物の処理は、構造 X L V I I I の化合物を提供する。

## 【 0 2 7 3 】

代替として、構造 I I I の化合物は、構造 L I I I のベンズアルデヒドと、適当な反応条件下で反応されることで、構造 X L V I I I の化合物を提供する。一部の実施態様において、適当な反応条件には、約 1 2 0 の温度での 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピペリジン及び s - ブタノールの使用が含まれる。

## 【 0 2 7 4 】

一部の実施態様において、構造 L X I I の化合物は、スキーム 1 6 に概説されている通りに調製される。

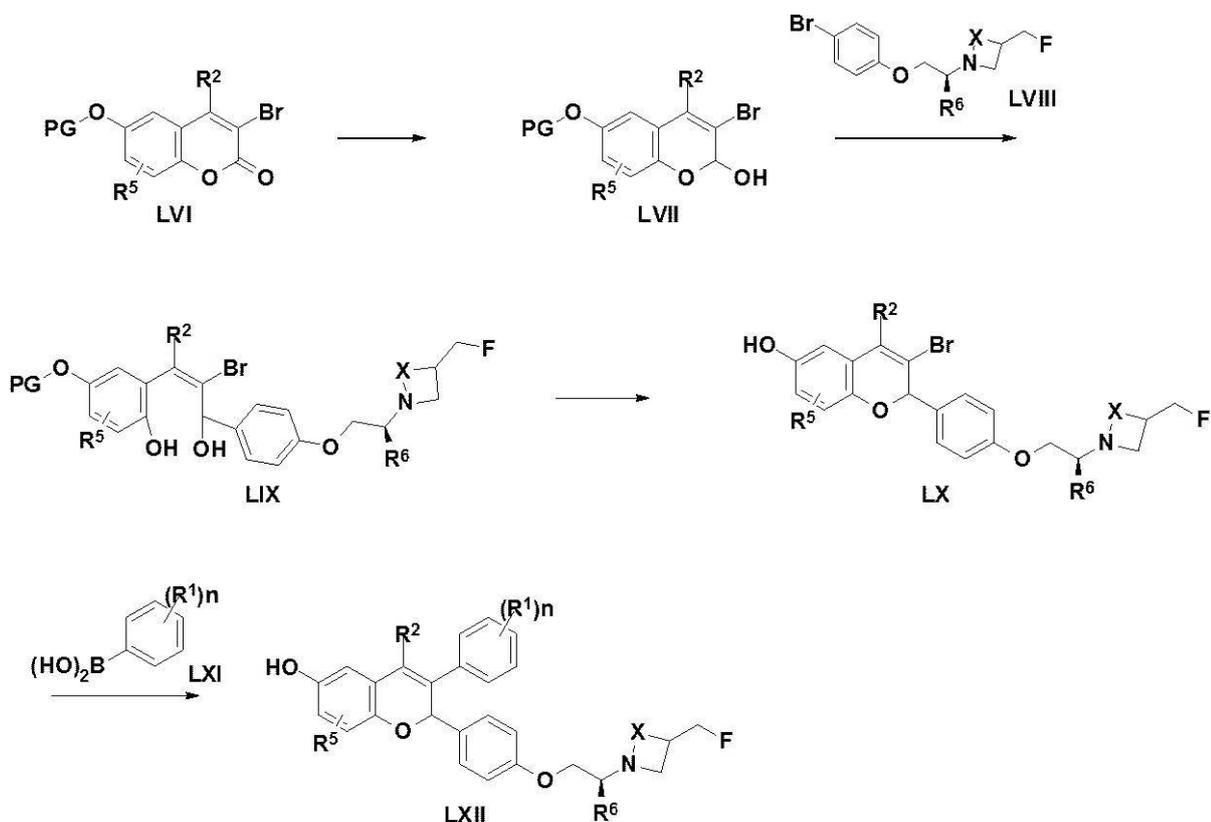
## スキーム 16

10

20

30

40



10

20

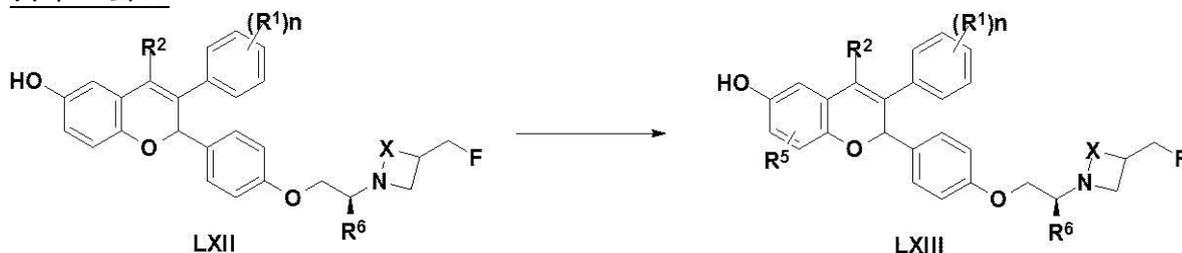
## 【 0 2 7 5 】

適切に保護されたラクトン L V I は、化合物 L V I I I 及び  $n\text{BuLi}$  で生成されるアリールリチウム試薬と反応するラクトール L V I I I に低減される。得られた第 2 級アルコール L I X は、 $\text{HCl}$  などの酸の存在下で環化されることで、化合物 L X を提供する。臭化物 L X 及びボロン酸 L X I の鈴木カップリング反応は、化合物 L X I I を生成する。

## 【 0 2 7 6 】

一部の実施態様において、構造 L X V I I I の化合物は、スキーム 17 に概説されている通りに調製される。

## スキーム 17



30

## 【 0 2 7 7 】

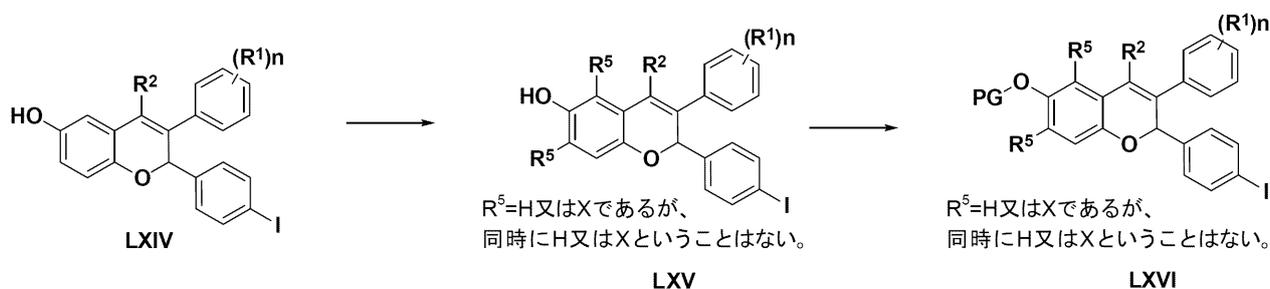
フェノール L X I I は、塩素化又は臭素化反応を介して化合物 L X I I I に直接転換される。得られた Cl 又は Br は、さらに、鈴木カップリング反応、スティールカップリング反応、又は他の Pd 触媒反応を介して他の基に転換される。

40

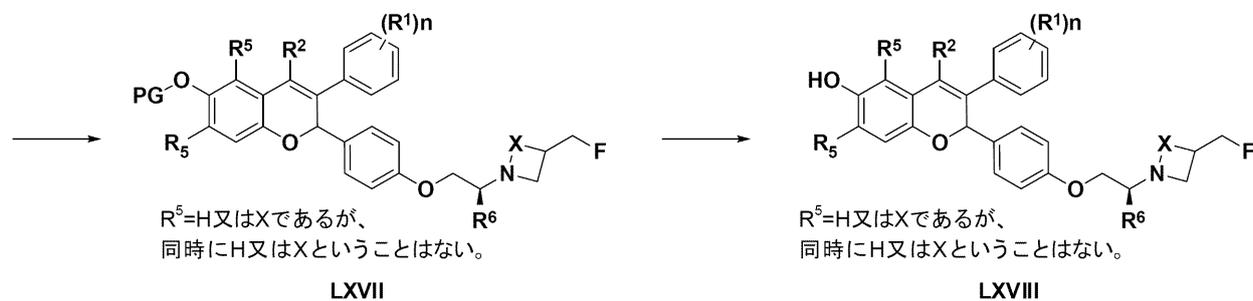
## 【 0 2 7 8 】

一部の実施態様において、構造 L X V I I I の化合物は、スキーム 18 に概説されている通りに調製される。

## スキーム 18



10



## 【0279】

20

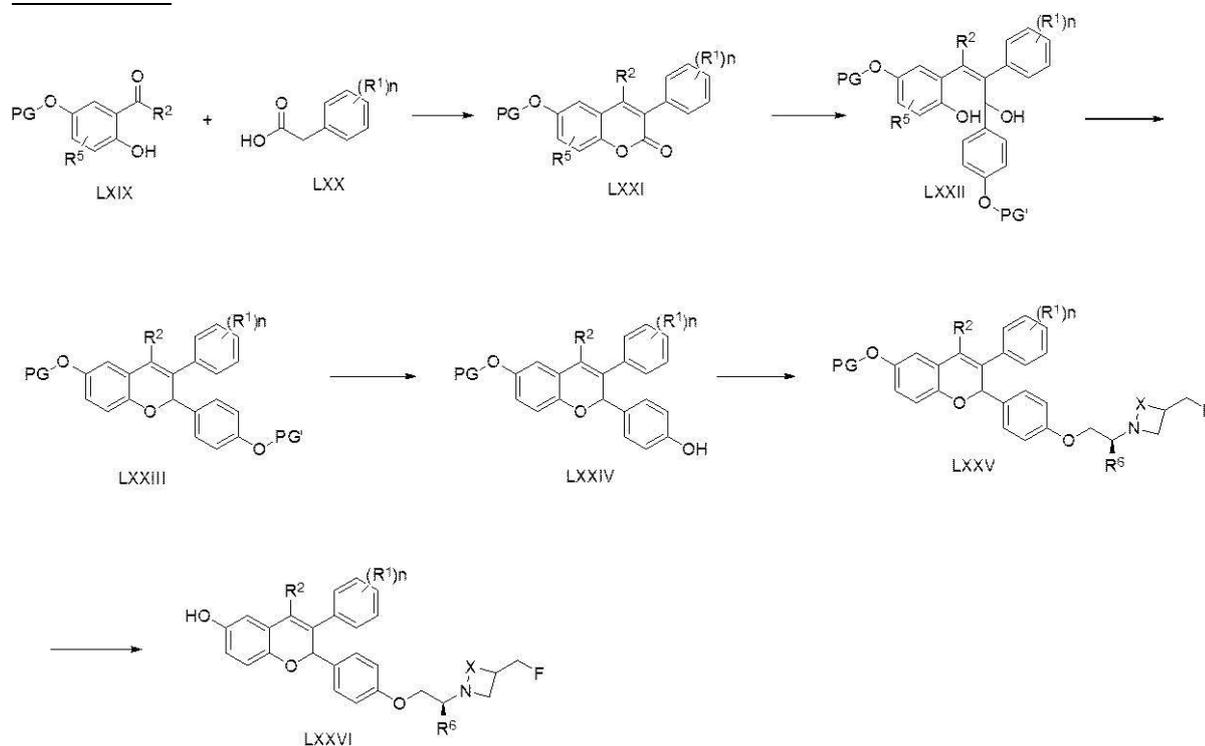
代替として、フェノールLXIVは、塩素化又は臭素化されることで、分離することができる2つの位置異性体モノ-ハロゲン化合物を与える。位置異性体モノ-ハロゲン化合物LXVは、テトラヒドロピランなどのPG基で保護される。ヨウ化物LXVIは、アミノ側鎖とカップリングされることで化合物LXVIIを与え、これが脱保護されることで化合物LXVIIIを与える。化合物4におけるCl又はBrは、さらに、鈴木カップリング反応、スティルカップリング反応、又は他のPd触媒反応を介して他の基に転換され、その後の脱保護で、化合物LXVIIIを与えることができる。

## 【0280】

一部の実施態様において、構造LXXVIの化合物は、スキーム19に概説されている通りに調製される。

30

## スキーム19



40

50

## 【0281】

ケトンL X I Xとフェニル酢酸L X Xとの縮合は、ラクトンL X X Iを生成する。ラクトンは、D I B A L - Hなどの還元剤を使用してラクツールに還元することができる。得られたラクツールとアリアルリチウム試薬との反応は、化合物L X X I Iに至り、これは酸で処理されると、クロメンL X X I I Iに環化することができる。ベンジル基などの保護基P G 'が選択的に除去される場合、得られたフェノールL X X I Vは、前に記載されている方法を使用してアミノ側鎖とカップリングすることで、化合物L X X Vを得ることができる。最終的に、テトラヒドロピランなどのフェノール保護基(P G)の脱保護は、化合物L X X V Iを提供する。

## 【0282】

一態様において、本明細書に記載されている化合物は、実施例で概説されている通りに合成される。

## 【0283】

本明細書の全体にわたって、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するために当分野の技術者によって選択される。

## 【0284】

保護基の創出及びそれらの除去に適用可能な技法の詳細な記載は、こうした開示のために本明細書に出典明示により援用されるGreene及びWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、New York、NY、1999、及びKocienski、Protective Groups、Thieme Verlag、New York、NY、1994に記載されている。

## 【0285】

化合物のさらなる形態

一態様において、本明細書に記載されている化合物は、ラセミ混合物として、又は鏡像異性的に濃縮された若しくは鏡像異性的に純粋な形態で存在する。ある特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて1対のジアステレオ異性体化合物/塩を形成すること、ジアステレオマーを分離させること、及び光学的に純粋な光学異性体を回収することによって、それらの個体立体異性体として調製される。一部の実施態様において、光学異性体の分解は、本明細書に記載されている化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を使用して実施される。別の実施態様において、ジアステレオマーは、溶解度の差異に基づく分離/分解技法によって分離される。ある特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、酵素分解によって、それらの個体立体異性体として調製される。一部の実施態様において、個体立体異性体の分解は、リパーゼ又はエステラーゼを使用して実施される。一部の実施態様において、個体立体異性体の分解は、リパーゼ又はエステラーゼで触媒される不斉性脱アシル化によって実施される。他の態様において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、あるいはジアステレオマー塩を形成すること及び再結晶化若しくはクロマトグラフィーによる分離、又はそれらの任意の組合せによって実施される。Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilen、「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、John Wiley及びSons、Inc.、1981。一部の実施態様において、立体異性体は、立体選択的合成によって得られる。

## 【0286】

(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、該組成物における該化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの任意の光学純度を指す。一部の実施態様において、該化合物の(R) - 光学

10

20

30

40

50

異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90：10よりも大きい。一部の実施態様において、該化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95：5よりも大きい。一部の実施態様において、該化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99：1よりも大きい。一部の実施態様において、該化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる組成物の使用への言及は、以下に限定されないが、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含めて、組成物における化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの任意の光学純度を指す。一部の実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、90：10よりも大きい。一部の実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、95：5よりも大きい。一部の実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの光学異性体比は、99：1よりも大きい。一部の実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、光学的に純粋である。

10

20

**【0287】**

本明細書に記載されている方法及び組成物には、非晶質形態並びに結晶性形態(多形体としても知られている)の使用が含まれる。一態様において、本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。同様に、同じ型の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲に含まれる。加えて、本明細書に記載されている化合物は、非溶媒和形態、並びに水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いる溶媒和形態で存在することができる。本明細書において示されている化合物の溶媒和形態も、本明細書に開示されていると考えられる。

30

**【0288】**

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグはしばしば有用であり、なぜならば、一部の状況において、それらは親薬物よりも投与するのが簡便であり得るからである。それらは例えば経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親はそうでない。プロドラッグは、親薬物よりも薬学的組成物において改善された溶解度を有することもある。一部の実施態様において、プロドラッグの設計は、有効な水溶解度を増加させる。プロドラッグの限定しない例は、エステル(「プロドラッグ」として投与されるが次いで代謝加水分解されて活性実体を提供する本明細書に記載されている化合物である。一部の実施態様において、活性実体は、本明細書に記載されている通りのフェノール化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合している短いペプチド(ポリアミノ酸)であり得、ここで、ペプチドは代謝されて、活性部分を暴露する。ある特定の実施態様において、インビボ投与で、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的又は治療的活性形態に、化学的に変換される。ある特定の実施態様において、プロドラッグは、1つ又は複数の工程又はプロセスによって、該化合物の生物学的に、薬学的又は治療的活性形態に、酵素的に代謝される。

40

**【0289】**

本明細書に記載されている化合物のプロドラッグとしては、以下に限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N - アシル誘導体、N - アシルオキシアルキル誘導体、第3級アミンの第4級誘導体、N - マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コン

50

ジュゲート、リン酸エステル及びスルホン酸エステルが挙げられる。例えば、各々が本明細書に出典明示により援用される Design of Prodrugs、Bundgaard, A. 編集、Elsevier、1985 及び Method in Enzymology、Widder, K. 等、編集；Academic、1985、42 巻、p309 - 396；Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」 in A Textbook of Drug Design and Development、Krosgaard-Larsen 及び H. Bundgaard、編集、1991、5 章、p113 - 191；並びに Bundgaard, H.、Advanced Drug Delivery Review、1992、8、1 - 38 を参照されたい。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物におけるヒドロキシル基は、プロドラッグを形成するために使用され、ここでヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル及びエーテルなどに組み込まれる。一部の実施態様において、本明細書に開示されている化合物におけるヒドロキシル基（複数可）は、プロドラッグを形成するために使用され、ここでヒドロキシル基（複数可）は、アルキルエステルに組み込まれる。一部の実施態様において、アルキルエステルは、イソプロピルエステル又は tert - ブチルエステルである。一部の実施態様において、アルキルエステルはイソプロピルエステルである。

10

**【0290】**

プロドラッグがインビボで代謝されて、本明細書において説明されている通りの式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 又は (IV) の化合物を生成する、本明細書に記載されている化合物のプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。一部の場において、本明細書に記載されている化合物の一部は、別の誘導体又は活性化合物のためのプロドラッグであり得る。

20

**【0291】**

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物の芳香族環部分上の部位は、様々な代謝反応に感受性である。芳香族環構造上での適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を低減、最小化又は除去する。特定の実施態様において代謝反応に対する芳香族環の感受率を減少又は除去するための適切な置換基は、例だけとして、ハロゲン、重水素又はアルキル基である。

30

**【0292】**

別の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、同位体的に（例えば、放射性同位体を用いる）、あるいは以下に限定されないが、発色団若しくは蛍光部分、生物発光標識又は化学発光標識の使用を含めた別の他の手段によって、標識される。

**【0293】**

本明細書に記載されている化合物には、1 個又は複数の原子が、自然界に通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられるという事実を別にして、本明細書において示されている様々な式及び構造において列挙されているものと同様である同位体標識化合物が含まれる。本化合物に組み込むことができる同位体の例としては、例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  など、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体が挙げられる。一態様において、本明細書に記載されている同位体標識化合物、例えば、 $^3\text{H}$  及び  $^{14}\text{C}$  などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物及び / 又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。一態様において、重水素などの同位体での置換は、例えばインビボ半減期の増加又は投与量要求の低減など、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利点を与える。一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物に存在する 1 個又は複数の水素原子は、1 個又は複数の重水素原子で置き換えられる。

40

**【0294】**

追加の又はさらなる実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、必要とす

50

る生物体への投与で代謝されて、代謝物を生成し、この代謝物は次いで、所望の治療効果を含めた所望の効果を生ずるために使用される。

【0295】

「薬学的に許容される」は、本明細書で使用される場合、化合物の生物活性又は特性を消失させないとともに相対的に非毒性である担体又は希釈剤などの材料を指し、即ち、材料は、望ましくない生物学的影響を引き起こすことなく、又はそれが含有される組成物の成分のいずれかと有害な方式で相互作用することなく、個体に投与することができる。

【0296】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物体に著しい刺激作用を引き起こさないとともに化合物の生物活性及び特性を消失させない化合物の製剤を指す。10 一部の実施態様において、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている化合物を酸と反応することによって得られる。薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている化合物を塩基と反応して塩を形成することによっても得られる。

【0297】

本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される塩として形成及び/又は使用することができる。薬学的に許容される塩の型は、以下に限定されないが、(1)化合物の遊離塩基形態を、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩及びメタリン酸塩など、塩を形成するための薬学的に許容される無機酸と反応することによって形成される酸付加塩；又は、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプタン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、第3級ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、パルプロ酸塩など、塩を形成するための有機酸と反応されることによつて形成される酸付加塩、(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(例えばリチウム塩、ナトリウム塩又はカリウム塩)、アルカリ土類イオン(例えばマグネシウム塩又はカルシウム塩)、又はアルミニウムイオン(例えばアルミニウム塩)によって置き換えられる場合に形成される塩が挙げられる。10 一部の場合において、本明細書に記載されている化合物は、有機塩基が配位されたことで、以下に限定されないが、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又はトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン塩などの塩を形成することができる。他の場合において、本明細書に記載されている化合物は、以下に限定されないが、アルギニン塩及びリジン塩など、アミノ酸と塩を形成することができる。酸性プロトンが含まれる化合物と塩を形成するために使用される許容される無機塩基としては、以下に限定されないが、アルミニウム水酸化物、カルシウム水酸化物、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムなどが挙げられる。30

【0298】

薬学的に許容される塩への言及には、溶媒添加形態が含まれることが理解されるべきである。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水及びエタノールなど薬学的に許容される溶媒を用いる結晶化のプロセス中に形成することができる。溶媒が水である場合に水和物が形成され、又は溶媒がアルコールである場合にアルコールが形成される。本明細書に記載されている化合物の溶媒和物は、簡便には、本明細書に記載されているプロセス中に調製又は形成することができる。加えて、本明細書におい40

10

20

30

40

50

て提供されている化合物は、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在することができる。

【0299】

ある特定の用語法

別途指定のない限り、本明細書及び請求項を含めて、この出願書において使用される以下の用語は、下に与えられている定義を有する。本明細書及び添付の請求項において使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」には、別途状況が明らかに指示していない限り、複数の参照対象が含まれることが留意されなければならない。別途指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術及び薬理の従来の方法が用いられる。この出願書において、「又は」又は「及び」の使用は、別途明記されていない限り、「及び/又は」を意味する。さらに、「含める (including)」という用語並びに、「含む (include)」、「含む (includes)」及び「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書において使用されているセクション表題は、構成目的だけのためであり、記載されている主題を限定すると解釈されるべきでない。

10

【0300】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、分岐鎖又は直鎖であってよい。「アルキル」基は、1個から6個の炭素原子を有することができる（それが本明細書に現れる場合は常に、「1から6」などの数値範囲は、所与の範囲における各整数を指し、例えば、「1個から6個の炭素原子」は、アルキル基が、6個の炭素原子を含めて最大それまでの、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などからなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「アルキル」という用語の出現も包含する）。典型的なアルキル基としては、決して以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルなどが挙げられる。一部の実施態様において、アルキルの1個又は複数の水素原子は、1個又は複数の重水素原子で置き換えられる。

20

【0301】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（即ち、骨格原子）の各々が炭素原子である単環式又は多環式の脂肪族、非芳香族ラジカルを指す。シクロアルキルは、飽和又は部分的不飽和であってよい。シクロアルキルは、芳香族環と縮合されていてよく、結合点は、芳香族環炭素原子でない炭素である。シクロアルキル基としては、3個から10個の環原子を有する基が挙げられる。一部の実施態様において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル及びシクロオクチルの中から選択される。シクロアルキル基は、置換又は非置換であってよい。構造に依存して、シクロアルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、シクロアルキレン基、例えば、以下に限定されないが、シクロプロパン-1,1-ジイル、シクロブタン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,4-ジイル及びシクロヘプタン-1,1-ジイルなど）であってよい。一態様において、シクロアルキルはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである。

30

【0302】

「フルオロアルキル」という用語は、1個又は複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられるアルキルを指す。一態様において、フルオロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキルである。一部の実施態様において、フルオロアルキルは、アルキルの1個の水素原子がフッ素原子によって置き換えられるモノフルオロアルキルである。一部の実施態様において、フルオロアルキルは、アルキルの2個の水素原子がフッ素原子によって置き換えられるジフルオロアルキルである。一部の実施態様において、フルオロアルキルは、アルキルの3個の水素原子がフッ素原子によって置き換えられるトリフルオロアルキルである。一部の実施態様において、フルオロアルキルはモノフルオロアルキル、ジフルオロアルキル又はトリフルオロアルキルである。一部の実施態様において、モノフルオロアルキルは -CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHFCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>

40

50

$\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{HCH}_3\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  又は  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$  である。

【0303】

「ハロ」又は代替として「ハロゲン」若しくは「ハロゲン化物」という用語は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブromo(Br)又はヨード(I)を意味する。

【0304】

「結合」又は「単結合」という用語は、2個の原子の間の化学結合を、又は結合によって接合された原子がより大きいサブ構造の一部と考えられる場合には2つの部分の間の化学結合を指す。一態様において、本明細書に記載されている基が結合である場合、言及されている基は存在せず、それによって、残留している同定基の間に結合が形成されるのを可能にする。

10

【0305】

「部分」という用語は、特定のセグメント又は分子の官能基を指す。化学的部分は、しばしば、分子に包埋又は付加された化学実体と認識される。

【0306】

本明細書に記載されている方法及び製剤には、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の構造を有する化合物の、N-オキシド(適切な場合)、結晶性形態(多形体としても知られている)又は薬学的に許容される塩、並びに同じ型の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用が含まれる。一部の状況において、化合物は、互変異性体として存在することができる。全ての互変異性体は、本明細書において示されている化合物の範囲内に含まれる。特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いる溶媒和形態で存在する。他の態様において、本明細書に記載されている化合物は、非溶媒和形態で存在する。

20

【0307】

「光学異性体比」という用語は、混合物中における1つの光学異性体対他の光学異性体の百分率の比を指す。一部の実施態様において、本明細書に開示されている組成物には、少なくとも80%-(S):20%-(R)、少なくとも85%-(S):15%-(R)、少なくとも90%-(S):10%-(R)、少なくとも95%-(S):5%-(R)、少なくとも99%-(S):1%-(R)、又は99%-(S):1%-(R)よりも大きい光学異性体比を有する式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる。一部の実施態様において、本明細書に記載されている組成物には、式(III)の鏡像異性的に純粋な化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる。一部の実施態様において、本明細書に開示されている組成物には、式(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが、少なくとも80%-(R):20%-(S)、少なくとも85%-(R):15%-(S)、少なくとも90%-(R):10%-(S)、少なくとも95%-(R):5%-(S)、少なくとも99%-(R):1%-(S)、又は99%-(R):1%-(S)よりも大きい光学異性体比で含まれる。一部の実施態様において、本明細書に記載されている組成物には、式(IV)の鏡像異性的に純粋な化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが含まれる。

30

40

【0308】

製剤、組成物又は成分に関して「許容される」という用語は、本明細書で使用される場合、治療されている対象の全体的な健康に対して持続的有害効果を有さないことを意味する。

【0309】

「モジュレートする」という用語は、本明細書で使用される場合、例だけとして、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、又は標的の活性を延長することを含めて、標的の活性を変更するために直接的又は間接的のいずれかで標的と相互作用することを意味する。

50

## 【0310】

「モジュレーター」という用語は、本明細書で使用される場合、直接的又は間接的のいずれかで標的と相互作用する分子を指す。相互作用としては、以下に限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーター、又はそれらの組合せの相互作用が挙げられる。一部の実施態様において、モジュレーターはアンタゴニストである。一部の実施態様において、モジュレーターはディグレーターである。

## 【0311】

「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」又は「SERM」は、本明細書で使用される場合、異なる組織におけるエストロゲン受容体の活性を示差的にモジュレートする分子を指す。例えば、一部の実施態様において、SERMは、一部の組織中でERアンタゴニスト活性及び他の組織中でERアゴニスト活性を呈する。一部の実施態様において、SERMは、一部の組織でERアンタゴニスト活性及び他の組織で最小又は全くないERアゴニスト活性を呈する。一部の実施態様において、SERMは、乳房組織、卵巣組織、子宮内膜組織及び/又は子宮頸部の組織中ではERアンタゴニスト活性を呈するが、子宮組織中で最小又は全くないERアゴニスト活性を呈する。

10

## 【0312】

「アンタゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、核ホルモン受容体に結合するとともに引き続いて核ホルモン受容体のアゴニスト誘導転写活性を減少させる小分子薬剤を指す。

20

## 【0313】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、核ホルモン受容体に結合するとともに引き続いて公知アゴニストの非存在下で核ホルモン受容体転写活性を増加させる小分子薬剤を指す。

## 【0314】

「逆アゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、核ホルモン受容体に結合するとともに引き続いて公知アゴニストの非存在下で存在する核ホルモン受容体転写活性の基底レベルを減少させる小分子薬剤を指す。

## 【0315】

「ディグレーター」という用語は、本明細書で使用される場合、核ホルモン受容体に結合するとともに引き続いて前記受容体の定常状態タンパク質レベルを低下させる小分子薬剤を指す。一部の実施態様において、本明細書に記載されている通りのディグレーターは、定常状態エストロゲン受容体レベルを、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%又は少なくとも95%低下させる。一部の実施態様において、本明細書に記載されている通りのディグレーターは、定常状態エストロゲン受容体レベルを少なくとも65%低下させる。一部の実施態様において、本明細書に記載されている通りのディグレーターは、定常状態エストロゲン受容体レベルを少なくとも85%低下させる。

30

## 【0316】

「選択的エストロゲン受容体ディグレーター」又は「SERD」という用語は、本明細書で使用される場合、他の受容体と対比してエストロゲン受容体に優先的に結合するとともに引き続いて定常状態エストロゲン受容体レベルを低下させる小分子薬剤を指す。

40

## 【0317】

「ER依存性」という用語は、本明細書で使用される場合、出現しない又はエストロゲン受容体の非存在下で同じ程度に出現しない疾患又は状態を指す。

## 【0318】

「ER媒介」という用語は、本明細書で使用される場合、エストロゲン受容体の非存在下では出現しないが、エストロゲン受容体の存在下で出現し得る疾患又は状態を指す。

## 【0319】

「ER感受性」という用語は、本明細書で使用される場合、出現しない又はエストロゲ

50

ンの非存在下で同じ程度に出現しない疾患又は状態を指す。

【0320】

「癌」という用語は、本明細書で使用される場合、制御されていないやり方で増殖するとともに一部の場合において転移（伝播）する傾向がある細胞の異常成長を指す。癌の型としては、以下に限定されないが、転移の有無における疾患の任意のステージでの固形腫瘍（膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、子宮、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓又は他の内分泌器官（甲状腺）、前立腺、皮膚（メラノーマ又は基底細胞癌）のものなど）、又は血液腫瘍（白血病及びリンパ腫など）が挙げられる。

【0321】

癌の追加の非限定的例としては、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形様のノ横紋筋肉腫様腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉腫及び悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳及び脊髄腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼癌、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃（g a s t r i c）（胃（s t o m a c h））癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（G I S T）、胃腸管間質細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、神経膠腫、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、島細胞腫（内分泌性膵臓）、カボジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、メラノーマ、中皮腫、口癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、乳頭腫症、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間分化の松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫及びテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体部腫瘍、形質細胞腫瘍ノ多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、中枢神経系原発リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、カボジ、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃（s t o m a c h）（胃（g a s t r i c））癌、テント上原始神経外胚葉腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮の肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0322】

「同時投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、単一患者への選択治療剤の投与を包含すると意味され、薬剤が同じ若しくは異なる投与経路によって又は同じ若しくは異なる時間に投与される治療レジメンが含まれると意図される。

【0323】

「有効量」又は「治療的有效量」という用語は、本明細書で使用される場合、治療されている疾患又は状態の症状のうちの1つ又は複数をおある程度軽減する、投与されている薬剤又は化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の兆候、症状若しくは原因の低減及びノ若しくは緩和、又は生物学的系の任意の他の所望の変更であり得る。例えば、治療的使用のための「有効量」は、病徴における臨床的に著しい減少を提供するのに必要とされる本明細書に開示されている通りの化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量増大研究などの技法を使用して決定することができる。

【0324】

「増強する（e n h a n c e）」又は「増強する（e n h a n c i n g）」という用語は、本明細書で使用される場合、所望の効果を力価又は持続期間のいずれかにおいて増加又は延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「

10

20

30

40

50

増強する (enhancing)」という用語は、系に対する他の治療剤の効果を力価又は持続期間のいずれかにおいて増加又は延長させるための能力を指す。「増強有効量」は、本明細書で使用される場合、所望の系における別の治療剤の効果を増強するのに適切な量を指す。

#### 【0325】

「医薬品組合せ」という用語は、本明細書で使用される場合、1種を超える活性成分の混合又は組合せから得られる生成物を意味し、活性成分の固定及び非固定組合せの両方が含まれる。「固定組合せ」という用語は、活性成分、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び共薬剤が、両方とも、単一実体又は投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定組合せ」という用語は、活性成分、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び共薬剤が、特定の介入時間限度なく同時に、平行して又は逐次に、のいずれかで、別々の実体として患者に投与されることを意味し、ここで、こうした投与は、患者の身体において2種の化合物の有効なレベルを提供する。後者は、カクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。

#### 【0326】

「キット」及び「製造品」という用語は、同義語として使用される。

#### 【0327】

本明細書に開示されている化合物の「代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される化合物の誘導体である。「活性代謝物」という用語は、化合物が代謝される時に形成される化合物の生物活性誘導体を指す。「代謝される」という用語は、本明細書で使用される場合、特別な物質が生物体によって変化されるプロセス(以下に限定されないが、加水分解反応、及び酵素によって触媒される反応を含める)の総和を指す。したがって、酵素は、化合物に特定の構造変化を生成することができる。例えば、シトクロムP450は様々な酸化及び還元的反応を触媒し、一方、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素は、活性化グルクロン酸分子から芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する。本明細書に開示されている化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織試料の分析によって、又はインビトロで肝細胞を用いる化合物のインキュベーション及び得られた化合物の分析によってのいずれかで、任意選択により同定される。

#### 【0328】

「対象」又は「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、以下に限定されないが、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、並びに他の類人猿及びモンキー種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ及びネコなどの家庭動物、ラット、マウス及びモルモットなどのげっ歯類を含めた実験室動物など、哺乳動物クラスの任意のメンバーが挙げられる。一態様において、哺乳動物はヒトである。

#### 【0329】

「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」又は「治療(treatment)」という用語には、本明細書で使用される場合、疾患若しくは状態の少なくとも1つの症状を緩和、緩解若しくは改善すること、追加の症状を予防すること、疾患若しくは状態を阻害すること、例えば、疾患若しくは状態の発症を停止させること、疾患若しくは状態を軽減すること、疾患若しくは状態の後退を引き起こすこと、疾患若しくは状態によって引き起こされる状態を軽減すること、又は予防的及び/若しくは治療的のいずれかで疾患若しくは状態の症状を止めることが含まれる。

#### 【0330】

投与の経路

適当な投与経路としては、以下に限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、点眼、肺、経粘膜、経皮、腔内、耳、鼻腔、及び局所の投与が挙げられる。加えて、例だけとして、非経口送達としては、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注射、並びに髄

10

20

30

40

50

腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ管内及び鼻腔内の注射が挙げられる。

【0331】

ある特定の実施態様において、本明細書に記載されている通りの化合物は、全身方式よりもむしろ局所方式で、例えば、器官に直接的に化合物の注射を介して、しばしば持効性製剤又は徐放性製剤で投与される。特定の実施態様において、長く作用する製剤は、埋め込み（例えば、皮下に又は筋肉内に）によって又は筋肉内注射によって投与される。さらに、他の態様において、該薬物は、標的化薬物送達系において、例えば、器官特異的抗体でコートされたりリポソームにおいて送達される。こうした実施態様において、リポソームは器官を標的にし、器官によって選択的に取り上げられる。なお他の実施態様において、本明細書に記載されている通りの化合物は、速放性製剤の形態で、拡張放出製剤の形態で、又は中間放出製剤の形態で提供される。なお他の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、局所的に投与される。

10

【0332】

薬学的組成物 / 製剤

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、薬学的組成物中に製剤化される。薬学的組成物は、薬学的に使用することができる調製物への活性化化合物の加工を容易にする1種又は複数の薬学的に許容される非活性成分を使用する従来の方式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載されている薬学的組成物の要約は、例えば、こうした開示のために出典明示により本明細書に援用される Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 及び Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 並びに Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見出すことができる。

20

【0333】

本明細書において提供されているのは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される非活性成分が含まれる薬学的組成物である。一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、併用療法における通りに、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩が他の活性成分と混合されている薬学的組成物として投与される。他の態様において、薬学的組成物には、他の医薬剤若しくは薬学的薬剤、担体、アジュバント、保存剤、安定化剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶液プロモーター、浸透圧を調節するための塩、及び/又はバッファーが含まれる。なお他の実施態様において、薬学的組成物には、他の治療的に貴重な物質が含まれる。

30

40

【0334】

薬学的組成物は、本明細書で使用される場合、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、他の化学的成分（即ち、薬学的に許容される非活性成分）、例えば担体、賦形剤、バインダー、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤化剤、可塑剤、安定剤、浸透エンハンサー、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、又はそれらの1つ又は複数の組合せとの混合物を指す。薬学的組成物は、哺乳動物への該化合物の投与を容易にする。

【0335】

治療的有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康、使用される化合物の力価

50

、及び他の因子に依存して、広く変動し得る。該化合物は、単一で、又は混合物の成分としての1種又は複数の治療剤との組合せで使用することができる。

【0336】

本明細書に記載されている薬学的製剤は、以下に限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸又は経皮の投与経路を含めて、適切な投与経路によって対象に投与される。本明細書に記載されている薬学的製剤としては、以下に限定されないが、水性液体分散体、自己乳化性分散体、固溶体、リポソーム分散体、エアロゾル、固体剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、高速溶融製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合された即時及び制御放出製剤が挙げられる。

10

【0337】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含めた薬学的組成物は、従来方式において、例えば、例だけとして、従来混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入又は圧縮のプロセスの手段によって製造される。

【0338】

該薬学的組成物には、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)又は(IV)の少なくとも1種の化合物が、遊離酸若しくは遊離塩基の形態における又は薬学的に許容される塩形態における活性成分として含まれる。加えて、本明細書に記載されている方法及び薬学的組成物には、N-オキシド（適切な場合）、結晶性形態、非晶質相、並びに同じ型の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用が含まれる。一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、非溶媒和形態で、又は水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いる溶媒和形態で存在する。本明細書において示されている化合物の溶媒和形態も本明細書に開示されていると考えられる。

20

【0339】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる本明細書に記載されている薬学的組成物は、以下に限定されないが、水性経口分散体、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤、固体経口剤形、制御放出製剤、高速溶融製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、ドラジェ、カプセル剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合即時放出及び制御放出製剤を含めて、任意の適当な剤形に製剤化される。

30

【0340】

経口的に投与される薬学的調製物としては、ゼラチンで作製されている押込嵌めカプセル剤、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作製されている軟密封カプセル剤が挙げられる。押込嵌めカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどのバインダー、及び/又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに任意選択により安定剤との混和で活性成分を含有する。一部の実施態様において、押込嵌めカプセル剤には、カプセル殻及び活性成分以外に任意の他の成分が含まれない。軟カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコールなど適当な液体中に溶解又は懸濁させる。一部の実施態様において、安定剤が添加される。

40

【0341】

経口投与の全ての製剤は、こうした投与に適当な投与量である。

【0342】

一態様において、固体経口剤形は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、抗酸化剤、香味剤、及び担体材料、例えばバインダー、懸濁剤、崩解剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤及び希釈剤のうちの1種又は複数と混合することによって調製される。

50

## 【0343】

一部の実施態様において、本明細書に開示されている固体剤形は、錠剤、（懸濁錠剤、高速溶融錠剤、咬合崩解錠剤、急速崩解錠剤、発泡性錠剤又はカプレットを含める）、丸剤、粉末、カプセル剤、固体分散体、固溶体、生体内分解性剤形、制御放出剤、パルス放出剤形、多微粒子剤形、ビーズ、ペレット、顆粒の形態である。他の態様において、薬学的製剤は粉末の形態である。また他の実施態様において、薬学的製剤は錠剤の形態である。他の態様において、薬学的製剤はカプセルの形態である。

## 【0344】

一部の実施態様において、固体剤形、例えば、錠剤、発泡性錠剤及びカプセル剤は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩の粒子を、1つ又は複数の薬学的賦形剤と混合してバルクブレンド組成物を形成することによって調製される。バルクブレンドは、錠剤、丸剤及びカプセル剤など、同等に有効な単位投与形態に容易に細分される。一部の実施態様において、個体単位投与量としては、フィルムコーティング剤が挙げられる。これらの製剤は、従来の製剤技法によって製造される。

10

## 【0345】

従来の製剤技法には、例えば、以下の方法（1）乾燥混合、（2）直接圧縮、（3）製粉、（4）乾燥若しくは非水性顆粒化、（5）湿式顆粒化、又は（6）融合の1つ又は組合せが含まれる。他の方法には、例えば、スプレー乾燥、バンコーティング、溶融顆粒化、顆粒化、流動床スプレー乾燥又はコーティング（例えば、ウルスターコーティング）、接線コーティング、トップスプレー化、錠剤化及び押し出しなどが含まれる。

20

## 【0346】

一部の実施態様において、錠剤には、最終の圧縮錠剤を囲むフィルムが含まれる。一部の実施態様において、フィルムコーティングは、製剤からの、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩の遅延放出を提供することができる。他の態様において、フィルムコーティングは、患者コンプライアンス（例えば、Opadry（登録商標）コーティング又は糖コーティング）に役立つ。Opadry（登録商標）を含めたフィルムコーティングは、典型的に、錠剤重量の約1%から約3%を範囲とする。

30

## 【0347】

カプセル剤は、例えば、上に記載されている化合物の製剤のバルクブレンドを、カプセルの内側に置くことによって調製することができる。一部の実施態様において、製剤（非水性懸濁剤及び液剤）は、軟ゼラチンカプセルに入れられる。他の態様において、製剤は、標準ゼラチンカプセル又は非ゼラチンカプセル、例えば、HPMCを含むカプセルに入れられる。他の態様において、製剤はスプリングルカプセルに入れられ、ここで、カプセル剤は丸ごと嚥下されるか、又はカプセルは開口され、食べる前に含有物が食物に撒かれる。

## 【0348】

各種実施態様において、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩の粒子及び1種又は複数の賦形剤は、乾燥ブレンドされ、経口投与後約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満又は約60分未満内に実質的に崩解することによって製剤を胃腸液中に放出する薬学的組成物を提供するのに十分な硬さを有する錠剤などの塊に圧縮される。

40

## 【0349】

また他の実施態様において、発泡性粉末も調製される。発泡性塩は、経口投与のために水中に薬を分散するために使用されてきた。

## 【0350】

一部の実施態様において、医薬固体経口剤形は、活性化合物の制御放出を提供するために製剤化される。制御放出は、剤形からの活性化合物の放出を指し、ここで、それは長時

50

間期間かけて所望のプロファイリングに従って組み込まれる。制御放出特性には、例えば、徐放性、延長放出、パルス放出及び遅延放出のプロファイリングが挙げられる。即時放出組成物と対照的に、制御放出組成物は、所定のプロファイリングに従って長時間期間かけて対象への薬剤の送達を可能にする。こうした放出速度は、長時間期間に薬剤の治療有効レベルを提供し、それによって、より長い期間の薬理応答を提供しながら、従来の急速放出剤形と比較した場合に副作用を最小化することができる。こうしたより長い期間の応答は、対応する短作用の即時放出調製物で達成されない多くの本来の利益を提供する。

#### 【0351】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている固体剤形は、腸溶コーティング遅延放出経口剤形として、即ち、小腸又は大腸における放出に影響する腸溶コーティングを利用する本明細書に記載されている通りの薬学的組成物の経口剤形として製剤化される。一態様において、腸溶コーティング剤形は、それら自体コーティング又は非コーティングされている活性成分及び/又は他の組成物成分の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ又は粒子を含有する圧縮又は成形又は押し出しされた錠剤/成形物(コーティング又は非コーティング)である。一態様において、腸溶コーティング経口剤形は、ペレット、ビーズ又は顆粒を含有するカプセル剤の形態である。

10

#### 【0352】

スプレー又はパンコーティングなど、従来のコーティング技法は、コーティングを適用するために使用される。コーティング厚は、経口剤形が、腸管における局所送達の所望の部位に達するまで無傷のままであることを確実にするのに充分でなければならない。

20

#### 【0353】

他の態様において、本明細書に記載されている製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御ラグ時間後の所定の時点で又は特定部位で1つ又は複数の即時放出パルスを提供できる。例示的パルス剤形及びそれらの製造の方法は、米国特許第5011692号、同5017381号、同5229135号、同5840329号及び同5837284号に開示されている。一実施態様において、パルス剤形には、各々が本明細書に記載されている製剤を含有する少なくとも2つの群の粒子(即ち多微粒子)が含まれる。第1群の粒子は、哺乳動物による経口摂取で活性化化合物の実質的即時用量を提供する。第1群の粒子は、非コーティングであるか又はコーティング及び/若しくはシーラントが含まれるかのいずれかであり得る。一態様において、第2群の粒子は、コーティング粒子を含む。第2群の粒子上のコーティングは、第2用量の放出前の経口摂取に続いて約2時間から約7時間の遅延を提供する。薬学的組成物のための適当なコーティングは、本明細書又は当該技術分野に記載されている。

30

#### 【0354】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩の粒子及び対象への経口投与のための少なくとも1種の分散剤又は懸濁剤が含まれる薬学的製剤が提供される。製剤は、懸濁剤のための粉末及び/又は顆粒であってよく、水との混和で、実質的に均一な懸濁剤が得られる。

#### 【0355】

一態様において、経口投与のための液体製剤剤形は、以下に限定されないが、薬学的に許容される水性の経口分散体、乳剤、液剤、エリキシル剤、ゲル剤及びシロップ剤を含めた群から選択される水性懸濁剤の形態である。例えば、Singhら、Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、第2版、p754-757(2002)を参照されたい。式(I)の化合物の粒子に加えて、液体剤形には、(a)崩壊剤、(b)分散剤、(c)湿潤剤、(d)少なくとも1種の防腐剤、(e)粘度増強剤、(f)少なくとも1種の甘味剤、及び(g)少なくとも1種の香味剤などの添加剤が含まれる。一部の実施態様において、水性分散体には、結晶性阻害剤がさらに含まれ得る。

40

#### 【0356】

50

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(III) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる類側剤は、当該技術分野で知られている様々な剤形を使用して投与される。例えば、こうした剤形としては、以下に限定されないが、米国特許第 4 2 2 9 4 4 7 号、同 4 5 9 6 7 9 5 号、同 4 7 5 5 3 8 6 号及び同 5 7 3 9 1 3 6 号が挙げられる。加えて、本明細書に記載されている類側剤形には、類側粘膜に剤形を付着させる働きもする生体内分解性 (加水分解性) ポリマー担体がさらに含まれ得る。類側又は舌下投与のため、該組成物は、従来方式で剤形化された錠剤、ロゼンジ剤又はゲル剤の形態を取ることができる。

#### 【0357】

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(III) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、経皮剤形として調製される。一実施態様において、本明細書に記載されている経皮剤形には、(1) 式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(III) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩の剤形、(2) 浸透エンハンサー、及び (3) 水性アジュバントの少なくとも 3 つの成分が含まれる。一部の実施態様において、経皮剤形には、以下に限定されないが、ゲル化剤並びにクリーム及び軟膏基剤などの追加の成分が含まれる。一部の実施態様において、経皮剤形には、吸収を増強するとともに皮膚から経皮剤形の除去を予防する織又は不織の裏当て材料がさらに含まれる。他の態様において、本明細書に記載されている経皮剤形は、皮膚中への拡散を促進する飽和又は過飽和状態を維持することができる。

10

20

#### 【0358】

一態様において、本明細書に記載されている化合物の経皮投与に適切な剤形は、経皮送達装置及び経皮送達パッチを使用し、ポリマー又は接着剤中に溶解及び/又は分散させた親油性乳剤又は緩衝水溶液であってよい。一態様において、こうしたパッチは、薬学的薬剤の連続的なパルス又はオンデマンド送達のために構築される。またさらに、本明細書に記載されている化合物の経皮送達は、イオントフォーシスパッチなどの手段によって達成することができる。一態様において、経皮パッチは、活性化合物の制御送達を提供する。一態様において、経皮装置は、裏当てメンバー、任意選択により担体とともに化合物を含有するリザーバー、任意選択により、延長時間期間かけて制御及び所定されている速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御用障壁、並びに皮膚に装置を取り付ける手段を含む包帯の形態である。

30

40

#### 【0359】

一態様において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(III) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内、皮下又は静脈内の注射に適切な薬学的組成物中に剤形化される。一態様において、筋肉内、皮下又は静脈内の注射に適切な剤形には、生理的に許容される滅菌水溶液若しくは非水溶液、分散体、懸濁液又は乳剤、及び滅菌注射用溶液又は分散体への再構成のための滅菌粉末が含まれる。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール (プロピレングリコール、ポリエチレン - グリコール、グリセロール及びクレモファーなど)、植物油及び有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。一部の実施態様において、皮下注射に適切な剤形は、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分注剤などの添加剤を含有する。注射可能な医薬形態の延長吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなど、吸収を遅延させる薬剤の使用によってもたらされ得る。

#### 【0360】

静脈内注射のため、本明細書に記載されている化合物は、水溶液中で、好ましくは生理学的に適合するバッファー、例えばハंक溶液、リングル溶液又は生理的食塩水バッファー中で剤形化される。

#### 【0361】

経粘膜投与のため、透過される障壁に適切な浸透剤が剤形中に使用される。こうした浸透剤は、当該技術分野で一般に知られている。他の非経口注射のため、適切な剤形には、

50

好ましくは生理学的に適合するバッファー又は賦形剤を有する水溶液若しくは非水溶液が含まれる。こうした賦形剤は知られている。

#### 【0362】

非経口注射は、ポラス注射又は連続的注入を伴うことがある。注射の製剤は、添加された防腐剤とともに、例えばアンプル中又は多用量容器中の単位投与形態で提供され得る。本明細書に記載されている薬学的組成物は、油性又は水性ビヒクル中の滅菌懸濁剤、溶液剤又は乳剤として非経口注射に適当な形態であってよく、懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤などの調合剤を含有することができる。一態様において、活性成分は、使用前には、適当なビヒクル、例えば滅菌ピロゲンフリー水を用いる構成のための粉末形態であってよい。

10

#### 【0363】

ある特定の実施態様において、例えばリボソーム及び乳剤などの薬学的化合物のための送達系が使用され得る。ある特定の実施態様において、本明細書において提供されている組成物には、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチル共重合体、アルギン酸ナトリウム及びデキストランの中から選択される粘膜炎付着性ポリマーも含まれ得る。

#### 【0364】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、局所に投与することができ、溶液剤、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、香膏剤、クリーム剤又は軟膏剤など、様々な局所投与可能な組成物中に製剤化することができる。こうした薬学的化合物は、可溶化剤、安定剤、張度増強剤、バッファー及び防腐剤を含有することができる。

20

#### 【0365】

投薬する方法及び治療レジメン

一実施態様において、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、エストロゲン受容体活性の低減から利益を得る哺乳動物における疾患又は状態の治療のための医薬の調製において使用される。こうした治療を必要とする哺乳動物において、本明細書に記載されている疾患又は状態のいずれかを治療するための方法は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の少なくとも1種の化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ若しくは薬学的に許容される溶媒和物が治療的有効量で含まれる薬学的組成物の、前記哺乳動物への投与を伴う。

30

#### 【0366】

ある特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物（複数可）を含有する組成物は、予防的及び/又は治療的処置のために投与される。ある特定の治療用途において、該組成物は、疾患又は状態をすでに患う患者に、疾患又は状態の症状の少なくとも1つを治癒する又は少なくとも部分的に停止するのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は状態の重症度及び過程、以前の治療、患者の健康状態、体重及び薬物への応答、並びに治療している医師の判断に依存する。治療的有効量は、任意選択により、これに限定されないが、用量増大臨床試験を含めた方法によって決定される。

40

#### 【0367】

予防的適用において、本明細書に記載されている化合物を含有する組成物は、特別な疾患、障害又は状態に感受性の、又はそうでなければそのリスクがある患者に投与される。こうした量は、「予防的有効量又は用量」とであると定義される。この使用において、正確な量は、患者の健康状態及び体重などにも依存する。患者において使用される場合、この使用のための有効量は、疾患、障害又は状態の重症度及び過程、以前の治療、患者の健康状態、及び薬物への応答、並びに治療している医師の判断に依存する。一態様において、予防処置には、治療されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在は寛解

50

している哺乳動物に、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を投与して、疾患又は状態の症状の復活を予防することが含まれる。

【 0 3 6 8 】

患者の状態が改善しないある特定の実施態様において、医師の裁量で、化合物の投与は、患者の疾患又は状態の症状を良くする又はそうでなければ制御又は制限するために、慢性的に、つまり、患者人生の持続期間の全体にわたることを含めて長時間期間行われる。

【 0 3 6 9 】

患者の状態が改善するある特定の実施態様において、投与されている薬物の用量は、ある特定の時間長さの間、一時的に低減する又は一時的に中断することができる（即ち、「休薬日」）。特定の実施態様において、休薬日の長さは、例だけとして2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、又は28日超えを含めて、2日から1年の間である。休薬日中の減量は、例だけとして10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及び100%を含めて、例だけとして10% - 100%である。

10

【 0 3 7 0 】

患者の状態の改善が一旦出現すると、必要ならば維持量が投与される。引き続いて、特定の実施態様において、投与量若しくは投与頻度又はその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害又は状態が保持されるレベルに低減される。しかしながら、ある特定の実施態様において、患者は、症状の任意の再発で長期的に間欠的治療を必要とする。

20

【 0 3 7 1 】

こうした量に対応する所与の薬剤の量は、特別な化合物、疾患状態及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの因子に依存して変動するが、それでもなお、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、治療されている状態、及び治療されている対象又は宿主を含めて、症例を囲む特別な状況に従って決定することができる。

【 0 3 7 2 】

しかしながら一般に、成人ヒト治療のために使用される用量は、典型的に、1日当たり0.01mg - 5000mgの範囲である。一態様において、成人ヒト治療のために使用される用量は、1日当たり約1mgから約1000mgである。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日当たり約1mgから1日当たり約1000mgである。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日当たり約10mgから1日当たり約1000mg、1日当たり約10mgから1日当たり約900mg、1日当たり約10mgから1日当たり約800mg、1日当たり約10mgから1日当たり約700mg、1日当たり約10mgから1日当たり約600mg、1日当たり約10mgから1日当たり約500mg、1日当たり約10mgから1日当たり約400mg、1日当たり約50mgから1日当たり約500mg、又は1日当たり約100mgから1日当たり約400mgである。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日当たり約50mgから1日当たり約300mgである。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、約1日当たり約1mg、1日当たり約5mg、1日当たり約10mg、1日当たり約20mg、1日当たり約30mg、1日当たり約40mg、1日当たり約50mg、1日当たり約60mg、1日当たり約70mg、1日当たり約80mg、1日当たり約90mg、1日当たり約100mg

30

40

50

g、1日当たり約110mg、1日当たり約120mg、1日当たり約130mg、1日当たり約140mg、1日当たり約150mg、1日当たり約160mg、1日当たり約170mg、1日当たり約180mg、1日当たり約190mg、1日当たり約200mg、1日当たり約210mg、1日当たり約220mg、1日当たり約230mg、1日当たり約240mg、1日当たり約250mg、1日当たり約260mg、1日当たり約270mg、1日当たり約280mg、1日当たり約290mg、1日当たり約300mg、1日当たり約310mg、1日当たり約320mg、1日当たり約330mg、1日当たり約340mg、1日当たり約350mg、1日当たり約360mg、1日当たり約370mg、1日当たり約380mg、1日当たり約390mg、1日当たり約400mg、1日当たり約410mg、1日当たり約420mg、1日当たり約430mg、1日当たり約440mg、1日当たり約450mg、1日当たり約460mg、1日当たり約470mg、1日当たり約480mg、1日当たり約490mg、1日当たり約500mg、1日当たり約510mg、1日当たり約520mg、1日当たり約530mg、1日当たり約540mg、1日当たり約550mg、1日当たり約560mg、1日当たり約570mg、1日当たり約580mg、1日当たり約590mg、1日当たり約600mg、1日当たり約610mg、1日当たり約620mg、1日当たり約630mg、1日当たり約640mg、1日当たり約650mg、1日当たり約660mg、1日当たり約670mg、1日当たり約680mg、1日当たり約690mg、1日当たり約700mg、1日当たり約710mg、1日当たり約720mg、1日当たり約730mg、1日当たり約740mg、1日当たり約750mg、1日当たり約760mg、1日当たり約770mg、1日当たり約780mg、1日当たり約790mg、1日当たり約800mg、1日当たり約810mg、1日当たり約820mg、1日当たり約830mg、1日当たり約840mg、1日当たり約850mg、1日当たり約860mg、1日当たり約870mg、1日当たり約880mg、1日当たり約890mg、1日当たり約900mg、1日当たり約910mg、1日当たり約920mg、1日当たり約930mg、1日当たり約940mg、1日当たり約950mg、1日当たり約960mg、1日当たり約970mg、1日当たり約980mg、1日当たり約990mg、又は1日当たり約1000mgである。一実施態様において、所望の用量は、単回用量で、あるいは同時に又は適切な間隔で、例えば1日当たり2つ、3つ、4つ若しくはそれ以上のサブ用量として投与される分割用量で簡便に提供される。

10

20

30

#### 【0373】

一部の実施態様において、本明細書に記載されている式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日1回、1日2回又は1日3回投与される。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日1回投与される。一部の実施態様において、本明細書に記載されている式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、1日2回投与される。

40

#### 【0374】

一実施態様において、本明細書に記載されている式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、体重当たり約0.01mgから約10mg/kgである。一部の実施態様において、1日投与量又は剤形における活性量は、個体治療計画に関する多数の可変物に基づき、本明細書において示されている範囲よりも低い、又は高い。各種実施態様において、1日投与量及び単位投与量は、以下に限定されないが、使用される化合物の活性、治療される疾患又は状態、投与様式、個体対象の要件、治療されている疾患又は状態の重症度、及び施術者の判断を含めて、多数の可変物に依存して変更される。

#### 【0375】

こうした治療的レジメンの毒性及び治療有効性は、以下に限定されないが、LD<sub>50</sub>及

50

びED<sub>50</sub>の決定を含めて、細胞培養物又は実験動物における標準的医薬手順によって決定される。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、それはLD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>との間の比として表される。ある特定の実施態様において、細胞培養物アッセイ及び動物研究から得られるデータは、ヒトを含めた哺乳動物における使用のための、治療的有効1日投与量範囲及び/又は治療的有効単位投与量を公式化する際に使用される。一部の実施態様において、本明細書に記載されている化合物の1日投与量は、最小の毒性を有するED<sub>50</sub>が含まれる循環濃度の範囲内にある。ある特定の実施態様において、1日投与量範囲及び/又は単位投与量は、使用される剤形及び利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動する。

#### 【0376】

一部の実施態様において、CA-125血中レベルは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与されるヒト(即ち治療のための対象者として考えられる)においてモニタリングされる。CA-125(ムチン16としても知られている)は、ヒトにおける糖タンパク質である。一部の実施態様において、CA-125レベルは、ある特定の型の癌を有する患者の血中で上昇される。一部の実施態様において、CA-125は、ある特定の型の癌を有する患者における血清バイオマーカーとして使用される。一部の実施態様において、ある特定の型の癌としては、以下に限定されないが、乳癌、卵巣癌、子宮内膜(子宮)癌、前立腺癌及び肺癌が挙げられる。一部の実施態様において、血中のモニタリングCA-125レベルは、ヒトにおける腫瘍負荷を決定するために使用される。一部の実施態様において、血中のモニタリングCA-125レベルは、ヒトに抗癌治療(例えば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩)をいつ与えるのかを決定するために使用される。一部の実施態様において、血中のモニタリングCA-125レベルは、ヒトが抗癌治療(例えば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩)にどのように応答しているかを決定するために使用される。一部の実施態様において、CA-125は、卵巣癌の診断及び管理のためのバイオマーカーとして使用される。検出可能な転移がない放射線療法又は外科手術後のCA-125の上昇レベルは、再発卵巣癌及び抗癌治療を開始する必要を示し得る。

#### 【0377】

ある特定の実施態様において、CA-125レベルは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を用いる治療のための、癌を有する患者を選択するために使用される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、癌と診断されたヒトに投与され、ここで、ヒトからの血液試料におけるCA-125レベルは上昇している。一部の実施態様において、癌は乳癌又は卵巣癌又は子宮内膜癌である。一部の実施態様において、癌は卵巣癌である。一部の実施態様において、卵巣癌を有するヒトは、子宮摘出術及び/又は両側卵管卵巣摘除術を以前に受けている。一部の実施態様において、卵巣癌患者は、化学療法で以前に治療されている。一部の実施態様において、卵巣癌は、再発卵巣癌である。一部の実施態様において、再発卵巣癌は、転移が発症するとともに化学療法を用いる治療が必要とされる前に、内分泌療法(例えば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩)で治療される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を用いる治療は、遠隔転移の発症を遅延させる。

#### 【0378】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、癌及び10日未満、20日未満、30日未満、40日未満、50日未満、60日未満、70日未満、80日未

10

20

30

40

50

満、90日未満又は100日未満のCA-125血清濃度倍加時間を有すると診断されたヒトに投与される。一部の実施態様において、CA-125倍加時間は40日未満である。一部の実施態様において、癌は乳癌、卵巣癌、子宮内膜(子宮)癌、前立腺癌又は肺癌である。一部の実施態様において、癌は卵巣癌である。

【0379】

併用治療

ある特定の例において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の少なくとも1種の化合物又はその薬学的に許容される塩を1種又は複数の他の治療剤との組合せで投与することが適切である。

【0380】

一実施態様において、本明細書に記載されている化合物の1種の治療効率は、アジュバントの投与によって増強される(即ち、それ自体によって、アジュバントは最小の治療的利益を有し得るが、別の治療剤との組合せで、患者への全体的な治療的利益は増強される)。又は、一部の実施態様において、患者によって経験された利益は、本明細書に記載されている化合物の1種を、治療的利益も有する別の治療剤(これには治療的レジメンも含まれる)とともに投与することによって増加される。

10

【0381】

特定の一態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、第2の治療剤と共投与され、ここで、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤は、治療されている疾患、障害又は状態の異なる態様をモジュレートし、それによって、単独でのいずれかの治療剤の投与よりも大きい全体的利益を提供する。

20

【0382】

任意の場合において、治療されている疾患、障害又は状態にかかわらず、患者によって経験される全体的利益は単純に2種の治療剤の付加であり得るか、又は患者は相乗的利益を経験し得る。

【0383】

ある特定の実施態様において、本明細書に開示されている化合物の異なる治療的有効投与量は、本明細書に開示されている化合物が、追加の治療的有効薬物又はアジュバントなどの1種又は複数の追加の薬剤との組合せで投与される場合、薬学的組成物を製剤化する際に及び/又は治療レジメンにおいて利用される。併用治療レジメンにおける使用のための薬物及び他の薬剤の治療的有効投与量は、活性物自体のために上文に説明されているものと同様の手段によって決定することができる。さらに、本明細書に記載されている予防/治療の方法は、メトロミック投薬の使用を包含し、即ち、有毒な副作用を最小化するためにより頻繁なより低い用量を提供する。一部の実施態様において、併用治療レジメンは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩の投与が、本明細書に記載されている第2の薬剤を用いる治療前、治療中又は治療後に惹起されるとともに第2の薬剤を用いる治療中又は第2の薬剤を用いる治療の終了後の任意の時間まで続く治療レジメンを包含する。それには、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び組合せで使用される第2の薬剤が、同時に若しくは異なる時間に、及び/又は治療期間中に減少する若しくは増加する間隔で投与される治療も含まれる。併用治療には、患者の臨床的管理を補助するために様々な時間に開始及び中止する定期的治療がさらに含まれる。

30

40

【0384】

軽減が求められる状態(複数可)を治療、予防又は良くするための投与レジメンは、様々な因子(例えば、対象が患う疾患、障害又は状態;対象の年齢、体重、性別、食事及び病状)に従って変更されることが理解される。したがって、一部の例において、実際に使用される投与レジメンは変動し、一部の実施態様において、本明細書に説明されている投

50

与レジメンから逸脱する。

【0385】

本明細書に記載されている併用療法のため、共投与化合物の投与量は、使用された共薬物の型に、使用される特定の薬物に、治療されている疾患又は状態に、及びその他に依存して変動する。追加の実施態様において、1種又は複数の他の治療剤と共投与される場合、本明細書において提供されている化合物は、1種又は複数の他の治療剤と同時又は逐次のいずれかで投与される。

【0386】

併用療法において、複数の治療剤（そのうちの1種は、本明細書に記載されている化合物の種）は、任意の順序で又は同時でも投与される。同時であるならば、複数の治療剤は、例だけとして、単一の統合形態で又は複数の形態で（例えば、単一の丸剤として又は2種の別々の丸剤として）提供される。

10

【0387】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩、並びに併用療法は、疾患又は状態の出現前、出現中又は出現後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変動する。したがって、一実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、予防薬として使用され、状態又は疾患を発症する傾向を有する対象に連続的に投与されて、疾患又は状態の出現を予防する。別の実施態様において、該化合物及び組成物は、症状の発現中又は発現後可能な限り早く対象に投与される。特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物は、疾患又は状態の発現が検出された又は疑われた後に実践可能な限り早く、及び疾患の治療のために必要な時間長さの間投与される。一部の実施態様において、治療のために必要とされる長さは変動し、治療長さは、各対象の特定の必要性に合わせて調整される。例えば、特定の実施態様において、本明細書に記載されている化合物又は化合物を含有する製剤は、少なくとも2週、約1カ月から約5年の間投与される。

20

【0388】

併用療法における使用のための例示的薬剤

一部の実施態様において、癌を含めた増殖性疾患などのエストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の状態又は疾患の治療のための方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の追加の治療剤との組合せで、哺乳動物へ投与することを含む。

30

【0389】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、コルチコステロイド、抗催吐剤、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、免疫系のモジュレーター、PD-1阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤及びアロマターゼ阻害剤から選択される1種又は複数の追加の治療的活性薬剤との組合せで使用される。

40

【0390】

ある特定の例において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の少なくとも1種の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1種又は複数の他の治療剤との組合せで投与することが適切である。ある特定の実施態様において、1種又は複数の他の治療剤は、抗癌剤（複数可）である。

【0391】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、アロマターゼ阻害剤、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤、CDK4/6阻害剤、HER-2阻害剤、EGFR阻害剤、PD-1阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、HSP90

50

阻害剤、VEGFR阻害剤、AKT阻害剤、化学療法、又はそれらの任意の組合せとの組合せで使用される。

【0392】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ホルモンブロック治療、化学療法、放射線療法、モノクローナル抗体、又はそれらの組合せとの組合せで使用される。

【0393】

ホルモンブロック治療には、エストロゲンの産生をブロックする又はエストロゲン受容体をブロックする薬剤の使用が含まれる。一部の実施態様において、ホルモンブロック治療には、エストロゲン受容体モジュレーター及び/又はアロマターゼ阻害剤の使用が含まれる。エストロゲン受容体モジュレーターとしては、トリフェニルエチレン誘導体(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、3-ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、TAT-59(4-ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化誘導体)及びGW5638(タモキシフェンのカルボン酸誘導体));非ステロイド性エストロゲン受容体モジュレーター(例えば、ラロキシフェン、LY353381(SERM3)及びLY357489);ステロイド性エストロゲン受容体モジュレーター(例えば、ICI-182,780)が挙げられる。アロマターゼ阻害剤としては、ステロイド性アロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤が挙げられる。ステロイド性アロマターゼ阻害剤としては、これに限定されないが、こうしたエキセメスタンが挙げられる。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤としては、以下に限定されないが、アナストロゾール及びレトロゾールが挙げられる。

10

20

【0394】

化学療法には、抗癌剤の使用が含まれる。

【0395】

モノクローナル抗体としては、これに限定されないが、トラスツズマブ(ハーセプチン)が挙げられる。

【0396】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、アピラテロン;アパレリクス;アドリアマイシン;アクチノマイシン;アシピシン;アクラルピシン;塩酸アコダゾール;アクロニン;アドゼレシン;アルデスロイキン;アレムツズマブ;アロプリノール;アリトレチノイン;アルトレタミン;アンボマイシン;酢酸アメタントロン;アミノグルテチミド;アミノレプリン酸;アミホスチン;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;アプレピタント;三酸化ヒ素;アスパラギナーゼ;アスペルリン;アザシチジン;AZD6244;アゼテパ;アゾトマイシン;パチマスタット;塩酸ベンダムスチン;ベンゾデパ;ペバシズマブ;ベキサロテン;ピカルタミド;塩酸ビスアントレン;ビスナフィドジメシレート;ビゼレシン;プレオマイシン;硫酸プレオマイシン;ボルテゾミブ;ボスチニブ;プレキナルナトリウム;プロピリミン;プスルファン;カボザンチニブ;カクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチメル;カルボプラチン;カルムスチン;塩酸カルピシン;カルゼルシン;カペシタピン;セデフィンゴール;セツキシマブ;クロラムブシル;シロレマイシン;シスプラチン;クラドリピン;クロファラビン;メシル酸クリスナトール;シクロホスファミド;シタラビン;ダカルバジン;ダサチニブ;塩酸ダウノルピシン;ダクチノマイシン;ダルベポエチンアルファ;デシタピン;デガレリクス;デニロイキンジフチトクス;ジナシクリブ;デキソルマブラチン;塩酸デクスラゾキサニ;デザグアニン;メシル酸デザグアニン;ジアジクオン;ドセタキセル;ドキシソルピシン;塩酸ドキシソルピシン;ドロロキシフェン;クエン酸ドロロキシフェン;プロピオン酸ドリモスタノロン;デュアゾマイシン;エダトレキセート;塩酸エフロルニチン;エルサミトルシン;エルトロンボパグオラミン;エンロプラチン;ENMD-2076;エンプロメート;エピプロピジン;塩酸エビルピシン;エボエチンアルフ

30

40

50

ア ; エルプロゾール ; 塩酸エルロチニブ ; 塩酸エソルピシン ; エストラムスチン ; リン酸  
 エストラムスチンナトリウム ; エタニダゾール ; エトポシド ; リン酸エトポシド ; エトプ  
 リン ; エバロリムス ; エキセメスタン ; 塩酸ファドロゾール ; ファザラビン ; フェンレチ  
 ニド ; フィルグラスチム ; フロクスウリジン ; リン酸フルダラビン ; フルオロウラシル ;  
 フロシタピン ; フォレチニブ ; ホスキドン ; ホストリエシンナトリウム ; フルベストラ  
 ント ; ゲフィチニブ ; ゲムシタピン ; 塩酸ゲムシタピン ; ゲムシタピン - シスプラチン ;  
 ゲムツズマブオゾガミシン ; 酢酸ゴセレリン ; G S K 1 1 2 0 2 1 2 ; 酢酸ヒストレリン  
 ; ヒドロキシウレア ; 塩酸イダルピシン ; イホスファミド ; イイモホシン ; イブリツモマ  
 ブチウキセタン ; イダルピシン ; イホスファミド ; メシル酸イマチニブ ; イミキモド ; イ  
 ンターロイキン I 1 ( 組換えインターロイキン I I 又は r 1 L 2 を含める ) 、 インターフ  
 エロンアルファ - 2 a ; インターフェロンアルファ - 2 b ; インターフェロンアルファ -  
 n 1 ; インターフェロンアルファ - n 3 ; インターフェロンベータ - 1 a ; インターフェ  
 ロンガンマ - 1 b ; イプロプラチン ; 塩酸イリノテカン ; イクサベピロン ; 酢酸ランレオ  
 チド ; ラパチニブ ; レナリドミド ; レトロゾール ; 酢酸ロイプロリド ; ロイコボリンカル  
 シウム ; 酢酸ロイプロリド ; レバミソール ; リボソームシタラビン ; 塩酸リアロゾール ;  
 ロメテレキソールナトリウム ; ロムスチン ; 塩酸ロソキサントロン ; マソプロコール ; メ  
 イタンシン ; 塩酸メクロレタミン ; 酢酸メゲストロール ; 酢酸メレンゲストロール ; メル  
 ファラン ; メノガリル ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; メトトレキサートナトリ  
 ウム ; メトキサレン ; メトプリン ; メツレデバ ; ミチンドミド ; ミトカルシン ; ミトクロ  
 ミン ; ミトギリン ; ミトマルシン ; マイトマイシン C ; ミトスペル ; ミトタン ; 塩酸ミト  
 キキサントロン ; M M - 1 2 1 ; ミコフェノール酸 ; フェンプロピオン酸ナンドロロン ; ネ  
 ララビン ; ニロチニブ ; ノコダゾール ; ノフェツモマブ ; ノガラマイシン ; オファツムマ  
 ブ ; オナルツズマブ ; オブレルベキン ; オルマプラチン ; オキサリプラチン ; オキシスラ  
 ン ; パクリタキセル ; パルボシクリブ ( P D - 0 3 3 2 9 9 1 ) ; バリフェルミン ; 塩酸  
 パロノセトロン ; パミドロネート ; ペグフィルグラスチム ; ペメトレキセドナトリウム  
 ; ペントスタチン ; パニツムマブ ; 塩酸バゾパニブ ; ペメトレキセドナトリウム ; プレ  
 リキサフォル ; プララトレキサート ; ペグアスパルガーゼ ; ペリオマイシン ; ペンタムス  
 チン ; 硫酸ペプロマイシン ; ペルホスファミド ; ピボプロマン ; ピボスルファン ; 塩酸ピ  
 ロキサントロン ; プリカマイシン ; プロメスタン ; ポルフィマーナトリウム ; ポルフィロ  
 マイシン ; プレドニムスチン ; 塩酸プロカルバジン ; ピューロマイシン ; 塩酸ピューロマ  
 イシン ; ピラゾフリン ; キナクリン ; 塩酸ラロキシフェン ; ラスブリカーゼ ; 組換え H P  
 V 二価ワクチン ; 組換え H P V 四価ワクチン ; リボプリン ; ログレチミド ; リツキシマブ  
 ; ロミデプシン ; ロミプロスチム ; サフィンゴール ; 塩酸サフィンゴール ; サラカチニブ  
 ; サルグラモスチム ; セリシクリブ ; セムスチン ; シムトラゼン ; シブロイセル T ; ソラ  
 フェニブ ; スパルホサートナトリウム ; スパルソマイシン ; 塩酸スピロゲルマニウム ; ス  
 ピロムスチン ; スピロプラチン ; ストレプトニグリン ; ストレプトゾシン ; スロフェナル  
 ; リンゴ酸スニチニブ ; タリソマイシン ; クエン酸タモキシフェン ; テコガラナトリウ  
 ム ; T A K - 7 3 3 ; テガフル ; 塩酸テロキサントロン ; テモゾロミド ; テモボルフィ  
 ン ; テムシロリムス ; テニポシド ; テロキシロン ; テストラクトン ; サリドマイド ; チア  
 ミプリン ; チオグアニン ; チオテバ ; チアゾフリン ; チラバザミン ; 塩酸トポテカン ; ト  
 レミフェン ; トシツモマブ及び I 1 3 1 ヨウ素トシツモマブ ; トラスツズマブ ; 酢酸ト  
 レストロン ; トレチノイン ; リン酸トリシリピン ; トリメトレキサート ; グルクロン酸ト  
 リメトレキサート ; トリプトレリン ; 塩酸ツプロゾール ; U 3 - 1 2 8 7 ; ウラシルマス  
 タード ; ウレデバ ; バルルピシン ; バブレオチド ; ベルテボルフィン ; ビンブラスチン ;  
 硫酸ビンブラスチン ; 硫酸ピンクリスチン ; ビンデシン ; 硫酸ビンデシン ; 硫酸ピネピジ  
 ン ; 硫酸ピングリシナート ; 硫酸ピンロイロシン ; 酒石酸ピノレルピン ; 硫酸ピンロシジ  
 ン ; 硫酸ピンゾリジン ; ポリノスタット ; ポロゾール ; ゼニプラチン ; ジノスタチン ; ゴ  
 レドロン酸 ; 又は塩酸ゾルピシン、 から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤との組  
 合せで使用される。

10

20

30

40

50

一部の実施態様において、少なくとも1種の追加の化学療法剤は、例だけとして、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（PEG化又は非PEG化）、ベバシズマブ、セツキシマブ、白金ベースの化合物、例えばシスプラチン、クラドリピン、ダウノルピシン/ドキシソルピシン/イダルピシン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、又はホルモン（抗エストロゲン薬、抗アンドロゲン、若しくはゴナドトロピン放出ホルモンアナログ）、インターフェロン、例えばアルファインターフェロン、ナイトロジェンマスタード、例えばブスルファン若しくはメルファラン若しくはメクロレタミン、レチノイド、例えばトレチノイン、トポイソメラーゼ阻害剤、例えばイリノテカン若しくはトポテカン、チロシンキナーゼ阻害剤、例えばゲフィチニブ若しくはイマチニブを含めた薬物のクラス、又はアロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン/オンダンセトロン/パロノセトロン、ドロナビノールを含めて、こうした治療によって誘導される兆候若しくは症状を治療するための薬剤から選択される。

10

## 【0398】

一態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1種又は複数の抗癌剤との組合せで投与又は製剤化される。一部の実施態様において、抗癌剤のうちの1種又は複数は、アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例としては、以下に限定されないが、ゴシポール、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス-レチノイン酸(ATRA)、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランスレチノイン酸、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、又はPD184352、パクリタキセル、及びパクリタキセルのアナログのいずれかが挙げられる。共通の構造特色として基本タキサン骨格を有する化合物は、安定化微小管によりG2-M相における細胞を停止させる能力を有するとも示されており、本明細書に記載されている化合物との組合せで癌を治療するのに有用であり得る。

20

## 【0399】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける使用のための抗癌剤のさらなる例としては、マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ウォルトマニン又はLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えば、リツキシサン）が挙げられる。

30

## 【0400】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける使用のための抗癌剤のさらなる例としては、アロマターゼ阻害剤が挙げられる。アロマターゼ阻害剤としては、ステロイド性アロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤が挙げられる。ステロイド性アロマターゼ阻害剤としては、これに限定されないが、エキセメスタンが挙げられる。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤としては、以下に限定されないが、アナストロゾール及びレトロゾールが挙げられる。一部の実施態様において、アロマターゼ阻害剤はアナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタンである。

40

## 【0401】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、CDK4/6阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、CDK4/6阻害剤はパルボシクリブ(PD-0332991)、LEE011又はLY283519である。一部の実

50

施態様において、CDK 4/6阻害剤はLEE011である。一部の実施態様において、LEE011は、1日当たり約10mgから1日当たり約1000mgの用量で投与される。一部の実施態様において、LEE011は、1日当たり約400mg、1日当たり約500mg、又は1日当たり約600mgの用量で投与される。一部の実施態様において、LEE011の日用量は経口投与される。一部の実施態様において、LEE011の日用量は1日1回3週間経口投与され、その後、LEE011が投与されない1週の休業日が続く。

#### 【0402】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤は、エバロリムス、テムシロリムス、BEZ235、BYL719、GDC0032、BKM120、BGT226、GDC0068、GDC-0980、GDC0941、INK128(MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Cal101、PWT33597、CU-906、AZD-2014又はCUDC-907である。一部の実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はエバロリムスである。一部の実施態様において、エバロリムスは、1日当たり約1mgから1日当たり約20mgの用量で投与される。一部の実施態様において、エバロリムスは、1日当たり約2.5mg、1日当たり約5mg、又は1日当たり約10mgの用量で投与される。一部の実施態様において、エバロリムスの日用量は、1日1回投与される。一部の実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はBKM120である。一部の実施態様において、BKM120は、1日当たり約5mgから1日当たり約500mgの用量で投与される。一部の実施態様において、BKM120は、1日当たり約50mgから1日当たり約100mgの用量で投与される。一部の実施態様において、BKM120は、1日当たり約100mgの用量で投与される。一部の実施態様において、BKM120の日用量は、1日1回投与される。一部の実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はBYL719である。一部の実施態様において、BYL719は、1日当たり約25mgから1日当たり約1000mgの用量で投与される。一部の実施態様において、BYL719は、1日当たり約250mg又は1日当たり約350mgの用量で投与される。一部の実施態様において、BYL719の日用量は、1日1回投与される。

#### 【0403】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)との組合せで投与される。一部の実施態様において、HDAC阻害剤はエンチノスタット、ポリノスタット(SAHA)、パノビノスタット又はモセチノスタットである。一部の実施態様において、HDAC阻害剤はエンチノスタットである。一部の実施態様において、エンチノスタットは、1日当たり約0.1mgから1日当たり約100mgの用量で投与される。一部の実施態様において、エンチノスタットは、1日当たり約4mgから1日当たり約15mgの用量で投与される。一部の実施態様において、エンチノスタットは、28日サイクルの1日目及び15日目に経口的に投与される。一部の実施態様において、エンチノスタットは、4週サイクルにおいて、3週間毎週経口的に投与され、その後1週の間断が続く。一部の実施態様において、エンチノスタットは、28日サイクルの3日目及び10日目に経口的に投与される。一部の実施態様において、エンチノスタットは、1日目、8日目、15日目、22日目及び29日目に1日1回投与される。一部の実施態様において、エンチノスタット10mg又は15mgが隔週に、又

10

20

30

40

50

は15mgが28日ごとに1日目、8日目及び15日目に投与される。一部の実施態様において、エンチノスタットは、1日目及び8日目に、4mgから8mgの間の用量で経口投与される。一部の実施態様において、エンチノスタット5mgが毎週約1回経口投与される。

【0404】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、HER-2阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、HER-2阻害剤はトラスツズマブ、ペルツズマブ又はTDM-1である。

【0405】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、EGFR阻害剤は、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、OSI-632、バンデタニブ、アフアチニブ、MP-412、AEE-788、ネラチニブ、XL-647、ダコミチニブ、AZD-8931、CUDC-101、AP-26113、MEHD7945A又はCO-1686である。

【0406】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗血管新生剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、抗血管新生剤はVEGFR阻害剤である。一部の実施態様において、抗血管新生剤は多種キナーゼ標的剤である。一部の実施態様において、抗血管新生剤はベパシズマブ、ABR-215050(タスキニモド)、CHIR-258(ドピチニブ)、EXEL-7647、OSI-930、BIBF-1120、BAY-73-4506、BMS-582664(プリバニブ)、RO-4929097、JNJ-26483327、AZD-2171(セジラニブ)、ソラフェニブ、アフリベルセプト、エンザスタウリン、AG-013736(アキシチニブ)、GSK-786034(パゾパニブ)、AP-23573又はスニチニブである。

【0407】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗PD-1薬剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、抗PD-1薬剤はMK-3475、ニボルマブ、MPDL3280A又はMED14736である。

【0408】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、AKT阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、AKT阻害剤はGDC0068、MK-2206、AT7867、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363又はGSK690693である。

【0409】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、IGFR阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、IGFR阻害剤はシクスツムマブ、ダロツズマブ、BMS-754807又はMED1-573である。

【0410】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、FGFR阻害剤との組合せで投与される。一部の実施態様において、FGFR阻害剤はCHIR-258(ドピチニブ)、E-3810又はAZD4547である。

【0411】

10

20

30

40

50

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I) 若しくは (I V) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ドキソルピシン、シクロホスファミド、カペシタビン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドキシセタキセル又はシスプラチンとの組合せで投与される。

【0412】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I) 若しくは (I V) の化合物又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける使用のための、なお他の抗癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然生成物、又はホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード (例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど)、スルホン酸アルキル (例えば、ブスルファン)、ニトロソウレア類 (例えば、カルムスチン、ロムスチンなど)、又はトリアゼン (デカルバジンなど) が挙げられる。代謝拮抗剤の例としては、以下に限定されないが、葉酸アナログ (例えば、メトトレキサート)、又はピリミジンアナログ (例えば、シタラビン)、プリンアナログ (例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン) が挙げられる。

10

【0413】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I) 若しくは (I V) の化合物又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける使用のための天然生成物の例としては、以下に限定されないが、ピンカルカロイド (例えば、ピンプラスチン、ピンクリスチン)、エピポドフィロトキシシン (例えば、エトポシド)、抗生物質 (例えば、ダウノルピシン、ドキソルピシン、プレオマイシン)、酵素 (例えば、L-アスパラギナーゼ)、又は生物学的応答修飾剤 (例えば、インターフェロンアルファ) が挙げられる。

20

【0414】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I) 若しくは (I V) の化合物又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける使用のためのアルキル化剤の例としては、以下に限定されないが、ナイトロジェンマスタード (例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど)、エチレンイミン及びメチルメラミン (例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル (例えば、ブスルファン)、ニトロソウレア類 (例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど)、又はトリアゼン (デカルバジンなど) が挙げられる。

30

【0415】

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I I) 若しくは (I V) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、第2の抗エストロゲン薬 (例えば、タモキシフェン)、抗アンドロゲン (例えば、ピカルタミド、フルタミド、エンザルタミド)、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (例えば、ロイプロリド) との組合せで癌を治療するために使用される。

【0416】

癌の治療又は予防のための、本明細書に記載されている方法及び組成物において使用することができる他の薬剤としては、白金配位錯体 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン (例えば、ミトキサントロン)、置換尿素 (例えば、ヒドロキシウレア)、メチルヒドラジン誘導体 (例えば、プロカルバジン)、副腎皮質抑制薬 (例えば、ミトタン、アミノグルテチミド) が挙げられる。

40

【0417】

安定化微小管により G2 - M 相において細胞を停止させることによって作用する抗癌剤の例としては、以下に限定されないが、以エルプロゾール、ドラスタチン10、イセチオン酸ミボプリン、ピンクリスチン、NSC - 639829、ジスコデルモライド、ABT - 751、アルトリルチン (アルトリルチン A 及びアルトリルチン C など)、スポンギスタチン (スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8、及びスポンギスタチン9など)、塩酸セマドチン、エボシロン (エボシロン A、エボシロン B、エボシロン C、エボシロン D、エボシロン E、エボシロン F、エボシロン

50

B N - オキシド、エポシロン A N - オキシド、16 - アザ - エポシロン B、21 - アミノエポシロン B、21 - ヒドロキシエポシロン D、26 - フルオロエポシロンなど)、アウリスタチン P E、ソプリドチン、硫酸ピンクリスチン、クリプトフィシン 5 2、ピチレブアミド、ツブリシン A、カナデンソール、センタウレイジン、オンコシジン A 1 フィジアノリド B、ラウリマライド、ナルコシン、ナスカピン、ヘミアステリン、アセチルアセトン酸バナドセン、インダノシンエリユテロピン ( デスメチルエリユテロピン、デスアセチルエリユテロピン、イソエリユテロピン A 及び Z - エリユテロピンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノ B、ジアゾナミド A、タッカロノリド A、ジオゾスタチン、( - ) - フェニラヒスチン、ミオセベリン B、リン酸レスベラスタチンナトリウムなどの、市場に出ている薬物及び開発中の薬物が挙げられる。

10

## 【0418】

一態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、血栓溶解剤 ( 例えば、アルテプラザアニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、又は組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン ( 例えば、ダビガトランエテキシレート)、因子 X a 阻害剤 ( 例えば、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、リパロキサパン、D X - 9 0 6 5 a、オタミキサパン、L Y 5 1 7 7 1 7 又は Y M 1 5 0 )、チクロピジン、クロピドグレル、C S - 7 4 7 ( プラスグレル、L Y 6 4 0 3 1 5 )、キシメラガトラン、又は B I B R 1 0 4 8 と共投与される。

20

## 【0419】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗催吐剤との組合せで使用されて、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩、抗癌剤 ( 複数可) 及び / 又は放射線療法の使用に起因し得る吐き気又は催吐症を治療する。

30

## 【0420】

抗催吐剤としては、以下に限定されないが、ニューロキニン 1 受容体アンタゴニスト、5 H T 3 受容体アンタゴニスト ( オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、及びザチセトロンなど)、G A B A<sub>B</sub> 受容体アゴニスト ( バクロフェンなど)、コルチコステロイド ( デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロンなど、又はその他)、ドーパミンアンタゴニスト ( 以下に限定されないが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミドなど)、抗ヒスタミン ( H 1 ヒスタミン受容体アンタゴニスト、例えば、以下に限定されないが、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジン)、カンナビノイド ( 以下に限定されないが、大麻、マリノール、ドロナビノールなど)、及びその他 ( 以下に限定されないが、トリメトベンズアミド ; ショウガ、エメトロール、プロポフォルなど) が挙げられる。

40

## 【0421】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、貧血の治療において有用な薬剤との組合せで使用される。こうした貧血治療剤は、例えば、持続性エリスロポエチン受容体活性化剤 ( エポエチン - など) である。

50

## 【0422】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、好中球減少症の治療において有用な薬剤との組合せで使用される。好中球減少症の治療において有用な薬剤の例としては、以下に限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子 ( G - C S F ) など、好中球の産生及び機能を調節する造血成長因子が挙げられる。G - C S F の例としては、フィルグラスチムが挙げられる。

60

## 【0423】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、コルチコステロイドとともに投与される。コルチコステロイドとしては、以下に限定されないが、ベタメサゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメサゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、アセボン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセボン酸メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン及びウロベタゾールが挙げられる。

10

## 【 0 4 2 4 】

一実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、非ステロイド系抗炎症薬 ( N S A I D ) との組合せで哺乳動物に投与される。N S A I D としては、以下に限定されないが、アスピリン、サリチル酸、ゲンチジン酸、コリンマグネシウムサリチレート、コリンサリチレート、コリンマグネシウムサリチレート、コリンサリチレート、マグネシウムサリチレート、ナトリウムサリチレート、ジフルニサル、カプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、ケトロラク、ケトロラクトメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナメート、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、C O X - 2 特異的阻害剤 ( 以下に限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、C S - 5 0 2、J T E - 5 2 2、L - 7 4 5、3 3 7 及び N S 3 9 8 など ) が挙げられる。

20

30

## 【 0 4 2 5 】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、鎮痛剤と同時投与される。

## 【 0 4 2 6 】

一部の実施態様において、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I ) 若しくは ( I V ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、放射線療法 ( r a d i a t i o n t h e r a p y ) ( 又は放射線療法 ( r a d i o t h e r a p y ) ) との組合せで使用される。放射線療法は、電離放射線を用いる癌及び他の疾患の治療である。放射線療法は、皮膚、舌、喉頭、脳、乳房、前立腺、結腸、子宮及び/又は頸部の癌などの局在化固形腫瘍を治療するために使用することができる。それは、白血病及びリンパ腫 ( それぞれ、血液形成細胞及びリンパ系の癌 ) を治療するために使用することもできる。

40

## 【 0 4 2 7 】

癌細胞への照射を送達するための技法は、腫瘍又は体腔に直接的に放射性インプラントを入れることである。これは、内部放射線療法 ( 近接照射療法、間質性照射及び腔内照射は、内部放射線療法の種類である ) と呼ばれる。内部放射線療法を使用して、照射用量は、小領域において濃縮され、患者は数日間病院に入院する。内部放射線療法は、舌、子宮、前立腺、結腸及び頸部の癌のために頻繁に使用される。

## 【 0 4 2 8 】

「放射線療法」又は「電離放射線」という用語には、以下に限定されないが、及び

50

照射並びに紫外光を含めて、照射の全ての形態が含まれる。

【0429】

一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、乳癌のための少なくとも1つの追加の治療選択肢との組合せで乳癌の治療において使用される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は以下に限定されないが、アロマターゼ阻害剤、アントラシリン、プラチン、ナイトロジェンマスタード、アルキル化剤、タキサン、ヌクレオシドアナログ、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤、CDK4/6阻害剤、HER-2阻害剤、EGFR阻害剤、PD-1阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤及びHSP90阻害剤を含めて、乳癌を治療するために使用される他の薬剤との組合せで、のいずれかが使用される。乳癌を治療するために使用される例示的な薬剤としては、以下に限定されないが、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、GDC0032、ゴセレリン、ロイプロリド、ラロキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、バゼドキシフェン、シスプラチン、カルボプラチン、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エピルピシン、エリブリン、フィルグラスチム、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イクサベピロン、LEE011、LY2835219、ミトキサントロン、メトトレキサート、パクリタキセル、パミドロネート、ビノレルビン、ペグフィルグラスチム、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ラパチニブ、エバロリムス、ベバシズマブ、テムシロリムス及びそれらの組合せ、並びに本明細書に記載されている他のものが挙げられる。乳癌の治療のための、追加の非限定的な例示的薬剤は、本明細書において他所で提供されている。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は乳癌外科手術と組み合わせて使用される。一部の実施態様において、乳癌外科手術は、腫瘍摘出手術、乳房切除術、センチネルリンパ節生検又は腋窩リンパ節郭清を含む。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は放射線療法と組み合わせて使用される。一部の実施態様において、照射は、外部ビーム照射又は近接照射療法を含む。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又はホルモン治療(即ち、ホルモンプロック治療)と組み合わせて使用される。一部の実施態様において、ホルモン治療は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(例えば、タモキシフェン)、アロマターゼ阻害剤又はフルベストラントの使用を含む。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は卵巣を除去するための外科手術若しくは卵巣がエストロゲンを作製するのを止めるための薬物療法と組み合わせて使用される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又はトラスツズマブ、ラパチニブ若しくはベバシズマブと組み合わせて使用される。一部の実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は乳癌再発を予防するための骨を作る薬物(例えば、ゾレドロン酸(Rec1ast、Zometast))と組み合わせて使用される。

10

20

30

40

【0430】

キット/製造物品

本明細書に記載されている治療用途における使用のため、キット及び製造物品も本明細書に記載されている。こうしたキットは、キャリア、パッケージ、又はバイアル及びチューブなど1つ若しくは複数の容器を受けるために区画化された容器を含むことができ、容

50

器（複数可）の各々は、本明細書に記載されている方法において使用されるべき別々の要素の1つを含む。適当な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジ及び試験管が挙げられる。容器は、例えばガラス又はプラスチックを含めて、任意の許容される材料から形成される。

【0431】

例えば、容器（複数可）は、本明細書に記載されている1つ又は複数の化合物を、任意選択により組成物中に又は本明細書に開示されている通りの別の薬剤との組合せで含むことができる。容器（複数可）は、任意選択により、滅菌アクセスポートを有する（例えば、容器は、皮下注射針による穿刺可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであってよい）。こうしたキットは、任意選択により、本明細書に記載されている方法におけるその使用に関する識別記載又はラベル又は説明書とともに化合物を含む。

10

【0432】

キットは、1つ又は複数の追加の容器を典型的に含み、各々が、商業的及び使用者の見地から、本明細書に記載されている化合物の使用に望ましい様々な材料（任意選択により濃縮形態における試薬及び/又は装置など）のうちの1つ又は複数を含む。こうした材料の非限定的な例としては、以下に限定されないが、バッファー、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；含有物及び/又は使用説明書を列挙しているキャリア、パッケージ、容器、バイアル及び/又はチューブのラベル、並びに使用説明書を有する添付文書が挙げられる。説明書一式も典型的に含まれる。

20

【0433】

ラベルは、容器上にあるか、又は容器に関連させることができる。ラベルは、ラベルを形成する文字、数字又は他の記号が容器自体に付着、成形又は刻印されている場合には容器上にあつてよく、ラベルは、それが例えば添付文書として、容器も保持するレセプタクル又はキャリア内に存在する場合には容器に関連させることができる。ラベルは、含有物が特定の治療用途のために使用されるべきであることを示すために使用することができる。ラベルは、本明細書に記載されている方法などにおける含有物の使用についての指示を示すこともできる。

【実施例】

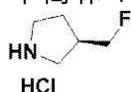
【0434】

これらの実施例は例証の目的のみのために提供するものであり、本明細書に提供された特許請求の範囲を制限するものではない。

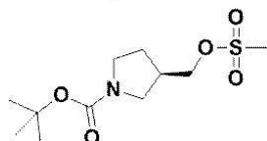
30

【0435】

中間体 1 (R) - 3 - (フルオロメチル)ピロリジン塩酸塩



工程 1 : (R) - 3 - ( (メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル



40

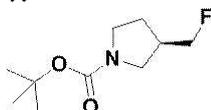
(R) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.1 g、10.7 mmol) 及びトリエチルアミン (30 mL、214 mmol) の DCM (250 mL) 中混合物を 0 に冷却した。塩化メタンスルホニル (12.5 mL、160.5 mmol) を添加漏斗により滴下添加し、得られた混合物を 0 で攪拌し、次いで 3 時間かけて室温に徐々に昇温した。10% クエン酸水溶液を加え、2 つの層を分離した。有機層を洗浄 (10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、次いでブライン) し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、回転蒸発器上で濃縮して、標題化合物 (30 g、定量的) をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.17 (m, 2H), 3.33 (

50

m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

【0436】

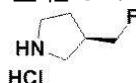
工程2: (R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、530mL、530mmol) 及び (R)-3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (前の工程から30g) の混合物を終夜還流した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を10%クエン酸水溶液とジクロロメタンとの間で分配した。有機層を洗浄(水)し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(0から50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、標題化合物(14.3g、2工程で66%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.49-4.41 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

【0437】

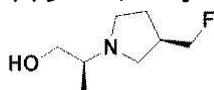
工程3: (R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン塩酸塩



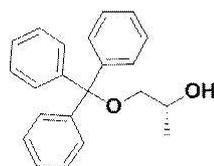
(R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(14.3g、70.4mmol)の1,4-ジオキサン(60mL)中溶液を、氷浴中で冷却した。HCl(1,4-ジオキサン中4M、44mL、176mmol)を加え、得られたピンク色溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジエチルエーテルを残留物に加えた。混合物を真空下で濃縮して、標題化合物(9.5g、97%)をピンク色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, HCl塩): 9.35 (br s, 2H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H).

【0438】

中間体2 (S)-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オール



工程1: (R)-1-(トリチルオキシ)プロパン-2-オール

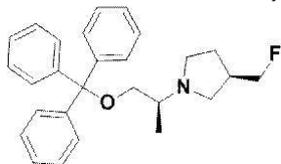


ジメチルアミノピリジン(165mg、1.35mmol)を、0で(R)-プロパン-1,2-ジオール(10.3g、135.4mmol)及び塩化トリチル(38.1g、136.7mmol)のDCM(400mL)中溶液に加えた。次いでトリエチルアミン(47.2mL、338.4mmol)を反応混合物に滴下添加した。溶液を室温に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物を1.0N HCl水溶液(200mL)で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(36.4g、84%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.76-7.21 (m, 15H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz,

1H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0439】

工程2: (R)-3-(フルオロメチル)-1-((S)-1-(トリチルオキシ)プロパン-2-イル)ピロリジン

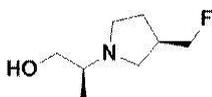


トリフリン酸無水物 (DCM中 1.0 M、51.8 mL、51.8 mmol) を、-78 で (R)-1-(トリチルオキシ)プロパン-2-オール (15.0 g、47.1 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (32.8 mL、188.4 mmol) の DCM (190 mL) 中溶液に滴下添加した。反応混合物を -78 で 1.5 時間攪拌し、次いで中間体 1 (7.9 g、56.5 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温に昇温し、終夜攪拌した。水 (200 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) を混合物に加え、層を分離した。水層を DCM (2回) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮することで粗物質が得られ、これをさらに精製することなく次の工程のために直接使用した。

10

【0440】

工程3: (S)-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オール

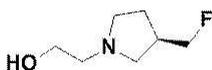


(R)-3-(フルオロメチル)-1-((S)-1-(トリチルオキシ)プロパン-2-イル)ピロリジン (19.0 g、47.1 mmol)、ギ酸 (151 mL) 及びジエチルエーテル (38 mL) の混合物を室温で 8 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を DCM に溶解し、得られた溶液を洗浄 (飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、次いでブライン) し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10:7 酢酸エチル/ヘキサンから 10:7:2:1 酢酸エチル/ヘキサン/メタノール/トリエチルアミン) により精製して、標題化合物 (3.9 g、2工程で 51%) を暗オレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.38-4.32 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

【0441】

中間体3 (R)-2-(3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)エタノール



2-プロモエタノール (1.0 mL、14.3 mmol)、中間体 1 (1.0 g、7.2 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 g、21.5 mmol) のアセトニトリル (24 mL) 中混合物を、80 で終夜加熱した。不溶物を濾別し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (603 mg、57%) を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 5H), 2.30 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H).

40

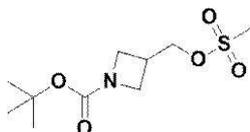
【0442】

中間体4: 2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エタノール



50

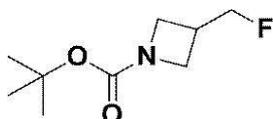
工程 1 : tert - ブチル 3 - ( ( (メチルスルホニル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート



メタンスルホニルクロリド ( 3 2 m L 、 4 0 1 m m o l ) を 3 0 分 かけて、 tert - ブチル 3 - ( ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 5 0 g 、 2 6 7 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 7 4 m L 、 5 3 4 m m o l ) 及びジクロロメタン ( 5 0 0 m L ) の溶液に 0 で添加した。得られた濁ったオレンジ色の混合物を 0 で 1 時間 攪拌し、次いで、 1 0 % のクエン酸水溶液 ( 2 0 0 m L ) で希釈した。層を分離し、有機相を 1 0 % のクエン酸水溶液 ( 2 0 0 m L ) 、飽和重炭酸ナトリウム ( 2 0 0 m L × 2 ) 及び次いで水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、 tert - ブチル 3 - ( ( (メチルスルホニル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートが濃いオレンジ色の油として得られた。この材料をさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 4.33 ( d , 2 H ) , 3.91 ( m , 2 H ) , 3.61 ( m , 2 H ) , 3.21 ( s , 3 H ) , 2.89 ( m , 1 H ) , 1.37 ( s , 9 H ) .

【 0 4 4 3 】

工程 2 : tert - ブチル 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート



tert - ブチル 3 - ( ( (メチルスルホニル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 7 0 g 、 2 6 7 m m o l ) を、 T B A F ( T H F 中 1 M 、 5 0 0 m L 、 5 0 0 m m o l ) の溶液中に溶解させた。得られたオレンジ色の溶液を 1 時間 還流させ、次いで、室温に冷却した。溶媒の半分をロータリーエバポレーター上で除去した。得られた濃厚な油を酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) で希釈し、次いで、ブライン ( 2 0 0 m L × 2 ) で洗浄した。混合ブライン層を酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で抽出した。有機物を混合し、水 ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。この水性相を酢酸エチル ( 1 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 - 4 0 % の酢酸エチル / ヘキサン ) によって精製することで、 tert - ブチル 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート 4 2 g が黄色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 4.52 ( d d , 2 H ) , 3.90 ( m , 2 H ) , 3.61 ( m , 2 H ) , 2.83 ( m , 1 H ) , 1.37 ( s , 9 H ) .

【 0 4 4 4 】

工程 3 : 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン 塩酸塩



H C l 水溶液 ( 6 M 、 1 1 1 m L 、 6 6 6 m m o l ) を、 tert - ブチル 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 4 2 g 、 2 2 2 m m o l ) 及びメタノール ( 4 5 0 m L ) の溶液に 0 でゆっくり添加した。反応物を終夜 攪拌し ( 浴が終了すると室温まで昇温から ) 、次いで濃縮した。濃厚な油が得られるまで、残留水をメタノール ( 4 0 0 m L × 3 ) とともにロータリーエバポレーター上で共沸除去した。この油を高真空下で固化して、 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン 塩酸塩 2 7 g が吸湿性の白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9.18 ( b s , 2 H ) , 4.56 ( d d , 2 H ) , 3.9 8 ( m , 2 H ) , 3.75 ( m , 2 H ) , 3.11 ( m , 1 H ) .

【 0 4 4 5 】

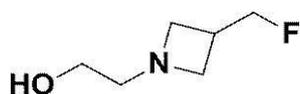
工程 4 : 2 - ( 3 - ( フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エタノール

10

20

30

40



NaOH水溶液(5M、102mL、510mmol)を、3-(フルオロメチル)アゼチジン塩酸塩(20.0g、159mmol)及びTHF(640mL)の混合物に室温で添加した。10分間攪拌した後、2-ブロモエタノール(12.4mL、175mmol)を滴下した。得られた混合物を終夜攪拌し、次いで、層を分離した。有機層を飽和 $K_2CO_3$ 水溶液(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、淡黄色の油を与えた。減圧下での蒸留(bp:2トルで68-71)で、2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エタノールが澄んだ油として得られた。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 4.48 (dd, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.23 (dt, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.40 (t, 2H).

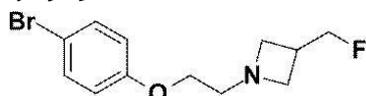
10

## 【0446】

注記: 2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エタノールは、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することもできる[酢酸エチル/ヘキサン(10:7) 酢酸エチル/ヘキサン/メタノール/トリエチルアミン(10:7:2:1)]。

## 【0447】

中間体5: 1-(2-(4-ブロモフェノキシ)エチル)-3-(フルオロメチル)アゼチジン



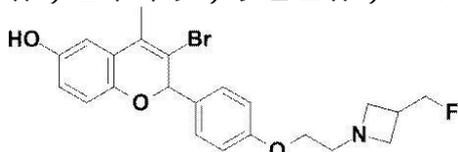
20

o-キシレン(300mL)中の1,4-ジブロモベンゼン(30.0g、127.17mmol)、2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エタノール(20.32g、152.61mmol)、ヨウ化銅(I)(4.84g、25.44mmol)及び炭酸カリウム(35.15g、254.35mmol)の混合物を、130で13時間窒素雰囲気下にて攪拌した。25に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル中15%のメタノール)によって精製することで、標題化合物(16g、44%)が黄色の油として得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 47.6, 6.0 Hz, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 3H). LCMS: 288.0 [M+H] $^+$ .

30

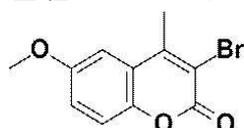
## 【0448】

中間体6: 3-ブロモ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



工程1: 3-ブロモ-6-メトキシ-4-メチル-2H-クロメン-2-オン

40



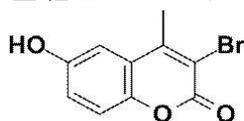
アセトニトリル(85mL)中の6-メトキシ-4-メチル-クロメン-2-オン(8.5g、44.69mmol)及び $NH_4OAc$ (6.89g、89.38mmol)の混合物に、NBS(31.82g、178.76mmol)を添加した。次いで、反応混合物を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、DCM(100mL x 2)で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中30%のDCM)によって精製することで、標題化合物(8

50

g、67%)が明黄色の固体として得られた。

【0449】

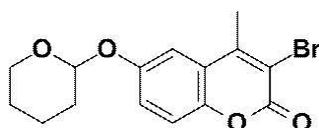
工程2：3-ブロモ-6-ヒドロキシ-4-メチル-2H-クロメン-2-オン



DCM(80mL)中の3-ブロモ-6-メトキシ-4-メチル-クロメン-2-オン(8.0g、29.73mmol)の溶液に、-78で、 $\text{BBr}_3$ (5.5mL、59.46mmol)を滴下した。次いで、反応混合物を20で2時間攪拌した。反応物をMeOH(30mL)でクエンチし、混合物を濃縮することでMeOHを除去した。残留物をDCM中に溶解させた。有機物を水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮することで、標題化合物(8g、~100%)が明黄色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.88 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

【0450】

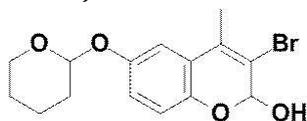
工程3：3-ブロモ-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-オン



THF(40mL)中の3-ブロモ-6-ヒドロキシ-4-メチル-クロメン-2-オン(4.0g、15.68mmol)、ピリジニウム4-トルエンスルホネート(2.7g、10.8mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(6.6g、78.41mmol)の混合物を、80で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(40mL x 2)で洗浄した。混合有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中20%のEtOAc)によって精製することで、標題化合物(3.5g)が黄色の固体として得られた。

【0451】

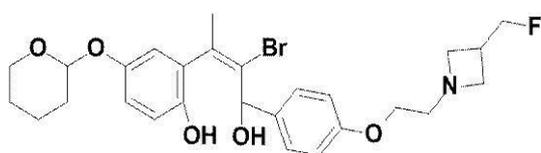
工程4：3-ブロモ-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-オール



トルエン(40mL)中の粗3-ブロモ-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-オン(4.0g、~60%純度)の溶液に、-78で、水素化ジ-イソ-ブチルアルミニウム(14mL、14mmol)を滴下した。反応混合物を-78で2時間攪拌した。反応物をMeOH(35mL)でクエンチした。混合物を濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中20%のEtOAc)によって精製することで、標題化合物(2.2g、3つの工程で39%)が無色の油として得られた。

【0452】

工程5：2-(3-ブロモ-4-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシブタ-2-エン-2-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェノール



10

20

30

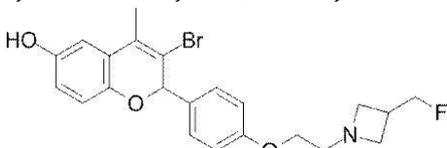
40

50

THF (5 mL) 中の中間体 5 (500 mg、1.76 mmol) の溶液に、-78 で、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、0.7 mL、1.76 mmol) を添加した。溶液を -78 で 30 分間攪拌した後に、THF (2 mL) 中の 3-ブロモ-4-メチル-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-2H-クロメン-2-オール (200 mg、0.59 mmol) を添加し、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。混合有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、標題化合物 (0.32 g) が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0453】

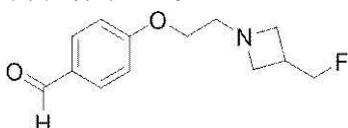
工程 6 : 3-ブロモ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



トルエン (6 mL) 中の 2-(3-ブロモ-4-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-ヒドロキシブタ-2-エン-2-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェノール (0.32 g) の溶液に、0 で、濃 HCl (200 μL、2.4 mmol) を添加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で希釈した。水層を分離し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。混合有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0-10% の MeOH) によって精製することで、標題化合物 (60 mg、2つの工程で 23%) が茶色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.11 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58-6.43 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.70-3.45 (m, 4H), 3.12-2.72 (m, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

【0454】

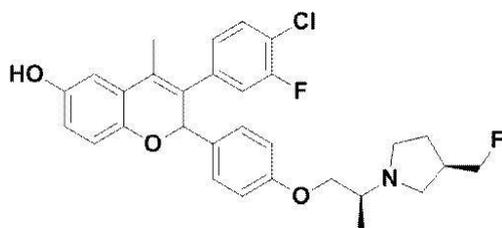
中間体 7 : 4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド



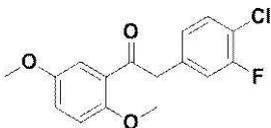
キシレン (50 mL) 中の 4-ヨードベンズアルデヒド (2.0 g、10.7 mmol)、2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エタノール (2.2 g、16 mmol) 及びヨウ化第一銅 (I) (410 mg) の混合物を、窒素でのパージ/排気サイクル (3回) によって脱ガスし、シールド管中にて 20 時間 140 で加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、酢酸エチルで希釈し、固体をセライトに通す濾過によって除去した。濾液を濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (0-5% の MeOH / DCM) によって精製することで、4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド (2.1 g、82%) がオレンジ色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.88 (s, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.05 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H).

【0455】

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



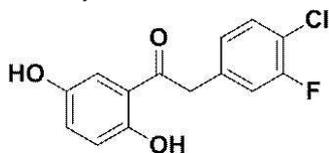
工程 1 : 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) エタノン



THF ( 110 mL ) 中の 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) エタノン ( 9 . 76 g 、 54 . 2 mmol ) 、 4 - プロモ - 1 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン ( 9 . 44 g 、 45 . 1 mmol ) 、 トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 620 mg 、 0 . 68 mmol ) 、 2 , 2 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1 ' - ビナフタレン ( 1 . 01 g 、 1 . 63 mmol ) 及びナトリウム tert - ブトキシド ( 5 . 93 g 、 61 . 7 mmol ) の混合物を、3 回の真空 / 窒素サイクルで脱ガスした。得られた混合物を 70 で終夜加熱し、室温に冷却させておき、水で希釈し、次いで、エーテルで抽出した ( 2 x ) 。混合有機層を洗浄し ( ブライン ) 、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が淡黄色の固体 ( 7 . 8 g 、 56 % ) として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.51 ( t, J = 8.1 Hz, 1H ) , 7.28 ( dd, J = 8.1 Hz, 1H ) , 7.16-7.13 ( m, 2H ) , 7.13-7.10 ( m, 2H ) , 4.32 ( s, 2H ) , 3.86 ( s, 3H ) , 3.73 ( s, 3H ) 。

【 0 4 5 6 】

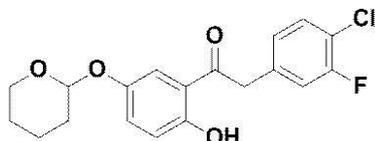
工程 2 : 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) エタノン



三臭化ホウ素 ( 7 . 3 mL 、 76 mmol ) を、DCM ( 100 mL ) 中の 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) エタノン ( 7 . 8 g 、 25 mmol ) の溶液に、- 78 で滴下した。混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、0 で 30 分間攪拌し、次いで、- 78 に再冷却した。メタノールを混合物に慎重に添加し、反応物を室温に昇温させておいた。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、層を分離した。有機層を洗浄し ( ブライン ) 、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮することで、標題化合物がオレンジ色の固体 ( 7 . 2 g 、 定量 ) として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 10.99 ( s, 1H ) , 9.23 ( s, 1H ) , 7.53 ( t, J = 8.1 Hz, 1H ) , 7.34 ( dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H ) , 7.26 ( d, J = 2.9 Hz, 1H ) , 7.12 ( dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H ) , 7.00 ( dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H ) , 6.83 ( d, J = 8.9 Hz, 1H ) , 4.45 ( s, 2H )

【 0 4 5 7 】

工程 3 : 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) エタノン



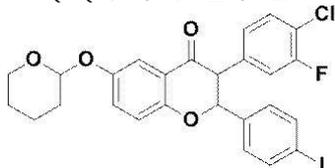
DCM ( 100 mL ) 中の 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5

- ジヒドロキシフェニル) エタノン (7.2 g、25.6 mmol) 及びピリジニウム p-トルエンスルホネート (1.3 g、5.1 mmol) の懸濁液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (9.3 mL、102.6 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、洗浄し(水及び次いでブライン)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物(7.6 g、81%) が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.18 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 1.94-1.67 (m, 3H), 1.66-1.44 (m, 3H).

10

## 【0458】

工程4: 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)クロマン-4-オン

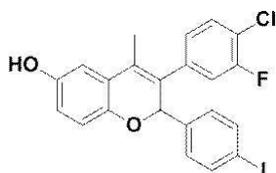


s-ブタノール(21 mL)中の2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)エタノン(7.6 g、20.8 mmol)、4-ヨードベンズアルデヒド(4.8 g、20.8 mmol)、ピペリジン(0.7 mL、7.3 mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.1 mL、7.3 mmol)の溶液を、還流で加熱した。ディーン・スタークトラップを使用して、溶媒の半分(10 mL)を30分かけて回収し、反応物をさらに濃縮することなくさらに4時間還流で保持した。反応混合物を室温に冷却させておき、次いで、酢酸エチルで希釈した。混合物を洗浄し(水及び次いでブライン)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物(10.3 g、85%)がトランス:シス異性体の3:1混合物として得られた。

20

## 【0459】

工程5: 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



THF(180 mL)中の3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)クロマン-4-オン(10.3 g、17.8 mmol)の溶液に、0で、塩化メチルマグネシウム(THF中3M、17.8 mL、53.4 mmol)を添加した。溶液を0で1.5時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いで、室温に昇温させておいた。反応物を酢酸エチルで希釈し、洗浄し(水及び次いでブライン)、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を80%の酢酸/水(175 mL)中にて100で3日間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル中に溶解させた。得られた溶液を洗浄し(水、飽和NaHCO<sub>3</sub>及び次いでブライン)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物(5.4 g、62%)がベージュ色の泡として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.05 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.

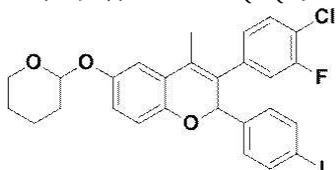
40

50

4 Hz, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

【0460】

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



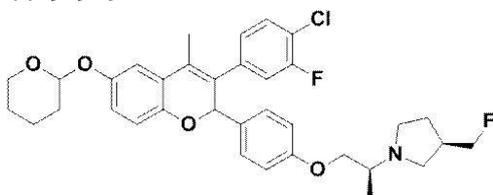
DCM(44 mL)中の3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-2H-クロメン(5.4 g、11.0 mmol)及びピリジニウムp-トルエンスルホネート(551 mg、2.20 mmol)の混合物に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(3.0 mL、32.9 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、洗浄し(水及び次いでブライン)、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物(5.1 g、80%)がオフホワイト色の泡として得られた。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.91-1.66 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 3H).

10

20

【0461】

工程7: (3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン



3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン(250 mg、0.43 mmol)、中間体2(105 mg、0.65 mmol)、 $\text{CuI}$ (17 mg、0.09 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (120 mg、0.87 mmol)及びブチロニトリル(0.8 mL)の混合物を、真空/窒素サイクル(3x)で脱ガスした。反応混合物を125で2日間加熱し、室温に冷却させておき、次いで、酢酸エチルで希釈した。混合物を洗浄し(3x水及び次いでブライン)、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物(162 mg、62%)がベージュ色の泡として得られた。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.56 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 6.61 (dd,  $J = 8.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.36-4.15 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 9.7, 4.6$  Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.92-1.66 (m, 4H), 1.66-1.47 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: 610.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

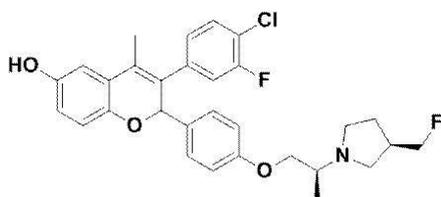
30

40

【0462】

工程8: 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-((S)-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール

50



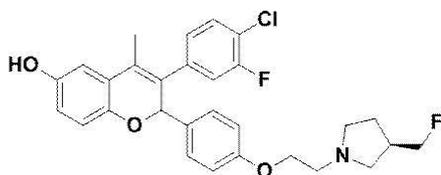
80%の酢酸/水(2 mL)中の(3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン(162 mg、0.26 mmol)の溶液を、室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル中に溶解させた。有機層を洗淨し(飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及び次いでブライン)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLC(アセトニトリル、水、TFA)によって精製することで、標題化合物が淡黄色の泡(85 mg、58%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.00 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: 526.0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0463】

20

実施例2: (3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-(2-(R)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



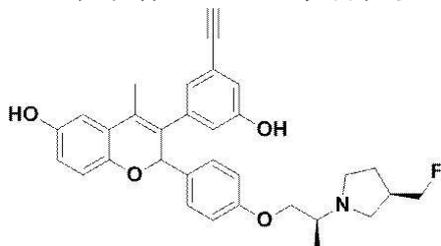
標題化合物を、3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン及び中間体3から、実施例1のために概説されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.99 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53-6.48 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.37-4.14 (m, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.37-2.28 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H). LCMS: 512.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

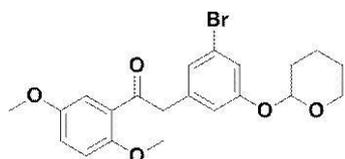
【0464】

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

40



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

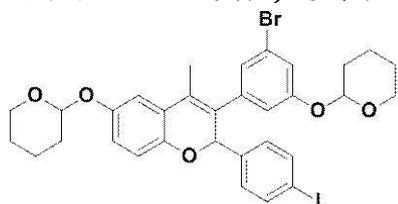


ポリリン酸 (40 mL) を 75 に加熱し、次いで、1,4-ジメトキシベンゼン (13.5 g、97.7 mmol) 及び 2-(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)酢酸 (13.3 g、54.3 mmol) を添加した。反応物を、均質になるまでスパチュラで徹底的に混合し、75 で5時間加熱し、50 に冷却させておき、次いで、少量ずつの水の添加によってクエンチした。混合物を室温に氷/水浴で冷却し、より多くの水で希釈し、次いで、エーテルで抽出した (2x)。混合有機抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥させ (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0-15%の酢酸エチル) によって精製することで、標題化合物 (10.1 g、53%) がオレンジ色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.14-7.12 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

10

## 【0465】

工程2: 3-(3-ブロモ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン



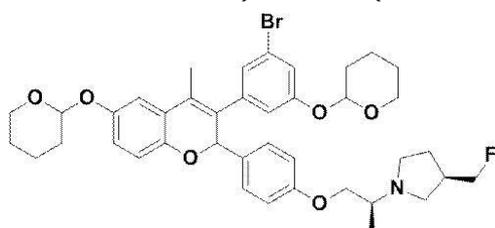
20

標題化合物を、2-(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)-1-(2,5-ジメトキシフェニル)エタノンから、実施例1 (工程2-6) のために概説されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.63 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 4H), 7.00 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.06 (2s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 6H), 1.64-1.41 (m, 6H).

30

## 【0466】

工程3: (3R)-1-(2S)-1-(4-(3-(3-ブロモ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン



40

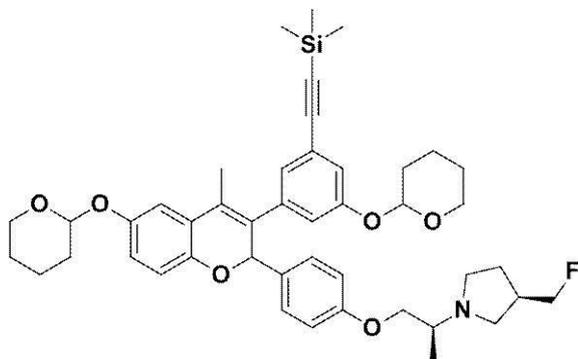
標題化合物を、3-(3-ブロモ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン及び中間体2から、実施例1 (工程7) のために概説されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 3H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.99 (2s, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.84-3.64

50

(m, 3H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 7H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 736.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0467】

工程4：(3R)-3-(フルオロメチル)-1-((2S)-1-(4-(4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-5-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)ピロリジン



10

(3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(3-ブromo-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン (205 mg, 0.28 mmol)、CuI (13 mg, 0.069 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (19 mg, 0.028 mmol) 及びトリエチルアミン (1 mL) の混合物を、真空/窒素サイクル (3 x) で脱ガスした。エチニルトリメチルシラン (94  $\mu$ L, 0.67 mmol) を反応物に添加し、混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトを酢酸エチル (70 mL) で洗浄した。濾液を洗浄し (3 x 50 mL の水)、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物 (177 mg, 84%) がオフホワイト色の泡として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (2s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 3H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.64 (m, 7H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.21 (s, 9H). LCMS: 754.1 [M+H]<sup>+</sup>.

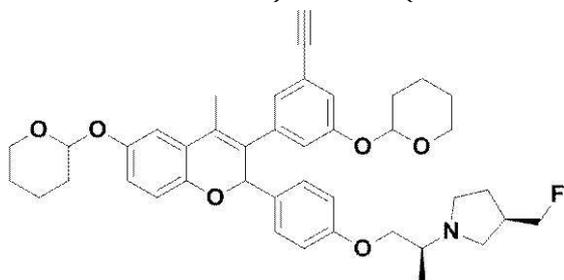
20

30

【0468】

工程5：(3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(3-エチニル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン

40



メタノール (2 mL) 中の (3R)-3-(フルオロメチル)-1-((2S)-1-

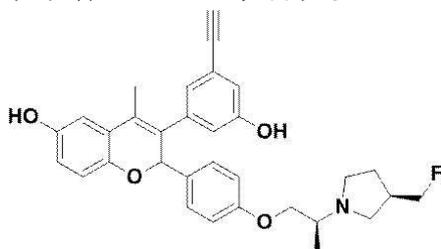
50

(4 - (4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニル) - 2 H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イル) ピロリジン (126 mg, 0.17 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (2.4 mg, 0.017 mmol) の混合物を、室温で3時間撹拌した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (30 mL) 中に溶解させた。この溶液を洗浄し (水)、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮することで、標題化合物 (103 mg, 89%) がオフホワイト色の泡として得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 7.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.03-6.93 (m, 4H), 6.85-6.76 (m, 3H), 6.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.99 (2s, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.92-1.64 (m, 7H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: 682.1  $[M+H]^+$ .

10

## 【0469】

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



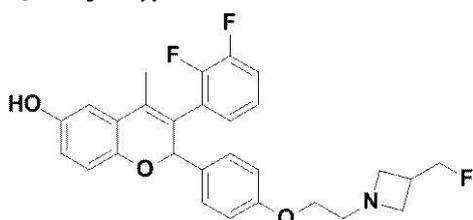
20

標題化合物を、(3R) - 1 - ((2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - エチニル - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イル) - 3 - (フルオロメチル) ピロリジンから、実施例1 (工程2) のために概説されている手順に従って調製した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 9.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.37-4.17 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LCMS: 514.1  $[M+H]^+$ .

30

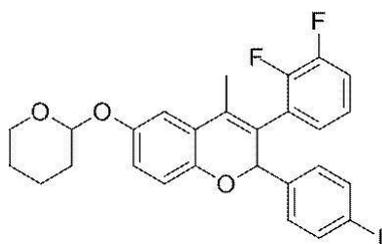
## 【0470】

実施例4: 3 - (2,3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



40

工程1: 3 - (2,3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 2 H - クロメン

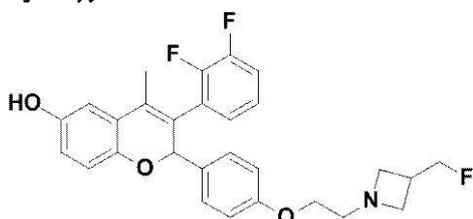


標題化合物を、2 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) 酢酸から、実施例 1 のために概説されている手順に従って調製することで、純粋な生成物が明黄色の固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.14-6.97 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 3H).

【 0 4 7 1 】

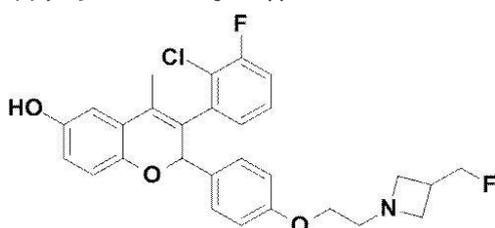
工程 2 : 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



標題化合物を、3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヨードフェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 H - クロメン及び中間体 4 から、実施例 1 のために概説されている手順に従って調製し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、純粋な生成物が明黄色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.05 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.18-7.01 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.58-6.48 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.48 (dd,  $J = 47.6, 6.4$  Hz, 2H), 3.82 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.75-2.63 (m, 3H), 1.94 (s, 3H). LCMS: 482.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 4 7 2 】

実施例 5 : ( 3 - ( 2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



標題化合物を、2 - ( 2 - クロロ , 3 - フルオロフェニル ) 酢酸から、実施例 4 のために概説されている手順に従って調製し、逆相 HPLC (水中 40 - 70 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸) によって精製することで、生成物が明黄色の固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.34-7.07 (m, 4H), 6.85-6.71 (m, 3H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.62-6.49 (m, 2H), 5.84-5.65 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.92-2.71 (m, 3H), 1.87 (s, 3H). LCMS: 498.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 4 7 3 】

10

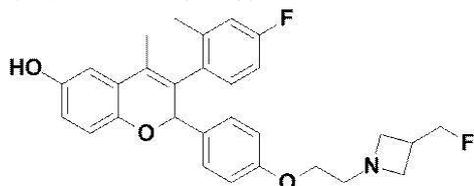
20

30

40

50

実施例 6 : 3 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

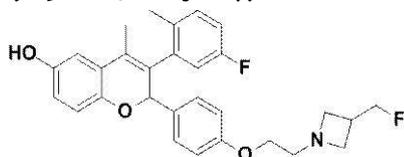


標題化合物を、2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) 酢酸から、実施例 4 のために概説されている手順に従って調製し、逆相 H P L C ( 水中、42 - 72 % のアセトニトリル / 0 . 1 % の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) によって精製することで、生成物が白色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.02-9.00 (m, 1H), 7.42-7.15 (m, 2H), 7.14-6.77 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 3H), 5.78-5.56 (m, 1H), 4.55 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H). LCMS: 478.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【 0 4 7 4 】

実施例 7 : 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



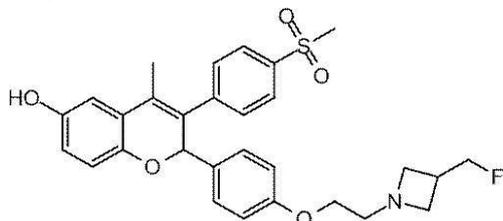
標題化合物を、2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) 酢酸から、実施例 4 のために概説されている手順に従って調製し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、純粋な生成物が明黄色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.01-9.00 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 2H), 7.14-6.93 (m, 2H), 6.83-6.66 (m, 3H), 6.60-6.39 (m, 3H), 5.85 (s, 0.33H), 5.59 (s, 0.67H), 4.58-4.37 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.74 (2s, 2H). LCMS: 478.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

30

【 0 4 7 5 】

実施例 8 : 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 H - クロメン - 6 - オール



$\text{DMF}$  ( 1 . 5 mL ) 及び水 ( 0 . 5 mL ) 中の中間体 6 ( 60 mg、0 . 13 mmol )、( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ボロン酸 ( 32 . 0 mg、0 . 16 mmol )、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 5 mg、0 . 01 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 37 mg、0 . 27 mmol ) の混合物を、80 で 16 時間、窒素雰囲気下にて加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水 ( 5 mL ) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  ( 10 mL  $\times$  3 ) で抽出した。混合有機層をブライン ( 5 mL  $\times$  5 ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (  $\text{DCM}$  中 0 - 10 % の  $\text{MeOH}$  ) によって、続いて、調製用  $\text{TL C}$  (  $\text{DCM}$  中 10 % の  $\text{MeOH}$  ) によって精製することで、標題化合物 ( 5 mg、7 % ) が黄色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz

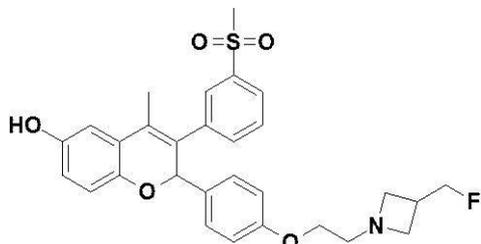
40

50

z, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59-6.49 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). LCMS: 524.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0476】

実施例 9 : 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 3 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 H - クロメン - 6 - オール



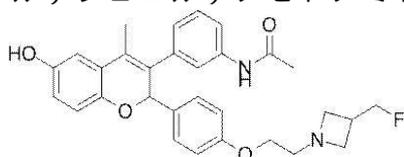
10

標題化合物を、中間体 6 及び ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中、1 - 28 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸 ) によって精製することで、純粋な生成物が明褐色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.86-7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85-6.74 (m, 3H), 6.61-6.43 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 4H), 3.81 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.05 (s, 3H). LCMS: 524.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0477】

実施例 10 : N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド



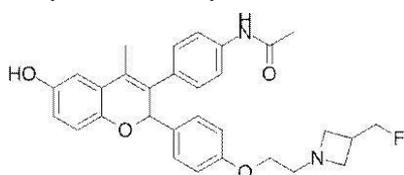
30

標題化合物を、中間体 6 及び ( 3 - アセトアミドフェニル ) ボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中、12 - 42 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸 ) によって精製することで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.79 (m, 3H), 6.52-6.50 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). LCMS: 503.2 [M+H]<sup>+</sup>

40

【0478】

実施例 11 : N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド



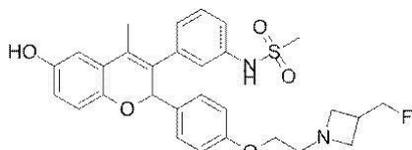
標題化合物を、中間体 6 及び ( 4 - アセトアミドフェニル ) ボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中 34 - 64 %

50

のアセトニトリル / 0 . 2 % のギ酸 ) によって、明褐色の固体として精製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81-6.75 (m, 3H), 6.53-6.41 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.57-4.38 (m, 2H), 4.03 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.24-3.20 (m., 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). LCMS: 503.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 7 9 】

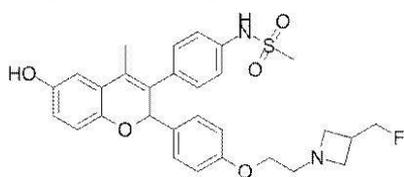
実施例 1 2 : N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) フェニル ) メタンシルホンアミド



標題化合物を、中間体 6 及び ( 3 - ( メチルシルホンアミド ) フェニル ) ボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中 1 2 - 4 2 % のアセトニトリル / 0 . 2 % のギ酸 ) によって精製することで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 3H), 6.53-6.51 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). LCMS: 539.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 0 】

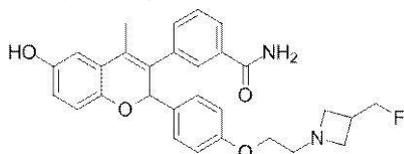
実施例 1 3 : N - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) フェニル ) メタンシルホンアミド



標題化合物を、中間体 6 及び ( 4 - ( メチルシルホンアミド ) フェニル ) ボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中 1 2 - 4 2 % のアセトニトリル / 0 . 2 % のギ酸 ) によって精製することで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 4H), 6.82-6.79 (m, 3H), 6.54-6.47 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 4H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). LCMS: 539.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 1 】

実施例 1 4 : 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ベンズアミド



標題化合物を、中間体 6 及び 3 - ( アミノカルボニル ) フェニルボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー ( 水中、1 2 - 4 2 % のアセトニトリル / 0 . 2 % のギ酸 ) によって精製することで、純粋な生成物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.48 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56-6.50 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 47.2, 4.0 Hz, 2H), 4.10-4.06 (

10

20

30

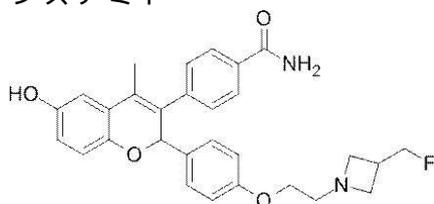
40

50

m, 4H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.07 (s, 1H). LCMS: 489.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0482】

実施例 15 : 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ベンズアミド



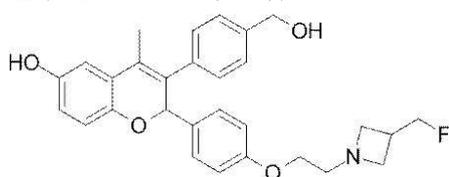
10

標題化合物を、中間体 6 及び 4 - (アミノカルボニル)フェニルボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー (水中、8 - 38 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸) によって精製することで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56-6.49 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LCMS: 489.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0483】

実施例 16 : 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

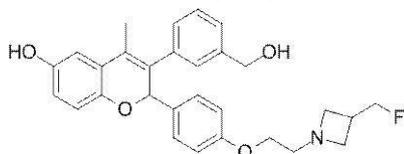


標題化合物を、中間体 6 及び 4 - ヒドロキシメチルフェニルボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー (水中、8 - 38 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸) によって、黄色の固体として精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.50 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 4H), 6.80-6.78 (m, 3H), 6.51-6.49 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.05 (s, 3H). LCMS: 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0484】

実施例 17 : 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



40

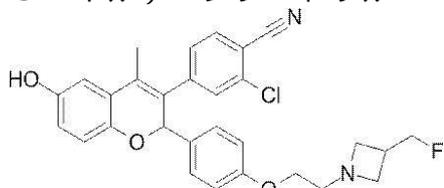
標題化合物を、中間体 6 及び 3 - ヒドロキシメチルフェニルボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー (水中、12 - 42 % のアセトニトリル / 0.2 % のギ酸) によって精製することで、純粋な生成物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.48 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.52-6.49 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.58-4.57 (m, 3H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 2H)

50

, 3.36-3.35 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.06 (s, 3H). LCMS : 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 5 】

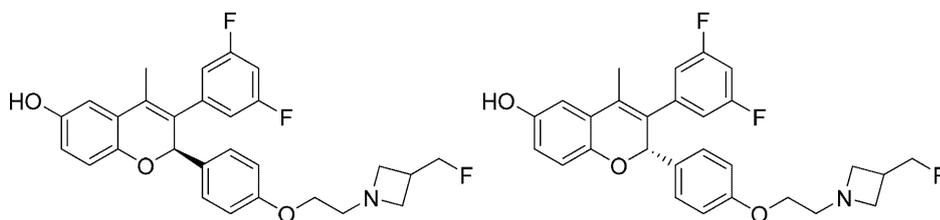
実施例 18 : 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ベンゾニトリル



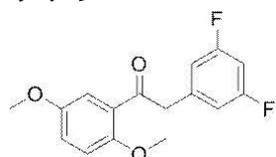
標題化合物を、中間体 6 及び 3 - クロロ - 4 - シアノフェニルボロン酸から、実施例 8 のために概説されている手順に従って調製し、逆相クロマトグラフィー（水中、38 - 68 % のアセトニトリル / 0.225 % のギ酸）によって精製することで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88-6.73 (m, 3H), 6.61-6.45 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.55-4.37 (m, 2H), 3.98 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.06 (s, 3H). LCMS: 505.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 6 】

実施例 19 及び 20 : ( R ) - 及び ( S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



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



DCM ( 50 mL ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) 酢酸 ( 5.0 g、29 mmol ) の溶液に、塩化オキサリル ( 17 mL、DCM 中 2 M 溶液、35 mmol ) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、残留物を DCM ( 50 mL ) 中に溶解させた。この溶液に、1,4 - ジメトキシベンゼン ( 6.0 g、44 mmol )、続いて塩化アルミニウム ( 5.8 g、44 mmol ) を添加し、得られた濃いオレンジ色の溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 50 % の EtOAc / ヘプタン ) によって精製することで、所望の生成物 ( 5.0 g、59 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム-d ) 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

【 0 4 8 7 】

工程 2 : 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) エタノン

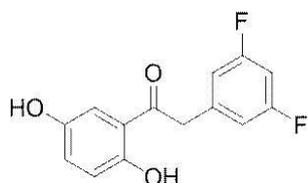
10

20

30

40

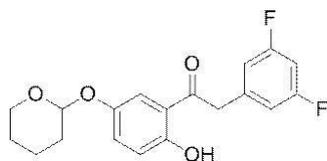
50



乾燥 - 氷 - アセトン浴中にて冷却された D C M ( 3 0 m L ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) エタノン ( 2 . 5 g 、 8 . 6 m m o l ) の溶液に、B B r <sub>3</sub> ( 2 5 m L 、 D C M 中 1 M 溶液、 2 5 m m o l ) を滴下し、混合物を 2 時間攪拌した後に室温に昇温した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで希釈した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮し、固体を酢酸エチル - ヘプタン ( 5 0 : 5 0 ) での濾過によって回収することで、所望の生成物 ( 2 . 0 g 、 8 6 . 9 % ) が得られた。

【 0 4 8 8 】

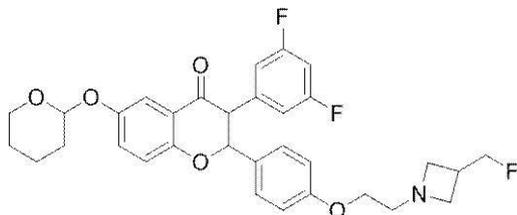
工程 3 : 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) エタノン



D C M ( 3 0 m L ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) エタノン ( 2 . 0 g 、 7 . 5 7 m m o l ) の溶液に、D H P ( 3 . 4 6 m L 、 3 7 . 9 m m o l ) 及び P P T S ( 0 . 3 8 g 、 1 . 5 1 m m o l ) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。得られた混合物を飽和重炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 5 0 % の E t O A c / ヘプタン ) によって精製することで、所望の生成物 ( 1 . 3 g 、 4 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 11.15 ( s , 1 H ) , 7.54 ( d , J = 3.0 H z , 1 H ) , 7.26 ( d d , J = 9.0 , 3.0 H z , 1 H ) , 7.11 ( t t , J = 9.5 , 2.4 H z , 1 H ) , 7.06 - 6.98 ( m , 2 H ) , 6.93 ( d , J = 9.1 H z , 1 H ) , 5.41 ( t , J = 3.3 H z , 1 H ) , 4.50 ( s , 2 H ) , 3.85 - 3.74 ( m , 1 H ) , 3.60 - 3.45 ( m , 1 H ) , 1.96 - 1.38 ( m , 6 H ) .

【 0 4 8 9 】

工程 4 : 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) クロマン - 4 - オン



2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ - フェニル ) エタノン ( 1 . 1 g 、 3 . 2 m m o l ) 、 中間体 7 ( 0 . 7 5 g 、 3 . 2 m m o l ) 、 ピペリジン ( 0 . 1 g 、 1 . 1 m m o l ) 及び D B U ( 0 . 1 7 g 、 1 . 1 m m o l ) の混合物を、ベンゼン - s e c - ブタノール ( 4 : 1 ) 混合物中にて 1 6 時間還流で加熱した。得られた混合物を冷却し、次いで、ロータリーエバポレーター上で濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 0 - 5 % の M e O H / D C M ) によって精製することで、所望の生成物 ( 0 . 9 5 g 、 5 3 % ) が得られた。L C M S : 5 6 8 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 9 0 】

工程 5 : ( R ) - 及び ( S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 -

10

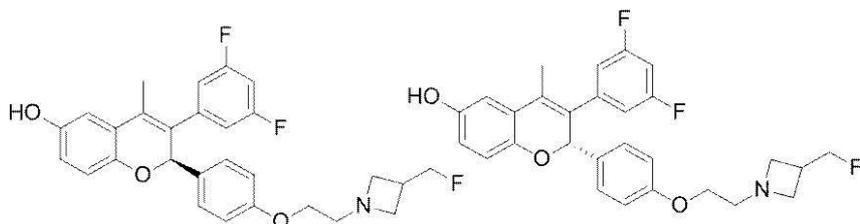
20

30

40

50

(3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



2 - MeTHF (20 mL) 中の 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [4 - [2 - [3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル]エトキシ]フェニル] - 6 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ - クロマン - 4 - オン (0.4 g、0.7 mmol) の氷冷溶液に、塩化メチルマグネシウム (1.0 mL、THF 中 3 M 溶液) を添加し、混合物を 3 時間 0 で攪拌し、次いで、室温で 16 時間、攪拌させておいた。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物を 90% の AcOH - 水 (10 mL) 中に溶解させ、90 で 5 時間加熱し、次いで、常温で 16 時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。残留物を酢酸エチル中に溶解させ、飽和重炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残留物を SFC によって精製することで、ラセミ化合物 (0.04 g、14%) を得、これをキラル SFC (カラム Cel-1; MeOH w / 0.1% の NH<sub>4</sub>OH) によってさらに分離することで、2 つの光学異性体、第 1 の光学異性体: RT = 0.515 分; 及び第 2 の光学異性体: RT = 0.939 分を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 3H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 47.7, 6.3 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 3H), 2.06 (d, J = 1.2 Hz, 3H). LCMS: 482.2 [M+H]<sup>+</sup>.

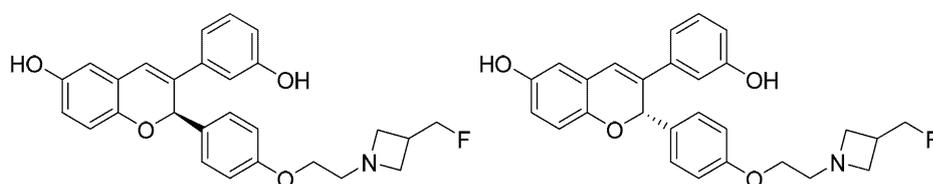
10

20

【0491】

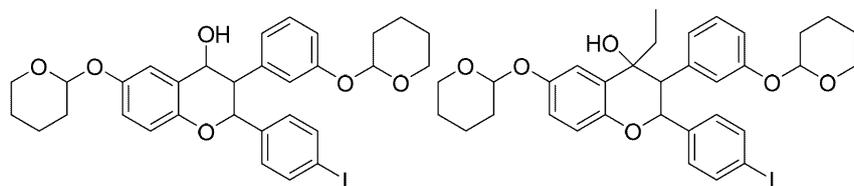
実施例 21 及び 22: (R) - 及び (S) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オール

30



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

40



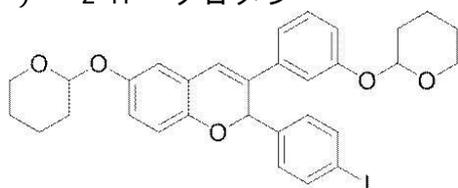
2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)オキシ)フェニル)クロマン - 4 - オン (0.25 g、0.4 mmol) の氷冷溶液に、塩化エチルマグネシウム (1.5 mL、THF 中 3 M) を添加し、混合物を 15 分間 0 で攪拌し、次いで、室温

50

に昇温した。反応混合物を氷浴中で再冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0 - 50%のEtOAc / ヘプタン）によって精製することで、2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オール (0.18 g、71.7%) 及び 4 - エチル - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オール (0.04 g、12%) を得た。

## 【0492】

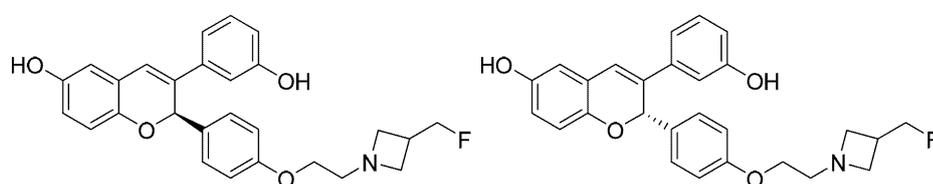
工程2：2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - クロメン



上記反応からの2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オールを、DCM (5 mL) 及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.06 g、0.42 mmol) 中に溶解させ、次いで、氷浴中で冷却した。この混合物に、メタンスルホニルクロリド (0.04 g、0.32 mmol) を添加した。混合物を20分間攪拌し、室温に昇温させておき、1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0 - 50%のEtOAc / ヘプタン）によって精製することで、所望の生成物 (100 mg) を得た。

## 【0493】

工程3：(R) - 及び (S) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オール



前の工程からの残留物を、実施例1 (工程7 - 8) に記載されている通りに進めることでラセミ混合物 (38.7 mg) を得、キラルSFC (カラム：AI ; 移動相：MeOH w / 0.1%のNH<sub>4</sub>OH) を使用して、これを2つの光学異性体 ; 第1の光学異性体 : RT = 1.165分、第2の光学異性体 : 1.735分にさらに分離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 6.67 (ddd, J = 7.9, 2.4, 0.8 Hz, 2H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 47.6, 6.3 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 3H). LCMS: 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0494】

実施例23：4 - エチル - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オール

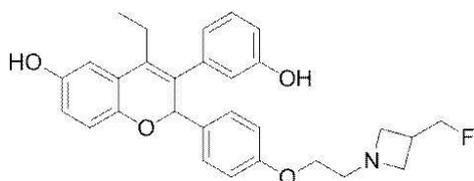
10

20

30

40

50



実施例 2 1 及び 2 2 の工程 1 において単離された 4 - エチル - 2 - ( 4 - ヨードフェニル ) - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 3 - ( 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) クロマン - 4 - オールを、実施例 1 に開示されている通りの手順に従って標題化合物へと進めた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 4H), 6.45 (dt, J = 23.0, 2.1 Hz, 3H), 5.66 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 47.4, 5.3 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS : 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

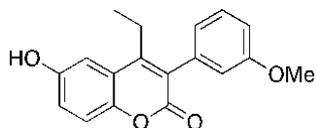
10

【 0 4 9 5 】

代替として、実施例 2 3 を、下に記載されている通りでも調製した。

【 0 4 9 6 】

工程 1 : 4 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 H - クロメン - 2 - オン



20

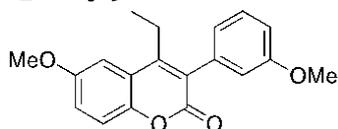
500 mL の R B F に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 1.55 g、9.58 mmol )、2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 酢酸 ( 1.48 g、8.92 mmol ) 及び N, N - ジメチルホルムアミド ( 20 mL、259 mmol ) を添加した。反応混合物を 20 分間室温で攪拌し、次いで、1 - [ 5 - [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ] プロパン - 1 - オン ( 1.25 g、4.46 mmol、参考までに Organic and Biomolecular Chemistry、2005、3 巻、# 2 263-273 を参照されたい)、炭酸カリウム ( 1.85 g、13.4 mmol ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 0.1 g、0.892 mmol ) を添加した。反応混合物を 85 °C に 3 時間加熱した。この時、LC - MS は出発物質が消費されていることを示した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物を次いで、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物を、0 - 100 hex / EtOAc で溶出す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で、所望の生成物 ( 0.410 g、31% ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.72 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, 3H).

30

【 0 4 9 7 】

工程 2 : 4 - エチル - 6 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 H - クロメン - 2 - オン

40



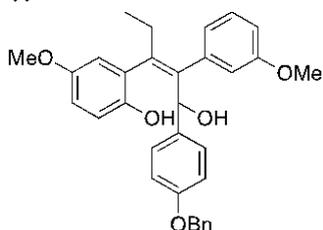
250 mL の R B F に、4 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) クロメン - 2 - オン ( 0.410 g、1.38 mmol )、炭酸カリウム ( 0.32 g、2 当量、2.77 mmol )、アセトニトリル ( 9 mL ) 及び次いでヨードメタン ( 0.21 g、1.52 mmol ) を添加した。反応混合物を次いで、65 °C に終夜加熱し、次いで、セライトに通して濾過し、濃縮した。粗油状物を、0 - 100% の Hex / EtO

50

A cで溶出す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で、所望の生成物 (0.37 g、86%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 3H).

【0498】

工程3: (R, Z) - 2 - (1 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル)ペンタ - 2 - エン - 3 - イル) - 4 - メトキシフェノール



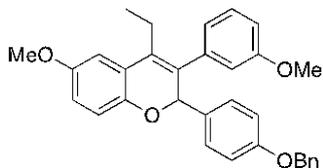
250 mLのオープン乾燥丸底フラスコ(RBF)に、4 - エチル - 6 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル)クロメン - 2 - オン(0.370 g、1.19 mmol)及びトルエン(8.0 mL)を添加した。反応混合物を - 78 に冷却した。反応混合物に、DIBAL-H(1.1 mL、1.31 mmol)を滴下し、反応物を - 78 でさらに2時間攪拌させておいた。ロッシェル塩の飽和水溶液を使用して、反応物をクエンチした。混合物を次いで、EtOAc(3 x 200 mL)で抽出し、有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質(0.373 g、100%)をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0499】

250 mLの炎乾燥フラスコに、4 - ベンジルオキシプロモベンゼン(1.57 g、5.97 mmol)及びTHF(21 mL)を添加した。反応混合物を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム(2.4 mL、5.97 mmol)を滴下した。反応物を - 78 で30分間攪拌し、次いで、4 - エチル - 6 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 2 - オール(0.373 g、1.19 mmol)を最少量のTHF中に添加した。反応物を - 78 で1時間攪拌し、次いで、室温に終夜昇温した。反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、次いで、EtOAc(3 x 200 mL)で抽出した。有機物を次いで、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカの短いカラムに通して精製することで、所望の生成物(0.310 g、52.3%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47 - 7.22 (m, 5H), 7.14 - 6.64 (m, 9H), 6.59 - 6.23 (m, 2H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 5.02 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 3.60 (d, J = 18.9 Hz, 3H), 2.15 - 1.82 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0500】

工程4: 2 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 4 - エチル - 6 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 H - クロメン



2 - [(Z) - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル)プロパ - 1 - エニル] - 4 - メトキシ - フェノール(0.310 g、0.624 mmol)を250 mLのRBFに入れ、トルエンを添加した。この混合物に、ジオキサン(0.624 mL、2.50 mmol)中4 MのHClを添加し、次いで、反応物を室温で3時間攪拌し、濃縮し、次いで、0 - 100%のHex/EtOAcで溶出す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で、所望の生成物(0.270 g、90.4%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H NMR (400 M

10

20

30

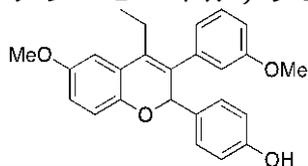
40

50

Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.43 - 6.61 (m, 16H), 5.82 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.50 (q, 2H, DMSOにより不明確), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0501】

工程5：4-(4-エチル-6-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-クロメン-2-イル)フェノール



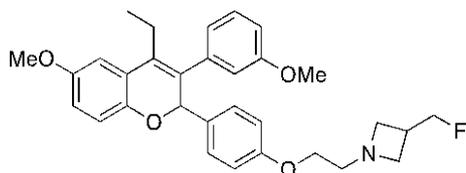
10

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-エチル-6-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-クロメン(0.27g、0.56mmol)を、100mLのRBFに添加した。次いで、パラジウム炭素(54mg)及びギ酸アンモニウム(0.18g、2.8mmol)を添加した。反応物を窒素雰囲気下に置き、エタノール(3mL)及びEtOAc(3mL)を添加した。反応物を3時間加熱還流させ、次いで冷却し、セライトに通して濾過し、濃縮した。粗物質を0-100hex/EtOAcで溶出す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で、所望の生成物(0.134g、61%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.44 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 2H), 6.77 - 6.56 (m, 6H), 5.74 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (q, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0502】

工程6：1-(2-(4-(4-エチル-6-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)エチル)-3-(フルオロメチル)アゼチジン



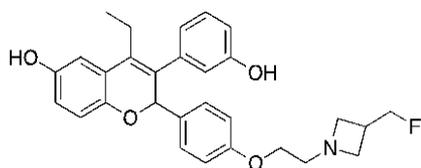
30

4-[4-エチル-6-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-クロメン-2-イル]フェノール(0.134g、0.345mmol)を、100mLのRBFに添加した。次いで、2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エタノール(0.055g、0.414mmol)、トリフェニルホスフィン(0.109g、0.414mmol)及びTHF(2.3mL)を添加した。混合物を0に冷却し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.082mL、0.414mmol)を滴下した。反応物を次いで、室温に昇温させておき、飽和塩化アンモニウム水溶液の添加でクエンチした。混合物をEtOAc(3x200mL)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗物質を0-100%のHex/EtOAcで溶出す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で、所望の生成物(92mg、53%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.31 - 7.14 (m, 3H), 7.00 - 6.54 (m, 8H), 5.81 (s, 1H), 4.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.66 (m, 3H), 2.49 (q, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: 504.6 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0503】

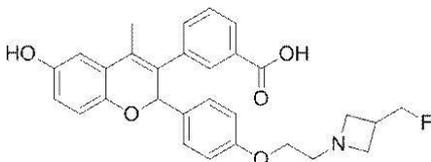
工程7：4-エチル-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-6-オール



標題化合物を、実施例 1 (工程 2) に記載されている手順に従って調製することで、所望の生成物が得られた。

【0504】

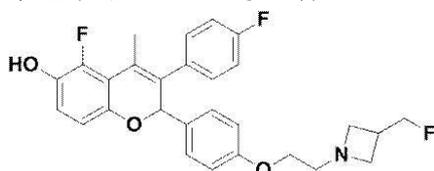
実施例 24 : 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) 安息香酸



エタノール / 水 ( 2 mL、1 : 1 ) 中の 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ベンゾニトリル ( 0 . 05 g、0 . 09 mmol ) 及び水酸化ナトリウム ( 0 . 05 g、2 . 50 mmol ) の混合物を、140 で 20 分間マイクロ波反応器内で加熱した。反応混合物を冷却し、1 N の HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。逆相 HPLC による精製で、所望の生成物 ( 5 mg ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.97 ( s, 1H ), 7.85 - 7.74 ( m, 2H ), 7.56 - 7.38 ( m, 2H ), 7.26 - 7.16 ( m, 2H ), 6.82 - 6.68 ( m, 3H ), 6.50 ( d, J = 2.1 Hz, 2H ), 5.93 ( d, J = 1.3 Hz, 1H ), 4.47 ( dd, J = 47.6, 6.3 Hz, 2H ), 3.82 ( t, J = 5.6 Hz, 2H ), 3.27 - 3.15 ( m, 2H ), 3.03 - 2.90 ( m, 2H ), 2.75 - 2.59 ( m, 3H ), 2.02 ( d, J = 1.1 Hz, 3H ). LCM S: 490.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0505】

実施例 25 : 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( フルオロメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



工程 1 : 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシ - 安息香酸



乾燥 THF ( 100 mL ) 中の 2 - フルオロ - 1 , 4 - ジメトキシベンゼン ( 2 . 56 g、0 . 016 mol ) の溶液に、- 78 で、n - BuLi ( 2 . 5 M、7 mL、0 . 017 mol ) を滴下により N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。反応物を - 78 で 1 時間攪拌し、次いで、THF ( 50 mL ) 中のクロロギ酸エチル ( 1 . 8 g、0 . 017 mol ) を - 78 で滴下した。反応混合物を - 78 でさらに 1 時間攪拌した。反応物をゆっくり室温に昇温し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 100 mL ) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル ( 100 mL x 3 ) で抽出した。混合有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮することで、粗物質が得られ、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル

酢酸エチル、1 : 10 から 1 : 5 ) によって精製することで、純粋なメチル 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾエート ( 2 . 2 8 g、6 5 % の収率 ) が得られた。

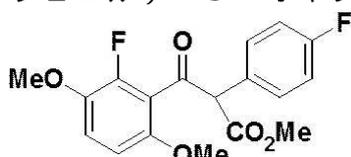
【 0 5 0 6 】

MeOH ( 1 5 m L ) 中のメチル 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾエート ( 2 . 2 8 g、0 . 0 1 m o l ) の溶液に、LiOH-水和物 ( 0 . 6 3 g、0 . 0 1 5 m o l ) を添加した。反応物を 7 0 に 4 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。得られた残留物を H<sub>2</sub>O ( 2 0 m L ) 中に溶解させ、溶液の pH を 2 - 3 に、2 M の HCl 水溶液で調整した。水溶液を DCM ( 3 0 m L × 2 ) で抽出した。混合有機相を乾燥させ、エバポレートすることで、標題化合物 ( 1 . 9 g、9 5 % ) が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 13.4 ( s, 1H ), 7.20 ~ 7.13 ( dd, J = 9.3 Hz, 1H ), 3.85 ~ 6.81 ( dd, J = 9.3 Hz, 1H ), 3.79 ( s, 3H ), 3.75 ( s, 3H ).

10

【 0 5 0 7 】

工程 2 : 3 - ( 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル



DCM ( 2 0 m L ) 中の 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシ - 安息香酸 ( 2 . 1 g、9 . 5 m m o l ) の溶液に、SOCl<sub>2</sub> ( 1 0 m L ) 及び数滴の DMF を 0 で添加した。混合物反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮することで、粗塩化 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシベンゾイルが得られた。THF ( 2 0 m L ) 中のメチル 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) アセテート ( 1 . 6 8 g、1 0 m m o l ) の溶液に、LiHMDS ( 9 . 5 m L ) の 1 M 溶液を - 7 8 で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて滴下した。混合物反応物を 1 5 分間撹拌した後、上記で調製された酸塩化物を THF ( 2 0 m L ) 中に溶解させ、- 7 8 で滴下した。反応混合物を - 7 8 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温にゆっくり昇温し、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 3 0 m L ) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。混合有機相を乾燥させ、濃縮することで粗生成物が得られ、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 5 ) によって精製することで、標題化合物 ( 2 . 7 g、8 1 % ) が得られた。

20

30

【 0 5 0 8 】

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



EtOH ( 2 4 m l ) 及び濃塩酸 ( 6 m L ) 中の 3 - ( 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル ( 2 . 7 g、7 . 7 m m o l ) の混合物を 1 0 0 で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を DCM ( 3 0 m L ) 中に溶解させ、水 ( 2 0 m L × 2 ) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮することで粗生成物が得られ、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 10 から 1 : 5 ) によって精製することで、標題化合物 ( 1 . 3 g、5 8 % ) が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.24 ~ 7.09 ( m, 5H ), 6.88 ~ 6.84 ( dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H ), 4.11 ( s, 2H ), 3.79 ( s, 3H ), 3.78 ( s, 3H ).

40

【 0 5 0 9 】

工程 4 : 1 - ( 2 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロキシ - フェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロ

50

- フェニル) - エタノン



無水DCM (100 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 3 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エタノン (6 . 2 g、21 mmol) の溶液に、DCM (80 mL) 中の  $\text{BBr}_3$  (10 mL) の溶液を -78 で  $\text{N}_2$  雰囲気下にて滴下した。反応混合物を 0 に昇温し、この温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を -78 に再び冷却した後、 $\text{MeOH}$  (50 mL) を滴下することで、反応物をクエンチした。反応混合物を室温に昇温し、水 (250 mL) で希釈し、DCM (150 mL  $\times$  3) で抽出した。混合有機相を濃縮することで、粗生成物 (5 . 5 g、100%) が黄色の固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.4 (br. s, 1H), 9.75 (br. s, 1H), 7.27 ~ 7.22 (m, 2H), 7.17 ~ 7.10 (m, 2H), 6.99 ~ 6.92 (dd,  $J = 9.0, 8.7$  Hz, 1H), 6.60 ~ 6.56 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H).

10

【0510】

工程 5 : 1 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタノン



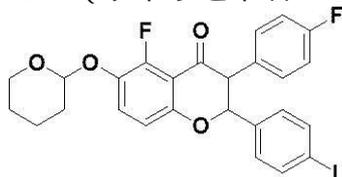
20

DCM (250 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 3 , 6 - ジヒドロキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エタノン (5 . 5 g、21 mmol) の溶液に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (5 . 1 g、62 mmol)、続いて PPTS (1 . 8 g、7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 100 から 1 : 20) によって精製することで、標題化合物 (6 g、82%) が黄色の固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.0 (s, 1H), 7.40 ~ 7.34 (m, 1H), 7.18 ~ 7.23 (m, 2H), 7.06 ~ 7.01 (m, 2H), 6.73 ~ 6.69 (dd,  $J = 9.3, 2.8$  Hz, 1H), 5.27 ~ 6.25 (m, 1H), 4.31 ~ 4.30 (s, 2H), 4.02 ~ 3.95 (m, 1H), 3.63 ~ 3.58 (m, 1H), 1.82 ~ 1.54 (m, 6H).

30

【0511】

工程 6 : 5 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ)クロマン - 4 - オン



40

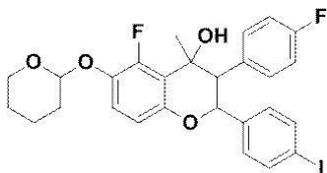
$n$  - ブタノール (25 mL) 中の 1 - [2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エタノン (6 g、17 . 3 mmol)、4 - ヨード - ベンズアルデヒド (4 . 2 g、18 . 1 mmol)、DBU (0 . 92 g、6 mmol) 及びピペリジン (0 . 51 g、6 mmol) の混合物を、120 に 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を濾過することで、粗生成物が黄色の固体として得られた。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 20 から 1 : 5) によってさらに精製することで、標題化合物 (1 . 7 g、17 . 5%) が黄色の固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.65 ~ 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.58 ~ 7.52 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.17 ~ 7.11 (m, 4H), 7.05 ~ 6.99 (dd,  $J = 9.0, 8.7$  Hz, 1H)

50

z, 2H), 6.92~6.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.96~5.90 (dd, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 5.43~5.42 (m, 1H), 4.74~4.58 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 1H), 3.85~3.75 (m, 1H), 3.56~3.53 (m, 1H), 1.85~1.78 (m, 3H), 1.65~1.53 (m, 3H). LCMS: 563.1 [M+]<sup>+</sup>.

【0512】

工程7: 5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)クロマン-4-オール



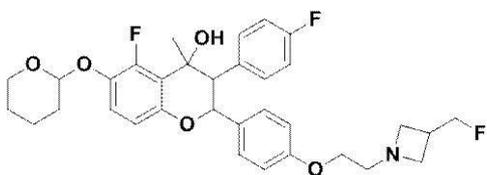
10

THF (4.3 mL) 中の 5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-クロマン-4-オン (400 mg、0.711 mmol) の溶液に、-20 で、塩化メチルマグネシウム (0.71 mL、THF 中 3.0 M) を滴下により添加した。混合物を室温に 4 時間以内に昇温した。反応混合物を次いで氷浴中にて冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水を添加した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物 (37.4 mg) が得られた。

20

【0513】

工程8: 5-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)クロマン-4-オール



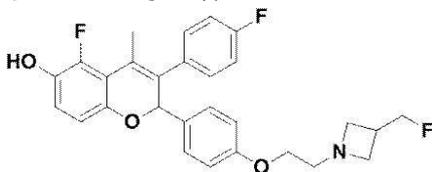
30

ブチロニトリル (1.04 mL) 中の 5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-クロマン-4-オール (100 mg、0.173 mmol)、中間体4 (46.0 mg、0.346 mmol)、ヨウ化第一銅 (13.2 mg、0.0692 mmol) 及び炭酸カリウム (71.7 mg、0.519 mmol) の混合物を、窒素下にて 115 で 24 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を濃縮した。残留物を DCM 中に溶解させ、濾過し、濃縮することで粗生成物が得られ、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0514】

工程9: 5-フルオロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-クロマン-4-オール

40



粗 5-フルオロ-2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-クロマン-4-オール (67.1 mg)、水 (1.0 mL) 及び酢酸 (4.0 mL) の混合物を、90 で 18 時間加熱した。反応混合物を濃縮した。

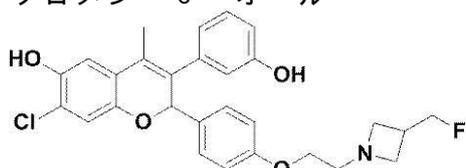
50

残留物に、希釈された重炭酸水素ナトリウム溶液及びDCMを添加した。飽和炭酸ナトリウム溶液をpH～9まで添加した。有機層を分離した。水溶液をDCMで2回抽出した。混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相HPLCによって精製することで、所望の生成物(10.5mg)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 3H). LCMS: 482.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0515】

10

実施例26: 7-クロロ-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



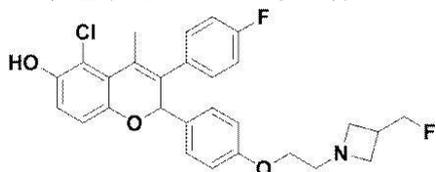
アセトニトリル(1.4mL)及びメタノール(0.1mL)中の2-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール塩酸塩(46.5mg、0.0934mmol)の溶液に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアピシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)(41.8mg)を添加した。混合物を室温で20時間攪拌した。希釈重炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、次いで、DCMで2回抽出した。混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗残留物を逆相HPLCによって精製することで、所望の生成物(3.5mg)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.72 - 6.59 (m, 4H), 5.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 5H), 2.02 (s). LCMS: 496.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

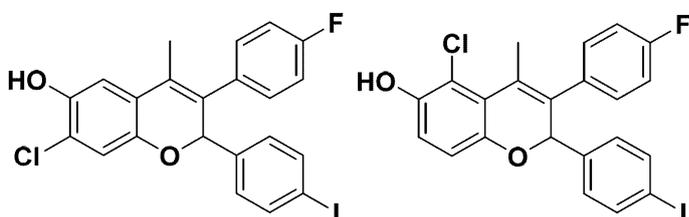
【0516】

実施例27: 5-クロロ-2-{4-[2-(3-フルオロメチル-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-3-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



40

工程1: 5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール及び7-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール



50

塩化スルフリル (217  $\mu$ L、2.68 mmol) を10分かけて、トルエン (36 mL) 中の3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール (1.16 g、2.53 mmol) (CAS番号: 1443984-69-7、国際公開第2013090836号) 及びピペリジン (25  $\mu$ L、0.25 mmol) の溶液に、75 でアルゴン下にて滴下した。得られた混合物を75 で72時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。固体を濾過によって除去した。濾液をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水性相をEtOAcでさらに抽出し、混合有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、シクロヘキサン中0% - 20%のEtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。第1の溶出画分を濃縮することで、5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オールが黄色の油 (230 mg、18%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.55-7.51 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.28 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

10

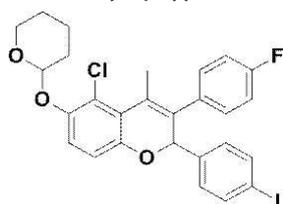
【0517】

カラムクロマトグラフィーからの第2の溶出ピークは、7-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オールとして、さらに黄色の油 (149 mg、12%) として同定された。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59-7.55 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.04 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

20

【0518】

工程2: 5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン



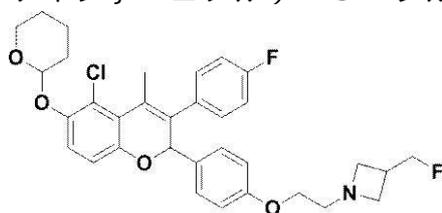
30

標題化合物を、5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール (0.1当量のPPTSを使用する) から、実施例1 (工程3) のために概説されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.57-7.52 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 5H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 3H), 2.12-1.83 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H).

【0519】

工程3: 1-(2-{4-[5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン-2-イル]}-フェノキシ)-エチル)-3-フルオロメチル-アゼチジン

40



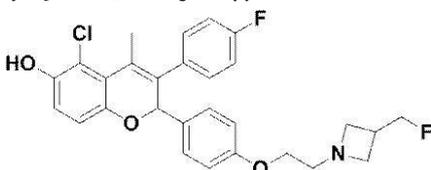
標題化合物を、5-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン及び中間体4 (2.0当量) から、実施例1 (工程7) のために概説されている手順に従って、反応を150 で18時間実施して調製した。粗生成物を、0-3%のMeOH

50

/ D C Mで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これで、標題化合物が黄色の泡として得られた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 5.9, 8.8 Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.85 (dt, J = 1.1, 5.7 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.30 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.10-1.70 (m, 9H). LCMS 582.3/584.3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 5 2 0 】

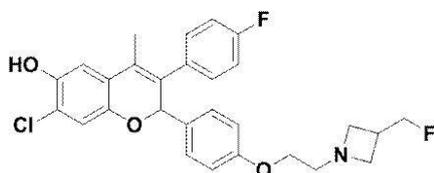
工程 4 : 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



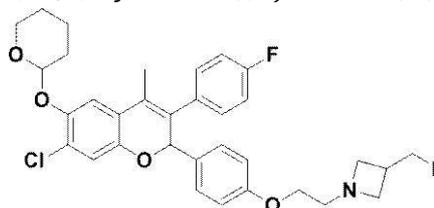
標題化合物を、1 - ( 2 - { 4 - [ 5 - クロロ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - 3 - フルオロメチル - アゼチジンから、実施例 1 ( 工程 8 ) のために概説されている手順に従って、及び反応を 40 で 1 . 5 時間実施して調製した。C 1 8 カートリッジ ( アセトニトリル、水、ギ酸 ) を使用して、粗生成物を精製することで、標題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.1, 8.7 Hz, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS: 498.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 5 2 1 】

実施例 2 8 : 7 - クロロ - 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



工程 1 : 1 - ( 2 - { 4 - [ 7 - クロロ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - 3 - フルオロメチル - アゼチジン



標題化合物を、7 - クロロ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - ( 4 - ヨード - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン及び中間体 4 ( 2 . 0 当量 ) から、実施例 1 ( 工程 7 ) のために概説されている手順に従って調製した。粗生成物を、0 - 3 % の M e O H / D C M で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これで、標題化合物が黄色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR

10

20

30

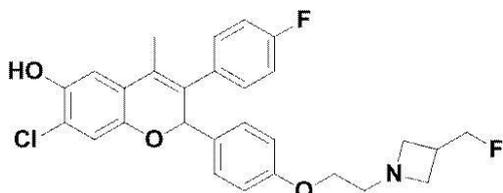
40

50

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.21-7.14 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.35 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.13-1.54 (m, 9H). LCMS: 582.3/584.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 5 2 2 】

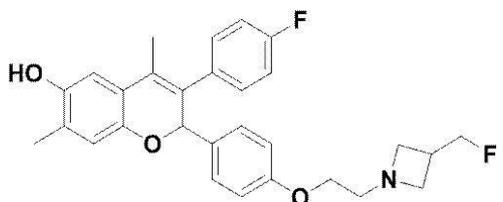
工程 2 : 7 - クロロ - 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



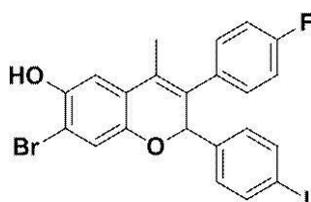
標題化合物を、1 - ( 2 - { 4 - [ 7 - クロロ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - 3 - フルオロメチル - アゼチジンから、実施例 1 ( 工程 8 ) のために概説されている手順に従って、及び反応を 40 で 1 . 5 時間実施して調製した。C 1 8 カートリッジ ( アセトニトリル、水、ギ酸 ) を使用して、粗生成物を精製することで、標題化合物が白色の固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.74-6.70 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.92 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.02 (s, 3H). LCMS: 498.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 5 2 3 】

実施例 2 9 : 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 , 7 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



工程 1 : 7 - ブロモ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - ( 4 - ヨード - フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

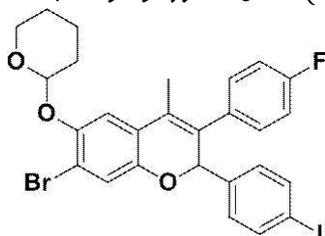


N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中の N - プロモコハク酸イミド ( 1 . 6 3 g 、 9 . 1 6 mmol ) の溶液を、10分かけてアルゴン下で、N, N - ジメチルホルムアミド ( 8 5 mL ) 中の 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - ( 4 - ヨード - フェニル ) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール ( 3 . 5 g 、 7 . 6 3 mmol ) の溶液に滴下した。得られた混合物を室温で72時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性相をさらに酢酸エチルで抽出し、混合有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、シクロヘキサン中 0 - 2 0 % の EtOAc で溶出す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で、標題化合物が黄色の油 (750 mg、18%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59-7.55 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.04 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

【0524】

工程2: 7-プロモ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン

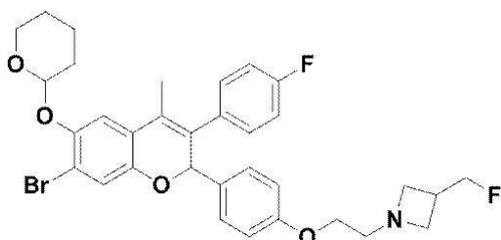


10

標題化合物を、7-プロモ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール(0.1当量のPPTを使用する)から、実施例1(工程3)のために概説されている手順に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.76-1.61 (m, 3H).

【0525】

工程3: 1-(2-{4-[7-プロモ-3-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン-2-イル]-フェノキシ}-エチル)-3-フルオロメチル-アゼチジン



30

標題化合物を、7-プロモ-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-4-メチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン及び中間体4から、実施例1(工程7)におけるものと同様の手順に従って調製した。粗生成物を、0-3%のMeOH/DCMから溶出す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で、標題化合物が黄色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.14 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.77-6.72 (m, 2H), 5.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.14-1.83 (m, 6H), 1.75-1.63 (m, 3H). LCMS: 626.3/628.3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0526】

工程4: 3-フルオロメチル-1-(2-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-4,7-ジメチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-2H-クロメン-2-イル]-フェノキシ}-エチル)-アゼチジン



50

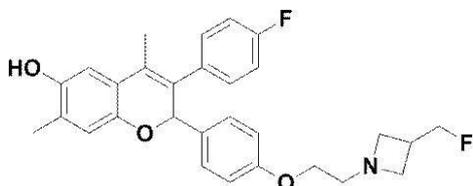
1 - ( 2 - { 4 - [ 7 - ブロモ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - 3 - フルオロメチル - アゼチジン ( 26 mg、0.04 mmol )、トリメチルボロキシン ( 7  $\mu$ L、0.05 mmol )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 4.8 mg、0.004 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 27 mg、0.08 mmol ) の混合物を、真空 / アルゴンサイクル ( 3  $\times$  ) で脱ガスした。アルゴン泡立てで前に脱ガスされた 1, 4 - ジオキサン ( 400  $\mu$ L ) を反応物に添加し、混合物を 110 で 2.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させておき、固体をセライトに通す濾過によって除去し、セライトを酢酸エチル ( 20 mL ) で洗浄した。混合濾液を水 ( 3  $\times$  5 mL ) で洗浄し、乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 0% - 5% の MeOH で溶出す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で、標題化合物 ( 20 mg、69% ) が黄色い油として得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ): 7.22-7.18 ( m, 2H ), 7.12-7.06 ( m, 2H ), 7.04-6.90 ( m, 3H ), 6.77-6.70 ( m, 2H ), 6.54 ( s, 1H ), 5.79-5.75 ( m, 1H ), 5.32-5.28 ( m, 1H ), 4.57 ( d, J = 5.7 Hz, 1H ), 4.41 ( d, J = 5.7 Hz, 1H ), 3.99-3.85 ( m, 3H ), 3.67-3.58 ( m, 1H ), 3.49-3.41 ( m, 2H ), 3.11 ( t, J = 6.9 Hz, 2H ), 2.81-2.75 ( m, 3H ), 2.16 ( s, 2H ), 2.06-1.99 ( m, 4H ), 1.88-1.85 ( m, 2H ), 1.71-1.63 ( m, 4H ). LCMS: 562.3 [M+H] $^+$ .

10

【 0 5 2 7 】

工程 5 : 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4, 7 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

20



標題化合物を、3 - フルオロメチル - 1 - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4, 7 - ジメチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - アゼチジンから、反応物を 40 で 1.5 時間加熱する実施例 1 ( 工程 8 ) のために概説されている手順に従って調製した。粗生成物を、DCM 中 0 - 5% の MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、次いで、逆相分取 HPLC ( アセトニトリル、水、ギ酸 ) によって精製することで、標題化合物が白色の固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ): 7.19 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.12-7.06 ( m, 2H ), 6.96 ( dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H ), 6.74-6.67 ( m, 3H ), 6.49 ( s, 1H ), 5.74 ( s, 1H ), 4.51 ( d, J = 4.4 Hz, 1H ), 4.40 ( d, J = 4.5 Hz, 1H ), 3.99 ( t, J = 5.3 Hz, 2H ), 3.85 ( t, J = 8.5 Hz, 2H ), 3.49 ( t, J = 8.3 Hz, 2H ), 3.08-2.95 ( m, 3H ), 2.12 ( s, 3H ), 2.01 ( s, 3H ). LCMS: 478.2 [M+H] $^+$ .

30

【 0 5 2 8 】

実施例 30 : 2 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロメチル - アゼチジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - カルボニトリル

40



1 - ( 2 - { 4 - [ 7 - ブロモ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 2 - イル ] - フェノキシ } - エチル ) - 3 - フルオロメチル - アゼチジン ( 56 mg、0.09 mmol )、シア

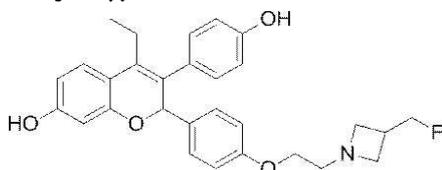
50

ン化亜鉛 (21 mg、0.17 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg、0.009 mmol) の混合物を、真空/アルゴンサイクル(3x)で脱ガスした。アルゴン泡立てで前に脱ガスされたN,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)を反応物に添加し、混合物を120℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させておき、固体をセライトに通す濾過によって除去し、セライトを酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(3x 5 mL)、水(5 mL)及びブライン(5 mL)で連続して洗浄した。濾液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中の0% - 5%のMeOHで及び次いでC18カートリッジ(アセトニトリル、水、ギ酸)で溶出す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で、標題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.16-7.06 (m, 4H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.75 (ddd, J = 7.8, 7.8, 7.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LCMS: 489.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

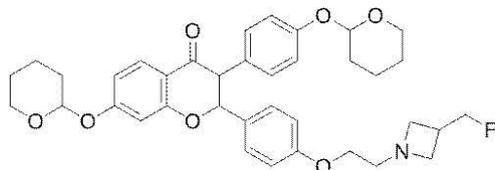
【0529】

実施例31: 4-エチル-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-7-オール



20

工程1: 2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル)クロマン-4-オン



30

2-MeTHF (20 mL) 中の 2-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)クロマン-4-オン (1.0 g、1.9 mmol) 及び中間体4 (0.31 g、2.3 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (0.76 g、2.9 mmol)、続いてアゾジカルボン酸ジエチル (0.51 g、2.9 mmol) を添加し、混合物を終夜室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (5%のMeOH/DCM) によって精製することで、所望の生成物 (0.85 g、70%) を得た。LCMS: 632.5 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0530】

工程2: 4-エチル-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン-7-オール



2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)

50

ル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オン (0.50 g、0.79 mmol) の氷冷溶液に、臭化エチルマグネシウム (2.6 mL、3 M 溶液) を添加し、混合物を室温に昇温させておき、終夜撹拌した。反応混合物を冷飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。

#### 【0531】

残留物を90%のAcOH - 水 (10 mL) 中に懸濁させ、85 °C で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで濃縮した。残留物を飽和重炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。逆相HPLCによる精製で、所望の生成物 (3.8 mg) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.41 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 47.6, 6.3 Hz, 3H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS: 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【0532】

実施例32: 乳癌細胞ER 高含有量蛍光画像化アッセイ (F10)

1日目に、1ウェル当たり10,000細胞の密度で384ウェルのポリ - リジンコーディング組織培養プレート (Greiner 番号T - 3101 - 4) において、10%のFBS (木炭ストリップ)、L - グルタミンを含有する50 uL / ウェルのRPMI (フェノールレッド不含) 中に、MCF7乳癌細胞を播種した。2日目に、化合物を2つの化合物供給源濃度: 100 uM及び1 uM (最終的に、2つの重複する滴定曲線を与えるため) で、Labcyte低死容積プレートにおいて、10 uL / ウェルで、及び10 uLのDMSOをバックフィルのための指定ウェルにおいて、及び5 uMのフルベストラント (コントロール化合物) を指定ウェルにおいて調製する。Labcyte Echoアコースティックディスペンサーを使用して、化合物及びコントロールを分注することで、前定義されている段階希釈 (1.8 x、10ポイント、デュプリケートにて) を有する化合物、及び適切なバックフィル、及びコントロール化合物 (移動された最終合計体積は417.5 nLであり、化合物分注体積は、2.5 nLから417.5 nLを範囲とする; 0.84%のDMSO (v/v) 最終) を分注し、最終的に、0.05 nMから835 nMの濃度範囲を生成した。細胞プレートを37 °C で4時間インキュベートした。Biotek EL406プレート洗浄器及びディスペンサーを使用して以下の通りに、固定及び透過処理を実施した。16%のパラホルムアルデヒド (Electron Microscopy Sciences 番号15710 - S) 15 uLの添加によって、各ウェル中50 uLの細胞培養培地に直接的に、Biotek EL406上のぜん動ポンプ5 uLカセットを使用して細胞を固定した (ホルムアルデヒドの最終濃度は3.7% w/vであった)。試料を30分インキュベートした。ウェル含有物を吸引し、0.5% w/vのウシ血清アルブミン、0.5% v/vのTriton X - 100 (抗体希釈バッファー) を含有するリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 50 uL / ウェルを、各ウェルに添加した。試料を30分間インキュベートした。ウェル含有物を吸引し、100 uL / ウェルのPBSで3回洗浄した。Biotek EL406プレート洗浄器及びディスペンサーを使用して以下の通りに、エストロゲン受容体アルファ (ESR1) の免疫蛍光染色を実施した。ウェル上清をウェルから吸引し、抗体希釈バッファー中の1:1000に希釈された抗ESR1 mAb (F10) (Santa Cruz sc - 8002) 25 uL / ウェルを分注した。試料を2時間室温でインキュベートした。試料を100 uL / ウェルのPBSで4回洗浄した。1:1000に希釈された二次抗体溶液 (Alexa fluor 488 コンジュゲート抗マウスIgG (Life Technologies 番号A21202) 25 uL / ウェル及び抗体希釈バッファー中に希釈されたHoechst 3334

20

30

40

50

2 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を各ウェル中に分注した。試料を2時間室温でインキュベートした。Biotek EL406を使用して、試料を100  $\mu\text{l}$ /ウェルのPBSで3回洗浄した。Cellomics VTI Arrayscan V (Thermo) を使用して、ESR1の定量的蛍光イメージングを実施した。両チャンネルについて25% 標的飽和に設定された「ピーク標的百分位」を設定する自動露出(DMSOコントロールウェルに基づく)を使用する生物学的応用「コンパートメント分析」を使用するCellomics Arrayscanを使用して、試料の蛍光画像(チャンネル1: XF53 Hoechst (DNA染色); チャンネル2: XF53 FITC (ESR1染色)) を獲得した。チャンネル1 (DNA染色) を使用して、核領域(Circ) を定義した。核領域内のAlexafluor 488 蛍光強度(ESR1) である「Mean\_CircAvgIntCh2」の測定値を細胞ごとのベースで測定し、全ての測定細胞にわたり平均した。Genedata Screener Softwareを使用し、DMSO及び5 nMのフルベストラント処置試料が使用されて、データ分析を実施して、ESR1中の0%及び100%変化を定義した。「ロバストフィット」方法を使用して、曲線の変曲点(EC50) 及び最大効果のプラトー(Sinf) を定義した。

10

**【0533】**

本明細書に開示されている代表的化合物1 - 48についての例示的生物学データは、表2aに示されている：

表2a

実施例	ER-アルファ MCF7 HCS EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ER-アルファ MCF7 HCS S <sub>inf</sub> (%)
1	0.0053	-91
2	0.0058	-95
3	0.00026	-94
4	0.00052	-98
5	0.00099	-98
6	0.0009	-96
7	0.00059	-99
8	0.0087	-90
9	0.0023	-99
10	0.028	-94
11	0.039	-93
12	0.0052	-93
13	0.015	-68
14	0.0098	-97
15	0.01	-99
16	0.0015	-99
17	0.00032	-101
18	0.00068	-99
19	0.21	-50
20	0.0013	-103
21	0.0019	-91
22	0.0012	-93
23	0.00054	-91
24	NT	NT

10

20

30

40

25	0.00036	-96
26	0.0042	-93
27	0.0008	-93
28	0.0015	-96
29	0.0013	-90
30	0.063	-92
31	0.0042	
32	0.0007	-99
33	0.0014	-96
34	0.1	-88
35	0.00055	-97
36	0.063	-95
37	0.00057	-98
38	NT	NT
39	NT	NT
40	0.063	-98
41	0.00044	-100
42	0.05	-94
43	0.00008	-94
44	0.000064	-100
45	0.21	-90
46	0.000041	-98
47	NT	NT
48	NT	NT

NT=試験なし

10

20

30

40

50

【 0 5 3 4 】

実施例 3 3 : I s h i k a w a 子宮細胞アルカリホスファターゼアッセイ

5 % の木炭デキストラン処理 F B S 及び 2 0 m M の H E P E S を含有する D M E M : H a m の F - 1 2 の 5 0 : 5 0 フェノールレッド不含基礎培地からなるエストロゲン不含基

礎培地 (EFBM) 中で 24 時間、T225 におけるサブコンフルエントな Ishikawa 細胞をインキュベートする。細胞を翌日に EFBM 中にて透明な 384 ウェルプレートにおいて、1 mL 当たり  $2.5 \times 10^5$  細胞、1 ウェル当たり  $16 \mu\text{L}$  (1 ウェル当たり 4000 細胞) の濃度で平板培養する。各化合物の 12 ポイント半対数希釈を DMSO 中で実施し、引き続いて EFBM 中で希釈する。細胞を平板培養した後直ちに、EFBM 中に等体積の化合物を添加し、細胞を 3 日間インキュベートする。細胞を 5% のホルマリンドで固定し、PBS で濯ぐ。アルカリホスファターゼ基質 4-ニトロフェニルホスフェート二ナトリウム塩 6 水和物を、2 mM の  $\text{MgCl}_2$ 、1 M のジエタノールアミンを含有する溶液に添加し ( $1 \text{ mg/mL}$  の最終濃度)、pH 9.0 に調整する。基質溶液を細胞培養物に添加し (1 ウェル当たり  $16 \mu\text{L}$ )、1 - 30 nM の濃度範囲の 17-エストラジオールで処理された細胞の 405 nm 波長での光学濃度が 1.0 - 1.2 吸光度単位に達した時に、OD 405 をマルチウォールプレート分光光度計にて測定した。DMSO 単独で処理された細胞は、バックグラウンドコントロールとして働く。バックグラウンド減算試料におけるパーセント活性を以下の通りに測定する： $\% \text{活性} = 17\text{-エストラジオール処理細胞の OD 405 試料} / \text{OD 405 最大} \times 100$ 。

10

## 【0535】

## 実施例 34： 卵巣癌細胞生存能力アッセイ

10% の FBS 及び 20 mM の HEPES を含有する RPMI に、BG-1 細胞を希釈する。細胞懸濁液 16 マイクロリットルを 384 ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を終夜インキュベートする。翌日、各化合物の 11 ポイント段階半対数希釈を細胞に  $16 \mu\text{L}$  中にて 0.3 - 0.000003  $\mu\text{M}$  を範囲とする最終濃度で添加する。5 日から 7 日の化合物曝露後、CellTiter-Glo (Promega, Madison WI)  $16 \mu\text{L}$  を細胞に添加し、各ウェルの相対発光ユニット (RLU) を決定する。細胞不含培地  $32 \mu\text{L}$  に添加された CellTiter-Glo を使用して、バックグラウンド値を得る。各試料のパーセント生存能力を以下の通りに決定する： $(\text{RLU 試料} - \text{RLU バックグラウンド}) / \text{RLU 未処理細胞} - \text{RLU バックグラウンド}) \times 100 = \% \text{生存能力}$ 。

20

## 【0536】

A1847、SKOV3、SW626、A2780 を含めて、追加の ER+ 卵巣癌細胞株における生存能力効果は、実施例 38 と同様のアッセイにおいてプロファイリングすることができる。

30

## 【0537】

## 実施例 35： 細胞ウエスタンアッセイにおける卵巣癌細胞 ER-

10% の木炭ストリップ FBS 及び 20 mM の HEPES を含有する RPMI 中で、BG-1 細胞を希釈する。細胞懸濁液 16 マイクロリットルをポリ-D-リジン 384 ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を終夜インキュベートする。翌日、各化合物の 11 ポイント段階半対数希釈を細胞に  $16 \mu\text{L}$  中にて 0.3 - 0.000003  $\mu\text{M}$  を範囲とする最終濃度で添加する。化合物添加後 4 時間又は 24 時間で、細胞を 20 分間固定する (PBS 中 10% のホルマリン)。固定に続いて、細胞を PBS、0.1% Triton 中に浸透させ、LICOR ブロッキングバッファー ( $50 \mu\text{l}$  / ウェル、90') でブロックする。LICOR ブロッキングバッファー / 0.1% のツイーン 20 中に 1:1000 で希釈された SP1 ウサギモノクローナル Ab (Thermo Scientific) を用いて、ウェルを次いで終夜 4 時間でインキュベートする。ツイーンを有するが抗体不含ブロッキングバッファーで処理されたウェルをバックグラウンドコントロールとして使用する。全てのウェルを 0.1% のツイーン 20 / PBS で洗浄し、次いで、0.1% のツイーン 20 及び 0.01% の SDS を含有する LICOR ブロッキングバッファー中に希釈されたヤギ抗マウス IRDye (商標) 800CW (LICOR Inc.; 1:10000) 及び DRAQ5 DNA 染料 (2 mM のストックについては 1:2000) 中で 60 分間インキュベートする。細胞を次いで 0.1% のツイーン 20 / PBS 中で洗浄する (各々  $50 \mu\text{l}$  / ウェル、5')。プレートを LICOR Odyssey 赤外イ

40

50

メーキングシステム上で走査する。800 nmチャンネル及び700 nmチャンネルにおける積分強度を測定して、それぞれER及びDNAのレベルを決定する。パーセントERレベルを以下の通りに決定する。

(積分強度800 nm試料 / 積分強度700 nm試料) / (積分強度800 nm未処理細胞 / 積分強度700 nm未処理細胞) × 100 = % ERレベル。

【0538】

A1847、SKOV3、SW626、A2780を含めて、追加のER+ 卵巣癌細胞株におけるER- の定常状態レベルに対する効果は、実施例39と同様のアッセイにおいてプロファイリングすることができる。

【0539】

本明細書に記載されている化合物を試験するために企図される他の癌細胞株としては、ER陽性子宮内膜細胞株 (Ishikawa、ECC1、HEC-1、EnCa-101) 及びER陽性子宮頸部細胞株 (Caski、HeLa、SiHa) が挙げられる。

【0540】

実施例36: PEO細胞生存能力アッセイ

PEO-1、PEO-4及びPEO-6卵巣癌細胞株を、10%のFBSを含有するRPMI中で1 mL当たり20,000細胞の濃度に調整した。細胞懸濁液(320細胞) 16マイクロリットルを384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を終夜インキュベートして、細胞が付着するのを可能にした。翌日、各化合物の10ポイント段階1:5希釈を細胞に16 µL中にて1-0.0000005 µMを範囲とする最終濃度で添加した。7日の化合物曝露後、CellTiter-Glo (Promega、Madison WI) 16 µLを細胞に添加し、各ウェルの相対発光ユニット(RLU)を決定した。細胞不含培地32 µLに添加されたCellTiter-Gloを使用して、バックグラウンド値を得た。各試料のパーセント生存能力を以下の通りに決定した。(RLU試料 - RLUバックグラウンド / RLU未処理細胞 - RLUバックグラウンド) × 100 = % 生存能力。

【0541】

実施例37: PEO ERウエスタン分析

5%のCSSを有するRPMI中にて48時間、細胞を平板培養し、次いで、化合物で4時間又は24時間処理した。Haltプロテアーゼ&ホスファターゼ使い捨て阻害剤カクテル (Thermo Scientific、Cat番号78442) を含有する修飾放射性免疫沈降バッファー (mRIPA; 10 mMのトリス、150 mMのNaCl、1% (v/v) のNP-40、0.5%のデオキシコレート、0.1%のSDS、5 mMのEDTA、pH7.4) 中に、細胞を溶解した。清澄化溶解物の総タンパク質を、Lowryアッセイ (BioRad DCタンパク質アッセイ) によって定量化した。NuPAGE (登録商標) LDS試料バッファー及び試料還元剤を溶解物に添加し、70 に10分間加熱した。総細胞タンパク質15 µgを、MOPS SDSランニングバッファー中のNuPAGE 4-12%ピストリスゲルにおいて電気泳動的に分離し、次いで、移動バッファー中のニトロセルロース膜に、XCell IIPロットモジュールを使用して移動した。膜をブロッキングバッファー (LI-COR、Lincoln、NE) 中で30分間室温でインキュベートし、その後、ERアルファ (SP-1、Thermo Fisher Scientific、Cat番号RM-9101)、ERベータ (Cell Signaling Technology、Cat番号5513) に対してウサギ抗体、又はアルファチューブリン (Sigma、Cat番号T6199) に対してマウス抗体を用いる60分のインキュベーションが続いた。IRDye (登録商標) コンジュゲート化ヤギ抗マウス又は抗ウサギIgG (LI-COR) を用いるインキュベーションに続いて、Odyssey (登録商標) 赤外イメージングシステムを使用して、タンパク質バンドを定量化した。Graphpad PRISM (登録商標) ソフトウェアを使用して、ERレベルを決定するためのデータのグラフ化を実施した。% ERレベルを以下の通りに算出した。

10

20

30

40

50

%ER = ( 試料 b k g r d の蛍光 E R バンド / 試料 b k g r d の蛍光チューブリンバンド ) /

( 未処理細胞 b k g r d の蛍光 E R バンド / 未処理細胞 b k g r d の蛍光チューブリン )  
【 0 5 4 2 】

実施例 3 8 : 乳癌モデル ; 異種移植アッセイ ( M C F - 7 )

0 . 7 2 m g の 1 7 - エストラジオールを含有する時間放出ペレットを n u / n u マウスに皮下埋め込みした。10%の F B S を含有する R P M I 中で 5 % の C O <sub>2</sub>、37 にて、M C F - 7 細胞を成長させた。細胞をスピンドウンし、50%の R P M I ( 血清不含 ) 及び 50% のマトリゲル中に 1 × 1 0 <sup>7</sup> 細胞 / m L で再懸濁した。M C F - 7 細胞を右側腹部上にペレット埋め込みの 2 - 3 日後に皮下注射した ( 1 0 0 μ L / 動物 ) 。腫瘍体積 ( 長さ × 幅<sup>2</sup> / 2 ) を隔週でモニタリングした。腫瘍が ~ 2 0 0 m m <sup>3</sup> の平均体積に達した時、動物をランダム化し、治療を開始した。動物をビヒクル又は化合物で 4 週間毎日治療した。腫瘍体積及び体重を研究全体にわたって隔週でモニタリングした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料を、それぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析のために採取した。

10

【 0 5 4 3 】

実施例 3 9 : 乳癌モデル ; 異種移植アッセイ ( M C F - 7 誘導体 )

M C F - 7 腫瘍 ( 平均腫瘍体積 2 0 0 m m <sup>3</sup> ) を保有する雌性 n u / n u マウス ( 補足の 1 7 - エストラジオールペレットを用いる ; 0 . 7 2 m g ; 6 0 日の緩徐放出 ) を、経口経管栄養によってタモキシフェン ( シトレート ) で治療した。腫瘍体積 ( 長さ × 幅<sup>2</sup> / 2 ) 及び体重を毎週 2 回モニタリングした。腫瘍体積が依然として静止している著しい抗腫瘍縮小効果に続いて、明らかな腫瘍増殖が、およそ 1 0 0 日の治療で最初に観察された。120日の治療で、タモキシフェン用量を増加させた。急速に成長する腫瘍をタモキシフェン抵抗性に見なし、新たな宿主動物中へのインビボ継代のために選択した。タモキシフェン抵抗性腫瘍からの腫瘍断片 ( ~ 1 0 0 m m <sup>3</sup> / 動物 ) を、雌性 n u / n u マウスの右側腹部に皮下埋め込みした ( 1 7 - エストラジオールペレットを用いる ( 0 . 7 2 m g ; 6 0 日の緩徐放出 ) ) 。継代された腫瘍を定常タモキシフェン選択下で維持し、腫瘍体積 ( 長さ × 幅<sup>2</sup> / 2 ) を毎週モニタリングした。腫瘍体積が ~ 1 5 0 - 2 5 0 m m <sup>3</sup> に達した時、動物を治療群 ( 平均腫瘍体積 2 0 0 m m <sup>3</sup> ) にランダム化し、タモキシフェン処置を終了した ( タモキシフェンコントロールアームを除く ) 。動物をビヒクル又は化合物で 4 週間毎日治療した。腫瘍体積及び体重を研究の持続期間に毎週 2 回モニタリングした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料を、それぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析のために採取した。

20

30

【 0 5 4 4 】

実施例 4 0 : 卵巣癌モデル ; 異種移植アッセイ ( B G - 1 )

時間放出ペレット ( 0 . 7 2 m g の 1 7 - エストラジオール / 6 0 日 ) を雌性 n u / n u マウスに皮下埋め込みする。10%の F B S、10 m M のピルビン酸ナトリウム、10 m M の非必須アミノ酸を含有する 5 0 / 5 0 の D M E M : H a m の F - 1 2 中で 5 % の C O <sub>2</sub>、37 で、B G - 1 細胞を成長させる。注射前に、細胞をトリプシン処理し、50%の D M E M : H a m の F - 1 2 ( 血清不含 ) 及び 50% のマトリゲル中に 5 × 1 0 <sup>7</sup> 細胞 / m L で懸濁させる。B G - 1 細胞をペレット埋め込みの 2 - 3 日後に右側腹部上に皮下注射する ( 1 0 0 μ L / 動物 ) 。腫瘍体積 ( 長さ × 幅<sup>2</sup> / 2 ) を隔週でモニタリングする。腫瘍が ~ 2 5 0 m m <sup>3</sup> の平均体積に達した時、動物をランダム化し、治療を開始する。動物をビヒクル又は化合物で毎日治療する。腫瘍体積及び体重を研究の全体にわたって隔週でモニタリングする。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料を、それぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析のために採取する。

40

【 0 5 4 5 】

実施例 4 1 : 子宮内膜癌モデル ; 異種移植アッセイ ( E C C - 1 )

10%の F B S、1%の非必須アミノ酸及び 1 0 0 単位のペニシリン / ストレプトマイシンを含有する D M E M ( フェノールレッド、4 . 5 g / L のグルコース及び L - グルタ

50

ミン) 中にて 10% の  $\text{CO}_2$ 、37℃ で、ECC-1 細胞を成長させた。細胞をスピンドウにし、50% の DMEM (血清不含) 及び 50% のマトリゲル (BD、高濃度) 中に  $5 \times 10^7$  細胞/mL で再懸濁した。時間放出ペレット (0.72 mg の 17-β エストラジオール/60 日) を雌性 nu/nu マウスに皮下埋め込みした。ECC-1 細胞をペレット埋め込みの 2-3 日後に右側腹部上に皮下注射した (100 μL/動物)。腫瘍体積をモニタリングし、腫瘍が移植のための適当なサイズに達した時、それらを切除した。切除された腫瘍を小片 (~100 mm<sup>3</sup>) に切断し、2-3 日間、エストラジオールペレット (0.72 mg の 17-β エストラジオール/60 日) を含有する雌性 nu/nu に段階的に移植した (10G のトロカール、右側腹部)。腫瘍体積 (長さ×幅×幅/2) をモニタリングし、触診可能の腫瘍が観察された時、動物をランダム化し、治療を開始した。動物をビヒクル又は化合物で 4 週間毎日、又は腫瘍体積が 2000 mm<sup>3</sup> に達するまで治療した (どちらか早く達したほう)。腫瘍体積及び体重を研究の全体にわたって隔週でモニタリングした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料を、それぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析のために採取した。

#### 【0546】

##### 実施例 42： 未成熟子宮湿重量 - アンタゴニストモード

雌性未成熟 CD-IGS ラット (到着時 21 日齢) を 3 日間治療した。動物に 3 日間毎日投薬した。ビヒクル又は試験化合物を経管栄養によって経口的に投与し、その後、15 分後に 0.1 mg/kg のエチニルエストラジオールの経口用量が続いた。第 4 日目に、投薬の 24 時間後、血漿を薬物動態学的分析のために回収した。血漿回収に続いて直ちに、動物を安楽死させ、子宮を除去及び秤量した。

#### 【0547】

##### 実施例 43： 未成熟子宮湿重量 - アゴニストモード

雌性未成熟 CD-IGS ラット (到着時 21 日齢) を 3 日間治療した。動物に 3 日間毎日投薬した。ビヒクル又は試験化合物を経管栄養によって経口的に投与した。第 4 日目に、投薬の 24 時間後、血漿を薬物動態学的分析のために回収した。血漿回収に続いて直ちに、動物を安楽死させ、子宮を除去及び秤量した。

#### 【0548】

##### 実施例 44： 成体子宮湿重量 - 10 日

雌性 CD-IGS ラット (69 日齢、Charles River Laboratories) を購入し、群分けした。群 1 を供給元 (Charles River Laboratories) で 60 日齢に卵巣摘出し、研究を外科手術の 2 週後に開始したが、群 2-8 は無傷であった。ビヒクル又は試験化合物を 10 日間経口的に投与した。第 10 及び最終投薬の 2 時間後、心穿孔を実施し、血清を薬物動態学的及びエストラジオール分析のために回収した。血清回収に続いて直ちに、動物を安楽死させ、子宮及び卵巣を除去及び秤量した。1 群当たり 2 匹の動物からの子宮及び卵巣を、10% の中性緩衝ホルマリン中に固定し、パラフィン包埋、切片化、及び H&E (SD Path) について染色するために送付した。染色組織をラボラトリ内で分析し、次いで、有資格の病理学者によって読み取るために送付した。1 群当たり 4 匹の動物からの子宮及び卵巣を転写分析のための液体 N<sub>2</sub> 中でフラッシュ凍結して、エストロゲン受容体によってモジュレートされた遺伝子の選択セットを検査した。

#### 【0549】

##### 実施例 45： 乳癌臨床治験

目的：この研究の目的は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 若しくは (IV) の化合物又はその薬学的に許容される塩の、エストロゲン受容体 (ER) 陽性の転移性乳癌の第一又は第二選択治療としての有効性を判定すること、化合物が引き起こし得る任意の副作用についての情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

#### 【0550】

介入：患者は、1 日当たり 1 回又は 2 回、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、

10

20

30

40

50

( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩 1 - 5 0 m g / k g を投与される。

【 0 5 5 1 】

評価項目：主要評価項目：腫瘍縮小効果及び / 又は病勢コントロール。

【 0 5 5 2 】

副次評価項目：( a ) 副作用、( b ) 薬物動態学的特性、( c ) 定義されている時点で完全若しくは部分奏功又は安定を有する患者の割合、( d ) 無増悪期間及び全生存期間、及び( e ) 臨床応答の予測的なバイオマーカー。

【 0 5 5 3 】

詳細な記載：患者は、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2回与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査、及び任意の副作用の判定を実施する。12週毎に、患者の癌をCT走査又はMRIのいずれかで再評価して、治療が効いているのかどうか決定する。この研究への参加は、増悪又は許容されない毒性が生じるまで続く。

10

【 0 5 5 4 】

適格性：18歳以上である女性対象。

【 0 5 5 5 】

組み入れ基準：侵襲的乳癌、ステージIV疾患の組織学的又は細胞学的に確認された診断；局所治療で以前に治療したことがない、R E C I S Tによって定義されている通りの少なくとも1つの測定可能な標的病変；閉経後の状態；E R 陽性乳癌；H E R 2 陰性乳癌；進行型又は転移性疾患のための最大1つまでの事前ホルモン治療；E C O G 活動状態0 - 1；平均寿命 > 12週；適切な肝臓及び骨髄機能：A S T < 2 . 5 × U L N；ビリルビン < 1 . 5 × U L N；A N C > 1 , 5 0 0 / u l；血小板数 > 1 0 0 , 0 0 0 / u l；正常のP T 及びP T T；事前照射から、及び治療関連毒性から回復して少なくとも2週。

20

【 0 5 5 6 】

除外基準：H E R 2 - 陽性乳癌；転移性疾患のための事前化学療法レジメン；脳転移の病歴又は存在；平行治験薬治療；事前の骨髄又は幹細胞移植；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近5年以内の他の悪性腫瘍の病歴；制御されていない感染；活動性出血、又は輸血を必要とする出血の病歴；活動性心疾患；重篤な医学的又は精神的疾病。

30

【 0 5 5 7 】

実施例 4 6：子宮内膜癌臨床治験

目的：この研究の目的は、進行型又は転移性子宮内膜癌の治療における式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効性を判定すること、化合物が引き起こし得る任意の副作用についての情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【 0 5 5 8 】

介入：患者は、1日当たり1回又は2回、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩 1 - 5 0 m g / k g を投与される。

40

【 0 5 5 9 】

評価項目：主要評価項目：腫瘍縮小効果及び / 又は病勢コントロール。

【 0 5 6 0 】

副次評価項目：( a ) 副作用、( b ) 薬物動態学的特性、( c ) 定義されている時点で完全若しくは部分奏功又は安定を有する患者の割合、( d ) 無増悪期間及び全生存期間、及び( e ) 臨床応答の予測的なバイオマーカー。

【 0 5 6 1 】

詳細な記載：患者は、式( I )、( I a )、( I b )、( I c )、( I I )、( I I I )若しくは( I V )の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2

50

回与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査、及び任意の副作用の判定を実施する。12週毎に、患者の癌をCT走査又はMRIのいずれかで再評価して、治療が効いているのかがどうか決定する。この研究への参加は、増悪又は許容されない毒性が生じるまで続く。

## 【0562】

適格性：18歳以上である女性対象。

## 【0563】

組み入れ基準：進行型又は転移性子宮内膜癌の組織学的又は細胞学的に確認された診断；局所治療で以前に治療したことがない、RECISTによって定義されている通りの少なくとも1つの測定可能な標的病変；ホルモン受容体陽性子宮内膜癌；ECOG活動状態0-1；平均寿命>12週；適切な肝臓及び骨髄機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常のPT及びPTT；事前照射から、及び事前外科手術又は治療関連毒性から回復して少なくとも2週。

10

## 【0564】

除外基準：脳転移の病歴又は存在；平行治験薬治療；事前の骨髄又は幹細胞移植；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近5年以内の他の悪性腫瘍の病歴；制御されていない感染；活動性出血、又は輸血を必要とする出血の病歴；活動性心疾患；重篤な医学的又は精神的疾病。

20

## 【0565】

実施例47： 卵巣癌臨床治験

目的：この研究の目的は、進行型卵巣癌の治療における式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効性を判定すること、化合物が引き起こし得る任意の副作用についての情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

## 【0566】

介入：患者は、1日当たり1回又は2回、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩1-50mg/kgを投与される。

30

## 【0567】

評価項目：主要評価項目：腫瘍縮小効果及び/又は病勢コントロール

## 【0568】

副次評価項目：(a)副作用、(b)薬物動態学的特性、(c)定義されている時点で完全若しくは部分奏功又は安定を有する患者の割合、(d)無増悪期間及び全生存期間、及び(e)臨床応答の予測的なバイオマーカー。

## 【0569】

詳細な記載：患者は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2回与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査(腫瘍マーカー、例えば、CA-125を含める)、及び任意の副作用の判定を実施する。12週毎に、患者の癌をCT走査又はMRIのいずれかで再評価して、治療が効いているのかがどうか決定する。この研究への参加は、増悪又は許容されない毒性が生じるまで続く。

40

## 【0570】

適格性：18歳以上である女性対象。

## 【0571】

組み入れ基準：進行型卵巣癌の組織学的又は細胞学的に確認された診断；局所治療で以前に治療したことがない、RECISTによって定義されている通りの少なくとも1つの測定可能な標的病変；ER陽性卵巣癌；ECOG活動状態0-1；平均寿命>12週；適切な肝臓及び骨髄機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常のPT及びPTT；事前照

50

射から、及び事前外科手術又は治療関連毒性から回復して少なくとも2週。

【0572】

除外基準：脳転移の病歴又は存在；平行治験薬治療；事前の骨髄又は幹細胞移植；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近5年以内の他の悪性腫瘍の病歴；制御されていない感染；活動性出血、又は輸血を必要とする出血の病歴；活動性心疾患；重篤な医学的又は精神的疾病。

【0573】

実施例48： ER陽性のNSCLC臨床治験

目的：この研究の目的は、進行型又は転移性エストロゲン受容体（ER）陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の治療における単一の薬剤としての又は組合せでの式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効性を判定すること、化合物が単一の薬剤として又は組合せで引き起こし得る任意の副作用についての情報を収集すること、及び単一の薬剤としての又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

10

【0574】

介入：患者は、単一の薬剤として又は組合せで、1日当たり1回又は2回、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩1 - 50 mg / kgを投与される。

【0575】

評価項目：主要評価項目：腫瘍縮小効果及び/又は病勢コントロール。副次評価項目：（a）副作用、（b）薬物動態学的特性、（c）定義されている時点で完全若しくは部分奏功又は安定を有する患者の割合、（d）無増悪期間及び全生存期間、及び（e）臨床応答の予測的なバイオマーカー。

20

【0576】

詳細な記載：患者は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2回、単一の薬剤として又は組合せで与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査、及び任意の副作用の判定を実施する。12週毎に、患者の癌をCT走査又はMRIのいずれかで再評価して、治療が効いているのかがどうか決定する。この研究への参加は、増悪又は許容されない毒性が生じるまで続く。

30

【0577】

適格性：18歳以上である男性及び女性対象。

【0578】

組み入れ基準：進行型又は転移性ER陽性NSCLCの組織学的又は細胞学的に確認された診断；局所治療で以前に治療したことがない、RECISTによって定義されている通りの少なくとも1つの測定可能な標的病変；ECOG活動状態0 - 1；平均寿命 > 12週；適切な肝臓及び骨髄機能：AST < 2.5 × ULN；ビリルビン < 1.5 × ULN；ANC > 1,500 / ul；血小板数 > 100,000 / ul；正常のPT及びPTT；事前照射から、及び事前外科手術又は治療関連毒性から回復して少なくとも2週。

【0579】

除外基準：脳転移の病歴又は存在；平行治験薬治療；事前の骨髄又は幹細胞移植；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近5年以内の他の悪性腫瘍の病歴；制御されていない感染；活動性出血、又は輸血を必要とする出血の病歴；活動性心疾患；重篤な医学的又は精神的疾病。

40

【0580】

実施例49：子宮内膜症臨床治験

目的：この研究の目的は、症状性の/重篤な子宮内膜症を有する患者の治療における、単一の薬剤としての又は組合せでの式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（III）若しくは（IV）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効性を判定すること、化合物が単一の薬剤として又は組合せで引き起こし得る任意の副作用についての

50

情報を収集すること、及び単一の薬剤としての又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価すること。

【0581】

介入：患者は、1日当たり1回又は2回、単一の薬剤としての又は組合せで、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩1-50mg/kgを投与される。

【0582】

評価項目：この研究の評価項目は、症状改善及び/又は疼痛軽減、並びに子宮内膜組織の収縮である。

【0583】

詳細な記載：患者は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2回、単一の薬剤としての又は組合せで与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査、及び任意の副作用の判定を実施する。

【0584】

適格性：18歳以上である女性対象。

【0585】

組み入れ基準：症状性子宮内膜症の診断；閉経前又は閉経期前後の状態；ECOG活動状態0-1；適切な肝臓及び骨髄機能：AST<2.5xULN；ビリルビン<1.5xULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常のPT及びPTT；事前外科手術又は治療関連毒性から少なくとも2週。

【0586】

除外基準：妊娠又は授乳中；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近5年以内の他の悪性腫瘍の病歴；平行治験薬治療；制御されていない感染；活動性心疾患；様々な医学的又は精神的疾病。

【0587】

実施例50：子宮平滑筋腫臨床治験

目的：この研究の目的は、症状性子宮平滑筋腫を有する患者の治療における、単一の薬剤としての又は組合せでの式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効性を判定すること、化合物が単一の薬剤としての又は組合せで引き起こし得る任意の副作用についての情報を収集すること、及び単一の薬剤としての又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価すること。

【0588】

介入：患者は、1日当たり1回又は2回、単一の薬剤としての又は組合せで、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩1-50mg/kgを投与される。

【0589】

評価項目：この研究の評価項目は、症状改善及び/又は疼痛軽減、並びに平滑筋腫の収縮である。

【0590】

詳細な記載：患者は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に1日1回又は2回、単一の薬剤としての又は組合せで与えられる。各投薬サイクルより前に、身体検査、血液検査、及び任意の副作用の判定を実施する。

【0591】

適格性：18歳以上である女性対象。

【0592】

組み入れ基準：症状性子宮平滑筋腫の診断；閉経前又は閉経期前後の状態；ECOG活動状態0-1；適切な肝臓及び骨髄機能：AST<2.5xULN；ビリルビン<1.5

10

20

30

40

50

× U L N ; A N C > 1 , 5 0 0 / u l ; 血小板数 > 1 0 0 , 0 0 0 / u l ; 正常の P T 及び P T T ; 事前外科手術又は治療関連毒性から少なくとも 2 週。

【 0 5 9 3 】

除外基準：妊娠又は授乳中；頸部又は非メラノーマ皮膚癌の治癒的に治療された上皮内癌腫を含めない、最近 5 年以内の他の悪性腫瘍の病歴；平行治験薬治療；制御されていない感染；活動性心疾患；重篤な医学的又は精神的疾病。

【 0 5 9 4 】

実施例 5 1： 非経口薬学的組成物

注射による投与（皮下、静脈内）に適切な非経口薬学的組成物を調製するため、式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の水溶性化合物又はその薬学的に許容される塩 1 0 0 m g を、滅菌水中に溶解させ、次いで、 0 . 9 % の滅菌生理食塩水 1 0 m L と混合する。混合物を、注射による投与に適切な投与単位形態に組み込む。

10

【 0 5 9 5 】

別の実施態様において、式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩 1 . 2 g 、酢酸ナトリウムバッファー溶液（ 0 . 4 M ） 2 . 0 m L 、 H C l （ 1 N ）又は N a O H （ 1 M ）（適当な p H になるまで適量）、水（蒸留、滅菌）（ 2 0 m L になるまで適量）の成分を混合して、注射可能な製剤を形成する。水を除く上記の成分の全てを混合し、必要ならば、わずかに加熱しながら攪拌する。十分な定量の水を次いで添加する。

20

【 0 5 9 6 】

実施例 5 2： 経口溶液剤

経口送達のための薬学的組成物を調製するため、 2 0 % のプロピレングリコール水溶液を調製する。これに、十分な量の式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を添加して、 2 0 m g / m L の溶液を提供する。

【 0 5 9 7 】

実施例 5 3： 経口カプセル剤

経口送達のための薬学的組成物を調製するため、式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩 1 0 - 1 5 0 0 m g をデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適当である硬ゼラチンカプセルなどの経口投与量単位に組み込む。

30

【 0 5 9 8 】

別の実施態様において、式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩 1 0 - 1 5 0 0 m g を、サイズ 4 のカプセル又はサイズ 1 のカプセル（ヒプロメロース又は硬ゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【 0 5 9 9 】

実施例 5 4： 経口錠剤

式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩 4 8 重量%、微結晶性セルロース 4 5 重量%、低置換ヒドロキシプロピルセルロース 5 重量%、及びステアリン酸マグネシウム 2 重量%を混合することによって、錠剤を調製する。錠剤を直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の総重量を 2 5 0 - 5 0 0 m g で維持する。

40

【 0 6 0 0 】

実施例 5 5： 局所ゲル組成物

薬学的局所ゲル組成物を調製するため、式（ I ）、（ I a ）、（ I b ）、（ I c ）、（ I I ）、（ I I I ）若しくは（ I V ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル及び精製アルコール U S P と混合する。得られたゲル混合物を次いで、局所投与に適当であるチュー

50

ブなどの容器に組み込む。

【0601】

前述の発明は、理解の明瞭さの目的で、例示及び実施例を経て一部詳細に記載されてきたが、記載及び実施例は、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。本明細書において引用されている全ての特許及び化学文献の開示は、それらの全内容が出典明示により明確に援用される。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/080120

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D311/14 A61K31/352 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/090829 A1 (ARAGON PHARMACEUTICALS INC [US]) 20 June 2013 (2013-06-20) page 1, paragraph 2 - paragraph 4 page 2; compound (I) page 2, line 29 page 3, lines 4,5 page 66, paragraph 161 tables 1-7 paragraphs [0446], [0449] claim 30 -----	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 February 2016		25/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Hoepfner, Wolfgang

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/080120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013090829	A1	20-06-2013	
		AU 2012351942 A1	12-06-2014
		CA 2857057 A1	20-06-2013
		CN 104114551 A	22-10-2014
		EA 201491161 A1	28-11-2014
		EP 2791132 A1	22-10-2014
		EP 2791133 A1	22-10-2014
		HK 1198165 A1	13-03-2015
		JP 2015500346 A	05-01-2015
		JP 2015501847 A	19-01-2015
		KR 20140101399 A	19-08-2014
		PH 12014501351 A1	22-09-2014
		SG 11201403002R A	30-07-2014
		US 2014364427 A1	11-12-2014
		US 2015005286 A1	01-01-2015
		WO 2013090829 A1	20-06-2013
		WO 2013090836 A1	20-06-2013
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/30 (2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 ラバディ, シャーラダー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1
- (72) 発明者 リー, チュン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1
- (72) 発明者 リャン, チュン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1
- (72) 発明者 ナガサワ, ジョニー ワイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, エル カミノ リアル 1 2  
7 8 0, スイート 3 0 2
- (72) 発明者 オートワイン, ダニエル フレッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1
- (72) 発明者 スミス, ニコラス ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, エル カミノ リアル 1 2  
7 8 0, スイート 3 0 2
- (72) 発明者 ワン, シャオチン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1
- (72) 発明者 ツビーグ, ジェーソン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC79 CC81 DD02 DD03 DD79 EE01  
4C084 AA19 NA14 ZA811 ZB261 ZC111 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC13 BC39 GA02 GA07 GA16  
MA02 MA05 NA14 ZA81 ZB26 ZC11 ZC75

## 【要約の続き】

(1)

【選択図】なし