

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-130696
(P2021-130696A)

(43) 公開日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	4 C 0 9 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 23/00 (2006.01)	A 6 1 P 23/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-89953 (P2021-89953)
 (22) 出願日 令和3年5月28日 (2021.5.28)
 (62) 分割の表示 特願2020-9771 (P2020-9771) の分割
 原出願日 平成27年5月29日 (2015.5.29)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/078820
 (32) 優先日 平成26年5月29日 (2014.5.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

(71) 出願人 514058913
 セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファーストストリート 215
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

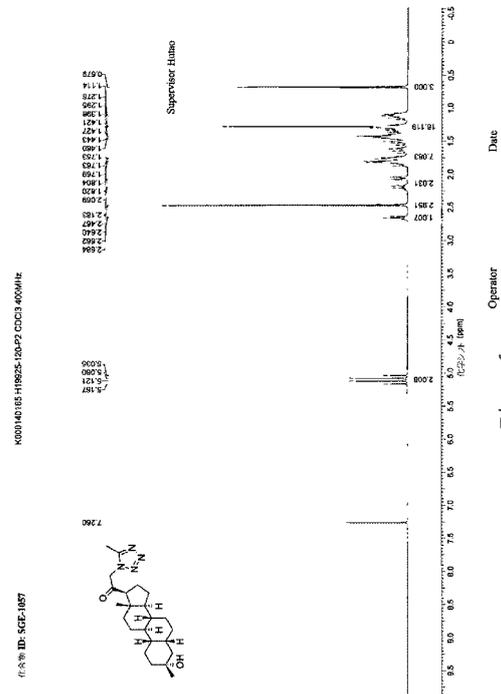
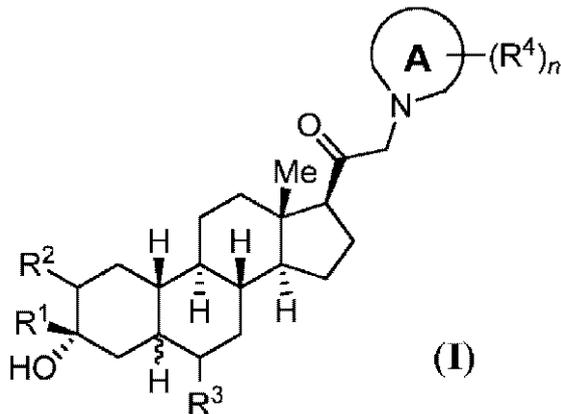
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経刺激性ステロイド、組成物、およびその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脳の興奮性に対する調節物質、ならびに CNS 関連疾患の予防および処置のための薬剤として作用する新規および改善された神経刺激性ステロイドの提供。

【解決手段】 式 (I) :



の 19 - ノルC 3 , 3 - ジ置換ステロイドおよびその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脳の興奮性。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、国際出願番号 PCT/CN2014/078820 (2014年5月29日出願) に対する優先権を主張する。この国際出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

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

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイドは、3-ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オンおよび 3-21-ジヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン (それぞれ、ホルモン性ステロイドであるプロ

ゲステロンおよびデオキシコルチコステロンの代謝産物)である。これらのステロイド代謝産物が脳の興奮性を変化させる能力は、1986年に認識された(Majewska, M. D.ら, *Science* 232:1004-1007(1986); Harrison, N. L.ら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353(1987))。

【0006】

卵巣ホルモンであるプロゲステロンおよびその代謝産物は、脳の興奮性に対して著しい影響を及ぼすと証明されている(Backstrom, T.ら, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 補遺130:19-24(1985); Pfaff, D. W.およびMcEwen, B. S., *Science* 219:808-814(1983); Gyermekら, *J. Med. Chem.* 11:117(1968); Lambert, J.ら, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227(1987))。プロゲステロンおよびその代謝産物のレベルは、月経周期の時期に応じて変動する。プロゲステロンおよびその代謝産物のレベルが、月経開始前に低下することは十分に証明されている。月経開始前にある特定の身体的症候が毎月繰り返されることも十分に証明されている。月経前症候群(PMS)に伴って生じるこれらの症候としては、ストレス、不安および偏頭痛が挙げられる(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, *Chicago Yearbook, Chicago*(1984))。PMSを有する被験体は、月経前に現れて月経後になくなる症候を毎月繰り返す。

10

20

【0007】

類似の様式で、プロゲステロンの減少は、女性のでんかん患者における発作頻度の上昇とも時間的に相関する(すなわち、月経でんかん)(Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237(1956))。より直接的な相関が、プロゲステロン代謝産物の減少とともに観察された(Rosciszewskaら, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51(1986))。さらに、原発性全身小発作でんかんを有する被験体の場合、発作の時間的発生頻度は、月経前症候群の症候の発生頻度と相関した(Backstrom, T.ら, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20(1983))。ステロイドであるデオキシコルチコステロンは、月経周期と相関したでんかん発作を有する被験体を処置する際に有効であると見出された(Aird, R. B.およびGordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145:715-719(1951))。

30

【0008】

また、低プロゲステロンレベルに関連する症候群は、産後うつ病(PND)である。出産直後に、プロゲステロンレベルは劇的に低下し、PNDの発症をもたらす。PNDの症候は、軽度のうつから、入院を必要とする精神病に及ぶ。PNDは、重度の不安および神経過敏(irritability)も伴う。PNDに関連するうつは、従来抗うつ剤による処置に適しておらず、PNDを経験している女性は、PMSの高い発生頻度を示す(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, *Chicago Yearbook, Chicago*(1984))。

40

【0009】

まとめると、これらの知見は、月経でんかん、PMSおよびPNDに関連する発作活動または症候の増大として現れる脳の興奮性の恒常性制御におけるプロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンならびにより詳細にはそれらの代謝産物の重大な役割を暗示している。低レベルのプロゲステロンとPMS、PNDおよび月経でんかんに関連する症候との相関(Backstrom, T.ら, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20(1983)); Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, *Chicago Yearbook, Chicago*(1984))は、それらの処置

50

におけるプロゲステロンの使用を促した (Mattsonら, 「Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy」, *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984), pp. 279 - 282 および Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。しかしながら、プロゲステロンは、上述の症候群の処置に常に有効であるとは限らない。例えば、PMSの処置では、プロゲステロンに対する用量反応関係は、存在しない (Maddocksら, *Obstet. Gynecol.* 154: 573 - 581 (1986); Dennersteinら, *Brit. Med J* 290: 16 - 17 (1986))。

【0010】

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Lan, N. C. ら, *Neurochem. Res.* 16: 347 - 356 (1991)

【非特許文献2】Majewska, M. D. ら, *Science* 232: 1004 - 1007 (1986)

【非特許文献3】Harrison, N. L. ら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241: 346 - 353 (1987)

【非特許文献4】Backstrom, T. ら, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 補遺130: 19 - 24 (1985)

【非特許文献5】Pfaff, D. W および McEwen, B. S., *Science* 219: 808 - 814 (1983)

【非特許文献6】Gyermekら, *J. Med. Chem.* 11: 117 (1968)

【非特許文献7】Lambert, J. ら, *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 224 - 227 (1987)

【非特許文献8】Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984)

【非特許文献9】Laidlaw, J., *Lancet*, 1235 - 1237 (1956)

【非特許文献10】Rosciszevskaら, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49: 47 - 51 (1986)

【非特許文献11】Backstrom, T. ら, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2: 8 - 20 (1983)

【非特許文献12】Aird, R. B. および Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145: 715 - 719 (1951)

【非特許文献13】Mattsonら, 「Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy」, *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984), pp. 279 - 282

【非特許文献14】Maddocksら, *Obstet. Gynecol.* 154: 573 - 581 (1986)

【非特許文献15】Dennersteinら, *Brit. Med J* 290: 16 -

10

20

30

40

50

17 (1986)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

発明の要旨

本発明は、優良な効力、薬物動態学的（PK）特性、経口バイオアベイラビリティ、製剤化適性（formulatability）、安定性、安全性、クリアランスおよび/または代謝を有する新規19-ノル（すなわち、C19デスメチル）化合物、例えば、プロゲステロン、デオキシコルチコステロン、およびこれらの代謝産物に関連するものを提供したいという要望に部分的に基づく。本明細書中に記載されるような化合物の1つの重要な特徴は、C3位におけるジ置換である（例えば、1個の置換基が3のヒドロキシ部分である）。本発明者らは、C-3におけるジ置換が、このヒドロキシ部分のケトンへの酸化に対する可能性を排除し、さらなる代謝を防ぎ、グルクロン酸抱合などの第2の排除経路に対する可能性を低下させると予想している。本発明者らはさらに、C3ジ置換の全体的な効果が、全体的なPKパラメータを改善しかつ潜在的な毒性および副作用を減少させるものであるはずであり、それによって、ある特定の実施形態において、経口的におよび/または慢性的に投与することが可能になり得ると予想している。本明細書中に記載されるような化合物の別の重要な特徴は、C19位におけるメチル基ではなく水素の存在である（「19-ノル」）。本発明者らは、19-ノル化合物が、そのC19-メチル対応物と比べて、改善された溶解性などの改善された物理的特性を有すると予想している。本発明者らはさらに（further）、例えば、AB環系がcis配置であるとき、溶解性が増大されると予想している。

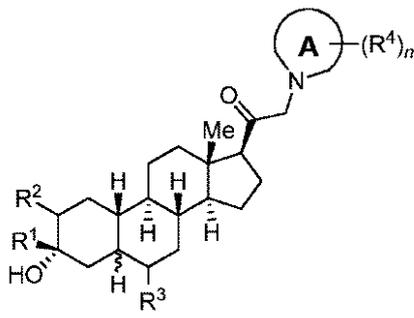
10

20

【0013】

従って、1つの局面において、本明細書中で、式（I）：

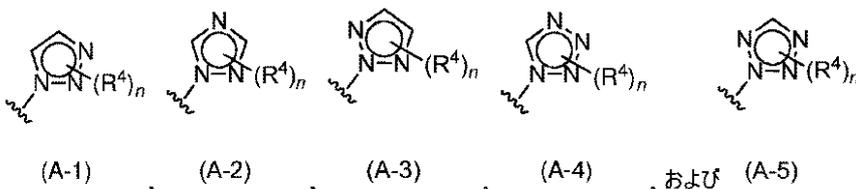
【化1】



30

の19-ノルC3, 3-ジ置換C21-トリアゾールおよびテトラゾール、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩が提供され；式（I）において、Aは、群：

【化2】



40

から選択され、R¹は、C₁~C₆ハロアルキル（CHF₂、CH₂F）またはC₁~C₆アルキル（例えば、CH₃、CH₂CH₃、ヘテロアルキル、例えば、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃）であり；R²およびR³は独立して、H、ハロ（例えば、F）、C₁~C₆アルキル（例えば、CH₃）またはアルコキシ（例えば、OCH₃、OCH₂CH₃）から選択され；R⁴は、ハロ（例えば、Cl、F）、シアノ、ニトロ、-S

50

(O)_xR^a、-NR^bR^c、C₁~C₆アルキル(例えば、CH₃、CF₃)、C₁~C₆アルコキシ、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、または-C(O)NR^bR^cであり; R^aは、HまたはC₁~C₆アルキルであり; R^bおよびR^cの各々は独立して、H、-S(O)_xR^a、-C(O)R^a、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシであるか、あるいはR^bとR^cとは、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し; nは、0~2の整数であり; そしてxは、0~2の整数であり; ここでAが(A-1)または(A-2)である場合、R¹は、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、またはC₁~C₆アルキルから選択されるか; あるいはAが(A-3)または(A-5)であり、R¹が、-CH₃、-CH₂F、-CH₂OCH₃、または-CHF₂であり、そしてnが0である場合、R²およびR³のうちの少なくとも1つはHではない。

10

【0014】

式(I)のステロイド、その下位の属、およびその薬学的に受容可能な塩は、本明細書中でまとめて、「本発明の化合物」と称される。

【0015】

別の局面において、本発明の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

20

【0016】

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

【0017】

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

30

【0018】

他の目的および利点は、次の詳細な説明、実施例および請求項を考慮することによって、当業者に明らかになる。

【0019】

定義

化学的定義

40

【0020】

特定の官能基および化学的用語の定義を下記で詳細に説明する。化学元素は、元素周期表(CASバージョン, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 内表紙)に従って特定され、特定の官能基は、通常、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の通則、ならびに特定の官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; SmithおよびMarch, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic T

50

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

【0021】

本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得るので、様々な異性体、例えば、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物(ラセミ混合物、および1つ以上の立体異性体に濃縮された混合物を含む)の形態であり得る。異性体は、当業者に公知の方法(キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む)によって混合物から単離され得るか; または好ましい異性体が、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel 編者, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。本発明はさらに、本明細書中に記載される化合物を、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、およびあるいは様々な異性体の混合物として、含む。

10

20

【0022】

ある範囲の値が列挙される場合、その範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁₋₆ アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、およびC₅₋₆のアルキルを包含すると意図される。

【0023】

以下の用語は、それに関して以下に提示される意味を有することを意図され、そして本明細書および本発明の意図される範囲を理解する際に有用である。本発明(これは、化合物、このような化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこのような化合物および組成物を使用する方法を包含し得る)を説明する場合、以下の用語は、存在する場合、他に示されない限り、以下の意味を有する。本明細書中に記載される場合、以下に規定される部分のいずれかは、種々の置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義は、以下に記載されるようなそれらの範囲内の置換された部分を包含することを意図されることもまた、理解されるべきである。他に記載されない限り、用語「置換(された)」は、以下に記載されるように定義される。用語「基」および「ラジカル」は、本明細書中で使用される場合、交換可能であると考えられ得ることが、さらに理解されるべきである。冠詞「a」および「an」は、その冠詞の文法上の目的語が1つまたはより多い(すなわち、少なくとも1つである)ことを指すために本明細書中で使用され得る。例として、「アナログ(analogue)」は、1つのアナログまたはより多いアナログを意味する。

30

40

【0024】

「アルキル」とは、1個~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル(「C₁₋₂₀アルキル」)をいう。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~12個の炭素原子を有する(「C₁₋₁₂アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~10個の炭素原子を有する(「C₁₋₁₀アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~9個の炭素原子を有する(「C₁₋₉アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~8個の炭素原子を有する(「C₁₋₈アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1

50

個～7個の炭素原子を有する(「C₁～7アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～6個の炭素原子を有する(本明細書中で「低級アルキル」とも称される「C₁～6アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～5個の炭素原子を有する(「C₁～5アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～4個の炭素原子を有する(「C₁～4アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～3個の炭素原子を有する(「C₁～3アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個～2個の炭素原子を有する(「C₁～2アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「C₁アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2個～6個の炭素原子を有する(「C₂～6アルキル」)。C₁～6アルキル基の例としては、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソ-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、第三級アミル(C₅)およびn-ヘキシル(C₆)が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n-ヘプチル(C₇)、n-オクチル(C₈)などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換アルキル」)か、または1つ以上の置換基；例えば、1個～5個の置換基、1個～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される(「置換アルキル」)。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換C₁～10アルキル(例えば、-CH₃)である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換C₁～10アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、またはi-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0025】

本明細書中で使用される場合、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」とは、それぞれ、アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基の二価のラジカルをいう。特定の「アルキレン」基、「アルケニレン」基、および「アルキニレン」基に対して、ある範囲または数の炭素が与えられる場合、その範囲または数は、その直鎖の炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数をいうことが理解される。「アルキレン」基、「アルケニレン」基、および「アルキニレン」基は、本明細書中に記載されるような1個またはより多くの基で置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

【0026】

「アルキレン」とは、2個の水素が除去されて二価のラジカルを与え、そして置換されていても置換されていなくてもよい、アルキル基をいう。非置換アルキレン基としては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、ブチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、ペンチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、およびヘキシレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキレン基(例えば、1個またはより多くのアルキル(メチル)基で置換されている)としては、置換メチレン(-CH(CH₃)-)、(-C(CH₃)₂-)、置換エチレン(-CH(CH₃)CH₂-)、(-CH₂CH(CH₃)-)、(-C(CH₃)₂CH₂-)、(-CH₂C(CH₃)₂-)、および置換プロピレン(-CH(CH₃)CH₂CH₂-)、(-CH₂CH(CH₃)CH₂-)、(-CH₂CH₂CH(CH₃)-)、(-C(CH₃)₂CH₂CH₂-)、(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)、(-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「アルケニル」とは、2個～20個の炭素原子、1個またはより多くの炭素-炭素二重結合(例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素-炭素二重結合)、および必要に応じて、1個またはより多くの炭素-炭素三重結合(例えば、1個、2個、3個、または4

個の炭素 - 炭素三重結合)を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルケニル」)をいう。特定の実施形態において、アルケニルは、三重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1つ以上の炭素 - 炭素二重結合は、内部に存在し得る(例えば、2 - ブテニル)かまたは末端に存在し得る(例えば、1 - ブテニル)。 C_{2-4} アルケニル基の例としては、エテニル(C_2)、1 - プロペニル(C_3)、2 - プロペニル(C_3)、1 - ブテニル(C_4)、2 - ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} アルケニル基、ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)などが挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない(「非置換アルケニル」)か、または1つ以上の置換基、例えば、1個~5個の置換基、1個~3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される(「置換アルケニル」)。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 C_{2-10} アルケニルである。ある特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0028】

「アルケニレン」とは、2個の水素が除去されて二価のラジカルを与え、置換されていても置換されていなくてもよい、アルケニル基をいう。例示的な非置換二価アルケニレン基としては、エテニレン(-CH=CH-)およびプロペニレン(例えば、-CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルケニレン基(例えば、1個またはより多くのアルキル(メチル)基で置換されている)としては、置換エチレン(-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-)、および置換プロピレン(例えば、-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(C(CH₃))-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-)などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

「アルキニル」とは、2個~20個の炭素原子、1個またはより多くの炭素 - 炭素三重結合(例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素 - 炭素三重結合)、および必要に応じて、1個またはより多くの炭素 - 炭素二重結合(例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素 - 炭素二重結合)を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルキニル」)をいう。特定の実施形態において、アルキニルは、二重結合を全く含まない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2

10

20

30

40

50

個～5個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～4個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個～3個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部に存在し得る（例えば、2-ブチニル）かまたは末端に存在し得る（例えば、1-ブチニル）。 C_{2-4} アルキニル基の例としては、エチニル（ C_2 ）、1-プロピニル（ C_3 ）、2-プロピニル（ C_3 ）、1-ブチニル（ C_4 ）、2-ブチニル（ C_4 ）などが挙げられるがこれらに限定されない。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、上述の C_{2-4} アルキニル基、ならびにペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）などが挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アルキニル」）か、または1つ以上の置換基；例えば、1個～5個の置換基、1個～3個の置換基もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 C_{2-10} アルキニルである。ある特定の実施形態において、アルキニル基は、置換 C_{2-10} アルキニルである。

10

【0030】

「アルキニレン」とは、2個の水素が除去されて二価のラジカルを与え、置換されていても置換されていなくてもよい、直鎖アルキニル基をいう。例示的な二価アルキニレン基としては、置換もしくは非置換のエチニレン、および置換もしくは非置換のプロピニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはより多く（例えば、1個、2個、3個、または4個）のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）をその親鎖中にさらに含み、この1個またはより多くのヘテロ原子は、その親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されており、そして/あるいは1個またはより多くのヘテロ原子は、炭素原子とその親分子との間（すなわち、結合点の間）に挿入されている、本明細書中で定義されるようなアルキル基をいう。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1個～10個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-10} アルキル」）をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～9個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-9} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～8個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-8} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～7個の炭素原子および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-7} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～6個の炭素原子および1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロ C_{1-6} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-5} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-4} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-3} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{1-2} アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_1 アルキル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、2個～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロ C_{2-6} アルキル」）である。他に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各例は独立して、置換されていない（「非置換

30

40

50

ヘテロアルキル」)か、または1個もしくはより多くの置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキル」)。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。

【0032】

用語「ヘテロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはより多く(例えば、1個、2個、3個、または4個)のヘテロ原子(例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン)をさらに含み、この1個またはより多くのヘテロ原子は、その親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されており、そして/あるいは1個またはより多くのヘテロ原子は、炭素原子とその親分子との間(すなわち、結合点の間)に挿入されている、本明細書中で定義されるようなアルケニル基をいう。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2個~10個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する基(「ヘテロC₂₋₁₀アルケニル」)をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~9個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₉アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~8個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₈アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~7個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₇アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₆アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~5個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₅アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~4個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₄アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~3個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₃アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2個~6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₆アルケニル」)。他に特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各例は独立して、置換されていない(「非置換ヘテロアルケニル」)か、または1個もしくはより多くの置換基で置換されている(「置換ヘテロアルケニル」)。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロC₂₋₁₀アルケニルである。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC₂₋₁₀アルケニルである。

【0033】

用語「ヘテロアルキニル」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはより多く(例えば、1個、2個、3個、または4個)のヘテロ原子(例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン)をさらに含み、この1個またはより多くのヘテロ原子は、その親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されており、そして/あるいは1個またはより多くのヘテロ原子は、炭素原子とその親分子との間(すなわち、結合点の間)に挿入されている、本明細書中で定義されるようなアルキニル基をいう。特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基とは、2個~10個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する基(「ヘテロC₂₋₁₀アルキニル」)をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個~9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₉アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個~8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC₂₋₈アルキニル」)。いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、ヘテロアルキニル基は、2個～7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₇アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個～5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₅アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個～4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₄アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個～3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₃アルキニル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC₂₋₆アルキニル」）。他に特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各例は独立して、置換されていない（「非置換ヘテロアルキニル」）か、または1個もしくはより多くの置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC₂₋₁₀アルキニルである。

10

【0034】

本明細書中で使用される場合、「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ヘテロアルキレン」、「ヘテロアルケニレン」、および「ヘテロアルキニレン」とは、それぞれ、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、およびヘテロアルキニル基の二価のラジカルをいう。特定の「アルキレン」基、「アルケニレン」基、「アルキニレン」基、「ヘテロアルキレン」基、「ヘテロアルケニレン」基、または「ヘテロアルキニレン」基に対して、ある範囲または数の炭素が与えられる場合、その範囲または数は、その直鎖の炭素の二価の鎖中の炭素の範囲または数をいうことが理解される。「アルキレン」基、「アルケニレン」基、「アルキニレン」基、「ヘテロアルキレン」基、「ヘテロアルケニレン」基、および「ヘテロアルキニレン」基は、本明細書中に記載されるような1個またはより多くの基で置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

20

30

【0035】

「アリール」とは、6個～14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式）の4n+2芳香環系（例えば、環状の配列において共有される6個、10個または14個の電子を有する）のラジカル（「C₆₋₁₄アリール」）をいう。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」；例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つ以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ここで、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に存在し、そのような場合、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を指摘する。典型的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレンおよびトリナフタレンから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、フェニル、ナフチル、インデニルお

40

50

よびテトラヒドロナフチルを含む。別段特定されない限り、アリール基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換アリール」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 C_{6-14} アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 C_{6-14} アリールである。

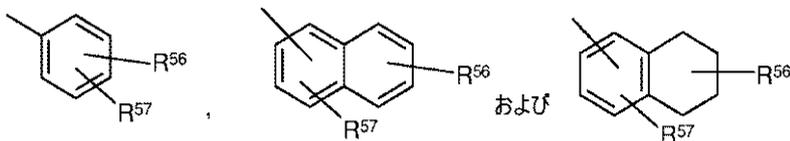
【0036】

ある特定の実施形態において、アリール基は、八口、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハ口アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシおよびアミノから選択される基の1つ以上で置換される。

【0037】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる：

【化3】

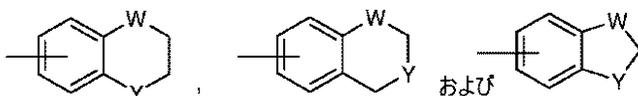


ここで、 R^{56} および R^{57} の一方は、水素であり得、 R^{56} および R^{57} の少なくとも1つは、各々独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハ口アルキル、4～10員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $ONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 S -アルキル、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、 S アリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択されるか；または R^{56} および R^{57} は、連結されて、5個～8個の原子（必要に応じて、 N 、 O または S の群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 R^{60} および R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハ口アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールまたは置換5～10員ヘテロアリールである。

【0038】

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

【化4】



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

【0039】

「縮合アリール」とは、その環炭素のうちの2個が、第二のアリール環もしくはヘテロアリール環と、またはカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環と共通である、アリールをいう。

【0040】

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

【0041】

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

【0042】

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

【0043】

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

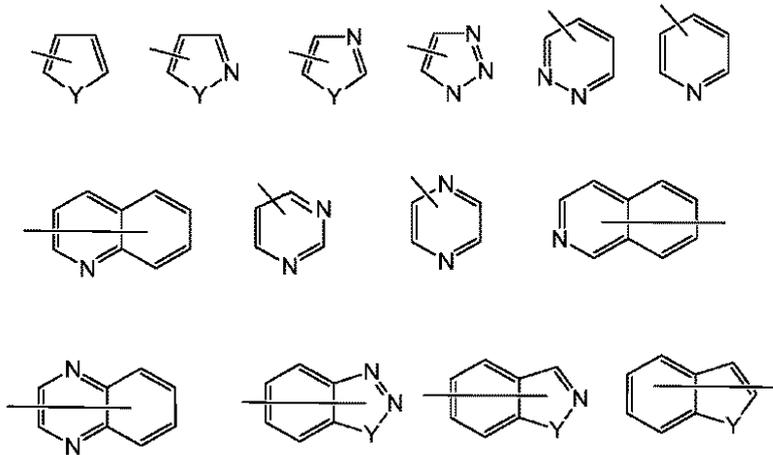
のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニ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

10

【0044】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下：

【化5】



20

が挙げられ、ここで、各Yは、カルボニル、N、NR^{6 5}、OおよびSから選択され；R^{6 5}は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、C₃~C₁₀シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールである。

30

【0045】

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

【0046】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に3個~10個の環炭素原子（「C₃~₁₀カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルをいう。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3個~8個の環炭素原子を有する（「C₃~₈カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3個~6個の環炭素原子を有する（「C₃~₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3個~6個の環炭素原子を有する（「C₃~₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5個~10個の環炭素原子を有する（「C₅~₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃~₆カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的なC₃~₈カルボシクリル基としては、上述のC₃~₆カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘブテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスクロ[2.2.1]へ

40

50

ブタニル (C₇)、ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル (C₈) などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な C₃ - 10 カルボシクリル基としては、上述の C₃ - 8 カルボシクリル基、ならびにシクロノニル (C₉)、シクロノネニル (C₉)、シクロデシル (C₁₀)、シクロデセニル (C₁₀)、オクタヒドロ - 1 H - インデニル (C₉)、デカヒドロナフタレニル (C₁₀)、スピロ [4 . 5] デカニル (C₁₀) などが挙げられるがこれらに限定されない。前述の例が例証される時、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式 (「単環式カルボシクリル」) であるか、または縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系 (例えば、二環式系 (「二環式カルボシクリル」)) を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上で定義されたようなカルボシクリル環が 1 つ以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系も含み、ここで、結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような場合、炭素の数は、引き続き炭素環系内の炭素の数を指摘する。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各存在は、独立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない (「非置換カルボシクリル」) か、または 1 つ以上の置換基で置換される (「置換カルボシクリル」) 。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換 C₃ - 10 カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 C₃ - 10 カルボシクリルである。

10

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3 個 ~ 10 個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基 (「C₃ - 10 シクロアルキル」) である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3 個 ~ 8 個の環炭素原子を有する (「C₃ - 8 シクロアルキル」) 。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3 個 ~ 6 個の環炭素原子を有する (「C₃ - 6 シクロアルキル」) 。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5 個 ~ 6 個の環炭素原子を有する (「C₅ - 6 シクロアルキル」) 。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5 個 ~ 10 個の環炭素原子を有する (「C₅ - 10 シクロアルキル」) 。C₅ - 6 シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル (C₅) およびシクロヘキシル (C₆) が挙げられる。C₃ - 6 シクロアルキル基の例としては、上述の C₅ - 6 シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル (C₃) およびシクロブチル (C₄) が挙げられる。C₃ - 8 シクロアルキル基の例としては、上述の C₃ - 6 シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル (C₇) およびシクロオクチル (C₈) が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立して、置換されない (「非置換シクロアルキル」) か、または 1 つ以上の置換基で置換される (「置換シクロアルキル」) 。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換 C₃ - 10 シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換 C₃ - 10 シクロアルキルである。

20

30

【 0 0 4 8 】

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

40

50

立して、必要に応じて置換され、すなわち、置換されない（「非置換ヘテロシクリル」）か、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

【0049】

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

10

【0050】

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

20

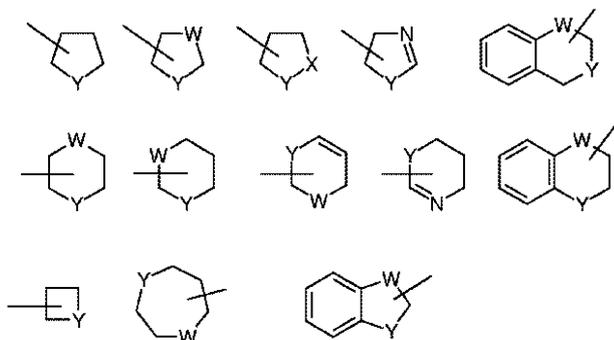
30

40

【0051】

ヘテロシクリル基の特定の例は、以下の例証的な例に示される：

【化6】



10

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

20

【0052】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用されるとき、その化合物または基における1つ以上の炭素原子が、窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子によって置き換えられていることを意味する。ヘテロは、1個～5個、特に、1個～3個のヘテロ原子を有する、上に記載された任意のヒドロカルビル基（例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリーール、例えば、ヘテロアリーール、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなど）に適用され得る。

30

【0053】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{2,0}$ ラジカルをいい、ここで、 $R^{2,0}$ は、水素、本明細書中で定義されるような、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリーールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーールである。「アルカノイル」は、 $R^{2,0}$ が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（ $-CHO$ ）、アセチル（ $-C(=O)CH_3$ ）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（ $-C(=O)Ph$ ）、ベンジルカルボニル（ $-C(=O)CH_2Ph$ ）、 $-C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （ C_6-C_{10} アリーール）、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （5～10員ヘテロアリーール）、 $-C(O)-(CH_2)_t$ （ C_3-C_{10} シクロアルキル）および $-C(O)-(CH_2)_t$ （4～10員ヘテロシクリル）（ t は、0～4の整数である）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、 $R^{2,1}$ は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、アリーールアルキル、5～10員ヘテロアリーールもしくはヘテロアリーールアルキル（それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたはヒ

40

50

ドロキシで置換されている)である。

【0054】

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

10

20

【0055】

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

30

40

【0056】

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

50

する。さらなる特定のアルコキシ基は、1個～4個の炭素原子を有する。

【0057】

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

10

【0058】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルをいう。

20

【0059】

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

30

【0060】

例示的な「置換アミノ」基としては、 $-NR^{39}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリアル)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (5～10員ヘテロアリアル)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t$ ($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (4～10員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、tは、0～4、例えば、1または2の整数であり、各 R^{39} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノまたはヒドロキシによって置換され得；存在する任意のアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記で定義

40

50

されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0061】

「アジド」とは、 $-N_3$ ラジカルをいう。

【0062】

「カルバモイル」または「アミド」とは、 $-C(O)NH_2$ ラジカルをいう。

【0063】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、 $-C(O)N(R^{6,2})_2$ ラジカルをいい、ここで、各 $R^{6,2}$ は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基であり、ここで、 $R^{6,2}$ の少なくとも1つは、水素ではない。ある特定の実施形態において、 $R^{6,2}$ は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アラルキル、5～10員ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル；またはハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アラルキル、5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロアラルキルから選択され、それらの各々は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるが；ただし、少なくとも1つの $R^{6,2}$ は、H以外である。

10

20

【0064】

例示的な「置換カルバモイル」基としては、 $-C(O)NR^{6,4}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C(O)NR^{6,4}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-C(O)N^{6,4}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)NR^{6,4}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-C(O)NR^{6,4}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 t は、0～4の整数であり、各 $R^{6,4}$ は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。

30

【0065】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルをいう。

【0066】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルをいう。

【0067】

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

40

【0068】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルをいう。

【0069】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルをいう。

【0070】

「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基がシクロアルキル基で置換されたアルキルラジカルをいう。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル

50

メチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチルおよびシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

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

【0072】

「シクロアルケニル」とは、3個～10個の炭素原子を有し、かつ単一の環式環または複数の縮合環（縮合環系および架橋環系を含む）を有し、かつ少なくとも1つの、特に、1個～2個のオレフィン不飽和部位を有する、置換または非置換カルボシクリル基をいう。そのようなシクロアルケニル基としては、例として、単環構造（例えば、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなど）が挙げられる。

【0073】

「縮合シクロアルケニル」とは、第2の脂肪族環または芳香環と共通の2つの環炭素原子を有し、かつシクロアルケニル環に芳香族性を付与するように位置したオレフィン不飽和を有する、シクロアルケニルをいう。

【0074】

「エチレン」とは、置換もしくは非置換の $-(C-C)-$ をいう。

【0075】

「エテニル」とは、置換もしくは非置換の $-(C=C)-$ をいう。

【0076】

「エチニル」とは、 $-(C \equiv C)-$ をいう。

【0077】

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

【0078】

「チオケト」とは、 $=S$ 基をいう。

【0079】

本明細書中で定義されるような、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、必要に応じて置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリールまたは「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、用語「置換される」は、その前に用語「必要に応じて」があるかまたはないかに関係なく、ある基（例えば、炭素または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容され得る置換基、例えば、置換されたときに、安定した化合物、例えば、自発的に変換（例えば、転位、環化、脱離または他の反応によるもの）を起こさない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段示されない限り、「置換された」基は、その基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が置換されるとき、置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。用語「置換される」は、有機化合物の許容され得るすべての置換基、安定した化合物を形成する本明細書中に記載される任意の置換基による

10

20

30

40

50

置換を含むと企図される。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の結合価を満たし、その結果、安定した部分を形成する、本明細書中に記載されるような水素置換基および/または任意の好適な置換基を有し得る。

【0080】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(O)R^{aa}$ 、例えば $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 $3-14$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび $5-14$ 員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個もしくは5個の R^{dd} 基で置換されるか；

または炭素原子上の2つのジェミナル水素は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ もしくは $=NOR^{cc}$ 基で置き換えられ；

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

R^{bb} の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 $3-14$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリールおよび $5-14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの R^{bb} 基が連結して、 $3-14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5-14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキ

10

20

30

40

50

ル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR^{d d}基で置換され

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

R^{d d}の各存在は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃⁺X⁻、-N(OR^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})OR^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})OR^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(O)R^{e e}、例えば-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)₂R^{e e}、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(OR^{e e})₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ペルハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個もしくは5個のR^{g g}基で置換されるか、または2つのジェミナルR^{d d}置換基が連結して、=Oもしくは=Sを形成し得；

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

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

R^{g g}の各存在は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-ON(C₁₋₆アルキル)₂、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-N(C₁₋₆アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、-N(OH)(C₁₋₆アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆アルキル、-SS(C₁₋₆アルキル)、-C(=O)(C₁₋₆アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆アルキル)、-OC(=O)(C₁₋₆アルキル)、-OCO₂(C₁₋₆アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁

10

20

30

40

50

~ 6 アルキル)₂、 $-OC(=O)NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $C(=O)(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-NHCOC_2(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(=O)NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(=NH)NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-OC(NH)NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSCO_2(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-SO_2NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OSO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-Si(C_{1\sim 6}$ アルキル)₃、 $-OSi(C_{1\sim 6}$ アルキル)₃、 $-C(=S)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $C(=S)NH(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-C(=S)SC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SC(=S)SC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-P(=O)(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-OP(=O)(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-OP(=O)(OC_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであるか；または2つのジェミナル R^g 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；ここで、 X^- は、対イオンである。

【0081】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第四級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、*p*-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0082】

窒素原子は、結合価が許容するとき、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、水素、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、 $C_{2\sim 10}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 14}$ アリールおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されないが、または窒素原子に結合した2つの R^{cc} 基は、連結して、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されたとおりである。

【0083】

10

20

30

40

50

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

【0084】

他の定義

用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益/危険比に釣り合う、塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、Bergerは、薬学的に受容可能な塩を、*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66, 1-19において詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される薬学的に受容可能な塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを含む。

【0085】

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

【0086】

疾患、障害、および状態は、本明細書中で交換可能に使用される。

【0087】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、用語「処置する (treat)」、「処置する (treating)」および「処置 (treatment)」は、被験体が特定の疾患、障害または状態を罹患している間に行われ、その疾患、障害または状態

10

20

30

40

50

の重篤度を低下させるか、あるいは疾患、障害または状態の進行を遅延させるかまたは遅くする行為（「治療処置」）を想定し、そしてまた、被験体が特定の疾患、障害または状態を罹患し始める前に行われる行為（「予防処置」）を想定する。

【0088】

一般に、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を惹起するために十分な量をいう。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的目標、化合物の薬物動態学、処置される疾患、投与様式、ならびに被験体の年齢、健康状態、および状態などの要因に依存して、変わり得る。有効量とは、治療処置および予防処置を包含する。

【0089】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「治療有効量」とは、疾患、障害または状態の処置において治療上の利点を提供するか、あるいはその疾患、障害または状態に関連する1つまたはより多くの症状を遅延させるかまたは最小にするために十分な量である。化合物の治療有効量とは、その疾患、障害または状態の処置において治療上の利点を提供する、単独でかまたは他の治療と組み合わせたの、治療剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、治療全体を改善させる量、疾患または状態の症状または原因を減少させるかまたは回避する量、あるいは別の治療剤の治療効力を増強する量を包含し得る。

【0090】

本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、疾患、障害もしくは状態、またはその疾患、障害もしくは状態に関連する1つもしくはより多くの症状を予防するため、あるいはその再発を予防するために十分な量である。化合物の予防有効量とは、その疾患、障害または状態の予防において予防上の利点を提供する、単独でかまたは他の剤と組み合わせたの、治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、予防全体を改善させる量、または別の予防剤の予防効力を増強する量を包含し得る。

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図2】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図3】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図4】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図5】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図6】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図7】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図8】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図9】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図10】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図11】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図12】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

10

20

30

40

50

MRスペクトルを図示する。

【図13】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図14】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図15】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図16】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図17】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。 10

【図18】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図19】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図20】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図21】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。

【図22】図1～図22は、本明細書中に記載される例示的な化合物の代表的な¹H NMRスペクトルを図示する。 20

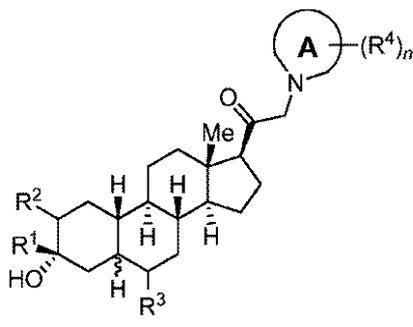
【発明を実施するための形態】

【0092】

本発明の特定の実施形態の詳細な説明

本明細書中に記載されるように、本発明は、式(I)：

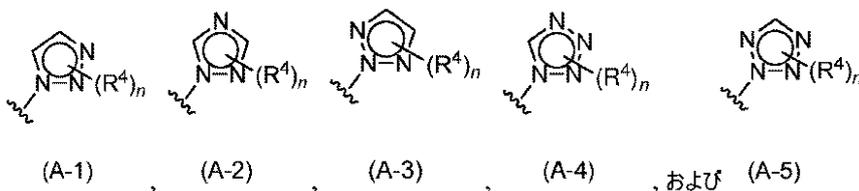
【化7】



30

の19-ノルC3, 3-ジ置換C21-トリアゾールおよびC21-テトラゾール神経刺激性ステロイド、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し；式(I)において：Aは、群：

【化8】



40

から選択され；

R¹は、C₁～C₆ハロアルキル(CHF₂、CH₂F)またはC₁～C₆アルキル(例えば、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃)であり；R²

50

および R^3 は独立して、H、ハロ（例えば、F）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 CH_3 ）またはアルコキシ（ OCH_3 、 OCH_2CH_3 ）から選択され； R^4 は、ハロ（例えば、Cl、F）、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_x R^a$ 、 $-NR^b R^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 ）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^b R^c$ であり； R^a は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^b および R^c の各々は独立して、H、 $-S(O)_x R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるか、あるいは R^b および R^c は、これらが結合している原子と一緒に、環を形成し（例えば、 R^b および R^c は、これらが結合している原子と一緒に、4員～8員の環、例えば、複素環式環、例えば、モルホリン環、ピロリジン環、ピペリジン環を形成する）； n は、0～2の整数であり；そして x は、0～2の整数である。

10

【0093】

いくつかの実施形態において、 A が ($A-1$) または ($A-2$) である場合、 R^1 は、 $-CHF_2$ 、 CH_2F 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 CH_2Cl 、 $-CBr_3$ 、 $CHBr_2$ 、 CH_2Br 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；あるいは A が ($A-3$) または ($A-5$) であり、 R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CHF_2$ であり、そして n が 0 である場合、 R^2 および R^3 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0094】

いくつかの実施形態において、 A が、($A-1$)、($A-3$)、または ($A-5$) であり、そして n が 0 である場合、 R^2 および R^3 のうちの少なくとも1つはHではない。

20

【0095】

いくつかの実施形態において、 A が、($A-1$)、($A-3$)、または ($A-5$) である場合、 R^2 および R^3 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0096】

いくつかの実施形態において、 A が ($A-1$) または ($A-2$) であり、そして n が 0 である場合、 R^1 は、 $-CHF_2$ 、 CH_2F 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 CH_2Cl 、 $-CBr_3$ 、 $CHBr_2$ 、 CH_2Br 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0097】

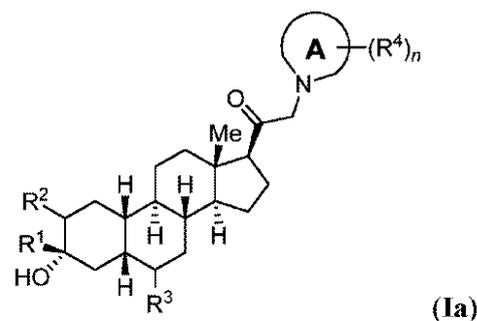
いくつかの実施形態において、 n は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において、 n は 0 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ia) :

【化9】



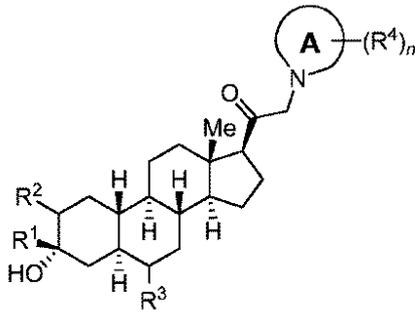
40

の化合物から選択される。

【0099】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ib) :

【化10】



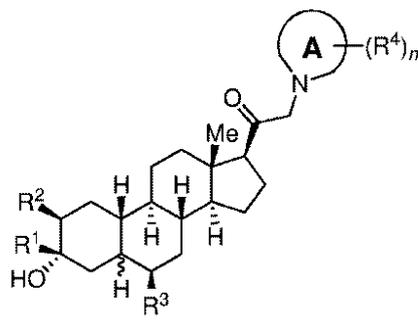
10

の化合物から選択される。

【0100】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)：

【化11】



20

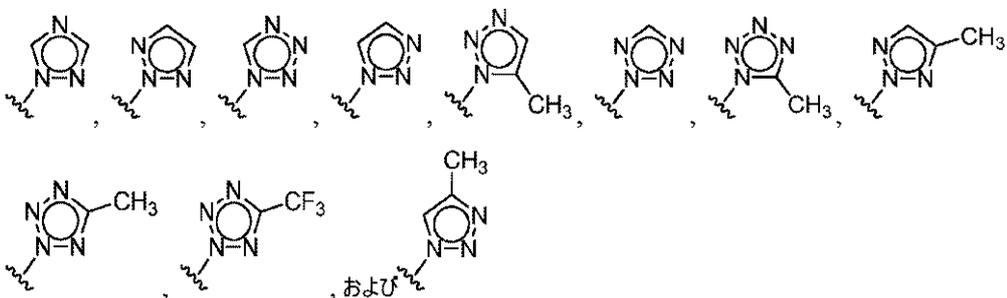
の化合物から選択される。

【0101】

いくつかの実施形態において、 n は1であり、そして R^4 は、ハロ、シアノ、 $-S(O)_x R^a$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 はシアノである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-S(O)_2 CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 A は、群：

30

【化12】



40

から選択される。

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CH_3$ である。

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 はHである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 n は1であり、そして R^4 は、ハロ、シアノ、 $-S(O)_x R^a$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^4 は $-CH_3$ である。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^4 は $-C(O)OR^a$ である。いくつかの実施形態において、 R^a は H である。いくつかの実施形態において、 R^a は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^a は $-CH_2CH_3$ である。

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^4 は $-C(O)NR^bR^c$ である。いくつかの実施形態において、 R^b および R^c は H である。

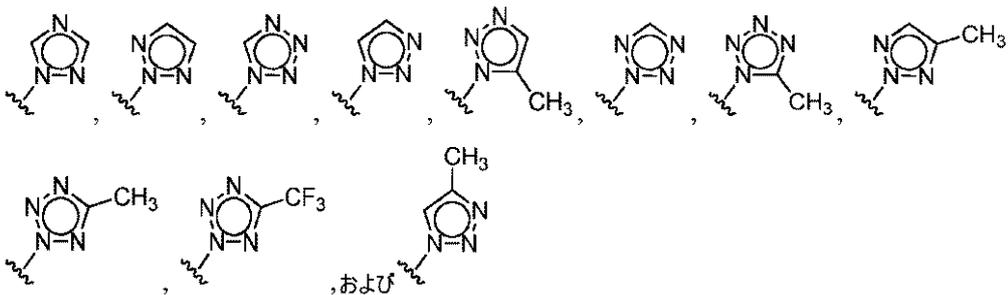
【0108】

いくつかの実施形態において、 R^4 はシアノである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-S(O)_2CH_3$ である。

【0109】

いくつかの実施形態において、A は、群：

【化13】



から選択される。

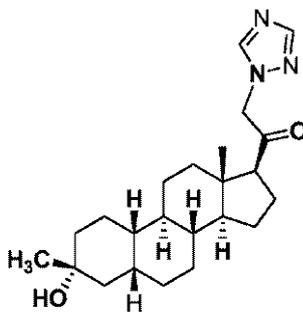
【0110】

いくつかの実施形態において、この化合物は、群：

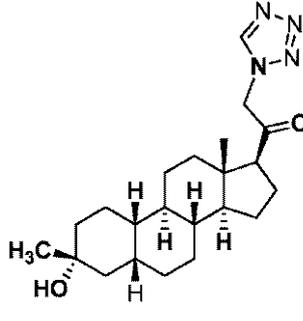
10

20

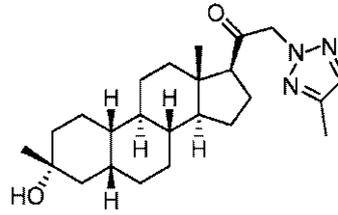
【化 1 4】



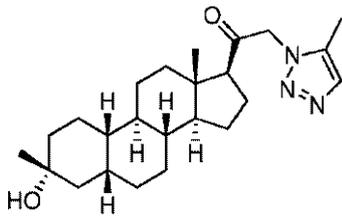
SA-1



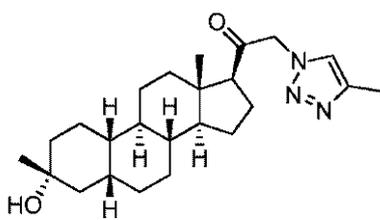
SA-2



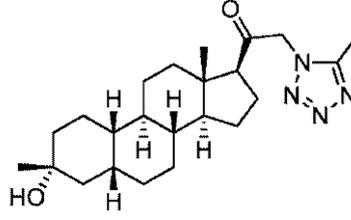
SA-3



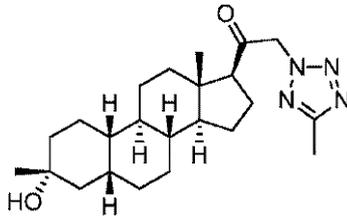
SA-4



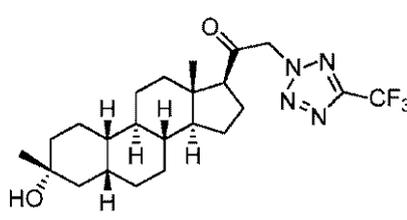
SA-5



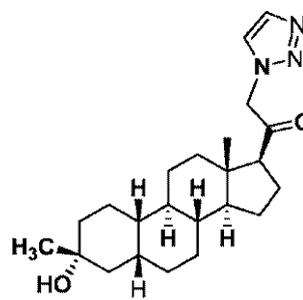
SA-6



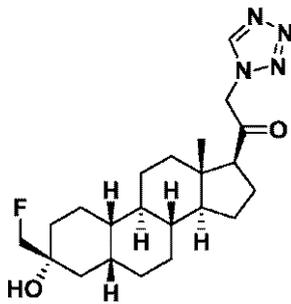
SA-7



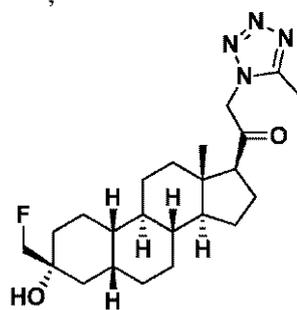
SA-8



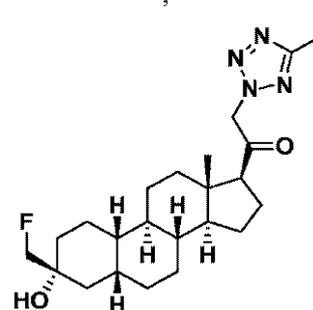
SA-9



SF-1



SF-2



SF-3

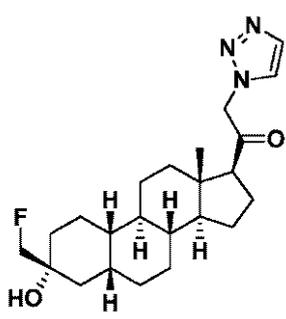
10

20

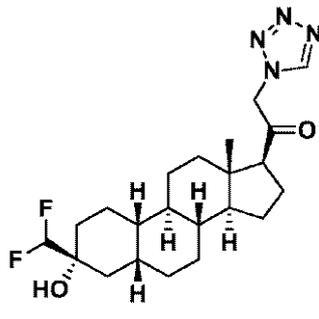
30

40

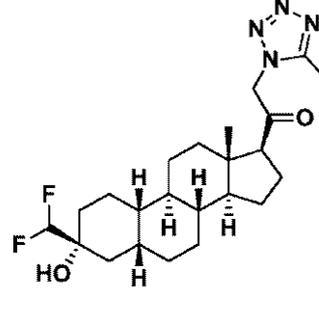
【化 15】



SF-4

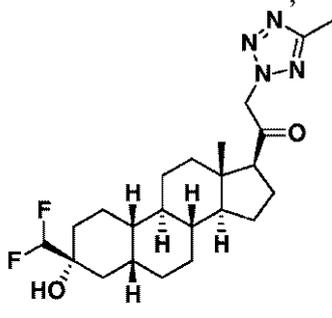


SG-1

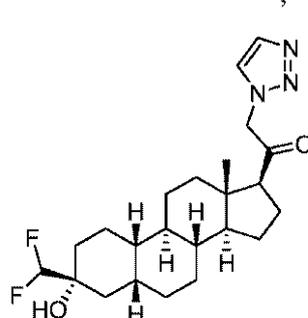


SG-3

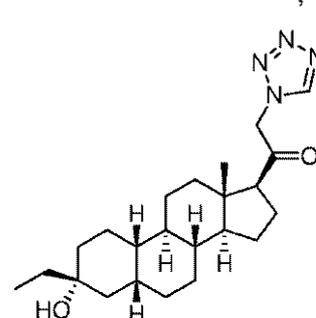
10



SG-4

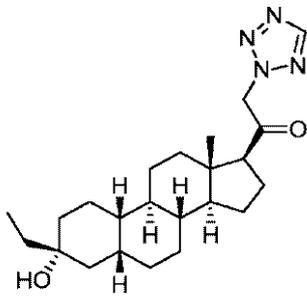


SG-5

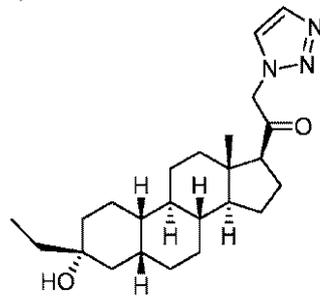


SE-1

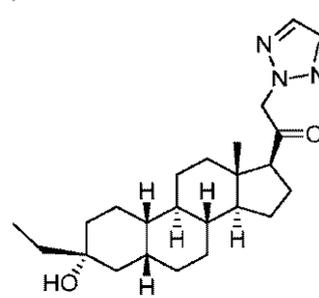
20



SE-2

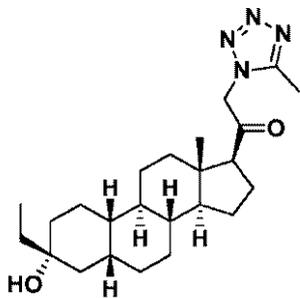


SE-3

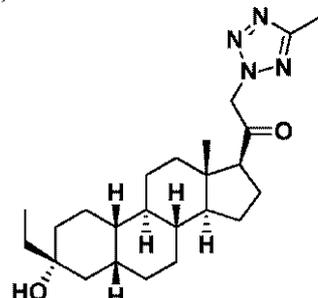


SE-4

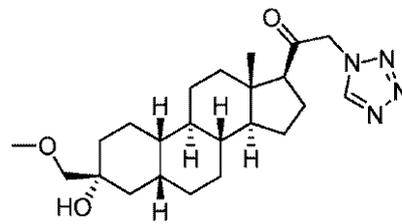
30



SE-5



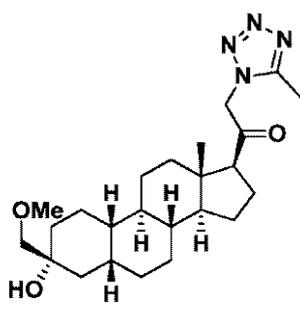
SE-6



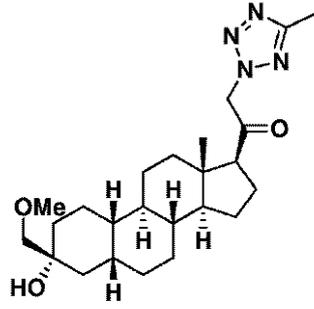
SM-1

40

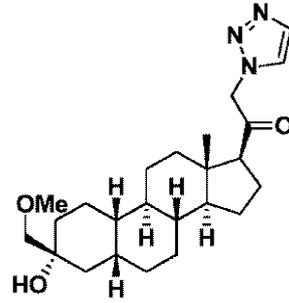
【化 1 6】



SM-3

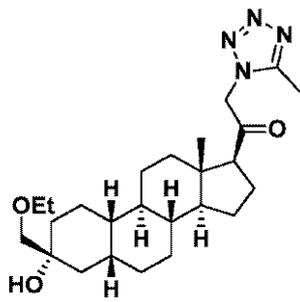


SM-4

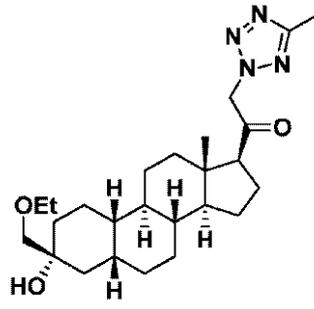


SM-5

10

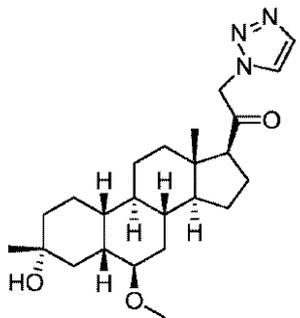


SO-1

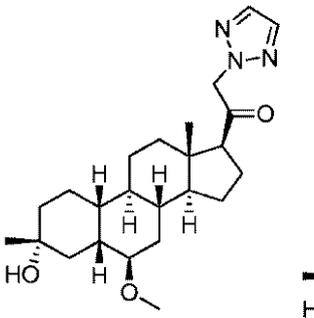


SO-2

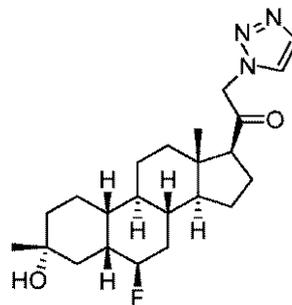
20



SL-1

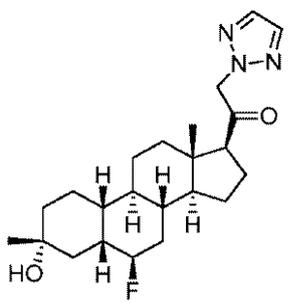


SL-2

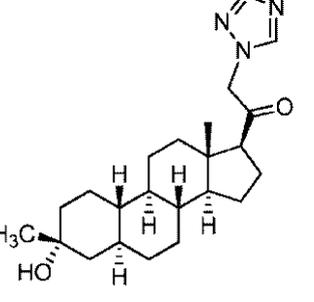


SH-1

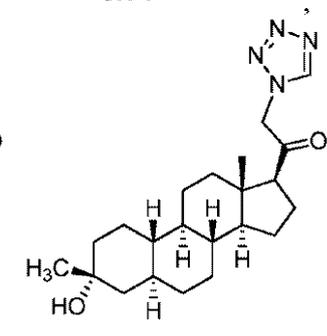
30



SH-2



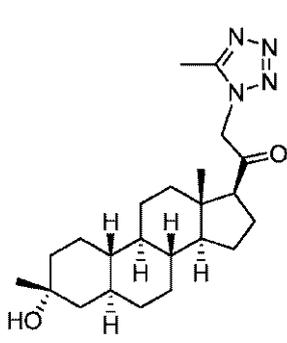
SB-1



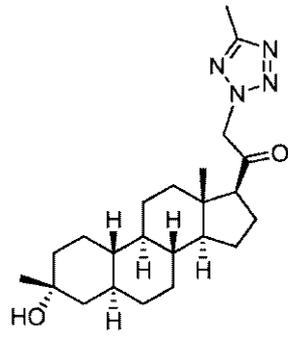
SB-2

40

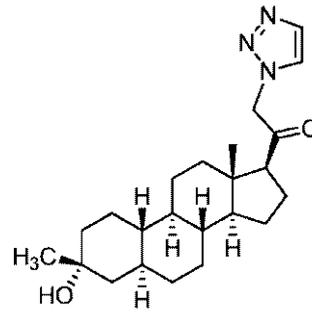
【化 17】



SB-4

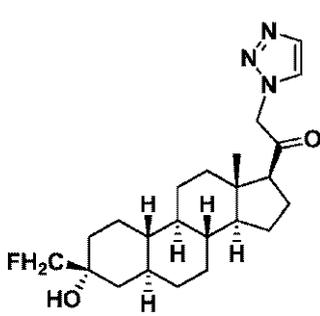


SB-5

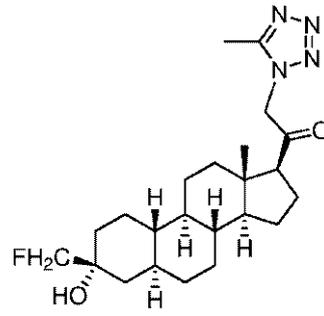


SB-6

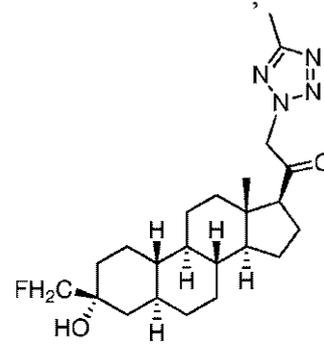
10



SD-1

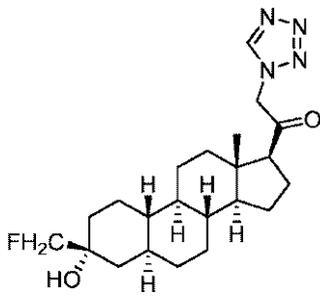


SD-2

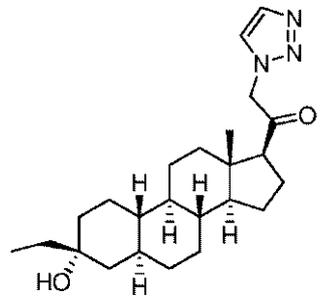


SD-3

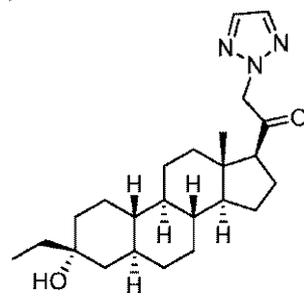
20



SD-4

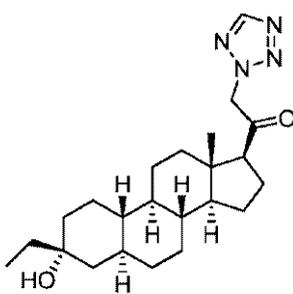


SP-1

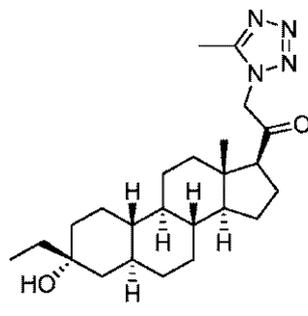


SP-2

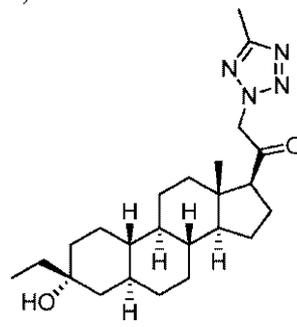
30



SP-3



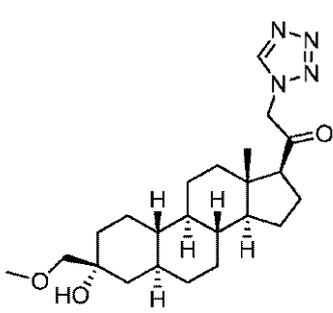
SP-4



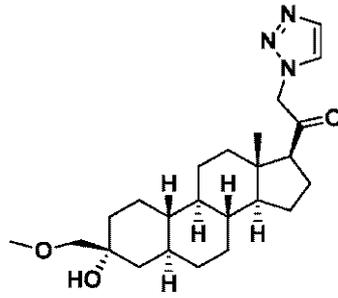
SP-5

40

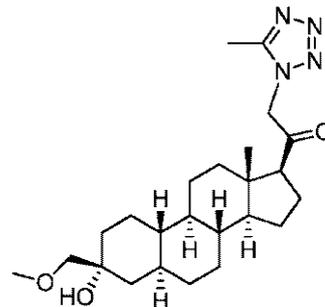
【化 1 8】



SI-1

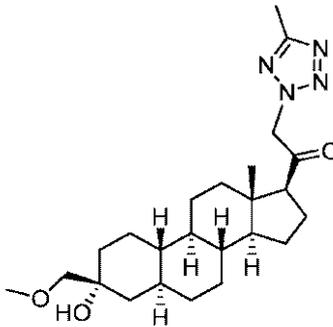


SI-2

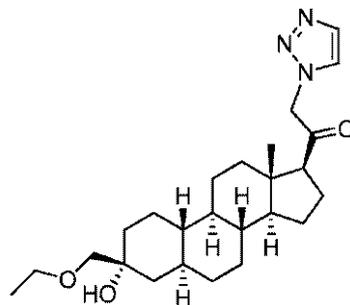


SI-3

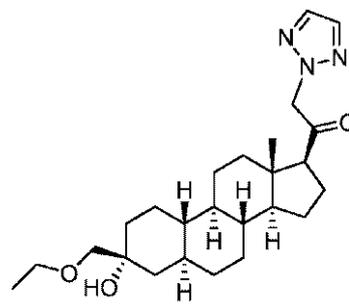
10



SI-4

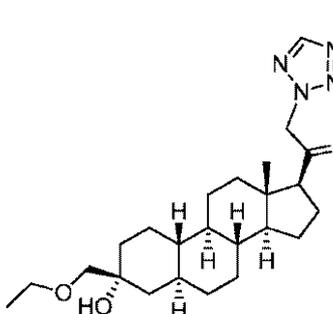


SQ-1

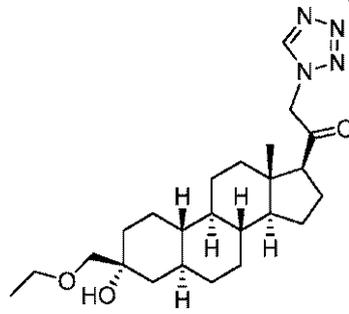


SQ-2

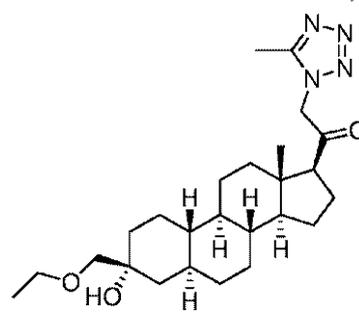
20



SQ-3

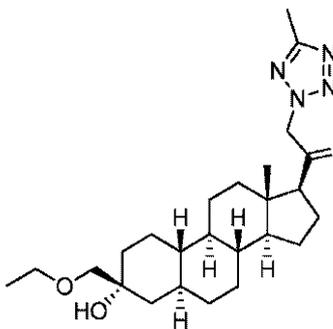


SQ-4

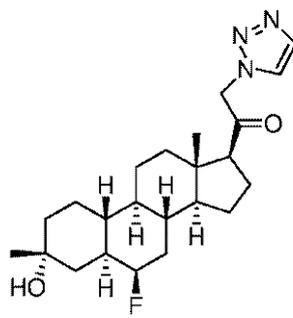


SQ-5

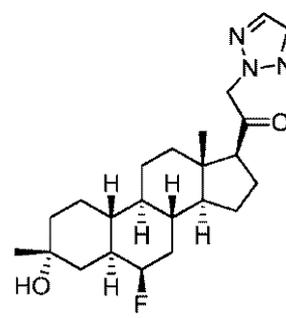
30



SQ-6



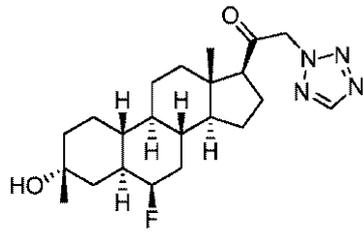
SV-1



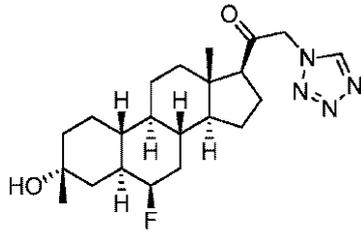
SV-2

40

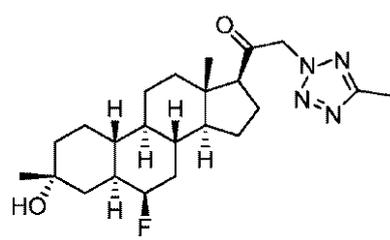
【化 1 9】



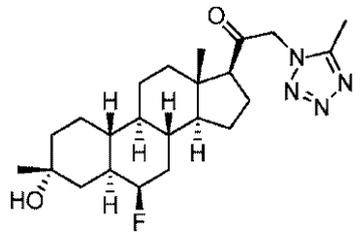
SV-3



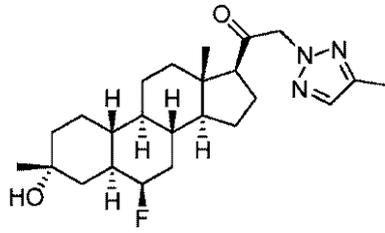
SV-4



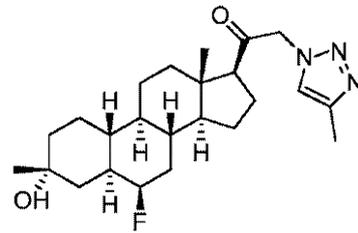
SV-5



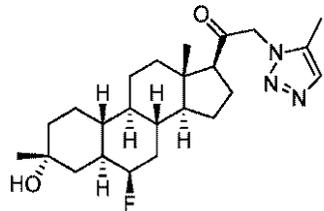
SV-6



SV-7



SV-8

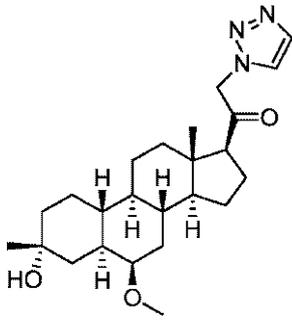


SV-9

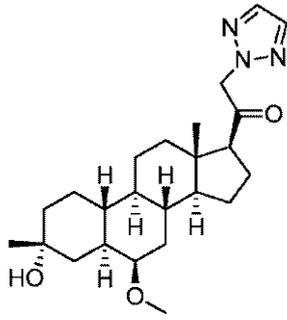
10

20

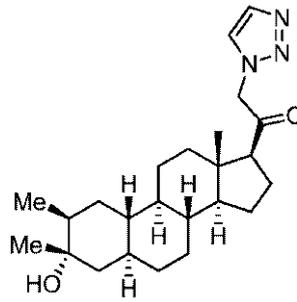
【化 2 0】



SW-1

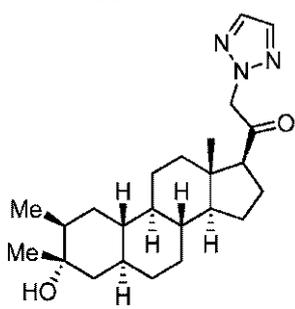


SW-2

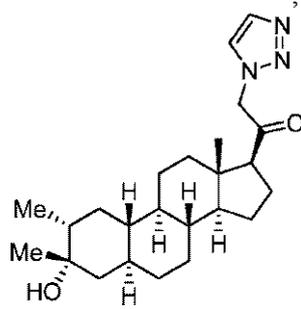


SZ-1

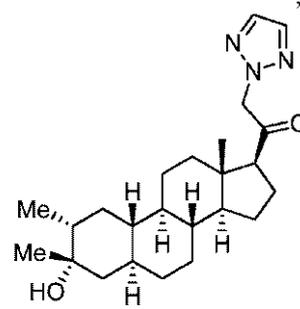
10



SZ-2

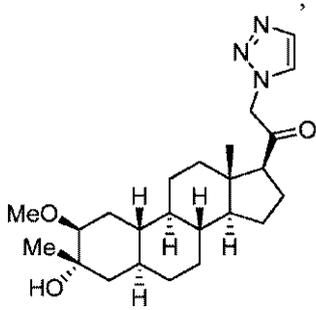


SN-1

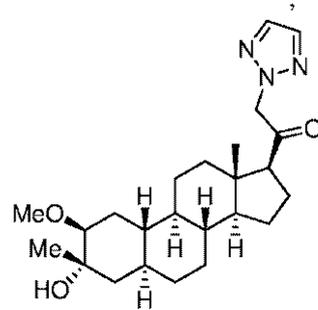


SN-2

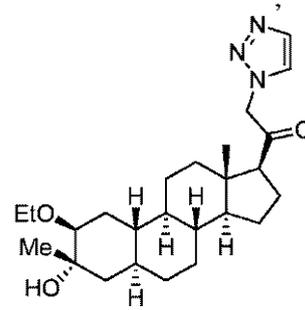
20



SU-1



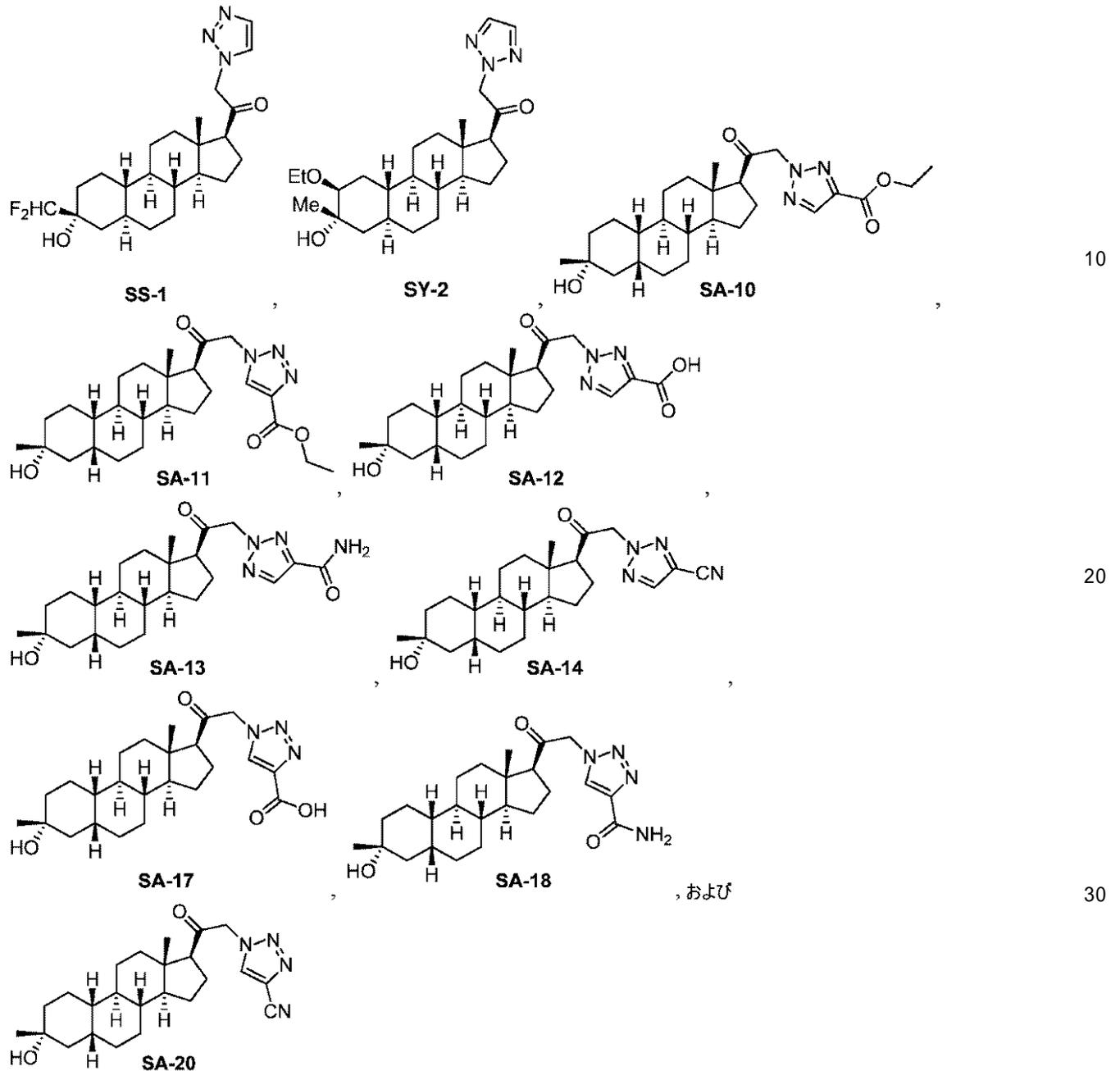
SU-2



SY-1

30

【化 2 1】



から選択される。

【0111】

1つの局面において、本明細書中で、本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I）の化合物）、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物が提供される。

【0112】

1つの局面において、本発明は、CNS関連障害の処置を必要とする被験体において、CNS関連障害を処置する方法を提供し、この方法は、この被験体に、有効量の本明細書中に記載されるような化合物（例えば、式（I）の化合物）、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、このCNS関連障害は、睡眠障害、摂食障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および/または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および/または離脱症候群、あるいは耳鳴である。いくつか

の実施形態において、このCNS関連障害は、うつ（例えば、産後うつ）である。いくつかの実施形態において、このCNS関連障害は、振顫（例えば、本態性振顫）である。いくつかの実施形態において、このCNS関連障害は、摂食障害（例えば、神経性食欲不振、神経性大食症、むちゃ食い障害、悪液質）である。

【0113】

いくつかの実施形態において、この化合物は、経口投与、皮下投与、静脈内投与、または筋肉内投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は、慢性投与される。

【0114】

1つの局面において、本明細書中で、被験体において鎮静および/または麻酔を誘導する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する。

10

【0115】

1つの局面において、本明細書中で、被験体において発作を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する。

【0116】

1つの局面において、本明細書中で、被験体においててんかんを処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する。

【0117】

1つの局面において、本明細書中で、被験体においててんかん発作重積状態(SE)を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、このてんかん発作重積状態は、痙攣性てんかん発作重積状態（例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態）または非痙攣性てんかん発作重積状態（例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態）である。

20

【0118】

1つの局面において、本明細書中で、障害（例えば、本明細書中に記載されるような障害、例えば、GABA機能に関連する障害）の処置を必要とする被験体において障害を処置する方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量の、式(I)の化合物のうちの1つの化合物、その薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0119】

薬学的組成物

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

【0120】

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

40

【0121】

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

【0122】

CNS障害の発生を予防するために使用されるとき、本明細書中に提供される化合物は

50

、典型的には、医師の助言によりおよび医師の監視下において、上に記載された投与量レベルで、その症状を発症する危険がある被験体に投与され得る。特定の症状を発症する危険がある被験体としては、一般に、その症状の家族歴を有する被験体、またはその症状の発症の影響を特に受けやすいと遺伝子検査もしくはスクリーニングによって特定された被験体が挙げられる。

【0123】

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

10

【0124】

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

20

【0125】

経口投与用の組成物は、バルクの液体の溶液もしくは懸濁液またはバルクの粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投薬を促進する単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に不連続の単位をいい、各単位は、好適な薬学的賦形剤とともに所望の治療効果をもたらすと計算される所定量の活性な材料を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め測定され予め充填されたアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常、少量の成分（約0.1～約50重量%または好ましくは約1～約40重量%）であり、残りは、様々なビヒクルまたは賦形剤および所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

30

【0126】

経口投与の場合、1日あたり1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が、代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを使用するとき、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本明細書中に提供される化合物をもたらす、好ましい用量は、各々、約0.1～約10mg/kg、特に、約1～約5mg/kgをもたらす。

40

【0127】

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

【0128】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲であり、すべて約1～約120時間、特に、24～96時間にわたる。約0.1mg/kg～約10mg/kgまたはそれ以上の前負荷ポラス（preloading bolus）も、適切な定常状態レベルを達成するために投与されてもよい。最大総用量は、

50

40 ~ 80 kg のヒト患者にとって約 2 g / 日を越えると予想されない。

【0129】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁剤および予製剤 (dispensing agents)、着色剤、香料などを含む好適な水性または非水性のビヒクルを含み得る。固体の形態は、例えば、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含み得る：結合剤 (例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン)；賦形剤 (例えば、デンプンまたはラクトース)、崩壊剤 (例えば、アルギン酸、Primogel またはトウモロコシデンプン)；滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム)；滑剤 (例えば、コロイド状二酸化ケイ素)；甘味剤 (例えば、スクロースまたはサッカリン)；または香味料 (例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー)。

10

【0130】

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

【0131】

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

20

【0132】

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

【0133】

経口的に投与可能な、注射可能な、または局所的に投与可能な組成物について上に記載された構成要素は、単に代表的なものである。他の材料ならびに加工手法などは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania の Part 8 (参照により本明細書中に援用される) に示されている。

30

【0134】

本発明の化合物はまた、徐放形態でまたは徐放薬物送達系から投与され得る。代表的な徐放材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

【0135】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な製剤にも関する。1つの実施形態において、その製剤は、水を含む。別の実施形態において、その製剤は、シクロデキストリン誘導体を含む。最も一般的なシクロデキストリンは、連結される糖部分上に必要に応じて1つ以上の置換基 (それらとしては、メチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化およびスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない) を含む、それぞれ 6、7 および 8 - 1, 4 - 結合グルコース単位からなる -、 - および - シクロデキストリンである。ある特定の実施形態において、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、例えば、Captisol (登録商標) としても知られるスルホブチルエーテル - シクロデキストリンである。例えば、米国特許第 5, 376, 645 号を参照のこと。ある特定の実施形態において、上記製剤は、ヘキサプロピル - シクロデキストリン (例えば、水において 10 ~ 50%) を含む。

40

【0136】

50

本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩にも関する。薬学的に受容可能な塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、薬理的に許容され得るアニオンを含む塩（例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩など）を形成する酸である。

【0137】

以下の製剤の例は、本発明に従って調製され得る代表的な薬学的組成物を例証している。しかしながら、本発明は、以下の薬学的組成物に限定されない。

【0138】

例示的な製剤1 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で240～270mgの錠剤（錠剤1つあたり80～90mgの活性な化合物）に形成する。

【0139】

例示的な製剤2 - カプセル：本発明の化合物を、乾燥粉末としてデンプン希釈剤とおおよそ1：1重量比で混和し得る。その混合物を250mgのカプセル（カプセル1つあたり125mgの活性な化合物）に充填する。

【0140】

例示的な製剤3 - 液体：本発明の化合物（125mg）を、スクロース（1.75g）およびキサンタンガム（4mg）と混和し得、得られた混合物を混ぜて、No.10メッシュU.S.シープに通し、次いで、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム（11：89，50mg）の事前に調製された水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム（10mg）、香料および着色料を水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えることにより、総体積を5mLにし得る。

【0141】

例示的な製剤4 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で450～900mgの錠剤（150～300mgの活性な化合物）に形成する。

【0142】

例示的な製剤5 - 注射剤：本発明の化合物を、滅菌された緩衝食塩水の注射可能な水性媒質に、おおよそ5mg/mLの濃度に溶解または懸濁し得る。

【0143】

例示的な製剤6 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で90～150mgの錠剤（錠剤1つあたり30～50mgの活性な化合物）に形成する。

【0144】

例示的な製剤7 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で30～90mgの錠剤（錠剤1つあたり10～30mgの活性な化合物）に形成する。

【0145】

例示的な製剤8 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおおよそ1：2重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で0.3～30mgの錠剤（錠剤1つあたり0.1～10mgの活性な化合物）に形成する。

【0146】

例示的な製剤9 - 錠剤：本発明の化合物を、乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤とおお

10

20

30

40

50

よそ 1 : 2 重量比で混和し得る。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を、打錠機で 150 ~ 240 mg の錠剤（錠剤 1 つあたり 50 ~ 80 mg の活性な化合物）に形成する。

【0147】

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

【0148】

使用および処置の方法

本明細書中に一般的に記載されるように、本発明は、GABA 調節因子として働き得る神経刺激性ステロイドに関する。いくつかの実施形態において、このような化合物は、本明細書中に記載される障害（例えば、振顫（例えば、本態性振顫）；うつ（例えば、産後うつ））の処置のための治療剤として有用であると予測され、この被験体に、有効量の本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この化合物は、静脈内投与によって投与される。

10

【0149】

以前の研究（例えば、Gee ら、European Journal of Pharmacology, 136 : 419 - 423 (1987) を参照のこと）は、ある特定の 3 - ヒドロキシル化ステロイドが、GABA レセプター複合体 (GRC) の調節因子として、他者が報告していたもの（例えば、Majewska ら、Science 232 : 1004 - 1007 (1986) ; Harrison ら、J Pharmacol. Exp. Ther. 241 : 346 - 353 (1987) を参照のこと）よりも高い桁で強力であることを証明した。Majewska らおよび Harrison らは、3 - ヒドロキシル化 - 5 - 還元型ステロイドが、かなり低いレベルの有効性の能力しかないことを教示した。インビトロおよびインビボでの実験データから、高力価のこれらのステロイドが、GRC を介した脳の興奮性の調節においてそれらを治療的に有用にさせると証明された（例えば、Gee ら、European Journal of Pharmacology, 136 : 419 - 423 (1987) ; Wieland ら、Psychopharmacology 118 (1) : 65 - 71 (1995) を参照のこと）。

20

30

【0150】

様々な合成ステロイドが、神経刺激性ステロイドとしても調製されている。例えば、米国特許第 5,232,917 号 (GRC に対して有効な薬剤に影響されやすいストレス、不安、不眠、発作性障害および気分障害（例えば、うつ）を治療的に有益な様式で処置する際に有用な神経刺激性ステロイド化合物を開示している）を参照のこと。さらに、これらのステロイドは、他の公知の相互作用部位とは異なる GRC 上の独自の部位において相互作用することが以前に証明されていたが（例えば、バルビツレート、ベンゾジアゼピンおよび GABA）、ストレス、不安、睡眠、気分障害および発作性障害に対する治療的に有益な効果は、以前にも誘発されていた（例えば、Gee, K. W. および Yamamura, H. I., 「Benzodiazepines and Barbiturates : Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders」, Central Nervous System Disorders, Horvella 編者, Marcel - Dekker, New York (1985), pp. 123 - 147 ; Lloyd, K. G. and Morselli, P. L., 「Psychopharmacology of GABAergic Drugs」, Psychopharmacology : The Third Generation of Progress, H. Y. Meltzer 編者, Raven Press, N. Y. (1987), pp. 183 - 195 ; および Gee ら、European Journal of Pharmacology, 136 : 419 - 423 (1987) を参照のこと。これらの化合物は、それらの持続

40

50

時間、効力および経口活性（他の投与形態に加えて）にとって望ましい。

【0151】

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

10

【0152】

GABA調節に関連する例示的なCNS状態としては、睡眠障害[例えば、不眠症]、気分障害[例えば、うつ病、気分変調性障害(例えば、軽症うつ病)、双極性障害(例えば、I型および/またはII型)、不安障害(例えば、全般性不安障害(GAD)、社会的不安障害)、ストレス、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、強迫障害(例えば、強迫性障害(OCD))]、統合失調症スペクトラム障害[例えば、統合失調症、統合失調感情障害]、痙攣障害[例えば、てんかん(例えば、てんかん発作重積状態(SE)、発作]、記憶および/または認知の障害[例えば、注意障害(例えば、注意欠陥過活動性障害(ADHD))、痴呆(例えば、アルツハイマー型痴呆、ルイス体型痴呆(Lewis body type dementia)、脳血管型痴呆]、運動障害[例えば、ハンティングトン病、パーキンソン病]、人格障害[例えば、反社会性人格障害、強迫性人格障害]、自閉症スペクトラム障害(ASD)[例えば、自閉症、シナプス変性症(synaptopathy)などの自閉症の一宿主性原因(例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群]、疼痛[例えば、ニューロパシー性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、外傷性脳損傷(TBI)、脈管疾患[例えば、脳卒中、虚血、血管奇形]、物質乱用障害および/または離脱症候群[例えば、アヘン製剤、コカイン、および/またはアルコールの嗜癖(addiction)]、ならびに耳鳴が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0153】

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

30

【0154】

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

【0155】

なお別の局面において、被験体において振顫を処置または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。あ特定の実施形態において、この振顫は本態性振顫である。

40

【0156】

なお別の局面において、被験体において気分障害を処置または予防する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この気分障害はうつ病である。いくつかの実施形態において、この気分障害は産後うつである。

【0157】

なお別の局面において、被験体においてPMSまたはPNDを軽減または予防する方法

50

が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0158】

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

【0159】

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

10

【0160】

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

【0161】

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

【0162】

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

20

【0163】

特定の実施形態において、この化合物は、被験体に慢性投与される。特定の実施形態において、この化合物は、被験体に経口投与、皮下投与、筋肉内投与、または静脈内投与される。

【0164】

不安障害

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

30

【0165】

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

【0166】

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

40

50

れる（すなわち、過度の心気症）。

【0167】

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

10

【0168】

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

【0169】

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

20

【0170】

摂食障害

摂食障害は、摂食行動および体重調節における障害（disturbance）を特徴とし、そして広範な有害な心理的、身体的、および社会的結果に関連する。摂食障害を有する個体は、より少ない量またはより多い量の食物を食べ始め得るが、ある時点で、彼らの食への欲望は、制御されずに急激に低下または上昇する。摂食障害は、体重または体形に関する重大な苦悩または懸念、あるいは体重または食物摂取を管理する極度な努力によって特徴付けられ得る。摂食障害としては、神経性食欲不振、神経性大食症、むちゃ食い障害、悪液質、およびそれらの変種が挙げられる。

30

【0171】

神経性食欲不振を有する個体は代表的に、自分が低体重である場合でさえも、自分を過体重とみなす。神経性食欲不振を有する個体は、摂食、食物、および体重制御に悩まされ得る。神経性食欲不振を有する個体は代表的に、自分の体重を繰り返し測定し、食物の分量を注意深く定め、そして非常に少量の特定の食物のみを食べる。神経性食欲不振を有する個体は、むちゃ食いに従事し得、その後、極度の食事制限、過剰な運動、自分で誘導する嘔吐、または緩下薬、利尿薬、もしくは浣腸の濫用に従事し得る。症状としては、極度に低い体重、厳しい食物制限、細さの残酷な追及および正常または健康な体重を維持する気が進まないこと、体重増加に対する強い恐怖、体重および体形の認知によって重度に影響を受ける歪曲された身体像および自己評価、または低体重、少女および女性における月経の欠乏の重大さの否認が挙げられる。他の症状としては、骨が細くなること、脆い毛および爪、乾燥し黄色がかった皮膚、身体全体にわたる細い毛の成長、中等度貧血、筋肉の消耗および衰弱、重篤な便秘症、低血圧または遅くなった呼吸および脈、心臓の構造および機能に対する損傷、脳の損傷、複数の器官の不全、内部体温の低下、嗜眠、不活発、ならびに不妊症が挙げられる。

40

【0172】

神経性大食症を有する個体は、通常は大量の食物を食べるという再発性の頻繁なエピソードを有し、そしてこれらのエピソードに対する制御を欠くと感じる。このむちゃ食いの

50

後に、この過食症を補償する行動（例えば、強制的な嘔吐、緩下薬または利尿薬の過剰な使用、絶食、過剰な運動、あるいはこれらの行動の組み合わせ）が行われる。

【0173】

神経性食欲不振とは異なり、神経性大食症を有する人々は通常、健康または正常な体重とみなされるものを維持するが、幾人かはわずかに過体重である。しかし、神経性食欲不振を有する人々と同様に、代表的に、体重が増加することを恐れ、体重を失うことを必死に欲し、そして自分の身体のサイズおよび体形に関して不幸である。通常、過食症の行動は、秘密裏に行われる。なぜなら、この行動はしばしば、嫌悪または羞恥の感情を伴うからである。このむちゃ食いと瀉下とのサイクルは、1週間に数回から、1日に多数までの、いずれかで起こり得る。他の症状としては、慢性的に潰瘍化して痛む咽喉、頸部および顎領域で腫脹した唾液腺、摩耗した歯のエナメル質、ならびに胃酸への曝露の結果として次第に過敏性になり虫歯になる歯、酸逆流障害および他の胃腸の問題、緩下薬の乱用による腸の窮迫および刺激、流体の瀉下による重篤な脱水、電解質平衡障害（これは、心臓発作または脳卒中をもたらし得る）が挙げられる。

10

【0174】

むちゃ食い障害を有する個体は、自分の摂食に対する制御を失う。神経性大食症とは異なり、むちゃ食いの期間の後に、瀉下、過剰な運動、または絶食などの補償行動が行われない。むちゃ食い障害を有する個体はしばしば、過体重または肥満である。むちゃ食い障害を有する肥満の個体は、心臓血管疾患および高血圧を発症する危険性がより高い。彼らはまた、自分のむちゃ食いに関する罪悪感、羞恥、および苦悩を経験し、これは、さらなるむちゃ食いをもたらし得る。

20

【0175】

悪液質は、「消耗病」としてもまた公知であり、そして多くのがん患者によって経験される、摂食関連の問題である。悪液質を有する個体は、正常に食事を続け得るが、彼らの身体は、経口摂取しているビタミンおよび栄養分を利用することを拒否し得るか、または食欲を失って食事をやめる。個体が食欲の損失を経験して食事をやめる場合、彼らは、神経性食欲不振を発症したとみなされ得る。

【0176】

神経変性疾患および障害

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

30

40

50

cytology)が挙げられる)、振顫(例えば、安静時振顫、姿勢振顫、および企図振顫)ならびに失調症(軸性失調症、ジストニー性書痙、片麻痺性失調症、発作性失調症、および限局性失調症(例えば、眼瞼痙攣、口顎ジストニア(oromandibular dystonia)、ならびに痙攣性発声障害および斜頸)が挙げられる)が挙げられる);ニューロン損傷(眼の損傷、眼の網膜症または黄斑変性が挙げられる);脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害;パーキンソン病;発作;てんかん発作重積状態;脳卒中;耳鳴;尿細管硬化症、ならびにウイルス感染により誘導される神経変性(例えば、後天性免疫不全症候群(AIDS)および脳障害により引き起こされるもの)が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患としてはまた、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死および心拍停止の後の神経毒性障害が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患を処置または予防する方法はまた、神経変性障害に特徴的であるニューロン機能の損失を処置または予防することを包含する。

10

20

30

40

50

【0177】

てんかん

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

【0178】

てんかん発作重積状態(SE)

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

【0179】

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

【0180】

本明細書に記載されている組成物はまた、発作の発症の前に、CNS障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん発作重積状態、例えば、痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態;非痙攣性てんかん発作重積状態、例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態;全般性周期性てんかん型放電;お

よび周期性一側性てんかん型放電を有する被験体への予防として投与することができる。

【0181】

発作

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

【0182】

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

10

【0183】

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

【0184】

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

20

【0185】

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

【0186】

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

30

【0187】

間代发作は、同時に身体の両側が関与する、反復性の律動性攣縮である。

【0188】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0189】

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

40

【0190】

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

50

【0191】

振顫

振顫とは、不随意的な、律動性の時間における、筋肉の収縮および弛緩であり、これは、1つまたはより多くの身体部分（例えば、手、腕、目、顔、頭、声帯ひだ、体幹、脚）の振動または捻じれを含み得る。

【0192】

小脳性振顫または企図振顫とは、目的のある動きの後に起こる、四肢のゆっくりとした広い振顫である。小脳性振顫は、例えば、腫瘍、脳卒中、疾患（例えば、多発性硬化症、遺伝性変性障害）からもたらされる、小脳に対する病巣または損傷によって引き起こされる。

10

【0193】

ジストニー振顫（*dystonic tremor*）は、ジストニーを罹患する個体において起こり、ジストニーとは、持続的な不随意的な筋肉の収縮が、捻じれおよび反復運動、ならびに/または痛みを伴う異常な体位または姿勢を引き起こす、運動障害である。ジストニー振顫は、身体内のあらゆる筋肉に影響を与え得る。ジストニー振顫は、不規則的に起こり、そしてしばしば、完全安静によって軽減され得る。

【0194】

本態性振顫または良性本態性振顫とは、最も一般的な型の振顫である。本態性振顫は、場合によっては中等度であり非進行性であり得、そして身体の片側から開始してゆっくりと進行性であり得るが、3年以内で両側に影響を与え得る。手が最も頻繁に罹患するが、頭、声、舌、脚および体幹もまた関与し得る。振顫の周波数は、その人の加齢とともに低下し得るが、重篤度は増大し得る。高まった情動、ストレス、熱、身体的疲れは、または低血糖が、振顫を引き起こし得、そして/またはその重篤度を増大させ得る。

20

【0195】

起立時振顫は、起立直後に脚および体幹において起こる、速い（例えば、12 Hz 超）律動性の筋肉収縮によって特徴付けられる。痙攣が、大腿および脚に感じられ、そしてこの患者は、1点に起立するように求められる場合に、制御不可能に振動し得る。起立時振顫は、本態性振顫を有する患者において起こり得る。

【0196】

パーキンソン振顫は、運動を制御する脳内の構造体に対する損傷によって引き起こされる。パーキンソン振顫はしばしば、パーキンソン病の前駆症であり、そして代表的に、手の「丸剤製造様」行為として見られ、これはまた、頤、唇、脚、および体幹に影響を与え得る。パーキンソン振顫の発症は代表的に、60歳より高齢で開始する。運動は、1つの肢または身体の片側において開始し、そして他方を含めるように進行し得る。

30

【0197】

生理的振顫は、正常な個体において起こり得、そして臨床的意義を有さないかもしれない。これは、全ての随意筋群において見られ得る。生理的振顫は、特定の薬物、アルコール離脱、または医学的状态（甲状腺機能亢進および低血糖症が挙げられる）によって引き起こされ得る。この振顫は古典的には、約10 Hzの周波数を有する。

【0198】

心因性振顫またはヒステリー性振顫は、安静時、または体位もしくは運動性の運動中に起こり得る。心因性振顫を有する患者は、転換性障害または別の精神医学的疾患を有し得る。

40

【0199】

ルブラル振顫（*rubral tremor*）は、安静時、体位を変えるとき、または意図されて存在し得る、粗いゆっくりとした振顫によって特徴付けられる。この振顫は、中脳の赤核に影響を与える状態（古典的な異常な脳卒中）に関連する。

【0200】

気分障害

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害（*MDD*）、重度うつ病、単極性うつ病、

50

単極性障害、および反復性うつ病としてもまた公知であり、そして低い自己評価、および通常はうれしい活動における興味または喜びの損失を伴う、広汎性の持続性の気分の低下によって特徴付けられる精神障害をいう。臨床的うつ病を有する幾人かの人々は、困難な睡眠、体重損失を有し、そして一般に、扇動され、刺激反応性に感じる。臨床的うつ病は、個体の感じ、思考および行動の方法に影響を与え、そして種々の情動的問題および身体的問題をもたらし得る。臨床的うつ病を有する個体は、毎日の活動に困難な動作を有し得、そして人生に生きる価値がないかのように感じさせ得る。

【0201】

産後うつ病 (postnatal depression) (PND) は、産後うつ (postpartum depression) (PPD) とも称され、そして出産後の女性に影響を与える型の臨床的うつ病をいう。症状としては、悲しみ、疲労、睡眠および食事の習慣の変化、低下した性的願望、叫ぶエピソード、不安、ならびに神経過敏が挙げられ得る。いくつかの実施形態において、このPNDは、処置抵抗性うつ (例えば、本明細書中に記載されるような処置抵抗性うつ) である。いくつかの実施形態において、このPNDは、難治性うつ (例えば、本明細書中に記載されるような難治性うつ) である。

10

【0202】

異型うつ病 (AD) は、気分の反応性 (例えば、奇異性無快感症) および前向きさ、有意な体重増加または増大した食欲によって特徴付けられる。ADを罹患する患者はまた、過剰な睡眠または傾眠 (睡眠過剰)、四肢が重い感覚、および認知された対人拒絶に対する過敏症の結果としての有意な社会的欠陥を有し得る。

20

【0203】

メランコリー型うつ病 (melancholic depression) は、大部分または全ての活動における喜びの損失 (無快感症)、心地よい刺激に対して反応しないこと、悲嘆または喪失より顕著な低下した気分、過剰な体重損失、あるいは過剰な罪悪感によって特徴付けられる。

【0204】

精神病性大うつ病 (PMD) または精神病性うつ病とは、個体が精神病的症状 (例えば、妄想および幻覚) を経験する、特にメランコリーの性質の、大うつ病のエピソードをいう。

【0205】

緊張病性うつ病とは、運動行動の障害 (disturbance) および他の症状を含む、大うつ病をいう。個体は、嘔および混迷になり得、そして動かないか、または無目的もしくははひねくれた運動を示すかのいずれかである。

30

【0206】

季節的感情障害 (SAD) とは、個体が秋季または冬季に訪れる抑うつエピソードの季節性パターンを有する、季節性うつ病の型をいう。

【0207】

気分変調とは、同じ身体的問題および認知問題が明らかである、単極性うつ病に関連する状態をいう。これらはさほど重篤ではなく、そしてより長く (例えば、少なくとも2年間) 持続する傾向がある。

40

【0208】

二重うつ病とは、大うつ病の期間によって区切られる、少なくとも2年間続く完全に抑うつの気分 (気分変調) をいう。

【0209】

抑うつ性パーソナリティ障害 (DPD) とは、抑うつの特徴を有する人格障害をいう。

【0210】

反復性短期うつ病 (RBD) とは、個体が1か月あたり約1回の抑うつエピソードを有し、各エピソードが2週間またはそれ未満、代表的には2~3日未満続く、状態をいう。

【0211】

50

小うつ病性障害または小うつ病とは、少なくとも2つの症状が2週間存在する、うつ病をいう。

【0212】

双極性障害または躁うつ病性障害は、情動的に高い気分（躁病または軽躁病）および低い気分（うつ）を含む、極端な気分の動揺を引き起こす。躁病の期間中に、この個体は、異常に幸福に、精力的に、または刺激反応性に感じ得るか、または活動し得る。彼らはしばしば、結果をほとんど顧みずに、考えが乏しい決定を下す。睡眠の必要性は通常減少する。うつ期間中に、彼らは、叫び得、他人とほとんど目を合わせず、そして人生を否定的に見通し得る。この障害を有する人たちの間での自殺の危険性は、20年間にわたって6%を超えて高く、一方で、自傷は30~40%で起こる。他の精神衛生問題（例えば、不安障害および物質使用障害）が、一般的に双極性障害に関連する。

10

【0213】

慢性的な医学的状态によって引き起こされるうつとは、慢性的な医学的状态（例えば、がんまたは慢性疼痛、化学療法、慢性ストレス）によって引き起こされるうつをいう。

【0214】

処置抵抗性うつとは、個体がうつ病の処置を受けたことがあるが、その症状が改善していない状態をいう。例えば、抗うつ薬または心理学的（psychological）カウンセリング（精神療法）は、処置抵抗性うつを有する個体に対して、うつ病の症状を和らげない。いくつかの症例において、処置抵抗性うつを有する個体は、症状を改善するが、復活する。難治性うつは、標準的な薬理学的処置（三環系抗うつ薬、MAOI、SSRI、ならびに二重および三重の取り込み阻害剤および/または抗不安薬が挙げられる）、ならびに非薬理学的処置（例えば、精神療法、電気痙攣療法、迷走神経刺激および/または経頭蓋磁気刺激）に対して抵抗性である、うつを罹患する患者において起こる。

20

【0215】

自殺傾向、自殺観念化、自殺行為とは、個体が自殺を行う傾向をいう。自殺観念化は、自殺に関する思考または自殺への異常な没頭と関係する。自殺観念化の範囲は、例えば、束の間の思考から、大規模な思考、詳細な計画、役割演技、未遂まで、大いに変わる。症状としては、自殺について話すこと、自殺を行うための手段を入手すること、社会的接触からの離脱、死に夢中になること、状況に囚われる感情または状況への絶望、アルコールまたは薬物の使用の増加、危険または自己破壊的なことを行うこと、二度と会わないかのように別れを告げることが挙げられる。

30

【0216】

うつ病の症状としては、持続性の不安または悲しい感情、無力感、絶望、悲観主義、無価値、低い精力、不穏状態、神経過敏、疲労、心地よい活動または趣味に対する興味の損失、肯定的な思考または計画の非存在、過剰な睡眠、過食症、食欲損失、不眠症、自傷、自殺の思考および自殺の試みが挙げられる。症状の存在、重篤度、頻度、および持続時間は、症例ごとに異なり得る。うつ病の症状、およびその軽減は、医師または心理学者によって（例えば、精神状態試験によって）確認され得る。

【0217】

麻酔/鎮静

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

40

【0218】

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

50

【0219】

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

【0220】

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

【0221】

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

10

【0222】

深い鎮静／痛覚脱失とは、患者が容易には目覚めることができないが、繰り返しの刺激または有痛刺激の後に意図的に（有痛刺激からの反射的な撤退ではなく）应答する、薬物により誘導される意識の低下である。独立した換気機能が損なわれ得るので、この患者は、患者の気道を維持するための補助を必要とし得る。自発的換気が不充分であり得る。心臓血管機能は通常、維持される。

【0223】

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

20

【0224】

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

30

【0225】

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

【0226】

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

40

【実施例】

【0227】

本明細書中に記載される本発明がより十分に理解され得る目的で、以下の実施例を示す。本願に記載される合成のおよび生物学的な実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を例証するために提供されるものであって、決してその範囲を限定すると解釈されるべきでない。

【0228】

材料および方法

本明細書中に提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち

50

、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など)が与えられるが、別段述べられない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解される。最適反応条件は、使用される特定の反応体または溶媒によって変動し得るが、そのような条件は、慣用的な最適化によって当業者によって決定され得る。

【0229】

さらに、当業者には明らかであり得るように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望まれない反応を起こすことを防ぐために必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択ならびに保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版, Wiley, New York, 1991およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

10

【0230】

本明細書中に提供される化合物は、公知の標準的な手順によって単離され得、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)が挙げられる(がこれらに限定されない)。以下のスキームは、本明細書中に列挙される代表的なトリアゾールおよびテトラゾールの調製に関して詳細に提示される。本明細書中に提供される化合物は、有機成分野の当業者によって、公知のまたは商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製され得る。本明細書中に提供されるエナンチオマー/ジアステレオマーの分離/精製において使用するた

20

【0231】

本明細書中に報告される¹H-NMR(例えば、中間体について)は、化合物(例えば、本明細書中に記載される化合物)の全NMRスペクトルの部分的な表現であり得る。例えば、報告される¹H-NMRは、約1 ppm~約2.5 ppmの間の(ppm)の領域を排除し得る。代表的な実施例についての全¹H-NMRスペクトルのコピーは、図面に与えられている。

30

【0232】

分取HPLCのための一般方法:カラム:Waters RBridge prep 10 μm C18、19×250 mm。移動相:アセトニトリル、水(NH₄HCO₃) (30 Lの水、24 gのNH₄HCO₃、30 mLのNH₃·H₂O)。流量:25 mL/分。

【0233】

分析HPLCのための一般方法:移動相:A:水(10 mMのNH₄HCO₃)、B:アセトニトリル 勾配:5%~95%のBを1.6分間または2分間。流量:1.8または2 mL/分;カラム:XBridge C18、4.6×50 mm、3.5 μm、45 C。

40

【0234】

合成手順

本発明の化合物は、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法を使用して、当該分野において報告されている方法(Upasaniら、*J. Med. Chem.* 1997, 40:73-84;およびHogenkampら、*J. Med. Chem.* 1997, 40:61-72)に従って調製され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、19-ノルプレグナンプロミドの、求核試薬での求核置換を含む、一般スキーム1~3に示される方法を使用して、調製され得る。特定の実施形態にお

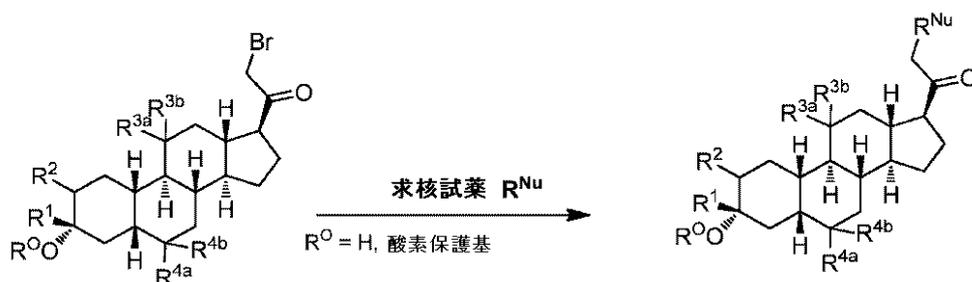
50

いて、この求核試薬は、19-ノルプレグナンプロミドと、THF中 K_2CO_3 の存在下で反応する。

【0235】

スキーム1

【化22】

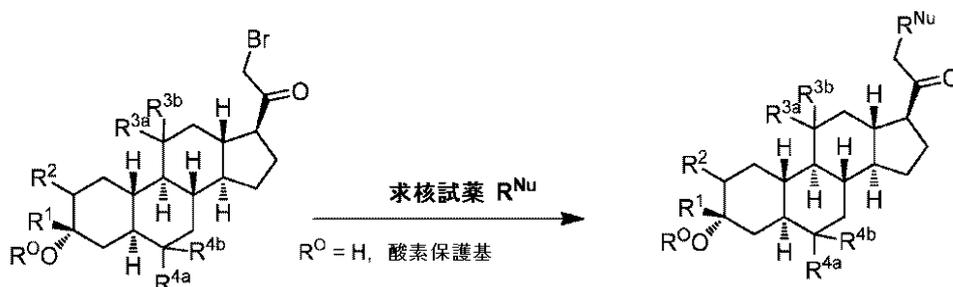


10

【0236】

スキーム2

【化23】

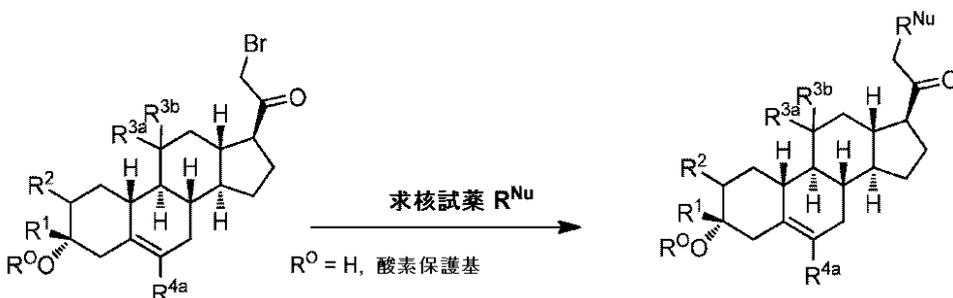


20

【0237】

スキーム3

【化24】

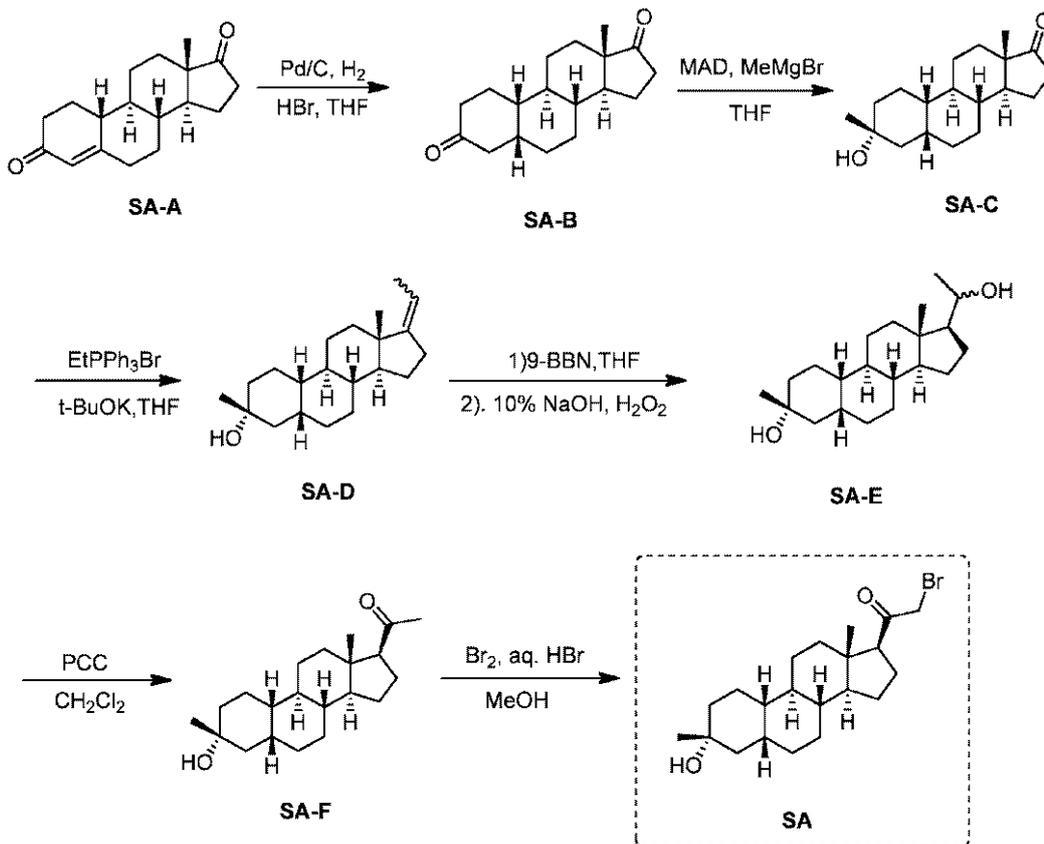


30

【0238】

実施例1。SAおよびSA中間体の合成

【化25】



10

20

【0239】

化合物 SA-B の合成。テトラヒドロフラン (300 mL) および濃臭化水素酸 (1.0 mL) 中の化合物 SA-A (50 g, 184 mmol) およびパラジウムブラック (2.5 g) を、10 atm の水素で水素化した。室温で 24 時間攪拌した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、粗製化合物を得た。アセトンから再結晶して、化合物 SA-B (42.0 g, 収率: 83.4%) を白色粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.11 - 3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 7H), 1.53 - 1.37 (m, 7H), 1.29 - 1.13 (m, 3H), 1.13 - 0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H)。

30

【0240】

化合物 SA-C の合成。SA-B (42.0 g, 153.06 mmol) の 600 mL の無水トルエン中の溶液を、メチルアルミニウムビス(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド (MAD)) (459.19 mmol, 3.0 eq, 新たに調製した) 溶液に N₂ 下 -78 で滴下により添加した。この添加が完了した後に、この反応混合物を -78 で 1 時間攪拌した。次いで、3.0 M の MeMgBr (153.06 mL, 459.19 mmol) を上記混合物に N₂ 下 -78 でゆっくりと滴下により添加した。次いで、この反応混合物をこの温度で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 3:1) は、この反応が完了したことを示した。次いで、飽和水性 NH₄Cl を上記混合物に -78 でゆっくりと滴下により添加した。この添加が完了した後に、この混合物を濾過し、そのフィルターケーキを EtOAc で洗浄し、その有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 20:1 から 3:1) により精製して、化合物 SA-C (40.2 g, 収率: 90.4%) を白色粉末として得た。¹

40

50

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl₃) 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 6H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 3H), 1.45 - 1.37 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 8H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)。

【0241】

化合物 SA-D の合成。PPh₃EtBr (204.52 g, 550.89 mmol) の THF (500 mL) 中の溶液に、t-BuOK (61.82 g, 550.89 mmol) の THF (300 mL) 中の溶液を 0 で添加した。この添加が完了した後に、この反応混合物を 60 で 1 時間攪拌し、次いで THF (300 mL) に溶解させた SA-C (40.0 g, 137.72 mmol) を 60 で滴下により添加した。この反応混合物を 60 で 18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして Sat. NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をプラインで洗浄し、乾燥させ、そして濃縮して、粗製生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 50 : 1 から 10 : 1) により精製して、化合物 SA-D (38.4 g, 収率 : 92%) を白色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl₃) 5.17 - 5.06 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 6H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 6H), 1.22 - 1.05 (m, 5H), 0.87 (s, 3H)。

10

20

【0242】

化合物 SA-E の合成。SA-D (38.0 g, 125.62 mmol) の乾燥 THF (800 mL) 中の溶液に、BH₃·Me₂S の溶液 (126 mL, 1.26 mol) を氷浴下で滴下により添加した。この添加が完了した後に、この反応混合物を室温 (14 ~ 20) で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル 3 : 1) は、この反応が完了したことを示した。この混合物を 0 まで冷却し、そして 3.0 M の NaOH 水溶液 (400 mL)、その後、30% の水性 H₂O₂ (30%, 300 mL) を添加した。この混合物を室温 (14 ~ 20) で 2 時間攪拌し、次いで濾過し、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 Na₂S₂O₃、プラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して粗製生成物 (43 g, 粗製) を無色油状物として得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0243】

化合物 SA-F の合成。SA-E (43.0 g, 134.16 mmol) のジクロロメタン (800 mL) 中の溶液に、0 で PCC (53.8 g, 268.32 mmol) を少しずつ添加した。次いで、この反応混合物を室温 (16 ~ 22) で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル 3 : 1) は、この反応が完了したことを示したので、この反応混合物を濾過し、DCM で洗浄した。その有機相を飽和水性 Na₂S₂O₃、プラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 50 : 1 から 8 : 1) により精製して、化合物 SA-F (25.0 g, 収率 : 62.5%, 2 工程にわたり) を白色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (SA-F): (400 MHz, CDCl₃) 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 4H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 5H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.35 - 1.19 (m, 10H), 1.13 - 1.04 (m, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

40

【0244】

化合物 SA の合成。SA-F (10 g, 31.4 mmol) および aq. HBr (5 滴

50

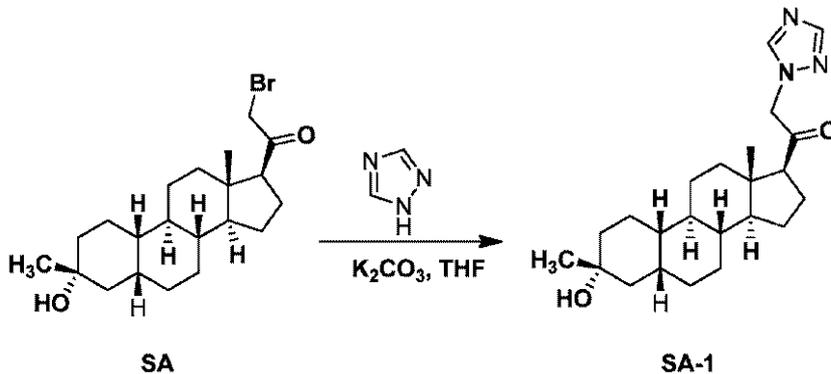
、水中48%)の、200 mLのMeOH中の溶液に、臭素(5.52 g, 34.54 mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を17で1.5時間撹拌した。得られた溶液を飽和水性NaHCO₃で0でクエンチし、そしてEtOAc(150 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、そして濃縮した。その残渣を、(PE:EA = 15:1から6:1)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物SA(9.5 g, 収率: 76.14%)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS: rt 5.4 min; m/z 379.0, 381.1, 396.1

【0245】

実施例2。化合物SA-1の合成。

10

【化26】



20

K₂CO₃(25 mg, 0.18 mmol)のTHF(5 mL)中の懸濁物に、3H-1,2,4-トリアゾール(32 mg, 0.46 mmol)およびSA(36 mg, 0.09 mmol)を添加した。この混合物を室温で24時間撹拌した。この反応混合物を5 mLのH₂Oに注ぎ、そしてEtOAc(2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相prep-HPLCにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(11 mg, 31.3%)。

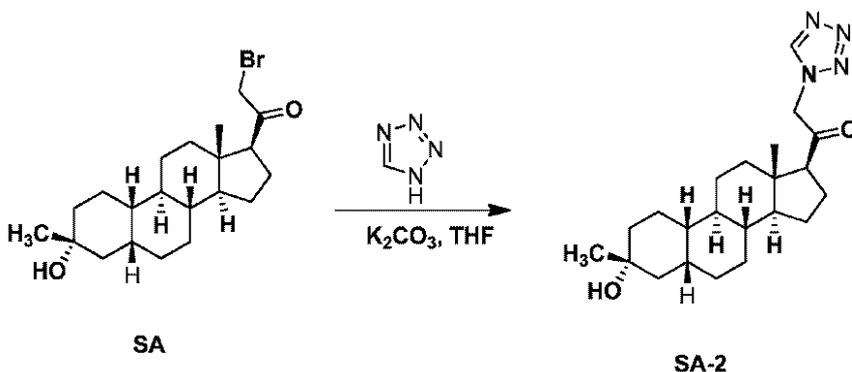
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), (ppm), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (AB, 1H), 4.18 (AB, 1H), 2.65 (1H, t), 1.27 (s, CH₃), 0.67 (s, 3H)

30

【0246】

実施例3。化合物SA-2の合成。

【化27】



40

K₂CO₃(25 mg, 0.18 mmol)のTHF(5 mL)中の懸濁物に、1H-テトラゾール(16 mg, 0.23 mmol)およびSA(70 mg, 0.09 mmol)を添加した。この混合物を室温で15時間撹拌した。この反応混合物を5 mLのH₂O

50

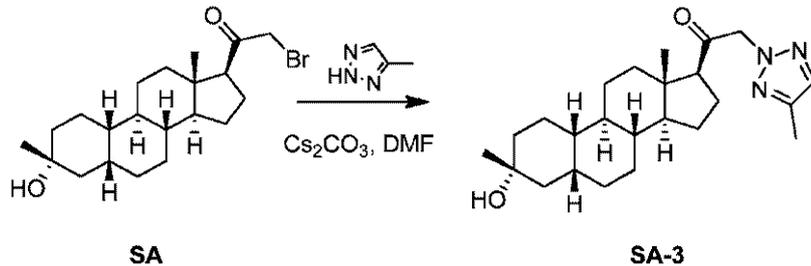
に注ぎ、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 SA-2 (8 mg, 11.7%) として、および副生成物 (10 mg, 14.0%) を得た。

SA-2: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 8.74 (s, 1H), 5.31 (AB, 1H), 5.17 (AB, 1H), 2.65 (1H, t), 1.28 (s, CH_3), 0.67 (s, 3H)。

【0247】

実施例 4。化合物 SA-3 の合成。

【化28】

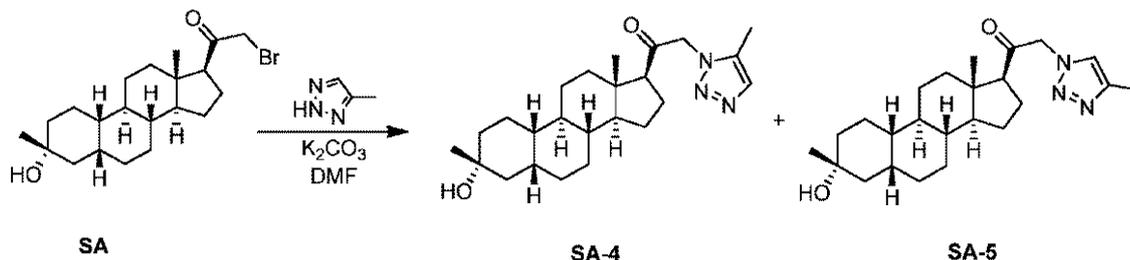


SA (1 g, 2.52 mmol) の DMF (20 mL) 中の懸濁物に、 K_2CO_3 (1.04 g, 7.55 mmol) および 4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール (313.64 mg, 3.77 mmol) を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、この反応混合物を5 mL の H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を prep-HPLC により精製して、表題化合物 SA-3 (269.2 mg, 収率 = 26.59%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (SA-3) (400 MHz, CDCl_3) 7.42 (s, 1H), 5.14 - 5.13 (m, 2H), 2.57 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 6H), 1.45 - 1.39 (m, 7H), 1.27 - 1.24 (m, 9H), 1.01 - 1.00 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)。

【0248】

実施例 5。化合物 SA-4 および SA-5 の合成。

【化29】



4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール (836.4 mg, 10.07 mmol) および K_2CO_3 (1.39 g, 10.07 mmol) の DMF (20 mL) 中の溶液に、化合物 SA (2.0 g, 5.03 mmol) を室温 (13 ~ 17 °C) で N_2 下で添加した。この反応混合物を室温 (13 ~ 17 °C) で4時間攪拌した。TLC は、この反応が完了したことを示した。次いで、この反応混合物を水に注ぎ、そしてEtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルにより精製して、730 mg

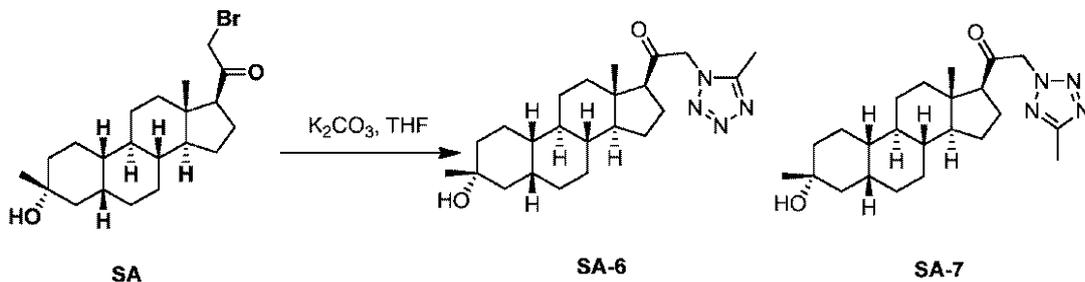
の SA - 4 / SA - 5 の混合物および副生成物 (5 0 0 m g , 収率 : 2 5 %) を得た。この混合物を S F C 精製により分割して、 SA - 4 (2 4 9 . 8 m g , 収率 : 1 2 . 5 %) および SA - 5 (4 2 6 . 2 m g , 収率 : 2 1 . 3 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (SA - 4) : (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 4 9 (s , 1 H) , 5 . 1 4 - 5 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 6 (m , 4 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 8 (m , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 5 (m , 6 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 7 (m , 7 H) , 1 . 3 3 - 1 . 2 2 (m , 8 H) , 1 . 1 4 - 1 . 0 8 (m , 3 H) , 0 . 6 9 (s , 3 H) 。¹H NMR (SA - 5) : (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 3 5 (s , 1 H) , 5 . 2 0 - 5 . 0 4 (m , 2 H) , 2 . 6 5 - 2 . 6 1 (m , 1 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 2 . 0 5 (m , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 6 3 (m , 7 H) , 1 . 5 0 - 1 . 2 8 (m , 1 5 H) , 1 . 1 5 - 1 . 0 6 (m , 3 H) , 0 . 6 7 (s , 3 H) 。

10

【 0 2 4 9 】

実施例 6 。化合物 SA - 6 および SA - 7 の合成。

【 化 3 0 】



20

化合物 SA (1 2 0 m g , 0 . 2 9 m m o l) の THF (3 m L) 中の溶液に、 K_2CO_3 (2 1 0 m g , 1 . 5 m m o l) および 5 - メチル - 2 H - テトラゾール (1 2 6 m g , 1 . 5 m m o l) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、このときに LCMS 分析は、この反応が完了したことを示した。次いで、この反応物を EtOAc (2 0 m L) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を prep - HPLC により精製して、 SA - 6 (1 0 m g , 0 . 0 2 5 m m o l , 収率 = 8 %) 、 SA - 7 (8 m g , 0 . 0 2 0 m m o l , 収率 = 7 %) をオフホワイトの固体として得た。 SA - 6 : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 5 . 1 6 - 5 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 6 6 (t , 1 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 0 8 - 2 . 0 2 (m , 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 0 (m , 7 H) , 1 . 6 8 - 1 . 0 2 (m , 1 8 H) , 0 . 6 7 (s , 3 H) 。 LC - MS : r t = 2 . 2 0 m i n ; m / z = 4 0 1 . 3 (M + H) ⁺ 。 SA - 7 : ¹H NMR : (4 0 0 M H z , C D C l 3) 5 . 4 0 - 5 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 6 2 (t , 1 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 2 . 3 0 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 5 6 (m , 7 H) , 1 . 5 0 - 1 . 0 2 (m , 1 8 H) , 0 . 7 0 (s , 3 H) 。 LC - MS : r t = 2 . 3 0 m i n ; m / z = 4 0 1 . 2 (M + H) ⁺ 。

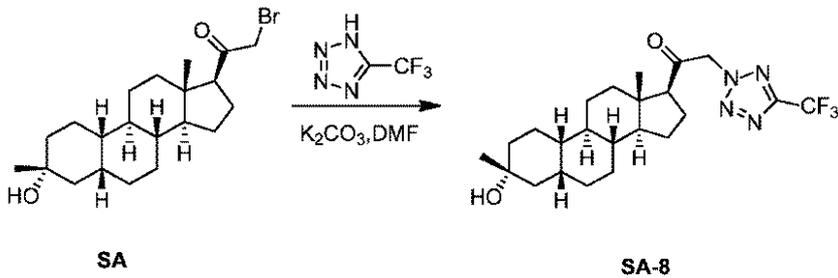
30

40

【 0 2 5 0 】

実施例 7 。化合物 SA - 8 の合成。

【化 3 1】



10

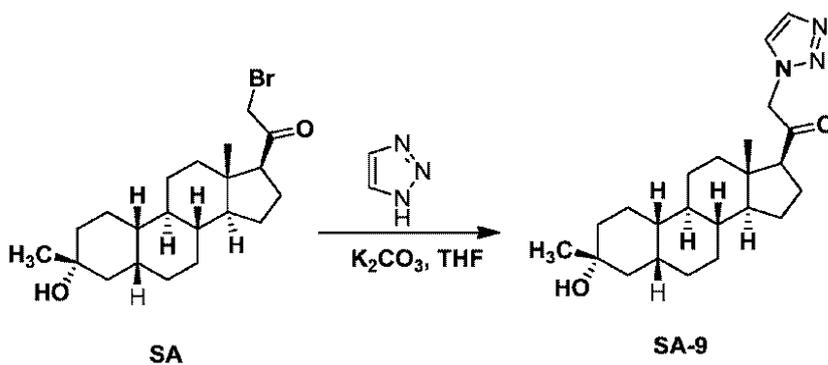
化合物 SA (150 mg, 0.377 mmol) および K_2CO_3 (104.3 mg, 0.755 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 中の溶液に、5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール (104.2 mg, 0.755 mmol) を N_2 下室温 (14 ~ 20) で添加した。この反応混合物を同じ温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (50 mL \times 3) で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム (PE : EtOAc = 10 : 1 から 1 : 1) により精製して、SA-8 (89.1 mg, 収率 : 51.9%) を白色粉末として得た。 ^1H NMR (SA-8) : (400 MHz, CDCl_3) 5.51 (s, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 7H), 1.37 - 1.26 (m, 8H), 1.19 - 1.09 (m, 3H), 0.72 (s, 3H)。

20

【0251】

実施例 8。化合物 SA-9 の合成。

【化 3 2】



30

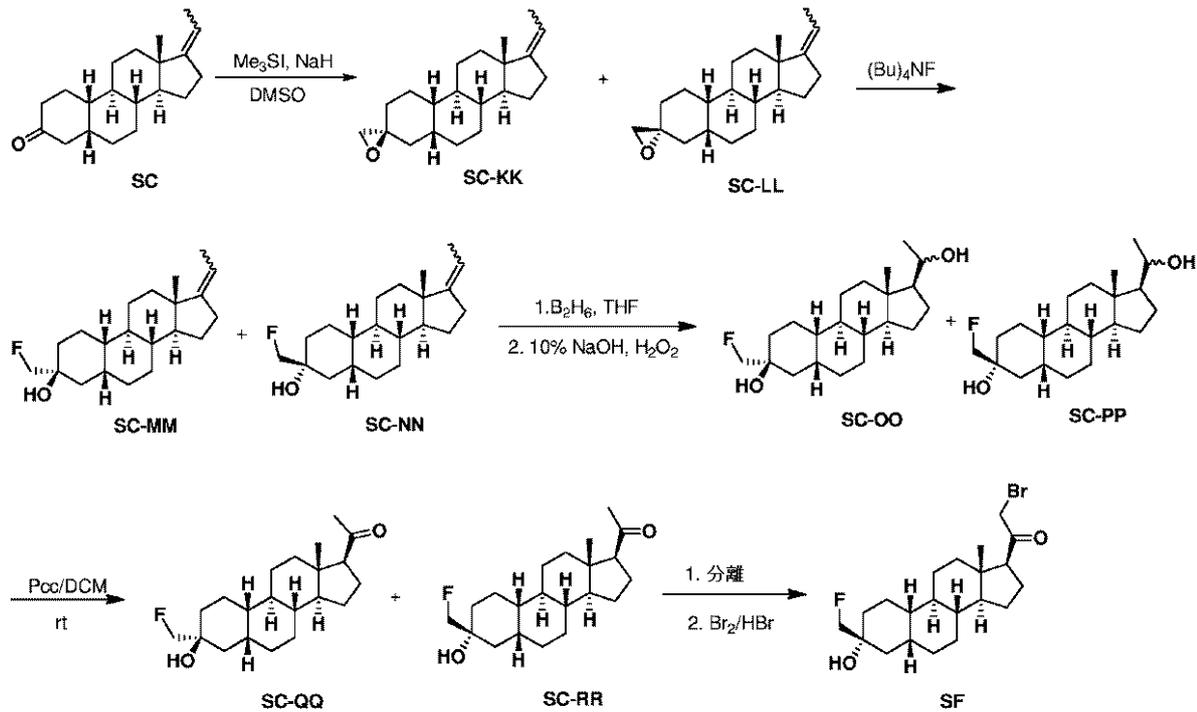
K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、3H-1,2,4-トリアゾール (16 mg, 0.23 mmol) および SA (70 mg, 0.09 mmol) を添加した。この混合物を室温で 15 時間攪拌した。この反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 \times 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 SA-9 として得た (15 mg, 22%)。SA-9 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.65 (1H, t), 1.27 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

40

【0252】

実施例 9。SC-SS および SC-SS 中間体の合成

【化 3 3】



10

20

【0253】

化合物 **SC-KK** および **SC-LL** の合成。トリメチルスルホキソニウムヨード (4.3 g, 21.0 mmol) の、200 mL の DMSO 中の攪拌溶液に、 NaH (60%, 8.4 g, 21.0 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、化合物 **SC** (30 g, 105 mmol) の、20 mL の DMSO 中の懸濁物を滴下により添加した。2.5時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして酢酸エチル (100 mL \times 3) で抽出した。次いで、合わせた酢酸エチル層をブライン (100 mL \times 3) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 から 15 : 1) により精製して、化合物 **SC-LL** (14.7 g, 4.9 mmol, 47%) を得た。

30

【0254】

化合物 **SC-MM** および **SC-NN** の合成。反応物質混合物 **SA-KK** と **SA-LL** との混合物 (3.0 g, 10.0 mmol, 1 : 1) に、乾燥 $(\text{Bu})_4\text{NF}$ を添加し、次いでこの混合物を 100 で一晩加熱した。その残余の混合物を 50 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1) により精製して、生成物混合物 **SC-MM** および **SC-NN** (2.1 g, 6.5 mmol, 65%) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0255】

化合物 **SC-OO** および **SC-PP** の合成。反応物質混合物 **SC-MM** および **SC-NN** (2.1 g, 6.5 mmol) の無水 THF (30 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M, 13.0 mL, 13.0 mmol) を添加し、この溶液を 25 で一晩攪拌した。次いで、この反応を、水 (5 mL) の添加によりクエンチした。2 M の NaOH 溶液 (20 mL) を添加し、その後、30% の H_2O_2 (20 mL) を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 \times 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物混合物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

50

【0256】

化合物SC-QQおよびSC-RRの合成。粗製反応物質混合物化合物SC-OOおよびSC-PP(2.2g, 6.5mmol, 理論量)のジクロロメタン(40mL)中の溶液に、クロロギ酸ピリジニウム(Pcc)を少しずつ(2.8g, 13.0mmol)添加した。この溶液を25℃で一晩撹拌した。次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン(3×50mL)で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=15:1)により精製して、生成物SC-QQ(910mg, 2.7mmol, 収率=41%(2工程))をオフホワイトの固体として、そして生成物SC-RR(850mg, 2.5mmol, 収率=39%(2工程))をオフホワイトの固体として得た。化合物SC-QQ:¹H NMR(500MHz, CDCl₃)(ppm): 4.17(d, 2H), 2.53(t, 1H), 2.17-2.13(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.03-2.00(m, 1H), 0.62(s, 3H)。化合物SC-RR:¹H NMR(500MHz, CDCl₃)(ppm): 4.45(ABxd, 1H), 4.39(ABxd, 1H), 2.54(t, 1H), 0.62(s, 3H)。

10

【0257】

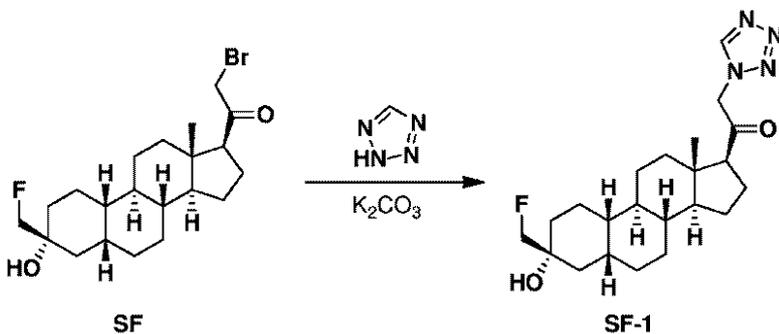
化合物SFの合成。反応物質SC-RR(100mg, 0.301mmol)のメタノール(10mL)中の溶液に、48%の臭化水素酸(152mg, 0.903mmol)を添加し、その後、臭素(241mg, 0.077mL, 1.505mmol)を添加した。この溶液を25℃で1.5時間加熱した。次いで、この混合物を冷水(50mL)に注いだ。得られた固体を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SFを、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

20

【0258】

実施例10。化合物SF-1の合成。

【化34】



30

K₂CO₃(55mg, 0.4mmol)のTHF(5mL)中の懸濁物に、2H-テトラゾール(28mg, 0.4mmol)および化合物SF(83mg, 0.2mmol)を添加した。この混合物を室温で15時間撹拌し、次いでその残渣の混合物を5mLのH₂Oに注ぎ、そしてEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相prep-HPLCにより精製して、SF-1をオフホワイトの固体として得た(6mg, 8%)。SF-1:¹H NMR(500MHz, CDCl₃)(ppm): 8.75(s, 1H), 5.32(AB, 1H), 5.19(AB, 1H), 4.48(ABxd, 1H), 4.38(ABxd, 1H), 2.68(t, 1H), 0.68(s, 3H)。LC-MS: rt=2.10min, m/z=405.4[M+H]⁺。

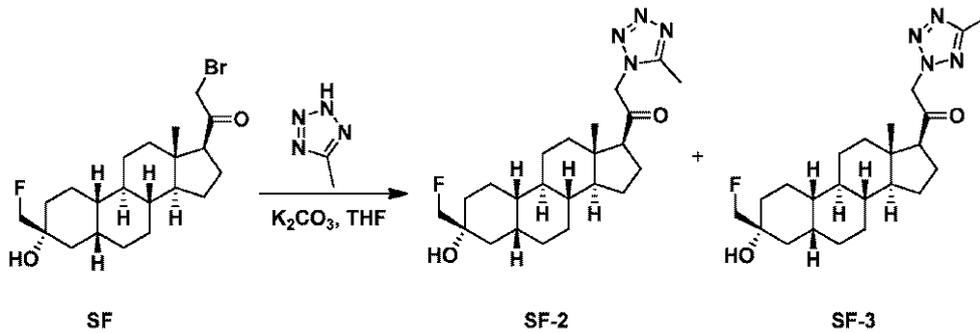
40

【0259】

実施例11。化合物SF-2およびSF-3の合成。

50

【化35】



10

K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5 - メチル - 2 H - テトラゾール (33.6 mg, 0.4 mmol) および SF (85 mg, 0.2 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 15 時間撹拌した。その残渣の混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep - HPLC により精製して、SF - 2 をオフホワイトの固体として (22 mg, 26%)、そして SF - 3 をオフホワイトの固体として (38 mg, 45%) 得た。SF - 2 : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm) : 5.15 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.48 (ABxd, 1H), 4.39 (ABxd, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LC - MS : rt = 2.09 min, m/z = 419.3 [M+H]⁺。SF - 3 : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm) : 5.35 (t, 2H), 4.48 (ABxd, 1H), 4.38 (ABxd, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 0.72 (s, 3H)。LC - MS : rt = 2.20 min, m/z = 419.1 [M+H]⁺。

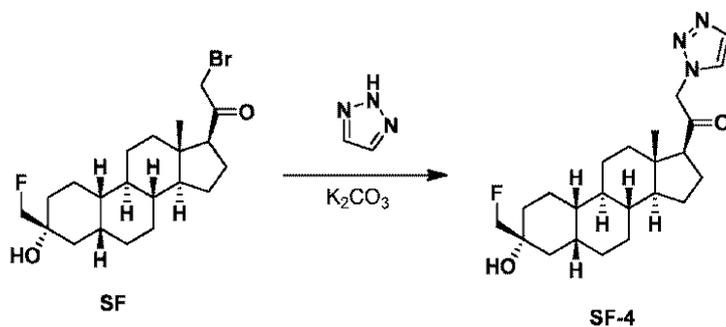
20

【0260】

実施例 12。化合物 SF - 4 の合成。

30

【化36】



40

K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (28 mg, 0.4 mmol) および化合物 SF (85 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で 15 時間撹拌し、次いでその残渣の混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep - HPLC により精製して、SF - 4 をオフホワイトの固体として得た (12 mg, 15%)。化合物 SF - 4 : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm) : 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 4.48 (ABxd, 1

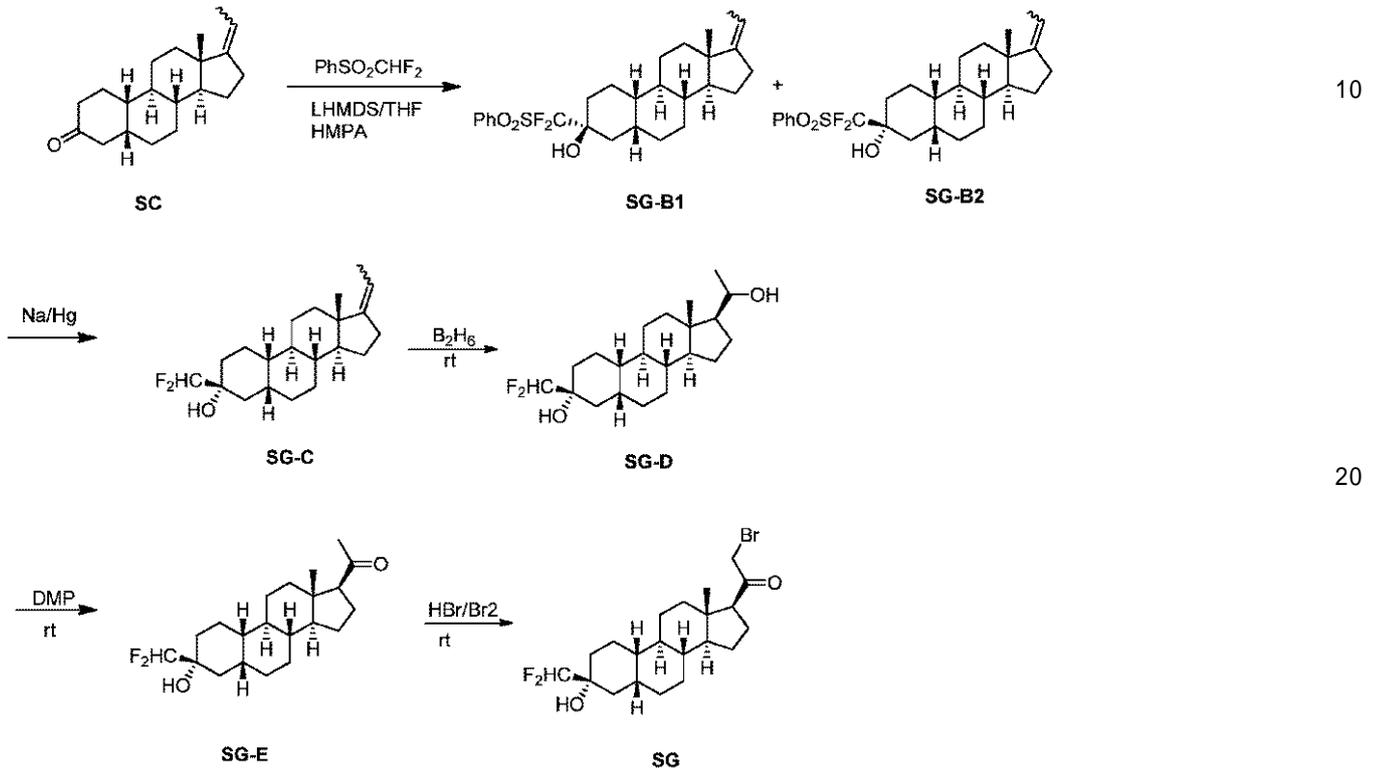
50

H), 4.38 (ABxd, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.23 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: rt = 2.05 min, m/z = 404.3 [M + H]⁺。

【0261】

実施例13。SGおよびSG中間体の合成。

【化37】



【0262】

化合物SG-B1およびSG-B2の合成。化合物SC (800 mg, 2.79 mmol) およびPhSO₂CHF₂ (540 mg, 2.79 mmol) の、THF (25 mL) およびHMPA (0.5 mL) 中の溶液に、N₂下-78でLHMDs (4 mL, THF中1M) を滴下により添加した。-78で2時間攪拌した後に、この反応混合物を飽和水性NH₄Cl溶液 (10 mL) でクエンチし、そして室温まで温め、次いでEt₂O (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、化合物SG-B1とSG-B2との混合物 (700 mg) を得た。この混合物をキラル-HPLCによりさらに精製して、化合物SG-B1 (200 mg, t = 4.31 min) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 7.99 - 7.97 (d, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); 化合物SG-B2 (260 mg, t = 5.66 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 8.00 - 7.98 (d, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

30

40

【0263】

化合物SG-Cの合成。化合物SG-B2 (100 mg, 0.209 mmol) および無水Na₂HPO₄ (100 mg) の無水メタノール (5 mL) 中の溶液に、N₂下-20でNa/Hgアマルガム (500 mg) を添加した。-20から0で1時間攪拌

50

した後に、このメタノール溶液をデカンテーションし、そしてその固体残渣を Et_2O ($5 \times 3 \text{ mL}$) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = $10/1$) により精製して、化合物 SG-C (36 mg , 0.106 mmol , 51%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3), (ppm), $6.02 - 5.88$ (t, 1H), $5.17 - 5.15$ (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

【0264】

化合物 SG-D の合成。化合物 SG-C (150 mg , 0.443 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.34 mL の THF 中 1.0 M の溶液) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで 10% の水性 NaOH (1 mL)、その後、 H_2O_2 の 30% 水溶液 (1.2 mL) でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を 10% の水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物 SG-D (210 mg) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0265】

化合物 SG-E の合成。粗製化合物 SG-D (210 mg) を 10 mL の H_2O 飽和ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H_2O と一緒に振盪し、次いでその水層から分離した) に溶解させた溶液に、 Desm-Martin ペルヨージネート (380 mg , 0.896 mmol) を添加した。室温で24時間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を 10% の水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = $5:1$) により精製して、化合物 SG-E (90 mg , 0.254 mmol , 57%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3), (ppm), $6.01 - 5.73$ (t, 1H), $2.55 - 2.54$ (m), 2.12 (s), 0.62 (s, 3H)。

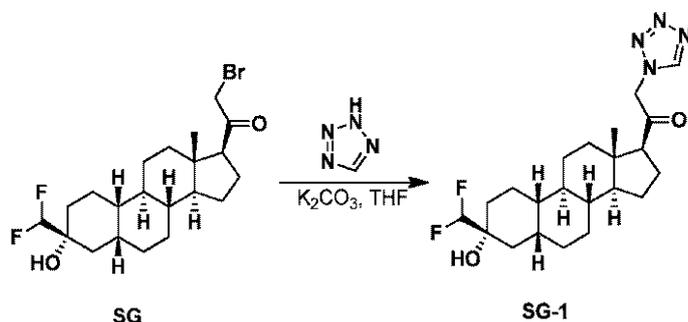
【0266】

化合物 SG の合成。化合物 SG-E (80 mg , 0.226 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、2滴の HBr (48%) を添加し、その後、臭素 (100 mg , 0.63 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル ($15 \text{ mL} \times 3$) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物 SG (95 mg) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0267】

実施例 14。化合物 SG-1 および SG-2 の合成。

【化38】



K_2CO_3 (55 mg , 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、 2H -テ

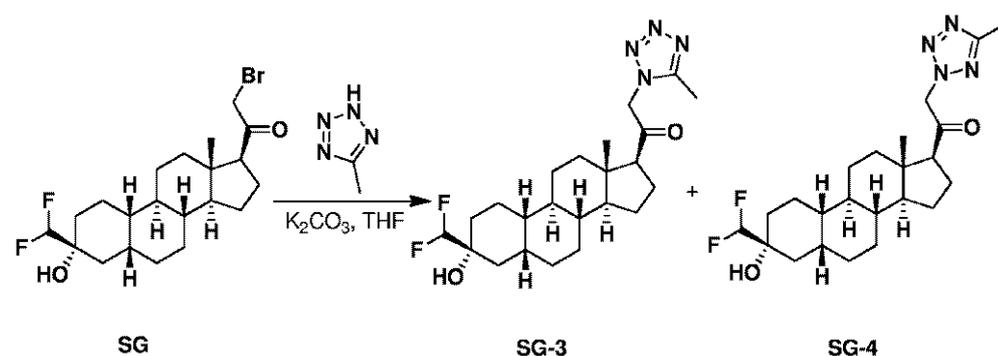
トラゾール (28 mg, 0.4 mmol) および 10 (86 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で15時間攪拌した。その残渣の混合物を5 mLのH₂Oに注ぎ、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep-HPLCにより精製して、オフホワイトの固体としてのSG-1 (12 mg, 14.2%)、およびオフホワイトの固体の副生成物 (15 mg, 17.7%) を得た。

SG-1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.74 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.32 (AB, 1H, J = 18.0 Hz), 5.19 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 2.26 - 2.20 (m), 2.09 - 2.05 (m), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: rt = 2.11 min, m/z = 423.3 [M+H]⁺。

【0268】

実施例 15。化合物 SG-3 および SG-4 の合成。

【化39】



K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-2H-テトラゾール (28 mg, 0.4 mmol) および SG (86 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で15時間攪拌した。その残渣の混合物を5 mLのH₂Oに注ぎ、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep-HPLCにより精製して、SG-3をオフホワイトの固体として (15 mg, 17%)、そしてSG-4をオフホワイトの固体として (30 mg, 34%) 得た。

SG-3: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.87 (t, 1H), 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 1H), 0.69 (s, 3H)。LC-MS: rt = 2.14 min, m/z = 437.1 [M+H]⁺。

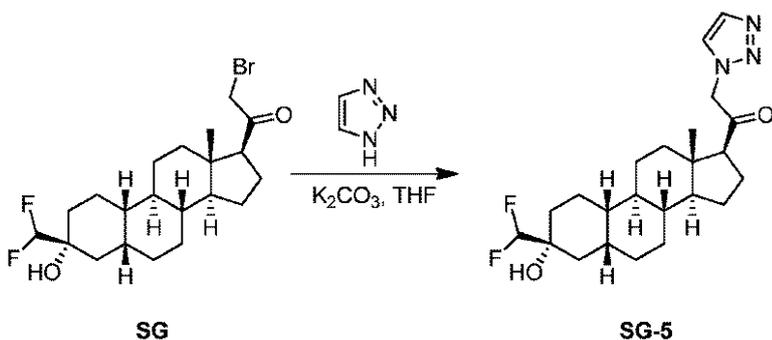
SG-4: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 5.87 (t, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LC-MS: rt = 2.24 min, m/z = 437.0 [M+H]⁺。

【0269】

実施例 16。化合物 SG-5 の合成。

【化40】

【化40】



10

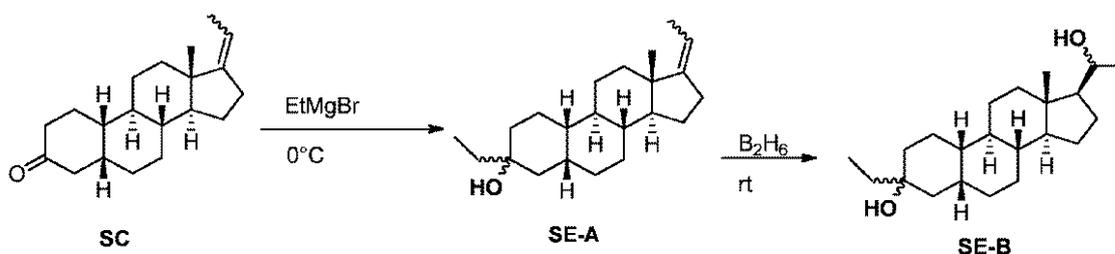
K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、1H-1,2,3-トリアゾール (50 mg, 0.72 mmol) および反応物質 (100 mg, 0.23 mmol) を添加した。この混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、この反応混合物を10 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep-HPLCにより精製して、表題化合物 SG-5 (15.4 mg, 0.0365 mmol, 22%) を得た。SG-5: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 0.69 (s, 3H)。

20

【0270】

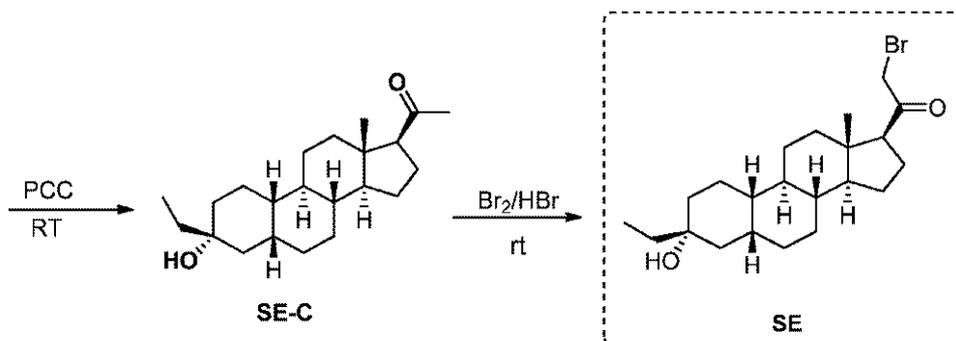
実施例17。SEおよびSE中間体の合成。

【化41】



30

【化42】



40

【0271】

化合物 SE-A の合成。EtMgBr (5 mmol, THF 中 1 M) の THF (20 mL) 中の溶液に、0 で、化合物 SC (858 mg, 3 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 中の溶液を、シリンジポンプを介して30分間かけて添加した。0 で5時間攪拌した後に、この反応混合物を温め、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、そしてEtOAc (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その白色残渣をフラッシュ

50

ユカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 から 10 : 1）により精製して、化合物 SE - A（900 mg）を得た。

【0272】

化合物 SE - B の合成。化合物 SE - A（200 mg，0.66 mmol）の乾燥 THF（5 mL）中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体（2 mL の THF 中 1.0 M の溶液）を添加した。室温で 1 時間撹拌した後に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで 10% の水性 NaOH（1 mL）、その後、H₂O₂ の 30% 水溶液（1.2 mL）でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで EtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層を 10% の水性 Na₂S₂O₃（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物 SE - B（260 mg，粗製）を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0273】

化合物 SE - C の合成。化合物 SE - B（260 mg，粗製）を 10 mL のジクロロメタンに溶解させた溶液に、PCC（449 mg，）を添加した。室温で 24 時間撹拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層を 10% の水性 NaCl（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 4 : 1 から 2 : 1）により精製して、表題の SE - C（15 mg，）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（500 MHz，CDCl₃），（ppm），2.49（1H，t），0.84（，t 3H），0.59（s，3H）。

20

【0274】

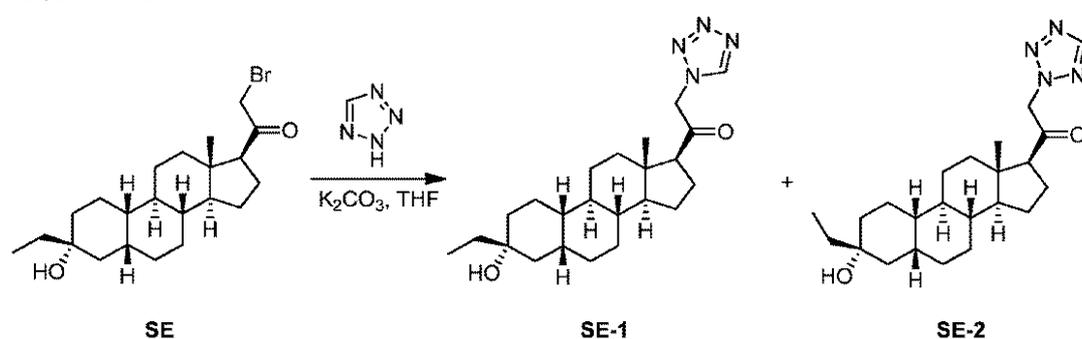
化合物 SE の合成。化合物 SE - C（30 mg，0.09 mmol）の MeOH（5 mL）中の溶液に、2 滴の HBr（48%）を添加し、その後、臭素（100 mg，0.62 mmol）を添加した。室温で 1 時間撹拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル（15 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物 SE（36 mg 粗製）を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0275】

実施例 18。化合物 SE - 1 および SE - 2 の合成。

【化 43】



40

K₂CO₃（50 mg，0.36 mmol）の THF（5 mL）中の懸濁物に、1H - テトラゾール（40 mg，0.46 mmol）および SM（100 mg，0.243 mmol）を添加した。この混合物を室温で 15 時間撹拌した。この反応混合物を 5 mL の H₂O に注ぎ、そして EtOAc（2 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相 prep - HPLC により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体である SE - 1（9 mg，9.2%）、SE - 2（15 mg，15.6%）として得た。SE - 1：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）（ppm）：8.75（s，1H），5.32（

50

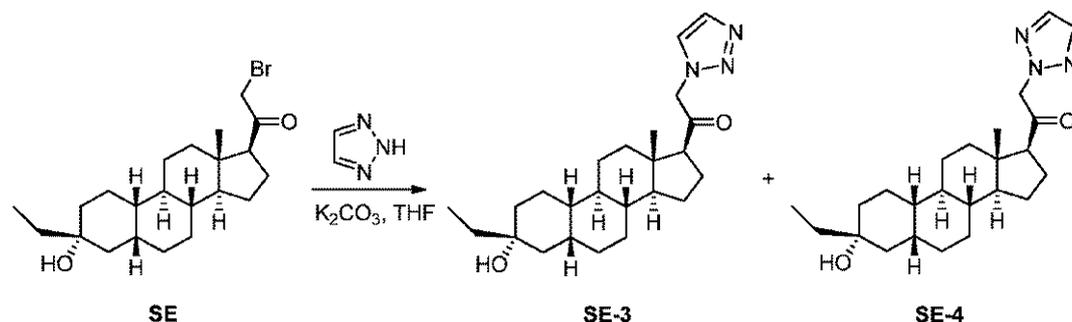
AB, 1H), 5.20 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $r t = 2.27 \text{ min}$, $m/z = 383.4$ ($M^+ - H_2O + 1$)。SE-2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 8.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC-MS: $r t = 2.36 \text{ min}$, $m/z = 383.4$ ($M^+ - H_2O + 1$)。

【0276】

実施例19。化合物SE-3およびSE-4の合成。

【化44】

10



【0277】

20

K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、2H-1,2,3-トリアゾール (36 mg, 0.52 mmol) および SE (100 mg, 0.25 mmol) を添加した。この混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相prep-HPLCにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体であるSE-3 (9 mg, 9.3%)、SE-4 (10 mg, 10.3%)として得た。

SE-3: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 2.67 (1H, t), 1.59 (2H, q), 0.90 (3H, t), 1.28 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: $r t = 2.31 \text{ min}$, $m/z = 400.4$ ($M^+ + 1$)。SE-4: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.68 (s, 2H), 5.25 (AB, 1H), 5.21 (AB, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.59 (2H, q), 0.90 (3H, t), 0.71 (s, 3H)。LC-MS: $r t = 2.42 \text{ min}$, $m/z = 400.4$ ($M^+ + 1$)。

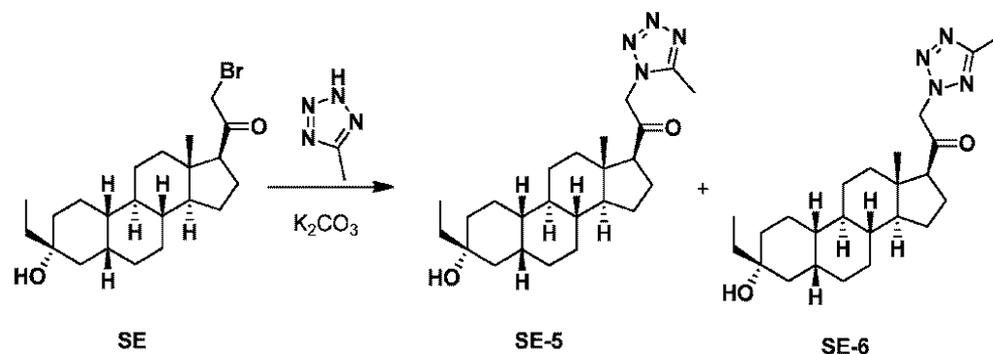
30

【0278】

実施例20。化合物SE-5およびSE-6の合成。

【化45】

40



【0279】

50

K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5 - メチル - 2 H - テトラゾール (33.6 mg, 0.4 mmol) および化合物 SE (82 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いでその残渣の混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep - HPLC により精製して、SE - 5 をオフホワイトの固体として (11.1 mg, 13.5%)、そして SE - 6 をオフホワイトの固体として (30.6 mg, 37.2%) 得た。SE - 5: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.07 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.69 (s, 3H)。LC - MS: rt = 2.13 min, m/z = 415.1 [M + H]⁺。SE - 6: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。LC - MS: rt = 2.26 min, m/z = 415.3 [M + H]⁺。

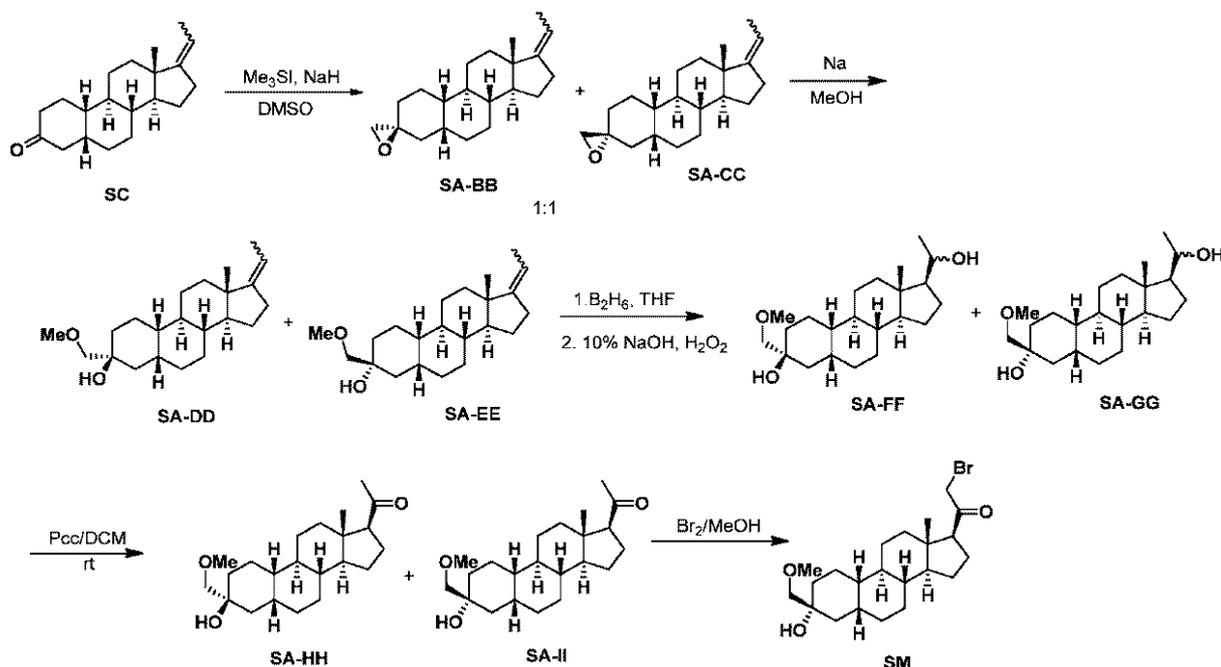
10

【0280】

実施例 21。SM および SM 中間体の合成。

20

【化46】



30

【0281】

40

化合物 SA - DD および SA - EE の合成。化合物混合物 SA - BB および SA - CC (5.0 g, 16.7 mmol) を乾燥メタノール (250 mL) に溶解させ、そして金属 Na (1.2 g, 50.0 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 16 時間還流した。次いで、メタノールをエバポレートにより除去し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして H_2O (3×50 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製の目的化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) により精製し、そして濃縮して、生成物混合物 SA - DD および SA - EE (4.6 g, 83%) をオフホワイトの固体として得た。

【0282】

50

化合物 S A - F F および S A - G G の合成。反応物質混合物 S A - D D および S A - E E (4 . 6 g , 1 3 . 9 m m o l) の無水 T H F (3 0 m L) 中の溶液に、 $BH_3 \cdot THF$ (1 . 0 M , 2 7 . 7 m L , 2 7 . 7 m m o l) を添加し、この溶液を 2 5 で一晩攪拌し、次いでこの反応を、水 (5 m L) の添加によりクエンチした。2 M の $NaOH$ 溶液 (3 0 m L) を添加し、その後、3 0 % の H_2O_2 (3 0 m L) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物混合物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【 0 2 8 3 】

10

化合物 S A - H H および S A - I I の合成。粗製の反応物質混合物 S A - F F および S A - G G (4 . 9 g , 1 3 . 9 m m o l , 理論量) のジクロロメタン (4 0 m L) 中の溶液に、クロロギ酸ピリジニウム (P C C) を少しずつ添加した (6 . 0 g , 2 7 . 8 m m o l) 。この溶液を 2 5 で一晩攪拌し、次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 5 : 1) により精製して、生成物 S A - H H (2 . 1 g , 6 . 0 3 m m o l , 収率 = 4 3 % (2 工程)) をオフホワイトの固体として、そして生成物 S A - I I (2 . 2 g , 6 . 3 2 m m o l , 収率 = 4 5 % (2 工程)) をオフホワイトの固体として得た。化合物 S A - H H : 1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 3 . 4 0 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (s , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 9 (m , 2 H) , 0 . 6 2 (s , 3 H) 。化合物 S A - I I : 1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 3 . 4 2 (A B , 1 H) , 3 . 3 8 (A B , 1 H) , 3 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 6 5 (s , 1 H) , 2 . 5 4 (t , 1 H) , 2 . 1 6 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 8 (m , 1 H) , 0 . 6 1 (s , 3 H) 。

20

【 0 2 8 4 】

化合物 S M の合成。反応物質 S A - I I (1 0 0 m g , 0 . 3 0 1 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中の溶液に、4 8 % の臭化水素酸 (1 5 2 m g , 0 . 9 0 3 m m o l) を添加し、その後、臭素 (2 4 1 m g , 0 . 0 7 7 m L , 1 . 5 1 m m o l) を添加した。この溶液を 2 5 で 1 . 5 時間加熱し、次いで、この混合物を冷水 (5 0 m L) に注ぎ、そして得られた固体を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 S M を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

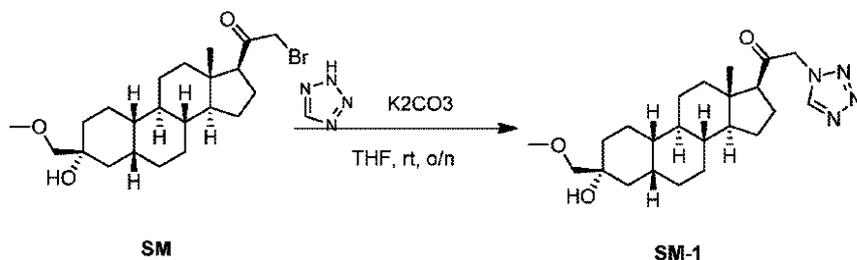
30

【 0 2 8 5 】

実施例 2 2 。化合物 S M - 1 の合成。

【 化 4 7 】

40



化合物 S M (1 2 0 m g , 0 . 2 8 m m o l) の T H F (3 m L) 中の溶液に、 K_2CO_3 (1 9 0 m g , 1 . 4 m m o l) および 1 H - テトラゾール (1 0 0 m g , 1 . 4 m m o l) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次いでこの反応物を E t O A c (2 0 m L) で希釈した。得られた溶液をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4

50

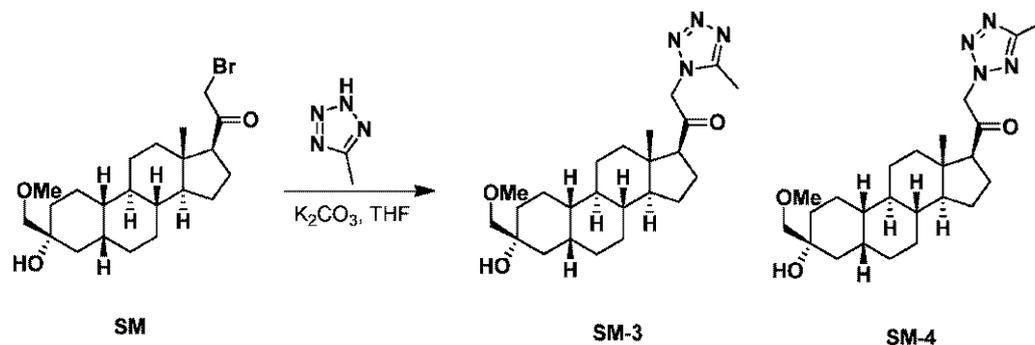
で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を *prep*-HPLC により精製して、SM-1 (12 mg, 10%)、およびオフホワイトの固体の副生成物 (14 mg, 12%) を得た。SM-1: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm), 8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.19 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.66 (s, 1H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: $rt = 2.19$ min; $m/z = 399.2$ ($M - 18$)⁺。

【0286】

実施例 23。化合物 SM-3 および SM-4 の合成。

10

【化 48】



20

K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-2H-テトラゾール (33.6 mg, 0.4 mmol) および 10 (85 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 *prep*-HPLC により精製して、オフホワイトの固体としての SM-3 (8.6 mg, 10%)、およびオフホワイトの固体 (12 mg, 13.9%) を得た。SM-3: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt = 2.14$ min, $m/z = 431.2$ [$M + H$]⁺。SM-4: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.38 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC-MS: $rt = 2.25$ min, $m/z = 431.2$ [$M + H$]⁺。

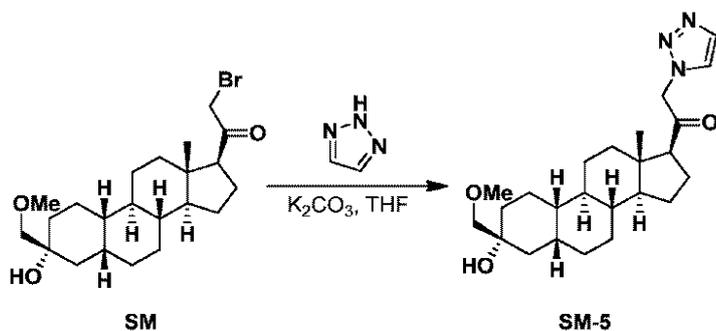
30

40

【0287】

実施例 24。化合物 SM-5 の合成。

【化49】



10

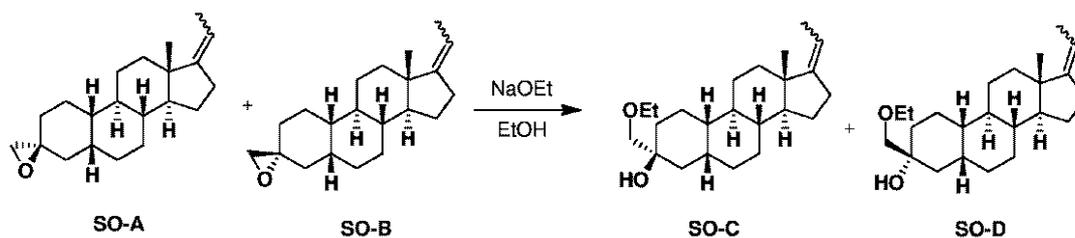
K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、2H-1,2,3-トリアゾール (28 mg, 0.4 mmol) および化合物 SM (85 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で15時間攪拌し、次いでその残渣の混合物を5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SM-5 をオフホワイトの固体として得た (25 mg, 30%)。化合物 SM-5: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.23 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: $rt = 2.14$ min, $m/z = 415.8$ [M+H] $^+$ 。

20

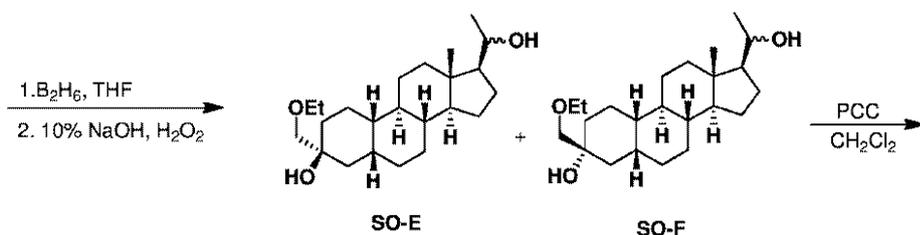
【0288】

実施例 25。SO および SO 中間体の合成。

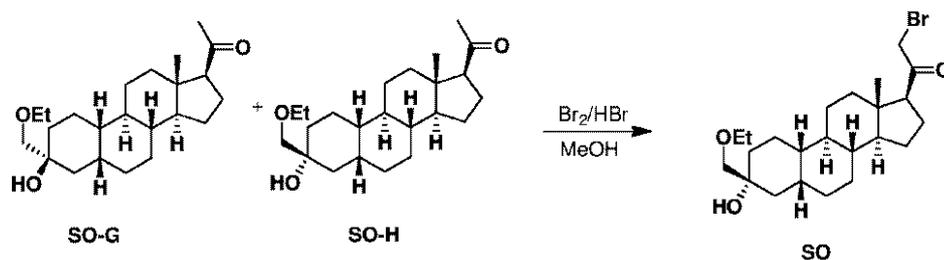
【化50】



30



40



【0289】

50

化合物SO-CおよびSO-Dの合成。化合物混合物SO-AおよびSO-B(5.0 g, 16.7 mmol)を乾燥エタノール(250 mL)に溶解させ、そしてNa(1.2 g, 50.0 mmol)を添加した。この溶液を16時間還流した。エタノールをエバポレートにより除去し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そしてH₂O(3×50 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製の目的化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1から5:1)により精製し、そして濃縮して、生成物混合物SO-CおよびSO-D(4.5 g, 78%)をオフホワイトの固体として得た。

【0290】

化合物SO-EおよびSO-Fの合成。反応物質混合物SO-CおよびSO-D(4.5 g, 13.0 mmol)の無水THF(30 mL)中の溶液に、BH₃·THF(1.0 M, 27.7 mL, 27.7 mmol)を添加し、この溶液を25℃で一晩撹拌した。次いで、この反応を、水(5 mL)の添加によりクエンチした。2 MのNaOH溶液(30 mL)を添加し、その後、30%のH₂O₂(30 mL)を添加した。この混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、そして得られた溶液をブライン(2×100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物混合物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

10

【0291】

化合物SO-GおよびSO-Hの合成。粗製反応物質混合物SO-EおよびSO-F(4.5 g, 13.0 mmol, 理論量)のジクロロメタン(40 mL)中の溶液に、クロロピリジニウム(PCC)を少しずつ添加した(5.7 g, 26.0 mmol)。この溶液を25℃で一晩撹拌した。次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン(3×50 mL)で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル/酢酸エチル=15:1)により精製して、生成物SO-G(2.0 g, 5.5 mmol, 収率=42%(2工程))をオフホワイトの固体として、そして生成物SO-H(1.8 g, 4.97 mmol, 収率=38%(2工程))をオフホワイトの固体として得た。SO-H: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.53 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.16 - 2.12 (m), 2.11 (s), 2.02 - 1.98 (m), 1.2 (t, 3H), 0.61 (s, 3H)。

20

30

【0292】

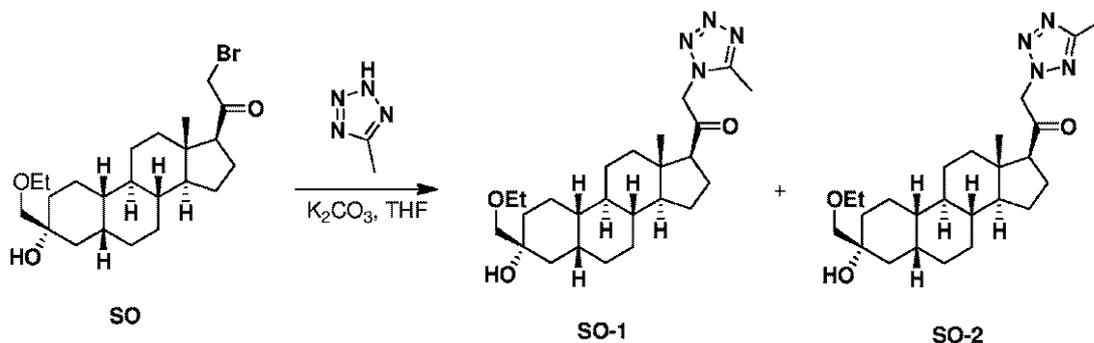
化合物SOの合成。反応物質SO-H(100 mg, 0.301 mmol)のメタノール(10 mL)中の溶液に、48%の臭化水素酸(152 mg, 0.903 mmol)を添加し、その後、臭素(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)を添加した。この溶液を25℃で1.5時間加熱した。次いで、この混合物を冷水(50 mL)に注いだ。得られた固体を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SOを、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

40

【0293】

実施例26。化合物SO-1およびSO-2の合成。

【化 5 1】



10

K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5 - メチル - 2H - テトラゾール (33.6 mg, 0.4 mmol) および 10 (85 mg, 0.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で 15 時間攪拌した。その残渣の混合物を 5 mL の H₂O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣の混合物を逆相 prep - HPLC により精製して、SO - 1 をオフホワイトの固体として (9.6 mg, 10.8%)、そして SO - 2 をオフホワイトの固体として (17.5 mg, 19.7%) 得た。SO - 1 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC - MS : rt = 2.24 min, m/z = 445.3 [M + H]⁺。SO - 2 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC - MS : rt = 2.35 min, m/z = 427.3 [M - H₂O + H]⁺。

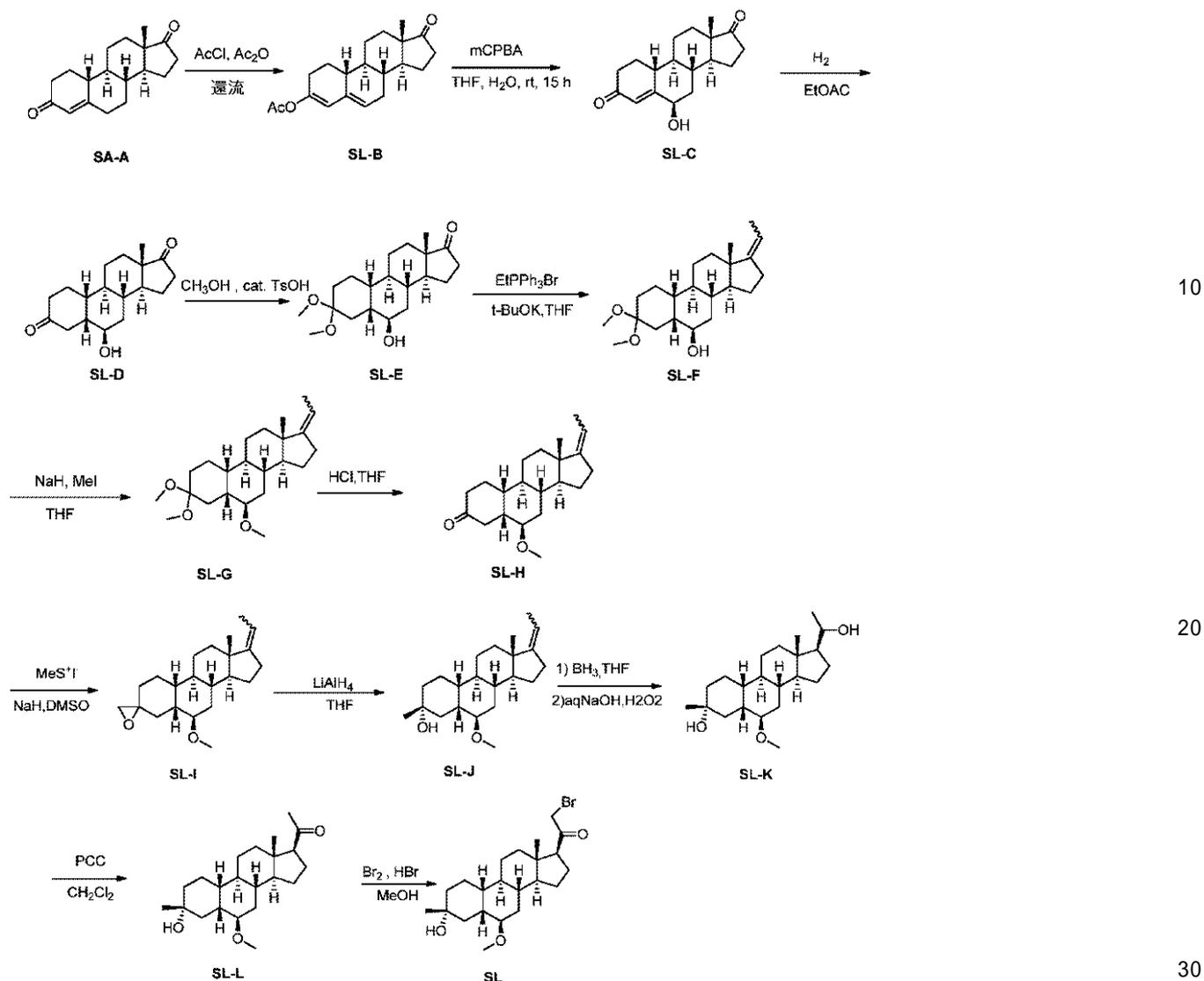
20

30

【0294】

実施例 27。SL および SL 中間体の合成。

【化52】



【0295】

化合物 SL - B の合成。SA - A (10 g, 36.7 mmol) を、50 mL の塩化アセチルおよび 50 mL の無水酢酸に添加した。この反応混合物を 120 まで 5 時間加熱し、減圧中でエバポレートして、粗製の SL - B をオフホワイトの固体として得た (10 g, 収率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4 (2H, dd), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0296】

化合物 SL - C の合成。SL - B (10 g, 31.8 mmol) の、200 mL の THF および 20 mL の H₂O 中の溶液に、mCPBA (11 g, 63.6 mmol) を 0 40
で添加し、室温で 15 時間攪拌し、この反応混合物を 500 mL の EtOAc で抽出し、100 mL の飽和 Na₂SO₃、100 mL の飽和 NaHCO₃ および 100 mL のブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製して、SL - C をオフホワイトの固体として得た (2.2 g, 収率 24%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H)。

【0297】

化合物 SL - D の合成。SL - C (2 g, 6.94 mmol) の、50 mL の EtOAc 中の溶液に、Pd/C 200 mg を添加した。この反応混合物を 1 atm の H₂ 中で 15 時間水素化した。この反応混合物を減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフ 50

イー (PE : EtOAc = 1 : 2) により精製して、SL - D をオフホワイトの固体として得た (1 g, 収率 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 3.83 (s, 1H), 0.93 (s, 3H)。

【0298】

化合物 SL - E の合成。SL - D (1 g, 3.4 mmol) の、100 mL の MeOH 中の溶液に、TsOH 50 mg を添加し、60 °C まで 2 時間加熱した。この反応混合物を 500 mL の EtOAc で抽出し、100 mL の飽和 NaHCO₃、100 mL のブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートして、SL - E をオフホワイトの固体として得た (1 g, 収率 91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD), (ppm), 3.80 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 0.89 (s, 3H) を得た。

10

【0299】

化合物 SL - F の合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (10.67 g, 28.84 mmol) の、30 mL の THF 中の溶液に、KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol) を添加した。この反応物を 60 °C まで 1 時間加熱し、次いで SL - E (3.23 g, 9.6 mmol) をこの混合物に添加し、60 °C で 15 時間撹拌した。この反応混合物を 500 mL の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 3 : 1) により精製して、SL - F をオフホワイトの固体として得た (2.18 g, 収率 65%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-アセトン), (ppm), 5.09 - 5.07 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

20

【0300】

化合物 SL - G の合成。SL - F (1 g, 2.9 mmol) の、50 mL の THF 中の溶液に、NaH (2 g, 5.8 mmol) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。次いで、1 mL の MeI をこの混合物に添加し、室温で一晩撹拌した。この反応混合物を 5 mL の H₂O でクエンチし、そして 100 mL の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、SL - G をオフホワイトの固体として得た (577 mg, 収率 55%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-アセトン), (ppm), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

30

【0301】

化合物 SL - H の合成。SL - G (1 g, 2.8 mmol) の、20 mL の THF 中の溶液に、2 M の水性 HCl 2 mL を添加し、室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を 5 mL の H₂O でクエンチし、そして 100 mL の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、SL - H をオフホワイトの固体として得た (750 mg, 収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。

40

【0302】

化合物 SL - I の合成。トリメチルスルホニウムヨージド (6.4 g, 31.5 mmol) の、10 mL の DMSO 中の撹拌溶液に、NaH (60%, 800 mg, 31.5 mmol) を添加した。室温で 1 時間撹拌した後に、SL - H (1 g, 3.2 mmol) の、5 mL の DMSO 中の懸濁物を滴下により添加した。15 時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして 300 mL の EtOAc で抽出し、100 mL のブラインで洗浄し、乾燥させ、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、SL - I およびその異性体をオフホワイトの固体として得た (793 mg, 収率 76%)。

50

【0303】

化合物SL-Jの合成。SL-Iおよびその異性体(150mg, 0.45mmol)の、10mLのTHF中の溶液に、LiAH₄(50mg, 1.35mmol)を添加し、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を5mLのH₂Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により精製して、SL-Jをオフホワイトの固体として得た(72mg, 収率48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), (ppm), 5.11-5.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

10

【0304】

化合物SL-Kの合成。SL-J(100mg, 0.3mmol)の乾燥THF(5mL)中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1mL; THF中1.0Mの溶液)を添加した。室温で1時間撹拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで10%水性NaOH(1mL)、その後、H₂O₂の30%の水溶液(1mL)でゆっくりとクエンチした。室温で1時間撹拌した後に、この混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、SL-Kをオフホワイトの固体として得た(100mg, 91%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0305】

化合物SL-Lの合成。SL-K(100mg, 0.29mmol)の、20mLのDCM中の溶液に、PCC(190mg, 0.87mmol)を添加し、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を5mLのH₂Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1)により精製して、SL-Lをオフホワイトの固体として得た(55mg, 収率55%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), (ppm), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.5 (1H, t, J = 10Hz), 2.1 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)。

30

【0306】

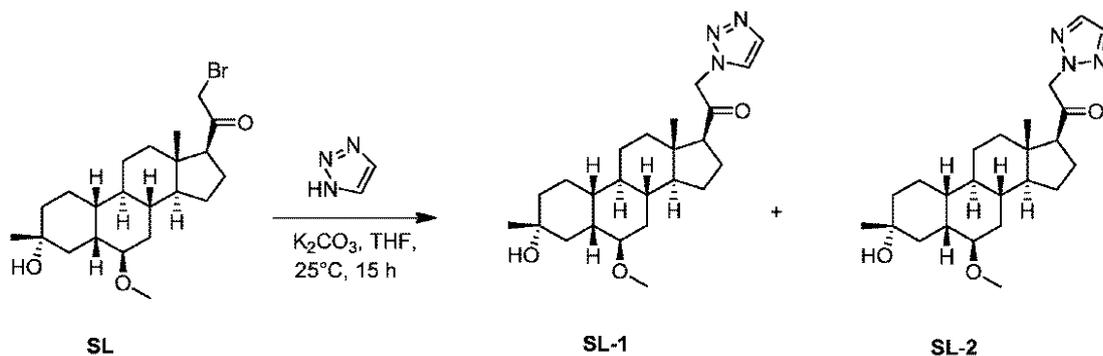
化合物SLの合成。SL-L(40mg, 0.11mmol)のMeOH(5mL)中の溶液に、2滴のHBr(48%)を添加し、その後、臭素(150mg, 0.33mmol)を添加した。室温で1時間撹拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いでEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SLをオフホワイトの固体として得た(40mg, 収率80%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0307】

実施例28。化合物SL-1およびSL-2の合成。

40

【化53】



10

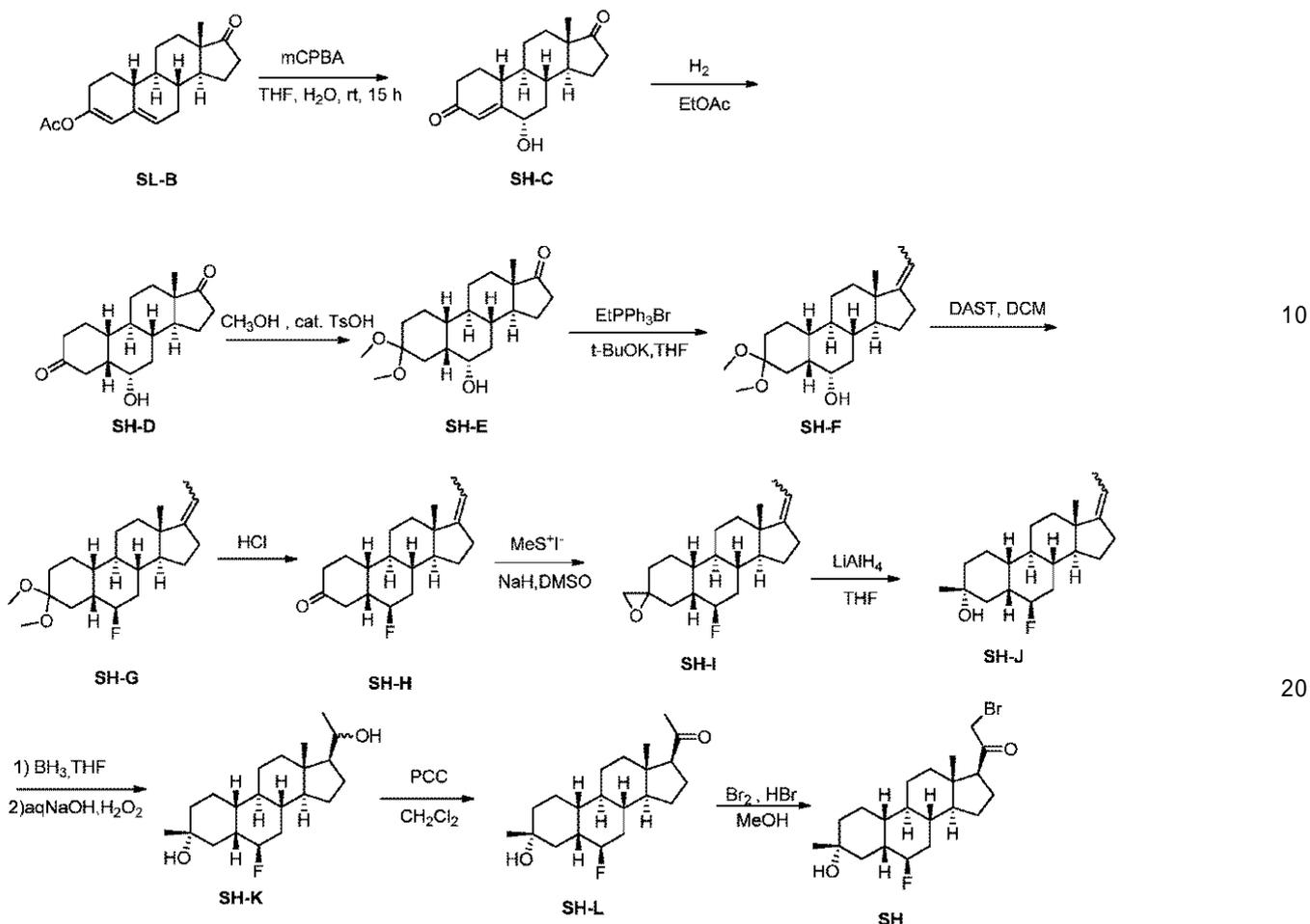
SL (40 mg, 0.09 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、1H-1,2,3-トリアゾール (30 mg, 0.45 mmol) および K_2CO_3 (60 mg, 0.45 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SL-1 をオフホワイトの固体として (5 mg, 収率 13%)、そして SL-2 をオフホワイトの固体として (5 mg, 収率 13%) 得た。SL-1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。SL-2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

20

【0308】

実施例 29。SH および SH 中間体の合成。

【化54】



【0309】

化合物 SH - C の合成。化合物 SL - B (10 g, 31.8 mmol) の、200 mL の THF および 20 mL の H₂O 中の溶液に、m - CPBA (11 g, 63.6 mmol) を 0 で添加した。室温で 15 時間攪拌した後に、この反応混合物を 500 mL の EtOAc で希釈した。得られた溶液を 300 mL の sat. Na₂SO₃、300 mL の sat. NaHCO₃ および 300 mL のブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) により精製して、SH - C をオフホワイトの固体として得た (1.1 g, 3.8 mmol, 収率 12%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 6.25 (s, 1H), 4.27 (dd, 1H), 0.93 (s, 3H)。

30

【0310】

化合物 SH - D の合成。化合物 SH - C (2 g, 6.94 mmol) の、50 mL の EtOAc 中の溶液に、Pd/C 200 mg を添加した。この反応混合物を 1 atm の H₂ 中で 15 時間水素化した。この反応混合物を減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 2) により精製して、SH - D をオフホワイトの固体として得た (1.5 g, 5.2 mmol, 収率 75%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 3.97 (td, 1H), 0.88 (s, 3H)。

40

【0311】

化合物 SH - E の合成。化合物 SH - D (1 g, 3.4 mmol) の、100 mL の MeOH 中の溶液に、TsOH 50 mg を添加した。この溶液を 60 まで 2 時間加熱した。次いで、この反応混合物を 500 mL の EtOAc で希釈し、100 mL の sat. NaHCO₃、100 mL のブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートして、SH - E をオフホワイトの固体として得た (1 g, 収率 91%)。

50

【0312】

化合物SH-Fの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(10.67g, 28.84mmol)の、30mLのTHF中の溶液に、KOt-Bu(3.23g, 28.80mmol)を添加した。この反応物を60℃まで1時間加熱し、次いで、化合物SH-E(3.23g, 9.6mmol)をこの混合物に添加した。この溶液を60℃で15時間加熱した。次いで、この反応混合物を500mLのEtOAcで希釈した。得られた溶液を100mLのブラインで洗浄し、減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により精製して、SH-Fをオフホワイトの固体として得た(2g, 5.74mmol, 収率62%)。¹H NMR(500MHz, MeOD), (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.95 (s, 3H)。

10

【0313】

化合物SH-Gの合成。化合物SH-F(0.5g, 1.43mmol)の、10mLのDCM中の溶液に、DAST(0.5ml, 10mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで5Llのsat. NaHCO₃でクエンチし、50mLのDCMで抽出し、100mLのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー(PE:EA=30:1)により精製して、SH-Gをオフホワイトの固体として得た(175mg, 0.5mmol, 収率35%)。

20

【0314】

化合物SH-Hの合成。化合物SH-G(350mg, 1mmol)の、20mLのTHF中の溶液に、2MのHCl(2mL)を添加した。この溶液を室温で1時間攪拌し、次いでこの反応混合物を100mLのEtOAcで抽出し、100mLのブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。次いで、得られた残渣をクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)により精製して、SH-Hをオフホワイトの固体として得た(210mg, 0.7mmol, 収率60%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃), (ppm), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

【0315】

化合物SH-Iの合成。トリメチルスルホニウムヨージド(3.2g, 16mmol)の、10mLのDMSO中の攪拌懸濁物に、NaH(60%, 400mg, 16mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、化合物SH-H(486mg, 1.6mmol)の、5mLのDMSO中の懸濁物を滴下により添加した。15時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして300mLのEtOAcで抽出した。得られた溶液を100mLのブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして減圧中でエバポレートした。次いで、得られた残渣をクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)により精製して、SH-IとそのC-3異性体との混合物をオフホワイトの固体として得た(290mg, 0.91mmol, 収率58%)。

40

【0316】

化合物SH-Jの合成。SH-IおよびそのC-3異性体(300mg, 0.94mmol)の、10mLのTHF中の溶液に、LiAlH₄(100mg, 2.7mmol)を添加した。この懸濁物を室温で1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を5mLのH₂Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出した。得られた溶液をブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。次いで、得られた残渣をクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により精製して、SH-Jをオフホワイトの固体として得た(140mg, 収率48%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃), (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

50

【0317】

化合物 SH - K の合成。化合物 SH - J (100 mg, 0.3 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 mL; THF 中 1.0 M の溶液) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで 10% 水性 NaOH (1 mL)、その後、H₂O₂ の 30% の水溶液 (1 mL) でゆっくりとクエンチした。室温で 1 時間攪拌した後に、この混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を 10% の水性 Na₂S₂O₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の SH - K をオフホワイトの固体として得た (100 mg, 91%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0318】

化合物 SH - L の合成。化合物 SH - K (100 mg, 0.29 mmol) の、20 mL DCLM 中の溶液に、PCC (190 mg, 0.87 mmol) を添加し、そして得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧中でエバポレートした。次いで、その残渣をクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) により精製して、SH - L をオフホワイトの固体として得た (53 mg, 収率 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 2.54 (1H, t), 2.15 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

20

【0319】

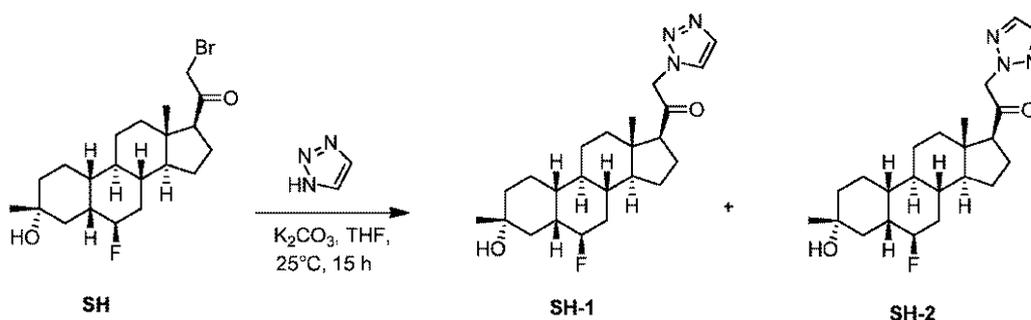
化合物 SH の合成。化合物 SH - L (40 mg, 0.11 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、2 滴の HBr (48%) を添加し、その後、臭素 (150 mg, 0.33 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物 SH を黄色固体として得た (40 mg, 収率 80%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0320】

実施例 30。化合物 SH - 1 および SH - 2 の合成。

【化 55】

30



40

化合物 SH (50 mg, 0.12 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、2H - 1, 2, 3 - トリアゾール (120 mg, 1.8 mmol) および K₂CO₃ (200 mg, 1.2 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を逆相 prep - HPLC により精製して、SH - 1 をオフホワイトの固体として (12 mg, 0.03 mmol, 収率 25%)、そして SH - 2 をオフホワイトの固体として (5.7 mg, 0.014 mmol, 収率 8.33%) 得た。SH - 1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 4

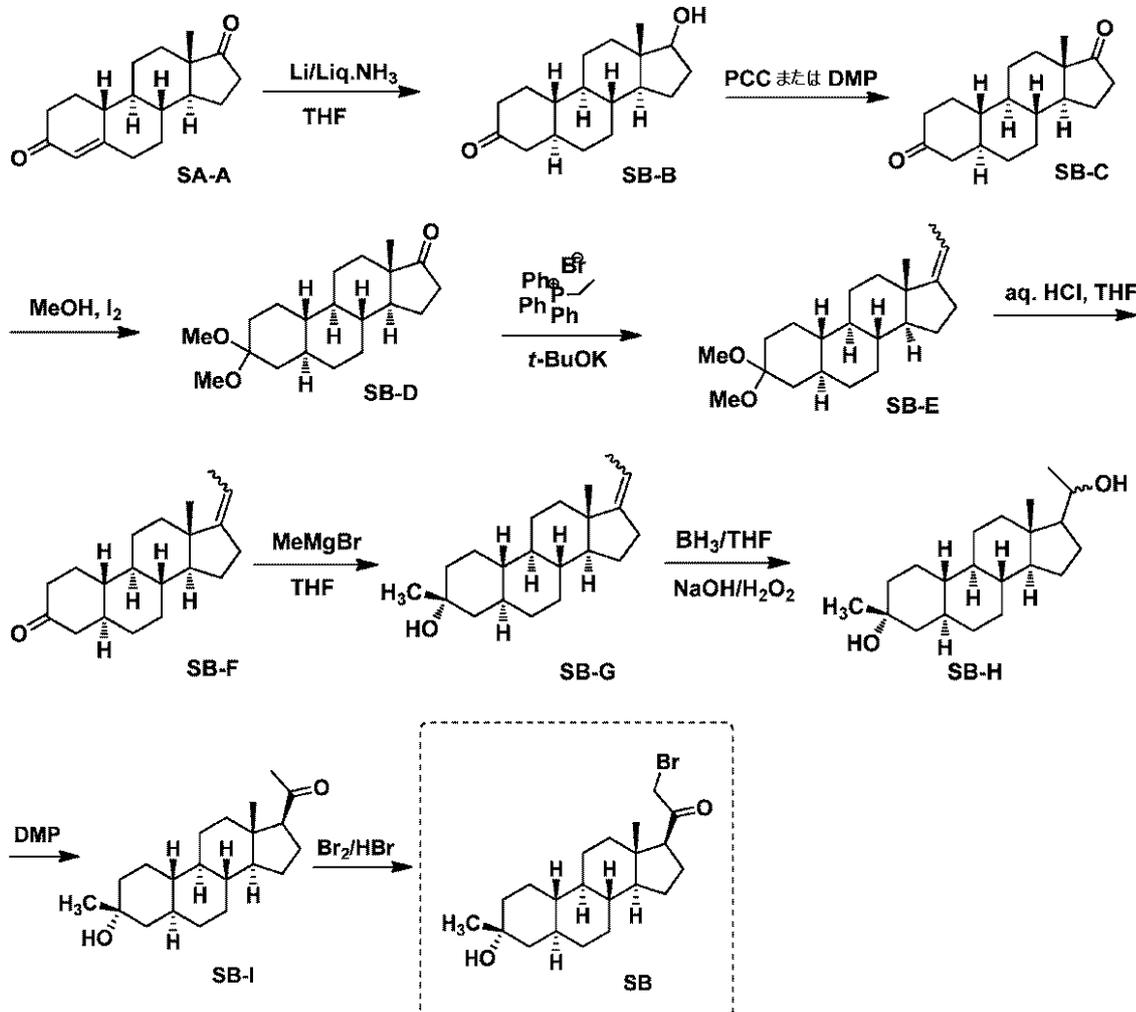
50

. 73 - 4 . 59 (m , 1 H) , 2 . 68 (1 H , t) , 1 . 30 (s , 3 H) , 0 . 67 (s , 3 H) 。 S H - 2 : ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) (ppm) , 7 . 69 (s , 2 H) , 5 . 27 (1 H , A B) , 5 . 23 (1 H , A B) , 4 . 73 - 4 . 59 (m , 1 H) , 4 . 64 - 4 . 59 (m , 1 H) , 2 . 60 (1 H , t) , 1 . 29 (s , 3 H) , 0 . 70 (s , 3 H) 。

【 0321 】

実施例 31。SB および SB 中間体の合成

【 化 56 】



【 0322 】

化合物 SB - B および SB - C の合成。リチウムの小片 (7 . 63 g , 1 . 1 mol) を、三口フラスコ内 - 70 で、2 . 7 L の濃アンモニアに添加した。全てのリチウムが溶解したらすぐに、その青色溶液を - 50 まで温めた。19 - ノルアンドロスタ - 4 - エン - 3 , 17 - ジオン SB - A (1 , 30 g , 110 mmol) および *tert* - B u O H (8 . 14 g , 110 mmol) の 800 ml の無水テトラヒドロフラン中の溶液を滴下により添加し、そしてこの反応混合物が明黄色になるまで 90 分間攪拌した。塩化アンモニウム (70 g) を添加し、そして過剰なアンモニアを蒸発させた。その残渣を 0 . 5 N の HCl (500 mL) およびジクロロメタン (500 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、SB - B と SB - C との混合物 (21 g , 70%) を得、これをさらに精製せず、次の工程で直接使用した。SB - B および SB - C (21 g , 76 mmol) の、50 mL の無水ジクロロメタン中の溶液を、クロロギ酸ピリジニウム (PCC) (32

10

20

30

40

50

. 8 g, 152 mmol) の、450 mL のジクロロメタン中の懸濁物に添加した。室温で2時間攪拌した後に、2 N の NaOH 溶液 (500 mL) をこの暗褐色の反応混合物に添加し、そしてさらに10分間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を2 N の HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 から 10 : 1) により精製して、表題化合物 SB - C (16.8 g, 80%) をオフホワイトの固体として得た。SB - B の ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm) , 3.65 (t, 1H, 1H) , 0.77 (s, 3H) 。 SB - C の ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm) , 0.88 (s, 3H)。

10

【0323】

化合物 SB - D の合成。化合物 SB - C (16.8 g, 61.3 mmol) のメタノール (250 mL) 中の溶液に、ヨウ素 (1.54 g, 6.1 mmol) を添加した。60 で12時間攪拌した後に、その溶媒を減圧中で除去した。その粗製生成物をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ、そして飽和 NaHCO₃ (150 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を塩基性アルミナのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 1) により精製して、化合物 SB - D (14 g, 43.8 mmol, 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm) , 3.18 (s, 3H) , 3.12 (s, 3H) , 0.85 (s, 3H)。

20

【0324】

化合物 SB - E の合成。t - BuOK (7.36 g, 65.7 mmol) の THF (100 mL) 中の懸濁物に、0 でエチルトリフェニルホスホニウムプロミド (26 g, 70 mmol) をゆっくりと添加した。60 で3時間攪拌した後に、化合物 SB - D (7 g, 21.9 mmol) を添加し、そしてこの混合物を60 でさらに2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ、そして EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物 SB - E (7.36 g, 100%) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0325】

化合物 SB - F の合成。粗製化合物 SB - E (7.36 g, 21.9 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を、1 N の水性 HCl によって pH = 3 まで酸性にした。室温で12時間攪拌した後に、この反応混合物を酢酸エチル (250 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 30 : 1 から 20 : 1) により精製して、化合物 SB - F (4.8 g, 16.7 mmol, 2工程について76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm) , 5.12 - 5.10 (m, 1H) , 0.77 (s, 3H)。

【0326】

化合物 SB - G の合成。MeMgBr (28 mmol, THF 中 1 M) の THF (50 mL) 中の溶液に、0 で、化合物 SB - F (4.8 g, 16.8 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 中の溶液をシリンジポンプを介して30分間かけて添加した。0 で5時間攪拌した後に、この反応混合物を温め、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、そして酢酸エチル (150 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その白色残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 から 10 : 1) により精製して、化合物 SB - G (2.5 g, 8.28 mmol, 49%; Rf = 0.35, 石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) , (ppm) , 5.05 - 5.03 (m, 1H) , 1.21 (s, 3H) , 0.90 (s, 3H)。

40

50

【0327】

化合物SB-Hの合成。化合物SB-G (2 g, 6.62 mmol) の乾燥THF (50 mL) 中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (20 mL; THF中1.0 Mの溶液) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで10%の水性NaOH (10 mL)、その後、H₂O₂の30%水溶液 (12 mL) でゆっくりとクエンチした。室温で1時間攪拌した後に、この混合物をEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SB-H (2 g, 100%) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0328】

化合物SB-Iの合成。粗製化合物SB-H (2 g, 6.62 mmol) の、60 mLの湿潤ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルのH₂Oと一緒に振盪し、次いでその水層から分離した) 中の溶液に、Desse-Martinペルヨージネート (5.5 g, 13 mmol) を添加した。室温で24時間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) により精製して、化合物SB-I (1 g, 3.14 mmol, 2工程について47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 2.56 (t, 1H), 2.11 (s and m, 4H), 2.0 (dt, 1H), 1.8 (dm, 2H), 1.54 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.20 (m, 12H), 0.7 (m, 2H), 0.62 (s, 3H)。

20

【0329】

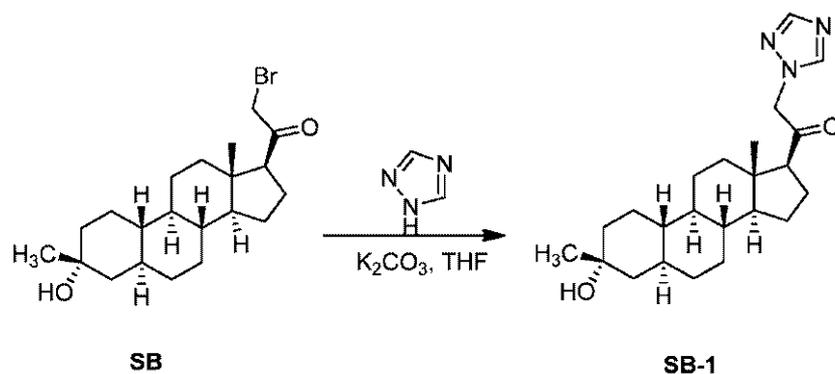
化合物SBの合成。化合物SB-I (600 mg, 1.89 mmol) のMeOH (20 mL) 中の溶液に、5滴のHBr (48%) を添加し、その後、臭素 (302 mg, 1.89 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SB (600 mg) を得た。

30

【0330】

実施例32。化合物SB-1の合成。

【化57】



40

K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol) のTHF (5 mL) 中の懸濁物に、1,2,4-トリアゾール (13 mg, 0.18 mmol) および化合物SB (36 mg, 0.09 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLのH₂Oに注ぎ、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この反応混合物を逆相

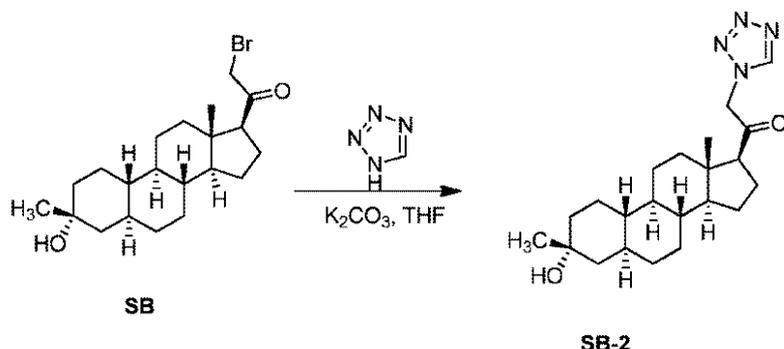
50

prep-HPLCにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(15 mg, 42%)。SB-1: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.93 (AB, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH_3), 0.69 (s, 3H)。

【0331】

実施例33。化合物SB-2の合成。

【化58】



10

【0332】

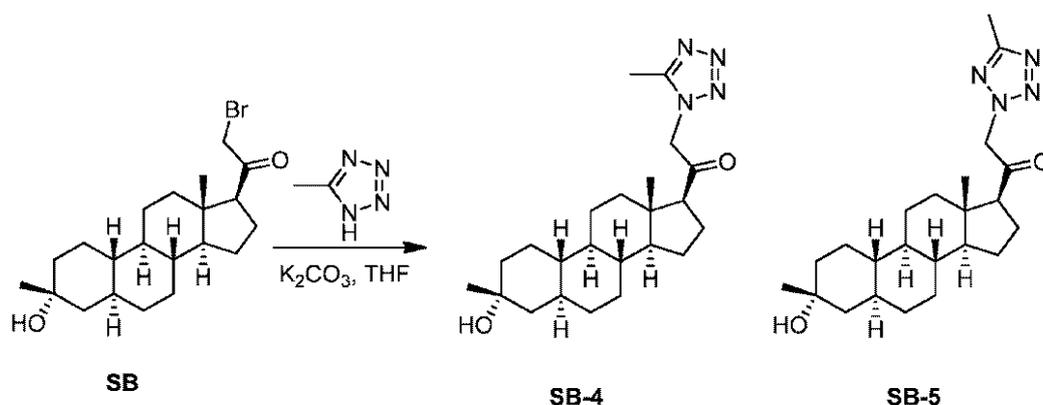
K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol)のTHF (5 mL)中の懸濁物に、テトラゾール (13 mg, 0.18 mmol) および化合物SB (36 mg, 0.09 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この反応混合物を逆相prep-HPLCにより精製して、オフホワイトの固体としてのSB-2 (7 mg, 19%)、およびオフホワイトの固体の副生成物 (4 mg, 11%) を得た。SB-2: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 8.58 (s, 1H), 5.49 (AB, 1H), 5.44 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH_3), 0.72 (s, 3H)。

20

【0333】

実施例34。化合物SB-4およびSB-5の合成。

【化59】



40

K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol)のTHF (5 mL)中の懸濁物に、5-メチル-1H-テトラゾール (42.0 mg, 0.50 mmol) および化合物SB (100 mg, 0.25 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相prep-HPLCにより精製して、SB-4をオフホ

50

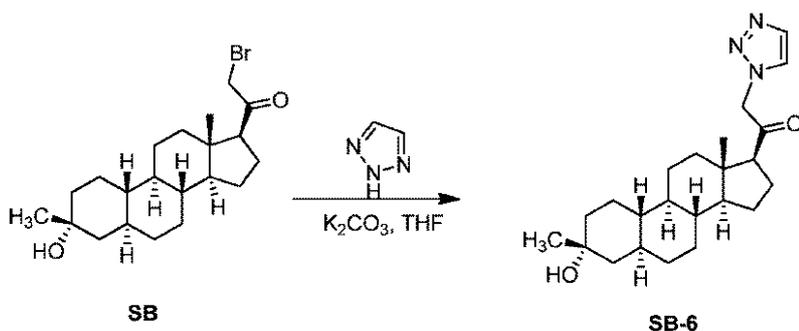
ワイトの固体として (10.1 mg, 0.025 mmol, 10.1%)、そして SB-5 をオフワイトの固体として (21.3 mg, 0.053 mmol, 21.2%) 得た。SB-4: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s, CH_3), 0.69 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.19 min. m/z = 401.3 [M+H]⁺。SB-5: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.21 (s, CH_3), 0.72 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.30 min. m/z = 401.3 [M+H]⁺。

10

【0334】

実施例 35。化合物 SB-6 の合成。

【化60】



20

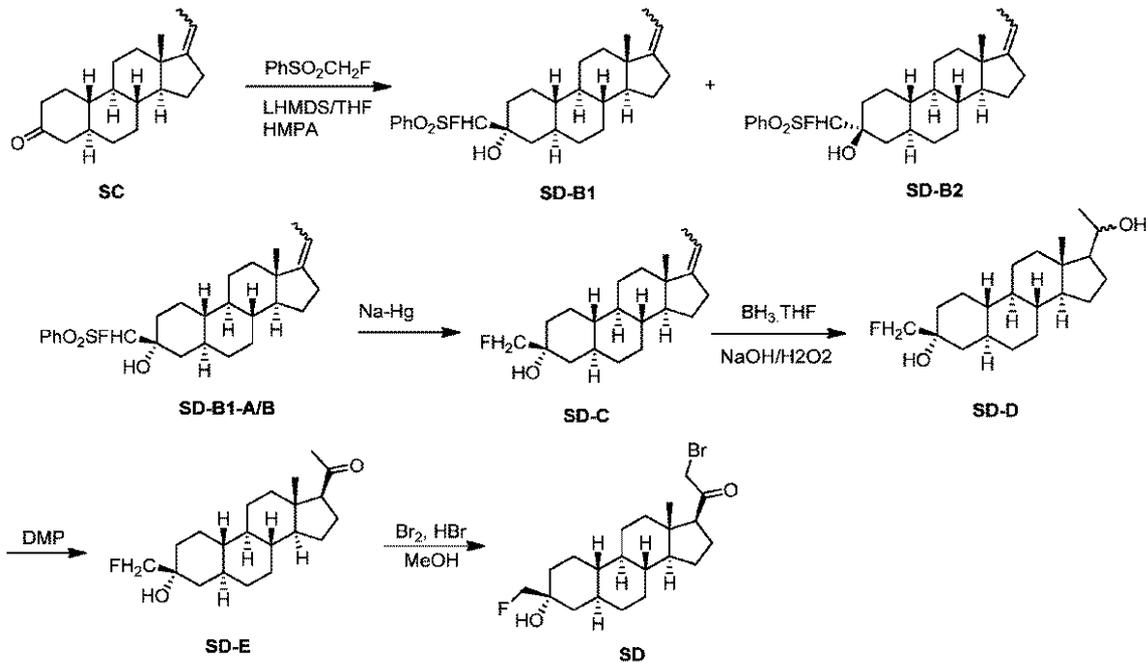
K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、1,2,3-1H-トリアゾール (13 mg, 0.18 mmol) および化合物 SB (36 mg, 0.09 mmol) を添加した。室温で 15 時間攪拌した後に、この反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この反応混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SB-6 をオフワイトの固体として得た (12 mg, 33%)。SB-6: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.26 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

30

【0335】

実施例 36。SD および SD 中間体の合成。

【化61】



10

【0336】

20

化合物SD-B1およびSD-B2の合成。化合物SC (1.3 g, 4.5 mmol) および $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ (790 mg, 4.5 mmol) の、THF (25 mL) および HMPA (0.5 mL) 中の溶液に、 N_2 下 -78°C で LHMDS (5.5 mL, THF 中 1 M) を滴下により添加した。 -78°C で 2 時間攪拌した後、この反応混合物を飽和水性 NH_4Cl 溶液 (10 mL) でクエンチし、そして室温まで温め、次いで Et_2O (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、化合物SD-B1とSD-B2との混合物 (1.53 g) を得た。この混合物をキラル-HPLCによりさらに精製して、化合物SD-B1-A (220 mg, $t = 3.41$ min) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B1-B (200 mg, $t = 3.66$ min); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B2-A (235 mg, $t = 4.9$ min)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 5.29 - 5.20 (d, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B2-B (220 mg, $t = 5.2$ min)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 5.30 - 5.20 (d, 1H), 5.09 - 5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

30

40

【0337】

化合物SD-Cの合成。化合物SD-B1-A (200 mg, 0.434 mmol) および無水 Na_2HPO_4 (100 mg) の無水メタノール (15 mL) 中の溶液に、 N_2 下 -20°C で Na/Hg アマルガム (400 mg) を添加した。 -20°C から 0°C で 1 時

50

間攪拌した後に、このメタノール溶液をデカンテーションし、そしてその固体残渣をEt₂O (5 × 3 mL) で洗浄した。合わせた有機相の溶媒を減圧下で除去し、そして20 mLのブラインを添加し、その後、Et₂Oで抽出した。合わせたエーテル相をMgSO₄で乾燥させ、そしてそのエーテルを除去して、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/E A = 10/1) によりさらに精製して、生成物99 mg, 69%を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.12 - 5.10 (m, 1H,), 4.21 - 2.4.11 (d, 2H), 0.88 (s, 3H)。

【0338】

化合物SD - Dの合成。化合物SD - C (95 mg, 0.296 mmol) の乾燥THF (5 mL) 中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 mLのTHF中1.0 Mの溶液) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで10%の水性NaOH (1 mL)、その後、H₂O₂の30%水溶液 (1.2 mL) でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物SD - D (120 mg粗製) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0339】

化合物SD - Eの合成。化合物SD - D (120 mg粗製) を10 mLの湿潤ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルのH₂Oと一緒に振盪し、次いでその水層から分離した) に溶解させた溶液に、Des s - M a r t i nペルヨージネート (300 mg, 707 mmol) を添加した。室温で24時間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 5) により精製して、化合物SD - E (70 mg, 2工程について70%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (ppm), 4.21 - 4.11 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

20

30

【0340】

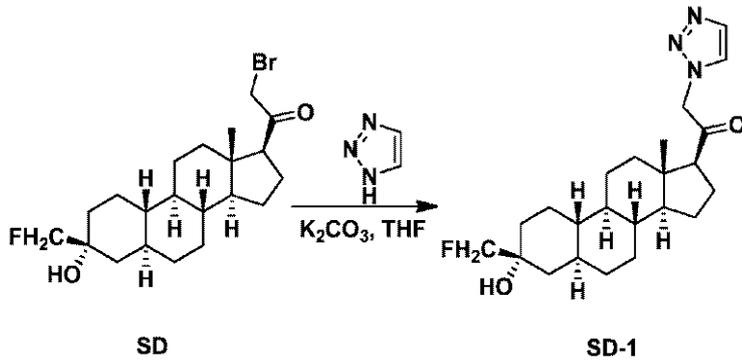
化合物SDの合成。反応物質 (200 mg, 0.594 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、48%の臭化水素酸 (300 mg, 1.782 mmol) を添加し、その後、臭素 (475 mg, 0.152 mL, 2.97 mmol) を添加した。この溶液を25 で2時間加熱した。次いで、この混合物を冷水 (50 mL) に注いだ。得られた固体を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0341】

実施例37。化合物SD - 1の合成。

40

【化62】



10

【0342】

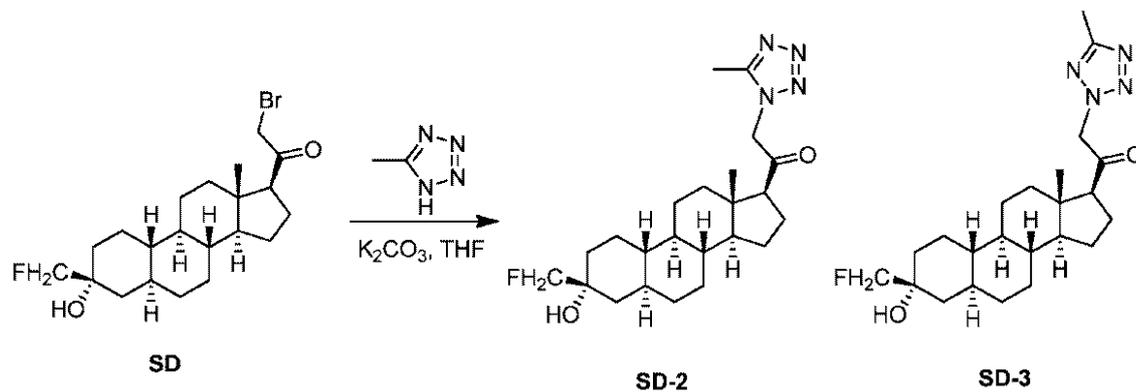
K_2CO_3 (63 mg, 0.47 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁物に、1, 2, 3-1H-トリアゾール (11.4 mg, 0.47 mmol) および化合物 SD (100 mg, 0.23 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLCにより精製して、SD-1をオフホワイトの固体として (28.7 mg, 29.5%)、そしてSGE-00921-01-Aをオフホワイトの固体として (22.8 mg, 23.4%) 得た。SD-1: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.18 min. m/z = 404.2 [M+H]⁺。

20

【0343】

実施例38。化合物SD-2およびSD-3の合成。

【化63】



30

K_2CO_3 (63 mg, 0.47 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-1H-テトラゾール (39.5 mg, 0.47 mmol) および化合物 SD (100 mg, 0.24 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLCにより精製して、SD-2をオフホワイトの固体として (6.5 mg, 0.016 mmol, 6.7%)、そしてSD-3をオフホワイトの固体として (25.8 mg, 0.062 mmol, 25.8%) 得た。SD-2: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.17 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (

40

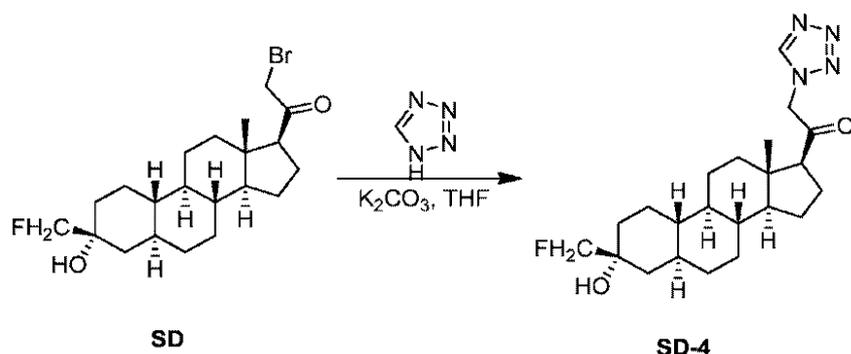
50

s, 3H)。LCMS: $R_t = 2.11$ min. $m/z = 419.3 [M+H]^+$ 。
 SD-3: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS: $R_t = 2.21$ min. $m/z = 419.3 [M+H]^+$ 。

【0344】

実施例39。化合物SD-4およびSD-5の合成。

【化64】

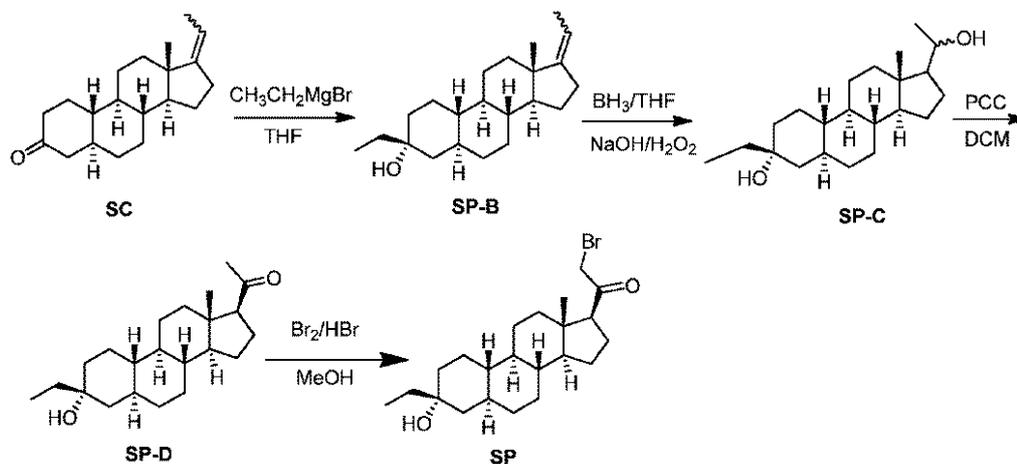


粗製の反応物質11 (100 mg, 0.241 mmol) の無水THF (5 mL) 中の溶液に、(140 mg, 1.2 mmol) を添加し、その後、炭酸カリウム (85 mg, 1.2 mmol) を添加した。この溶液を60 で2時間加熱し、次いでこの溶液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100 mL) で希釈した。得られた溶液をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相 prep-HPLC により精製して、生成物SD-4 (15 mg, 0.04 mmol, 収率 = 17%)、およびオフホワイトの固体の副生成物 (26 mg, 0.06 mmol, 収率 = 25%) を得た。SD-4: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 8.75 (1H, s), 5.32 (1H, AB, $J = 18.5$ Hz), 5.18 (1H, AB), 4.17 (2H, d), 2.68 (1H, t), 0.68 (3H, s)。LCMS: $r_t = 2.14$ min, $m/z = 405 [M+H]^+$ 。

【0345】

実施例40。SPおよびSP中間体の合成。

【化65】



【0346】

化合物SP-Bの合成。反応物質SC (4.4 g, 15.38 mmol) の乾燥THF (50 mL) 中の溶液に、エチルマグネシウムブロミド (THF中3M, 51.28 mL

10

20

30

40

50

)を滴下により0 で添加した。次いで、この溶液をゆっくりと温め、そして周囲温度で15時間攪拌した。Sat. NH_4Cl 溶液(20 mL)を添加してこの反応をクエンチし、そして得られた溶液を酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。その抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、生成物SP-B(3.15 g, 10.00 mmol, 64.8%)をオフホワイトの固体として得た。

【0347】

化合物SP-Cの合成。反応物質SP-B(500 mg, 1.58 mmol)の無水THF(10 mL)中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M, 7.23 mL, 7.23 mmol)を室温で添加し、そしてこの溶液を25 で一晩攪拌した。次いで、この反応を、水(5 mL)の添加によりクエンチし、2 MのNaOH溶液(10 mL)を添加し、その後、30%の H_2O_2 (10 mL)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、この混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、そして得られた溶液をブライン(2 × 100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SP-Cを、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

10

【0348】

化合物SP-Dの合成。氷水冷却浴中で冷却した反応物質SP-C(6.53 g, 19.67 mmol)の無水DCM(100 mL)中の溶液に、クロロギ酸ピリジニウム(8.48 g, 39.34 mmol)を少しずつ添加した。この混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次いで、この溶液をDCM(50 mL)で希釈し、そして濾過した。合わせた有機溶液をブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、生成物SP-D(2.5 g, 7.53 mmol, 収率39%)をオフホワイトの固体として得た。SP-D: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.54 (1H, t), 2.11 (3H, s), 1.42 - 1.45 (2H, q), 0.91 (3H, t), 0.62 (3H, s)。

20

【0349】

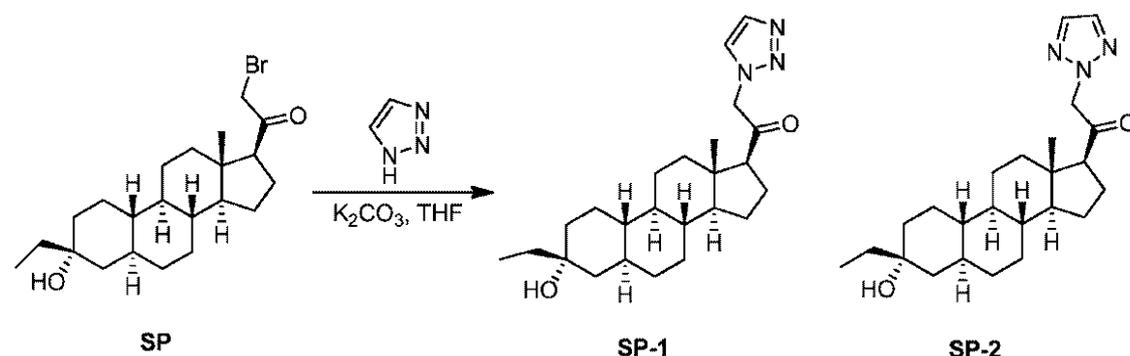
化合物SPの合成。反応物質SP-D(80 mg, 0.24 mmol)のメタノール(5 mL)中の溶液に、48%の臭化水素酸(148 mg, 0.884 mmol)を添加し、その後、臭素(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)を添加した。この溶液を25 で1.5時間加熱し、次いで、この混合物を冷水(50 mL)に注いだ。得られた固体を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SPを、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【0350】

実施例41。化合物SP-1およびSP-2の合成。

【化66】



40

粗製の反応物質SP(500 mg, 1.2 mmol)の無水THF(10 mL)中の溶

50

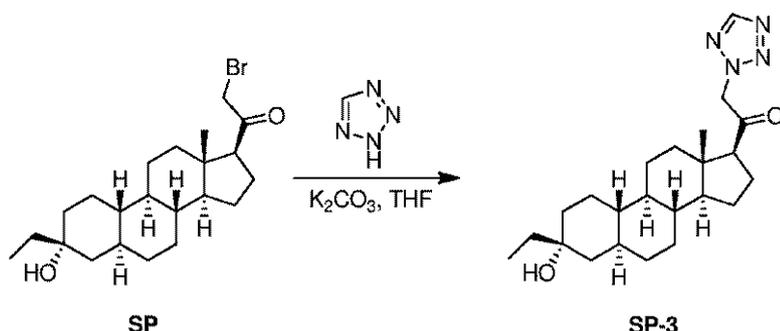
液に、1, 2, 4-1H-トリアゾール(500 mg, 6.0 mmol)を添加し、その後、炭酸カリウム(1.02 g, 6 mmol)を添加した。この溶液を60 で2時間加熱し、次いでこの溶液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル(100 mL)で希釈した。得られた溶液をブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相 prep-HPLCにより精製して、生成物 SP-1(105 mg, 0.26 mmol, 収率=22%)および SP-2(62 mg, 0.15 mmol, 収率=13%)をオフホワイトの固体として得た。SP-1: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.75(1H, s), 7.64(1H, s), 5.26(1H, AB), 5.14(1H, AB), 2.66(1H, t), 0.91(3H, t), 0.68(3H, s)。LCMS: rt=2.35 min, m/z=400 [M+H]⁺。SP-2: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.68(2H, s), 5.25(1H, AB), 5.23(1H, AB), 2.59(1H, t), 0.91(3H, t), 0.70(3H, s)。LCMS: rt=2.49 min, m/z=400 [M+H]⁺。

10

【0351】

実施例42。化合物 SP-3 の合成。

【化67】



20

粗製の反応物質 SP(247.5 mg, 0.603 mmol, 理論量)の THF(5 mL)中の溶液に、テトラゾール(84 mg, 1.202 mmol)を添加し、その後、炭酸カリウム(166 mg, 1.202 mmol)を添加し、そしてこの混合物を50 で2時間加熱した。次いで、この反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈した。得られた溶液をブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLCにより精製して、所望の生成物 SP-3(14.4 mg, 0.0359 mmol, 収率=6.0%(2工程))をオフホワイトの固体として得た。もう1つの所望の生成物は、その非常に弱い吸収(214 nm, 254 nm)に起因して、prep-HPLC精製で得られなかった。SP-3: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.57(1H, s), 5.46(1H, AB), 5.45(1H, AB), 2.65(1H, t), 1.45(2H, q), 0.91(3H, t), 0.73(3H, s)。LCMS: rt=2.48 min, m/z=401.1 [M+H]⁺。

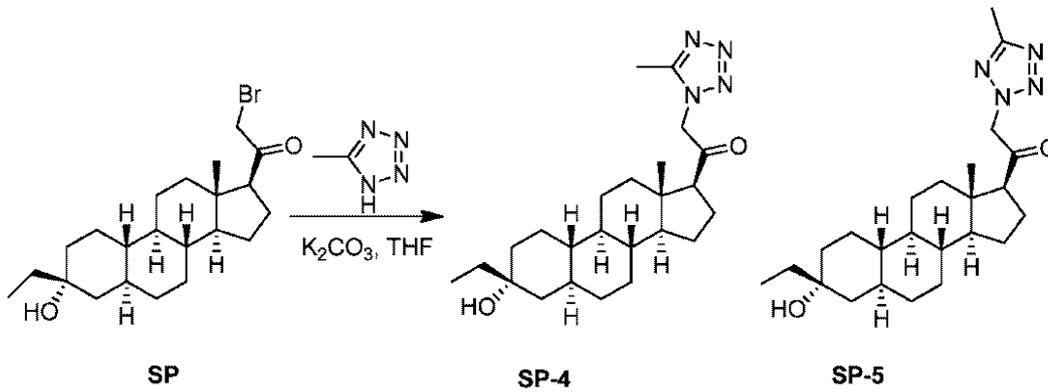
30

40

【0352】

実施例43。化合物 SP-4 および SP-5 の合成。

【化68】



10

K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-1H-テトラゾール (42.0 mg, 0.50 mmol) および化合物 SP (100 mg, 0.24 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、SP-4 をオフホワイトの固体として (15.2 mg, 0.037 mmol, 15.2%)、そして SP-5 をオフホワイトの固体として (13.3 mg, 0.032 mmol, 13.3%) 得た。

SP-4: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.91 (t, 1H), 0.69 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.30 min. m/z = 415.3 [M+H]⁺。

SP-5: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.58 (s, 3H), 0.91 (t, 1H), 0.72 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.38 min. m/z = 415.3 [M+H]⁺。

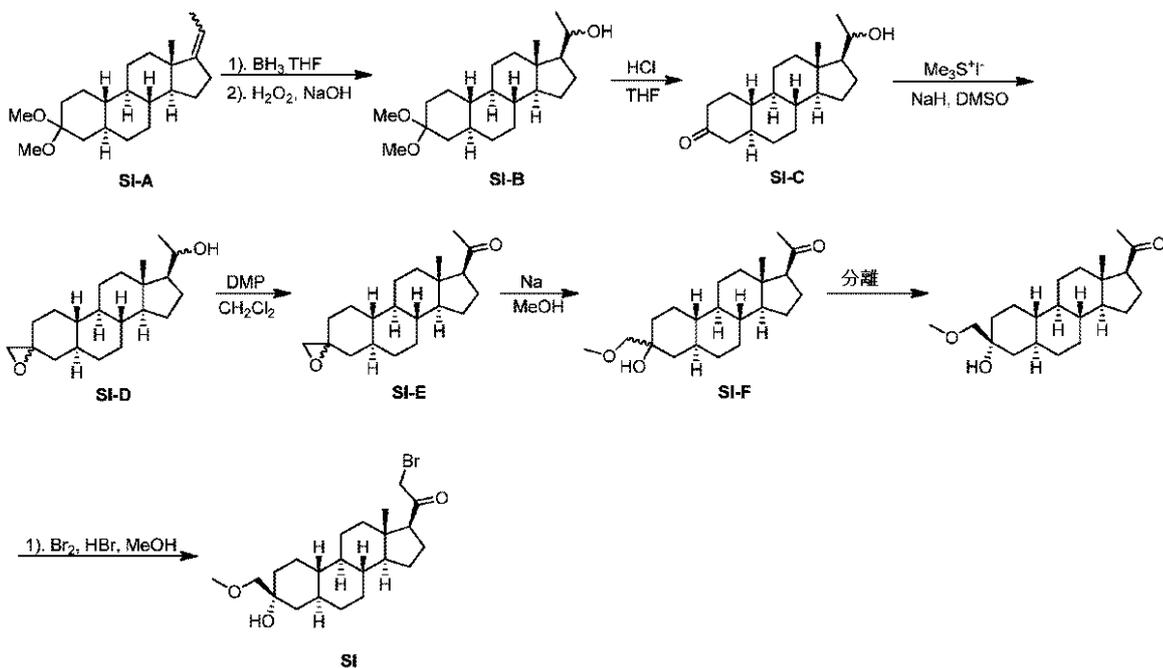
20

30

【0353】

実施例 44。SI および SI 中間体の合成。

【化69】



40

50

【0354】

化合物 S I - B の合成。化合物 S I - A (5 g , 15 mmol) の乾燥 T H F (20 mL) 中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (30 mL の T H F 中 1.0 M の溶液) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで 10 % の水性 N a O H (56 mL) をゆっくりと添加した。この混合物を氷中で冷却し、そして H₂O₂ の 30 % 水溶液 (67 mL) をゆっくりと添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで E t O A c (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた E t O A c 抽出物を 10 % の水性 N a₂S₂O₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、次の反応のための粗製生成物 3.2 g を得た。

10

【0355】

化合物 S I - C の合成。化合物 S I - B (3.2 g , 9 mmol) の T H F (40 mL) 中の溶液に、2 M の H C l (3 mL) を添加した。この反応溶液を室温で 12 時間攪拌し、次いでその溶媒を減圧下で除去した。その粗製の目的化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) により精製して、2.2 g の生成物をオフホワイトの固体として得た。収率 : 81.40 %。

【0356】

化合物 S I - D の合成。トリメチルスルホニウムヨード (6.43 g , 31.5 mmol) の、100 mL の D M S O 中の攪拌溶液に、60 wt % の N a H (1.26 g , 31.5 mmol) を添加した。室温 (15) で 1 時間攪拌した後に、化合物 S I - C (2.2 g , 7.2 mmol) の、20 mL の D M S O 中の溶液を滴下により添加した。2.5 時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてエーテル (100 mL × 3) で抽出した。次いで、合わせたエーテル層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、濾過し、そして濃縮して、次の反応のための粗製生成物 1.6 g を得た。

20

【0357】

化合物 S I - E の合成。化合物 S I - D (1.6 g , 5 mmol) を 60 mL の H₂O 飽和 C H₂C l₂ に溶解させた。(分液漏斗を使用して、C H₂C l₂ を数ミリリットルの H₂O と一緒に振盪し、次いでその水層から分離した)。D M P を添加し (4.2 g , 10 mmol)、そして得られた反応混合物を 24 時間激しく攪拌した。この反応溶液を D C M (100 mL) で希釈し、10 % の水性 N a₂S₂O₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 20 : 1 から 10 : 1) により精製して、表題化合物 (1.2 g , 3.79 mmol , 75 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H N M R (400 M H z , C D C l₃) (p p m) : 2.63 (s , 1 H) , 2.59 (s , 1 H) , 2.12 (s , 3 H) , 0.63 (s , 3 H)。

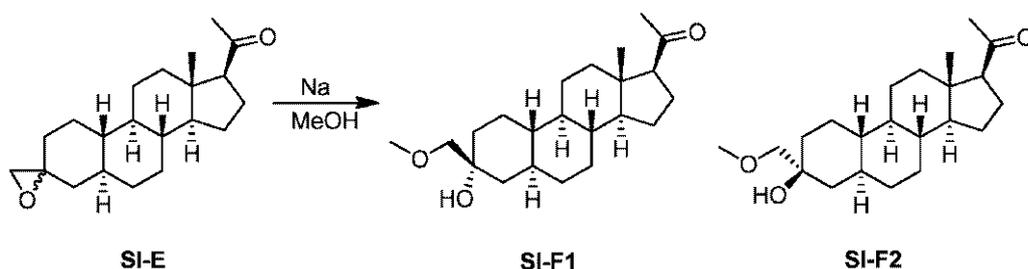
30

【0358】

化合物 S I - F 1 および S I - F 2 の合成。

【化70】

40



S I - E (1.2 g , 3.8 mmol) を乾燥メタノール (250 mL) に溶解させ、そして N a (262 mg , 11.4 mmol) を添加した。この溶液を 16 時間還流した

50

。メタノールをエバポレートにより除去し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そしてH₂O (3 × 50 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製の目的化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) により精製して、SI-F1 (300 mg, 25%)、SI-F2 (300 mg, 25%) をオフホワイトの固体として得た。SI-F1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。SI-F2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 3.39 (s, 5H), 3.37 (s, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

10

【0359】

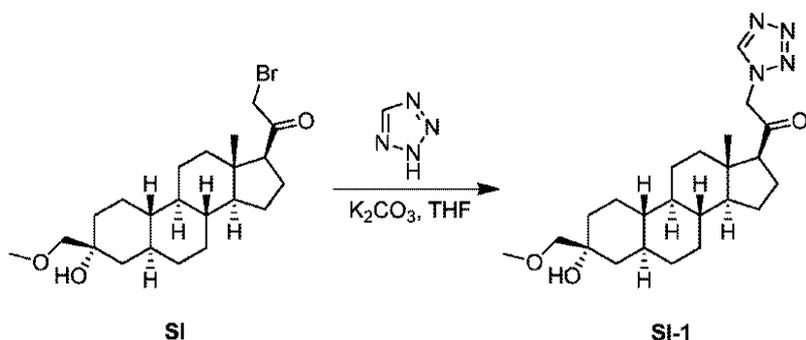
化合物SIの合成。SI-F1 (50 mg, 0.14 mmol) のMeOH中の溶液を、2滴のHBr (48%)、その後、臭素 (6滴) で処理した。この混合物を室温で1時間攪拌し、そして氷水に注いだ。この混合物をEA (50 mL) で抽出し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過。

【0360】

実施例45。SI-1の合成。

【化71】

20



30

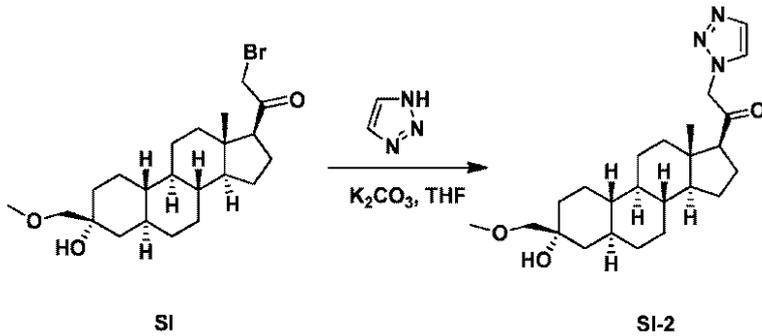
粗製の反応物質 (245.3 mg, 0.574 mmol, 理論量) のTHF (5 mL) 中の溶液に、テトラゾール (201 mg, 2.87 mmol) を添加し、その後、炭酸カリウム (397 mg, 2.87 mmol) を添加した。この混合物を60 °Cで一晩加熱した。次いで、この溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。得られた溶液をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、画分1および画分2を得た。画分2は、オフホワイトの固体としての純粋な生成物SI-1 (27.5 mg, 0.066 mmol, 2工程の全体の収率 = 11.5%) であった。画分1をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 4) によりさらに精製して、オフホワイトの固体の副生成物 (8.2 mg, 0.0197 mmol, 2工程の全体の収率 = 3.49%) を得た。SI-1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 8.75 (1H, s), 5.32 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 2.67 (1H, t), 0.68 (3H, s)。LC-MS: rt = 2.19 min, m/z = 417.3 [M+H]⁺。

40

【0361】

実施例46。化合物SI-2の合成。

【化72】



10

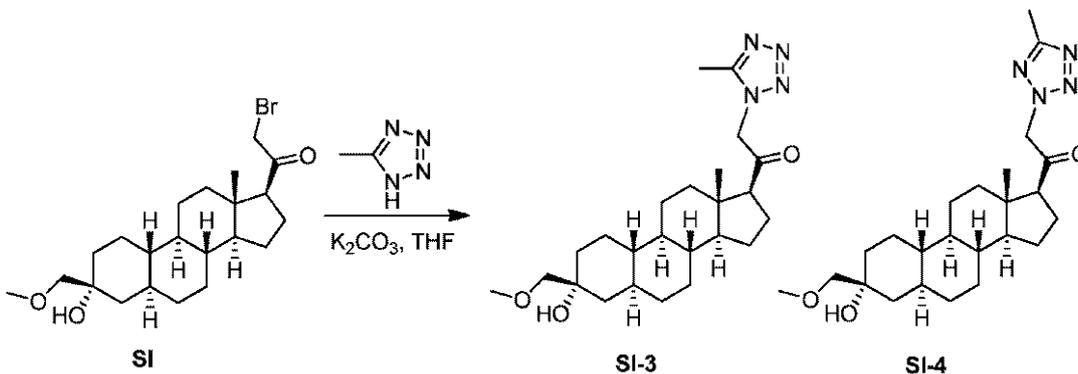
K_2CO_3 (248 mg, 1.8 mmol) の THF (50 mL) 中の懸濁物に、1, 2, 3-1H-トリアゾール (130 mg, 1.8 mmol) および化合物 SI (400 mg, 0.94 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を 50 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この反応混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SI-2 をオフホワイトの固体として得た (80 mg, 20%)。SI-2: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H)。

20

【0362】

実施例47。化合物 SI-3 および SI-4 の合成。

【化73】



30

K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-1H-テトラゾール (42.0 mg, 0.50 mmol) および化合物 SI (100 mg, 0.23 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を 5 mL の H_2O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、SI-3 をオフホワイトの固体として (12.6 mg, 0.029 mmol, 12.7%)、そして SI-4 をオフホワイトの固体として (22.3 mg, 0.052 mmol, 22.5%) 得た。SI-3: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 2.14 min. m/z = 431.3 [M+H]⁺。SI-4: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H),

40

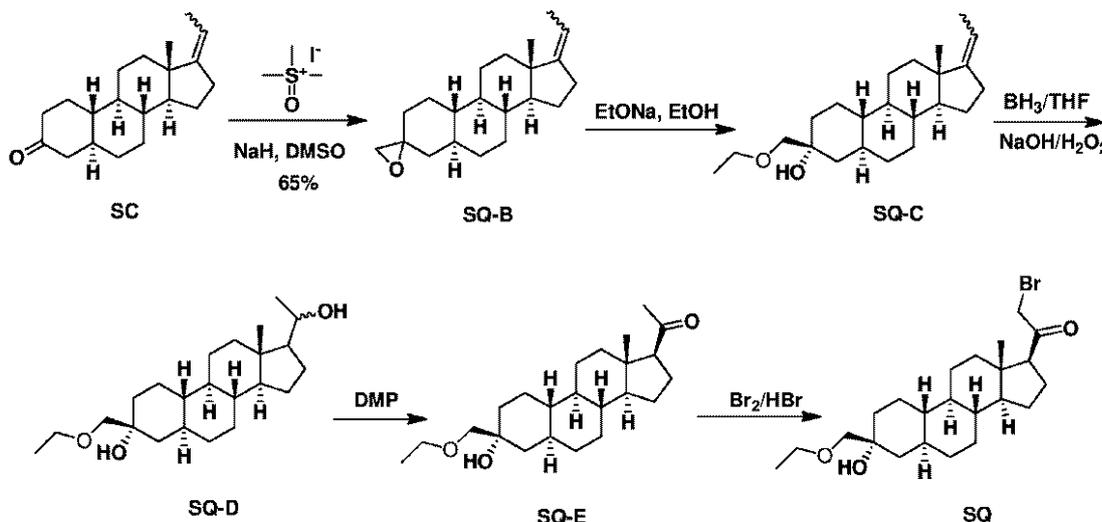
50

3.19 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 2.25 min. m/z = 401.3 [M+H]⁺。

【0363】

実施例48。SQおよびSQ中間体の合成。

【化74】



10

20

【0364】

化合物SQ-Bの合成。トリメチルスルホニウムヨード(8.1g, 36.9mmol)の、100mLのDMSO中の攪拌溶液に、NaH(60%; 1.26g, 31.5mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、化合物SC(2.2g, 7.2mmol)のDMSO(20mL)中の懸濁物を滴下により添加した。この混合物をさらに2.5時間攪拌し、次いで氷冷水に注ぎ、そしてエーテル(100mL×3)で抽出した。次いで、合わせたエーテル層をブライン(100mL×3)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物SQ-B(2.2g)を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0365】

化合物SQ-Cの合成。化合物SQ-B(2.2g, 7.3mmol)を乾燥メタノール(250mL)に溶解させ、そしてNa(672mg, 29.2mmol)を添加した。この溶液を6時間還流しながら攪拌した。メタノールをエバポレートにより除去し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そしてH₂O(3×50mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製の目的化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1から5:1)により精製し、そして濃縮して、SQ-C(1.8g, 82%)をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃), (ppm), 5.03-5.01(m, 1H), 3.43(q, 2H), 3.13(s, 2H), 0.80(s, 3H)。

40

【0366】

化合物SQ-Dの合成。化合物SQ-C(1.8g, 5.2mmol)の乾燥THF(50mL)中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(20mLのTHF中1.0Mの溶液)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで10%の水性NaOH(10mL)、次いで、H₂O₂の30%水溶液(12mL)でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、

50

粗製化合物 SQ - D (1 . 8 g , 1 0 0 %) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【 0 3 6 7 】

SQ - E の合成。粗製化合物 SQ - D (1 . 8 g , 5 . 2 m m o l) を 6 0 m L の H₂O 飽和ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O と一緒に振盪し、次いでその水層から分離した) に溶解させた溶液に、Des - Martin ペルヨージネート (4 . 4 g , 1 0 . 4 m m o l) を添加した。室温で 2 4 時間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を 1 0 % の水性 Na₂S₂O₃ (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 : 1 から 5 : 1) により精製して、SQ - E (1 g , 2 . 8 m m o l , 2 工程について 5 6 %) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) (p p m) : 3 . 5 2 (q , 2 H) , 3 . 2 1 (s , 2 H) , 2 . 5 4 (t , 2 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) , 1 . 2 0 (t , 3 H) , 0 . 6 1 (s , 3 H) 。 L C M S : R t = 7 . 2 5 m i n . m / z = 3 4 5 . 1 [M - 1 7]⁺。

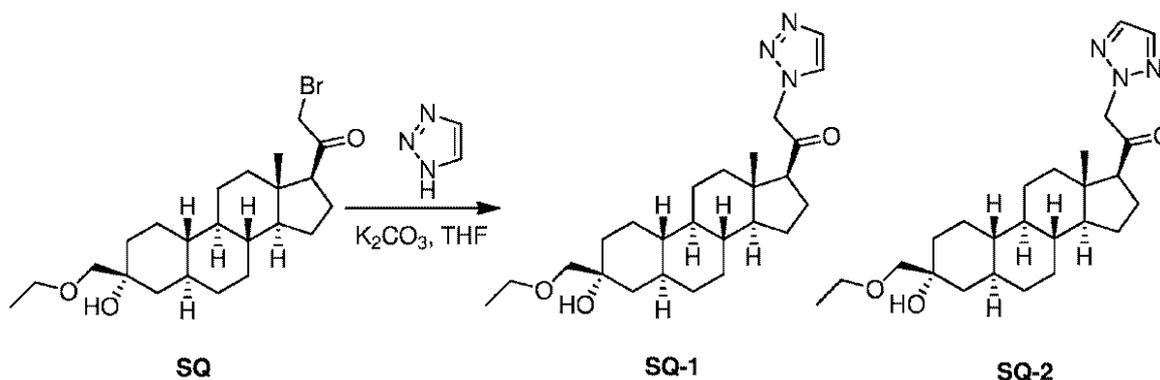
【 0 3 6 8 】

化合物 SQ の合成。化合物 SQ - E (6 0 0 m g , 1 . 6 5 m m o l) の MeOH (2 0 m L) 中の溶液に、5 滴の HBr (4 8 %) を添加し、その後、臭素 (2 6 4 m g , 1 . 6 5 m m o l) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物 SQ (6 0 0 m g , 1 0 0 %) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS : R t = 7 . 2 5 m i n . m / z = 4 6 3 . 1 [M + Na]⁺。

【 0 3 6 9 】

実施例 4 9 。 化合物 SQ - 1 および SQ - 2 の合成。

【 化 7 5 】



K₂CO₃ (1 8 8 m g , 1 . 3 6 m m o l) の THF (1 0 m L) 中の懸濁物に、1,2,3-1H-トリアゾール (9 4 m g , 1 . 3 6 m m o l) および化合物 SQ (3 0 0 m g , 0 . 6 8 m m o l) を添加した。室温で 1 5 時間攪拌した後に、この反応混合物を 5 m L の H₂O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相 prep - HPLC により精製して、SQ - 1 をオフホワイトの固体として (8 1 m g , 0 . 1 9 m m o l , 2 7 . 9 %) 、そして SQ - 2 をオフホワイトの固体として得た (4 1 m g , 0 . 1 0 m m o l , 1 4 . 7 %) 得た。SQ - 1 : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) (p p m) : 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (A B , 1 H) , 5 . 1 4 (A B , 1 H) , 3 . 5 3 (q , 2 H) , 3 . 2 2 (s , 2 H) , 2 . 6 6 (

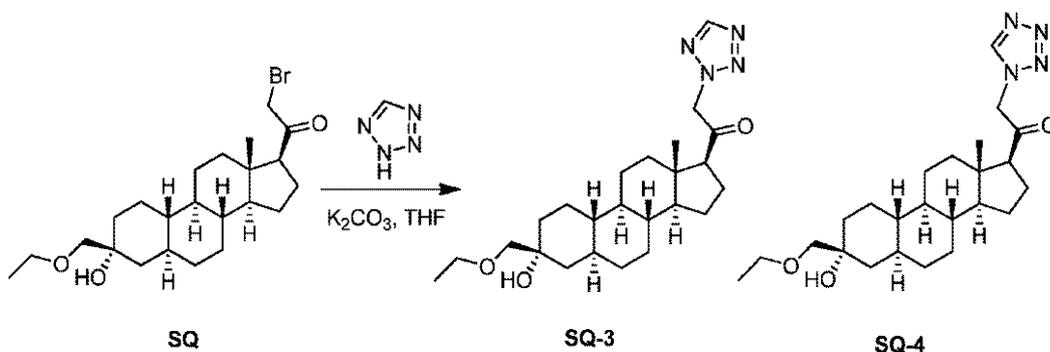
t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.21 min. m/z = 430.3 [M+H]⁺。SQ-2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.69 (s, 2H), 5.27 (AB, 1H), 5.22 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.60 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.34 min. m/z = 430.3 [M+H]⁺。

【0370】

実施例50。化合物SQ-3およびSQ-4の合成。

【化76】

10



20

K₂CO₃ (94 mg, 0.68 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁物に、1, 2, 3-1H-トリアゾール (48 mg, 0.68 mmol) および化合物 SQ (150 mg, 0.34 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mL の H₂O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLC により精製して、SQ-3 をオフホワイトの固体として (20.9 mg, 0.049 mmol, 14.4%)、そして SQ-4 をオフホワイトの固体として (15.2 mg, 0.035 mmol, 10.3%) 得た。

SQ-3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.57 (s, 1H), 5.46 (AB, 1H), 5.45 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.35 min. m/z = 431.4 [M+H]⁺。SQ-4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, J = 18.0 Hz, 1H), 5.18 (AB, J = 18.1 Hz, 1H), 3.52 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.22 min. m/z = 431.4 [M+H]⁺。

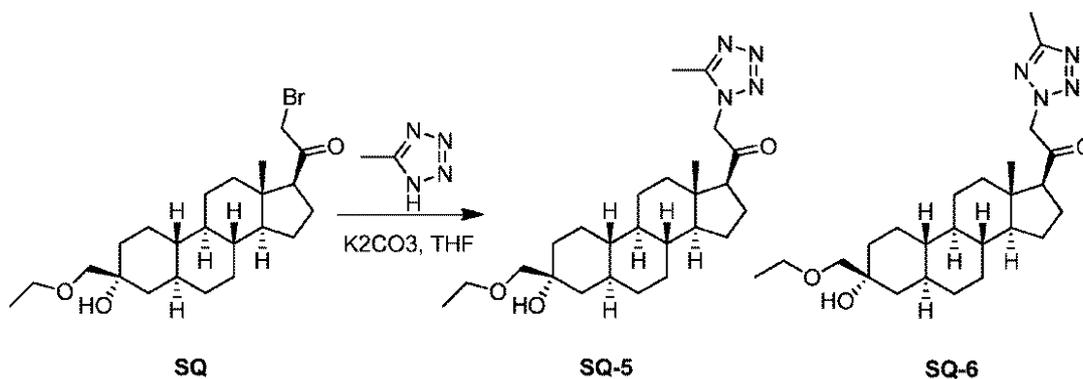
30

【0371】

実施例51。化合物SQ-5およびSQ-6の合成。

40

【化 7 7】



10

K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、5-メチル-1H-テトラゾール (42.0 mg, 0.50 mmol) および化合物 SQ (100 mg, 0.25 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mLの H_2O に注ぎ、そしてEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep-HPLCにより精製して、SQ-5をオフホワイトの固体として (8.5 mg, 0.019 mmol, 8.1%)、そしてSQ-6を

オフホワイトの固体として (14.8 mg, 0.034 mmol, 13.2%) 得た。SQ-5: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.26 min. m/z = 445.4 [M+H]⁺。SQ-6: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.64 (t, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.35 min. m/z = 445.3 [M+H]⁺。

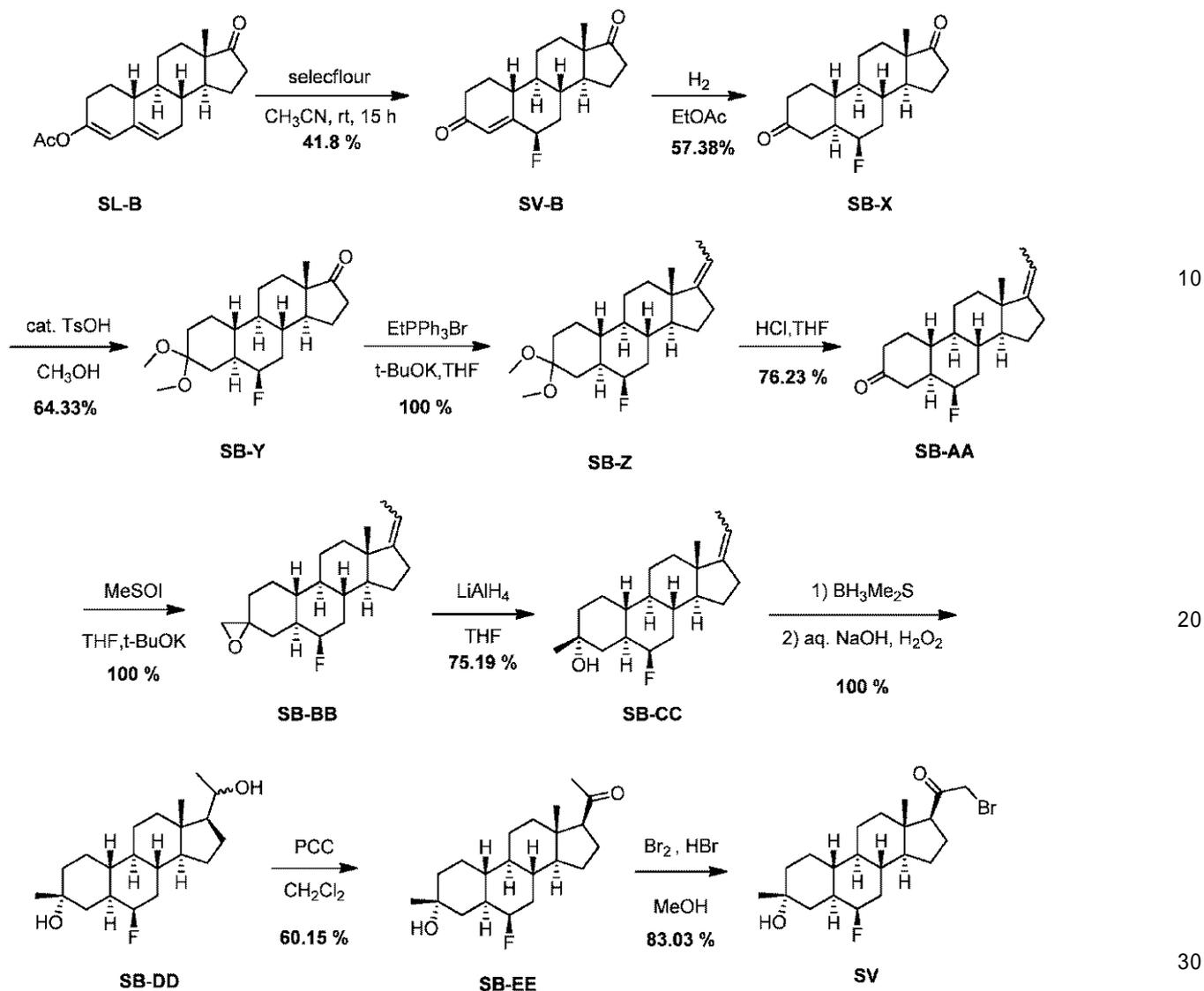
20

30

【0372】

実施例 52。SV および SV 中間体の合成。

【化78】



【0373】

化合物 SV-B の合成。SL-B (68 g, 216.27 mmol) の、600 mL の CH_3CN 中の溶液に、selectflour (90.22 g, 324.4 mmol) を少しずつ -4 で添加した。得られた反応混合物を -4 で3時間攪拌した。TLC が、この反応が完了したことを示した後に、この混合物を濾過し、そして濃縮した。その生成物を、(石油エーテル/酢酸エチル 20 : 1 ~ 15 : 1 ~ 10 : 1 ~ 8 : 1 ~ 6 : 1 ~ 5 : 1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフにより精製して、SV-B (26.3 g, 収率 41.8%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (SV-B) (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.20 - 5.01 (m, 1H), 2.55 - 2.26 (m, 6H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.48 - 1.22 (m, 5H), 0.98 - 0.78 (m, 6H)。

【0374】

化合物 SB-X の合成。SV-B (27 g, 92.98 mmol) の EtOAc (350 mL) 中の溶液に、20 で、次いで Pd/C (2.7 g, 5%) をこの混合物に添加した。この溶液を 20 で、水素下 1 atm で 10 時間攪拌した。LCMS が、この反応が完了したことを示した後に、この混合物を濾過し、そして濃縮した。その生成物を、(石油エーテル/酢酸エチル 40 : 1 ~ 35 : 1 ~ 30 : 1 ~ 25 : 1 ~ 20 : 1 ~ 15 : 1 ~ 10 : 1 ~ 6 : 1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフにより精製して

、SB-X (15.6 g, 56.38%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (SB-X) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 4.68 - 4.56 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.53 - 2.03 (m, 8H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.49 - 1.20 (m, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 1H)。

【0375】

化合物SB-Yの合成。SB-X (47 g, 160.75 mmol) のMeOH (600 mL) 中の溶液に、23 で、次いで2.35 gのTsOHをこの混合物に添加した。この溶液を60 で1.5時間撹拌した。TLCが、この反応が完了したことを示した後に、この混合物を濾過し、そして濃縮して、SB-Y (35 g, 64.33%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (SB-Y) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 4.74 - 4.57 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 6H), 1.77 - 1.15 (m, 11H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 - 0.77 (m, 1H)。

10

【0376】

化合物SB-Zの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (115.17 g, 310.23 mmol) の、150 mLのTHF中の溶液に、KOt-Bu (34.81 g, 310.23 mmol) を添加した。この反応混合物を60 まで1時間加熱し、そしてSB-Y (35 g, 103.41 mmol) をこの混合物に添加し、これを60 でさらに15時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、そして1500 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして濃縮して、SB-Zをオフホワイトの固体として得た (120 g, 粗製)。¹H NMR (SB-Z) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.42 - 2.15 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.45 - 1.15 (m, 10H), 1.01 - 0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 1H)。

20

30

【0377】

化合物SB-AAの合成。SB-Z (120 g, 粗製) の、600 mLのTHF中の溶液に、2Mの水性HCl 90 mLを添加した。この反応混合物を22 で1時間撹拌した。TLCが、この反応が完了したことを示した後に、この反応をaq. NaHCO₃ でクエンチした。この反応物を500 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。得られた残渣をクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 150 : 1 ~ 125 : 1 ~ 100 : 1 ~ 80 : 1 ~ 60 : 1 ~ 50 : 1) により精製して、SB-AAをオフホワイトの固体として得た (24 g, 収率76.23%)。¹H NMR (SB-AA) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 5.13 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 8H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 8H), 1.36 - 1.08 (m, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 1H)。

40

【0378】

化合物SB-BBの合成。Me₃SOI (78.07 g, 354.75 mmol) の、50 mLのTHF中の溶液に、t-BuOK (39.81 g, 354.75 mmol) の、50 mLのTHF中の溶液を添加した。この反応混合物を60 で1.5時間撹拌した。次いで、SB-AA (24 g, 78.83 mmol) のTHF (300 mL) 中の溶液をこの反応物に添加した。この反応物を23 で2.5時間撹拌した。TLCが、この反

50

応が完了したことを示した後に、この反応を氷水でクエンチした。この反応物を500 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートして、SB-BBを粗製生成物として得た(50 g)。¹H NMR (SB-BB) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 5.20 - 5.11 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 1.81 (m, 9H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.55 - 1.06 (m, 10H), 0.97 - 0.89 (m, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 1H)。

【0379】

化合物SB-CCの合成。SB-BB(50 g, 粗製)の、300 mLのTHF中の溶液に、LiAlH₄(8.99 g, 236.49 mmol)を0 で添加した。この反応混合物を23 で1.5時間撹拌した。TLCが、この反応が完了したことを示した後に、この反応を水でクエンチした。この反応物を1000 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。得られた残渣をクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 1 ~ 80 : 1 ~ 60 : 1 ~ 50 : 1 ~ 40 : 1 ~ 30 : 1)により精製して、SB-CCをオフホワイトの固体として得た(19 g, 収率75.19%)。¹H NMR (SB-CC) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 1H)。

【0380】

化合物SB-DDの合成。SB-CC(19 g, 59.29 mmol)の乾燥THF(500 mL)中の溶液に、C₂H₉BS(59.29 mL; THF中10 Mの溶液)を0 で添加した。室温で2時間撹拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで3 Mの水性NaOH(160 mL)、その後、H₂O₂の30%の水溶液(100 mL)でゆっくりとクエンチした。20 で1.5時間撹拌した後に、この混合物を濾過し、そしてEtOAc(300 mL)で抽出した。合わせた有機層をaq. Na₂S₂O₃で処理し、抽出し、乾燥させ、そして濃縮して、SB-DDを粗製物質として得た(21 g, 粗製)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0381】

化合物SB-EEの合成。SB-DD(21 g, 59.29 mmol)の、200 mLのCH₂Cl₂中の溶液に、PCC(25.56 g, 118.58 mmol)を0 で添加し、22 で2時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして20 mLのCH₂Cl₂で抽出し、aq. NaHCO₃、aq. Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 15 : 1 ~ 10 : 1 ~ 6 : 1)により精製して、SB-EEをオフホワイトの固体として得た(12 g, 収率60.15%)。¹H NMR (SB-EE) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 4.65 - 4.46 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 32H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 5H), 1.48 - 1.30 (m, 3H), 1.28 - 1.05 (m, 11H), 0.83 - 0.72 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

【0382】

化合物SVの合成。SB-EE(12 g, 35.66 mmol)の、1500 mLのMeOH中の溶液に、HBr(5滴)およびBr₂(2.01 mL, 39.23 mmol)を0 で添加した。この反応物を16 で2時間撹拌した。この反応混合物をaq. NaHCO₃でクエンチし、そして濃縮した。次いで、この混合物を1000 mLのEtOAc

10

20

30

40

50

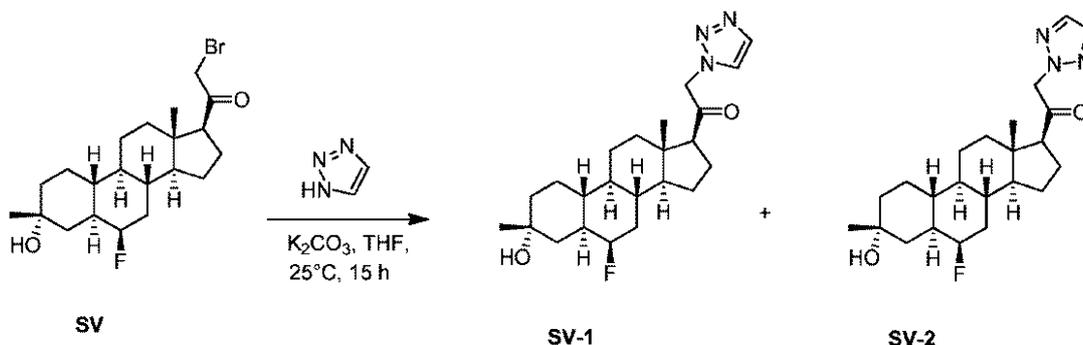
cで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエボレートした。その生成物を、(石油エーテル/酢酸エチル = 12 : 1 ~ 10 : 1 ~ 8 : 1 ~ 6 : 1 ~ 3 : 1)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフにより精製して、SVをオフホワイトの固体として得た(12.3 g, 収率83.03%)。¹H NMR (SV) (400 MHz, CDCl₃), (ppm) = 4.64 - 4.47 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.64 (m, 8H) 1.46 - 1.06 (m, 14H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

【0383】

実施例53。化合物SV-1およびSV-2の合成。

10

【化79】



20

SV (40 mg, 0.09 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、1H-1,2,3-トリアゾール (30 mg, 0.45 mmol) および K₂CO₃ (60 mg, 0.45 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。次いで、この溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。この反応混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SV-1 をオフホワイトの固体として (10 mg, 収率 26%)、そして SV-2 をオフホワイトの固体として (10 mg, 収率 26%) 得た。

30

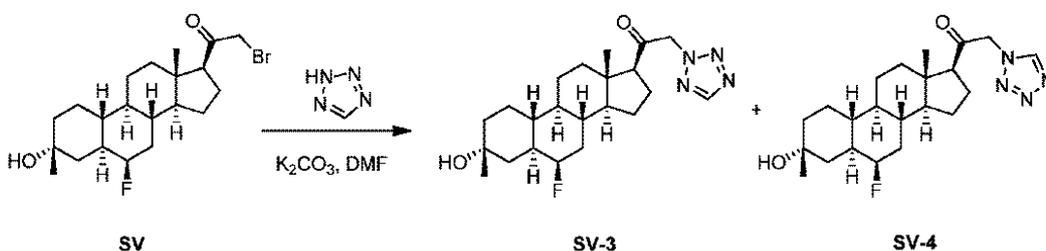
SV-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29 - 5.25 (1H, AB), 5.25 - 5.17 (1H, AB), 4.61 - 4.52 (d, 1H), 2.6 (1H, t), 1.18 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。SV-2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.24 - 5.23 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (d, 1H), 2.6 (1H, t), 1.25 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0384】

実施例54。化合物SV-3およびSV-4の合成。

40

【化80】



50

SV (100 mg, 0.24 mmol) の、3 mL の DMF 中の溶液に、2H-テトラゾール (33.73 mg, 0.48 mmol) および K_2CO_3 (99.82 mg, 0.72 mmol) を添加した。この反応物を 28 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水でクエンチし、そして EtOAc (50 mL) で抽出した。その有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、(PE/EtOAc = 12/1 から 2/1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、SV-3 (16.1 mg, 収率: 16.67%) および SV-4 (28.3 mg, 収率: 29.17%) をオフホワイトの固体として得た。 1H NMR (SV-3): (400 MHz, $CDCl_3$) 8.60 (s, 1H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.73-4.48 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.108 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 7H), 1.55-1.11 (m, 14H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)。 1H NMR (SV-4): (400 MHz, $CDCl_3$) 8.75 (s, 1H), 5.36-5.16 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.09-1.74 (m, 6H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.88-0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。

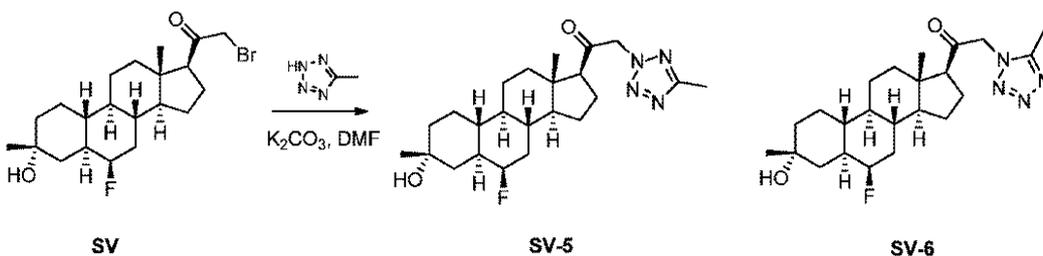
10

20

【0385】

実施例 55。化合物 SV-5 および SV-6 の合成。

【化 81】



30

SV (100 mg, 0.24 mmol) の、3 mL の DMF 中の溶液に、5-メチル-2H-テトラゾール (40.48 mg, 0.48 mmol) および K_2CO_3 (99.82 mg, 0.72 mmol) を添加した。この反応物を 21 で 1 時間攪拌した。得られた溶液を水でクエンチし、そして EtOAc (50 mL) で抽出した。その有機層を減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 8/1 から 1/1) により精製して、SV-5 (21.3 mg, 収率: 21.14%) および SV-6 (27.1 mg, 収率: 26.89%) をオフホワイトの固体として得た。 1H NMR (SV-5): (400 MHz, $CDCl_3$) 5.43-5.31 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 8H), 1.46-1.20 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)。 1H NMR (SV-6): (400 MHz, $CDCl_3$) 5.21-5.05 (m, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.57 (m, 9H), 1.45-1.14 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.73 (s, 3H)。

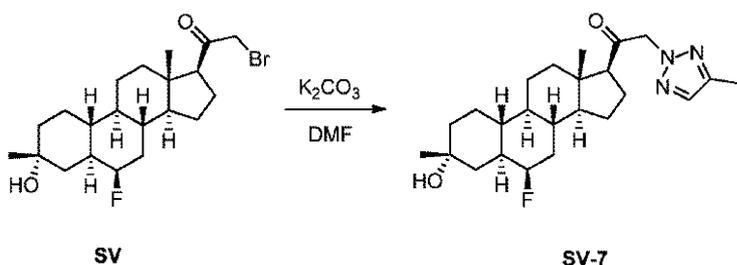
40

50

【0386】

実施例 56. 化合物 SV-7 の合成。

【化 8 2】



10

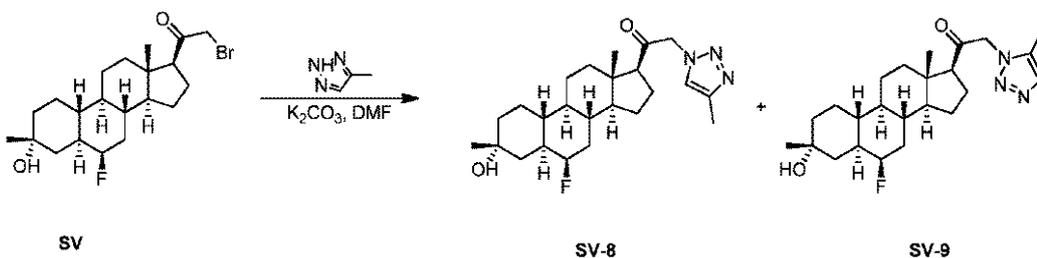
SV (100 mg, 0.24 mmol) の、15 mL の DMF 中の溶液に、4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (40.01 mg, 0.48 mmol) および K_2CO_3 (99.82 mg, 0.72 mmol) を添加した。この反応物を 28 で 2 時間撹拌した。得られた溶液を水でクエンチし、そして EtOAc (50 mL) で抽出した。その有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を prep-HPLC により精製して、SV-7 (20.6 mg, 収率: 20.83%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (SV-7): (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (s, 1 H), 5.23 - 5.10 (m, 2 H), 4.68 - 4.49 (m, 1 H), 2.64 - 2.57 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.30 - 2.18 (m, 1 H), 2.14 - 2.00 (m, 2 H), 1.93 - 1.58 (m, 8 H), 1.46 - 1.09 (m, 13 H), 0.86 - 0.76 (m, 1 H), 0.75 (s, 3 H)。

20

【0387】

実施例 57. 化合物 SV-8 および SV-9 の合成。

【化 8 3】



30

SV (200 mg, 0.48 mmol) の、10 mL の DMF (5 mL) 中の溶液に、4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (80.02 mg, 0.96 mmol) および K_2CO_3 (199.63 mg, 1.44 mmol) を添加した。この反応混合物を 17 で 2 時間撹拌した。得られた溶液を水でクエンチし、そして EtOAc (50 mL) で抽出した。その有機層を乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルにより精製して、90 mg の SV-8 / SV-9 の混合物および副生成物 (60 mg) を得た。この混合物を SFC 精製により分割して、SV-8 (38.8 mg, 収率: 29.84%) および SV-9 (31.5 mg, 収率: 23.3%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (SV-8): (400 MHz, CDCl_3) 7.347 (s, 1 H), 5.191 - 5.041 (q, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 42.4$ Hz), 4.62 - 4.50 (m, 1 H), 2.66 - 2.61 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.10 - 2.06 (m, 1 H), 1.87 - 1.74 (m, 2 H), 1.70 - 1.50 (m, 7 H), 1.30 - 1.04 (m, 14 H), 0.86 - 0.76 (m, 1 H), 0.70 (s, 3 H)。 ^1H NMR (SV-9): (400 MHz, CDCl_3) 7.4

40

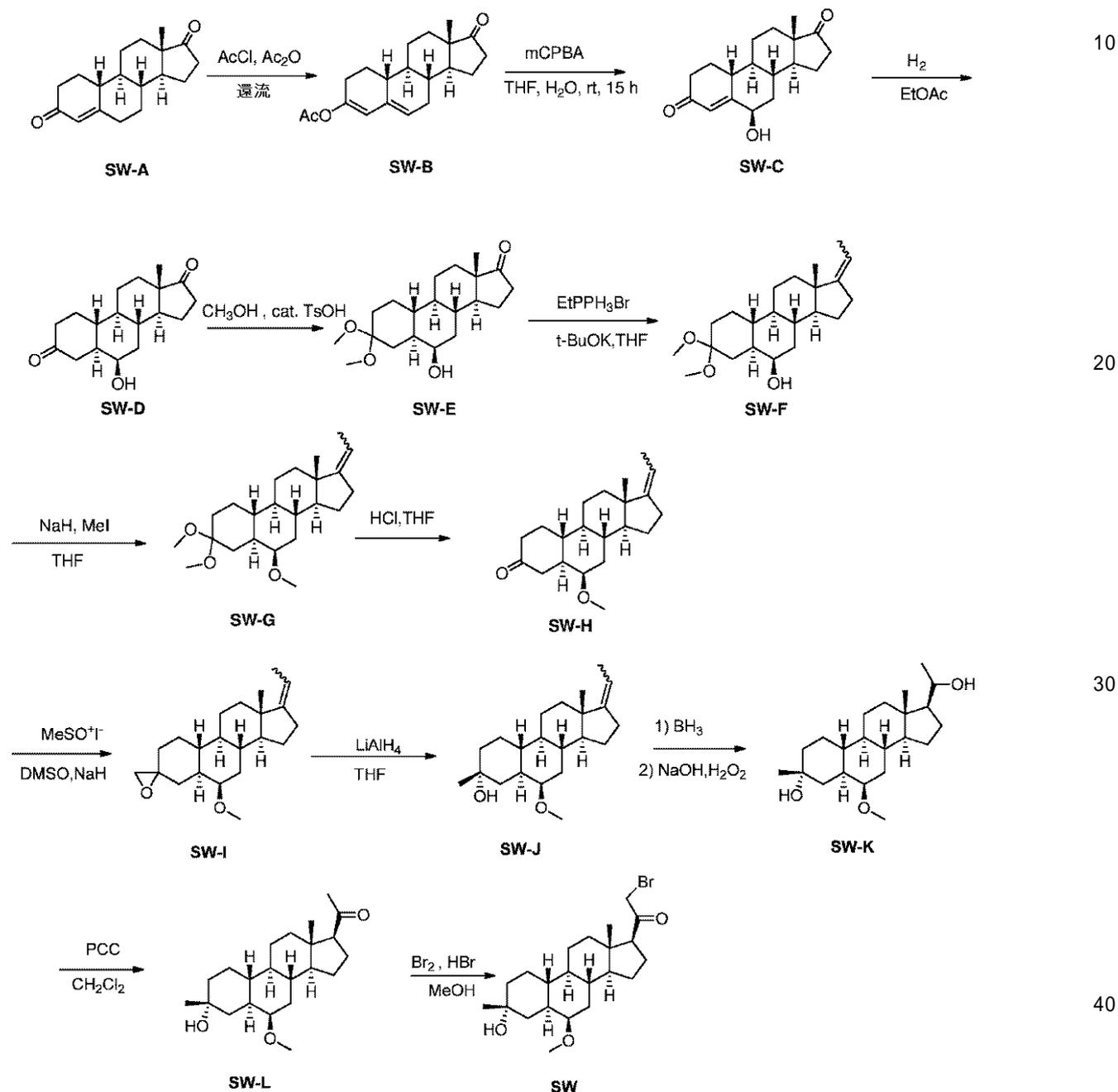
50

8.8 (s, 1H), 5.08 - 5.07 (m, 2H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 7H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.20 (m, 14H), 0.80 - 0.70 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

【0388】

実施例58。SWおよびSW中間体の合成。

【化84】



【0389】

化合物SW-Bの合成。SW-A (10g, 36.7mmol)を、50mLの塩化アセチルおよび50mLの無水酢酸に添加した。この反応混合物を120℃まで5時間加熱し、減圧中でエバポレートして、SW-Bをオフホワイトの固体として得た(10g, 収率87%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4 (dd, 2H), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0390】

化合物SW-Cの合成。SW-B (10 g, 31.8 mmol) の、200 mLのTHFおよび20 mLのH₂O中の溶液に、mCPBA (11 g, 63.6 mmol) を0で添加し、室温で15時間攪拌し、この反応混合物を500 mLのEtOAcで抽出し、100 mLの飽和Na₂SO₃、100 mLの飽和NaHCO₃および100 mLのブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) により精製して、SW-Cをオフホワイトの固体として得た (2.2 g, 収率24%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H)。

【0391】

化合物SW-Dの合成。SW-C (2 g, 6.94 mmol) の、50 mLのEtOAc中の溶液に、Pd/C 200 mgを添加した。この反応混合物を1 atmのH₂中で15時間水素化した。次いで、この反応混合物を減圧中でエバポレートし、そしてクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1:2) により精製して、SW-Dをオフホワイトの固体として得た (0.5 g, 収率25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 3.84 (s, 1H), 2.62 (1H, t) 0.95 (s, 3H)。

【0392】

化合物SW-Eの合成。SW-D (1 g, 3.4 mmol) の、100 mLのMeOH中の溶液に、TsOH 50 mgを添加し、60 まで2時間加熱した。この反応混合物を500 mLのEtOAcで抽出し、100 mLの飽和NaHCO₃、100 mLのブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートして、SW-Eをオフホワイトの固体として得た (1 g, 収率91%)。

【0393】

化合物SW-Fの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (10.67 g, 28.84 mmol) の、30 mLのTHF中の溶液に、KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol) を添加した。この反応物を60 まで1時間加熱した。SW-E (3.23 g, 9.6 mmol) を添加し、そして得られた混合物を60 で15時間攪拌した。次いで、この反応混合物を500 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製の残渣をクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:1) により精製して、SW-Fをオフホワイトの固体として得た (2.17 g, 収率64%)。

【0394】

化合物SW-Gの合成。SW-F (1 g, 2.9 mmol) の、50 mLのTHF中の溶液に、NaH (2 g, 5.8 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、1 mLのMeIをこの混合物に添加し、次いで、これを室温で一晩攪拌した。この反応混合物を5 mLのH₂Oでクエンチし、そして100 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。得られた残渣をクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) により精製して、SW-Gをオフホワイトの固体として得た (587 mg, 収率59%)。

【0395】

化合物SW-Hの合成。SW-G (1 g, 2.8 mmol) の、20 mLのTHF中の溶液に、2 Mの水性HCl (2 mL) を添加し、そして得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を5 mLのH₂Oでクエンチし、そして100 mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) により精製して、SW-Hをオフホワイトの固体として得た (745 mg, 収率81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (ppm), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.6 (1H, t), 0.87 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

【0396】

化合物SW-Iの合成。トリメチルスルホキソニウムヨード(3.6g, 16.5mmol)の、5mLのTHF中の攪拌溶液に、カリウムtert-ブタノレート(1.90g, 16.5mmol)を添加した。60で1.5時間攪拌した後に、SW-H(1g, 3.3mmol)の、10mLのTHF中の懸濁物を滴下により添加した。さらに3時間後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、そしてEtOAc(100mL×3)で抽出し、ブライン(100mL×3)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中でエバポレートして、SW-Iをオフホワイトの固体として得た(800mg, 収率73%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0397】

化合物SW-Jの合成。SW-I(150mg, 0.45mmol)の、10mLのTHF中の溶液に、LiAlH₄(50mg, 1.35mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を5mLのH₂Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により精製して、SW-Jをオフホワイトの固体として得た(108mg, 収率72%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【0398】

化合物SW-Kの合成。SW-J(100mg, 0.3mmol)の乾燥THF(5mL)中の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1mL; THF中1.0Mの溶液)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで10%水性NaOH(1mL)、その後、H₂O₂の30%の水溶液(1mL)でゆっくりとクエンチした。室温で1時間攪拌した後に、この混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、SW-Kをオフホワイトの固体として得た(90mg, 81%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0399】

化合物SW-Lの合成。SW-K(100mg, 0.29mmol)の、20mLのDCM中の溶液に、PCC(190mg, 0.87mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を5mLのH₂Oでクエンチし、そして100mLのEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、そして減圧中でエバポレートし、次いでクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1)により精製して、SW-Lをオフホワイトの固体として得た(52mg, 収率51%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), (ppm), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【0400】

化合物SWの合成。SW-L(40mg, 0.11mmol)のMeOH(5mL)中の溶液に、2滴のHBr(48%)を添加し、その後、臭素(150mg, 0.33mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SWをオフホワイトの固体として得た(40mg, 収率80%)。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0401】

実施例59。化合物SW-1およびSW-2の合成。

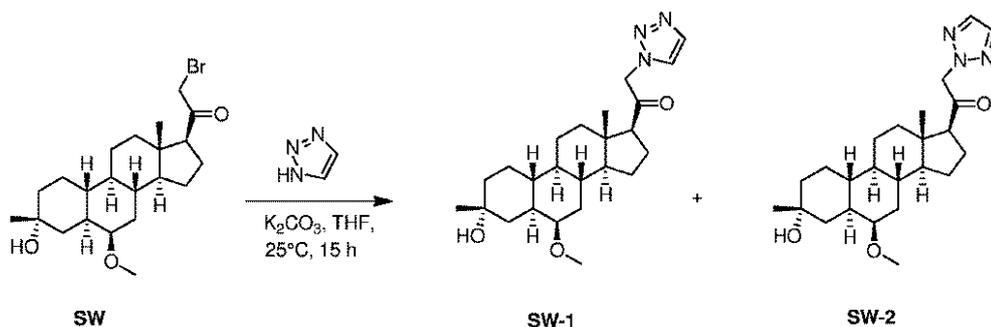
10

20

30

40

【化 8 5】



10

SW (40 mg, 0.09 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁物に、1H-1,2,3-トリアゾール (30 mg, 0.45 mmol) および K_2CO_3 (60 mg, 0.45 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。次いで、この溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。この反応混合物を逆相 prep-HPLC により精製して、SW-1 をオフホワイトの固体として (10 mg, 収率 26%)、そして SW-2 をオフホワイトの固体として (8 mg, 収率 20%) 得た。

SW-1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27-5.24 (1H, AB), 5.17-5.13 (1H, AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.7 (1H, t), 1.23 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

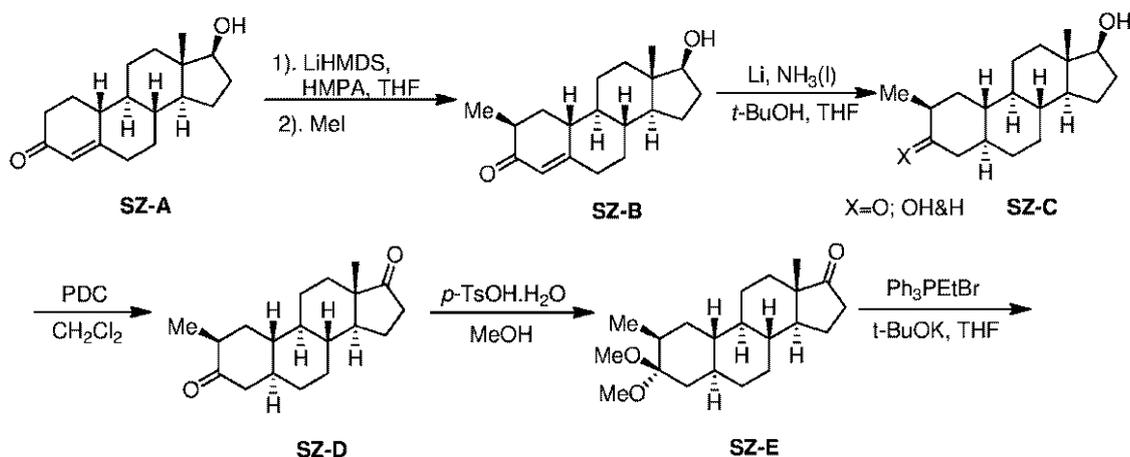
SW-2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.28-5.25 (1H, AB), 5.23-5.20 (1H, AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.6 (1H, t), 1.24 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

20

【0402】

実施例 60。SZ および SZ 中間体の合成。

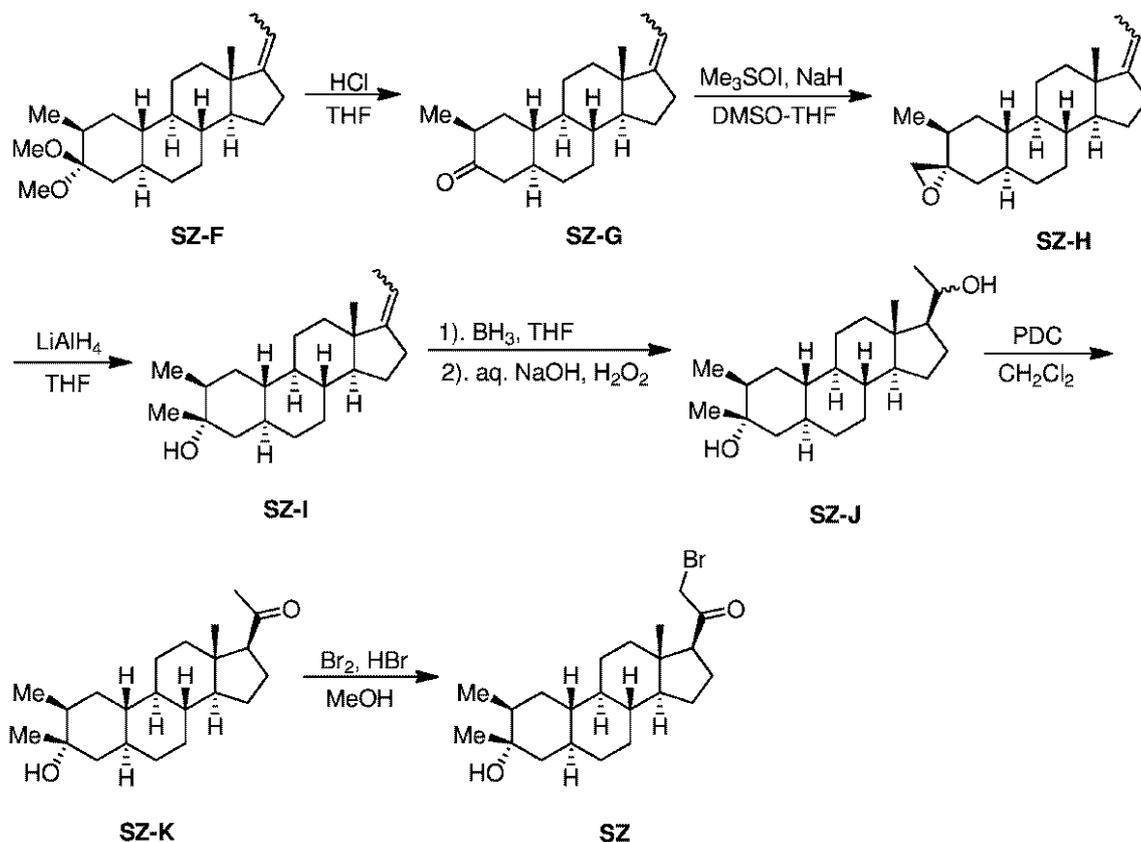
【化 8 6】



30

40

【化 8 7】



10

20

【0403】

化合物SZ-Bの合成。化合物SZ-A (500 mg, 1.82 mmol) のTHF (18 mL) 中の溶液に、LiHMDS (THF中1.0 M溶液, 4.00 mL, 4.00 mmol) を -78 で添加した。この溶液を -78 で30分間攪拌した。次いで、HMPA (0.69 mL, 4.00 mmol) を添加した。この溶液を -78 でさらに30分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (0.34 mL, 5.46 mmol) を添加した。この溶液を -78 で2時間さらに攪拌し、そして室温まで温め、そして1時間攪拌した。この反応を、水 (2 mL) の添加によりクエンチした。大部分のTHF溶媒を減圧中で除去した。次いで、その残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧中での溶媒の除去により、粗製生成物SZ-B (350 mg, 67%) を粘性油状物として得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。SZ-B: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。

30

【0404】

化合物SZ-Cの合成。液体アンモニア (100 mL) に、リチウム (687 mg, 99.0 mmol) を -78 で添加した。この液体は深青色に変わった。次いで、反応物質SZ-B (950 mg, 3.30 mmol) の、t-BuOH (244 mg, 3.30 mmol) およびTHF (20 mL) 中の溶液を、このLi-アンモニア溶液添加した。この混合物を -78 で4時間攪拌した。次いで、固体 NH_4Cl (7 g) を添加してこの反応をクエンチした。この混合物は、深青色から白色に変わった。この混合物を室温まで昇温させ、そしてアンモニアをフード内で一晩蒸発させた。その残渣に、水 (100 mL) を添加した。この混合物を、conc. HClによってpH 6~7に酸性にした。次いで、酢酸エチル (100 mL) を添加した。分離した水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SZ-Cをさらに精製

40

50

せずに次の工程で直接使用した。

【0405】

化合物SZ-Dの合成。粗製化合物SZ-C(980mg, 3.40mmol)のジクロロメタン(60mL)中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム(PDC)(2.56g, 6.80mmol)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を、セライトのショートパッドで濾過した。このセライトをCH₂Cl₂(3×50mL)で洗浄した。合わせたCH₂Cl₂溶液を減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィ(溶出液:石油エーテル/EtOAc=5:1)により精製して、生成物SZ-D(680mg, 69%)をオフホワイトの固体として得た。SZ-D: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) (ppm): 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

10

【0406】

化合物SZ-Eの合成。化合物SZ-D(3.24g, 11.24mmol)の無水メタノール(100mL)中の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(193mg, 1.12mmol)を添加した。この溶液を70℃で3時間加熱した。この反応を、sat. Na₂CO₃溶液(10mL)の添加によりクエンチした。大部分のメタノール溶媒を減圧中で除去した。次いで、その残渣を酢酸エチル(200mL)で希釈した。得られた溶液を飽和Na₂CO₃溶液(2×100mL)で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィ(溶出液:石油エーテル/EtOAc=15:1, 0.1%のNEt₃を添加)により精製して、生成物SZ-E(1.76g, 47%)をオフホワイトの固体として得た。さらに、出発化合物SZ-E(1.34g)もまた回収した。回収した出発物質に基づく収率は93%である。SZ-E: ¹H NMR(500MHz, d6-アセトン) (ppm): 3.080 (3H, s), 3.076 (3H, s), 2.37 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 0.91 (3H, d), 0.85 (3H, s)。

20

【0407】

化合物SZ-Fの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(6.67g, 17.96mmol)の無水THF(25mL)中の懸濁物に、t-BuOK(2.01g, 17.96mmol)を添加した。この溶液の色が赤色になったら、70℃で2時間加熱した。次いで、化合物SZ-E(2.00g, 5.99mmol)を一度に添加した。この溶液を70℃で一晩加熱した。この反応を、水(10mL)の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、そして得られた溶液をブライン(2×100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SZ-Fを、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【0408】

化合物SZ-Gの合成: THF(50mL)中の粗製生成物SZ-F(2.25g, 6.50mmol, 理論量)に、4MのHCl(2mL)を添加した。この溶液を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(300mL)で希釈し、そして得られた溶液を飽和Na₂CO₃溶液(2×100mL)で洗浄した。合わせた水層をEtOAc(100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィ(溶出液:石油エーテル/EtOAc=20:1)により精製して、所望の生成物SZ-G, 1.78g(5.94mmol, 収率91%)を得た。SZ-G: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) (ppm): 5.13 (1H, qt), 1.66 (3H, dt), 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

40

【0409】

化合物SZ-Hの合成: トリメチルスルホキソニウムヨージド(6.53g, 29.70mmol)の無水DMSO(30mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(60%wt,

50

1.19 mg, 29.70 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。次いで、粗製化合物 SZ - G (2.05 g, いくらかの PPh₃ で汚染されている, 理論量, 1.78 g, 5.94 mmol) の無水 THF (10 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 25 で一晩攪拌した。この反応を、水 (5 mL) の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、そして得られた溶液を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、その後、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 SZ - H を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0410】

化合物 SZ - I の合成：粗製の反応物質 SZ - H (理論量, 1.21 g, 3.85 mmol) の無水 THF (30 mL) 中の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (731 mg, 19.25 mmol) を少しずつ添加した。この懸濁物を 25 で 1 時間攪拌した。次いで、この反応を、EtOAc (5 mL)、その後、水 (5 mL) の添加によりクエンチした。そのオフホワイトの固体を濾過し、そして EtOAc (5 × 100 mL) で徹底的に洗浄した。合わせた濾液をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル / EtOAc = 15 : 1) により精製して、生成物 SZ - I (560 mg, 1.78 mmol, 2 工程の合計収率, 30%) をオフホワイトの固体として得た。SZ - I : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 5.11 (1H, qt), 2.05 (1H, s), 1.56 (3H, s), 1.17 (3H, s), 0.91 (3H, d), 0.88 (3H, s)。

10

20

【0411】

化合物 SZ - J の合成。反応物質 SZ - I (320 mg, 1.013 mmol) の無水 THF (20 mL) 中の溶液に、BH₃ · THF (1.0 M, 5.07 mL, 5.065 mmol) を添加し、この溶液を 25 で一晩攪拌し、次いでこの反応を、水 (4 mL) の添加によりクエンチした。2 M の NaOH 水溶液 (8 mL) を添加し、その後、30% の H₂O₂ (8 mL) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、得られた溶液をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 SZ - J を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【0412】

化合物 SZ - K の合成。粗製化合物 SZ - J (320 mg, 1.013 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (PDC) を少しずつ (1.14 mg, 3.039 mmol) 添加した。この溶液を 25 で一晩攪拌した。次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン (3 × 50 mL) で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル / EtOAc = 6 : 1) により精製して、生成物 SZ - K (140 mg, 0.422 mmol, 収率 42%, 2 工程) をオフホワイトの固体として得た。SZ - K : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 2.54 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.99 (1H, td), 1.82 - 1.86 (1H, m), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.61 (3H, s)。SZ - K : ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm) : 209.79, 71.09, 63.94, 55.87, 47.94, 47.78, 46.97, 44.35, 41.16, 40.20, 39.04, 37.93, 34.48, 33.13, 31.55, 30.91, 28.45, 25.80, 24.20, 22.73, 15.15, 13.43。

40

【0413】

化合物 SZ の合成。化合物 SZ - K (100 mg, 0.301 mmol) のメタノール (10 mL) 中の溶液に、48% の臭化水素酸 (152 mg, 0.903 mmol) を添

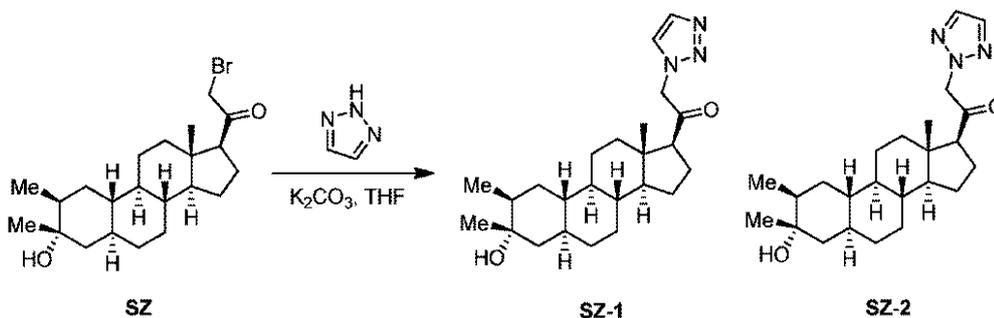
50

加し、その後、臭素 (241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol) を添加した。この溶液を 25 で 2 時間加熱した。次いで、この混合物を冷水 (50 mL) に注いだ。生じた固体を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 SZ をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0414】

実施例 61。化合物 SZ - 1 および SZ - 2 の合成。

【化 88】



10

【0415】

粗製化合物 SZ (80 mg, 0.195 mmol) の無水 THF (6 mL) 中の溶液に、1, 2, 3 - トリアゾール (1, 2, 3 - triazole) (40.4 mg, 0.585 mmol) を添加し、その後、炭酸カリウム (80.9 mg, 0.585 mmol) を添加した。この溶液を 50 で一晩加熱した。次いで、この溶液を EtOAc (100 mL) で希釈した。得られた溶液をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相 prep - HPLC により精製して、生成物 SZ - 1 (15 mg, 19%) および生成物 SZ - 2 (6 mg, 7.7%) をオフホワイトの固体として得た。SZ - 1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.28 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.68 (3H, s)。SZ - 2: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.69 (2H, s), 5.25 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.60 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.71 (3H, s)。

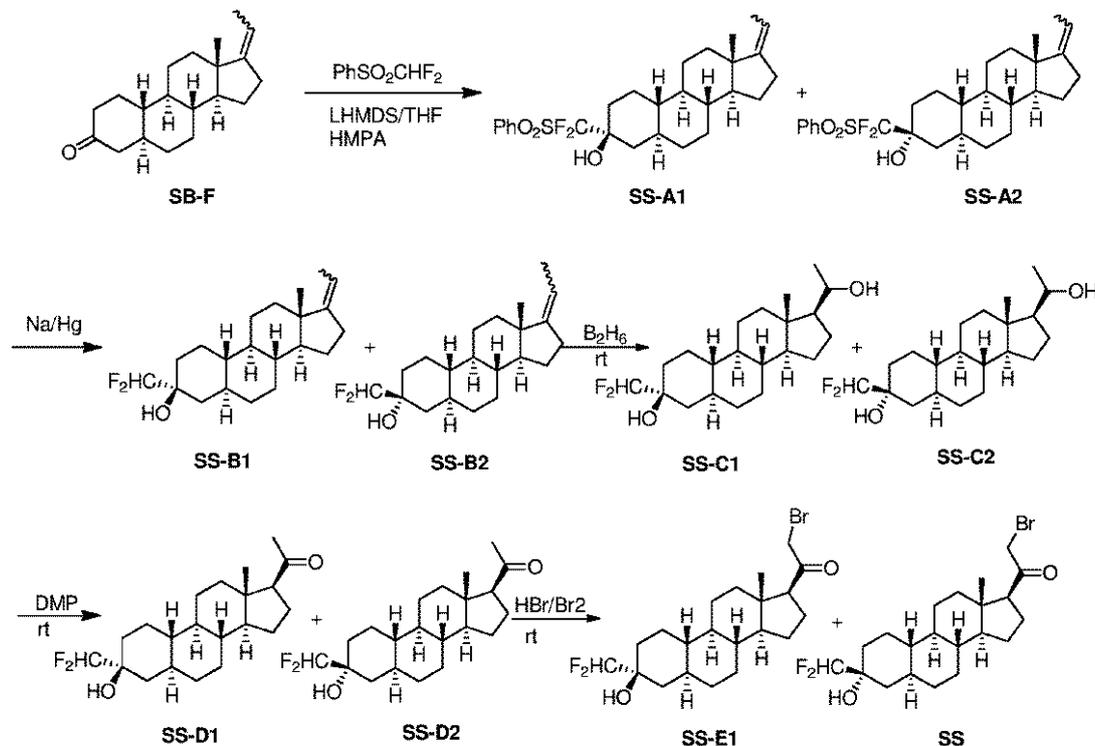
20

30

【0416】

実施例 62。SS および SS 中間体の合成。

【化 8 9】



10

20

【0417】

化合物 SS - A 1 および SS - A 2 の合成。化合物 SB - F (8 0 0 m g , 2 . 7 9 m o l) および $\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$ (5 4 0 m g , 2 . 7 9 m m o l) の、THF (2 5 m L) および HMPA (0 . 5 m L) 中の溶液に、 N_2 下 - 7 8 で LHMDs (4 m L , THF 中 1 M) を滴下により添加した。 - 7 8 で 2 時間攪拌した後に、この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) でクエンチし、そして室温まで昇温させ、次いで Et_2O (2 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) により精製して、化合物 SS - A 1 と SS - A 2 との混合物 (6 5 0 m g) を得た。この混合物をキラル - HPLC によりさらに精製して、化合物 SS - A 1 (2 5 0 m g , $t = 3 . 2 9 \text{ min}$) および SS - A 2 (2 3 0 m g , $t = 3 . 8 9 \text{ min}$) を得た。

30

【0418】

化合物 SS - B 2 の合成。化合物 SS - A 2 (2 3 0 m g , 0 . 4 8 9 m m o l) および無水 Na_2HPO_4 (1 5 0 m g) の、無水メタノール (5 m L) 中の溶液に、 N_2 下 - 2 0 で Na/Hg アマルガム (7 0 0 m g) を添加した。 - 2 0 ~ 0 で 1 時間攪拌した後に、このメタノール溶液をデカンテーションし、そしてその固体残渣を Et_2O (5 \times 3 m L) で洗浄した。合わせた有機相を減圧下で除去し、そして 2 0 m l のブラインを添加し、その後、 Et_2O で抽出した。合わせたエーテル相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 1 0 / 1) により精製して、化合物 SS - B 2 (1 2 0 m g , 7 3 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3COCD_3) , (ppm) , 6 . 0 2 - 5 . 8 8 (t , 1 H) , 5 . 1 3 - 5 . 0 8 (m , 1 H) , 0 . 9 2 (s , 3 H) 。

40

【0419】

化合物 SS - C 2 の合成。化合物 SS - B 2 (1 2 0 m g , 0 . 3 5 5 m m o l) の乾燥 THF (5 m L) 中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 . 2 0 m L ; THF 中 1 . 0 M の溶液) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで 1 0 % 水性 NaOH (1 m L) 、その後、 H_2O_2 の 3 0 % の水溶液 (

50

1.2 mL) でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性 Na₂S₂O₃ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物 SS - C2 (180 mg, 粗製) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0420】

化合物 SS - D2 の合成。化合物 SS - C2 (180 mg, 粗製) の、10 mL の湿潤ジクロロメタン (ジクロロメタンを数ミリリットルの H₂O と一緒に振盪し、次いでその水層から分離した) 中の溶液に、Des - Martin ペルヨージネート (380 mg, 0.896 mmol) を添加した。室温で24時間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%の水性 Na₂S₂O₃ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 5) により精製して、化合物 SS - D2 (70 mg, 2工程について55.7%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm), 5.90 - 5.61 (t, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

10

【0421】

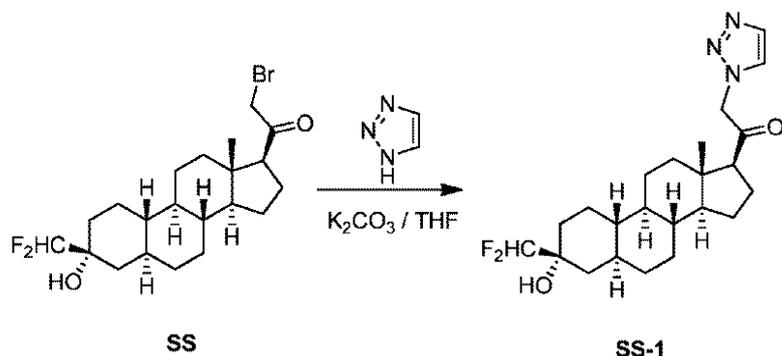
化合物 SS の合成。化合物 SS - D2 (50 mg, 0.14 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、2滴の HBr (48%) を添加し、その後、臭素 (100 mg, 0.62 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷水に注ぎ、次いで酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、化合物 SS (72 mg, 粗製) を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0422】

実施例 63。化合物 SS - 1 の合成。

【化90】



30

K₂CO₃ (126 mg, 0.92 mmol) の THF (10 mL) 中の懸濁物に、1,2,3-1H-トリアゾール (22.4 mg, 0.92 mmol) および化合物 SS (200 mg, 0.46 mmol) を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を5 mL の H₂O に注ぎ、そして EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を逆相 prep - HPLC により精製して、SS - 1 をオフホワイトの固体として得た (53.8 mg, 0.13 mmol, 27.7%)。SS - 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 5.25 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 2.65 (t, 1H), 0.69 (s, 3H)。LCMS : Rt = 2.01 min. m/z = 422.3 [M + H]⁺。

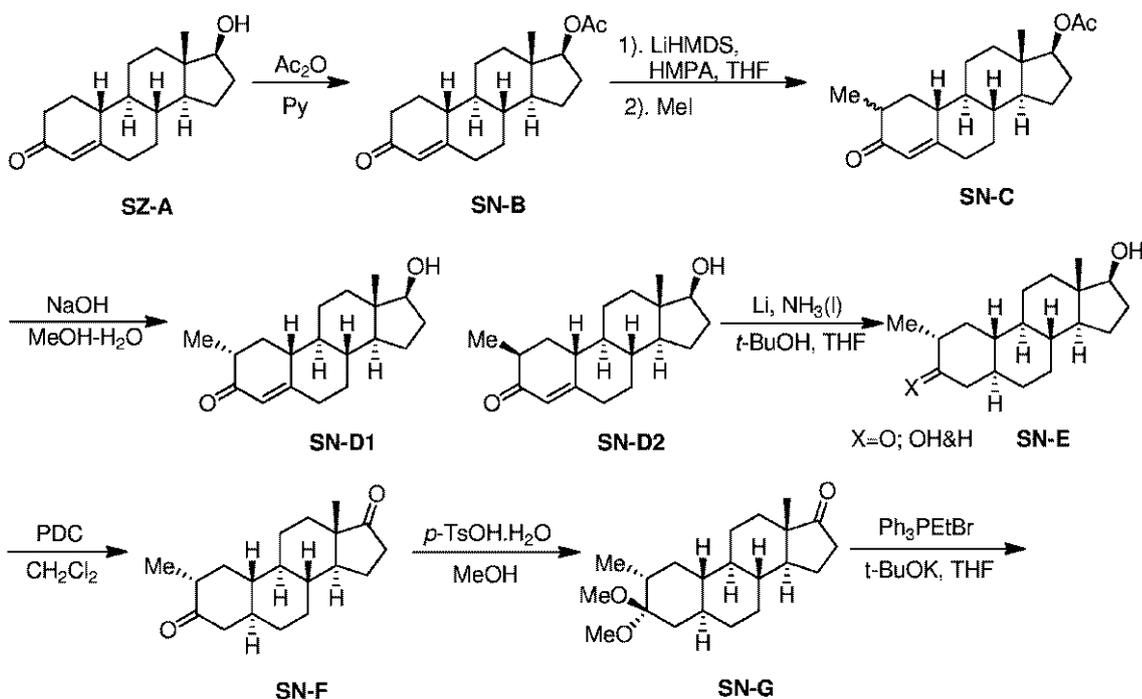
40

50

【 0 4 2 3 】

実施例 6 4。S N および S N 中間体の合成。

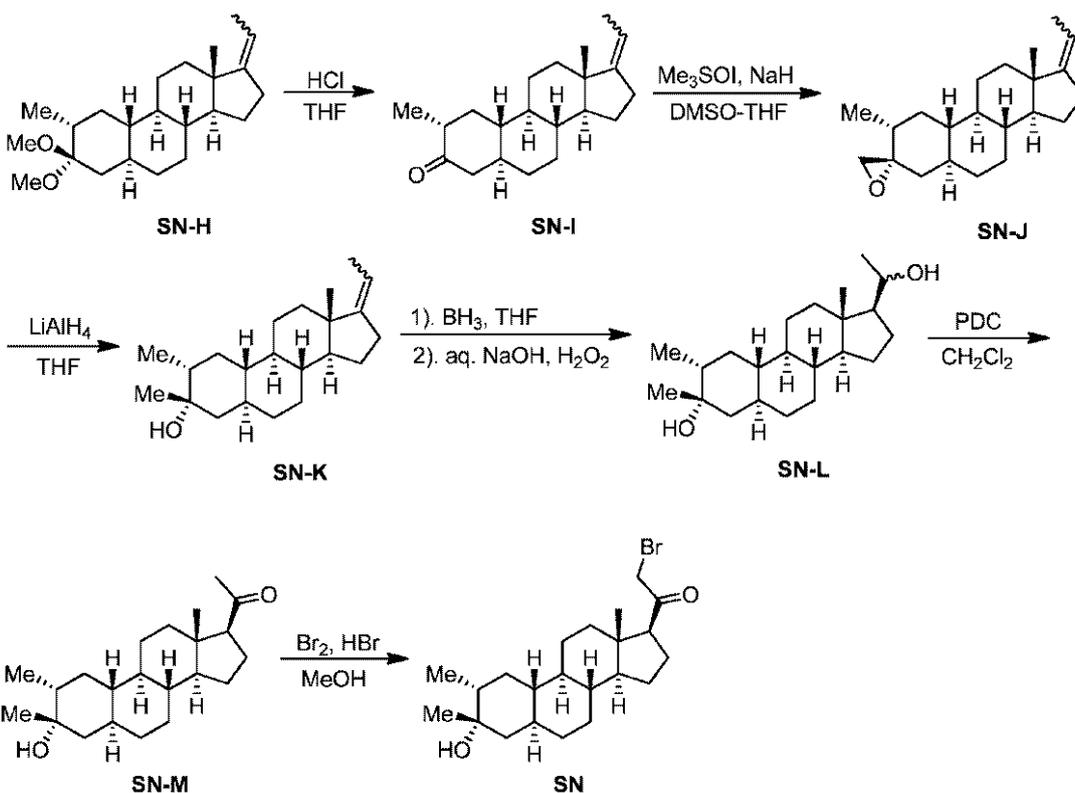
【 化 9 1 】



10

20

【 化 9 2 】



30

40

【 0 4 2 4 】

化合物 S N - B の合成。反応物質 S N - A (1 0 . 0 g , 3 6 . 4 4 m m o l) のピリジン (3 0 m L) 中の溶液に、無水酢酸 (5 . 0 m L , 5 2 . 8 9 m m o l) を添加した。この混合物を 6 0 で一晩撹拌した。次いで、この溶液を氷水 (2 0 0 m L) に注いだ。その白色沈殿物を濾過し、そして酢酸エチル (3 0 0 m L) に溶解させた。残留ピリジ

50

ンを除去する目的で、得られた溶液を $\text{sat. CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (2 × 200 mL) で洗浄した。その有機層をブライン (200 mL) でさらに洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、生成物 SN - B (11.125 g, 35.16 mmol, 収率 = 96%) をオフホワイトの固体として得た。SN - B: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.83 (1H, s), 4.62 (1H, dd), 2.05 (3H, s), 0.86 (3H, s)。

【0425】

化合物 SN - C の合成。反応物質 SN - B (4.68 g, 14.79 mmol) の THF (150 mL) 中の溶液に、LiHMDS (THF 中 1.0 M 溶液, 17.74 mL, 17.74 mmol) を -78 で添加した。この溶液を -78 で 30 分間攪拌した。次いで、HMPA (3.09 mL, 17.74 mmol) を添加した。この溶液を -78 でさらに 30 分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (2.76 mL, 44.37 mmol) を添加した。この溶液を -78 で 2 時間さらに攪拌し、そして室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応を、水 (10 mL) の添加によりクエンチした。大部分の THF 溶媒を減圧中で除去した。次いで、その残渣を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧中での溶媒の除去により、粗製生成物 SN - C (4.50 g, 13.62 mmol, 収率 = 92%) を粘性油状物として得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。SN - C: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.75 (1H, s), 4.62 (1H, t), 2.05 (3H, s), 1.10 (3H, d), 0.86 (3H, s)。

【0426】

化合物 SN - D1 および SN - D2 の合成。粗製の反応物質 SN - C (11.62 g, 35.16 mmol, 理論量) の、メタノール (100 mL) および水 (20 mL) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (2.81 g, 70.32 mmol) を添加した。この溶液を 60 で 1 時間加熱した。大部分のメタノール溶媒を減圧中で除去した。その残留溶液を、2 M の HCl によって pH 5 ~ 6 に酸性にした。その水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、純粋な生成物 SN - D1 (2.354 g, 8.162 mmol, 収率 = 23%) および純粋な生成物 SN - D2 (5.306 g, 18.40 mmol, 収率 = 50%) をオフホワイトの固体として得た。SN - D1: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.81 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。SN - D2: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。

【0427】

化合物 SN - E の合成。液体アンモニア (200 mL) に、リチウム (1.80 g, 260 mmol) を -78 で添加した。次いで、この液体は深青色に変わった。次いで、反応物質 SN - D1 (3.0 g, 10.40 mmol) の、t - BuOH (1.0 mL, 10.40 mmol) および THF (100 mL) 中の溶液をこの Li - アンモニア溶液に添加した。この混合物を -78 で 4 時間攪拌した。次いで、固体 NH_4Cl (20 g) を添加してこの反応をクエンチした。この混合物は、深青色から白色に変わった。この混合物を室温まで昇温させ、そしてアンモニアをフード内で一晚蒸発させた。その残渣に、水 (300 mL) を添加した。この混合物を、conc. HCl によって pH 6 ~ 7 まで酸性にした。次いで、酢酸エチル (300 mL) を添加した。分離した水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (300 mL)

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 SN - E をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0428】

化合物 SN - F の合成。粗製の反応物質 SN - E (1 . 7 4 9 g , 6 . 0 2 2 m m o l) のジクロロメタン (6 0 m L) 中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (PDC) (3 . 3 9 8 g , 9 . 0 3 3 m m o l) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を、セライトのショートパッドで濾過した。このセライトを CH_2Cl_2 (3 × 5 0 m L) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 溶液を減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、生成物 SN - F (1 . 2 9 8 g , 4 . 5 0 m m o l , 収率 = 7 5 %) をオフホワイトの固体として得た。SN - F : 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) (p p m) : 1 . 0 2 (3 H , d) , 0 . 9 1 (3 H , s) 。

10

【0429】

化合物 SN - G の合成。反応物質 SN - F (1 . 9 4 8 g , 6 . 7 5 4 m m o l) の無水メタノール (5 0 m L) 中の溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 2 8 m g , 0 . 6 7 5 4 m m o l) を添加した。この溶液を 7 0 ° で 3 時間加熱した。この反応を、sat . Na_2CO_3 溶液 (1 0 m L) の添加によりクエンチした。大部分のメタノール溶媒を減圧中で除去した。次いで、その残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈した。得られた溶液を sat . Na_2CO_3 溶液 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 : 1 , 0 . 1 % の NEt_3 を添加) により精製して、生成物 SN - G (6 5 2 m g , 1 . 9 4 9 m m o l , 収率 = 2 9 %) をオフホワイトの固体として得た。さらに、出発物質 (1 . 3 3 8 g) もまた回収した。このように回収した出発物質に基づく収率は 9 2 % である。SN - G : 1H NMR (5 0 0 M H z , d 6 - アセトン) (p p m) : 3 . 0 7 9 (3 H , s) , 3 . 0 7 5 (3 H , s) , 2 . 3 8 (1 H , dd) , 1 . 9 8 (1 H , dd) , 0 . 9 1 (3 H , d , $J = 7 . 2$ H z) , 0 . 8 5 (3 H , s) 。

20

【0430】

化合物 SN - H の合成。エチルトリフェニルホスホニウムプロミド (8 . 7 9 5 g , 2 3 . 6 9 m m o l) の無水 THF (2 0 m L) 中の溶液に、t - BuOK (2 . 6 5 8 g , 2 3 . 6 9 m m o l) を添加した。次いで、この溶液が赤みがかった色になったので、7 0 ° で 2 時間加熱した。次いで、反応物質 SN - G (1 . 6 4 2 g , 4 . 9 0 9 m m o l) を一度に添加した。この溶液を 7 0 ° で一晩加熱した。この反応を、水 (1 0 m L) の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 SN - H を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【0431】

化合物 SN - I の合成。THF (3 0 m L) 中の粗製生成物 SN - H (1 . 7 0 2 g , 4 . 9 0 9 m m o l , 理論量) に、2 M の HCl (3 m L) を添加した。この溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (3 0 0 m L) で希釈し、そして得られた溶液を sat . Na_2CO_3 溶液 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 : 3) により精製して、粗製生成物 SN - I (1 . 7 4 6 g) をオフホワイトの固体として得た。これは、いくらかの分離されない PPh_3 で汚染されていた。 1H NMR スペクトルの積分により判断すると、所望の生成物対 PPh_3 の比は 3 : 1 であるので、所望の生成物 SN - I の量は 1 . 3 5 4 g (4 . 5 0 6 m m o l) であり、その収率は 9 2 % である。SN - I : 1H NMR

40

50

R (5 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 5 . 1 3 (1 H , q t) , 1 . 6 6 (3 H , d t) , 1 . 0 2 (3 H , d) , 0 . 9 1 (3 H , s) 。

【 0 4 3 2 】

化合物 S N - J の合成。トリメチルスルホキソニウムヨージド (5 . 2 1 3 g , 2 3 . 6 9 m m o l) の無水 D M S O (3 0 m L) 中の溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % w t , 9 4 8 m g , 2 3 . 6 9 m m o l) を添加した。この混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。次いで、粗製の反応物質 (1 . 7 4 6 g , いくらかの残留 P P h 3 で汚染されている , 理論量 , 1 . 3 5 4 g , 4 . 5 0 6 m m o l) の無水 T H F (1 0 m L) 中の溶液を添加した。この混合物を 2 5 で一晩攪拌した。この反応を、水 (5 m L) の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (3 0 0 m L) で希釈し、そして得られた溶液を水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、その後、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物 S N - J を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

10

【 0 4 3 3 】

化合物 S N - K の合成。粗製の反応物質 S N - J (理論量 , 1 . 4 1 7 g , 4 . 5 0 6 m m o l) の無水 T H F (3 0 m L) 中の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (3 4 2 m g , 9 . 0 1 2 m m o l) を少しずつ添加した。この懸濁物を 2 5 で 1 時間攪拌した。次いで、この反応を、酢酸エチル (5 m L) 、その後、水 (5 m L) の添加によりクエンチした。そのオフホワイトの固体を濾過し、そして酢酸エチル (5 × 1 0 0 m L) で徹底的に洗浄した。合わせた濾液をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 : 1) により精製して、生成物 S N - K (4 5 8 m g , 1 . 4 4 7 m m o l , 2 工程の合計収率 = 3 2 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 4 3 4 】

化合物 S N - L の合成。反応物質 S N - K (4 5 8 m g , 1 . 4 4 7 m m o l) の無水 T H F (1 5 m L) 中の溶液に、B H ₃ · T H F (1 . 0 M , 7 . 2 3 m L , 7 . 2 3 m m o l) を添加し、この溶液を 2 5 で一晩攪拌した。次いで、この反応を、水 (5 m L) の添加によりクエンチした。2 M の N a O H 溶液 (1 0 m L) を添加し、その後、3 0 % の H ₂ O ₂ (1 0 m L) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、得られた溶液をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【 0 4 3 5 】

化合物 S N - M の合成。粗製の反応物質 S N - L (4 8 4 m g , 1 . 4 4 7 m m o l , 理論量) のジクロロメタン (4 0 m L) 中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (P D C) を少しずつ (1 6 3 3 m g , 4 . 3 4 1 m m o l) 添加した。この溶液を 2 5 で一晩攪拌した。次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 8 : 1) により精製して、生成物 S N - M (3 0 5 m g , 0 . 9 1 7 m m o l , 収率 = 6 3 % (2 工程)) をオフホワイトの固体として得た。S N - L : ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 2 . 5 4 (1 H , t 0 , 2 . 1 2 - 2 . 1 9 (1 H , m) , 2 . 1 2 (3 H , s) , 1 . 9 9 (1 H , t d) , 1 . 8 0 - 1 . 8 6 (1 H , m) , 1 . 1 7 (3 H , s) , 0 . 9 2 (3 H , d) , 0 . 6 1 (3 H , s) 。 S N - M : ¹ ³ C N M R (1 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 2 0 9 . 7 5 , 7 1 . 0 9 , 6 3 . 9 6 , 5 5 . 8 9 , 4 7 . 9 6 , 4 7 . 8 0 , 4 7 . 0 0 , 4 4 . 3 5 , 4 1 . 1 9 , 4 0 . 2 2 , 3 9 . 0 5 , 3 7 . 9 5 , 3 4 . 4 9 , 3 3 . 1 4 , 3 1 . 5 4 , 3 0 . 9 2 , 2 8 . 4 6 , 2 5 . 8 2 , 2 4 . 2 2 , 2 2 . 7 6 , 1 5 . 1 4 , 1 3 . 4 5 。

40

50

【0436】

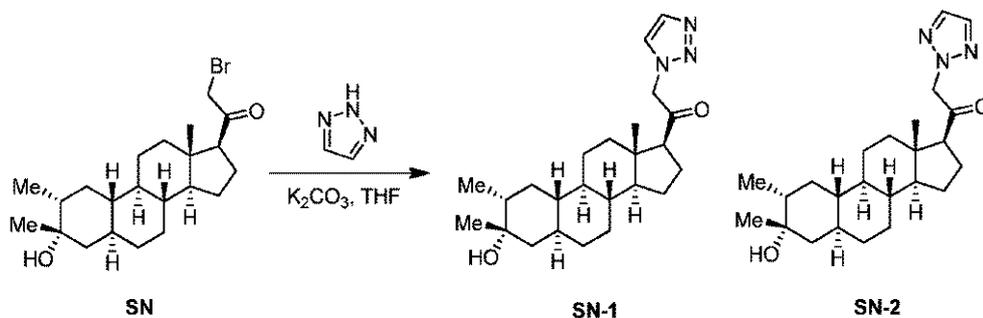
化合物SNの合成。反応物質SN-M(100mg, 0.301mmol)のメタノール(10mL)中の溶液に、48%の臭化水素酸(152mg, 0.903mmol)を添加し、その後、臭素(241mg, 0.077mL, 1.505mmol)を添加した。この溶液を25℃で1.5時間加熱した。次いで、この混合物を冷水(50mL)に注いだ。生じた固体を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SNをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0437】

実施例65。化合物SN-1およびSN-2の合成。

10

【化93】



20

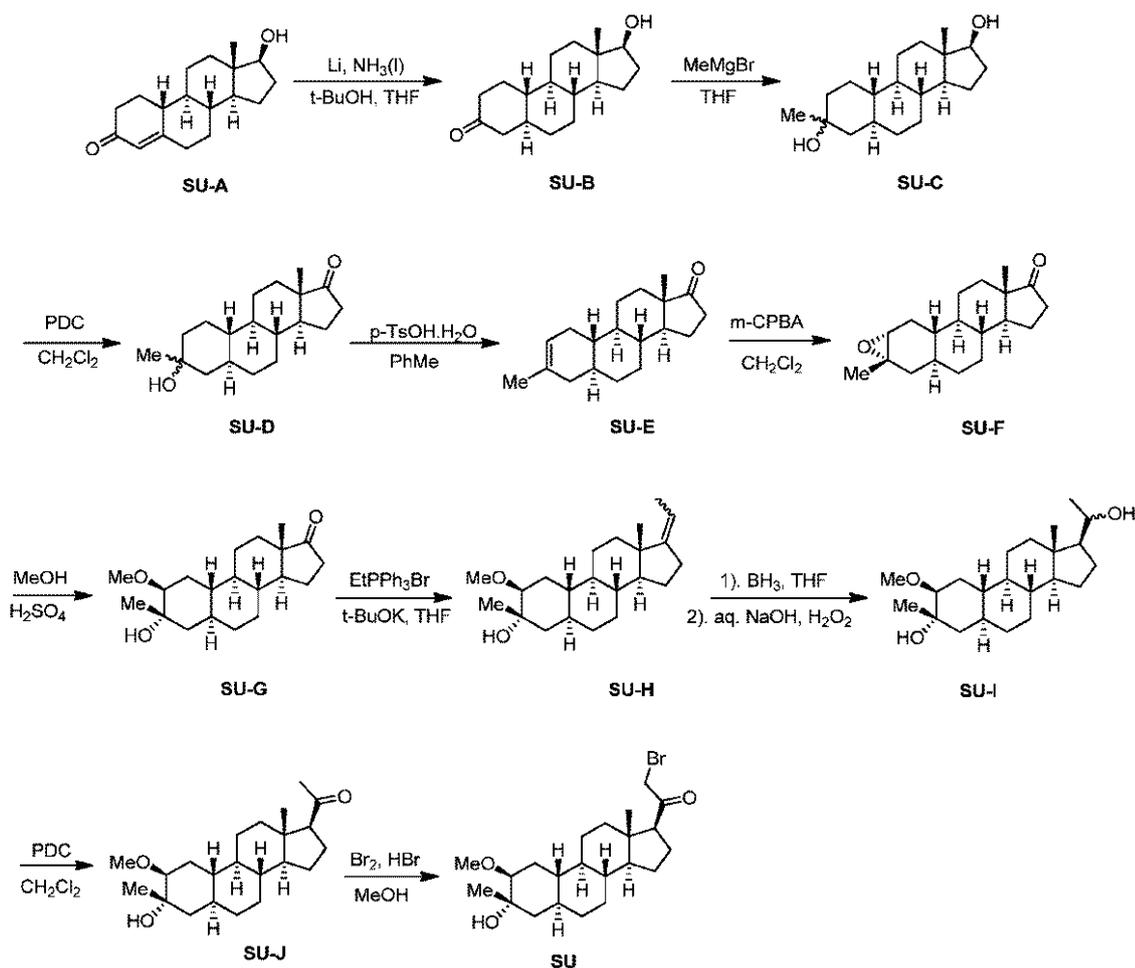
粗製の反応物質SN(124mg, 0.301mmol)の無水THF(6mL)中の溶液に、1,2,3-トリアゾール(31mg, 0.45mmol)を添加し、その後、炭酸カリウム(62mg, 0.45mmol)を添加した。この溶液を50℃で一晩加熱した。次いで、この溶液を酢酸エチル(100mL)で希釈した。得られた溶液をブライン(2×50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相prep-HPLCにより精製して、生成物SN-1(21mg, 0.0526mmol, 収率=17%)および生成物SN-2(16mg, 0.0400mmol, 収率=13%)をオフホワイトの固体として得た。SN-1: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (ppm): 7.76(1H, s), 7.65(1H, s), 5.20(1H, AB), 5.14(1H, AB), 2.66(1H, t), 2.21(1H, dd), 1.18(3H, s), 0.92(3H, d), 0.68(3H, s)。SN-2: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) (ppm): 7.69(2H, s), 5.27(1H, AB), 5.23(1H, AB), 2.60(1H, t), 2.20(1H, dd), 1.17(3H, s), 0.92(3H, d), 0.71(3H, s)。

30

【0438】

実施例66。SUおよびSU中間体の合成。

【化94】



10

20

【0439】

化合物SU-Bの合成。NH₃（液体，2.0L）に、リチウム（7.0g，1mol）を-78で添加した。この液体が暗青色に変わった後に、化合物SU-A（27.0g，100mmol）の、t-BuOH（7.4g，100mmol）およびTHF（20mL）中の溶液を滴下により添加した。この混合物を-78で4時間攪拌した。次いで、固体NH₄Cl（50g）を添加してこの反応をクエンチした。この混合物は、深青色から白色に変わった。この混合物を室温まで昇温させ、そしてアンモニアを一晩蒸発させた。その残渣を0.5Nの水性HCl（50mL）に溶解させ、そしてジクロロメタン（200mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃（200mL）およびブライン（200mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（PE/EtOAc=4:1）により精製して、生成物SU-B（18.98g，68.7%）をオフホワイトの固体として得た。SU-B：¹H NMR（500MHz，CDCl₃）（ppm）：3.66（1H，t，J=8.0Hz），2.29-2.27（2H，m），2.12-2.07（2H，m），1.83-1.81（2H，m），1.50（1H，s），0.77（3H，s）。

30

40

【0440】

化合物SU-Cの合成。19.0gの化合物SU-Bのサンプル（68.84mmol）を、50mLのTHFに0で溶解させた。次いで、70mLのTHF中のMeMgBr（3M）を滴下により30分間で添加した。この反応物を0で8時間維持した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、そしてEtOAc（200mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その白色残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5:1）に

50

より精製して、生成物SU-C (19.0 g, 94%) をオフホワイトの固体として得た。SU-C: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0441】

化合物SU-Dの合成。化合物SU-C (19.0 g, 65.07 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (PDC) (48.9 g, 130.14 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を、セライトのショートパッドで濾過した。このセライトを CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 溶液を減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 5:1) により精製して、生成物SU-D (10.0 g, 53%) をオフホワイトの固体として得た。SU-D: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

10

【0442】

化合物SU-Eの合成: 化合物SU-D (5.0 g, 17.2 mmol) の無水トルエン (100 mL) 中の溶液に、シリカゲル担持p-トルエンスルホン酸 (80 g) を添加し、この混合物を45 未満で1時間攪拌した。その不溶性の副生成物を、PE/EtOAc (10/1) での溶出によりシリカゲルから除去した。その粗製生成物SU-E (3.20 g, 11.75 mmol) をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0443】

化合物SU-Fの合成: 化合物SU-E (3.20 g, 11.75 mmol) の、10 mL の無水ジクロロメタン中の溶液に、mCPBA (4.04 g, 23.50 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を NaHCO_3 (100 mL) およびブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物SU-Fをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0444】

化合物SU-Gの合成。化合物SU-F (11.75 mmol) のメタノール中の溶液に、 H_2SO_4 (0.5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応溶液を CH_2Cl_2 (200 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を NaHCO_3 (100 mL) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10:1) により精製して、化合物SU-G (3.30 g, 10.30 mmol, 2工程について収率 = 87%) をオフホワイトの固体として得た。

30

【0445】

化合物SU-Hの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (11.52 g, 31.0 mmol) の無水THF (20 mL) 中の溶液に、t-BuOK (3.48 g, 31.0 mmol) を添加した。この溶液が赤っぽく変わったら、70 で3時間加熱した。次いで、化合物SU-G (3.30 g, 10.30 mmol) を一度に添加した。この反応溶液を70 で一晩加熱し、次いで水 (10 mL) の添加によりクエンチした。この混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、そして得られた溶液をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SU-H (1.90 g) を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

40

【0446】

化合物SU-Iの合成。化合物SU-H (1.90 g, 5.72 mmol) の乾燥THF (20 mL) 中の溶液に、 BH_3 -THF (18 mL のTHF中1.0 Mの溶液) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで10%水性NaOH (12 mL)、その後、30%の H_2O_2 (20 mL) でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEA (100 mL × 3) で抽出した。合

50

わせた有機層を10%の水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SU-I (1.86 g, 5.31 mmol)を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0447】

化合物SU-Jの合成。粗製化合物SU-I (1.86 g, 5.31 mmol)のジクロロメタン (50 mL)中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (PDC)を少しずつ (3.98 g, 10.62 mmol)添加した。この溶液を25℃で一晩攪拌した。次いで、この混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン (3×50 mL)で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 10:1)により精製して、生成物SU-J (1.20 g, 3.45 mmol, 65%)をオフホワイトの固体として得た。

SU-J: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.26 (3H, s), 0.62 (3H, s)。

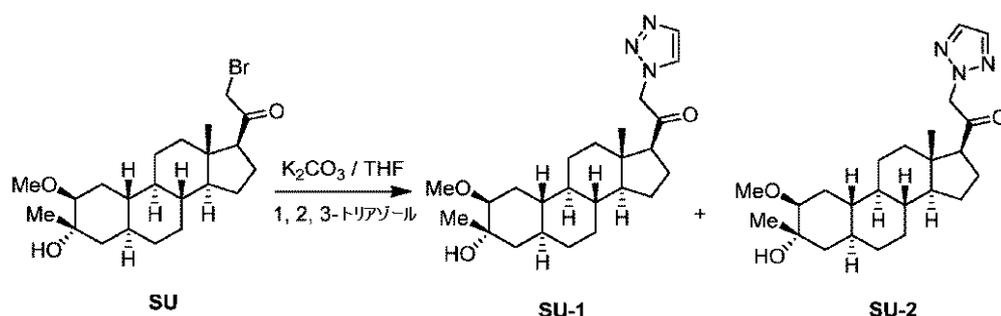
【0448】

化合物SUの合成。反応物質SU-J (100 mg, 0.287 mmol)のメタノール (10 mL)中の溶液に、48%のHBr (152 mg, 0.903 mmol)を添加し、その後、臭素 (0.08 mL, 1.505 mmol)を添加した。この溶液を25℃で1.5時間加熱した。次いで、この混合物を冷水 (50 mL)に注いだ。生じた固体を酢酸エチル (2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SUをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0449】

実施例67。SU-1およびSU-2の合成。

【化95】



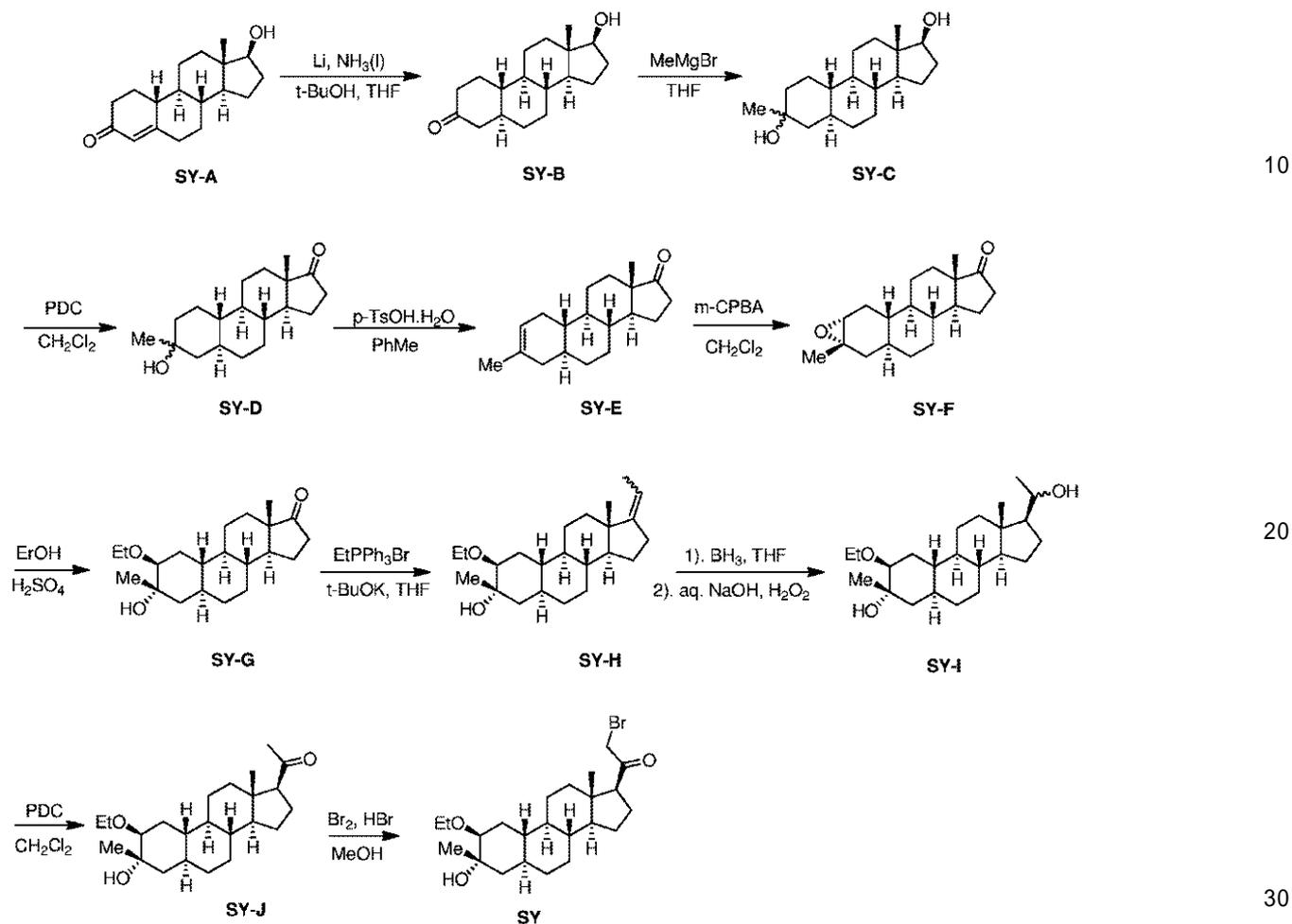
粗製化合物SU (100 mg, 0.243 mmol)の無水THF (6 mL)中の溶液に、1,2,3-トリアゾール (34 mg, 0.50 mmol)を添加し、その後、炭酸カリウム (70 mg, 0.50 mmol)を添加した。この溶液を50℃で一晩加熱した。次いで、この溶液をEtOAc (100 mL)で希釈した。得られた溶液をブライン (2×50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相prep-HPLCにより精製して、生成物SU-1 (35 mg, 0.084 mmol, 収率 = 34%)および生成物SU-2 (20 mg, 0.048 mmol, 20%)をオフホワイトの固体として得た。SU-1: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 3.34 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.65 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.68 (3H, s)。SU-2: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.22 (1H, AB), 3.33 (3H, s), 3.04 (1H,

s), 2.59 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

【0450】

実施例68。SYおよびSY中間体の合成。

【化96】



【0451】

化合物SY-Bの合成。NH₃ (液体, 2.0 L) に、リチウム (7.0 g, 1 mol) を -78 で添加した。この液体が深青色に変わった後に、反応物質SY-A (27.0 g, 100 mmol) の、t-BuOH (7.4 g, 100 mmol) およびTHF (20 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を -78 で4時間攪拌し、次いで固体NH₄Cl (50 g) を添加してこの反応をクエンチした。すると、この混合物は深青色から白色に変わった。この混合物を室温まで昇温させ、そしてアンモニアをフュームフード内で一晩エバポレートした。その残渣を0.5 NのHCl (50 mL) に溶解させ、そしてジクロロメタン (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 4 : 1) により精製して、生成物SY-B (18.98 g, 68.76 mmol, 収率 = 68.7%) をオフホワイトの固体として得た。SY-B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.66 (1H, t), 2.29 - 2.27 (2H, m), 2.12 - 2.07 (2H, m), 1.83 - 1.81 (2H, m), 1.50 (1H, s), 0.77 (3H, s)。

【0452】

化合物SY-Cの合成。19.0 gの化合物SY-B (68.84 mmol) を50 mLのTHFに0 で溶解させた。次いで、70 mLのTHF中のMeMgBr (3 M) を

30分間かけて滴下により添加し、次いでこの反応物を0 で8時間維持した。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、そしてEA(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その白色残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA=5:1)により精製して、生成物SY-C(19.0g, 65.07mmol 収率=94%)をオフホワイトの固体として得た。SY-C: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) (ppm): 5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0453】

化合物SY-Dの合成。反応物質SY-C(19.0g, 65.07mmol)のジクロロメタン(100mL)中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム(PDC)(48.9g, 130.14mmol)を室温で添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を、セライトのショートパッドで濾過した。このセライトをCH₂Cl₂(3×100mL)で洗浄した。合わせたCH₂Cl₂溶液を減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: PE/EA=5:1)により精製して、生成物SY-D(10.0g, 34.48mmol, 収率=53%)をオフホワイトの固体として得た。SY-D: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) (ppm): 2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

10

【0454】

化合物SY-Eの合成。反応物質SY-D(5.0g, 17.2mmol)の無水トルエン(100mL)中の溶液に、シリカゲル担持p-トルエンスルホン酸(80g)を手早く添加し、この混合物を45 で1時間攪拌した。その生成物を、(PE/EA=30:1)での溶出によりシリカゲルから除去した。その粗製生成物SY-E(3.20g, 11.75mmol)をさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0455】

化合物SY-Fの合成。SY-E(3.20g, 11.75mmol)の、10mLの無水ジクロロメタン中の溶液に、mCPBA(4.04g, 23.50mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この溶液をCH₂Cl₂(2×100mL)で抽出し、そして合わせた有機層をNaHCO₃(100mL)およびブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物SY-Eをさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0456】

化合物SY-Gの合成。SY-F(900mg, 3.12mmol)のエタノール(50mL)中の溶液に、濃H₂SO₄(0.5mL)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCが完全な転換を示したらすぐに、この溶液をCH₂Cl₂(200mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNaHCO₃(100mL)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(PE/EA=10:1)により精製して、化合物SY-G(600mg, 1.80mmol, 収率=2工程について57.6%)をオフホワイトの固体として得た。

40

【0457】

化合物SY-Hの合成。エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.99g, 5.96mmol)の無水THF(10mL)中の溶液に、t-BuOK(500mg, 4.48mmol)を添加した。この溶液が赤っぽく変わったら、70 で3時間加熱した。次いで、反応物質SY-G(600mg, 1.79mmol)を一度に添加した。この溶液を70で一晩加熱した。この反応を、水(5mL)の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、そして得られた溶液をブライン(2×50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 石油エーテル: 酢酸エチル=20:1)により精製して、生成物SY-H(1.55g, 4.48mmol, 75.2%)をオフホワイト

50

の固体として得た。

【0458】

化合物SY-Iの合成。化合物SY-H (1.20 g, 3.47 mmol)の乾燥THF (20 mL)中の溶液に、BH₃-THF (18 mLのTHF中1.0 Mの溶液)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで10%水性NaOH (10 mL)、その後、30%のH₂O₂ (15 mL)でゆっくりとクエンチした。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEA (100 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を10%の水性Na₂S₂O₃ (50 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物SY-I (1.12 g)を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0459】

化合物SY-Jの合成。粗製の反応物質SY-I (1.12 g, 3.08 mmol)のジクロロメタン (50 mL)中の溶液に、ジクロム酸ピリジニウム (PDC)を少しずつ (3.32 g, 6.16 mmol)室温で添加した。この溶液を25℃で一晩攪拌し、次いでこの混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、そしてこのシリカゲルをジクロロメタン (3 × 50 mL)で洗浄した。全ての濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: PE/EA = 10:1)により精製して、生成物SY-J (0.95 g, 2.62 mmol, 収率 = 85.1%)をオフホワイトの固体として得た。SY-J: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.59 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.14 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.62 (3H, s)。

20

【0460】

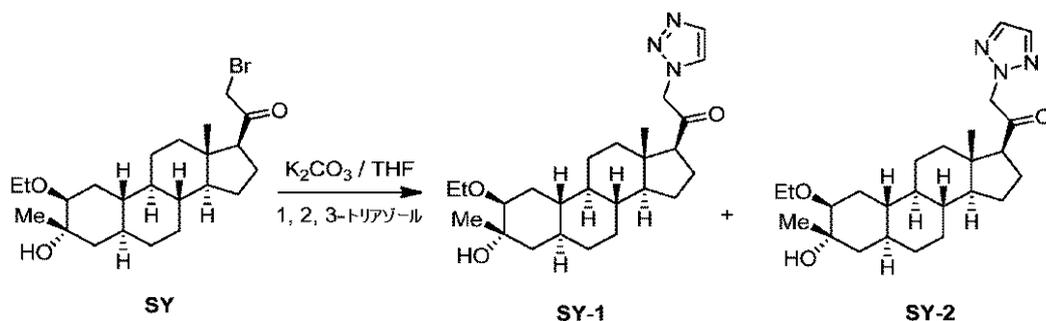
化合物SYの合成。反応物質SY-J (80 mg, 0.221 mmol)のメタノール (5 mL)中の溶液に、48%の臭化水素酸 (148 mg, 0.884 mmol)を添加し、その後、臭素 (241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)を添加した。この溶液を25℃で1.5時間加熱し、次いでこの混合物を冷水 (50 mL)に注いだ。生じた固体を酢酸エチル (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物SYをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

【0461】

実施例69。化合物SY-1およびSY-2の合成。

【化97】



40

【0462】

化合物SY (110 mg, 粗製)の乾燥THF (5 mL)中の溶液に、炭酸カリウム (100 mg)および0.3 mLの1H-1,2,3-トリアゾールを添加した。この反応混合物を50℃で2日間攪拌し、EtOAc (3 × 10 mL)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物をブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物SY-1 (23 mg, 収率 = 21%)およびSY-2 (9 mg, 収率 = 8%)をオフホワイトの固体として得た。SY-1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.77 (1

50

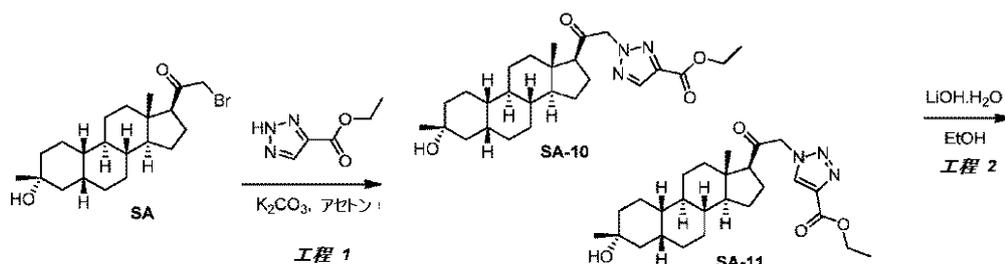
H, s), 7.66 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.13 (1H, AB), 3.61 - 3.57 (1H, m), 3.38 - 3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.64 (1H), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.68 (3H, s)。SY-2: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.61 - 3.57 (1H, m), 3.38 - 3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.59 (1H, t), 2.08 - 1.97 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.72 (3H, s)。

【0463】

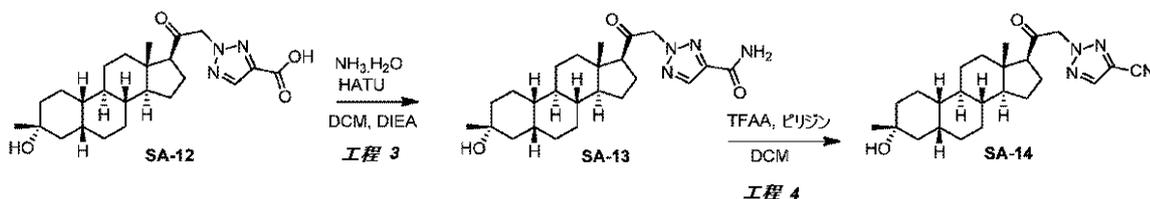
10

実施例70。化合物SA-10、SA-11、SA-12、SA-13、およびSA-14の合成。

【化98】



20



【0464】

30

工程1。SA (4.3 g, 10.8 mmol) のアセトン (50 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (2.98 g, 21.6 mmol) および 2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (2.28 g, 16.2 mmol) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 12 時間攪拌した。TLC は、この出発物質が消失したことを示した。この反応を水 (30 mL) によりクエンチし、次いで EA (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 から EA) により精製して、SA-10 (2.6 g, 純度: 95%, 収率: 50%, デリバリ用に (for delivery) 54 mg) を白色固体として、そして SA-11 (1.5 g, 純度: 95%, 収率: 28.7%, デリバリ用に 21 mg) を明黄色固体として得た。SA-10: ¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400 MHz 8.11 (s, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.60 (m, 7H), 1.50 - 1.23 (m, 18H), 1.18 - 1.04 (m, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS 2 分間のクロマトグラフィー, 30 - 90 AB において R_t = 1.081 min, 純度 98.95%, MS ESI calcd. For C₂₆H₃₉N₃O₄ [M - H₂O + H]⁺ 440, found 440。SA-11: ¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400 MHz 8.17 (s, 1H), 5.33 - 5.12 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.61

40

50

(m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 10H), 1.37 - 1.21 (m, 8H), 1.18 - 1.02 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー, 30 - 90 ABにおいて $R_t = 1.000$ min, 純度96.6%, MS ESI calcd. For $C_{26}H_{39}N_3O_4 [M - H_2O + H]^+$ 440, found 440。

【0465】

工程2。SA-10 (300 mg, 655 μ mol) のEtOH (8 mL) 中の溶液に、LiOH \cdot H₂O (137 mg, 3.27 mmol) を25 で添加した。この混合物を25 で16時間攪拌した。LCMSは、この反応が完了したことを示した。この反応物を水 (20 mL) に注ぎ、そしてHCl (2 M) によってpH 3 ~ 4まで酸性にし、EA (50 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧中で濃縮した。その残渣をprep-HPLC (0.05%のHCl-ACN) により精製して、SA-12 (90 mg, 純度: 100%, 収率: 32%, デリバリ用に28 mg) および副生成物 (13 mg, 純度: 100%, 収率: 4.62%) を白色固体として得た。SA-12: 1H NMR DMSO Bruker __P__ 400 MHz 8.24 (s, 1H), 5.76 - 5.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.05 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 8H), 1.49 - 1.23 (m, 10H), 1.16 - 1.04 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー, 30 - 90 ABにおいて $R_t = 0.913$ min, 純度96.6%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{35}N_3O_4 [M + Na]^+$ 452, found 452。

10

20

【0466】

工程3。SA-12 (300 mg, 698 μ mol) のDCM (15 mL) 中の溶液に、HATU (395 mg, 1.04 mmol)、DIEA (224 mg, 1.74 mmol) を25 で添加した。この混合物を25 で15分間攪拌した。アンモニア水和物 (0.3 mL, 水中26%) をこの溶液に添加した。この混合物を25 で30分間攪拌した。LCMSは、この反応が完了したことを示した。この混合物を濃縮した。その残渣をprep-HPLC (0.05% HCl-ACN) により精製して、SA-13 (120 mg, 純度: 100%, 収率: 40.1%) を白色固体として得た。SA-13: 1H NMR DMSO Bruker __A__ 400 MHz 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.63 - 5.33 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 0.94 (m, 25H), 0.60 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー, 30 - 90 ABにおいて $R_t = 0.878$ min, 純度100%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{36}N_4O_3 [M - H_2O + H]^+$ 411, found 411。

30

【0467】

工程4。SA-13 (82 mg, 191 μ mol) のDCM (4 mL) 中の溶液に、TFAA (120 mg, 573 μ mol)、ピリジン (60.3 mg, 764 μ mol) を25 で添加した。この混合物を25 で16時間攪拌した。LCMSは、この反応が完了したことを示した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をprep-HPLC (0.1% TFA-ACN) により精製して、SA-14 (35 mg, 純度: 98.8%, 収率: 44%) を白色固体として得た。SA-14: 1H NMR CDCl₃ Bruker __P__ 400 MHz 8.04 - 8.00 (m, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.06 (m, 11

40

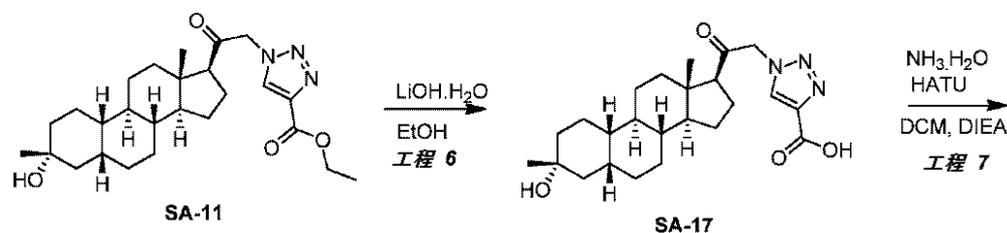
50

H), 0.71 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー, 30-90 ABにおいて $R_t = 1.313$ min, 純度98.8%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{34}N_4O_2$ [M - H₂O + H] 393, found 393。

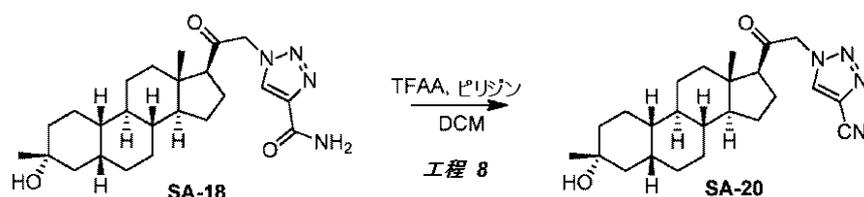
【0468】

実施例71。化合物SA-17、SA-18、およびSA-20の合成。

【化99】



10



20

【0469】

工程6。SA-11 (200 mg, 437 μmol)のEtOH (5 mL)中の溶液に、LiOH \cdot H₂O (91.4 mg, 2.18 mmol)を25 で添加した。この混合物を25 で16時間攪拌した。LCMSは、この反応が完了したことを示した。この反応物を水 (20 mL)に注ぎ、そしてHCl (2 M)によってpH 3~4まで酸性にし、EA (50 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を減圧中で濃縮した。その残渣をprep-HPLC (0.05%のHCl-ACN)により精製して、SA-17 (86 mg, 純度: 100%, 収率: 45.9%, デリバリ用に26 mg)および副生成物 (12 mg, 純度: 100%, 収率: 6.41%)を白色固体として得た。SA-17: ¹H NMR DMSO Bruker __N__ 400 MHz 8.58 (s, 1H), 5.62-5.33 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 2.81 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.54-1.20 (m, 10H), 1.19-0.97 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー, 30-90 ABにおいて $R_t = 0.867$ min, 純度100%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{35}N_3O_4$ [M - H₂O + H] 412, found 412。

30

【0470】

工程7。SA-17 (200 mg, 465 μmol)のDCM (10 mL)中の溶液に、HATU (264 mg, 697 μmol)、DIEA (149 mg, 1.16 mmol)を25 で添加した。この混合物を25 で15分間攪拌した。メタンアミン水和物 (0.2 mL, 水中26%)をこの溶液に添加した。この混合物を25 で30分間攪拌した。LCMSは、この反応が完了したことを示した。この混合物を濃縮した。その残渣をprep-HPLC (0.05% HCl-ACN)により精製して、SA-18 (55 mg, 純度: 99.5%, 収率: 27.4%, デリバリ用に10 mg)を白色固体として得た。SA-18: ¹H NMR DMSO Bruker __A__ 400 MHz 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.59-5.31 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.78-0.96 (m, 23H), 0.59 (s, 3H)。LCMS 2分間のクロマトグラフィー

40

50

, 30 - 90 ABにおいて $R_t = 0.877 \text{ min}$, 純度 100%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{36}N_4O_3 [M - H_2O + H]^+$ 411, found 411.

【0471】

工程 8。SA-18 (45 mg, 105 μmol) の DCM (4 mL) 中の溶液に、TFAA (66.1 mg, 315 μmol)、ピリジン (33.1 mg, 420 μmol) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 16 時間攪拌した。LCMS は、この反応が完了したことを示した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣を prep-HPLC により精製して、SA-20 (6.5 mg, 純度: 98.89%, 収率: 14.8%) を白色固体として得た。SA-20: $^1\text{H NMR CDCl}_3$ Bruker P_400M Hz 8.13 (s, 1H), 5.37 - 5.13 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.03 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.64 (m, 4H), 1.60 - 1.23 (m, 9H), 1.20 - 1.07 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS 2 分間のクロマトグラフィー, 30 - 90 AB において $R_t = 1.263 \text{ min}$, 純度 98.89%, MS ESI calcd. For $C_{24}H_{34}N_4O_2 [M - H_2O + H]^+$ 393, found 393.

10

【0472】

アッセイ方法

20

本明細書中に提供される化合物は、様々なを用いて評価され得る; それらのアッセイの例を下記に記載する。

【0473】

TBPS 結合のステロイド阻害

5 μM GABA の存在下においてラット脳皮質膜を使用する [35S] - t - ブチルピシクロホスホロチオネート (TBPS) 結合アッセイが報告されている (Gee ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346 - 353; Hawkins ら、Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977 - 985; Lewin, A. H ら、Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189 - 194)。

30

【0474】

簡潔には、二酸化炭素で麻酔された Sprague - Dawley ラット (200 ~ 250 g) の断頭術後、速やかに皮質を取り出す。その皮質を、ガラス/テフロン (登録商標) ホモジナイザーを使用して 10 体積の氷冷 0.32 M スクロース中でホモジナイズし、4、1500 x g において 10 分間遠心分離する。得られた上清を 4、10,000 x g において 20 分間遠心分離して、P2 ペレットを得る。その P2 ペレットを、200 mM NaCl / 50 mM リン酸 Na - K pH 7.4 緩衝液に再懸濁し、4、10,000 x g において 10 分間遠心分離する。この洗浄手順を 2 回繰り返し、ペレットを 10 体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート (100 μL) を、3 nM [^3S] - TBPS、および 5 μM GABA の存在下のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解された試験薬物 (最終 0.5%) の 5 μL のアリコートとともにインキュベートする。このインキュベーションによって、緩衝液を含む 1.0 mL という最終体積が生じる。非特異的結合が、2 μM 非標識 TBPS の存在下において測定され、それは、15 ~ 25% の範囲である。室温での 90 分間のインキュベーションの後、細胞回収器 (Brandel) を使用するガラスファイバーフィルター (Schleicher and Schuell No. 32) での濾過によってアッセイを終了させ、氷冷緩衝液で 3 回すすぐ。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって測定する。各濃度について平均された各薬物に対するデータ全体の非線形カーブフィッティングを、Prism (GraphPad) を使用して行う。F 検定によって平方和が有意に低い場合、完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにデータを当てはめる。同様に、

40

50

F検定によって平方和が有意に低い場合、1成分阻害モデルの代わりに2成分阻害モデルにデータを当てはめる。特異的結合の50%阻害をもたらす試験化合物の濃度(IC_{50})および阻害の最大程度(I_{max})を、データ全体に対して使用された同じモデルを用いて個々の実験について測定し、次いで、その個々の実験の平均値 \pm SEMを計算する。ピクロトキシンこれらの研究のためのポジティブコントロールとして働く。なぜなら、TBP S結合を強く阻害することが実証されているからである。

【0475】

様々な化合物を、インビトロにおける $[^3S]$ -TBP S結合の調節因子としての潜在能力を測定するためにスクリーニングするまたはスクリーニングし得る。これらのアッセイは、上で論じられた手順に従って行われるまたは行われ得る。

10

【0476】

組換え $\alpha_1\alpha_2\alpha_3$ および $\alpha_4\alpha_3$ GABA_A レセプターのパッチクランプ電気生理学

細胞電気生理学を使用して、異質細胞系において、本発明者らのGABA_A レセプター調節因子の薬理学的特性を測定する。各化合物を、最大下アゴニスト用量($GABA_{EC_{20}} = 2 \mu M$)でGABAによって媒介される電流に影響する能力について試験する。LTK細胞を、GABAレセプターの $\alpha_1\alpha_2\alpha_2$ サブユニットで安定にトランスフェクトし、そしてCHO細胞を、リポフェクタミン法によって、 $\alpha_4\alpha_3$ サブユニットで一過性トランスフェクションする。細胞を約50%~80%のコンフルエンスで継代し、次いで、抗生物質も抗真菌物質も含まない2mlの培養完全培地を含む35mmの滅菌培養ディッシュに播種した。細胞のコンフルエントなクラスターを電氣的に交接させる(*Pritchettら, Science, 1988, 242, 1306-1308*)。遠くの細胞の応答は十分に電圧クランプされないこと、および交接の程度に関する不確実性(*Verdoornら, Neuron 1990, 4, 919-928*)に起因して、細胞を、1個の細胞の記録を可能にする密度で(他の細胞との目に見える連結がないように)培養した。

20

【0477】

ホールセル電流を、HEKA EPC-10増幅器で、PatchMasterソフトウェアを使用して、またはハイスループットQPatchプラットフォーム(*Sophion*)を使用することによって、測定した。全ての実験のためのパッチ溶液を、以下のものを(mM単位で)含有した: NaCl 137mM、KCl 4mM、CaCl₂ 1.8mM、MgCl₂ 1mM、HEPES 10mM、D-グルコース10mM、pH(NaOH)7.4。いくつかの場合において、0.005%のクレモフォルもまた添加した。細胞内(ピペット)溶液は、以下のものを含有した: KCl 130mM、MgCl₂ 1mM、Mg-ATP 5mM、HEPES 10mM、EGTA 5mM、pH7.2。実験中に、細胞および溶液を室温(19~30)で維持した。マニュアルパッチクランプ記録のために、細胞培養皿を顕微鏡のディッシュホルダーに置き、浴液で継続的に灌流した(1ml/分)。パッチ電極と細胞との間でのGigaohmシールの形成後に(ピペットの抵抗範囲: 2.5M~6.0M; シールの抵抗範囲: >1G)、ピペット先端に張られた細胞膜を破って、細胞内部への電氣的アクセスを確実にした(ホールセルパッチコンフィギュレーション)。QPatchシステムを使用する実験については、細胞を懸濁物としてQPatchシステムにパッチ溶液中で移し、そして自動ホールセル記録を行った。

30

40

【0478】

細胞を、-80mVの保持電位で電圧クランプした。試験物品の分析のために、次第に増大する濃度のこの試験物品の連続的な予備インキュベーション後に、GABAレセプターを2μMのGABAにより刺激した。予備インキュベーションの持続時間は、30秒間であり、そしてGABA刺激の持続時間は、2秒間であった。試験物品をDMSOに溶解させてストック溶液(10mM)を形成した。試験物品をパッチ溶液で0.01μM、0.1μM、1μM、および10μMに希釈した。全ての濃度の試験物品を、各細胞に対し

50

て試験した。相対百分率相乗作用を、試験物品の存在下での G A B A E C₂₀ に対する応答のピーク振幅を、G A B A E C₂₀ 単独に対する応答のピーク振幅で割り、100を掛けたものとして定義した。

【0479】

ラットにおける立直り反射の損失

鎮静の血漿薬物動態学および定性評価を、雄性 Sprague Dawley ラットにおいて、以下の手順に従って得た。ラットに、静脈内ボラス用量（60秒間）を、足の背側静脈を通して、適切なビヒクル中5～15mg/kgの範囲の用量で投与した。鎮静を評価する目的で、用量の投与のために、ラットを横向きの姿勢に手で軽く拘束した。用量の投与中に筋肉の緊張の低下が観察された場合、拘束を次第に弱めた。その動物が直立姿勢に戻ることができなかつた場合、その時間を、立直り反射の損失（LR R）の発生として記録した。投与中にLR Rが起こらなかつた場合、これらの動物を、背側横臥に置くことによって、その後5分間の間隔で評価した。遅いかまたは不完全な立直りが、30秒の間隔以内に2回連続することを、立直り反射の損失と評価する。LR Rの発生後、動物を同じ方法で5分ごとに評価した。立直り反射の回復を、ラットが背側横臥に置かれて20秒以内に完全に立ち直る能力と定義する。LR Rの持続時間を、LR Rと、立直り反射の回復との間の間隔の時間として定義する。

10

【0480】

急性PTZ法

試験化合物の鎮痙効果を、ラットにおけるペンチレンテトラゾールにより誘導される発作アッセイで、Giardina & Gasior (2009) Curr Pharmacol, 第5章に記載される方法と同様に評価した。雄性CD-1マウスを5匹の群で、制御された条件下（22±2の温度および12:12の明暗サイクル、午前8:00に点灯）で収容し、水および食物を自由に利用可能にした。これらのマウスを、挙動試験前に1週間収容し、この挙動試験の事件で、これらのマウスの体重は25～35gであった。ペンチレンテトラゾール（PTZ, Sigma）を、皮下投与のために、滅菌0.9%生理食塩水に12mg/mLの濃度で溶解させた。試験化合物を製剤化し、そして経口栄養または腹腔内注射によって、PTZ注射前の予め決定された時点（代表的に、30分または60分）に投与した。全ての溶液を新たに作製し、そして10mL/kg体重の体積で与えた。

20

30

【0481】

マウスを、化合物投与前に少なくとも30分間、試験室に順化させた。マウスを1群あたり10匹のマウスで、少なくとも4つの試験群に無作為化した（ビヒクルおよび少なくとも3用量の試験化合物）。化合物の投与後、マウスを予め決定された時点（30分または60分）について、鎮静の定性評価のために観察した。薬物での前処理時間の後に、これらのマウスにPTZ（120mg/kg）をs.c.注射した。PTZ注射の直後に、マウスを観察用チャンバ（25×15×15cm）に1匹ずつ入れ、そして3チャンネルタイマーを開始させた。各マウスを30分間連続的に観察し、そして以下の挙動を、処置を知らされていない観察者が記録した：1）3秒間持続し、その後立直り反射が存在しない、間代性痙攣までの潜伏期、2）身体に対して90度の角度を越える全四肢の硬直した伸展によって特徴付けられる、強直性痙攣までの潜伏期、3）死亡までの潜伏期、4）間代性痙攣および強直性痙攣の数。データを、平均±S.E.Mとして表し、そしてDunnnettまたはBonferroniの事後検定を用いる一元配置分散分析を使用して、ビヒクル群と投与群との間での、潜伏期および数の有意な差を検出した。0.05未満のpを、統計学的に有意とみなした。

40

【0482】

【表 1 - 1】

表 1. 実験化合物のTBPS結合。

化合物の構造	35S-TBPS 放射性リガンド 置換
SB-1	C
SA-1	C
SA-2	B

SB-2	C
SL-1	D
SL-2	D
SV-1	C
SV-2	B

10

【表 1 - 2】

SW-1	D
SW-2	D
SZ-1	B
SZ-2	B
SN-1	B
SN-2	A
SU-1	C
SU-2	B
SA-3	A
SH-1	D
SH-2	D
SY-1	C
SY-2	C
SE-3	C
SE-4	B
SI-1	C
SF-1	C
SD-4	D
SA-6	A
SA-7	A

SQ-1	D
SP-1	D
SP-2	C
SM-1	C
SP-4	D
SO-2	D
SE-5	D
SE-6	D
SQ-5	D
SA-9	A
SB-6	B
SI-2	C
SD-1	D
SS-1	C
SF-4	C
SG-5	C
SM-5	C

20

30

表 1 について、「A」は、1 nM ~ 50 nM の IC_{50} を示し、「B」は、50 nM より高く 100 nM までの IC_{50} を示し、「C」は、100 nM より高く 500 nM までの IC_{50} を示し、そして「D」は、500 nM より高い IC_{50} を示す。

【0483】

40

【表 2 - 1】

表 2. GABA_A-R における実験化合物の電気生理学的評価。

名称	Ltk における GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) Qpatch 10 μ M における効力%	CHO における GABA ($\alpha 4\beta 3\delta$) マニュアルバッチ 10 μ M における効力%
SB-1	D	C
SA-1	B	D
SA-2	C	B
SB-2	B	B
SL-1	A	D

【表 2 - 2】

SL-2	A	D
SV-1	B	B
SV-2	B	B
SW-1	B	D
SZ-1	B	D
SZ-2	B	B
SN-1	B	D
SN-2	B	B
SU-1	B	D
SU-2	B	C
SA-3	B	C
SY-1	B	D
SY-2	B	C
SE-3	B	D
SE-4	B	C
SI-1	B	C
SF-1	B	D
SD-4	B	D
SA-6	B	C
SA-7	C	C
SE-1	B	D
SE-2	C	D
SQ-2	B	D
SP-2	B	D
SM-1	B	D
SQ-3	C	D
SP-3	B	D
SQ-4	B	D
SG-1	B	B
SA-4	C	C

10

20

30

40

【表 2 - 3】

SA-5	C	D
SB-4	B	C
SB-5	B	C
SD-2	B	D
SD-3	B	D
SI-3	B	C
SI-4	B	B
SG-3	B	D
SG-4	B	D
SV-3	B	C
SV-4	B	B
SM-3	C	D
SP-5	B	D
SQ-6	B	D
SF-2	B	C
SF-3	B	B
SV-5	B	B
SV-6	B	B
SA-8	B	D
SP-4	A	D
SO-1	B	D
SV-7	B	D
SE-6	A	D
SV-9	B	D
SV-8	C	D
SH-2	B	D
SM-4	C	D
SA-9	B	C
SB-6	B	B
SI-2	B	C

10

20

30

40

【表 2 - 4】

SG-5	C	C
SM-5	C	D
SF-4	B	D
SA-13*	B	C
SA-20*	B	D

10

表 2 について。GABA_A レセプター 1 2 2 および 4 3 の % 効力：「A」10～100、「B」>100～500、「C」>500；Dは、データが得られないこと、または決定されなかったことを示す。* クレモフォール中

【0484】

【表 3】

表 3. 立直り反射の損失 (ラットIV, 5 mpk)

化合物	ラット LRR の持続時間
SV-2	B
SA-3	B
SE-4	A
SA-7	B
SB-5	B
SV-5	B
SF-3	A
SV-3	A
SI-4	B

20

30

A 20分；B > 20分

LRR：立直り反射の損失

【0485】

【表 4 - 1】

表 4. 最低有効鎮痙用量を、PTZ で処置されたマウスにおける強直発作までの潜伏期を有意に短縮させる最低用量と定義する。

40

化合物	鎮痙有効用量
SA-2	B (PO)
SB-2	C (IP)

50

【表 4 - 2】

SV-1	B (PO)
SV-2	A (PO)
SI-1	B (PO)
SA-6	B (PO)
SA-7	A (PO)
SB-5	A (PO)
SI-3	A (PO)
SI-4	A (PO)
SV-4	B (PO)
SF-3	A (PO)
SV-5	A (PO)
SA-9	B (IP)
SB-6	B (IP)
SI-2	B (PO)

10

20

30

A 1 m p k ; B > 1 ~ 3 m p k ; C > 3 m p k ; P O - 経口投与 ; I P - 腹腔内注射。

【 0 4 8 6 】

他の実施形態

請求項において、冠詞（例えば、「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」）は、反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、1つまたはより多いことを意味し得る。反対のことが示されていないかまたは別段文脈から明らかでない限り、ある群の1つ以上のメンバー間に「または」を含む請求項または説明は、1つの、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連していることを満たすと考えられる。本発明は、その群の厳密に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。本発明は、1つより多いまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別途関連している実施形態を含む。

40

【 0 4 8 7 】

さらに、本発明は、列挙される請求項の1つ以上からの1つ以上の制限、エレメント、節および記述用語が別の請求項に導入されているすべてのパリエーション、組み合わせおよび順序を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる1つ以上の制限を含むように改変され得る。エレメントが、例えば、マーカッシュ群の形式でリストとして提示される場合、そのエ

50

レメントの各部分群もまた開示され、任意のエレメントが、その群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の局面が、特定のエレメントおよび/または特徴を含むと言及される場合、本発明または本発明の局面のある特定の実施形態は、そのようなエレメントおよび/もしくは特徴からなるかまたはそれらから本質的になると理解されるべきである。単純にする目的で、それらの実施形態は、この通りの言葉で本明細書中に明確に示されていない。用語「含む (comprising)」および「含む (containing)」は、オープンであるように意図されており、さらなるエレメントまたは工程を含むことを許容することも注意されたい。範囲が与えられている場合、終点は含まれる。さらに、別段示されないかまたは別段文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、本発明の種々の実施形態において述べられた範囲内の任意の特定の値または部分範囲をその範囲の下限の単位の10分の1まで想定し得る。

10

【0488】

本願は、様々な発行済特許、公開特許出願、学术论文、および他の刊行物（これらのすべてが、参照により本明細書中に援用される）について言及する。援用される任意の参考文献と本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配するものとする。さらに、従来技術の範囲内に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の1つ以上から明白に除外され得る。そのような実施形態は、当業者に公知であると見なされるので、それらは、その除外が本明細書中に明示的に示されなかったとしても、除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関係しているか否かを問わず、任意の請求項から、任意の理由で除外され得る。

20

【0489】

当業者は、単なる慣用的な実験法を使用して、本明細書中に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識し得るかまたは確かめることができる。本明細書中に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、それは、添付の請求項に示されるとおりである。当業者は、以下の請求項に定義されるような本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および改変が行われ得ることを認識する。

【0490】

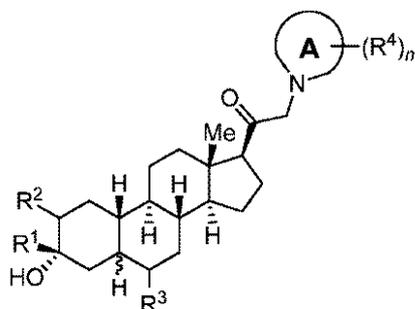
本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

30

(項1)

式(I) :

【化100】



(I)

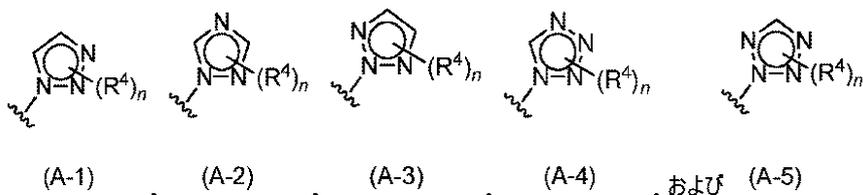
40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって ;

式 (I) において :

A は、群 :

【化101】



から選択され；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^2 および R^3 は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアルコキシから選択され；

R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_x R^a$ 、 $-NR^b R^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、または $-C(O)NR^b R^c$ であり；

R^a は、H、アリール、ヘテロアリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^b および R^c の各々は独立して、H、 $-S(O)_x R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるか、あるいは

R^b と R^c とは、これらが結合している原子と一緒に、環を形成し；

n は、0~2の整数であり；そして

x は、0~2の整数であり；

ここでAが(A-1)または(A-2)である場合、 R^1 は、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；あるいは

Aが(A-3)または(A-5)であり、 R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CHF_2$ であり、そして n が0である場合、 R^2 および R^3 のうちの少なくとも1つはHではない、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項2)

n は0または1である、上記項1に記載の化合物。

(項3)

n は0である、上記項1に記載の化合物。

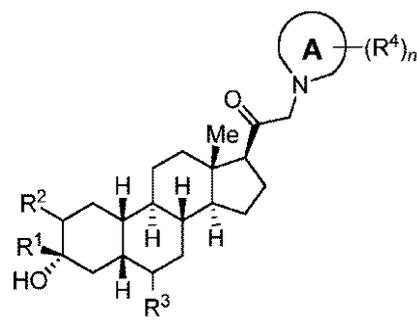
(項4)

n は1である、上記項1に記載の化合物。

(項5)

前記式(I)の化合物は、式(Ia)：

【化102】



の化合物から選択される、上記項1に記載の化合物。

(項6)

前記式(I)の化合物は、式(Ib)：

10

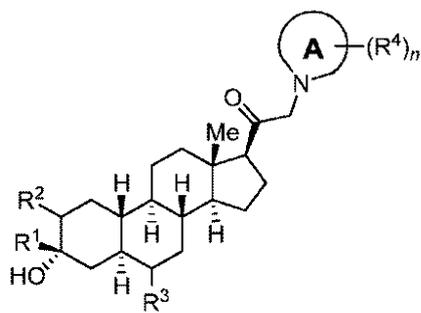
20

30

40

50

【化 1 0 3】



(Ib)

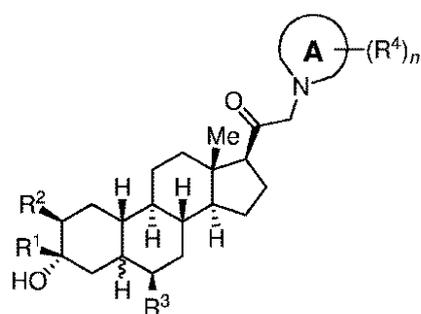
10

の化合物から選択される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 7)

前記式 (I) の化合物は、式 (II) :

【化 1 0 4】



(II)

20

の化合物から選択される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 8)

R¹ は C₁ ~ C₆ アルキルである、上記項 1 に記載の化合物。

(項 9)

R¹ は -CH₃ である、上記項 1 に記載の化合物。

30

(項 10)

R² および R³ は H である、上記項 1 に記載の化合物。

(項 11)

n は 1 であり、そして R⁴ は、ハロ、シアノ、-S(O)_xR^a、または C₁ ~ C₆ アルキルである、上記項 1 に記載の化合物。

(項 12)

R⁴ は -CH₃ である、上記項 11 に記載の化合物。

(項 13)

R⁴ は -C(O)OR^a である、上記項 1 に記載の化合物。

(項 14)

R⁴ は -C(O)NR^bR^c である、上記項 1 に記載の化合物。

40

(項 15)

R^a は、H または C₁ ~ C₆ アルキル (例えば、-CH₂CH₃) である、上記項 13 に記載の化合物。

(項 16)

R^b および R^c は H である、上記項 14 に記載の化合物。

(項 17)

R⁴ はシアノである、上記項 1 に記載の化合物。

(項 18)

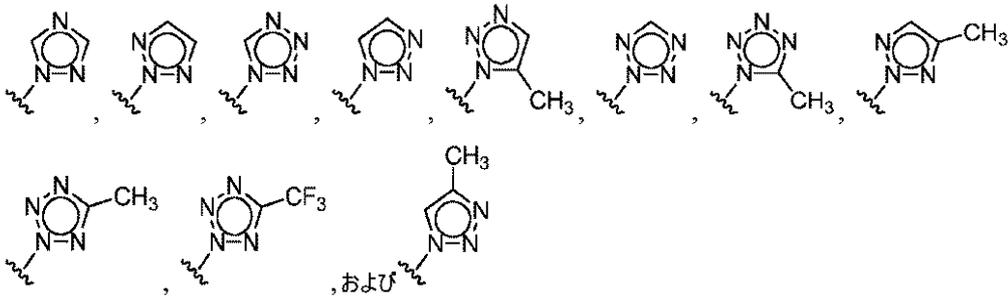
R⁴ は -S(O)₂CH₃ である、上記項 11 に記載の化合物。

50

(項19)

Aは、群：

【化105】



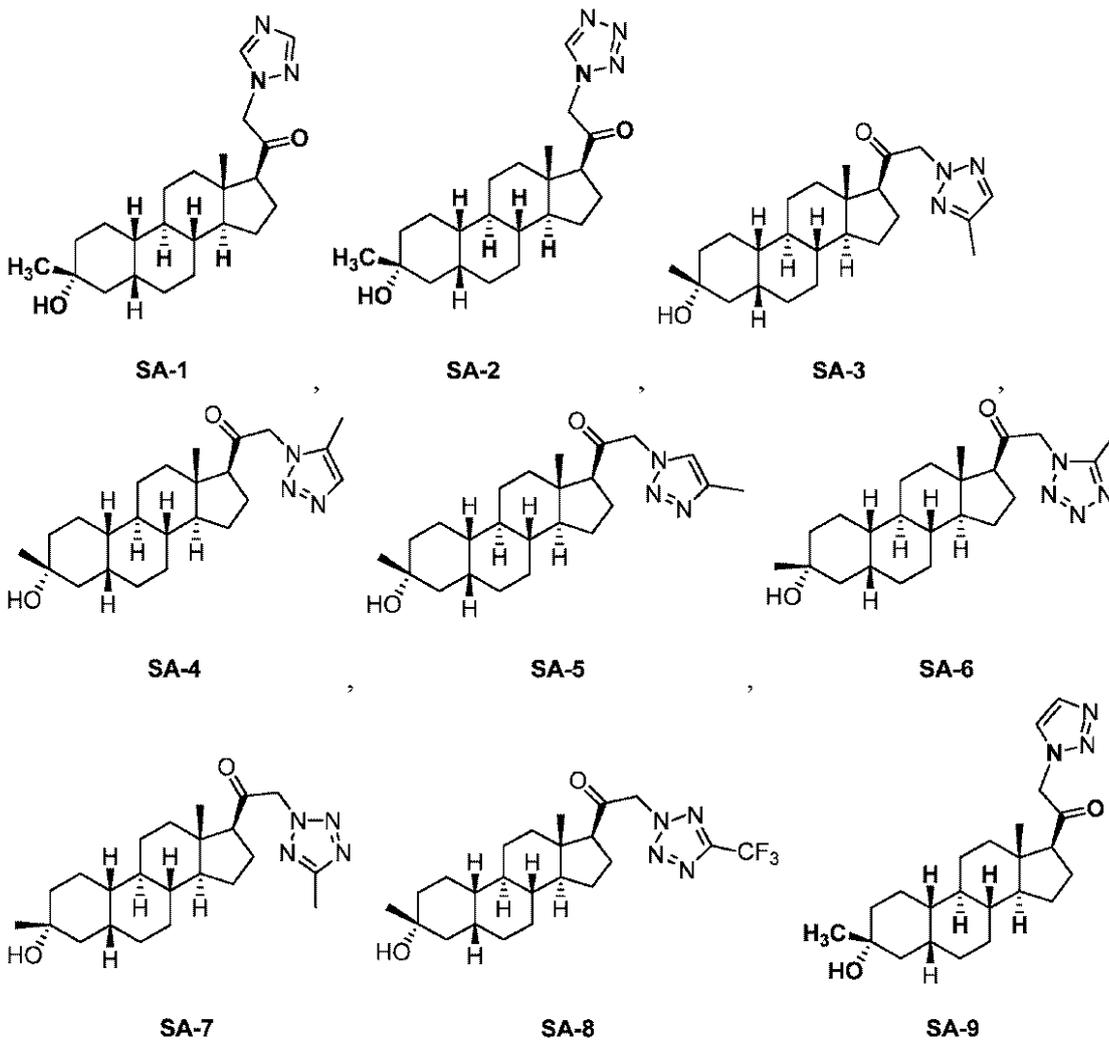
10

から選択される、上記項1に記載の化合物。

(項20)

前記化合物は、群

【化106】

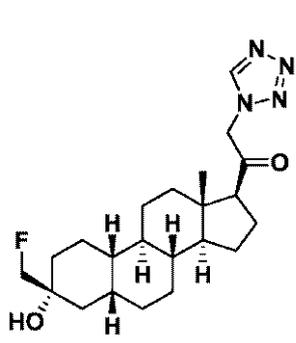


20

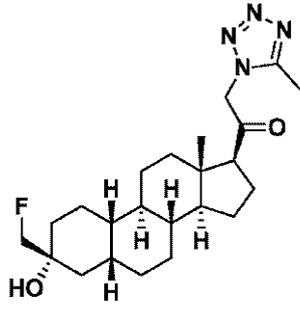
30

40

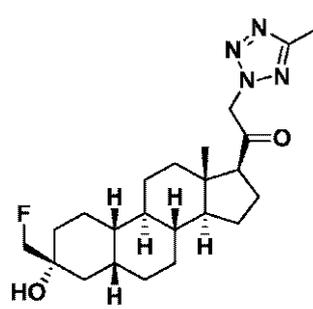
【化 1 0 7】



SF-1

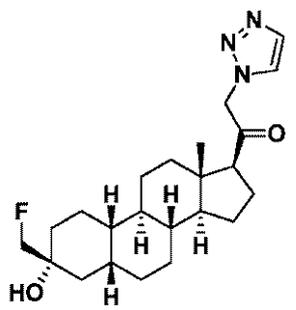


SF-2

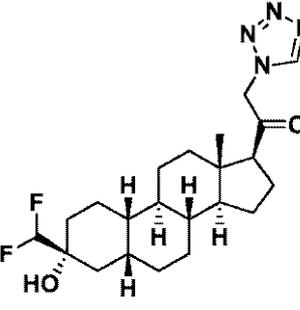


SF-3

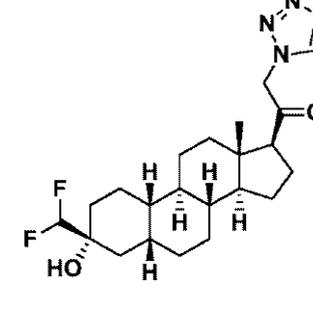
10



SF-4

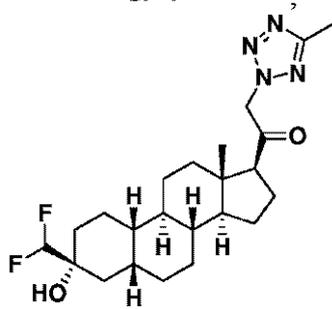


SG-1

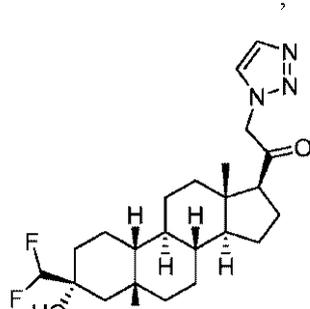


SG-3

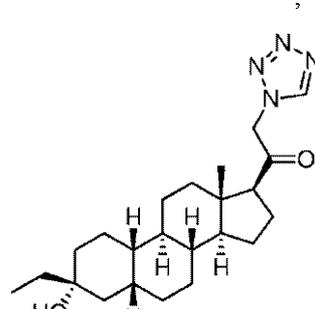
20



SG-4

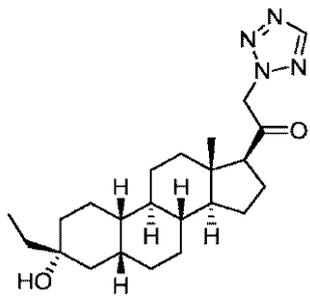


SG-5

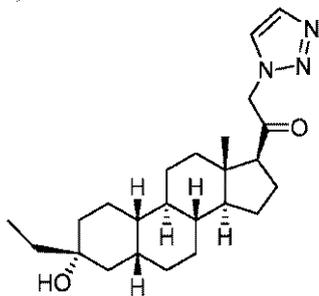


SE-1

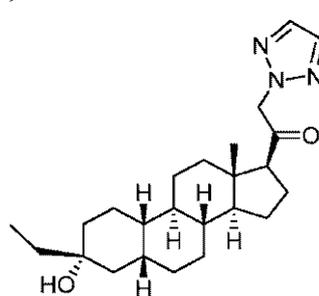
30



SE-2



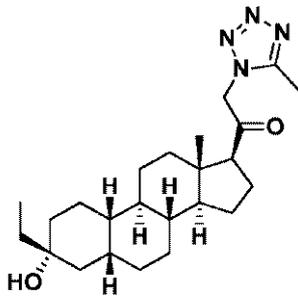
SE-3



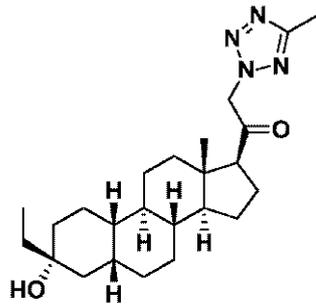
SE-4

40

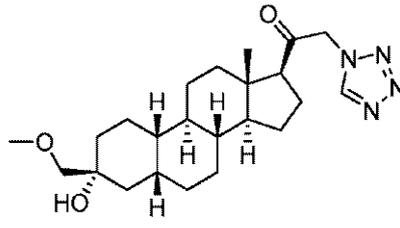
【化 1 0 8】



SE-5

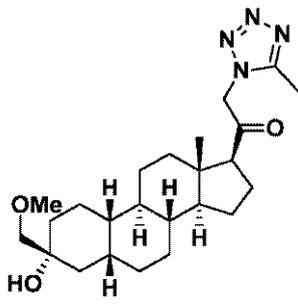


SE-6

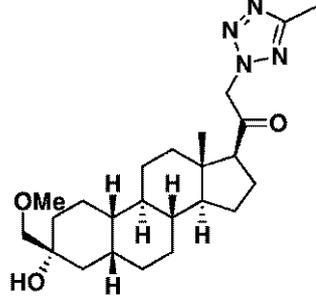


SM-1

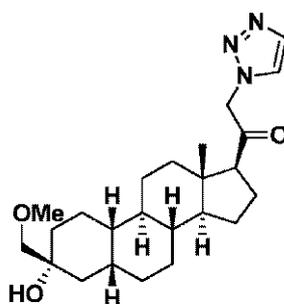
10



SM-3

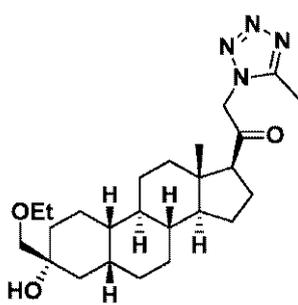


SM-4

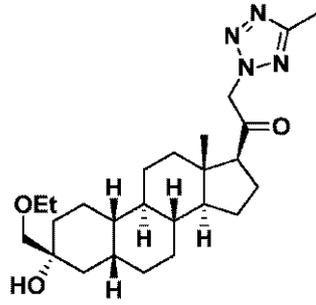


SM-5

20



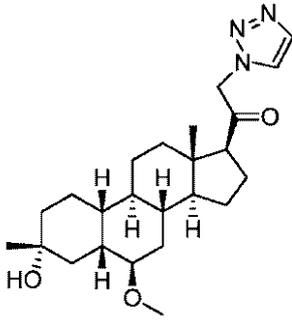
SO-1



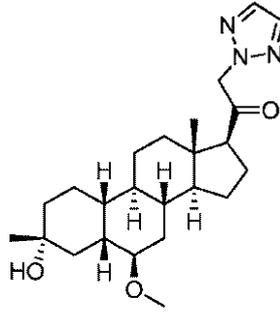
SO-2

30

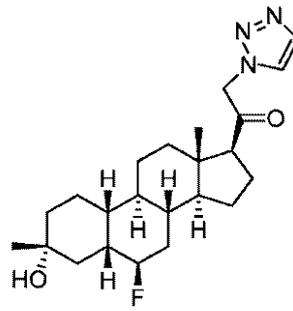
【化 1 0 9】



SL-1

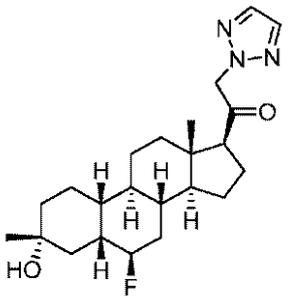


SL-2

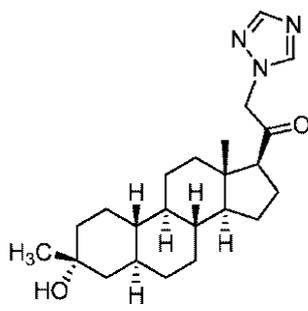


SH-1

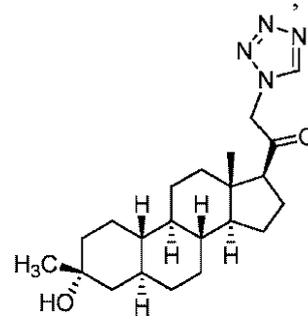
10



SH-2

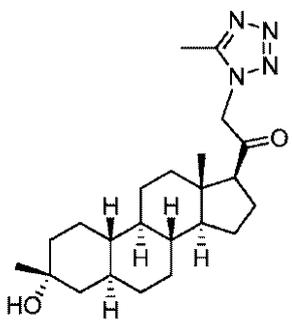


SB-1

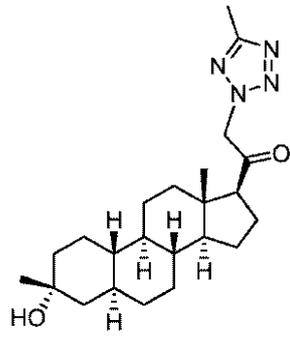


SB-2

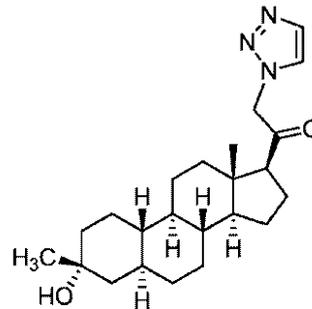
20



SB-4



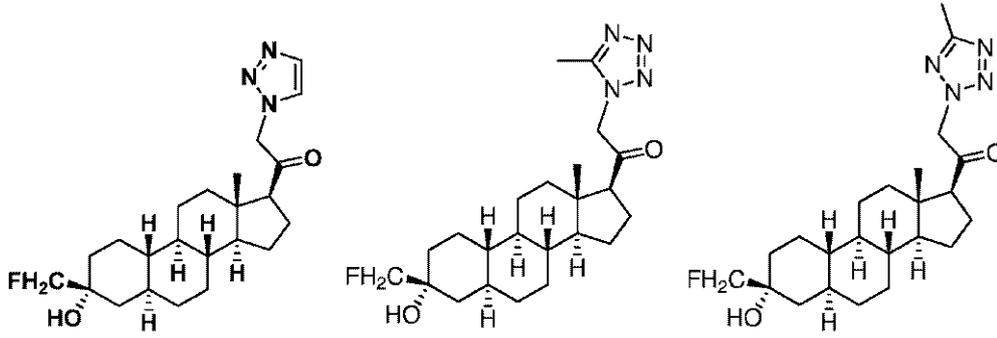
SB-5



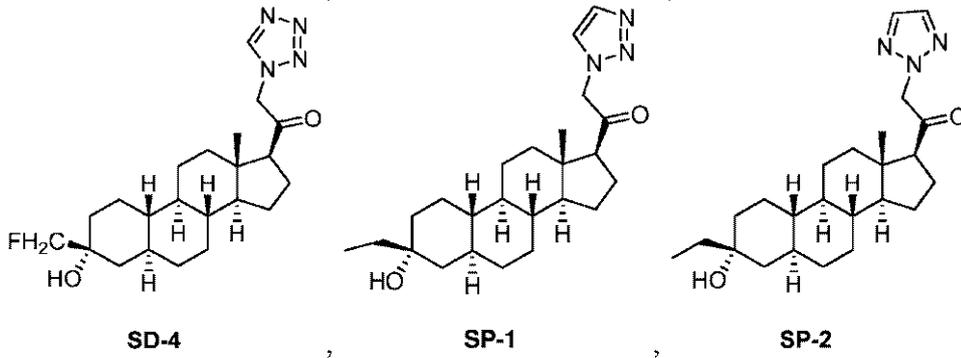
SB-6

30

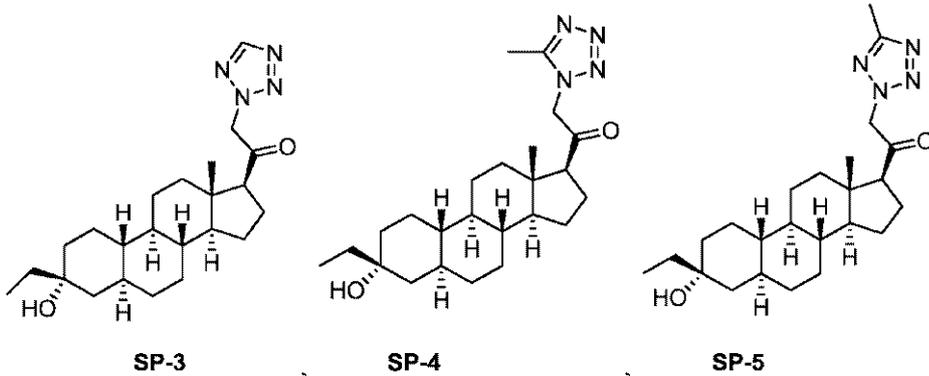
【化 1 1 0】



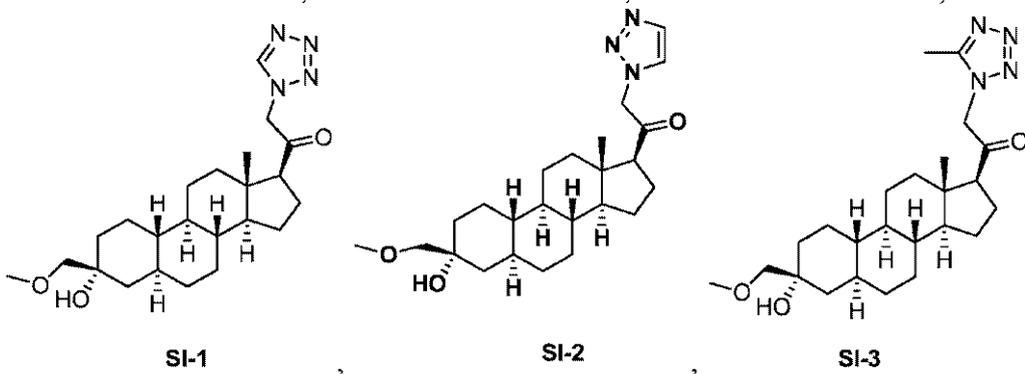
10



20

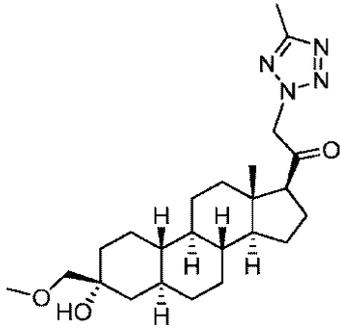


30

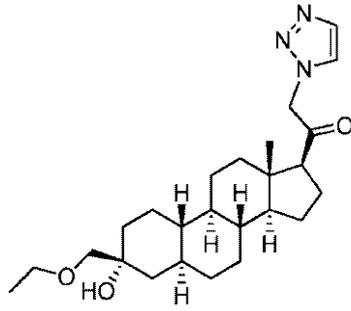


40

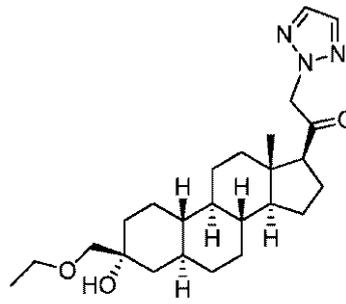
【化 1 1 1】



SI-4

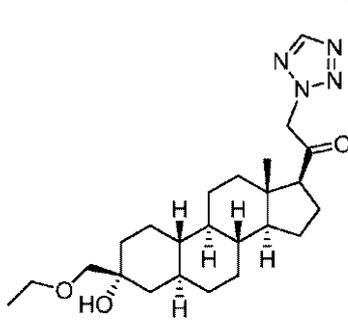


SQ-1

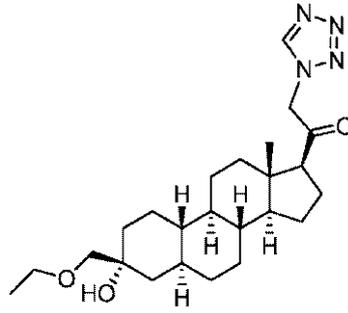


SQ-2

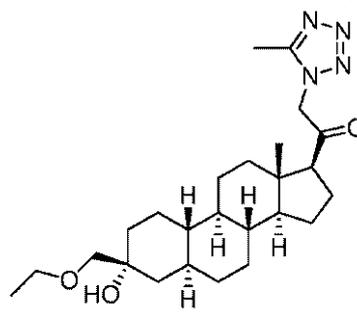
10



SQ-3

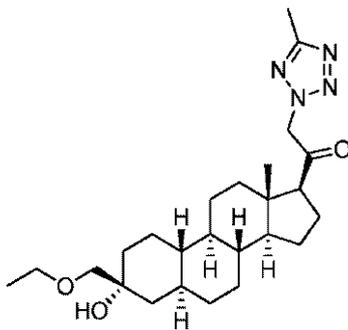


SQ-4

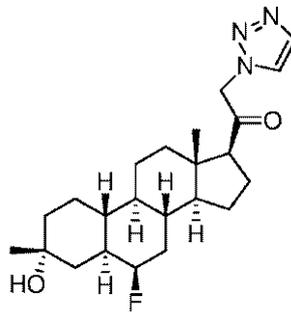


SQ-5

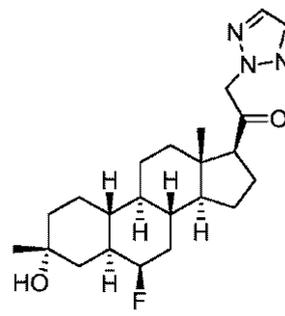
20



SQ-6

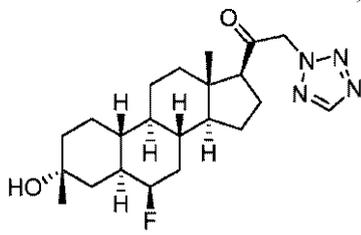


SV-1

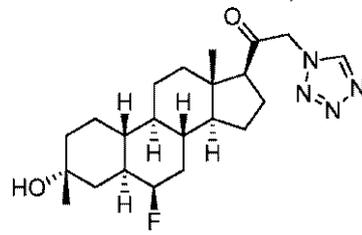


SV-2

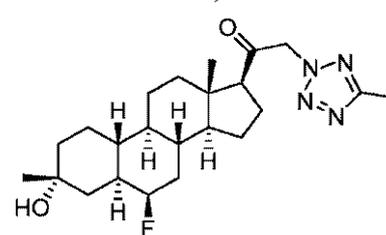
30



SV-3



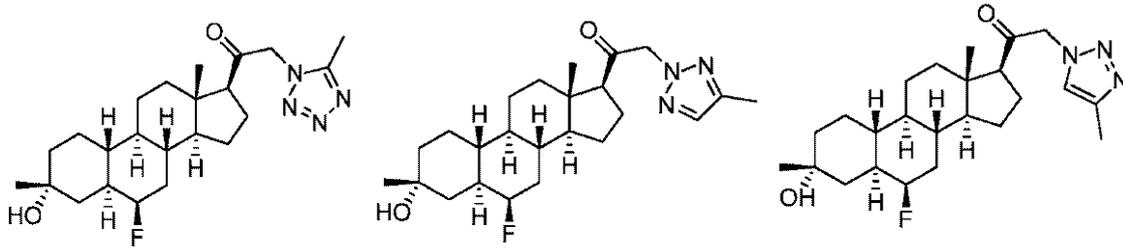
SV-4



SV-5

40

【化 1 1 2】

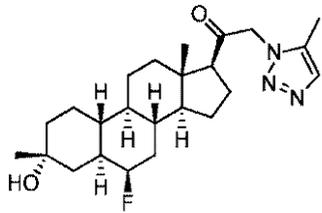


SV-6

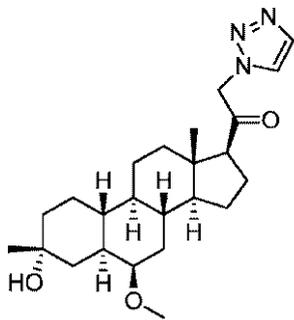
SV-7

SV-8

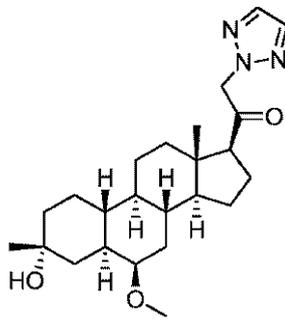
10



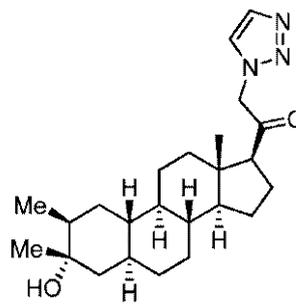
SV-9



SW-1

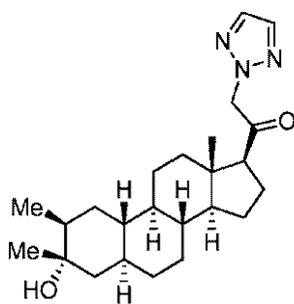


SW-2

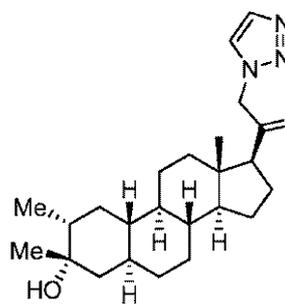


SZ-1

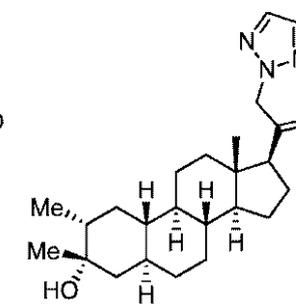
20



SZ-2



SN-1

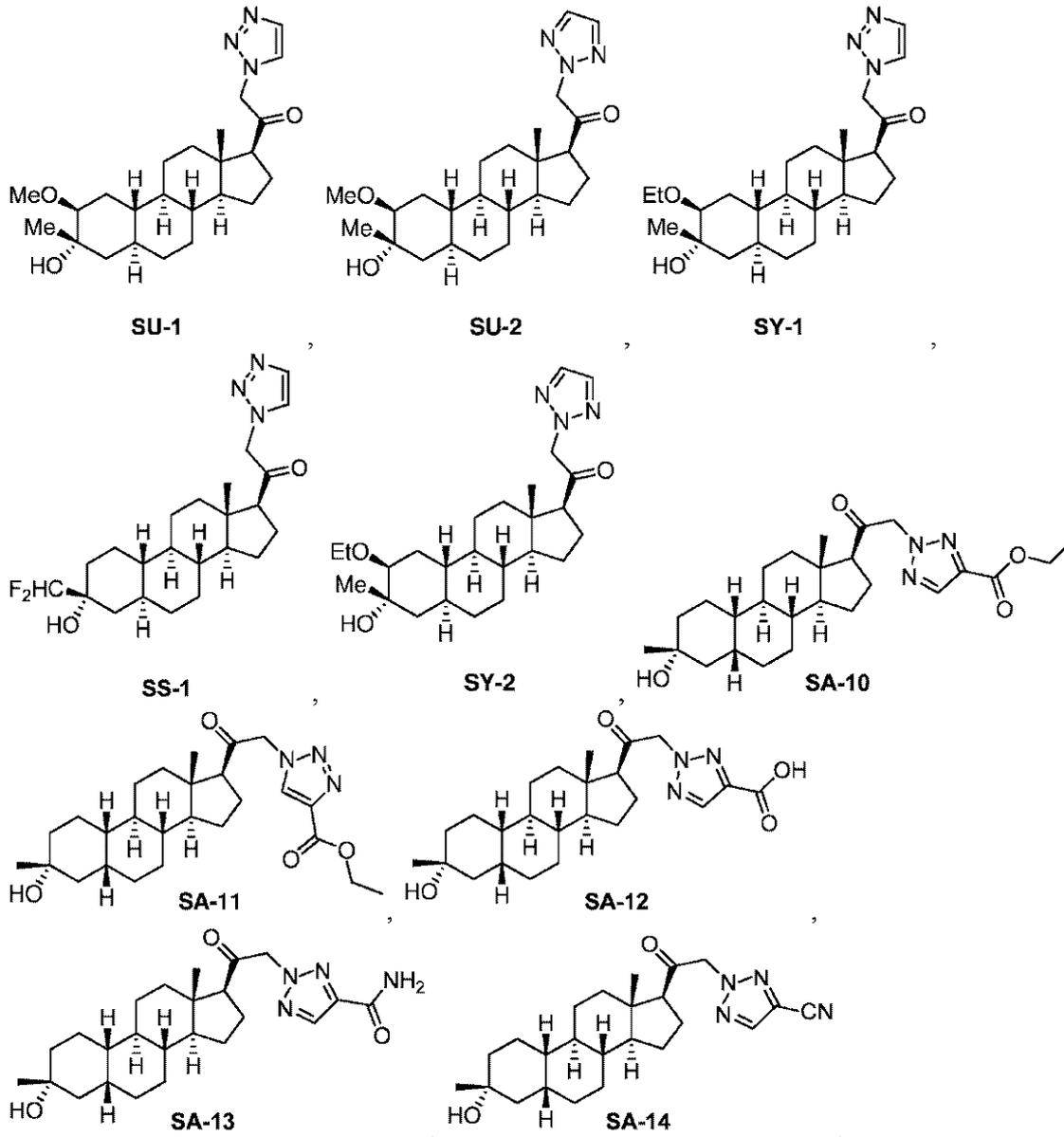


SN-2

30

40

【化 1 1 3】

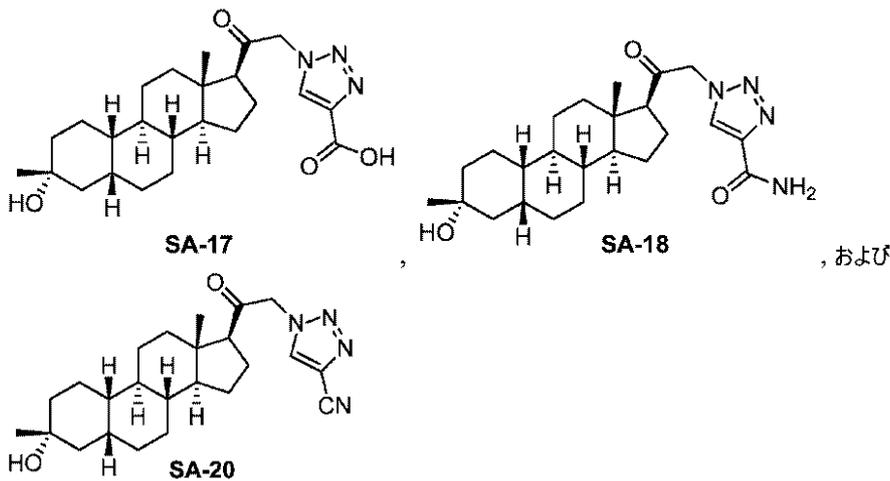


10

20

30

【化 1 1 4】



40

, および

50

から選択される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 2 1)

前出の上記項のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

(項 2 2)

CNS 関連障害の処置を必要とする被験体において、CNS 関連障害を処置する方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の上記項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

(項 2 3)

前記 CNS 関連障害は、睡眠障害、摂食障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶および / または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、脈管疾患、物質乱用障害および / または離脱症候群、あるいは耳鳴である、上記項 2 2 に記載の方法。

10

(項 2 4)

前記 CNS 関連障害は、うつ (例えば、産後うつ) である、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 5)

前記 CNS 関連障害は、振顫 (例えば、本態性振顫) である、上記項 2 2 に記載の方法

(項 2 6)

前記 CNS 関連障害は、摂食障害 (例えば、神経性食欲不振、神経性大食症、むちゃ食い障害、悪液質) である、上記項 2 2 に記載の方法。

20

(項 2 7)

前記化合物は、経口投与、皮下投与、静脈内投与、または筋肉内投与される、上記項 2 1 に記載の方法。

(項 2 8)

前記化合物は、慢性投与される、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 9)

被験体において鎮静および / または麻酔を誘導する方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項 3 0)

被験体において発作を処置する方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する、方法。

30

(項 3 1)

被験体においててんかんを処置する方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項 3 2)

被験体においててんかん発作重積状態 (SE) を処置する方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項 3 3)

前記てんかん発作重積状態は、痙攣性てんかん発作重積状態 (例えば、早期てんかん発作重積状態、確立したてんかん発作重積状態、難治性てんかん発作重積状態、超難治性てんかん発作重積状態) または非痙攣性てんかん発作重積状態 (例えば、全般性てんかん発作重積状態、複雑性部分てんかん発作重積状態) である、上記項 3 2 に記載の方法。

40

(項 3 4)

障害 (例えば、本明細書中に記載されるような障害、例えば、GABA 機能に関連する障害) の処置を必要とする被験体において、該障害を処置する方法であって、該方法は、該被験体に、治療有効量の、式 (I) の化合物のうちの 1 つの化合物、その薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

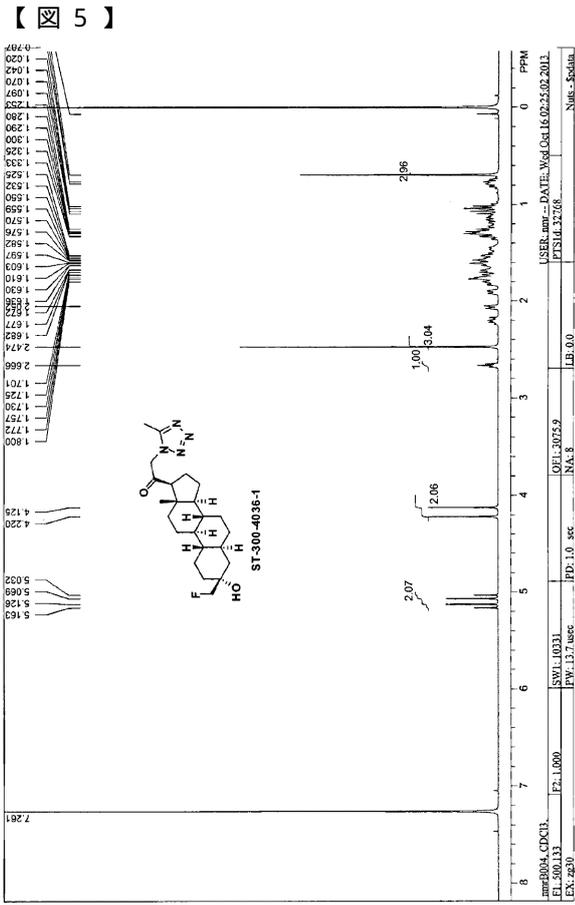


Fig. 5

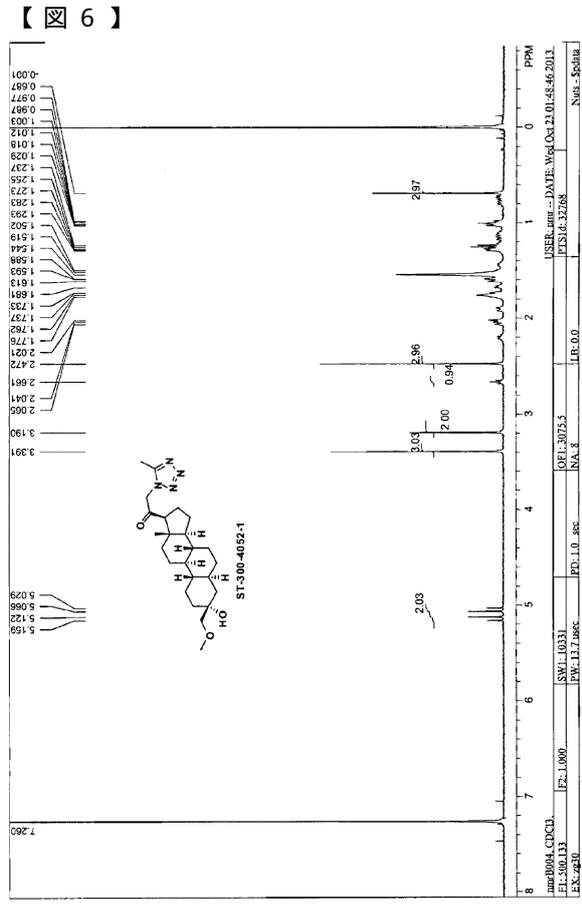


Fig. 6

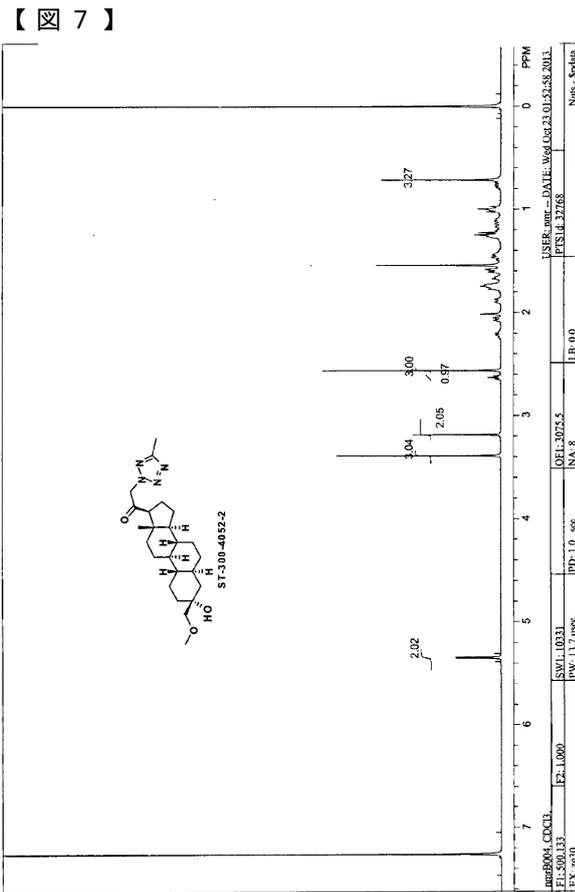


Fig. 7

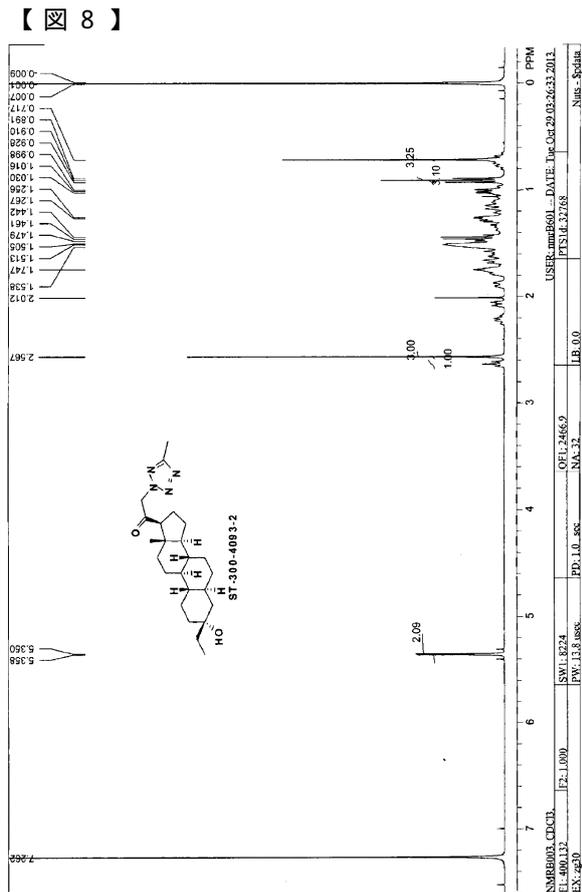


Fig. 8

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 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 7
C 0 7 J 43/00	(2006.01)	C 0 7 J 43/00	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ガブリエル マルティネス ボテージャ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 8 , ウェイランド, パーメンター ロード 1 7

(72)発明者 ボイド エル. ハリソン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 0 , プリンストン ジャンクション, ウィート
ストン コート 9

(72)発明者 アルバート ジーン ロビショー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ファースト ストリート
2 1 5

(72)発明者 フランセスコ ジー. サリトゥロ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2 , マールボロ, ベイカー ドライブ 2 5

(72)発明者 リチャード トーマス ベレシス

中華人民共和国 2 0 0 0 4 0 シャンハイ, シメン ナンバー 2 ロード 1 9 9 , ビルデ
ィング 1 , アpartment 2 5 0 4

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA17 MA23 MA28 MA43 MA52 MA63 MA66 NA05 NA14
 ZA021 ZA022 ZA041 ZA042 ZA051 ZA052 ZA061 ZA062 ZA081 ZA082
 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA181 ZA182 ZA341 ZA342 ZA361 ZA362
 ZC041 ZC042 ZC391 ZC392 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 MA01 MA02 MA04 MA17 MA23 MA28
 MA43 MA52 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA02 ZA04 ZA05 ZA06
 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA34 ZA36 ZC04 ZC39 ZC41 ZC75
 4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE04 FF01 GG01 HH01 JJ04 KK01
 LL01 MM03 NN01 PA02 PA07 PB02 QQ01 RR08

【要約の続き】

【選択図】図 1