

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7049313号  
(P7049313)

(45)発行日 令和4年4月6日(2022.4.6)

(24)登録日 令和4年3月29日(2022.3.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 J	41/00	(2006.01)	C 0 7 J	41/00	C S P
C 0 7 J	43/00	(2006.01)	C 0 7 J	43/00	
C 0 7 J	51/00	(2006.01)	C 0 7 J	51/00	
C 0 7 J	17/00	(2006.01)	C 0 7 J	17/00	
A 6 1 K	31/56	(2006.01)	A 6 1 K	31/56	

請求項の数 23 (全295頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-500822(P2019-500822)  
 (86)(22)出願日 平成29年7月11日(2017.7.11)  
 (65)公表番号 特表2019-520416(P2019-520416 A)  
 (43)公表日 令和1年7月18日(2019.7.18)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/041600  
 (87)国際公開番号 WO2018/013613  
 (87)国際公開日 平成30年1月18日(2018.1.18)  
 審査請求日 令和2年6月29日(2020.6.29)  
 (31)優先権主張番号 62/360,813  
 (32)優先日 平成28年7月11日(2016.7.11)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 62/360,847  
 (32)優先日 平成28年7月11日(2016.7.11)

最終頁に続く

(73)特許権者 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 0 2  
 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト  
 ストリート 2 1 5  
 (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  
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

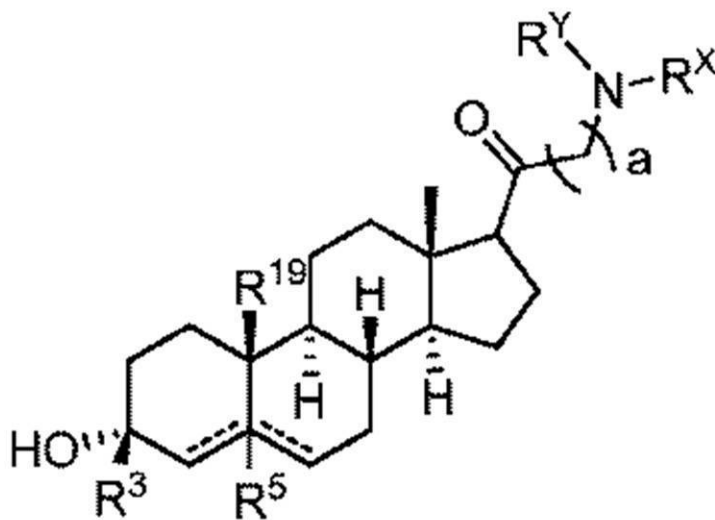
(54)【発明の名称】 C 1 7、C 2 0、およびC 2 1置換神経刺激性ステロイドおよびそれらの使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1-A) :

【化238】



(1-A)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(1-A)において、  
 $R^3$ は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R^X$ および $R^Y$ の各々は、独立して、水素、アリール、またはアルキルであるか、または $R^X$ および $R^Y$ が共に結合して3～10員複素環を形成し；

$R^{19}$ は、水素またはアルキルであり；

$R^5$ は、存在しないか、または水素であり；

【化239】

=====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化240】

=====

が二重結合である場合、他方の

【化241】

=====

は、単結合であり、 $R^5$ は存在せず；

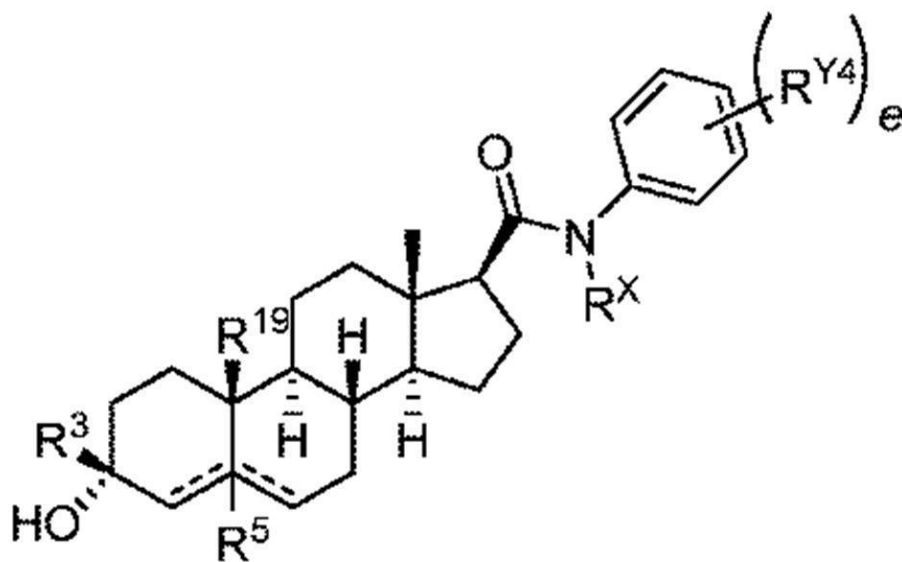
aは、0であり；

但し、aが0である場合のみ、 $R^X$ および $R^Y$ が共に結合して3～8員複素環を形成することを条件とする、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

前記化合物は、式(1-A-1)

【化242】



(1-A-1)

の化合物である請求項1に記載の化合物であって、式(1-A-1)において、 $R^{Y4}$ の各々の実例は独立して、アルキル、シアノ、またはハロであり；

eは、0、1、2、3、4、または5である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

前記化合物は、式(1-A-2)

10

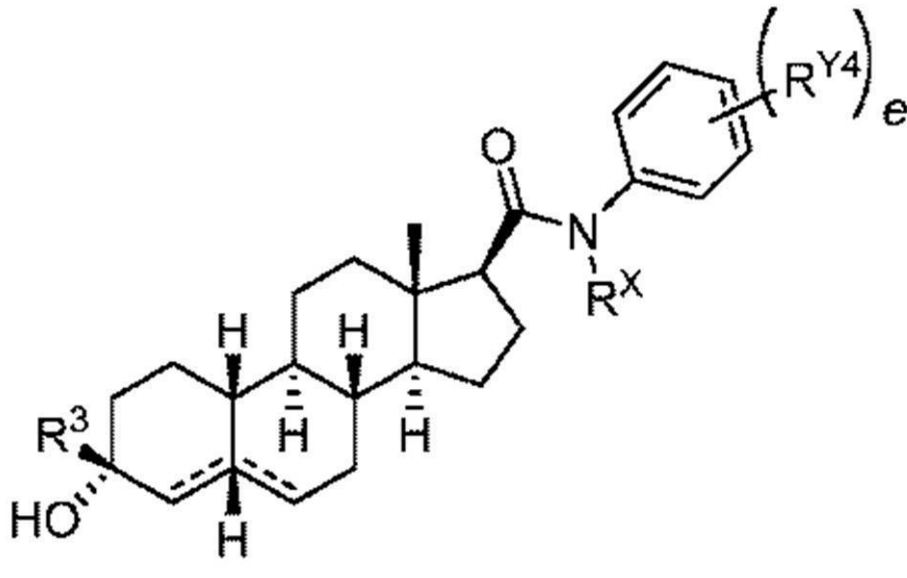
20

30

40

50

【化 2 4 3】



10

の化合物である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

20

$R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  である、請求項 2 または 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

$e$  は、1 または 3 である、請求項 2 または 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

$R^X$  は、水素である、請求項 2 または 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

a)  $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、3 であるか；または

30

b)  $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、2 である、

請求項 2 または 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

$R^Y4$  は、 $-F$  であり、 $e$  は、1 である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

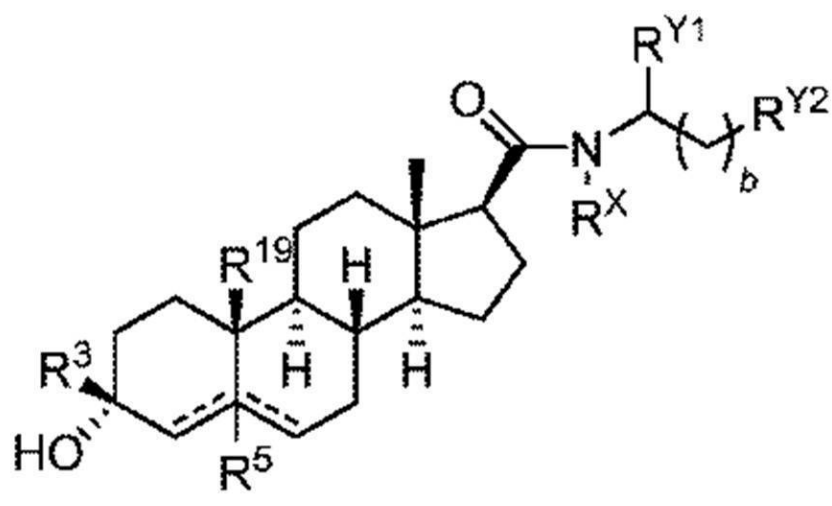
【請求項 9】

前記化合物は、式 (1-A-3)

40

50

【化 2 4 4】



10

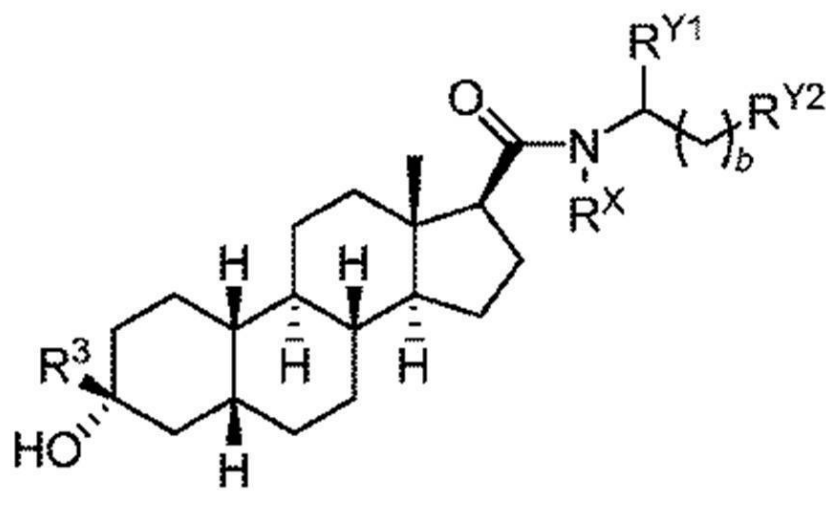
の化合物である請求項1に記載の化合物であって、式(1-A-3)において、  
 R<sup>Y1</sup>およびR<sup>Y2</sup>の各々は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ア  
 リール、またはヘテロアリールであり；  
 b = 0、1、2、3である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項10】

前記化合物は、式(1-A-4)

【化 2 4 5】



30

の化合物である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項11】

R<sup>Y1</sup>は、水素、-CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはシクロ  
 アルキルである、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

【請求項12】

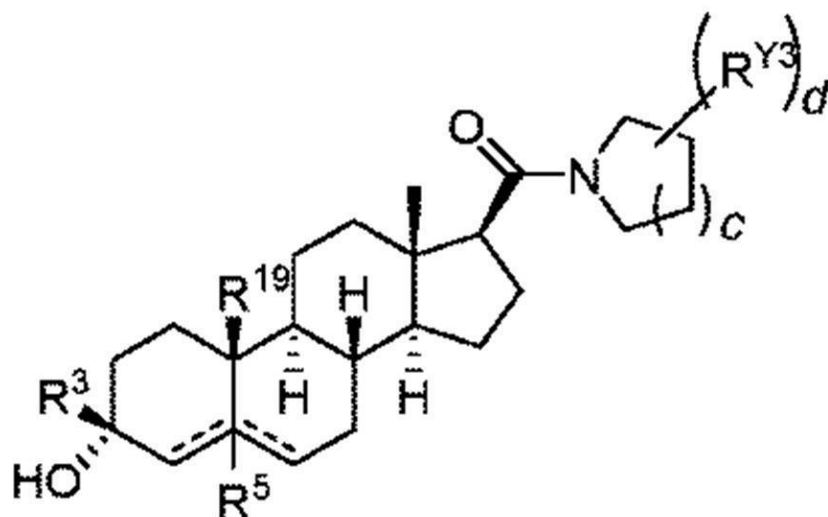
R<sup>Y2</sup>は、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項10に記載  
 の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項13】

前記化合物は、式(1-A-5)

50

【化 2 4 6】



10

の化合物である請求項 1 に記載の化合物であって、

式 (1-A-5) において、 $R^{Y3}$  の各々の存在例は、アリールまたはヘテロアリールであり、2つの  $R^{Y3}$  基が共に結合して 6 ~ 10 員環を形成し；

20

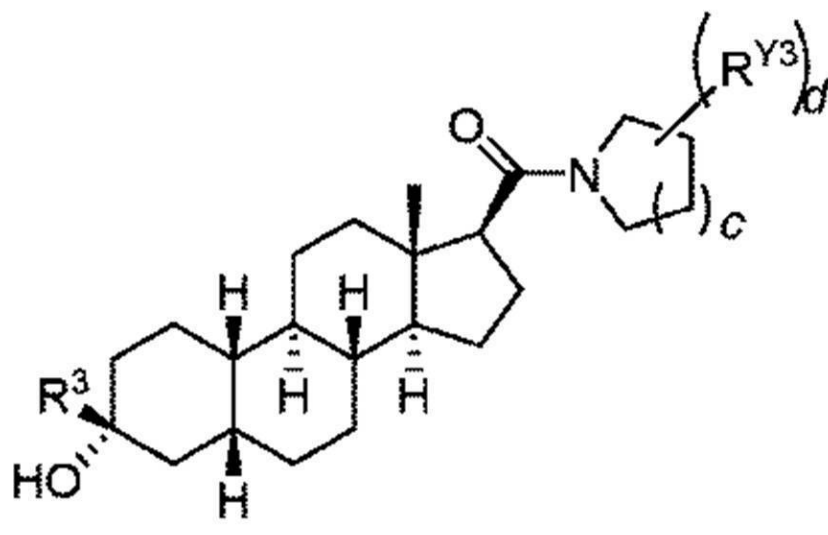
$c$  は、0、1、2、または 3 であり；

$d$  は、0、1、2、または 3 である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記化合物は、式 (1-A-6)

【化 2 4 7】



30

の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

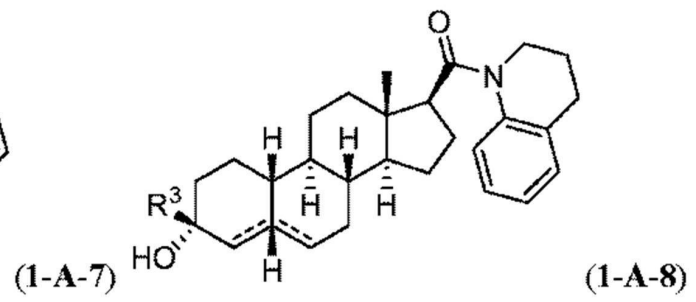
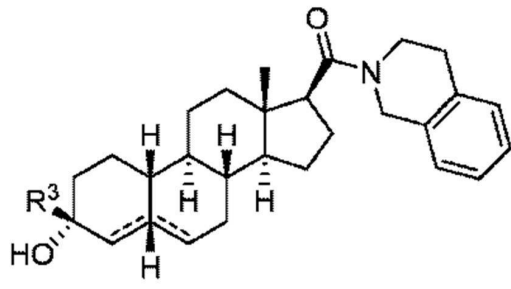
【請求項 1 5】

前記化合物は、式 (1-A-7) または式 (1-A-8)

40

50

【化 2 4 8】



の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 6】

式：

10

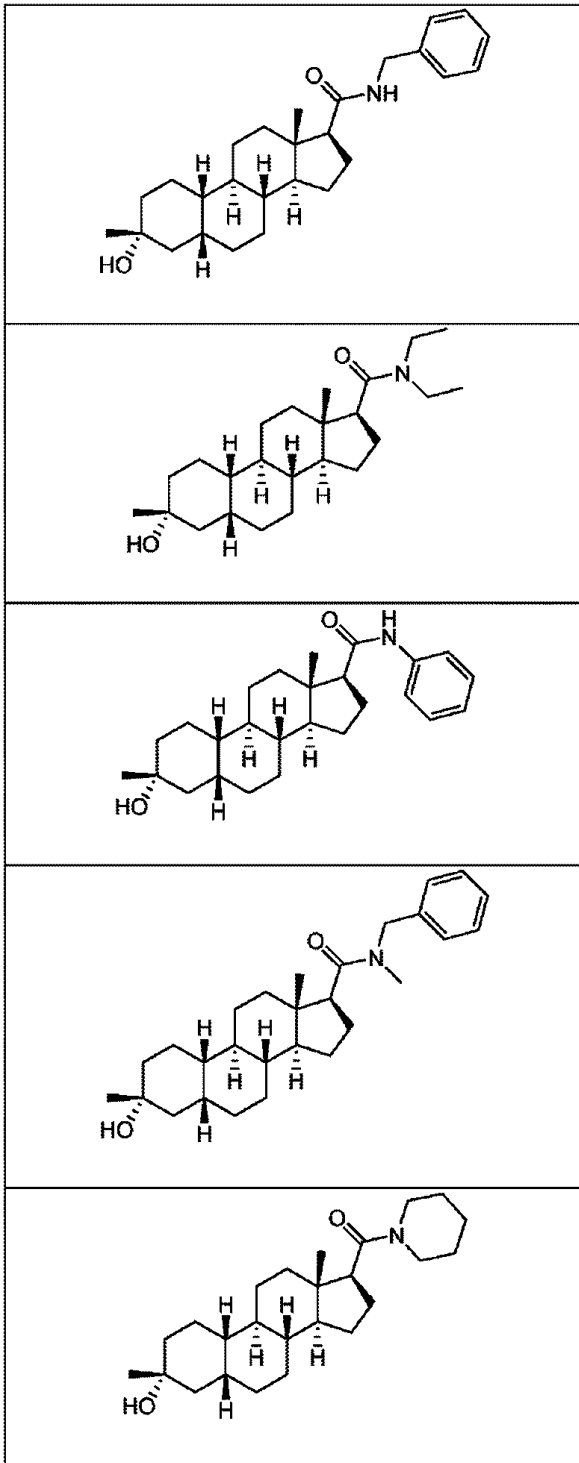
20

30

40

50

【化 2 4 9】



10

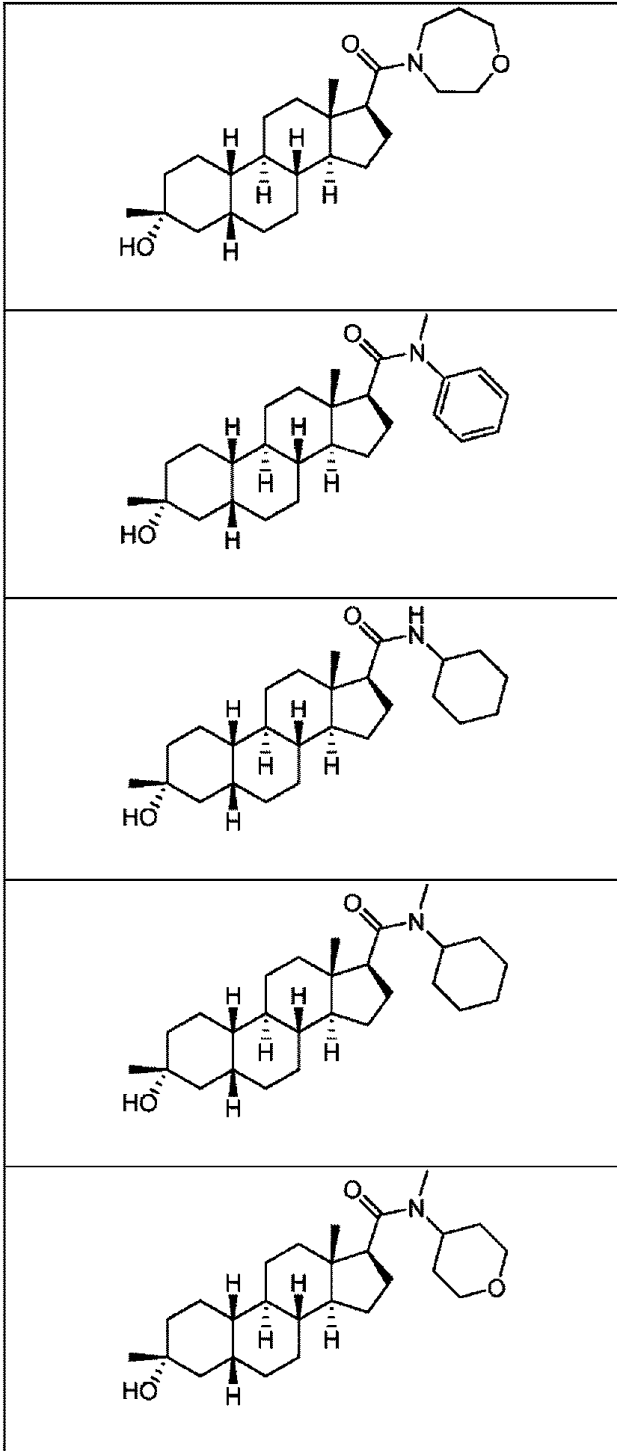
20

30

40

50

【化 2 5 0】



10

20

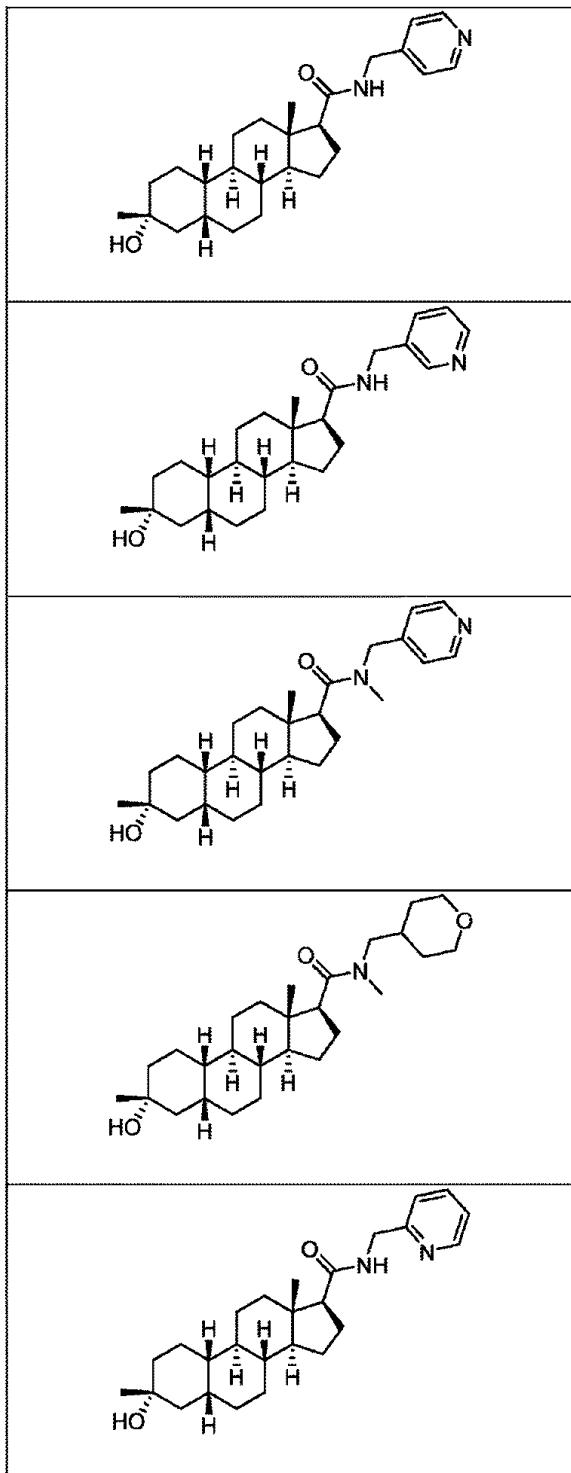
30

40

50



【化 2 5 1】



10

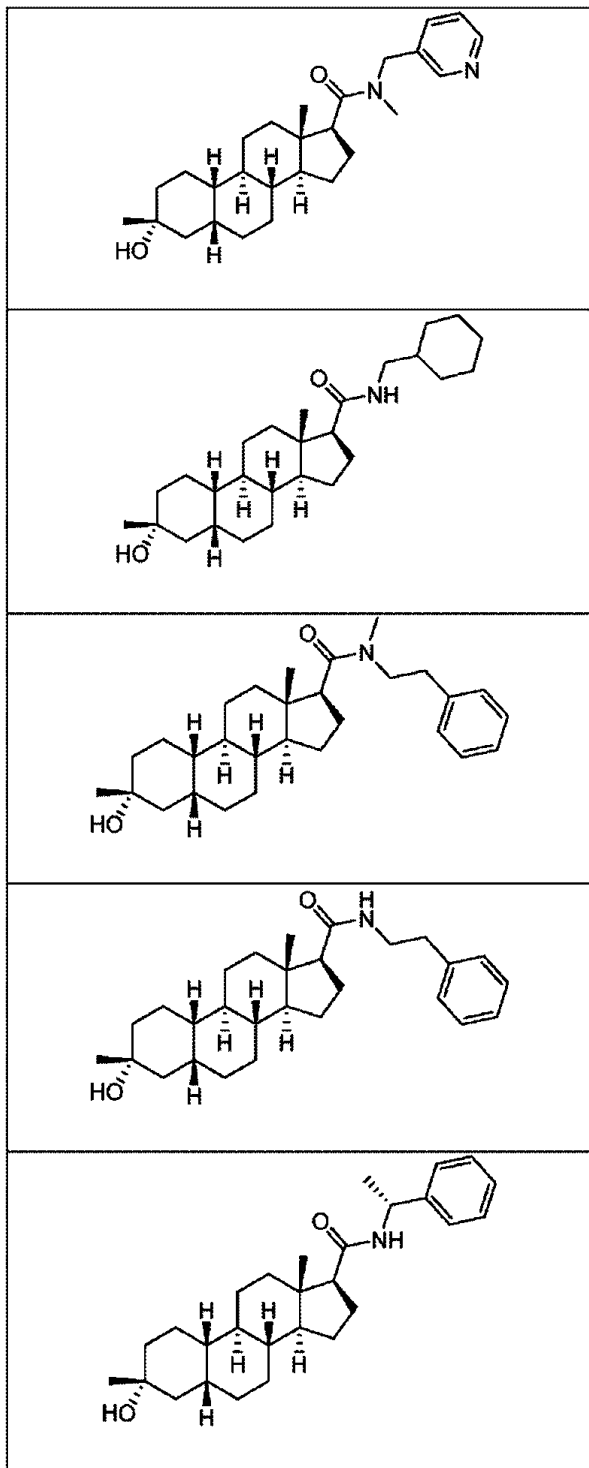
20

30

40

50

【化 2 5 2】



10

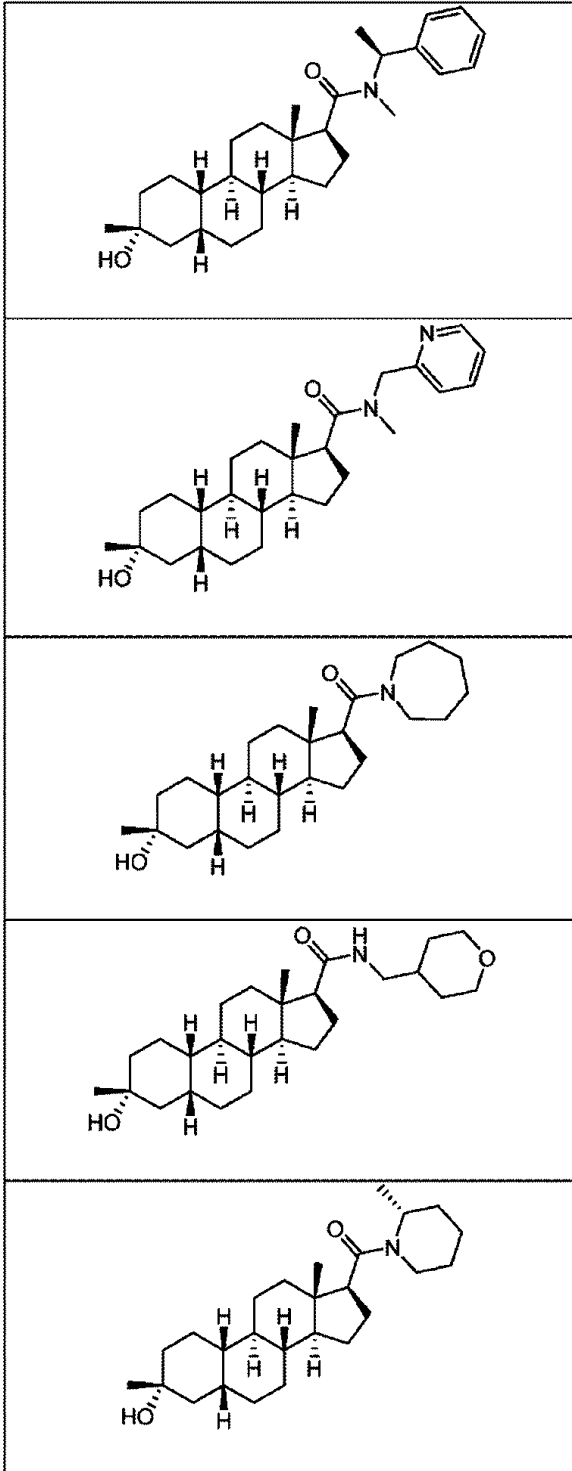
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

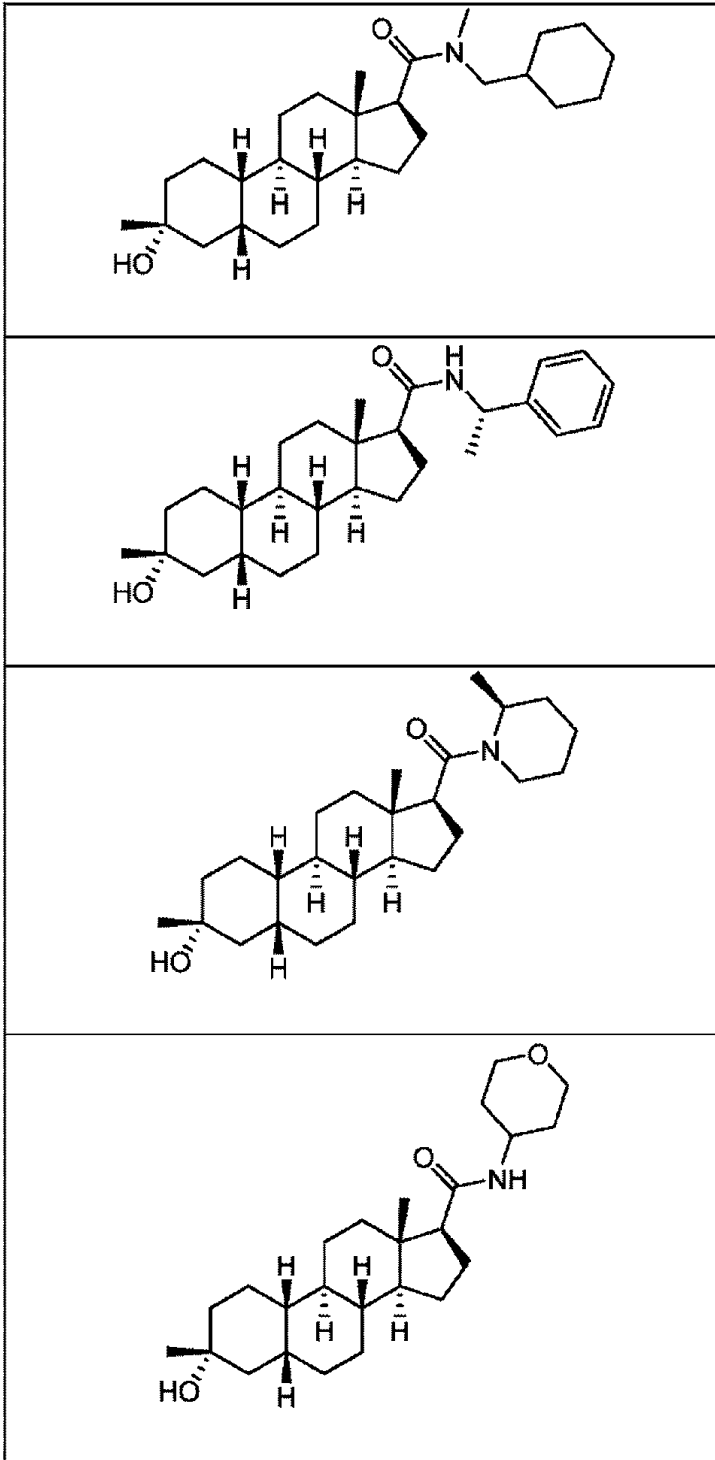
20

30

40

50

【化 2 5 4】



10

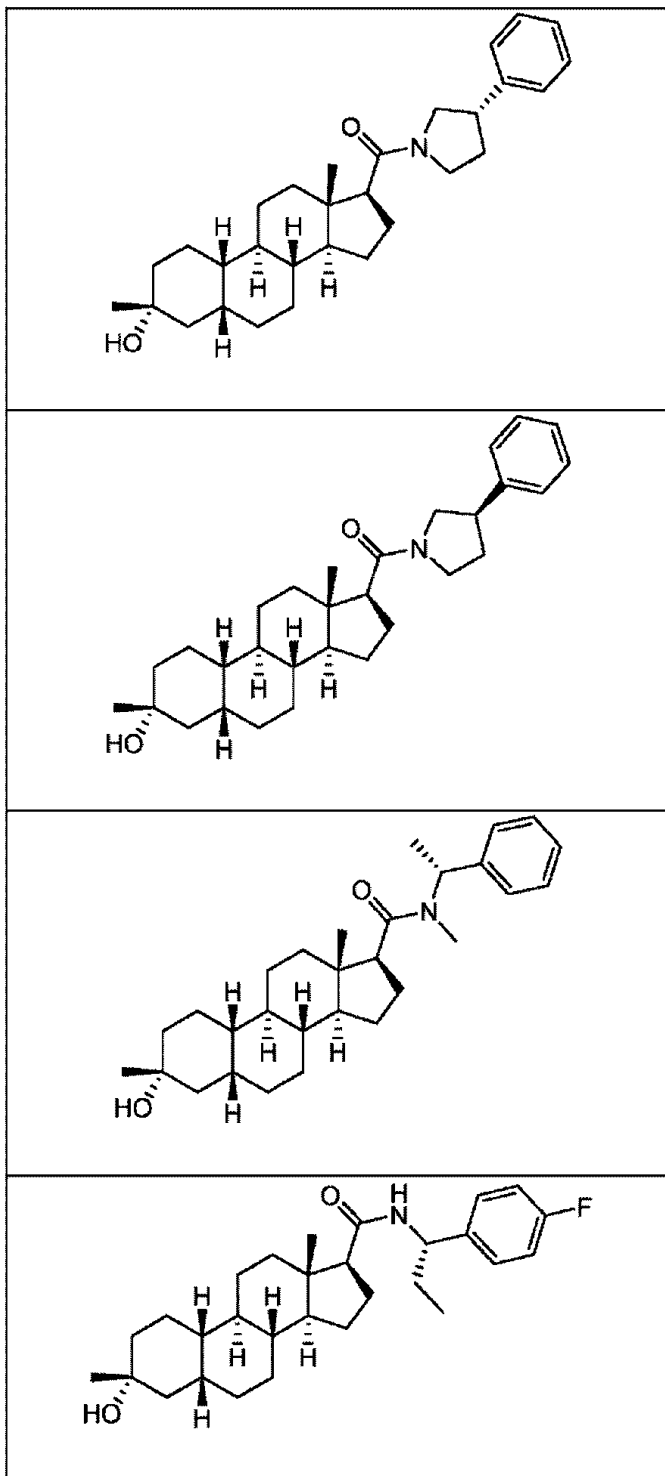
20

30

40

50

【化 2 5 5】



10

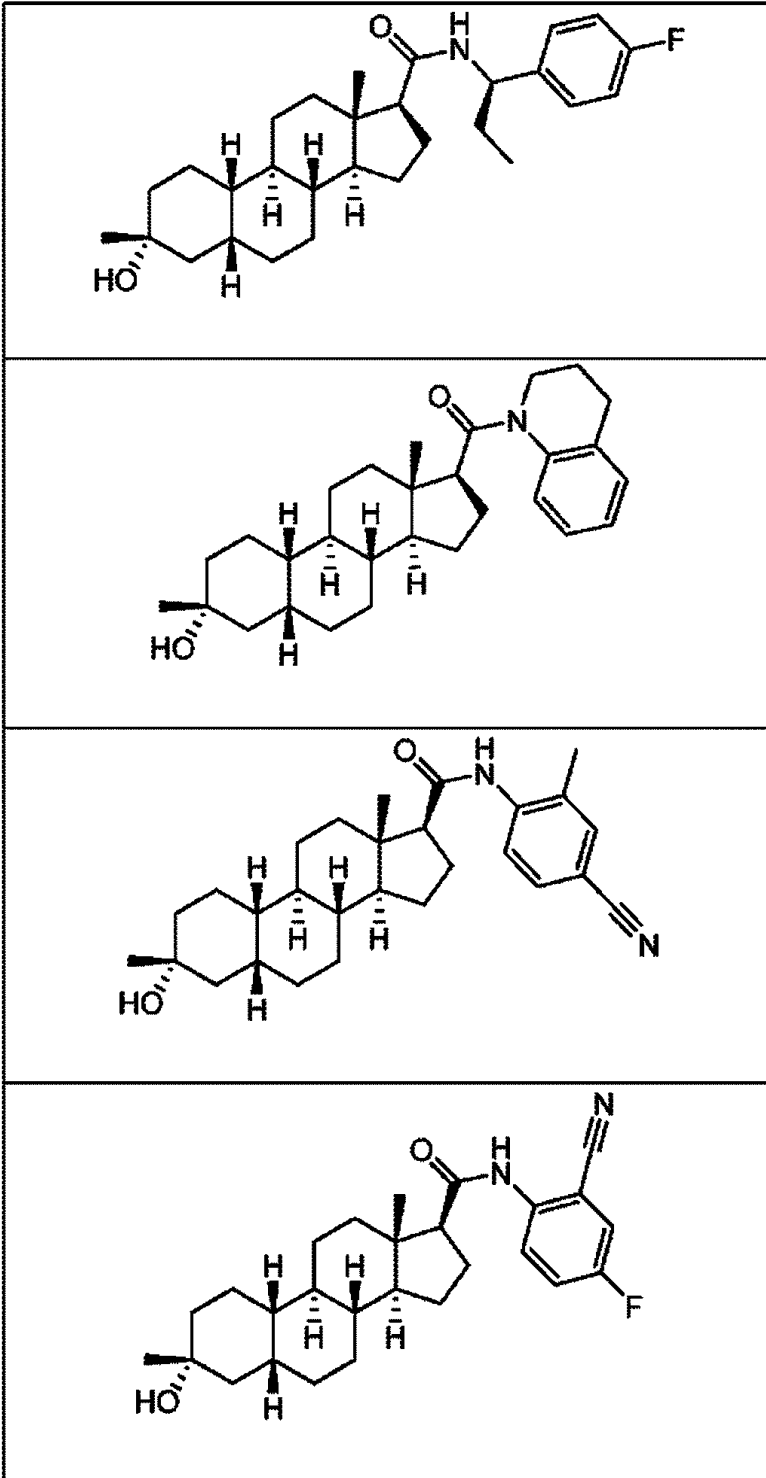
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

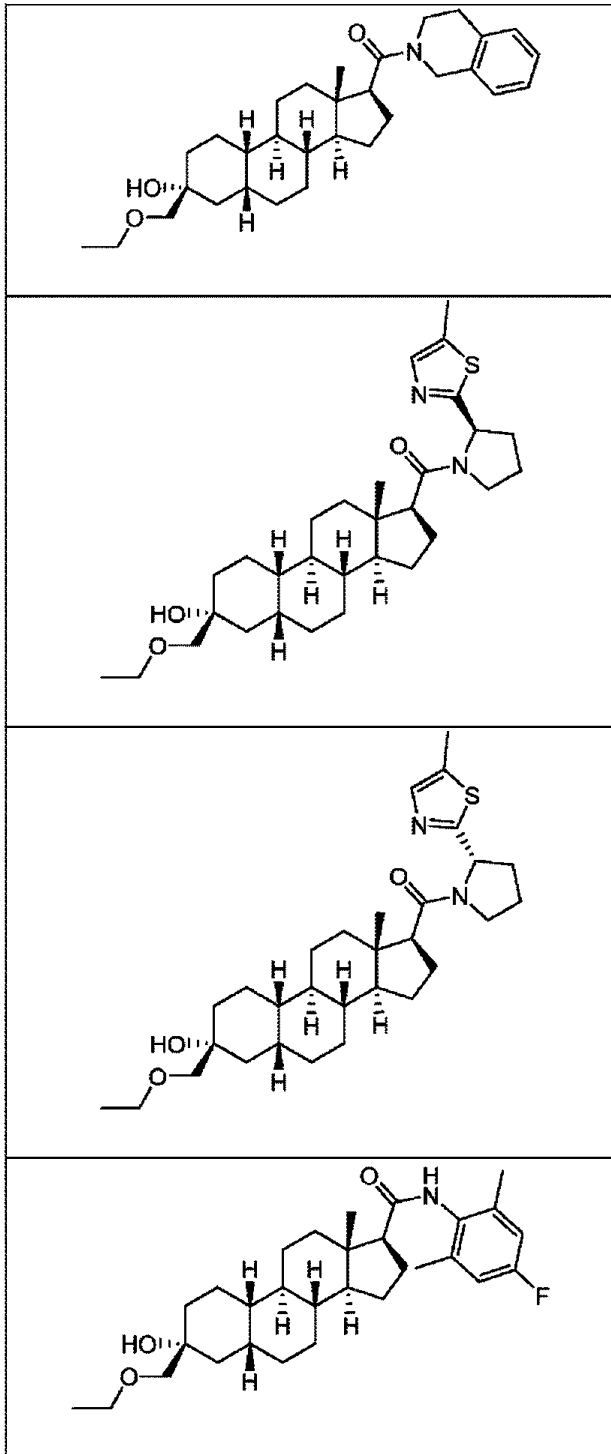
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

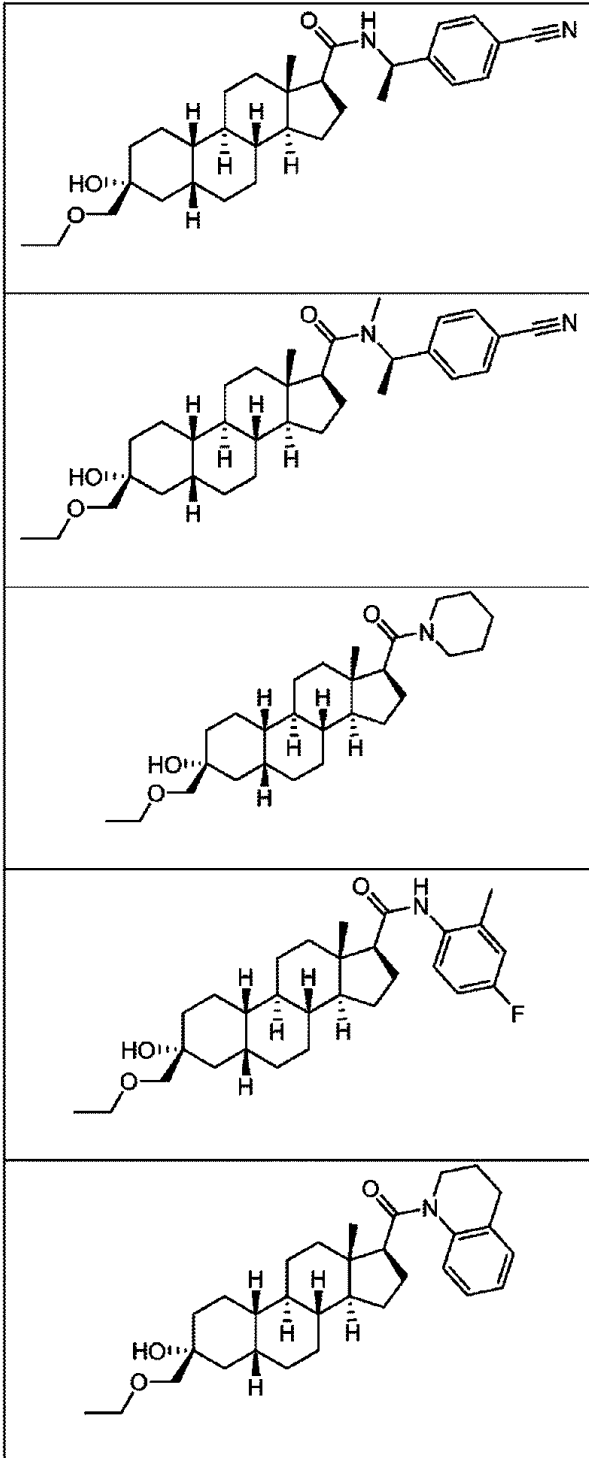
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

20

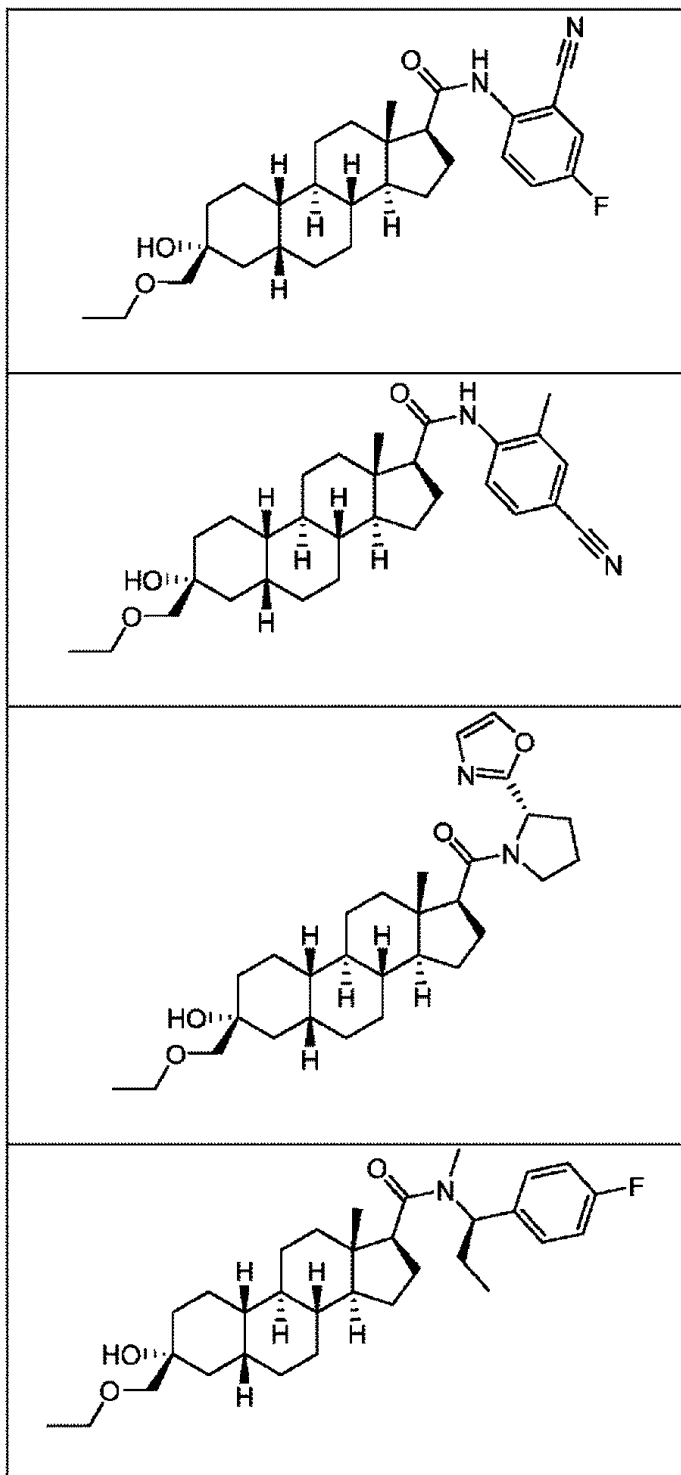
30

40

50



【化 2 6 0】



10

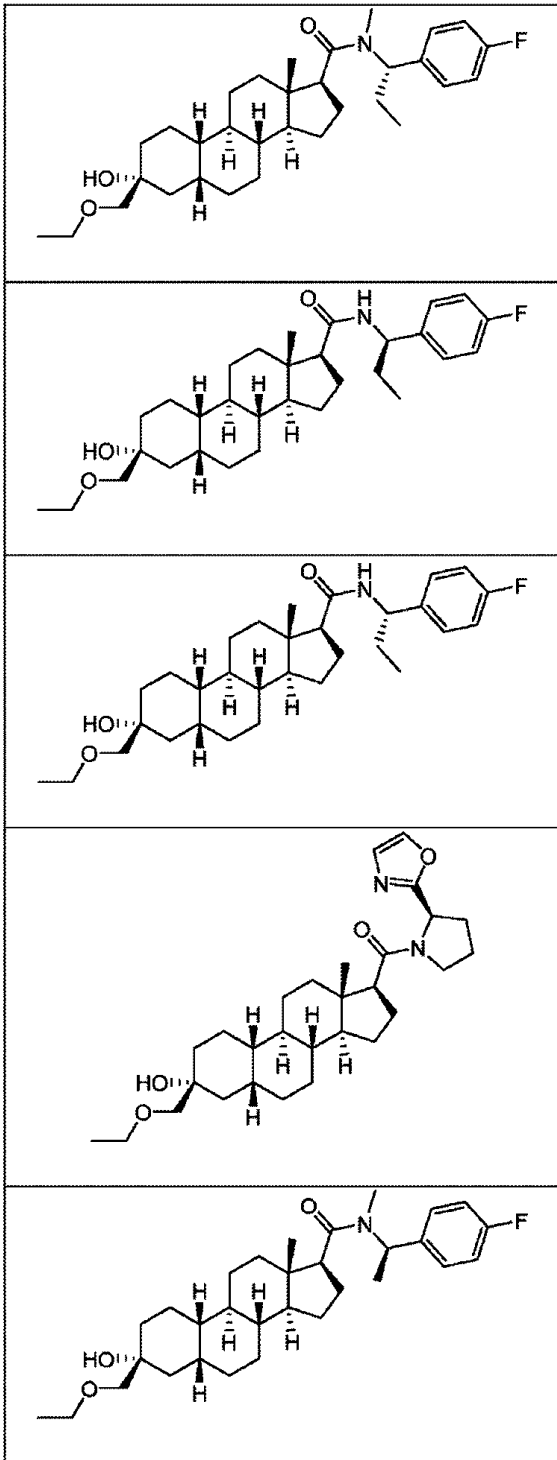
20

30

40

50

【化 2 6 1】



10

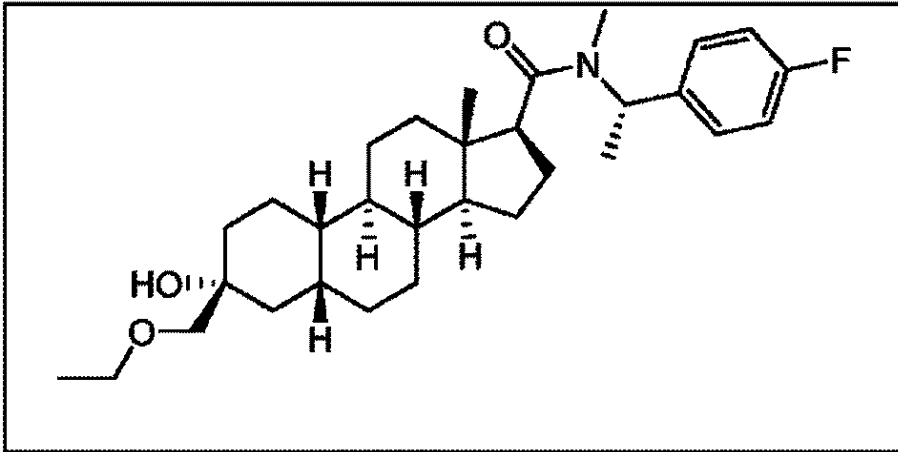
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

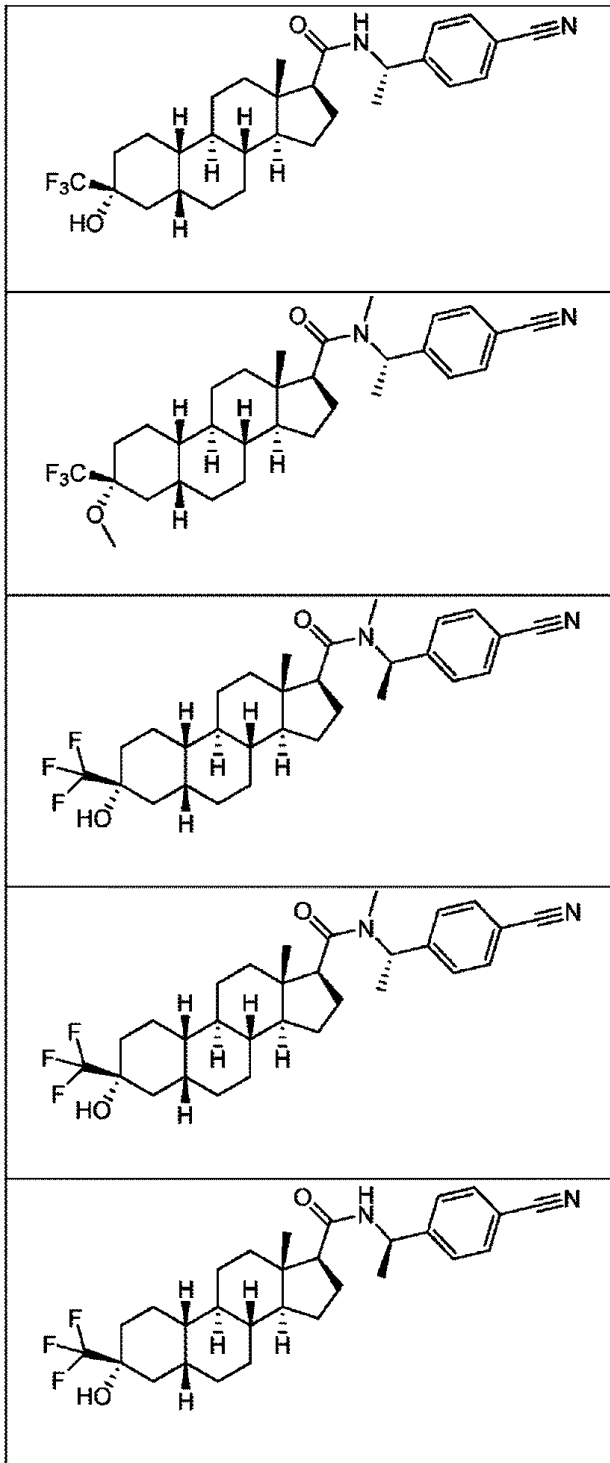
20

30

40

50

【化 2 6 3】



10

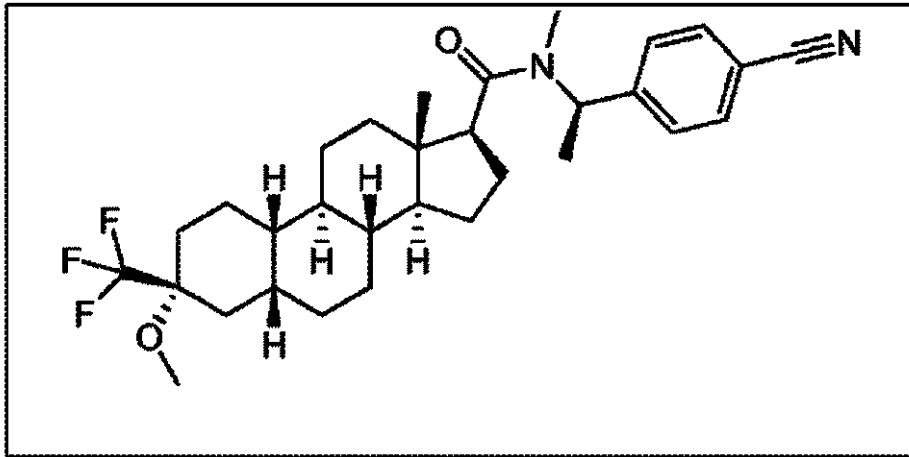
20

30

40

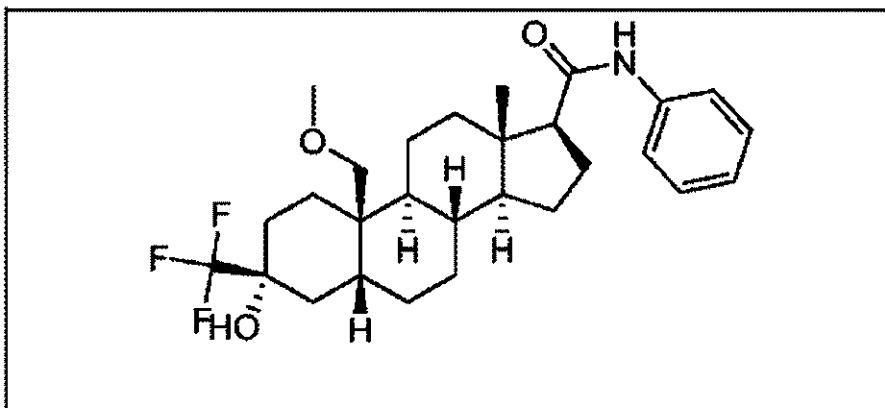
50

【化 2 6 4】

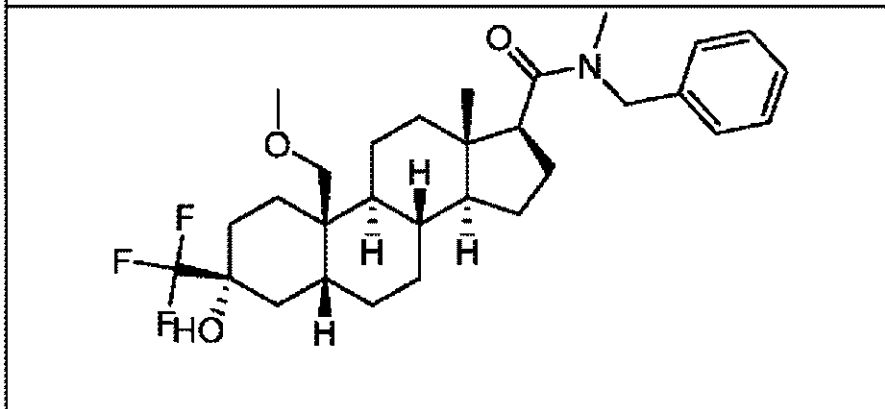


10

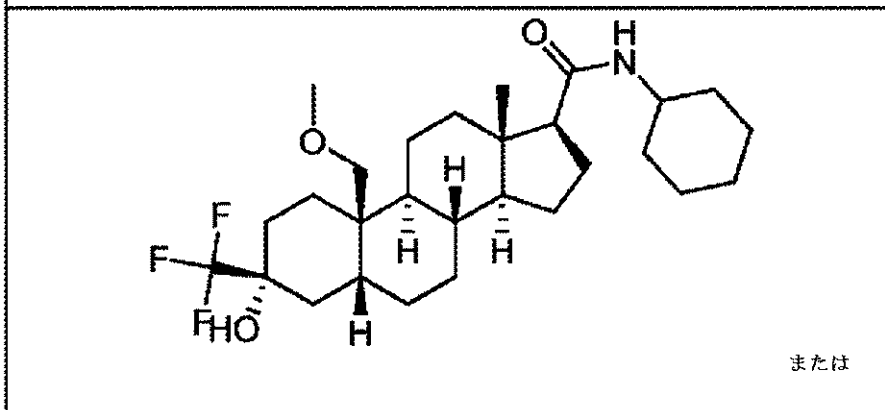
【化 2 6 5】



20



30

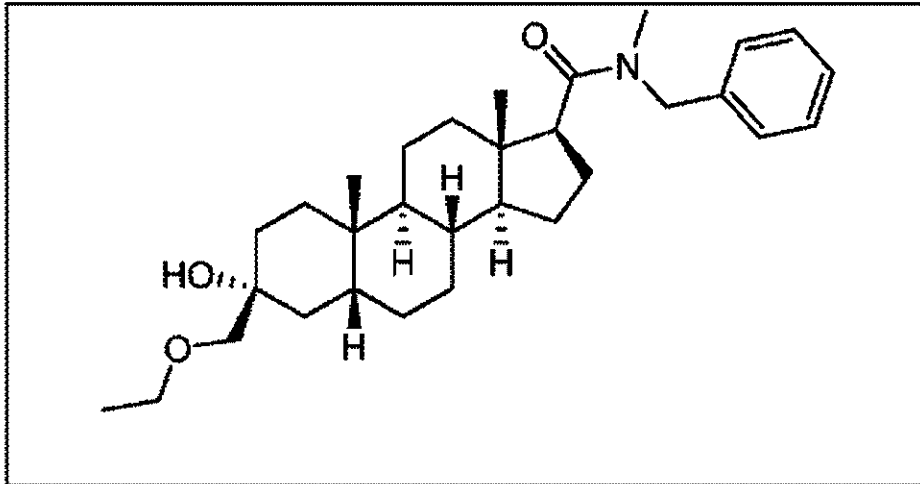


40

または

50

【化 2 6 6】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物または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む薬学的組成物。

20

【請求項 18】

被験体において鎮静および/または麻酔の誘導で用いる組成物であって、請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 1.7 に記載の薬学的組成物であって、それを必要とする被験体に投与されることを特徴とし、ここで、前記被験体は、投与 2 時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する、組成物。

【請求項 20】

別の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1.8 または 1.9 に記載の組成物。

30

【請求項 21】

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前記 GABA 機能に関連する障害の処置で用いる組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物の化合物または薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 22】

CNS 関連障害の処置を必要とする被験体において前記 CNS 関連障害の処置で用いる組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 23】

前記 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、あるいは耳鳴である、請求項 2.2 に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国出願第 62 / 360 , 813 号 (2016 年 7 月 11 日出願)、および米国出願第 62 / 360 , 847 号 (2016 年 7 月 11 日出願)、および米国出願第 62 /

50

424, 803号(2016年11月18日出願)に対する優先権を主張する。これらの米国出願は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

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 $-70\text{ mV}$ 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( $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、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( $-70\text{ mV}$ から $-50\text{ mV}$ への電位の変化)を引き起こす。この作用は、 $\text{Na}^+$ 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。

10

【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、脳の興奮性および覚醒レベルは低下する。

20

【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ビ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ビツレート結合部位に加えて、神経刺激性ステロイドとの相互作用のための少なくとも1つの別個の部位を含むと示唆されている。例えば、Lan, N. C.ら, Neurochem. Res. (1991) 16: 347-356を参照のこと。

30

【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、 $3\beta$ -ヒドロキシ- $5\alpha$ -還元型プレグナン- $20\alpha$ -オンおよび $3\beta$ - $21$ -ジヒドロキシ- $5\alpha$ -還元型プレグナン- $20\alpha$ -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))。

40

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】

50

【 0 0 0 6 】

【文献】 Lan, N. C. 5, Neurochem. Res. (1991) 16: 347 - 356

Majewska, M. D. 5, Science 232: 1004 - 1007 (1986)

Harrison, N. L. 5, J Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346 - 353 (1987)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

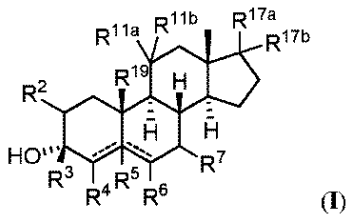
【 0 0 0 7 】

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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>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。

【 0 0 0 8 】

1つの局面において、式(I)：

【化1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(I)において、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>11a</sub>、およびR<sub>11b</sub>の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-ORA<sub>1</sub>、-SRA<sub>1</sub>、-N(RA<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)RA<sub>1</sub>、-S(=O)RA<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>RA<sub>2</sub>、または-S(=O)<sub>2</sub>ORA<sub>1</sub>であり、ここでRA<sub>1</sub>の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのRA<sub>1</sub>基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し；RA<sub>2</sub>は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいはR<sub>11a</sub>およびR<sub>11b</sub>は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-を形成し；R<sub>3</sub>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；R<sub>17a</sub>およびR<sub>17b</sub>の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-ORA<sub>1</sub>、-SRA<sub>1</sub>、-N(RA<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)RA<sub>1</sub>、-S(=O)RA<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>RA<sub>2</sub>、または-S(=O)<sub>2</sub>ORA<sub>1</sub>であり、ここで、R<sub>17a</sub>およびR<sub>17b</sub>のうちの少なくとも1つは、水素ではなく；R<sub>19</sub>は、水素またはアルキル(例えば、非置換アルキルまたは置換アルキル(例えば、-C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>ORA<sub>1</sub>であり、ここで、R<sup>C</sup>は、水素またはアルキルである))であり；R<sub>5</sub>は、存在しないか、または水素であり；

【化2】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の



## 【化3】

====

が二重結合である場合、他方の

## 【化4】

====

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在しない。

## 【0009】

いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

10

## 【0010】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0011】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、メチルおよびエチル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。

20

## 【0012】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素である。

## 【0013】

いくつかの実施形態において、

30

## 【化5】

====

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、

## 【化6】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化7】

====

40

が二重結合である場合、他方の

## 【化8】

====

は、単結合である。

## 【0014】

いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、また

50

は - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 6 は、水素である。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、R 7 は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 である。いくつかの実施形態において、R 7 は、水素、ハロゲン、アルキル、または - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 7 は、水素である。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、R 1 1 a は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2 であるか、または R 1 1 a および R 1 1 b は、これらが結合している炭素原子と共に - C ( = O ) - を形成する。いくつかの実施形態において、R 1 1 a は、水素、ハロゲン、アルキル、または - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 1 1 a および R 1 1 b は、これらが結合している炭素原子と共に - C ( = O ) - を形成する。いくつかの実施形態において、R 1 1 a および R 1 1 b は、水素である。

10

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 である。いくつかの実施形態において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、または - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b は、水素である。

20

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、R 1 7 a および R 1 7 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1 - S ( = O ) R A 2、- S O 2 R A 2、または - S ( = O ) 2 O R A 1 であり、ここで、R 1 7 a および R 1 7 b のうちの少なくとも1つは、水素ではない。いくつかの実施形態において、R 1 7 a および R 1 7 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、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、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1 - S ( = O ) R A 2、- S O 2 R A 2、または - S ( = O ) 2 O R A 1 であり、ここで、R 1 7 a および R 1 7 b のうちの少なくとも1つは、水素ではない。

30

【 0 0 1 9 】

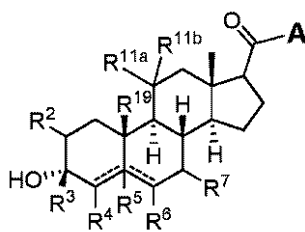
いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- S ( = O ) R A 2、または - S O 2 R A 2 である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ハロゲン、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- S ( = O ) R A 2、または - S O 2 R A 2 である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 である。

40

【 0 0 2 0 】

1つの局面において、式 ( I I ) :

【 化 9 】



(II)

50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(II)において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、 $-N(RA^1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA^1$ 、 $-NHC(=O)ORA^1$ 、 $-S(=O)RA^2$ 、 $-SO_2RA^2$ 、または $-S(=O)_2ORA^1$ であり、ここで $RA^1$ の各々の实例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $RA^1$ 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し； $RA^2$ は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-C(=O)-$ 基を形成し； $R^3$ は、水素、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり； $A$ は、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、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ であり； $R^{19}$ は、水素またはアルキル(例えば、非置換アルキル(例えば、 $-CH_3$ )または置換アルキル(例えば、 $-C(R^C)_2ORA^1$ ))であり、ここで、 $R^C$ は、水素またはアルキルである)であり； $R^5$ は、存在しないか、または水素であり；

10

【化10】

----

20

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化11】

----

が二重結合である場合、他方の

【化12】

----

30

は、単結合であり、 $R^5$ は存在しない。

【0021】

いくつかの実施形態において、 $A$ は、水素、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、または $-ORA^1$ である。

【0022】

いくつかの実施形態において、 $R^{19}$ は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R^{19}$ は、アルキル(例えば、置換または非置換のアルキル)である。いくつかの実施形態において、 $R^{19}$ は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{19}$ は、 $-C(R^C)_2ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{19}$ は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、または $-CH_2OCH(CH_3)_2$ である。

40

【0023】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素である。

【0024】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アルキル(例えば、置換または非置換のアルキル)である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、メチルおよびエチル(例えば、置換もしくは非置換のメチル、置換もしくは非置換のエチル)である。

50

## 【0025】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素である。

## 【0026】

いくつかの実施形態において、

## 【化13】

----

10

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、

## 【化14】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化15】

----

が二重結合である場合、他方の

## 【化16】

----

20

は、単結合である。

## 【0027】

いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素である。

## 【0028】

いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素である。

30

## 【0029】

いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>であるか、またはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共に-C(=O)-を形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共に-C(=O)-を形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、水素である。

40

## 【0030】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は、水素である。

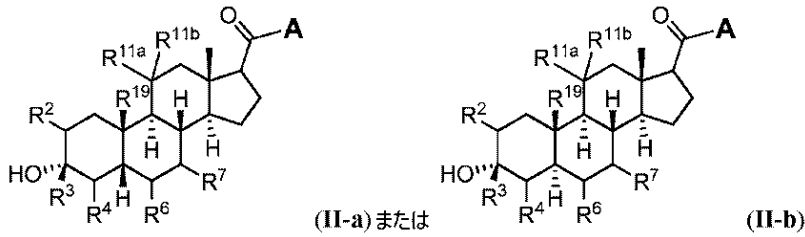
## 【0031】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は、式(II-a)または(II-b)

50

) :

【化17】



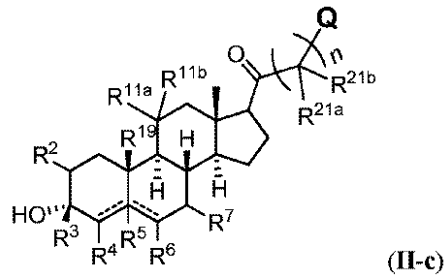
の化合物である。

10

【0032】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は、式(II-c) :

【化18】



20

の化合物であり、式(II-c)において、

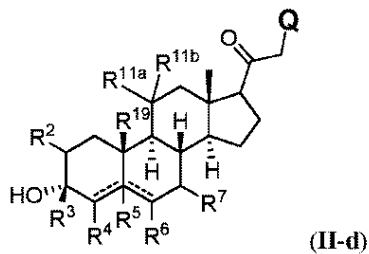
R21aおよびR21bの各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA1、-SRA1、-N(RA1)2、-NHC(=O)RA1、-NHC(=O)ORA1、-S(=O)RA2、-SO2RA2、または-S(=O)2ORA1であるか；あるいはR21aおよびR21bは、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-基を形成し；Qは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA1、-SRA1、または-N(RA1)2であり；nは、1、2、および3から選択される整数である。

30

【0033】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は、式(II-d) :

【化19】



40

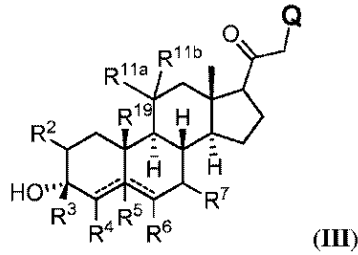
の化合物である。

【0034】

1つの局面において、式(III) :

50

## 【化 2 0】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( I I I ) において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および  $R^{11b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または  $-S(=O)_2OR^{A1}$  であり、ここで  $R^{A1}$  の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの  $R^{A1}$  基が結合して複素環もしくはヘテロアリール環を形成し； $R^{A2}$  は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または  $-C(=O)-$  基を形成し； $Q$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、または  $-N(R^{A1})_2$  であり； $R^{19}$  は、非置換アルキルであり； $R^5$  は、存在しないか、または水素であり；

## 【化 2 1】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化 2 2】

====

が二重結合である場合、他方の

## 【化 2 3】

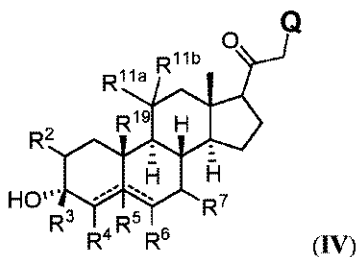
====

は、単結合であり、 $R^5$  は存在しない。

## 【0 0 3 5】

1 つの局面において、式 ( I V ) :

## 【化 2 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( I V ) において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および  $R^{11b}$  の各々は独立して、水素、ハロゲ

ン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-NHC(=O)ORA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで $RA1$ の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $RA1$ 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し； $RA2$ は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは $R11a$ および $R11b$ は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-C(=O)-$ 基を形成し； $R3$ は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり； $Q$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C$ 原子を介して連結したヘテロシクリル、アリール、 $C$ 原子を介して連結したヘテロアリール、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-NHC(=O)ORA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり； $R19$ は、 $-C(RC)_2ORA1$ であり、ここで $RC$ は、水素またはアルキルであり； $R5$ は、存在しないか、または水素であり；

【化25】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化26】

====

が二重結合である場合、他方の

【化27】

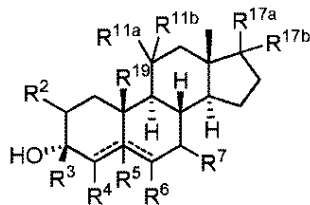
====

は、単結合であり、 $R5$ は存在しない。

【0036】

1つの局面において、式(I)：

【化28】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(I)において、 $R2$ 、 $R4$ 、 $R6$ 、 $R7$ 、 $R11a$ 、および $R11b$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで $RA1$ の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $RA1$ 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し； $RA2$ は、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

10

20

30

40

50

、アリアル、またはヘテロアリアルであるか；あるいはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-を形成し；R<sup>3</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり；R<sup>17a</sup>およびR<sup>17b</sup>の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、アリアル、ヘテロアリアル、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)RA<sup>1</sup>、-S(=O)RA<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>RA<sup>2</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>ORA<sup>1</sup>であり、ここで、R<sup>17a</sup>およびR<sup>17b</sup>のうちの少なくとも1つは、水素ではなく；R<sup>19</sup>は、水素またはアルキル（例えば、非置換アルキルまたは置換アルキル（例えば、-C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>ORA<sup>1</sup>であり、ここで、R<sup>C</sup>は、水素またはアルキルである））であり；R<sup>5</sup>は、存在しないか、または水素であり；

10

【化29】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化30】

----

が二重結合である場合、他方の

【化31】

----

20

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在しない。

【0037】

いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0038】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素である。

30

【0039】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、メチルおよびエチル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。

【0040】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素である。

40

【0041】

いくつかの実施形態において、

【化32】

----

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、

50



## 【化33】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化34】

====

が二重結合である場合、他方の

## 【化35】

====

は、単結合である。

## 【0042】

いくつかの実施形態において、 $R^6$ は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または $-N(RA1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^6$ は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^6$ は、水素である。

## 【0043】

いくつかの実施形態において、 $R^7$ は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または $-N(RA1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は、水素である。

## 【0044】

いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ であるが、または $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、水素である。

## 【0045】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または $-N(RA1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ は、水素である。

## 【0046】

いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ のうちの少なくとも1つは、水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、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、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ のうちの少なくとも1つは、水素ではない。

## 【0047】

いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC($

10

20

30

40

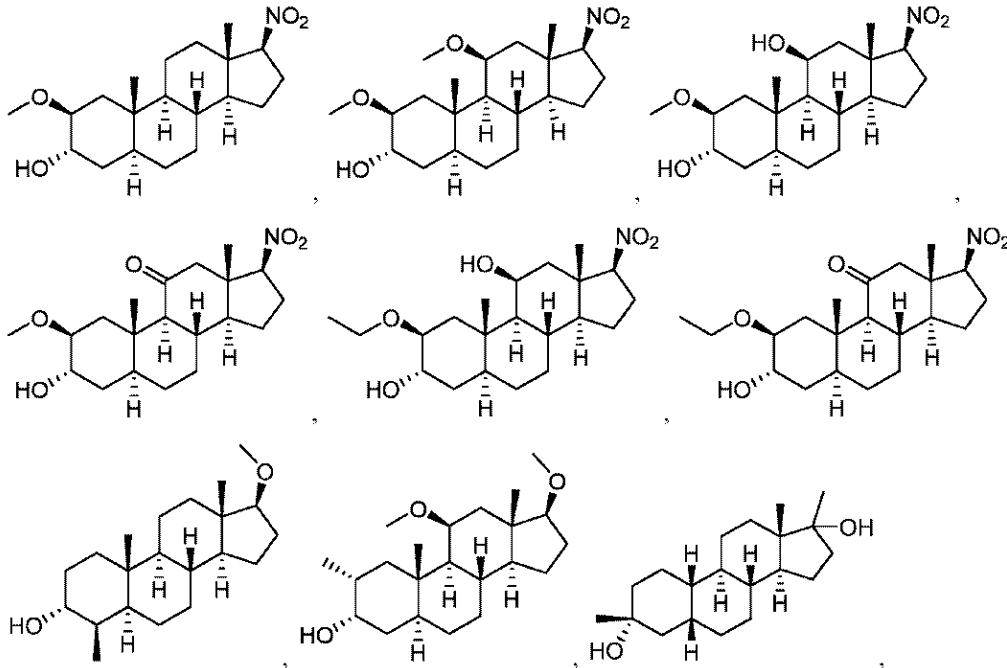
50

= O) R A 1、- S (= O) R A 2、または - S O<sub>2</sub> R A 2 である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ハロゲン、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- O R A 1、- S R A 1、- N (R A 1)<sub>2</sub>、- N H C (= O) R A 1、- S (= O) R A 2、または - S O<sub>2</sub> R A 2 である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、- O R A 1、- S R A 1、または - N (R A 1)<sub>2</sub> である。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態において、化合物は、

【 化 3 6 】



10

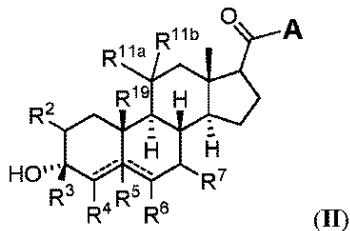
20

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 4 9 】

1つの局面において、式 ( I I ) :

【 化 3 7 】



(II)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( I I ) において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N (R A 1)<sub>2</sub>、- N H C (= O) R A 1、- N H C (= O) O R A 1、- S (= O) R A 2、- S O<sub>2</sub> R A 2、または - S (= O)<sub>2</sub> O R A 1 であり、ここで R A 1 の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの R A 1 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し；R A 2 は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは R

40

50

1 1 a および R 1 1 b は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または - C ( = O ) - 基を形成し； R 3 は、水素、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり； A は、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、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 であり； R 1 9 は、水素またはアルキル（例えば、非置換アルキル（例えば、- C H 3 ）または置換アルキル（例えば、- C ( R C ) 2 O R A 1 であり、ここで、R C は、水素またはアルキルである））であり； R 5 は、存在しないか、または水素であり；

【 0 0 5 0 】

【 化 3 8 】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【 化 3 9 】

----

が二重結合である場合、他方の

【 化 4 0 】

----

は、単結合であり、R 5 は存在しない。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、A は、水素、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、または - O R A 1 である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、R 1 9 は、水素である。いくつかの実施形態において、R 1 9 は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。いくつかの実施形態において、R 1 9 は、- C H 3 または - C H 2 C H 3 である。いくつかの実施形態において、R 1 9 は、- C ( R C ) 2 O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 1 9 は、- C H 2 O H、- C H 2 O C H 3、- C H 2 O C H 2 C H 3、または - C H 2 O C H ( C H 3 ) 2 である。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、R 2 は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 である。いくつかの実施形態において、R 2 は、水素、ハロゲン、アルキル、または - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 2 は、水素である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、R 3 は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。いくつかの実施形態において、R 3 は、メチルおよびエチル（例えば、置換もしくは非置換のメチル、置換もしくは非置換のエチル）である。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、R 4 は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 である。いくつかの実施形態において、R 4 は、水素、ハロゲン、アルキル、または - O R A 1 である。いくつかの実施形態において、R 4 は、水素である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、

【 化 4 1 】

----

10

20

30

40

50

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、  
【化42】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の  
【化43】

----

が二重結合である場合、他方の  
【化44】

----

は、単結合である。

【0057】

いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素である。

【0058】

いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素である。

【0059】

いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>であるか、またはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共に-C(=O)-を形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共に-C(=O)-を形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、水素である。

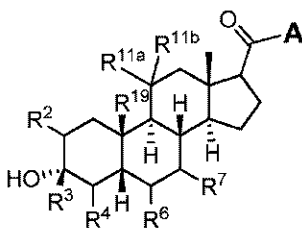
【0060】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は、水素である。

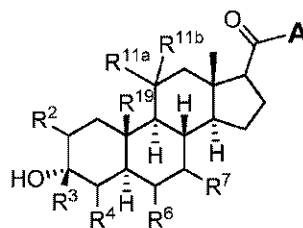
【0061】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は、式(II-a)または(II-b)  
):

【化45】



(II-a)または



(II-b)

10

20

30

40

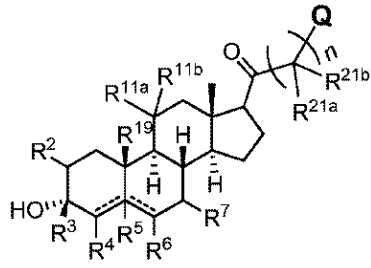
50

の化合物である。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I - c ) :

【 化 4 6 】



10

の化合物であり、式 ( I I - c ) において、

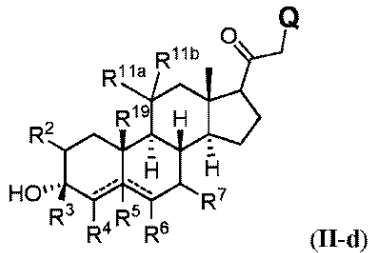
R 2 1 a および R 2 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- N H C ( = O ) O R A 1、- S ( = O ) R A 2、- S O 2 R A 2、または - S ( = O ) 2 O R A 1 であるか；あるいは R 2 1 a および R 2 1 b は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または - C ( = O ) - 基を形成し；Q は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 であり；n は、1、2、および 3 から選択される整数である。

20

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I - d ) :

【 化 4 7 】



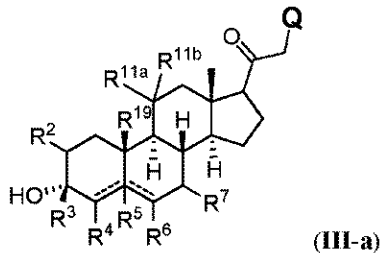
30

の化合物である。

【 0 0 6 4 】

1 つの局面において、式 ( I I I - a ) :

【 化 4 8 】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( I I I - a ) において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- N H C ( = O ) O R A 1、- S ( = O ) R A 2、- S O 2 R

50

A 2、または  $-S(=O)_2ORA1$  であり、ここで RA 1 の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの RA 1 基が結合して複素環もしくはヘテロアリール環を形成し；RA 2 は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは R 1 1 a および R 1 1 b は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または  $-C(=O)-$  基を形成し；Q は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または  $-N(RA1)_2$  であり；R 1 9 は、非置換アルキルであり；R 5 は、存在しないか、または水素であり；

10

【化 4 9】

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 5 0】

が二重結合である場合、他方の

【化 5 1】

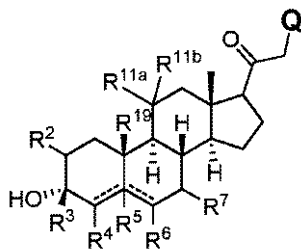
20

は、単結合であり、R 5 は存在しない。

【0 0 6 5】

1 つの局面において、式 (III - b) :

【化 5 2】



(III-b)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (III - b) において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-NHC(=O)ORA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または  $-S(=O)_2ORA1$  であり、ここで RA 1 の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または 2 つの RA 1 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し；RA 2 は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは R 1 1 a および R 1 1 b は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または  $-C(=O)-$  基を形成し；R 3 は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；Q は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C 原子を介して連結したヘテロシクリル、アリール、C 原子を介して連結したヘテロアリール、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-SRA1$ 、 $-N($

40

50

$R^{A1} )_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、または $-S(=O)_2OR^{A1}$ であり； $R^{19}$ は、 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ であり、ここで $R^C$ は、水素またはアルキルであり； $R^5$ は、存在しないか、または水素であり；

【化53】

==

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化54】

==

10

が二重結合である場合、他方の

【化55】

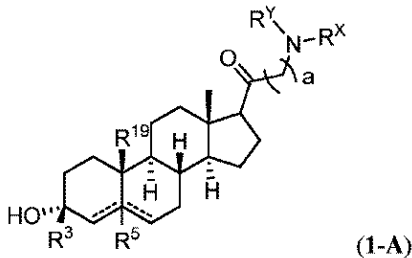
==

は、単結合であり、 $R^5$ は存在しない。

【0066】

1つの局面において、式(1-A)：

【化56】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(1-A)において、 $R^3$ は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり； $R^X$ および $R^Y$ の各々は、独立して、水素、アリール、またはアルキルであるか、または

30

$R^X$ および $R^Y$ が共に結合して3~10員複素環を形成し； $R^{19}$ は、水素またはアルキル(例えば、非置換アルキルまたは置換アルキル(例えば、 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ であり、ここで、 $R^C$ は、水素またはアルキルである))であり； $R^5$ は、存在しないか、または水素であり；

【化57】

==

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化58】

==

40

が二重結合である場合、他方の

【化59】

==

は、単結合であり、 $R^5$ は存在せず； $a$ は、0または1であり；但し、 $a$ が0である場合のみ、 $R^X$ および $R^Y$ が共に結合して3~8員複素環を形成することを条件とする。

【0067】

いくつかの実施形態において、 $R^X$ および $R^Y$ の両方が水素というわけではない。いくつ

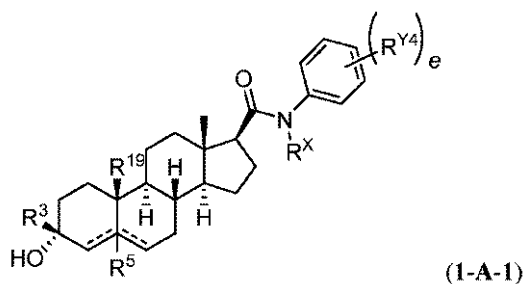
50

かの実施形態において、 $R^3$  は、アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^{19}$  は、水素である。

【0068】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-1)

【化60】



10

の化合物であり、式(1-A-1)において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、アルキル、シアノ、またはハロであり； $e$  は、0、1、2、3、4、または5である。

【0069】

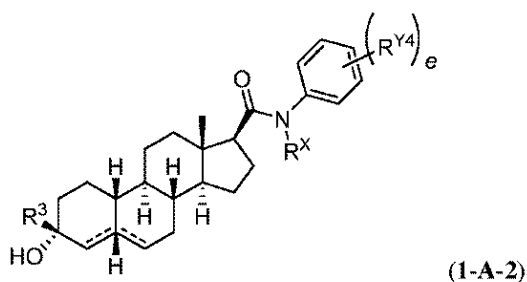
いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $e$  は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^X$  は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、2である。いくつかの実施形態において、 $e$  は、1である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  は、 $-F$ であり、 $e$  は、1である。

20

【0070】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-2)

【化61】



30

の化合物である。

いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $e$  は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^X$  は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、2である。いくつかの実施形態において、 $e$  は、1である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$  は、 $-F$ である。

40

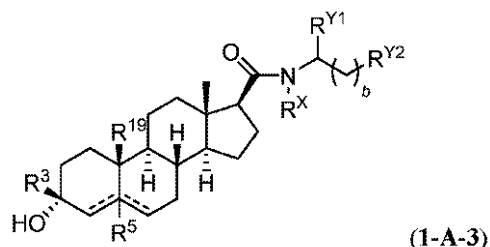
【0071】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-3)

50



## 【化 6 2】



の化合物であり、式(1-A-3)において、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ の各々は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocycl)、アリール、またはヘテロアリールであり； $b = 0, 1, 2, 3$ である。

10

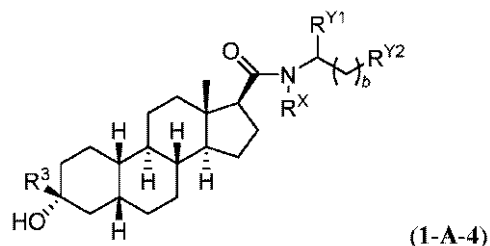
## 【0072】

いくつかの実施形態において、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ の両方が $-CH(CH_3)_2$ というわけではない。

## 【0073】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-4)

## 【化 6 3】



20

の化合物である。

いくつかの実施形態において、 $R^{Y1}$ は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、またはシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{Y2}$ は、ヘテロシクリル(heterocycl)、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $R^{Y2}$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、もしくはその組み合わせで置換されたアリール、または0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたヘテロアリールである。

30

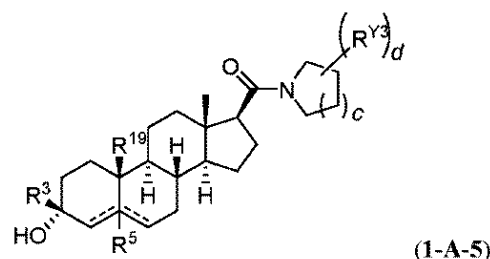
## 【0074】

いくつかの実施形態において、 $R^{Y2}$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールであるか、または $R^X$ は水素、 $-CH_3$ 、もしくは $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{Y2}$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールである。

## 【0075】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-5)

## 【化 6 4】



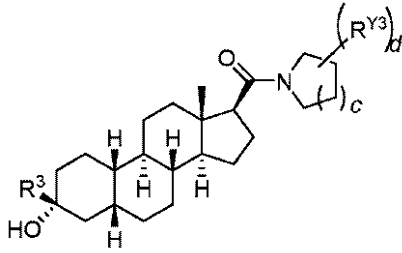
50

の化合物であり、式(1-A-5)において、 $R^Y3$ の各々の存在例は、アリールまたはヘテロアリールであるか、または2つの $R^Y3$ 基が共に結合して6~10員環を形成し； $c$ は、0、1、2、または3であり； $d$ は、0、1、2、または3である。

【0076】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-6)

【化65】



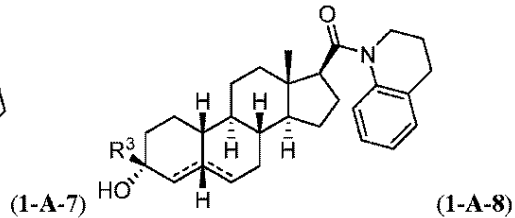
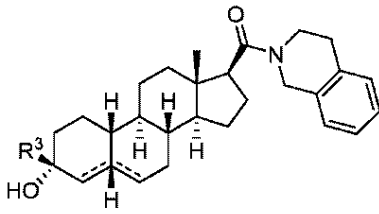
10

の化合物である。

【0077】

いくつかの実施形態において、 $d$ が2である場合、2つの $R^Y3$ 基が共に結合してアリールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-7)または式(1-A-8)

【化66】



20

の化合物である。

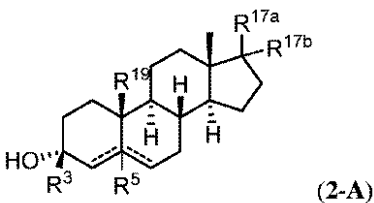
【0078】

いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールであるか、または $R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0079】

1つの局面において、式(2-A)

【化67】



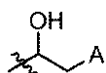
40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(2-A)において、 $R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ であり； $R^{19}$ は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2ORA^1$ であり、ここで $RA^1$ は、必要に応じて置換されたアルキルであり； $R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ であり； $R^{17a}$ は、 $-NRA^2RA^3$ 、 $-N(R^1)C(O)RA^2$ 、 $-N(R^1)SO_2RA^2$ 、 $-ORA^3$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで $RA^2$ および $RA^3$ の各々は、独立して、水素

50

、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または - O R A 4 であり、ここで R A 4 は、水素またはアルキルであるか；あるいは R 1 7 A は、

【化 6 8】



であり、ここで A は、オキサゾリルまたはチアゾリルであり； R 1 7 b は、水素、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

【化 6 9】

==

10

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 7 0】

==

が二重結合である場合、他方の

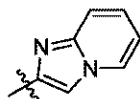
【化 7 1】

==

は、単結合であり、R 5 は存在せず；

但し、R 1 7 a がオキサゾリルもしくは

【化 7 2】



である場合、R 1 7 b は水素ではないこと、または R 1 7 a がヘテロシクリルである場合、R 1 9 は水素であること、または R 1 7 a が - O R A 4 である場合、R 1 9 は、水素であること、

を条件とする。

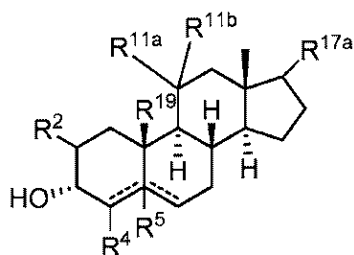
【0080】

いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、- N R A 2 R A 3、- N ( R 1 ) C ( O ) R A 2、- N ( R 1 ) S O 2 R A 2 である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、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である。いくつかの実施形態において、R 1 9 は、水素である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ヘテロアリールであり、R 1 9 は、水素である。いくつかの実施形態において、R 1 7 a は、ピリジルであり、R 1 9 は、水素である。

【0081】

1つの局面において、式 ( 3 - A )

【化 7 3】



(3-A)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( 3 - A ) におい

50

て、R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルであり；R<sup>17a</sup>は、ニトロまたはアルコキシ（例えば、-OCH<sub>3</sub>）であり；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>11a</sup>、またはR<sup>11b</sup>の各々は、独立して、水素、アルキル、またはアルコキシであるか、あるいはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成し；

【化74】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化75】

----

10

が二重結合である場合、他方の

【化76】

----

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在せず；R<sup>5</sup>は、原子価によって決定されるように、存在しないか、水素であり；但し、R<sup>2</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>が水素である場合、R<sup>4</sup>は、アルキルであること、あるいはR<sup>4</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は、アルキルであること、あるいはR<sup>4</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>は、水素であり、R<sup>11b</sup>は、-OHもしくはアルコキシであるか、またはR<sup>2</sup>は、-OHもしくはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成することを条件とする。

20

【0082】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>は、水素であり、R<sup>11b</sup>は、-OHまたはアルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、ニトロである。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、アルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、メトキシであり、R<sup>2</sup>は、メチルである。

30

【0083】

1つの局面において、表1中に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩も本明細書中に提供される。

【0084】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式(I)、式(II)、式(III)、または式(IV)、式(1-A)、式(2-A)、または式(3-A)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本明細書中に提供される。

【0085】

1つの局面において、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本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式(I)、式(II)、式(III)、もしくは式(IV)、式(1-A)、式(2-A)、または式(3-A)の化合物）、もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含む。

40

【0086】

1つの局面において、有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式(I)、式(II)、式(III)、もしくは式(IV)、式(1-A)、式(2-A)、もしくは式(3-A)の化合物）の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または化合物の薬学的組成物の投与を必要とする被験体に投与する方法が本明細書中に提供され、ここで、その被験体は、投与2時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する。いくつかの実施形態において、被験体は、投与1時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する。いくつかの実施形態に

50

において、被験体は、即時に鎮静および/または麻酔を経験する。いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内投与によって投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、慢性的に投与される。

【0087】

いくつかの実施形態において、被験体は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、被験体は、ヒトである。

【0088】

いくつかの実施形態において、化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される。

【0089】

1つの局面において、被験体において発作を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

10

【0090】

1つの局面において、被験体においててんかんまたはてんかん発作重積状態を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

【0091】

1つの局面において、被験体において神経内分泌障害または機能不全を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

20

【0092】

1つの局面において、被験体において神経変性疾患または障害を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

【0093】

1つの局面において、被験体において運動障害または振顫を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

30

【0094】

1つの局面において、被験体において気分障害または不安障害を処置する方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）を投与する工程を含む。

【0095】

1つの局面において、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GABA機能に関連する障害を処置するための方法が本明細書中に提供され、この方法は、この被験体に治療有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、もしくは式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、もしくは式（3-A）の化合物）の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

40

【0096】

1つの局面において、本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）の化合物）および滅菌希釈剤を含む固体組成物を含むキットが本明細書中に提供される。

【0097】

50

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、有効量の本明細書中に記載の化合物（例えば、式（I）、式（II）、式（III）、または式（IV）、式（1-A）、式（2-A）、または式（3-A）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、慢性的に投与される。特定の実施形態において、この化合物は、例えば、連続的な静脈内注入によって連続投与される。

10

【0098】

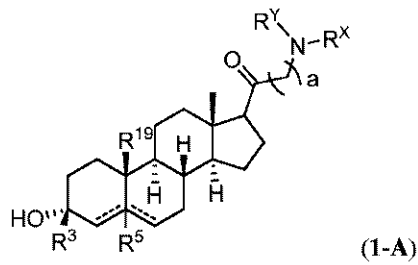
いくつかの実施形態において、被験体は、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式（1-A）：

【化238】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（1-A）において、

R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>の各々は、独立して、水素、アリール、またはアルキルであるか、またはR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が共に結合して3～10員複素環を形成し；

30

R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>5</sup>は、存在しないか、または水素であり；

【化239】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化240】

----

が二重結合である場合、他方の

【化241】

----

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在せず；

aは、0または1であり；

但し、aが0である場合のみ、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が共に結合して3～8員複素環を形成することを条件とする、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

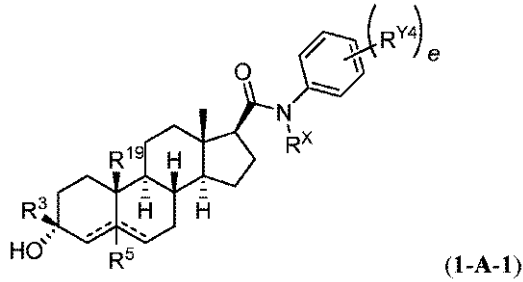
40

（項目2）

前記化合物は、式（1-A-1）

50

## 【化 2 4 2】



10

の化合物である項目 1 に記載の化合物であって、式 ( 1 - A - 1 ) において、 $R^Y4$  の各々の実例は独立して、アルキル、シアノ、またはハロであり；

$e$  は、0、1、2、3、4、または 5 である、化合物。

( 項目 3 )

$R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

$e$  は、3 である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 5 )

$R^X$  は、水素である、項目 2 に記載の化合物。

20

( 項目 6 )

$R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、3 である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 7 )

$R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  であり、 $R^X$  は、水素であり、 $e$  は、2 である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 8 )

$e$  は、1 である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 9 )

$R^Y4$  は、 $-F$  である、項目 2 に記載の化合物。

30

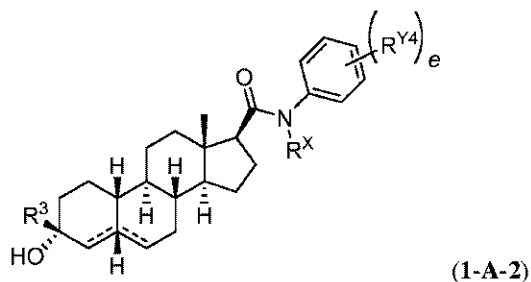
( 項目 10 )

$R^Y4$  は、 $-F$  であり、 $e$  は、1 である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 11 )

前記化合物は、式 ( 1 - A - 2 )

## 【化 2 4 3】



40

の化合物である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 12 )

$R^Y4$  の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または  $-F$  である、項目 11 に記載の化合物。

( 項目 13 )

$e$  は、3 である、項目 11 に記載の化合物。

50

(項目14)

$R^X$ は、水素である、項目11に記載の化合物。

(項目15)

$R^Y 4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、3である、項目11に記載の化合物。

(項目16)

$R^Y 4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、2である、項目11に記載の化合物。

(項目17)

$e$ は、1である、項目11に記載の化合物。

10

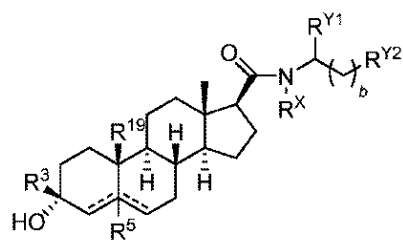
(項目18)

$R^Y 4$ は、 $-F$ である、項目11に記載の化合物。

(項目19)

前記化合物は、式(1-A-3)

【化244】



20

の化合物である項目11に記載の化合物であって、式(1-A-3)において、

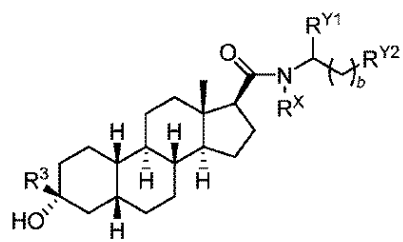
$R^Y 1$ および $R^Y 2$ の各々は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

$b = 0, 1, 2, 3$ である、化合物。

(項目20)

前記化合物は、式(1-A-4)

【化245】



30

の化合物である、項目1に記載の化合物。

(項目21)

$R^Y 1$ は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、またはシクロアルキルである、項目20に記載の化合物。

40

(項目22)

$R^3$ は、 $Me$ 、 $CF_3$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ である、項目20に記載の化合物。

(項目23)

$R^Y 2$ は、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、項目20に記載の化合物。

(項目24)

$R^Y 2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、もしくはその組み合わせで置

50



換されたアリール、または0～5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたヘテロアリールである、項目20に記載の化合物。

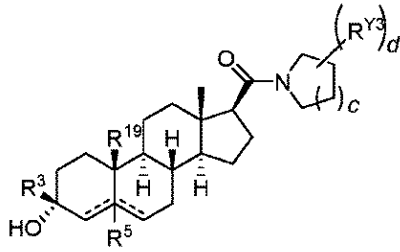
(項目25)

$R^X$ は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である、項目20に記載の化合物。

(項目26)

前記化合物は、式(1-A-5)

【化246】



(1-A-5)

10

の化合物である項目1に記載の化合物であって、

式(1-A-5)において、 $R^Y3$ の各々の存在例は、アリールまたはヘテロアリール(heteroaryl)であり、2つの $R^Y3$ 基が共に結合して6～10員環を形成し；

$c$ は、0、1、2、または3であり；

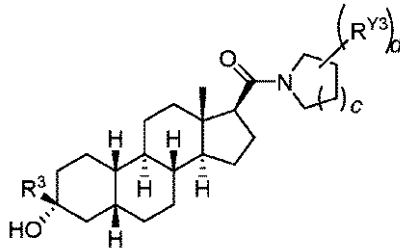
$d$ は、0、1、2、または3である、化合物。

20

(項目27)

前記化合物は、式(1-A-6)

【化247】



(1-A-6)

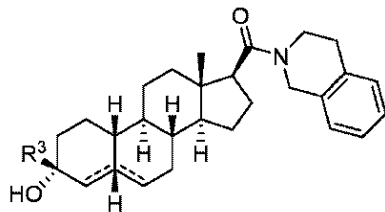
30

の化合物である、項目26に記載の化合物。

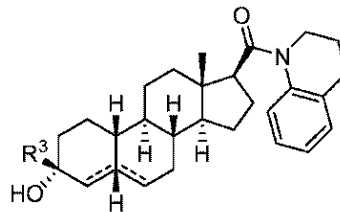
(項目28)

前記化合物は、式(1-A-7)または式(1-A-8)

【化248】



(1-A-7)



(1-A-8)

40

の化合物である、項目26に記載の化合物。

(項目29)

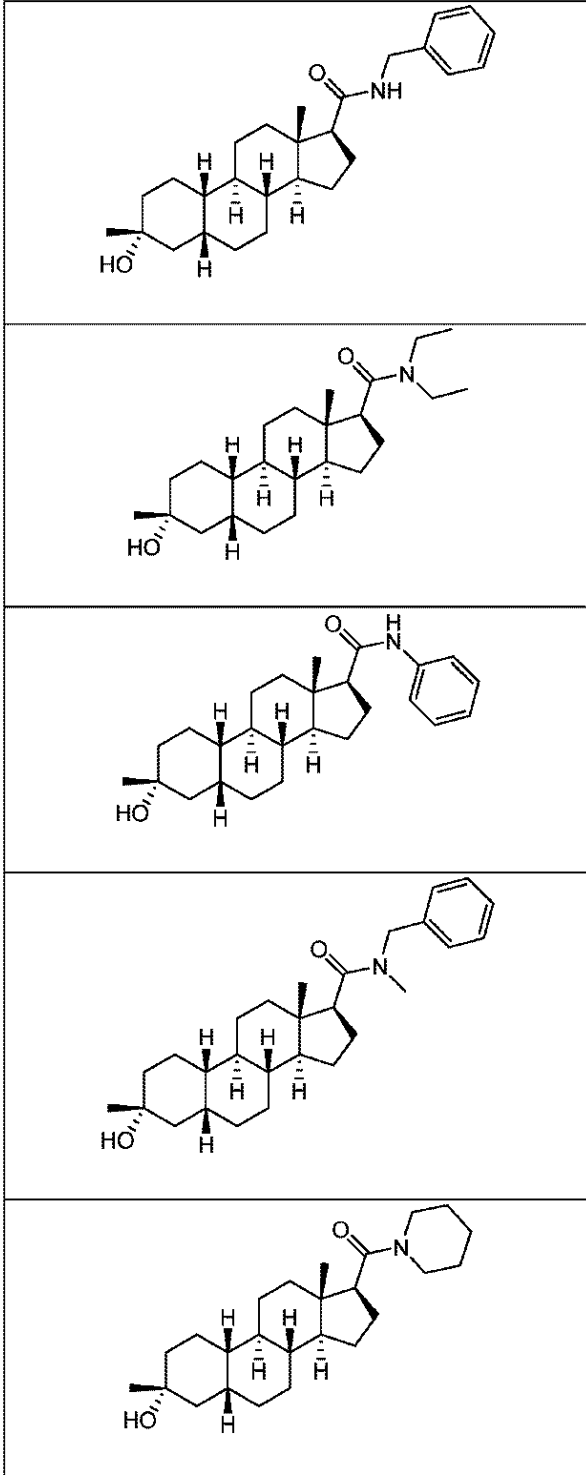
$R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である、項目28に記載の化合物。

(項目30)

式：

50

【化 2 4 9】



10

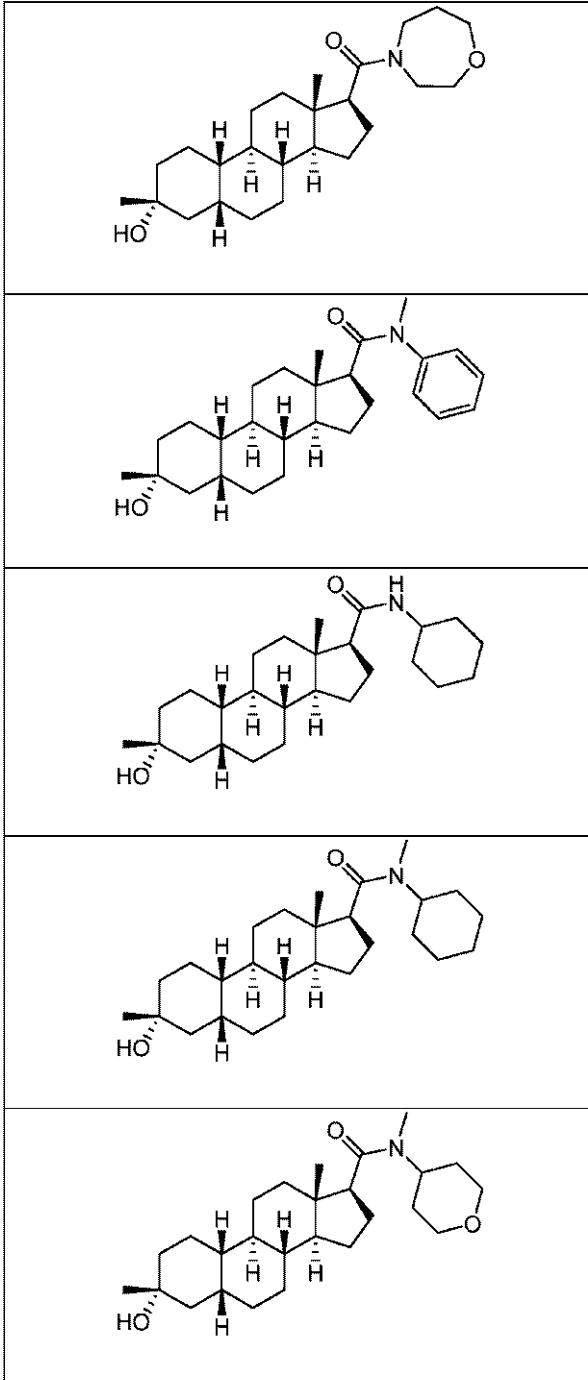
20

30

40

50

【化 2 5 0】



10

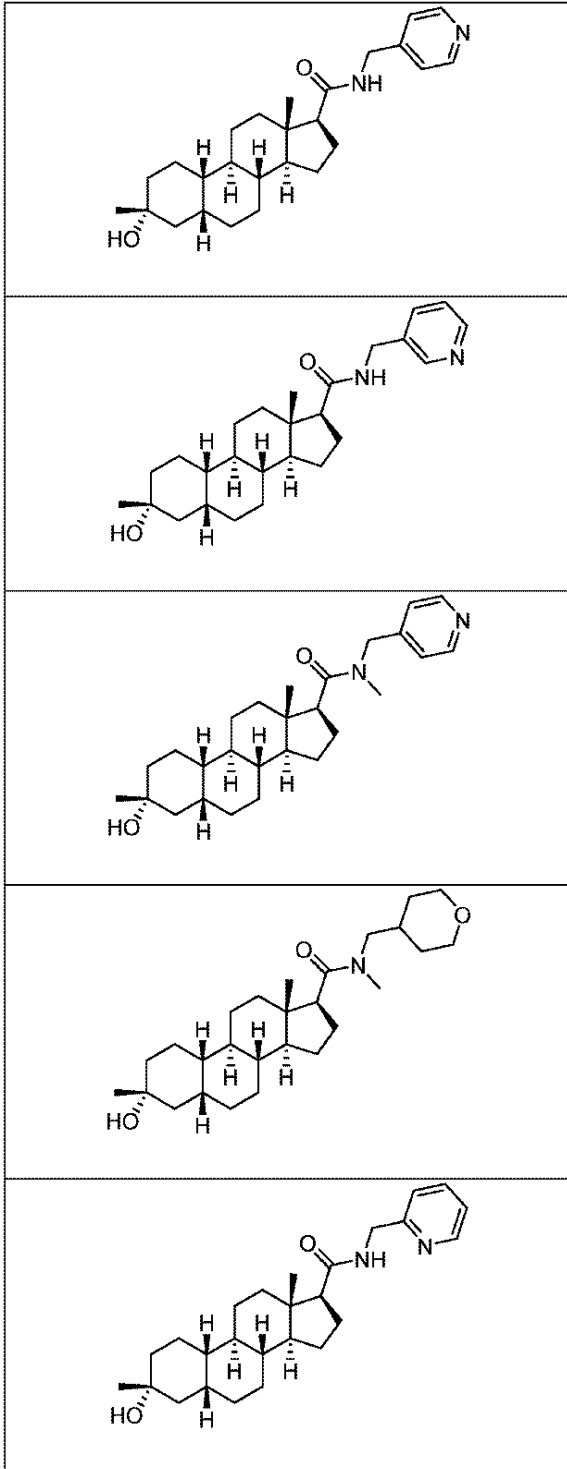
20

30

40

50

【化 2 5 1】



10

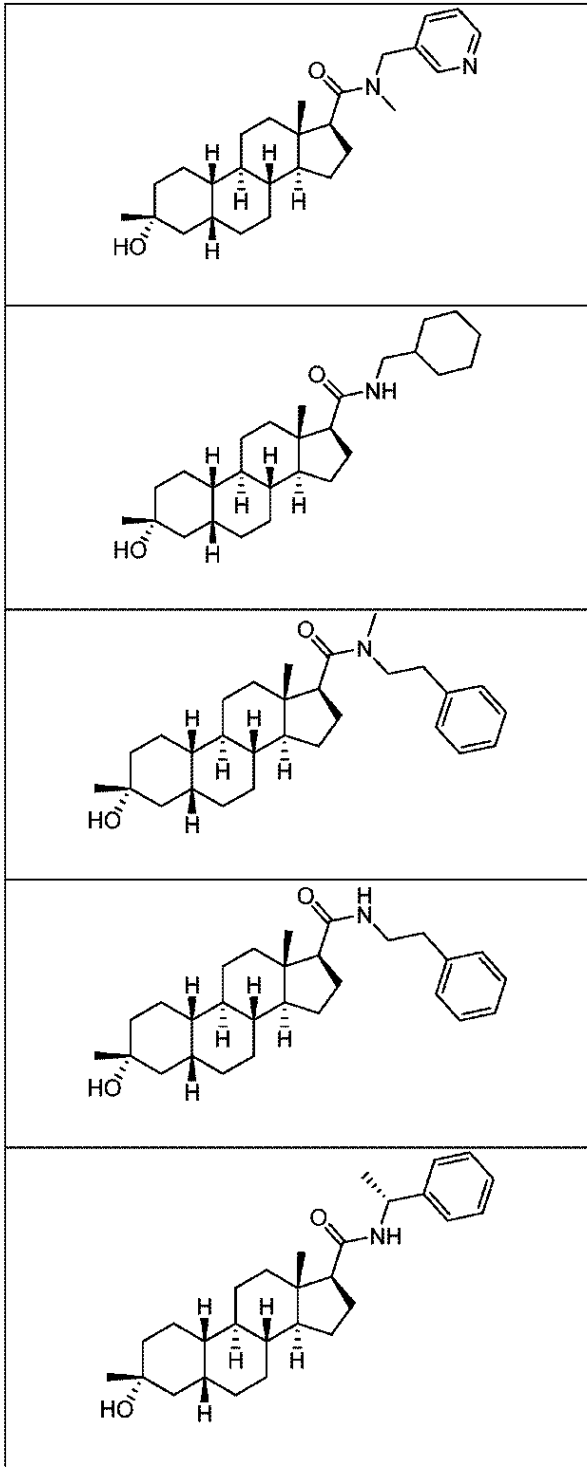
20

30

40

50

【化 2 5 2】



10

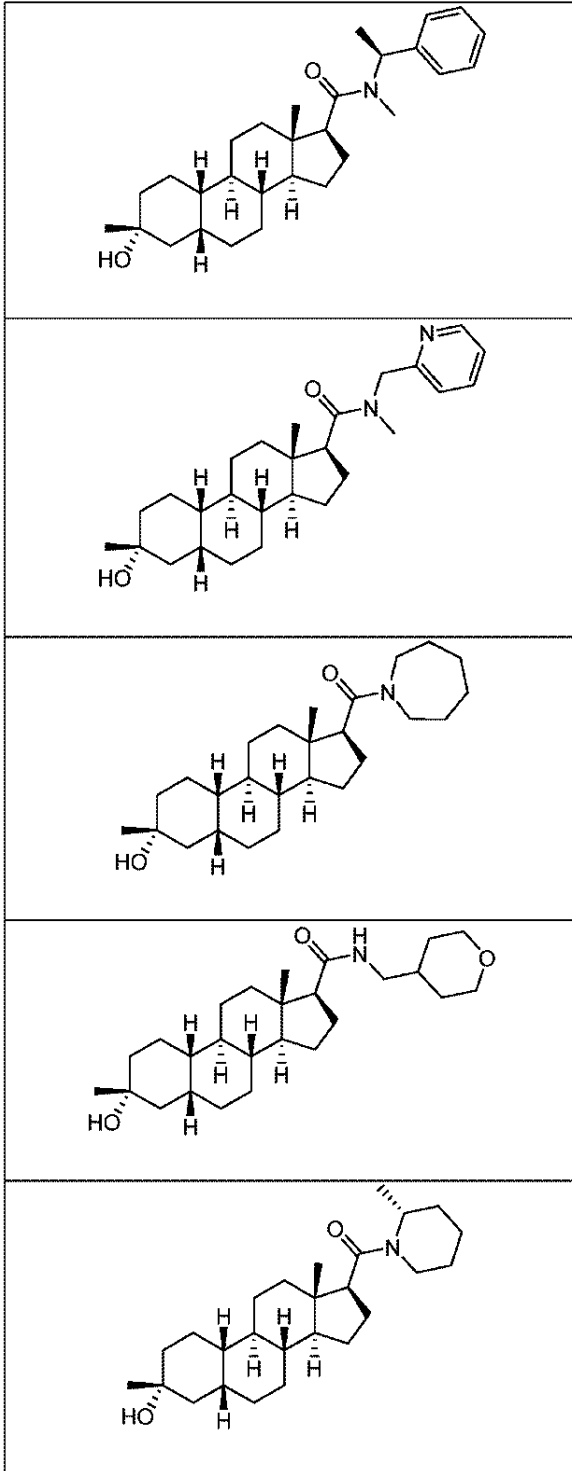
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

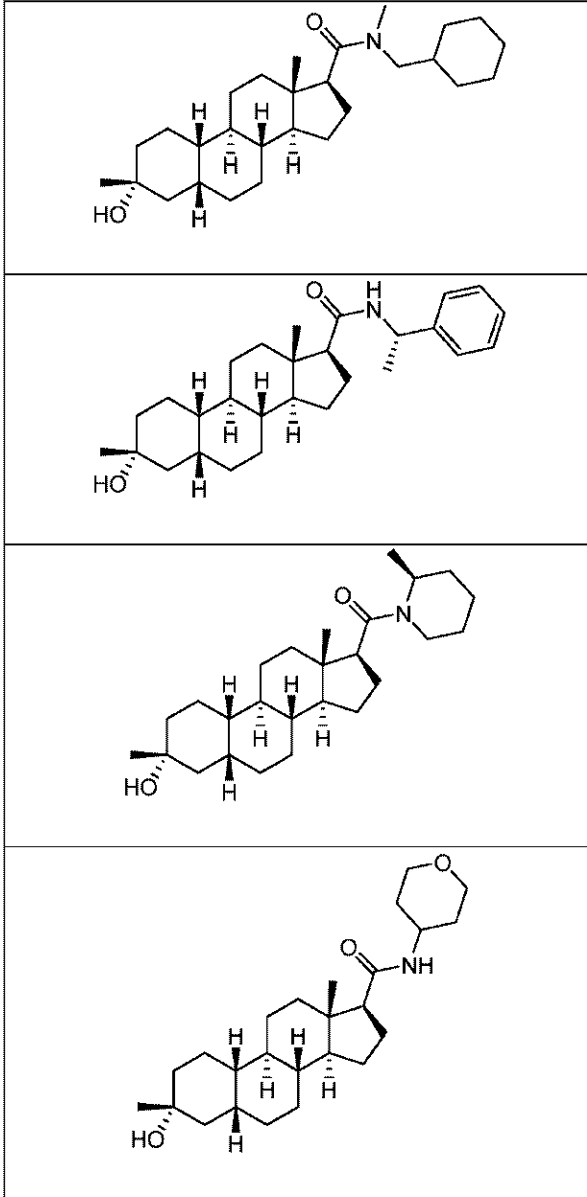
20

30

40

50

【化 2 5 4】



10

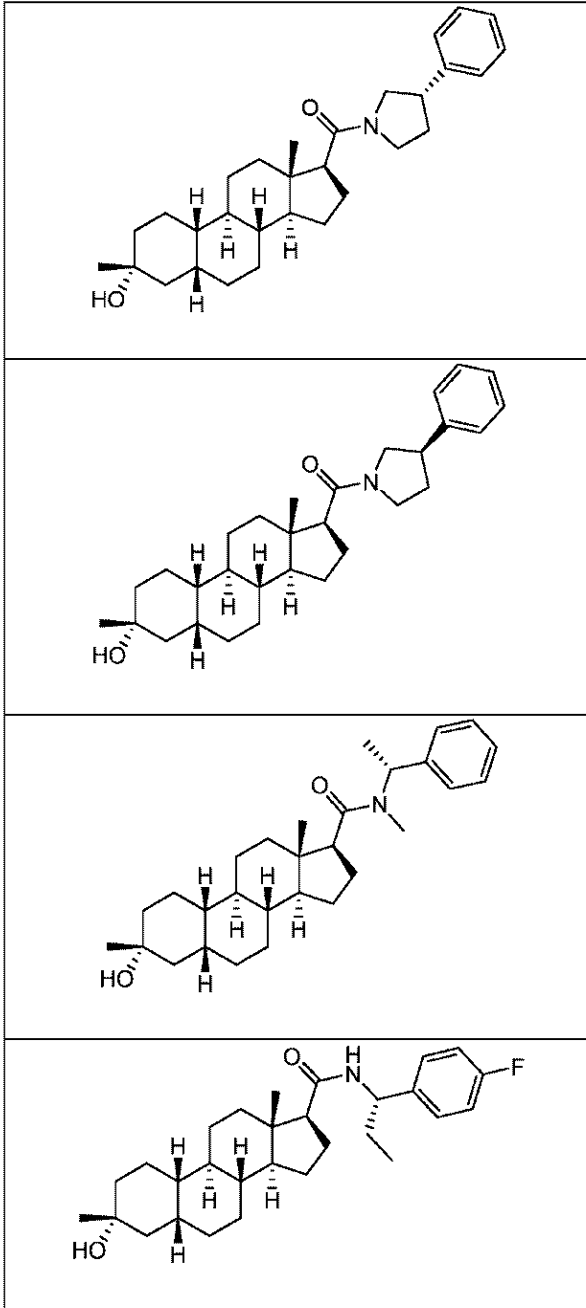
20

30

40

50

【化 2 5 5】



10

20

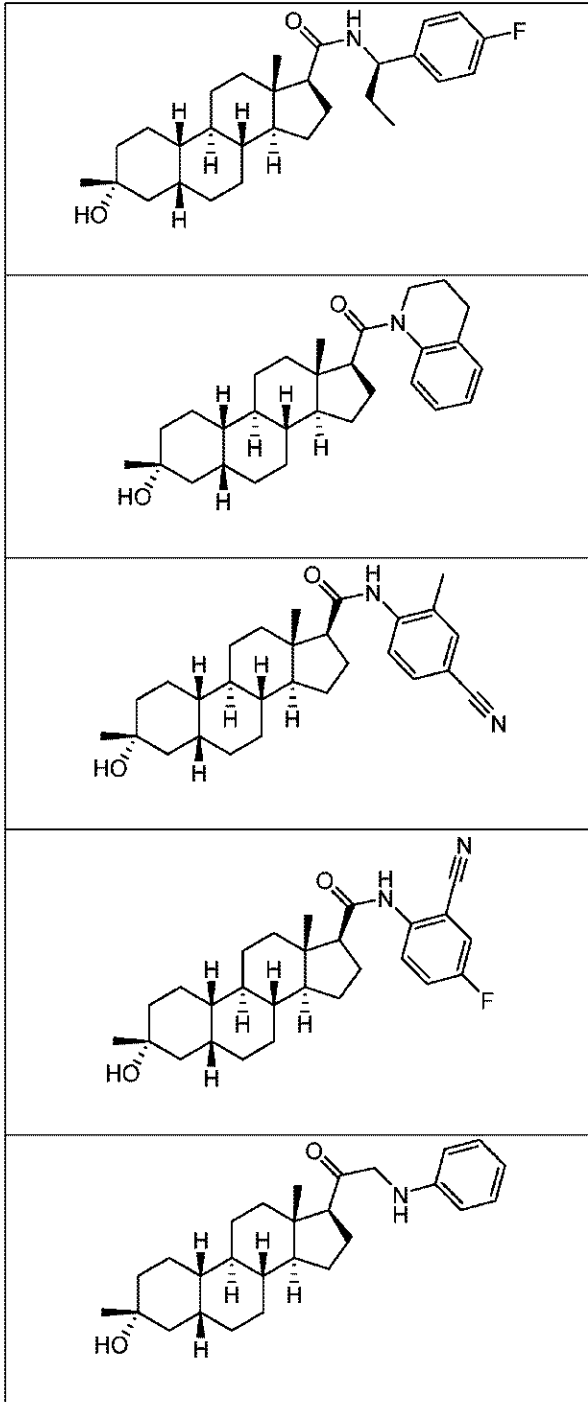
30

40

50



【化 2 5 6】



10

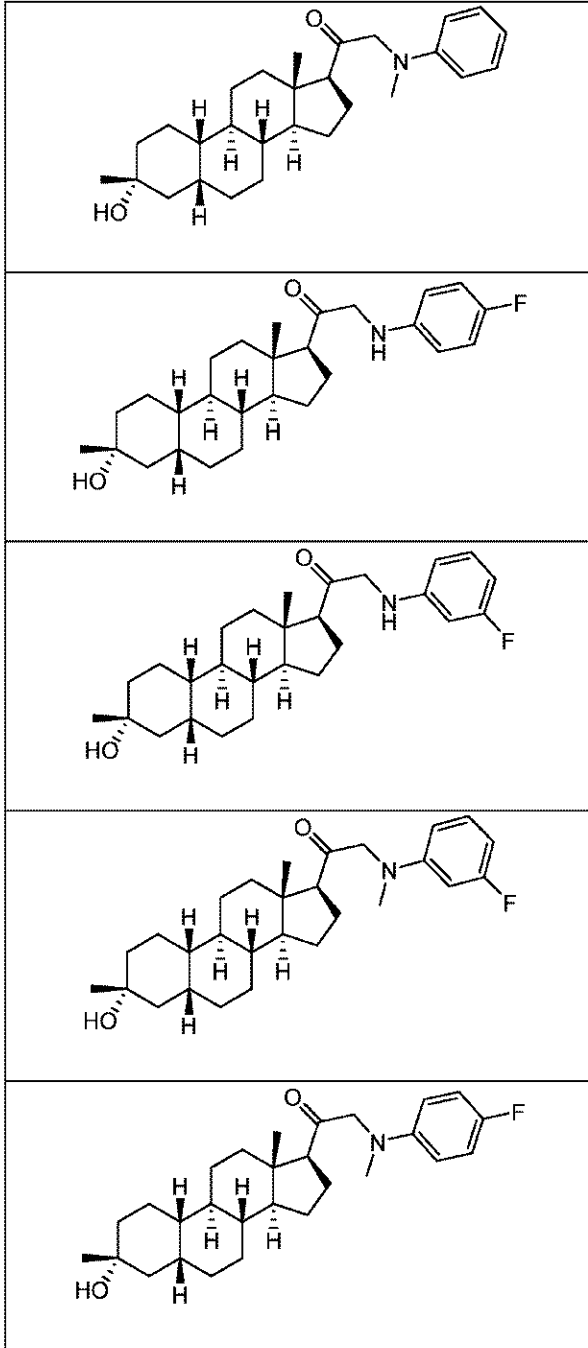
20

30

40

50

【化 2 5 7】



10

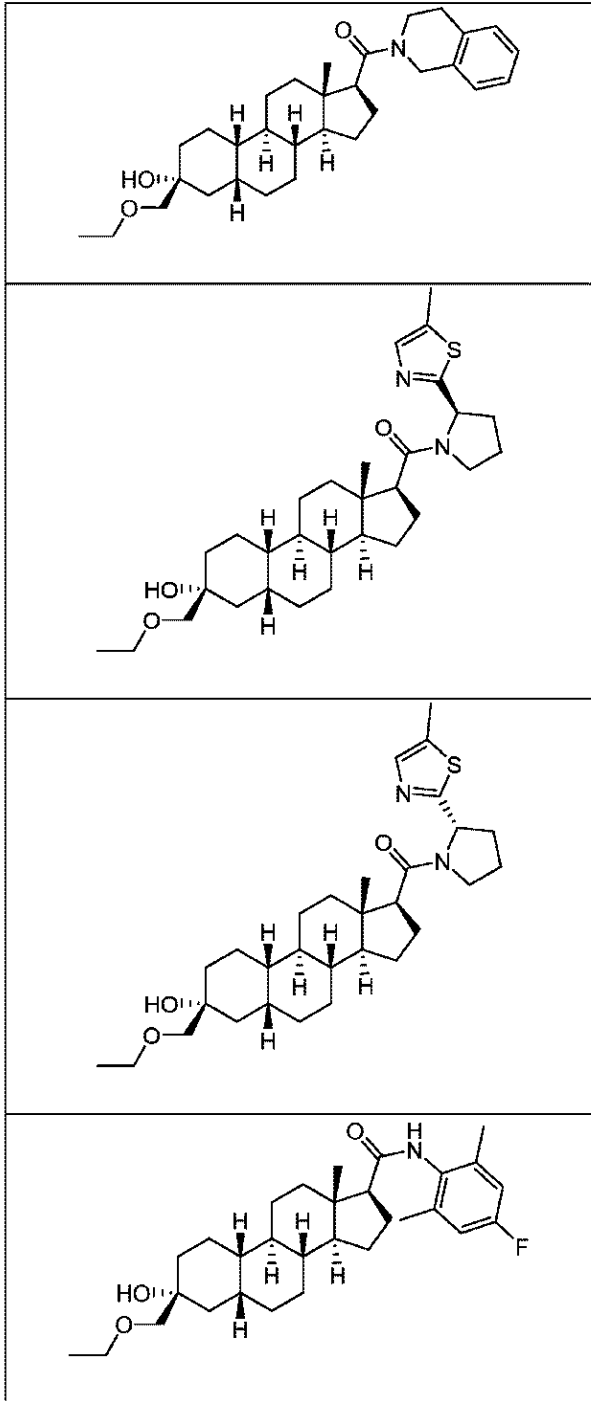
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

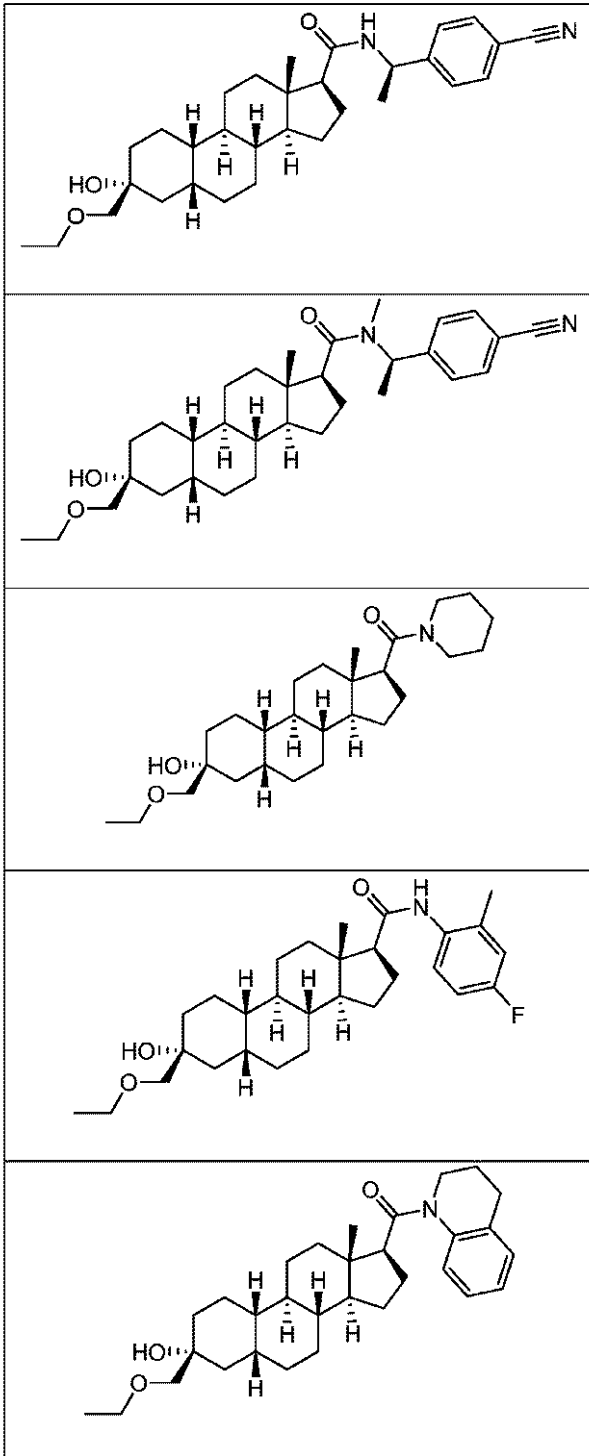
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

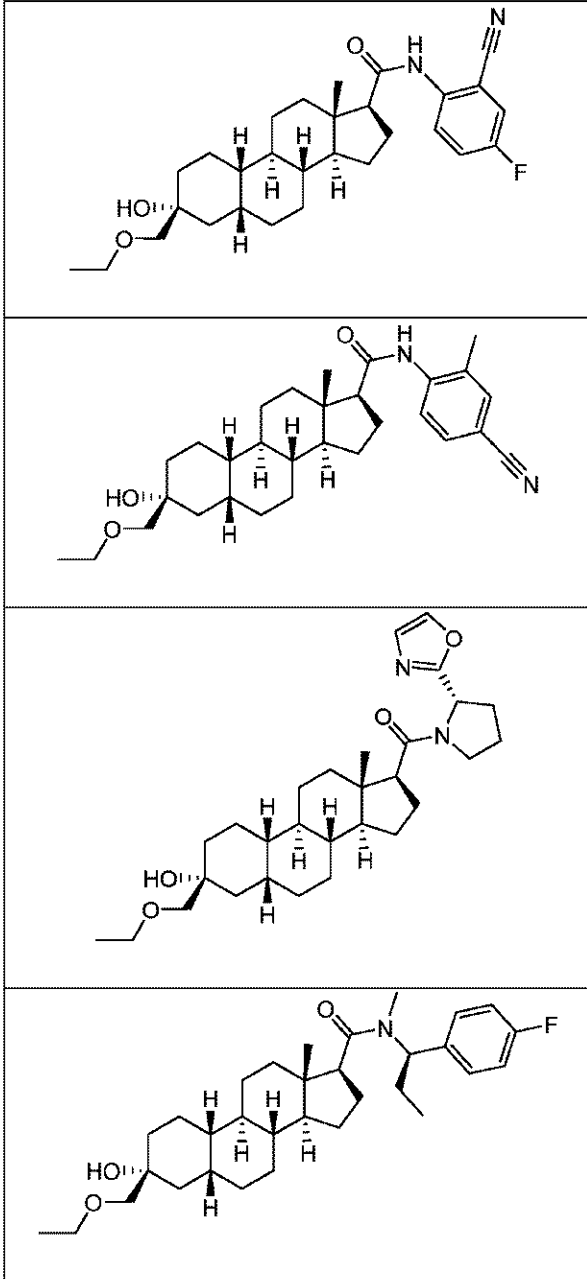
20

30

40

50

【化 2 6 0】



10

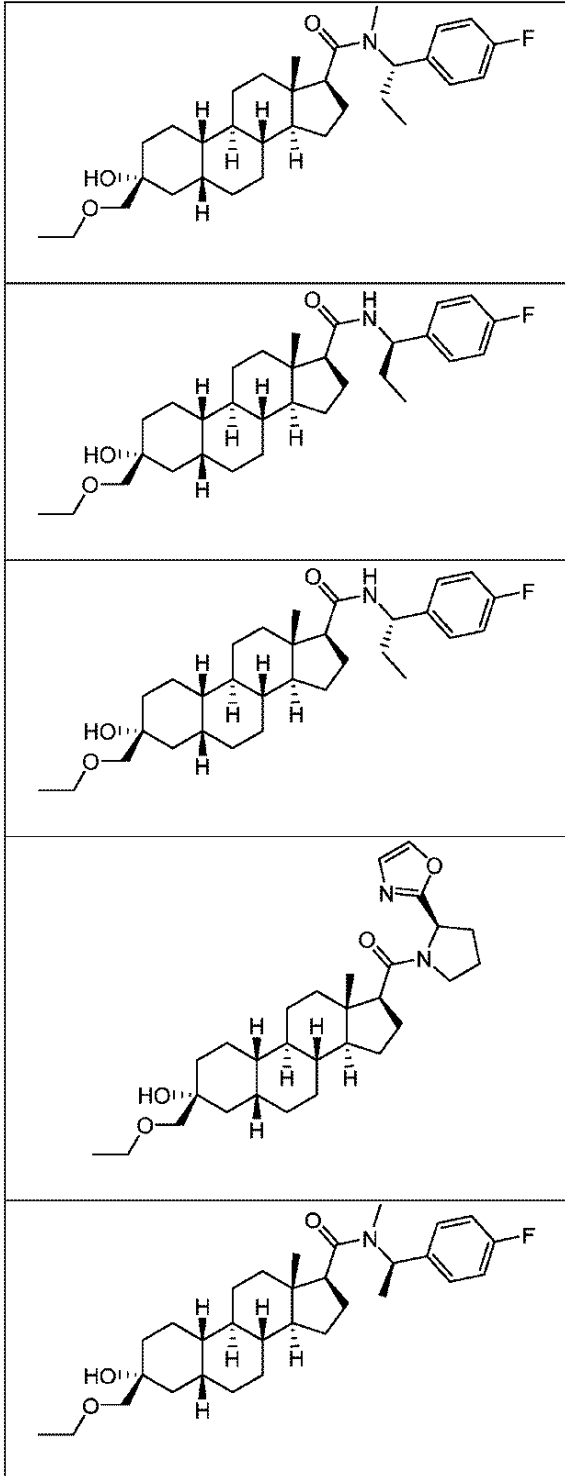
20

30

40

50

## 【化 2 6 1】



10

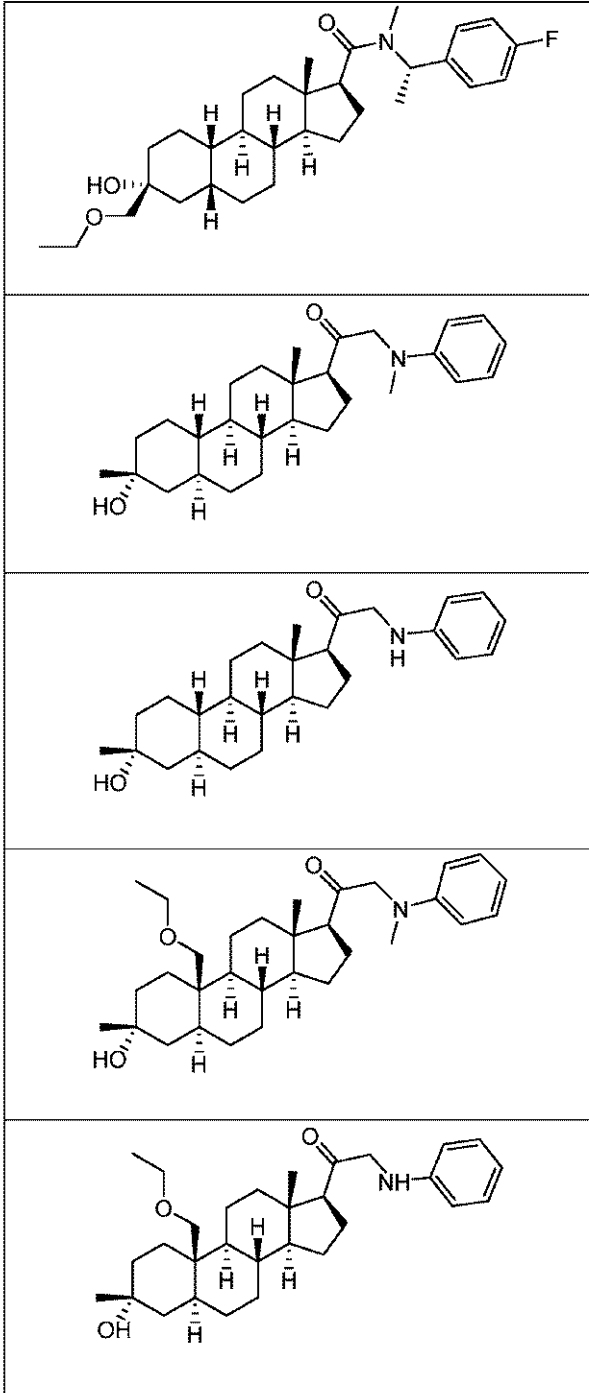
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

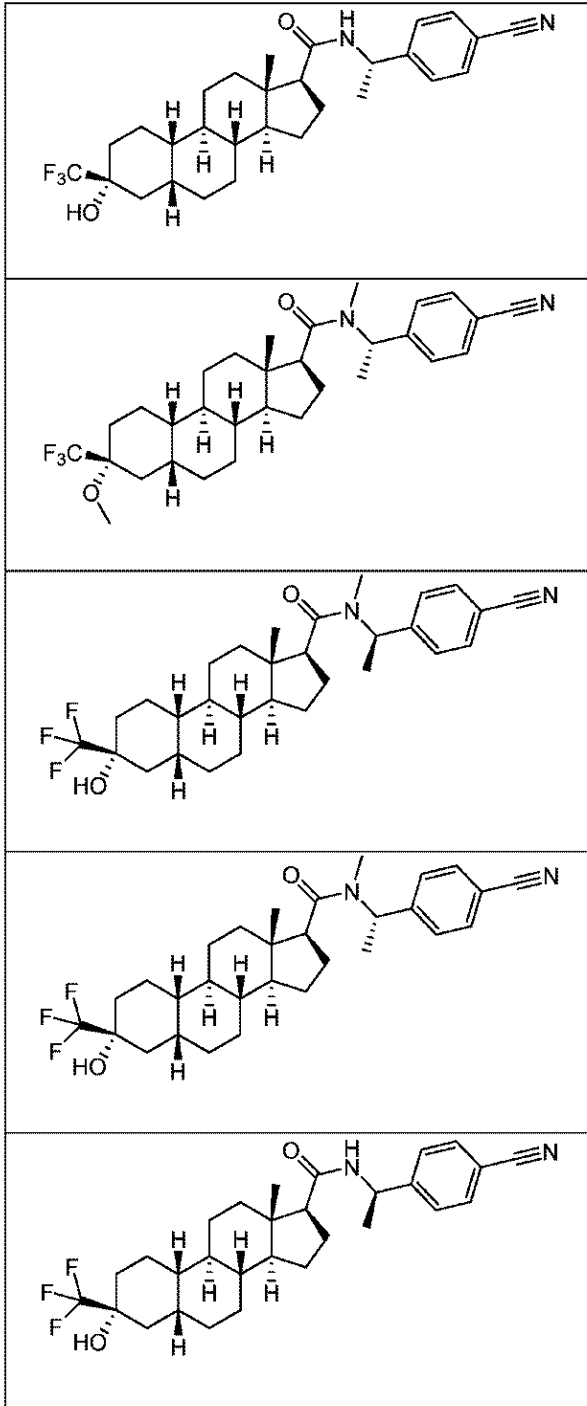
20

30

40

50

## 【化 2 6 3】



10

20

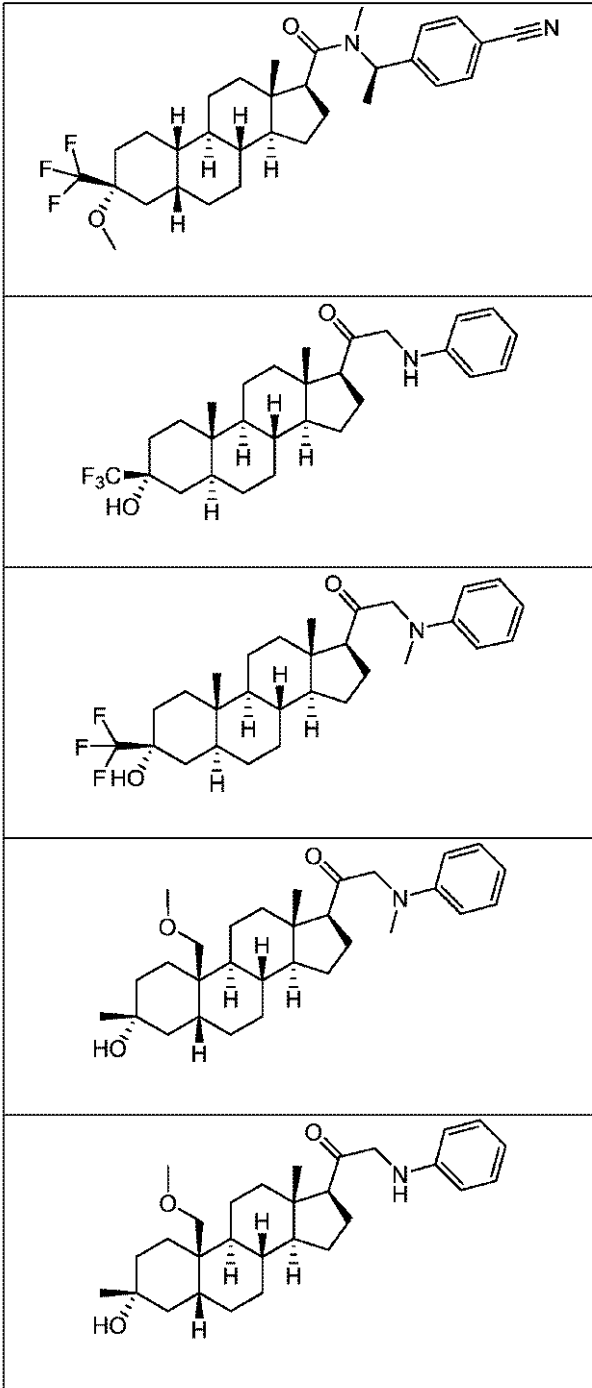
30

40

50



【化 2 6 4】



10

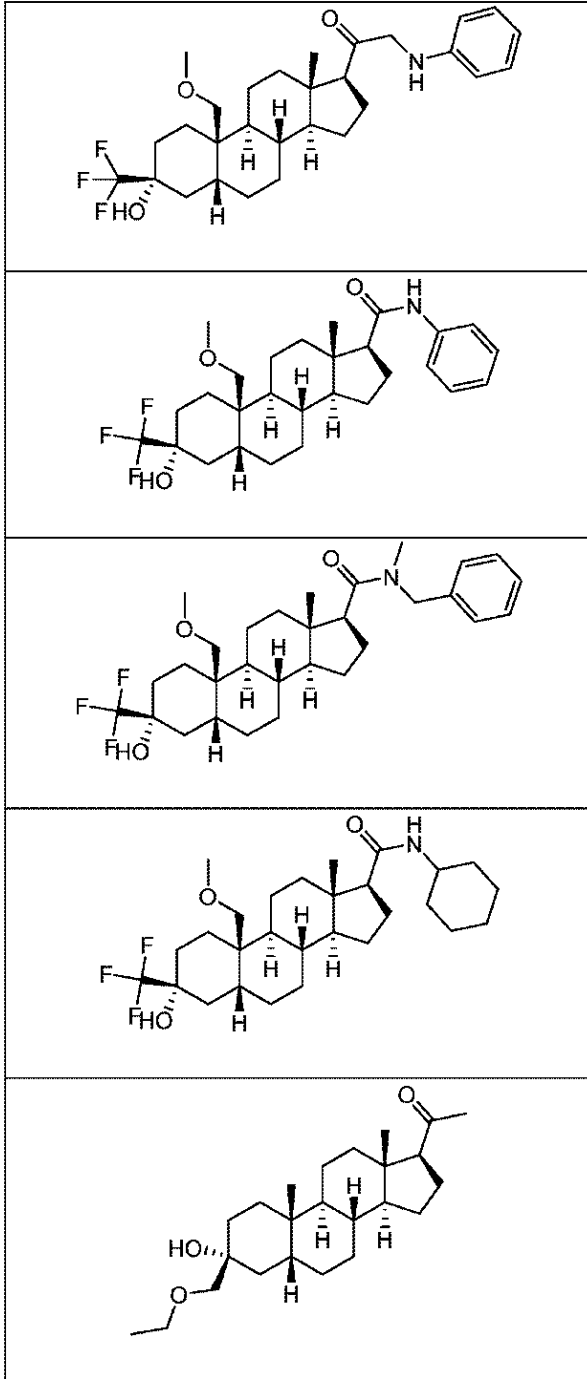
20

30

40

50

【化 2 6 5】



10

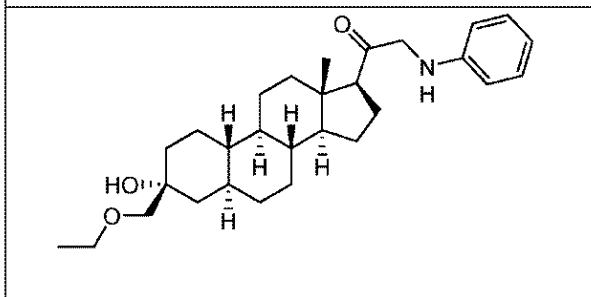
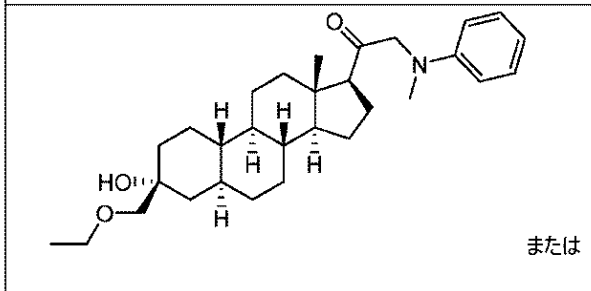
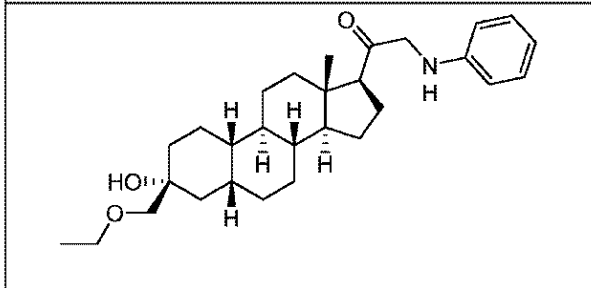
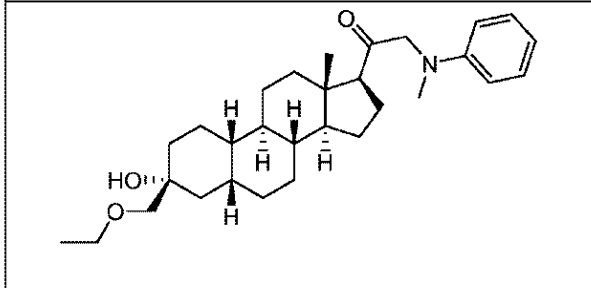
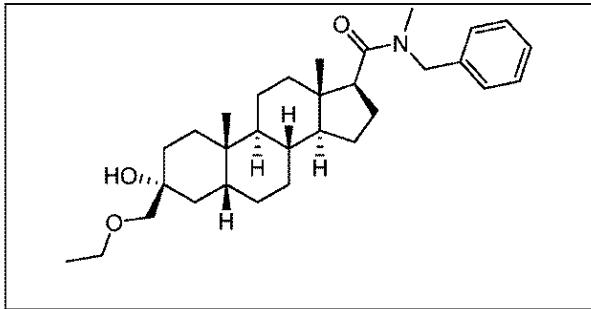
20

30

40

50

【化 2 6 6】



10

20

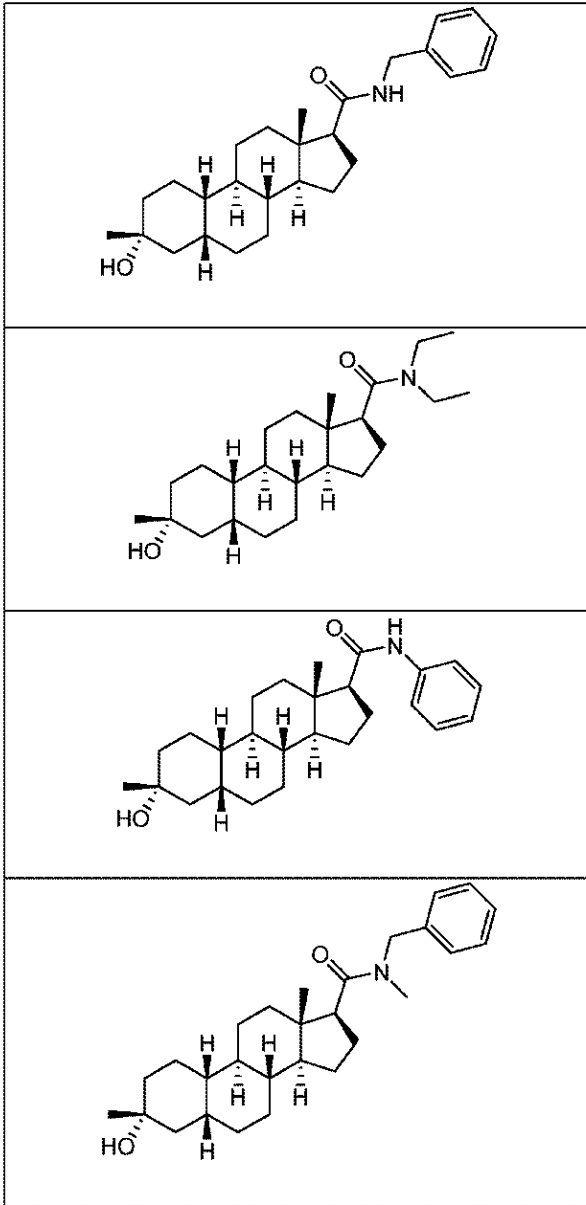
30

40

の化合物。  
( 項目 3 1 )  
式：

50

【化 2 6 7】



10

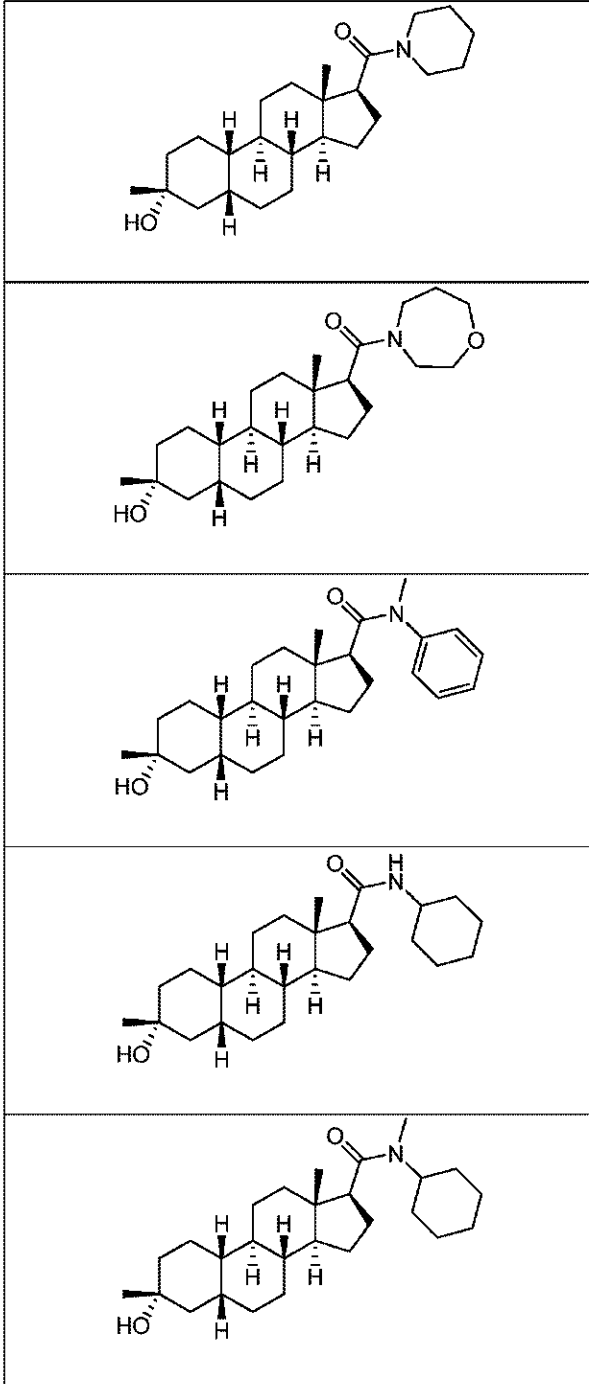
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

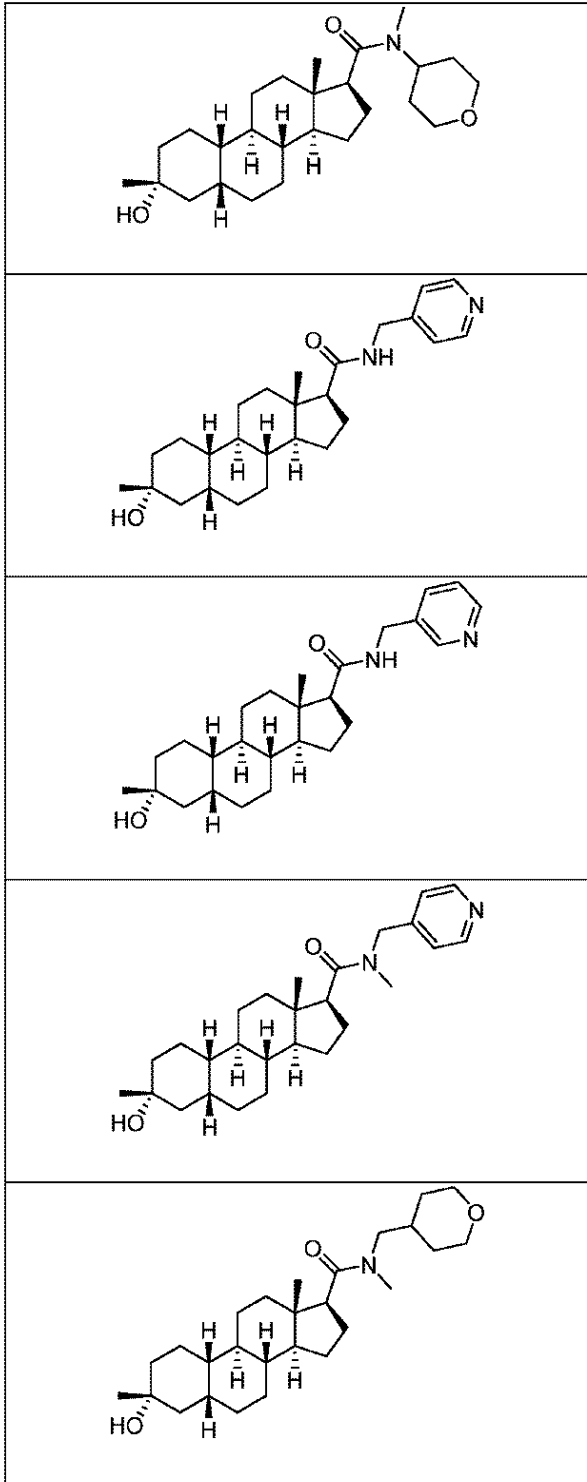
20

30

40

50

【化 2 6 9】



10

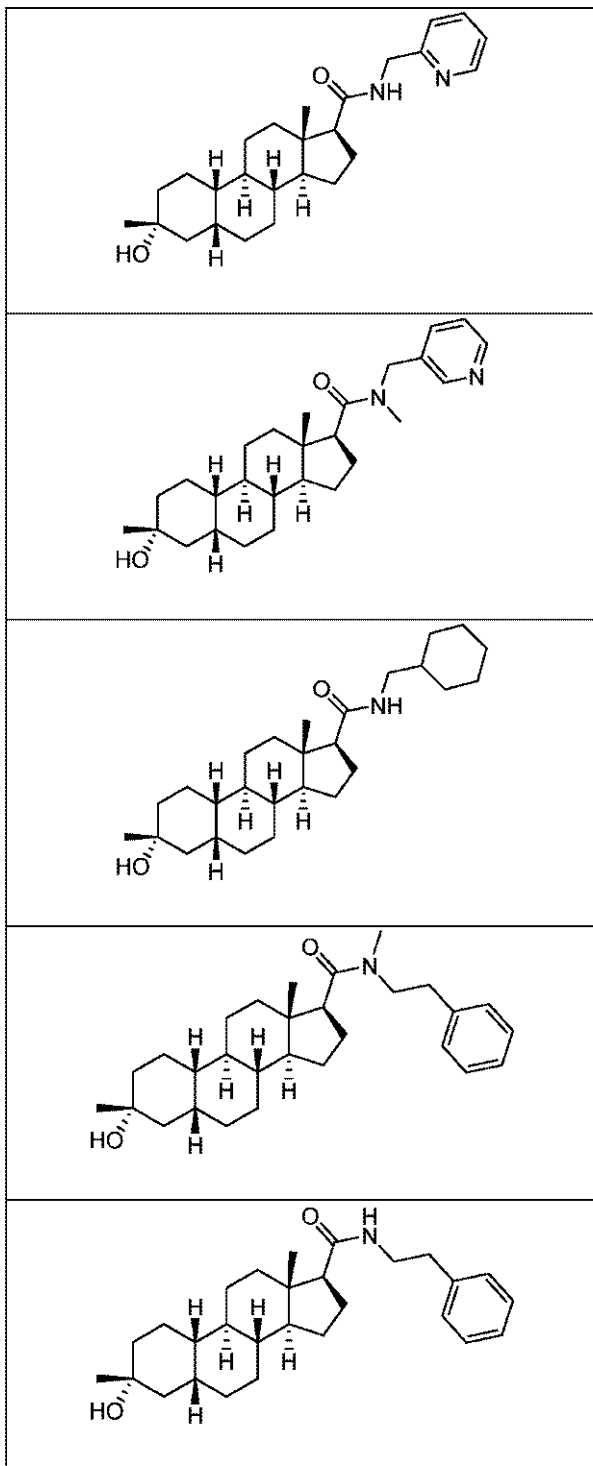
20

30

40

50

【化 2 7 0】



10

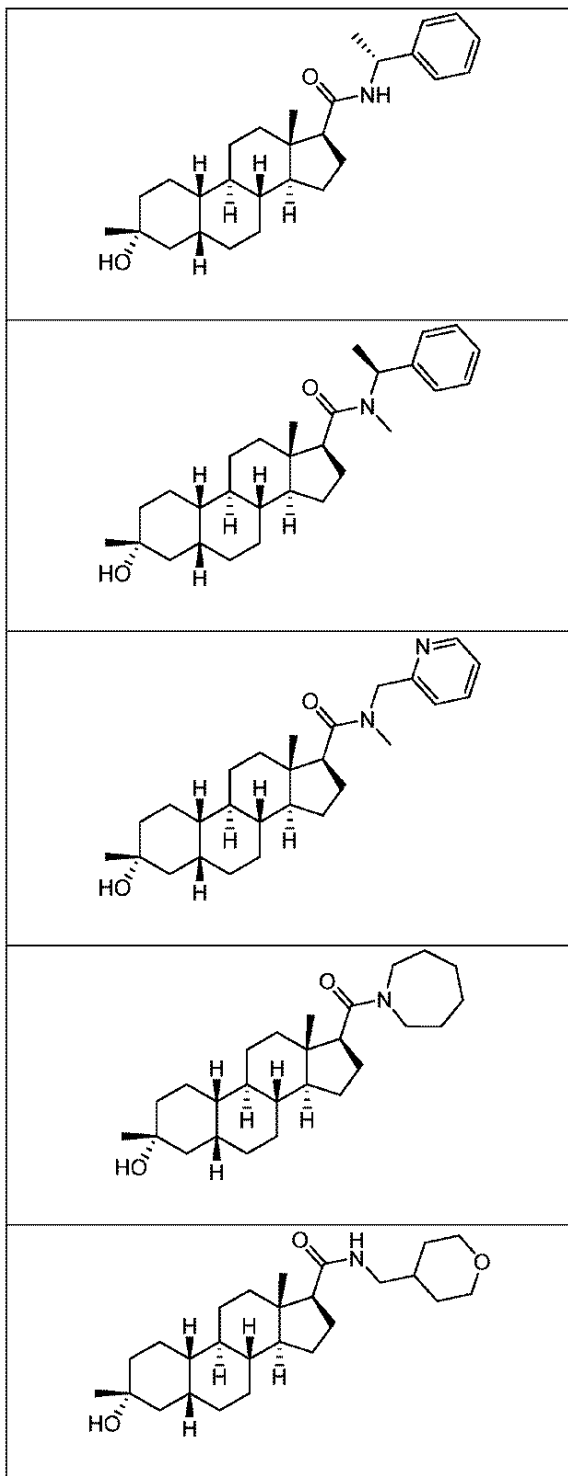
20

30

40

50

【化 2 7 1】



10

20

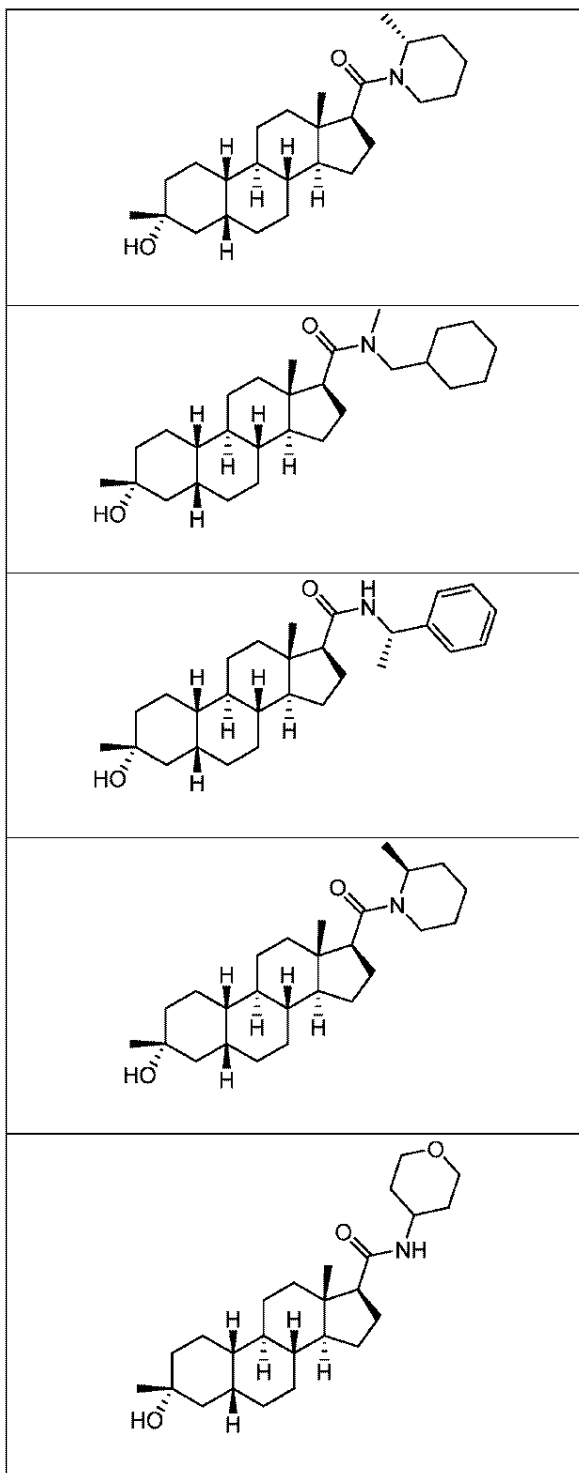
30

40

50



【化 2 7 2】



10

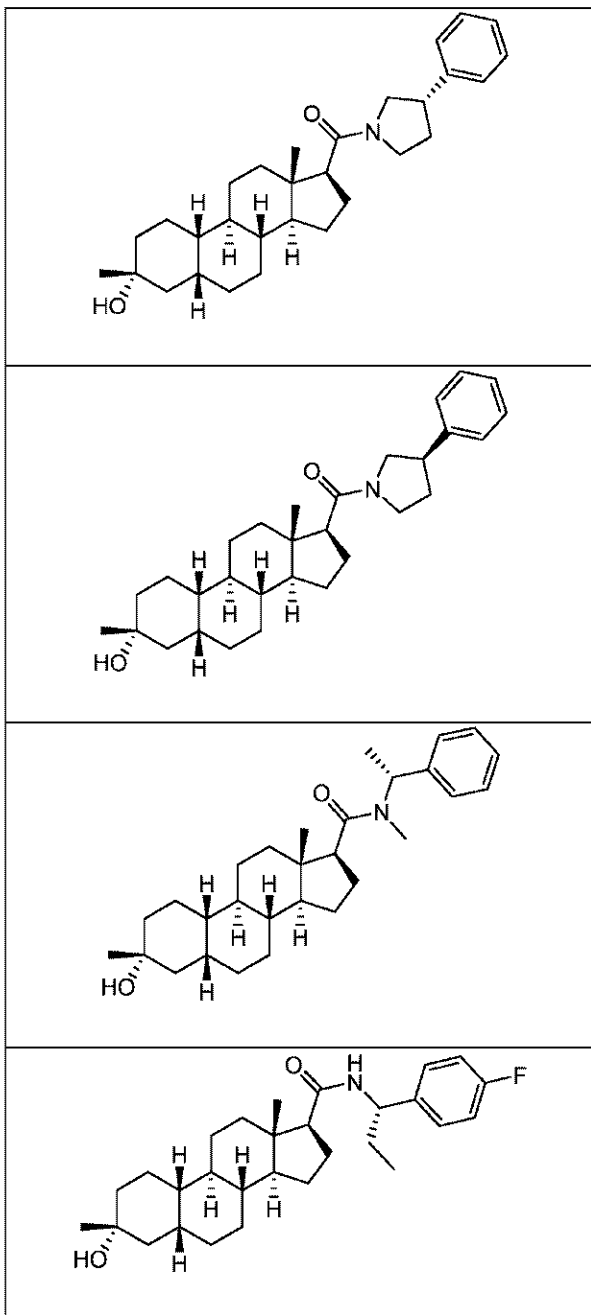
20

30

40

50

【化 2 7 3】



10

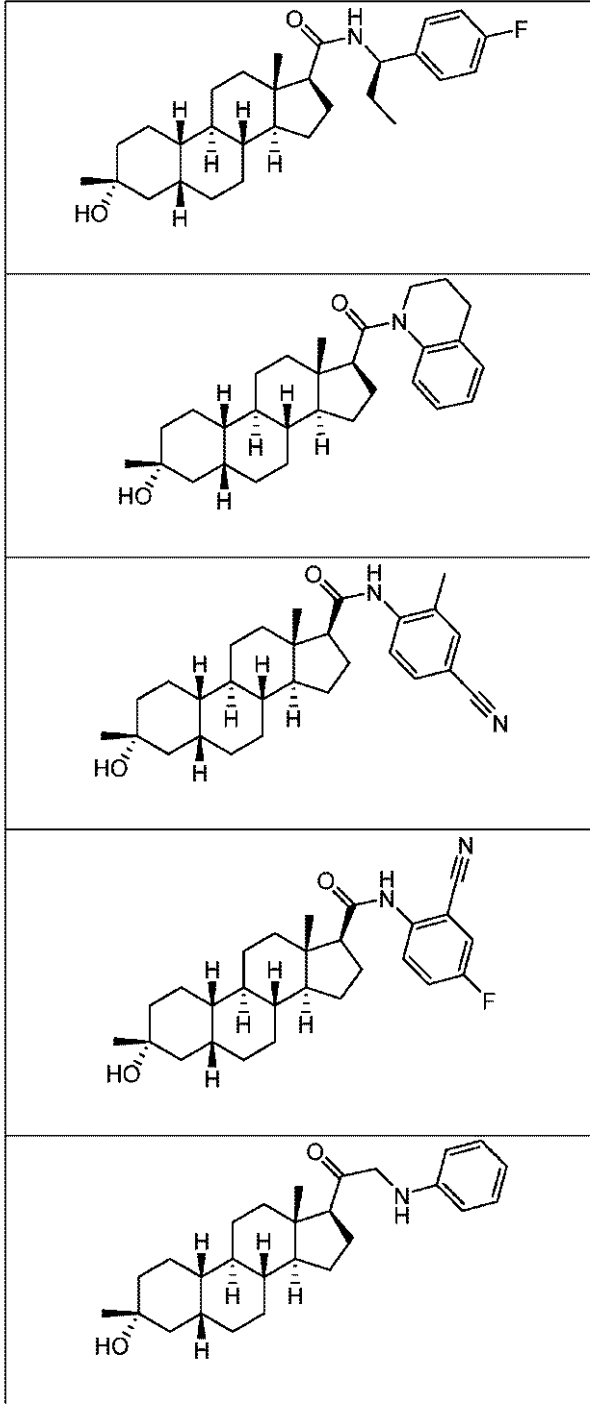
20

30

40

50

【化 2 7 4】



10

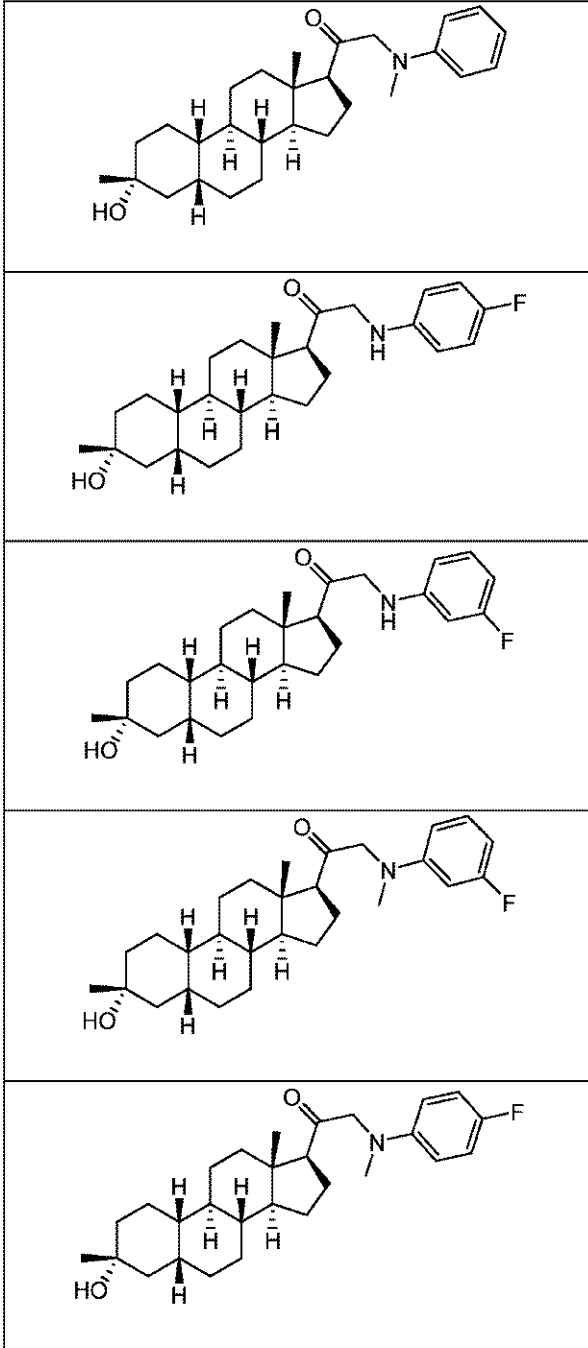
20

30

40

50

【化 2 7 5】



10

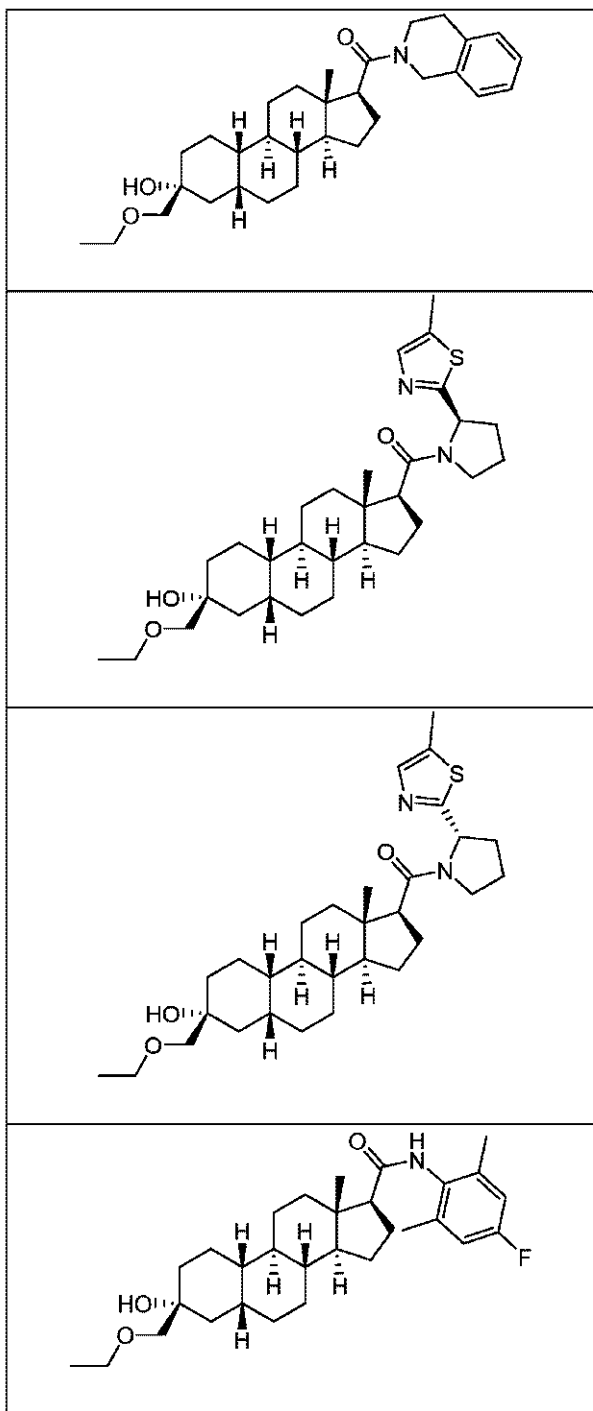
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

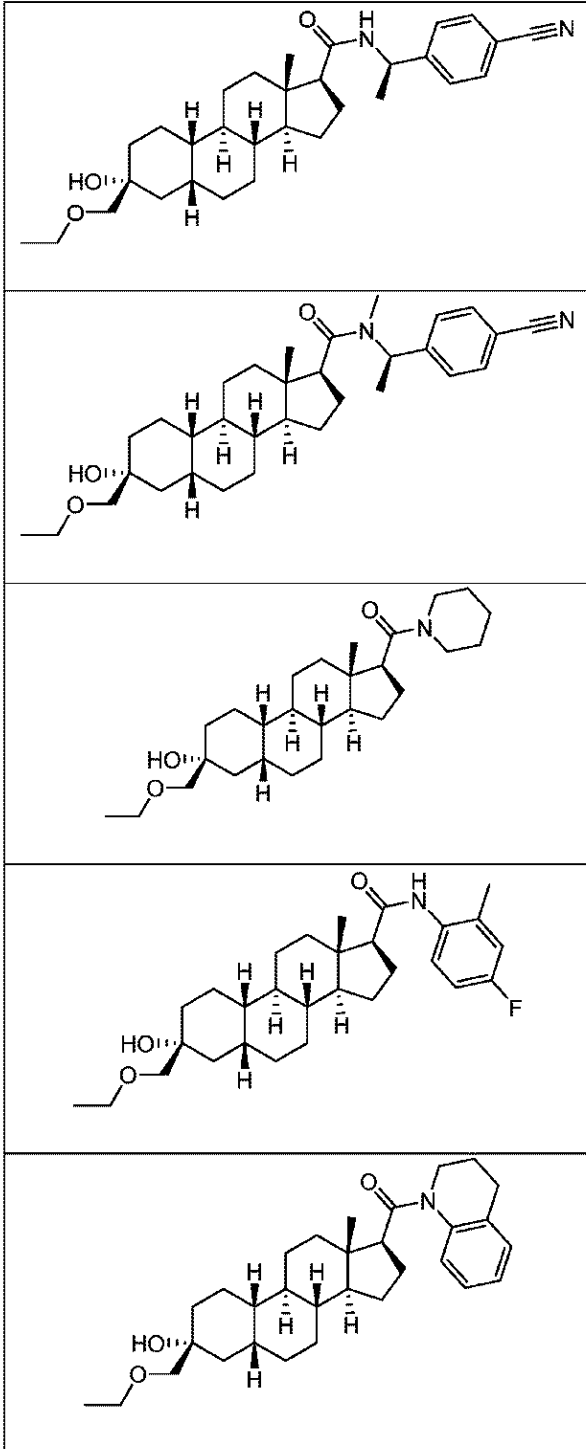
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

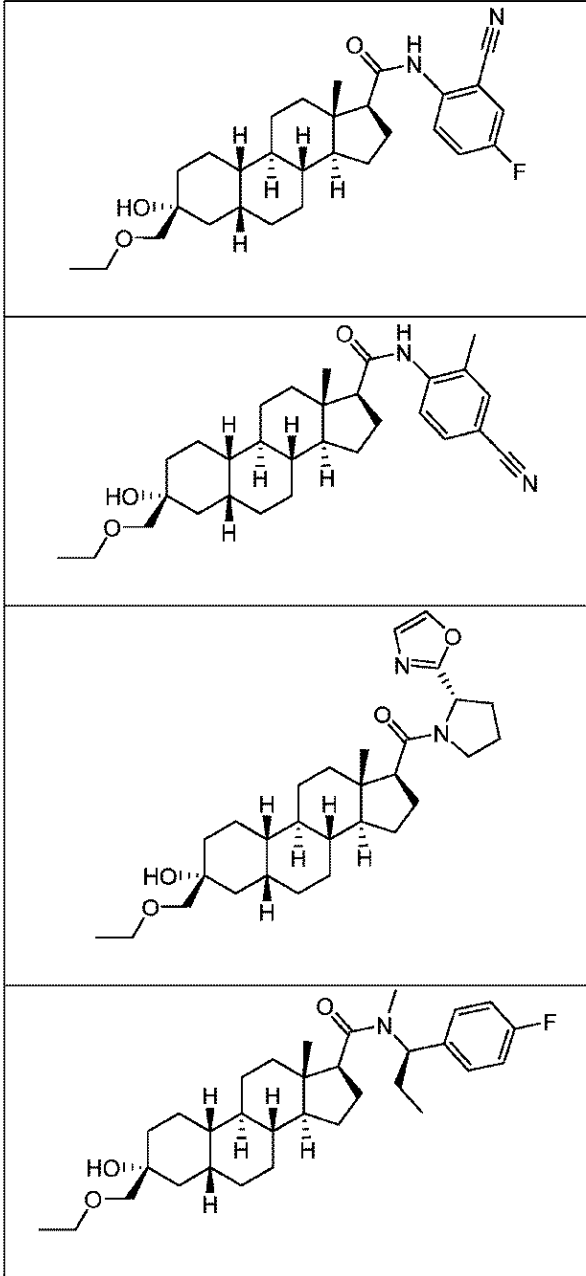
20

30

40

50

【化 2 7 8】



10

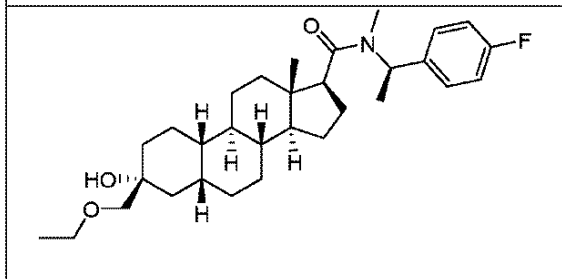
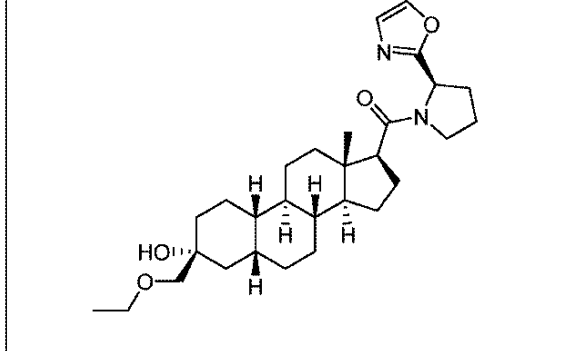
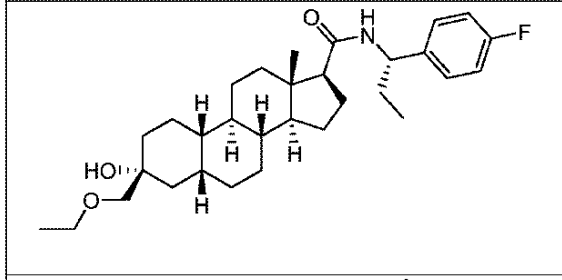
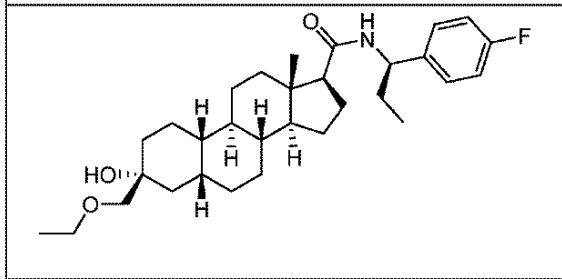
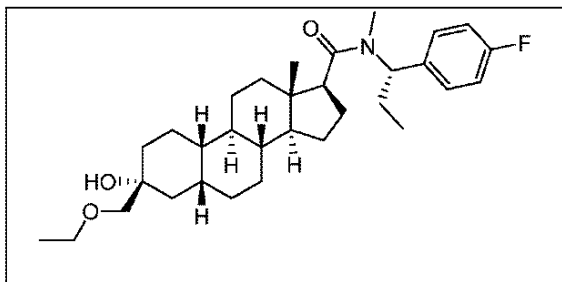
20

30

40

50

【化 2 7 9】



10

20

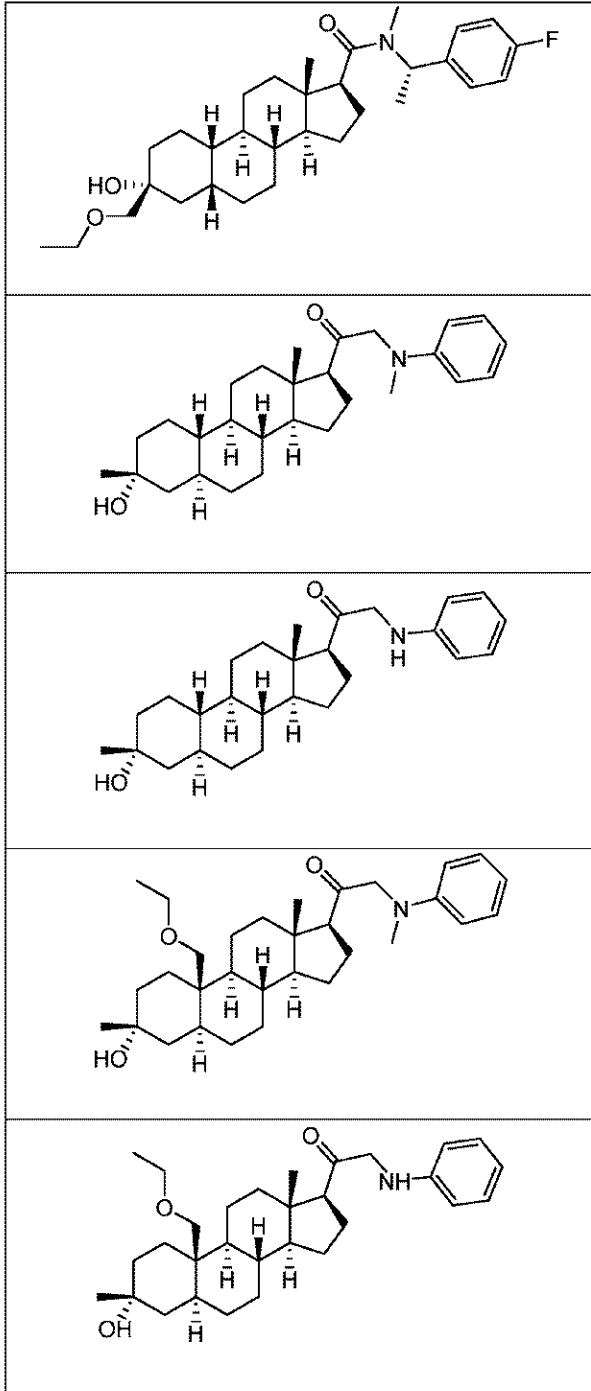
30

40

50



【化 2 8 0】



10

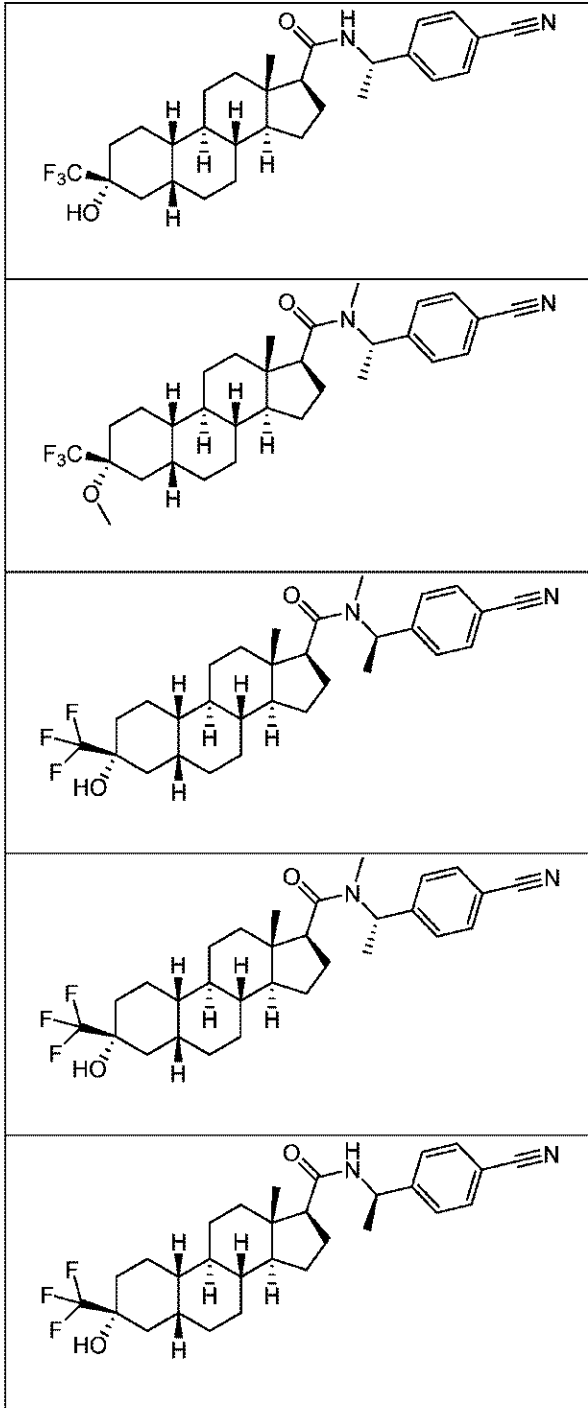
20

30

40

50

【化 2 8 1】



10

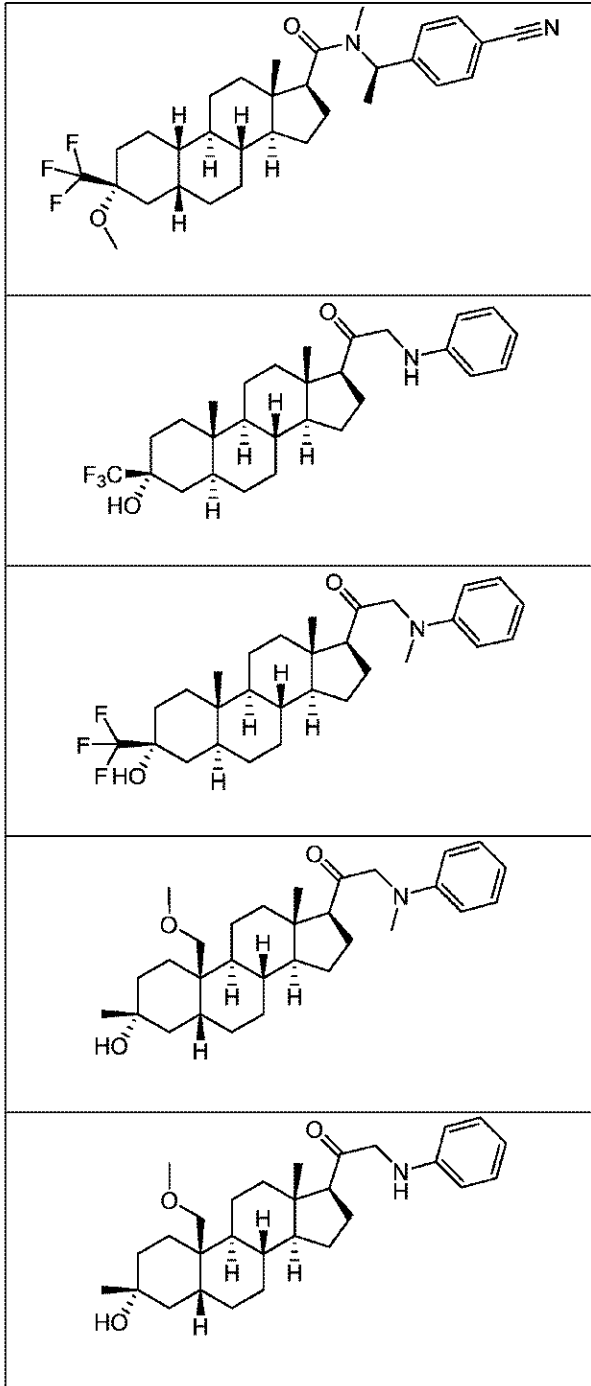
20

30

40

50

【化 2 8 2】



10

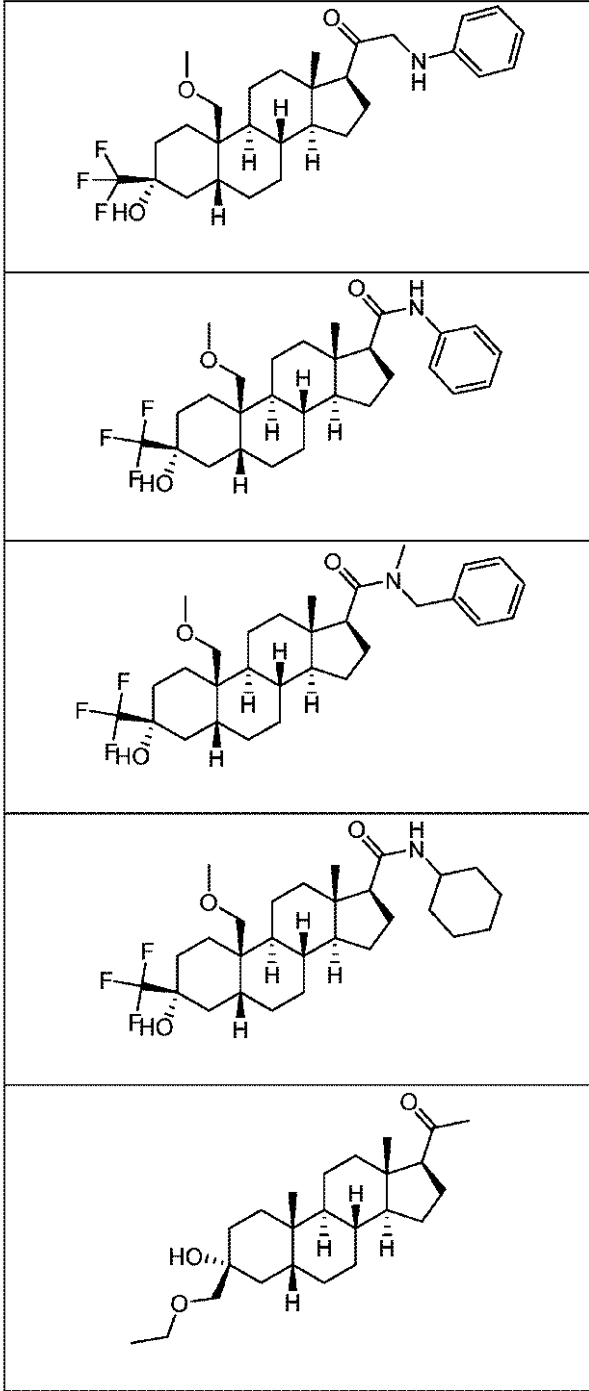
20

30

40

50

## 【化 2 8 3】



10

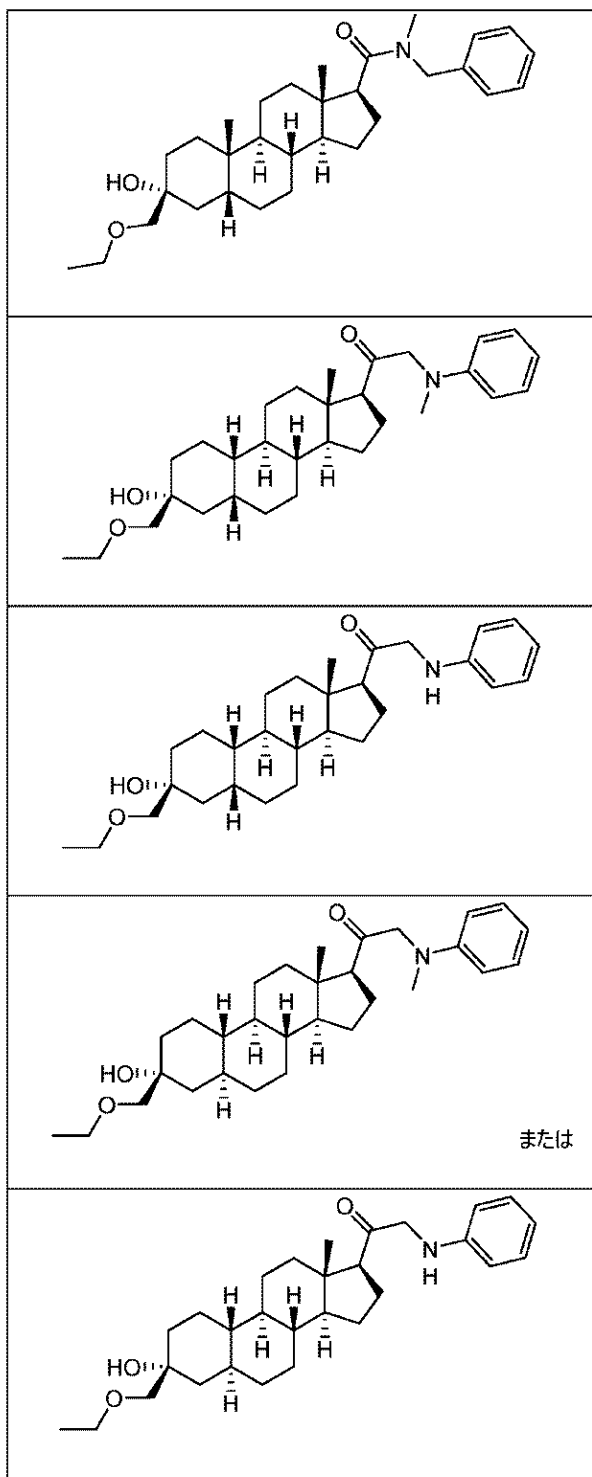
20

30

40

50

【化 2 8 4】

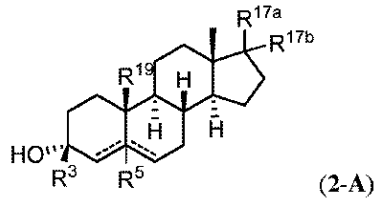


の化合物の薬学的に受容可能な塩。

( 項目 3 2 )

式 ( 2 - A )

## 【化 2 8 5】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(2-A)において、

$R^3$  は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$  であり；

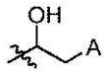
$R^{19}$  は、水素、 $-CH_3$ 、または  $-CH_2ORA^1$  であり、ここで  $RA^1$  は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

$R^3$  は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$  であり；

$R^{17a}$  は、 $-NRA^2RA^3$ 、 $-N(R^1)C(O)RA^2$ 、 $-N(R^1)SO_2RA^2$ 、 $-ORA^3$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで  $RA^2$  および  $RA^3$  の各々は、独立して、水素、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または  $-ORA^4$  であり、ここで  $RA^4$  は、水素またはアルキルであるか；

あるいは  $R^{17A}$  は、

## 【化 2 8 6】



であり、ここで A は、オキサゾリルまたはチアゾリルであり；

$R^{17b}$  は、水素、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

## 【化 2 8 7】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化 2 8 8】

====

が二重結合である場合、他方の

## 【化 2 8 9】

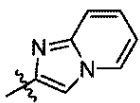
====

は、単結合であり、 $R^5$  は存在せず；

但し、

i.  $R^{17a}$  がオキサゾリルもしくは

## 【化 2 9 0】



である場合、 $R^{17b}$  は水素ではないこと、または

ii.  $R^{17a}$  がヘテロシクリルである場合、 $R^{19}$  は水素であること、または

iii.  $R^{17a}$  が  $-ORA^4$  である場合、 $R^{19}$  は、水素であること、

を条件とする、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 33)

$R^{17a}$  は、 $-NRA^2RA^3$ 、 $-N(R^1)C(O)RA^2$ 、 $-N(R^1)SO_2RA^2$

10

20

30

40

50

2である、項目32に記載の化合物。

(項目34)

R<sup>17a</sup>は、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である、項目32に記載の化合物。

(項目35)

R<sup>19</sup>は、水素である、項目32に記載の化合物。

(項目36)

R<sup>17a</sup>は、ヘテロアリールである、項目32に記載の化合物。

(項目37)

R<sup>17a</sup>は、ヘテロアリールであり、R<sup>19</sup>は、水素である、項目32に記載の化合物。

10

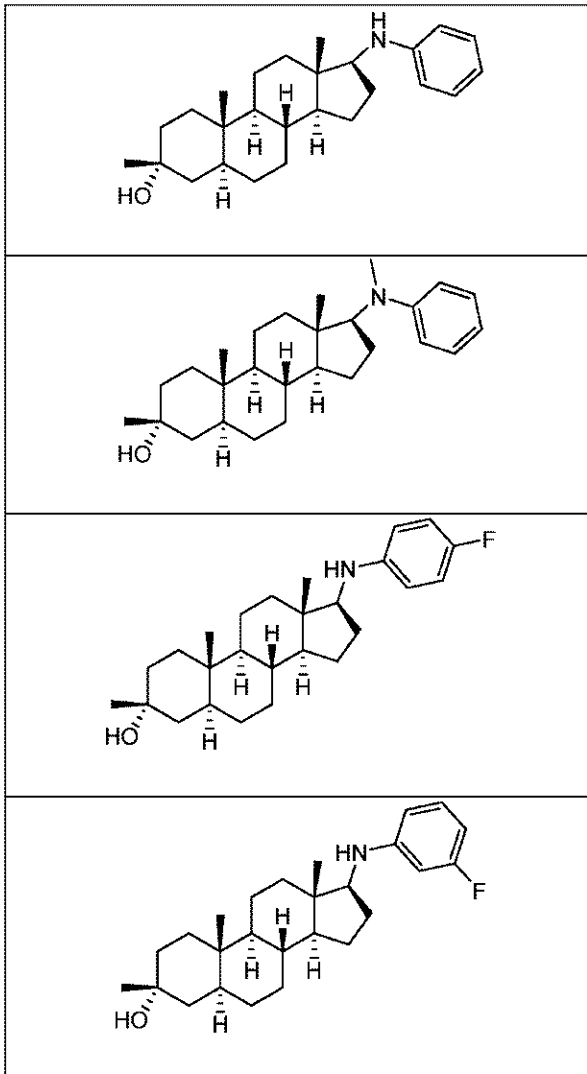
(項目38)

R<sup>17a</sup>は、ピリジルであり、R<sup>19</sup>は、水素である、項目32に記載の化合物。

(項目39)

式：

【化291】



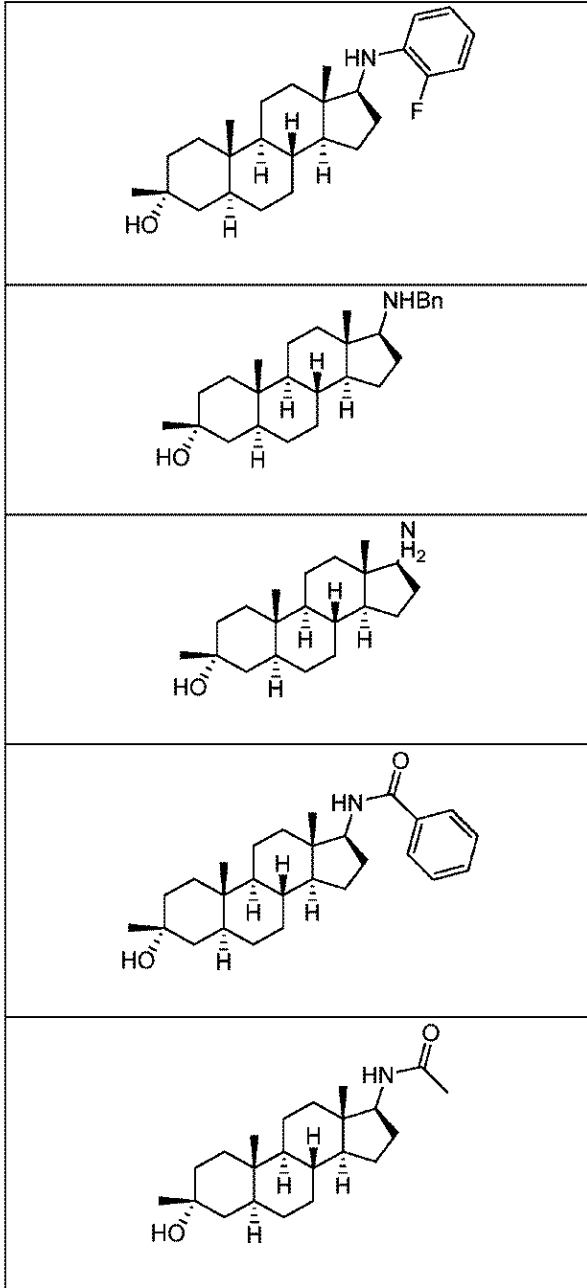
20

30

40

50

【化 2 9 2】



10

20

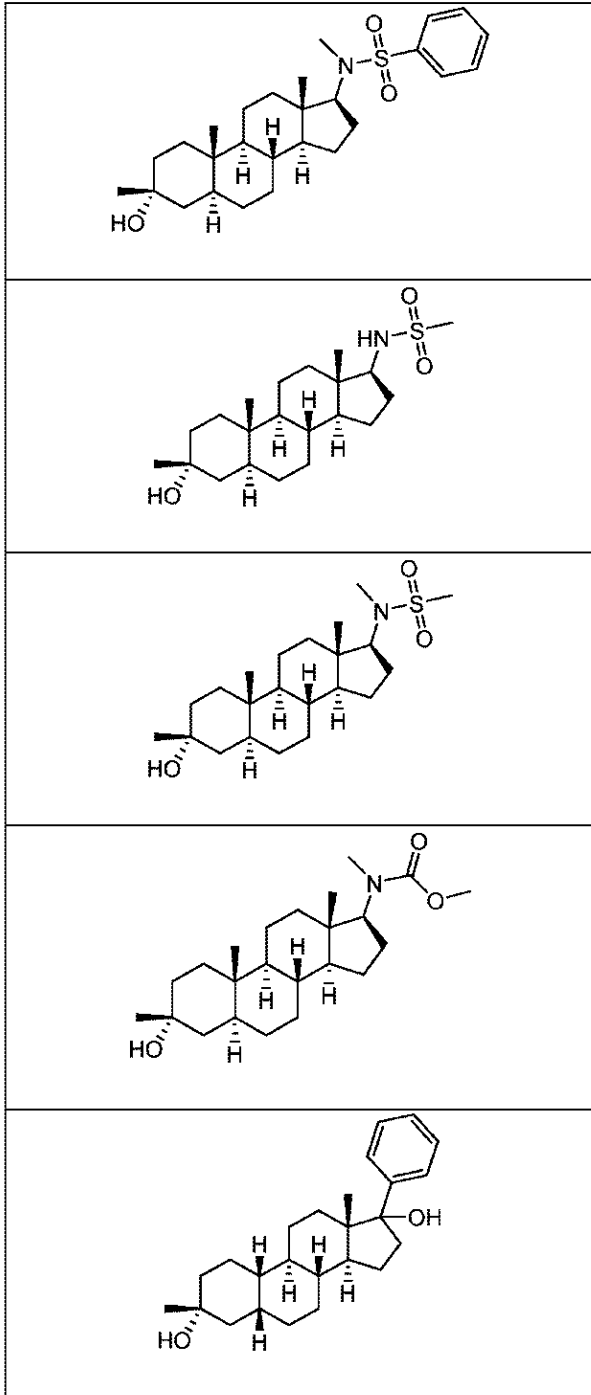
30

40

50



【化 2 9 3】



10

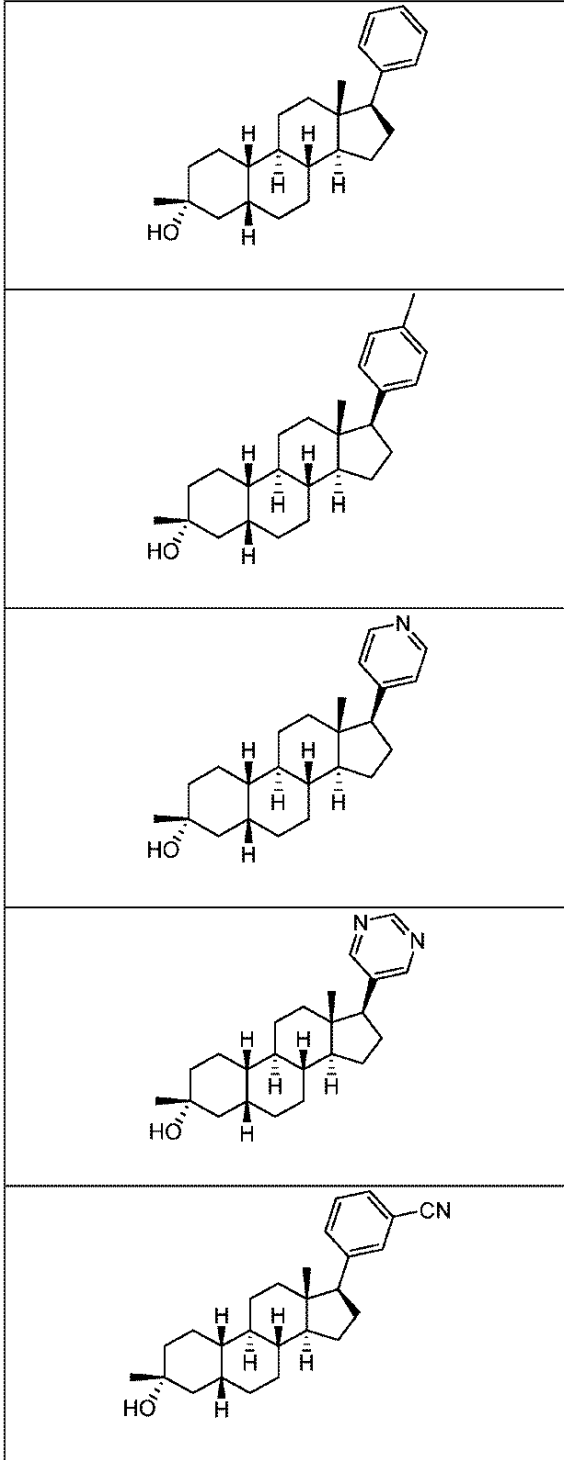
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

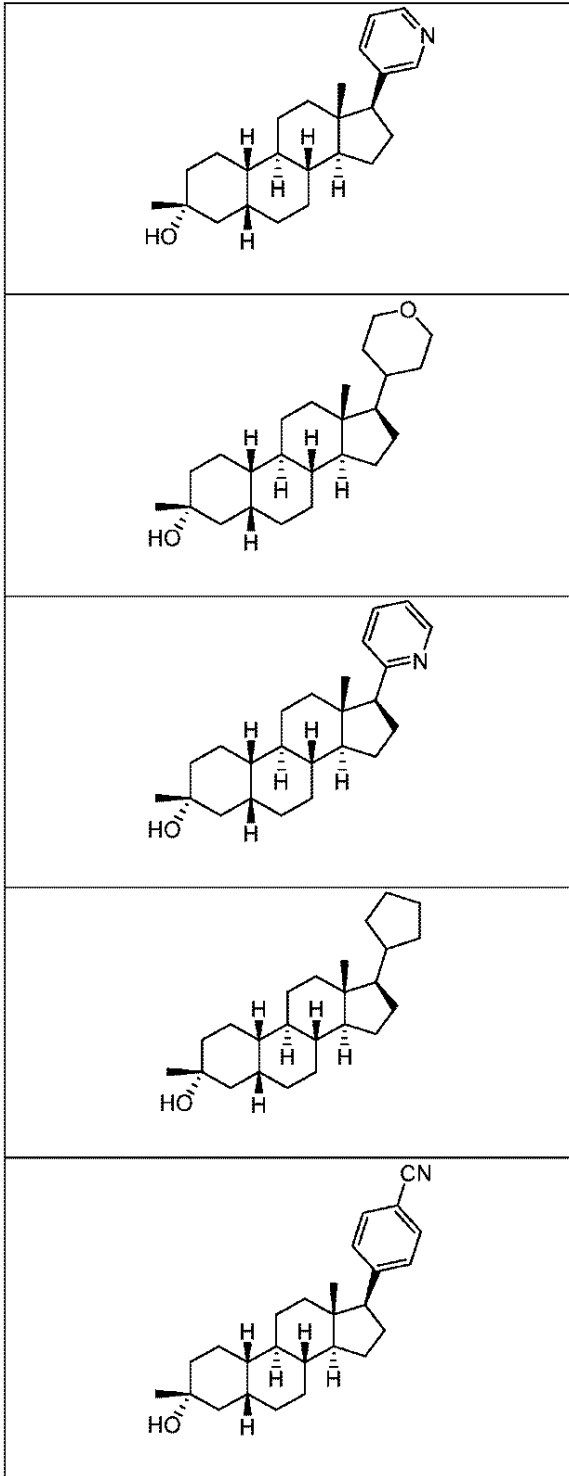
20

30

40

50

【化 2 9 5】



10

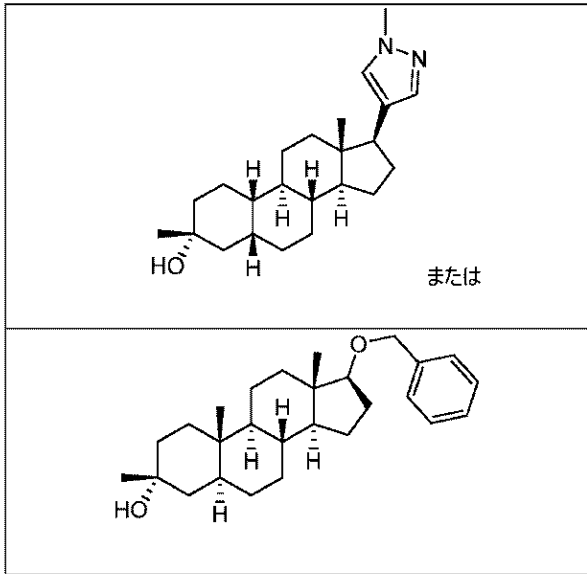
20

30

40

50

【化 2 9 6】



10

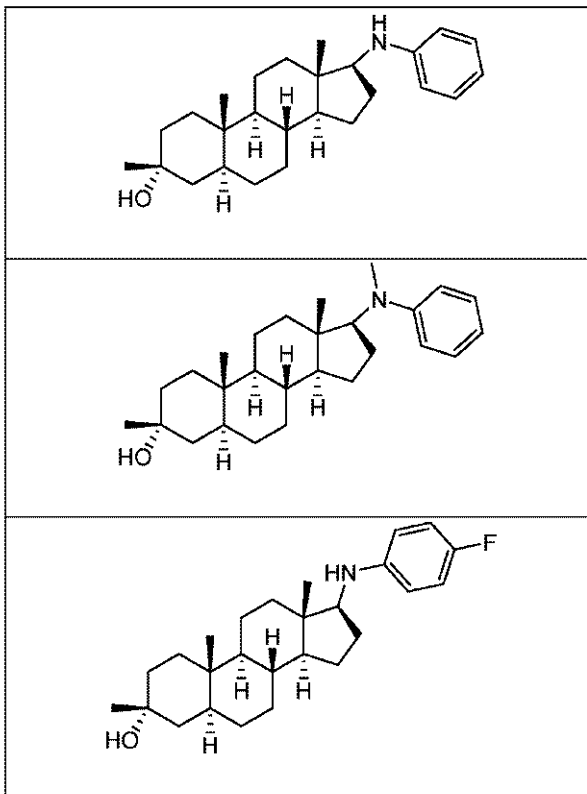
の化合物。

( 項目 4 0 )

20

式：

【化 2 9 7】

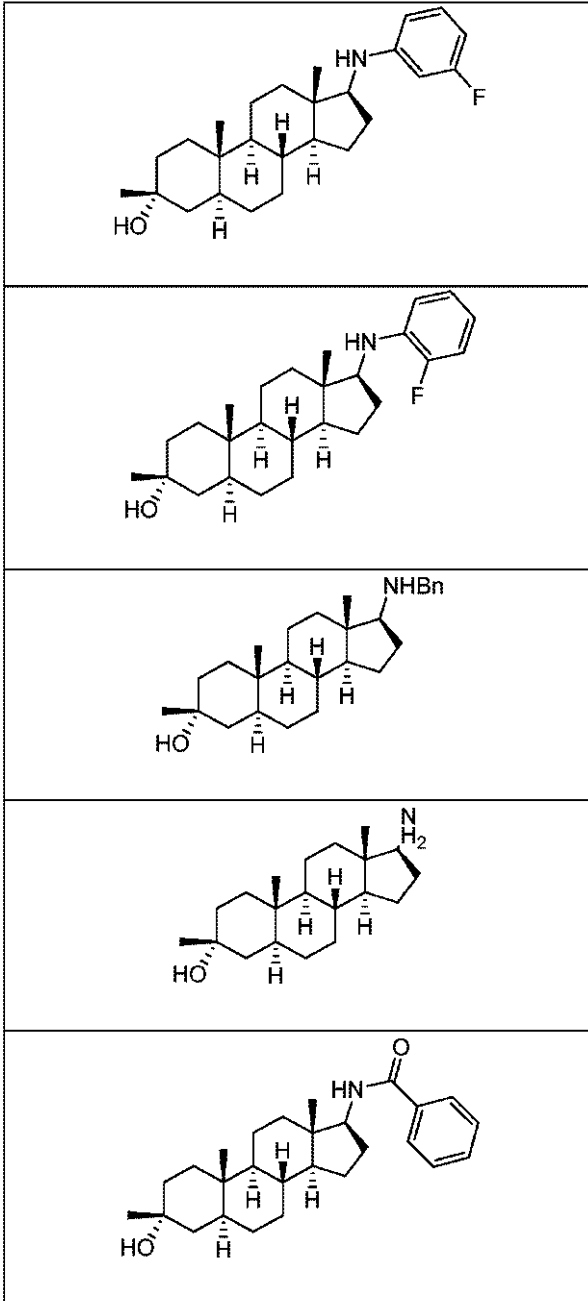


30

40

50

【化 2 9 8】



10

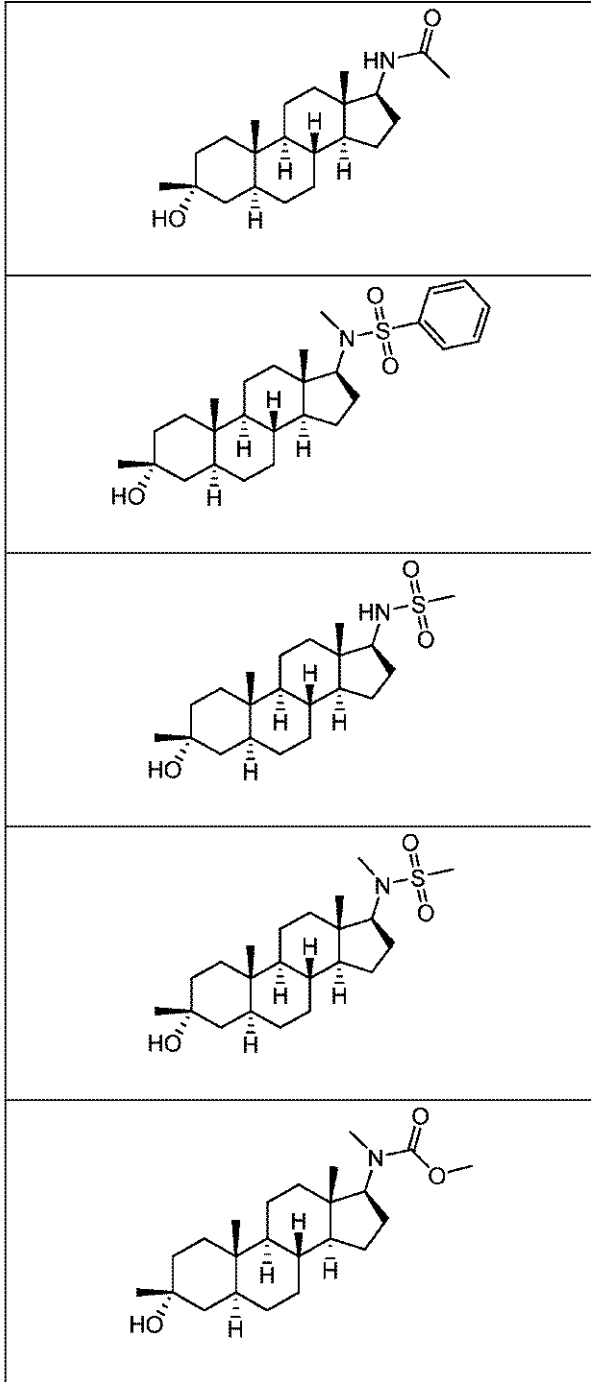
20

30

40

50

【化 2 9 9】



10

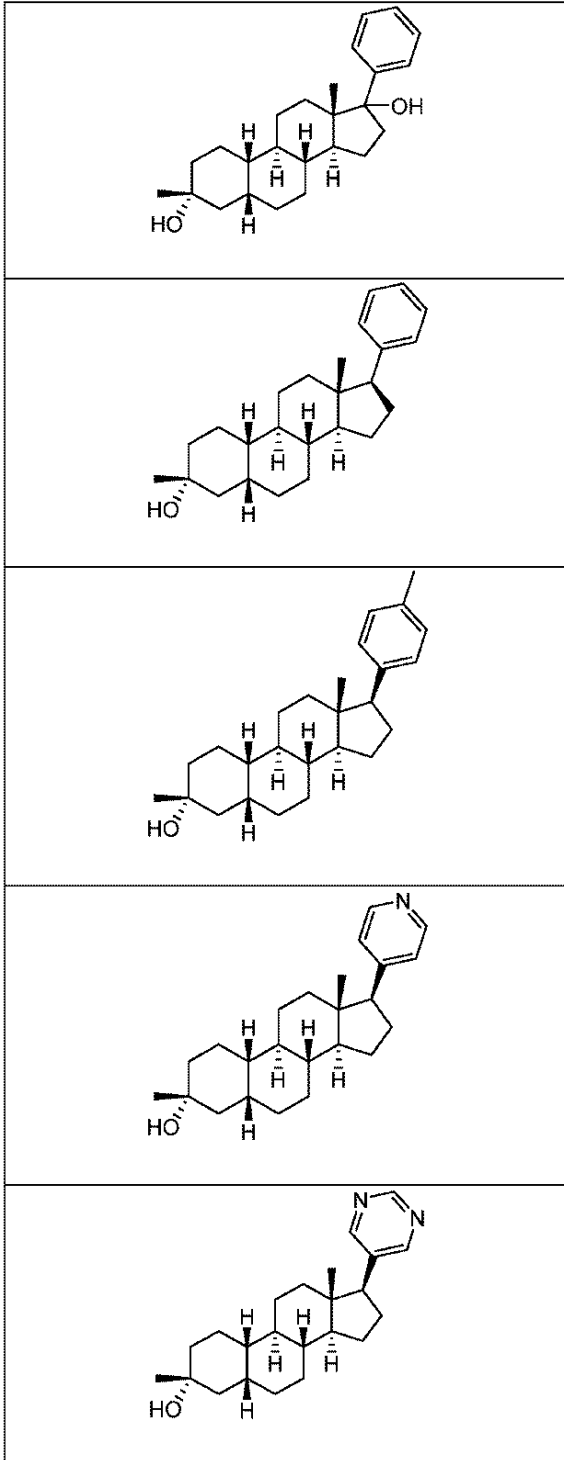
20

30

40

50

【化 3 0 0】



10

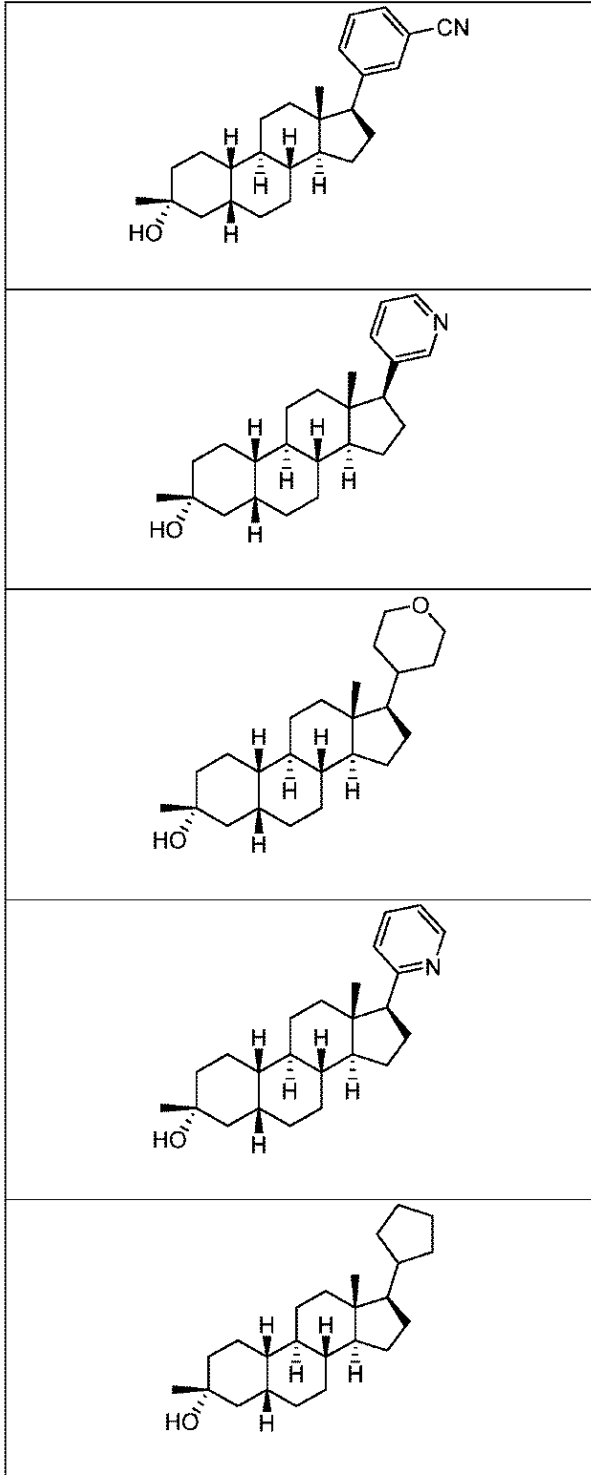
20

30

40

50

【化 3 0 1】



10

20

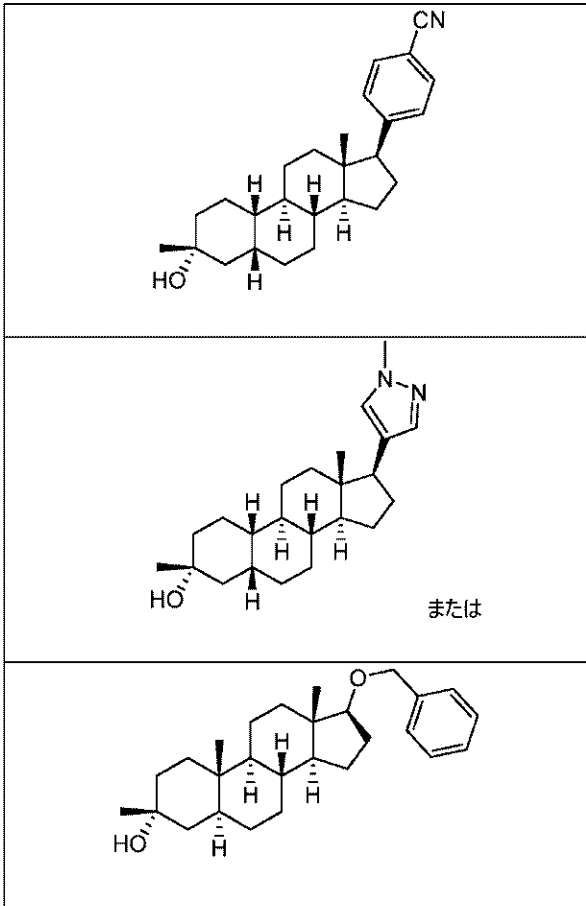
30

40

50



## 【化 3 0 2】



10

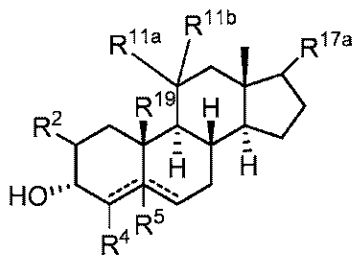
20

の化合物の薬学的に受容可能な塩。

( 項目 4 1 )

式 ( 3 - A )

## 【化 3 0 3】



(3-A)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 ( 3 - A ) において、

$R_{19}$  は、水素またはアルキルであり；

$R_{17a}$  は、ニトロまたはアルコキシであり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{11a}$ 、または  $R_{11b}$  の各々は、独立して、水素、アルキル、またはアルコキシであるが、あるいは  $R_{11a}$  および  $R_{11b}$  が共に合わさってオキソを形成し、

## 【化 3 0 4】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

## 【化 3 0 5】

====

40

50

が二重結合である場合、他方の

【化 3 0 6】

は、単結合であり、 $R_5$  は存在せず；

$R_5$  は、原子価によって決定されるように、存在しないか、水素であり；

但し、

i.  $R_2$ 、 $R_{1.1.a}$ 、および  $R_{1.1.b}$  が水素である場合、 $R_4$  は、アルキルであること、  
あるいは

ii.  $R_4$ 、 $R_{1.1.a}$ 、および  $R_{1.1.b}$  が水素である場合、 $R_2$  は、アルキルであること、  
あるいは

iii.  $R_4$  が水素である場合、 $R_2$  は、 $-OH$  またはアルコキシであり、 $R_{1.1.a}$  は、  
水素であり、 $R_{1.1.b}$  は、 $-OH$  もしくはアルコキシであるか、または  $R_2$  は、 $-OH$  も  
しくはアルコキシであり、 $R_{1.1.a}$  および  $R_{1.1.b}$  が共に合わさってオキソを形成するこ  
と、

を条件とする、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 2)

$R_4$  は、水素であり、 $R_2$  は、 $-OH$  またはアルコキシであり、 $R_{1.1.a}$  は、水素であり、  
 $R_{1.1.b}$  は、 $-OH$  またはアルコキシである、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

$R_4$  は、水素であり、 $R_2$  は、 $-OH$  またはアルコキシであり、 $R_{1.1.a}$  および  $R_{1.1.b}$   
が共に合わさってオキソを形成する、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 4)

$R_{1.7.a}$  は、ニトロである、項目 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5)

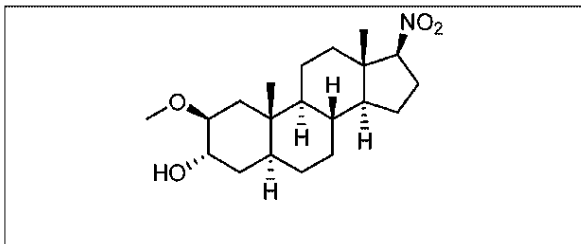
$R_{1.7.a}$  は、アルコキシである、項目 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

$R_{1.7.a}$  は、メトキシであり、 $R_2$  は、メチルである、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 6)

式：

【化 3 0 7】



10

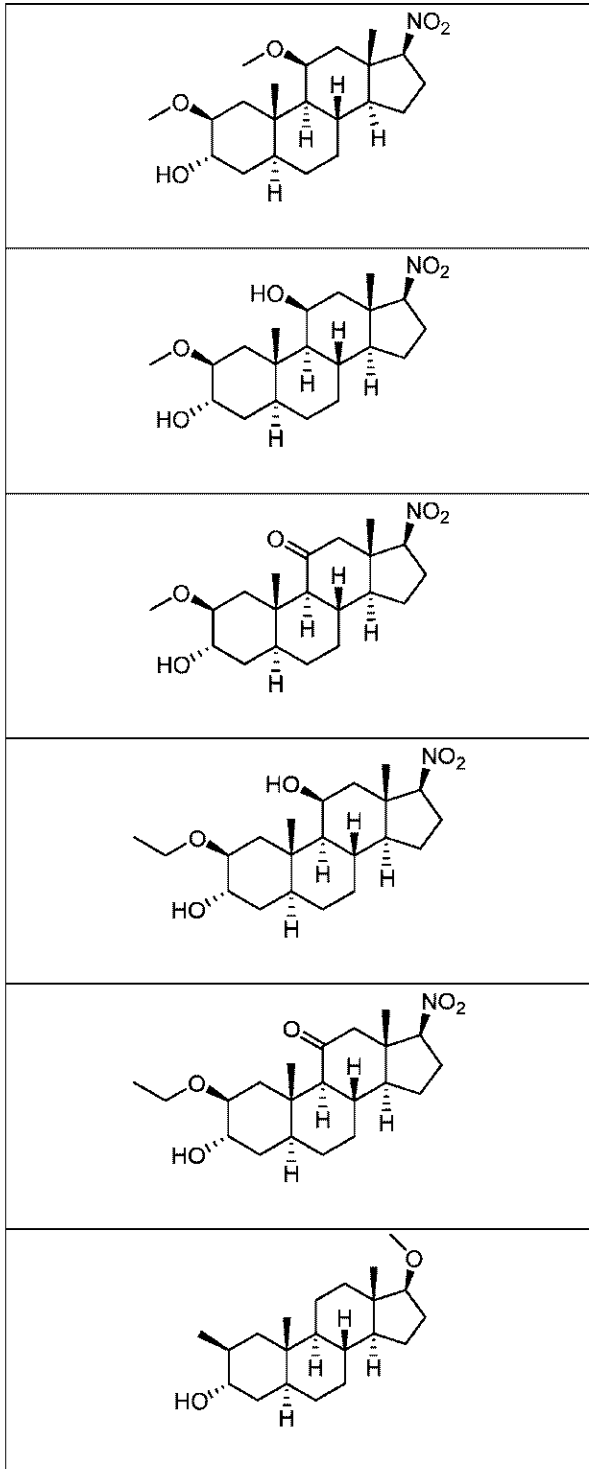
20

30

40

50

【化 3 0 8】



10

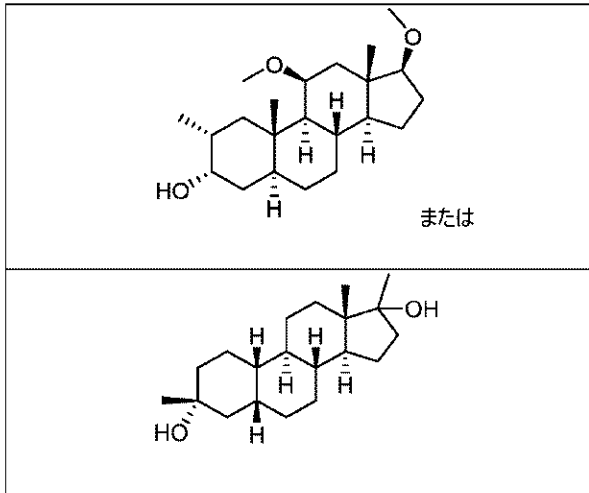
20

30

40

50

【化 3 0 9】



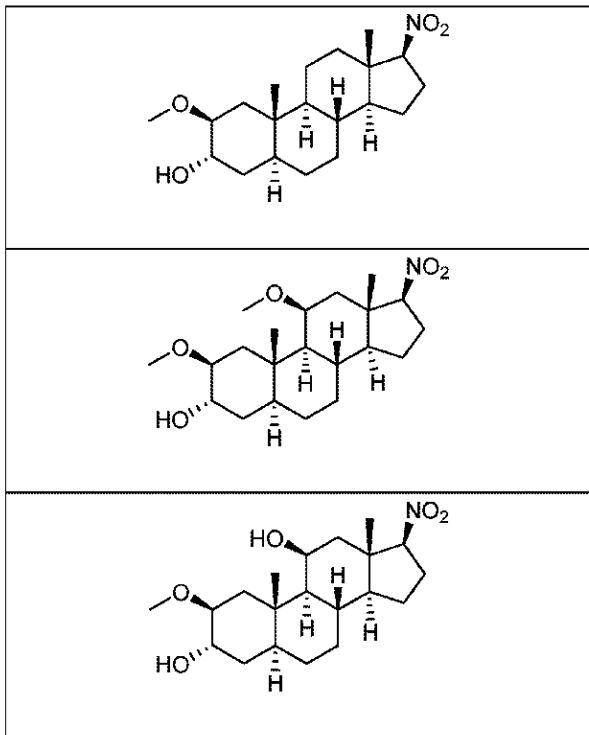
10

の化合物。

( 項目 4 7 )

式：

【化 3 1 0】



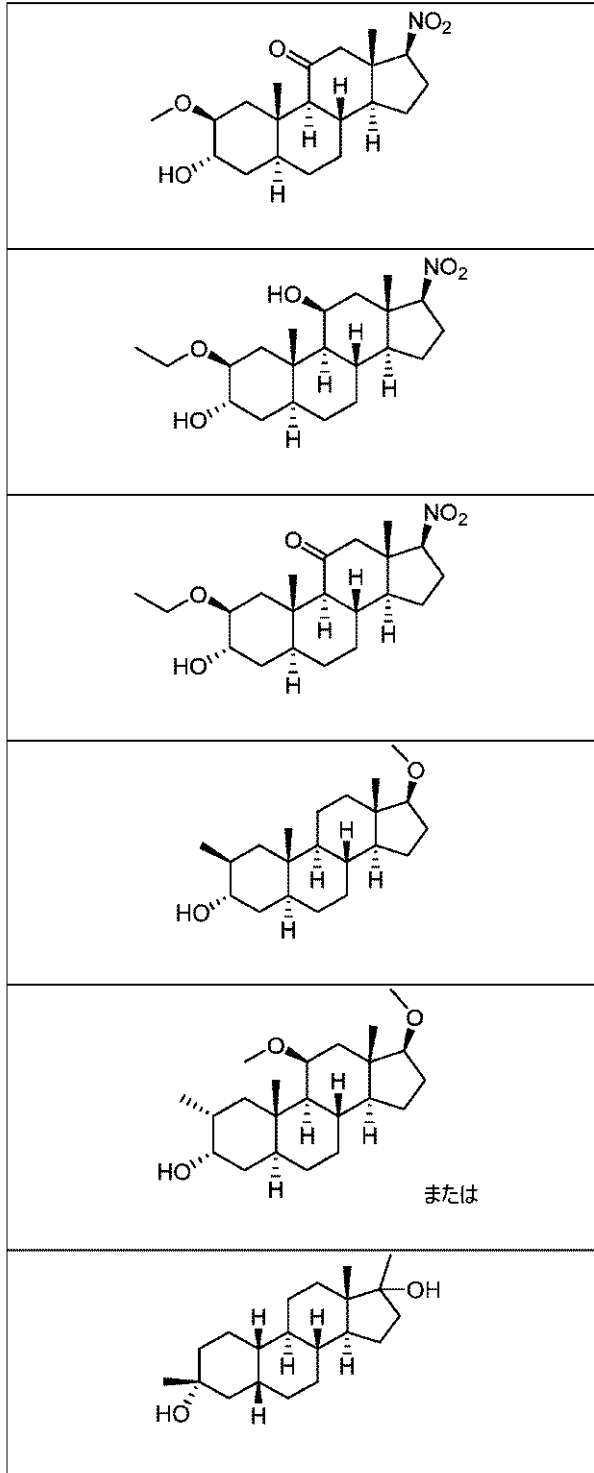
20

30

40

50

## 【化 3 1 1】



の化合物の薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 8)

前出の項目のいずれか 1 項に記載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。

(項目 4 9)

被験体において鎮静および/または麻酔の誘導で用いる組成物であって、前記被験体に有効量の項目 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含む、組成物。

(項目 5 0)

有効量の項目 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 4 8 に記載の薬学的組成

物の投与を必要とする被験体に投与する方法であって、ここで、前記被験体は、投与2時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する、方法。

(項目51)

前記被験体は、投与1時間以内に鎮静および/または麻酔を経験する、項目49に記載の組成物。

(項目52)

前記被験体は、即時に鎮静および/または麻酔を経験する、項目49に記載の組成物。

(項目53)

前記化合物は、静脈内投与によって投与される、項目49～52のいずれか1項に記載の組成物。

(項目54)

前記化合物は、慢性的に投与される、項目49～53のいずれか1項に記載の組成物。

(項目55)

前記被験体は、哺乳動物である、項目49～54のいずれか1項に記載の組成物。

(項目56)

前記被験体は、ヒトである、項目49～55のいずれか1項に記載の組成物。

(項目57)

前記化合物は、別の治療剤と組み合わせて投与される、項目49～56のいずれか1項に記載の組成物。

(項目58)

被験体において発作の処置で用いる組成物であって、前記被験体に有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を含む、組成物。

(項目59)

被験体においててんかんまたはてんかん発作重積状態の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目60)

被験体において神経内分泌障害または機能不全の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目61)

被験体において神経変性疾患または障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目62)

被験体において運動障害または振顫の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目63)

被験体において気分障害または不安障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目64)

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前記GABA機能に関連する障害の処置で用いる組成物であって、治療有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物の化合物を含む、組成物。

(項目65)

CNS関連障害の処置を必要とする被験体において前記CNS関連障害の処置で用いる組成物であって、有効量の項目1～47のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

(項目66)

前記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、あるいは耳鳴である、項目65に記載の方法。

(項目67)

10

20

30

40

50

前記被験体は、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体である、項目65に記載の方法。

(項目68)

項目1~47のいずれか1項に記載の化合物および滅菌希釈剤を含む固体組成物を含むキット。

【発明を実施するための形態】

【0099】

定義

化学的定義

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、一般に、その中に記載されているとおりに定義される。さらに、有機化学の通則、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 Transformations, 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。

10

20

【0100】

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。

30

【0101】

不斉中心の絶対配置は、当業者に公知の方法を使用して決定され得る。いくつかの実施形態において、化合物の不斉中心の絶対配置は、化合物のX線単結晶構造から解明され得る。いくつかの実施形態において、化合物のX線結晶構造により解明された不斉中心の絶対配置 (absolute configuration) を、同一または類似の合成方法から得た別の化合物における対応する不斉中心の絶対配置を判断するために使用することができる。いくつかの実施形態において、不斉中心の絶対配置を、核磁気共鳴 (NMR) 分光法による核オーバーハウザー効果 (NOE) 実験を使用して決定することができる。

40

【0102】

いくつかの実施形態において、既知の絶対配置の不斉中心は、キラル反応物、例えばキラルアミンを用いて化合物に導入され得る。いくつかの実施形態において、既知の絶対配置の不斉中心を、例えば、還元的アミノ化による反応方法を用いて、化合物に導入することができる。

【0103】

本明細書中で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオ

50

マーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰）。換言すれば、「S」型の化合物は、「R」型の化合物を実質的に含まず、従って「R」型のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」とは、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。特定の実施形態において、重量は、化合物の全てのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0104】

本明細書中で提供される組成物では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分と共に存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なR-化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なR-化合物を含み得る。特定の実施形態において、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋なR-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約95重量%のR-化合物および多くとも約5重量%のS-化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS-化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋なS-化合物を含み得る。特定の実施形態において、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋なS-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約95重量%のS-化合物および多くとも約5重量%のR-化合物を含み得る。特定の実施形態において、活性成分は、少量の賦形剤もしくはキャリアと共に製剤化され得るか、または賦形剤もしくはキャリアなしで製剤化され得る。

【0105】

冠詞「a」および「an」は、その冠詞の文法上の目的語が1つまたはそれより多い（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1つより多いアナログを意味する。

【0106】

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、「C<sub>1</sub>~6アルキル」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>~6、C<sub>1</sub>~5、C<sub>1</sub>~4、C<sub>1</sub>~3、C<sub>1</sub>~2、C<sub>2</sub>~6、C<sub>2</sub>~5、C<sub>2</sub>~4、C<sub>2</sub>~3、C<sub>3</sub>~6、C<sub>3</sub>~5、C<sub>3</sub>~4、C<sub>4</sub>~6、C<sub>4</sub>~5、およびC<sub>5</sub>~6のアルキルを包含すると意図される。

【0107】

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。

【0108】

「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカル（「C<sub>1</sub>~20アルキル」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個~12個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>~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~8個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>~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「C<sub>1</sub>~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（「C<sub>1</sub>~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（「C<sub>1</sub>~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（「C<sub>1</sub>~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（「C<sub>1</sub>~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（「C<sub>1</sub>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（「C<sub>2</sub>~6アルキル」）。C<sub>1</sub>~6アルキル

10

20

30

40

50



基の例としては、メチル(C<sub>1</sub>)、エチル(C<sub>2</sub>)、n-プロピル(C<sub>3</sub>)、イソプロピル(C<sub>3</sub>)、n-ブチル(C<sub>4</sub>)、tert-ブチル(C<sub>4</sub>)、sec-ブチル(C<sub>4</sub>)、iso-ブチル(C<sub>4</sub>)、n-ペンチル(C<sub>5</sub>)、3-ペンタニル(C<sub>5</sub>)、アミル(C<sub>5</sub>)、ネオペンチル(C<sub>5</sub>)、3-メチル-2-ブタニル(C<sub>5</sub>)、第3級アミル(C<sub>5</sub>)およびn-ヘキシル(C<sub>6</sub>)が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、n-ヘプチル(C<sub>7</sub>)、n-オクチル(C<sub>8</sub>)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つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1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C<sub>1</sub>~10アルキル(例えば、-CH<sub>3</sub>)である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換C<sub>1</sub>~10アルキルである。一般的なアルキルの略号としては、Me(-CH<sub>3</sub>)、Et(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、iPr(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、nPr(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-Bu(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、またはi-Bu(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)が挙げられる。

#### 【0109】

「アルケニル」とは、2個~20個の炭素原子、および1個またはそれより多くの炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さない、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル(「C<sub>2</sub>~20アルケニル」)のことを指す。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個~10個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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~8個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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~6個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>アルケニル」)。1つもしくはそれより多くの炭素-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<sub>2</sub>~4アルケニル基の例としては、エテニル(C<sub>2</sub>)、1-プロペニル(C<sub>3</sub>)、2-プロペニル(C<sub>3</sub>)、1-ブテニル(C<sub>4</sub>)、2-ブテニル(C<sub>4</sub>)、ブタジエニル(C<sub>4</sub>)などが挙げられる。C<sub>2</sub>~6アルケニル基の例としては、上述のC<sub>2</sub>~4アルケニル基、ならびにペンテニル(C<sub>5</sub>)、ペンタジエニル(C<sub>5</sub>)、ヘキセニル(C<sub>6</sub>)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<sub>7</sub>)、オクテニル(C<sub>8</sub>)、オクタトリエニル(C<sub>8</sub>)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つもしくはそれより多くの置換基、例えば、1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1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<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>~10アルケニルである。

#### 【0110】

「アルキニル」とは、2個~20個の炭素原子、1個またはそれより多くの炭素-炭素三重結合、および必要に応じて、1個またはそれより多くの二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素基のラジカル(「C<sub>2</sub>~20アルキニル」)のことを指す。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<sub>2</sub>~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~8個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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~6個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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個~5個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>~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

10

20

30

40

50

有する（「 $C_2 \sim 3$ 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つもしくはそれより多くの炭素-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）。 $C_2 \sim 4$ 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。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては、上述の $C_2 \sim 4$ 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つもしくはそれより多くの置換基；例えば、1~5個の置換基、1~3個の置換基もしくは1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 $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

#### 【0111】

「アリール」とは、6~14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、10または14個の電子を有する）のラジカル（「 $C_6 \sim 14$ アリール」）のことを指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 $C_6$ 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（「 $C_{10}$ 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（「 $C_{14}$ アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されたようなアリール環が1つまたはそれより多く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。アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。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つもしくはそれより多く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 $C_6 \sim 14$ 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 $C_6 \sim 14$ アリールである。

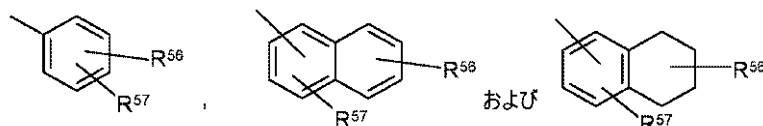
#### 【0112】

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、 $C_1 \sim C_8$ 八口アルキル、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、1つまたはそれより多くの基で置換される。

#### 【0113】

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77】



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、 $C_1 \sim C_8$ 八口アルキル、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、 $CONR_{58}R_{59}$ 、 $C$

10

20

30

40

50

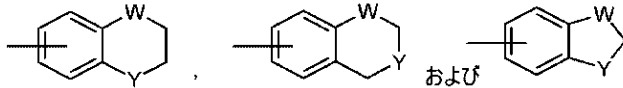
ONR<sup>58</sup>OR<sup>59</sup>、NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>、S-アルキル、SOアルキル、SO<sub>2</sub>アルキル、Sアリール、SOアリール、SO<sub>2</sub>アリールから選択されるか；またはR<sup>56</sup>およびR<sup>57</sup>は、連結されて、5～8個の原子（必要に応じて、N、OまたはSの群から選択される1つまたはそれより多くのヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。R<sup>60</sup>およびR<sup>61</sup>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、置換C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>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。

【0114】

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：

10

【化78】



が挙げられ、ここで各Wは、C(R<sup>66</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>66</sup>、O、およびSから選択され；そして各Yは、カルボニル、NR<sup>66</sup>、OおよびSから選択され；そしてR<sup>66</sup>は独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、4員～10員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、および5員～10員のヘテロアリールである。

【0115】

20

別段述べられない限り、「ハロ」または「ハロゲン」とは独立して、または別の置換基の一部として、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)原子を意味する。用語「ハロゲン化物」はそれ自体で、または別の置換基の一部として、フッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物原子を意味する。特定の実施形態において、ハロ基は、フッ素または塩素のいずれかである。

【0116】

「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」とは、1個もしくはそれより多くのハロ基またはその組み合わせで置換されているアルキルおよびアルコキシ構造を含み得る。例えば、用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、ハロがフッ素であるハロアルキルおよびハロアルコキシ基をそれぞれ含む。

30

【0117】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、別段述べられない限り、独立して、または別の置換基の一部として、-OH基を意味する。

【0118】

「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」には、1つまたはそれを超えるヒドロキシル基で置換されたアルキル構造が含まれ得る。

【0119】

「ヘテロアリール」とは、環炭素原子および1～4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または電子を有する）のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。1つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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

40

50

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。

【0120】

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1～4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1～4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1～4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1～3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1～2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つもしくはそれより多くの置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。

ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0121】

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エニルが挙げられるがこれらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。

3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるがこれに限定されない。

1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。

【0122】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下の式：

10

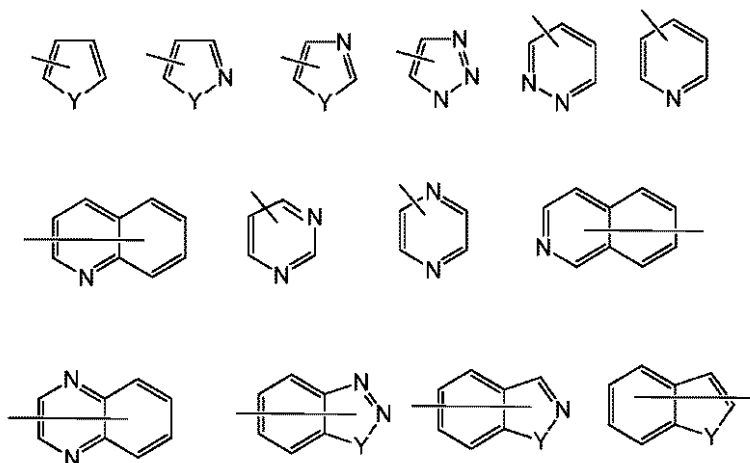
20

30

40

50

## 【化 7 9】



が挙げられ、ここで、各 Y は、カルボニル、N、NR<sup>65</sup>、O および S から選択され；R<sup>65</sup> は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

## 【0123】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に 3 ~ 10 個の環炭素原子（「C<sub>3</sub> ~ 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のことを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 個 ~ 8 個の環炭素原子を有する（「C<sub>3</sub> ~ 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（「C<sub>3</sub> ~ 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（「C<sub>3</sub> ~ 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 ~ 10 個の環炭素原子を有する（「C<sub>5</sub> ~ 10 カルボシクリル」）。例示的な C<sub>3</sub> ~ 6 カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリル基としては、上述の C<sub>3</sub> ~ 6 カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘブテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な C<sub>3</sub> ~ 10 カルボシクリル基としては、上述の C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ[4.5]デカニル（C<sub>10</sub>）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とき、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 つまたはそれより多くのアリール基またはヘテロアリー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 つもしくはそれより多く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 C<sub>3</sub> ~ 10 カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 C<sub>3</sub> ~ 10 カルボシクリルである。

10

20

30

40

50

## 【0124】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基（「C<sub>3</sub>～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（「C<sub>3</sub>～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（「C<sub>3</sub>～6シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～6シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～10シクロアルキル」）。C<sub>5</sub>～6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）およびシクロヘキシル（C<sub>6</sub>）が挙げられる。C<sub>3</sub>～6シクロアルキル基の例としては、上述のC<sub>5</sub>～6シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（C<sub>3</sub>）およびシクロブチル（C<sub>4</sub>）が挙げられる。C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基の例としては、上述のC<sub>3</sub>～6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）およびシクロオクチル（C<sub>8</sub>）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つもしくはそれより多く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C<sub>3</sub>～10シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換C<sub>3</sub>～10シクロアルキルである。

10

## 【0125】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する3～10員の非芳香環系のラジカルのことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「3～10員ヘテロシクリル」）。1つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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つまたはそれより多くのアリール基またはヘテロアリー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つもしくはそれより多く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。

20

30

## 【0126】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香環系であり、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1～4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1～4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1～3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

40

50

び硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

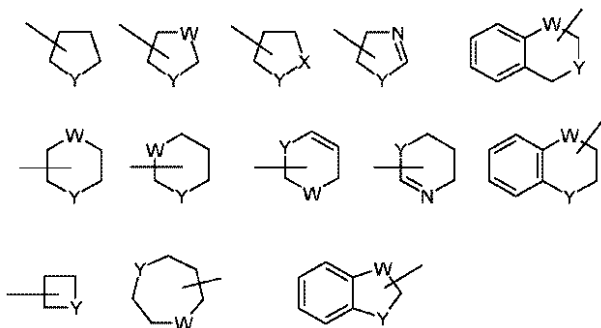
【0127】

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、アジリジニル (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、ジオキサソラニル、オキサスルフラニル、ジスル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、ピペリジニル、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、ピペラジニル、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。C<sub>6</sub>アリア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。アリア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。

【0128】

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80】



ここで、各Wは、CR<sup>6,7</sup>、C(R<sup>6,7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6,7</sup>、OおよびSから選択され；各Yは、NR<sup>6,7</sup>、OおよびSから選択され；R<sup>6,7</sup>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリアル、および5~10員ヘテロアリアルである。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(例えば、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、アリアル、アリアルオキシ、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、 $-S-$ アリアル、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)-$ アリアル、 $-S(O)_2-$ アルキルおよび  
 $-S(O)_2-$ アリアルから選択される1つまたはそれより多く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。

【0129】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$ ラジカルのことを指し、ここで、 $R^{20}$ 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アルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリアルである。「アルカノイル」は、 $R^{20}$ 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、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリアル)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 員ヘテロアリアル)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 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、 $R^{21}$ は、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1-C_8$ アルキル；または $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $4-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6-C_{10}$ アリアル、アリアルアルキル、 $5-10$ 員ヘテロアリアルもしくはヘテロアリアルアルキル(それらの各々は、非置換 $C_1-C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1-C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1-C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1-C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1-C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)である。

【0130】

「アシルアミノ」とは、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ラジカルのことを指し、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アルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリアルであるか、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、 $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ アルキル、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ アリアル)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 員ヘテロアリアル)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)および $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(4-10$ 員ヘテロシクリル)であり、ここで、 $t$ は、 $0-4$ の整数であり、各 $R^{24}$ は、独立して、水素または $C_1-C_8$ 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 $C_1-C_8$ アルキル； $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $4-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6-C_{10}$ アリアル、アリアルアルキル、 $5-10$ 員ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、それらの各々は、非置換 $C_1-C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1-C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1-C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1-C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1-C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されており； $R^{26}$ は、 $H$ 、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1-C_8$ アルキル； $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $4-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6-C_{10}$ アリアル、アリアルアルキル、 $5-10$ 員ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、それらの各々は、非置換 $C_1-C_4$ アルキル、ハロ、非置換 $C_1-C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1-C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1-C_4$ ヒドロキシアルキルもしくは非置換 $C_1-C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシ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

10

20

30

40

50



も1つは、H以外である。

【0131】

「アシルオキシ」とは、 $-OC(O)R^{27}$ ラジカルのことを指し、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、4～10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、5～10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。

10

【0132】

「アルコキシ」とは、 $-OR^{29}$ 基のことを指し、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、1～6個の炭素原子を有する。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。

20

【0133】

ある特定の実施形態において、 $R^{29}$ は、アミノ、置換アミノ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アリールオキシ、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員ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-およびアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基、例えば、1～5個の置換基、特に、1～3個の置換基、特に、1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、 $-O-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-O-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-O-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 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、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。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。

30

40

【0134】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを指す。

【0135】

「オキソ」とは、 $=O$ 基をいう。

【0136】

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基のことを指し、ここで、 $R^{38}$ は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールまたはアミノ保護基

50

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、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクリルもしくは $C_3 \sim C_{10}$ 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 $-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)または $-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 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。

#### 【0137】

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、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)および $-NR^{39}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 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、例えば、1または2の整数であり、各 $R^{39}$ は、独立して、水素または $C_1 \sim C_8$ 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。誤解を避けるために、用語「置換アミノ」は、下記で定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換ジアルキルアミノ基を含む。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。

#### 【0138】

「アジド」とは、 $-N_3$ ラジカルのことを指す。

#### 【0139】

「カルバモイル」または「アミド」とは、 $-C(O)NH_2$ ラジカルのことを指す。

#### 【0140】

「置換カルバモイル」または「置換アミド」とは、 $-C(O)N(R^{62})_2$ ラジカルのことを指し、ここで、各 $R^{62}$ 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、 $R^{62}$ 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、 $R^{62}$ 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、および5～10員ヘテロアリール；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、もしくは5～10員ヘテロアリールから選択され、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 $R^{62}$ は、 $H$ 以外である。

#### 【0141】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルのことを指す。

#### 【0142】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを指す。

【0143】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルのことを指す。

【0144】

「エチニル」とは、置換もしくは非置換の $-(C=C)-$ のことを指す。「エチレン」とは、置換または非置換の $-(C-C)-$ のことを指す。「エチニル」とは、 $-(C \quad C)-$ のことを指す。

【0145】

「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。

【0146】

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つまたはそれより多く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つまたはそれより多くの位置が置換される時、それらの置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。用語「置換される」は、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置換を含むと企図される。本発明は、安定な化合物に到達するために、任意のおよび全てのこのような組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、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。

【0147】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R$

10

20

30

40

50

$a a$ 、 $-P(=O)_2 R a a$ 、 $-OP(=O)_2 R a a$ 、 $-P(=O)(R a a)_2$ 、 $-OP(=O)(R a a)_2$ 、 $-OP(=O)(OR c c)_2$ 、 $-P(=O)_2 N(R b b)_2$ 、 $-OP(=O)_2 N(R b b)_2$ 、 $-P(=O)(NR b b)_2$ 、 $-OP(=O)(NR b b)_2$ 、 $-NR b b P(=O)(OR c c)_2$ 、 $-NR b b P(=O)(NR b b)_2$ 、 $-P(R c c)_2$ 、 $-P(R c c)_3$ 、 $-OP(R c c)_2$ 、 $-OP(R c c)_3$ 、 $-B(R a a)_2$ 、 $-B(OR c c)_2$ 、 $-BR a a(OR c c)$ 、 $C_1 \sim 10$ 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、1、2、3、4もしくは5個の $R d d$ 基で置換され；

10

$R a a$ の各存在は、独立して、 $C_1 \sim 10$ 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 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R a a$ 基が連結して、 $3 \sim 14$ 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、1、2、3、4または5個の $R d d$ 基で置換され；

$R b b$ の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR a a$ 、 $-N(R c c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R a a$ 、 $-C(=O)N(R c c)_2$ 、 $-CO_2 R a a$ 、 $-SO_2 R a a$ 、 $-C(=NR c c)OR a a$ 、 $-C(=NR c c)N(R c c)_2$ 、 $-SO_2 N(R c c)_2$ 、 $-SO_2 R c c$ 、 $-SO_2 OR c c$ 、 $-SOR a a$ 、 $-C(=S)N(R c c)_2$ 、 $-C(=O)SR c c$ 、 $-C(=S)SR c c$ 、 $-P(=O)_2 R a a$ 、 $-P(=O)(R a a)_2$ 、 $-P(=O)_2 N(R c c)_2$ 、 $-P(=O)(NR c c)_2$ 、 $C_1 \sim 10$ 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 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R b b$ 基が連結して、 $3 \sim 14$ 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、1、2、3、4または5個の $R d d$ 基で置換され；

20

30

$R c c$ の各存在は、独立して、水素、 $C_1 \sim 10$ 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 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R c c$ 基が連結して、 $3 \sim 14$ 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、1、2、3、4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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2 H$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-OH$ 、 $-OR e e$ 、 $-ON(R f f)_2$ 、 $-N(R f f)_2$ 、 $-N(R f f)_3 + X^-$ 、 $-N(OR e e)R f f$ 、 $-SH$ 、 $-SR e e$ 、 $-SSR e e$ 、 $-C(=O)R e e$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R e e$ 、 $-OC(=O)R e e$ 、 $-OCO_2 R e e$ 、 $-C(=O)N(R f f)_2$ 、 $-OC(=O)N(R f f)_2$ 、 $-NR f f C(=O)R e e$ 、 $-NR f f CO_2 R e e$ 、 $-NR f f C(=O)N(R f f)_2$ 、 $-C(=NR f f)OR e e$ 、 $-OC(=NR f f)R e e$ 、 $-OC(=NR f f)OR e e$ 、 $-C(=NR f f)N(R f f)_2$ 、 $-OC(=NR f f)N(R f f)_2$ 、 $-NR f f C(=NR f f)N(R f f)_2$ 、 $-NR f f SO_2 R e e$ 、 $-SO_2 N(R f f)_2$ 、 $-SO_2 R e e$ 、 $-SO_2 OR e e$ 、 $-OSO_2 R e e$ 、 $-S(=O)R e e$ 、 $-Si(R e e)_3$ 、 $-OSi(R e e)_3$ 、 $-C(=S)N(R f f)_2$ 、 $-C(=O)SR e e$ 、 $-C(=S)SR e e$ 、 $-SC(=S)SR e e$ 、 $-P(=O)_2 R e e$ 、 $-P(=O)(R e e)_2$ 、 $-OP(=O)(R e e)_2$ 、 $-OP(=O)(OR e e)_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル

40

50

、 $C_1 \sim 6$  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、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリールから選択され、ここで、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、1、2、3、4もしくは5個のR g g基で置換され；

R e eの各存在は、独立して、 $C_1 \sim 6$  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、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリルおよび $3 \sim 10$  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、1、2、3、4または5個のR g g基で置換され；

10

R f fの各存在は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$  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、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリールおよび $5 \sim 10$  員ヘテロアリールから選択されるか、または2つのR f f基が連結して、 $3 \sim 14$  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、1、2、3、4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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$  アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$  アルキル) $_3 + X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$  アルキル) $_2 + X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6$  アルキル) $+ X^-$ 、 $-NH_3 + X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6$  アルキル)( $C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-N(OH)(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$  アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-OCO_2(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6$  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)、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6$  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) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim 6$  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り；ここで、 $X^-$ は、対イオンである。

20

30

40

#### 【0148】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するためにカチオン性の第4級アミノ基と会合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、 $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ ）、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリ

50

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。

#### 【0149】

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1級、第2級、第3級および第4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、-OH、-OR<sup>aaa</sup>、-N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aaa</sup>、-C(=O)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aaa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>bbb</sup>)R<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>ccc</sup>)OR<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>ccc</sup>)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ccc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ccc</sup>、-SOR<sup>aaa</sup>、-C(=S)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ccc</sup>、-C(=S)SR<sup>ccc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aaa</sup>、-P(=O)(R<sup>aaa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~10アルキル、C<sub>1</sub>~10ペルハロアルキル、C<sub>2</sub>~10アルケニル、C<sub>2</sub>~10アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~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、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した2つのR<sup>ccc</sup>基は、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、1、2、3、4または5個のR<sup>ddd</sup>基で置換され、R<sup>aaa</sup>、R<sup>bbb</sup>、R<sup>ccc</sup>およびR<sup>ddd</sup>は、上で定義されたとおりである。

#### 【0150】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基(本明細書中において窒素保護基とも称される)である。アミノ保護基としては、-OH、-OR<sup>aaa</sup>、-N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>aaa</sup>、-C(=O)OR<sup>aaa</sup>、-C(=O)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>ccc</sup>)R<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>ccc</sup>)OR<sup>aaa</sup>、-C(=NR<sup>ccc</sup>)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ccc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ccc</sup>、-SOR<sup>aaa</sup>、-C(=S)N(R<sup>ccc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ccc</sup>、-C(=S)SR<sup>ccc</sup>、C<sub>1</sub>~10アルキル、C<sub>2</sub>~10アルケニル、C<sub>2</sub>~10アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は独立して、0個、1個、2個、3個、4個または5個のR<sup>ddd</sup>基で置換されており、そしてここでR<sup>aaa</sup>、R<sup>bbb</sup>、R<sup>ccc</sup>およびR<sup>ddd</sup>は、本明細書中で定義されるとおりである。アミノ保護基は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999(参照により本明細書中に援用される)に詳細に記載されているものが挙げられる。

#### 【0151】

例示的なアミノ保護基としては、アミド基(例えば、-C(=O)R<sup>aaa</sup>) (ホルムアミドおよびアセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない);カルバメート基(例えば、-C(=O)OR<sup>aaa</sup>) (9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、t-ブチルカルバメート(BOC)、およびベンジルカルバメート(Cbz)が挙げられるが、これらに限定されない);スルホンアミド基(例えば、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aaa</sup>) (p-トルエンスルホンアミド(Ts)、メタンスルホンアミド(Ms)、およびN-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)が挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0152】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基(ヒドロキシル保護基とも称される)である。酸素保護基としては、-R<sup>aaa</sup>、-N(R<sup>bbb</sup>)<sub>2</sub>、-C(

= O) S R a a、- C ( = O ) R a a、- C O<sub>2</sub> R a a、- C ( = O ) N ( R b b )<sub>2</sub>、  
 - C ( = N R b b ) R a a、- C ( = N R b b ) O R a a、- C ( = N R b b ) N ( R b  
 b )<sub>2</sub>、- S ( = O ) R a a、- S O<sub>2</sub> R a a、- S i ( R a a )<sub>3</sub>、- P ( R c c )<sub>2</sub>  
 、- P ( R c c )<sub>3</sub>、- P ( = O )<sub>2</sub> R a a、- P ( = O ) ( R a a )<sub>2</sub>、- P ( = O )  
 ( O R c c )<sub>2</sub>、- P ( = O )<sub>2</sub> N ( R b b )<sub>2</sub>、および - P ( = O ) ( N R b b )<sub>2</sub>が  
 挙げられるが、これらに限定されず、R a a、R b b、および R c c は、本明細書中で定  
 義されるとおりである。酸素保護基は当該分野で周知であり、Protecting G  
 r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s , T . W . G r e e n e a n d  
 P . G . M . W u t s , 第3版, J o h n W i l e y & S o n s , 1 9 9 9 ( 参 照 によ  
 り本明細書中に援用される ) に詳細に記載されているものが挙げられる。

10

## 【0153】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル ( M O M )、2 - メトキシエト  
 キシメチル ( M E M )、ベンジル ( B n )、トリイソプロピルシリル ( T I P S )、t -  
 プチルジメチルシリル ( T B D M S )、t - プチルメトキシフェニルシリル ( T B M P S )  
 )、メタンスルホネート ( メシレート )、およびトシレート ( T s ) が挙げられるが、こ  
 れらに限定されない。

## 【0154】

特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基 ( チオール保護基  
 と称される ) である。硫黄保護基としては、- R a a、- N ( R b b )<sub>2</sub>、- C ( = O )  
 ) S R a a、- C ( = O ) R a a、- C O<sub>2</sub> R a a、- C ( = O ) N ( R b b )<sub>2</sub>、- C  
 ( = N R b b ) R a a、- C ( = N R b b ) O R a a、- C ( = N R b b ) N ( R b b )  
 )<sub>2</sub>、- S ( = O ) R a a、- S O<sub>2</sub> R a a、- S i ( R a a )<sub>3</sub>、- P ( R c c )<sub>2</sub>、-  
 P ( R c c )<sub>3</sub>、- P ( = O )<sub>2</sub> R a a、- P ( = O ) ( R a a )<sub>2</sub>、- P ( = O ) ( O  
 R c c )<sub>2</sub>、- P ( = O )<sub>2</sub> N ( R b b )<sub>2</sub>、および - P ( = O ) ( N R b b )<sub>2</sub>が挙げ  
 られるが、これらに限定されず、ここで R a a、R b b、および R c c は、本明細書中で  
 定義されるとおりである。硫黄保護基は当該分野で周知であり、Protecting  
 G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s , T . W . G r e e n e a n d  
 P . G . M . W u t s , 第3版, J o h n W i l e y & S o n s , 1 9 9 9 ( 参 照 によ  
 り本明細書中に援用される ) に詳細に記載されているものが挙げられる。

20

## 【0155】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および特許請求の範囲において  
 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。

30

## 【0156】

他の定義

本明細書中で使用される場合、用語「調節」とは、G A B A レセプター機能の阻害または  
 相乗作用のことを指す。「調節因子」( 例えば、調節因子化合物 ) は、例えば、G A B A  
 レセプターのアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、または部分アンタゴニスト  
 であり得る。

## 【0157】

「薬学的に受容可能な」とは、連邦もしくは州政府の規制当局、または米国以外の国の対  
 応する当局によって承認されているかまたは承認可能であること、あるいは米国薬局方ま  
 たは動物 ( より具体的には、ヒト ) で使用するための他の一般に認められている薬局方に  
 記載されていることを意味する。

40

## 【0158】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望の薬理  
 活性を有する、本発明の化合物の塩のことを指す。特に、このような塩は非毒性であり、  
 無機酸付加塩または有機酸付加塩および無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る  
 。具体的には、このような塩としては、( 1 ) 無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、  
 硝酸、リン酸などと形成される ; もしくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン

50

酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などと形成される酸付加塩；あるいは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか；または有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位する場合に形成される塩が挙げられる。塩としてはさらに、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および化合物が塩基性官能基を含む場合には、非毒性有機酸または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。用語「薬学的に受容可能なカチオン」とは、酸性官能基の受容可能なカチオン性対イオンのことを指す。このようなカチオンは、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオン、アンモニウムカチオン、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。例えば、Bergere, J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79を参照のこと。

10

20

## 【0159】

「溶媒和物」とは、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒または水(「水和物」とも称される)と会合している化合物の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含む。従来の溶媒としては、水、エタノール、酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば結晶形で調製され得、そして溶媒和または水和され得る。適切な溶媒和物としては、薬学的に受容可能な溶媒和物、例えば水和物が挙げられ、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方がさらに挙げられる。特定の例では、溶媒和物は、例えば、1個またはそれより多くの溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれる場合に単離することができるであろう。「溶媒和物」とは、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノラートおよびメタノラートが挙げられる。

30

## 【0160】

「立体異性体」：同じ分子式を有するが、原子の性質もしくは結合順序または空間における原子配置の点で異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解されるべきである。空間における原子配置の点で異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、そして互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「エナンチオマー」と称される。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、それは、4個の異なる基に結合しており、一組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その非対称中心の絶対配置により特徴付けられ得、そしてカーンおよびプレローグのRおよびS順序付けルールによって表されるか、あるいは分子が偏光面を回転させる方法によって表され、そして右旋性または左旋性(すなわち、それぞれ(+)または(-)-異性体)と表記される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物としてのいずれかで存在し得る。等しい割合のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

40

## 【0161】

「互変異性体」とは、交換可能な形態の特定の化合物構造の化合物であって、そして水素原子および電子の変位が変動する化合物のことを指す。従って、2つの構造は、電子および原子(通常はH)の移動によって平衡状態にあり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基のいずれかによる処理によって迅速に相互変換されるので互変異性体である。互変異性の別の例は、酸または塩基による処理によって同様に形成されるフェニ

50



ルニトロメタンの酸形態およびニトロ形態である。互変異性体は、目的の化合物の最適な化学的反応性および生物学的活性の獲得に関連し得る。

【0162】

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。

10

【0163】

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。

【0164】

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。

20

【0165】

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、例えば、CNS関連障害を処置するために十分な量のことを指し、麻酔または鎮静を誘導するために充分である。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、体重、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。

【0166】

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つまたはそれ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。

30

【0167】

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つもしくはそれ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。

40

【0168】

発明の特定の実施形態の詳細な説明

化合物（例えば、式(I)の化合物）、薬学的組成物、および本明細書中に記載の疾患または障害を処置するためのその使用方法が本明細書中に提供される。

【0169】

化合物

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機能を調節するように

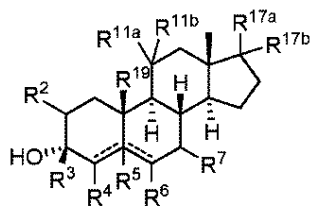
50

、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くように、設計される。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のことを指す。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と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。

【0170】

1つの局面において、式(I)：

【化81】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(I)において、R2、R4、R6、R7、R11a、およびR11bの各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-ORA1、-SRA1、-N(RA1)2、-NHC(=O)RA1、-S(=O)RA2、-SO2RA2、または-S(=O)2ORA1であり、ここでRA1の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのRA1基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し；RA2は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいはR11aおよびR11bは、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-を形成し；R3は、水素、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；R17aおよびR17bの各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-ORA1、-SRA1、-N(RA1)2、-NHC(=O)RA1、-S(=O)RA2、-SO2RA2、または-S(=O)2ORA1であり、ここで、R17aおよびR17bのうちの少なくとも1つは、水素ではなく；R19は、水素またはアルキル(例えば、非置換アルキルまたは置換アルキル(例えば、-C(RC)2ORA1)であり、ここで、RCは、水素またはアルキルである)であり；R5は、存在しないか、または水素であり；

【化82】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化83】

====

が二重結合である場合、他方の

【化84】

====

10

20

30

40

50

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在しない。

【0171】

いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、置換アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0172】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素である。

10

【0173】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、メチルおよびエチル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。

【0174】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素である。

20

【0175】

いくつかの実施形態において、

【化85】

---

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、

【化86】

---

30

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化87】

---

が二重結合である場合、他方の

【化88】

---

は、単結合である。

40

【0176】

いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>は、水素である。

【0177】

いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>7</sup>は、水素である。

50

## 【0178】

いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ であるか、または $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、水素である。

## 【0179】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または $-N(RA1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ は、水素である。

10

## 【0180】

いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ のうち少なくとも1つは、水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、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、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1-S(=O)RA2$ 、 $-SO_2RA2$ 、または $-S(=O)_2ORA1$ であり、ここで、 $R^{17a}$ および $R^{17b}$ のうち少なくとも1つは、水素ではない。

20

## 【0181】

いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、または $-SO_2RA2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ は、ハロゲン、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、 $-N(RA1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA1$ 、 $-S(=O)RA2$ 、または $-SO_2RA2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{17a}$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、 $-ORA1$ 、 $-SRA1$ 、または $-N(RA1)_2$ である。

30

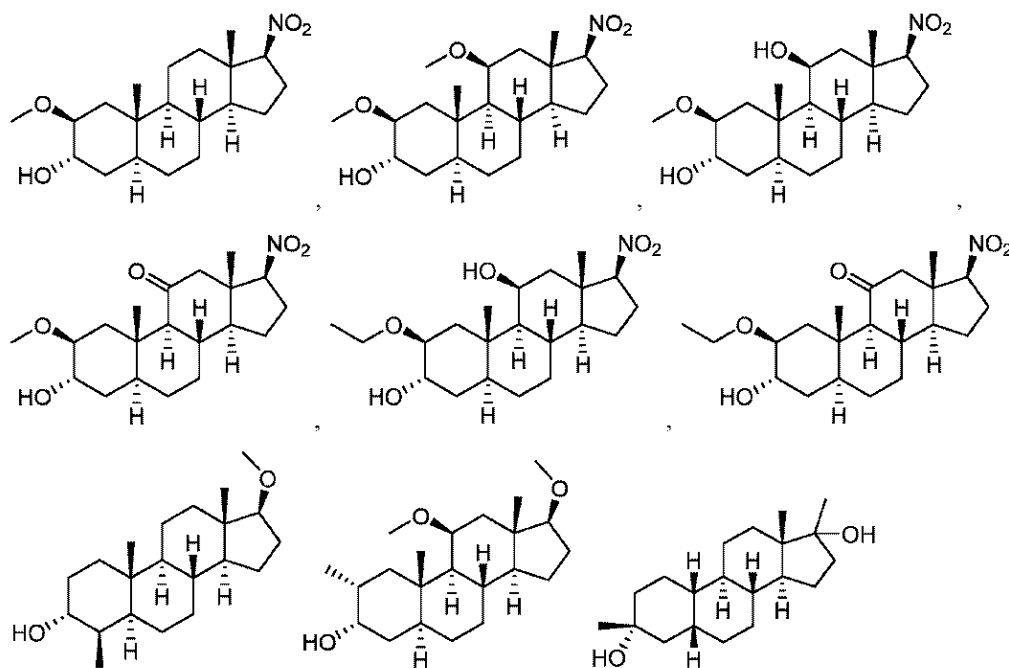
## 【0182】

いくつかの実施形態において、化合物は、

40

50

## 【化 8 9】



10

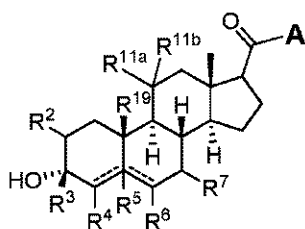
20

またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 8 3】

1つの局面において、式 ( I I ) :

## 【化 9 0】



(II)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 ( I I ) において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、 $-N(RA^1)_2$ 、 $-NHC(=O)RA^1$ 、 $-NHC(=O)ORA^1$ 、 $-S(=O)RA^2$ 、 $-SO_2RA^2$ 、または $-S(=O)_2ORA^1$ であり、ここで $RA^1$ の各々の实例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つの $RA^1$ 基が結合して複素環またはヘテロアリール環を形成し； $RA^2$ は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいは $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-C(=O)-$ 基を形成し； $R^3$ は、水素、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり； $A$ は、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、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ であり； $R^{19}$ は、水素またはアルキル（例えば、非置換アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）または置換アルキル（例えば、 $-C(R^C)_2ORA^1$ であり、ここで、 $R^C$ は、水素またはアルキルである））であり； $R^5$ は、存在しないか、または水素であり；

40

50

【化91】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化92】

----

が二重結合である場合、他方の

【化93】

----

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在しない。

【0184】

いくつかの実施形態において、Aは、水素、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、または -ORA<sup>1</sup>である。

【0185】

いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-CH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0186】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、水素である。

【0187】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル（例えば、置換または非置換のアルキル）である。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、メチルおよびエチル（例えば、置換もしくは非置換のメチル、置換もしくは非置換のエチル）である。

【0188】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-ORA<sup>1</sup>、-SRA<sup>1</sup>、または-N(RA<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、または-ORA<sup>1</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素である。

【0189】

いくつかの実施形態において、

【化94】

----

は、単結合を表し、R<sup>5</sup>は、水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>5</sup>は存在せず、

【化95】

----

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化96】

----

が二重結合である場合、他方の

10

20

30

40

50

## 【化 9 7】

-----

は、単結合である。

## 【0190】

いくつかの実施形態において、 $R^6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^6$  は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^6$  は、水素である。

## 【0191】

いくつかの実施形態において、 $R^7$  は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は、水素である。

## 【0192】

いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、 $-N(RA^1)_2$ であるか、または $R^{11a}$  および $R^{11b}$  は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$  および $R^{11b}$  は、これらが結合している炭素原子と共に $-C(=O)-$ を形成する。いくつかの実施形態において、 $R^{11a}$  および $R^{11b}$  は、水素である。

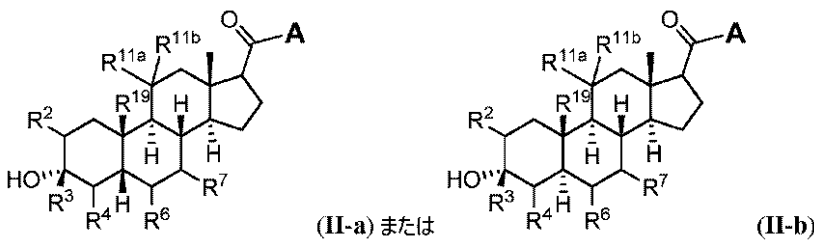
## 【0193】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は独立して、水素、ハロゲン、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-ORA^1$ 、 $-SRA^1$ 、または $-N(RA^1)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は、水素、ハロゲン、アルキル、または $-ORA^1$ である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ の各々は、水素である。

## 【0194】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は、式(II-a)または(II-b)：

## 【化 9 8】



の化合物である。

## 【0195】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c)：

10

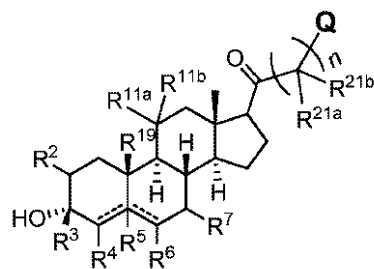
20

30

40

50

## 【化 9 9】



(II-c)

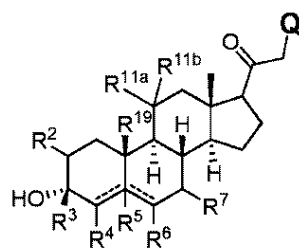
の化合物であり、式 (II - c) において、

R 2 1 a および R 2 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- N H C ( = O ) O R A 1、- S ( = O ) R A 2、- S O 2 R A 2、または - S ( = O ) 2 O R A 1 であるか；あるいは R 2 1 a および R 2 1 b は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または - C ( = O ) - 基を形成し；Q は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、または - N ( R A 1 ) 2 であり；n は、1、2、および 3 から選択される整数である。

## 【 0 1 9 6】

いくつかの実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (II - d) :

## 【化 1 0 0】



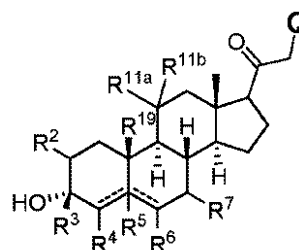
(II-d)

の化合物である。

## 【 0 1 9 7】

1 つの局面において、式 (III - a) :

## 【化 1 0 1】



(III-a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式 (III - a) において、R 2、R 4、R 6、R 7、R 1 1 a、および R 1 1 b の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、- O R A 1、- S R A 1、- N ( R A 1 ) 2、- N H C ( = O ) R A 1、- N H C ( = O ) O R A 1、- S ( = O ) R A 2、- S O 2 R A 2、または - S ( = O ) 2 O R A 1 であり、ここで R A 1 の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄

10

20

30

40

50



保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのR<sup>A1</sup>基が結合して複素環もしくはヘテロアリアル環を形成し；R<sup>A2</sup>は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-基を形成し；Qは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR<sup>A1</sup>、-SR<sup>A1</sup>、または-N(R<sup>A1</sup>)<sub>2</sub>であり；R<sup>19</sup>は、非置換アルキルであり；R<sup>5</sup>は、存在しないか、または水素であり；

【化102】

===

10

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化103】

===

が二重結合である場合、他方の

【化104】

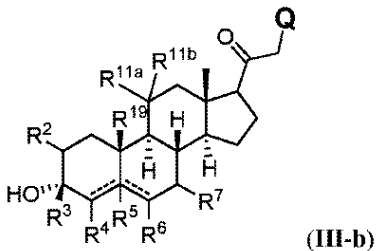
===

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在しない。

【0198】

1つの局面において、式(III-b)：

【化105】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(III-b)において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>の各々は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、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、ヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-SR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A1</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>A1</sup>、-NHC(=O)OR<sup>A1</sup>、-S(=O)R<sup>A2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A2</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>A1</sup>であり、ここでR<sup>A1</sup>の各々の実例は独立して、水素、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、ヘテロアリール、酸素原子に結合する場合の酸素保護基、硫黄原子に結合する場合の硫黄保護基、窒素原子に結合する場合の窒素保護基であるか、または2つのR<sup>A1</sup>基が結合して複素環またはヘテロアリアル環を形成し；R<sup>A2</sup>は、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、またはヘテロアリールであるか；あるいはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、これらが結合している炭素原子と共にカルボシクリル、ヘテロシクリル、または-C(=O)-基を形成し；R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；Qは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C原子を介して連結したヘテロシクリル、アリール、C原子を介して連結したヘテロアリール、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-SR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A1</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>A1</sup>、-NHC(=O)OR<sup>A1</sup>、-S(=O)R<sup>A2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A2</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>A1</sup>であり；R<sup>19</sup>は、-C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>A1</sup>であり、ここでR<sup>C</sup>は、水素またはアルキルであり；R<sup>5</sup>は、存在しないか、また

40

50

は水素であり；

【化 1 0 6】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 1 0 7】

====

が二重結合である場合、他方の

【化 1 0 8】

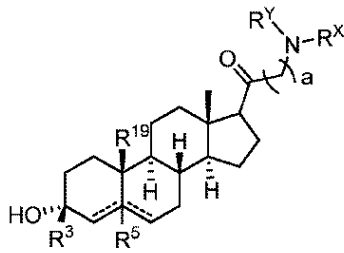
====

は、単結合であり、R<sup>5</sup> は存在しない。

【0 1 9 9】

1つの局面において、式(1-A)：

【化 1 0 9】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(1-A)において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>の各々は、独立して、水素、アリール、またはアルキルであるか、または

R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が共に結合して3～10員複素環を形成し；R<sup>19</sup>は、水素またはアルキル(例えば、非置換アルキルまたは置換アルキル(例えば、-C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>A1</sup>であり、ここで、R<sup>C</sup>は、水素またはアルキルである))であり；R<sup>5</sup>は、存在しないか、または水素であり；

【化 1 1 0】

====

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 1 1 1】

====

が二重結合である場合、他方の

【化 1 1 2】

====

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在せず；aは、0または1であり；但し、aが0である場合のみ、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が共に結合して3～8員複素環を形成することを条件とする。

【0 2 0 0】

いくつかの実施形態において、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>の両方が水素というわけではない。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>19</sup>は、水素である。

【0 2 0 1】

10

20

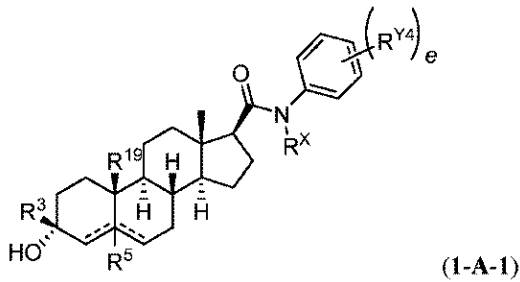
30

40

50

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-1)

【化113】



10

の化合物であり、式(1-A-1)において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、アルキル、シアノ、またはハロであり； $e$ は、0、1、2、3、4、または5である。

【0202】

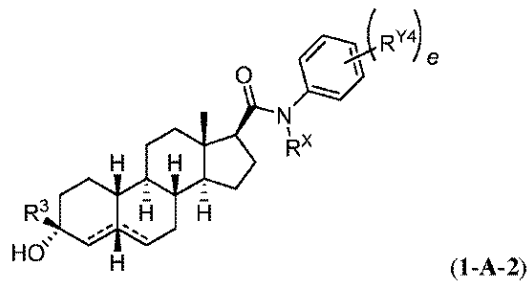
いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $e$ は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^X$ は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、2である。いくつかの実施形態において、 $e$ は、1である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ は、 $-F$ であり、 $e$ は、1である。

20

【0203】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-2)

【化114】



30

の化合物である。

【0204】

いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ である。いくつかの実施形態において、 $e$ は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^X$ は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、3である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ の各々の実例は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、または $-F$ であり、 $R^X$ は、水素であり、 $e$ は、2である。いくつかの実施形態において、 $e$ は、1である。いくつかの実施形態において、 $R^Y4$ は、 $-F$ である。

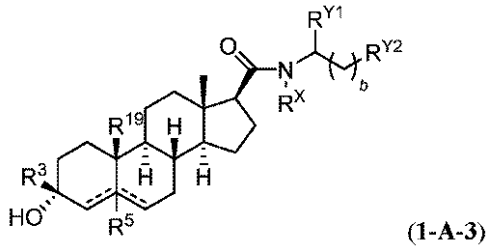
40

【0205】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-3)

50

## 【化 1 1 5】



の化合物であり、式(1-A-3)において、 $R^Y1$ および $R^Y2$ の各々は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocycl)、アリール、またはヘテロアリールであり； $b = 0, 1, 2, 3$ である。

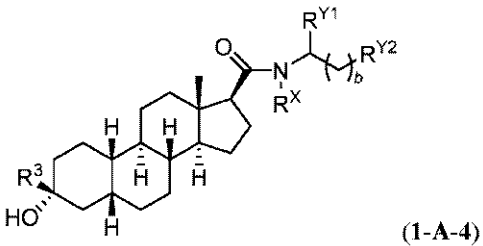
10

## 【0206】

いくつかの実施形態において、 $R^Y1$ および $R^Y2$ の両方が $-CH(CH_3)_2$ というわけではない。

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-4)

## 【化 1 1 6】



20

の化合物である。

## 【0207】

いくつかの実施形態において、 $R^Y1$ は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、またはシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、ヘテロシクリル(heterocycl)、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、もしくはその組み合わせで置換されたアリール、または0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたヘテロアリールである。

30

## 【0208】

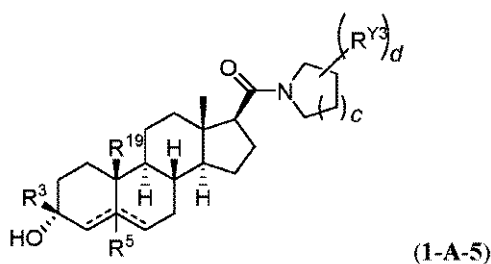
いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールであるか、または $R^X$ は水素、 $-CH_3$ 、もしくは $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ で置換されたアリールである。

## 【0209】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-5)

40

## 【化 1 1 7】



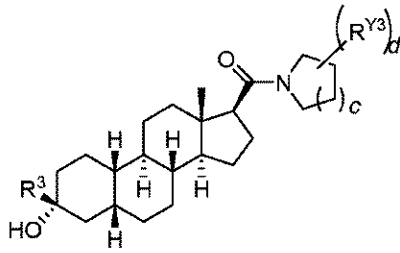
50

の化合物であり、式(1-A-5)において、 $R^Y3$ の各々の存在例は、アリールまたはヘテロアリールであるか、または2つの $R^Y3$ 基が共に結合して6~10員環を形成し；  
cは、0、1、2、または3であり；  
dは、0、1、2、または3である。

【0210】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(1-A-6)

【化118】



(1-A-6).

10

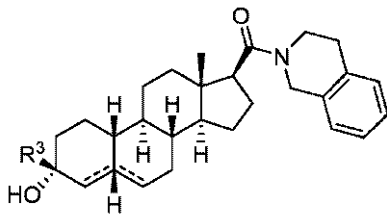
の化合物である。

【0211】

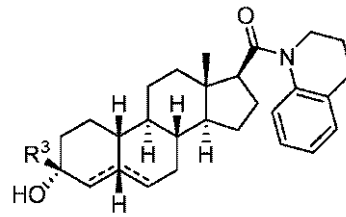
いくつかの実施形態において、dが2である場合、2つの $R^Y3$ 基が共に結合してアリールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の-CH<sub>3</sub>、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>で置換されたアリールである。いくつかの実施形態において、化合物は、

式(1-A-7)または式(1-A-8)

【化119】



(1-A-7)



(1-A-8)

20

の化合物である。

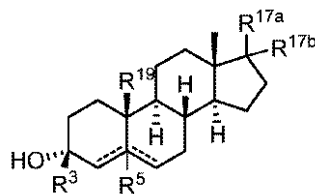
【0212】

いくつかの実施形態において、 $R^Y2$ は、0~5個の-CH<sub>3</sub>、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>で置換されたアリールであるか、または $R^3$ は、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。

【0213】

1つの局面において、式(2-A)

【化120】



(2-A)

30

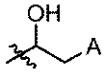
40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(2-A)において、 $R^3$ は、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり； $R^{19}$ は、水素、-CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>ORA<sup>1</sup>であり、ここでRA<sup>1</sup>は、必要に応じて置換されたアルキルであり； $R^3$ は、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり； $R^{17a}$ は、-NRA<sup>2</sup>RA<sup>3</sup>、-N(R<sup>1</sup>)C(O)RA<sup>2</sup>、-N(R<sup>1</sup>)SO<sub>2</sub>RA<sup>2</sup>、-ORA<sup>3</sup>、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリー

50

ル、またはヘテロアリールであり、ここで  $R A 2$  および  $R A 3$  の各々は、独立して、水素、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または  $-O R A 4$  であり、ここで  $R A 4$  は、水素またはアルキルであるか；あるいは  $R 1 7 A$  は、

【化 1 2 1】



であり、ここで  $A$  は、オキサゾリルまたはチアゾリルであり；  $R 1 7 b$  は、水素、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

【化 1 2 2】

==

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化 1 2 3】

==

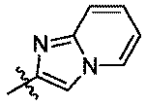
が二重結合である場合、他方の

【化 1 2 4】

==

は、単結合であり、 $R 5$  は存在せず；但し、 $R 1 7 a$  がオキサゾリルもしくは

【化 1 2 5】



である場合、 $R 1 7 b$  は水素ではないこと、または  $R 1 7 a$  がヘテロシクリルである場合、 $R 1 9$  は水素であること、または  $R 1 7 a$  が  $-O R A 4$  である場合、 $R 1 9$  は、水素であること、

を条件とする。

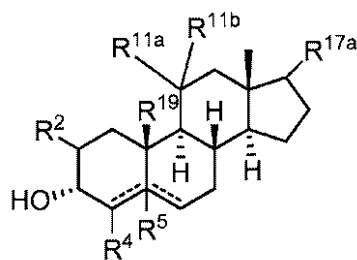
【0 2 1 4】

いくつかの実施形態において、 $R 1 7 a$  は、 $-N R A 2 R A 3$ 、 $-N(R 1)C(O)R A 2$ 、 $-N(R 1)SO_2 R A 2$  である。いくつかの実施形態において、 $R 1 7 a$  は、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である。いくつかの実施形態において、 $R 1 9$  は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R 1 7 a$  は、ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $R 1 7 a$  は、ヘテロアリールであり、 $R 1 9$  は、水素である。いくつかの実施形態において、 $R 1 7 a$  は、ピリジルであり、 $R 1 9$  は、水素である。

【0 2 1 5】

1つの局面において、式(3-A)

【化 1 2 6】



(3-A)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中に提供され、式(3-A)におい

10

20

30

40

50

て、R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルであり；R<sup>17a</sup>は、ニトロまたはアルコキシ（例えば、-OCH<sub>3</sub>）であり；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>11a</sup>、またはR<sup>11b</sup>の各々は、独立して、水素、アルキル、またはアルコキシであるか、あるいはR<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成し；

【化127】

\*\*\*\*

は、単結合または二重結合を表し、ここで一方の

【化128】

\*\*\*\*

10

が二重結合である場合、他方の

【化129】

\*\*\*\*

は、単結合であり、R<sup>5</sup>は存在せず；R<sup>5</sup>は、原子価によって決定されるように、存在しないか、水素であり；但し、R<sup>2</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>が水素である場合、R<sup>4</sup>は、アルキルであること、あるいはR<sup>4</sup>、R<sup>11a</sup>、およびR<sup>11b</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は、アルキルであること、あるいはR<sup>4</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>は、水素であり、R<sup>11b</sup>は、-OHもしくはアルコキシであるか、またはR<sup>2</sup>は、-OHもしくはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成することを条件とする。

【0216】

いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>は、水素であり、R<sup>11b</sup>は、-OHまたはアルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、-OHまたはアルコキシであり、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>が共に合わさってオキソを形成する。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、ニトロである。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、アルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>17a</sup>は、メトキシであり、R<sup>2</sup>は、メチルである。

【0217】

以下の表1に示す化合物またはその薬学的に受容可能な塩が本明細書中にさらに提供される。

【0218】

20

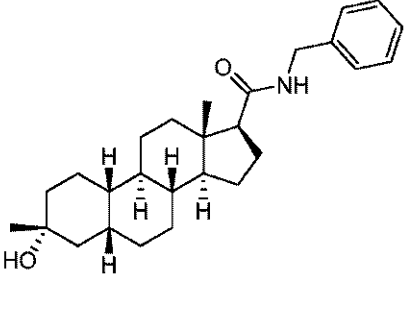
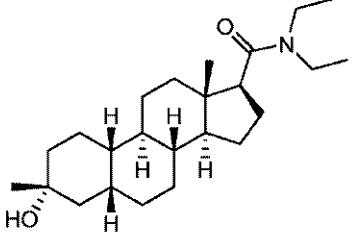
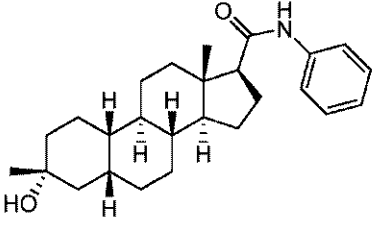
30

40

50

## 【表 1 - 1】

表 1. 本発明の化合物の例。

構造	化合物 番号
	1
	2
	3

10

20

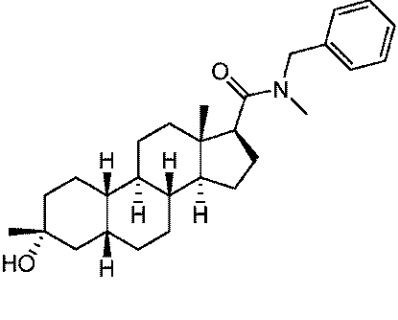
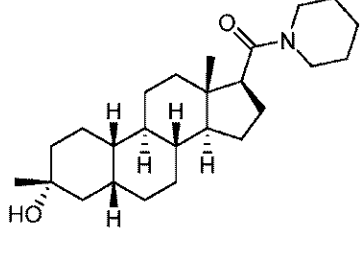
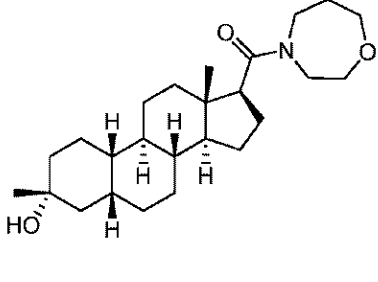
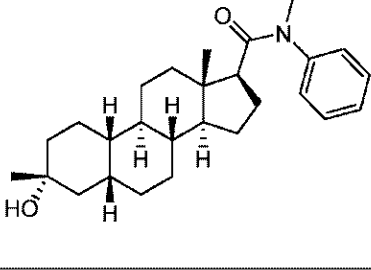
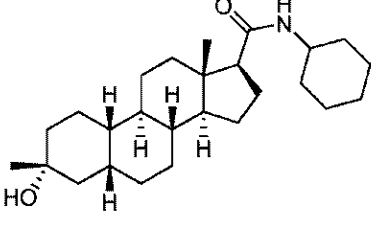
30

40

50



【表 1 - 2】

	4
	5
	6
	7
	8

10

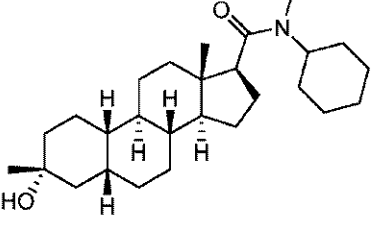
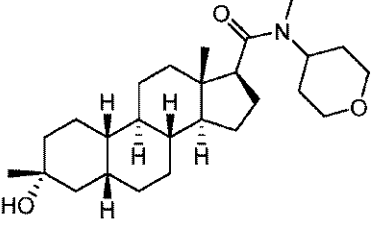
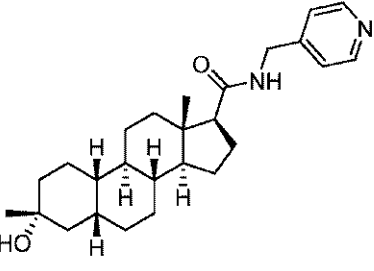
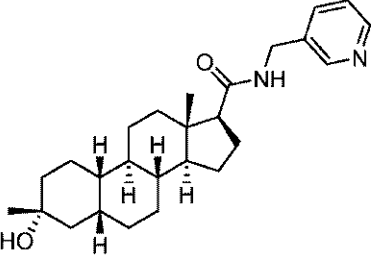
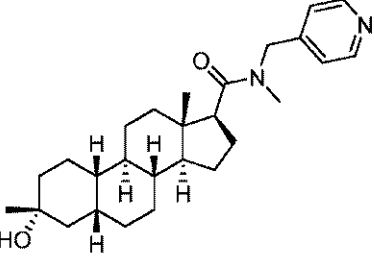
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	9
	10
	11
	12
	13

10

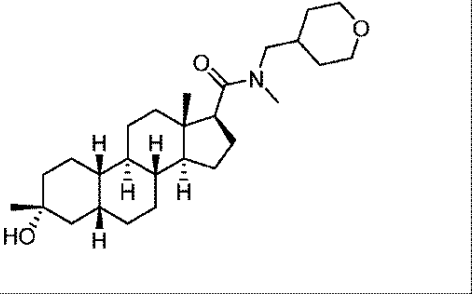
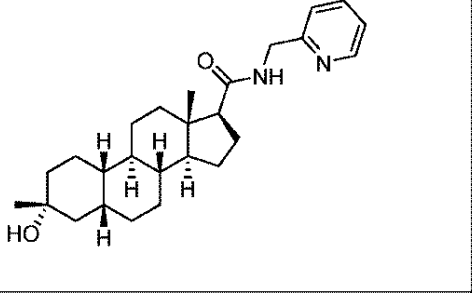
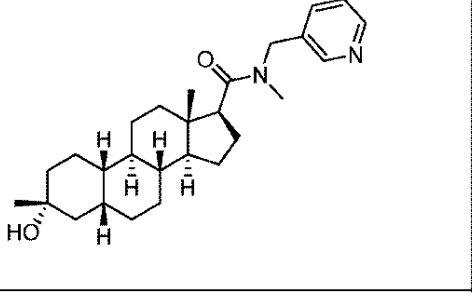
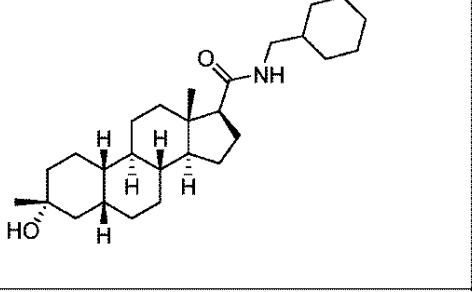
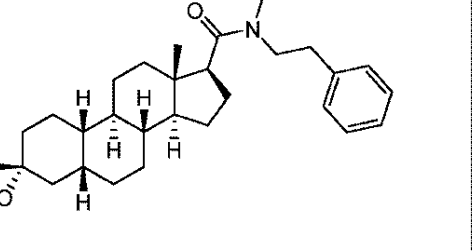
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	14
	15
	16
	17
	18

10

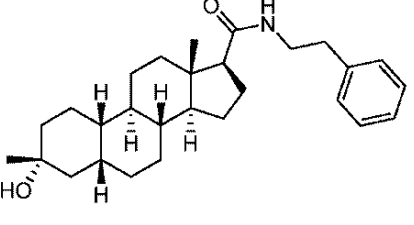
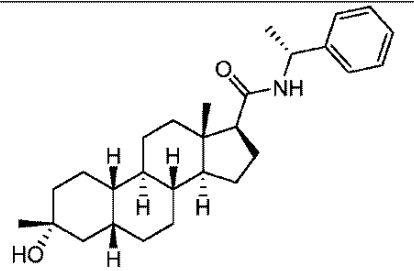
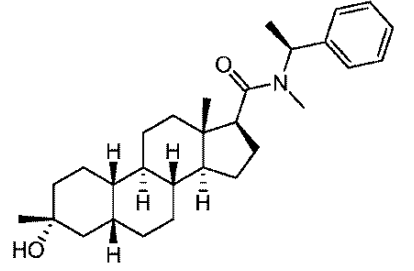
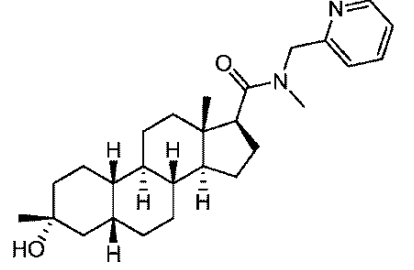
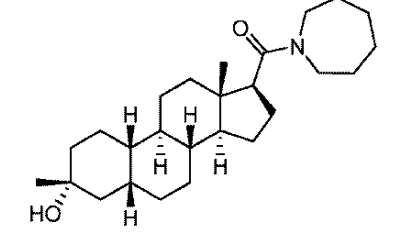
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	19
	20
	21
	22
	23

10

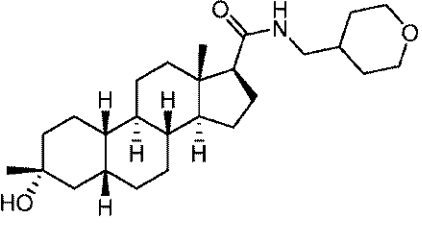
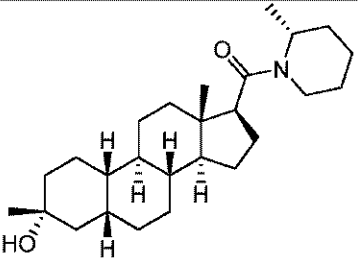
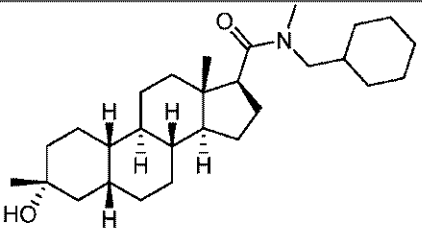
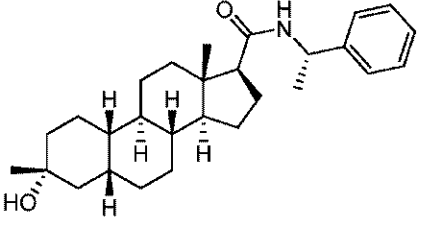
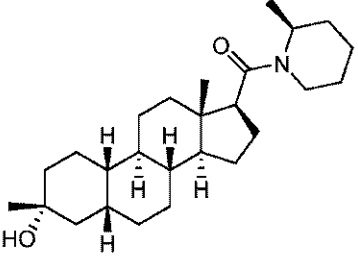
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	24
	25
	26
	27
	28

10

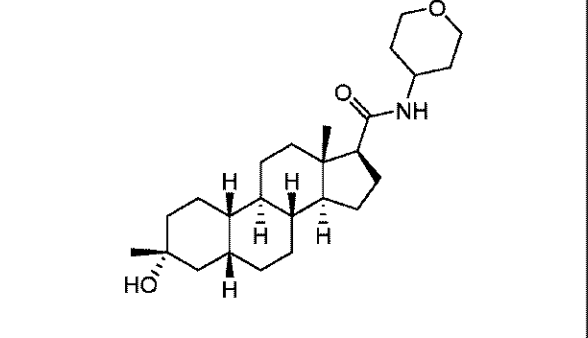
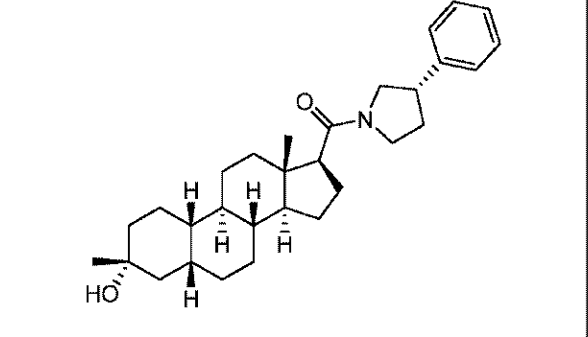
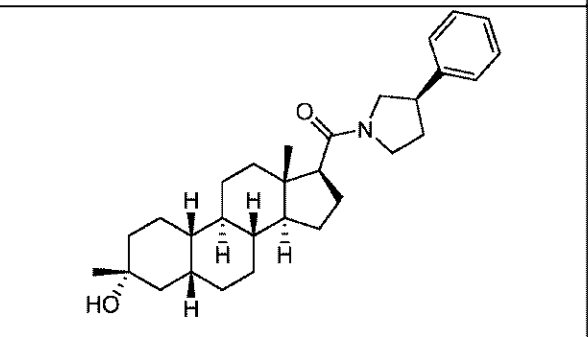
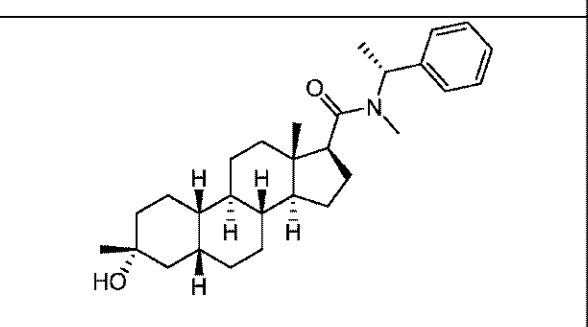
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	29
	30
	31
	32

10

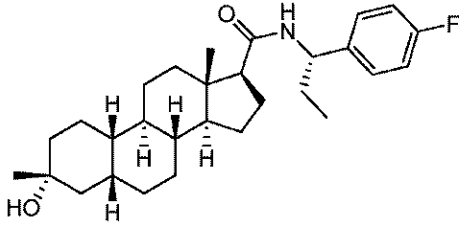
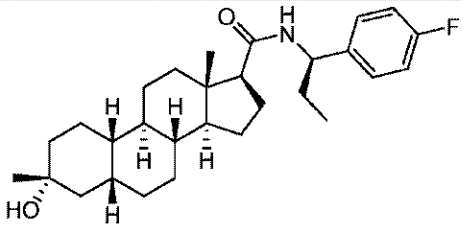
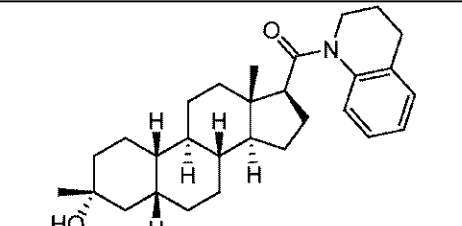
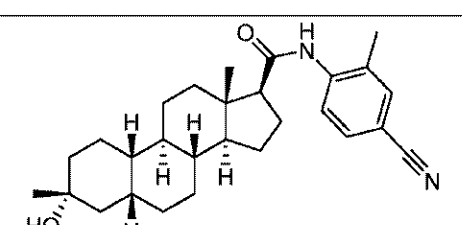
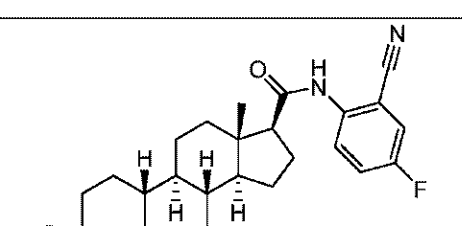
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	33
	34
	35
	36
	37

10

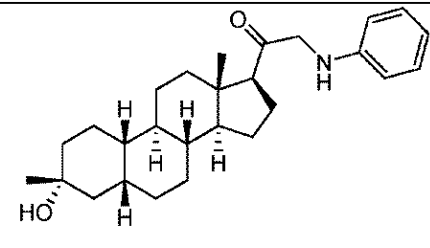
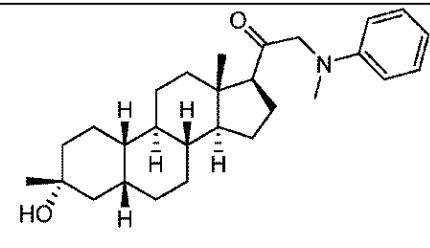
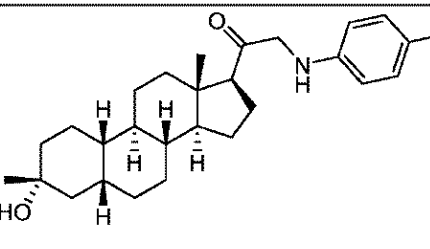
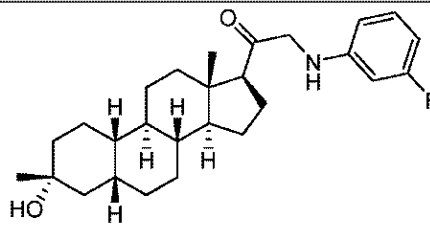
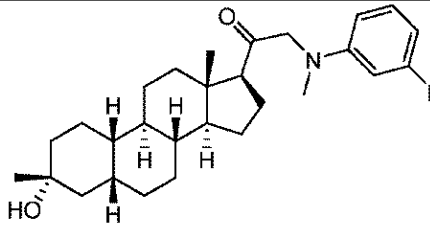
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	38
	39
	40
	41
	42

10

20

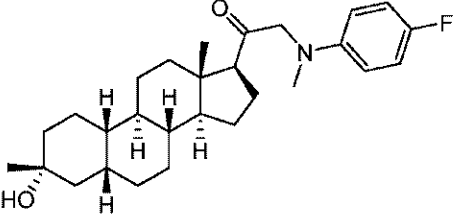
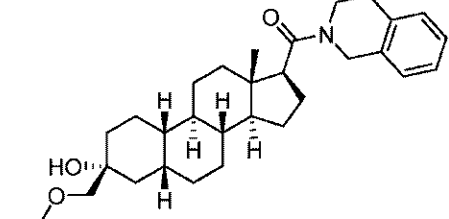
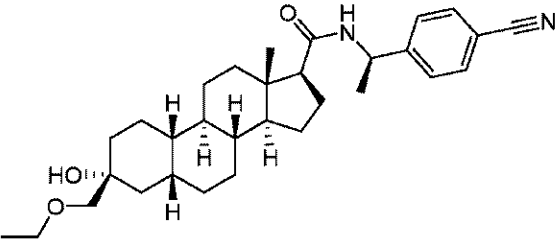
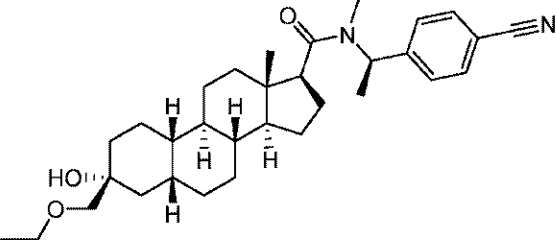
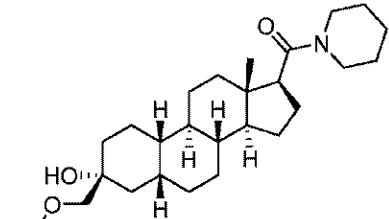
30

40

50



【表 1 - 10】

	43
	44
	48
	49
	50

10

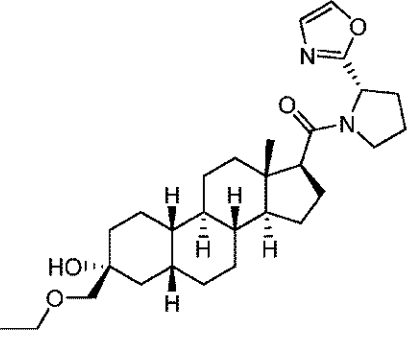
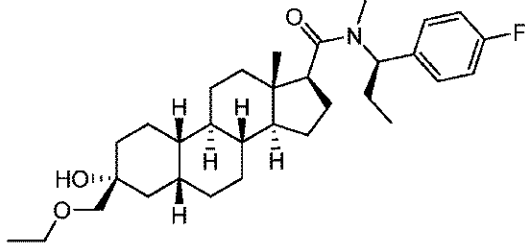
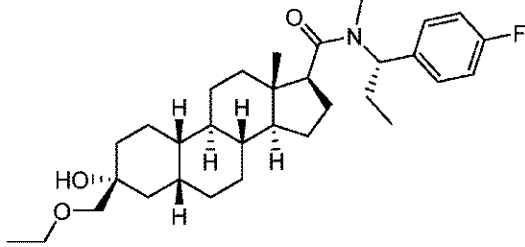
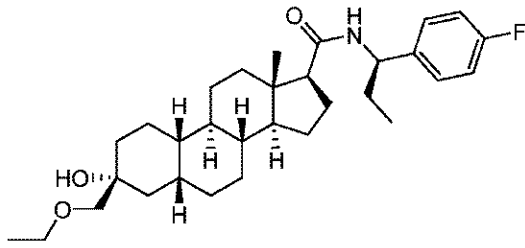
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	55
	56
	57
	58

10

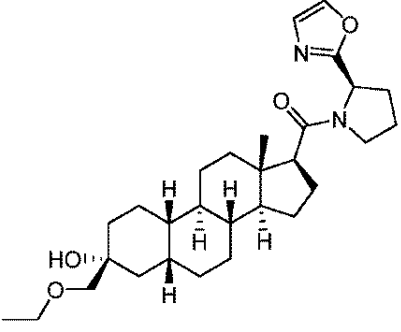
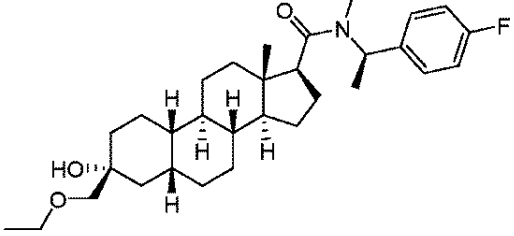
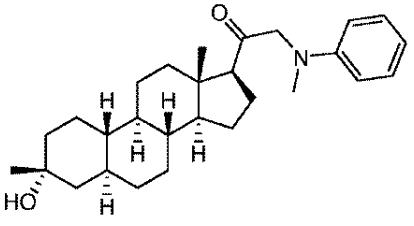
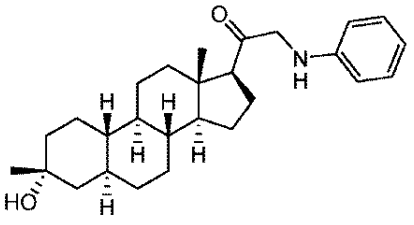
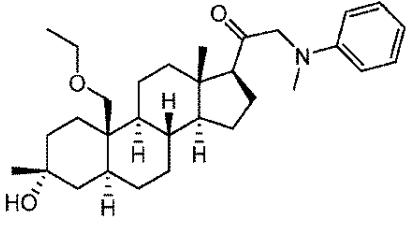
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	60
	61
	63
	64
	65

10

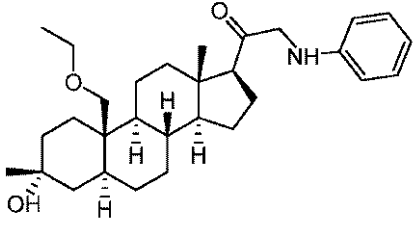
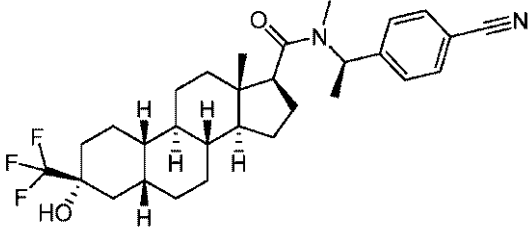
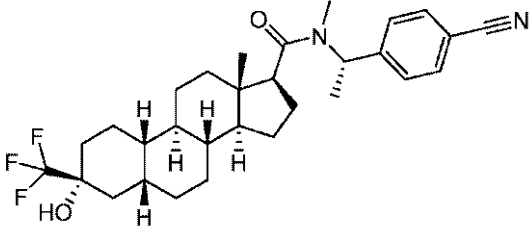
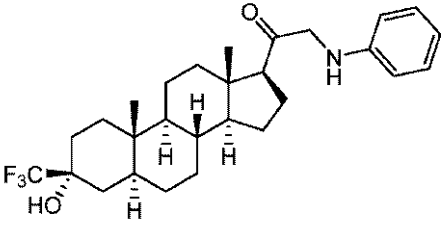
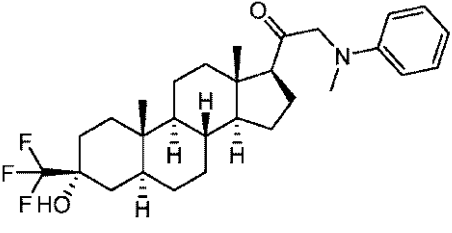
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	66
	69
	70
	73
	74

10

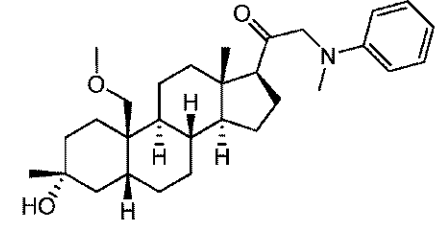
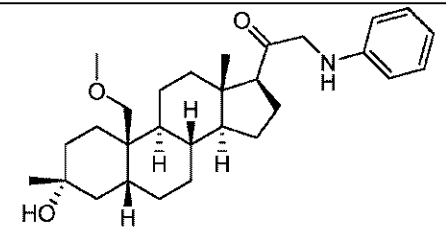
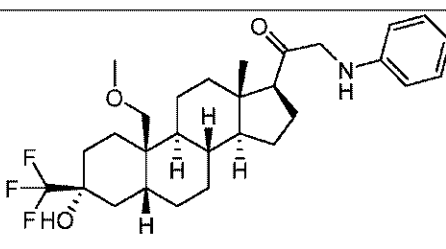
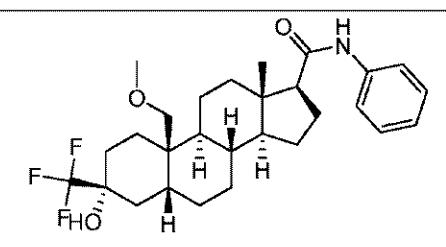
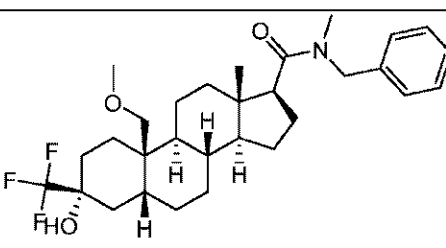
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	75
	76
	77
	78
	79

10

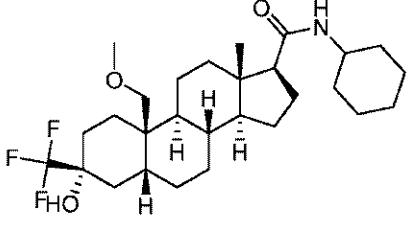
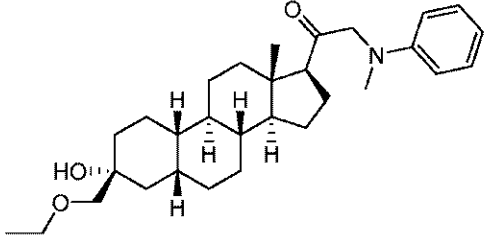
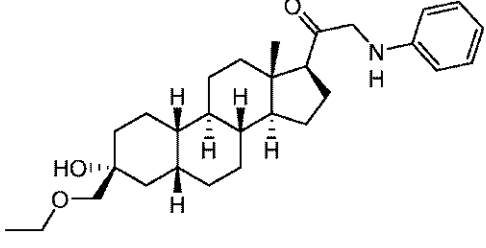
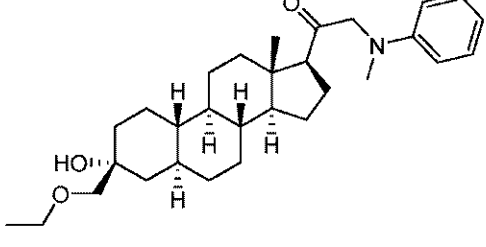
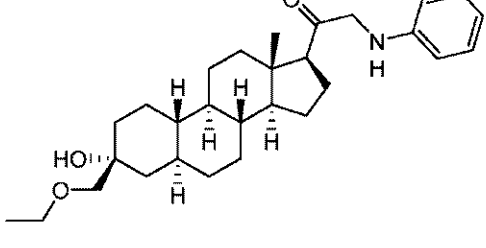
20

30

40

50

【表 1 - 15】

	80
	83
	84
	85
	86

10

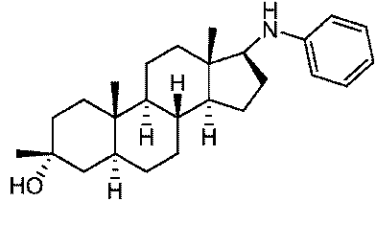
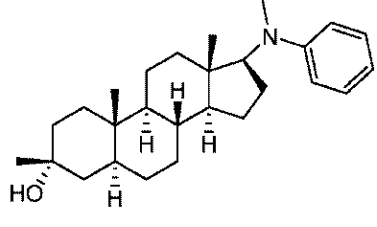
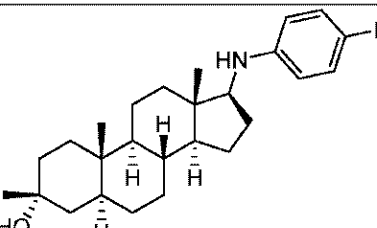
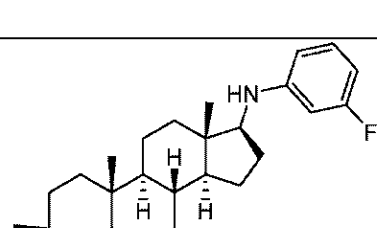
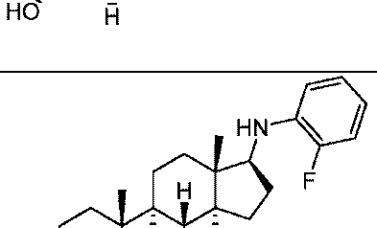
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

	87
	88
	89
	90
	91

10

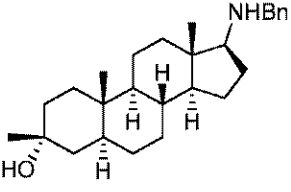
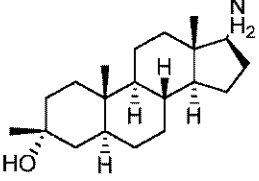
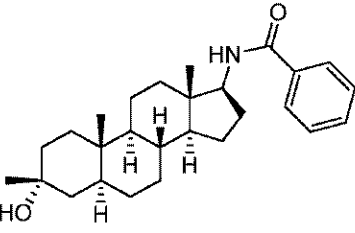
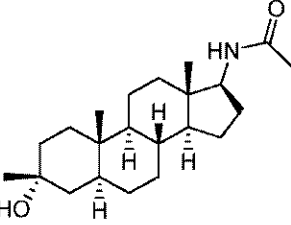
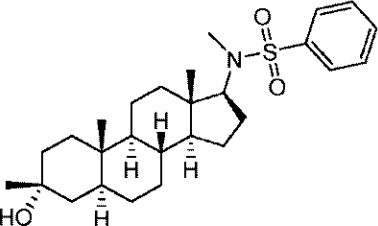
20

30

40

50

【表 1 - 17】

	92
	93
	94
	95
	96

10

20

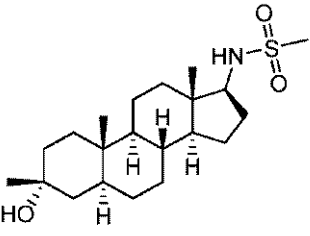
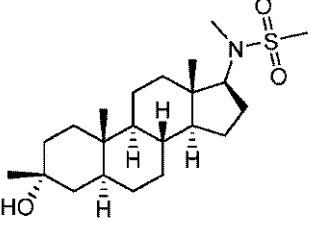
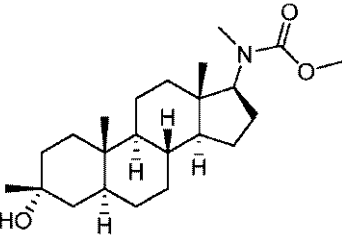
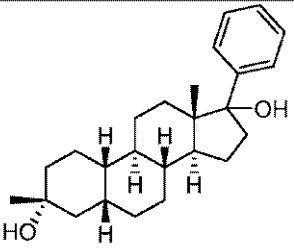
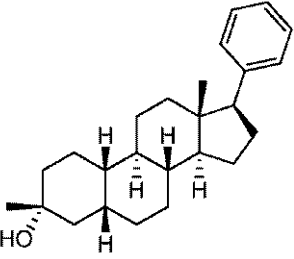
30

40

50



【表 1 - 18】

	97
	98
	99
	100
	101

10

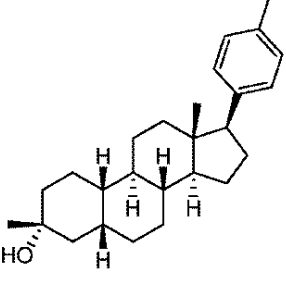
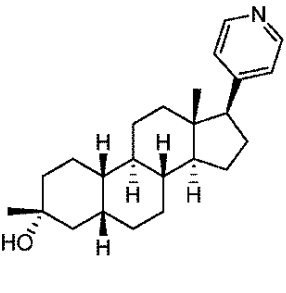
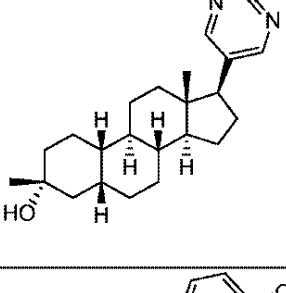
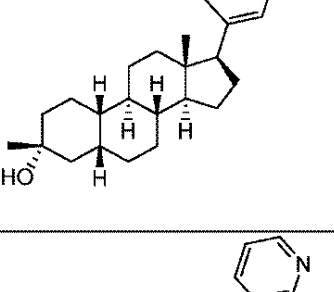
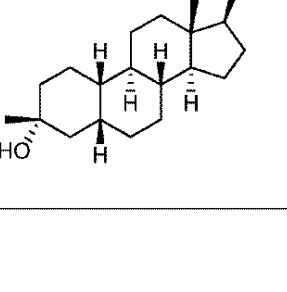
20

30

40

50

【表 1 - 19】

	102
	103
	104
	105
	106

10

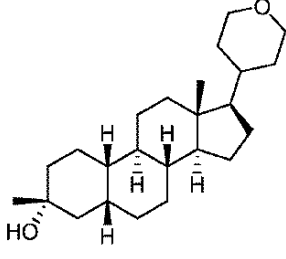
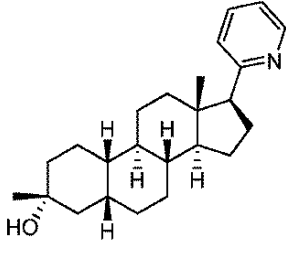
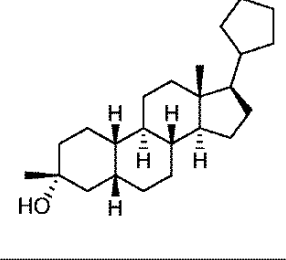
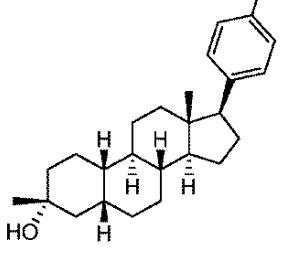
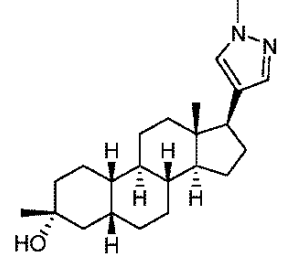
20

30

40

50

【表 1 - 20】

	107
	108
	109
	110
	111

10

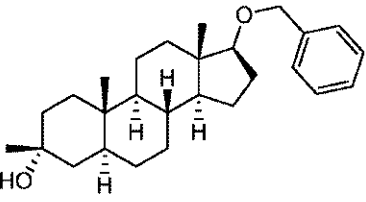
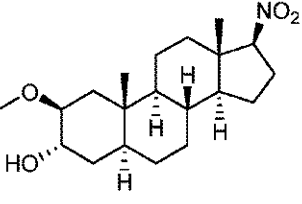
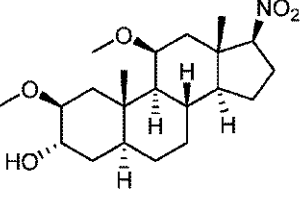
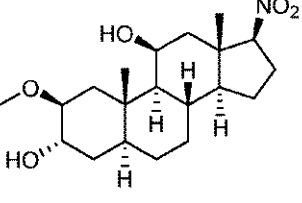
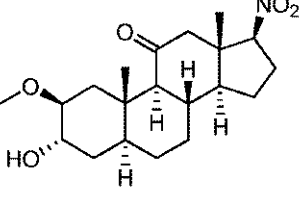
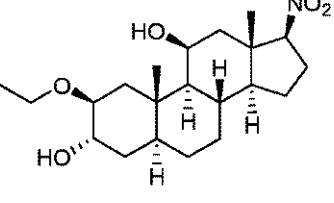
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

	112
	118
	119
	120
	121
	122

10

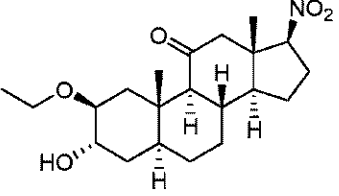
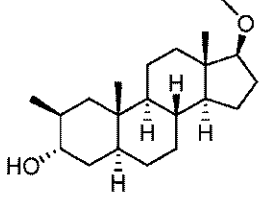
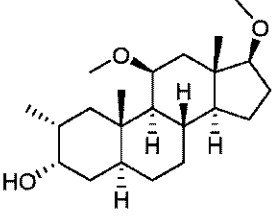
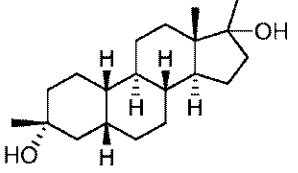
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

	123
	125
	125
	126

10

20

## 【0219】

## 代替の実施形態

代替の実施形態において、本明細書中に記載される化合物はまた、 $^1\text{H}$ のジュウテリウムでの置き換え以外の、1つまたはそれより多くの同位体置換を含み得る。例えば、水素はまた、 $^3\text{H}$ （Tもしくはトリチウム）であり得る；炭素は、例えば、 $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ であり得る；酸素は、例えば、 $^{18}\text{O}$ であり得る；窒素は、例えば、 $^{15}\text{N}$ であり得る、などである。他の実施形態において、特定の同位体（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{O}$ または $^{15}\text{N}$ ）は、化合物の特定部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%または少なくとも99.9%に相当し得る。

30

40

## 【0220】

## 薬学的組成物

1つの局面において、本発明は、本発明の化合物（「有効成分」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。特定の実施形態において、薬学的組成物は、有効量の有効成分を含む。特定の実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の有効成分を含む。特定の実施形態において、薬学的組成物は、予防有効量の有効成分を含む。

## 【0221】

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

50

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。

【0222】

一般的に、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。

【0223】

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、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。

10

【0224】

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のことを指す。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。

20

【0225】

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、ポータスとして、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。ポータス用量の配置は、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ータス用量は、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ータス(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、最初にポータス用量として投与され得、その後、連続注入が行われ得る。

30

【0226】

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のことを指し、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。

40

【0227】

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。

50

## 【0228】

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。

## 【0229】

注射剤の用量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも20mg/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またはそれより多くの前負荷ボース（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、40～80kgのヒト患者にとって約5g/日を越えると予想されない。

10

## 【0230】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁化剤および予製剤（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）。

20

## 【0231】

注射可能組成物は、典型的には、注射可能な滅菌された生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理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。

## 【0232】

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時、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。

30

## 【0233】

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。

## 【0234】

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。

40

## 【0235】

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。

## 【0236】

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

50

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。

【0237】

別の局面において、本発明は、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（例えば、静脈内（IV）投与などの注射に適切な組成物）を提供する。

【0238】

薬学的に受容可能な賦形剤としては、所望の特定の剤形、例えば注射に適切な任意の全ての希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、防腐剤、滑沢剤などが挙げられる。薬学的組成物の製剤化および/または製造における一般的な考察は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見出すことができる。

10

【0239】

例えば、注射用調製物、例えば滅菌注射用水性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術によって製剤化され得る。用いられ得る例示的な賦形剤としては、水、滅菌生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水、またはリンゲル液が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0240】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、シクロデキストリン誘導体をさらに含む。最も一般的なシクロデキストリンは、結合される糖部分上に必要に応じて1個またはそれより多くの置換基（それらとしては、置換または非置換のメチル化、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個、7個および8個の - 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。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）としても公知の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。特定の実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル - シクロデキストリンを含む。より具体的な実施形態において、組成物は、ヘキサプロピル - シクロデキストリン（水中10~50%）を含む。

30

【0241】

注射用組成物は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

【0242】

一般に、本明細書中で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、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。

40

【0243】

組成物は、正確な投薬を容易に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適切な物理的に不連続な単位のことを指し、各単位は、適切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が挙げられる。こ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キャリアおよび所望の投薬形態を形成するのに役立つ

50



加工助剤である。

【0244】

本明細書中で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、または他の活性剤と組み合わせて投与され得る。1つの局面において、本発明は、本発明の化合物と、別の薬理的に活性な薬剤との組み合わせ物を提供する。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、および交互投与が挙げられる）によって進行し得る。

【0245】

本明細書中で提供される薬学的組成物の説明は、ヒトへの投与に適切な薬学的組成物を主に対象とするが、このような組成物は、一般に、全ての種類の動物への投与に適切であることを当業者は理解するであろう。ヒトへの投与に適切な薬学的組成物を様々な動物への投与に適切な組成物とするための改変は十分に理解されており、そして通常の知識を有する獣医薬理学者は、通常の実験でこのような改変を設計および/または実施し得る。薬学的組成物の製剤化および/または製造における一般的な考察は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見出すことができる。

10

【0246】

使用および処置の方法

なお別の局面において、被験体において発作活動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、本方法は、てんかん発生を軽減または予防する。

20

【0247】

いくつかの実施形態において、このような化合物は、必要とする被験体（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する被験体）においてCNS関連障害（例えば、睡眠障害、気分障害（例えば、うつ病）、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発生、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）を処置するための治療剤として有用であることが想定される。

30

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（Lewy 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。

40

【0248】

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

50

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、および交互投与が挙げられる）によって進行し得る。

【0249】

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。

【0250】

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。

10

【0251】

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。

【0252】

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。

【0253】

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。

20

【0254】

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であって、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含む方法が提供される。特定の実施形態において、気分障害は、うつ病である。

【0255】

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。

30

【0256】

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。

【0257】

特定の実施形態において、この化合物は、被験体に慢性的に投与される。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。

【0258】

神経内分泌障害および機能不全

神経内分泌障害および機能不全を処置するために使用され得る方法が、本明細書中に提供される。本明細書中で使用される場合、「神経内分泌障害」または「神経内分泌機能不全」とは、脳に直接関連する身体のホルモン産生の不均衡によって引き起こされる種々の状態のことを指す。神経内分泌障害には、神経系と内分泌系との間の相互作用が関わる。視床下部および脳下垂体は、ホルモンの産生を制御する脳の2つの領域であるので、例えば外傷性脳損傷による、視床下部または脳下垂体への損傷は、ホルモンの産生および脳の他の神経内分泌機能に影響し得る。いくつかの実施形態において、神経内分泌障害または機能不全は、女性の健康障害または状態（例えば、本明細書中に記載される女性の健康障害または状態）と関連する。いくつかの実施形態において、女性の健康障害または状態と関

40

50

連する神経内分泌障害または機能不全は、多嚢胞性卵巣症候群である。

【0259】

神経内分泌障害の症状としては、行動性、情動性および睡眠関連の症状、生殖機能に関連する症状、ならびに身体症状が挙げられるが、これらに限定されず、それらの症状としては、疲労、記憶不良、不安、うつ、体重増加または減少、情動不安定、集中力欠如、注意困難、性欲減退 (loss of libido)、不妊、無月経、筋肉量の低下、腹部体脂肪の増加、低血圧、低心拍数、脱毛、貧血、便秘、寒冷不耐性および皮膚乾燥が挙げられるが、これらに限定されない。

【0260】

神経変性疾患および障害

神経変性疾患および障害を処置するために使用され得る方法が、本明細書中に提供される。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 ; レボ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) 症候群を含む運動障害 (脳幹神経石灰化、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、振顫麻痺 - ALS 痴呆複合症、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 (舞蹈病 (例えば、良性遺伝性舞蹈病、薬物により誘導される舞蹈病、片側バリスム、ハンティングトン病、神経有棘赤血球症、シドナム舞蹈病および症候性舞蹈病)、ジスキネジー (複合チック、単純チックおよび症候性チックなどのチックが挙げられる)、ミオクロヌス (全身性ミオクロヌスおよび限局性シロクロヌス (focal cytochlo nus) 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喪失を処置または予防することを包含する。

【0261】

気分障害

気分障害、例えば臨床的うつ病、産後うつ病もしくは産後うつ、周産期うつ病、非定型うつ病、メランコリー型うつ病、心因性大うつ病、緊張性うつ病、季節性情動障害、気分変

10

20

30

40

50

調、二重抑うつ症、抑うつ性格障害、再発性短期うつ病、小うつ病性障害、双極性障害もしくは躁うつ病性障害、慢性病状によって引き起こされるうつ病、処置抵抗性うつ病、難治性うつ病、自殺、自殺念慮または自殺行動を処置するための方法もまた、本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載の方法は、うつ病（例えば、中程度または重度のうつ病）に罹患している被験体に対して治療効果を提供する。いくつかの実施形態において、気分障害は、本明細書中に記載の疾患または障害（例えば、神経内分泌疾患および障害、神経変性疾患および障害（例えば、てんかん）、運動障害、振顫（例えば、パーキンソン病）、女性の健康障害または健康状態）に関連する。

【0262】

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害（MDD）、単極性うつ病、単極性障害および反復性うつ病としても知られ、低い自尊心および通常は楽しめる活動への興味または喜びの喪失を伴う広汎性および持続性の落ち込んだ気分により特徴付けられる精神障害のことを指す。臨床的うつ病を有する一部の人は、睡眠が難しく、やせて、概して動揺を感じ、被刺激性になる。臨床的うつ病は、個体がどのように感じるか、考えるかおよび振る舞うかに影響し、種々の情動的および肉体的な問題に至り得る。臨床的うつ病を有する個体は、日々の活動を行うのに苦勞することがあり、生きていく価値がないかのように感じることもある。

10

【0263】

周産期うつ病は、妊娠中のうつ病を指す。症状には、被刺激性、号泣、焦燥感、睡眠困難、極度の疲労（情動的および/または肉体的）、食欲の変化、集中困難、不安および/または心配の増加、乳児および/または胎児から離れたたいという感情、ならびに以前楽しかった活動への興味喪失が含まれる。

20

【0264】

産後うつ病（PND）は、産後うつ（PPD）とも称され、出産後の女性が罹る臨床的うつ病の一種のことを指す。症状としては、悲哀、疲労、睡眠および食習慣の変化、性的願望の低下、号泣エピソード、不安ならびに被刺激性が挙げられ得る。いくつかの実施形態において、PNDは、処置抵抗性うつ病（例えば、本明細書中に記載される処置抵抗性うつ病）である。いくつかの実施形態において、PNDは、難治性うつ病（例えば、本明細書中に記載される難治性うつ病）である。

【0265】

いくつかの実施形態において、PNDを有する被験体はまた、妊娠中にうつ病またはうつ病の症候を経験している。このうつ病は、本明細書中では周産期うつ病と称される。ある実施形態において、周産期うつ病を経験している被験体は、PNDを経験するリスクが高い。

30

【0266】

非定型うつ病（AD）は、気分反応性（例えば、逆説的快感消失（paradoxical anhedonia））および積極性、著しい体重増加または食欲亢進により特徴付けられる。ADに罹患している患者は、過剰な睡眠または傾眠（睡眠過剰）、四肢重感、および認知される対人拒絶への過敏性の結果としての著しい社会的障害も有し得る。

【0267】

メランコリーうつ病は、ほとんどまたは全ての活動に対する喜びの喪失（快感消失）、楽しい刺激に反応しないこと、悲嘆もしくは喪失の気分よりも明白な抑うつ気分、過剰な体重減少、または過度の罪悪感により特徴付けられる。

40

【0268】

精神病性大うつ病（PMD）または精神病性うつ病とは、個体が妄想および幻覚などの精神病性の症状を経験する、大うつ病エピソード、特に、メランコリー性質の大うつ病エピソードのことを指す。

【0269】

緊張性うつ病とは、運動行動の障害および他の症状を伴う大うつ病のことを指す。個体は、口がきけなくなり、昏迷状態（stuporose）になることがあり、動けなくなる

50

か、または目的のない運動もしくは奇異な運動を示す。

【0270】

季節性感情障害（SAD）とは、個体が秋または冬に生じ始める季節性のパターンのうつ病エピソードを有する季節性うつ病の一種のことを指す。

【0271】

気分変調とは、単極性うつ病に関連する状態のことを指し、同じ身体的および認知的な問題が、明らかである。それらは、それほど重篤ではなく、長く（例えば、少なくとも2年）続く傾向がある。

【0272】

二重うつ病とは、少なくとも2年続き、大うつ病の期間によって時々中断する、かなり抑うつ気分（気分変調）のことを指す。

10

【0273】

抑うつ性人格障害（DPD）とは、うつ病性の特徴を有する人格障害のことを指す。

【0274】

反復性短期うつ病（Recurrent Brief Depression）（RBD）とは、個体が1ヶ月に約1回、うつ病エピソードを有する状態のことを指し、その各エピソードは、2週間またはより短期間、典型的には、2～3日未満続く。

【0275】

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のことを指す。

20

【0276】

双極性障害または躁うつ病性障害は、ハイ（high）の情動（躁病または軽躁病）およびロー（low）の情動（うつ）を含む極端な気分変動を引き起こす。躁病の期間中、個体は、異常に幸福、エネルギーまたは被刺激性に感じるかまたは行動することがある。それらの個体は、結果（consequences）をほとんど無視して思慮に欠けた決断をすることが多い。通常、睡眠欲求が減少する。うつ病の期間中、号泣することがあり、他者とあまり視線を合わないことがあり、人生に対して後ろ向きの見方をすることがある。この障害を有する者の自殺のリスクは、20年間で6%超と高く、30～40%が自傷（self harm）を起こす。不安障害および物質使用障害などの他の精神衛生上の問題は、一般に双極性障害に合併する。

30

【0277】

慢性病状によって引き起こされるうつ病とは、がんまたは慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスなどの慢性病状によって引き起こされるうつ病のことを指す。

【0278】

処置抵抗性うつ病とは、個体がうつ病の処置を受けているが症状が改善しない状態のことを指す。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、処置抵抗性うつ病を有する個体のうつ症状を和らげない。いくつかの症例では、処置抵抗性うつ病を有する個体は、症状を改善するが、戻ってしまう。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRIならびに二重および三重取り込み阻害薬、ならびに/または抗不安薬を含む標準的な薬理的処置、ならびに非薬理的処置（例えば、精神療法、電気ショック治療、迷走神経刺激および/または経頭蓋磁気刺激）に抵抗性のうつ病に罹患している患者において生じる。

40

【0279】

術後うつ病は、（例えば、死への直面の結果としての）外科的処置に続くうつ状態を指す。例えば、個体は、持続的な悲しみもしくは空虚感、普段楽しんでいた趣味および活動への喜びまたは興味の喪失、または持続的な無価値感もしくは絶望感を感じ得る。

【0280】

女性の健康状態または健康障害に関連する気分障害は、女性の健康状態または健康障害（例えば、本明細書中に記載のもの）に関連する（例えば、起因する）気分障害（例えば、うつ病）を指す。

50

【 0 2 8 1 】

自殺傾向、希死念慮、自殺行動とは、個体が自殺を犯す傾向のことを指す。希死念慮は、自殺に関する考えまたは自殺への異常な執着に関係する。希死念慮の範囲は、例えば、瞬間的な考えから広範な考え、詳細な計画、ロールプレイング、不完全な試みまで、大きく異なる。症状としては、自殺について話すこと、自殺を犯す手段を入手すること、社会的接触を断つこと、死のことはかり考えていること、身動きが取れないまたはある状況について望みがないと感じること、アルコールまたは薬物の使用が増えること、危険なまたは自滅的なことを行うこと、二度と会えないかのように人々に別れを告げることが挙げられる。

【 0 2 8 2 】

うつ病の症状としては、持続的な不安なまたは悲しい感情、無力な感情、無希望、悲観主義、無価値、低エネルギー、焦燥感、睡眠困難、不眠、被刺激性、疲労、運動の問題 ( motor challenges )、愉快的活動または趣味への興味喪失、集中力の低下、エネルギーの低下、低い自尊心、前向きな考えまたは計画が無いこと、過剰な睡眠、過食、食欲の喪失、不眠症、自傷、自殺の考えおよび自殺の試みが挙げられる。症状の存在、重症度、頻度および持続時間は、場合によって異なり得る。うつ病の症状およびその緩和は、医師または心理学者 ( 例えば、精神状態の検査 ) によって確かめられ得る。

【 0 2 8 3 】

いくつかの実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；96時間、84時間、72時間、60時間、48時間、24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果 ( 例えば、ハミルトンうつ病評価尺度 ( HAM - D ) ) の低下によって測定した場合)を提供する。いくつかの実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点 ( 例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える ) でのHAM - Dスコアのベースラインからの減少である。いくつかの実施形態において、HAM - Dスコアのベースラインからの減少は、重症 ( 例えば、24またはそれを越えるHAM - Dスコア ) から無症状 ( 例えば、7またはそれ未満のHAM - Dスコア ) までである。いくつかの実施形態において、ベースラインスコアは、約10 ~ 52 ( 例えば、10超、15超、または20超；10 ~ 52、12 ~ 52、15 ~ 52、17 ~ 52、20 ~ 52、22 ~ 52 ) である。いくつかの実施形態において、ベースラインスコアは、少なくとも10、15、または20である。いくつかの実施形態において、処置期間終了時点のHAM - Dスコアは、約0 ~ 10 ( 例えば、10未満；0 ~ 10、0 ~ 6、0 ~ 4、0 ~ 3、0 ~ 2、1.8 ) である。いくつかの実施形態において、処理期間終了時点のHAM - Dスコアは、10未満、7未満、5未満、または3未満である。いくつかの実施形態において、HAM - Dスコアの減少は、ベースラインスコア約20 ~ 30 ( 例えば、22 ~ 28、23 ~ 27、24 ~ 27、25 ~ 27、26 ~ 27 ) から処置期間終了時点のHAM - Dスコア約0 ~ 10 ( 例えば、10未満；0 ~ 10、0 ~ 6、0 ~ 4、0 ~ 3、0 ~ 2、1.8 ) である。いくつかの実施形態において、処理期間終了時点のHAM - DスコアのベースラインHAM - Dスコアに対する減少は、少なくとも1、2、3、4、5、7、10、25、40、50、または100倍 ( fold ) である。いくつかの実施形態において、ベースラインHAM - Dスコアの、処置期間終了時点のHAM - Dスコアに対する減少率は、少なくとも50% ( 例えば、60%、70%、80%、90% ) である。いくつかの実施形態において、治療効果は、処理期間終了時点 ( 例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える ) でのHAM - Dスコアのベースラインからの、少なくとも10ポイント、15ポイント、または20ポイントの減少である。いくつかの実施形態において、治療効果は、プラセボ処置によって得られる治療効果と比較して、処理期間終了時点 ( 例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、72時間、96時間またはそれを越える ) でのHAM - Dスコアのベースラインからの少なくとも5ポイント、7ポイント、または10ポイントより高い減少である。

10

20

30

40

50

## 【0284】

いくつかの実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；96時間、84時間、72時間、60時間、48時間、24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、モントゴメリー - アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の低下によって測定した場合）を提供する。モントゴメリー - アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために精神科医が使用する10項目の診断質問表（外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、倦怠、感情を持ってないこと、悲観的思考、および自殺思考に関する）である。0～6は、正常/症状なしを示し；7～19は、軽度のうつ病を示し；20～34は、中程度のうつ病を示し；34超は、重度のうつ病を示す。いくつかの実施形態において、治療効果は、処置期間終了時点（例えば、投与12時間後、24時間後、48時間後；24時間、48時間、60時間、72時間、96時間またはそれを超える）でのMADRSスコアのベースラインからの減少である。いくつかの実施形態において、MADRSスコアのベースラインからの減少は、重症（例えば、30またはそれを超えるMADRSスコア）から無症状（例えば、20またはそれ未満のMADRSスコア）までである。例えば、本明細書中に記載の化合物での処置に由来する総MADRSスコアのベースラインからの変化の平均は、約-15、-20、-25、-30であり、一方、プラセボでの処置に由来する総MADRSスコアのベースラインからの変化の平均は、約-15、-10、-5である。

10

20

## 【0285】

いくつかの実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、エジンバラ産後うつ病質問票（EPDS）の低下によって測定した場合）を提供する。いくつかの実施形態において、治療効果は、EPDSによって測定された改善である。

## 【0286】

いくつかの実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、臨床全般印象改善尺度（CGI）の低下によって測定した場合）を提供する。いくつかの実施形態において、治療効果は、2またはそれ未満のCGIスコアである。

30

## 【0287】

いくつかの実施形態において、本方法は、4日以内、3日以内、2日以内、1日以内；24時間、20時間、16時間、12時間、10時間、8時間またはそれ未満に治療効果（例えば、全般性不安障害7項目尺度（GAD-7）の低下によって測定した場合）を提供する。

不安障害

## 【0288】

不安障害（例えば、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害）を処置する方法が本明細書中に提供される。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。

40

## 【0289】

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。

## 【0290】

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

50

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れる（すなわち、過度の心気症）。

10

## 【0291】

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。

20

## 【0292】

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。

## 【0293】

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。

30

## 【0294】

## 女性の健康障害

女性の健康に関連する状態または障害を処置する方法が本明細書中に提供される。女性の健康に関連する状態または障害としては、婦人科系の健康および障害（例えば、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD））、妊娠に関する問題（例えば、流産、中絶）、不妊および関連障害（例えば、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、他の障害および状態、ならびに女性の全体的な健康および健全に関連する問題（例えば、閉経）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0295】

女性に影響を及ぼす婦人科系の健康および障害には、月経および月経不順；尿路の健康（尿失禁および骨盤底障害が挙げられる）；ならびに細菌性膣症、膣炎、子宮頸線維、および外陰痛などの障害が挙げられる。

## 【0296】

月経前症候群（PMS）は、生理の1～2週間前に生じる身体症状および情動性症状を指す。症状は多様であるが、出血、気分動揺、乳房の圧痛、大食症、疲労、被刺激性、ざ瘡、およびうつ病が挙げられ得る。

## 【0297】

50



月経前不快気分障害（P M D D）は、重症型のP M Sである。P M D Dの症状はP M Sに類似しているが、より重篤であり、労働、社会活動、および関係性を妨げ得る。P M D Dの症状としては、気分動揺、抑うつ気分（d p r e s s e d m o o d）または絶望感、著しい怒り、対人葛藤の増加、緊張および不安、被刺激性、通常の活動に対する興味の減退、集中困難、疲労、食欲の変化、制御不能感または困惑、睡眠の問題、身体的な問題（例えば、鼓脹、乳房圧痛、腫脹、頭痛、関節痛または筋肉痛）が挙げられる。

【0298】

妊娠に関する問題としては、受胎前ケアおよび産前ケア、妊娠損失（流産および死産）、早期分娩および早産、乳児突然死症候群（S I D S）、母乳栄養、および出生時欠損が挙げられる。

【0299】

流産は、妊娠20週以内の自発的な妊娠の終了を指す。

【0300】

中絶は、妊娠28週までに行うことができる妊娠の意図的な終了を指す。

【0301】

不妊および関連障害としては、子宮類線維、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、および原発性卵巣機能不全が挙げられる。

【0302】

多嚢胞性卵巣症候群（P C O S）は、生殖可能年齢の女性における内分泌系障害を指す。P C O Sは、女性における男性ホルモンの上昇に起因する一連の症状である。P C O Sを有する多くの女性は、その卵巣上に多数の小嚢胞が発達する。P C O Sの症状としては、月経不順または無月経、重い生理、過剰な体毛および顔の毛、ざ瘡、骨盤痛、妊娠困難、および肥厚した暗色の滑らかな皮膚の斑点が挙げられる。P C O Sは、2型糖尿病、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、心疾患、気分障害、および子宮内膜がんが挙げられる状態に関連し得る。

【0303】

女性のみに影響を及ぼす他の障害および状態としては、ターナー症候群、レット症候群、ならびに卵巣がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【0304】

女性の全体的な健康および健全に関連する問題としては、女性に対する暴力、身体障害および固有の課題を有する女性、骨粗鬆症および骨の健康、ならびに閉経が挙げられる。

【0305】

閉経は、女性の最後の月経期から12ヶ月後を指し、月経周期の終了を示す。閉経は、代表的には、40代または50代の女性で起こる。閉経ののぼせおよび情動性症状などの身体症状は、睡眠を妨げ得るか、エネルギーを低下させ得るか、不安または悲しみまたは喪失感を引き起こし得る。閉経としては、自然閉経および外科的閉経（手術（例えば、子宮摘出術、卵巣摘出術；がん）などの事象に起因する誘導型閉経である）が挙げられる。閉経は、例えば、放射線、化学療法、または他の薬物療法によって卵巣が大きな損傷を受けた場合に誘導される。

【0306】

てんかん

本明細書に記載される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な組成物は、本明細書中に記載される方法、例えばそれらの内容全体が本明細書中に組み込まれるW O 2 0 1 3 / 1 1 2 6 0 5 およびW O / 2 0 1 4 / 0 3 1 7 9 2 に記載されるように、例えば本明細書中に記載される障害、例えばてんかん、てんかん重積症、または発作の処置に使用され得る。

【0307】

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（n y o c l o n i c）てんかん、覚醒時大発作の発作を伴

10

20

30

40

50

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。

【0308】

てんかん発生

本明細書中に記載の化合物および方法を、てんかん発生を処置または予防するために使用することができる。てんかん発生は、正常な脳がてんかん（発作が起こる慢性症状）を発症する段階的プロセスである。てんかん発生は、初期傷害によって引き起こされる神経損傷から生じる（例えば、てんかん重積持続状態）。

【0309】

てんかん発作重積状態（SE）

てんかん発作重積状態（SE）には、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時間またはそれを超える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。

【0310】

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。

【0311】

本明細書に記載される組成物はまた、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。

【0312】

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。

【0313】

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。

【0314】

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

10

20

30

40

50

る脳の部分は時々、病巣と呼ばれる。

【0315】

全身発作には、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。

【0316】

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（ほんの数秒間）の意識消失を引き起こす。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、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が付かない。

【0317】

ミオクローヌス発作は、通常は身体の両側での、散発性攣縮からなる。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。

【0318】

間代発作は、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。

【0319】

強直発作は、筋肉の硬直により特徴付けられる。

【0320】

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

【0321】

本明細書に記載される発作は、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；強直間代発作；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；點頭痙攣；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。いくつかの実施形態において、発作は、ドラベ症候群、レノックス-ガストー症候群、複合結節性硬化症、レット症候群またはPCDH19女児てんかんと関連する全身発作である。

【0322】

運動障害

運動障害を処置するための方法もまた、本明細書中に記載される。本明細書中で使用される場合、「運動障害」とは、運動過剰障害および関係する筋肉制御の異常に関連する種々の疾患および障害のことを指す。例示的な運動障害としては、パーキンソン病および振顫麻痺（特に運動緩徐によって定義される）、ジストニー、舞踏病およびハンティングトン病、運動失調、振顫（例えば、本態性振顫）、ミオクローヌスおよび驚愕、チックおよびトゥレット症候群、下肢静止不能症候群、スティッフパーソン症候群ならびに歩行障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0323】

振顫

本明細書中に記載される方法は、振顫、例えば、小脳性振顫または企図振顫、ジストニー

10

20

30

40

50

性振顫、本態性振顫、起立性振顫、パーキンソン振顫、生理的振顫、心因性振顫または赤核振顫 ( r u b r a l t r e m o r ) を処置するために使用され得る。振顫には、遺伝性、変性および特発性の障害、例えば、それぞれウィルソン病、パーキンソン病および本態性振顫；代謝疾患（例えば、甲状腺 ( t h y o i d ) - 副甲状腺疾患、肝疾患および低血糖症）；末梢神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病、ルシー・レヴィ病、真性糖尿病、複合性局所性疼痛症候群に関連する）；毒素（ニコチン、水銀、鉛、CO、マンガ、ヒ素、トルエン）により誘導される障害；薬物（睡眠薬、三環系抗うつ薬 ( t r i c y c l i c s ) 、リチウム、コカイン、アルコール、アドレナリン、気管支拡張薬、テオフィリン、カフェイン、ステロイド、バルプロエート、アミオダロン、甲状腺ホルモン、ピンクリスチン）により誘導される障害；ならびに心因性障害が含まれる。臨床上の振顫は、生理的振顫、疲労誘発性生理的振顫 ( e n h a n c e d p h y s i o l o g i c t r e m o r ) 、本態性振顫症候群（古典的本態性振顫、原発性起立性振顫ならびにタスク特異的および体位特異的振顫を包含する）、ジストニー性振顫、パーキンソン振顫、小脳性振顫、ホームズ振顫（すなわち、赤核振顫）、口蓋振顫、神経障害性振顫、中毒性または薬剤性振顫および心因性振顫に分類され得る。

10

#### 【0324】

振顫は、1つまたはそれを超える身体部分（例えば、手、腕、眼、顔面、頭部、声帯ヒダ、体幹、脚）の振動または攣縮を伴い得る、不随意の、時にリズムカルな、筋肉の収縮および弛緩である。

#### 【0325】

小脳性振顫または企図振顫は、意図的動作の後に起きる四肢のゆっくりとした広範な振顫である。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）に起因する、小脳における病変または小脳への損傷によって引き起こされる。

20

#### 【0326】

ジストニー性振顫は、持続性の不随意筋収縮がねじりおよび反復の運動ならびに/または有痛性の異常な姿勢もしくは体位を引き起こす運動障害であるジストニーを患っている個体において生じる。ジストニー性振顫は、身体の任意の筋肉に影響し得る。ジストニー性振顫は、不規則に起こり、しばしば絶対安静によって緩和し得る。

#### 【0327】

本態性振顫または良性本態性振顫は、最も一般的なタイプの振顫である。本態性振顫は、一部では軽症かつ非進行性である場合もあり、身体の片側から始まるが3年以内に両側が影響を受けるゆっくりとした進行性である場合もある。最も頻繁に影響を受けるのは手であるが、頭部、声、舌、脚および体幹も関与し得る。振顫の頻度は、歳を取るにつれて減少し得るが、重症度は高まり得る。感情の高ぶり、ストレス、発熱、肉体疲労または低血糖が、振顫を引き起こし得、かつ/またはその重症度を高め得る。症状は、一般に、長期に亘って発展していき、発症後に目に見えるようになり、かつ持続し得る。

30

#### 【0328】

起立性振顫は、起立直後の脚および体幹に起きる速い（例えば、12 Hz 超の）リズムカルな筋収縮により特徴付けられる。痙攣は、大腿および脚に感じ、患者は、一点で起立するように求められた場合に抑え切れずに震えることがある。起立性振顫は、本態性振顫を有する患者に起こることがある。

40

#### 【0329】

パーキンソン振顫は、運動を制御する脳内の構造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、パーキンソン病の前兆であることが多く、典型的には、手の「丸薬丸め」運動として見られ、おとがい、口唇、脚および体幹にも影響し得る。パーキンソン振顫の発症は、典型的には、60歳以降に開始する。運動は、片肢または身体の片側で始まり、進行して、もう片側にも及び得る。

#### 【0330】

生理的振顫は、正常な個体に生じ得、臨床的有意性を有しない。生理的振顫は、全ての随意筋群に見られ得る。生理的振顫は、特定の薬物、アルコール離脱 ( a l c o h o l w

50

ithdrawl)、または甲状腺機能亢進および低血糖症を含む病状によって引き起こされ得る。この振顫は、古典的に約10Hzの周波数を有する。

【0331】

心因性振顫またはヒステリー性振顫は、安静時または姿勢運動中もしくは活動的運動中に生じ得る。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。

【0332】

赤核振顫は、安静時、姿勢時および意図したときに顕れ得るゆっくりとした粗大振顫により特徴付けられる。この振顫は、中脳の古典的な珍しい脳卒中において赤核に影響する状態に関連し得る。

【0333】

パーキンソン病は、ドーパミンを産生する脳の神経細胞に影響する。症状としては、筋硬直、振顫ならびに発語および歩行の変化が挙げられる。振顫麻痺は、振顫、運動緩徐、硬直および体位不安定により特徴付けられる。振顫麻痺は、パーキンソン病に見られる症状(symptoms)を共有するが、進行性の神経変性疾患ではなく症状群である。

【0334】

ジストニーは、異常であってしばしば反復性の運動または姿勢を引き起こす持続的または断続的な筋収縮により特徴付けられる運動障害である。ジストニー運動は、パターン化し得、ねじりであり得、振顫性であり得る。ジストニーは、随意運動によって惹起または悪化することが多く、筋肉の活性化のオーバーフローに関連することが多い。

【0335】

舞踏病は、典型的には肩、臀部および顔面に影響する律動性不随意運動により特徴付けられる神経障害である。

【0336】

ハンティングトン病は、脳の神経細胞を衰弱させる遺伝性疾患である。症状としては、制御不可能な運動、不器用および平衡障害が挙げられる。ハンティングトン病は、歩行、談話および嚥下を妨げ得る。

【0337】

運動失調とは、身体運動の完全制御の喪失のことを指し、指、手、腕、脚、身体、言語および眼球運動に影響し得る。

【0338】

ミオクロヌス(Myoclonus)および驚愕は、聴覚性、触覚性、視覚性または前庭性であり得る突然かつ予想外の刺激に対する反応である。

【0339】

チックは、通常突然に発症し、短い反復性であるがリズムカルでない、典型的には、正常な行動を模倣し、正常な活動のバックグラウンドの範囲外で生じることが多い、不随意運動である。チックは、運動チックまたは音声チックに分類され得、運動チックは運動に関連し、音声チックは音に関連する。チックは、単純型または複合型として特徴付けられ得る。例えば、単純型運動チックは、特定の身体部分に限定されたいくつかの筋肉だけが関わっている。トゥレット症候群は、小児期に発症する遺伝性の神経精神障害であり、複数の運動チックおよび少なくとも1つの音声チックにより特徴付けられる。

【0340】

下肢静止不能症候群は、安静時に脚を動かそうとする抗しがたい衝動により特徴付けられる神経性の感覚運動障害である。

【0341】

スティッフパーソン症候群は、通常、腰および脚が関与する、不随意の有痛性攣縮および筋肉の硬直により特徴付けられる進行性の運動障害である。典型的には、腰部の過度の脊柱前弯過度を伴う強直性歩行が生じる。典型的には、傍脊椎の体軸筋の連続的な運動単位活動のEMG記録における特徴的な異常が認められる。異型としては、限局性硬直をもたらす、典型的には脚の遠位部および足に影響する、「四肢硬直(stiff-limb)症候群」が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0342】

歩行障害とは、神経筋の、関節炎の、または他の身体の変化に起因する、歩行の様式またはスタイルにおける異常 ( a b n o r m a l i t y ) のことを指す。歩行は、異常な歩行運動に関する体系に従って分類され、歩行には、片麻痺歩行、両麻痺歩行 ( d i p l e g i c g a i t )、神経障害性歩行、筋障害性歩行、パーキンソン病様歩行、舞踏病様歩行、失調性歩行および感覚性歩行が含まれる。

## 【0343】

## 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。

10

## 【0344】

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、薬理的剤の投与による、神経過敏または動揺の減少である。

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。

20

## 【0345】

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応答する、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。

## 【0346】

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応答する、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。

## 【0347】

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) 応答する、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。

30

## 【0348】

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。

40

## 【0349】

集中治療室 ( I C U ) 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応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、そして個体ごとに変わる、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。

## 【0350】

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、 I C U におい

50

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。

【0351】

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。

【実施例】

【0352】

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実施例は、本明細書中に提供される本発明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。

材料および方法

【0353】

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、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、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。

【0354】

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。

【0355】

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オキシステロ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、有機合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めに利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALPAK（登録商標）AD-10、CHIRALCEL（登録商標）OB、CHIRALCEL（登録商標）OB-H、CHIRALCEL（登録商標）OD、CHIRALCEL（登録商標）OD-H、CHIRALCEL（登録商標）OF、CHIRALCEL（登録商標）OG、CHIRALCEL（登録商標）OJおよびCHIRALCEL（登録商標）OKが挙げられるが、これらに限定されない。

【0356】

分取HPLCのための例示的な一般方法：カラム：Durashell。移動相：A：水、B：アセトニトリル。0分後の%B：41%、8分後の%B：71%、流量：35 mL/分、検出波長：220 nm。

【0357】

分析HPLCのための例示的な一般方法：移動相：A：水（10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）、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

10

20

30

40

50

、 4 5

## 【 0 3 5 8 】

S F C のための例示的な一般方法：カラム：C H I R A L P A K（登録商標）A D（2 5 0 mm × 3 0 mm、5 μ m）、A = 超臨界 C O<sub>2</sub>、B = M e O H（0 . 1 % N H<sub>3</sub> - H<sub>2</sub> O）、A : B = 7 0 : 3 0、流量：6 0 m L / 分、カラム温度：3 8、ノズル圧力：1 0 0 b a r、検出波長 = 2 2 0 n m。

例示的な L C M S 条件としては、以下が挙げられる：

## 【 表 A 】

## 30-90AB\_2MIN\_E

カラム	Xtimate C18 2.1 × 30mm, 3μm	
移動相	A:水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B:アセトニトリル(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(分)	B%
	0	30
	0.9	90
	1.5	90
	1.51	30
	2	30
流量	1.2mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	50 °C	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA,ELSD	

10

20

30

40

50



【表 B】  
10-80AB\_2MIN\_E

カラム	Xtimate C18 2.1 × 30mm, 3µm	
移動相	A:水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B:アセトニトリル(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(分)	B%
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
流量	1.2mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	50 °C	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA,ELSD	

10

20

【表 C】  
30-90CD\_3MIN\_E

カラム	Xbrige Shield RP-18, 5µm, 2.1 × 50mm	
移動相	A:水(1L)+NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O(0.5mL)	
	B:アセトニトリル	
	時間(分)	B%
	0	30
	2	90
	2.48	90
	2.49	30
	3	30
流量	1.0mL/分	
波長	UV 220nm	
オープン温度	30 °C	
MS イオン化	ESI	
検出器	PDA,ELSD	

30

40

## 【0359】

T B P S 結合のステロイド阻害

5 mM G A B A の存在下においてラット脳皮質膜を使用する [ 3 5 S ] - t - プチルピシクロホスホロチオネート ( T B P S ) 結合アッセイが報告されている ( Gee ら、 J . Pharmacol . Exp . Ther . 1987 , 241 , 346 - 353 ; Hawk inson ら、 Mol . Pharmacol . 1994 , 46 , 977 - 985 ; Lew

50

in, A. H. R., Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194).

【0360】

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 × g において 10 分間遠心分離する。得られた上清を 4、10,000 × 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 × 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 mL) を、3 nM [<sup>35</sup>S] - TBPS、および 5 mM 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 mL 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 mM 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 (Brandell) 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 (Graph Pad) 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、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<sub>50</sub>) および阻害の最大程度 (I<sub>max</sub>) 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 ± SEM を計算する。ピクロトキシンは、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、TBPS 結合を強く阻害することが実証されているからである。

【0361】

様々な化合物を、インビトロにおける [<sup>35</sup>S] - TBPS 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。TBPS 結合アッセイの結果を、表 2 に示す。

【0362】

略語

PCC: クロロクロム酸ピリジニウム; t-BuOK: カリウム tert - ブトキシド; 9-BBN: 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン; Pd (t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>: ビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0); AcCl: 塩化アセチル; i-PrMgCl: イソプロピルマグネシウムクロリド; TBSCl: tert - ブチル (クロロ) ジメチルシラン; (i-PrO)<sub>4</sub>Ti: チタンテトライソプロポキシド; BHT: 2,6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキシド; Me: メチル; i-Pr: イソプロピル; t-Bu: tert - ブチル; Ph: フェニル; Et: エチル; Bz: ベンゾイル; BzCl: 塩化ベンゾイル; CsF: フッ化セシウム; DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド; DCM: ジクロロメタン; DMAP: 4 - ジメチルアミノピリジン; DMP: デス・マーチン・ベルヨージナン; EtMgBr: エチルマグネシウムブロミド; EtOAc: 酢酸エチル; TEA: トリエチルアミン; AlaOH: アラニン; Boc: t - ブトキシカルボニル; Py: ピリジン; TBAF: フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム; THF: テトラヒドロフラン; TBS: t - ブチルジメチルシリル; TMS: トリメチルシリル; TMSCF<sub>3</sub>: (トリフルオロメチル) トリメチルシラン; Ts: p - トルエンシルボニル; Bu: ブチル; Ti (OiPr)<sub>4</sub>: テトライソプロポキシチタン; LAH: 水素化アルミニウムリチウム; LDA: リチウムジイソプロピルアミド; Li

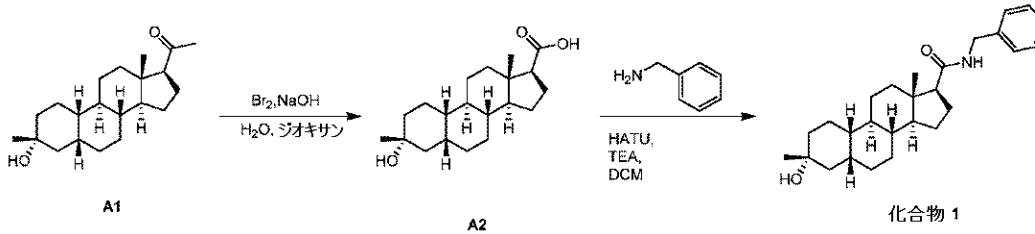
OH・H<sub>2</sub>O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス（2，6-ジ-t-ブチル-4-メチルフェノキシド）；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸ナトリウム；Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>：チオ硫酸ナトリウム；PE：石油エーテル；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：t-ブトキシカルボニル；MTBE：メチルtert-ブチルエーテル；EDCI：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩；HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート。

【0363】

実施例1．化合物1の合成

10

【化130】



A1の合成は、WO2013/56181A1に開示されている。

20

【0364】

工程1(A2)。液体臭素(7.46g, 46.7mmol)を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液(62.3mL, 3M, 187mmol)に0でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷ジオキサン(15mL)で希釈し、ジオキサン(20mL)および水(15mL)中のA1(5g, 15.6mmol)の攪拌溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、白色沈殿物が形成された。この反応混合物を25で16時間攪拌した。残っている酸化剤をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(30mL)でクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合物を80で加熱した。この溶液を塩酸(3N)で酸性化すると、白色沈殿物が生じた。この固体を濾過によって回収し、水(3×100mL)で洗浄して固体を得、これを減圧中で乾燥させて、粗生成物を得た。この粗生成物をトルエン(40mL)で磨砕して、A2(3.6g, 72%)を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 2.43-2.38 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 4H), 1.57-1.60 (m, 3H), 1.57-1.40 (m, 7H), 1.39-1.30 (m, 8H), 1.29-1.06 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

【0365】

工程2(化合物1) A2(100mg, 0.312mmol)のDCM(8mL)中の溶液に、TEA(156mg, 1.55mmol)およびHATU(177mg, 0.468mmol)を25で添加した。25で30分間攪拌した後、フェニルメチルアミン(53.4mg, 0.499mmol)を添加した。この混合物を25で12時間攪拌した。水(8mL)を添加した。この混合物をDCM(2×8mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC(カラム：Xtimate C18 150×2.5mm×5μm; 条件：水(0.05%アンモニアヒドロキシドv/v)-ACN; 勾配50%~80%B; 勾配時間(分):10)により精製し、凍結乾燥させて、化合物1(77mg, 61%)を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.40-7.26 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.96-1.60 (m, 8H), 1.57-1.30 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.797min(3分間のクロマトグラフィー)、30-90CD、

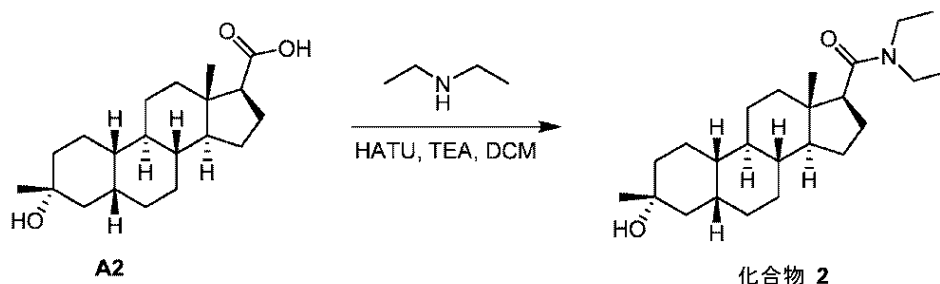
50

純度 100%、 $C_{27}H_{40}NO_2 + [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 410、実測値 410。

【0366】

実施例 2。化合物 2 の合成

【化131】



10

【0367】

工程 1 (化合物 2)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (8 mL) 中の溶液に、TEA (236 mg, 2.34 mmol) および HATU (266 mg, 0.702 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、ジエチルアミン (54.7 mg, 0.749 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。この反応物を水 (8 mL) で処理し、DCM (2 × 8 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 2.5 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド) v/v) - ACN; 勾配 52% ~ 82% B; 勾配時間 (分): 10) により精製し、凍結乾燥させて、化合物 2 (100 mg, 57%) を固体として得た。

20

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 3.77-3.65 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 9H), 0.74 (s, 3H).

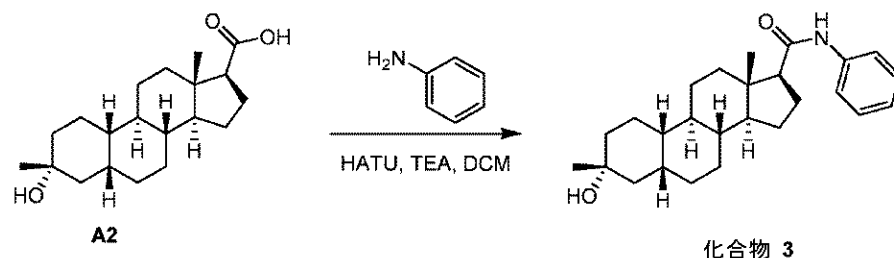
LCMS Rt = 1.739 min (3 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 °C、純度 100%、 $C_{24}H_{42}NO_2 + [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 376、実測値 376。

30

【0368】

実施例 3。化合物 3 の合成

【化132】



40

工程 1 (化合物 3)。A2 (200 mg, 0.62 mmol) の DCM (8 mL) 中の溶液に、TEA (314 mg, 3.11 mmol) および HATU (355 mg, 0.936 mmol) を 25 °C で添加した。25 °C で 30 分間攪拌した後、アニリン (92.9 mg, 0.998 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間攪拌し、水 (8 mL) で処理し、DCM (2 × 8 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを MeOH (12 mL) を用いて 25 °C で磨砕して、90 mg の純粋でない生成物を得た。この純粋でない生成物を MeCN (20 mL) から 65 °C で再結晶し、25 °C で濾過して生成物を得、これを MeCN (30 mL) に 65 °C で溶解し、減圧中で濃縮して、化合物 3 (

50

44 mg, 49%) を固体として得た。

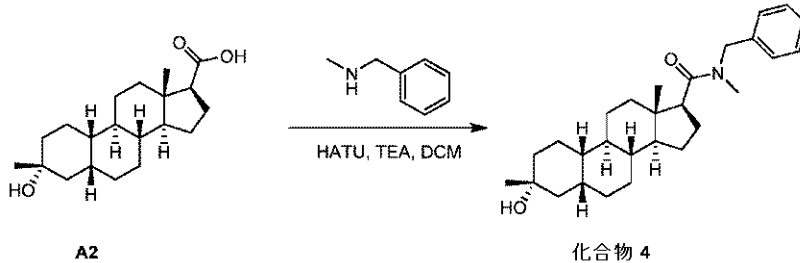
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.95 (brs, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 7H), 1.52-1.23 (m, 15H), 1.20-1.04 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.932 min (2分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB\_220 & 254、純度100%、 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値396、実測値396。

【0369】

実施例4。化合物4の合成

【化133】



【0370】

工程1 (化合物4)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (177 mg, 0.468 mmol) を25℃で添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した。N-メチル-1-フェニルメタンアミン (60.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。水 (5 mL) を添加した。この混合物をDCM (2 × 5 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 2.5 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN; 開始B: 57; 終了B: 87; 100% B 保持時間 (分): 2.5; 流量 (mL/分): 25; 注入: 8) により精製して生成物の水/CH<sub>3</sub>CN溶液を得、これを減圧中で濃縮して化合物4 (109 mg, 83%) を固体として得た。

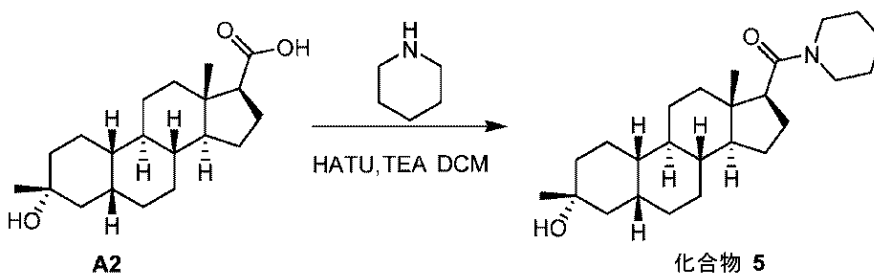
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.38-7.28 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.11-4.83 (m, 1H), 4.40-4.17 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.54-1.36 (m, 5H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.29-1.20 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H), 0.81 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.325 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値424、実測値424。

【0371】

実施例5。化合物5の合成

【化134】



10

20

30

40

50

## 【0372】

工程1(化合物5)。A2(100mg, 0.312mmol)のDCM(5mL)中の溶液に、TEA(156mg, 1.55mmol)およびHATU(177mg, 0.468mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で1時間撹拌した。ピペリジン(42.4mg, 0.449mmol)を添加した。この混合物を25℃で1時間撹拌した。水(8mL)を添加した。この混合物をDCM(2×10mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮した。その残渣をアセトニトリル(5mL)を用いて25℃で磨砕して、化合物5(34mg, 28%)を固体として得た。

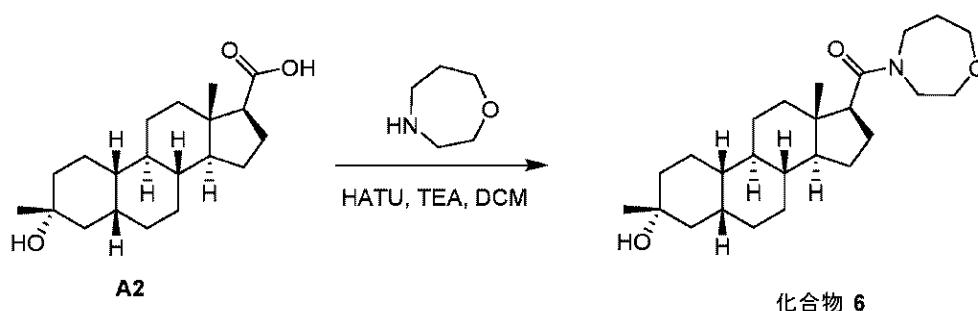
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.65-3.40 (m, 4H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 10H), 1.55-1.49 (m, 5H), 1.49-1.18 (m, 10H), 1.18-1.05 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.896min(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90°C D<sub>2</sub>O POS E.M、純度100%、C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値388、実測値388。

## 【0373】

実施例6。化合物6の合成

## 【化135】



## 【0374】

工程1(化合物6)。A2(150mg, 0.468mmol)のDCM(6mL)中の溶液に、TEA(236mg, 2.34mmol)およびHATU(266mg, 0.7mmol)を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、1,4-オキサゼパン(75.6mg, 0.748mmol)を添加した。この混合物を25℃で1時間撹拌し、水(8mL)でクエンチした。この混合物をDCM(2×8mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC(カラム: Waters Xbridge(150mm×25mm, 5μm)、勾配: 60~90%B(A=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O、B=MeCN)、流量: 25mL/分)により精製して固体を得た。この固体を水(5mL)で処理し、80℃に加温して2時間撹拌し、濾過し、濃縮して、化合物6(32mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.02-3.92 (m, 1H), 3.90-3.65 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.51-1.38 (m, 5H), 1.36-1.18(m, 9H), 1.18-1.02(m, 3H), 0.80-0.70 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.863min(2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90°C AB、純度100%、C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値404、実測値404。

## 【0375】

実施例7。化合物7の合成

10

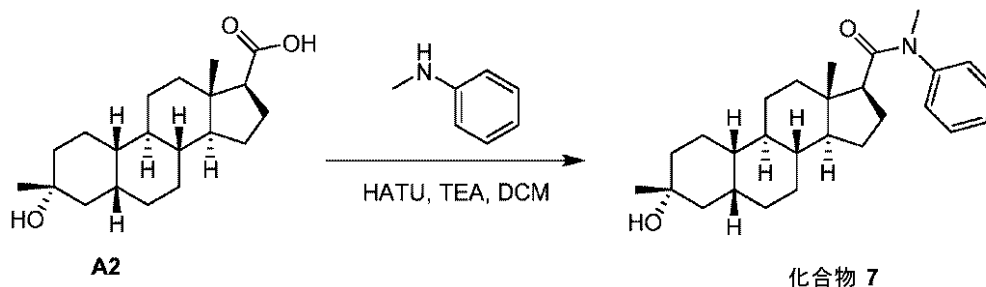
20

30

40

50

## 【化136】



10

## 【0376】

工程1 (化合物7)。A2 (80 mg, 0.25 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (125 mg, 1.24 mmol) およびHATU (142 mg, 0.37 mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、N-メチルアニリン (42.7 mg, 0.40 mmol) を添加した。この混合物を25℃で16時間撹拌し、水 (5 mL) でクエンチした。この混合物をDCM (2 × 4 mL) で抽出した。有機相をブライン (2 × 8 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 2.5 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN、61% ~ 91% B; 勾配時間 (分): 10; 100% B 保持時間 (分): 2.5; 流量 (mL/分): 2.5) により精製して固体を得、これをMeCN (5 mL) を用いて25℃で4時間磨砕して、化合物7 (14 mg, 14%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.10-0.75 (m, 8H), 0.65-0.50 (m, 1H).

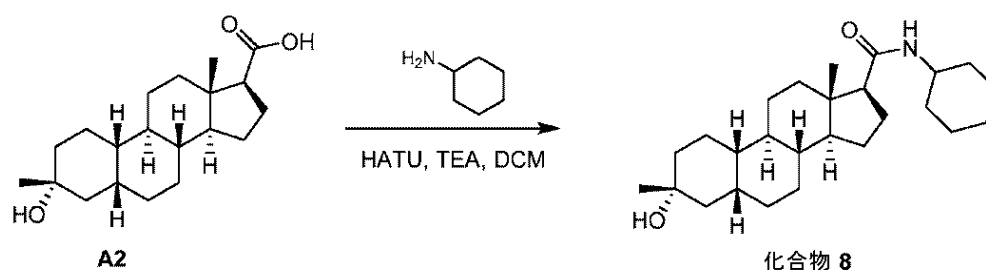
LCMS Rt = 1.036 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値410.

## 【0377】

実施例8。化合物8の合成

30

## 【化137】



## 【0378】

工程1 (化合物8)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (4 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (112 mg, 0.468 mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、シクロヘキサンアミン (49.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を25℃で16時間撹拌し、水 (4 mL) でクエンチし、DCM (2 × 4 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをPE/EtOAc = 3/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、純粋でない生成物を得た。この純粋でない生成物をMeCN (2 mL) および水 (20 mL) から再結晶 (85℃) して、化合物8 (86 mg, 69%) を固体として得た。

40

50

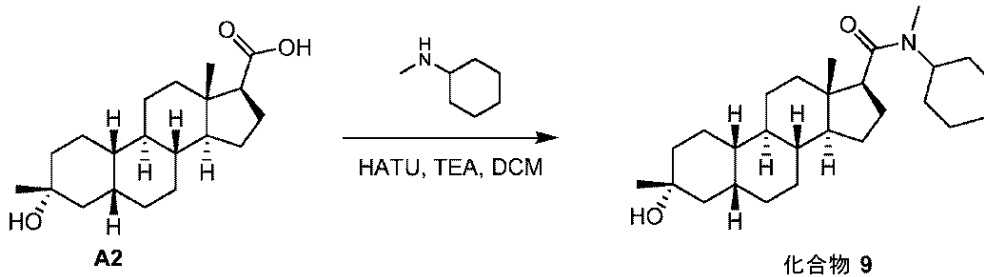
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.20-5.05 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 12H), 1.54-1.30 (m, 8H), 1.29-1.00 (m, 16H), 0.66 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.176 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値402、実測値402.

【0379】

実施例9。化合物9の合成

【化138】



10

【0380】

工程1。(化合物9)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (4 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (112 mg, 0.468 mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、N-メチルシクロヘキサンアミン (56.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を25℃で16時間撹拌し、水 (4 mL) でクエンチし、DCM (2 × 4 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをPE/EtOAc = 3/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して固体を得、これを凍結乾燥させて、化合物9 (44 mg, 34%) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.55-4.45 (m, 0.5H), 3.80-3.70 (m, 0.5H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 15H), 1.49-1.15 (m, 18H), 1.14-1.00 (m, 3H), 0.73 (s, 3H).

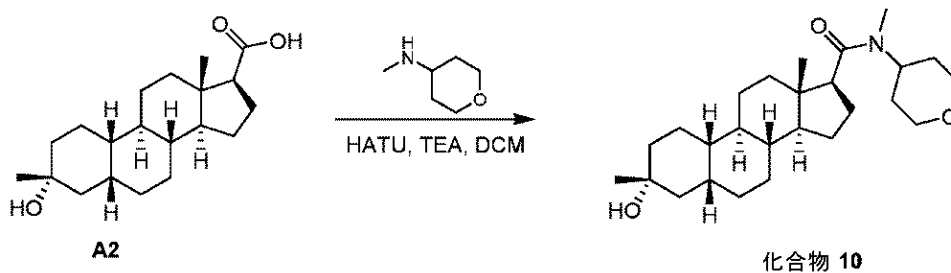
30

LCMS Rt = 1.239 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値416、実測値416.

【0381】

実施例10。化合物10の合成

【化139】



40

【0382】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (4 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (112 mg, 0.468 mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (57.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を25℃で1

50



6時間攪拌し、水(4 mL)でクエンチし、DCM(2 × 4 mL)で抽出した。有機層をブライン(2 × 5 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをPE/EtOAc = 3/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。この化合物を凍結乾燥させて固体(80 mg)を得、これをMeCN(2 mL)および水(20 mL)からさらに再結晶(85%)して、化合物10(66 mg, 51%)を固体として得た。

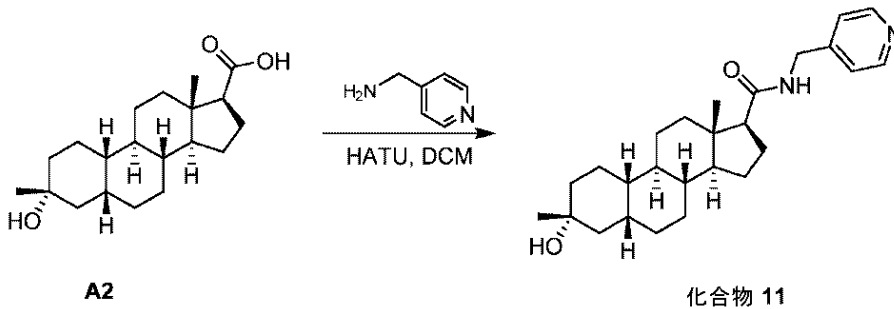
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.85-4.70 (m, 0.5H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1.5H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 10H), 1.59-1.16 (m, 18H), 1.15-1.00 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.005 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値418、実測値418.

【0383】

実施例11。化合物11の合成

【化140】



【0384】

工程1(化合物1)。A2(100 mg, 0.312 mmol)のDCM(5 mL)中の溶液に、TEA(156 mg, 1.55 mmol)およびHATU(177 mg, 0.468 mmol)を25℃で添加した。25℃で30分間攪拌した後、ピリジン-4-イルメチルアミン(50.6 mg, 0.468 mmol)を添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。水(20 mL)を添加した。この混合物をDCM(2 × 20 mL)で抽出し、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム(0~30%のEtOAcのPE溶液)により精製して、化合物11(68 mg, 53%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

8.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 5.68 (br s, 1H), 4.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.91-1.79(m, 5H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.50-1.37 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 8H), 1.18-1.08 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.453 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値411、実測値411.

【0385】

実施例12。化合物12の合成

10

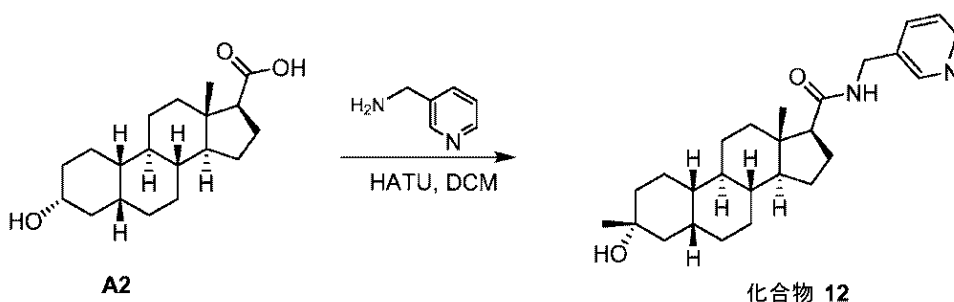
20

30

40

50

## 【化141】



10

## 工程1 (化合物12)

## 【0386】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 で添加した。25 で30分間攪拌した後、ピリジン-3-イルメチルアミン (50.6 mg, 0.468 mmol) を添加した。この混合物を 25 で1時間攪拌した。水 (20 mL) を添加した。この混合物を DCM (2 × 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラム (0 ~ 30% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物 12 (63 mg, 49%) を固体として得た。

20

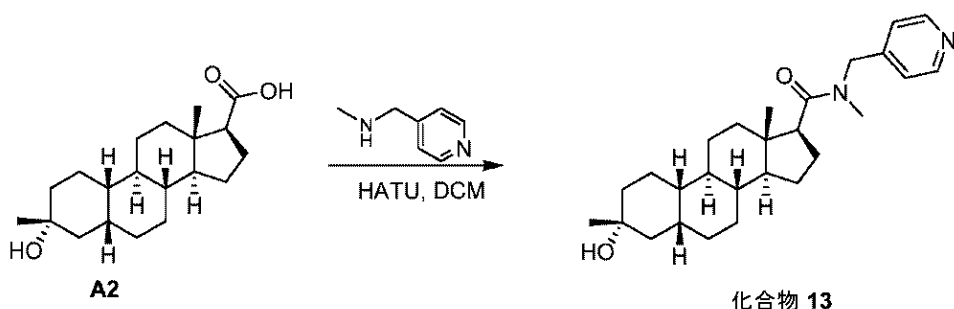
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55-8.53 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.31-1.19 (m, 8H), 1.17-1.02 (m, 4H), 0.68 (s, 3H)

LCMS Rt = 2.016 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、純度 100%、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 411、実測値 411。

## 【0387】

## 実施例13. 化合物13の合成

## 【化142】



30

## 【0388】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 で添加した。25 で30分間攪拌した後、N-メチル-1-(ピリジン-4-イル)メチルアミン (57.1 mg, 0.468 mmol) を添加した。この混合物を 25 で1時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物 13 (81 mg, 61%) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59-8.54 (m, 2H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1.4H), 7.07 (d, J = 4.0 Hz, 0.6H), 5.00 (d, J = 20 Hz, 0.3H), 4.89 (

50

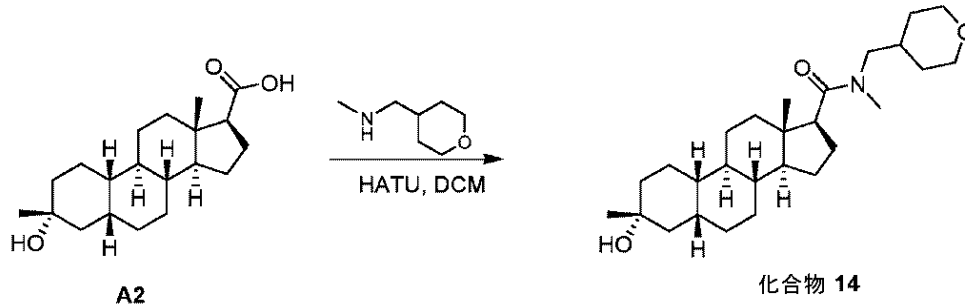
d, J = 16 Hz, 0.7H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.03 (s, 2.2H), 2.96 (m, 0.8H), 2.81 (t, J = 12 Hz 0.8H), 2.56 (t, J = 12 Hz 0.2H) 2.34-2.26 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.52-1.21 (m, 16H), 1.13-1.11 (m, 3H), 0.79 (s, 3H)

LCMS Rt = 1.491 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値425、実測値425.

【0389】

実施例14。化合物14の合成

【化143】



10

20

【0390】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (177 mg, 0.468 mmol) を25で添加した。25で30分間攪拌した後、N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミン (64.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を25で16時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチし、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~40%のEtOAcのPE溶液) により精製して、化合物14 (31 mg, 23%) を固体として得た。

30

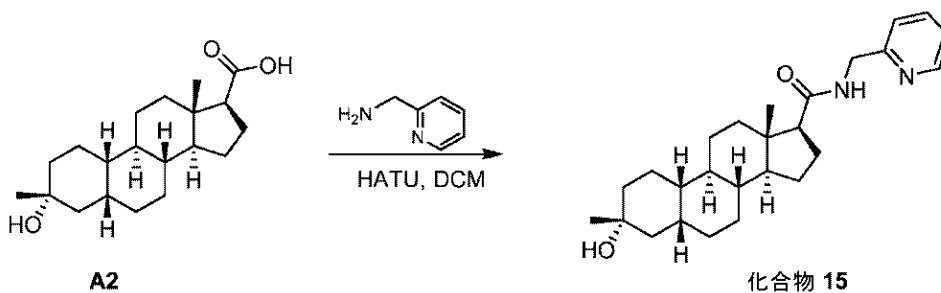
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.05-3.91 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.45-3.27 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.35-1.18 (m, 10H), 1.17-1.025 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.013 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値432、実測値432.

【0391】

実施例15。化合物15の合成

【化144】



40

50

## 【0392】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 で添加した。25 で数分間攪拌した後、ピリジン - 2 - イルメチルアミン (53.9 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチし、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮して 110 mg の粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: Kromasil 150 × 25 mm × 10 μm; 条件: 水 (0.05 % アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN; 開始 B: 40; 終了 B: 70; 勾配時間 (分): 8; 100 % B 保持時間 (分): 2; 流量 (ml/分): 30; 注入: 6) により精製し、減圧中で濃縮して、化合物 15 (26 mg, 24 %) を固体として得た。

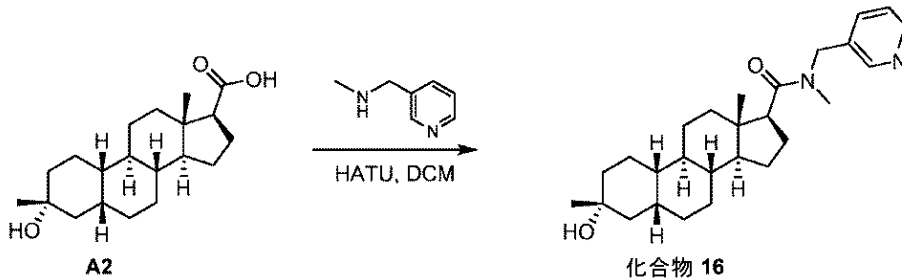
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58-8.50 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.64-6.48 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.34-1.26 (m, 7H), 1.25-0.99 (m, 5H), 0.67 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.601 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 411、実測値 411。

## 【0393】

実施例 16。化合物 16 の合成

## 【化 145】



## 【0394】

A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 で添加した。25 で 30 分間攪拌した後、N - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) メチルアミン (60.9 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチし、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮して 120 mg の粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: Kromasil 150 × 25 mm × 10 μm; 条件: 水 (0.05 % アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN; 開始 B: 40; 終了 B: 70; 勾配時間 (分): 8; 100 % B 保持時間 (分): 2; 流量 (ml/分): 30; 注入: 5) により精製し、濃縮して、化合物 16 (6 mg, 5 %) を固体として得た。化合物の NMR は、回転異性体を示す。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.60-8.44 (m, 2H), 7.66-7.41 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 0.2H), 4.90-4.76 (m, 0.8H), 4.36-4.28 (m, 0.8H), 4.28-4.20 (m, 0.2H), 2.94 (s, 2.4H), 2.85 (s, 0.6 H), 2.75-2.67 (m, 0.8H), 2.67-2.60 (m, 0.2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 9H), 1.51-1.38 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 5H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 3H), 0.83-0.71 (m, 4H).

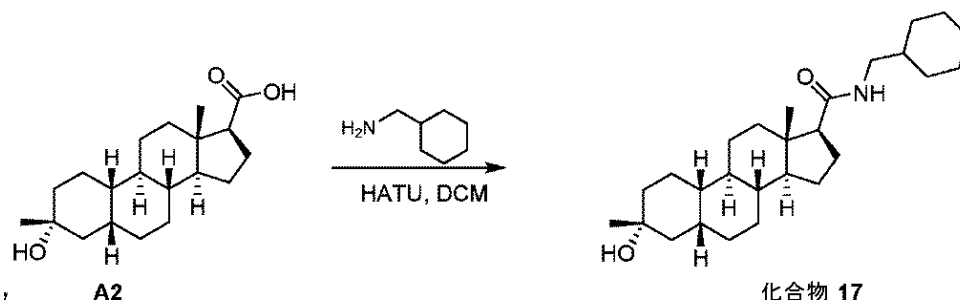
LCMS Rt = 0.647 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、

純度 100%、 $C_{27}H_{41}N_2O_2 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 425、実測値 425。

【0395】

実施例 17。化合物 17 の合成

【化 146】



10

【0396】

工程 1 (化合物 17)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 °C で添加した。25 °C で 30 分間攪拌した後、シクロヘキシルメタンアミン (56.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間攪拌し、水 (15 mL) で処理した。この混合物を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% の EtOAc の DCM 溶液) により精製して、粗化合物 17 (23 mg, 18%) を固体として得た。この粗生成物を MeOH (15 mL) から再結晶して、化合物 17 (9 mg, 39%) を固体として得た。

20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 5.34-5.24 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.77-1.61 (m, 9H), 1.50-1.34 (m, 8H), 1.32-1.20 (m, 9H), 1.19-1.03 (m, 5H), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).

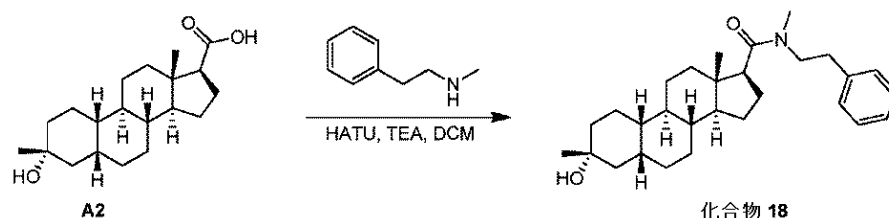
LCMS Rt = 1.197 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、 $C_{27}H_{46}NO_2 [M+H]^+$  の MS ESI 計算値 416、実測値 416。

30

【0397】

実施例 18。化合物 18 の合成

【化 147】



40

【0398】

工程 1 (化合物 18)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TEA (213 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 °C で添加した。25 °C で 30 分間攪拌した後、N-メチル-2-フェニルエタンアミン (63.2 mg, 0.468 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、水 (20 mL) で処理し、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% の E

50

t O A c の P E 溶液) により精製して、化合物 18 ( 3 9 m g , 2 9 % ) を固体として得た。

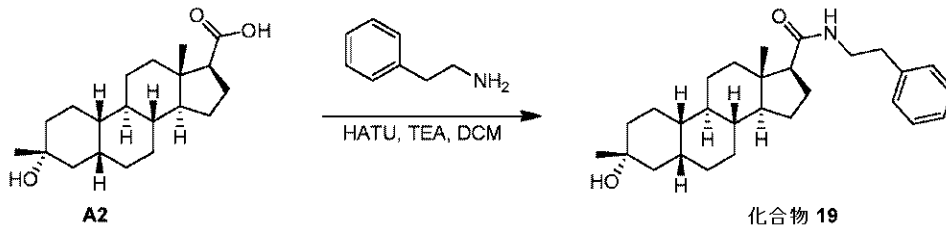
$^1\text{H NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.37-7.26 ( m, 2H), 7.26-7.12 ( m, 3H), 4.00-3.83 ( m, 1H), 3.42-3.23 ( m, 1H), 2.94-2.97 ( m, 3H), 2.87-2.76 ( m, 2H), 2.67 ( t,  $J = 8.0$  Hz, 0.6H), 2.43 ( t,  $J = 8.0$  Hz, 0.4H), 2.31-2.08 ( m, 1H), 1.88-1.75 ( m, 3H), 1.71-1.58 ( m, 4H), 1.50-1.30 ( m, 7H), 1.30-0.97 ( m, 12H), 0.68-0.70 ( m, 3H).

L C M S  $R_t = 3.174$  min ( 4.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 A B、純度 100%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  [  $M+H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 438、実測値 438.

【 0 3 9 9 】

実施例 19。化合物 19 の合成

【 化 1 4 8 】



【 0 4 0 0 】

工程 1 ( 化合物 19 )。A2 ( 100 mg , 0.312 mmol ) の DCM ( 5 mL ) 中の溶液に、TEA ( 156 mg , 1.55 mmol ) および HATU ( 177 mg , 0.468 mmol ) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 30 分間攪拌した。2-フェニルエタンアミン ( 37.8 mg , 0.312 mmol ) を添加した。この混合物を 25 で 12 時間攪拌し、水 ( 20 mL ) で処理し、DCM ( 2 x 20 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 20 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 30% の EtOAc の PE 溶液 ) により精製して、化合物 19 ( 21 mg , 16% ) を固体として得た。

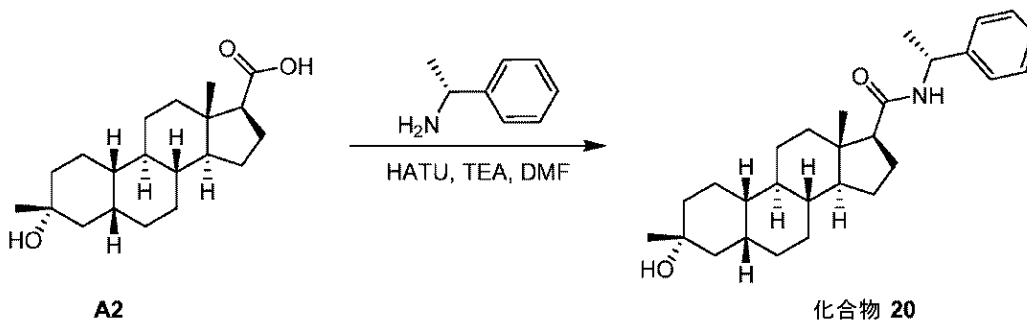
$^1\text{H NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.33-7.28 ( m, 2H), 7.25-7.18 ( m, 3H), 5.25-5.20 ( m, 1H), 3.66-3.60 ( m, 1H), 3.51-3.42 ( m, 1H), 2.82 ( t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.19-2.08 ( m, 1H), 2.05-2.00 ( m, 1H), 1.86-1.76 ( m, 3H), 1.74-1.59 ( m, 5H), 1.48-1.32 ( m, 7H), 1.30-1.22 ( m, 6H), 1.15-1.00 ( m, 5H), 0.62 ( s, 3H).

L C M S  $R_t = 2.344$  min ( 4.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A B、純度 98.4%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_2$  [  $M+H$  ]  $^+$  の M S E S I 計算値 424、実測値 424.

【 0 4 0 1 】

実施例 20。化合物 20 の合成

【 化 1 4 9 】



10

20

30

40

50

## 【0402】

工程1(化合物20)。A2(100mg, 0.312mmol)のDMF(5mL)中の溶液に、TEA(156mg, 1.55mmol)およびHATU(177mg, 0.468mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した。(R)-1-フェニルエタンアミン(56.7mg, 0.468mmol)を添加した。この混合物を25℃で12時間攪拌し、水(20mL)で処理し、DCM(2×20mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~30%のEtOAcのPE溶液)により精製して、化合物20(51mg, 39%)を固体として得た。

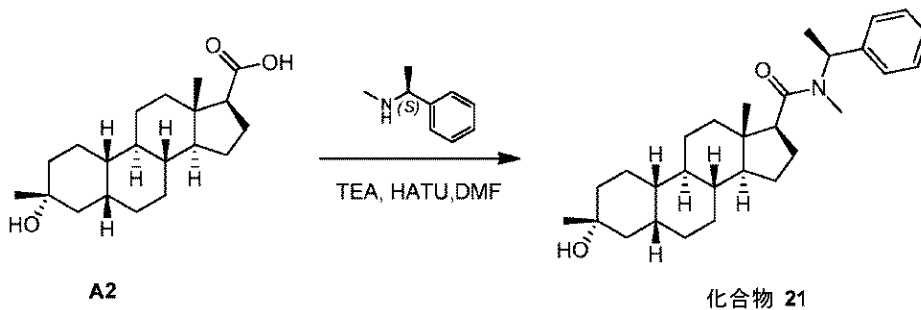
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.30 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.50 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.32-1.20 (m, 8H), 1.18-1.04 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

LCMS Rt = 3.095min(4.0分間のクロマトグラフィー)、10-80AB、純度100%、C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値424、実測値424。

## 【0403】

実施例21。化合物21の合成

## 【化150】



## 【0404】

工程1(化合物21)。A2(100mg, 0.312mmol)のDMF(4mL)中の溶液に、TEA(156mg, 1.55mmol)およびHATU(177mg, 0.468mmol)を25℃で添加した。30℃で30分間攪拌した後、(S)-N-メチル-1-フェニルエタンアミン(63.2mg, 0.468mmol)を添加した。この混合物を30℃で16時間攪拌し、次いで、水(8mL)で処理した。この沈殿物を濾過により回収し、HPLC(Waters Xbridge 150×25 5μ, 水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、勾配:55~85%B、流量:25mL/分)により精製して、化合物21(40mg, 30%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.40-7.32 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 6.02-5.72 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.38-2.11 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 8H), 1.57-1.20 (m, 10H), 1.19-1.01 (s, 7H), 0.74 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.174min(2分間のクロマトグラフィー)、30-90AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値438、実測値438。

## 【0405】

実施例22。化合物22の合成

10

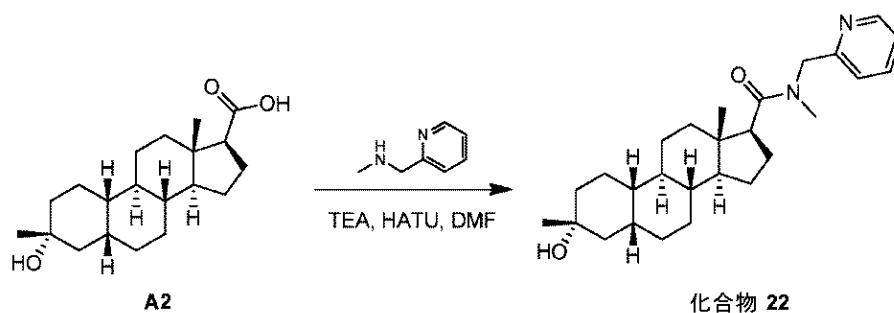
20

30

40

50

## 【化151】



10

## 【0406】

工程1 (化合物22)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDMF (4 mL) 中の溶液に、TEA (0.213 mL, 1.55 mmol) およびHATU (177 mg, 0.468 mmol) を30℃で添加した。30℃で30分間攪拌した後、N-メチル-1-(ピリジン-2-イル)メタンアミン (60.9 mg, 0.499 mmol) を添加した。この混合物を30℃で16時間攪拌し、水 (8 mL) で処理し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をHPLC (Waters Xbridge 150 × 2.5 5 μ, 水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、勾配: 40 ~ 70% B、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物22 (13 mg, 10%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58-8.48 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 5.10-4.70 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.85-1.71 (m, 5H), 1.71-1.57 (m, 5H), 1.49-1.19 (m, 5H), 1.19-1.10 (m, 5H), 1.10-0.98 (m, 4H), 0.70 (s, 3H).

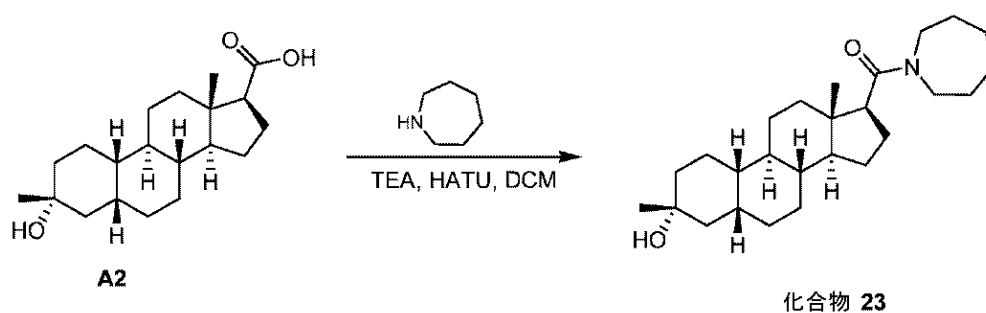
LCMS Rt = 0.668 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値425、実測値425。

## 【0407】

実施例23。化合物23の合成

30

## 【化152】



40

## 【0408】

工程1 (化合物23)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (2 mL) 中の溶液に、HATU (177 mg, 0.468 mmol)、TEA (0.213 mL, 1.55 mmol)、およびアゼパン (108 mg, 1.09 mmol) を25℃で添加した。25℃で24時間攪拌した後、この混合物を水 (200 mL) に注ぎ、DCM (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、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 (石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) により精製し、凍結乾燥させて、化合物23 (78 mg, 62%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.90-3.70 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H),

50



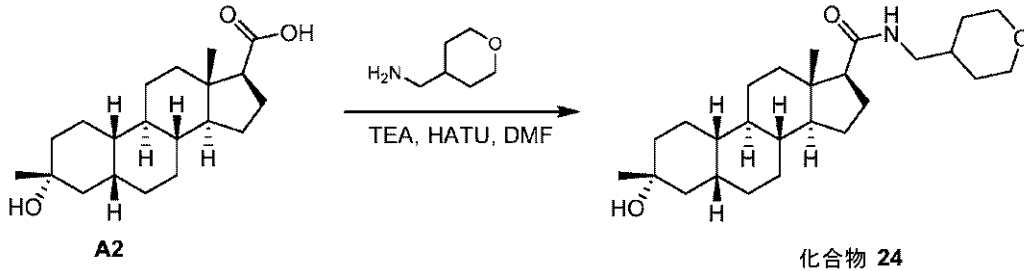
2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 13H), 1.54-1.45 (m, 8H), 1.44-1.05 (m, 13H), 0.76 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.121 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度98%、C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のESI計算値402、実測値402.

【0409】

実施例24. 化合物24の合成

【化153】



10

【0410】

工程1 (化合物24)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (2 mL) 中の溶液に、HATU (177 mg, 0.468 mmol)、TEA (0.213 mL, 1.55 mmol)、および(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン (125 mg, 1.09 mmol) を25 °C で添加した。25 °C で12時間攪拌した後、この混合物を水 (200 mL) に注ぎ、DCM (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) により精製し、凍結乾燥させて、化合物24 (48 mg, 37%) を固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.40-5.30 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H) 3.10-3.00 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 12H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.67 (s, 3H).

20

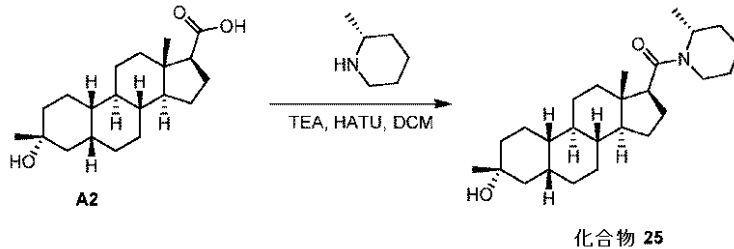
LCMS Rt = 0.934 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度97%、C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のESI計算値418、実測値418.

30

【0411】

実施例25. 化合物25の合成

【化154】



40

【0412】

工程1 (化合物25) A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (4 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (177 mg, 0.468 mmol) を25 °C で添加した。30分間攪拌した後、(R)-2-メチルピペリジン (60.4 mg, 0.499 mmol) をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を25 °C で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をEtOAc (10 mL) およびn-ヘキサン (10 mL) で磨砕して、化合物25 (23 mg, 18%) を固体として得た。

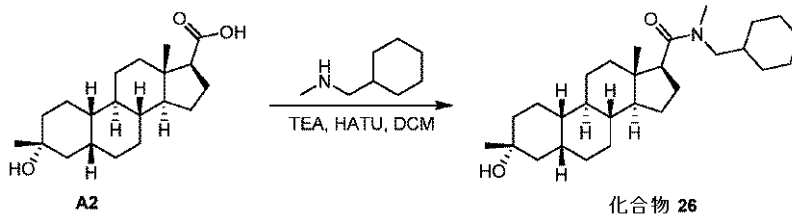
50

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.11-3.76 (m, 2H), 3.31-2.99 (m, 1H), 2.77-2.54 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.73-1.53 (m, 10H), 1.51-1.20 (m, 17H), 1.19-1.10 (m, 5H), 0.70-0.65 (m, 3H)  
 LCMS,  $R_t = 1.113 \text{ min}$  (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度97.674%、 $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  [M+H] $^+$ のMS ESI計算値402、実測値402.

## 【0413】

実施例26。化合物26の合成

## 【化155】



10

## 【0414】

工程1 (化合物26)。A2 (100mg, 0.312mmol)のDCM (4mL)中の溶液に、TEA (156mg, 1.55mmol)およびHATU (177mg, 0.468mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した。1-シクロヘキシル-N-メチルメタンアミン (60.4mg, 499mmol)をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を25℃で2時間攪拌した。その残渣を水 (10mL)で希釈し、EtOAc (3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、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 (PE/EtOAc = 3/1 ~ 1/1)により精製して、化合物26 (76mg, 57%)を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.62-3.49 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.88-1.58 (m, 14H), 1.50-1.23 (m, 15H), 1.23-0.81 (m, 9H), 0.73 (m, 3H).

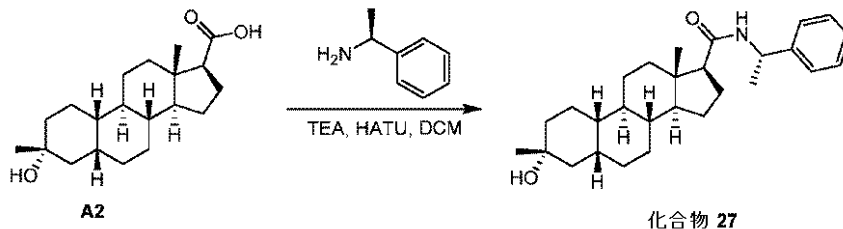
LCMS  $R_t = 1.228 \text{ min}$  (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_2$  [M+H] $^+$ のMS ESI計算値430、実測値430.

30

## 【0415】

実施例27。化合物27の合成

## 【化156】



40

## 【0416】

工程1 (化合物27)。A2 (100mg, 0.312mmol)のDCM (4mL)中の溶液に、TEA (156mg, 1.55mmol)およびHATU (177mg, 0.468mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した。(S)-1-フェニルエタンアミン (60.4mg, 0.499mmol)をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を25℃で2時間攪拌した。その残渣を水 (10mL)で希釈し、EtOAc (3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ

50

、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をEtOAc (10 mL) およびn-ヘキサン (10 mL) で磨砕して化合物27 (28 mg, 粗製) を固体として得、これをHPLC (方法: カラム YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 開始B: 60; 終了B: 90; 勾配時間 (分): 9.5; 100% B 保持時間 (分): 2.5; 流量 (mL/分): 25) によりさらに精製して、化合物27 (14 mg, 11%) を固体として得た。

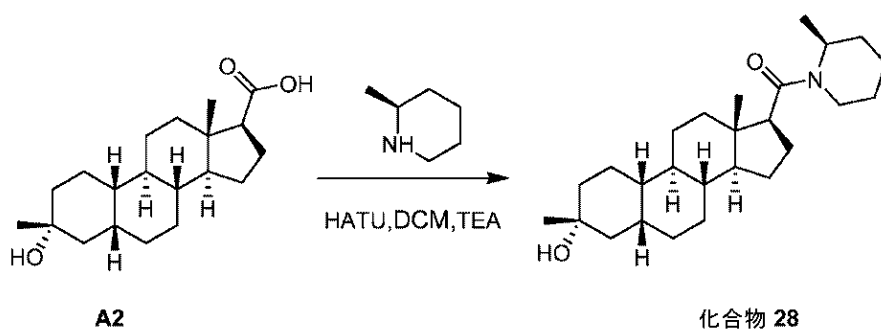
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.29 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.87-1.59 (t, 8H), 1.51-1.28 (m, 10H), 1.28-1.00 (m, 11H), 0.58 (s, 3H)

LCMS Rt = 2.327 min (4.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度99%、C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値424、実測値424.

【0417】

実施例28。化合物28の合成

【化157】



【0418】

工程1 (化合物28)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) およびHATU (177 mg, 0.468 mmol) を25 °Cで添加した。この混合物を25 °Cで30分間攪拌した。(S)-2-メチルピペリジン (46.4 mg, 0.468 mmol) を添加した。この混合物を25 °Cで16時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~30%のEtOAcのPE溶液) により精製して、化合物28 (18 mg, 14%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t = 80 °C) 4.80-4.47 (m, 1H), 4.18-3.83 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 9H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.45-1.18 (m, 11H), 1.17-0.96 (m, 10H), 0.67 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.123 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値402、実測値402.

【0419】

実施例29。化合物29の合成

10

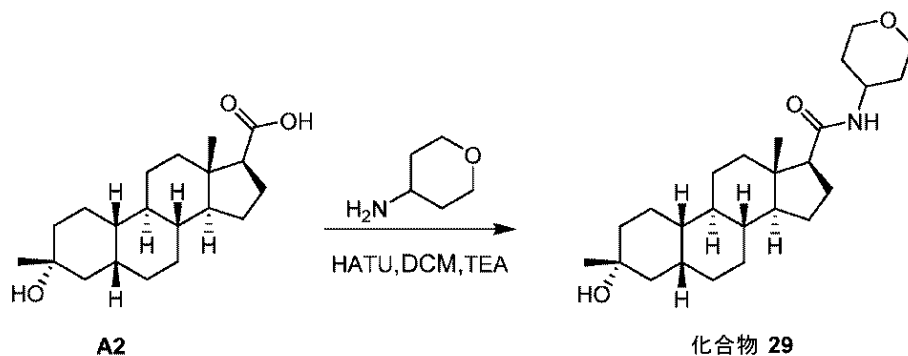
20

30

40

50

## 【化 1 5 8】



10

## 【 0 4 2 0】

工程 1 (化合物 29)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、TEA (156 mg, 1.55 mmol) および HATU (177 mg, 0.468 mmol) を 25 °C で添加した。25 °C で 30 分間攪拌した後、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミン (47.3 mg, 0.468 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間攪拌し、水 (10 mL) で処理した。この混合物を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % の MeOH の DCM 溶液) により精製して固体を得た。次いで、その粗残渣 (113 mg) を MTBE (8 mL) を用いて 15 °C で磨砕して、化合物 29 (80 mg, 71 %) を固体として得た。この化合物を DCM (30 mL) に溶解し、この溶液をクエン酸 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を MeCN / H<sub>2</sub>O = 1 / 2 (30 mL) に溶解し、減圧中で濃縮して MeCN のほとんどを除去し、凍結乾燥させて、化合物 29 (42 mg, 33 %) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.19-5.08 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 8H), 1.34-1.23 (m, 8H), 1.19-1.04 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).

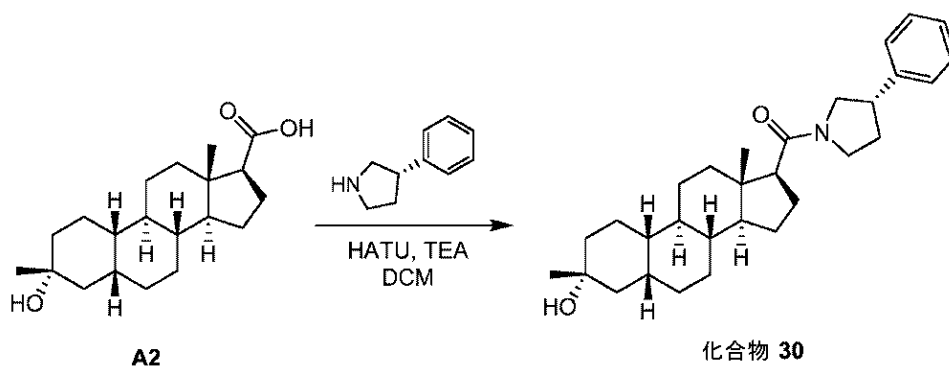
30

LCMS Rt = 0.902 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %、C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 404、実測値 404。

## 【 0 4 2 1】

実施例 30。化合物 30 の合成

## 【化 1 5 9】



40

## 【 0 4 2 2】

工程 1 (化合物 30)。A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中

50

の溶液に、HATU (177 mg, 0.468 mmol) および Et<sub>3</sub>N (156 mg, 1.55 mmol) を 25 で添加した。25 で 0.5 時間攪拌した後、(S)-3-フェニルピロリジン (73.4 mg, 0.499 mmol) を添加した。この反応混合物を 40 で 10 時間攪拌し、水 (10 mL) により処理し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (0 ~ 30 % の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物 30 (31 mg, 22 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 4.14-3.68 (m, 2H), 3.59-3.27 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 9H), 1.49-1.31 (m, 9H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.15-1.02 (m, 3H), 0.85-0.78 (m, 3H).

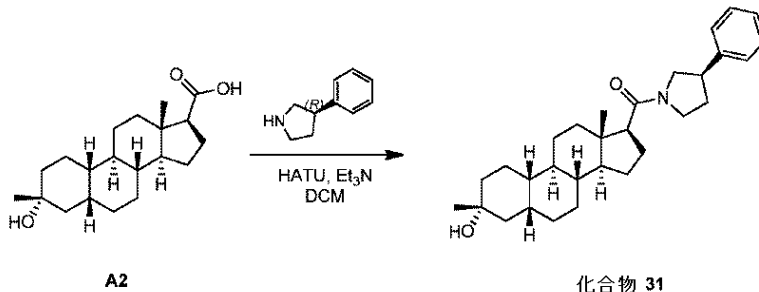
LCMS Rt = 1.095 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %、C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 450、実測値 450。

SFC Rt = 9.574 min (15 分間のクロマトグラフィー)、IC\_\_ETOH (DEA) \_\_40\_\_2, 5 ML\_\_15 MIN、99 % de. (カラム: Chiralpak IC-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: CO<sub>2</sub> 中の 40 % エタノール (0.05 % DEA)。流量: 2.5 mL / 分 カラム温度: 40 )。

【0423】

実施例 31. 化合物 31 の合成

【化160】



【0424】

工程 1 (化合物 31) A2 (100 mg, 0.312 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、HATU (177 mg, 0.468 mmol) および Et<sub>3</sub>N (156 mg, 1.55 mmol) を 25 で添加した。25 で 0.5 時間攪拌した後、(R)-3-フェニルピロリジン (73.4 mg, 0.499 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 40 で 10 時間攪拌し、氷水 (10 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を HPLC (装置: BQ; 方法: カラム YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05 % HCl) - ACN; 勾配 80 % ~ 100 % B; 勾配時間 (分): 9.5) により精製して、化合物 31 (8 mg, 6 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.66-3.28 (m, 3H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 8H), 1.54-1.22 (m, 17H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.79 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.090 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %; C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の ESI 計算値 450、実測値 450。

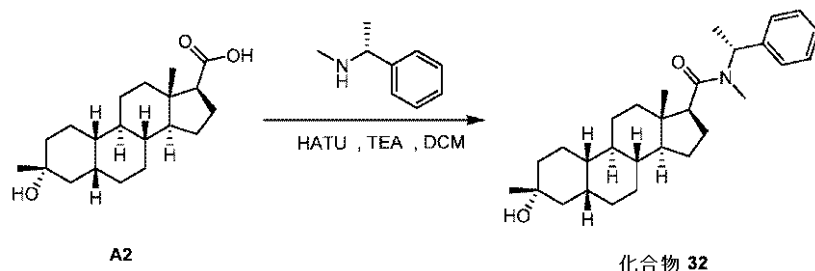
SFC Rt = 11.297 min (15 分間のクロマトグラフィー)、IC\_\_ETOH

(DEA) 40, 5 mL, 15 MIN, 100% de. (カラム: Chiralpak IC-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: CO<sub>2</sub> 中の 40% エタノール (0.05% DEA)。流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 40 ) .

【0425】

実施例 32. 化合物 32 の合成

【化161】



10

【0426】

工程 1 (化合物 32)。A2 (200 mg, 0.624 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液に、HATU (355 mg, 0.936 mmol) および TEA (125 mg, 1.24 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 20 分間攪拌した。この混合物に、(R)-N-メチル-1-フェニルエタンアミン (126 mg, 0.936 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C でさらに 12 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC (カラム: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm、勾配: 64 ~ 89% B、条件: 水 (0.05% HCl) - ACN、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物 32 (50 mg) を固体として得た。化合物 32 を SFC (カラム: OD (250 mm x 30 mm, 5 μm)、条件: 0.1% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O EtOH、勾配: 35% ~ 30%、流量 (mL/分): 50 mL/分、25 °C) によりさらに精製して、化合物 32 (35 mg, 13%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.23 (m, 5H), 6.18 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 2.82-2.54 (m, 4H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 16H), 1.16-1.05 (m, 3H), 0.81 (s, 3H).

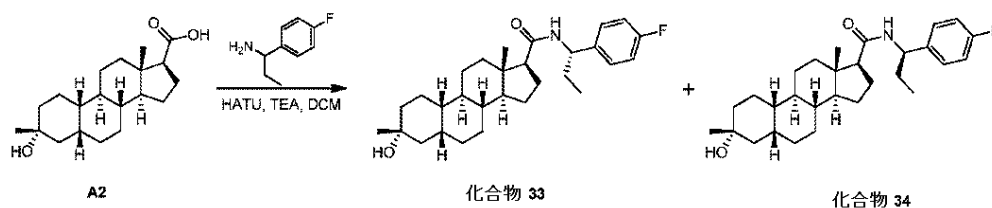
30

LCMS Rt = 0.952 min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、純度 100%、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 438、実測値 438.

【0427】

実施例 33. 化合物 33 および化合物 34 の合成

【化162】



40

【0428】

工程 1 (化合物 33 および化合物 34)。A2 (1 g, 3.12 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、HATU (1.77 g, 4.68 mmol) および TEA (1.57 g, 15.6 mmol) を 25 °C で添加した。この反応混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-アミン (764 mg, 4.99 mmol) をこの反応混合物に 25 °C で添加した。この反応混合物を 40 °C で 10 時間攪拌

50

した。この反応混合物を水(20 mL)で処理した。この混合物をEtOAc(2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(2 × 20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~25%のEtOAcのPE溶液)により精製して、化合物33(ピーク1、207 mg, 14%)および化合物34(ピーク2、250 mg, 17%)を固体として得た。

## 【0429】

(250 mg, 0.54 mmol)をフラッシュカラム(0~25%のEtOAcのPE溶液)によりさらに精製して、化合物34(150 mg, )を淡色固体として得た。化合物34 不純物をSFC(Chiralcel OJ 250 × 30 5 μ)、勾配: 25~25% B(A = 0.1% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O、B = EtOH)、流量: 60 mL/分)により再度精製して、化合物34(51 mg, 3%)を固体として得た。

10

## 【0430】

化合物33:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 5.46-5.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93-4.82 (q, J = 7.2 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22-2.04 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 10H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 5H), 0.92-0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.100 min(2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>FNO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値456、実測値456.

20

SFC Rt = 3.350 min(10分間のクロマトグラフィー)、OJ-H\_\_EtOH(DEA)\_\_5\_\_40\_\_2.5 M、100% de. (カラム: Chiralcel OJ-H 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm; 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール(0.05% DEA)); 勾配: 5%~40%のBで5.5分間および40%で3分間保持、次いで5%のBで1.5分間; 流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 40 ) .

## 【0431】

化合物33および化合物34の混合物のSFC; ピーク1: Rt = 3.121 minおよびピーク2: Rt = 3.372 min(10分間のクロマトグラフィー)、条件: OJ-H\_\_EtOH(DEA)\_\_5\_\_40\_\_2.5 M(カラム: Chiralcel OJ-H 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール(0.05% DEA)). 勾配: 5%~40%のBで5.5分間および40%で3分間保持、次いで、5%のBで1.5分間、流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 40 ) .

30

## 【0432】

化合物34

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.49-5.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.89-4.81 (q, J = 7.6 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 10H), 1.49-1.29 (m, 7H), 1.28-1.23 (m, 5H), 1.22-0.94 (m, 6H), 0.92-0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.50 (s, 3H).

40

LCMS Rt = 1.085 min(2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>FNO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値456、実測値456.

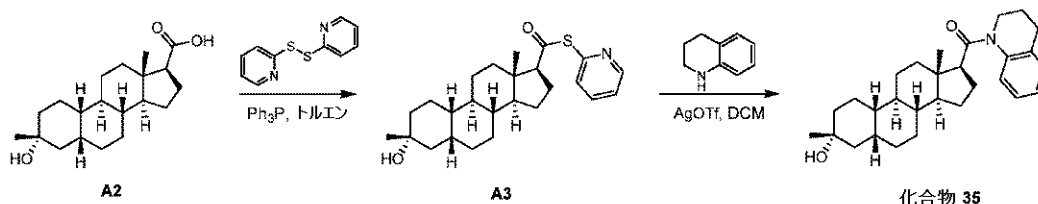
SFC Rt = 3.116 min(10分間のクロマトグラフィー)、OJ-H\_\_EtOH(DEA)\_\_5\_\_40\_\_2.5 M、100% de. (カラム: Chiralcel OJ-H 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm; 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール(0.05% DEA)); 勾配: 5%~40%のBで5.5分間および40%で3分間保持、次いで5%のBで1.5分間; 流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 40 ) .

## 【0433】

実施例34. 化合物35の合成

50

【化 1 6 3】



【 0 4 3 4】

工程 1 (A 3)。A 2 (1 g, 3.12 mmol) のトルエン (20 mL) 中の溶液に、1, 2 - ジ (ピリジン - 2 - イル) ジスルファン (1.37 g, 6.24 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.63 g, 6.24 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により直接精製して、A 3 (750 mg, 58%) を固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.62-8.61 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 2.73 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 7H), 1.49-1.27 (m, 10H), 1.26-1.24 (m, 4H), 1.19-1.03 (m, 4H), 0.75 (s, 3H).

10

【 0 4 3 5】

工程 2 (化合物 35)。A 3 (100 mg, 0.242 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、AgOTf (62.1 mg, 0.242 mmol) を、その後、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (48.2 mg, 0.363 mmol) を 25 °C で添加した。この混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、その残渣を DCM (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を 1 M HCl (10 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物 35 (125 mg, 粗製) を油状物として得た。この粗生成物を HPLC (カラム: YMC - Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - CAN; 開始 B: 80; 終了 B: 100; 勾配時間 (分): 10; 100% B 保持時間 (分): 1; 流量 (mL/分): 25.) により精製して、化合物 35 (4 mg, 4%) を固体として得た。

20

LCMS Rt = 1.126 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 436、実測値 436。

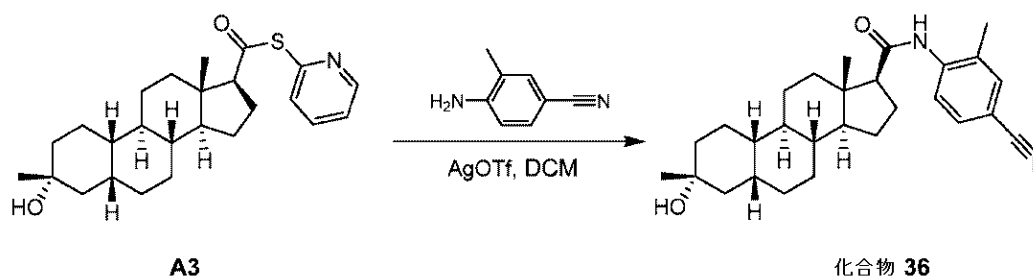
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24-7.04 (m, 4H), 4.44-4.19 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 2H), 2.37-2.01 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.41-1.23 (m, 13H), 1.08-0.92 (m, 5H), 0.74 (s, 4H).

【 0 4 3 6】

実施例 35。化合物 36 の合成

【化 1 6 4】



40

【 0 4 3 7】

工程 1 (化合物 36)。A 3 (150 mg, 0.362 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、AgOTf (93 mg, 0.362 mmol) を、その後、4 - アミノ - 3 -

50



メチルベンゾニトリル (71.7 mg, 0.543 mmol) を 25 で添加した。この反応物を 25 で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を濾過し、その残渣を DCM (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を 1 M HCl (10 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物 36 (130 mg, 粗製) を油状物として得た。この粗化合物 36 (125 mg, 0.2869 mmol) を HPLC (方法 カラム: YMC - Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN 開始 B: 70; 終了 B: 100; 勾配時間 (分): 10; 100% B 保持時間 (分): 1; 流量 (ml/分): 25.) により精製して、化合物 36 (8 mg, 6%) を固体として得た。

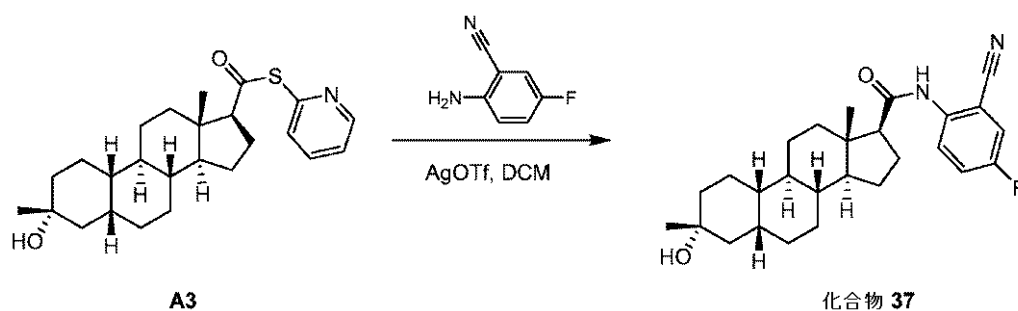
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38-8.31 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 7H), 1.35-1.24 (m, 9H), 1.17-1.06 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.081 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 435、実測値 435。

【0438】

実施例 36。化合物 37 の合成

【化165】



【0439】

工程 1 (化合物 37)。A3 (150 mg, 0.362 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、AgOTf (93 mg, 0.362 mmol) を添加し、その後、2-アミノ-5-フルオロベンゾニトリル (73.9 mg, 0.543 mmol) を 25 で添加した。この反応物を 25 で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を濾過し、その残渣を DCM (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を 1 M HCl (10 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物 37 (136 mg, 粗製) を油状物として得た。この粗化合物 37 (125 mg, 0.2869 mmol) を HPLC (方法 カラム: YMC - Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN 開始 B: 70; 終了 B: 100; 勾配時間 (分): 10; 100% B 保持時間 (分): 1; 流量 (ml/分): 25.) により精製して、化合物 37 (2 mg, 2%) を固体として得た。

LCMS Rt = 1.044 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 421、実測値 421。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.48-8.40 (m, 1H), 7.49-7.42 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 7H), 1.36-1.21 (m, 9H), 1.19-1.01 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0440】

実施例 37。化合物 38 の合成

10

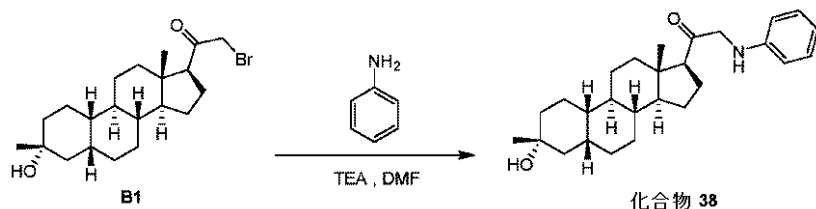
20

30

40

50

## 【化166】



B1の合成は、WO2014/169833に開示されている。

## 【0441】

工程1(化合物38)。B1(200mg, 0.503mmol)のDMF(5mL)中の溶液に、アニリン(56.2mg, 0.604mmol)およびTEA(151mg, 1.50mmol)を25℃のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25℃で18時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を飽和LiCl水溶液(50mL)に注ぎ、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡色固体を得、これを分取HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18 150×305μ; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 勾配46%~76%B; 勾配時間(分): 8)により精製し、凍結乾燥させて、化合物38(42.0mg, 21%)を淡色固体として得た。

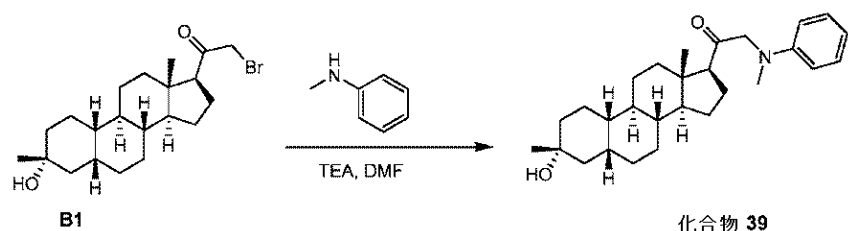
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.15 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 8H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.15-0.90 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.160 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90ÅB、純度100%、C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値410、実測値410。

## 【0442】

実施例38。化合物39の合成

## 【化167】



## 【0443】

工程1(化合物39)。B1(200mg, 0.503mmol)のDMF中の溶液に、N-メチルアニリン(64.6mg, 0.604mmol)およびTEA(151mg, 1.50mmol)を25℃のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25℃で18時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物をLiCl水溶液(50mL, 1N)に注ぎ、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡色固体を得た。この粗生成物をpre-HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18 150×305μ; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 勾配46%~76%B; 勾配時間(分): 8)により精製して、化合物(50mg, アンモニウム塩の残渣を含む)を淡色固体として得た。この生成物をDCM(5mL)に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)で洗浄した。水層をDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物39(21mg, 10%)を淡色固体として得た。

10

20

30

40

50

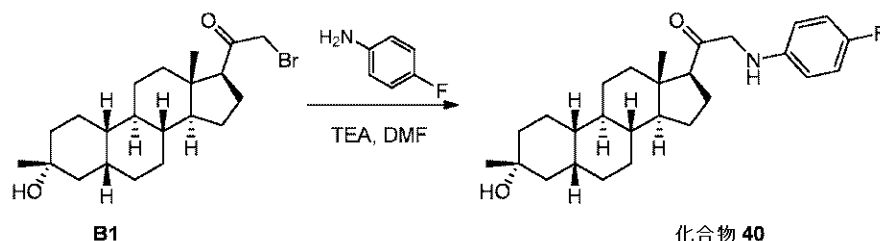
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.25-7.15 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 7H), 1.50-1.35 (m, 7H), 1.35-1.18 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.182 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値424、実測値424.

【0444】

実施例39。化合物40の合成

【化168】



【0445】

工程1 (化合物40)。B1 (100 mg, 0.251 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、4-フルオロアニリン (33.4 mg, 0.301 mmol) およびTEA (76.1 mg, 0.753 mmol) を25 の $\text{N}_2$ 下で添加した。この混合物を25で16時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を濃縮して淡色固体を得た。この固体を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配60% ~ 100% B; 勾配時間 (分): 10) により精製して、化合物40 (25 mg, 23%) を固体として得た。

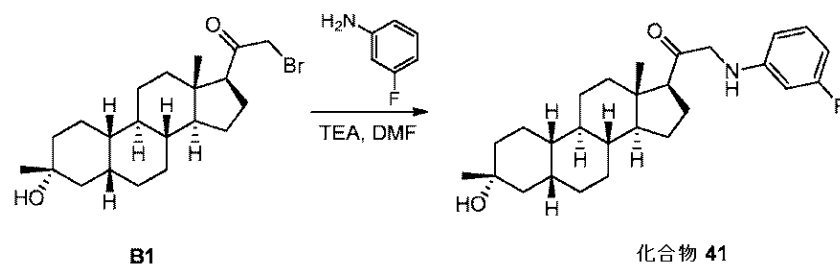
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.95-6.86 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 9H), 1.50-1.14 (m, 15H), 1.14-0.96 (m, 3H), 0.63 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.962 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、純度100%、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FNO}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値428、実測値428.

【0446】

実施例40。化合物41の合成

【化169】



【0447】

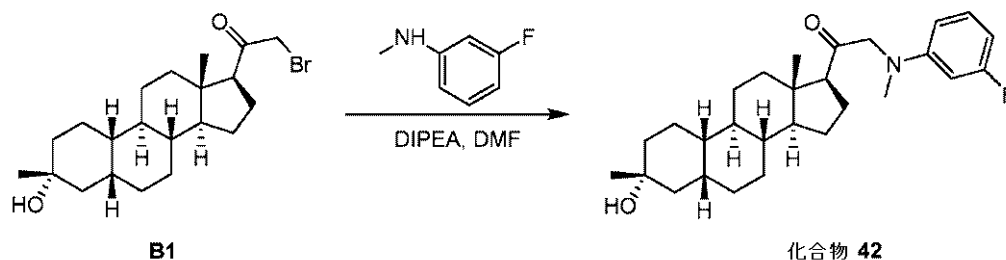
工程1 (化合物41)。B1 (100 mg, 0.251 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、3-フルオロアニリン (33.4 mg, 0.301 mmol) およびTEA (76.1 mg, 0.753 mmol) を25 の $\text{N}_2$ 下で添加した。この混合物を25で16時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を濃縮して淡色固体を得た。この固体を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配60% ~ 100% B; 勾配時間 (分)

) : 10) により精製して、化合物 41 (7 mg, 7%) を固体として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.13-7.05 (m, 1H), 6.45-6.33 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.02-1.55 (m, 10H), 1.50-1.14 (m, 14H), 1.14-0.93 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).  
 LCMS Rt = 0.988 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、純度 100%、 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FNO}_2$  [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 428、実測値 428.

【0448】

実施例 41。化合物 42 の合成

【化170】



10

【0449】

工程 1 (化合物 42)。ジイソプロピルエチルアミン (42.1 mg, 0.326 mmol) の DMF (5 mL) 中の懸濁物に、3-フルオロ-N-メチルアニリン (62.7 mg, 0.502 mmol) を 25 °C の  $\text{N}_2$  下で添加した。25 °C で 30 分間撹拌した後、B1 (100 mg, 0.251 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 40 °C で 16 時間撹拌して、黄色溶液を得た。この混合物を濃縮して、生成物を淡黄色油状物 (150 mg, 粗製) として得、これを HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 10 u; 条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN; 勾配 80% ~ 90% B; 勾配時間 (分): 8) により精製して、化合物 42 (11 mg, 10%) を固体として得た。

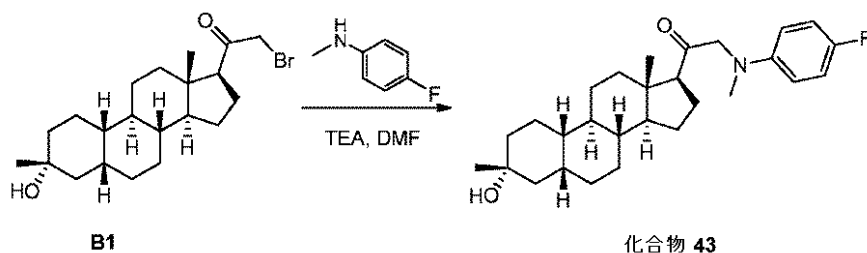
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.13-7.05 (m, 1H), 6.40-6.20 (m, 3H), 4.08-3.98 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.35 (m, 7H), 1.35-1.20 (m, 8H), 1.20-1.00 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.197 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{FNO}_2$  [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 442、実測値 442.

【0450】

実施例 42。化合物 43 の合成

【化171】



40

【0451】

工程 1 (化合物 43)。B1 (100 mg, 0.251 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、4-フルオロ-N-メチルアニリン (37.6 mg, 0.301 mmol) お

50

よびTEA (76.1 mg, 0.753 mmol)を25 mlのN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25 mlで16時間攪拌して、黄色溶液を得た。この反応物を濃縮して淡色固体を得た。この固体を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 2.5 mm × 10 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配60% ~ 100% B; 勾配時間 (分): 10) により精製して、化合物43 (30 mg, 27%)を固体として得た。

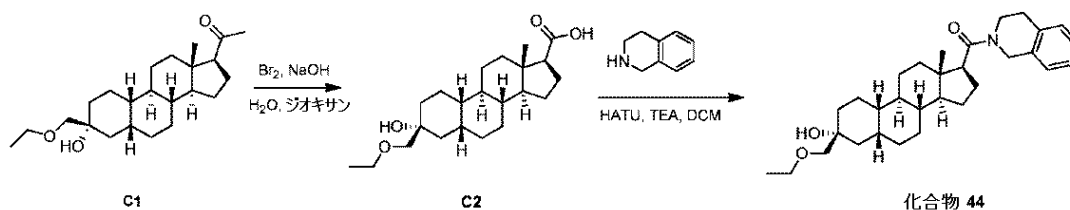
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.95-6.86 (m, 2H), 6.58-6.47 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 9H), 1.51-1.02 (m, 17H), 0.66 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.971 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、純度100%、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値442、実測値442。

【0452】

実施例43。化合物44の合成

【化172】



C1の合成は、WO2015/180679に開示されている。

【0453】

工程1 (C2)。液体臭素 (6.55 g, 41.0 mmol)を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液 (54.6 mL, 3 M, 164 mmol)に0℃でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷ジオキサン (15 mL)で希釈し、ジオキサン (20 mL)および水 (15 mL)中のC1 (5 g, 13.7 mmol)の攪拌溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、白色沈殿物が形成され、この反応混合物を25 mlで5時間攪拌した。残っている酸化剤をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (30 mL)の添加によってクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合物を80℃まで加熱した。この溶液をHCl (3 M, 40 mL)で酸性化すると、固体が沈殿した。この固体を濾過し、水 (3 × 100 mL)で洗浄して固体を得、これを減圧中で乾燥させて、C2 (5 g, 粗製)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.89 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.46 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.78-1.46 (m, 7H), 1.41-1.14 (m, 11H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07-0.91 (m, 3H), 0.62 (s, 3H).

【0454】

工程2 (化合物44)。C2 (100 mg, 0.274 mmol)のDCM (3 mL)中の溶液に、HATU (156 mg, 0.411 mmol)およびEt<sub>3</sub>N (137 mg, 1.36 mmol)を25 mlで添加した。この反応混合物を25 mlで0.5時間攪拌した。1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (54.7 mg, 0.411 mmol)をこの反応混合物に25 mlで添加した。この反応混合物を25 mlで1時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (10 mL)でクエンチした。水相をEtOAc (3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をHPLC (装置: BQ; 方法: カラム YMC - Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 開始B: 80 終了B: 100; 勾配時間 (分): 8; 100% B 保持時間 (分): 2; 流量 (ml / 分): 2.5; 注入: 8) により精製して、化合物44 (65.

0 mg, 50%) を固体として得た。

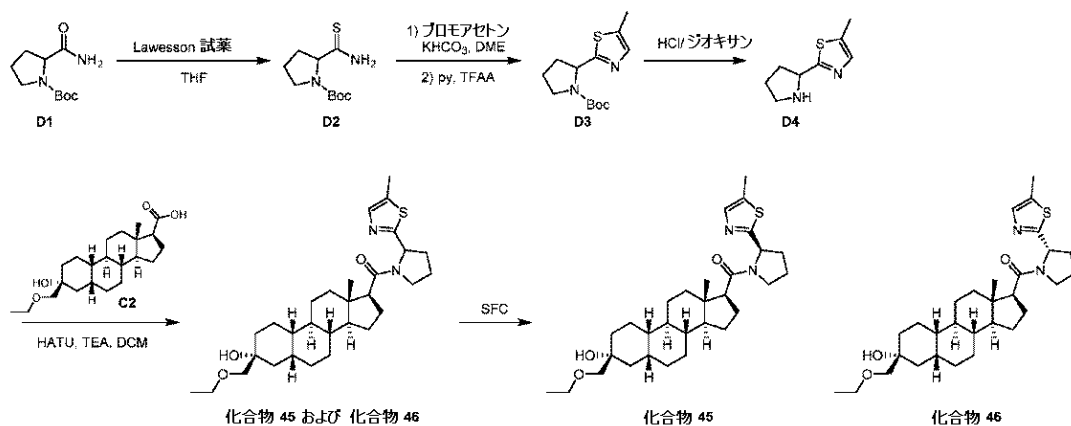
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.26-7.02 (m, 4H), 4.88-4.65 (m, 2H), 4.00-3.65 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 2.90-2.66 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 9H), 1.56-0.96 (m, 17H), 0.76-0.72 (m, 3H).

LCMS Rt = 0.971 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_3$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値480、実測値480。

【0455】

実施例44。化合物45および化合物46の合成

【化173】



【0456】

工程1 (D2)。市販のD1 (10 g, 46.6 mmol) のTHF (60 mL) 中の溶液に、ローソン試薬 (9.42 g, 23.3 mmol) を添加した。この混合物を20で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣に $\text{NaHCO}_3$  (120 mL, 飽和) を添加し、この混合物を20で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、この沈殿物を水 (2 x 50 mL) で洗浄し、減圧中で乾燥させて、D2 (9.5 g, 89%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.49 (br, 2H), 4.65 (dd,  $J = 3.6, 8.4$  Hz, 1H), 3.70-3.30 (m, 2H), 2.70-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

LCMS Rt = 0.814 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80、純度100%、 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$  [M+H -  $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2-\text{CO}_2$ ]<sup>+</sup>のMS ESI計算値131、実測値131。

【0457】

工程2 (D3)。D2 (5 g, 21.7 mmol) のDME (250 mL) 中の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17.3 g, 173 mmol) およびプロモアセトン (8.91 g, 65.1 mmol) を添加した。この混合物を20で1時間攪拌した。この混合物に、ピリジン (14.5 g, 184 mmol) およびTFAA (18.2 g, 86.8 mmol) を0で添加した。この混合物を20で16時間攪拌した。この混合物に、 $\text{NaHCO}_3$  (150 mL, 飽和) を添加し、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をEtOAc (200 mL) に溶解し、水 (200 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (0~20% EtOAcのPE溶液) により精製して、D3 (3.6 g, 62%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.73 (s, 1H), 5.38-5.00 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.11 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.54-1.29 (m, 9H).

LCMS Rt = 1.059 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80、純度97.4% (220 nm)、 $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計

10

20

30

40

50

算値 269、実測値 269。

【0458】

工程3 (D4)。D3 (3.6 g, 13.4 mmol) に HCl / ジオキサン (20 mL, 4 M) を添加した。この混合物を 20 で 15 分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を水 (25 mL) に溶解し、MTBE (20 mL) で洗浄した。水相を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (飽和) で pH = 10 まで塩基性化した。この混合物を MTBE (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) チアゾール D4 (1 g, 純度 90%, 収率 40%) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.73 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 6.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.21-2.04 (br, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H).

LCMS Rt = 0.544 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、0 - 30 AB、純度 100%、C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 169、実測値 169。

【0459】

工程4 (化合物 45 および化合物 46 の混合物)。C2 (200 mg, 0.548 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) および Et<sub>3</sub>N (275 mg, 2.73 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) チアゾール (D4、138 mg, 0.822 mmol) をこの反応混合物に 25 で添加した。25 で 10 時間攪拌した後、この反応混合物を氷水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 45 および化合物 46 のラセミ混合物 (200 mg) を油状物として得、これをさらに精製した。

LCMS Rt = 0.902 min (1.5 分間のクロマトグラフィー)、5 - 95 AB、純度 65%、C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 515、実測値 515。

【0460】

工程5 (化合物 45 および化合物 46)。化合物 45 および化合物 46 の純粋でないラセミ混合物 (200 mg, 0.388 mmol) を、SFC (カラム: AD (250 mm × 30 mm, 5 μm)、勾配: 45 ~ 45% B (A = 0.05% NH<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O、B = MeOH)、流量: 60 mL / 分) により分離して、化合物 45 (ピーク 1, 33 mg, 16%) および化合物 46 (ピーク 2, 43 mg, 21%) を固体として得た。

SFC ピーク 1: Rt = 5.407 min および ピーク 2 Rt = 7.126 min (10 分間のクロマトグラフィー)、AD\_\_3\_\_IPA\_\_DEA\_\_5\_\_40\_\_25 ML。(カラム: Chiralpak AD - 3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: イソ - プロパノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% の B で 5 分間 および 40% で 2.5 分間 保持、次いで 5% の B で 2.5 分間 流量: 2.5 mL / 分 カラム温度: 35 )。

【0461】

化合物 45

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.83-6.67 (m, 1H), 5.49-5.22 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 3H), 2.32-1.90 (m, 6H), 1.88-1.65 (m, 7H), 1.49-1.25 (m, 9H), 1.22-1.19 (m, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.83 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.261 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、純度 100%、C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 515、実測値 515。

10

20

30

40

50

## 【0462】

SFC Rt = 5.390 min (10分間のクロマトグラフィー)、AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25 mL、100% de. (カラム: Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: イソ-プロパノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% の B で 5 分間および 40% で 2.5 分間保持、次いで 5% の B で 2.5 分間 流量: 2.5 mL / 分 カラム温度: 35 ) .

## 【0463】

化合物 46

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.80-6.64 (m, 1H), 5.60-5.35 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.64-3.34 (m, 5H), 2.85-2.55 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.33-2.15 (m, 3H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 8H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-1.02 (m, 10H), 0.74 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.271 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度 100%、C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 515、実測値 515 . .

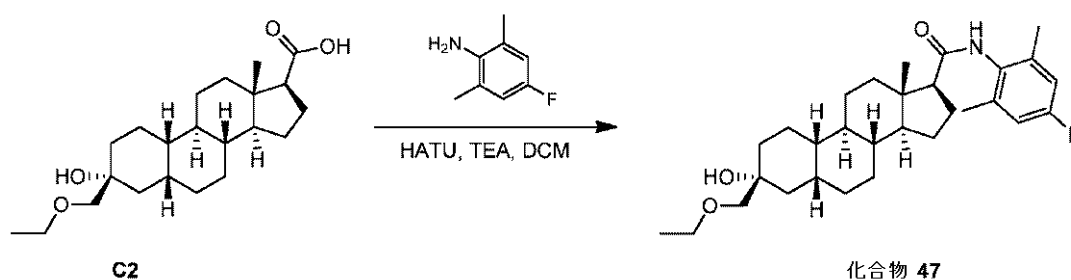
## 【0464】

SFC Rt = 7.166 min (10分間のクロマトグラフィー)、AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25 mL、99.8% de. (カラム: Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: イソ-プロパノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% の B で 5 分間および 40% で 2.5 分間保持、次いで 5% の B で 2.5 分間 流量: 2.5 mL / 分 カラム温度: 35 ) .

## 【0465】

実施例 45. 化合物 47 の合成

## 【化174】



## 【0466】

C2 (200 mg, 0.548 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) および Et<sub>3</sub>N (275 mg, 2.73 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリン (114 mg, 0.822 mmol) をこの反応混合物に 25 で添加した。50 で 10 時間攪拌した後、この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を 3% LiCl 水溶液 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 40% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、50 mg の純粋でない生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm)、勾配: 80 ~ 100% B (A = 水 (0.05% HCl)、B = MeCN)、流量: 25 mL / 分) により精製して、化合物 47 (12 mg, 24%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.82-6.72 (m, 2H), 6.58-6.48 (m, 1H), 3.61-3.33 (m, 4H), 2.88-2.59 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.94-1.58 (m, 9H), 1.52-1.35 (m, 7H), 1.30-1.06 (m, 9H), 0.81 (s, 3H).



LCMS Rt = 1.313 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、純度100%、 $C_{30}H_{45}FNO_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値486、実測値486.

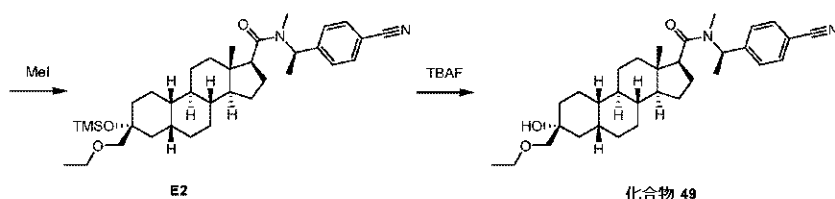
【0467】

実施例46。化合物48および化合物49の合成

【化175】



10



20

【0468】

工程1 (化合物48)。C2 (200 mg, 0.548 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (275 mg, 2.73 mmol) を25 ℃で添加した。この反応混合物を25 ℃で0.5時間攪拌した。(R)-4-(1-アミノエチル)ベンゾニトリル (120 mg, 0.822 mmol) をこの反応混合物に25 ℃で添加した。25 ℃で10時間攪拌した後、この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 60% のEtOAcのPE溶液) および分取TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) により精製して、化合物48 (150 mg, 55%) を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65-7.59 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.51-1.32 (m, 9H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 4H), 1.17-1.02 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

LCMS Rt = 4.765 min (7.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 AB、純度100%、 $C_{31}H_{45}N_2O_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値493、実測値493.

【0469】

工程2 (E1)。化合物48 (120 mg, 0.275 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、イミダゾール (198 mg, 2.91 mmol) およびTMSCl (236 mg, 2.18 mmol) を20 ℃で添加した。20 ℃で30分間攪拌した後、この混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、E1 (137 mg, 粗製) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65-7.59 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.54-3.32 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 7H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.38-1.16 (m, 11H), 1.10-0.97 (m, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.11 (s, 9H).

50

## 【0470】

工程3 (E2)。E1 (137 mg, 0.242 mmol) のDMF (3 mL) 中の溶液に、NaH (96.6 mg, 2.42 mmol、純度60%) を0 で添加した。0 のN<sub>2</sub>下で10分間攪拌した後、MeI (515 mg, 3.63 mmol) を0 のN<sub>2</sub>下でゆっくりと添加した。この温度で10分間攪拌した後、この反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をLiCl (10 mL, 3% i 水溶液) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、E2 (140 mg, 粗製) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71-7.57 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.21-6.12 (m, 0.84 H), 5.41-5.28 (m, 0.16 H), 3.55-3.31 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 9H), 1.53-1.39 (m, 8H), 1.36-1.29 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 6H), 0.91-0.75 (m, 3H), 0.10 (s, 9H).

10

## 【0471】

工程4 (化合物49)。E2 (140 mg, 0.241 mmol) のTBAF (2.4 mL, 2.4 mmol、THF中1M) 中の溶液を、30 で30分間加熱した。この混合物を50% NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~15%のEtOAcのPE溶液) により精製して、化合物49 (18 mg, 15%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71-7.57 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.21-6.12 (m, 0.84 H), 5.41-5.28 (m, 0.16 H), 3.59-3.33 (m, 4H), 2.79-2.56 (m, 5H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 8H), 1.52-1.33 (m, 10H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.91-0.75 (m, 3H).

20

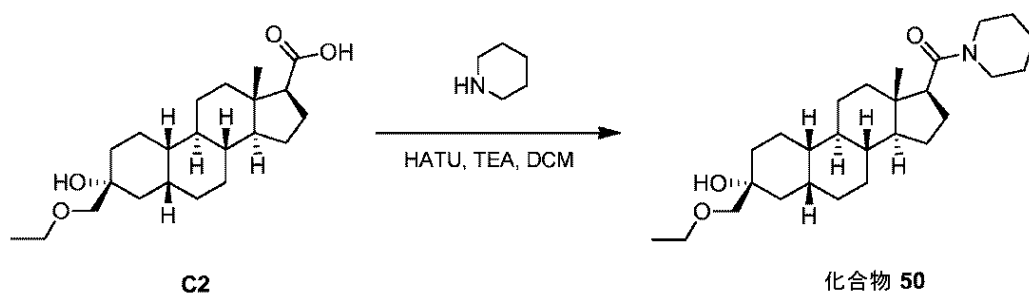
LCMS Rt = 1.126 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値507、実測値507。

## 【0472】

実施例47。化合物50の合成

## 【化176】

30



工程1 (化合物50)。C2 (100 mg, 0.274 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、HATU (156 mg, 0.411 mmol) およびTEA (137 mg, 1.36 mmol) を25 で添加した。25 で10分間攪拌した後、ピペリジン (34.9 mg, 0.411 mmol) をこの反応混合物に25 で添加した。この反応混合物を25 で1時間攪拌し、氷水 (10 mL) でクエンチした。水相をEtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をHPLC (装置: BQ; 方法: カラム YMC - Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 開始B: 80; 終了B: 100; 勾配時間 (分): 8; 100% B 保持時間 (分): 2; 流量 (mL/分): 25; 注入: 7) により精製して、化合物50 (78 mg, 66%) を固体として得た。

40

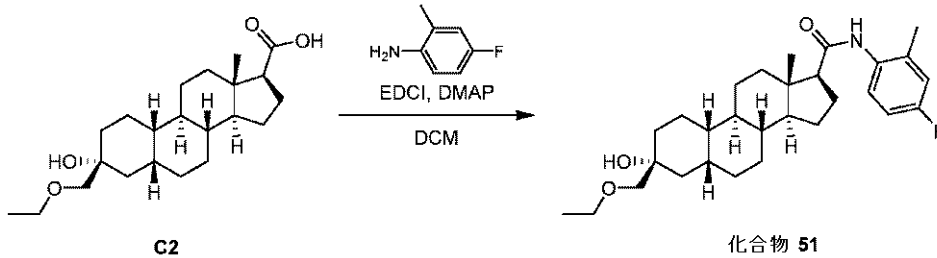
50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.65-3.38 (m, 8H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 1.86-1.56 (m, 12H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.72 (s, 3H).  
 LCMS  $R_t = 1.104 \text{ min}$  (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_3$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値432、実測値432.

【0473】

実施例48。化合物51の合成

【化177】



10

【0474】

工程1 (化合物51)。C2 (100 mg, 0.274 mmol) および4-フルオロ-2-メチルアニリン (41.0 mg, 0.328 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、EDCI (78.7 mg, 0.411 mmol) およびDMAP (16.7 mg, 0.137 mmol) を添加した。この混合物を30 で3時間攪拌した。この反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、DCM (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をHPLC (カラム: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配: 60% ~ 90% B; 流量: 30 mL / 分) により精製して、化合物51 (23 mg, 18%) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.78-7.72 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 5H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 9H), 0.77 (s, 3H).

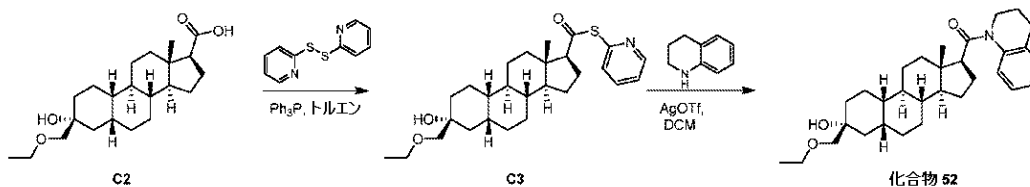
30

LCMS  $R_t = 1.123 \text{ min}$  (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100% (HPLC)、 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{FNO}_3$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値472、実測値472.

【0475】

実施例49。化合物52の合成

【化178】



40

【0476】

工程1 (C3)。C2 (1 g, 2.74 mmol) のトルエン (20 mL) 中の溶液に、1,2-ジ(ピリジン-2-イル)ジスルファン (1.2 g, 5.48 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.43 g, 5.48 mmol) を添加した。この混合物を25 で16時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、C3 (800 mg, 64%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.62-8.61 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7 Hz, 2H),

50

3.43 (q,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 8H), 1.50-1.33 (m, 7H), 1.30-1.03 (m, 9H), 0.74 (s, 3H).

【0477】

工程2 (化合物52)。C2 (100 mg, 0.218 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、AgOTf (56 mg, 0.218 mmol) を、その後、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (43.5 mg, 0.327 mmol) を25 で添加した。この反応物を25 で1時間攪拌した後、この反応混合物を濾過し、そのフィルターケーキをDCM (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を1M HCl (10 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、油状物 (95 mg) を得、これをHPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配: 85% B ~ 100% B; 流量: 25 mL/分) により精製して、化合物52 (16 mg, 17%) を固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23-7.02 (m, 4H), 4.42-4.22 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 2H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.22-1.14 (m, 5H), 1.10-0.83 (m, 5H), 0.73 (s, 3H).

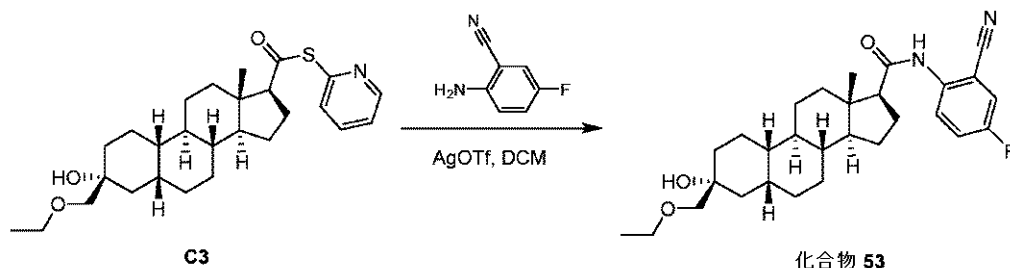
LCMS Rt = 1.190 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値480、実測値480。

20

【0478】

実施例50。化合物53の合成

【化179】



30

【0479】

工程1 (化合物53)。C3 (100 mg, 0.218 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、AgOTf (56 mg, 0.218 mmol) を、その後、2-アミノ-5-フルオロベンズニトリル (44.5 mg, 0.327 mmol) を25 で添加した。この反応物を25 で1時間攪拌した後、この反応混合物を濾過し、そのフィルターケーキをDCM (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を1M HCl (10 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、油状物 (90 mg) を得、これをHPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配: 75% B ~ 100% B; 流量: 25 mL/分) により精製して、化合物53 (18 mg, 20%) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46-8.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 4H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.75 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -116.43 (s).

LCMS Rt = 1.094 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A

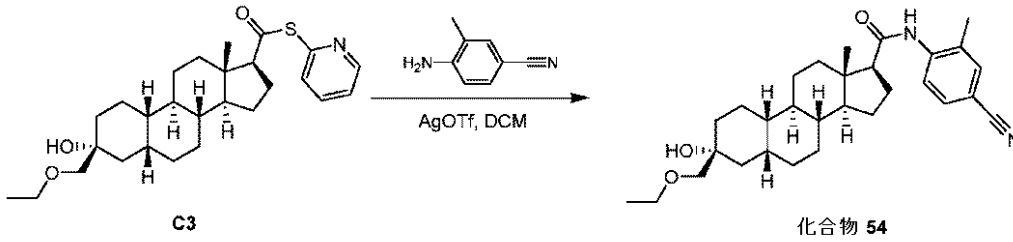
50

B、純度100%、 $C_{29}H_{40}FN_2O_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値483、  
実測値483。

【0480】

実施例51。化合物54の合成

【化180】



10

【0481】

工程1(化合物54)。C3(100mg, 0.218mmol)のDCM(3mL)中の溶液に、AgOTf(56mg, 0.218mmol)を、その後、4-アミノ-3-メチルベンズニトリル(43.2mg, 0.327mmol)を25℃で添加した。この反応物を25℃で1時間攪拌した後、この反応混合物を濾過し、そのフィルターケーキをDCM(15mL)で洗浄した。合わせた有機層を1M HCl(10mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、油状物(93mg)を得、これをHPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 勾配: 75% B ~ 100% B; 流量: 25mL/分)により精製して、化合物54(12mg, 13%)を固体として得た。

20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.40-2.24 (m, 5H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.77-0.72 (m, 1H).

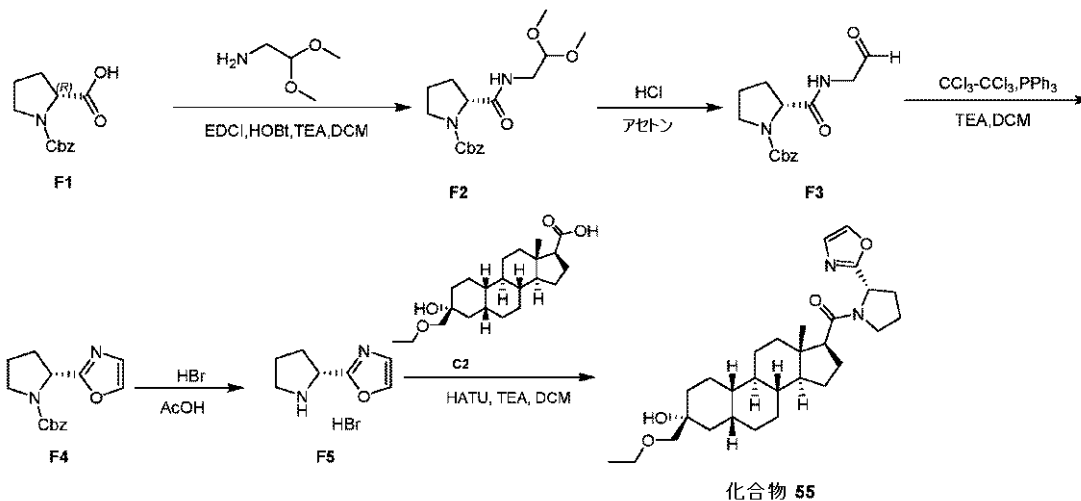
LCMS Rt = 1.129min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90ÅB、純度100%、 $C_{30}H_{43}N_2O_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値479、  
実測値479。

30

【0482】

実施例52。化合物55の合成

【化181】



40

【0483】

50

工程1 (F2)。市販のF1 (20 g, 80.2 mmol) のDCM (200 mL) 中の溶液に、2, 2 - ジメトキシエタンアミン (8.43 g, 80.2 mmol)、HOBt (14 g, 104 mmol)、EDCI (19.9 g, 104 mmol)、およびTEA (40.5 g, 401 mmol) を25 で添加した。この混合物を25 で19時間攪拌した。この混合物を濾過した。濾液を水 (2 x 150 mL)、ブライン (2 x 150 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、F2 (27 g, 粗製) を油状物として得た。

## 【0484】

工程2 (F3) F2 (17 g, 50.5 mmol) のアセトン (200 mL) 中の溶液に、HCl水溶液 (aqueous HCl) (151 mL, 3M) を25 で添加した。この混合物を25 で16時間攪拌した。この混合物をEtOAc (3 x 250 mL) で抽出した。有機相を水 (3 x 600 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (3 x 500 mL)、ブライン (3 x 450 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、F3 (5.57 g) を油状物として得た。

10

## 【0485】

工程3 (F4)。F3 (5.57 g, 19.1 mmol) およびペルククロエタン (9.04 g, 38.2 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中の攪拌溶液に、PPh<sub>3</sub> (10 g, 38.2 mmol) を添加した。この混合物を0 で15分間攪拌し、Et<sub>3</sub>N (5.51 mL, 38.2 mmol) を次いで添加し、この混合物を25 で18時間攪拌した。この混合物を水 (2 x 150 mL)、ブライン (2 x 150 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 65% EtOAcのPE溶液) により精製して、F4 (2.7 g, 52%) を白黄色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75-7.45 (s, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.20-4.95 (m, 3H), 3.75-3.45 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H)

## 【0486】

工程4 (F5)。F4 (1.3 g, 4.77 mmol) のAcOH (5 mL) 中の溶液に、HBr (10 mL, AcOH中35%) を25 で添加した。この混合物を25 で4時間攪拌した。MTBE (25 mL) を添加すると、固体が生成された。この混合物を濾過した。そのフィルターケーキをMTBE (15 mL) で洗浄し、50 の減圧中で乾燥させて、F5 (800 mg, 77%) を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.03 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.05-4.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H)

## 【0487】

工程5 (化合物55)。C2 (200 mg, 0.548 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (276 mg, 2.73 mmol) を25 で添加した。この反応混合物を25 で0.5時間攪拌した。(S) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) オキサゾール臭化水素酸塩 (180 mg, 0.822 mmol) を、この反応混合物に25 で18時間添加した。この反応混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質を得た。この粗物質を、PE/EtOAc = 0/1 - 1/1を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物55 (200 mg, ) を淡色固体として得た。化合物55をpre-HPLC (条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN、カラム: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 μm、勾配時間: 8分) によりさらに精製して、化合物55 (100 mg, 50%) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62-7.50 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 1H), 5.27-5.11 (m, 1H), 3.93-3.29 (m, 7H), 2.77-2.49 (m, 2H), 2.31-1.99 (m, 5H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.49-1.32 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.1

50

6-1.03 (m, 3H), 0.85-0.76 (m, 3H)

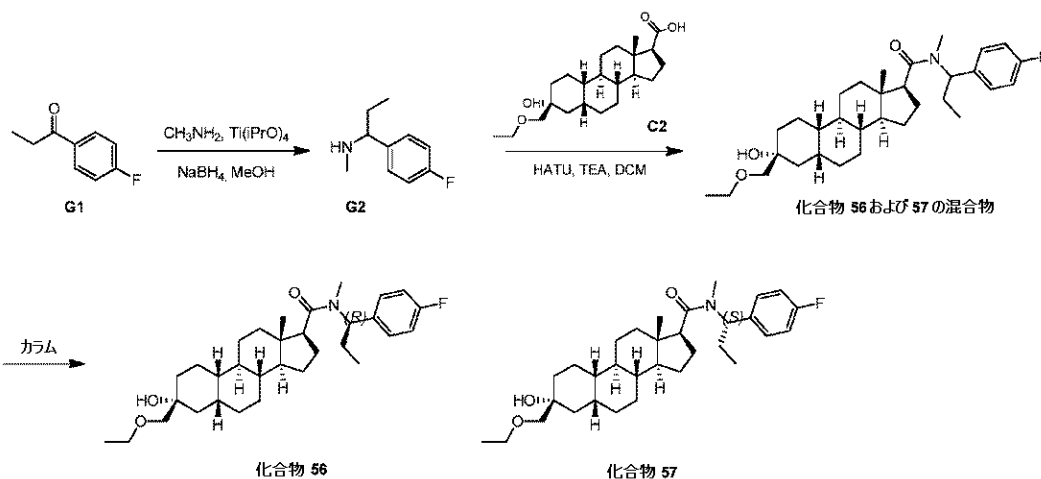
LCMS Rt = 0.977 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100% ; C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値485、実測値485 .

SFC Rt = 1.488 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、AD-H\_3UM\_4\_5\_40\_4ML\_3MIN.M、100% de. (カラム: Chiralpak AD-3 50 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: イソプロパノール (0.05% DEA); 勾配: 5%で0.2分間保持、次いで5%~40%のBで1.4分間および40%で1.05分間保持、次いで5%のBで0.35分間; 流量: 4 mL/分 カラム温度: 40 ) .

【0488】

実施例53. 化合物56および化合物57の合成

【化182】



【0489】

工程1 (G2)。チタン(IV)イソプロポキシド(2.51 g, 8.67 mmol)のメタンアミン(611 mg, MeOH中2M)中の溶液に、市販の1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン(G1, 1 g, 6.57 mmol)を25 で添加した。この混合物を25 で12時間撹拌した。この混合物に、NaBH<sub>4</sub>(248 mg, 6.57 mmol)を添加した。この混合物を25 で10分間撹拌した。この混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(10 mL)および水(10 mL)に注いだ。この反応混合物を濾過し、PE(3 x 10 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、G2(400 mg, 36%)を油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0490】

工程2 (化合物56および57の混合物)。C2(200 mg, 0.548 mmol)のDCM(5 mL)中の溶液に、HATU(312 mg, 0.822 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(276 mg, 2.73 mmol)を25 で添加した。25 で0.5時間撹拌した後、1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパン-1-アミン(G2, 137 mg, 0.822 mmol)をこの反応混合物に25 で添加した。この反応混合物を40 で10時間撹拌した。その残渣を氷水(10 mL)でクエンチした。水相をEtOAc(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2 x 10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物56および57の混合物(300 mg, 粗製)を固体として得、これを以下の工程3に記載のようにさらに精製した。

【0491】

工程3 (化合物56および化合物57)。化合物56および57の混合物(300 mg, 粗製)をPE: EtOAc = 3/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物56(35 mg, 12%)を固体として得、化合物57(46 mg, 15

10

20

30

40

50

%)を固体として得た。

【0492】

化合物56

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28-7.21 (m, 2H), 7.08-6.94 (m, 2H), 5.97-5.85 (m, 0.9H), 5.08-4.99 (m, 0.1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 10H), 1.51-1.05 (m, 17H), 0.96 (t, J=7.28, 3H), 0.94 (s, 0.4H), 0.80 (s, 2.6H).

LCMS Rt = 5.531 min (7分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度98%、C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>FNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値514、実測値514。

10

SFC Rt = 4.251 min (10分間のクロマトグラフィー)、OD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25 ML、98% de. (カラム: Chiralcel OD-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% のBで5分間および40%で2.5分間保持、次いで5%のBで2.5分間 流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 35 )。

【0493】

化合物57

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 0.2H), 7.08-6.96 (m, 1.8H), 5.94-5.75 (m, 0.9H), 5.02-4.94 (m, 0.1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 5H), 2.36-2.10 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 8H), 1.50-0.97 (m, 18H), 0.95-0.88 (m, 3H), 0.87 (s, 0.4H), 0.80 (s, 2.6H).

20

LCMS Rt = 5.485 min (7分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度98%、C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>FNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値514、実測値514。

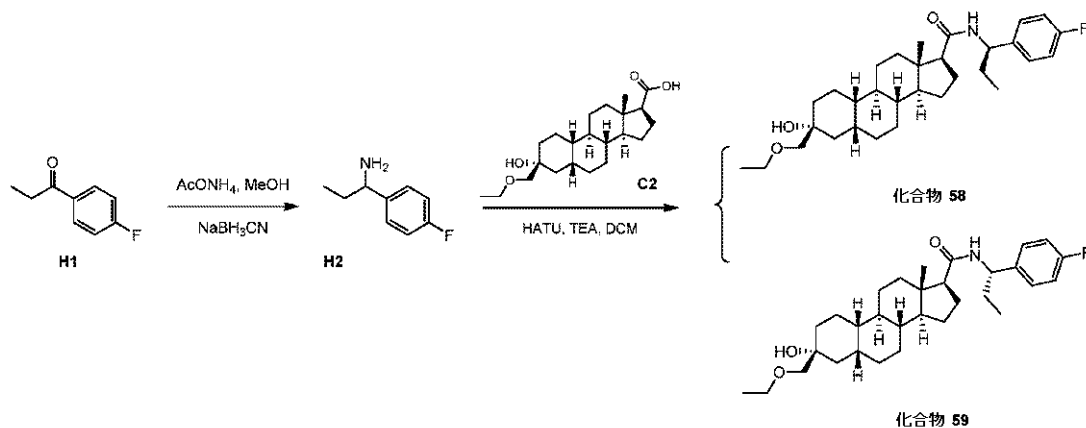
SFC Rt = 2.890 min (10分間のクロマトグラフィー)、OD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25 ML、99% de. (カラム: Chiralcel OD-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% のBで5分間および40%で2.5分間保持、次いで5%のBで2.5分間 流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 35 )。

30

【0494】

実施例54。化合物58および化合物59の合成

【化183】



40

【0495】

工程1 (H2)。市販のH1 (3 g, 19.7 mmol) のMeOH (100 mL) 中の溶液に、AcONH<sub>4</sub> (15.1 g, 196 mmol) およびNaBH<sub>3</sub>CN (6.18

50



g, 98.4 mmol) を 20 で添加した。この混合物を 20 で 19 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加すると、固体が生成された。この混合物を濾過した。その濾液を EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 100 mL)、ブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、H<sub>2</sub> (2.15 g, 71%) を白黄色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

## 【0496】

工程 2 (化合物 58 および化合物 59)。C2 (200 mg, 0.548 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) および TEA (276 mg, 2.73 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-アミン H<sub>2</sub> (125 mg, 0.822 mmol) をこの反応混合物に 25 で添加した。この反応混合物を 40 で 10 時間攪拌した。その残渣を氷水 (10 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を PE : EtOAc = 3 / 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 58 (100 mg, 37%、Rf = 0.6 (PE / EtOAc = 3 / 1 中)) を固体として得、化合物 59 (100 mg, 37% Rf = 0.5 (PE / EtOAc = 3 / 1 中)) を固体として得た。

## 【0497】

化合物 58 (100 mg) を、シリカゲルクロマトグラフィー、次いで、SFC (カラム : Chiralcel OJ-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相 : A : CO<sub>2</sub> B : エタノール (0.05% DEA) 勾配 : 5% ~ 40% の B で 5 分間、40% で 2.5 分間保持、次いで、5% の B で 2.5 分間 流量 : 2.5 mL / 分 カラム温度 : 35 ) によりさらに 2 回精製して、化合物 58 (23 mg, 収率) を固体として得た。

## 【0498】

化合物 59 (100 mg) を、SFC (カラム : Chiralcel OJ-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相 : A : CO<sub>2</sub> B : エタノール (0.05% DEA) 勾配 : 5% ~ 40% の B で 5 分間、40% で 2.5 分間保持、次いで、5% の B で 2.5 分間 流量 : 2.5 mL / 分 カラム温度 : 35 ) により 2 回精製して、化合物 59 (17 mg, 収率) を固体として得た。

## 【0499】

化合物 58

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.26-7.21 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.88 (q, J=7.53Hz, 1H), 3.53 (q, J=7.03Hz, 2H), 3.43 (q, J=9.54, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 9H), 1.51-1.02 (m, 17H), 0.89 (t, J=7.53, 3H), 0.70 (s, 3H). LCMS Rt = 1.334 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 A B、純度 100%、C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 500、実測値 500。

SFC Rt = 2.890 min (10 分間のクロマトグラフィー)、OJ\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25 ML、98% de. (カラム : Chiralcel OJ-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相 : A : CO<sub>2</sub> B : エタノール (0.05% DEA) 勾配 : 5% ~ 40% の B で 5 分間および 40% で 2.5 分間保持、次いで 5% の B で 2.5 分間 流量 : 2.5 mL / 分 カラム温度 : 35 )。

## 【0500】

化合物 59

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.85 (q, J=7.36Hz, 1H), 3.53 (q, J=6.86Hz, 2H), 3.42 (q, J=9.12Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.49-0.95 (m, 18H), 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.

49 (s, 3H).

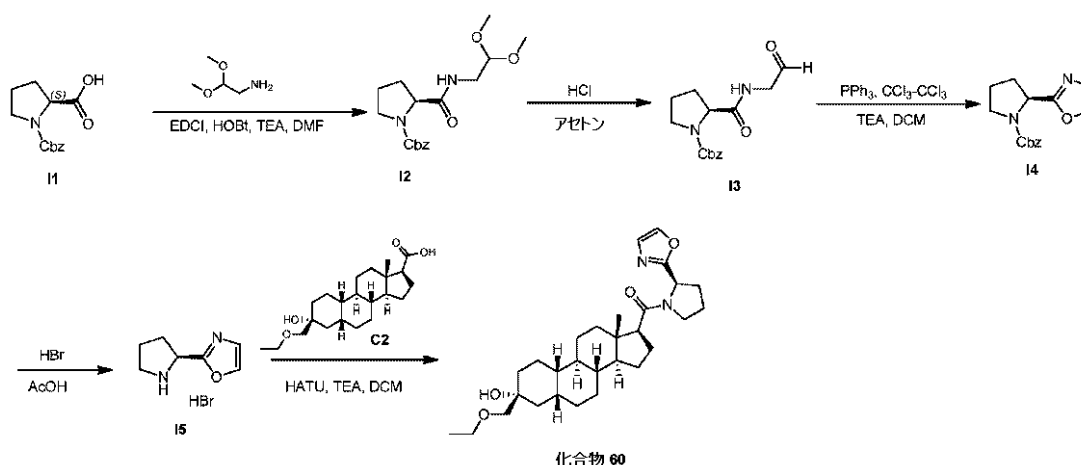
LCMS Rt = 1.322 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、 $C_{31}H_{47}FNO_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値500、実測値500.

SFC Rt = 2.668 min (10分間のクロマトグラフィー)、OJ\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML、95% de. (カラム: Chiralcel OJ-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール (0.05% DEA) 勾配: 5% ~ 40% のBで5分間および40%で2.5分間保持、次いで5%のBで2.5分間 流量: 2.5 mL / 分 カラム温度: 35 ) .

【0501】

実施例55. 化合物60の合成

【化184】



【0502】

工程1 (I2)。市販のI1 (20 g, 80.2 mmol) のDCM (200 mL) 中の溶液に、2,2-ジメトキシエタンアミン (8.43 g, 80.2 mmol)、HOBT (14 g, 104 mmol)、EDCI (19.9 g, 104 mmol)、およびTEA (40.5 g, 401 mmol) を25 ℃ で添加した。この混合物を25 ℃ で19時間攪拌した。この混合物を濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 70% EtOAc のPE溶液) により精製して、I2 (20 g, 74%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 (s, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 3.55-3.20 (m, 10H), 2.40-1.80 (m, 5H)

【0503】

工程2 (I3)。I2 (9.9 g, 29.4 mmol) のアセトン (200 mL, 29.4 mmol) 中の溶液に、HCl (176 mL, 1 M) を25 ℃ で添加した。この混合物を25 ℃ で18時間攪拌した。この反応混合物を、100 mg のI2 から調製した別のバッチと合わせた。反応混合物を、酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (3 x 300 mL) およびブライン (2 x 200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、I3 (2.4 g, 粗製) を油状物として得た。

【0504】

工程3 (I4)。I3 (2.4 g, 8.26 mmol) およびペルクロロエタン (3.9 g, 16.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の攪拌溶液に、PPh<sub>3</sub> (4.32 g, 16.5 mmol) を添加した。この混合物を0 ℃ で15分間攪拌した。次いで、TEA (1.66 g, 16.5 mmol) を添加し、この混合物を25 ℃ で18時間攪拌した。この混合物を水 (2 x 80 mL)、ブライン (2 x 80 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 65% EtOAc のPE溶液) により精製して、I4 (6

10

20

30

40

50

30 mg, 32%) を油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0505】

工程4 (I5)。I4 (530 mg, 1.94 mmol) の AcOH (3 mL) 中の溶液に、HBr (6 mL, AcOH 中 35%) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 2 時間撹拌した。MTBE (15 mL) を添加すると、固体が生成された。この混合物を濾過した。そのフィルターケーキを MTBE (15 mL) で洗浄し、50 の減圧中で乾燥させて、I5 (430 mg, 粗製) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.05-4.85 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H)

10

【0506】

工程5 (化合物60) 2 (200 mg, 0.548 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (313 mg, 1.30 mmol) および Et<sub>3</sub>N (276 mg, 2.73 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 0.5 時間撹拌した。(R)-2-(ピロリジン-2-イル)オキサゾール臭化水素酸塩 I5 (180 mg, 0.822 mmol) をこの反応混合物に 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 18 時間撹拌した。この反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを PE: EtOAc = 0:1 ~ 1:1 を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物60 (190 mg) を固体として得た。この生成物を pre-HPLC (条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN、カラム: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 μm、勾配時間: 8 分) によりさらに精製して、化合物60 (98 mg) を固体として得た。この固体を SFC (カラム: AD (250 mm x 30 mm, 10 μm)、条件: 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、勾配: 45% から、流量 (ml/分): 80 mL/分、25 ) により再度精製して、化合物60 (67 mg, 25%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60-7.50 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.74-2.42 (m, 2H), 2.30-2.07 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.28-1.04 (m, 10H), 0.77-0.62 (m, 3H).

30

LCMS Rt = 0.977 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%; C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 485、実測値 485.

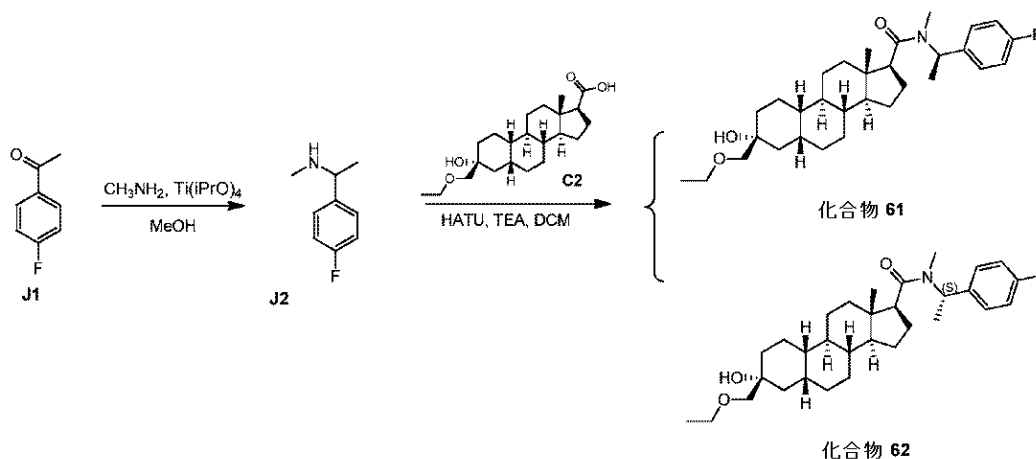
SFC Rt = 1.961 min (3 分間のクロマトグラフィー)、AD - H<sub>3</sub>UM<sub>4</sub>5<sub>40</sub>4 ML、100% de. (カラム: Chiralpak AD-3 50 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: A: CO<sub>2</sub> B: イソ-プロパノール (0.05% DEA); 勾配: 5% で 0.2 分間保持、次いで 5% ~ 40% の B で 1.4 分間および 40% で 1.05 分間保持、次いで 5% の B で 0.35 分間; 流量: 4 mL/分 カラム温度: 40 ) .

40

【0507】

実施例 56。化合物 61 および化合物 62 の合成

## 【化 1 8 5】



10

## 【0508】

工程 1 (J2)。Ti(iPrO)<sub>4</sub> (5.31 g, 18.7 mmol) を、MeOH 中のメタンアミン (14.4 mL, 2 M) に添加し、その後、市販の J1 (2 g, 14.4 mmol) を添加した。25 °C で 3 時間攪拌した後、NaBH<sub>4</sub> (544 mg, 14.4 mmol) を添加した。この混合物を 25 °C で 18 時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチした。固体が出現し、これを濾取した。その濾液を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 40 mL)、ブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、J2 (2.9 g, 不純) を油状物として得、これを直接使用した。

20

## 【0509】

工程 2。(化合物 61 および化合物 62)。C2 (200 mg, 0.548 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.822 mmol) および TEA (276 mg, 2.73 mmol) を 25 °C で添加した。25 °C で 0.5 時間攪拌した後、1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルエタンアミン J2 (134 mg, 0.876 mmol) を 25 °C で添加した。この反応混合物を 25 °C で 18 時間攪拌し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質を得た。この粗物質を PE/EtOAc = 0/1 - 10/1 を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 61 (50 mg, Rf = 0.50 (PE/EtOAc = 2/1 中)) および化合物 62 (50 mg, Rf = 0.45 (PE/EtOAc = 2/1 中)) を固体として得た。

30

## 【0510】

化合物 61 を、SFC (カラム: AD (250 mm × 30 mm, 5 μm)、条件: 0.1 % NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、勾配: 35% から、流量 (mL/分): 60 mL/分、25 °C) によりさらに精製して、化合物 61 (25 mg, 9%) を固体として得た。

## 【0511】

純粋でない化合物 62 (50 mg, 0.100 mmol) をヘキサン (3 mL) で磨砕して、化合物 62 (40 mg, 14%) を固体として得た。

40

## 【0512】

化合物 61

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.26-7.22 (m, 2H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 0.9H), 5.28 (s, 0.1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 5H), 2.57 (s, 0.5H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 8H), 1.16-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 0.6H), 0.79 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.173 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A

50

B、純度100%； $C_{31}H_{47}FNO_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値500、実測値500。

SFC Rt = 5.128 min (10分間のクロマトグラフィー)、AD\_\_3\_\_IPA\_\_DEA\_\_5\_\_40\_\_25ML、98.36% de. (カラム: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 移動相: A:CO<sub>2</sub> B:イソ-プロパノール(0.05% DEA) 勾配: 5%~40%のBで5分間および40%で2.5分間保持、次いで5%のBで2.5分間 流量: 2.5 mL/分 カラム温度: 35 )

【0513】

化合物62

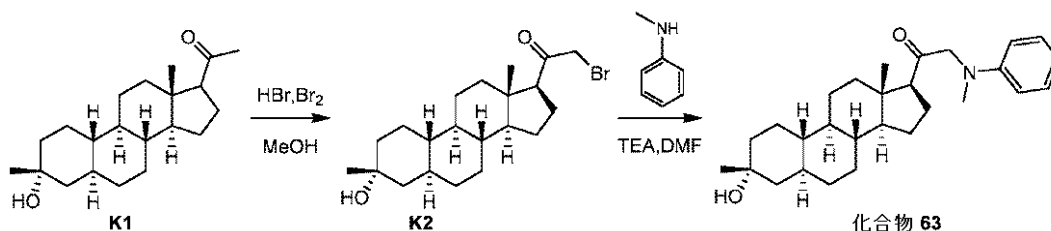
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.26-7.22 (m, 1.6H), 7.17-7.11 (m, 0.4H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.15-6.09 (m, 0.7H), 5.36-5.28 (m, 0.2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 5H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.50-1.17 (m, 16H), 1.16-1.04 (m, 3H), 0.82 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.178 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%； $C_{31}H_{47}FNO_3 [M+H]^+$ のMS ESI計算値500、実測値500。

【0514】

実施例57. 化合物63の合成

【化186】



K1の合成は、WO2016/123056に開示されている。

【0515】

工程1 (K2)。K1 (1g, 3.13 mmol)のMeOH (10 mL)中の溶液に、HBr (125 mg, 0.626 mmol、水中40%)およびBr<sub>2</sub> (500 mg, 3.19 mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で16時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 mL)でクエンチし、水 (20 mL)で処理し、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、K2 (1.2 g)を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

【0516】

工程2 (化合物63)。K2 (100 mg, 0.251 mmol)のDMF (5 mL)中の溶液に、N-メチルアニリン (32.2 mg, 0.301 mmol)およびTEA (76.1 mg, 0.753 mmol)を25℃で添加した。この混合物を25℃で18時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を分取HPLC (カラム: Gemini 150×25 5u; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 27%~52% B; 流量 (mL/分): 30)により精製して、化合物63 (4 mg, 4%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.29 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 10H), 1.20 (s, 3H), 1.13-0.92 (m, 6H), 0.73-0.61 (m, 2H), 0.55 (s, 3H)

LCMS Rt = 2.147 min (3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、 $C_{28}H_{42}NO_2 [M+H]^+$ のMS ESI計算値424、実測値424。

10

20

30

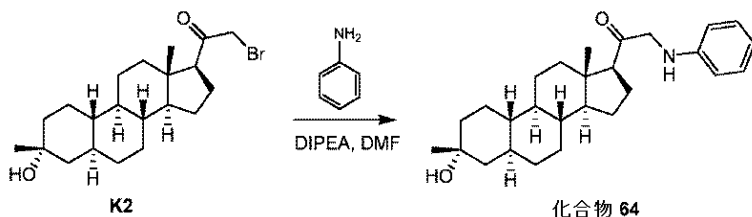
40

50

【0517】

実施例58．化合物64の合成

【化187】



10

【0518】

工程1 (化合物64)。K2 (60 mg, 0.151 mmol) のDMF (2 mL) 中の溶液に、DIPEA (25.3 mg, 0.196 mmol) を添加した。この混合物を20℃で10分間撹拌した。この混合物に、アニリン (18.2 mg, 0.196 mmol) を添加した。この混合物を20℃でさらに16時間撹拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、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、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 μm、勾配: 70 ~ 100% B、条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物64 (10 mg, 16.1%) を固体として得た。

20

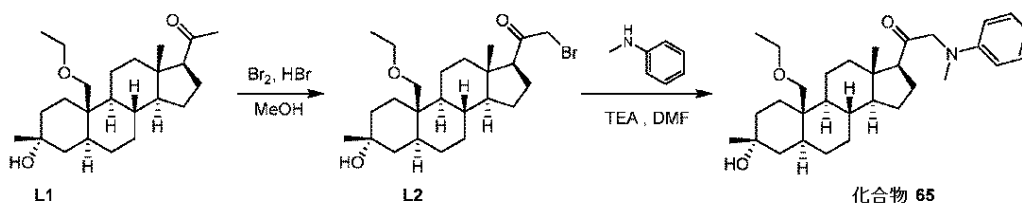
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 2H), 4.70 (brs, 1H), 4.41-3.86 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 7H), 1.47-1.16 (m, 10H), 1.13-0.96 (m, 6H), 0.79-0.64 (m, 5H).

LCMS Rt = 1.173 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度95%、C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値410、実測値410。

【0519】

実施例59．化合物65の合成

【化188】



30

L1の合成は、WO2015/27227に開示されている。

【0520】

工程1 (L2)。L1 (1.2 g, 2.77 mmol) のMeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (110 mg, 0.554 mmol, 水中40%) およびBr<sub>2</sub> (442 mg, 2.82 mmol) を25℃で添加した。25℃で16時間撹拌した後、混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、L2 (1.4 g) を固体として得、これを次の工程のために直接使用した。

40

【0521】

工程2 (化合物65) L2 (100 mg, 0.219 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、N-メチルアニリン (28 mg, 0.262 mmol) およびTEA (66 .

50

4 mg, 6.57 mmol) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 18 時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を分取 HPLC (カラム: Gemini 150 × 25 5 μ; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 6.2% ~ 8.7% B; 流量 (ml/分): 3.0) により精製して、(化合物 65) (3 mg, 3%) を固体として得た。

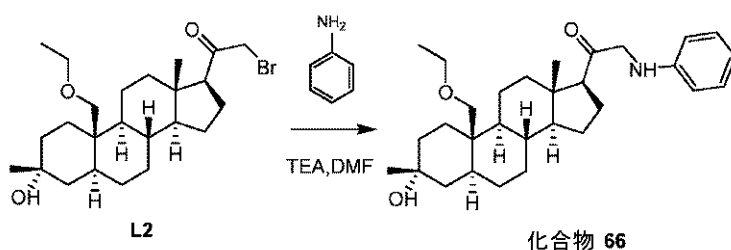
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21-7.17 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.53-3.50 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 5H), 1.26-1.14 (m, 15H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.254 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 95%、C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 482、実測値 482.

【0522】

実施例 60. 化合物 66 の合成

【化189】



【0523】

工程 1 (化合物 66)。DIPEA (18.2 mg, 0.141 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の溶液に、アニリン (20.3 mg, 0.218 mmol) を 10 の N<sub>2</sub> 下で添加した。10 で 30 分間攪拌した後、DMF (1.5 mL) 中の L2 (50 mg, 0.109 mmol) を添加した。この反応混合物を 40 で 16 時間攪拌した。別のバッチの DIPEA (36.5 mg, 0.283 mmol) およびアニリン (40.6 mg, 0.436 mmol) をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を 50 に加熱し、この温度でさらに 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (5 mL) で処理し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質を得た。この粗物質を分取 HPLC (条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v - ACN)、カラム: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 μm、勾配時間: 8 分) により精製した。その溶媒を除去して、化合物 66 (19 mg, 37%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19 (t, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 2.57 (br t, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.71 (br d, 4H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.51-1.46 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 5H), 1.23-1.19 (m, 5H), 1.15 (t, 4H), 1.12-1.06 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.391 min (3 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 CD、純度 97.8%、C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 468、実測値 468.

【0524】

実施例 61. 化合物 67 および化合物 68 の合成

10

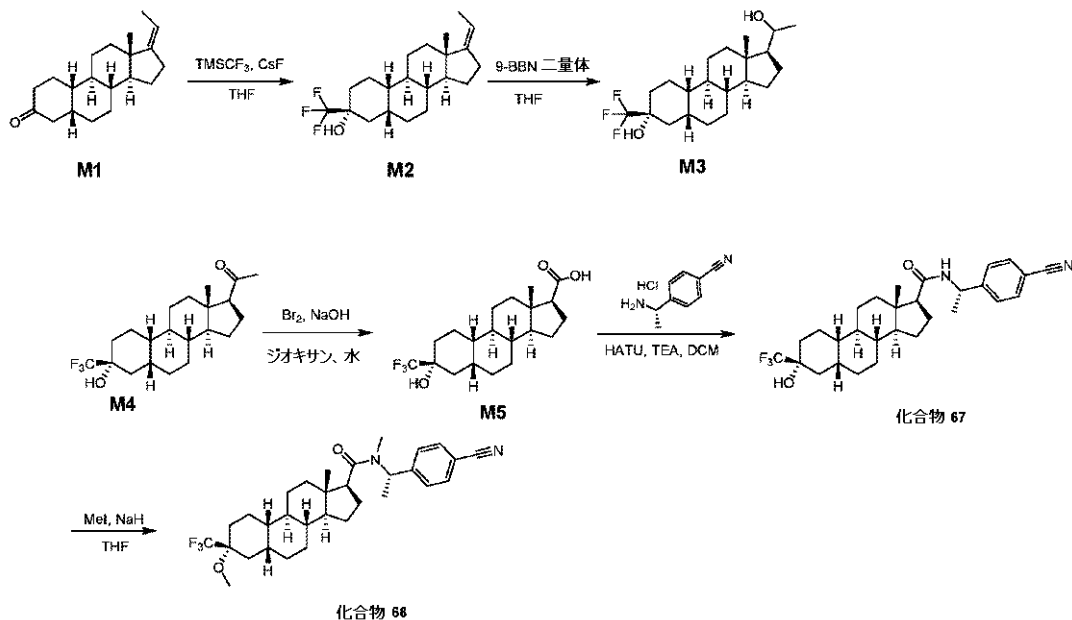
20

30

40

50

## 【化190】



10

## 【0525】

工程1 (M2)。M2 (5 g, 17.4 mmol) および CsF (1.32 g, 8.70 mmol) の THF (50 mL) 中の混合物に、TMSCF<sub>3</sub> (6.17 g, 43.4 mmol) を 0 で滴下により添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。この混合物に、TBAF (5.2 mL, THF 中 1 M, 5.2 mmol) を添加した。この混合物を 25 でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、純粋でない M2 (4.6 g) を固体として得た。この粗生成物を 25 ~ 50 で MeCN (3 mL) から再結晶して、M2 (2.64 g, 40%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.16-5.08 (m, 1H), 2.40-2.13 (m, 3H), 2.05-1.74 (m, 6H), 1.73-1.42 (m, 12H), 1.30-1.04 (m, 6H), 0.88 (s, 3H).

30

## 【0526】

工程2 (M3)。M2 (1 g, 2.80 mmol) の THF (30 mL) 中の溶液に、9-BBN 二量体 (2 g, 8.19 mmol) を 0 の N<sub>2</sub> 下で添加した。溶液を 65 で 1 時間攪拌した。この混合物を 0 に冷却した後、NaOH の溶液 (6 mL, 5 M, 30 mmol) を非常にゆっくりと添加した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4 g, 35.2 mmol, 水中 30%) をゆっくりと添加し、その内部温度を 10 未満に維持した。この混合物を N<sub>2</sub> 下の 60 で 1 時間攪拌した。この混合物を 30 に冷却し、水 (30 mL) を添加した。この反応混合物を EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、M3 (1.43 g, 粗製) を油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.88-3.65 (m, 3H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.73-1.38 (m, 10H), 1.27-1.02 (m, 11H), 0.67 (s, 3H).

## 【0527】

工程3 (M4)。M3 (1.43 g, 3.81 mmol) の DCM (15 mL) 中の溶液に、DMP (3.23 g, 7.62 mmol) を 25 でゆっくりと添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。この混合物を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 mL) に注ぎ、DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣をカラム (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、M4 (570 mg, 40%) を固体とし

50



て得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.57-2.51 (m, 1H), 2.20-1.93 (m, 8H), 1.86-1.44 (m, 13H), 1.81-1.06 (m, 6H), 0.62 (s, 3H).

【0528】

工程4 (M5)。液体臭素 (1.91 g, 12.0 mmol) を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液 (16.0 mL, 3 M, 48.2 mmol) に0 でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷ジオキサン (4.5 mL) で希釈し、ジオキサン (6 mL) および水 (4.5 mL) 中のM4 (1.5 g, 4.02 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、白色沈殿物が形成された。この反応混合物を25 で5時間攪拌した。残っている酸化剤を  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (30 mL) でクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合物を80 まで加熱した。この溶液をHCl水溶液 (3 M, 30 mL) で酸性化すると、固体が沈殿した。この固体を濾過し、水 (3 x 50 mL) で洗浄して固体を得、これを減圧中にてトルエン (2 x 40 mL) と一緒に乾燥させて、M5 (1.1 g, 73%) を固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.89 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.29 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.85-1.51 (m, 7H), 1.49-1.32 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 3H), 0.64 (s, 3H).

【0529】

工程5 (化合物67)。M5 (200 mg, 0.534 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、市販の(S)-4-(1-アミノエチル)ベンゾニトリル塩酸塩 (146 mg, 0.801 mmol)、TEA (269 mg, 2.66 mmol)、およびHATU (304 mg, 0.801 mmol) を添加した。この混合物を25 で1時間攪拌した。この混合物を水 (1 mL) で洗浄し、減圧中で濃縮した。その残渣を分取HPLC (装置: FB; カラム: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10  $\mu\text{m}$ ; 条件: 水 (0.05% アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN; 開始B: 58; 終了B: 88; 勾配時間 (分): 8; 100% B 保持時間 (分): 2; 流量 (mL/分): 30; 注入: 7) により精製して、化合物67 (170 mg, 63%) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 2.21-1.89 (m, 5H), 1.86-1.61 (m, 8H), 1.55-1.39 (m, 8H), 1.30-1.04 (m, 7H), 0.55 (s, 3H).

30

LCMS  $R_t = 1.257$  min (2分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値503、実測値503。

HPLC  $R_t = 6.04$  min (10分間のクロマトグラフィー)、10-80、100% d.e.

【0530】

工程6 (化合物68)。化合物67 (120 mg, 0.238 mmol) のDMF (1 mL) 中の溶液に、NaH (9.51 mg, 60%, 0.238 mmol) を添加した。この混合物を20 で15分間攪拌した。次いで、MeI (33.7 mg, 0.238 mmol) を添加し、この反応物を20 で15分間攪拌した。この混合物を水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (2 mL) で抽出した。有機層を分離し、減圧中で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAcのPE溶液) により精製して、化合物68 (10 mg, 8%) を固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 8H), 1.52-1.02 (m, 15H), 0.82 (s, 3H).

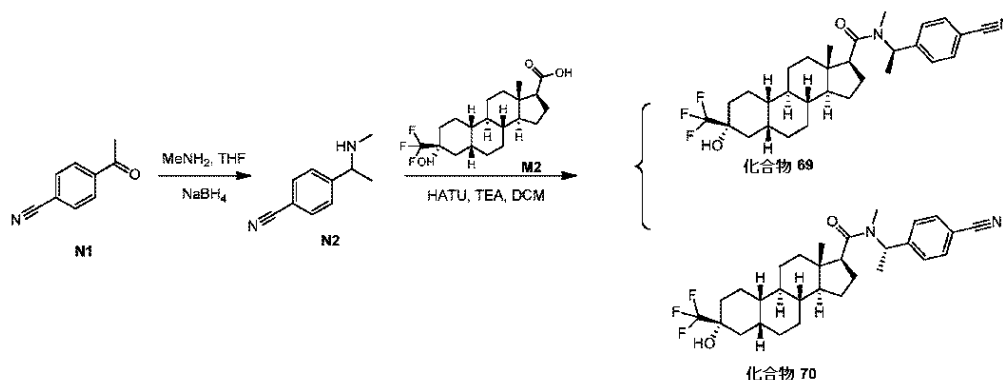
50

LCMS Rt = 1.254 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、 $C_{31}H_{42}F_3N_2O_2 [M+H]^+$ のMS ESI計算値531、実測値531。

【0531】

実施例62。化合物69および化合物70の合成

【化191】



10

【0532】

工程1 (N2)。市販の4-アセチルベンゾニトリルN1 (1g, 6.88 mmol)のMeNH<sub>2</sub> (20.6 mL, 41.2 mmol, EtOH中2M)中の溶液を、20℃で16時間撹拌した。NaBH<sub>4</sub> (1.30g, 34.4 mmol)を添加し、この混合物を20℃で2時間撹拌し、50%NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)でクエンチし、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~20%のEtOAcのPE溶液)により精製して、純粋でない化合物 (900 mg, 82%)を油状物として得、これを次の工程のために直接使用した。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66-7.58 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 3H).

【0533】

工程2。(化合物69および化合物70)。M2 (160 mg, 0.427 mmol)のDCM (5 mL)中の溶液に、HATU (249 mg, 0.640 mmol)、TEA (215 mg, 2.13 mmol、および4-(1-(メチルアミノ)エチル)ベンゾニトリルN2 (136 mg, 0.854 mmol)を添加した。25℃で1時間撹拌した後、この反応混合物を水 (20 mL)でクエンチし、DCM (3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をHCl (2×20 mL, 2M)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取TLC (PE/EtOAc = 2/1)により精製して、化合物69 (60 mg)および化合物70 (35 mg, 16%)を油状物として得た。

30

【0534】

60 mgの化合物69をSFC (カラム: AD (250 mm×30 mm, 5 μm)、勾配: 50~50% B (A = 0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B = MeOH)、流量: 60 mL/分)により分離して、純粋でない化合物69 (35 mg)を得、これをSFC (カラム: AD (250 mm×30 mm, 5 μm)、勾配: 50~50% B (A = 0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B = MeOH)、流量: 60 mL/分)によりさらに分離して、純粋な化合物69 (16 mg, 7%)を固体として得た。

40

【0535】

化合物69

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72-7.57 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.22-6.12 (m, 0.9H), 5.37-5.28 (m, 0.1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 8H), 1.56-1.41 (m, 8H), 1.37-1.06 (m, 7H), 0.92-0.75 (m, 3H).

50

LCMS Rt = 3.583 min (7.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A B、純度100%、 $C_{30}H_{40}F_3N_2O_2 [M+H]^+$ のMS ESI計算値517、実測値517。

【0536】

化合物70

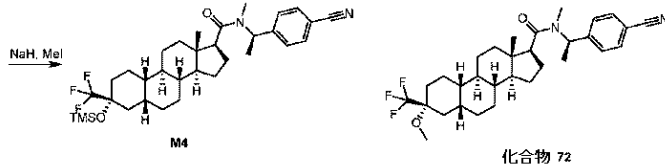
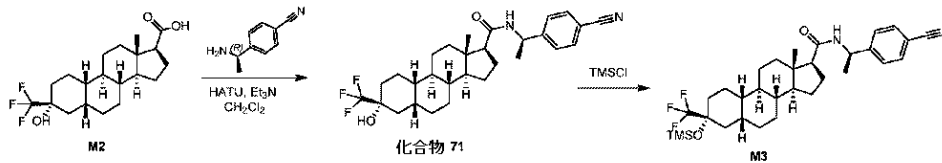
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1.5H), 7.31-7.27 (m, 0.5H), 6.20-6.11 (m, 0.8H), 5.41-5.32 (m, 0.2H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.43-2.44 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.85-1.61 (m, 9H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.41-1.24 (m, 4H), 1.24-1.02 (m, 4H), 0.81 (s, 3H).

LCMS Rt = 3.489 min (7.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A B、純度100%、 $C_{30}H_{40}F_3N_2O_2 [M+H]^+$ のMS ESI計算値517、実測値517。

【0537】

実施例63。化合物71および72の合成

【化192】



【0538】

工程1 (化合物71)。M2 (200 mg, 0.534 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液に、HATU (312 mg, 0.801 mmol)、 $Et_3N$  (268 mg, 2.66 mmol)、および(R)-4-(1-アミノエチル)ベンゾニトリル (117 mg, 0.801 mmol) を添加した。25 °C で1時間攪拌した後、この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm)、勾配: 75 ~ 100% B (A = 水 (0.05% HCl)、B = MeCN)、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物71 (200 mg, 75%) を固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.65-7.59 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 5.52-5.45 (m, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.35-1.05 (m, 8H), 0.69 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.287 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、10 - 80 A B、純度99%、 $C_{29}H_{38}F_3N_2O_2 [M+H]^+$ のMS ESI計算値503、実測値503。

【0539】

実施例64。化合物73の合成

10

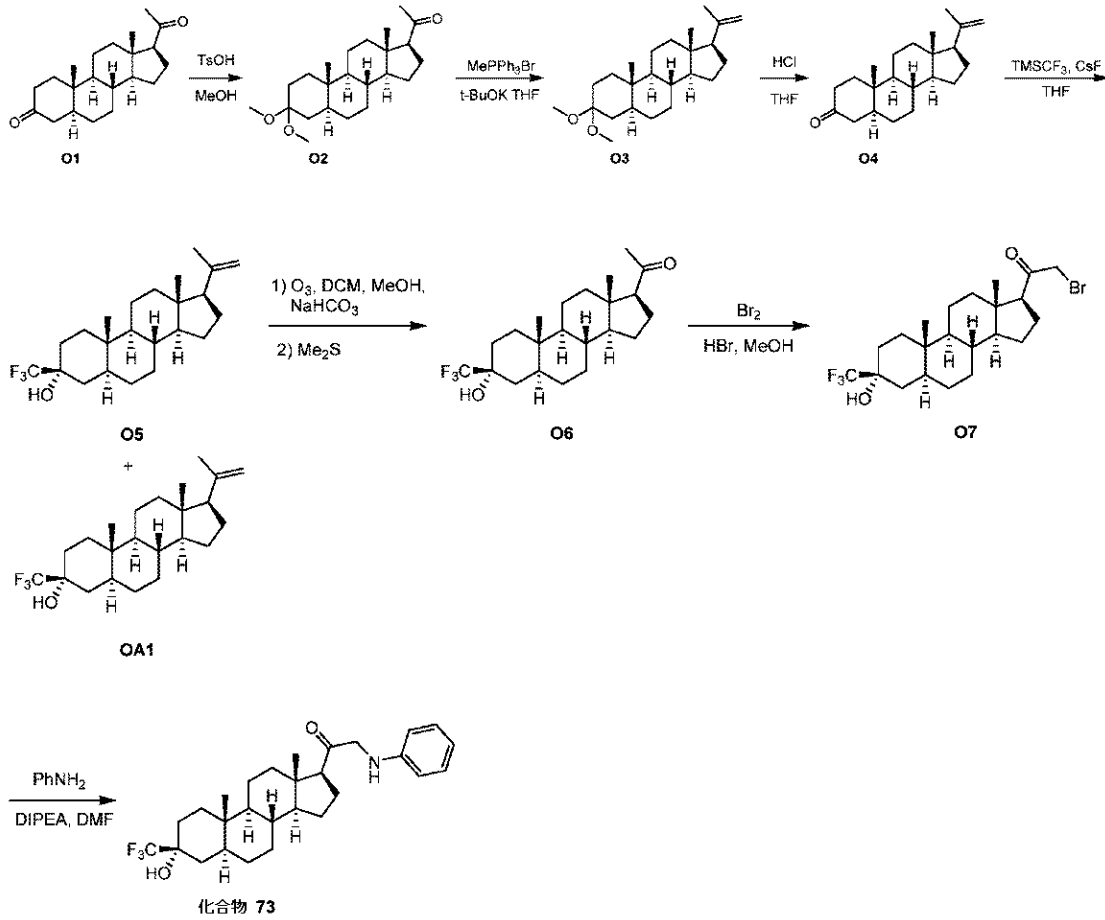
20

30

40

50

## 【化 1 9 3】



10

20

## 【0540】

工程 1 (O2) : O1 (50 g, 157 mmol) の MeOH (500 mL) 中の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (2.70 g, 15.7 mmol) を 25 で添加した。この混合物を 65 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を 25 に冷却し、TEA (2.16 mL, 15.7 mmol) を添加した。この混合物を 0.5 時間攪拌した。この沈殿物を濾過により回収し、メタノール (2 × 100 mL) で洗浄して、O2 (50 g, 粗製) を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.25-3.05 (m, 6H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.49-1.05 (m, 12H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

## 【0541】

工程 2 (O3) : プロモ(メチル)トリフェニルホスホラン (73.2 g, 205 mmol) の THF (500 mL) 中の溶液に、t-BuOK (23.0 g, 205 mmol) を 25 で添加した。この混合物を 45 に加熱し、1 時間攪拌した。O2 (50 g, 137 mmol) を添加した。この混合物を 45 で 2 時間攪拌した。この混合物を NH<sub>4</sub>Cl (200 mL) でクエンチし、THF (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、O3 を含む生成物の混合物 (50 g, 500 mL) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

40

## 【0542】

工程 3 (O4) : O3 を含む混合物 (50 g, 138 mmol) の THF (500 mL) 中の溶液に、HCl 水溶液 (207 mL, 水中 1 M) を添加した。この混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そのフィルターケーキを DCM (200 mL) に溶解し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、O4 (39 g, 90%) を固体として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 8H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.05 (m, 8H), 1.00 (s, 3H) 0.90-0.85 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

## 【0543】

工程4 (O5) : O4 (27 g, 85.8 mmol) の THF (200 mL) 中の溶液に、CsF (25.9 g, 171 mmol) および TMS CF<sub>3</sub> (24.3 g, 171 mmol) を添加した。この混合物を 10 で 1 時間攪拌した。この混合物に、水 (10 mL) および TBAF・3H<sub>2</sub>O (30 g) を添加した。この混合物を 30 でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を EtOAc (500 mL) に溶解し、水 (2 × 500 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、フラッシュカラム (DCM/EtOAc (1:1) の PE 溶液、0~10%) により精製して、O5 (27 g, 82%) および副生成物 O5A (3.5 g, 11%) を固体として得た。

10

O5 :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 10H), 1.01-0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).

## 【0544】

工程5 (O6) 。 O5 (1 g, 2.6 mmol) の DCM (30 mL) および MeOH (30 mL) 中の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (1 g, 11.9 mmol) を添加した。この混合物に、混合物が青色になるまで (約 2 分間)、-78 でオゾン (1 atm) をバブリングした。混合物が無色になるまで、N<sub>2</sub> をさらに 5 分間バブリングした。この混合物に、Me<sub>2</sub>S (1.3 g, 20.9 mmol) を添加し、この混合物を 15 で 16 時間攪拌した。この混合物を濾過し、減圧中で濃縮し、MeCN (10 mL) で磨砕して、O6 (0.8 g, 80%) を固体として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 10H), 1.47-1.11 (m, 9H), 1.03-0.89 (m, 1H), 0.86-0.76 (m, 4H), 0.61 (s, 3H).

30

## 【0545】

工程6 (O7) 。 O6 (0.8 g, 2.06 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、HBr (82.2 mg, 0.412 mmol、水中 40%) および Br<sub>2</sub> (329 mg, 2.10 mmol) を 25 で添加した。この混合物を 25 で 16 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、O7 (0.9 g, 94%) を固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.95-3.90 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 10H), 1.45-1.15 (m, 9H), 1.00-0.75 (m, 5H), 0.65 (s, 3H).

40

## 【0546】

工程7 (化合物 73) 。 DIPEA (21.4 mg, 0.166 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液に、PhNH<sub>2</sub> (23.8 mg, 0.256 mmol) を 25 で添加した。この反応混合物を 25 で 30 分間攪拌した。O7 (60 mg, 0.128 mmol) を添加した。この反応混合物を 40 で 10 時間攪拌した。この反応混合物を水 (5 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を H<sub>2</sub>O (10 mL) を用いて 25 で磨砕して化合物 73 (20 mg, 粗製) を固体として得、これを HPLC (装置: BQ; 方法: カラム YMC-Actus Tr

50

i a r t C 1 8 1 0 0 × 3 0 m m × 5 μ m ; 条件 : 水 ( 0 . 0 5 % H C l ) - A C N ; 勾配 8 0 % ~ 1 0 0 % B ; 勾配時間 ( 分 ) : 9 . 5 ) により精製して、化合物 7 3 ( 9 m g , 1 5 % ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19 ( t, J = 8.0 Hz , 2H), 6.72 ( t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 ( d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69 ( s, 1H), 4.02-3.85 ( m, 2 H), 2.61-2.53 ( m, 1H), 2.30-2.18 ( m, 1H), 2.03-1.92 ( m, 1H), 1.83-1.60 ( m, 9H), 1.46-1.16 ( m, 10H) , 1.04-0.92 ( m, 1H), 0.84-0.77 ( m, 4 H), 0.64 ( s, 3H).

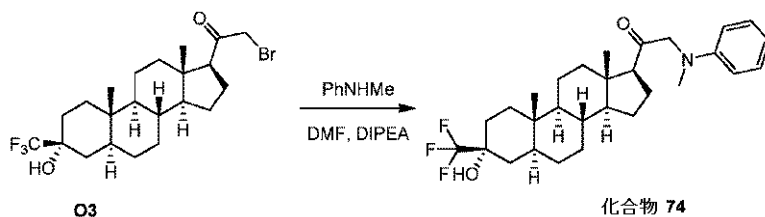
L C M S R t = 1 . 2 2 8 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー)、3 0 - 9 0 A B、純度 1 0 0 %、C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 7 8、実測値 4 7 8 .

10

【 0 5 4 7 】

実施例 6 5。化合物 7 4 の合成

【 化 1 9 4 】



20

【 0 5 4 8 】

工程 1 ( 化合物 7 4 )。D I P E A ( 2 1 . 4 m g , 0 . 1 6 6 m m o l ) の D M F ( 3 m L ) 中の溶液に、P h N H M e ( 2 7 . 3 m g , 0 . 2 5 6 m m o l ) を 2 5 ° で添加した。この反応混合物を 2 5 ° で 0 . 5 時間攪拌した。O 3 ( 6 0 m g , 0 . 1 2 8 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 4 0 ° で 2 0 時間攪拌し、水 ( 5 m L ) でクエンチした。水相を E t O A c ( 3 × 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相をブライン ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を、H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) を用いて 2 5 ° で磨砕して、化合物 7 4 ( 2 1 m g , 粗製) を固体として得た。この粗生成物を H P L C ( 装置 : B Q ; 方法 : カラム Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 1 0 0 × 3 0 m m × 5 μ m ; 条件 : 水 ( 0 . 0 5 % H C l ) - A C N ; 勾配 8 0 % ~ 1 0 0 % B ; 勾配時間 ( 分 ) : 9 . 5 ) により精製して、化合物 7 4 ( 8 m g , 3 8 % ) を固体として得た。

30

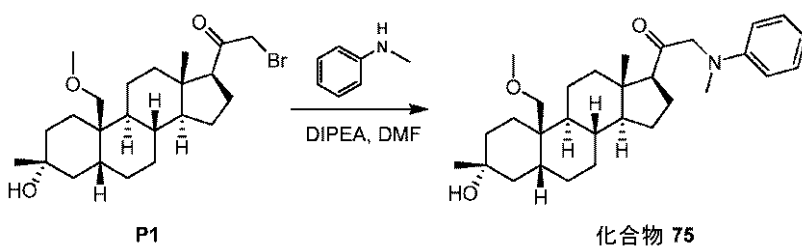
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23-7.17 ( m, 2H), 6.71 ( t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 ( d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11-3.96 ( m, 2H), 2.99 ( s, 3H), 2.64-2.57 ( m, 1H), 2.22-2.08 ( m, 1H), 1.99-1.94 ( m, 1H), 1.86-1.57 ( m, 9H), 1.46-1.19 ( m, 9H), 1.18-0.89 ( m, 2H), 0.85-0.76 ( m, 4H), 0.67 ( s, 3H)  
L C M S R t = 1 . 2 2 7 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー)、3 0 - 9 0 A B、純度 1 0 0 %、C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の E S I 計算値 4 9 2、実測値 4 9 2

40

【 0 5 4 9 】

実施例 6 6。化合物 7 5 の合成

【 化 1 9 5 】



50

P1の合成は、WO2016/123056に開示されている。

【0550】

DIPEA (18.8 mg, 146 μmol) のDMF (3 mL) 中の溶液に、N-メチルアニリン (24.2 mg, 226 μmol) を10 のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物をこの温度で30分間撹拌した。次いで、P1 (50 mg, 0.113 mmol) を添加した。この混合物を60 で16時間加熱した。この混合物を濃縮して淡黄色油状物を得、これをHPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 63% ~ 88% B; 勾配時間 (分): 9.5) により精製して、化合物75 (7.00 mg, 13%) を固体として得た。

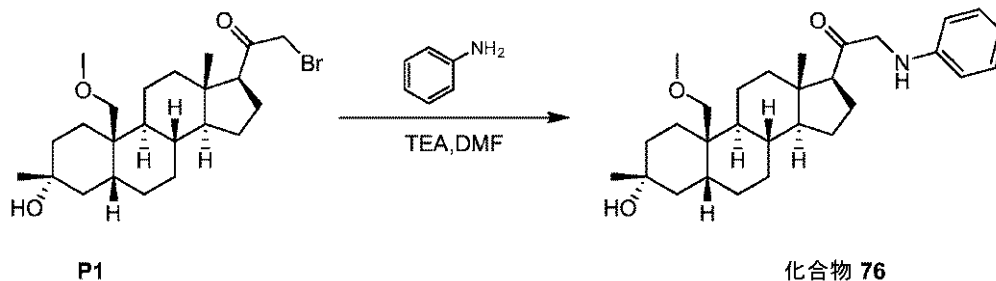
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35-7.20 (m, 2H), 7.05-6.86 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.54 (brs, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.82-1.33 (m, 12H), 1.33-1.06 (m, 10H), 0.58 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.943 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値468、実測値468。

【0551】

実施例67。化合物76の合成

【化196】



【0552】

工程1 (化合物76) P1 (100 mg, 0.226 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、アニリン (25.2 mg, 0.271 mmol) およびTEA (68.6 mg, 0.678 mmol) を25 のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25 で18時間撹拌して、黄色溶液を得た。この混合物を分取HPLC (カラム: Gemini 150 × 25 5 μ; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配 66% ~ 91% B; 勾配時間 (分): 30) により精製して、化合物76 (15 mg, 15%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.33 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.63-1.40 (m, 10H), 1.28-1.15 (m, 10H), 0.58 (s, 3H).

【0553】

LCMS Rt = 2.014 in (3.0分間のクロマトグラフィー)、10-80 AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値454、実測値454。

【0554】

実施例68。化合物77の合成

10

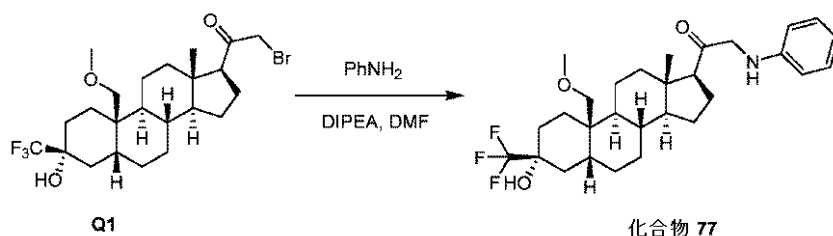
20

30

40

50

## 【化197】



Q1の合成は、WO2015/27227A1に開示されている。

10

## 【0555】

Q1 (80 mg, 0.1614 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、DIPEA (52.1 mg, 0.4035 mmol) を添加した。この混合物を 20 で 10 分間攪拌した。アニリン (37.5 mg, 0.4035 mmol) をこの反応混合物に添加した。20 でさらに 12 時間攪拌した後、この混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 μm、勾配: 78 ~ 88 % B、条件: 水 (0.05 % アンモニアヒドロキシド v/v) - ACN、流量: 30 mL/分) により精製して、化合物 77 (35 mg, 43 %) を固体として得た。

20

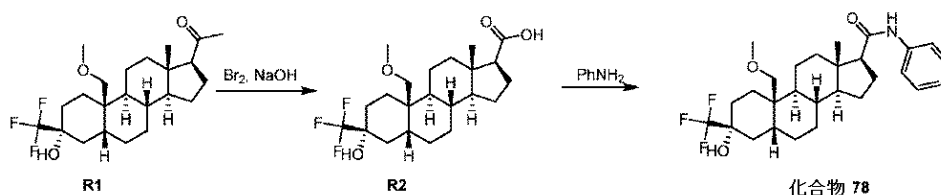
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22-7.17 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.0-3.87 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.29-1.68 (m, 11H), 1.65-1.21 (m, 12H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.273 min (3 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 °C、純度 100 %、C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 508、実測値 508。

## 【0556】

実施例 69。化合物 78 の合成

## 【化198】



30

R1の合成は、WO2015/27227A1に開示されている。

## 【0557】

工程 1 (R2)。液体臭素 (1.9 g, 0.61 mL, 11.9 mmol) を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL, 4 M, 36 mmol) に 0 でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷ジオキサン (0.75 mL) で希釈し、R1 (500 mg, 1.2 mmol) のジオキサン (1 mL) および水 (0.75 mL) 中の攪拌溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、白色沈殿物が形成された。この反応混合物を 25 で 16 時間攪拌した。残っている酸化剤を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (1.5 mL) でクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合物を 80 で加熱した。この溶液を塩酸 (3 N) で酸性化すると、白色沈殿物が生じた。この固体を濾過し、水 (3 × 20 mL) で洗浄して固体を得、これを減圧中で乾燥させて、R2 (600 mg, 粗製) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.70 (s, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.26-

50



3.15 (m, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.07-1.32 (m, 17H), 1.27-0.98 (m, 6H), 0.68-0.56 (m, 3H).

LCMS Rt = 0.948 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度97%、 $C_{22}H_{32}F_3O_4$  [M - H]<sup>-</sup>のMS ESI計算値417、実測値417.

【0558】

工程2 (化合物78)。DCM (3 mL) 中のR2 (60 mg, 0.14 mmol) に、HATU (81.3 mg, 0.21 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (72.3 mg, 0.71 mmol) を25 で添加した。25 で0.5時間攪拌した後、アニリン (21.2 mg, 0.228 mmol) を25 で添加した。この反応混合物を40 で10時間攪拌し、水 (10 mL) で処理した。この混合物をEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をHPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm)、条件: 水 (0.225% FA) - ACN、勾配: 75 ~ 95% B、勾配時間: 13分、100% B 保持時間: 2.5分、流量: 25 mL / 分) により精製して、化合物78 (21 mg, 29%) を固体として得た。

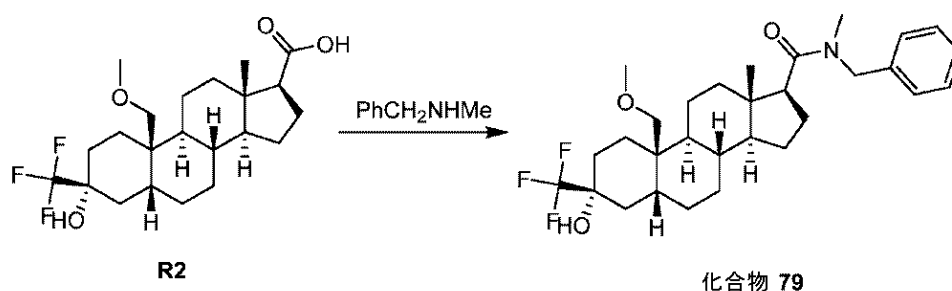
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54-7.46 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 7H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.41-1.04 (m, 7H), 0.75 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.101 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $C_{28}H_{39}F_3NO_3$  [M + H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値494、実測値494.

【0559】

実施例70。化合物79の合成

【化199】



【0560】

工程1 (化合物79)。DCM (3 mL) 中のR2 (100 mg, 0.23 mmol) に、HATU (135 mg, 0.35 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (120 mg, 1.19 mmol) を25 で添加した。25 で0.5時間攪拌した後、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (46 mg, 0.38 mmol) を25 で添加した。この反応混合物を40 で10時間攪拌し、水 (10 mL) で処理した。この混合物をEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をHPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm)、条件: 水 (0.225% FA) - ACN、勾配: 70 ~ 100% B、勾配時間: 13分、100% B 保持時間: 2.5分、流量: 25 mL / 分) により精製して、化合物79 (46 mg, 37%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 3H), 2.83-2.67

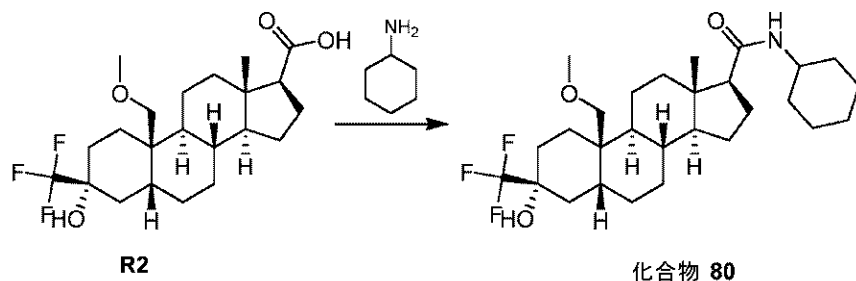
(m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.84-1.59 (m, 7H), 1.54-1.18 (m, 10H), 1.16-0.98 (m, 1H), 0.80 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.110 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値522、実測値522.

【0561】

実施例71。化合物80の合成

【化200】



10

【0562】

工程1 (化合物80)。DCM (3 mL) 中のR2 (100 mg, 0.23 mmol) に、HATU (135 mg, 0.35 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (120 mg, 1.19 mmol) を25 °C で添加した。25 °C で0.5時間攪拌した後、シクロヘキサンアミン (37.6 mg, 0.38 mmol) を25 °C で添加した。この反応混合物を25 °C で10時間攪拌し、水 (10 mL) で処理した。この混合物をEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をMeCN (5 mL) での磨砕により精製して、化合物80 (49 mg, 40%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.16-5.07 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.23-1.86 (m, 9H), 1.79-1.62 (m, 8H), 1.55-1.33 (m, 8H), 1.29-1.02 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

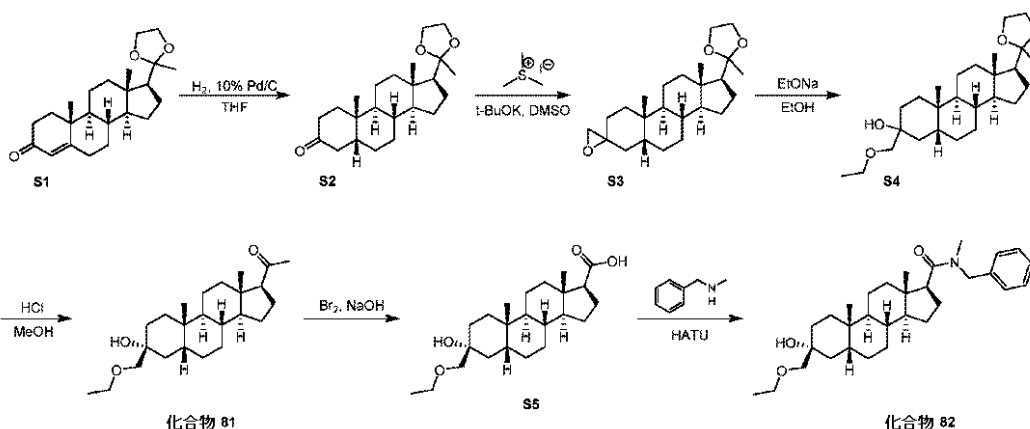
LCMS Rt = 1.107 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度97%、C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値500、実測値500.

30

【0563】

実施例72。化合物81および化合物82の合成

【化201】



40

S1の合成は、Russian Chemical Bulletin, 2013, vol. 62, 9 p. 2086 - 2087に開示されている。

【0564】

50

工程 1 (S 2)。S 1 (5.00 g, 13.9 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、Pd/C (湿, 1.5 g) を添加した。この混合物を H<sub>2</sub> (15 psi) 下の 25 で 16 時間攪拌した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、S 2 (4.80 g, 96%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.03-3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.40-1.98 (m, 5H), 1.98-1.56 (m, 6H), 1.56-1.05 (m, 12H), 1.01 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

【0565】

工程 2 (S 3)。トリメチルスルホニウムヨード (5.42 g, 26.6 mmol) および NaH (1.06 g, 26.6 mmol、純度 60%) の DMSO (50 mL) 中の溶液を、N<sub>2</sub> 下の 25 で 1.0 時間攪拌した。この反応混合物に、S 2 (4.80 g, 13.3 mmol) の DMSO (20 mL) 中の溶液を添加し、この混合物を 60 で 4 時間攪拌した。この反応物を水 (50 mL) で処理し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、S 3 (4.80 g, 48%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.89-3.86 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.07-1.56 (m, 8H), 1.50-1.05 (m, 11H), 1.05-0.93 (m, 7H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.76 (s, 3H).

【0566】

工程 3 (S 4)。無水エタノール (100 mL) に、Na (2.94 g, 128 mmol) を 5 回に分けて添加した。この混合物を 25 で 2 時間攪拌した。THF (50 mL) 中の S 3 (4.8 g, 12.8 mmol) をこの反応混合物に添加し、次いで、60 で 5 時間攪拌した。この反応混合物を 0 に冷却した後、この反応混合物を H<sub>2</sub>O (100 mL) の添加によりクエンチした。水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、S 4 (4.80 g, 89%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.06-3.85 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.08-1.56 (m, 8H), 1.56-1.05 (m, 21H), 1.05-0.78 (m, 5H), 0.73 (s, 3H).

【0567】

工程 4 (化合物 81)。S 4 (4.80 g, 11.4 mmol) のメタノール (50 mL) 中の溶液に、塩化水素 (22.8 mL, H<sub>2</sub>O 中 1 M) を 25 で滴下により添加した。この混合物を 25 で 10 分間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) に注いだ。水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、純粋でない生成物を固体として得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより再度精製して、化合物 81 (600 mg) を淡黄色油状物として得、これを MeCN (10 mL) を用いて 25 で 2 時間磨砕して、化合物 81 (500 mg, 10%) を淡黄色油状物として得た。

【0568】

化合物 81 の構造を、NOE によって確認した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.58-3.49 (q, J = 6.8 Hz, J = 14 Hz, 2H), 3.47-3.36 (q, J = 8.8 Hz, J = 20.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.57-2.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.78 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.55-1.32 (m, 8H), 1.31-1.12 (m, 8H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.113 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub> [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 359、実測値 359。

【0569】

10

20

30

40

50

工程5 (S5)。液体臭素 (848 mg, 0.271 mL, 5.31 mmol) を、激しく攪拌した水酸化ナトリウム水溶液 (5.30 mL, 4 M, 21.2 mmol) に0 でゆっくりと添加した。全ての臭素が溶解したら、この混合物を冷 (0 ) ジオキサン (2 mL) で希釈し、ジオキサン (2 mL) および水 (1.5 mL) 中の化合物81 (200 mg, 0.531 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと添加した。均一な黄色溶液がゆっくりと無色になり、白色沈殿物が形成された。この反応混合物を25 でさらに16時間攪拌した。残っている酸化剤をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (1.5 mL) でクエンチし、次いで固体物質が溶解するまで、この混合物を80 で加熱した。この溶液を塩酸水溶液 (3 N) で酸性化すると、白色沈殿物が生じた。この固体を濾過し、水 (3 × 20 mL) で洗浄して固体を得、これを減圧中で乾燥させて、S5 (380 mg, 粗製) を油状物として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.58-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.96-1.30 (m, 14H), 1.26-1.10 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

【0570】

工程6 (化合物82)。S5 (200 mg, 0.528 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液に、HATU (301 mg, 0.792 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (266 mg, 2.63 mmol) を25 で添加した。25 で10分間攪拌した後、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (95.9 mg, 0.792 mmol) をこの反応混合物に25 で添加した。この反応混合物を25 で1.5時間攪拌し、氷水 (10 mL) でクエンチした。水相をEtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 25% のEtOAcのPE溶液) により精製して、化合物82 (100 mg) を固体として得た。化合物82をEtOAc (20 mL) に再度溶解し、H<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、化合物82 (78 mg, 31%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.08-4.88 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 6H), 1.52-0.98 (m, 17H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

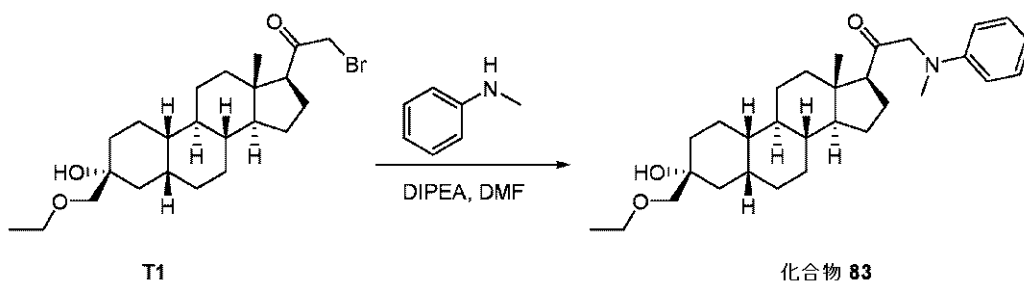
30

LCMS Rt = 1.172 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値482、実測値482。

【0571】

実施例73。化合物83の合成

【化202】



40

T1の合成は、WO2015/180679に開示されている。

【0572】

工程1 (化合物83)。DIPEA (37.8 mg, 0.293 mmol) のDMF (3 mL) 中の溶液に、N-メチルアニリン (48.4 mg, 0.452 mmol) を25 のN<sub>2</sub>下で添加した。25 で30分間攪拌した後、T1 (100 mg, 226 mmol)

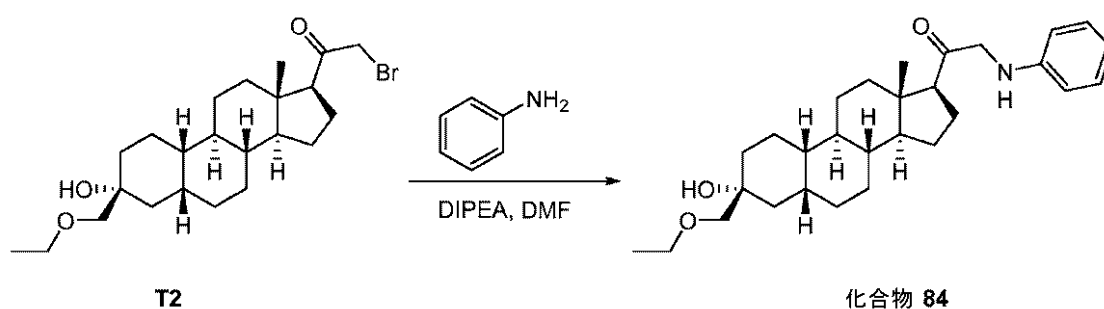
50

)を添加した。この混合物を50℃で16時間攪拌し、濃縮して淡黄色油状物を得、これをHPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm;条件:水(0.05% HCl)-ACN;勾配80%~100%B;勾配時間(分):9.5)により精製して、化合物83(32.0mg,30%)を固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.18 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (brs, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 7H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.33-1.02 (m, 10H), 0.67 (s, 3H).  
 LCMS Rt = 1.031 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値468、実測値468.

【0573】

実施例74。化合物84の合成

【化203】



【0574】

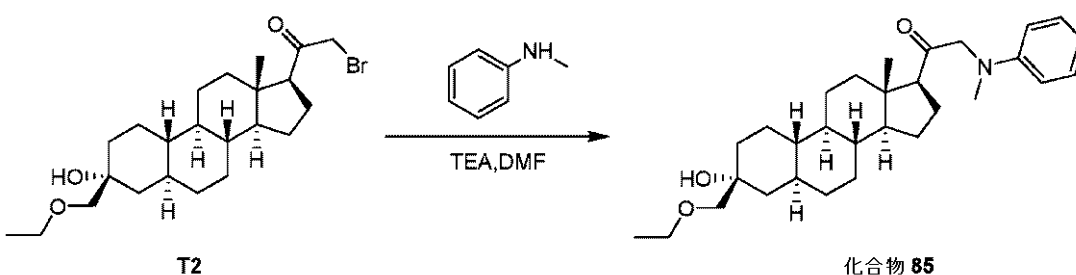
工程1(化合物84)。DIPEA(37.8mg,293μmol)のDMF(3mL)中の溶液に、アニリン(42.0mg,452μmol)を25℃のN<sub>2</sub>下で添加した。25℃で30分間攪拌した後、T1(100mg,0.226mmol)を添加した。この混合物を50℃で16時間攪拌し、濃縮して淡黄色油状物を得、これをHPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm;条件:水(0.05% HCl)-ACN;勾配75%~100%B;勾配時間(分):8)により精製して、化合物84(22.0mg,21%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.13 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 2H), 4.69 (brs, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 7H), 1.53-1.31 (m, 7H), 1.31-0.98 (m, 10H), 0.84 (s, 3H).  
 LCMS Rt = 0.989 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値454、実測値454.

【0575】

実施例75。化合物85の合成

【化204】



10

20

30

40

50

## 【0576】

工程1 (化合物85)。T2 (50 mg, 0.113 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、N-メチルアニリン (14.4 mg, 0.135 mmol) およびTEA (34.3 mg, 0.339 mmol) を25 のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25 で18時間攪拌して、黄色溶液を得た。この溶液を飽和LiCl水溶液 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡色固体を得た。この固体をHPLC (カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配70%~100% B; 勾配時間 (分): 10) により精製して、化合物85 (31.0 mg, 59%) を淡色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.13 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.30-1.50 (m, 8H), 1.50-1.05 (m, 14H), 1.05-0.70 (m, 3H), 0.70-0.65 (m, 5H).

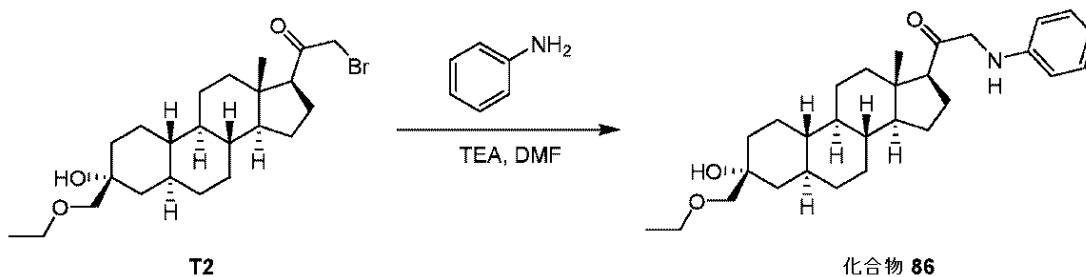
LCMS Rt = 1.029 min (1.5分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値468、実測値468。

## 【0577】

実施例76。化合物86の合成

## 【化205】

20



## 【0578】

30

工程1 (化合物86)。T2 (50 mg, 0.113 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液に、アニリン (12.5 mg, 0.135 mmol) およびTEA (34.3 mg, 0.339 mmol) を25 のN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物を25 で18時間攪拌して、黄色溶液を得た。この混合物を飽和LiCl水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡色固体を得、これをHPLC (カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 勾配70%~100% B; 勾配時間 (分): 10) により精製して、化合物86 (7.00 mg, 14%) を淡色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.10 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 7H), 1.50-0.92 (m, 15H), 0.90-0.65 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

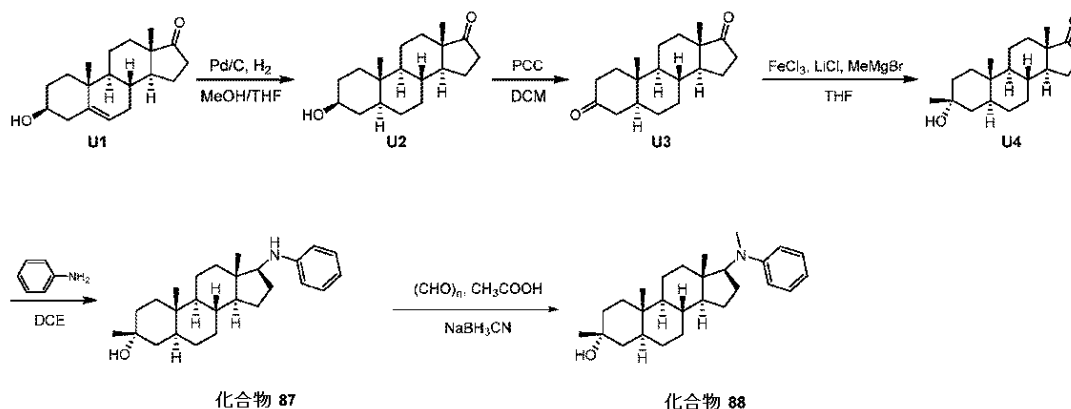
LCMS Rt = 1.019 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、5-95 AB、純度100%、C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値454、実測値454。

## 【0579】

実施例77。化合物87および化合物88の合成

50

## 【化206】



10

## 【0580】

工程1 (U2)。市販のデヒドロイソアンドロステロンU1 (47 g, 162 mmol) の $\text{MeOH}$  (200 mL) および $\text{THF}$  (200 mL) 中の溶液に、 $\text{Pd/C}$  (5 g, 1%未満) を添加し、この溶液を30 psiの水素下にて25℃で48時間水素化した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、U2 (45 g, 91%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.65-3.54 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59-1.07 (m, 12H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 6H), 0.74-0.63 (m, 1H).

20

## 【0581】

工程2 (U3)。U2 (160 g, 550 mmol) およびシリカゲル (300 g) の $\text{DCM}$  (2 L) 中の溶液に、 $\text{PCC}$  (237 g, 1100 mmol) を25℃で添加した。この混合物を1時間攪拌した。溶液を濾過し、そのフィルターケーキを $\text{DCM}$  (500 mL) で洗浄した。その濾液を $\text{PE}$  (2 L) で希釈し、シリカゲル (100 g) と一緒に30分間攪拌した。シリカゲルを濾取し、 $\text{DCM}$  (300 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、U3 (150 g, 粗製) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 2.50-2.20 (m, 4H), 2.25-1.90 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 6H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.89-0.75 (m, 4H).

30

## 【0582】

工程3 (U4)。 $\text{LiCl}$  (6.14 g, 145 mmol、無水物) の $\text{THF}$  (600 mL、無水物) 中の懸濁物を、10℃の $\text{N}_2$ 下で30分間攪拌した。 $\text{FeCl}_3$  (12.3 g, 76.2 mmol、無水物) を10℃で添加した。この混合物を-30℃に冷却した。この混合物に、 $\text{MeMgBr}$  (92.3 mL, ジエチルエーテル中3 M) を-30℃で滴下により添加した。この混合物を-30℃で10分間攪拌した。U3 (20 g, 69.3 mmol) を-30℃で添加した。この混合物を-15℃で2時間攪拌した。この混合物に、クエン酸 (400 mL, 10%水溶液) を添加した。この混合物を $\text{EtOAc}$  (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (300 mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー ( $\text{PE/EtOAc} = 1/10 \sim 1/5$ ) により精製して、U4 (18.5 g, 88%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.45-2.39 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.08-0.95 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84-0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)

40

## 【0583】

50

工程 5 (化合物 87)。アニリン (61 mg, 0.656 mmol) の DCE (2 mL) 中の溶液に、U4 (100 mg, 0.328 mmol) および HOAc (39.3 mg, 0.656 mmol) を添加した。この混合物を 15 で 10 分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 mg, 0.656 mmol) を添加した。この反応混合物を 15 で 16 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% EtOAc 溶液 (PE および NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, v : v = 100 : 1 中) により精製して、純粋でない化合物 87 (20 mg) を固体として得、これをヘキサン (3 mL) で磨砕した。この混合物を濾過し、そのフィルターケーキをヘキサン (3 × 1 mL) で洗浄して、純粋な化合物 87 (12 mg, 10%) を固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17-7.07 (m, 2H), 6.66-6.58 (m, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 5H), 1.21-1.07 (m, 8H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 7H).

LCMS Rt = 0.918 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 382、実測値 382。

## 【0584】

工程 6 (化合物 88)。化合物 87 (500 mg, 1.31 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、酢酸 (157 mg, 2.62 mmol) およびパラホルムアルデヒド (486 mg, 5.24 mmol) を添加した。25 で 2.5 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (205 mg, 3.27 mmol) を添加した。この反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 4/1) により精製して、化合物 88 (37 mg, 12%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23-7.17 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.02-1.62 (m, 5H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 4H), 0.75 (s, 3H).

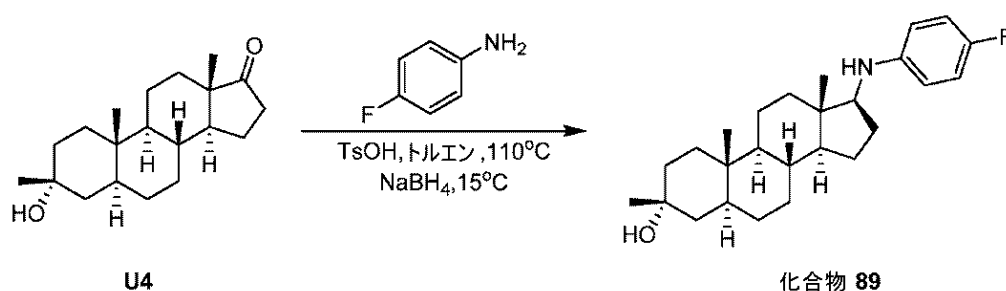
30

LCMS Rt = 0.734 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 396、実測値 396。

## 【0585】

実施例 78。化合物 89 の合成

## 【化207】



40

U4 の合成は、WO2016/61527 に開示されている。

## 【0586】

50



工程 1 (化合物 89)。U4 (200 mg, 0.656 mmol) のトルエン (3 mL) 中の溶液に、4-フルオロアニリン (145 mg, 1.31 mmol) および 4-メチルベンゼンスルホン酸 (112 mg, 0.656 mmol) を 15 の N<sub>2</sub> 下で添加した。この混合物を 110 で 16 時間還流した。15 に冷却した後、NaBH<sub>4</sub> (49.5 mg, 1.31 mmol) を添加した。この混合物を水 (15 mL) に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物 89 (11 mg, 4%) を固体として得た。

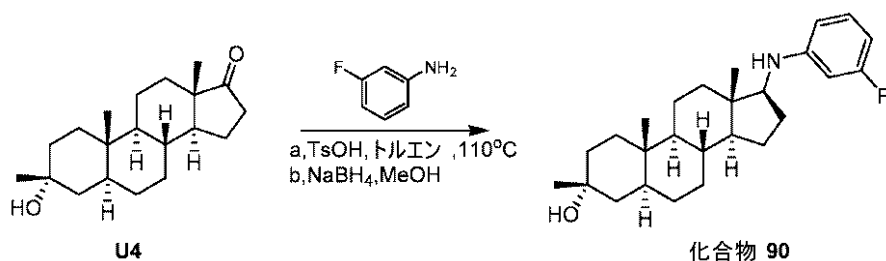
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.87-6.79 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.21-1.14 (m, 7H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.84-0.69 (m, 7H).

LCMS Rt = 1.066 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 400、実測値 400。

【0587】

実施例 79。化合物 90 の合成

【化208】



【0588】

工程 1。(化合物 90)。U4 (200 mg, 0.656 mmol)、3-フルオロアニリン (109 mg, 0.984 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (56.4 mg, 0.328 mmol) のトルエン (5 mL) 中の溶液を、110 で 12 時間撹拌した。25 に冷却した後、NaBH<sub>4</sub> (49.5 mg, 1.31 mmol) および 5 mL の MeOH を添加した。この混合物を 25 で 30 分間撹拌し、水 (20 mL) に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 95 ~ 95% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL / 分) により精製して、化合物 90 (16 mg, 6%) を固体として得た。

【0589】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098 - 1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.06-7.00 (m, 1H), 6.38-6.28 (m, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 7H), 1.32-1.08 (m, 11H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 6H).

LCMS Rt = 1.309 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 96.5%、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 400、実測値 400。

【0590】

10

20

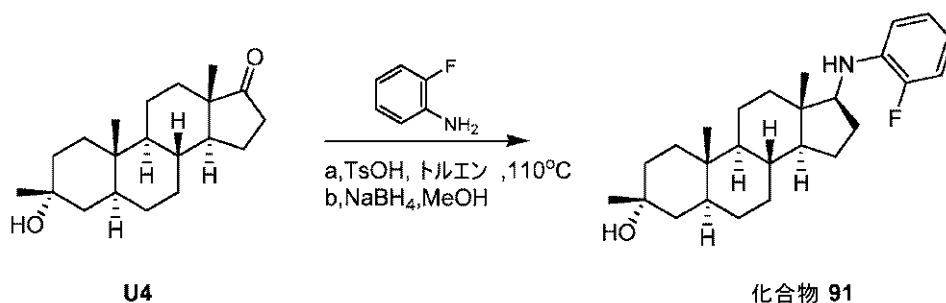
30

40

50

## 実施例 80。化合物 91 の合成

【化 209】



10

【0591】

工程 1 (化合物 91)。U4 (200 mg, 0.656 mmol)、2-フルオロアニリン (109 mg, 0.984 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (56.4 mg, 0.328 mmol) のトルエン (5 mL) 中の溶液を、110 で 12 時間撹拌した。25 に冷却した後、NaBH<sub>4</sub> (49.5 mg, 1.31 mmol) および 5 mL の MeOH を添加した。この混合物を 25 で 30 分間撹拌し、水 (30 mL) に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。その残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm、勾配: 93 ~ 93% B (A = 0.05% HCl - ACN、B = アセトニトリル)、流量: 25 mL/分) により精製して、化合物 91 (6 mg, 2%) を固体として得た。

20

【0592】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098 - 1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.95-6.90 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.62-1.32 (m, 10H), 1.30-1.06 (m, 11H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.83-0.66 (m, 6H)。

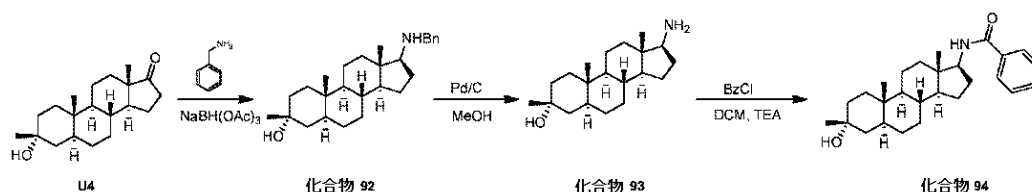
LCMS Rt = 1.393 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 A B、純度 100%、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>FNO [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 400、実測値 400。

30

【0593】

## 実施例 81。化合物 92、化合物 93 および化合物 94 の合成

【化 210】



40

【0594】

工程 1 (化合物 92) U4 (3 g, 9.85 mmol)、フェニルメタンアミン (4.22 g, 39.4 mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5.21 g, 24.6 mmol)、HOAc (2.36 g, 39.4 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (30 mL) 中の溶液を、25 で 12 時間撹拌した。飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL) をこの混合物に添加し、10 分間撹拌した。この混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1 : 1) により精製して、化合物 92 (2.3 g, 59%) を

50

固体として得た。化合物 9 2 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 5 2 m m o l ) を分取 H P L C ( カラム : G e m i n i 1 5 0 × 2 5 5 μ , 勾配 : 8 5 ~ 1 0 0 % 、 条件 : 水 ( 1 0 m M N H 4 H C O 3 ) - A C N 、 流量 : 3 0 m L / 分 ) により再度精製して、化合物 9 2 ( 1 3 m g , 1 3 % ) を固体として得た。

【 0 5 9 5 】

構造を、文献 ( S t e r o i d s 、 2 0 1 1 、 1 0 9 8 - 1 1 0 2 ) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) 7.41-7.39 ( m , 2 H ) , 7.33 ( t , J = 8 H z , 2 H ) , 7.28-7.24 ( m , 1 H ) , 3.99-3.81 ( m , 2 H ) , 2.58 ( m , 1 H ) , 2.02-1.91 ( m , 2 H ) , 1.66-1.48 ( m , 5 H ) , 1.46-1.10 ( m , 15 H ) , 1.07-0.82 ( m , 7 H ) , 0.77-0.68 ( m , 4 H ) .

10

L C M S R t = 0 . 7 8 3 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、 純度 1 0 0 % 、 C 2 7 H 4 2 N O [ M + H ] <sup>+</sup> の M S E S I 計算値 3 9 6 、 実測値 3 9 6 .

【 0 5 9 6 】

工程 2 ( 化合物 9 3 ) 。 化合物 9 2 ( 2 . 3 g , 5 . 8 1 m m o l ) の M e O H ( 3 0 m L ) 中の溶液に、 P d / C ( 0 . 5 g , 水 1 % 未満 ) を添加した。次いで、この溶液を 5 0 p s i の水素下にて 2 5 ° で 3 時間水素化した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、化合物 9 3 ( 1 . 5 g , 8 5 % ) を固体として得た。化合物 9 3 ( 1 0 0 m g , 0 . 3 2 7 m m o l ) をシリカゲルクロマトグラフィー ( D C M / M e O H = 1 0 / 1 ) により精製して、化合物 9 3 ( 1 4 m g , 1 4 % ) を固体として固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) 2.67-2.62 ( m , 1 H ) , 2.04-1.95 ( m , 1 H ) , 1.72-1.64 ( m , 2 H ) , 1.62-1.60 ( m , 1 H ) , 1.56-1.46 ( m , 4 H ) , 1.40-1.09 ( m , 16 H ) , 1.01-0.85 ( m , 3 H ) , 0.79-0.71 ( m , 4 H ) , 0.62 ( s , 3 H ) .

L C M S R t = 4 . 7 4 6 m i n ( 7 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 C D 、 純度 1 0 0 % 、 C 2 0 H 3 6 N O [ M + H ] <sup>+</sup> の M S E S I 計算値 3 0 6 、 実測値 3 0 6

【 0 5 9 7 】

工程 3 ( 化合物 9 4 ) 。 化合物 9 3 ( 2 0 0 m g , 0 . 6 5 m m o l ) および T E A ( 1 6 4 m g , 1 . 6 3 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中の溶液に、塩化ベンゾイル ( 1 8 2 m g , 1 . 3 m m o l ) を 2 5 ° で添加した。この反応混合物を 2 5 ° の N 2 下で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 N H 4 C l 水溶液 ( 2 0 m L ) でクエンチし、 D C M ( 2 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラム ( E t O A c / P E = 3 / 1 ) により精製して、化合物 9 4 ( 1 2 0 m g 、 4 5 % ) を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) 7.76-7.74 ( m , 2 H ) , 7.52-7.47 ( m , 1 H ) , 7.45-7.41 ( m , 2 H ) , 5.95-5.92 ( m , 1 H ) , 4.14-4.07 ( m , 1 H ) , 2.26-2.18 ( m , 1 H ) , 1.78-1.66 ( m , 3 H ) , 1.63-1.58 ( m , 1 H ) , 1.53-1.23 ( m , 13 H ) , 1.2-1.16 ( m , 5 H ) , 1.02-0.92 ( m , 2 H ) , 0.87-0.76 ( m , 7 H ) .

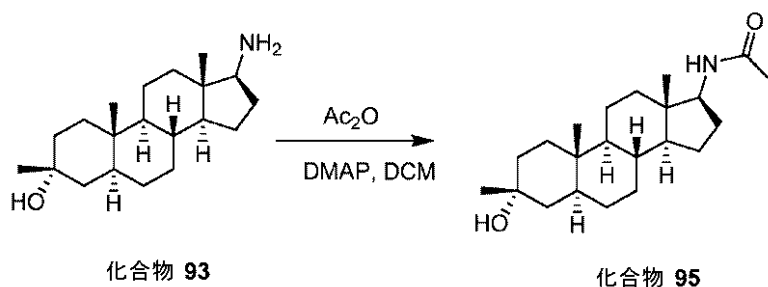
40

L C M S R t = 1 . 3 5 5 m i n ( 2 . 0 分間のクロマトグラフィー ) 、 3 0 - 9 0 A B 、 純度 1 0 0 % 、 C 2 7 H 4 0 N O 2 [ M + H ] <sup>+</sup> の M S E S I 計算値 4 1 0 、 実測値 4 1 0 .

【 0 5 9 8 】

実施例 8 2 。 化合物 9 5 の合成

## 【化 2 1 1】



10

## 【0 5 9 9】

工程 1 (化合物 95)。化合物 93 (200 mg, 0.65 mmol) および DMAP (198 mg, 1.63 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、無水酢酸 (132 mg, 1.3 mmol) を 25 °C で添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1) により精製して、化合物 95 (60 mg, 26% 収率) を固体として得た。

## 【0 6 0 0】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098 - 1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

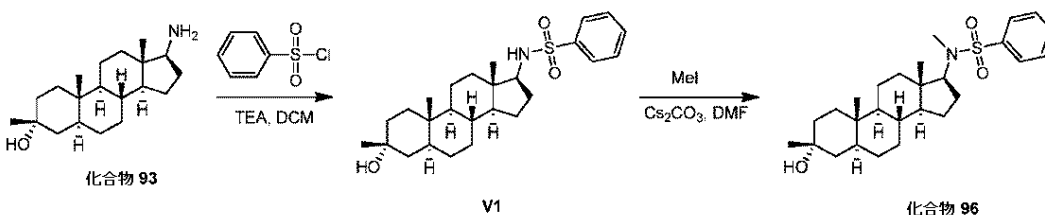
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.25-5.23 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.42-1.04 (m, 16H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.81-0.73 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).  
LCMS Rt = 0.869 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 348、実測値 348.

## 【0 6 0 1】

実施例 83。化合物 96 の合成

## 【化 2 1 2】



30

## 【0 6 0 2】

工程 1 (化合物 96)。化合物 93 (200 mg, 0.65 mmol) および TEA (164 mg, 1.63 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (229 mg, 1.3 mmol) を 0 °C で添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、V1 (80 mg, 40%) を固体として得た。

40

## 【0 6 0 3】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098 - 1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88-7.86 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.63-1.39 (m,

50

11H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 8H), 0.95-0.75 (m, 6H), 0.72 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.251 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値446、実測値446.

【0604】

工程2 (化合物96)。V1 (40 mg, 0.090 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58.3 mg, 0.179 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、ヨードメタン (19 mg, 0.134 mmol) を25 で添加した。この混合物を25 で16時間撹拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、化合物96 (32 mg, 78%) を固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.80-7.78 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.39-1.09 (m, 15H), 1.02-0.86 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 7H).

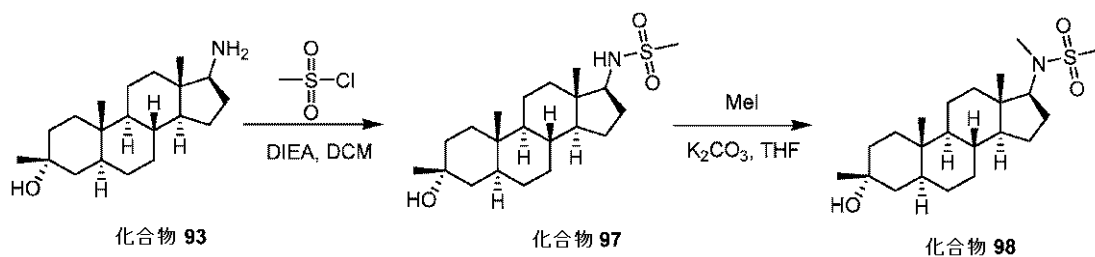
LCMS Rt = 1.221 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度98.5%、C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>S [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値442、実測値442.

20

【0605】

実施例84。化合物97および化合物98の合成

【化213】



30

【0606】

工程1 (化合物97)。化合物93 (100 mg, 0.327 mmol) および DIEA (105 mg, 0.817 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液に、メタンスルホニルクロリド (74.9 mg, 0.654 mmol) を0 で添加した。この混合物を25 で1時間撹拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1) により精製して、化合物97 (50 mg, 40%) を固体として得た。

【0607】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098 - 1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.13-4.11 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 7H), 1.29-1.09 (m, 11H), 1.05-0.87 (m, 2H), 0.81-0.73 (4H), 0.69 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.869 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度98.8%、C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>S [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値366、実測値366.

【0608】

50

工程 2 (化合物 98)。化合物 97 (40 mg, 0.90 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (84.7 mg, 260 μmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、ヨードメタン (29.5 mg, 0.208 mmol) を 25 で添加した。25 で 16 時間攪拌した後、この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、濾過した。そのフィルターケーキを濃縮して、化合物 98 (35 mg, 85%) を固体として得た。

【0609】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098-1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.65-3.60 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.36-1.12 (m, 13H), 1.06-0.89 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 7H).

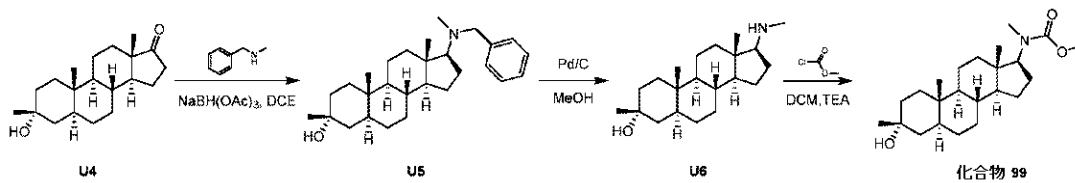
10

C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 398、実測値 398。

【0610】

実施例 85。化合物 99 の合成

【化 214】



20

【0611】

工程 1 (U5)。U4 (3 g, 9.85 mmol)、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (4.77 g, 39.4 mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5.21 g, 24.6 mmol)、および HOAc (2.36 g, 39.4 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (30 mL) 中の溶液を 60 で 12 時間攪拌した。次いで、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) をこの混合物に添加し、この混合物を 10 分間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、U5 (0.5 g, 12%) を固体として得た。

30

【0612】

構造を、文献 (Steroids、2011、1098-1102) と類似の還元的アミノ化に基づいて割り当てた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.64-3.36 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 7H), 1.32-1.04 (m, 12H), 0.98-0.86 (m, 5H), 0.78-0.71 (m, 4H).

【0613】

工程 2 (U6)。U5 (500 mg, 1.22 mmol) の THF/MeOH (10 mL, 1/1) 中の溶液に、Pd/C (0.5 g, 水分 1% 未満) を 25 で添加した。この溶液を、50 psi の水素下にて 25 で 16 時間水素化した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧中で濃縮して、U6 (300 mg, 60%) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.45-2.43 (m, 4H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.63-1.43 (m, 9H), 1.60-1.36 (m, 6H), 1.35-1.11 (m, 5H), 1.03-0.82 (m, 3H), 0.77-0.74 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

【0614】

工程 3 (化合物 99)。U6 (100 mg, 0.31 mmol) および TEA (69.2 mg, 0.69 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に、クロロギ酸メチル (58.9

50

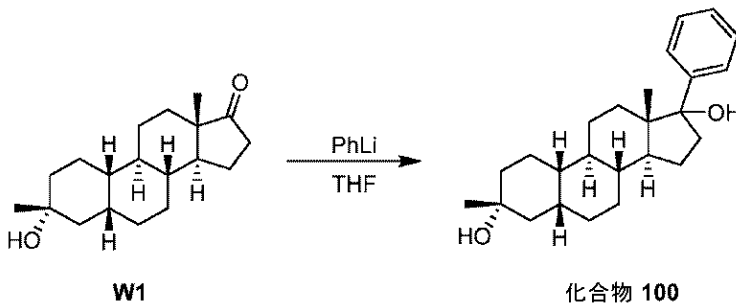
mg, 0.62 mmol) を 0 で添加した。この混合物を 25 で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製して、化合物 99 (27 mg, 23%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.07-3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.90-1.31 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 13H), 1.10-0.81 (m, 3H), 0.79-0.73 (m, 4H), 0.69 (s, 3H). LCMS Rt = 1.259 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 99.3%、C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 378、実測値 378.

【0615】

実施例 86。化合物 100 の合成

【化215】



W1 の合成は、WO2014/169833 に開示されている。

【0616】

工程 1 (化合物 100)。W1 (0.24 g, 0.83 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、PhLi (11 mL, エーテル中 1.5 M、16.5 mmol) を添加した。この混合物を 65 で 4 時間攪拌した。冷却後、NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 飽和) を添加した。この混合物を EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 6/1 ~ 5/1) により精製して、化合物 100 (120 mg) を淡褐色油状物として得た。この粗物質を MeCN (20 mL) に溶解し、水 (5 mL) を添加した。この混合物を減圧中で濃縮して、褐色油状物を得た。その残渣を DCM (3 mL) に溶解し、減圧中で濃縮して、化合物 100 (83 mg, 27%) を淡色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.28 (m, 5H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.86 (brs, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.53-1.41 (m, 5H), 1.34-1.20 (m, 10H), 1.13-0.92 (m, 7H), 0.48-0.37 (m, 1H).

LCMS Rt = 0.975 min (2.0 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 98.2%、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 333、実測値 333.

【0617】

実施例 87。化合物 101 の合成

10

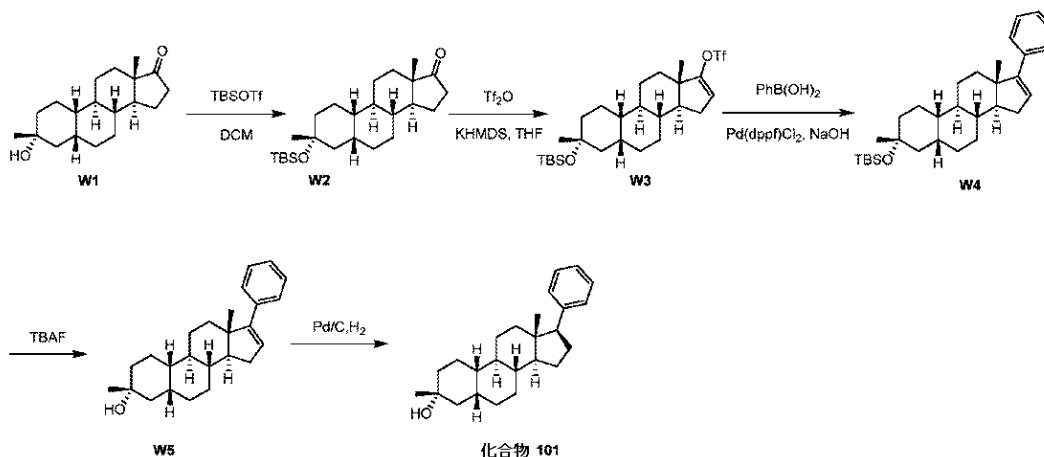
20

30

40

50

## 【化 2 1 6】



10

## 【 0 6 1 8】

工程 1 (W2)。W1 (5 g, 17.2 mmol) および 2,6-ジメチルピリジン (4.59 g, 42.9 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (9.09 g, 34.4 mmol) を 0 で滴下により添加した。25 で 16 時間攪拌した後、この反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、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 メッシュシリカゲル、PE/EtOAc = 10/1) により精製して、W2 (6 g, 86%) を油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.50-2.40 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.70-0.95 (m, 18H), 0.95-0.60 (m, 1H), 0.95-0.75 (m, 12H), 0.07 (s, 6H).

## 【 0 6 1 9】

工程 2 (W3)。KHMDS (9.88 mL, THF 中 1 M) に、W2 (2 g, 4.94 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を 0 で添加した。20 に加温し、20 で 30 分間攪拌した後、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (2.64 g, 7.41 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液を 0 で添加した。この混合物を 20 に加温し、20 で 17 時間攪拌した。次いで、この混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% の EtOAc の PE 溶液、60 分) により精製して、W3 (1.47 g, 56%) を油状物として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.56 (s, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.55-1.05 (m, 15H), 0.96 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

40

## 【 0 6 2 0】

工程 3 (W4)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、フェニルボロン酸 (58.8 mg, 0.48 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28.3 mg, 0.0372 mmol) の THF (4 mL) 中の混合物に、NaOH (0.24 mL, 水中 2 M) を添加した。この混合物を減圧下で脱気し、N<sub>2</sub> でパージした。この反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 5% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、W4 (232 mg, 粗製) を油状物として得た。

50



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.91-5.87 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 7H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 5H), 1.37-1.18 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.02-0.70 (m, 8H), 0.07 (s, 6H).

【0621】

工程5 (W5)。W4 (232 mg, 0.499 mmol) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (332 mg, 0.998 mmol) を 80 で添加した。80 で 18 時間攪拌した後、この混合物を 15 に冷却し、水 (5 mL) で処理し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、W5 (160 mg, 94% 収率 (2 工程について)) を油状物として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 5.91-5.87 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.52-1.48 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 3H), 1.32-1.15 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 3H).

【0622】

工程6 (化合物101)。W5 (130 mg, 0.37 mmol) の EtOAc (15 mL) 中の溶液に、Pd/C (湿, 10%, 0.1 g) を  $\text{N}_2$  下で添加した。この懸濁物を減圧下で脱気して  $\text{H}_2$  でパージすることを 3 回行った。この混合物を  $\text{H}_2$  (15 psi) 下の 15 で 0.5 時間攪拌して、黒色懸濁物を得た。この混合物を濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物101 (33 mg, 25%) を固体として得た。

20

【0623】

化合物101の構造を、X線結晶学により確認した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.52-1.41 (m, 4H), 1.41-1.38 (s, 2H), 1.38-1.21 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 2H), 1.05-0.79 (m, 2H), 0.46 (s, 3H).

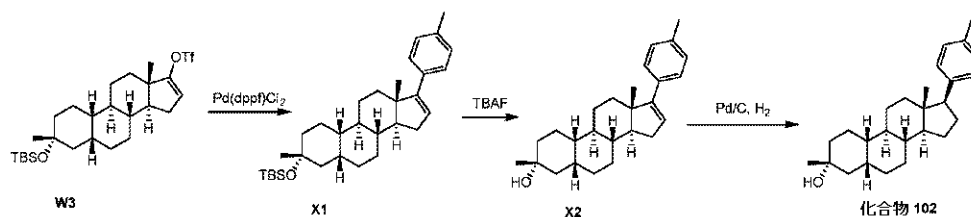
30

LCMS Rt = 1.398 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$  の MS ESI 計算値 335、実測値 335。

【0624】

実施例88。化合物102の合成

【化217】



40

【0625】

工程1 (X1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、p-メチルフェニルボロン酸 (65.6 mg, 0.48 mmol)、および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28.3 mg, 0.0372 mmol) の THF (4 mL) 中の混合物に、NaOH (0.24 mL, 水中 2 M) を添加した。この混合物を減圧下で脱気し、 $\text{N}_2$  でパージした。この反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3 mL) でク

50

エンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出し、合わせた層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 5% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、X1 (240 mg, 不純) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30-7.25 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.89-5.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.33-2.15 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 7H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.81 (m, 6H), 0.07 (s, 6H).

【0626】

工程2 (X2)。X1 (232 mg, 0.484 mmol) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (322 mg, 0.968 mmol) を 80 で添加した。80 で18時間攪拌した後、この混合物を15 に冷却し、水 (5 mL) で処理し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、X2 (100 mg, 56% 収率 (2工程について)) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.25 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.87-5.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.40-1.12 (m, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H).

【0627】

工程3 (化合物102)。X2 (100 mg, 0.274 mmol) の EtOAc (5 mL) 中の溶液に、Pd/C (湿, 10%, 0.1 g) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この懸濁物を減圧で脱気して H<sub>2</sub> でパージすることを3回行った。この混合物を H<sub>2</sub> (15 psi) 下の15 で0.5時間攪拌して、黒色懸濁物を得た。この混合物を濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、化合物102 (17 mg, 17%) を固体として得た。

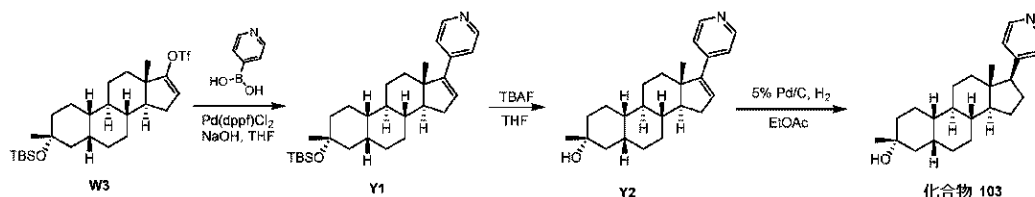
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.12-7.05 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.72 (m, 5H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 7H), 1.15-0.90 (m, 3H), 0.46 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.472 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度98%、C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>[M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>のMS ESI計算値349、実測値349。

【0628】

実施例89。化合物103の合成

【化218】



【0629】

工程1 (Y1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (59.3 mg, 0.483 mmol)、および NaOH (0.241 mL, 水中2M) の THF (4 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0.00656 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この懸濁物を 80 で1時間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却した。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) でクエンチした。この混合物

をEtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 5% のEtOAcのPE溶液) により精製して、Y1 (210 mg, 不純) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53-8.45 (d, 2H), 7.31-7.20 (d, 2H), 6.20-6.10 (m, 1H), 2.32-2.20 (s, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 6H), 1.38-1.12 (m, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.91-0.81 (m, 5H), 0.06 (s, 6H).

【0630】

工程2 (Y2)。Y1 (210 mg, 不純) のTHF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (328 mg, 0.985 mmol) を添加した。この反応溶液を80 °Cで18時間撹拌した。水 (5 mL) を添加した。この混合物をEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラム (0 ~ 30% のEtOAcのPE溶液) により精製して、Y2 (56 mg, 32% 収率 (2工程について)) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55-8.45 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.58-1.39 (m, 7H), 1.39-1.12 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).

【0631】

工程3 (化合物103)。Y2 (56 mg, 0.159 mmol) のEtOAc (5 mL) 中の混合物に、Pd/C (100 mg, 5%, 湿) をN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物をH<sub>2</sub> (15 psi) 下の15 °Cで15時間撹拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物103 (10 mg) を固体として得た。

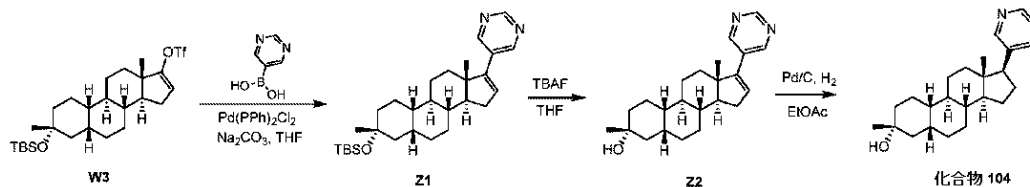
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52-8.40 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 3H), 1.38-1.22 (m, 7H), 1.22-0.95 (m, 5H), 0.92-0.81 (m, 2H), 0.45 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.570 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>のMS ESI計算値354、実測値354。

【0632】

実施例90。化合物104の合成

【化219】



【0633】

工程1 (Z1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、ピリミジン - 5 - イルボロニック (69.1 mg, 0.558 mmol)、およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.372 mL, 水中2M) のTHF (10 mL) 中の混合物に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0.00712 mmol) を添加した。この混合物を減圧下で脱気し、N<sub>2</sub>でパージした。この反応混合物を80 °Cで5時間撹拌し、周囲温度に冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 15% のEtOAcのPE溶液) により精製して、Z1 (140 mg, 81%) を油状物として得た。

【0634】

10

20

30

40

50

化合物 104 の構造を、X 線結晶学によって確認した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 6.12-6.08 (m, 1H), 2.35-2.25 (s, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.87-1.51 (m, 7H), 1.62-1.42 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 4H), 1.38-1.12 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.91-0.81 (m, 8H), 0.06 (s, 6H).

【0635】

工程 2 (Z2)。Z1 (140 mg, 不純) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (199 mg, 0.598 mmol) を添加した。得られた溶液を 80 で 18 時間撹拌した。水 (5 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、Z2 (70 mg, 67%) を固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 6.11-6.05 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 5H), 1.42-1.25 (m, 8H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.00 (s, 3H).

【0636】

工程 3 (化合物 104)。Z2 (100 mg, 0.283 mmol) の EtOAc (5 mL) 中の混合物に、Pd/C (100 mg, 5%, 湿) を  $\text{N}_2$  下で添加した。この混合物を  $\text{H}_2$  (15 psi) 下の 15 で 15 時間撹拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物 104 (31 mg, 31%) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 7H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 3H), 0.51 (s, 3H).

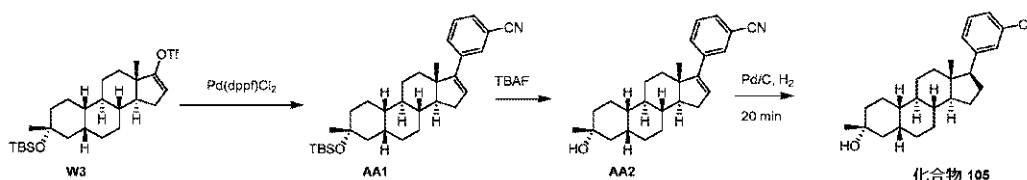
LCMS Rt = 1.017 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 355、実測値 355。

【0637】

実施例 91。化合物 105 の合成

30

【化 220】



【0638】

工程 1 (AA1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、(3-シアノフェニル)ボロン酸 (70.9 mg, 0.483 mmol) および NaOH (0.241 mL, 水中 2 M) の THF (4 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg) を添加した。この混合物を減圧下で脱気し、 $\text{N}_2$  でパージした。80 で 1 時間撹拌した後、この反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 5% の EtOAc の PE 溶液) により精製して、AA1 (150 mg, 82%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.63 (s, 1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.52-7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (t, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 7H), 1.59-1.38 (m, 6H), 1.38-1.11 (

50

m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.91-0.78 (m, 9H), 0.06 (s, 6H).

【0639】

工程2 (AA2)。AA1 (150 mg) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (203 mg, 0.612 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 で 18 時間攪拌して、黒色油状物を得た。水 (5 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 % の EtOAc の PE 溶液) により精製して、AA2 (80 mg, 70 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.63 (s, 1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.52-7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.57-1.32 (m, 5H), 1.32-1.12 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.80 (m, 3H).

【0640】

工程3 (化合物105) AA2 (80 mg, 0.213 mmol) の EtOAc (5 mL) 中の混合物に、Pd/C (100 mg, 10%, 湿) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この混合物を H<sub>2</sub> (15 psi) 下の 15 で 20 分間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物105 (17 mg, 21 %) を固体として得た。

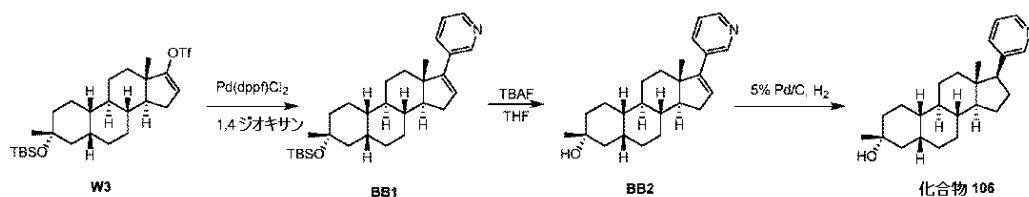
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 6H), 1.19-0.78 (m, 5H), 0.44 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.269 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 360、実測値 360。

【0641】

実施例 92。化合物 106 の合成

【化221】



【0642】

工程1 (BB1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (68.5 mg, 0.588 mmol)、および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.74 mL, 水中 2 M) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0.00656 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。80 で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 5 % の EtOAc の PE 溶液) により精製して、BB1 (150 mg, 87 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.69-8.60 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.05-5.93 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 5H), 1.30-1.14 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 9H), 0.06 (s, 6H).

【0643】

工程2 (BB2)。BB1 (150 mg) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (

214 mg, 0.644 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 で 18 時間攪拌した。水 (5 mL) をこの反応混合物に添加した。この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30 % の EtOAc の PE 溶液) により精製して、BB2 (89 mg, 79 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.69-8.60 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.39-1.13 (m, 10H), 1.00 (s, 3H).

【0644】

工程 3 (化合物 106)。BB2 (79 mg, 0.224 mmol) の EtOAc (5 mL) 中の混合物に、Pd/C (100 mg, 5%, 湿) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この混合物を H<sub>2</sub> (15 psi) 下の 15 で 15 時間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物 106 (10 mg, 21 %) を固体として得た。

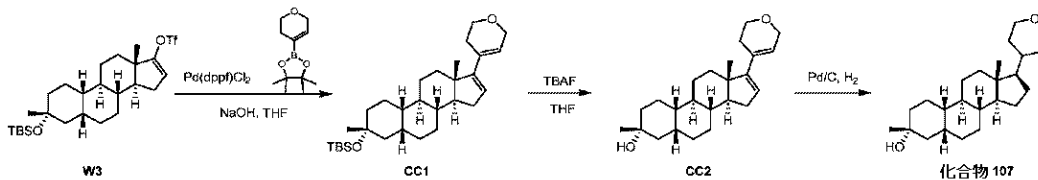
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.50-8.40 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 5H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.17-0.90 (m, 3H), 0.47 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.640 min (2 分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度 100 %、C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> の MS ESI 計算値 354、実測値 354。

【0645】

実施例 93。化合物 107 の合成

【化 222】



【0646】

工程 1 (CC1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (101 mg, 0.502 mmol)、および NaOH (0.241 mL, 水中 2 M) の THF (4 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg) を N<sub>2</sub> 下で添加した。この混合物を 80 で 15 時間攪拌し、周囲温度に冷却した。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 5 % の EtOAc の PE 溶液) により精製して、CC1 (170 mg, 97 %) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.87-5.80 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 5H), 1.30-1.09 (m, 8H), 1.04-0.78 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

【0647】

工程 2 (CC2)。CC1 (170 mg) の THF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (240 mg, 0.722 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 で 18 時間攪拌した。水 (5 mL) をこの反応混合物に添加し、次いで、この混合物を EtOAc (2 ×

10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~30%のEtOAcのPE溶液)により精製して、CC2(70 mg, 55%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.87-5.80 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.61-1.39 (m, 9H), 1.39-1.09 (m, 8H), 0.92 (s, 3H).

【0648】

工程3(化合物107)。CC2(70 mg, 0.196 mmol)のEtOAc(5 mL)中の混合物に、Pd/C(100 mg, 5%, 湿)をN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物をH<sub>2</sub>(15 psi)下の15 で15時間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物107(37 mg, 52%)を固体として得た。

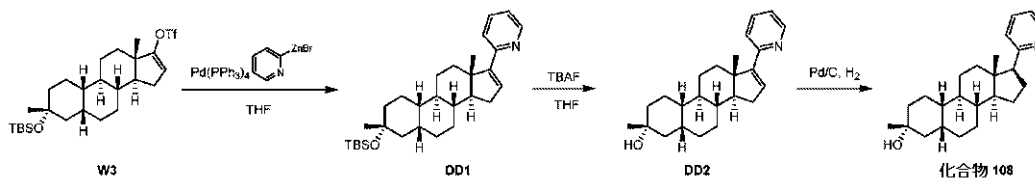
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.97-3.87 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.50-1.33 (m, 8H), 1.33-1.19 (m, 8H), 1.19-0.98 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.297 min(2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O[M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>のMS ESI計算値343、実測値343。

【0649】

実施例94。化合物108の合成

【化223】



【0650】

工程1(DD1)。W3(200 mg, 0.372 mmol)のTHF(10 mL)中の混合物に、2-ピリジル亜鉛ブロミド(0.966 mL, 0.5 M)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(21.4 mg, 0.0186 mmol)をN<sub>2</sub>下で添加した。この反応混合物を80 で15時間攪拌し、次いで、この混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3 mL)でクエンチし、EtOAc(2×5 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0%~5%のEtOAcのPE溶液)により精製して、DD1(170 mg, 99%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58-8.52 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 6H), 1.52-1.29 (m, 9H), 1.29-1.18 (m, 7H), 1.11 (s, 3H), 0.91-0.80 (m, 8H), 0.06 (s, 6H).

【0651】

工程2(DD2)。DD1(170 mg)のTHF(2 mL)中の混合物に、TBAF(242 mg, 0.728 mmol)を添加した。この反応混合物を80 で18時間攪拌して、黒色油状物を得た。水(5 mL)をこの油状物に添加した。この混合物をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%のEtOAcのPE溶液)により精製して、DD2(90 mg, 71%)を固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.58-8.52 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.42-1.32 (m, 5H), 1.32-1.17 (m, 6H), 1.11 (s, 3H).

【0652】

工程3 (化合物108)。DD2 (30 mg, 0.085 mmol) のEtOAc (5 mL) 中の混合物に、Pd/C (50 mg, 5%, 湿) を $\text{N}_2$ 下で添加した。この混合物を $\text{H}_2$  (15 psi) 下の15 で15時間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物108 (11 mg, 34%) を固体として得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.58-8.52 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.01-1.52 (m, 8H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 5H), 1.19-0.91 (m, 4H), 0.46 (s, 3H).

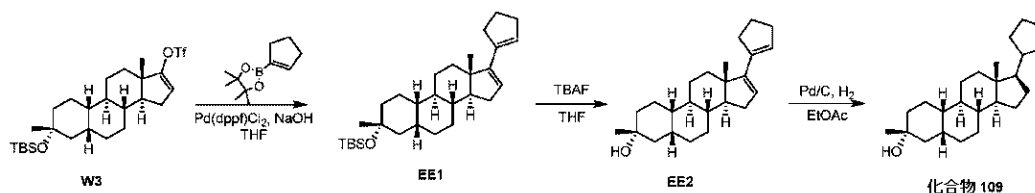
LCMS Rt = 0.653 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO} [\text{M} + \text{H}]^+$ のMS ESI計算値354、実測値354。

【0653】

実施例95。化合物109の合成

【化224】

20



【0654】

工程1 (EE1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol) のTHF (4 mL) 中の混合物に、2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (93.7 mg, 0.483 mmol) および  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (5 mg) を $\text{N}_2$ 下で添加した。80 で15時間攪拌した後、この反応混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 5% のEtOAcのPE溶液) により精製して、EE1 (160 mg, 95%) を油状物として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.81-5.75 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 2.54-2.37 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 7H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.31-1.09 (m, 9H), 0.94-0.72 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

40

【0655】

工程2 (EE2)。EE1 (160 mg) のTHF (2 mL) 中の混合物に、TBAF (233 mg, 0.702 mmol) を添加した。80 で18時間攪拌した後、得られた黒色油状物を水 (5 mL) で処理し、この混合物をEtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% のEtOAcのPE溶液) により精製して、EE2 (90 mg, 75%) を油状物として得た。

【0656】

工程3 (化合物109)。EE2 (90 mg) のEtOAc (5 mL) 中の溶液に、Pd/C (100 mg, 5%, 湿) を $\text{N}_2$ 下で添加した。この混合物を $\text{H}_2$  (15 psi) 下

50



の15 で15時間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物109(33mg, 36%)を固体として得た。

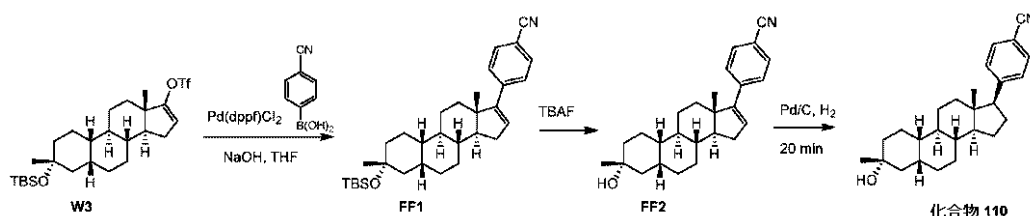
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 5H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 5H), 1.18-1.08 (m, 4H), 1.08-0.91 (m, 4H), 0.91-0.80 (m, 1H), 0.63(s, 3H).

LCMS Rt = 1.564 min (2分間のクロマトグラフィー)、30-90 AB、純度100%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{39}[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ のMS ESI計算値327、実測値327。

【0657】

実施例96。化合物110の合成

【化225】



【0658】

工程1 (FF1)。W3 (200mg, 0.372mmol)、(4-シアノフェニル)ボロン酸 (70.9mg, 0.483mmol)、およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5mg, 0.00656mmol)のTHF (4mL)中の混合物に、NaOH (0.241mL, 水中2M)を添加した。この反応混合物を80 のN<sub>2</sub>下で1時間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3mL)で処理し、EtOAc (2×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%~5%のEtOAcのPE溶液)により精製して、FF1 (230mg, 不純)を油状物として得た。

【0659】

工程2 (FF2)。FF1 (230mg, 不純)のTHF (2mL)中の混合物に、TBAF (307mg, 0.921mmol)を添加した。この反応混合物を80 に加温し、18時間攪拌して暗黒色油状物を得、これを水 (5mL)で処理し、EtOAc (2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (5mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~30%のEtOAcのPE溶液)により精製して、FF2 (106mg, 76%収率 (2工程について))を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62-7.53 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 6.12-6.01 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.13 (m, 16H), 1.03 (s, 3H).

【0660】

工程3 (化合物110)。FF2 (30mg, 0.0798mmol)のEtOAc (5mL)中の溶液に、Pd/C (湿, 10%、40mg)をN<sub>2</sub>下で添加した。この懸濁物を減圧下で脱気してH<sub>2</sub>でパージすることを3回行った。この混合物をH<sub>2</sub> (15psi)下の15 で0.5時間攪拌して黒色懸濁物を得た。この反応混合物を濾過し、濃縮して、化合物110 (12mg, 40%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.59-7.53 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H)

10

20

30

40

50

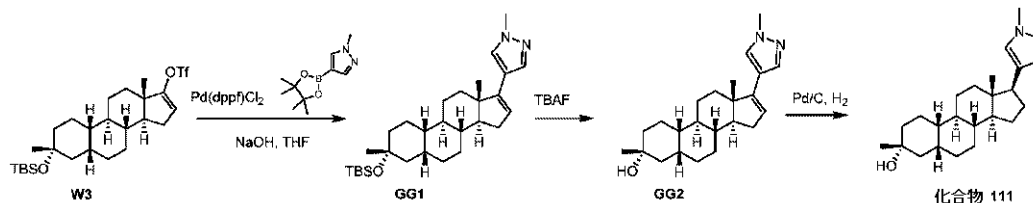
), 0.44 (s, 3H).

LCMS Rt = 1.275 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度99%、 $C_{26}H_{34}N[M+H-H_2O]^+$ のMS ESI計算値360、実測値360。

【0661】

実施例97. 化合物111の合成

【化226】



10

【0662】

工程1 (GG1)。W3 (200 mg, 0.372 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg, 0.483 mmol)、およびNaOH (0.241 mL, 0.482 mmol、水中2M)のTHF (4 mL)中の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg)を添加した。この混合物を減圧下で脱気し、N<sub>2</sub>でパージした。80 °Cで1時間攪拌した後、この反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3 mL)でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 30%のEtOAcのPE溶液)により精製して、GG1 (180 mg, 不純)を油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.72-1.52 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.39-1.12 (m, 12H), 0.97-0.81 (m, 7H), 0.06 (s, 6H).

【0663】

工程2 (GG2)。GG1 (180 mg, 不純)のTHF (2 mL)中の混合物に、TBAF (255 mg, 0.766 mmol)を添加した。この反応混合物を80 °Cで18時間攪拌して、黒色油状物を得た。水 (5 mL)をこの油状物に添加した。この混合物をEtOAc (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10%のEtOAcのPE溶液)により精製して、GG2 (100 mg, 76% (2工程について))を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.61-1.38 (m, 7H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.34-1.12 (m, 9H), 0.90 (s, 3H).

40

【0664】

工程3 (化合物111)。GG2 (80 mg, 0.213 mmol)のEtOAc (5 mL)中の混合物に、Pd/C (100 mg, 10%, 湿)をN<sub>2</sub>下で添加した。この混合物をH<sub>2</sub> (15 psi)下の15 °Cで20分間攪拌して黒色懸濁物を得、これを濾過し、濃縮して化合物111 (17 mg, 22%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 5H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.23-0.95 (m, 5H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.47 (s, 3H).

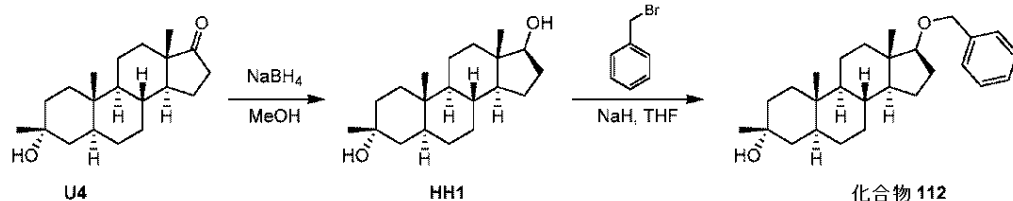
50

LCMS Rt = 1.075 min (2分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $C_{23}H_{37}N_2O [M+H]^+$ のMS ESI計算値357、実測値357.

【0665】

実施例98。化合物112の合成

【化227】



10

【0666】

工程1 (HH1)。U4 (2 g, 6.56 mmol) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、 $NaBH_4$  (495 mg, 13.1 mmol) を分割して0 で添加し、この反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、この混合物を15 でさらに48時間攪拌した。この反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (20 mL) でクエンチし、 $EtOAc$  (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% の  $EtOAc$  の PE 溶液) により精製して、HH1 (1.5 g, 75%) を固体として得た。

20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 3.65-3.57 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 12H), 1.30-1.12 (m, 10H), 1.11-0.84 (m, 3H), 0.77-0.74 (m, 3H), 0.73-0.69 (m, 3H).

【0667】

工程2 (化合物112)。HH1 (200 mg, 0.652 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、 $NaH$  (77.8 mg, 1.95 mmol, 60%) を分割して0 で添加した。この混合物を25 で30分間攪拌した。次いで、(プロモメチル)ベンゼン (167 mg, 0.978 mmol) をこの溶液に滴下により添加した。この混合物を25 で1時間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) に注ぎ、 $EtOAc$  (2 × 20 mL) 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、濃縮した。その残渣をカラム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112 (30 mg, 12%) を固体として得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.36-7.30 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.51-1.08 (m, 18H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74-0.69 (m, 1H).

LCMS Rt = 1.344 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、 $C_{27}H_{39}O [M-H_2O+H]^+$ のMS ESI計算値379、実測値379.

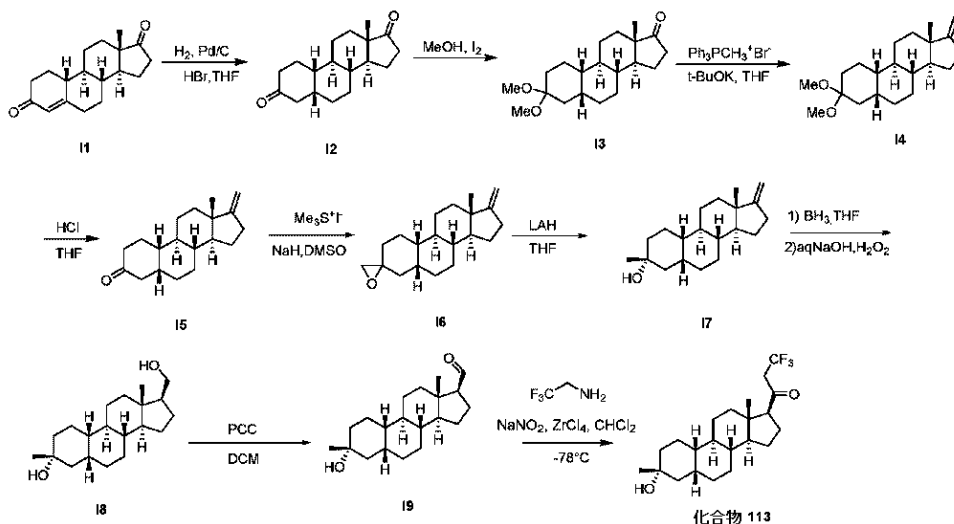
40

【0668】

実施例99。化合物113の合成

50

## 【化 2 2 8】



10

## 【 0 6 6 9】

工程 1 ( I 2 )。I 1 ( 5 0 0 m g , 1 . 8 4 m m o l )、1 0 % P d / 黒 ( 5 0 m g )、および濃臭化水素酸 ( 0 . 0 2 m L ) のテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 中の混合物を 1 a t m で 2 4 時間水素化し、次いで、この混合物をセライトのパッドで濾過し、その濾液を減圧中で濃縮した。アセトンからの再結晶により I 2 ( 3 6 7 m g , 7 3 % ) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ), ( ppm ), 2.58 ( t , 1 H ,  $J=14$  H z ) , 2.45 ( dd , 1 H ,  $J=19$  H z , 9 H z ) , 0.98 ( s , 3 H )

20

## 【 0 6 7 0】

工程 2 ( I 3 )。室温の I 2 ( 2 7 4 m g , 1 . 0 m m o l ) のメタノール ( 4 m L ) 中の溶液に、ヨウ素 ( 0 . 1 m m o l ) を添加した。6 0 で 1 2 時間攪拌した後、その溶媒を減圧中で除去した。この粗生成物をジクロロメタン ( 2 0 m L ) に溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 1 5 m L )、ブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を塩基性アルミナでのクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル = 9 : 1 ) により精製して、化合物 I 3 ( 2 8 0 m g , 8 8 % ) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ), ( ppm ), 3.19 ( s , 3 H ) , 3.13 ( s , 3 H ) , 2.43 ( dd , 1 H ,  $J=19.2$  H z , 8.8 H z ) , 0.83 ( s , 3 H ) .

30

## 【 0 6 7 1】

工程 3 ( I 4 )。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド ( 1 0 . 2 6 g , 2 8 . 8 4 m m o l ) の  $\text{THF}$  ( 3 0 m L ) 中の懸濁物に、 $\text{KO}^t\text{-Bu}$  ( 3 . 2 3 g , 2 8 . 8 0 m m o l ) を添加した。この反応物を 6 0 に 1 時間加熱し、次いで、I 3 ( 3 . 2 3 g , 9 . 6 m m o l ) をこの混合物に添加した。この溶液を 6 0 で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を  $\text{EtOAc}$  ( 5 0 0 m L ) で希釈した。得られた混合物をブライン ( 3 0 0 m L ) で洗浄し、減圧中でエバポレートした。次いで、その粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (  $\text{PE} : \text{EtOAc} = 3 : 1$  ) により精製して、I 4 を固体として得た ( 2 . 1 g , 6 5 % )。

40

## 【 0 6 7 2】

工程 4 ( I 5 )。I 4 ( 1 g , 3 . 1 m m o l ) の  $\text{THF}$  ( 2 0 m L ) 中の溶液に、2 M  $\text{HCl}$  ( 2 m L ) 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  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L ) で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、減圧中でエバポレートした。その粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (  $\text{PE} : \text{EtOAc} = 1 0 : 1$  ) により精製して、I 5 を固体として得た ( 7 1 0 m g , 2 . 6 m m o l 8 3 % )。  
 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ), ( ppm ), 4.65 ( s , 1 H ) , 4.63 ( s , 1 H ) , 0.82 ( s , 3 H ) .

## 【 0 6 7 3】

工程 5 ( I 6 )。トリメチルスルホニウムヨージド ( 6 . 4 g , 2 3 . 5 m m o l ) の  $\text{D}$

50

M S O ( 1 0 m L ) 中の攪拌懸濁物に、N a H ( 6 0 % ; 8 0 0 m g , 3 1 . 5 m m o l ) を添加した。室温で1時間攪拌した後、化合物 I 5 ( 8 7 0 m g , 3 . 2 m m o l ) の D M S O ( 5 m L ) 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、E t O A c ( 3 0 0 m L ) で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥させ、減圧中でエバポレートした。次いで、その粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( P E : E t O A c = 1 0 : 1 ) により精製して、I 6 およびその C - 3 異性体の混合物を固体として得た ( 6 9 5 m g , 1 0 % ) 。

## 【 0 6 7 4 】

工程 6 ( I 7 ) 。 I 6 およびその C - 3 異性体 ( 1 2 9 m g , 0 . 4 5 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 中の溶液に、L i A l H 4 ( 5 0 m g , 1 . 3 5 m m o l ) を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、この反応混合物を H 2 O ( 5 m L ) でクエンチし、E t O A c ( 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧中でエバポレートし、得られた粗残渣をクロマトグラフィー ( P E : E t O A c = 3 : 1 ) により精製して、I 7 を固体として得た ( 6 2 m g , 4 8 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 4.63 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

## 【 0 6 7 5 】

工程 7 ( I 8 ) 。 I 7 ( 8 6 m g , 0 . 3 m m o l ) の乾燥 T H F ( 5 m L ) 中の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 ( 1 m L ; T H F 中の 1 . 0 M 溶液 ) を添加した。室温で1時間攪拌した後、この反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、10% N a O H 水溶液 ( 1 m L ) 、その後、30% H 2 O 2 水溶液 ( 1 m L ) でゆっくりとクエンチした。室温で1時間攪拌した後、この混合物を E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を 10% N a 2 S 2 O 3 水溶液 ( 1 0 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 I 8 を固体として得た ( 8 3 m g , 9 1 % ) 。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

## 【 0 6 7 6 】

工程 8 ( I 9 ) 。 I 8 ( 1 5 0 m g , 0 . 4 9 m m o l ) の D C M ( 1 0 m L ) 中の溶液に、P C C ( 3 2 0 m g , 1 . 4 7 m m o l ) を添加し、この反応溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、減圧中でエバポレートし、その粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( P E : E t O A c = 1 0 : 1 ) により精製して、I 9 を固体として得た ( 8 0 m g , 5 3 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 9.77 (s, 1H), 2.31 (t, 1H, J = 9 Hz), , 1.27 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

## 【 0 6 7 7 】

工程 9 ( 化合物 1 1 3 ) 。トリフルオロエチルアミン塩酸塩 ( 9 0 m g , 0 . 6 6 m m o l ) および N a N O 2 ( 5 0 m g , 0 . 7 9 m m o l ) を、C H 2 C l 2 / 水混合物 ( 3 m L / 0 . 1 m L ) に溶解し、水 / 氷浴中で冷却した密封シュレンク管内で1時間攪拌した。次いで、この混合物をドライアイス / アセトン浴内で - 7 8 にさらに冷却し、10分間攪拌し、次いで、I 9 ( 0 . 1 g , 0 . 3 3 m m o l ) および Z r C l 4 ( 1 0 0 m g , 0 . 4 3 m m o l , 1 . 3 当量 ) をこの混合物に添加した。45分後、得られた混合物を M e O H ( 3 m L ) の添加、その後、飽和 N a H C O 3 水溶液 ( 2 0 m L ) の添加によってクエンチし、C H 2 C l 2 ( 3 × 2 0 m L ) で抽出し、M g S O 4 で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。その粗残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ( ペンタン / ジエチルエーテル = 1 0 : 1 ) により精製して、化合物 1 1 3 ( 1 2 m g , 9 % ) を固体として得た。

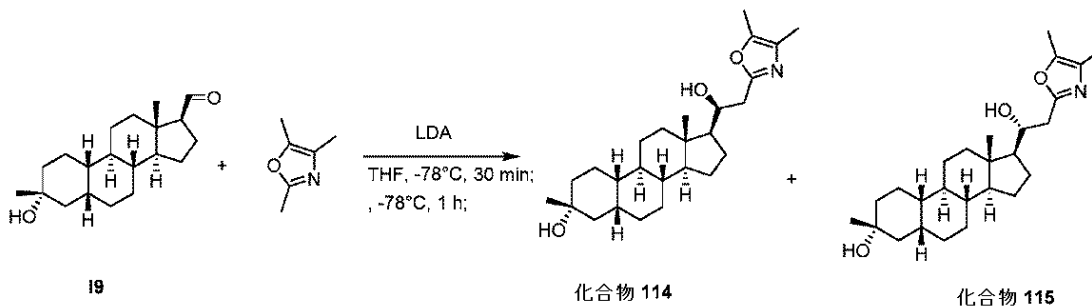
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 3.20 (m, 2H), 2.57 (1H,t,J=9Hz), 2.22-2.15 (m,1H), 1.27 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR ( 376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), -62.28

## 【 0 6 7 8 】

実施例 1 0 0 。化合物 1 1 4 および化合物 1 1 5 の合成

## 【化 2 2 9】



10

## 【0 6 7 9】

工程 1 (化合物 1 1 4 および化合物 1 1 5)。2, 4, 5 - トリメチルオキサゾール (0.37 g, 3.3 mmol) の 10 mL の THF 中の攪拌溶液に、LDA (2.0 M; 0.82 mL, 1.64 mmol) を -78 で添加した。-78 で 30 分間攪拌した後、I 9 (0.1 g, 0.33 mmol) の 2 mL の THF 中の溶液を、-78 で滴下により添加した。-78 で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を氷冷水に注いだ。この混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧中でエバポレートした。得られた粗残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 1 1 4 (54 mg, 35% 収率) を固体として得、化合物 1 1 5 (22 mg, 16.1% 収率) を固体として得た。

20

## 【0 6 8 0】

化合物 1 1 4

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 4.0 (1H, t, J=7 Hz), 3.68 (s, 1H), 2.94 (1H, d, J=13 Hz), 2.70 (dd, 1H, J=16 Hz, 10 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

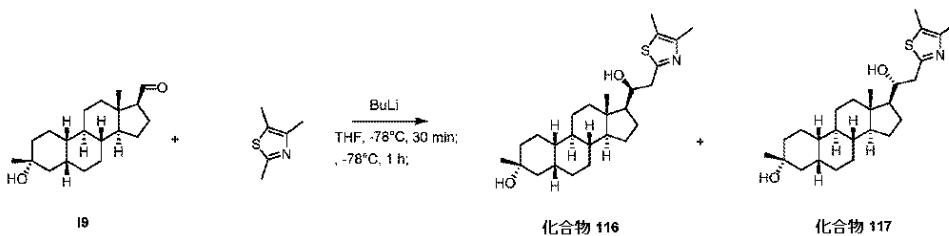
化合物 1 1 5

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (ppm), 3.96 (1H, t, J=7 Hz), 3.40-3.60 (1H, br), 2.82 (1H, d, J=13 Hz), 2.62 (dd, 1H, J=16 Hz, 9 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

## 【0 6 8 1】

実施例 1 0 1。化合物 1 1 6 および化合物 1 1 7 の合成

## 【化 2 3 0】



30

## 【0 6 8 2】

工程 1 (化合物 1 1 6 および化合物 1 1 7)。2, 4, 5 - トリメチルチアゾール (0.21 g, 1.64 mmol) の 10 mL の THF 中の攪拌溶液に、nBuLi (2.5 M; 0.66 mL, 1.64 mmol) を -78 で添加した。-78 で 30 分間攪拌した後、I 9 (0.1 g, 0.33 mmol) の 2 mL の THF 中の溶液を、-78 で滴下により添加した。-78 で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を氷冷水に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧中でエバポレートし、次いで、分取 HPLC により精製して、化合物 1 1 6 (44 mg, 31% 収率) を固体として得、化合物 1 1 7 (27 mg, 19% 収率) を固体として得た。

40

化合物 1 1 6

50

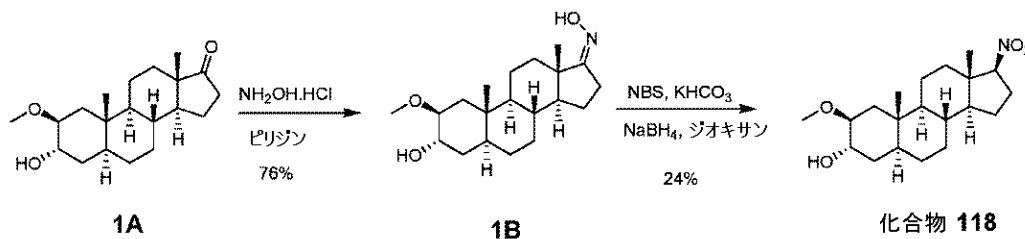
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (ppm), 4.10 (bs, 1H), 3.97 (t, 1H,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 3.14 (dd, 1H,  $J = 15.3\text{ Hz}$ ,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 2.88 (dd, 1H,  $J = 14.8\text{ Hz}$ ,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).  
化合物 117

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (ppm), 3.91 (t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.03 (d, 1H,  $J = 14.4\text{ Hz}$ ,  $J = 1.9\text{ Hz}$ ), 2.78 (dd, 1H,  $J = 14.4\text{ Hz}$ ,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

【0683】

実施例 102。化合物 118 の合成。

【化231】



1A の合成は、WO 2015 / 010054 に記載されている。

【0684】

工程 1：ヒドロキシルアミン塩酸塩 (154 mg, 2.2 mmol) を、化合物 1A (350 mg, 1.09 mmol) の無水ピリジン (10 mL) 中の溶液に添加した。この溶液を 20 で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) に注いだ。固体を回収し、乾燥させて、化合物 1B (280 mg, 76%) をオフホワイトの固体 (off-solid) として得た。

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.82 (br, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 6H), 1.45-0.94 (m, 12H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.78-0.67 (m, 1H).

【0685】

工程 2： $\text{KHCO}_3$  (500 mg, 5 mmol) の  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 中の溶液を、NBS (440 mg, 2.5 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に添加した。この懸濁物を室温で 0.25 時間攪拌し、化合物 1B (280 mg, 0.835 mmol) のジオキサン (10 mL) 中の溶液を滴下により添加した。急速に淡緑色に発色し、この反応物を室温で 10 時間攪拌した。この溶液を 0 に冷却し、 $\text{NaBH}_4$  (220 mg, 5.85 mmol) を分割して添加した。大量のガスの発生が観察され、この反応物を室温に徐々に加熱しながら一晩攪拌した。この反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (20 mL) でクエンチした。得られた懸濁物を水 (20 mL) と  $\text{EtOAc}$  (50 mL) との間で分配し、有機層を分離した。次いで、水層を  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮した。得られた油状物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ペトロールエーテル：酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 118 (70 mg, 24%) をオフホワイトの粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.36 (t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 3H), 1.37-1.23 (m, 8H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

【0686】

実施例 103。化合物 119 の合成。

10

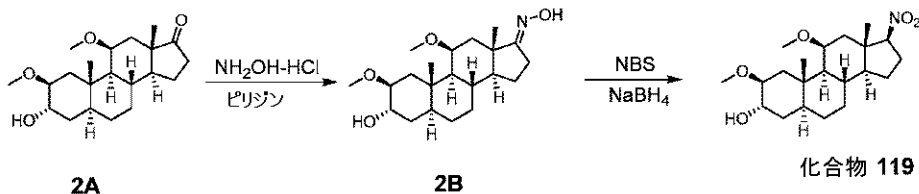
20

30

40

50

## 【化232】



2Aの合成は、WO2015/010054に記載されている。

## 【0687】

工程1：ヒドロキシルアミン塩酸塩(178mg, 2.58mmol)を、無水ピリジン(3mL)中の2A(300mg, 0.86mmol)溶液に添加した。この溶液を12時間で室温にした。水をゆっくりと添加すると、オフホワイトの固体が沈殿した。この固体を濾過し、乾燥するまでエバポレートした。2B(200mg, 64%)を回収した。これを精製せずに次の工程で使用した。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.83-3.80 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.44-2.43 (m, 3H), 1.95-1.11 (m, 12H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H).

## 【0688】

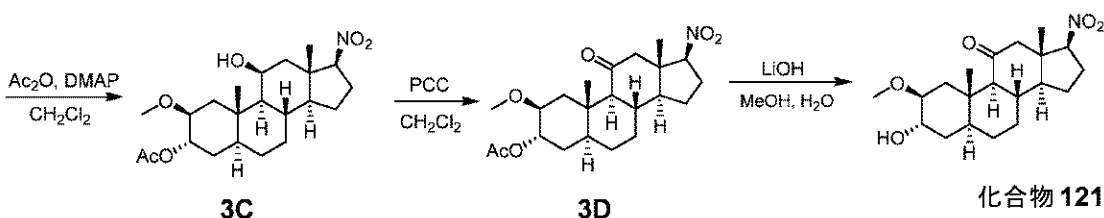
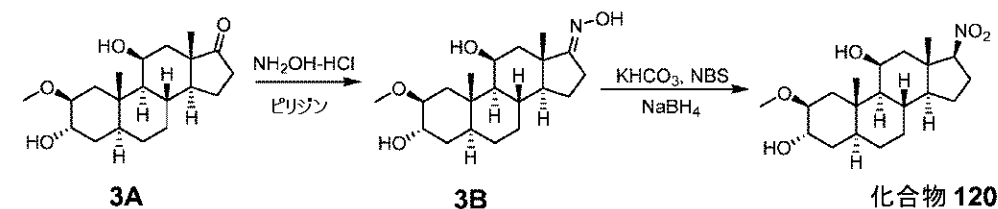
工程2：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(330mg, 3.3mmol)のH<sub>2</sub>O(3mL)中の溶液を、NBS(290mg, 1.65mmol)のジオキサン(2mL)中の溶液に添加した。この懸濁物を室温で15分間攪拌し、ジオキサン(3mL)中の2B(200mg, 0.55mmol)を滴下により添加した。急速に淡緑色に発色し、この反応物を室温で10時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub>(146.3mg, 3.85mmol)を分割して添加した。大量のガスの発生が観察され、この反応物を室温に徐々に加温しながら一晩攪拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)でクエンチし、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。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=10：1)により精製して、化合物119(73mg, 35%)をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.33-4.30 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.71-3.31 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 1H).

## 【0689】

実施例104。化合物120および121の合成。

## 【化233】



3Aの合成は、WO2015/010054に記載されている。



## 【0690】

工程1：ヒドロキシルアミン塩酸塩（509 mg, 7.32 mmol）を、無水ピリジン（5 mL）中の3A（800 mg, 2.38 mmol）に添加した。この溶液を室温で12時間撹拌した。この混合物をEtOAc（50 mL）およびH<sub>2</sub>O（40 mL）で抽出した。有機相をHCl（80 mL, 0.5 M）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、エバポレートして、粗生成物3B（700 mg, 84%）をオフホワイトの固体として得た。

## 【0691】

工程2：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（1.20 g, 11.96 mmol）のH<sub>2</sub>O（8 mL）中の溶液を、NBS（1.05 g, 5.97 mmol）のジオキサン（3 mL）中の溶液に添加した。懸濁物を室温で15分間撹拌し、ジオキサン（3 mL）中の3B（700 mg, 1.99 mmol）を滴下により添加した。この反応物を室温で10時間撹拌した。この溶液を0℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub>（529.34 mg, 13.93 mmol）を分割して添加した。大量のガスの発生が観察され、この反応物を室温に徐々に加温しながら一晩撹拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（30 mL）でクエンチし、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1）により精製して、化合物120（400 mg, 55%）をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.41-4.33 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.53 (m, 4H), 1.51-1.20 (m, 8H), 1.17-1.10 (m, 4H), 1.09-1.07 (m, 1H), 1.10-0.94 (m, 4H), 0.83-0.79 (m, 1H).

## 【0692】

工程3：化合物120（250 mg, 0.68 mmol）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3 mL）中の撹拌溶液に、Ac<sub>2</sub>O（69.54 mg, 0.68 mmol）およびDMAp（17 mg, 0.14 mmol）を添加した。次いで、Et<sub>3</sub>N（137.5 mg, 1.36 mmol）を添加した。この混合物を室温で3時間撹拌した。この混合物を水で処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2×50 mL）で抽出し、有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで、濃縮して粗生成物3C（200 mg, 80%）を得、これをさらに精製せず次の工程で使用した。

## 【0693】

工程4：3C（200 mg, 0.49 mmol）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3 mL）中の撹拌溶液に、PCC（211 mg, 0.98 mmol）を添加した。この混合物を室温で12時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでの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 = 5 : 1）により精製して、3D（130 mg, 65%）をオフホワイトの固体として得た。

## 【0694】

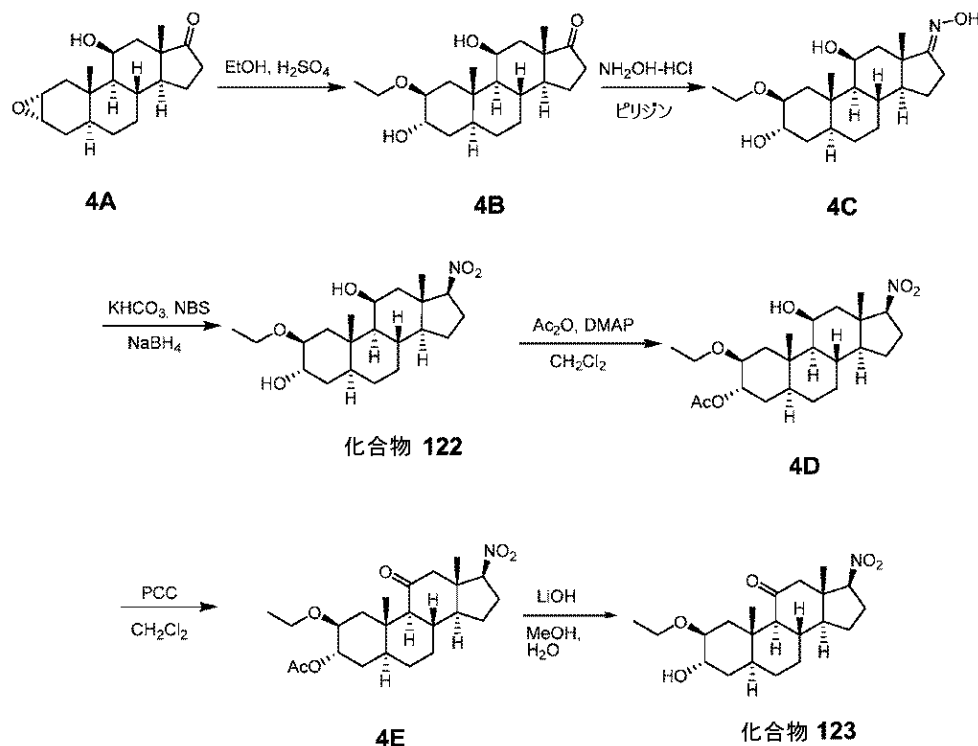
工程5：3D（130 mg, 0.32 mmol）のMeOH（3 mL）およびH<sub>2</sub>O（1 mL）中の撹拌溶液に、LiOH（60.8 mg, 1.60 mmol）を添加した。この混合物を50℃で4時間撹拌した。溶媒を除去し、その残渣を水で処理し、次いで、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで、エバポレートして粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物121（41 mg, 18%）をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.57-4.52 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

## 【0695】

実施例105。化合物5および6の合成。

## 【化 2 3 4】



10

20

4Aの合成は、WO 2 0 1 5 / 0 1 0 0 5 4に記載されている。

## 【0696】

工程1：4A (2.0g, 6.57mmol)のEtOH (20mL)の溶液を、5滴の発煙H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で室温にて処理した。1時間後、この反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL)でクエンチした。得られた溶液を2×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=6：1)により精製して、4B (800mg, 35%)をオフホワイトの固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.44-4.41 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.45-3.454 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 7H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 14H), 1.18-1.12 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 1H).

## 【0697】

工程2：ヒドロキシルアミン塩酸塩 (458mg, 6.60mmol)を、無水ピリジン (5mL)中の4B (770mg, 2.20mmol)に添加した。この溶液を室温で12時間攪拌した。この混合物をEtOAc (100mL)およびH<sub>2</sub>O (80mL)で抽出した。有機相をHCl (80mL, 0.5M)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、エバポレートして、粗生成物4C (720mg, 90%)をオフホワイトの固体として得た。

40

## 【0698】

工程3：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15g, 11.5mmol)のH<sub>2</sub>O (5mL)中の溶液を、ジオキサン (3mL)中のNBS (1.0g, 5.73mmol)の溶液に添加した。この懸濁物を室温で15分間攪拌し、ジオキサン (3mL)中の4C (700mg, 1.91mmol)を滴下により添加した。この反応物を室温で10時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (508.46mg, 13.37mmol)を分割して添加した。大量のガスの発生が観察され、この反応物を室温に徐々に加温しながら一晩攪拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30mL)でクエンチし、EtOAc (3×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー

50

ー（石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1）により精製して、化合物 5（350 mg, 48%）をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.41-4.40 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.54-1.19 (m, 8H), 1.18-1.15 (m, 7H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 4H), 0.83-0.79 (m, 1H).

【0699】

工程 4：化合物 122（350 mg, 0.92 mmol）の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3 mL）中の攪拌溶液に、 $\text{Ac}_2\text{O}$ （93.6 mg, 0.92 mmol）および  $\text{DMAP}$ （22.5 mg, 0.18 mmol）を添加した。次いで、 $\text{Et}_3\text{N}$ （196.2 mg, 1.94 mmol）を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を水で処理し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （2 × 50 mL）で抽出し、有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、次いで濃縮して粗物質 4D（147 mg, 38%）を得、これをさらに精製せず次の工程で使用した。

10

【0700】

工程 5：4D（110 mg, 0.26 mmol）の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3 mL）中の攪拌溶液に、 $\text{PCC}$ （112 mg, 0.52 mmol）を添加した。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、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 = 5 : 1）により精製して、4E（88 mg, 81%）をオフホワイトの固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.92-4.90 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.70 (m, 5H), 1.51-1.20 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 6H), 1.104-1.00 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).

【0701】

工程 6：4E（88 mg, 0.21 mmol）の  $\text{MeOH}$ （2 mL）および  $\text{H}_2\text{O}$ （1 mL）の攪拌溶液に、 $\text{LiOH}$ （40 mg, 1.68 mmol）を添加した。この混合物を 50 で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、その残渣を水で処理し、次いで、 $\text{EtOAc}$ （2 × 30 mL）で抽出した。有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、次いで、エバポレートして粗生成物を得、これをシリカゲルでの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 = 3 : 1）により精製して、化合物 123（28 mg, 34%）をオフホワイトの固体として得た。

30

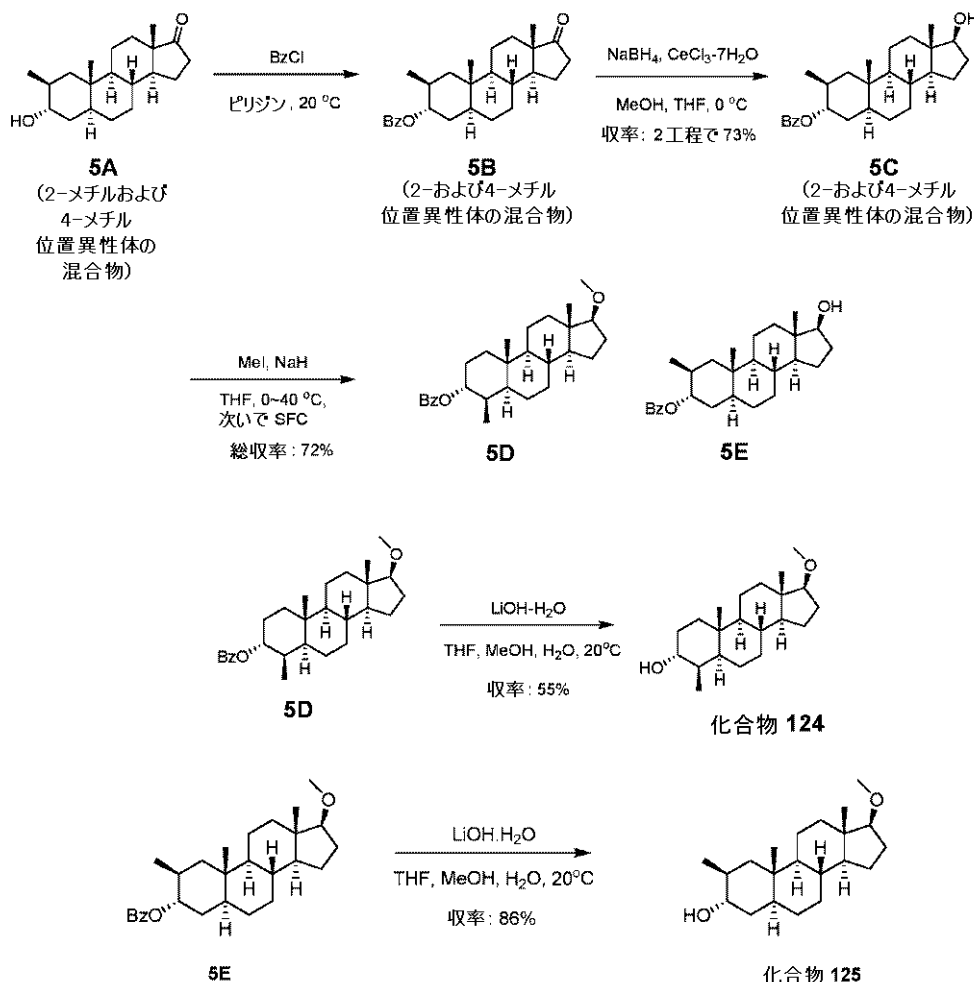
$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.57-4.52 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 5H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 6 H), 1.18-1.15 (m, 8H), 1.33-1.20 (m, 3H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

【0702】

実施例 106。化合物 124 および 125 の合成。

40

## 【化 2 3 5】



10

20

5Aの合成は、WO2015/010054に記載されている。

## 【0703】

30

工程1：混合物5A(0.6g, 2mmol)のピリジン(5mL)中の溶液に、塩化ベンゾイル(0.8g, 5.7mmol)を添加した。次いで、この混合物を20℃で2時間撹拌した。次いで、この混合物にNaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して、混合物5B(0.9g, 粗製)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10-8.00 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.09-5.00 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-1.45 (m, 14H), 1.40-0.75 (m, 15H).

## 【0704】

40

混合物5B(0.9g, 粗製)のTHF(4mL)およびMeOH(6mL)中の溶液に、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O(0.87g, 2.2mmol)を添加した。この混合物を0℃で15分間撹拌した。次いで、TLCによってモニタリングしながら、NaBH<sub>4</sub>(90mg, 2.4mmol)を分割して0℃で添加した。次いで、この混合物にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ペトロールエーテル：酢酸エチル=8:1~5:1)により精製して、混合物5C(0.6g, 73%(2工程で))をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08-8.00 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.08-4.98 (m, 1H), 3.64 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.20-0.65 (m, 31H).

50

## 【0705】

工程2: NaH (120 mg, 60%, 3 mmol) の THF (3 mL) 中の懸濁物に、混合物 5D (0.6 g, 1.5 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次いで、MeI (850 mg, 6 mmol) を添加し、次いで、この混合物を 40 で 5 時間攪拌した。次いで、この混合物を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧中で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ペトロールエーテル: 酢酸エチル = 40:1) により精製した。次いで、この混合物を SFC に供して、5D (350 mg) および 5E (100 mg, 総収率: 72%) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (5D): (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.20-8.08 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.20-1.40 (m, 13H), 1.37-0.70 (m, 17H).

<sup>1</sup>H NMR (5E): (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.20-8.08 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.08-1.15 (m, 16H), 1.07-0.70 (m, 14H).

## 【0706】

工程3a: 5D (150 mg, 0.35 mmol) の THF (4 mL) 中の溶液に、MeOH (2 mL) および LiOH·H<sub>2</sub>O (0.3 g, 7 mmol) の水 (1 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 30 で 2 日間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (ペトロールエーテル: 酢酸エチル = 10:1) により精製して、化合物 124 (61 mg, 55%) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.80-3.75 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.05-1.09 (m, 19H), 0.95-0.83 (m, 8H), 0.77-0.67 (m, 4H).

## 【0707】

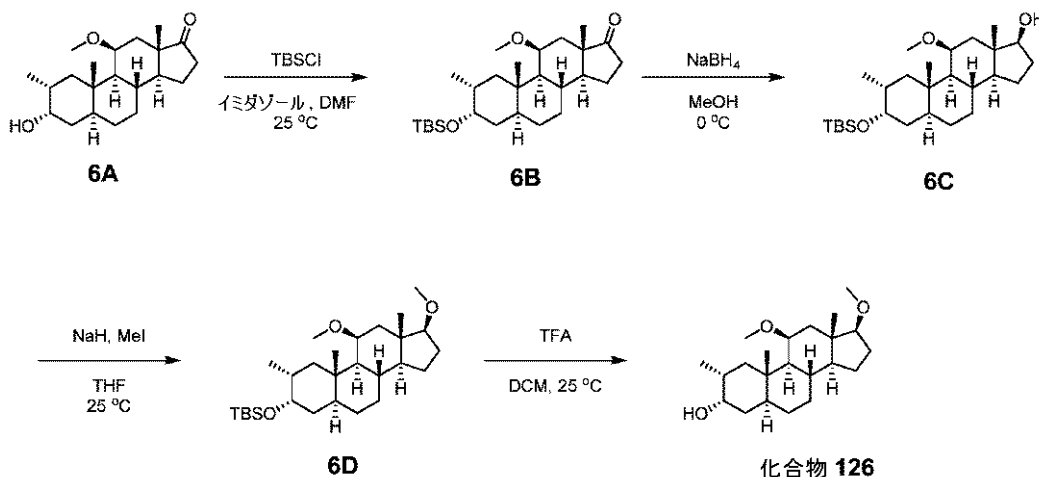
工程3b: 5E (300 mg, 0.7 mmol) の THF (4 mL) 中の溶液に、MeOH (2 mL) および LiOH·H<sub>2</sub>O (0.3 g, 7 mmol) の水 (1 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を 30 で 2 日間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ペトロールエーテル: 酢酸エチル = 10:1) により精製して、化合物 125 (189 mg, 86%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (ST-400-135): (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.75-3.65 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.75-1.08 (m, 16H), 1.05-0.82 (m, 8H), 0.76-0.64 (m, 4H).

## 【0708】

実施例 107. 化合物 126 の合成。

## 【化236】



10

20

30

40

50

6 Aの合成は、WO 2 0 1 5 / 0 1 0 0 5 4に記載されている。

【 0 7 0 9 】

工程 1 : 6 A ( 0 . 3 g , 0 . 9 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中の溶液に、イミダゾール ( 0 . 1 8 g , 2 . 7 m m o l ) および T B S C l ( 0 . 2 7 g , 1 . 8 m m o l ) を添加した。この混合物を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。この混合物に、水を添加し、ペトロールエーテル/酢酸エチル ( 8 : 1 ) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して、6 B ( 0 . 4 g , 定量的 ) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR: ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.78-3.68 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.70-0.70 (m, 32H), 0.13 (s, 6H).

10

【 0 7 1 0 】

工程 2 : 6 B ( 0 . 4 g , 0 . 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) および MeOH ( 4 m L ) 中の溶液に、NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 0 8 g , 2 m m o l ) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 5 分間攪拌した。次いで、NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) を添加した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧中で濃縮して、6 C ( 0 . 5 g , 粗生成物 ) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.75-3.55 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.50-1.08 (m, 9H), 0.98-0.85 (m, 22H), 0.11 (s, 6H).

20

【 0 7 1 1 】

工程 3 : 6 C ( 0 . 5 g , 1 . 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 中の溶液に、NaH ( 0 . 2 g , 6 0 % , 5 m m o l ) を 1 5 で添加した。この混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。次いで、この混合物に MeI ( 1 . 4 g , 1 0 m m o l ) を添加した。この混合物を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。次いで、この混合物に NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) を添加し、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧中で濃縮して、6 D ( 0 . 5 g , 粗製 ) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.75-3.62 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.50-0.75 (m, 32H), 0.14 (s, 6H).

30

【 0 7 1 2 】

工程 4 : 6 D ( 0 . 5 g , 1 . 1 m m o l ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 m L ) 中の溶液に、CF<sub>3</sub>COOH ( 0 . 5 m L ) を添加した。この混合物を 2 5 で 3 時間攪拌した。次いで、この混合物に NaHCO<sub>3</sub> ( 水溶液 ) を添加した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( ペトロールエーテル : 酢酸エチル = 8 : 1 ) により精製して、化合物 1 2 5 ( 1 1 9 m g , 3 7 % ( 3 工程で ) ) をオフホワイトの固体として得た。

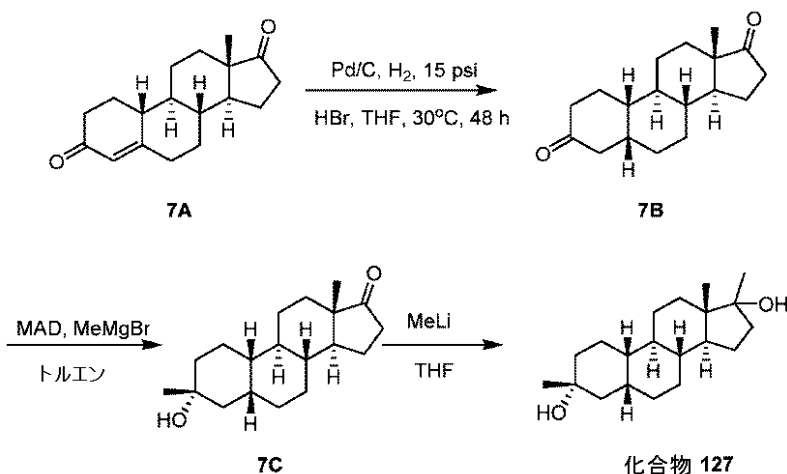
<sup>1</sup>H NMR: ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.83-3.75 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (t, J=8Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.65-1.10 (m, 12H), 1.05-0.90 (m, 11H), 0.83-0.75 (m, 1H).

40

【 0 7 1 3 】

実施例 1 0 8 。 化合物 1 2 7 の合成。

## 【化 2 3 7】



10

## 【0714】

工程1：7A (50 g, 146 mmol) およびPd/C (2.5 g, 10%パラジウム炭素、50%含水)のTHF (500 mL)中の溶液に、濃臭化水素酸 (1.0 mL, 水中48%)を添加した。この反応物を、15 psiの水素下にて25 °Cで16時間水素化した。この反応を並行して4回行った。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、THF (1 L × 3) およびDCM (1 L × 3)で洗浄した。濾液を減圧中で濃縮して、7B (196 g, 粗製)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.64-2.53 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 6H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 3H), 1.68-1.48 (m, 5H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).

## 【0715】

工程2：2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (240 g, 1.08 mol)のトルエン (150 mL)中の溶液に、AlMe<sub>3</sub> (270 mL, 540 mmol, トルエン中2 M)を0 °Cで滴下により添加した。この混合物を25 °Cで1時間攪拌した。トルエン (200 mL)中の7B (50 g, 182 mmol)を、この溶液に-70 °Cで滴下により添加した。-70 °Cで1時間攪拌した後、MeMgBr (63.6 mL, 190 mmol, エチルエーテル中3 M)を-70 °Cで滴下により添加した。得られた溶液を-70 °Cで1時間攪拌した。この反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (200 mL)により-70 °Cでクエンチした。25 °Cで0.5時間攪拌した後、得られた混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドをEtOAc (500 mL)で洗浄した。合わせた有機層を分離し、ブライン (500 mL × 2)で洗浄し、減圧中で濃縮した。この粗生成物をPE/EtOAc = 50/1 ~ 3/1で溶出されるシリカゲルカラムにより精製して、7C (25 g, 47%)をオフホワイトの固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.47-2.40 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.54-1.32 (m, 7H), 1.30-1.02 (m, 11H), 0.86 (s, 3H).

40

## 【0716】

工程3：7C (0.1 g, 0.34 mmol)のTHF (5 mL)中の溶液に、MeLi (4.29 mL, 1.6 M)を15 °Cで添加した。この混合物を15 °Cで16時間および50 °Cで1時間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl (5 mL, 飽和)でクエンチした。この混合物をEtOAc (20 mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 4/1 ~ 3/1)により精製して、粗化合物126 (80 mg)をオフホワイトの固体として得た。この粗生成物をMeCN (10 mL)に50 °Cで溶解した。水 (3 mL)を添加した。この混合物を減圧中で15 °Cで5 mLまで濃縮すると、オフホワイトの固体が形成された。こ

50

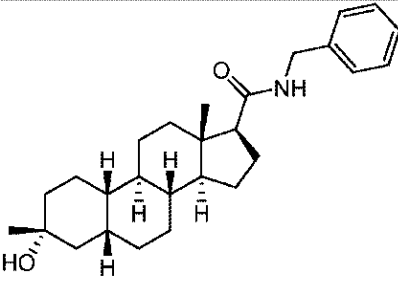
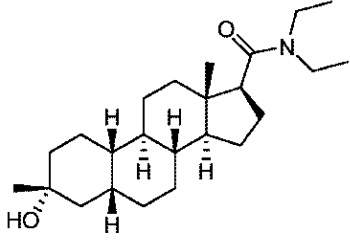
の混合物を濾過した。この固体をMeCN/水(5 mL, 1:1)で洗浄し、減圧中で乾燥させて、化合物126(49 mg, 収率: 47%)をオフホワイトの固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.90-1.60 (m, 7H), 1.57-1.38 (m, 8H), 1.37-1.18 (m, 13H), 1.17-0.99 (m, 3H), 0.85 (s, 3H).

LCMS Rt = 0.818 min (2.0分間のクロマトグラフィー)、30 - 90 AB、純度100%、C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>[M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>のMS ESI計算値271、実測値271。

【0717】

【表2-1】

表2. TBPSデータ

化合物の構造	化合物番号	TBPS IC <sub>50</sub> (nM)
	1	C
	2	D

10

20

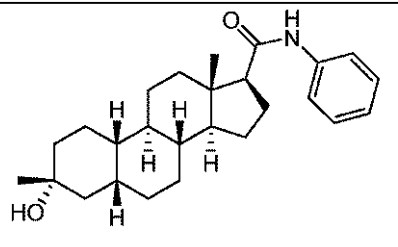
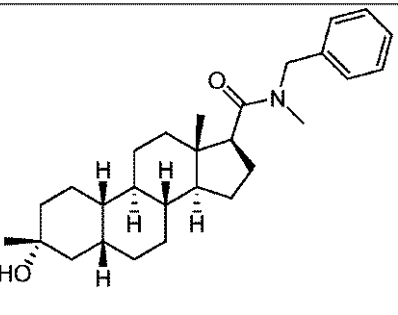
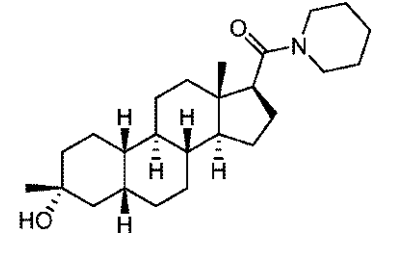
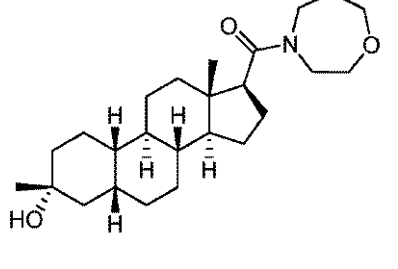
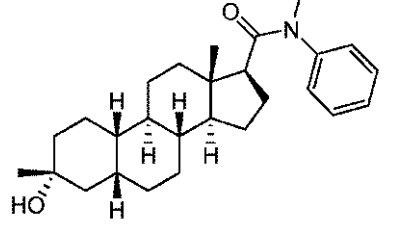
30

40

50



【表 2 - 2】

	3	A
	4	B
	5	C
	6	E
	7	E

10

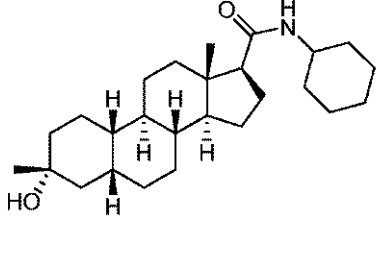
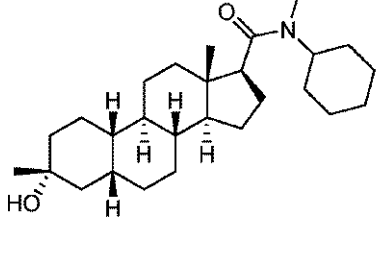
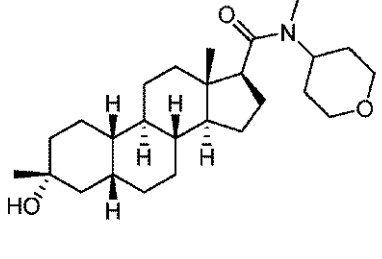
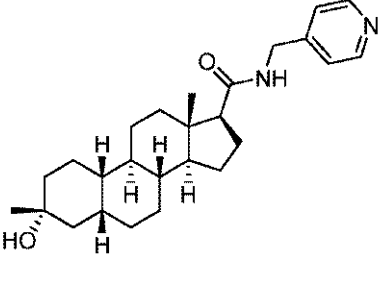
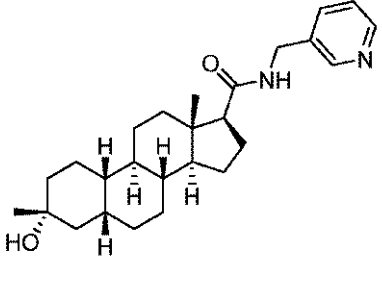
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	8	C
	9	D
	10	D
	11	E
	12	E

10

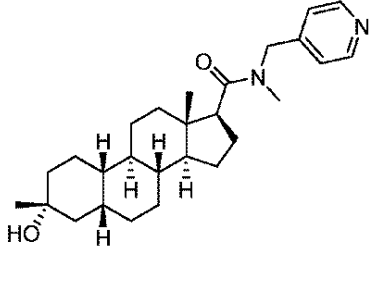
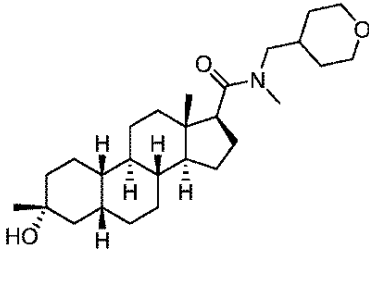
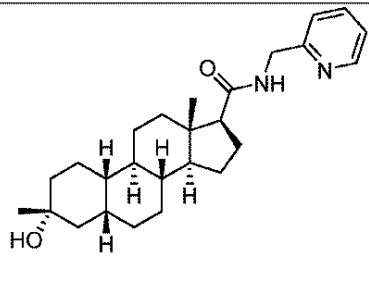
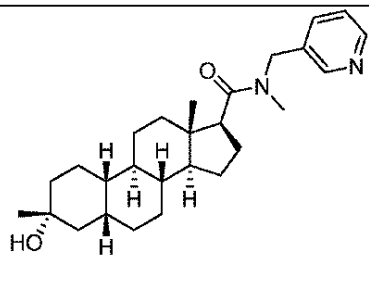
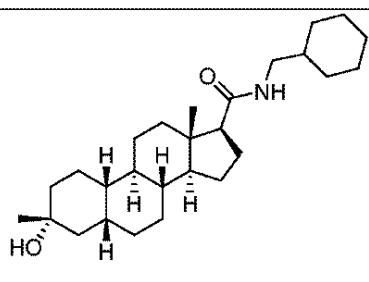
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	13	D
	14	E
	15	D
	16	D
	17	D

10

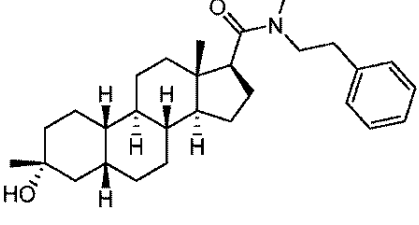
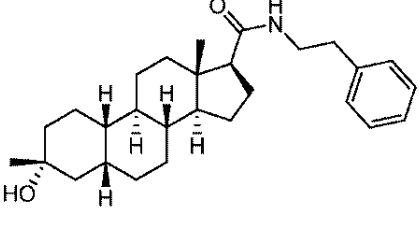
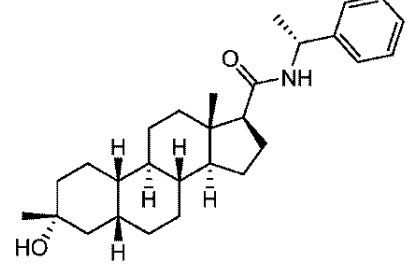
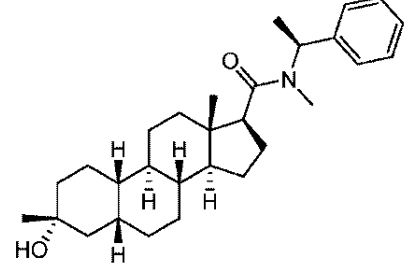
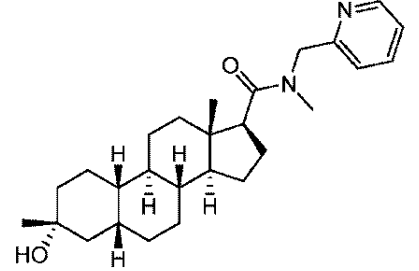
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	18	C
	19	D
	20	D
	21	B
	22	E

10

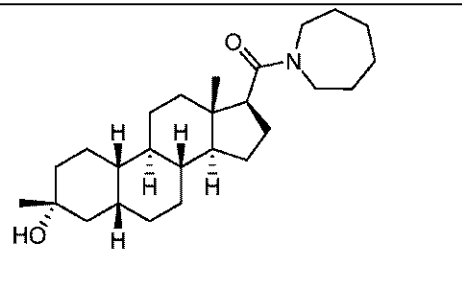
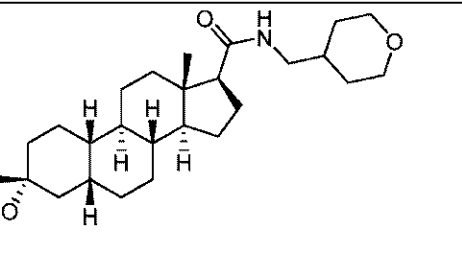
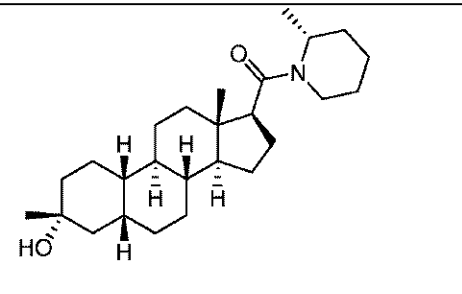
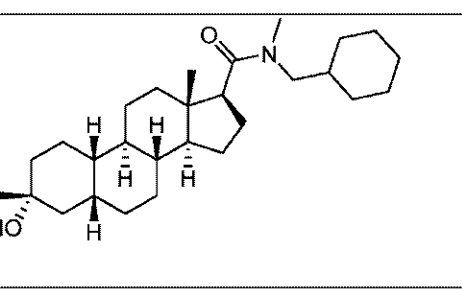
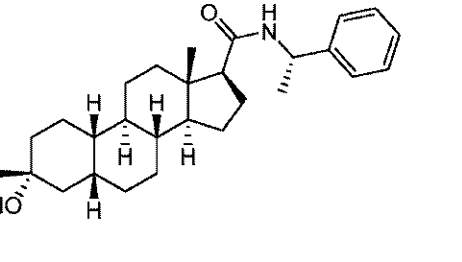
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	23	D
	24	E
	25	D
	26	D
	27	D

10

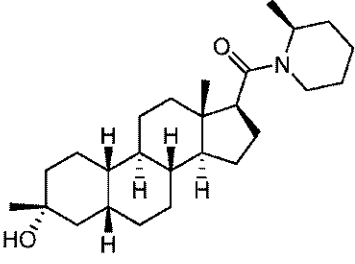
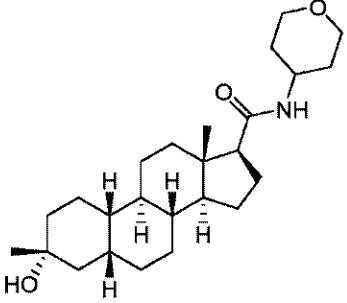
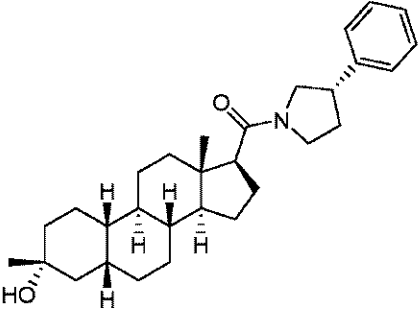
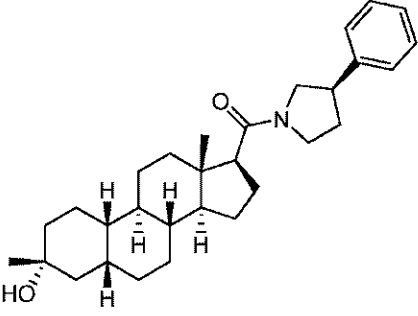
20

30

40

50

【表 2 - 7】

	28	D
	29	E
	30	D
	31	C

10

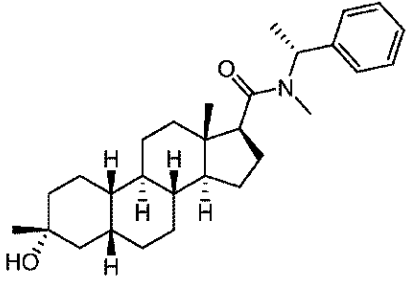
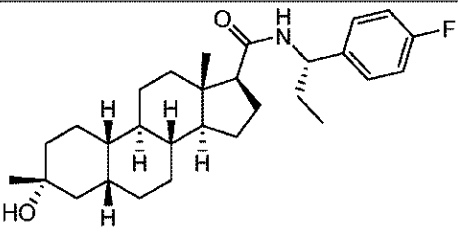
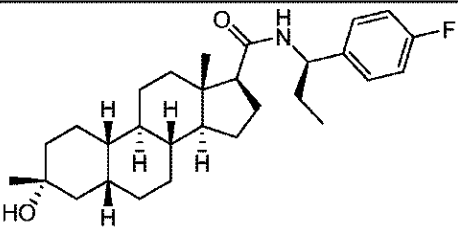
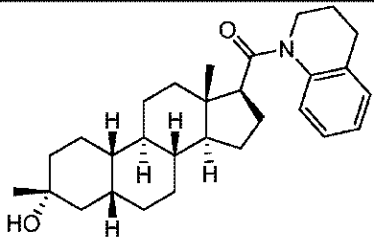
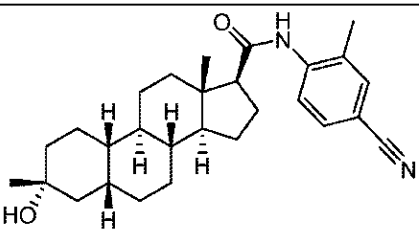
20

30

40

50

【表 2 - 8】

	32	B
	33	D
	34	D
	35	D
	36	-

10

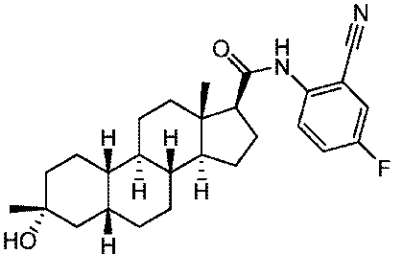
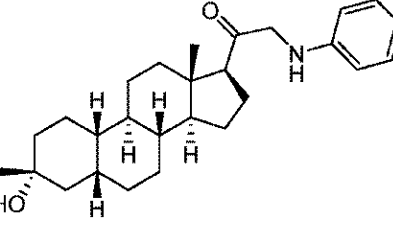
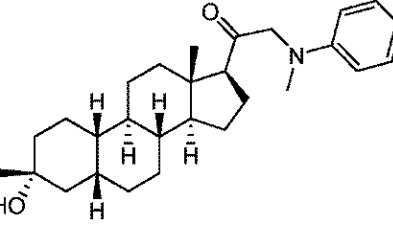
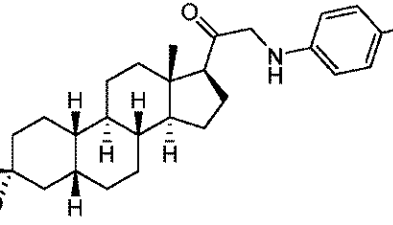
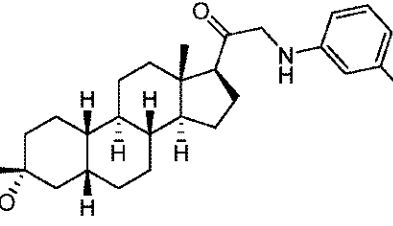
20

30

40

50

【表 2 - 9】

	37	B
	38	A
	39	C
	40	A
	41	A

10

20

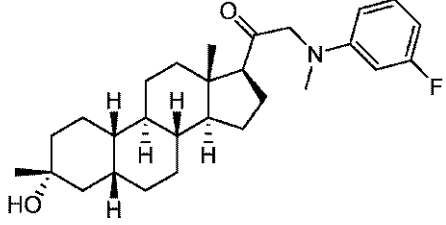
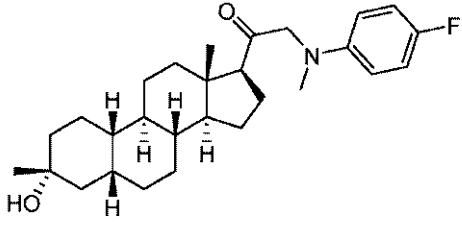
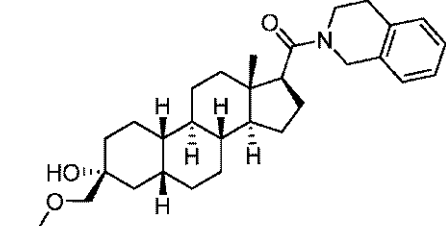
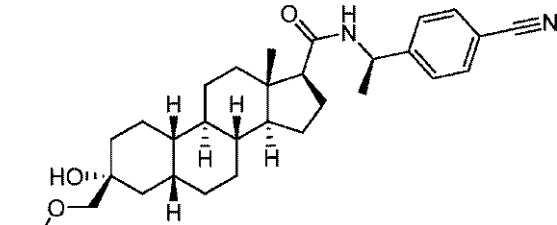
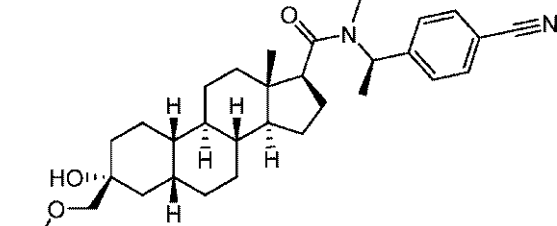
30

40

50



【表 2 - 10】

	42	B
	43	B
	44	C
	48	D
	49	C

10

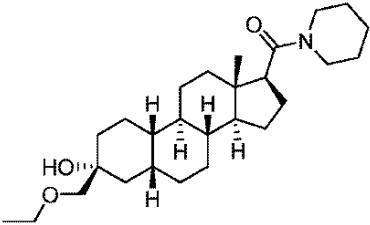
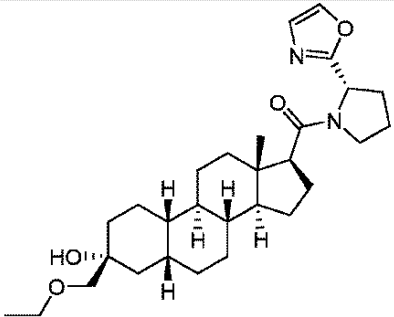
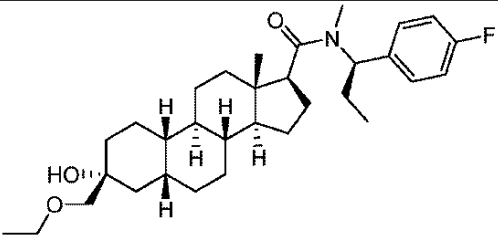
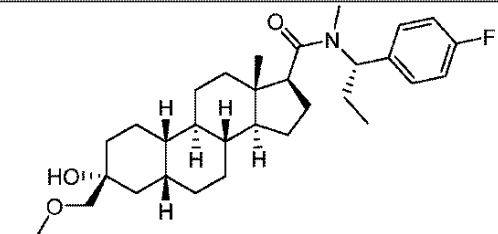
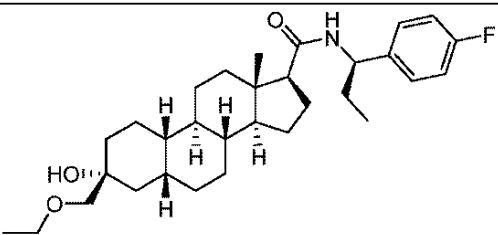
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

	50	<b>D</b>
	55	<b>E</b>
	56	<b>D</b>
	57	<b>D</b>
	58	<b>E</b>

10

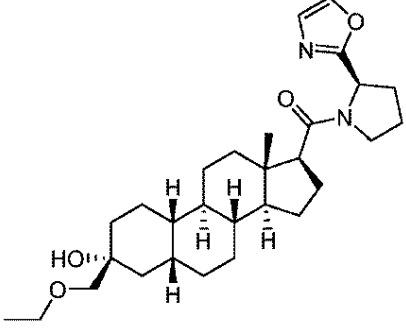
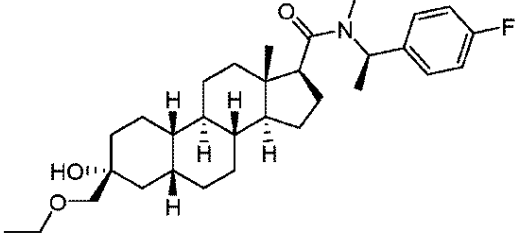
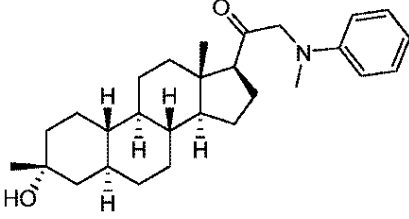
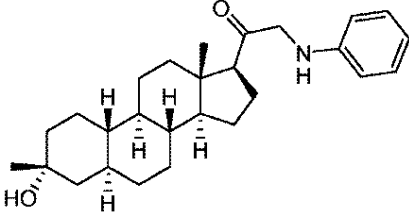
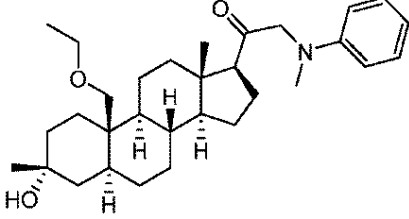
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

	60	E
	61	D
	63	D
	64	C
	65	D

10

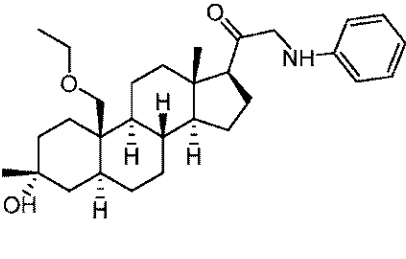
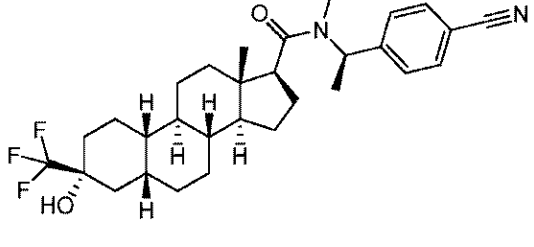
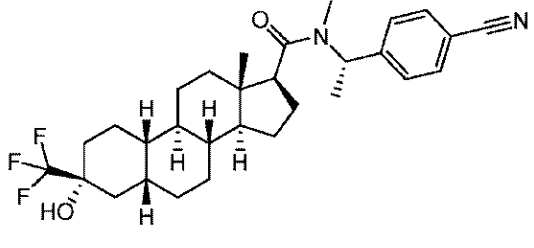
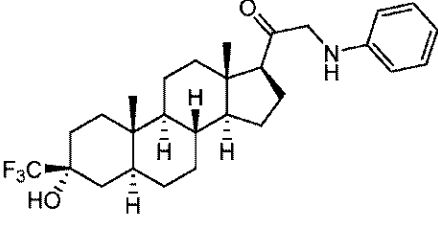
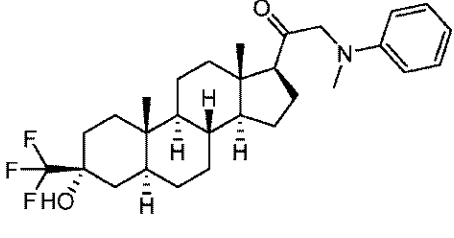
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

	66	C
	69	D
	70	D
	73	C
	74	E

10

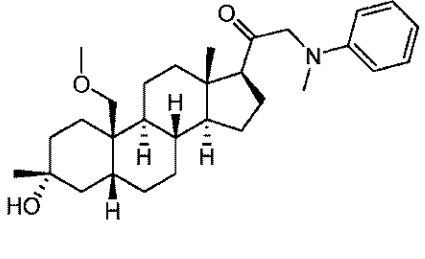
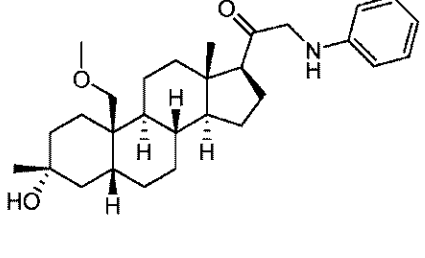
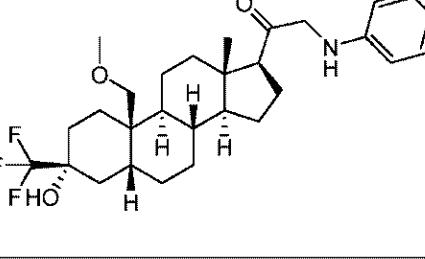
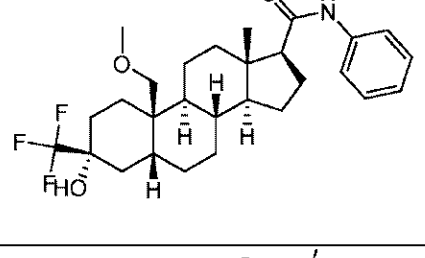
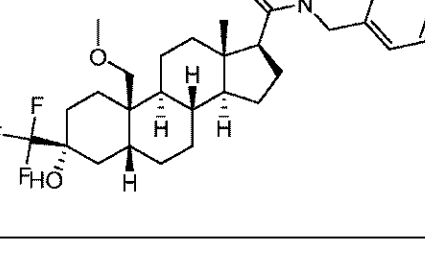
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

	75	<b>B</b>
	76	<b>A</b>
	77	<b>B</b>
	78	<b>C</b>
	79	<b>D</b>

10

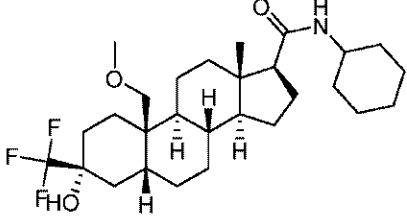
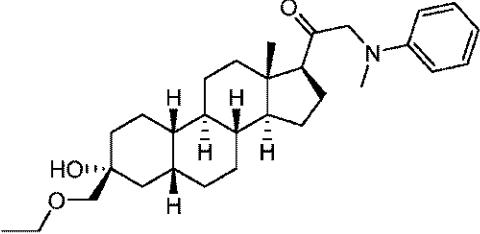
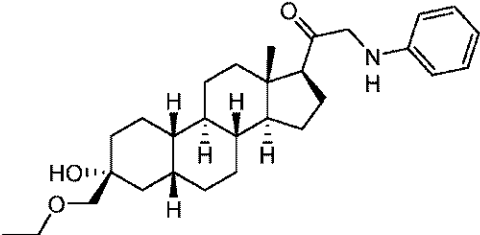
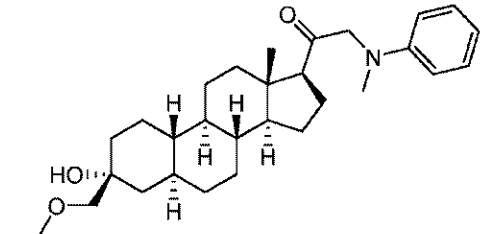
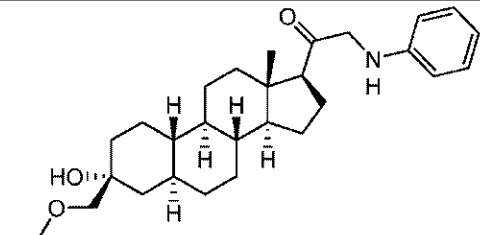
20

30

40

50

【表 2 - 15】

	80	E
	83	D
	84	B
	85	E
	86	D

10

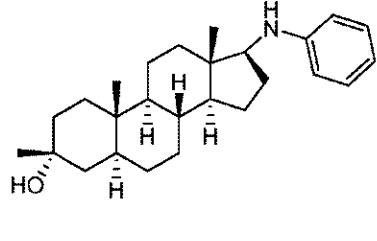
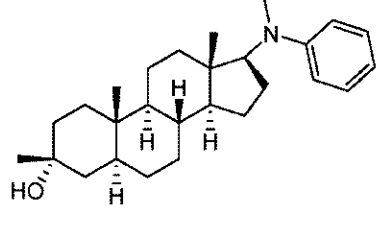
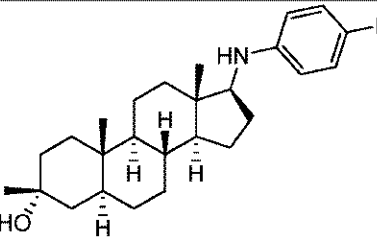
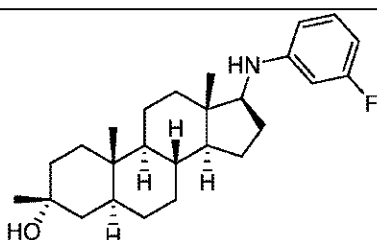
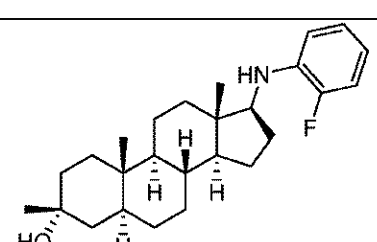
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

	87	D
	88	E
	89	D
	90	D
	91	E

10

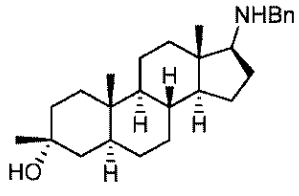
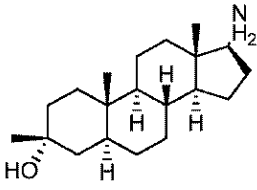
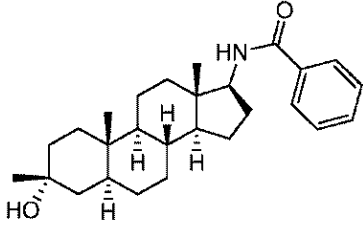
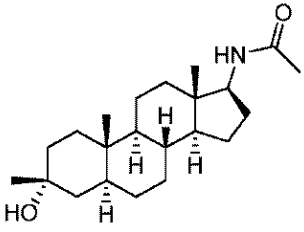
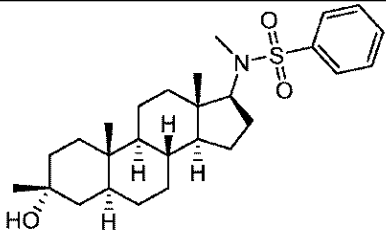
20

30

40

50

【表 2 - 17】

	92	E
	93	E
	94	E
	95	E
	96	E

10

20

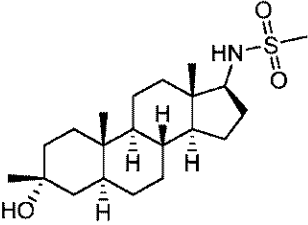
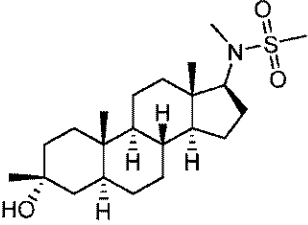
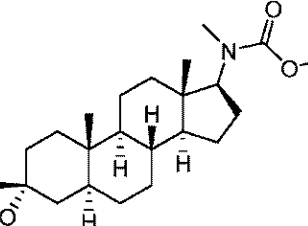
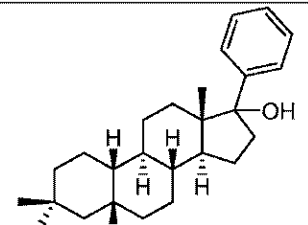
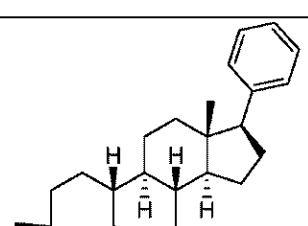
30

40

50



【表 2 - 1 8】

	97	E
	98	E
	99	E
	100	E
	101	D

10

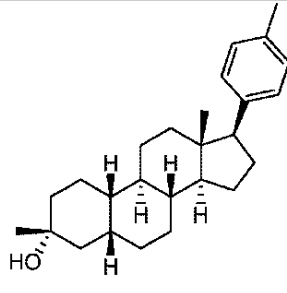
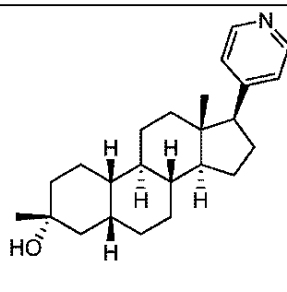
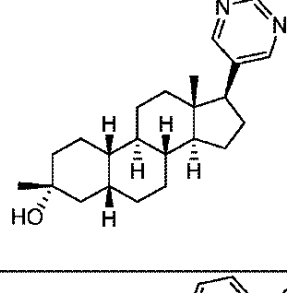
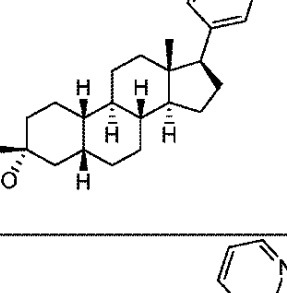
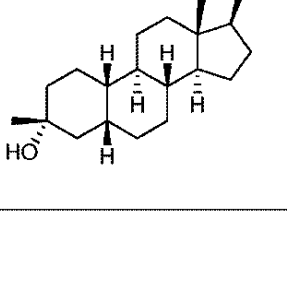
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

	102	D
	103	B
	104	C
	105	B
	106	B

10

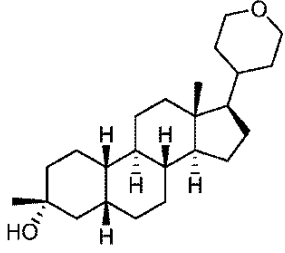
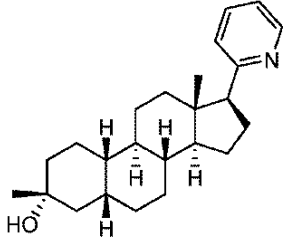
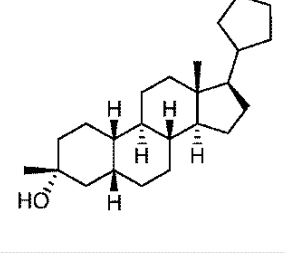
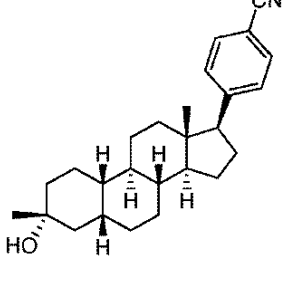
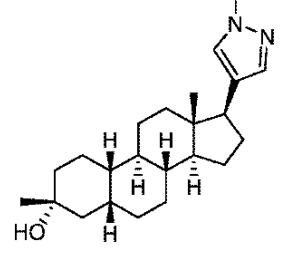
20

30

40

50

【表 2 - 20】

	107	E
	108	D
	109	E
	110	B
	111	C

10

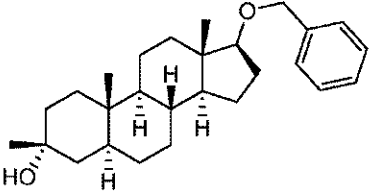
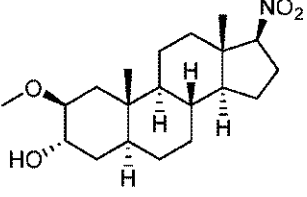
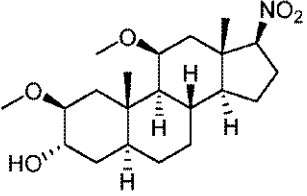
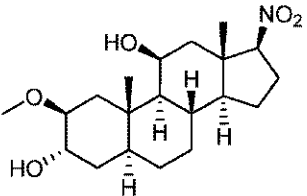
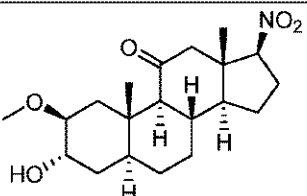
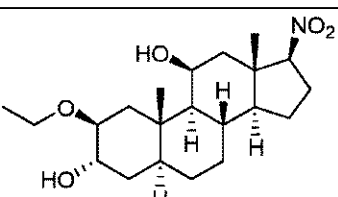
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

	112	E
	118	B
	119	B
	120	D
	121	D
	122	D

10

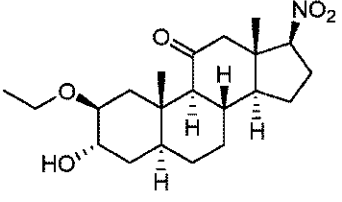
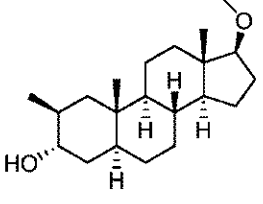
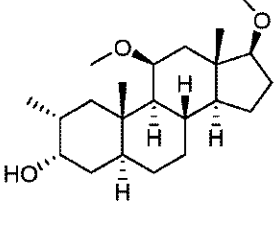
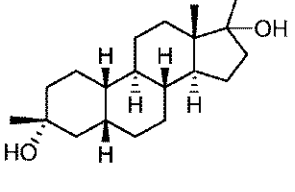
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

	123	C
	125	B
	125	D
	126	E

10

20

## 【0718】

表 2 について：TBPS：「A」は 10 nM 未満の IC<sub>50</sub> を示し、「B」は 10 ~ 50 nM 未満の IC<sub>50</sub> を示し、「C」は 50 nM ~ 100 nM 未満の IC<sub>50</sub> を示し、「D」は 100 nM ~ 500 nM 未満の IC<sub>50</sub> を示し、「E」は 500 nM またはそれを超える IC<sub>50</sub> を示す。

30

## 【0719】

等価物および範囲

請求項において、冠詞（例えば、「a」、「an」および「the」）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 つまたはそれ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

## 【0720】

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バリエーション、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本請求項に従属している他の任意の請求項に見られる 1 つ以上の制限を含むように改変され得る。

50

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

**【0721】**

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

**【0722】**

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だろう。本明細書中に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されると意図されておらず、それは、添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。当業者は、以下の特許請求の範囲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だろう。

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/568 (2006.01)	A 6 1 K	31/568	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
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	

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/424,083

## (32)優先日 平成28年11月18日(2016.11.18)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

## (72)発明者 ロビチャウド, アルバート ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, イアハート ストリート 2, 9 1 5

## (72)発明者 マルティネス ボテラ, ガブリエル

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 ハリソン, ボイド エル.

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 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

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

## (72)発明者 グリフィン, アンドリュウ

カナダ国 エイチ9シー2ワイ ケベック, リル ビザール, リュ バレット 2 3 2

## (72)発明者 ブランコ-ピヤド, マリア ヘスス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, セスダ ストリート 7 2

審査官 小森 潔

## (56)参考文献 国際公開第2016/082789(WO, A1)

英国特許出願公開第01380246(GB, A)

国際公開第2016/061527(WO, A1)

国際公開第2014/169832(WO, A1)

Journal of Steroid Biochemistry, 1975年, Vol. 6, p 607 - 613

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 J

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