

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6240063号
(P6240063)

(45) 発行日 平成29年11月29日 (2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日 (2017.11.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/62 (2006.01) C O 7 C 233/62 C S P

C O 7 C 233/82 (2006.01) C O 7 C 233/82

C O 7 C 233/43 (2006.01) C O 7 C 233/43

C O 7 C 233/44 (2006.01) C O 7 C 233/44

C O 7 C 271/28 (2006.01) C O 7 C 271/28

請求項の数 30 (全 328 頁) 最終頁に続く

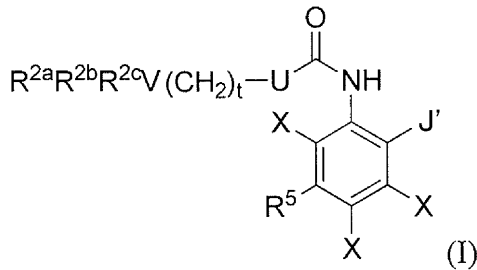
(21) 出願番号	特願2014-508179 (P2014-508179)	(73) 特許権者	511096639
(86) (22) 出願日	平成24年4月30日 (2012. 4. 30)		ザ ブロード インスティテュート, イ
(65) 公表番号	特表2014-523857 (P2014-523857A)		ンコーポレイテッド
(43) 公表日	平成26年9月18日 (2014. 9. 18)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/035814		2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリ
(87) 国際公開番号	W02012/149540		ート 4 1 5
(87) 国際公開日	平成24年11月1日 (2012. 11. 1)	(73) 特許権者	310022017
審査請求日	平成27年4月30日 (2015. 4. 30)		ザ ジェネラル ホスピタル コーポー
(31) 優先権主張番号	61/480, 133		ション ドゥーイング ビジネス アズ
(32) 優先日	平成23年4月28日 (2011. 4. 28)		マサチューセッツ ジェネラル ホスピタ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ル
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
			ストン フルーツ ストリート 5 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

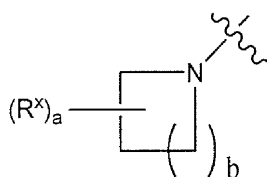


式中

Uがー重結合、NR^{2d}、NR^{2d}-NR^{2d'}、およびOから選択され；
J'がNH₂、およびSHから選択され；
VがCおよびNから選択され、ただしVがNである場合、R^{2a}、R^{2b}、またはR^{2c}のうちの1つは存在しないことを条件とし；
各Xが独立に水素、重水素、メチル、CF₃、およびハロゲンから選択され；
R^{2d}がNH₂、水素、およびC₁~C₈アルキルから選択され；
R^{2d'}がNH₂、水素、およびC₁~C₈アルキルから選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており、かつさらにここで該複素環は、酸素および硫黄から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含むか、または二環式もしくは三環式であり；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つが一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} が水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており、かつさらにここで該複素環は、酸素および硫黄から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含むか、または二環式もしくは三環式であり；
または $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が

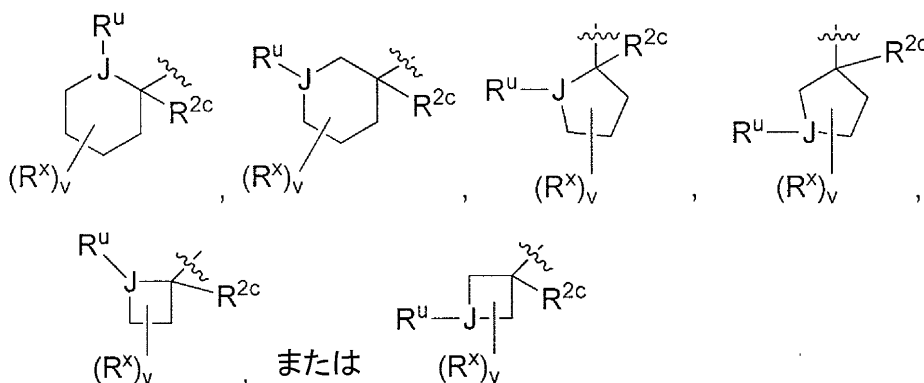


であり、式中

b が0、1、2、および3から選択され、かつ

a が0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択され；

または $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_t-$ が



であり、式中

R^{2c} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、かつ

J がN、O、C、およびSから選択され、ただし J がNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ （ここで R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり）から選択され、かつ J がOまたはSである場合、 R^u は存在せず、かつ

v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；

各 R^x が独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；

またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x が一緒になって $=O$ を一緒に形成し；

または2つの R^x が一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z

10

20

30

40

50

で置換されており；

または2つの R^x が一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

各 R^z が独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；

各 R^3 が独立に $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され；

各 R^4 が独立に $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 が、 R^6 が $C_2 \sim C_8$ アルキルである OR^6 、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $(CH_2)_u$ -5~6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8$ -アルキル) $_w$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族から選択され、ここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロ芳香環、および芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケニルは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y が独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

各 R^6 が独立に $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^T が独立に水素、ハロゲン、 $Si(R^3)_3$ 、フェニル、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

u が0、1、および2から選択され；

v が0、1、および2から選択され；

w が0、1、および2から選択され；

s が0、1、および2から選択され；

t が0、1、および2から選択され、かつ

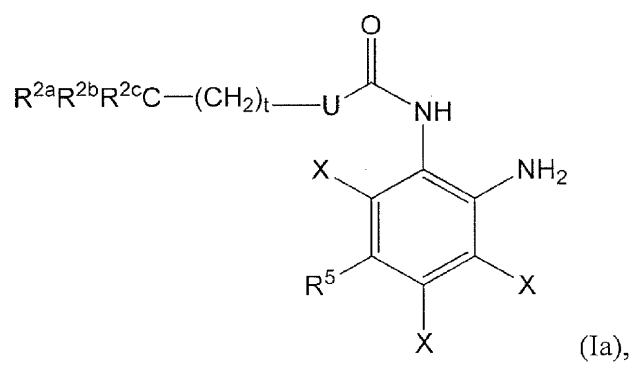
z が0、1、2、および3から選択される。

【請求項2】

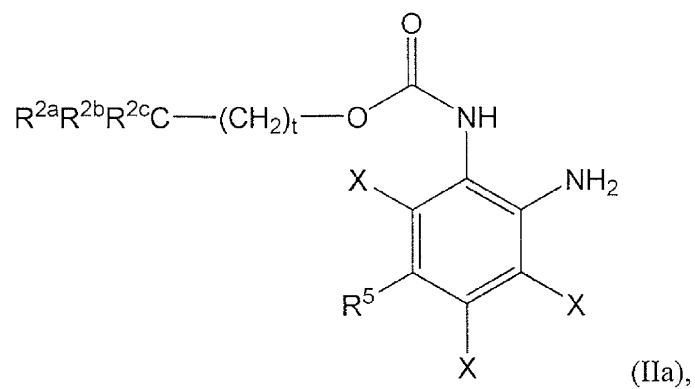
以下から選択される式を有する、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物；

10

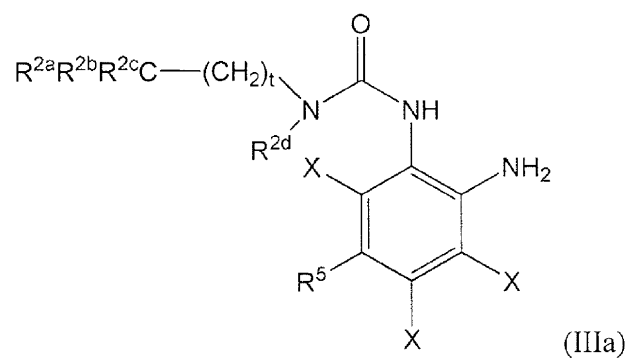
20



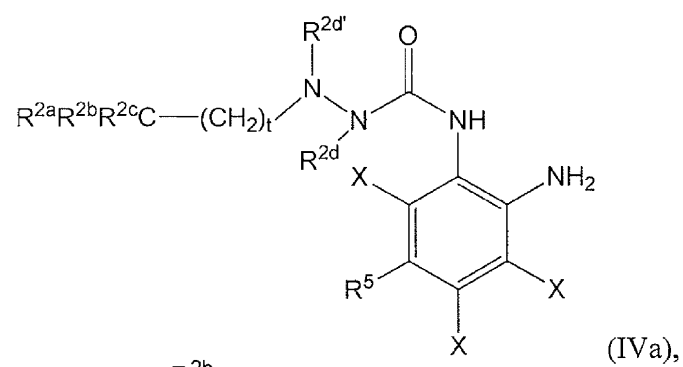
10



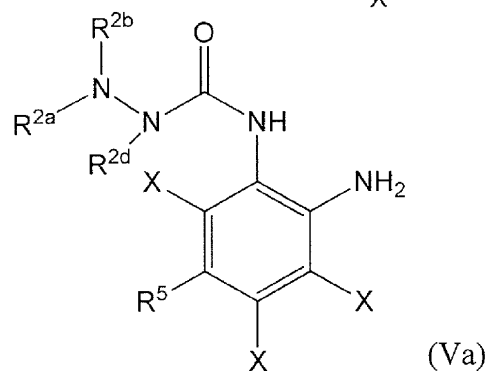
20



30



40



および
、式中Uが一重結合である。

【請求項3】

50

J' が NH_2 である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

Xが水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

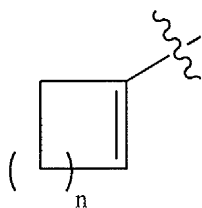
【請求項 5】

R^5 が以下から選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



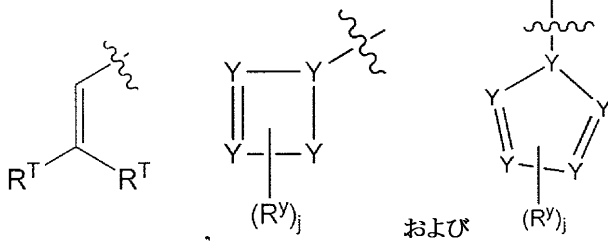
10

式中mは2、3、および4から選択される；



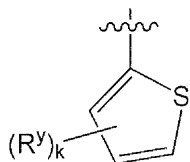
20

式中nは1、2、3、および4から選択される；

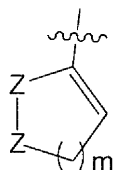


30

式中各Yは独立にCH、 CR^Y 、およびNから選択され、かつ各jは独立に0、1、2、3、4、および5から選択される；



式中kは0、1、2、または3から選択される；ならびに

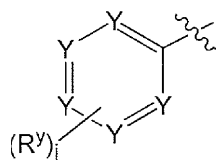


40

式中各Zは独立に CH_2 、 CHR^Y 、 CR^YR^Y 、O、NH、 NR^Y 、およびSから選択され、かつmは0、1、および2から選択される。

【請求項 6】

R^5 が



であり、式中各Yは独立にCH、 CR^y 、およびNから選択され、かつjは0である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項7】

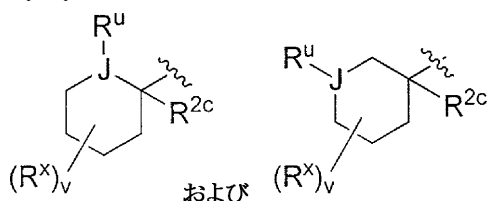
R^5 がフェニル、4-フルオロフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、オキサゾール、チアゾール、およびイソキサゾールから選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

10

【請求項8】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下から選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

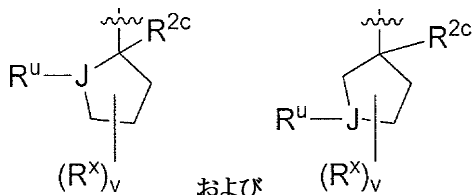
(1)



20

から選択される6員飽和複素環；

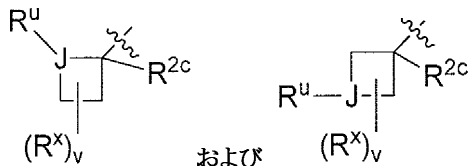
(2)



30

から選択される5員飽和複素環；および

(3)

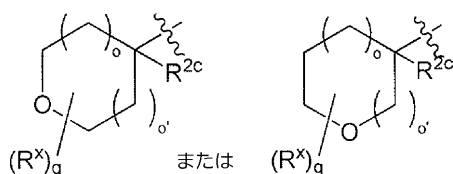


から選択される4員飽和複素環。

【請求項9】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

40



式中

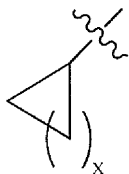
oおよびo'はそれぞれ独立に0、1、および2から選択され、

qは0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。

50

【請求項 1 0】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

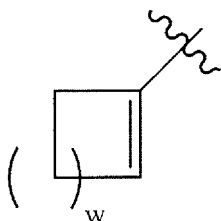


式中xは1、2、3、および4から選択される。

【請求項 1 1】

10

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

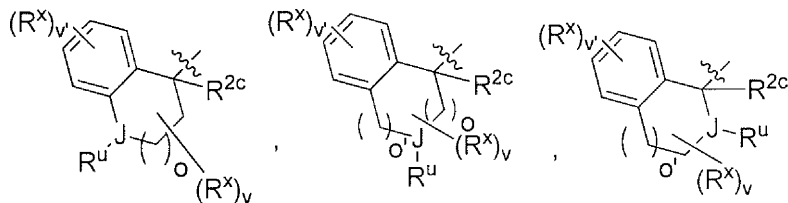


式中wは1、2、および3から選択される。

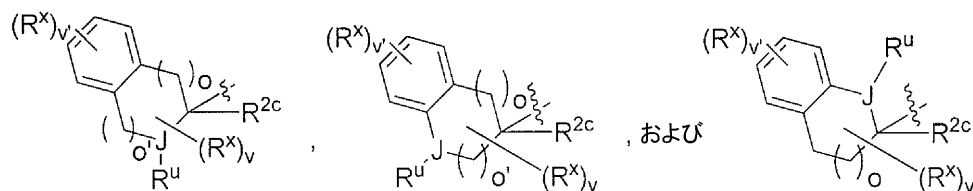
20

【請求項 1 2】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下から選択される部分不飽和二環式環である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



30



式中

oおよびo'はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択され、かつ

v'は0、1、2、3、および4から選択され；

JはN、O、C、およびSから選択され、ただし、

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され；ここで R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

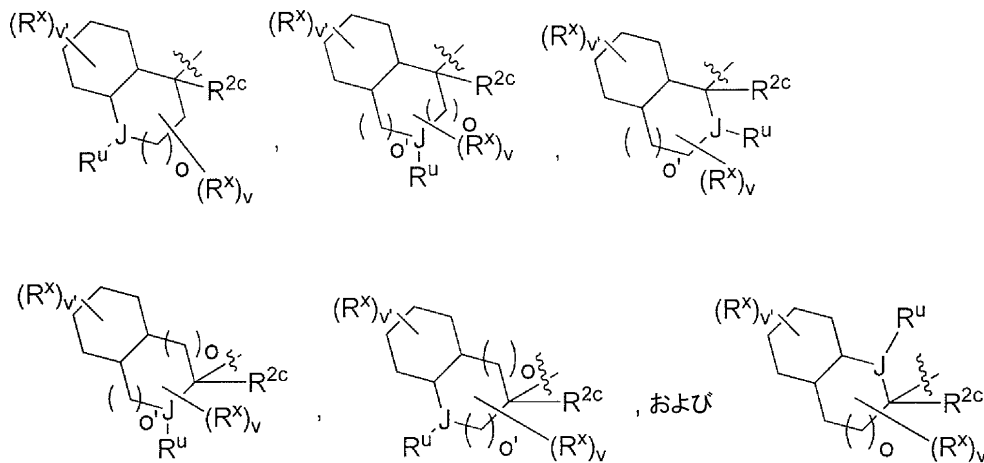
JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず；かつ

vは0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。

【請求項 1 3】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下から選択される飽和二環式環である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

40



10

式中

o および o' はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択され、かつ

v' は0、1、2、3、および4から選択され；

J はN、O、C、およびSから選択され、ただし、

J がNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され；ここで R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

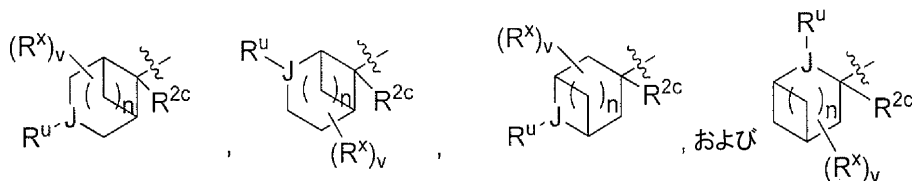
J がOまたはSである場合、 R^u は存在せず；かつ

v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。

20

【請求項14】

$-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ が以下から選択される環である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



式中 n は0、1、2、または3である；

30

J はN、O、C、およびSから選択され、ただし、

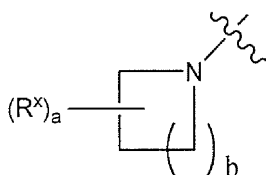
J がNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され；ここで R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

J がOまたはSである場合、 R^u は存在せず；かつ

v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。

【請求項15】

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が以下である、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



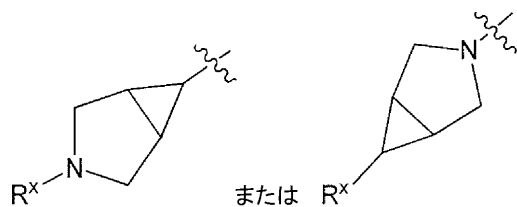
40

式中 b は0、1、2、および3から選択され、かつ

a は0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択される。

【請求項16】

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が以下から選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

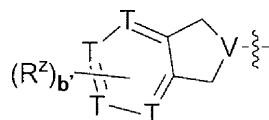


。

【請求項 17】

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が以下から選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

10



式中

VはNまたはCHであり；

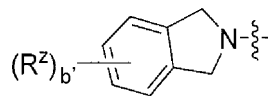
TはCH、 CR^Z 、またはNであり；かつ

b' は0である。

【請求項 18】

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が以下から選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

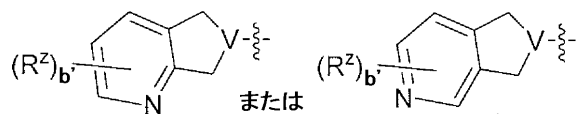
20



式中 b' は0、1、2、3、または4である。

【請求項 19】

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU-$ が以下から選択される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



30

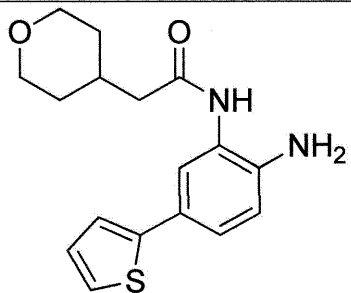
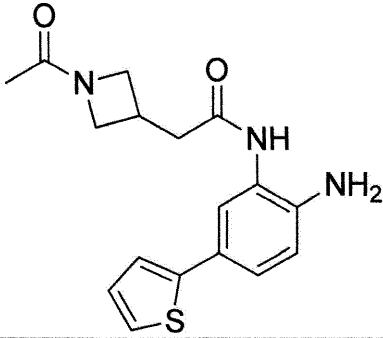
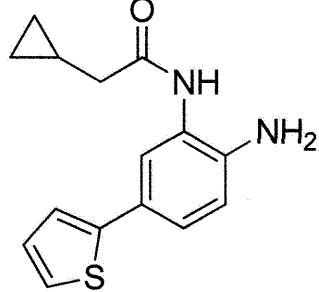
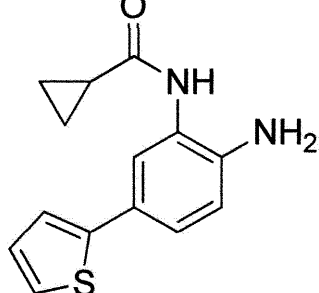
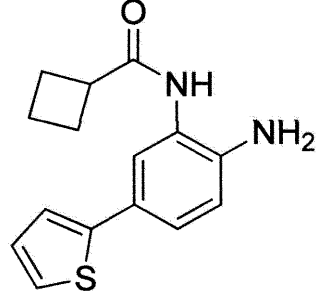
式中

VはNまたはCHであり；かつ

b' は0、1、2、または3である。

【請求項 20】

以下の式である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

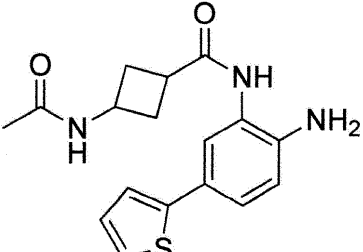
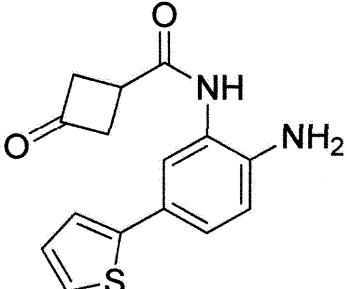
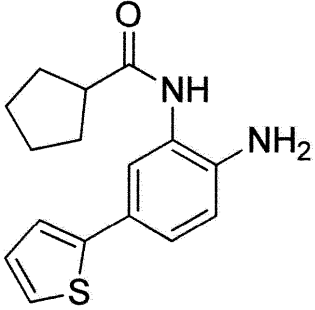
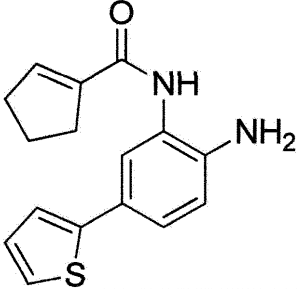
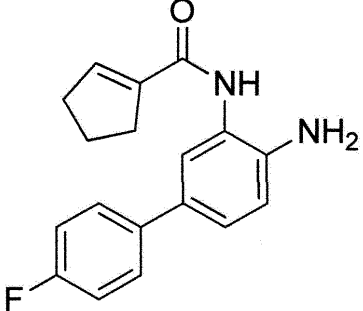
番号	式
8	 <chem>NC1=CC=C(C=C1NC(=O)CC2=CC=CC=C2S)C3=CC=CC=C3S4</chem>
9	 <chem>CC(=O)N1CCC(C1)CC(=O)NC2=CC=C(C=C2NC3=CC=CC=C3S4)C5=CC=CC=C5S6</chem>
11	 <chem>NC1=CC=C(C=C1NC(=O)CC2=CC=CC=C2S)C3=CC=CC=C3S4</chem>
12	 <chem>NC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2S)C3=CC=CC=C3S4</chem>
13	 <chem>NC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2S)C3=CC=CC=C3S4</chem>

10

20

30

40

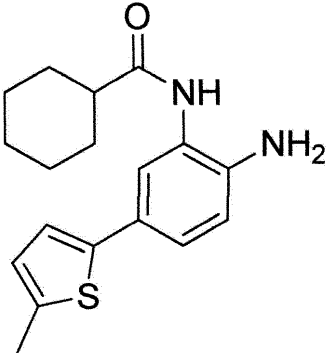
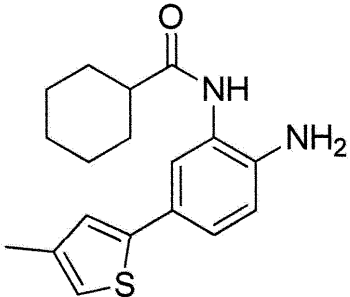
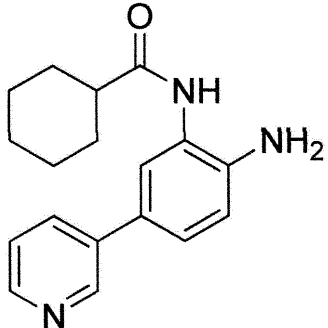
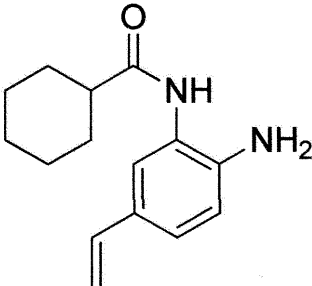
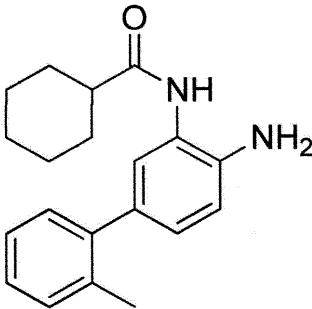
番号	式
14	
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

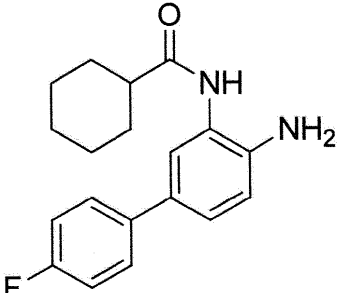
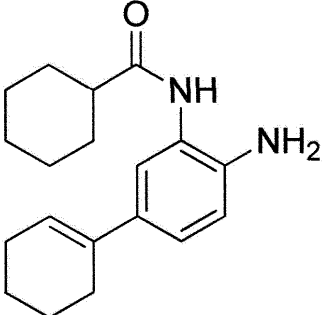
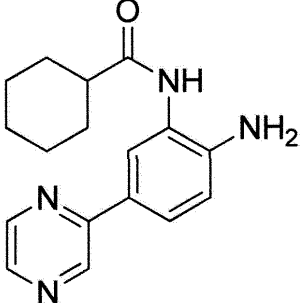
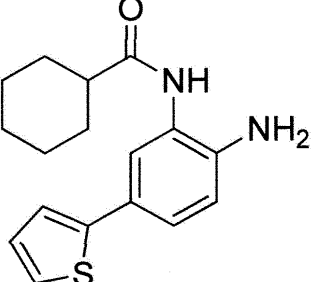
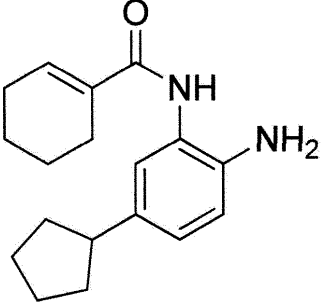
番号	式
19	 <chem>CC1=CC=C(S1)c2ccc(NC(=O)C3CCCCC3)c(N)c2</chem>
20	 <chem>CC1=CC=C(S1)c2ccc(NC(=O)C3CCCCC3)c(N)c2</chem>
22	 <chem>c1ccc(NC(=O)C2CCCCC2)c(N)c1c3ccncc3</chem>
23	 <chem>C=Cc1ccc(NC(=O)C2CCCCC2)c(N)c1</chem>
24	 <chem>Cc1ccccc1c2ccc(NC(=O)C3CCCCC3)c(N)c2</chem>

10

20

30

40

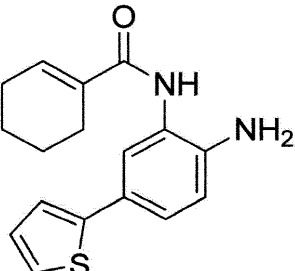
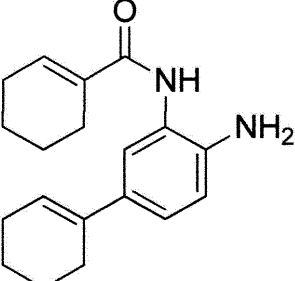
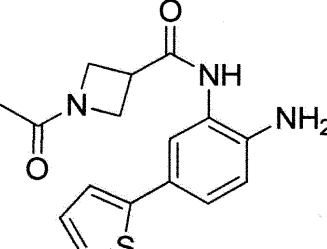
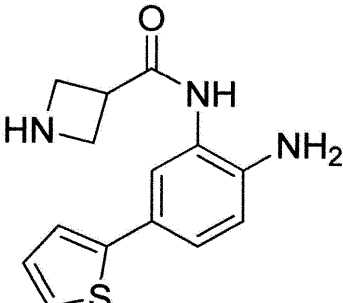
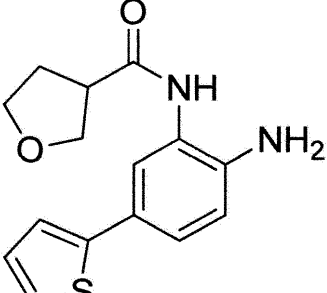
番号	式
25	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)-c3ccc(F)cc3</chem>
26	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)C3CCCCC3</chem>
27	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)-c3ccnnc3</chem>
30	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)-c3ccsc3</chem>
31	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)C3CCCC3</chem>

10

20

30

40

番号	式
32	
33	
42	
43	
44	

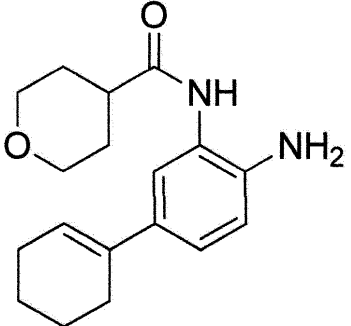
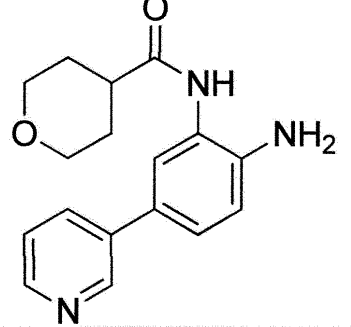
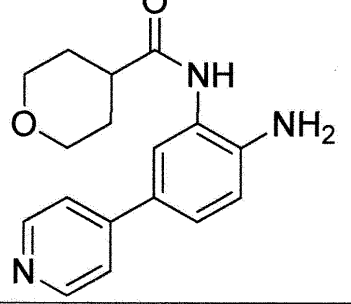
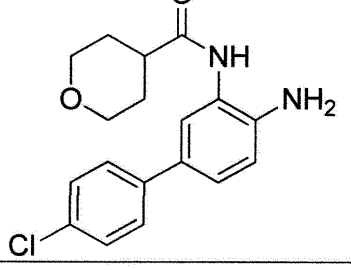
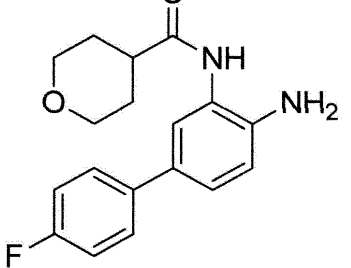
10

20

30

40

40

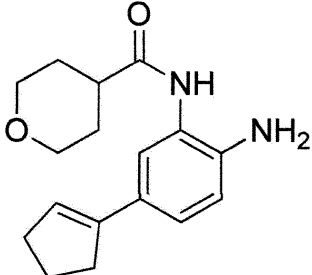
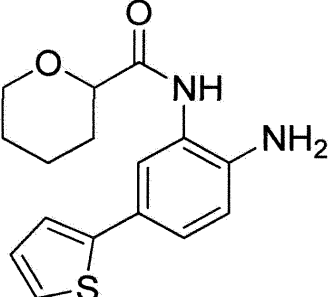
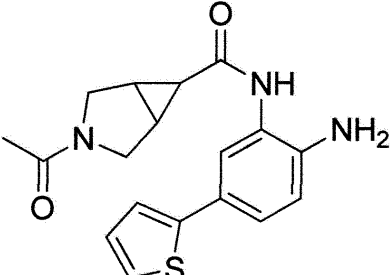
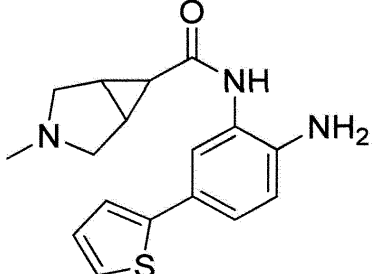
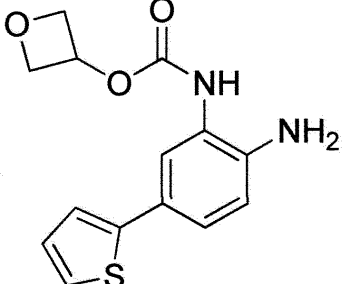
番号	式
50	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CCCCC2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
51	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=N2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
52	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=N2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
53	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)Cl)C(=O)N3CCOCC3</chem>
54	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)F)C(=O)N3CCOCC3</chem>

10

20

30

40

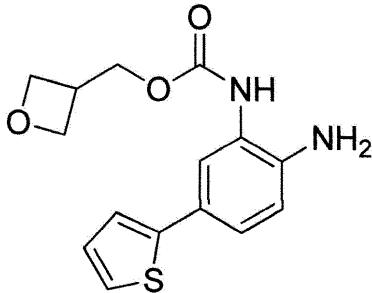
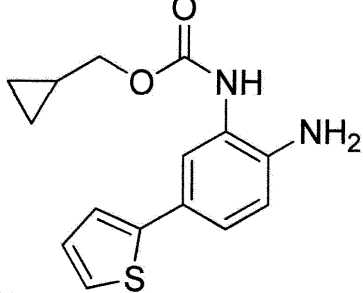
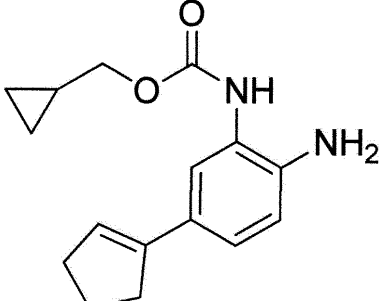
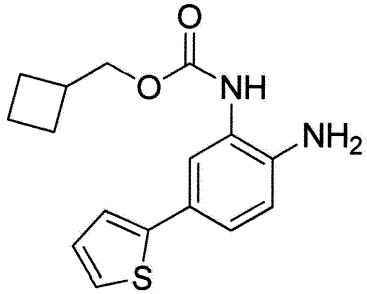
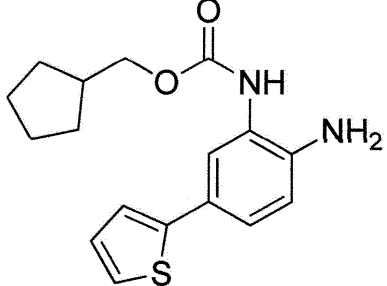
番号	式
55	
56	
57	
58	
59	

10

20

30

40

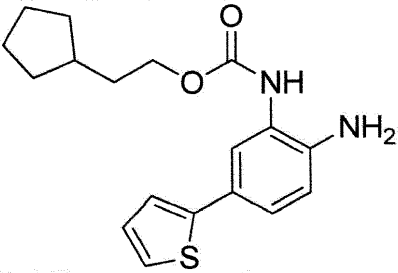
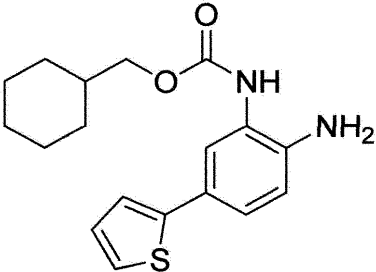
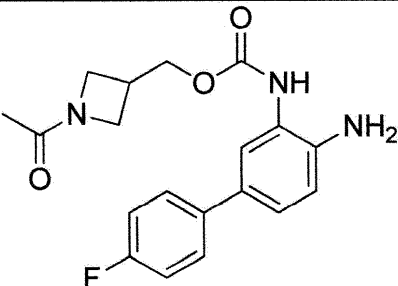
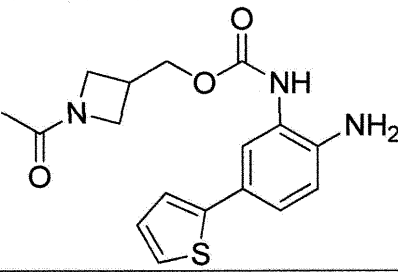
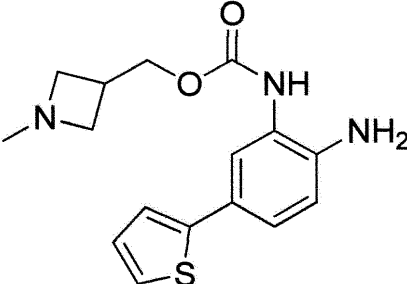
番号	式
60	
61	
62	
63	
64	

10

20

30

40

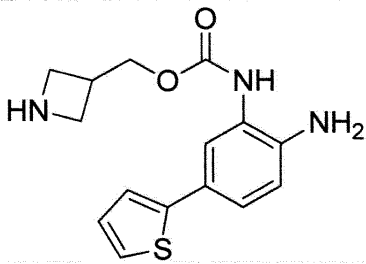
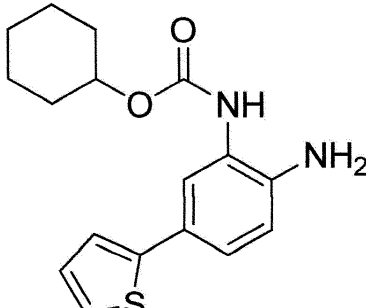
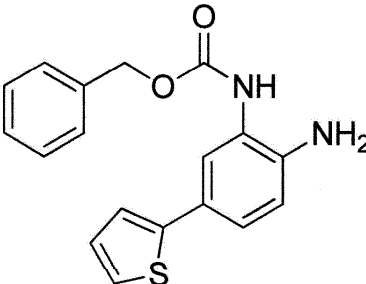
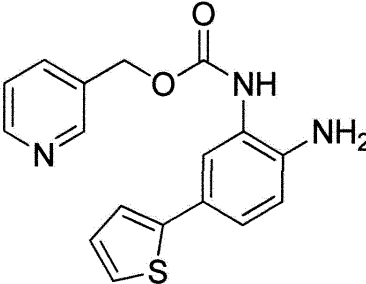
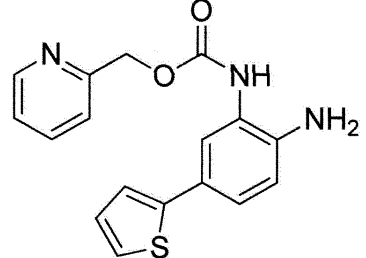
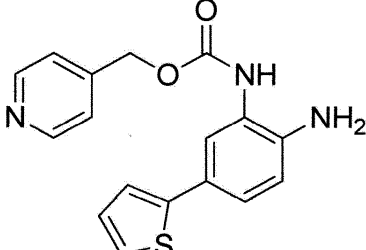
番号	式
65	
66	
72	
73	
74	

10

20

30

40

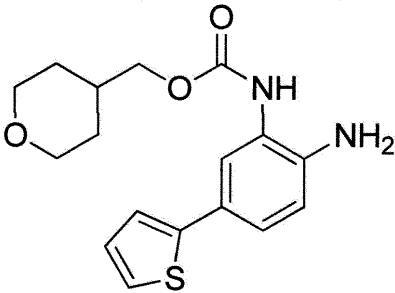
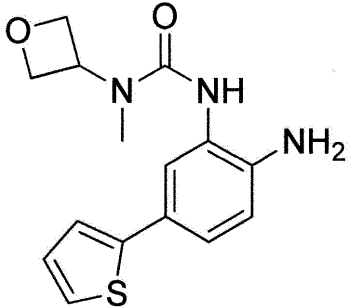
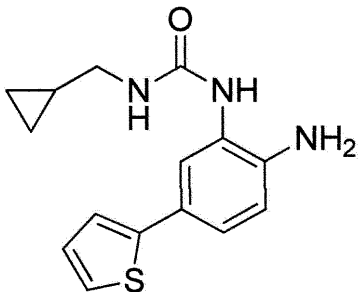
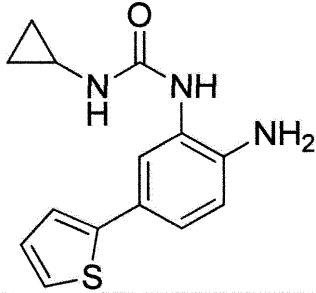
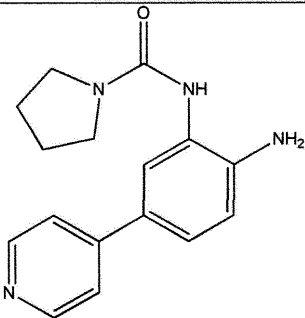
番号	式
75	
83	
85	
86	
87	
88	

10

20

30

40

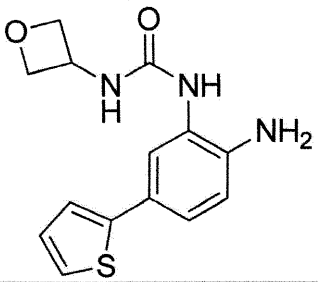
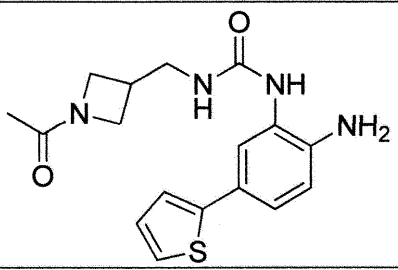
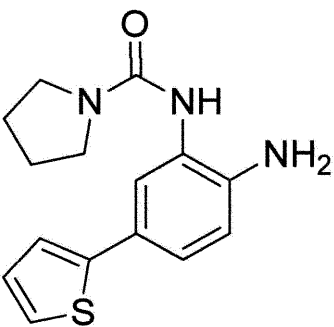
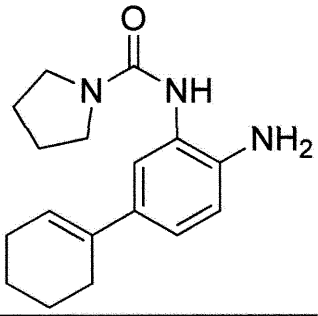
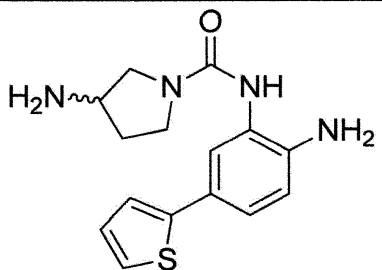
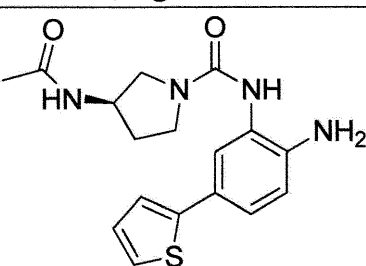
番号	式
91	
95	
98	
100	
103	

10

20

30

40

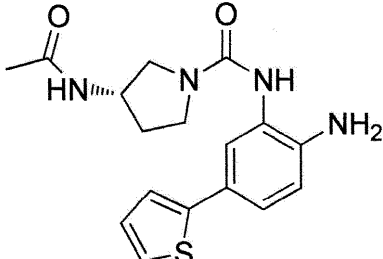
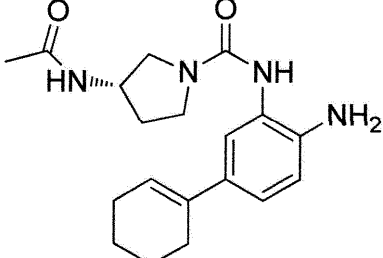
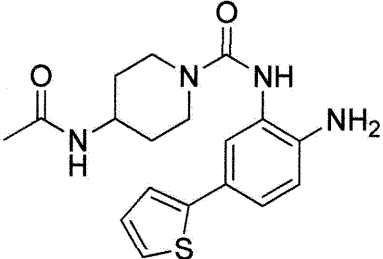
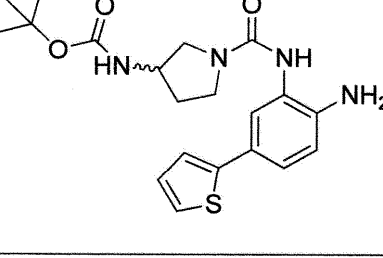
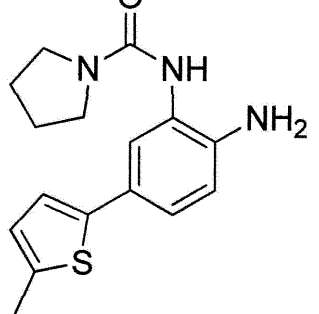
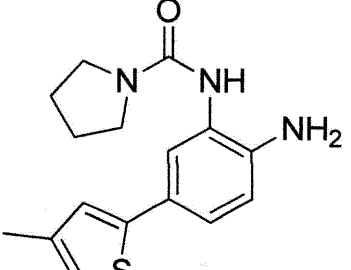
番号	式
104	
105	
106	
108	
109	
110	

10

20

30

40

番号	式
111	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
112	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3C=CCCC3</chem>
113	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCN(CC1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
114	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H]1CCCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
115	 <chem>Cc1ccsc1-c2ccc(N)cc2NC(=O)N3CCCC3</chem>
116	 <chem>Cc1cc(C)s1-c2ccc(N)cc2NC(=O)N3CCCC3</chem>

10

20

30

40

番号	式
117	 <chem>Nc1ccc(cc1N2C=NC(=O)N2)c3cc(Cl)ccc3</chem>
118	 <chem>Nc1ccc(cc1N2C=NC(=O)N2)-c3ccc(F)cc3</chem>
119	 <chem>Nc1ccc(cc1N2C=NC(=O)N2)-c3ccccc3</chem>
120	 <chem>Nc1ccc(cc1N2C=NC(=O)N2)-C=C</chem>
121	 <chem>Nc1ccc(cc1N2C=NC(=O)N2)-c3ccccn3</chem>

10

20

30

40

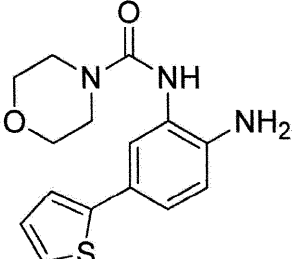
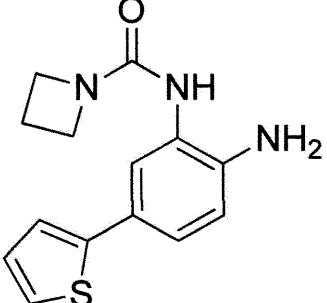
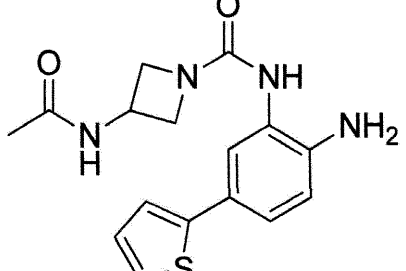
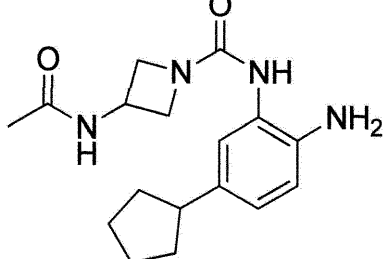
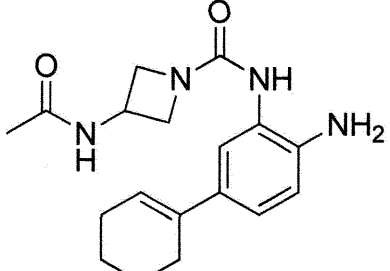
番号	式
122	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CC(F)CC3</chem>
123	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CC(C)CC3</chem>
124	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CCCCC3</chem>
125	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CC(F)(F)CC3</chem>
126	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CC(F)(F)CC3</chem>
127	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)NC(=O)N3CC(F)(F)CC3</chem>

10

20

30

40

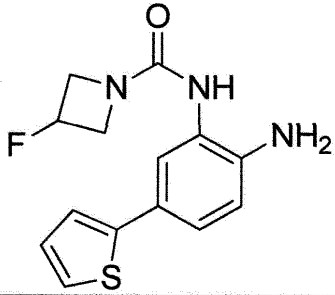
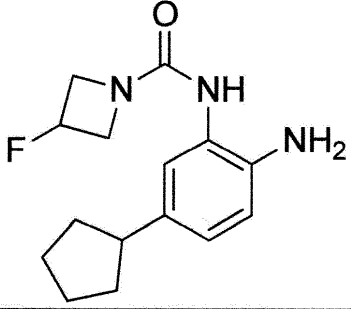
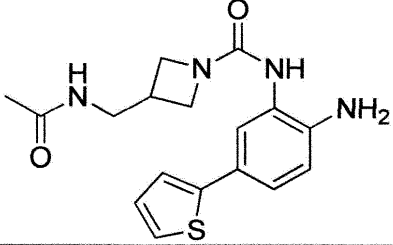
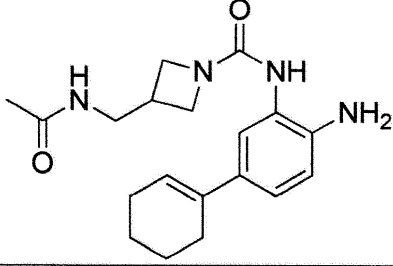
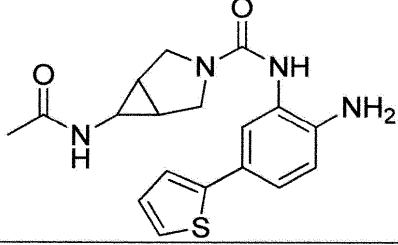
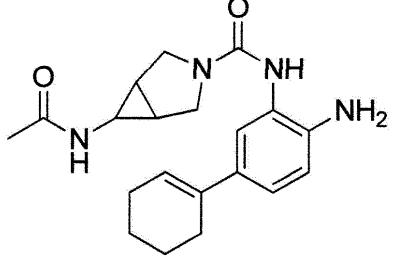
番号	式
128	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=S2)NC(=O)N3CCOCC3</chem>
133	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=S2)NC(=O)N3CCN3</chem>
134	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=S2)NC(=O)N3CC[C@H](3)NC(=O)C</chem>
135	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CCCC2)NC(=O)N3CC[C@H](3)NC(=O)C</chem>
136	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CCCCC2)NC(=O)N3CC[C@H](3)NC(=O)C</chem>

10

20

30

40

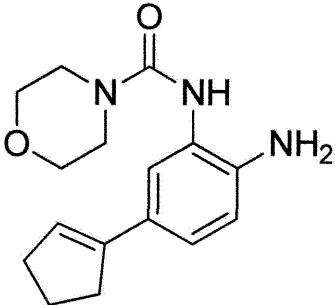
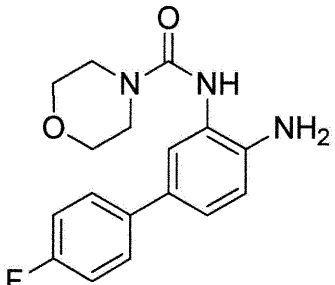
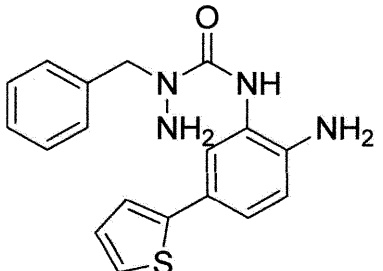
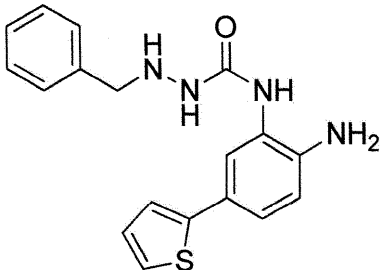
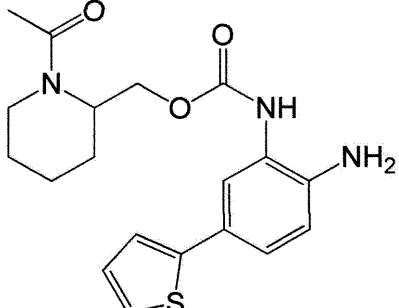
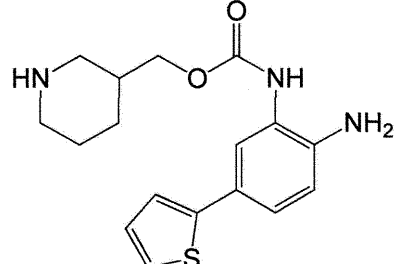
番号	式
137	
138	
139	
140	
141	
142	

10

20

30

40

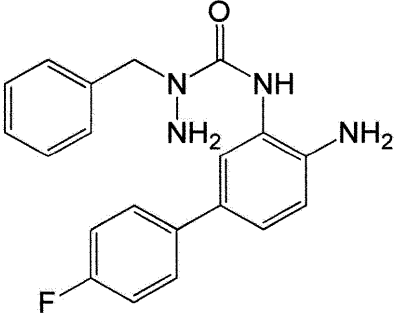
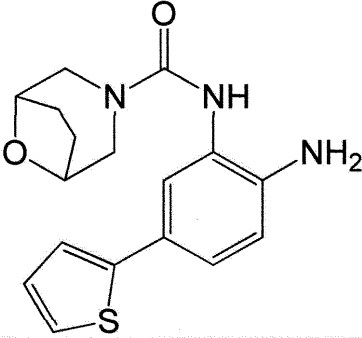
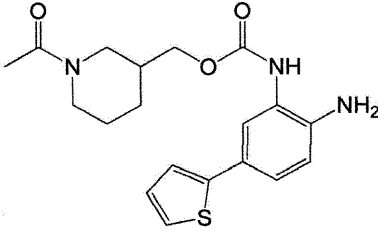
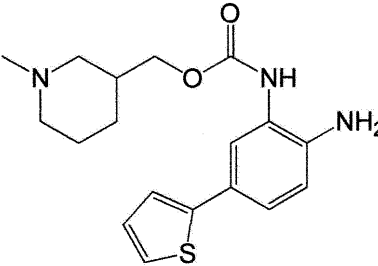
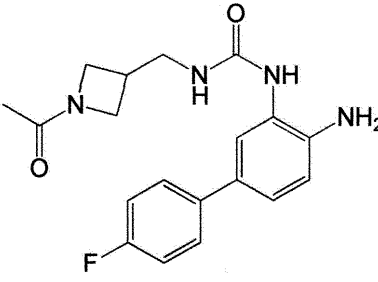
番号	式
143	
144	
145	
146	
152	
153	

10

20

30

40

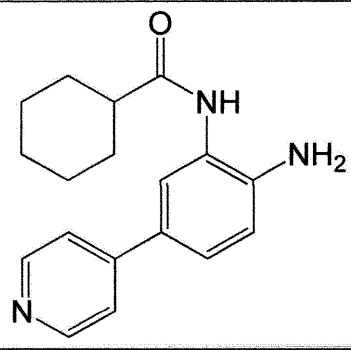
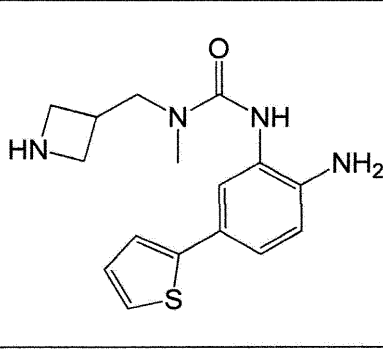
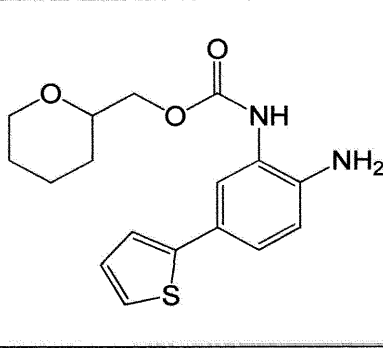
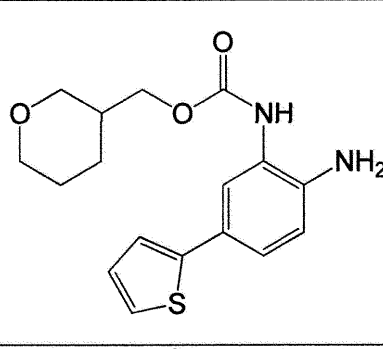
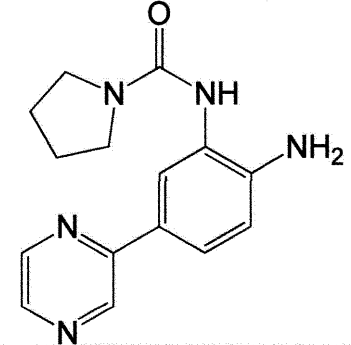
番号	式
154	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N(Cc2ccccc2)N)c3ccc(F)cc3</chem>
157	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C3CCOC3CC2)c4ccsc4</chem>
160	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)NCC2CCN(C(=O)C)CC2)c3ccsc3</chem>
161	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)NCC2CCN(C)CC2)c3ccsc3</chem>
162	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)NCC2CN(C(=O)C)CC2)c3ccc(F)cc3</chem>

10

20

30

40

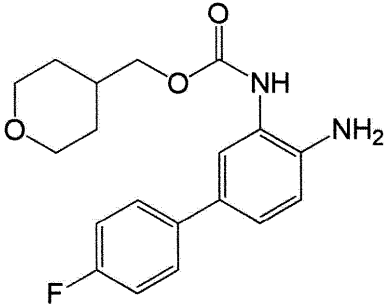
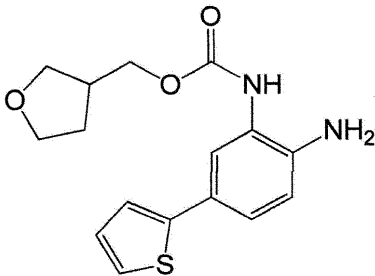
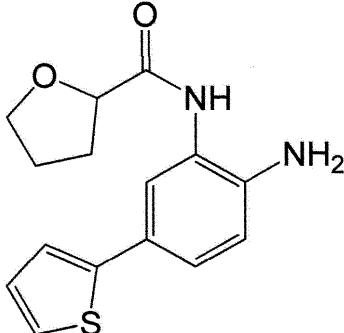
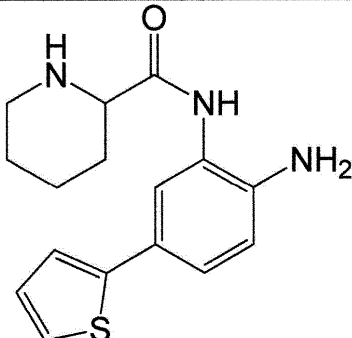
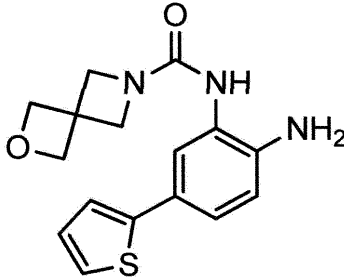
番号	式
163	
165	
166	
167	
168	

10

20

30

40

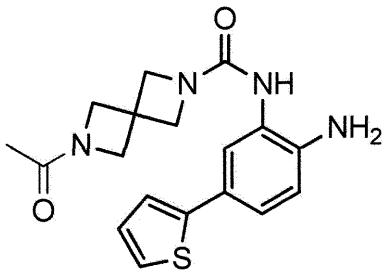
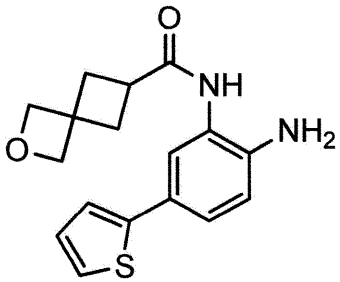
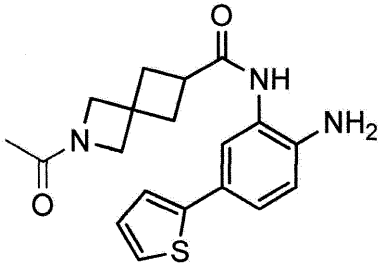
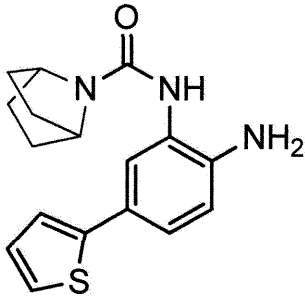
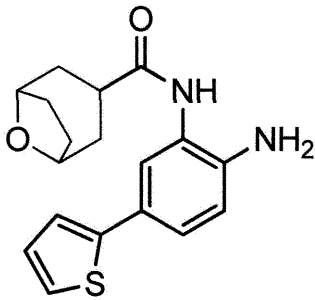
番号	式
169	
170	
171	
173	
177	

10

20

30

40

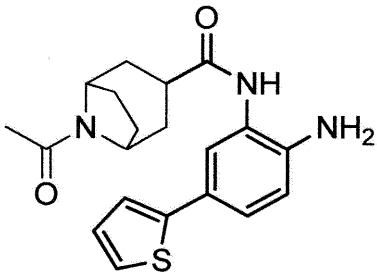
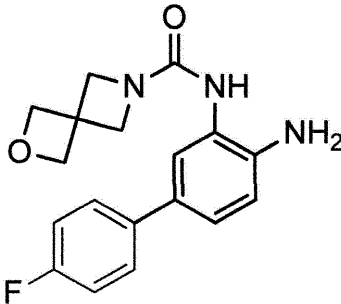
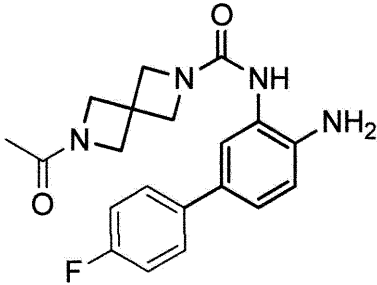
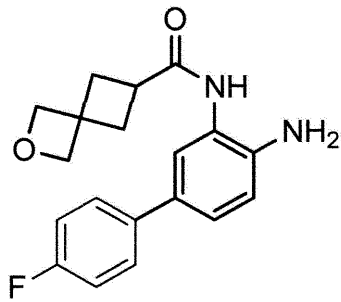
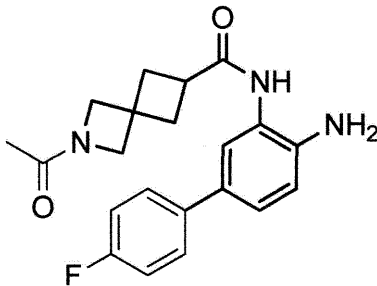
番号	式
178	 <p>Chemical structure 178: A bicyclic amide. The bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is substituted with an acetyl group (CH₃CO-). The carbonyl group of the amide is attached to the nitrogen of the pyrrolidine ring. The amide nitrogen is attached to a phenyl ring, which is also substituted with an amino group (NH₂) at the ortho position and a thienyl group at the para position.</p>
179	 <p>Chemical structure 179: A bicyclic amide. The bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a tetrahydrofuran ring. The carbonyl group of the amide is attached to the cyclobutane ring. The amide nitrogen is attached to a phenyl ring, which is also substituted with an amino group (NH₂) at the ortho position and a thienyl group at the para position.</p>
180	 <p>Chemical structure 180: A bicyclic amide. The bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is substituted with an acetyl group (CH₃CO-). The carbonyl group of the amide is attached to the cyclobutane ring. The amide nitrogen is attached to a phenyl ring, which is also substituted with an amino group (NH₂) at the ortho position and a thienyl group at the para position.</p>
181	 <p>Chemical structure 181: A bicyclic amide. The bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a norbornene ring. The carbonyl group of the amide is attached to the cyclobutane ring. The amide nitrogen is attached to a phenyl ring, which is also substituted with an amino group (NH₂) at the ortho position and a thienyl group at the para position.</p>
182	 <p>Chemical structure 182: A bicyclic amide. The bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a tetrahydrofuran ring. The carbonyl group of the amide is attached to the cyclobutane ring. The amide nitrogen is attached to a phenyl ring, which is also substituted with an amino group (NH₂) at the ortho position and a thienyl group at the para position.</p>

10

20

30

40

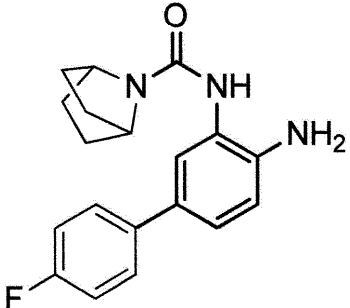
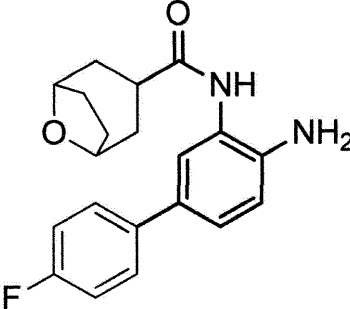
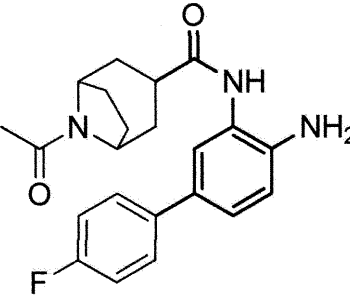
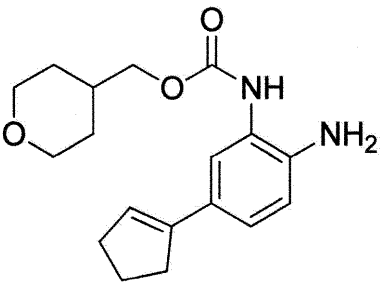
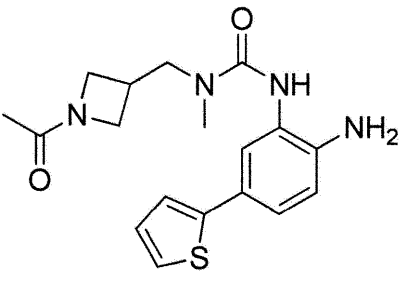
番号	式
183	
186	
187	
188	
189	

10

20

30

40

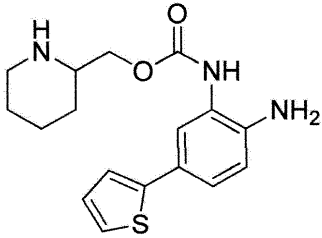
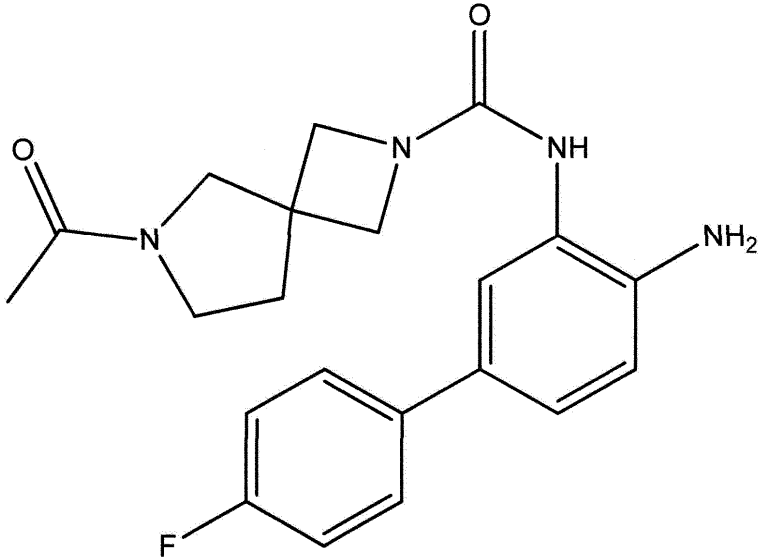
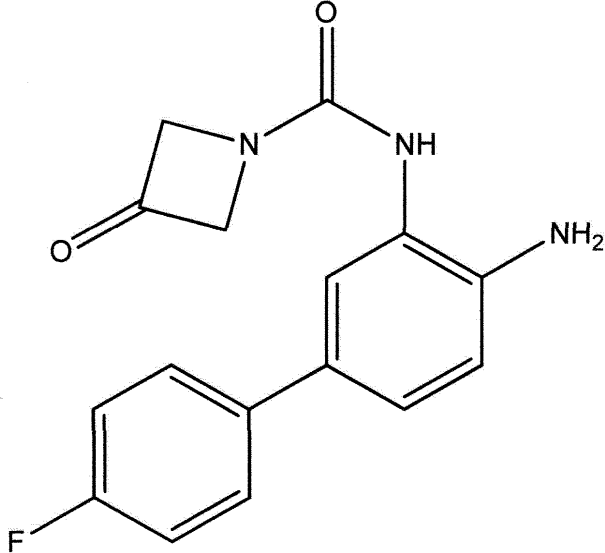
番号	式
190	
191	
192	
198	
199	

10

20

30

40

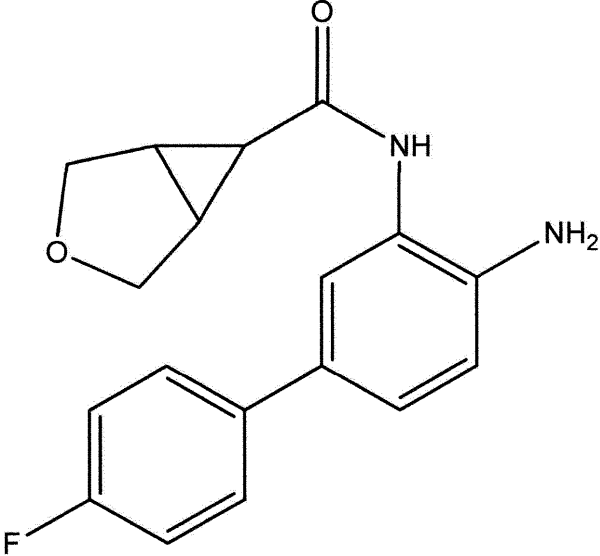
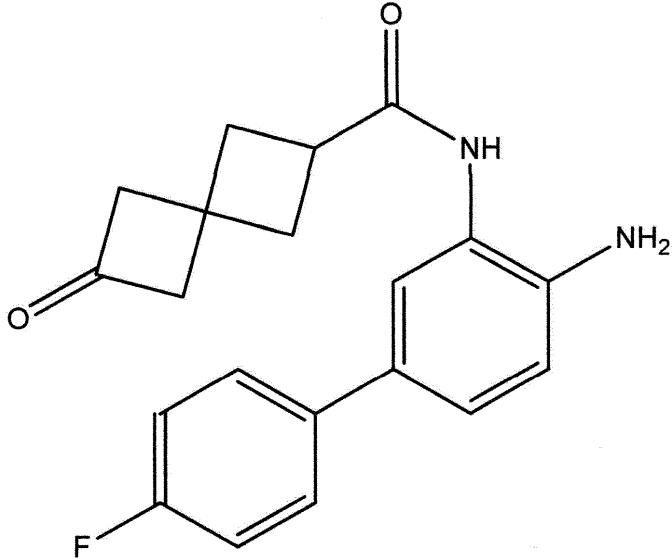
番号	式
201	
202	
203	

10

20

30

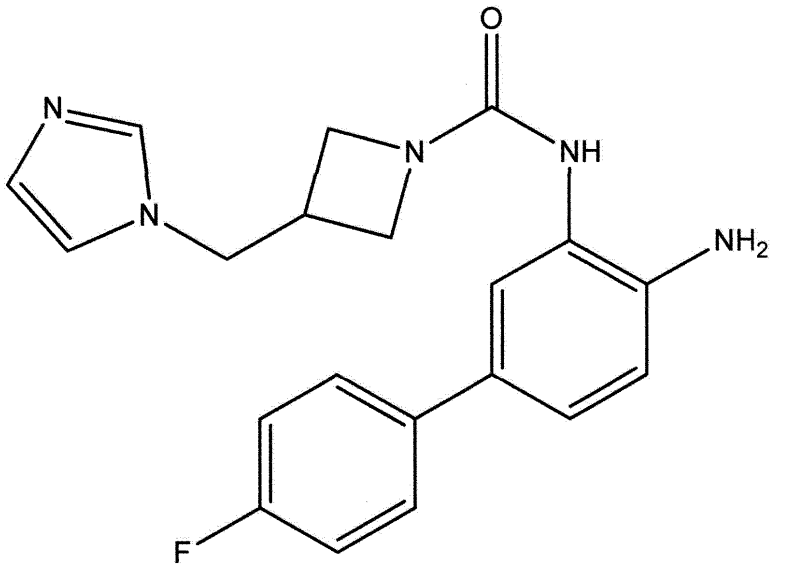
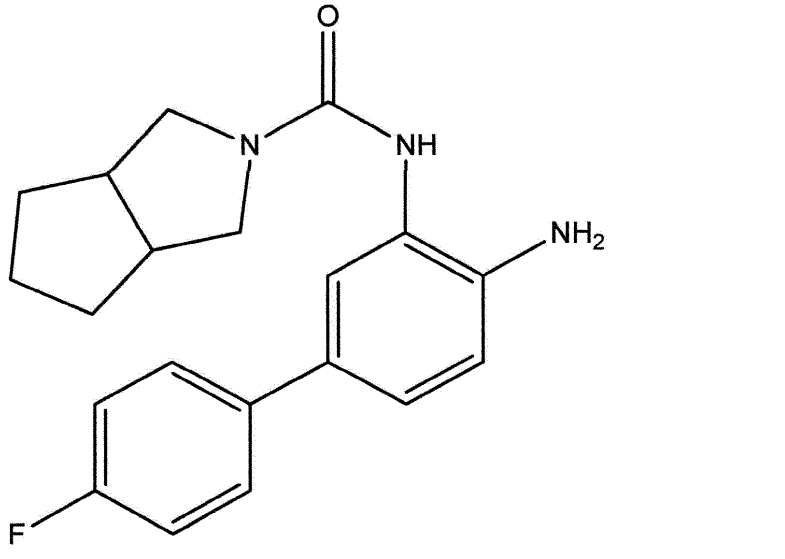
40

番号	式
204	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-C(=O)Nc3ccccc3C(=O)C4COC5C4C(=O)C5</chem>
208	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-C(=O)Nc3ccccc3C(=O)C4COC5C4C(=O)C5</chem>

10

20

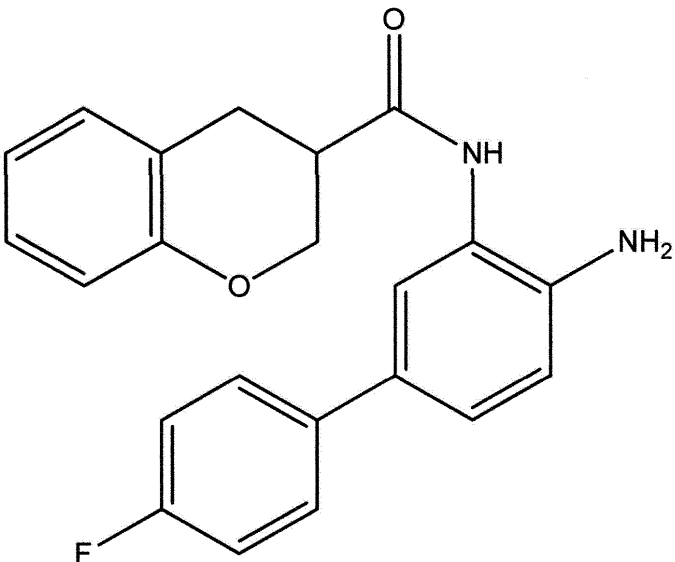
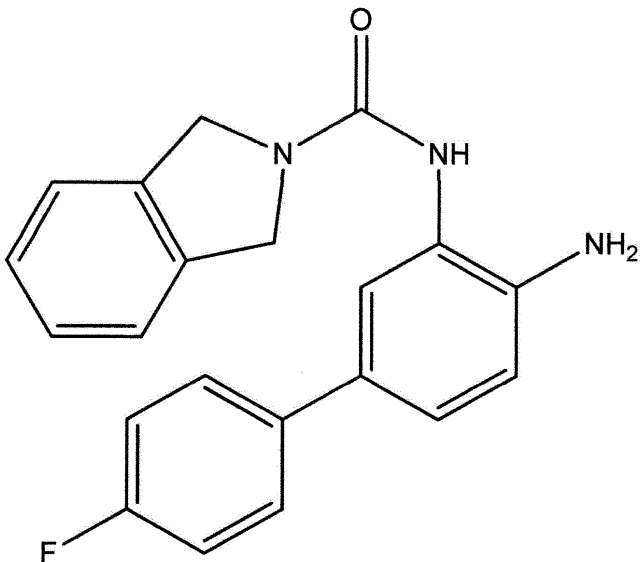
30

番号	式
209	 <chem>Nc1ccc(cc1)NC(=O)N2CC3CC(C3)CC2Cc4ccc(cc4)N5C=CN=C5</chem>
210	 <chem>Nc1ccc(cc1)NC(=O)N2CC3CC4CC(C3)CC2C4Cc5ccc(cc5)F</chem>

10

20

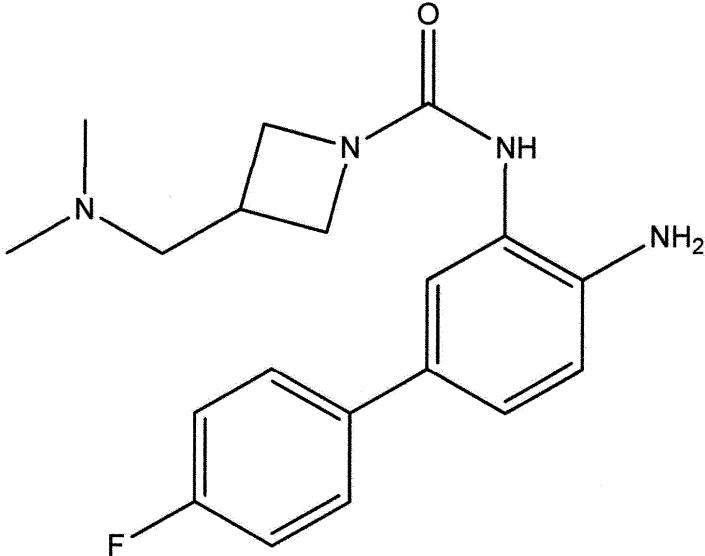
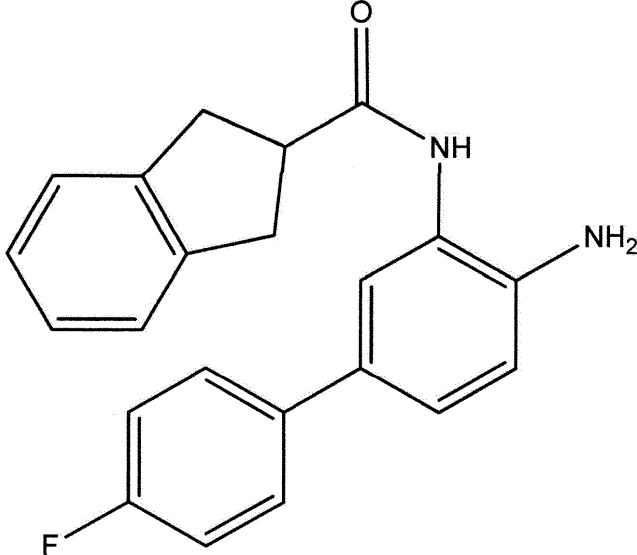
30

番号	式
211	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCc3ccccc3OC2)c4ccc(F)cc4</chem>
212	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3CC2)c4ccc(F)cc4</chem>

10

20

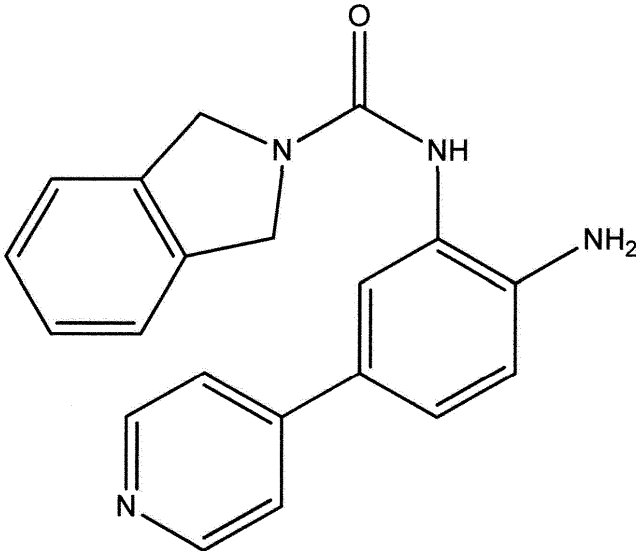
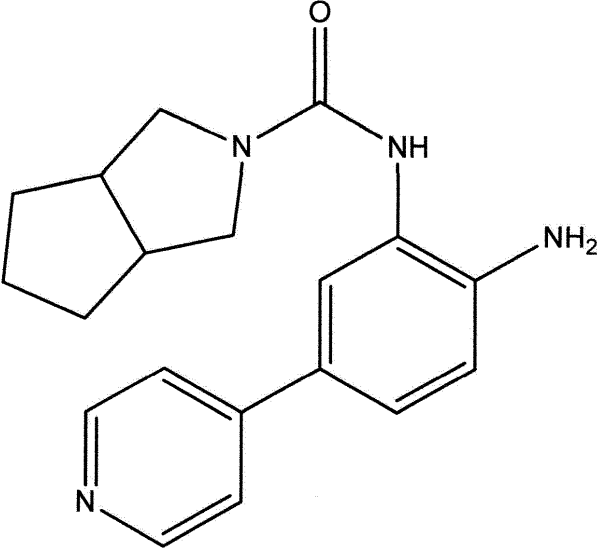
30

番号	式
213	 <chem>CN(C)CC1CCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2-c3ccc(F)cc3</chem>
214	 <chem>c1ccccc1C2CCCC2C(=O)Nc3ccc(N)cc3-c4ccc(F)cc4</chem>

10

20

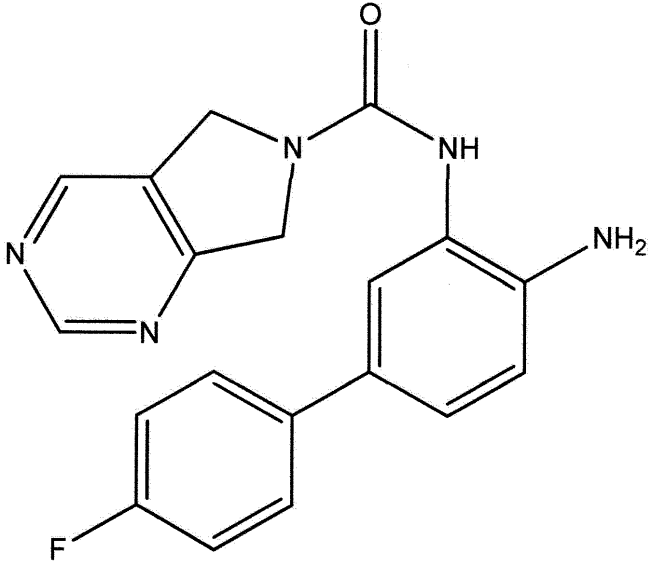
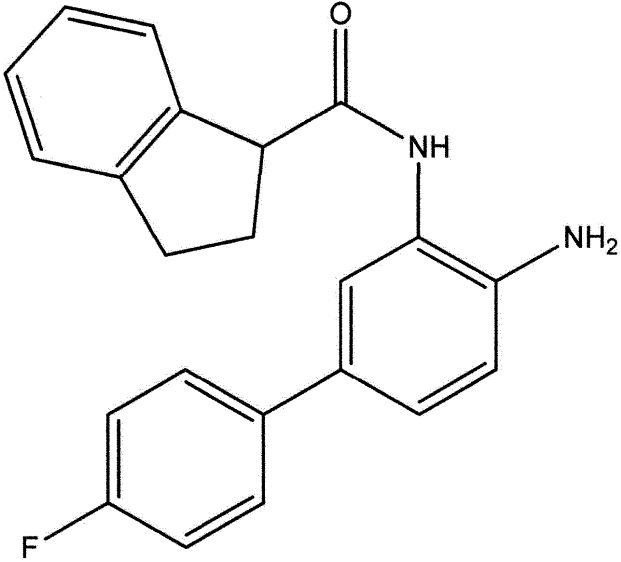
30

番号	式
215	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3c2)c4cccnc4</chem>
216	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3c4ccccc4c3c2)c4cccnc4</chem>

10

20

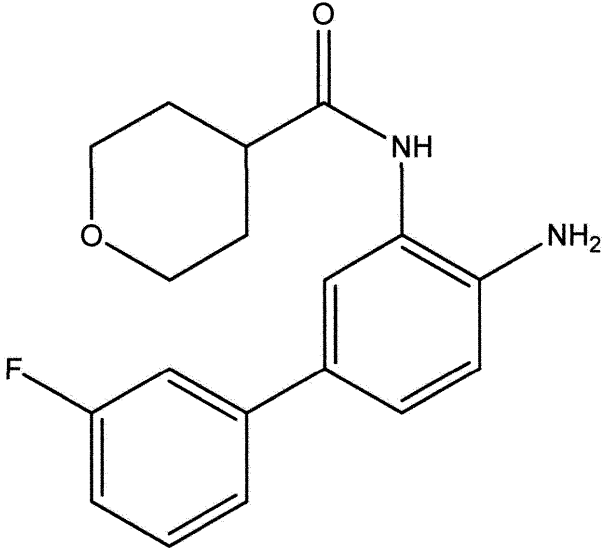
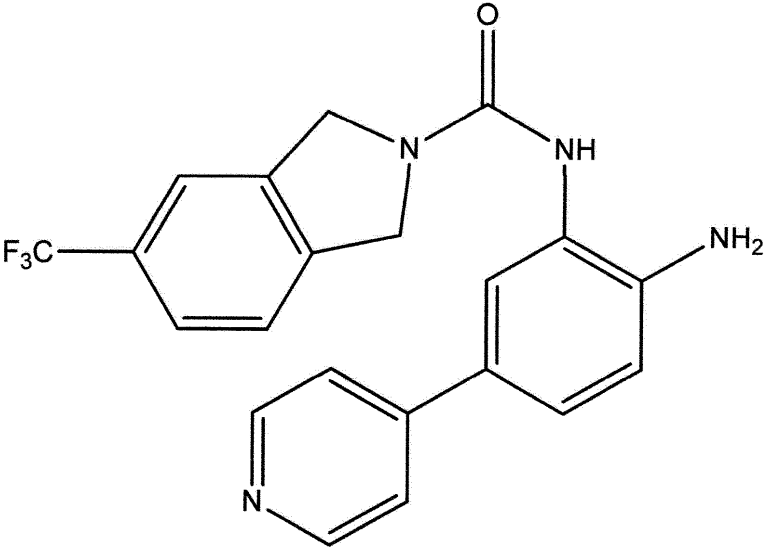
30

番号	式
217	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3ccncc32)c4ccc(F)cc4</chem>
221	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)CC2Cc3ccccc32)c4ccc(F)cc4</chem>

10

20

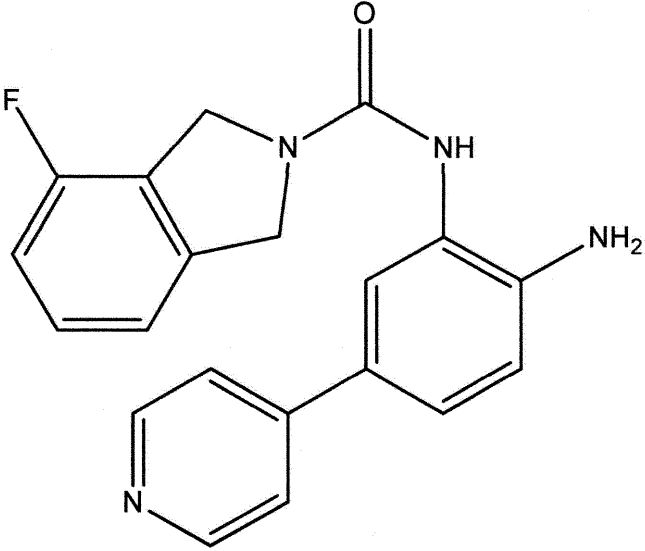
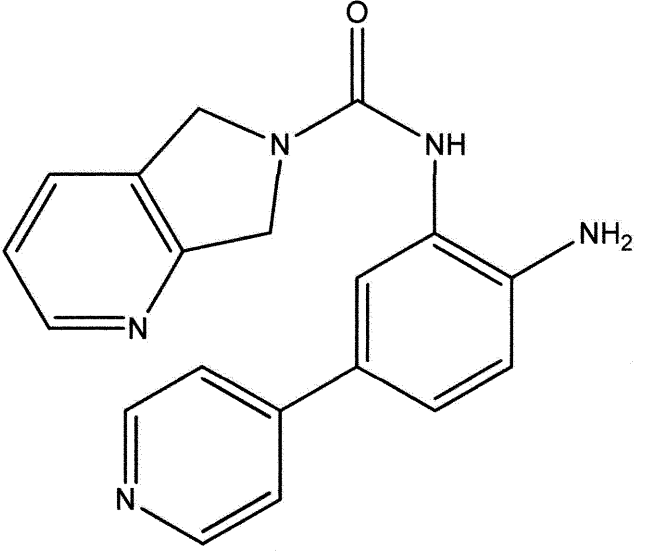
30

番号	式
225	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCOCC2)-c3cc(F)ccc3</chem>
226	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3cc(C(F)(F)F)ccc32)-c4ccc5ccncc54</chem>

10

20

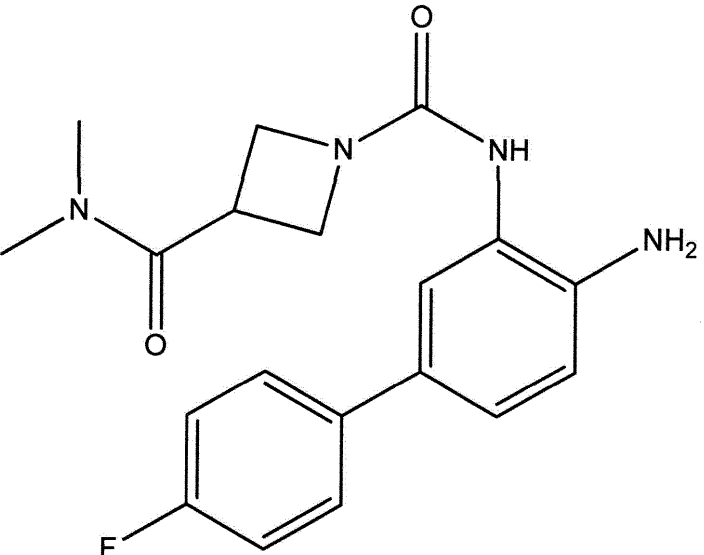
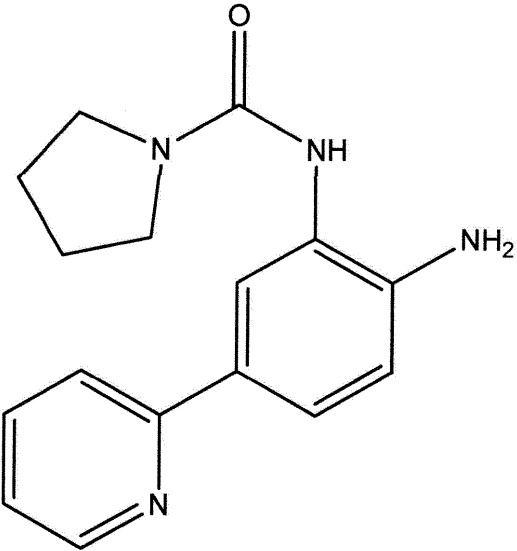
30

番号	式
232	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3cc(F)ccc3n2)C4=CC=CC=N4</chem>
233	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccncc3n2)C4=CC=CC=N4</chem>

10

20

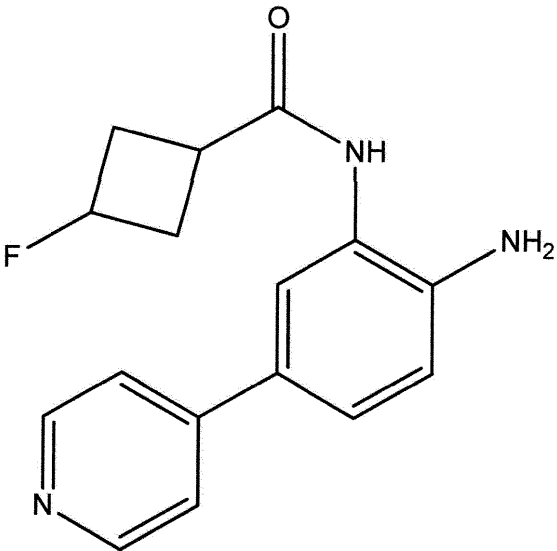
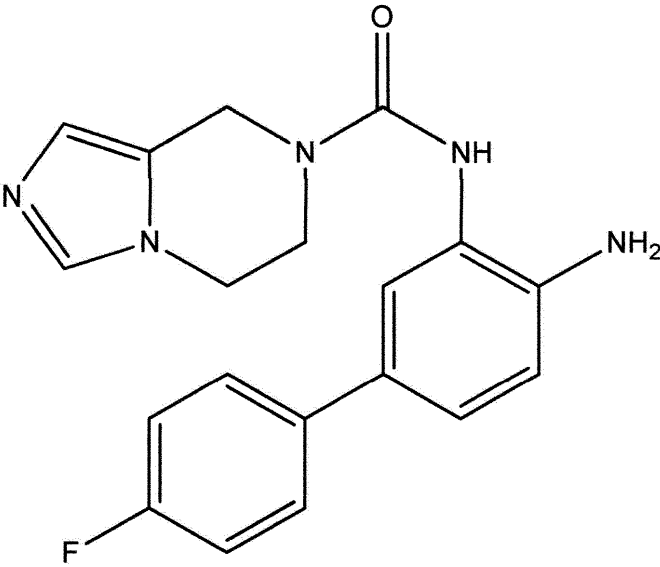
30

番号	式
236	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCN1C(=O)Nc2cc(N)ccc2-c3ccc(F)cc3</chem>
238	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccncc2)C(=O)Nc3ccccc3</chem>

10

20

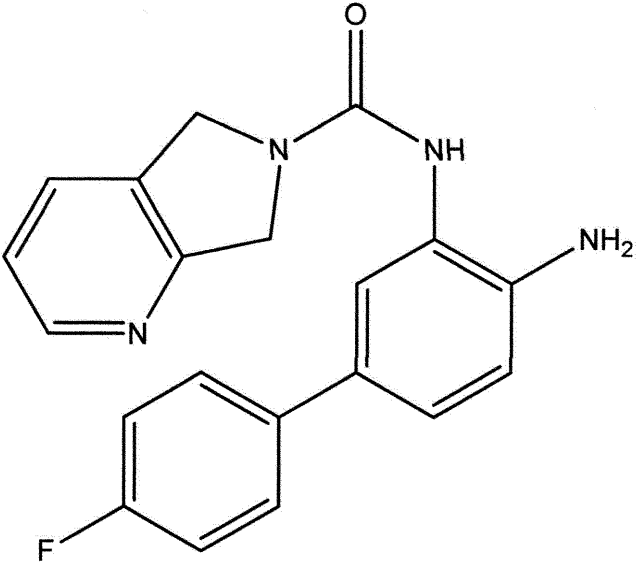
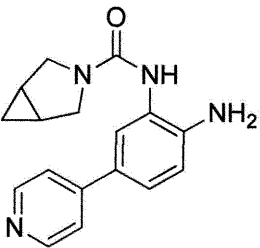
30

番号	式
239	 <chem>Nc1ccc(cc1Cc2ccncc2)NC(=O)C3CC(F)C3</chem>
241	 <chem>Nc1ccc(cc1Cc2ccc(F)cc2)NC(=O)N3CCc4ncnc4C3</chem>

10

20

30

番号	式
245	 <p style="text-align: center;">または</p>
247	

10

20

。

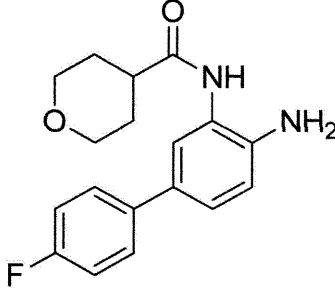
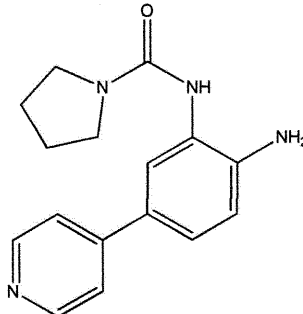
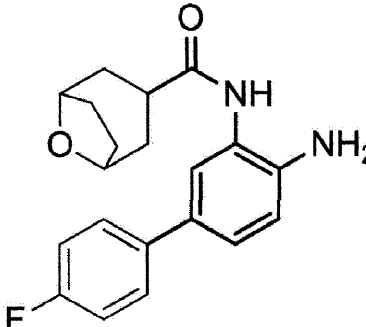
【請求項 2 1】

請求項20記載の化合物、またはその塩酸塩。

【請求項 2 2】

以下の式である、請求項20記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

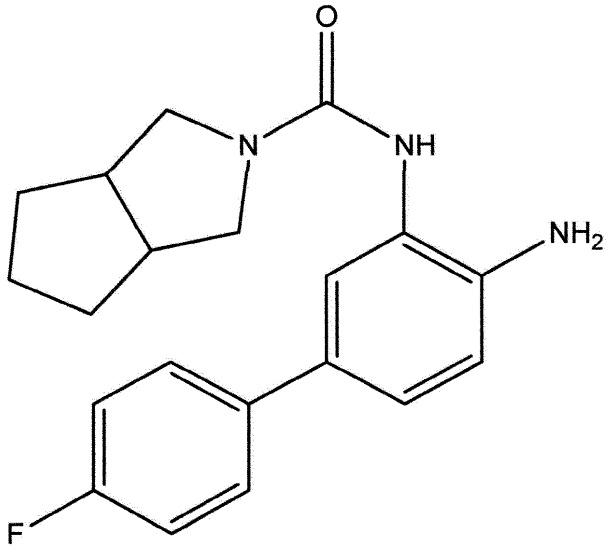
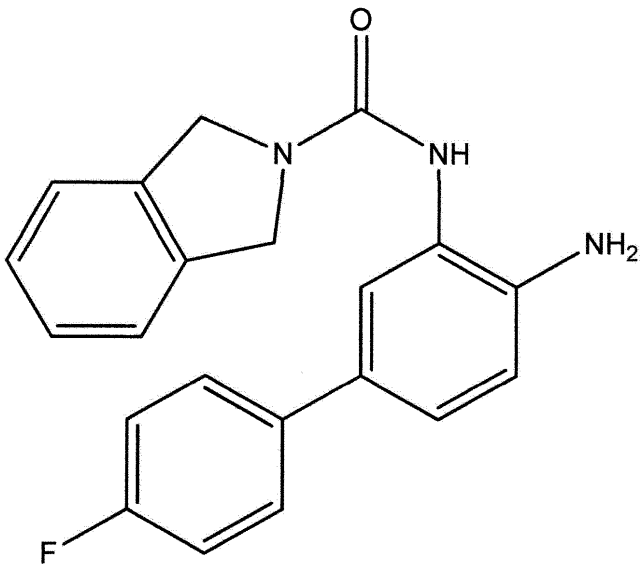
30

番号	式
54	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCOCC2)-c3ccc(F)cc3</chem>
103	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCCC2)-c3ccncc3</chem>
191	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C3CC4C(C3)OC4C2)-c3ccc(F)cc3</chem>

10

20

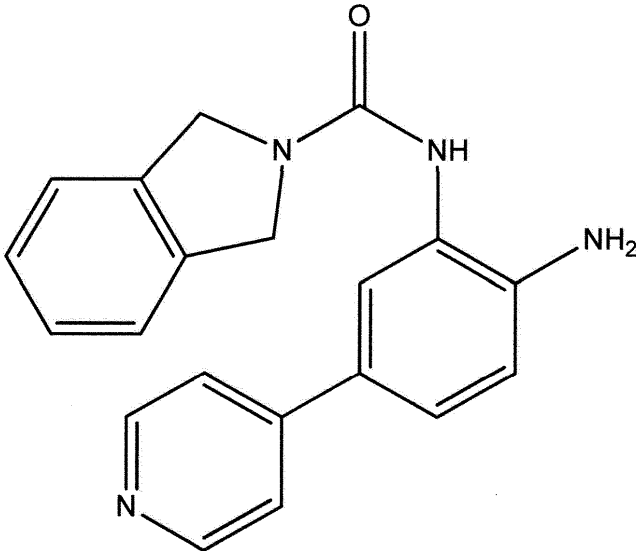
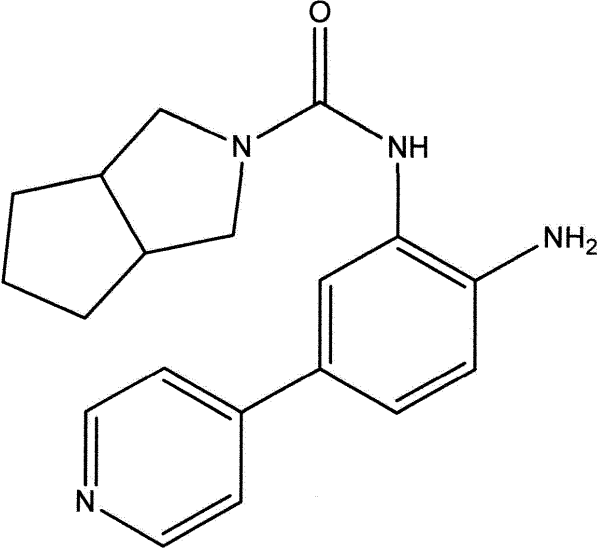
30

番号	式
210	 <chem>Nc1cc(ccc1C2=CC=CC=C2F)NC(=O)N3CC4CCCC4C3</chem>
212	 <chem>Nc1cc(ccc1C2=CC=CC=C2F)NC(=O)N3CCc4ccccc43</chem>

10

20

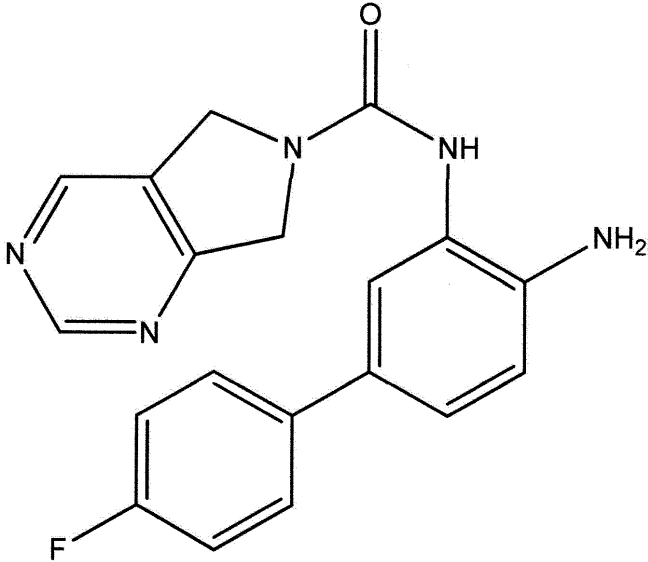
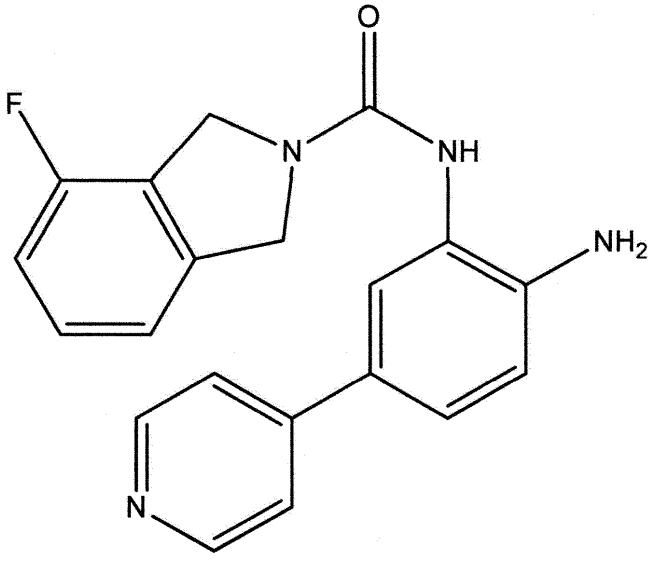
30

番号	式
215	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3c2)c4cccnc4</chem>
216	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3c4ccccc4c32)c4cccnc4</chem>

10

20

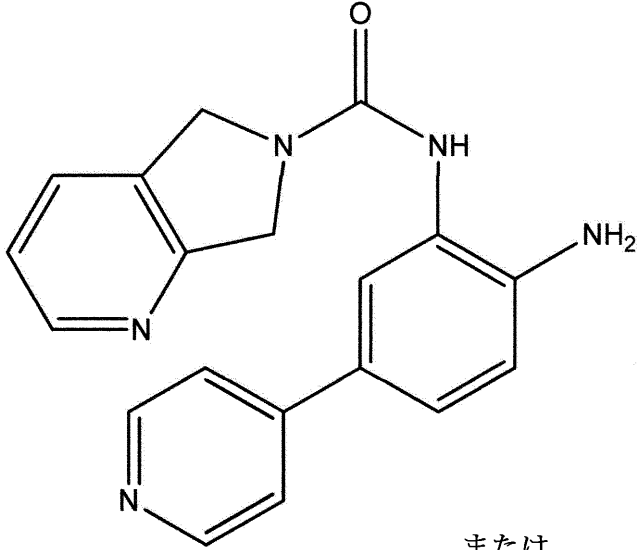
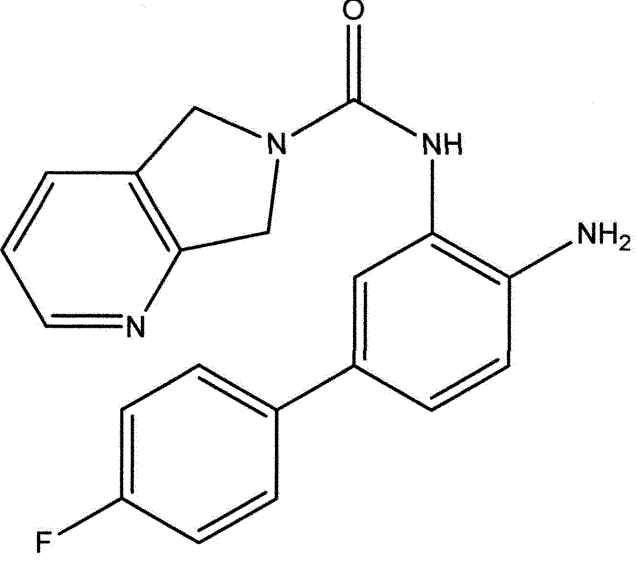
30

番号	式
217	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3ccncc3N2)Cc4ccc(F)cc4</chem>
232	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3ccccc3N2)Cc4ccc5ccncc5c4</chem>

10

20

30

番号	式
233	 <p>または</p>
245	

10

20

30

。

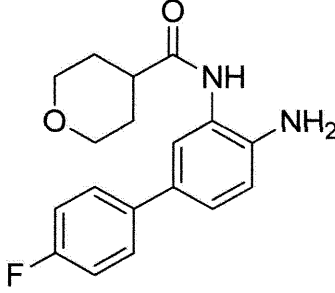
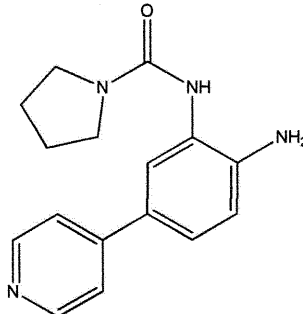
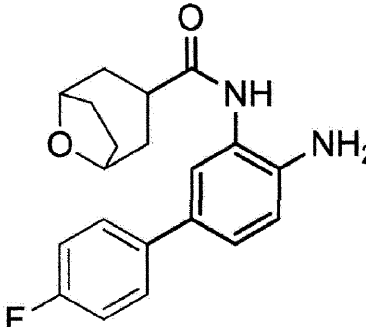
【請求項 2 3】

請求項1～22のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の有効量と、薬学的担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

40

【請求項 2 4】

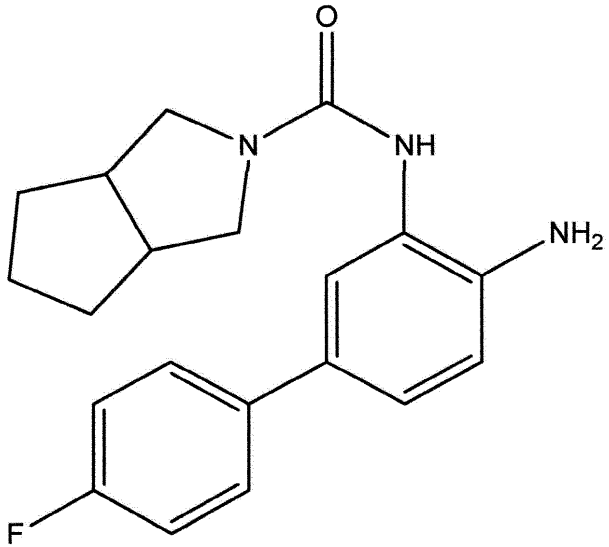
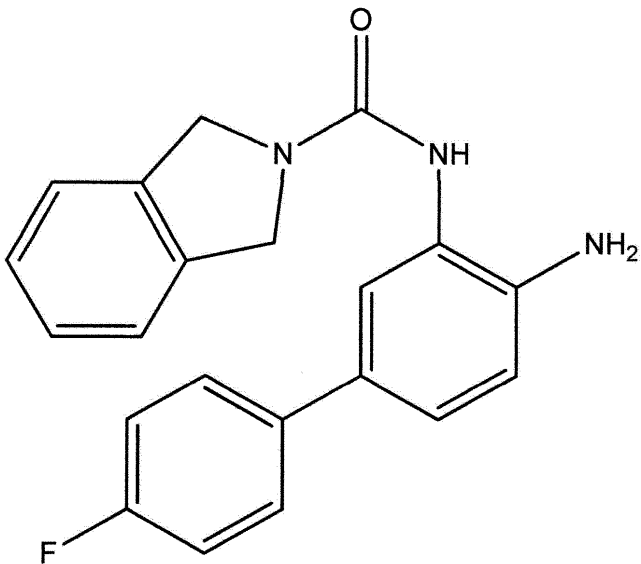
化合物が以下の式の化合物である、請求項23記載の薬学的組成物：

番号	式
54	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2OCCCCO2)-c3ccc(F)cc3</chem>
103	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCCC2)-c3ccncc3</chem>
191	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C23CC4C(C2)OC3C4)c5ccc(F)cc5</chem>

10

20

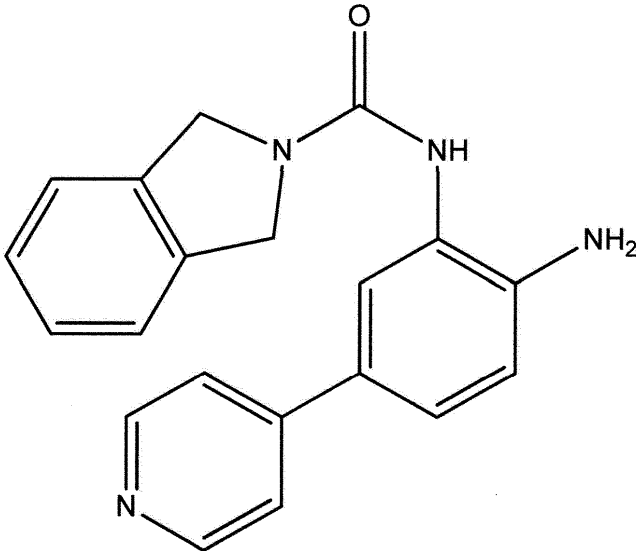
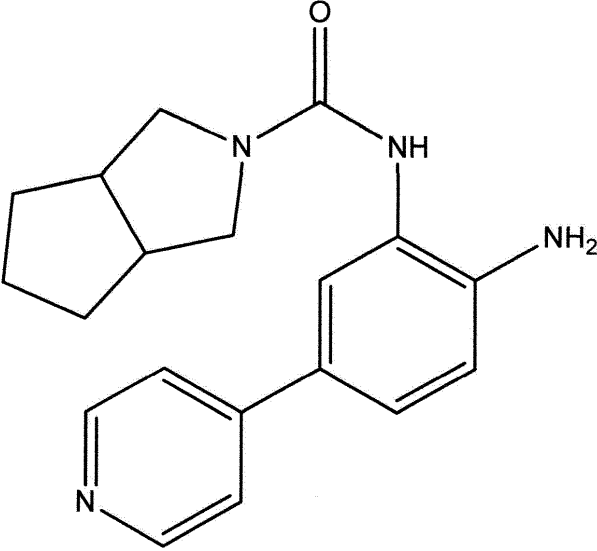
30

番号	式
210	
212	

10

20

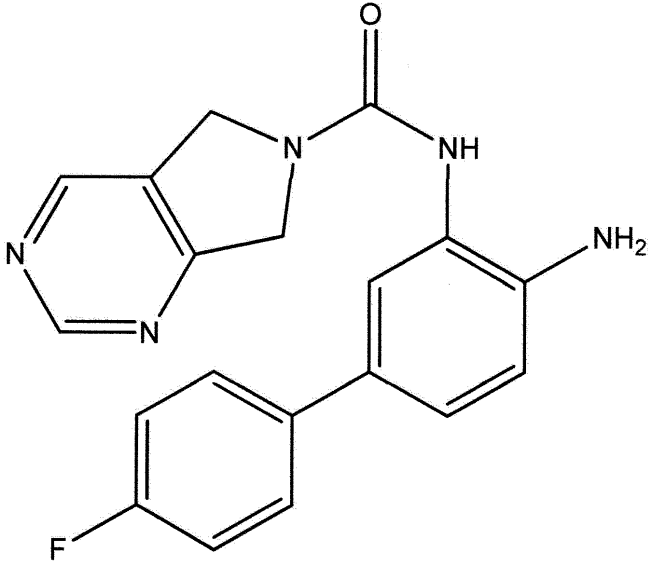
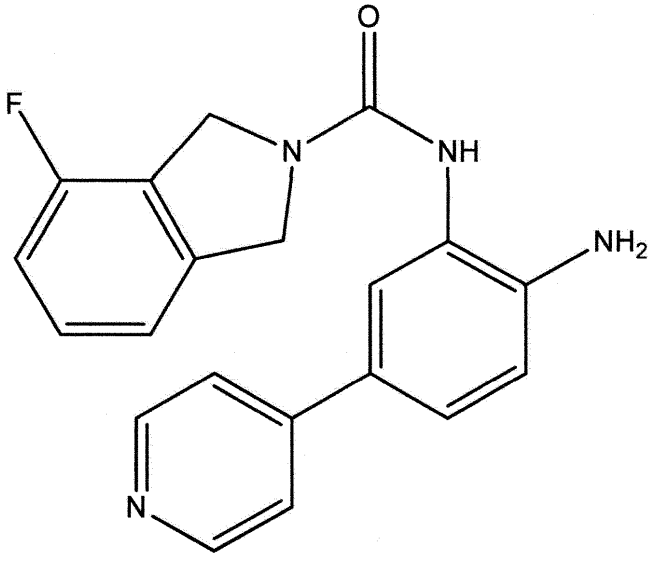
30

番号	式
215	 <chem>Nc1cc(ccc1NC(=O)N2Cc3ccccc3c2)c4cccnc4</chem>
216	 <chem>Nc1cc(ccc1NC(=O)N2Cc3c4ccccc4c32)c4cccnc4</chem>

10

20

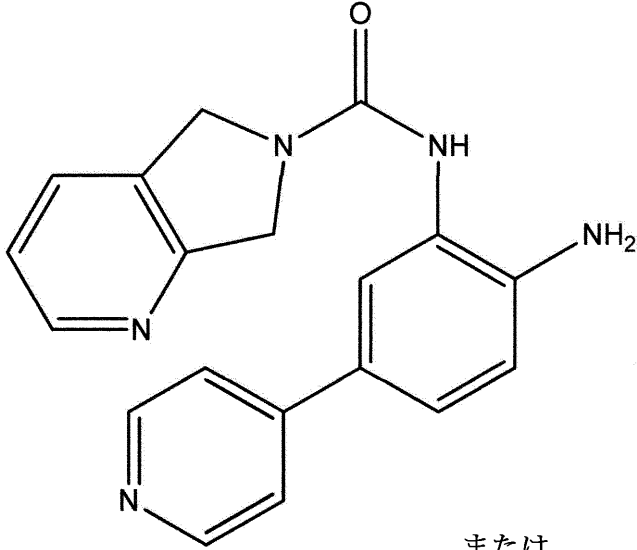
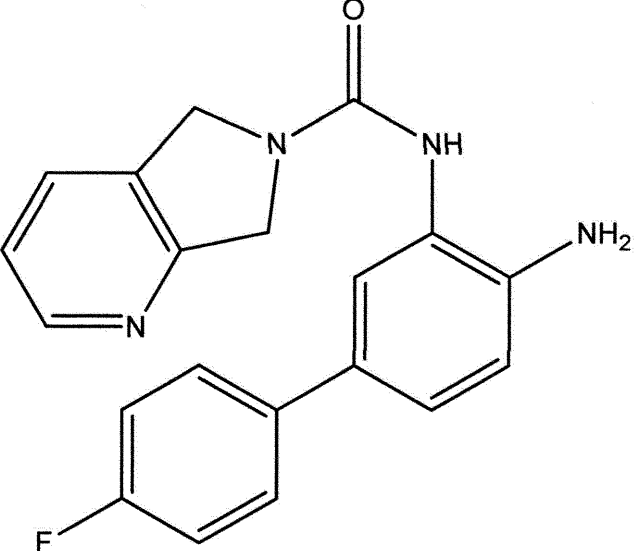
30

番号	式
217	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3ncnc32)c4ccc(F)cc4</chem>
232	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3ccccc32)c4ccc(N)cc4</chem>

10

20

30

番号	式
233	 <p style="text-align: center;">または</p>
245	

10

20

30

。

【請求項 25】

神経障害、記憶または認知機能障害または欠陥、消去学習障害 (extinction learning disorder)、真菌疾患または感染症、炎症疾患、血液疾患、および新生物疾患から選択される状態を処置、緩和、および/または予防するのに使用するための請求項23記載の薬学的組成物。

40

【請求項 26】

認知機能障害に関連する障害と診断されていない対象である正常対象の記憶を改善するのに使用するための請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

状態が以下から選択される、請求項25記載の薬学的組成物：

アルツハイマー病、ハンチントン病、発作誘導性記憶喪失 (seizure induced memory loss)、統合失調症、ルービンスタイン-タービ症候群、レット症候群、脆弱X、レヴィー小体認知症、血管性認知症、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、失読症、双極性障害、ならびに、自閉症、外傷性頭部損傷、注意欠陥障害に関連する社会的認知および学習障害、不安

50

障害、条件性恐怖反応、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、恐怖、社会不安障害、物質依存症回復、加齢関連性記憶障害（AAMI）、または加齢性認知機能低下（ARCD）に関連する、認知機能障害または欠陥；

急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血から選択される、血液疾患；

癌；ならびに

恐怖消去欠損（fear extinction deficit）および心的外傷後ストレス障害から選択される、消去学習障害。

【請求項 28】

対象におけるシナプス密度を増大させる、対象におけるシナプス可塑性を増大させる、対象のニューロンにおける樹状突起密度を増大させるのに使用するための請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

経口、非経口、筋肉内、鼻内、舌下、気管内、吸入、眼、膣、直腸、または脳室内投与のために製剤化された、請求項25～28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

請求項1～22のいずれか一項記載の1つまたは複数の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、概してヒストンデアセチラーゼ阻害剤ならびにそれらの作製法および使用法に関する。これらの化合物は、認知機能を促進し、学習および記憶形成を増強するために有用である。これらの化合物は、例えば、ヒトおよび動物における神経障害、記憶および認知機能障害/欠陥、消去学習障害（extinction learning disorder）、真菌疾患および感染症、炎症疾患、血液疾患、ならびに新生物疾患を含む、様々な状態を処置、緩和、および/または予防するのに有用である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤は、転写を調節し、細胞成長停止、分化およびアポトーシスを誘導することが明らかにされている。HDAC阻害剤は、放射線および化学療法薬を含む、癌処置において用いられる治療剤の細胞傷害効果も増強する。 Marks, P., Rifkind, R. A., Richon, V. M., Breslow, R., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer, 1, 194-202, (2001)（非特許文献1）；およびMarks, P. A., Richon, V. M., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylase inhibitors. Adv Cancer Res, 91, 137-168, (2004)（非特許文献2）。さらに、最近の証拠は、転写調節不全が、ハンチントン病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、および虚血などの特定の神経変性障害の分子病態に寄与していることを示している。 Langley, B., Gensert, J. M., Beal, M. F., Ratan, R. R. Remodeling chromatin and stress resistance in the central nervous system: histone deacetylase inhibitors as novel and broadly effective neuroprotective agents. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 4, 41-50, (2005)（非特許文献3）。最近の総説は、異常なヒストンデアセチルトランスフェラーゼ（HAT）およびヒストンデアセチラーゼ（HDAC）活性が、神経変性に寄与している一般的な根元的メカニズムでありうるという証拠をまとめている。さらに、うつマウスモデルを用いて、Nestlerは最近、うつにおけるヒストン脱アセチル化阻害剤（HDAC5）の治療的可能性を強調している。 Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., Nestler, E. J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat Neuro

10

20

30

40

50

sci, 9, 519-525, (2006) (非特許文献4)。

【0003】

それらのアクセサリドメインの構造に基づき4つのクラスに分類された、18種の公知のヒストンデアセチラーゼがある。クラスIはHDAC1、HDAC2、HDAC3、およびHDAC8を含み、酵母RPD3に対する相同性を有する。HDAC4、HDAC5、HDAC7、およびHDAC9はクラスIIaに属し、酵母に対する相同性を有する。HDAC6およびHDAC10は2つの触媒部位を含み、クラスIIbに分類される。クラスIII(サーチュイン)はSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、およびSIRT7を含む。HDAC11はHDACファミリーの別の最近特定されたメンバーで、クラスIおよびクラスIIデアセチラーゼの両方が共有するその触媒中心に保存残基を有し、時にクラスIVに入れられる。

10

【0004】

HDACのファミリーについては、異なるHDACの種々の機能およびHDAC基質の範囲を含む多くが未解明のままである。個々のHDACが果たす役割についてもっと学ぶために、個々のアイソフォームまたはこれらのアイソフォームの小規模なサブセットに対する選択性を示す化合物を開発することが重要である。ある程度のアイソフォーム選択性がいくつかの化合物によって示されているが、選択的阻害剤を同定するというこの問題は解決にはほど遠く、問題はHDACの互いの相互作用ならびに様々な阻害剤とのそれらの相互作用を変化させる他のタンパク質(補助因子)によって複雑になっている(Glaser, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 325, 683-690 (2004) (非特許文献5)。臨床的には、最適な用量、治療のタイミングおよび期間、ならびにHDAC阻害剤と併用するために最も適した薬剤も、これから決定される。

20

【0005】

これまでの知見は、HDAC阻害剤が、認知機能を促進し、学習および記憶を増強し、かつ疾患を処置する上で高い治療的可能性を有することを示唆している。特異的/選択的HDAC阻害剤を特定すること、および強力なHDAC阻害活性のために必要とされる構造的特徴を特定することが必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Marks, P., Rifkind, R. A., Richon, V. M., Breslow, R., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer, 1, 194-202, (2001)

30

【非特許文献2】Marks, P. A., Richon, V. M., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylase inhibitors. Adv Cancer Res, 91, 137-168, (2004)

【非特許文献3】Langley, B., Gensert, J. M., Beal, M. F., Ratan, R. R. Remodeling chromatin and stress resistance in the central nervous system: histone deacetylase inhibitors as novel and broadly effective neuroprotective agents. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 4, 41-50, (2005)

【非特許文献4】Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., Nestler, E. J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat Neurosci, 9, 519-525, (2006)

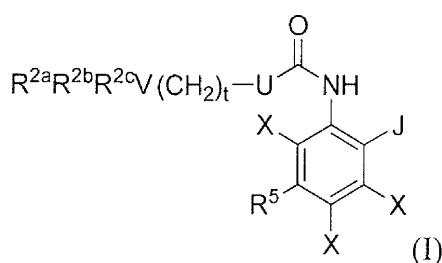
40

【非特許文献5】Glaser, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 325, 683-690 (2004)

【発明の概要】

【0007】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の阻害のために有用な化合物を提供する。本発明は、式Iを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式Iにおいて、変数U、J、V、X、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^5 およびtは、後に詳細な説明において規定するそれぞれの化学部分の基から選択することができる。

【 0 0 0 8 】

加えて、本発明は、本発明の化合物の有効量と、薬学的担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 0 0 9 】

1つの局面において、本発明は、対象の状態を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、状態は神経障害、記憶または認知機能障害または欠陥、消去学習障害、真菌疾患または感染症、炎症疾患、血液疾患、および新生物疾患から選択される。

【 0 0 1 0 】

1つの局面において、本発明は、正常対象の記憶を改善する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

1つの局面において、本発明は、対象の記憶喪失または欠陥を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

1つの局面において、本発明は、それを必要としている対象の認知機能障害または欠陥を処置、緩和、および/または予防する方法であって、対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、認知機能障害または欠陥はアルツハイマー病、ハンチントン病、発作誘導性記憶喪失 (seizure induced memory loss)、統合失調症、ルービンスタイン-タービ症候群、レット症候群、脆弱X、レヴィー小体認知症、血管性認知症、ADHD、失読症、双極性障害、ならびに、自閉症、外傷性頭部損傷、または注意欠陥障害に関連する社会的認知および学習障害に関連する。1つの局面において、認知機能障害または欠陥は不安障害、条件性恐怖反応、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、恐怖、社会不安障害、物質依存症回復、または加齢関連性記憶障害 (AAMI)、または加齢性認知機能低下 (ARCD) に関連する。

【 0 0 1 3 】

1つの局面において、本発明は、それを必要としている対象の炎症疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、対象に化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

1つの局面において、本発明は、それを必要としている対象の真菌疾患または感染症を処置、緩和、および/または予防する方法であって、対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

1つの局面において、本発明は、対象の血液疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、血液疾患は急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血から選択される。1つの局面において、血液疾患は鎌状赤血球貧血である。

【0016】

1つの局面において、本発明は、対象の新生物疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、新生物疾患は癌である。

10

【0017】

1つの局面において、本発明は、対象の精神疾患（うつ、気分障害、躁病など）を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

【0018】

1つの局面において、本発明は、対象に（1）薬学的に活性な成分を投与する段階、または対象を（2）認知行動療法（CBT）、（3）精神療法、（4）行動曝露処置、（5）仮想現実曝露（VRE）、もしくは（6）認知矯正療法に曝露する段階、あるいは（7）それらの任意の組み合わせをさらに含む、併用療法である方法を提供する。

20

【0019】

1つの局面において、本発明は、対象の心的外傷後ストレス障害（PTSD）またはアルツハイマー病を処置、緩和、および/または予防するための併用療法であって、それを必要としている対象に、有効量の（1）本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグならびに（2）Aricept（登録商標）、メマンチン、およびガラントミンから選択される投与される薬学的に活性な成分を投与する段階を含む併用療法を提供する。

【0020】

1つの局面において、本発明は、それを必要としている対象の消去学習障害を処置する方法であって、対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、消去学習障害は恐怖消去欠損（fear extinction deficit）である。1つの局面において、消去学習障害は心的外傷後ストレス障害である。1つの局面において、方法は、それを必要としている対象の消去学習障害を処置するための併用療法であって、（1）本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を対象に投与する段階、および（2）認知行動療法（CBT）、精神療法、行動曝露処置、仮想現実曝露（VRE）または認知矯正療法に対象を曝露する段階を含む併用療法である。

30

【0021】

1つの局面において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、経口、非経口、筋肉内、鼻内、舌下、気管内、吸入、眼、膣、直腸、および脳室内から選択される経路によって投与する方法を提供する。

40

【0022】

1つの局面において、本発明は、対象がヒトである方法を提供する。

【0023】

1つの局面において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを合成する方法を提供する。

【0024】

50

1つの局面において、本発明は、1つまたは複数の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含むキットを提供する。1つの局面において、キットは薬学的に活性な成分をさらに含む。

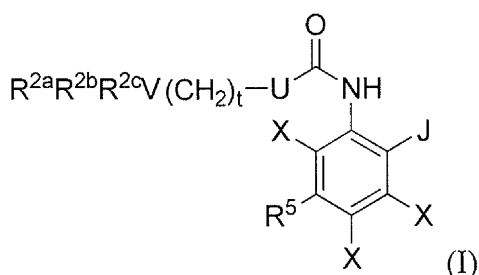
【0025】

1つの局面において、本発明は、対象におけるシナプス密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、本発明は、対象におけるシナプス可塑性を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。1つの局面において、本発明は、対象のニューロンにおける樹状突起密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

10

[本発明1001]

以下の式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：



20

式中

Uが一重結合、 $CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $NR^{2d}-NR^{2d'}$ 、およびOから選択され；

Jが NH_2 、OH、およびSHから選択され；

VがCおよびNから選択され、ただしVがNである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの1つは存在しないことを条件とし；

30

Xが水素、重水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択され；

R^{2a} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2c} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2d} が NH_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

$R^{2d'}$ が NH_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが一緒になって=Oを形成し、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

40

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つが一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} が水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} が水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

50

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在せず、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在しない場合、Uはtが0の場合は一重結合ではないことを条件とし、

さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

または R^{2e} および R^{2f} または R^{2g} および R^{2h} が一緒になって=Oを一緒に形成し；

または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つが一緒になって該隣接炭素原子間の結合と一緒に炭素-炭素二重結合を形成し；

または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つが一緒になって、それらが結合している介在原子と一緒に3～8員飽和または部分飽和環を形成し；

各 R^x が独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル)OH、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；

またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x が一緒になって=Oを一緒に形成し；

または2つの R^x が一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

または2つの R^x が一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

各 R^z が独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；

R^3 が $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され；

R^4 が $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 が水素、重水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_u$ -5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v$ - $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8$ -アルキル) $_w$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族から選択され、ここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロ芳香環、および芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^v で置換されており、かつ該アルケン1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^v が独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

R^6 が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^T が独立に水素、ハロゲン、 $Si(R^3)_3$ 、フェニル、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

Uが0、1、および2から選択され；

vが0、1、および2から選択され；

wが0、1、および2から選択され；

sが0、1、および2から選択され；

tが0、1、および2から選択され、かつ

zが0、1、2、および3から選択される。

[本発明1002]

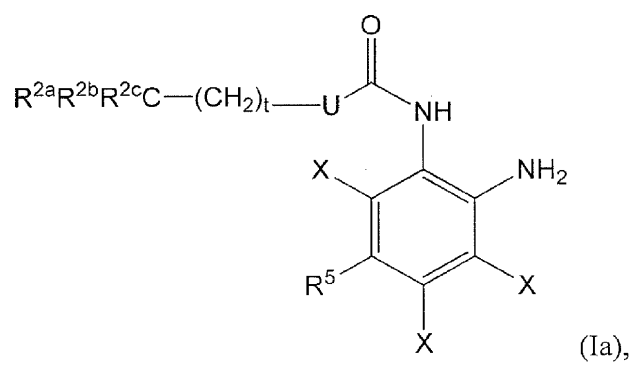
以下から選択される式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：

10

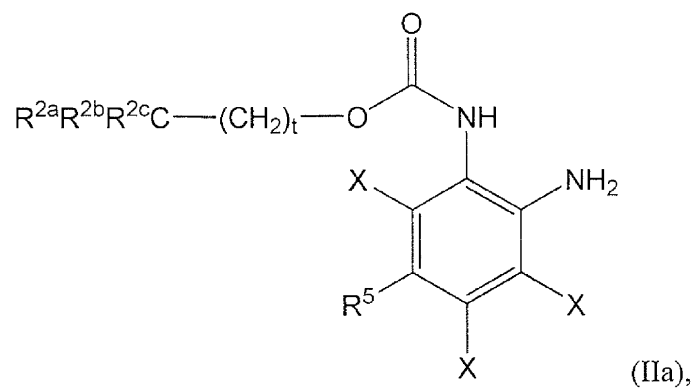
20

30

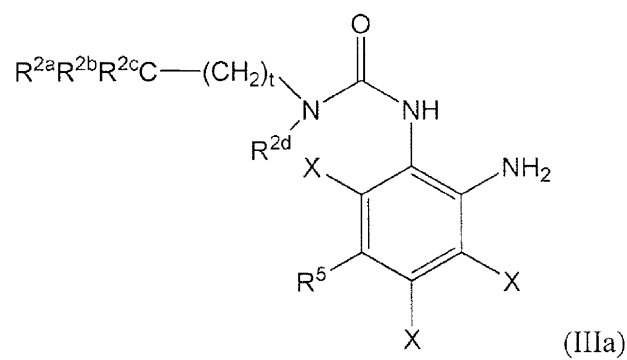
40



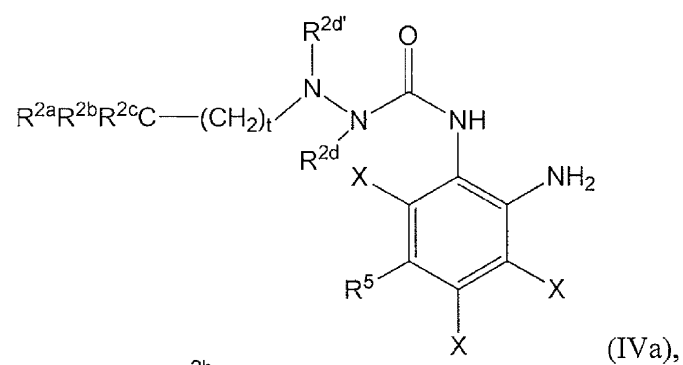
10



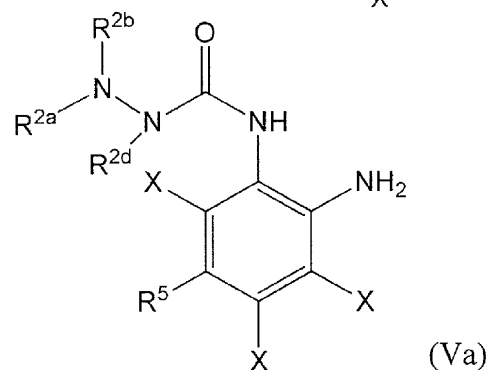
20



30



40



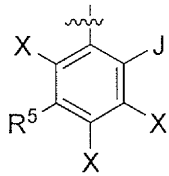
および

式中Uが一重結合および $CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}$ から選択される。

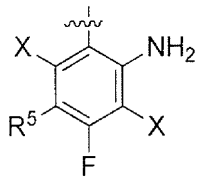
[本発明1003]

50

部分



が

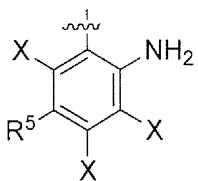


10

である、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

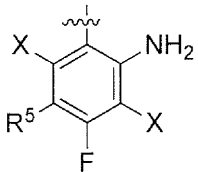
[本発明1004]

部分



20

が



である、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1005]

R^5 が水素、重水素、ハロゲン、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

30

[本発明1006]

R_5 が OR^6 から選択され、ここで R^6 は $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_u$ -5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8$ -アルキル) $_w$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族であり、かつここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロ芳香環、および芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンが1つまたは複数の R^T で置換されている、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

40

[本発明1007]

R^5 が

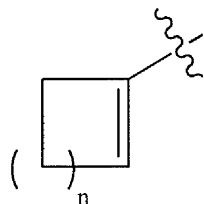


50

であり、かつmが1、2、3、および4から選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1008]

R^5 が

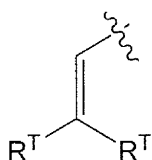


10

であり、かつnが1、2、3、および4から選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1009]

R^5 が

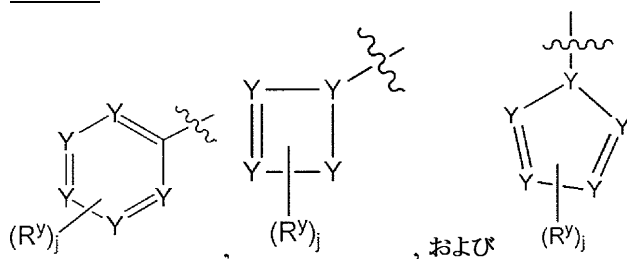


である、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

20

[本発明1010]

R^5 が



30

から選択され、

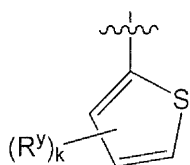
各Yが独立にCH、 CR^Y 、およびNから選択され；各jが独立に0、1、2、3、4、および5から選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1011]

R^5 がフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、オキサゾール、チアゾール、およびイソキサゾールから選択される、本発明1010の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1012]

R^5 が



40

であり、

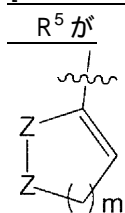
kが0、1、2、または3から選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1013]

50

kが0または1である、本発明1012の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1014]

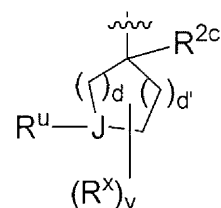


であり、

各Zが独立に CH_2 、 CHR^y 、 CR^yR^y 、O、NH、 NR^y 、およびSから選択され；mが0、1、および2から選択される、本発明1001～1004のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1015]

VがCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



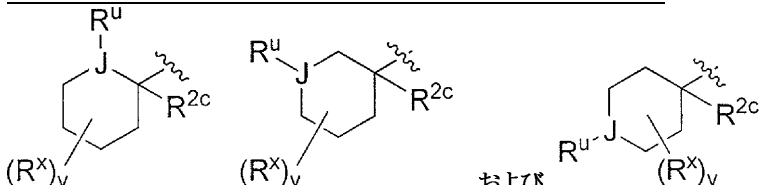
であり、

JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され；JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；各vが独立に0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；かつdおよびd'がそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1016]

VがCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



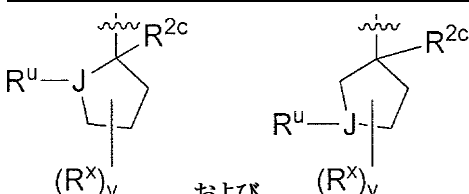
から選択される6員飽和複素環を形成し、

JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され；かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；かつvが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1017]

VがCであり、 R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



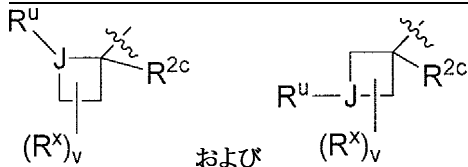
から選択される5員飽和複素環を形成し、

JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され；かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；かつvが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1018]

VがCであり、 R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



10

から選択される4員飽和複素環を形成し、

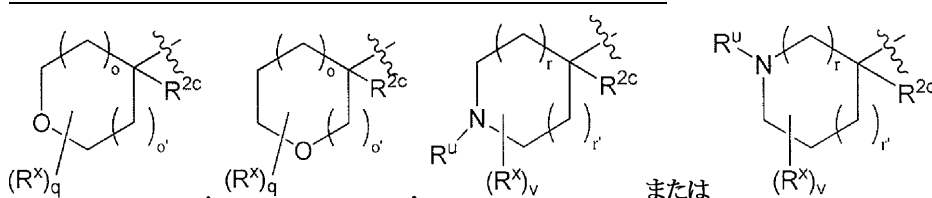
JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され；JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；かつvが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

20

[本発明1019]

VがCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



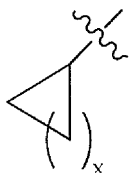
であり、

oおよびo'がそれぞれ独立に0、1、および2から選択され；rおよびr'がそれぞれ独立に0、1、および2から選択され；qが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され； R^u が水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；かつvが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

30

[本発明1020]

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}C^a$

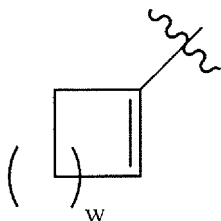


40

であり、かつxが1、2、3、および4から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1021]

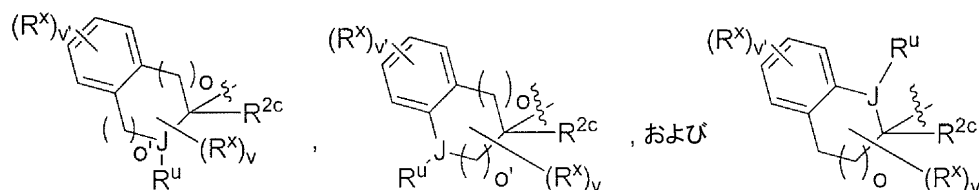
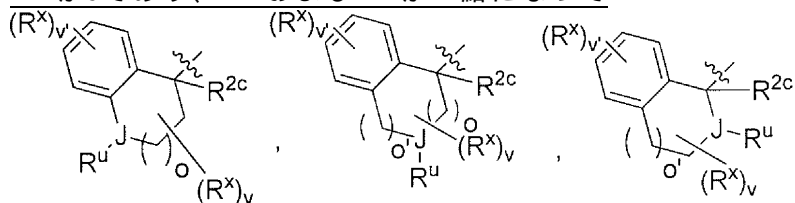
$R^{2a}R^{2b}R^{2c}C^a$



であり、かつwが1、2、および3から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1022]

VがCであり、 R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



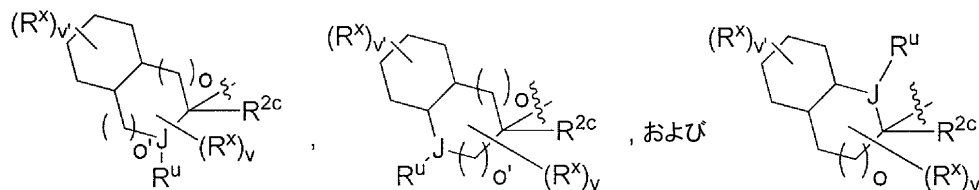
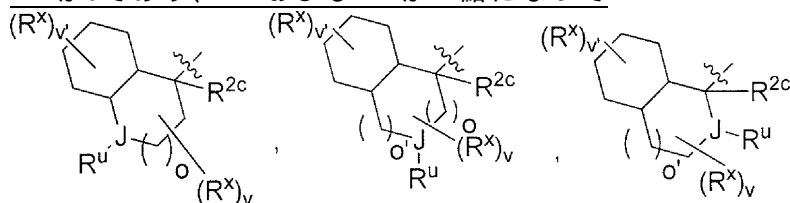
から選択される部分不飽和二環式環を形成し、

ここでJはN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ から選択され；JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；vが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；v'が0、1、2、3、および4から選択され；かつoおよびo'がそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは

[本発明1023]

VがCであり、 R^{2a} および R^{2b} が一緒になって



から選択される飽和二環式環を形成し、

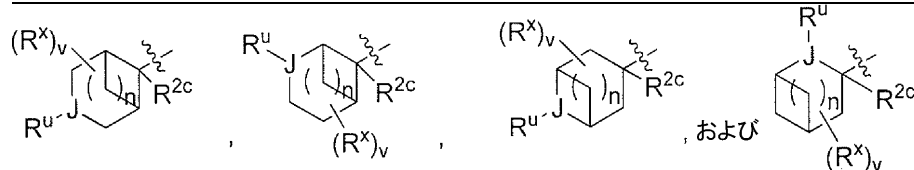
JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ から選択され；JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；vが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；v'が0、1、2、3、および4から選択さ

れ；かつoおよびo'がそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1024]

VがCであり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが一緒になって



10

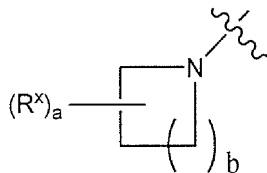
から選択される環を形成し、

JがN、O、C、およびSから選択され；

JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され；JがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；nが0、1、2、または3であり；かつvが0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1025]

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ が



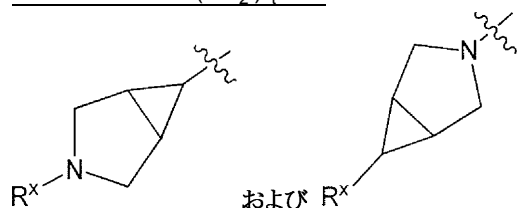
20

であり、

bが0、1、2、および3から選択され；aが0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1026]

$R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ が



30

から選択される、本発明1001～1014のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1027]

表1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

40

[本発明1028]

本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量と、薬学的担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1029]

対象の状態を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1030]

50

状態が神経障害、記憶または認知機能障害または欠陥、消去学習障害 (extinction learning disorder)、真菌疾患または感染症、炎症疾患、血液疾患、および新生物疾患から選択される、本発明1029の方法。

[本発明1031]

正常対象の記憶を改善する方法であって、それを必要としている該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1032]

対象の記憶喪失または欠陥を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

10

[本発明1033]

それを必要としている対象の認知機能障害または欠陥を処置、緩和、および/または予防する方法であって、該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1034]

認知機能障害または欠陥が、アルツハイマー病、ハンチントン病、発作誘導性記憶喪失 (seizure induced memory loss)、統合失調症、ルービンスタイン-タービ症候群、レット症候群、脆弱X、レヴィー小体認知症、血管性認知症、ADHD、失読症、双極性障害、ならびに、自閉症、外傷性頭部損傷、または注意欠陥障害に関連する社会的認知および学習障害に関連する、本発明1033の方法。

20

[本発明1035]

認知機能障害または欠陥が、不安障害、条件性恐怖反応、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、恐怖、社会不安障害、物質依存症回復、または加齢関連性記憶障害 (AAMI)、または加齢性認知機能低下 (ARCD) に関連する、本発明1033の方法。

[本発明1036]

それを必要としている対象の炎症疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

30

[本発明1037]

それを必要としている対象の真菌疾患または感染症を処置、緩和、および/または予防する方法であって、該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1038]

対象の血液疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

40

[本発明1039]

血液疾患が急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血から選択される、本発明1038の方法。

[本発明1040]

血液疾患が鎌状赤血球貧血である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

対象の新生物疾患を処置、緩和、および/または予防する方法であって、それを必要としている該対象に本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

50

[本発明1042]

新生物疾患が癌である、本発明1041の方法。

[本発明1043]

(1) 薬学的に活性な成分の有効量を対象に投与する段階ならびに/または(2) 認知行動療法(CBT)、精神療法、行動曝露処置、仮想現実曝露(VRE)および/もしくは認知矯正療法に該対象を曝露する段階をさらに含む、併用療法である本発明1029~1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

投与される薬学的に活性な成分が、Aricept(登録商標)、メマンチン、およびガランタミンから選択される、心的外傷後ストレス障害またはアルツハイマー病を処置、緩和、および/または予防するための併用療法である本発明1043の方法。

10

[本発明1045]

それを必要としている対象の消去学習障害を処置する方法であって、該対象に本発明1001~1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1046]

消去学習障害が恐怖消去欠損(fear extinction deficit)である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

消去学習障害が心的外傷後ストレス障害である、本発明1045の方法。

20

[本発明1048]

認知行動療法(CBT)、精神療法、行動曝露処置、仮想現実曝露(VRE)および/または認知矯正療法に対象を曝露する段階をさらに含む、さらに併用療法である本発明1045~1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグが、経口、非経口、筋肉内、鼻内、舌下、気管内、吸入、眼、膺、直腸、および脳室内から選択される経路によって投与される、本発明1029~1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

対象がヒトである、本発明1029~1049のいずれかの方法。

30

[本発明1051]

本発明1001~1027のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを合成する方法。

[本発明1052]

本発明1001~1027のいずれかの1つまたは複数の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含むキット。

[本発明1053]

薬学的に活性な成分をさらに含む、本発明1052のキット。

[本発明1054]

対象におけるシナプス密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている該対象に本発明1001~1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

40

[本発明1055]

対象におけるシナプス可塑性を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている該対象に本発明1001~1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1056]

対象のニューロンにおける樹状突起密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている該対象に本発明1001~1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与する段階を含む方法

50

。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1A】本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化（AcH4K12）の用量反応曲線である。

【図1B】本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化（AcH3K9）の用量反応曲線である。

【図1C】本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化（AcH4K12）の用量反応曲線である。

【図1D】本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化（AcH3K9）の用量反応曲線である。 10

【図2】ニューロン初代培養物を化合物103または化合物A（陽性対照）で処理することによって調節されたヒストンアセチル化およびメチル化の変化を示すヒートマップである。

【図3】図3Aは、免疫沈降したHDAC2複合体におけるHDAC 1、2および3ならびに内因性HDA C2複合体の公知のメンバーの検出を示すウェスタンブロットである。図3Bは、マウス前脳からの免疫沈降したHDAC2複合体の酵素活性を示す棒グラフである。図3Cは、本発明の化合物または化合物A（陽性対照）による経時的な酵素活性の阻害率（％）を示すグラフである。

【図4】野生型マウスにおける本発明の化合物または化合物A（陽性対照；10mg/kg）投与後の文脈的恐怖条件付けパラダイムにおけるフリージング（freezing）増大を示す棒グラフである。 20

【図5】6週間誘導CK-p25マウス（神経変性マウスモデル）における本発明の化合物または化合物A（陽性対照；1mg/kg）投与後の文脈的恐怖条件付けパラダイムにおけるフリージング増大を示す棒グラフである。

【図6A】未処置（媒体）マウスと比べての、本発明の化合物または化合物A（陽性対照）の慢性投与後のC57BL/6マウスの皮質における、H3K9およびH4K12の相対的ヒストンアセチル化を示す棒グラフである。

【図6B】代表的ウェスタンブロットを示す。

【図7】本発明の化合物または化合物A（陽性対照）の慢性投与後のCK-p25マウス海馬におけるヒストンアセチル化（AcH4K5およびAcH4K12）の免疫プロット分析である。 30

【図8】図8Aは、化合物103投与後のGFAPタンパク質減少を示すウェスタンブロットである。図8Bは、GAPDHに対して正規化したGFAPのレベルを示す棒グラフである。

【図9】図9Aは、アンフェタミン誘導活動亢進（AIH）マウスモデルにおける本発明の化合物103の慢性投与後のC57BL/6マウスにおける経時的全歩行活動（分）の線グラフである。図9Bは、試験期間中の全活動の棒グラフである。

【図10】図10Aは、AIHにおける本発明の化合物191の慢性投与後のC57BL/6マウスにおける経時的全歩行活動（分）のグラフである。図10Bは、試験期間中の全活動の棒グラフである。

【図11】C57BL/6マウスにおける化合物191の慢性投与が強制水泳試験中の不動時間を減少させることを示す棒グラフである。 40

【図12】C57BL/6マウスにおける化合物54の慢性投与が強制水泳試験中の不動時間を減少させることを示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

発明の詳細な説明

本発明は、クラスIヒストンデアセチラーゼ酵素活性を阻害するための化合物、薬学的組成物および方法を提供する。本発明は、認知機能を促進し、様々な状態の疾患、例えば、神経障害、記憶および認知機能障害/欠陥、消去学習障害、真菌疾患、炎症疾患、血液疾患、ならびに新生物疾患を処置、緩和および/または予防するための化合物、薬学的組成物および方法も提供する。本明細書において言及する特許および科学文献は、当業者で 50

あれば利用可能な知識を確立している。本明細書において引用する発行された特許、出願、および参考文献は、それぞれが具体的かつ個別に参照により組み入れられると示された場合と同程度に参照により本明細書に組み入れられる。不一致がある場合は、本開示が優先される。

【0028】

本発明の目的のために、以下の定義を（特に記載がないかぎり）用いる。

【0029】

全体を通して用いられる一般的な化学用語は、それらの通常の意味を有する。例えば、アルキルなる用語は、分枝または非分枝飽和炭化水素基を意味する。「n-アルキル」なる用語は、非分枝アルキル基を意味する。「C_x~C_yアルキル」なる用語は、分枝または非分枝炭化水素基においてxからyの間（両端を含む）の炭素原子を有するアルキル基を意味する。例示のために、「C₁~C₈アルキル」なる用語は、1、2、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有する直鎖または分枝炭化水素部分を意味するが、それらに限定されるわけではない。「C₁~C₆」とは、1、2、3、4、5、または6個の水素原子を有する直鎖または分枝炭化水素部分を意味する。「C₁~C₄アルキル」とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルを含む、1、2、3、または4個の水素原子を有する直鎖または分枝炭化水素部分を意味する。「C₁~C₄ n-アルキル」なる用語は、メチル、エチル、n-プロピル、およびn-ブチルを含む、1から4個の炭素原子を有する直鎖炭化水素部分を意味する。「C₃~C₆シクロアルキル」なる用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを意味する。「C₃~C₇シクロアルキル」なる用語は、シクロヘブチルも含む。「C₃~C₈シクロアルキル」なる用語は、シクロオクチルも含む。シクロアルキルアルキルとは、アルキルリンカー鎖を通じて連結されたシクロアルキル部分、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、およびシクロヘキシルプロピルを意味するが、それらに限定されるわけではない。各アルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキル基は、本明細書において明記するとおり、置換されていてもよい。

【0030】

「C₄~C₈シクロアルケニル」なる用語は、1つまたは複数の不飽和の部位、例えば、1つまたは複数の二重結合を有する、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、シクロヘブテニル、およびシクロオクチル環を意味する。

【0031】

「3から8員環」なる用語は、3、4、5、6、7、および8員環を含む。

【0032】

「アルコキシ」、「フェニルオキシ」、「ベンゾキシ」および「ピリミジニルオキシ」なる用語は、それぞれ、酸素原子を通じて結合されている、それぞれ置換されていてもよい、アルキル基、フェニル基、ベンジル基、またはピリミジニル基を意味する。

【0033】

「ハロゲン」なる用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【0034】

「ヒドロキシル」なる用語はOHを意味する。

【0035】

「アリール」または「芳香環」なる用語は、単独または組み合わせで、1、2または3つの環を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環はペンダント様式で一緒に結合していてもよく、または縮合していてもよい。「アリール」または「芳香環」なる用語は、フェニル（例えば、C₆H₅-）、ナフチル、テトラヒドロナフチル（tetrahydronaphthyl）、インダンおよびピフェニルなどの芳香族ラジカルを包含し、炭素環式アリール、複素環式アリールおよびピアリール基を含み、それらはすべて置換されていてもよい。

【0036】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香環」なる用語は、1、2、3、または4個のヘテロ原子を含みうる5、6および7員単環芳香族基、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、アゼピン、オキセピン、オキサジン、トリアジンおよびピリミジンなどを含む。環構造にヘテロ原子を有するそれらのアリール基は「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼んでもよい。ヘテロアリールまたはヘテロ芳香環は単環式、二環式、または三環式であり得、ここでそのような環はペンダント様式で一緒に結合していてもよく、または縮合していてもよい。1つの局面において、ヘテロアリールまたはヘテロ芳香環は1、2、3、または4個のヘテロ原子を含む5、6、または7員単環である。ヘテロアリールまたはヘテロ芳香環は、環の1つまたは複数の位置で、前述などの置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより置換される。

10

【0037】

「複素環 (heterocyclic ring)」または「複素環 (heterocycle)」なる用語は、窒素、酸素および硫黄から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含む飽和、不飽和、または部分不飽和のものを意味すると解釈され、該環は任意にベンゾ縮合している。複素環は多環式、例えば、二環式または三環式でありうる。「3から8員複素環」なる用語は、3、4、5、6、7または8個の原子を有する環を意味する。「3から6員複素環」なる用語は、3、4、5、または6個の原子を有する環を意味する。「5から6員複素環」なる用語は、5または6個の原子を有する環を意味する。本発明の目的のために、例示的複素環には、フラニル、チオフェニル (チエニルまたはチオフェネイル)、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、N-メチルピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、N-アセチルチアゾリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルなどが含まれる。複素環には、二環式環、例えば、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタンが含まれる。ベンゾ縮合複素環には、イソキノリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリルなどが含まれ、これらはすべて置換されていてもよく、これは当然のことながら複素環がベンゾ縮合している場合はベンゾ環上で置換されていてもよいことも含む。

20

30

【0038】

「置換」または「～で置換されている」は、そのような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従い、かつ置換が、例えば、自発的に転位、環化、脱離などによる変換を起こさない、安定な化合物を生じるとの暗黙の条件を含むことが理解され则认为られる。本明細書において用いられる「置換されている」なる用語は、特に記載がない限り、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことが企図される。広い局面において、許容できる置換基には、有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容できる置換基は、適切な有機化合物について、1つまたは複数であり得、同じまたは異なりうる。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価に相応の本明細書に記載の有機化合物の任意の許容できる置換基を有していてもよい。本発明は、いかなる様式でも、有機化合物の許容できる置換基によって限定されることを意図していない。

40

【0039】

本明細書において形容詞として用いられる場合、「薬学的」または「薬学的に許容され

50

る」なる用語は、受容者に対して実質的に非毒性であり、実質的に非有害性であることを意味する。

【0040】

「薬学的製剤」とは、担体、溶媒、賦形剤および塩が製剤の活性成分（例えば、本発明の化合物）と適合性でなければならないことをさらに意味する。当業者であれば、「薬学的製剤」および「薬学的組成物」なる用語は一般に交換可能であり、これらは本出願の目的のためにそのように用いられることが理解される。

【0041】

「酸付加塩」なる用語は、本発明の化合物と鉱酸または有機酸との反応によって調製される、本発明の化合物の塩を意味する。薬学的に許容される酸付加塩の例示のために、例えば、Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977を参照されたい。アミンである本発明の化合物は本来塩基性であり、したがって任意のいくつかの無機酸および有機酸と反応して薬学的に許容される酸付加塩を生成する。

【0042】

本発明の薬学的に許容される酸付加塩は、本発明の化合物を等モルまたは過剰量の酸と反応させることにより生成することができる。または、ヘミ塩 (hemi-salt) を、本発明の化合物を所望の酸と化合物：酸 = 2 : 1の比で反応させることにより生成することができる。反応物は一般にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼンなどの相互溶媒中で混合する。塩は通常は約1時間から約10日以内に溶液から沈澱し、ろ過または他の通常の方法によって単離することができる。

【0043】

そのような塩を生成するために一般に用いる無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などが含まれる。そのような塩を生成するために一般に用いる有機酸には、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などが含まれる。したがって、そのような薬学的に許容される塩の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ヘミコハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などである。

【0044】

本発明の化合物のいくつかは、非溶媒和型ならびに、例えば、水和物などの溶媒和型で存在してもよい。

【0045】

プロドラッグは薬剤の多くの望ましい品質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など）を増強することが知られているため、本発明の化合物をプロドラッグ型で送達することもできる。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、それらを送達する方法、およびそれらを含む組成物を包含することが意図される。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳動物対象に投与した場合に、インビボで本発明の活性親薬物を放出する任意の共有結合している担体を含むことが意図される。プロドラッグは、改変が日常的な操作またはインビボのいずれかで親化合物へと切断されるような様式で、化合物に存在する官能基を改変することにより調製する。プロドラッグには、本発明のプロドラッグを哺乳動物対象に投与した場合に、切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシルまたは遊離アミノ基を生成する、ヒドロキシルまたはアミノ基が任意の基に共有結合してい

10

20

30

40

50

る本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、本発明の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸、および安息香酸誘導体が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0046】

「溶媒和物」とは、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含む溶媒付加型を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態で固定のモル比の溶媒分子を捕捉して、溶媒和物を生成する傾向を有する。溶媒が水の場合、生成する溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、生成する溶媒和物はアルコールートである。水和物は1つまたは複数の水分子と、その中で水が H_2O としてのその分子状態を保持する物質の1つとの組み合わせによって生成し、そのような組み合わせは1つまたは複数の水和物を生成することができる。

10

【0047】

「適切な溶媒」なる用語は、その中で所望の反応を行う媒質を提供するために反応物を十分に可溶化する、進行中の反応に対して不活性な任意の溶媒、または溶媒の混合物を意味する。

【0048】

本明細書に記載の化合物は不斉中心を有しうる。不斉に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離することができる。ラセミ体の分割による、または光学活性な出発原料からの合成によるなどの、光学活性体をいかに調製するかは、当技術分野において周知である。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体も、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、そのような安定な異性体はすべて本発明において企図される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または別々の異性体として単離することができる。具体的な立体化学または異性体が特に指示されないかぎり、構造のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体、および幾何異性体が意図される。本発明の化合物を調製するために用いたすべての方法およびその中で作製された中間体は、本発明の一部であると考えられる。表示または記載の化合物のすべての互変異性体も本発明の一部であると考えられる。さらに、本発明は、本明細書に記載の化合物の代謝物も含む。

20

【0049】

本発明は、同位体標識した化合物も包含し、これらは本発明の式に挙げるものと同じであるが、実際は1つまたは複数の原子が天然で最も一般的に見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、 3H 、 ^{14}C 、 ^{14}C 、 2H および ^{18}F などの、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体が含まれる。

30

【0050】

前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物および該化合物の塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグは、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識した化合物、例えば、その中に 3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち 3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、調製の容易さおよび検出可能性ゆえに特に好ましい。 ^{11}C および ^{18}F 同位体はPET（ポジトロン放出断層撮影）において特に有用である。PETは脳画像法において有用である。さらに、重水素、すなわち 2H などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボでの半減期延長または要求用量の低減の結果、特定の治療的利点を提供することができ、したがって、いくつかの状況において好ましいこともあり、本発明の同位体標識した化合物は一般に、以下のスキームおよび/または実施例において開示する手順を実施することにより、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置換して調製することができる。1つの態様において、本発明の化合物、その塩、水和物、溶媒和物、またはプロドラッグは同位体標識されていない。

40

【0051】

50

任意の変数（例えば、 R^x ）が化合物の任意の構成または式中で複数回出現する場合、各出現におけるその定義はあらゆる他の出現におけるその定義とは独立である。したがって、例えば、基が1つまたは複数の R^x 部分で置換されていると示されている場合、各出現における R^x は R^x の定義とは独立に選択される。同様に、置換基および/または変数の組み合わせも許容されるが、そのような組み合わせが指定の原子の通常の原子価の範囲内で安定な化合物を生じる場合に限られる。

【0052】

本明細書において用いられる、本明細書における「処置する」、「処置すること」、「緩和する」、または「緩和すること」なる用語は、現在その状態を有する患者において、状態の症状、状態のマーカー、および/または状態の任意の負の作用を、任意の評価可能な程度に低減させることを意味する。いくつかの態様において、処置は、疾患、障害、および/または状態を発生する危険度を低減させるために、状態の初期徴候しか示していない対象に投与してもよい。

10

【0053】

本明細書において用いられる「予防する」、「予防」、または「予防すること」なる用語は、疾患、障害、および/または状態の1つまたは複数の症状または特徴の発症を部分的または完全に予防または遅延させるための任意の方法を意味する。予防は、疾患、障害、および/または状態の徴候を示していない対象に投与してもよい。

【0054】

本明細書において用いられる「対象」とは、ヒトまたは動物（動物の場合、より典型的には哺乳動物）を意味する。1つの局面において、対象はヒトである。そのような対象はH DAC阻害剤による処置を必要としていると考えることができる。

20

【0055】

本明細書において用いられる「不飽和」とは、少なくとも1の不飽和度（例えば、少なくとも1つの二重または三重結合）を有する化合物または構造を意味する。

【0056】

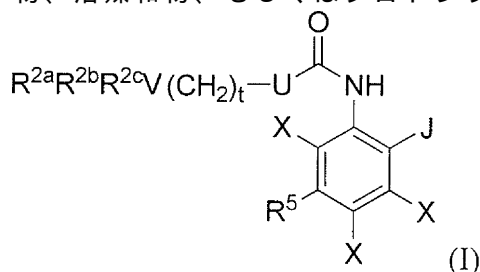
本明細書において用いられる「化合物A」なる用語は、公知の化合物CI-994を意味する。

【0057】

本発明の化合物

30

1つの局面において、本発明は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する：



式中

40

Uは一重結合、 $CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $NR^{2d}-NR^{2d'}$ 、およびOから選択され；

Jは NH_2 、OH、およびSHから選択され；

VはCおよびNから選択され、ただしVがNである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの1つは存在しないことを条件とし；

Xは水素、重水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択され；

R^{2a} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2d} は NH_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

$R^{2d'}$ は NH_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

50

R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって=Oを形成し、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} は水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在しない場合、Uはtが0の場合は一重結合ではないことを条件とし、

さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

または R^{2e} および R^{2f} または R^{2g} および R^{2h} は一緒になって=Oと一緒に形成し；

または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つは一緒になって該隣接炭素原子間の結合と一緒に炭素-炭素二重結合を形成し；

または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つは一緒になって、それらが結合している介在原子と一緒に3～8員飽和または部分飽和環を形成し；

各 R^x は独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル)OH、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；

またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oと一緒に形成し；

または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

または2つの R^x は一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；

R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され；

R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 は水素、重水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_u$ -5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v$ - $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8$ -アルキル) $_w$ - $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族から選択され、ここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロ芳香環、および芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

10

20

30

40

50

R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^T は独立に水素、ハロゲン、 $Si(R^3)_3$ 、フェニル、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

u は0、1、および2から選択され；

v は0、1、および2から選択され；

w は0、1、および2から選択され；

s は0、1、および2から選択され；

t は0、1、および2から選択され、かつ

z は0、1、2、および3から選択される。

【0058】

1つの局面において、本発明は、式Iを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグに関し、ここでUは一重結合、 $CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $NR^{2d}-NR^{2d'}$ およびOから選択され；Jは NH_2 、OH、およびSHから選択され；VはCおよびNから選択され、ただしVがNである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの1つは存在しないことを条件とし；Xは水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択され； R^{2a} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2d} は NH_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； $R^{2d'}$ は H_2 、水素、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $=O$ を形成し；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、ただしUは一重結合ではなく、かつ t は0ではないことを条件とし；さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環およびヘテロ芳香環（ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つにより形成されている）は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており、または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つは一緒になって該隣接炭素原子間の結合と一緒に炭素-炭素二重結合を形成し；または2つの隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうちの2つは一緒になって、それらが結合している介在原子と一緒に3～8員飽和または部分飽和環を形成し；各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環（2つの R^x により形成されている）は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよびO($C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され； R^5 は水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 CH_3 、 $C_2 \sim 8$ アルケン、 $(CH_2)_u-5 \sim 6$ 員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8-アルキル)_w-C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族から選択され、ここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、芳香環、およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；各 R^T は独立に水素、ハロゲン、 $Si(R^3)_3$ 、 C_6H_6 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； u は0、1、および2から選択され； v は0、1、および2から選択され； w は0、1、

10

20

30

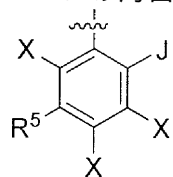
40

50

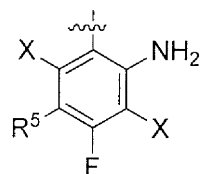
および2から選択され；sは0、1、および2から選択され；tは0、1、および2から選択され、かつzは0、1、2、および3から選択される。

【 0 0 5 9 】

1つの局面において、本発明は、部分



が

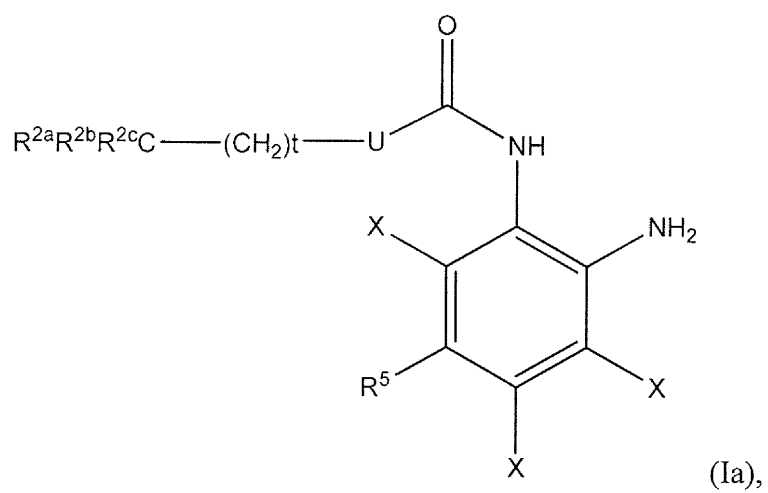


10

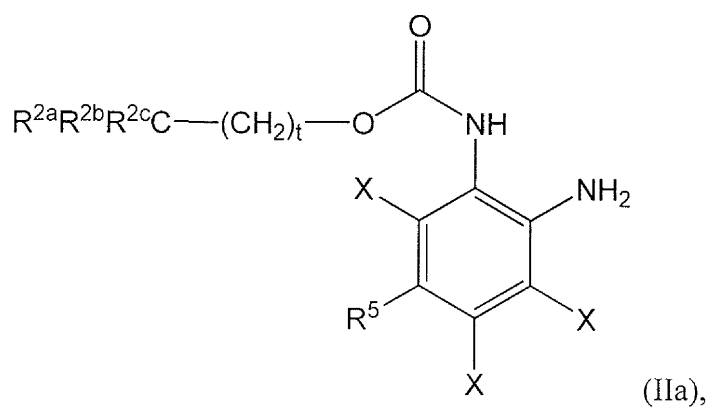
である、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 6 0 】

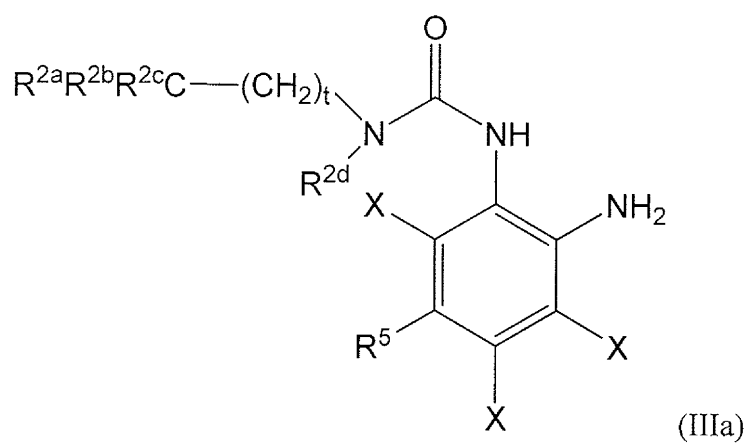
1つの局面において、本発明は、以下から選択される式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



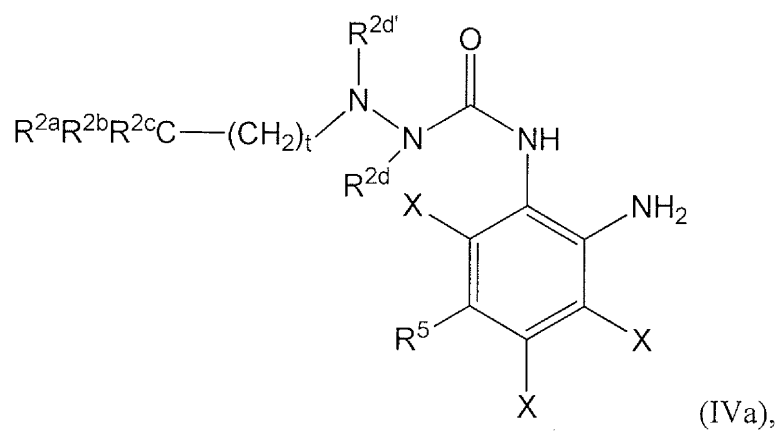
10



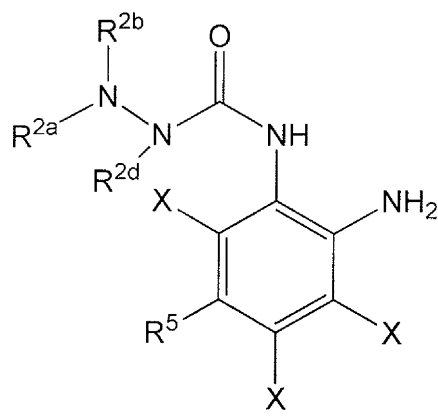
20



30



40



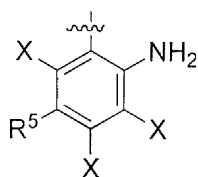
(Va)

10

式中Uは一重結合および $CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}$ から選択され、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 t 、 X 、 R^5 、 $R^{2d'}$ 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} は本明細書における式Iについて記載するものと同じである。

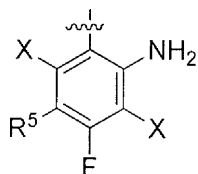
【0061】

1つの局面において、本発明は、部分



20

が

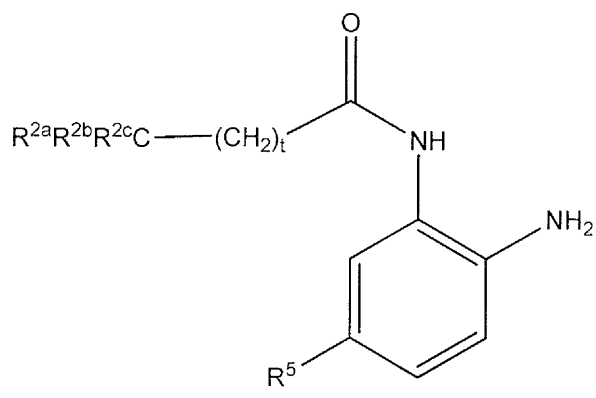


である、式Ia、IIa、IIIa、IVa、またはVaの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0062】

30

1つの局面において、本発明は、式Ibを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する：



(Ib)

40

式中

R^{2a} は水素、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} は水素、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2c} は水素、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $=O$ を形成し、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～6員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は水素、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、

50

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つが芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} が存在しない場合、 t は0ではないことを条件とし、

ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環、およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

各 R^x は独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；

またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；

または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；

または2つの R^x は一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており；

各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；

R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され；

R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 は水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

s は0、1、および2から選択され；

t は0、1、および2から選択され、かつ

z は0、1、2、および3から選択される。

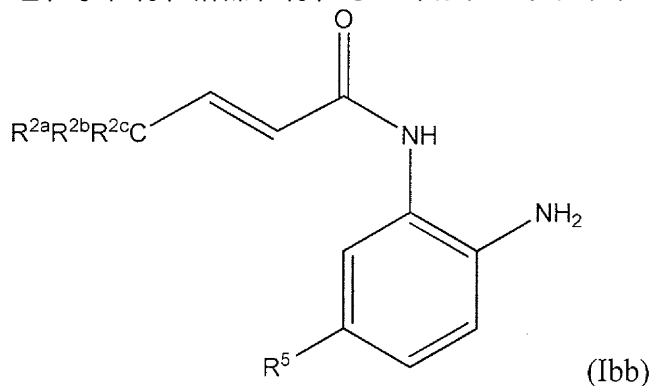
【0063】

1つの局面において、本発明は、式Ibを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで R^{2a} は水素、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2c} は水素、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $=O$ を形成し、または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～6員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は水素、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環、およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され；またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環、または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を

一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され； R^5 は水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 CH_3 、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；sは0、1、および2から選択され、tは0、1、および2から選択され、かつzは0、1、2、および3から選択される。

【0064】

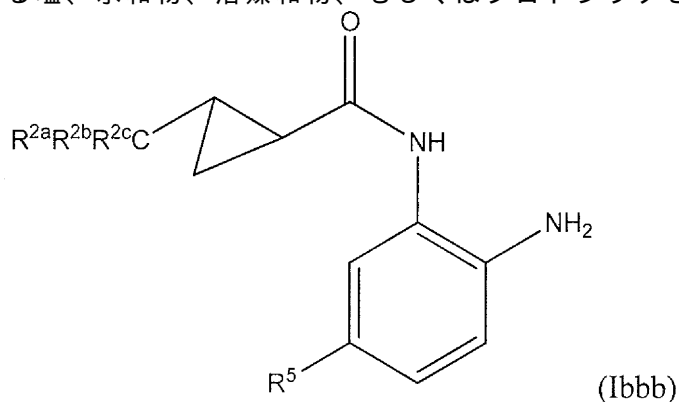
1つの局面において、本発明は、式Ibbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式中 R^{2c} 、 R^{2b} 、 R^{2a} 、および R^5 は本明細書において記載するとおりである。

【0065】

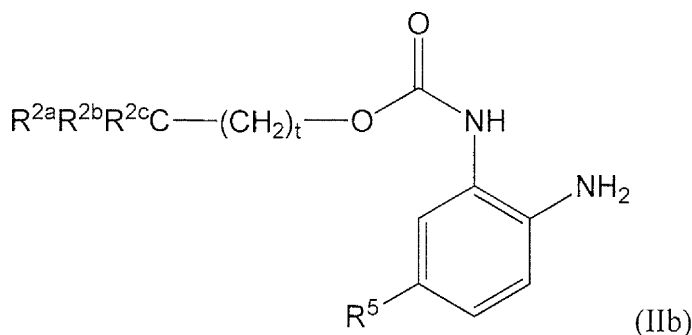
1つの局面において、本発明は、式Ibbbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式中 R^{2c} 、 R^{2b} 、 R^{2a} 、および R^5 は本明細書において記載するとおりである。

【0066】

1つの局面において、本発明は、式Iibbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式中

R^{2a} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；
 R^{2b} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；
 R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；
 または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、3～6員飽和または部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、
 または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；
 さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；
 各 R^x は独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル)OH、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；
 R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され；
 R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；
 R^5 は水素、重水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケン1つまたは複数の R^T で置換されており；
 各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；
 R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；
 各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；
 s は0、1、および2から選択され；
 t は0、1、および2から選択され、かつ
 z は0、1、2、および3から選択される。

【0067】

1つの局面において、本発明は、式IIbを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで R^{2a} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、3～6員飽和または部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；
 さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環およびヘテロ

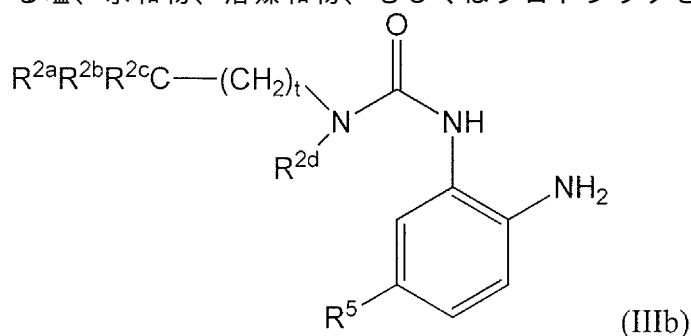
芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；各 R^x は独立に H_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され； R^5 は水素、ハロゲン、 OH 、 OR^6 、 CF_3 、 CH_3 、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5~6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； s は0、1、および2から選択され； t は0、1、および2から選択され、かつ z は0、1、2、および3から選択される。

【0068】

1つの局面において、本発明は、式IIIbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式中

R^{2a} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2c} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} は水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；

さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環またはヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

各 R^x は独立に $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され；

またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；

または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；

または2つの R^x は一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^z で置換されており

;
各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；

R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され；

R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 は水素、重水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^Y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、芳香環、 $C(O)R^6$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

sは0、1、および2から選択され；

tは0、1、および2から選択され、かつ

zは0、1、2、および3から選択される。

【0069】

1つの局面において、本発明は、式IIIbを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで R^{2a} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

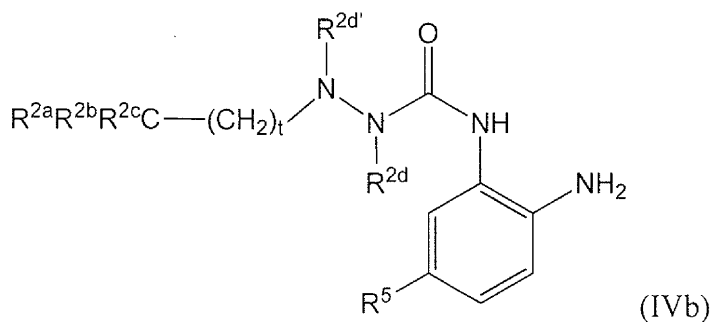
または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} は水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環またはヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つ

もしくは複数の R^X で置換されており；各 R^X は独立に NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、ハロゲン、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され； R^5 は水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル環および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^Y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、OH、芳香環、 $C(O)R^6$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；sは0、1、および2から選択され；tは0、1、および2から選択され、かつzは0、1、2、および3から選択される。

【0070】

1つの局面において、本発明は、式IVbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する；



式中

R^{2a} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2c} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

$R^{2d'}$ は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、3～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} もしくは $R^{2d'}$ は水素もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；

さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；

各 R^x は独立に $(CH_2)_z NH_2$ 、 $(CH_2)_z NHR^3$ 、 $(CH_2)_z NR^3 R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1 \sim C_8$ アルキル)OH、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_z C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_z C(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_z C(O)NR^3 R^3$ 、 $(CH_2)_z NHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_z NR^4 C(O)R^4$ から選択され；

R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル) から選択され；

R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され；

R^5 は水素、重水素、ハロゲン、OH、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環、および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $NR^6 R^6$ 、OH、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；

R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

sは0、1、および2から選択され；

tは0、1、および2から選択され、かつ

zは0、1、2、および3から選択される。

【0071】

1つの局面において、本発明は、式IVbを有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで R^{2a} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2c} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； $R^{2d'}$ は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

または R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、3～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選

10

20

30

40

50

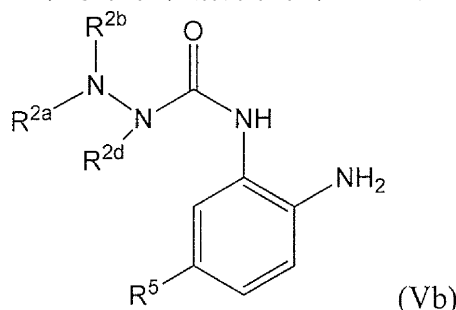
置されるか、または R^{2d} もしくは $R^{2d'}$ は水素もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず；さらに、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、複素環、芳香環およびヘテロ芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^x で置換されており；各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、または $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択され； R^5 は水素、ハロゲン、 OH 、 OR^6 、 CF_3 、 CH_3 、 $C_2 \sim 8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル環、および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； s は0、1、および2から選択され； t は0、1、および2から選択され、かつ z は0、1、2、および3から選択される。

【0072】

1つの局面において、本発明は、式Vbを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する：



式中

R^{2a} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2b} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^5 は水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OR^6 、 CF_3 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル環、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル環、および5～6員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環から選択され、ここで該芳香環、ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、芳香環、 $C(O)R^6$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0073】

1つの局面において、本発明は、式(Vb)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで R^{2a} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2b} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^{2d} は水素、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され； R^5 は水素、ハロゲン、 OH 、 OR^6 、 CF_3 、 CH_3 、 $C_2 \sim 8$ アルケン、 $(CH_2)_s$ -芳香環、 $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル

環、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル環から選択され、5～6員ヘテロ芳香環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^Y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されており；

各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、芳香環、 $C(O)R^6$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ から選択され、かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0074】

さらに、本発明の化合物はすべてヒストンデアセチラーゼ阻害剤として有用であるが、化合物、その水和物、溶媒和物、またはプロドラッグの特定のクラスが好ましい。以下の項はそのような好ましいクラスを記載する。

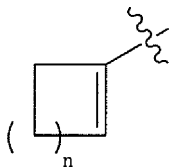
1) R^5 は水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

2) R^5 は



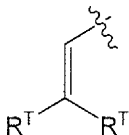
であり、かつ m は1、2、3、および4から選択される；

3) R^5 は



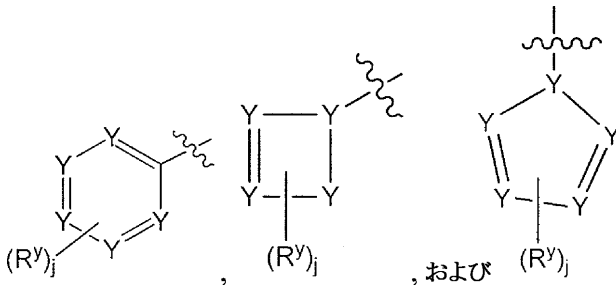
であり、かつ n は1、2、3、および4から選択される；

4) R^5 は



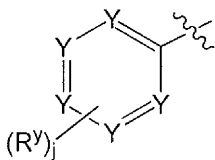
であり、各 R^T は独立にハロゲン、水素、 C_6H_6 、 $Si(R^3)_3$ 、フェニル； $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択される；

5) R^5 は



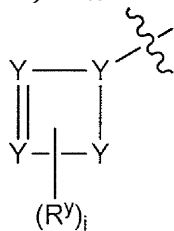
から選択され、各 Y は独立に CH 、 CR^Y 、および N から選択され；各 j は独立に0、1、2、3、4、および5から選択され；各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

6) R^5 は



であり、各Yは独立にCH、 CR^Y 、およびNから選択され、ただしすべてのYがNであるわけではないことを条件とし；各 R^Y は独立にハロゲン、OH、 OR^6 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；各jは独立に0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

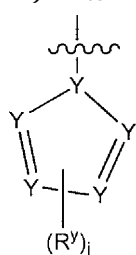
7) R^5 は



10

であり、各Yは独立にCH、 CR^Y 、NH、 NR^Y およびNから選択され、ただしすべてのYがNであるわけではないことを条件とし；各 R^Y は独立にハロゲン、OH、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；jは0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

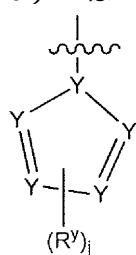
8) R^5 は



20

であり、各Yは独立にCH、 CR^Y 、N、S、およびOから選択され、かつすべてのYがNであるわけではなく；すべてのYがOであるわけではなく；かつすべてのYがSであるわけではなく；各 R^Y は独立にハロゲン、OH、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；jは0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

9) R^5 は

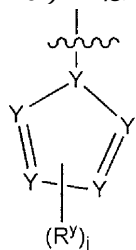


30

であり、各Yは独立にCH、 CR^Y 、およびNから選択され、かつすべてのYがNであるわけではなく；各 R^Y は独立にハロゲン、OH、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され；jは0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

40

10) R^5 は

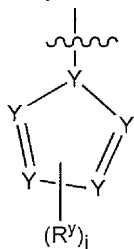


であり、各Yは独立にCH、 CR^Y 、およびSから選択され、かつすべてのYがSであるわけではなく；各 R^Y は独立にハロゲン、OH、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ア

50

ルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； j は0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

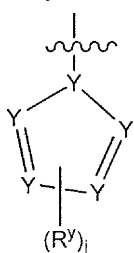
11) R^5 は



10

であり、各 Y は独立に CH 、 CR^j 、および O から選択され、かつすべての Y が O であるわけではなく；各 R^j は独立にハロゲン、 OH 、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； j は0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

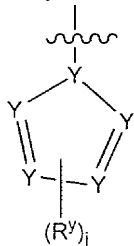
12) R^5 は



20

であり、各 Y は独立に CH 、 CR^j 、 O および S から選択され；かつすべての Y が O であるわけではなく；かつすべての Y が S であるわけではなく；各 R^j は独立にハロゲン、 OH 、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； j は0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

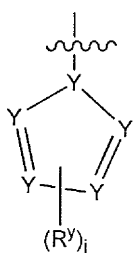
13) R^5 は



30

であり、各 Y は独立に CH 、 CR^j 、 N および S から選択され、すべての Y が O であるわけではなく；各 R^j は独立にハロゲン、 OH 、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； j は0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

14) R^5 は



40

であり、各 Y は独立に CH 、 CR^j 、 N および O から選択され、すべての Y が O であるわけではなく；各 R^j は独立にハロゲン、 OH 、 OR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され； j は0、1、2、3、4、および5から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

50

15) R^5 はフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、オキサゾール、チアゾール、およびイソキサゾールから選択される；

16) R^5 はフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、および2-ピラジニルから選択される。

17) R^5 は4-フルオロフェニルである；

18) R^5 は4-ピリジニルである；

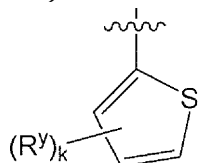
19) R^5 は2-チエニルである；

20) R^5 は水素である；

21) R^5 はオキサゾール、チアゾール、およびイソキサゾールから選択される；

10

22) R^5 は



であり、各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され、 k は0、1、2、または3から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

23) R^5 は水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

20

24) R^5 は、 R^6 が $C_2 \sim C_8$ アルキルである OR^6 、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケン、 $(CH_2)_u-5 \sim 6$ 員飽和、不飽和、または部分不飽和複素環、 $(CH_2)_v-C_4 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $(C_1 \sim C_8$ -アルキル) $_w-C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、 $(CH_2)_s$ -芳香環、および $(CH_2)_s$ -ヘテロ芳香族から選択され、かつここで該複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロ芳香環、および芳香環は無置換であるか、または1つもしくは複数の R^Y で置換されており、かつ該アルケンは1つまたは複数の R^T で置換されている；

25) R^5 は水素、重水素、ハロゲン、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 およびシクロプロピルから選択される；

26) R^6 は CH_3 である；

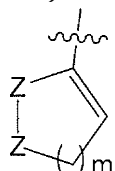
30

27) k は0または1である；

28) k は1である；

29) k は0である；

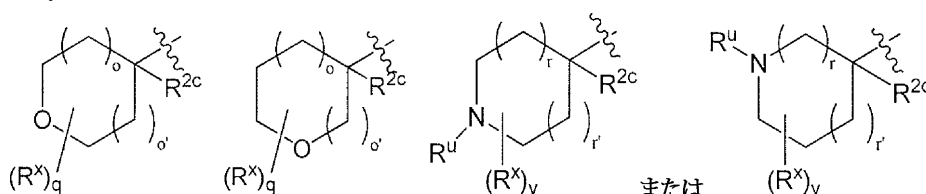
30) R^5 は



であり、各 Z は独立に CH_2 、 CHR^Y 、 CR^YR^Y 、 O 、 NH 、 NR^Y 、および S から選択され； m は0、1、および2から選択され；かつ各 R^Y は独立にハロゲン、 OR^6 、 NHR^6 、 NR^6R^6 、 OH 、 CF_3 、芳香環、 $C(O)R^6$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $C_2 \sim C_8$ アルキニルから選択され、かつ k は0、1、2、または3から選択され；かつ R^6 は $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

40

31) V は C であり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって



であり、 o および o' はそれぞれ独立に0、1、および2から選択され； r および r' はそれぞれ

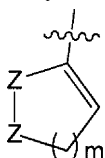
50

独立に0、1、および2から選択され； q は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され； R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択され； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；

R^{2c} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され

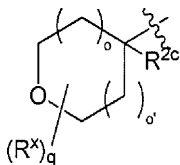
またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

32) R^5 は



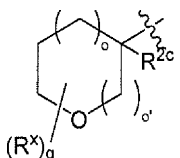
であり、各 Z は CH_2 であり；かつ m は0、1、および2から選択される；

33) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



であり、 o および o' はそれぞれ独立に0、1、および2から選択され； q は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

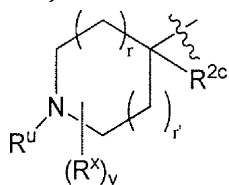
34) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



であり、 o および o' はそれぞれ独立に0、1、および2から選択され； q は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

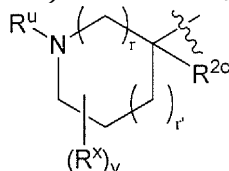
$C_1 \sim C_8$ アルキル) から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

35) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



であり、 r および r' はそれぞれ独立に 0、1、および 2 から選択され； R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ および $C(O)R^{3a}$ から選択され； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； v は 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択され；かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している 2 つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または 2 つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は 1 つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル) から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

36) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



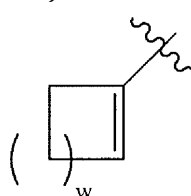
であり、 r および r' はそれぞれ独立に 0、1、および 2 から選択され； R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ および $C(O)R^{3a}$ から選択され； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； v は 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択され；かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している 2 つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または 2 つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は 1 つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル) から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

37) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



であり、かつ x は 1、2、3、および 4 から選択される；

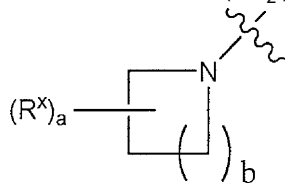
38) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は



であり、 w は 1、2、および 3 から選択される；

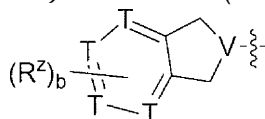
39) Uは0であり、かつtは1である；

40) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



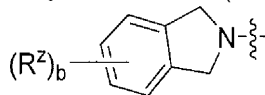
であり、式中bは0、1、2、および3から選択され；aは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択され、かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され；またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8)$ アルキル)から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

41) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



であり、式中VはNまたはCHであり；TはCH、 CR^2 、またはNであり；各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；bは0、1、2、3、または4であり；かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8)$ アルキル)から選択される。

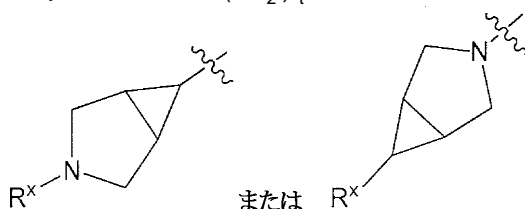
42) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



であり、式中 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され；bは0、1、2、3、または4であり；かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8)$ アルキル)から選択される。

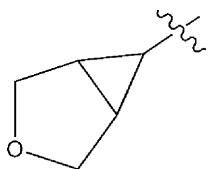
43) UはNであり、tは1であり、かつ R^{2d} は水素、 NH_2 、または $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

44) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



であり、かつ各 R^x は独立に NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^3$ および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、またはシクロアルキル環、シクロアルケニル環または複素環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し、または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8)$ アルキル)から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

45) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}C(CH_2)_tU$ は



である；

46) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}C(CH_2)_t$ はシクロヘキシルである；

47) UはCH=CH (トランス) である；

48) UはCH=CH (シス) である；

49) Uは一重結合である；

50) tは0である；

51) tは1である；

52) tは2である；

53) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって=Oを形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される；

54) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} はそれぞれ独立に水素、メチル、およびプロピルから選択される；

55) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} の少なくとも2つは同じである；

56) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は同じである；

57) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になってテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピペリジニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、および8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルから選択される飽和複素環を形成する；

58) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルから選択されるシクロアルキル環またはシクロアルケニル環を形成する；

59) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は無置換である；

60) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は1つまたは複数の R^x で置換されており、ここで各 R^x は独立に $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ およびメチルから選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択され、かつ R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

61) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は同じ炭素に結合している2つの R^x で置換されており、これらは一緒になって=Oを形成する；

62) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} はそれぞれ独立に水素、メチル、およびフルオロから選択される；

63) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択されるシクロアルキル環を形成する；

64) R^{2a} および R^{2b} は一緒になって環を形成し、かつ R^{2c} は水素である；

65) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は1つまたは複数の R^x で置換されており、ここで各 R^x は独立に $C(O)R^3$ およびメチルから選択される；

66) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} はそれぞれ独立に水素、メチル、およびエチルから選択される；

67) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になってオキセタニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、モルホリニル、ピペラジニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ヘキサヒドロピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル (2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl)、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロヘプタニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、ピラゾリジニル、およびテト

10

20

30

40

50

ラヒドロフラニルから選択される飽和複素環を形成する；

68) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうちの2つは一緒になってオキセタニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ヘキサヒドロピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルおよびピラゾリジニルから選択される飽和複素環を形成する；

69) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、およびシクロヘキシルから選択されるシクロアルキル環を形成する；

70) VはCであり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、ここで該芳香環はフェニルであり、ただしUは一重結合ではなく、かつtは0であることを条件とする；

71) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は1つまたは複数の R^x で置換されており、ここで各 R^x は独立にハロゲン、 NH_2 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ およびメチルから選択される；

72) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は1つまたは複数の R^x で置換されており、さらにここで2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

73) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ独立に水素および NH_2 から選択される；

74) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって環を形成し、この環は1つまたは複数の R^x で置換されており、ここで各 R^x は独立に $C(O)R^3$ およびメチルから選択される；

75) R^{2d} および R^{2a} または R^{2b} のうちの1つは水素および NH_2 から選択される；

76) R^{2d} および R^{2a} または R^{2b} のうちの1つは両方とも水素である；

77) R^3 または R^4 はメチルである；

78) R^3 はメチルである；

79) R^3 はエチルである；

80) R^4 はメチルである；

81) zは0である；

82) zは1である；

83) R^5 は水素、チオフェニル、 $(CH_2)_s$ フェニル、 $(CH_2)_s$ ヘテロアリール、ピリジニル、 C_2 -アルケニル、シクロヘキセニル、ピラジニル、およびピリミジニルから選択される；

84) R^5 は水素、チオフェニル、 $(CH_2)_s$ フェニル、ピリジニル、 C_2 -アルケニル、シクロヘキセニル、ピラジニル、およびピリミジニルから選択される；

85) R^5 は5-ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-Fフェニルから選択される；

86) R^5 は4-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-Fフェニルから選択される；

87) R^5 は4-ピリジニルである；

88) R^5 は3-ピリジニルである；

89) R^5 は4-Fフェニルである；

90) R^5 は5-ピリジニルである；

91) R^5 は無置換の環である；

92) R^5 は1つまたは複数の R^y で置換されている環であり、ここで各 R^y は独立に $C(O)R^6$ 、ハロゲンおよびメチルから選択される；

93) R^5 は水素、チオフェニル、シクロペンテニル、およびフェニルから選択される；

94) R^5 は1つまたは複数の R^y で置換されている環であり、ここで各 R^y は独立にフルオロおよびクロロから選択される；

95) R^5 は水素、チオフェニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジニル、 C_2 -アルケニル、およびピラジニルから選択さ

10

20

30

40

50

れる；

96) R^5 は1つまたは複数の R^y で置換されている環であり、ここで R^y は独立にハロゲンおよびメチルから選択される；

97) R^5 は水素およびチオフェニルから選択される；

98) R^5 は無置換チオフェニルである；

99) R^5 は1つまたは複数の R^y で置換されているチオフェニルであり、ここで各 R^y は独立にC(O) R^6 、ハロゲンまたはメチルから選択される；

100) R^6 はメチルまたはエチルである；

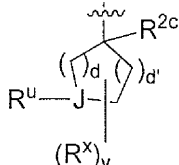
101) s は0である；

102) s は1である；

103) s は2である；

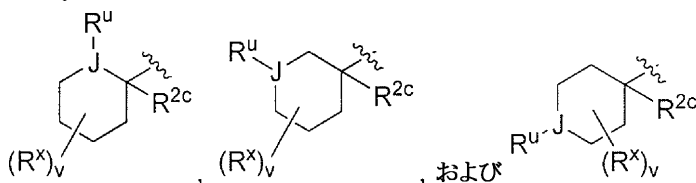
104) V はCである；

105) V はCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって飽和複素環



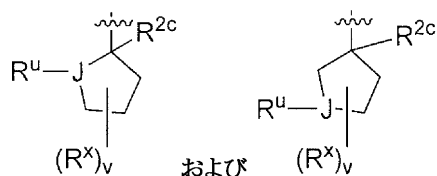
を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、C(O) R^{3a} から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x は NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、C(O) R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； v は独立に0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され、かつ z は0、1、2、または3であり； d および d' はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択され；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、およびC(O) CH_3 から選択される；

106) V はCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって

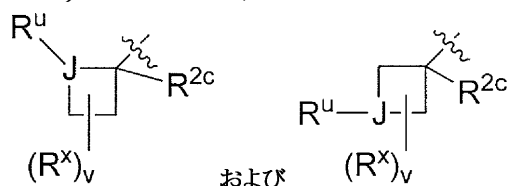


から選択される6員飽和複素環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、C(O) R^{3a} から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x は NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、C(O) R^3 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され、かつ z は0、1、2、または3であり；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、およびC(O) CH_3 から選択される；

107) V はCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって

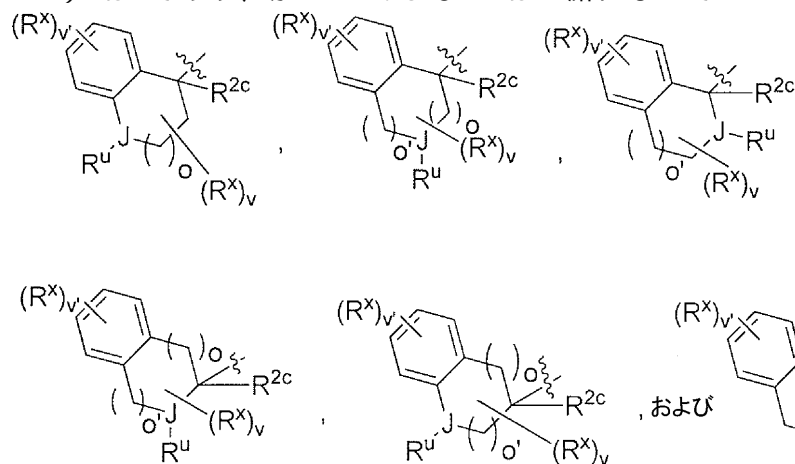


から選択される5員飽和複素環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x は NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；vは0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され、かつzは0、1、2、または3であり；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；かつ各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択される；108) VはCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって



から選択される4員飽和複素環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x は NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され； R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；vは0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され、かつzは0、1、2、または3であり；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって=Oを一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3~8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^2 で置換されていてもよく；かつ各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択される；109) Uは一重結合であり、tは0であり、かつVはCである；

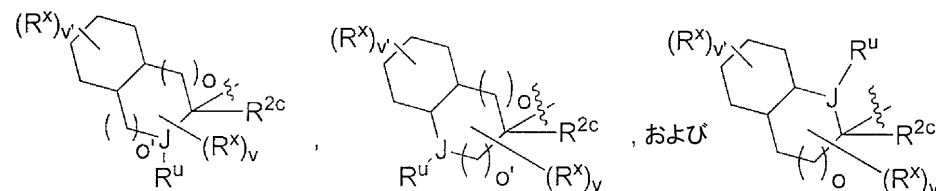
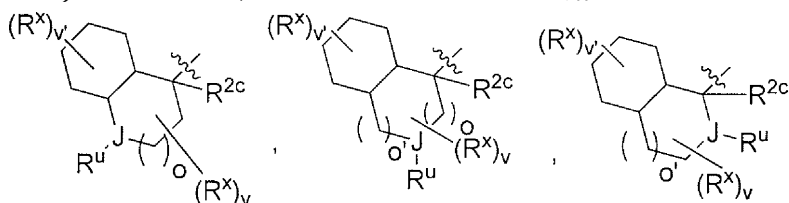
110) VはCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって



から選択される部分不飽和二環式環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、およ

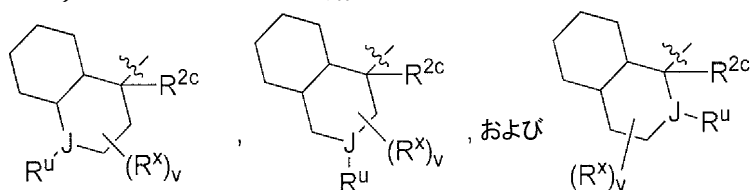
び $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x はNH、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、 R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され； v' は0、1、2、3、および4から選択され； o および o' はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択され；かつ z は0、1、2、または3であり；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されている；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

111) VはCであり、かつ R^{2a} および R^{2b} は一緒になって



から選択される飽和二環式環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x はNH、 NHR^3 、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C(O)R^3$ 、 OR^3 、 $(CH_2)_zC_6H_6$ 、および $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ から選択され、 R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され； v' は0、1、2、3、および4から選択され； o および o' はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択され；かつ z は0、1、2、または3であり；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=O$ を一緒に形成し；または2つの R^x は一緒になって $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されている；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 NH_2 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

112) R^{2a} および R^{2b} は一緒になって



から選択される10員環系を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、さらにここでJはN、O、C、およびSから選択され；JがNまたはCである場合、 R^u は水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8)OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択され、かつJがOまたはSである場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^x はNH、 NHR^3

10

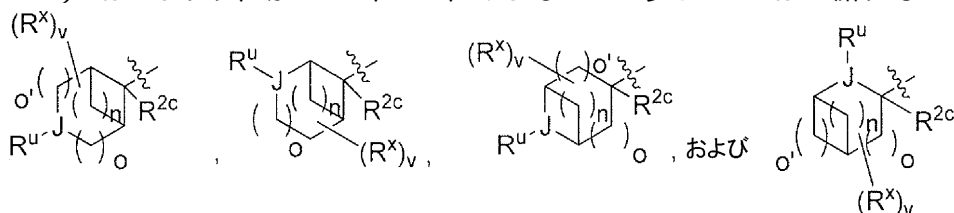
20

30

40

50

、 NR^3R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 OR^3 、 $(\text{CH}_2)_z\text{C}_6\text{H}_6$ 、および
 $(\text{CH}_2)_z\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ から選択され、 R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり； R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり
 ； v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され、かつ z は0、1、2、または3であり
 ；または環の同じ炭素原子に結合している2つの R^x は一緒になって $=\text{O}$ を一緒に形成し；ま
 たは2つの R^x は一緒になって $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルケニル環、また
 は3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここで該シクロアルキル環、シ
 クロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換されていてもよく；かつ各 R^z
 は独立にハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択される；
 113) R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$
 シクロアルケニル環、または3～8員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、さらにここ
 で該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環は1つまたは複数の R^z で置換
 されていてもよく；かつ各 R^z は独立にハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 OH 、 NH_2 、および $\text{C}(\text{O})\text{C}$
 H_3 から選択され；または R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって芳香族またはヘ
 テロ芳香環を形成し、かつ残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、さらにここで該芳香
 環またはヘテロ芳香環は1つまたは複数の R^x で置換されている；
 114) V は C であり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは一緒になって



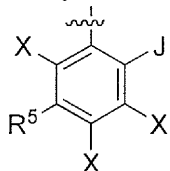
から選択される環を形成し、かつ R^{2c} は水素、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル
 から選択され、さらにここで J は N 、 O 、 C 、および S から選択され； J が N または C である場合
 、 R^u は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ から選択され、かつ J
 が O または S である場合、 R^u は存在せず； R^{3a} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり； R^x は NH 、 NHR^3 、 NR^3
 R^3 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 OR^3 、 $(\text{CH}_2)_z\text{C}_6\text{H}_6$ 、および (CH_2)
 $_z\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ から選択され、 R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり； R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり； n は0
 、1、2、および3から選択され； v は0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択され；か
 つ o および o' はそれぞれ独立に0、1、2、および3から選択される；

115) X は水素、重水素、フッ素、および塩素から選択される；

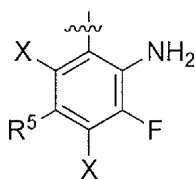
116) X は水素であり、かつ J は NH_2 である；

117) 1つの X は F であり、かつ残りの X は水素である；

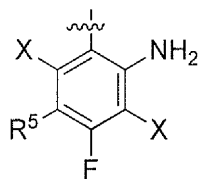
118) 部分



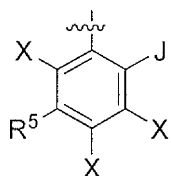
は



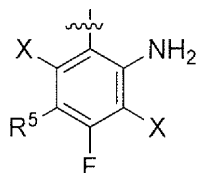
または



である



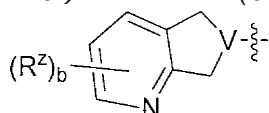
は



10

である ;

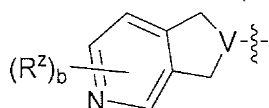
120) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



であり、式中VはNまたはCHであり ; 各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され ; bは0、1、2、3、または4であり ; かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択される ;

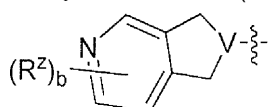
20

121) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は



であり、式中VはNまたはCHであり ; 各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され ; bは0、1、2、3、または4であり ; かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択される ;

122) $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V(CH_2)_tU$ は

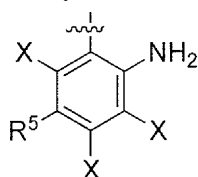


であり、式中VはNまたはCHであり ; 各 R^2 は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択され ; bは0、1、2、3、または4であり ; かつ R^3 は $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8$ アルキル)から選択される ;

30

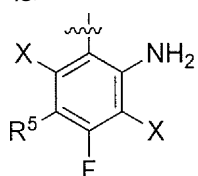
123) VはNである ;

124) 部分



40

は



である ;

50

- 125) 例示された任意の化合物；
 126) 化合物は薬学的に許容される塩である；
 127) 化合物は水和物である；
 128) 化合物は溶媒和物である；ならびに
 129) 化合物はプロドラッグである。

【0075】

前述のクラスは、例えばさらなるクラスを形成する2つまたはそれ以上置換基の選択物の組み合わせのように、組み合わせでさらなるクラスを形成してもよいことが理解されるところと考えられる。さらなるクラスを形成する前述のクラスの組み合わせの実例は下記である：

200) クラス31) または33) ~ 38) のいずれかとクラス39)、43)、および109) との組み合わせ；

201) クラス31) または33) ~ 38) のいずれかとクラス47) ~ 49) との組み合わせ；

202) 上記201) の組み合わせとクラス50) ~ 52) との組み合わせ；

203) クラス40) ~ 42)、70)、または120) ~ 122) のいずれかとクラス118) または119) のいずれかとの組み合わせ；

204) クラス53) ~ 69)、71) ~ 72) または112) ~ 113) のいずれかとクラス39)、43)、および109) のいずれかとの組み合わせ；

205) 上記204) の組み合わせとクラス123) または104) のいずれかとの組み合わせ；

206) クラス53) ~ 69)、71) ~ 72)、または112) ~ 113) のいずれかとクラス47) ~ 49) のいずれかとの組み合わせ；

207) 上記206) の組み合わせとクラス50) ~ 52) との組み合わせ；

208) 上記207) の組み合わせとクラス123) または104) のいずれかとの組み合わせ；

209) クラス105) ~ 108)、110) ~ 111)、または114) のいずれかとクラス39)、43)、および109) のいずれかとの組み合わせ；

210) クラス105) ~ 108)、110) ~ 111)、または114) のいずれかとクラス47) ~ 49) のいずれかとの組み合わせ；

211) 上記210) の組み合わせとクラス50) ~ 52) のいずれかとの組み合わせ；

212) クラス73) ~ 76) のいずれかとクラス123) との組み合わせ；

213) 上記212) の組み合わせとクラス50) ~ 52) のいずれかとの組み合わせ；

214) クラス44) ~ 46) のいずれかとクラス47) ~ 49) のいずれかとの組み合わせ；

215) 上記200)、202)、203)、205)、208)、209)、211)、213)、または214) の組み合わせのいずれかとクラス118) ~ 119) および124) のいずれかとの組み合わせ；

216) 上記200)、202)、203)、205)、208)、209)、211)、213)、または214) の組み合わせのいずれかとクラス116) との組み合わせ；

217) クラス40) ~ 42)、70)、または120) ~ 122) のいずれかとクラス116) との組み合わせ

218) 上記203) または215) ~ 217) の組み合わせのいずれかと1) ~ 25)、30)、32)、および83) ~ 99) との組み合わせ。

【0076】

前述のクラスおよび組み合わせは式I、Ia、IIa、IIIa、IVa、Va、Ib、Ibb、Ibbb、IIb、IIIb、IVb、およびVbにあてはまる。式Ia、IIa、IIIa、IVa、Va、Ib、Ibb、Ibbb、IIb、IIIb、IVb、およびVbの化合物は式Iの化合物のサブセットであることも留意される。式Iの化合物について本明細書に記載の特徴は、式Ia、IIa、IIIa、IVa、Va、Ib、Ibb、Ibbb、IIb、IIIb、IVb、およびVbの化合物に等しくあてはまる。

【0077】

本発明の1つの局面において、式I、Ia、およびIbについて、化合物はN-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アセトアミドではない。本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、 R^5 がチオフェニルであり、かつXがHである場合、 $U-(CH_2)_t-V$ $R^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は CH_3 ではない。本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、

10

20

30

40

50

$U-(CH_2)_t-VR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ は CH_3 ではない。本発明の1つの局面において、式Ibについて、 R^5 がチオフェニルである場合、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}(CH_2)_t$ は CH_3 ではない。本発明の1つの局面において、式Ibについて、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}(CH_2)_t$ は CH_3 ではない。

【0078】

本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、Uが一重結合であり、tが0であり、VがCである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは部分不飽和複素環を形成しない。本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、Uが一重結合であり、tが0であり、VがCである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つはピリジノン、2,3,4,9-テトラヒドロカルバゾール、ベンゾイミダゾール、または1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環を形成しない。本発明の1つの局面において、式Ibの化合物について、tが0である場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つは部分不飽和複素環を形成しない。本発明の1つの局面において、式Ibの化合物について、tが0である場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つはピリジノン、2,3,4,9-テトラヒドロカルバゾール、ベンゾイミダゾール、または1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環を形成しない。

10

【0079】

本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、Uが一重結合であり、tが0であり、VがCであり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つがピペリジン環を形成する場合、 R^x はベンジル、ベンゾイル、またはベンゾジオキソールではない。本発明の1つの局面において、式Ibの化合物について、tが0であり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つがピペリジン環を形成する場合、 R^x はベンジル、ベンゾイル、またはベンゾジオキソールではない。

20

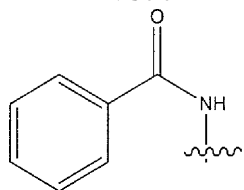
【0080】

本発明の1つの局面において、式IまたはIaの化合物について、Uが一重結合であり、tが0であり、VがNであり、かつ R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの2つがピペラジン環を形成する場合、 R^x はベンジルまたはベンゾジオキソールではなく、またUが NR^{2d} であり、 R^{2d} が R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの1つと一緒に一緒になってピペラジン環を形成する場合、 R^x はベンジルまたはベンゾジオキソールではない。本発明の1つの局面において、式IIIaまたはIIIbの化合物について、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうちの1つが R^{2d} と一緒に一緒になってピペラジン環を形成する場合、 R^x はベンジルまたはベンゾジオキソールではない。

30

【0081】

1つの局面において、本発明は部分



を有する化合物を含まず、式中フェニル環は無置換であるか、または置換されている。

【0082】

本発明の1つの局面において、化合物は1-メチルピペリジン-2-イル)メチル(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバメート、1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-フェニル尿素、1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピロリジン-3-イル)尿素、フェニル(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバメート、N-(2-アミノ-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)シクロヘキサノールカルボキサミド、N-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)シクロヘキサノールカルボキサミド、およびN-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-プロピルペンタンアミドではない。

40

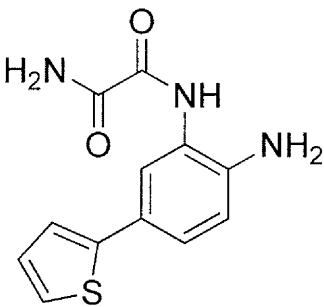
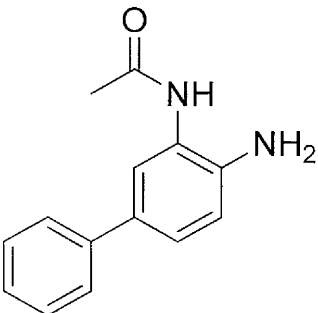
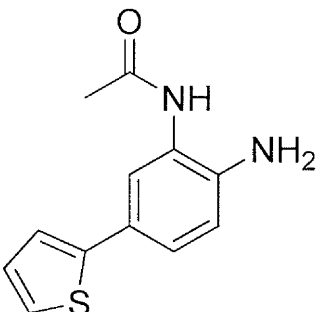
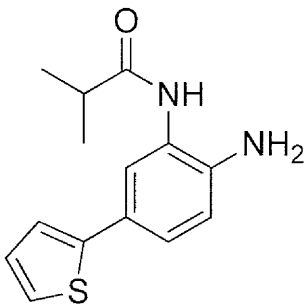
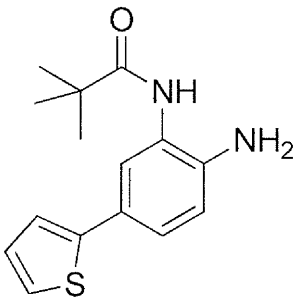
【0083】

実施例に示す化合物に加えて、以下の化合物は本発明の範囲をさらに例示する。

【0084】

(表1)

50

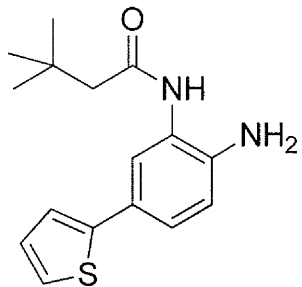
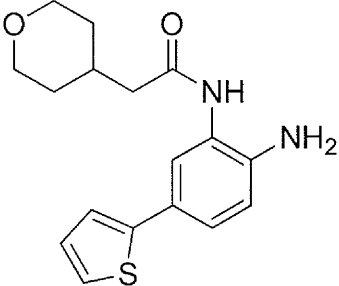
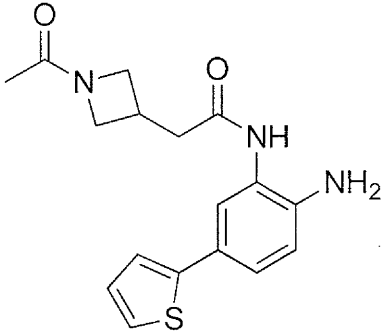
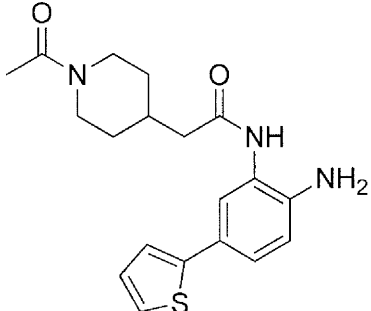
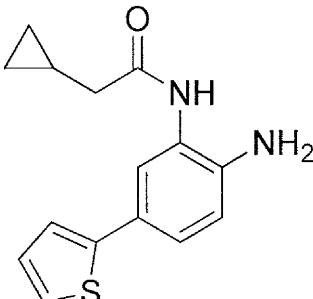
化合物番号	構造
1	 <chem>NC(=O)NC(=O)c1ccc(N)cc1-c2ccsc2</chem>
2	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1-c2ccccc2</chem>
3	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1-c2ccsc2</chem>
4	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1ccc(N)cc1-c2ccsc2</chem>
5	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(N)cc1-c2ccsc2</chem>

10

20

30

40

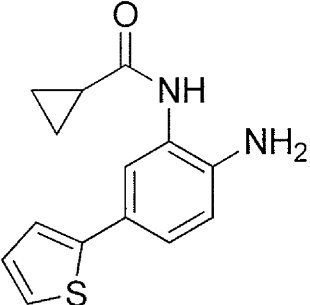
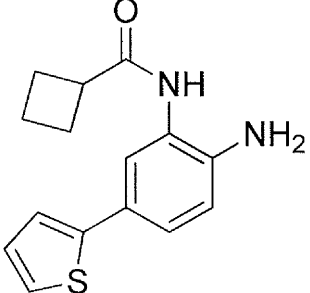
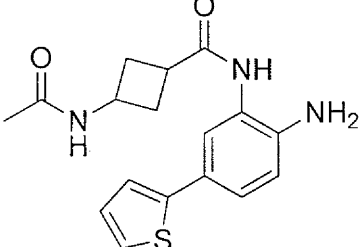
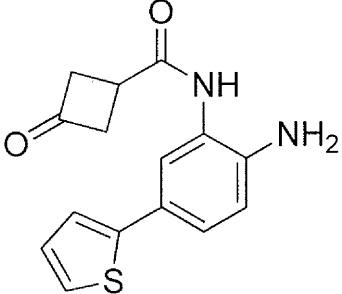
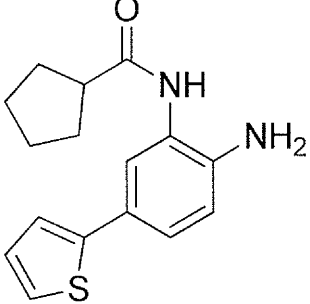
化合物番号	構造
6	 <chem>CC(C)(C)CC(=O)Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)N</chem>
8	 <chem>C1CCOC1CC(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccsc3)N</chem>
9	 <chem>CC(=O)N1CC[C@H]1CC(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccsc3)N</chem>
10	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CC(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccsc3)N</chem>
11	 <chem>C1CC1CC(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccsc3)N</chem>

10

20

30

40

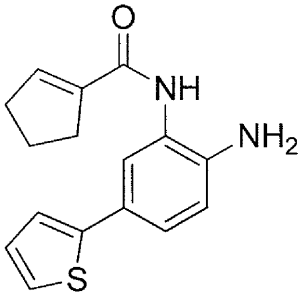
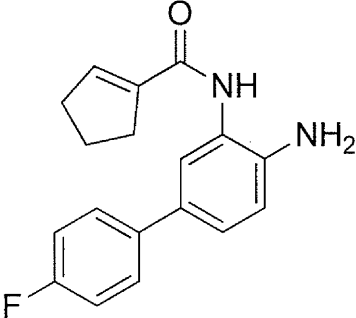
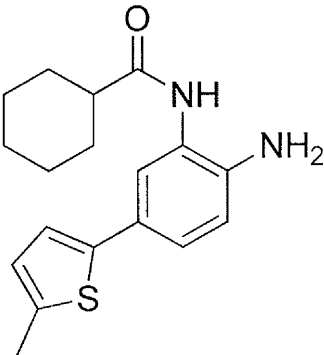
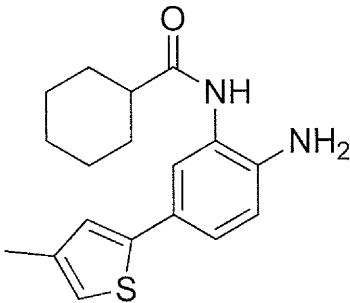
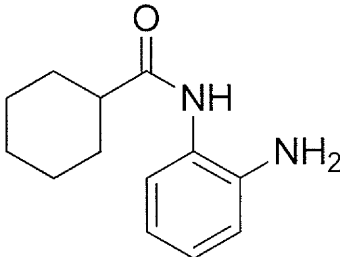
化合物番号	構造
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

30

40

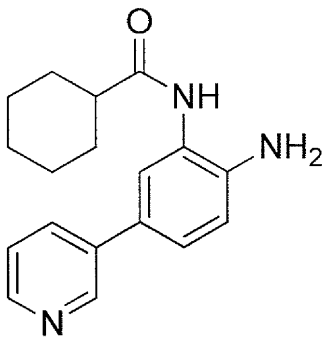
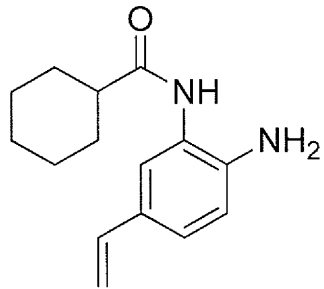
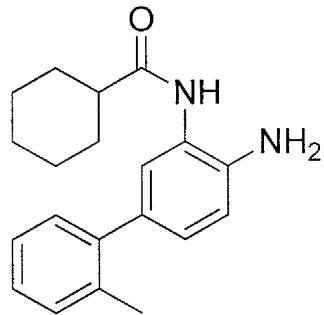
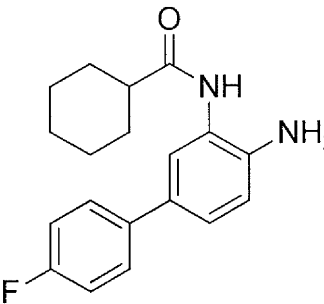
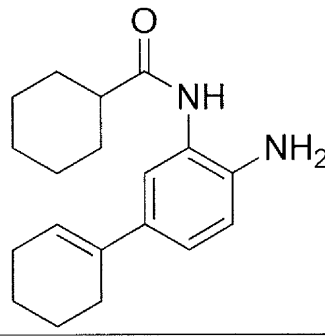
化合物番号	構造
17	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCC2)c3ccsc3</chem>
18	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCC2)-c3ccc(F)cc3</chem>
19	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)-c3cc(C)sc3</chem>
20	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)-c3cc(C)sc3</chem>
21	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)</chem>

10

20

30

40

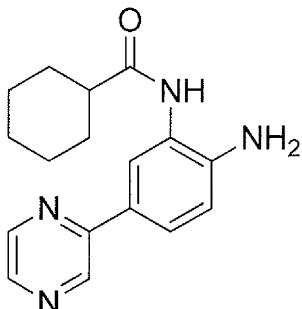
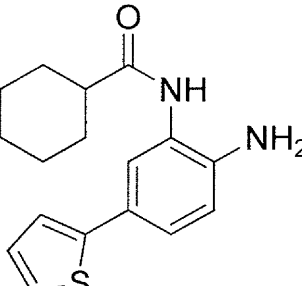
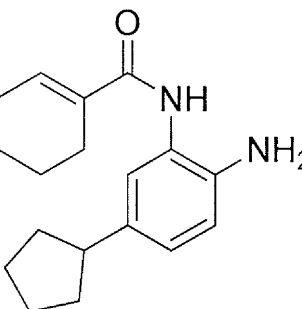
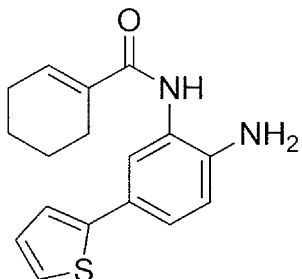
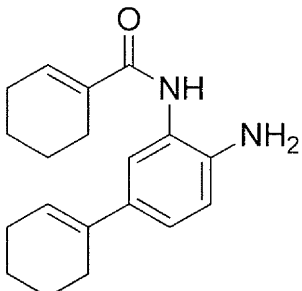
化合物番号	構造
22	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)c3ccncc3</chem>
23	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)C=C</chem>
24	 <chem>Cc1cccc(c1)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3CCCCC3</chem>
25	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3CCCCC3</chem>
26	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3CCCCC3</chem>

10

20

30

40

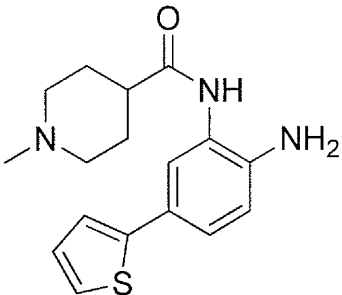
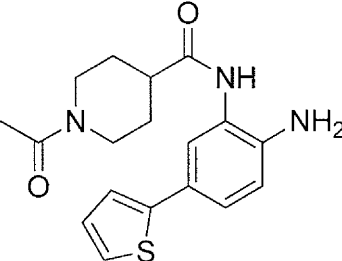
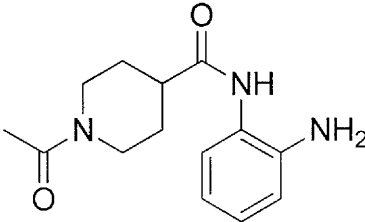
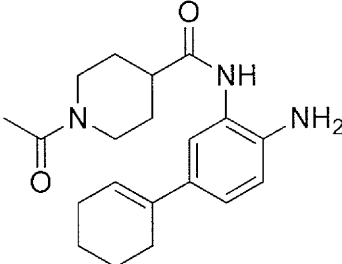
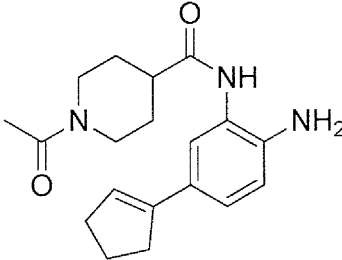
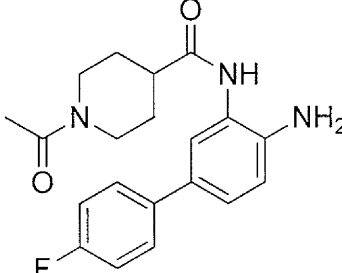
化合物番号	構造
27	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)c3ccncc3</chem>
30	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)c3ccsc3</chem>
31	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)C3CCCC3</chem>
32	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)c3ccsc3</chem>
33	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2CCCCC2)c3ccccc3</chem>

10

20

30

40

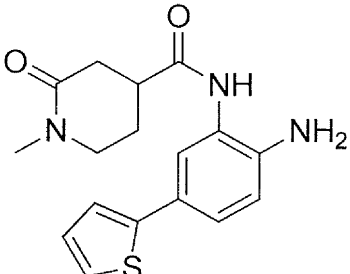
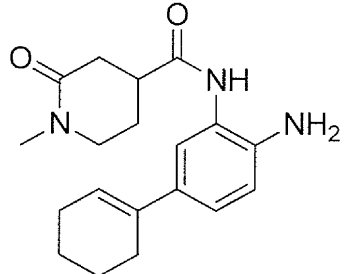
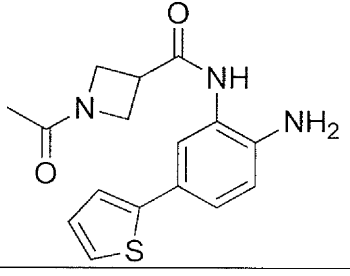
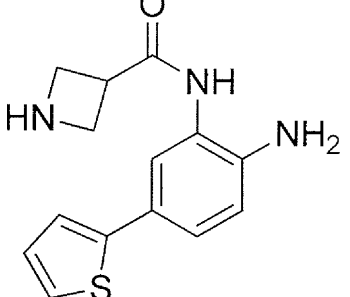
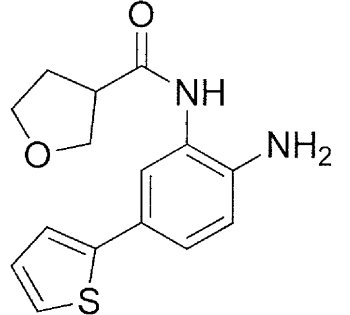
化合物番号	構造
34	
35	
36	
37	
38	
39	

10

20

30

40

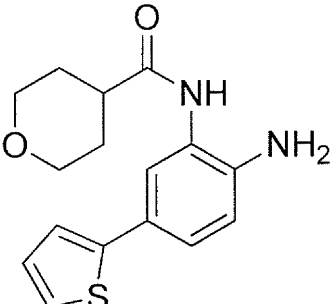
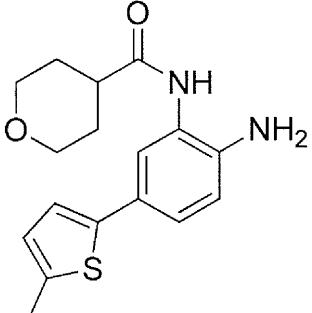
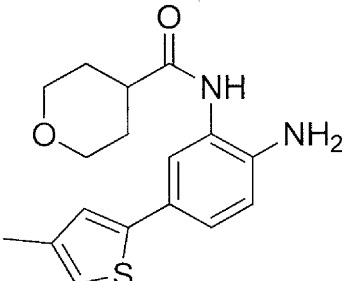
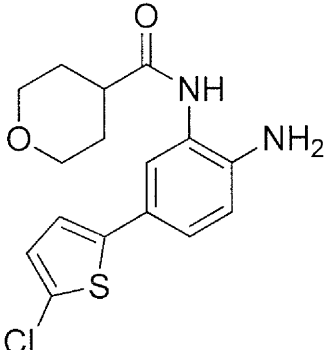
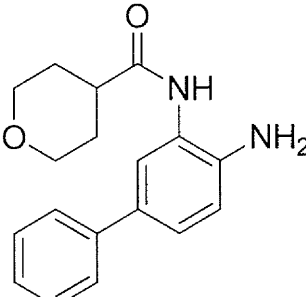
化合物番号	構造
40	
41	
42	
43	
44	

10

20

30

40

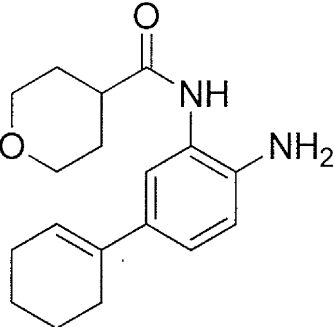
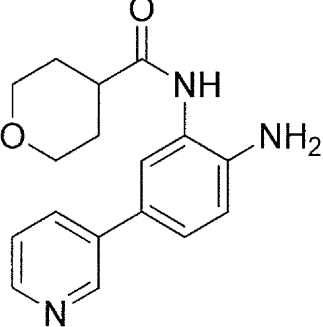
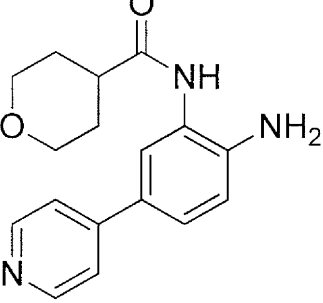
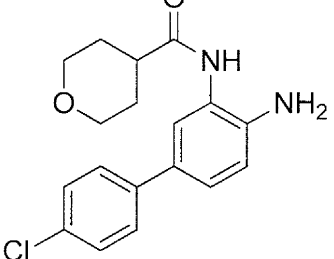
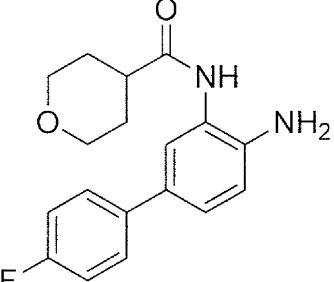
化合物番号	構造
45	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>
46	 <chem>Cc1cc(cc1S)C2=CC=CC=C2NC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>
47	 <chem>Cc1cc(cc1S)C2=CC=CC=C2NC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>
48	 <chem>Clc1cc(cc1S)C2=CC=CC=C2NC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>
49	 <chem>c1ccccc1C2=CC=CC=C2NC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>

10

20

30

40

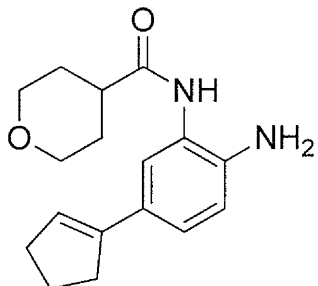
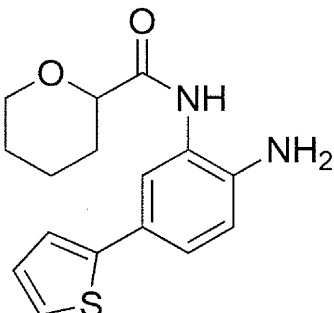
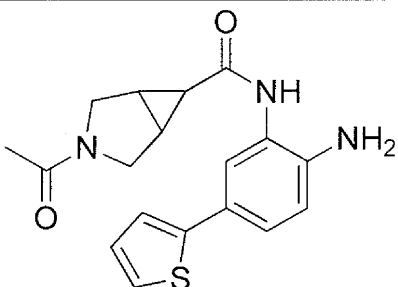
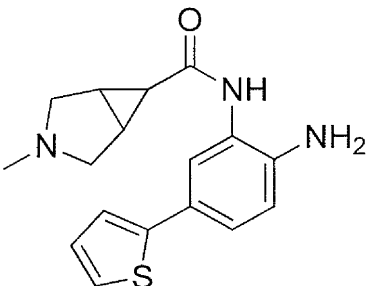
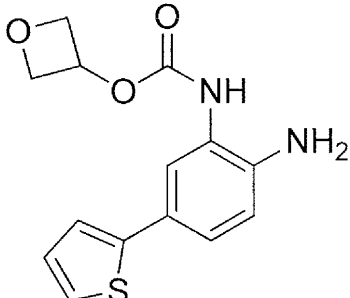
化合物番号	構造
50	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CCCCC2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
51	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=N2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
52	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=N2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
53	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(Cl)C=C2)C(=O)N3CCOCC3</chem>
54	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(F)C=C2)C(=O)N3CCOCC3</chem>

10

20

30

40

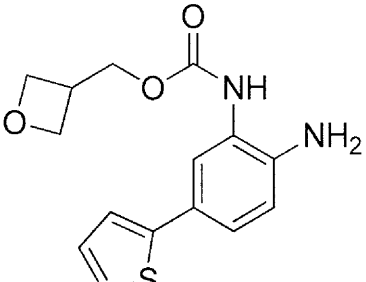
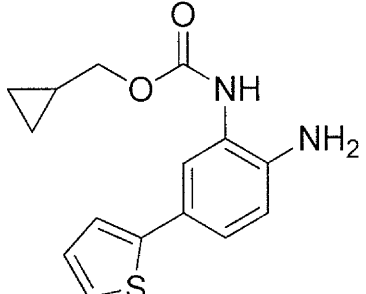
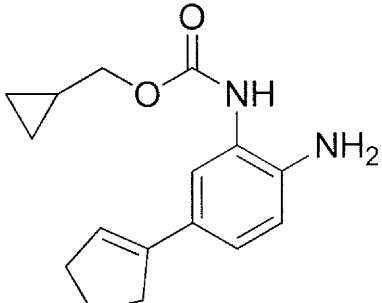
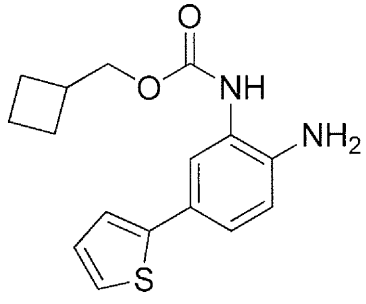
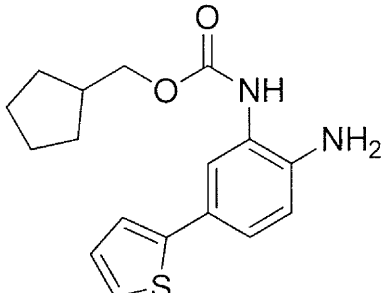
化合物番号	構造
55	
56	
57	
58	
59	

10

20

30

40

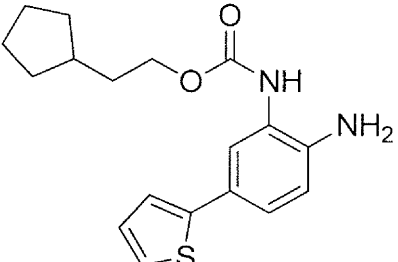
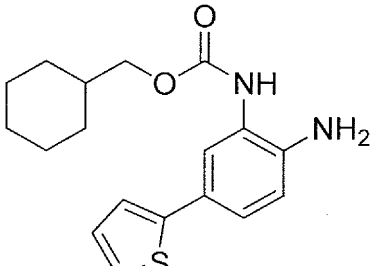
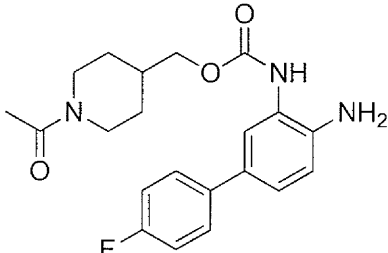
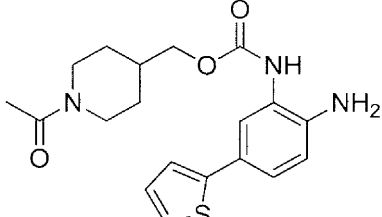
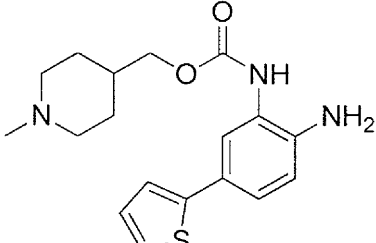
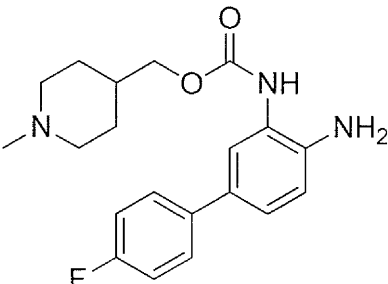
化合物番号	構造
60	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)OCC3OCCO3</chem>
61	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)OCC3CC3</chem>
62	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2C=CCCC2)NC(=O)OCC3CC3</chem>
63	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)OCC3CCC3</chem>
64	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)OCC3CCCC3</chem>

10

20

30

40

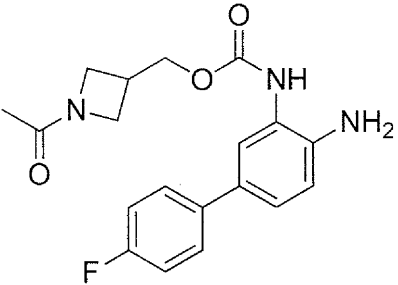
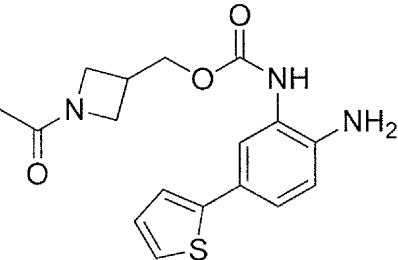
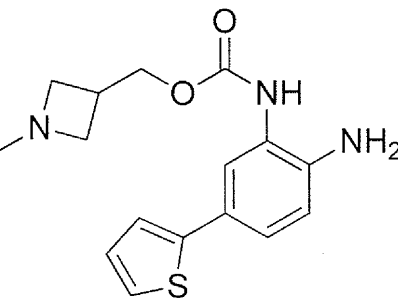
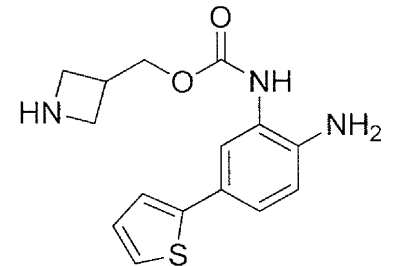
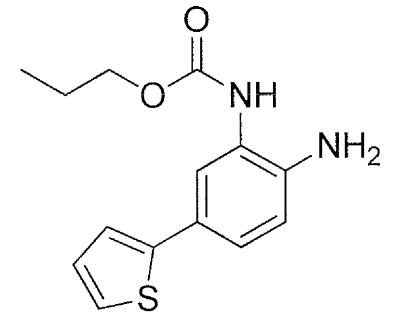
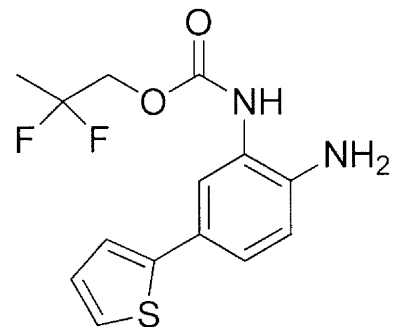
化合物番号	構造
65	 <chem>NC(=O)NCCOC1CCCC1c2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
66	 <chem>NC(=O)NCCOC1CCCCC1c2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
67	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CCOC(=O)Nc2ccc(N)cc2-c3ccc(F)cc3</chem>
68	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CCOC(=O)Nc2ccc(N)cc2-c3ccsc3</chem>
69	 <chem>CN1CCN(CC1)CCOC(=O)Nc2ccc(N)cc2-c3ccsc3</chem>
70	 <chem>CN1CCN(CC1)CCOC(=O)Nc2ccc(N)cc2-c3ccc(F)cc3</chem>

10

20

30

40

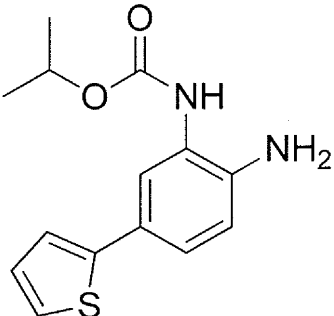
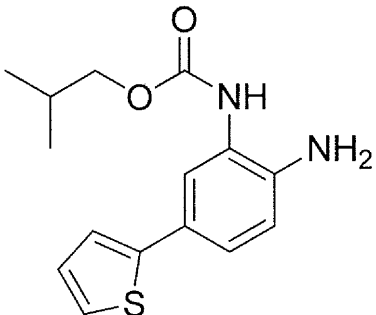
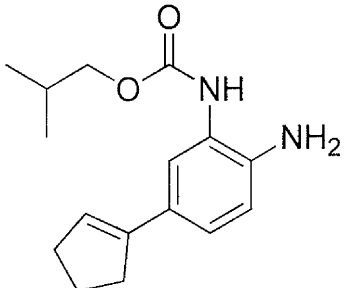
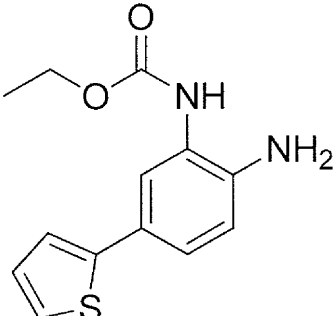
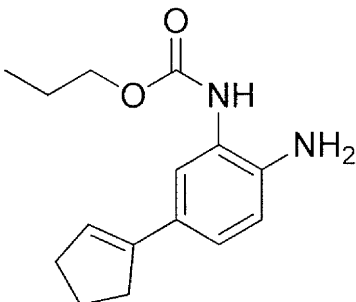
化合物番号	構造
72	
73	
74	
75	
76	
77	

10

20

30

40

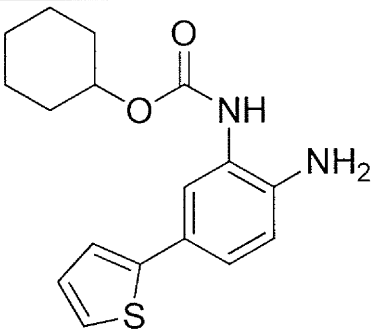
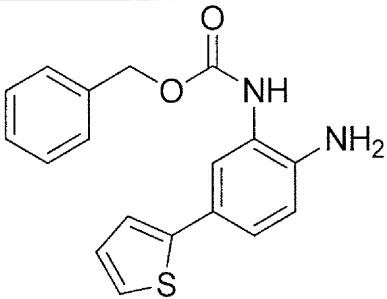
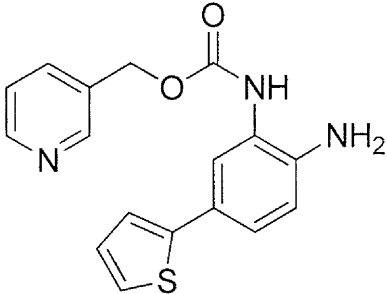
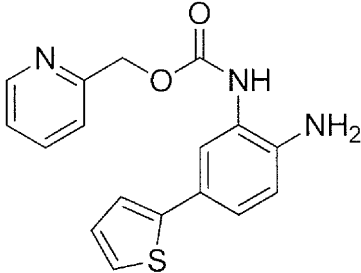
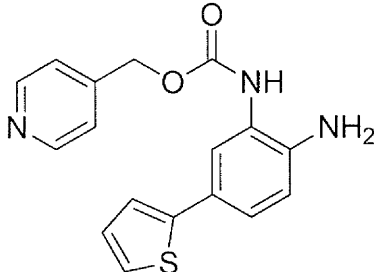
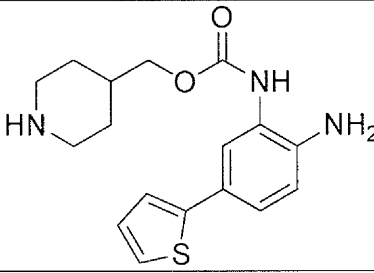
化合物番号	構造
78	
79	
80	
81	
82	

10

20

30

40

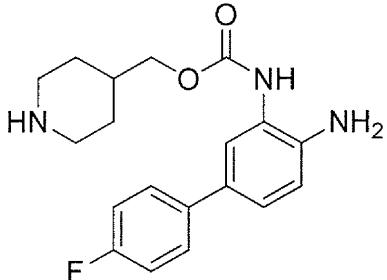
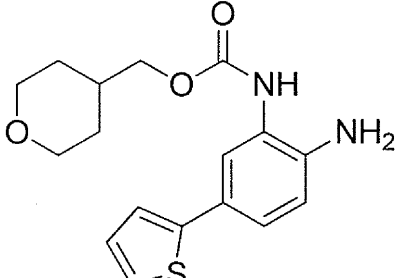
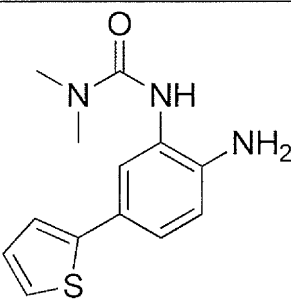
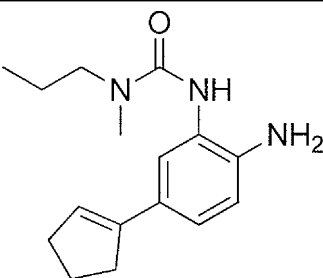
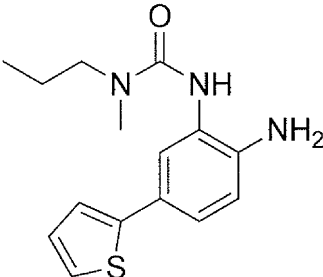
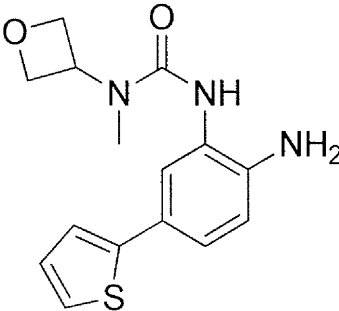
化合物番号	構造
83	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3CCCCC3</chem>
85	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3=CC=CC=C3</chem>
86	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3=CC=CC=N3</chem>
87	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3=CC=CC=N3</chem>
88	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3=CC=CC=N3</chem>
89	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=S2)C(=O)OCC3CCNCC3</chem>

10

20

30

40

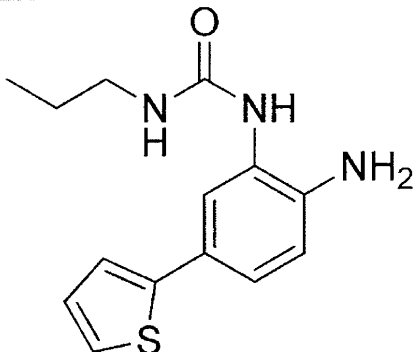
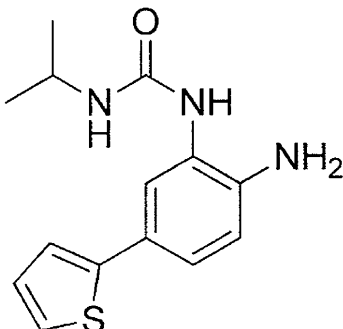
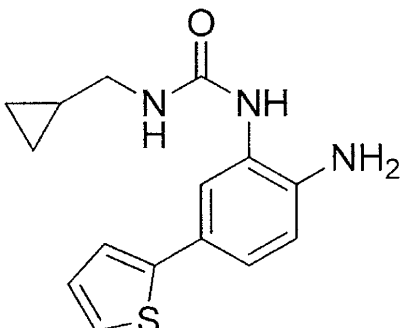
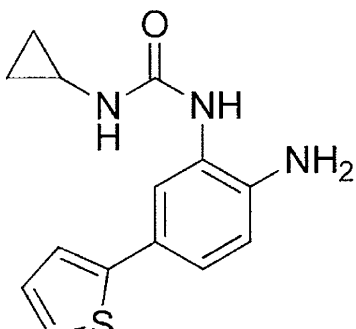
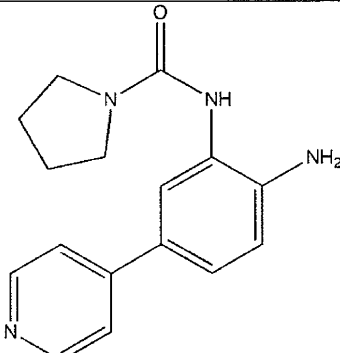
化合物番号	構造
90	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccc(F)cc2)NC(=O)OCCN3CCCCC3</chem>
91	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)OCCO3CCCCO3</chem>
92	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C</chem>
93	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2C=CC=C2)NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C</chem>
94	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C</chem>
95	 <chem>Nc1ccc(cc1-c2ccsc2)NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C1OCC1</chem>

10

20

30

40

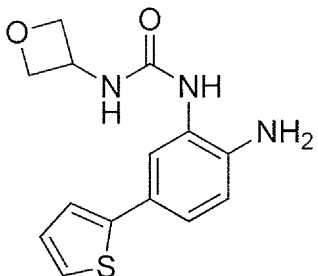
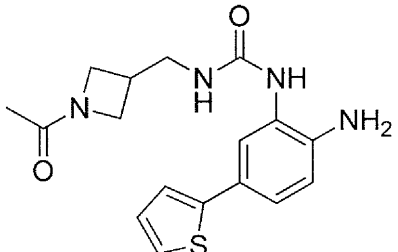
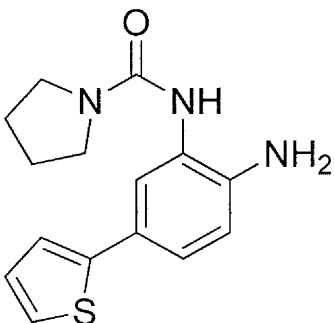
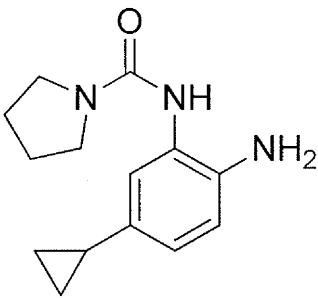
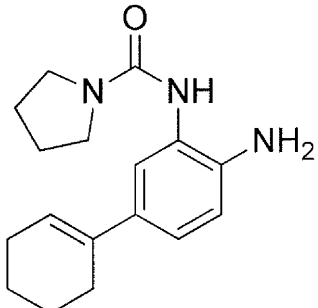
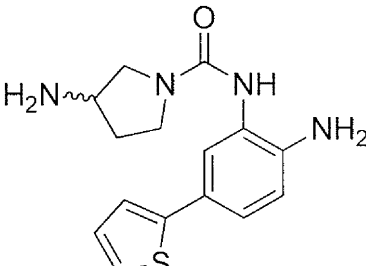
化合物番号	構造
96	 <chem>CCNC(=O)Nc1cc(N)ccc1-c1ccsc1</chem>
97	 <chem>CC(C)NC(=O)Nc1cc(N)ccc1-c1ccsc1</chem>
98	 <chem>C1CC1CN(C(=O)Nc1cc(N)ccc1-c1ccsc1)C2=CC=CC=C2</chem>
100	 <chem>C1CC1N(C(=O)Nc1cc(N)ccc1-c1ccsc1)C2=CC=CC=C2</chem>
103	 <chem>c1ccncc1N(C(=O)Nc1cc(N)ccc1-c1ccsc1)C2=CC=CC=C2</chem>

10

20

30

40

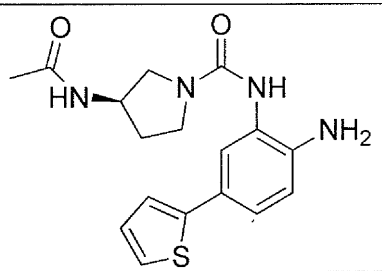
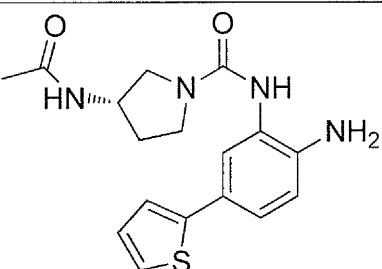
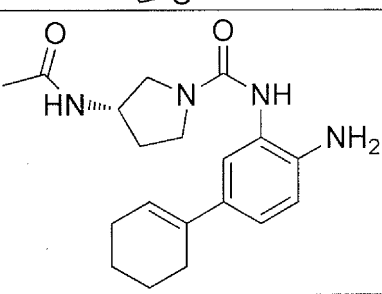
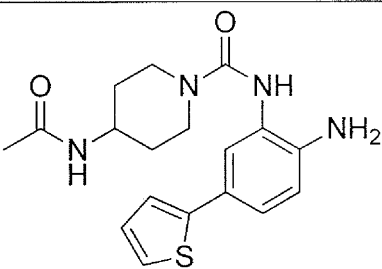
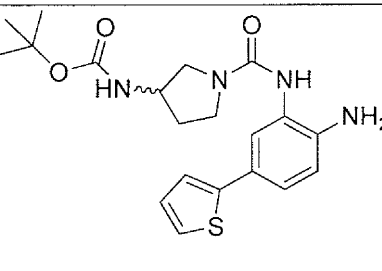
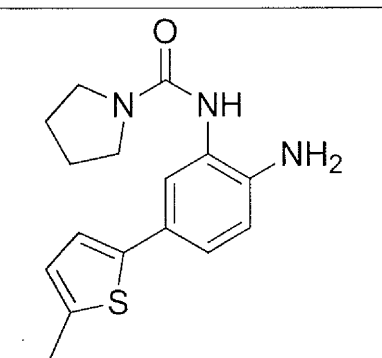
化合物番号	構造
104	
105	
106	
107	
108	
109	

10

20

30

40

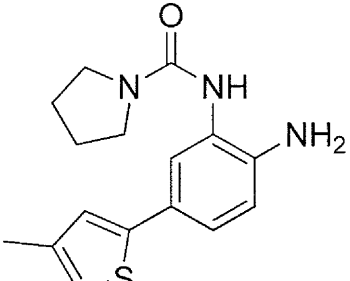
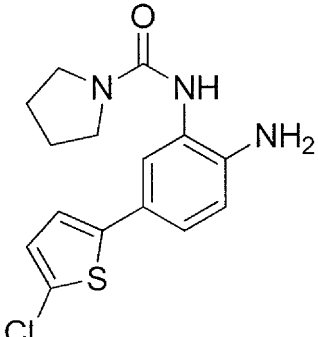
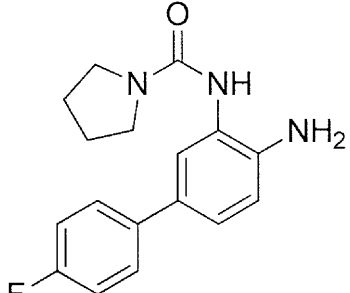
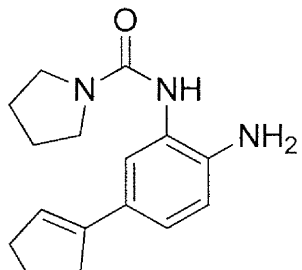
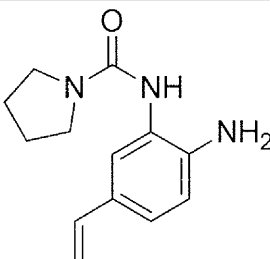
化合物番号	構造
110	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
111	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
112	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccccc3</chem>
113	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(CC1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
114	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H]1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
115	 <chem>Cc1ccsc1-c2ccc(N)cc2NC(=O)N3CCCC3</chem>

10

20

30

40

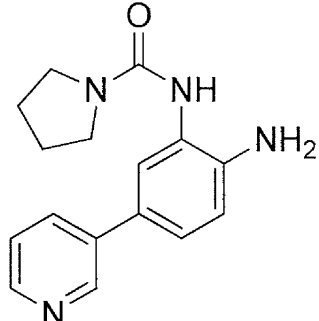
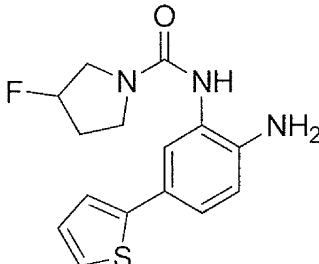
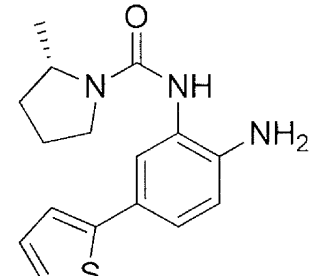
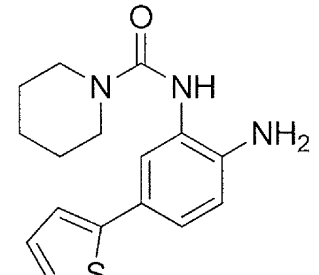
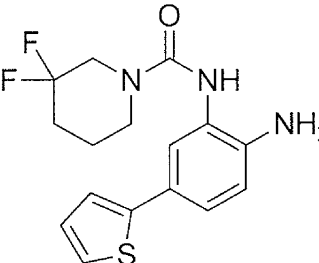
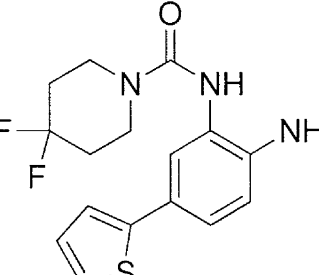
化合物番号	構造
116	 <chem>Cc1cc(sc1)-c2ccc(NC(=O)N3CCCC3)c(N)c2</chem>
117	 <chem>Clc1cc(sc1)-c2ccc(NC(=O)N3CCCC3)c(N)c2</chem>
118	 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccc(NC(=O)N3CCCC3)c(N)c2</chem>
119	 <chem>C1=CCCC1-c2ccc(NC(=O)N3CCCC3)c(N)c2</chem>
120	 <chem>C=Cc1ccc(NC(=O)N3CCCC3)c(N)c1</chem>

10

20

30

40

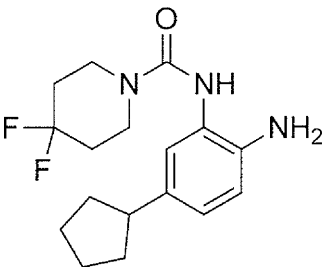
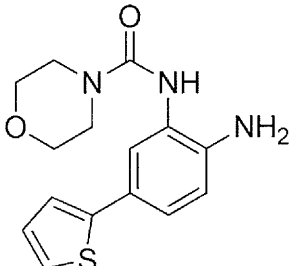
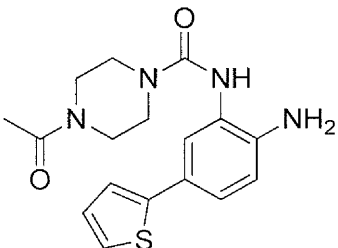
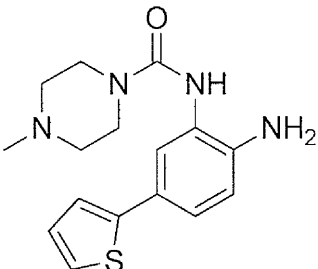
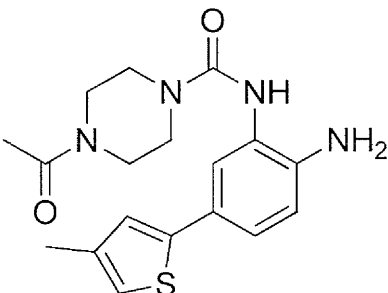
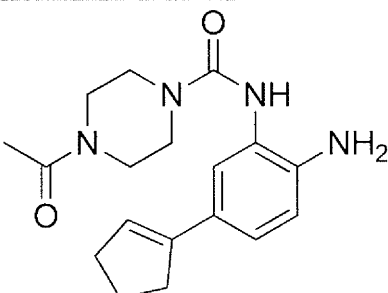
化合物番号	構造
121	
122	
123	
124	
125	
126	

10

20

30

40

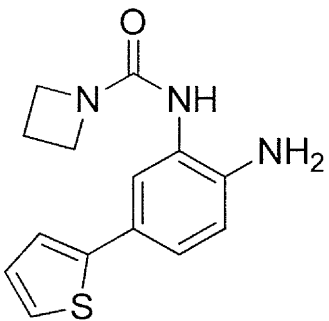
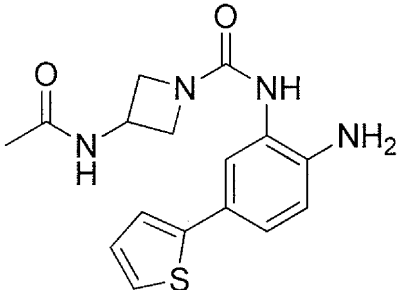
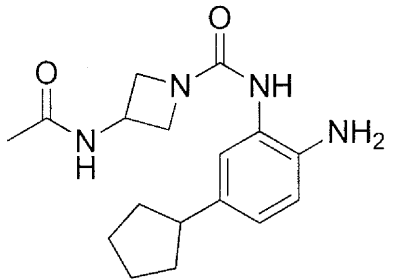
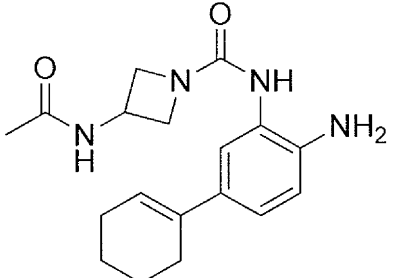
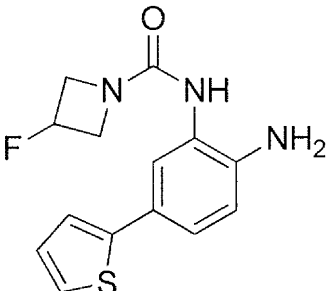
化合物番号	構造
127	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)N3CCCC(F)(F)C3</chem>
128	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CS2)NC(=O)N3CCOCC3</chem>
129	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CS3</chem>
130	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CS3</chem>
131	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CS3</chem>
132	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CC=C3</chem>

10

20

30

40

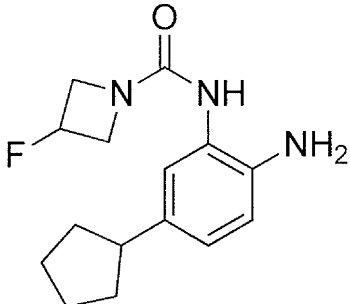
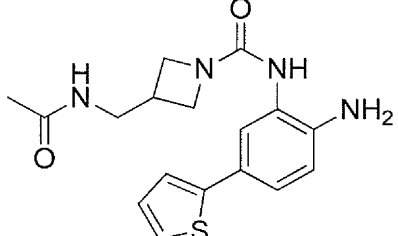
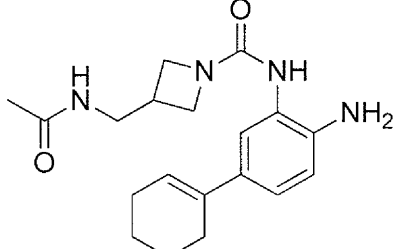
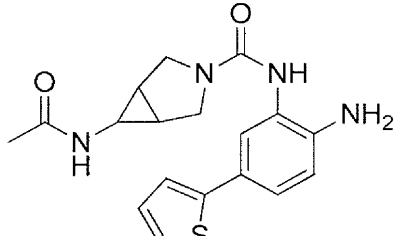
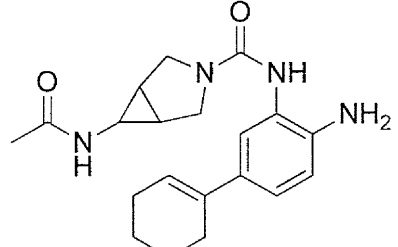
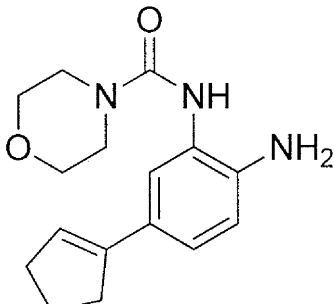
化合物番号	構造
133	
134	
135	
136	
137	

10

20

30

40

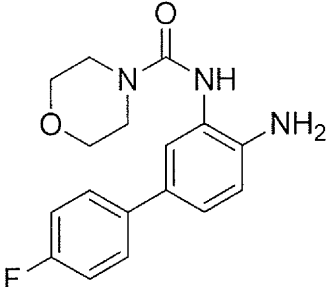
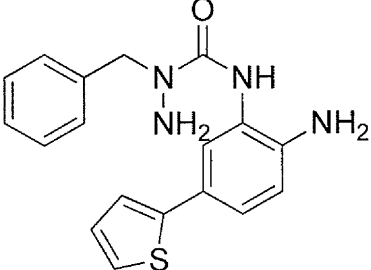
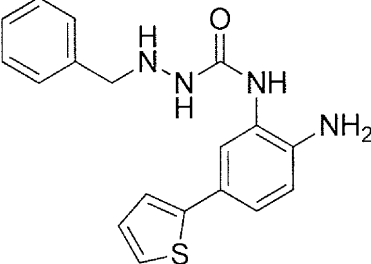
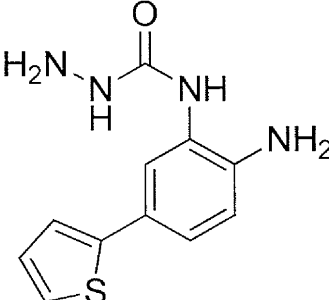
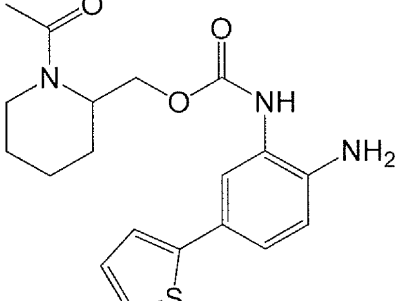
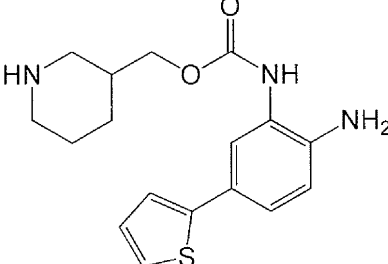
化合物番号	構造
138	
139	
140	
141	
142	
143	

10

20

30

40

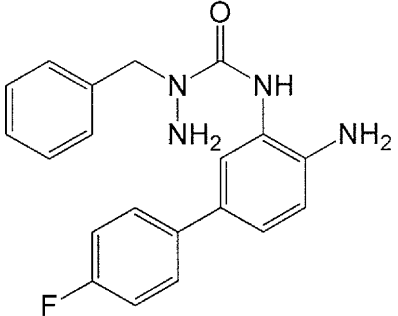
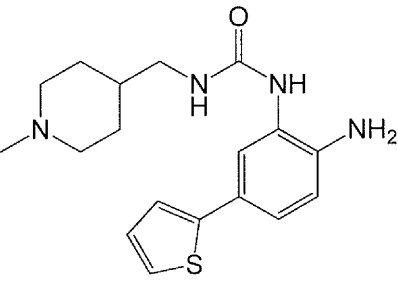
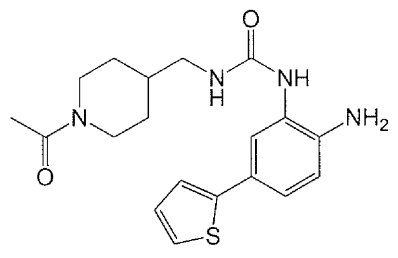
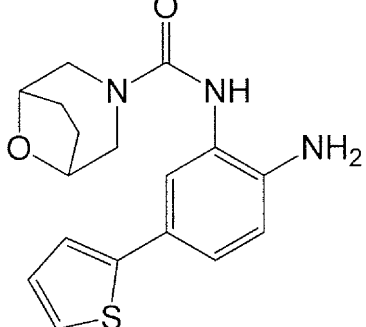
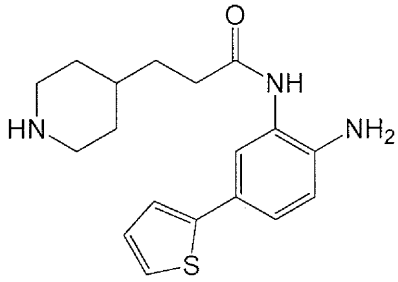
化合物番号	構造
144	
145	
146	
147	
152	
153	

10

20

30

40

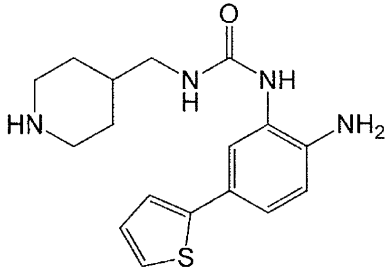
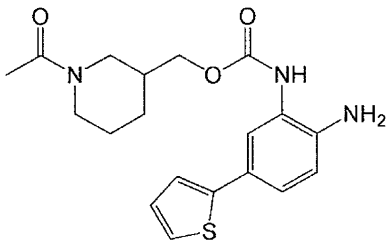
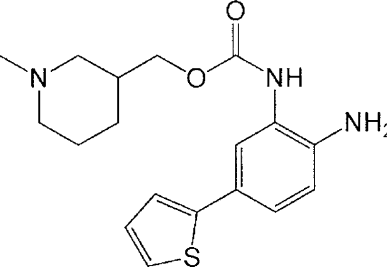
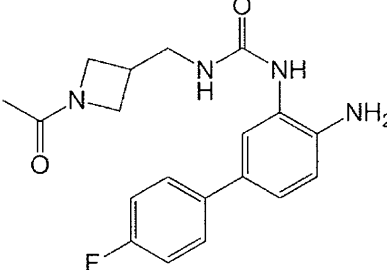
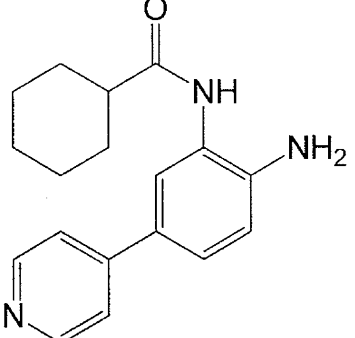
化合物番号	構造
154	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)NCCc2ccccc2)c3ccc(F)cc3</chem>
155	 <chem>CN1CCCCC1CNCC(=O)Nc2cc(N)ccc2c3ccsc3</chem>
156	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CNCC(=O)Nc2cc(N)ccc2c3ccsc3</chem>
157	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C3CCOC3CC2)c4ccsc4</chem>
158	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)NCCC2CCNCC2)c3ccsc3</chem>

10

20

30

40

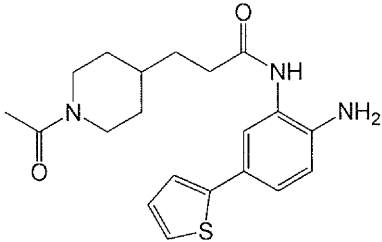
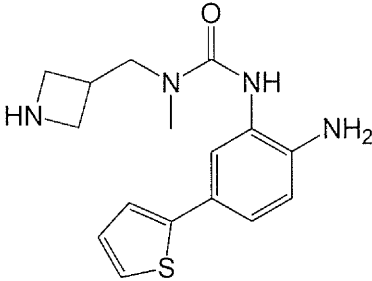
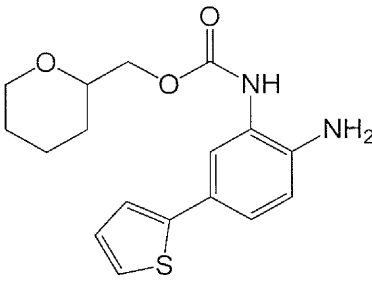
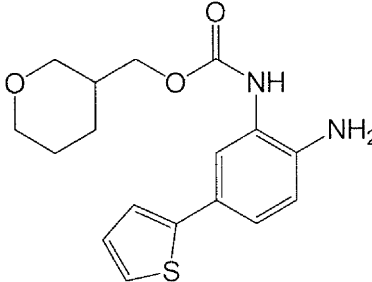
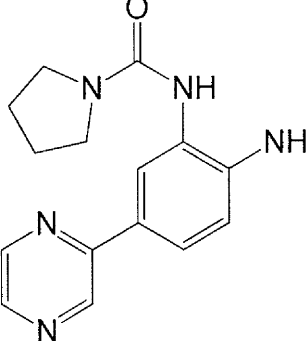
化合物番号	構造
159	 <chem>Nc1cc(ccc1N2C(=O)NCC3CCNCC3)C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5</chem>
160	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1COC(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4</chem>
161	 <chem>CN1CCCCC1COC(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4</chem>
162	 <chem>CC(=O)N1CC[C@H](C1)CNC(=O)Nc2cc(N)ccc2C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4</chem>
163	 <chem>Nc1cc(ccc1C2=CC=CC=C2N)C(=O)N3CCCCC3</chem>

10

20

30

40

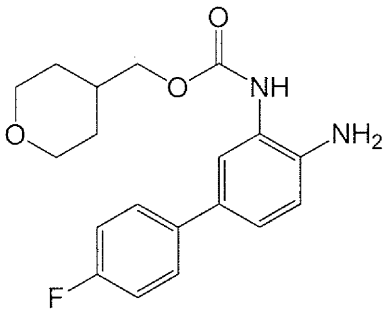
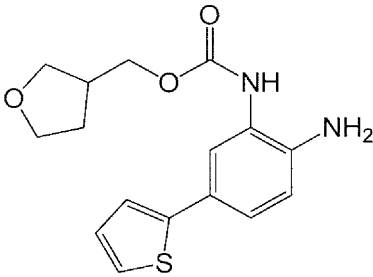
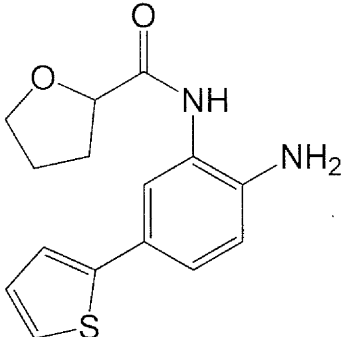
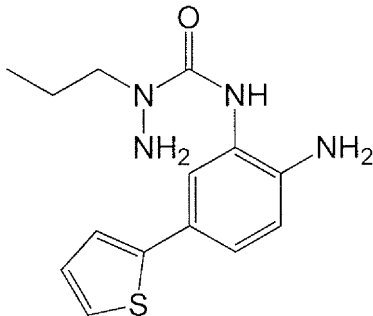
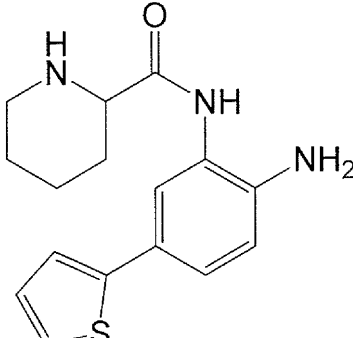
化合物番号	構造
164	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CCCNC(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
165	 <chem>CN(C)C(C1CCNC1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
166	 <chem>O=C1OCCCCO1COC(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
167	 <chem>O=C1OCCCCO1COC(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>
168	 <chem>O=C1N(C1)C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccsc3</chem>

10

20

30

40

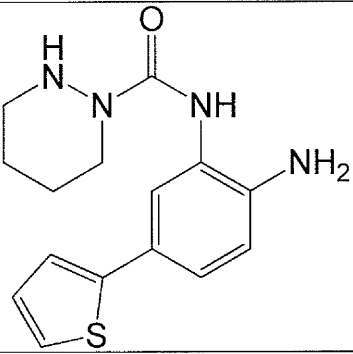
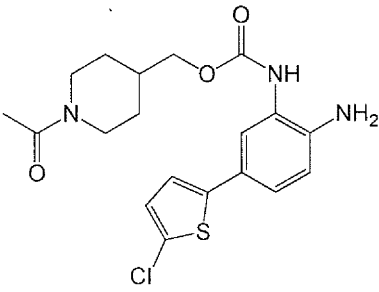
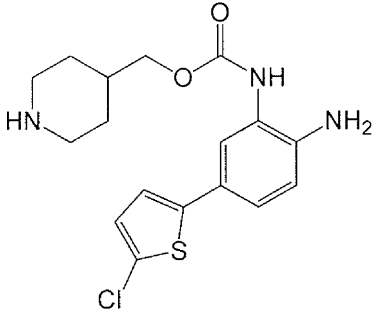
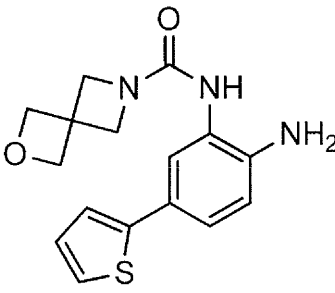
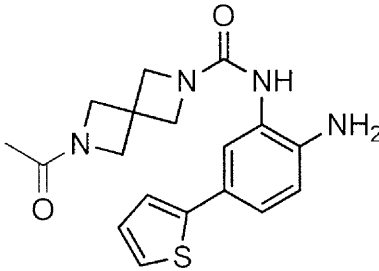
化合物番号	構造
169	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3F)C(=O)NCCOC4CCOCC4</chem>
170	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)C(=O)NCCOC3CCOC3</chem>
171	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)C(=O)NCC3CCOC3</chem>
172	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)C(=O)N3C(=O)N(CCC)NC3=O</chem>
173	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S)C(=O)NCC3CCCCC3</chem>

10

20

30

40

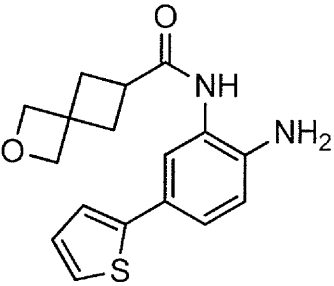
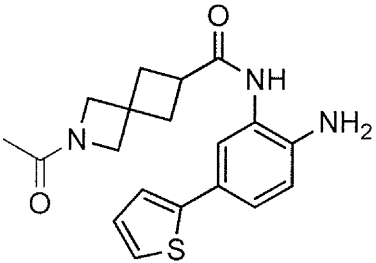
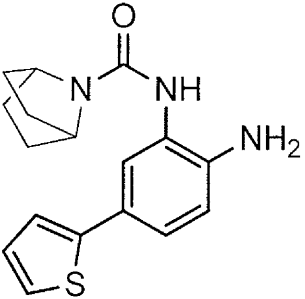
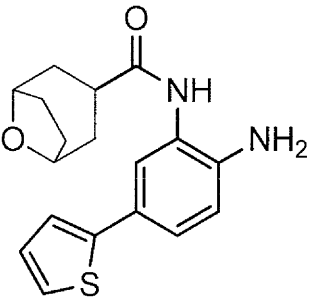
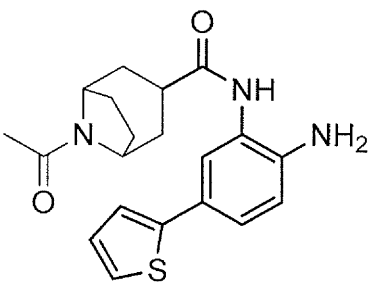
化合物番号	構造
174	
175	
176	
177	
178	

10

20

30

40

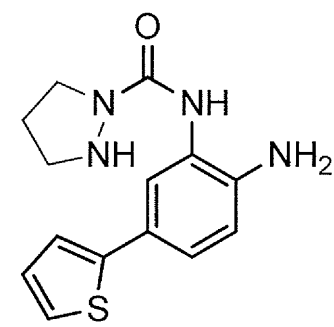
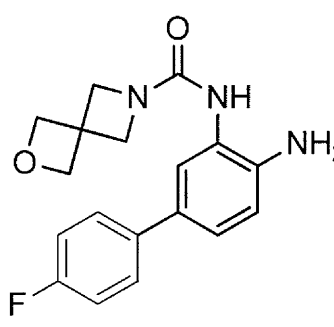
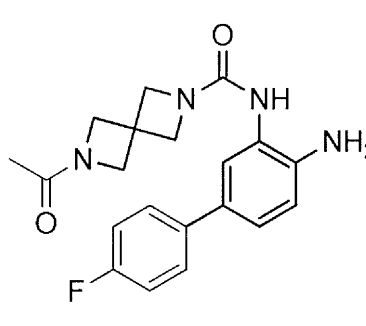
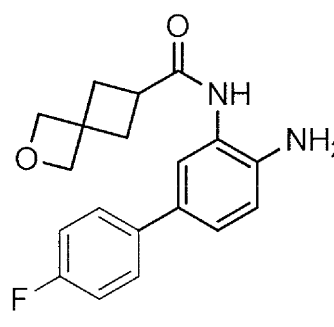
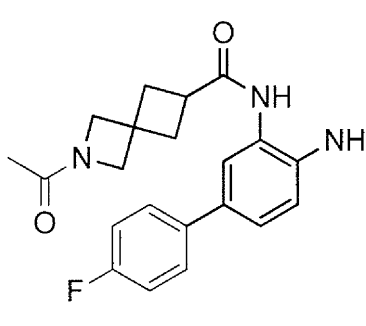
化合物番号	構造
179	
180	
181	
182	
183	

10

20

30

40

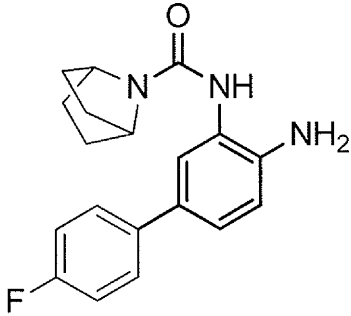
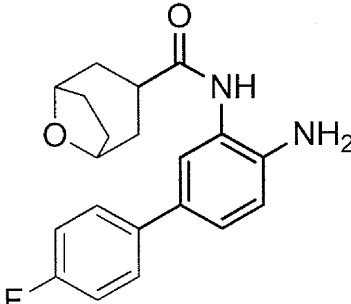
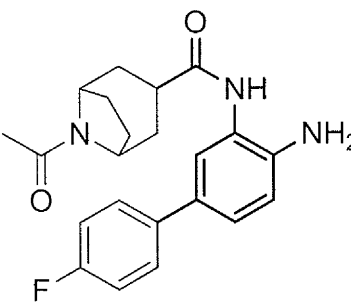
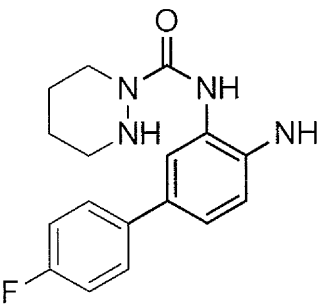
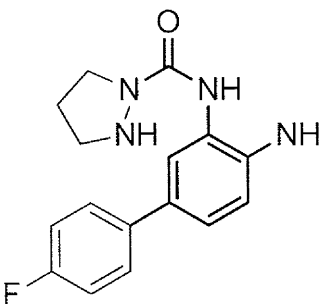
化合物番号	構造
185	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=CC=S2)NC(=O)N3CCCC3</chem>
186	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)F)NC(=O)N3CCOC3</chem>
187	 <chem>CC(=O)N1CCOC1C(=O)Nc2ccccc2C3=CC=C(C=C3)F</chem>
188	 <chem>Nc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)F)NC(=O)N3CCOC3</chem>
189	 <chem>CC(=O)N1CCOC1C(=O)Nc2ccccc2C3=CC=C(C=C3)F</chem>

10

20

30

40

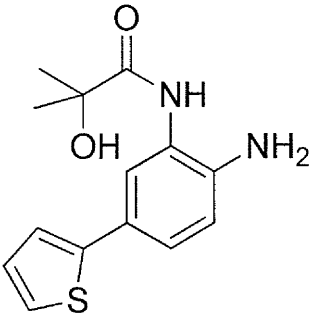
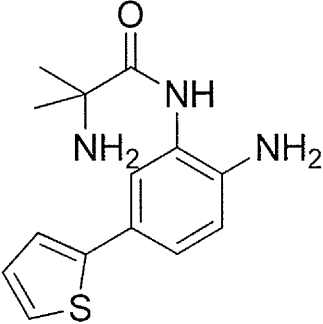
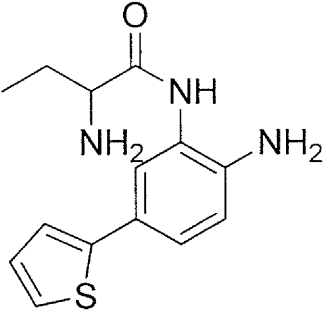
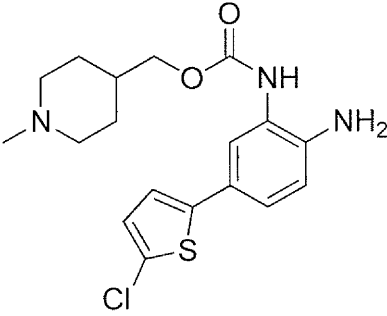
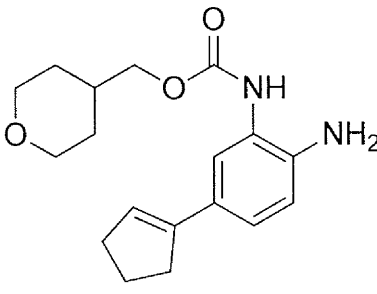
化合物番号	構造
190	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C3CC4C(C2)CC4)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
191	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C3CC4C(C2)CC4O3)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
192	 <chem>CC(=O)N1C2C3CC4C(C2)CC4C1C3NC(=O)Nc5ccc(cc5C6=CC=C(C=C6)F)</chem>
193	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCCCC2)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
194	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCCC2)C3=CC=C(C=C3)F</chem>

10

20

30

40

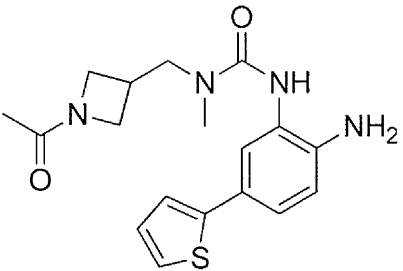
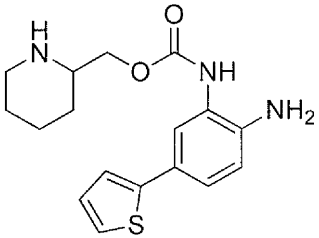
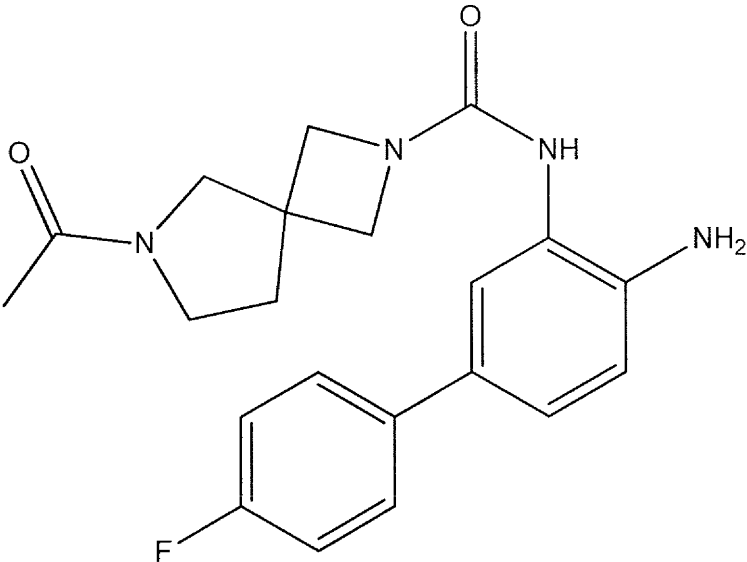
化合物番号	構造
200	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

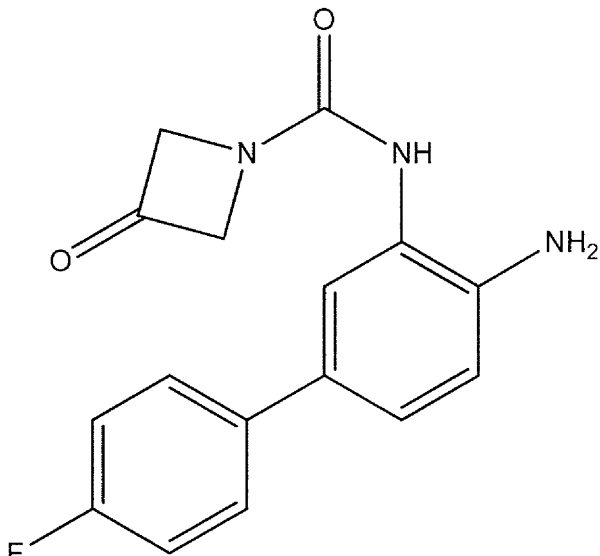
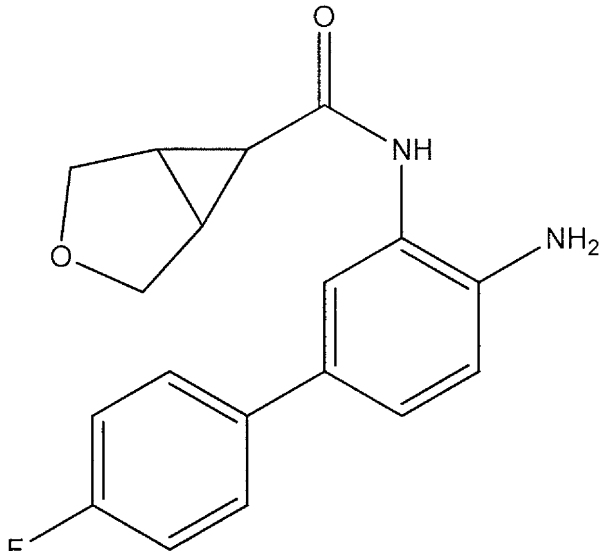
40

化合物番号	構造
199	
201	
202	

10

20

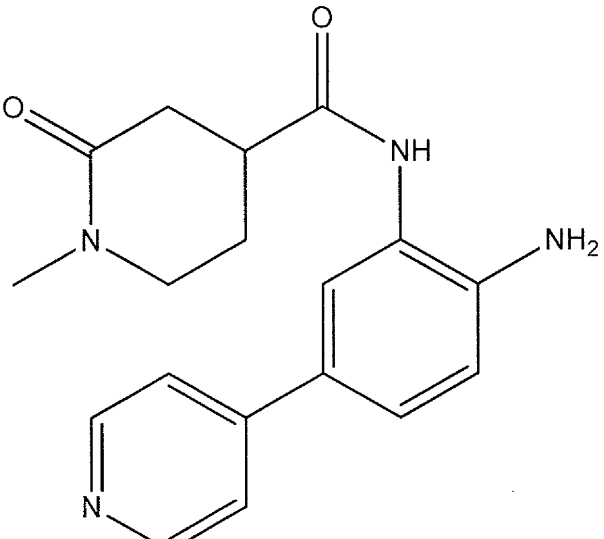
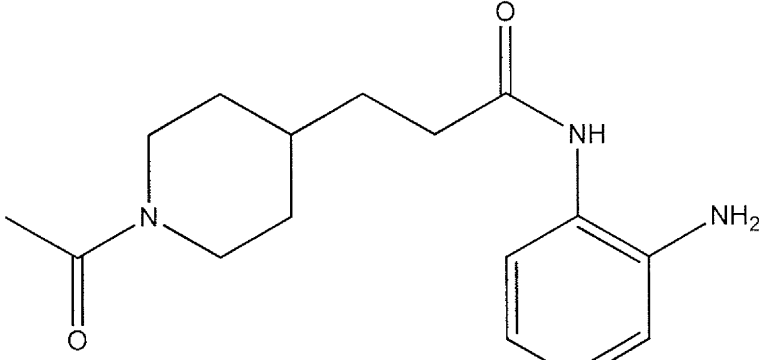
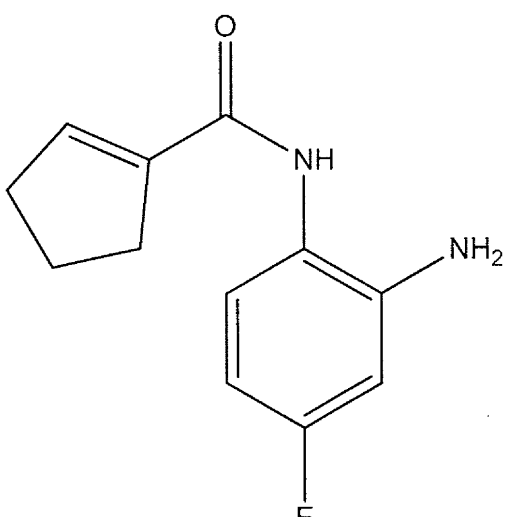
30

化合物番号	構造
203	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CCC(=O)N2)C3=CC=CC=C3F</chem>
204	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C(=O)N2C(=O)C3C4C(C2)OC5C3C4C5)C3=CC=CC=C3F</chem>

10

20

30

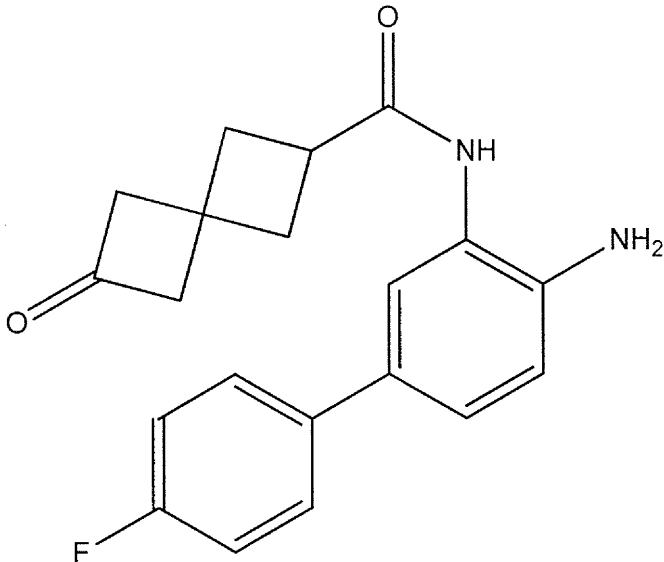
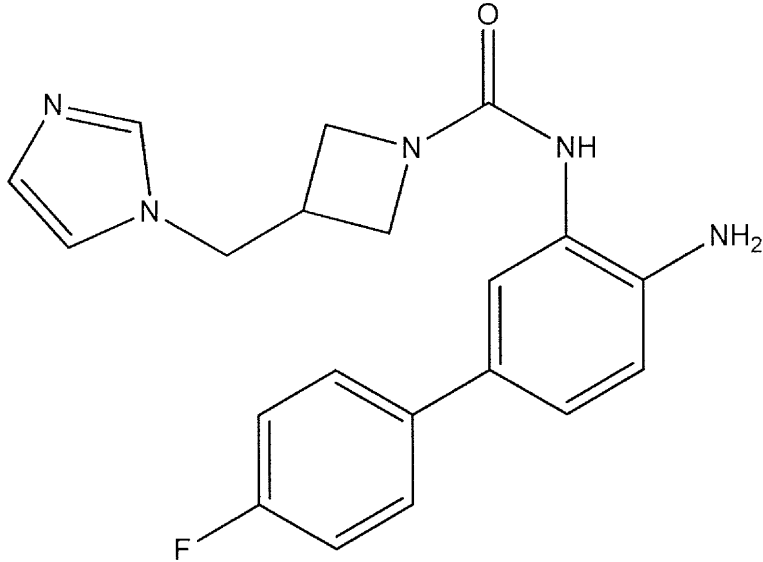
化合物番号	構造
205	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)NC(=O)c2ccc(cc2N)c3ccncc3</chem>
206	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CCCCNC(=O)c2cc(N)ccc2</chem>
207	 <chem>O=C1CCCC1C(=O)NC(=O)c2cc(N)ccc2F</chem>

10

20

30

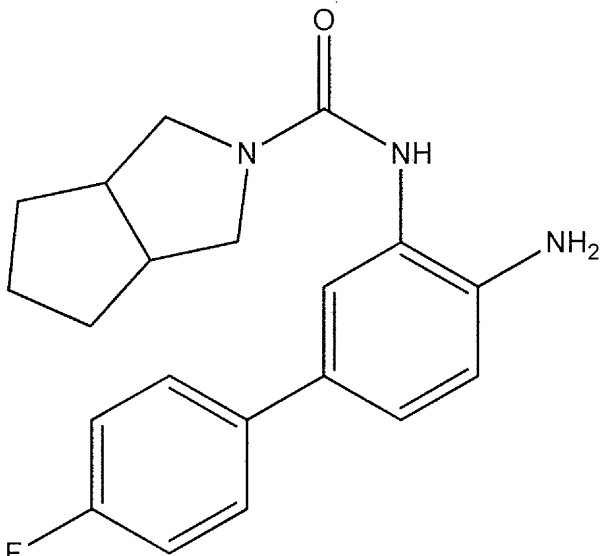
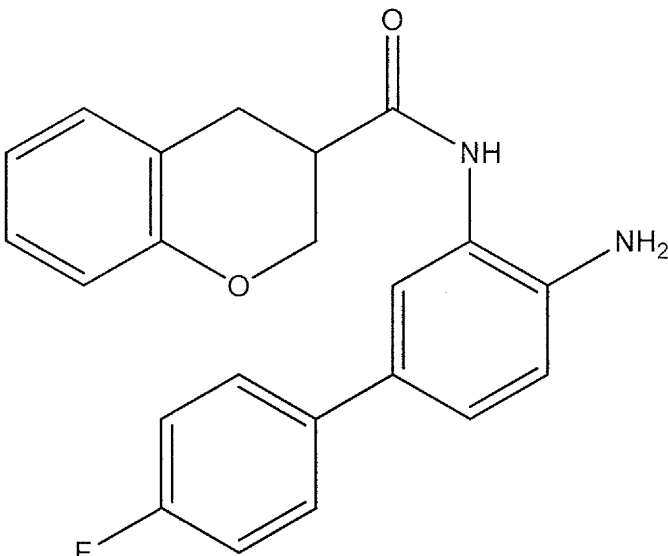
40

化合物番号	構造
208	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)CC2(CCC3CC3)CC2)Cc4ccc(F)cc4</chem>
209	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2CCCN2CCN3C=CN=C3)Cc4ccc(F)cc4</chem>

10

20

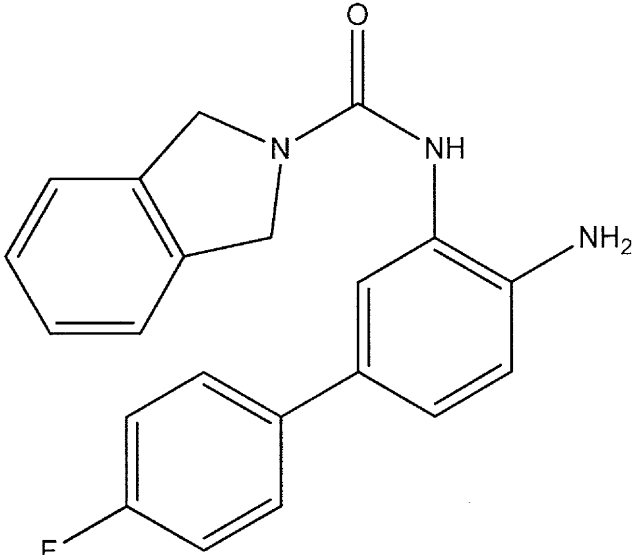
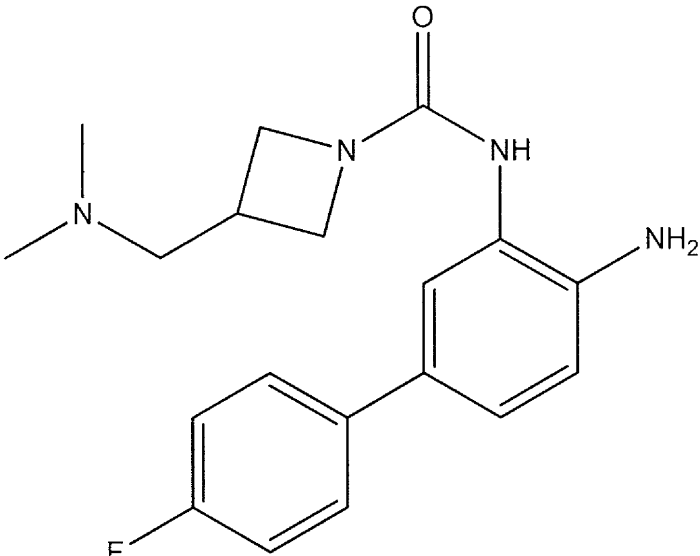
30

化合物番号	構造
210	 <chem>N[C@@H](C1CCC2CCCC12)C(=O)Nc1cc(ccc1Cc2ccc(F)cc2)</chem>
211	 <chem>N[C@@H](C1Cc2ccccc2OC1)C(=O)Nc1cc(ccc1Cc2ccc(F)cc2)</chem>

10

20

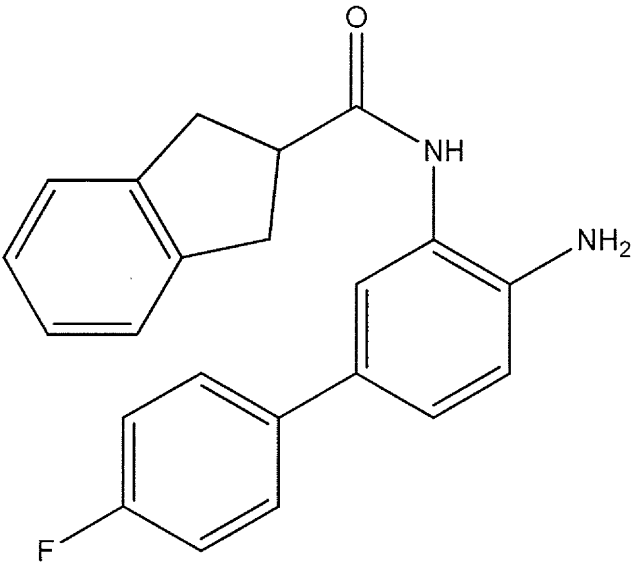
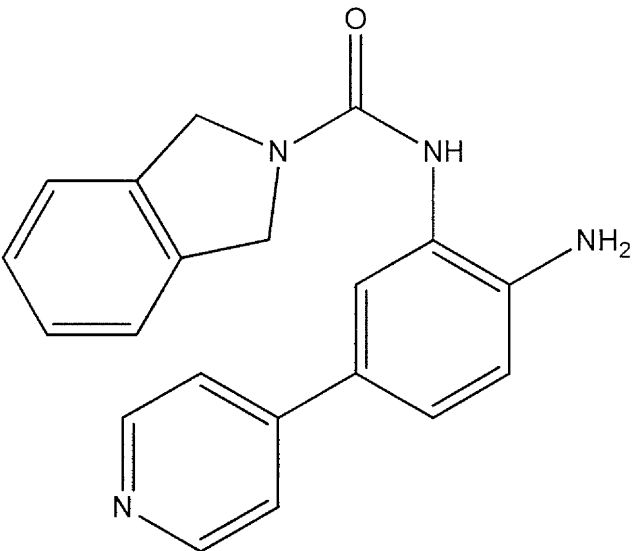
30

化合物番号	構造
212	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3c2)c4ccc(F)cc4</chem>
213	 <chem>CN(C)CC1CCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2c3ccc(F)cc3</chem>

10

20

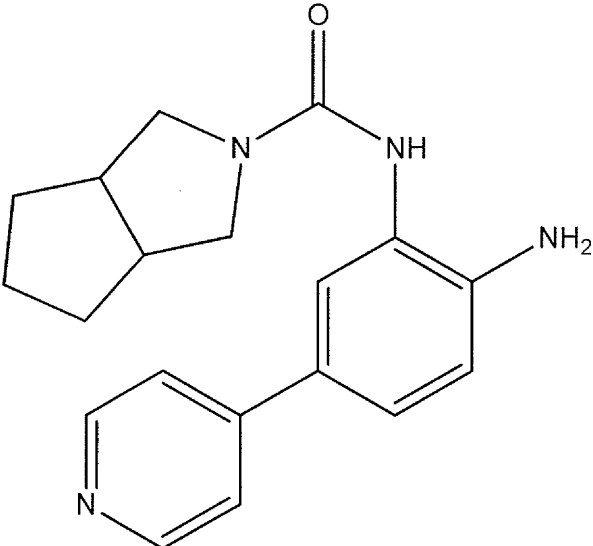
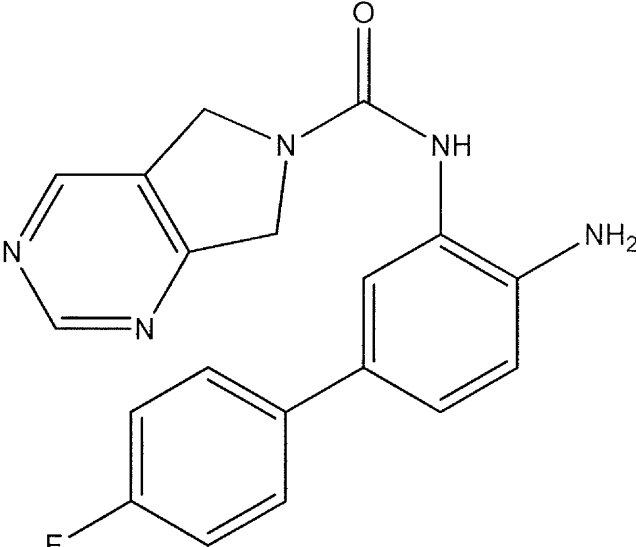
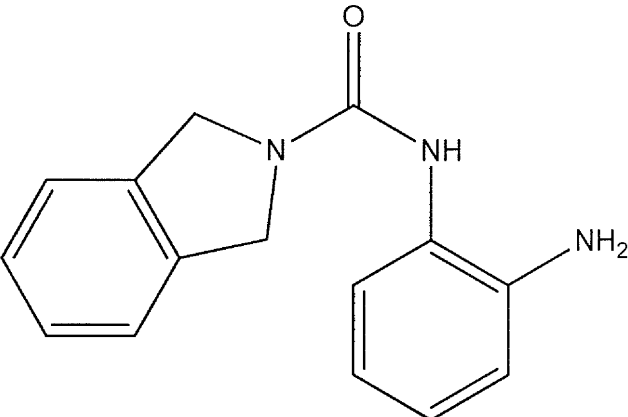
30

化合物番号	構造
214	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3C2)Cc4ccc(F)cc4</chem>
215	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)N2Cc3ccccc3C2)Cc4cccnc4</chem>

10

20

30

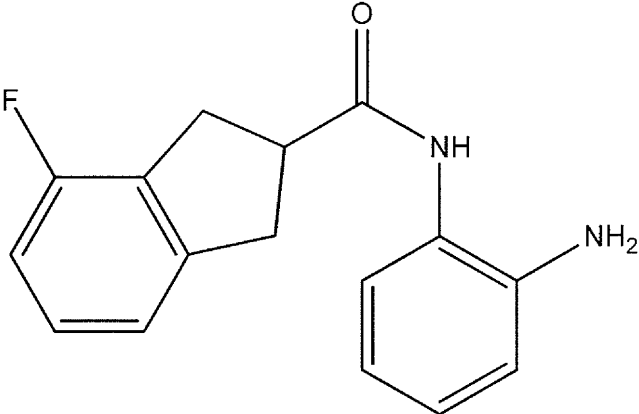
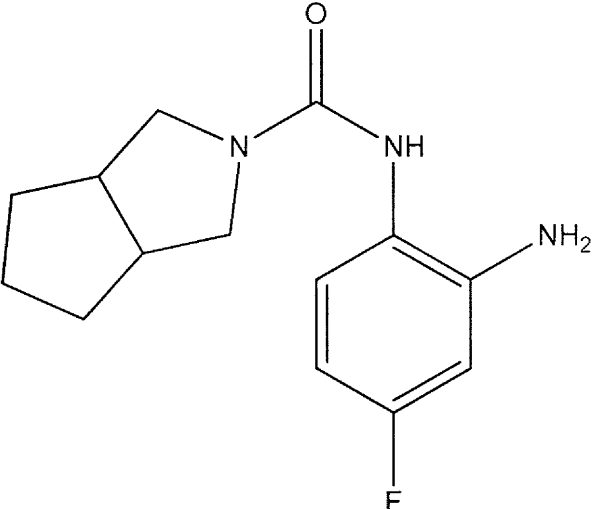
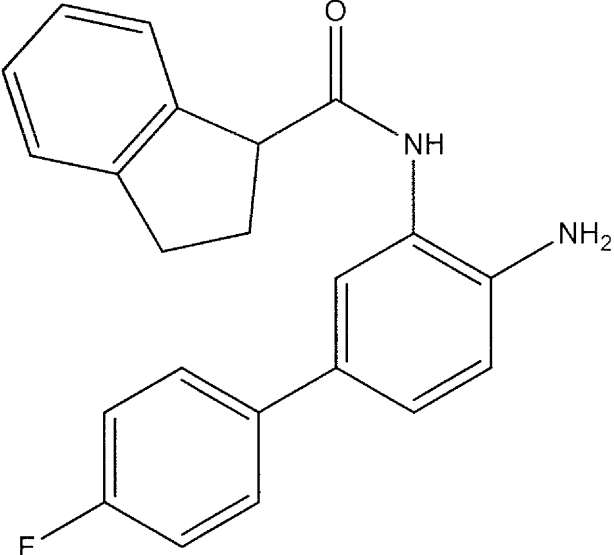
化合物番号	構造
216	
217	
218	

10

20

30

40

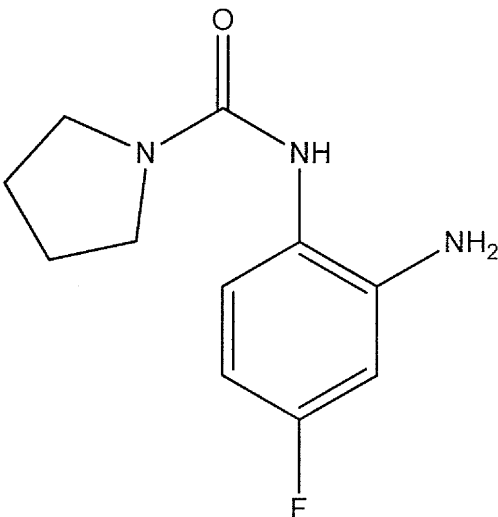
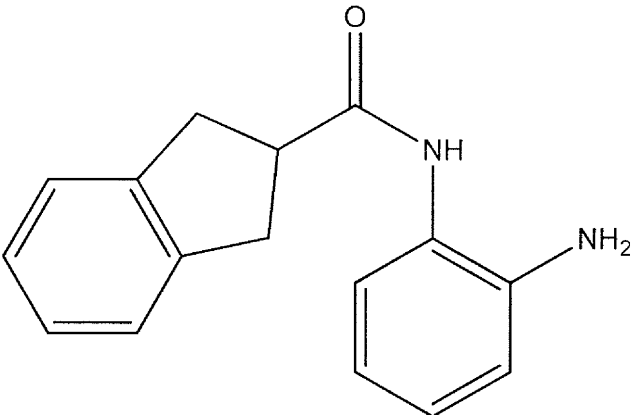
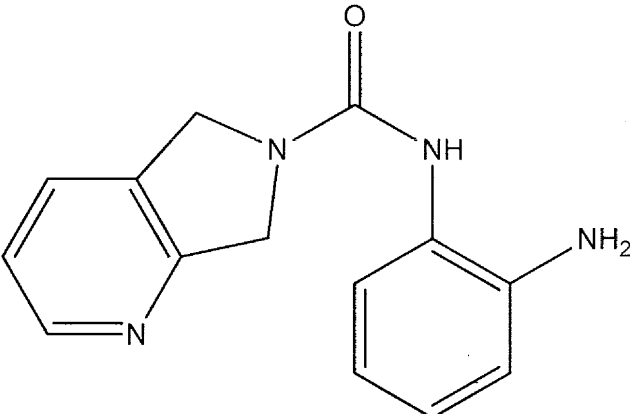
化合物番号	構造
219	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)Cc2c3ccccc3cc2F</chem>
220	 <chem>Nc1cc(F)ccc1NC(=O)N2CC3CCCC3CC2</chem>
221	 <chem>Nc1cc(ccc1NC(=O)Cc2c3ccccc3cc2F)-c4ccc(F)cc4</chem>

10

20

30

40

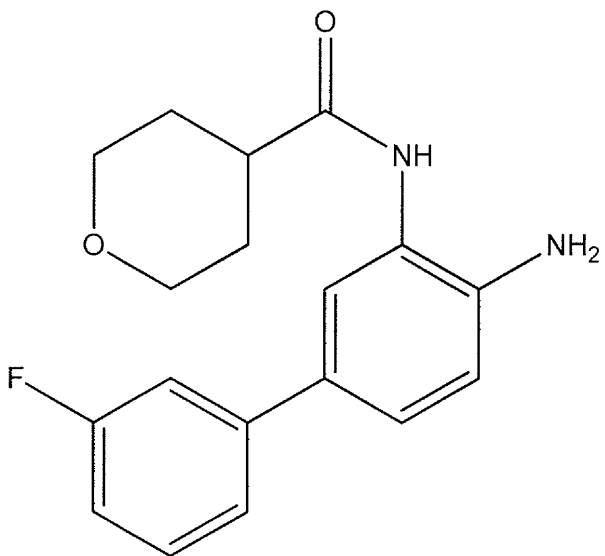
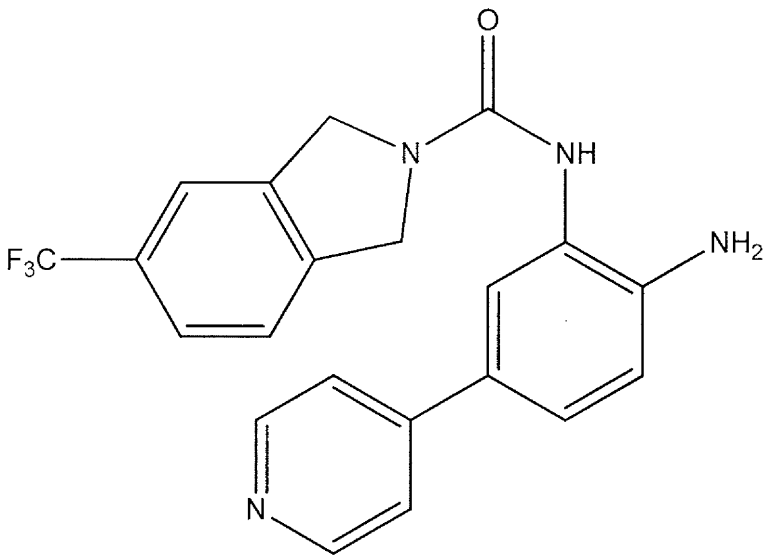
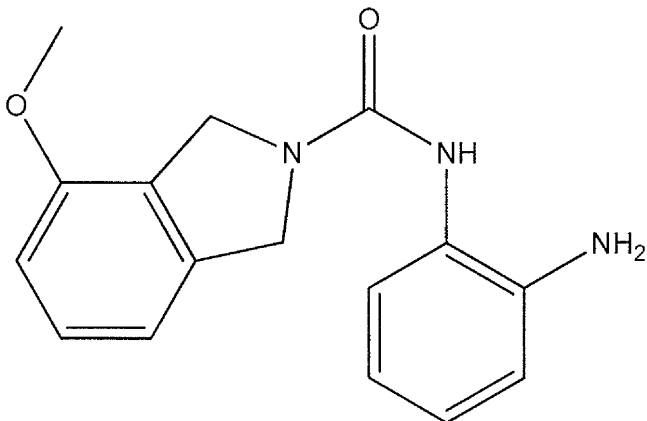
化合物番号	構造
222	
223	
224	

10

20

30

40

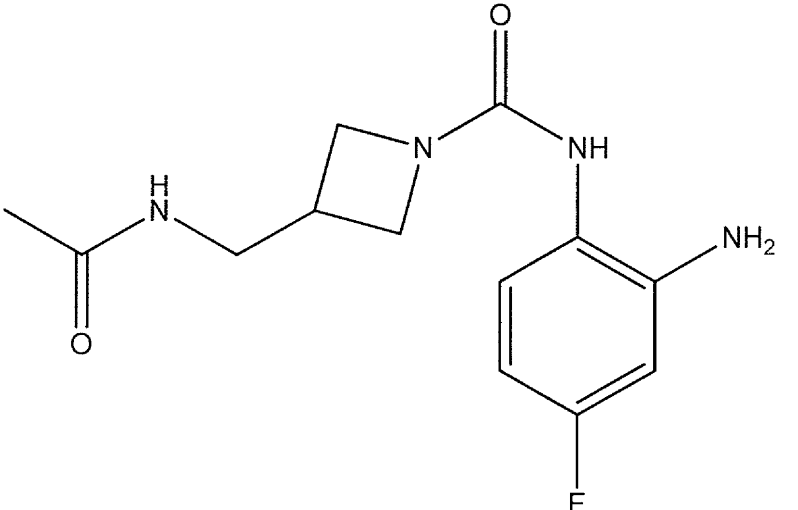
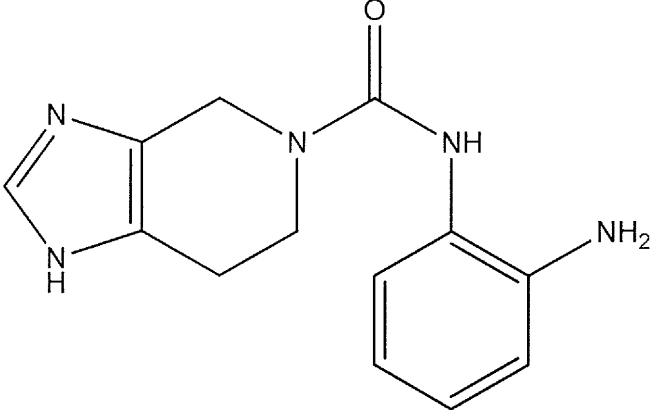
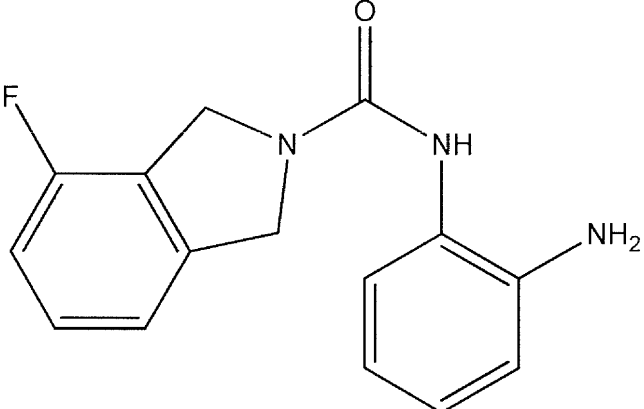
化合物番号	構造
225	
226	
227	

10

20

30

40

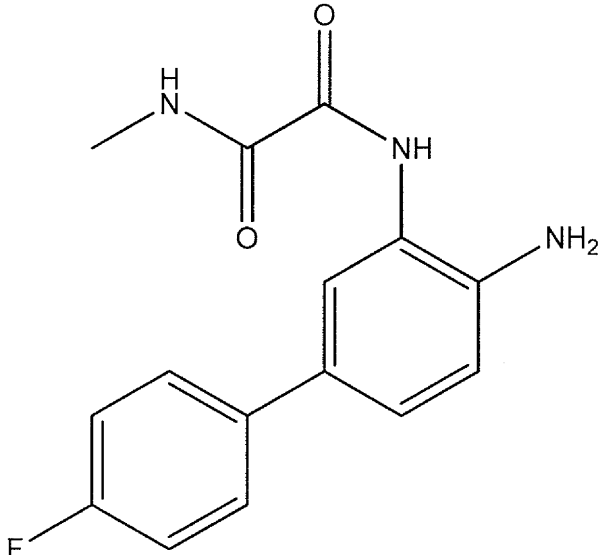
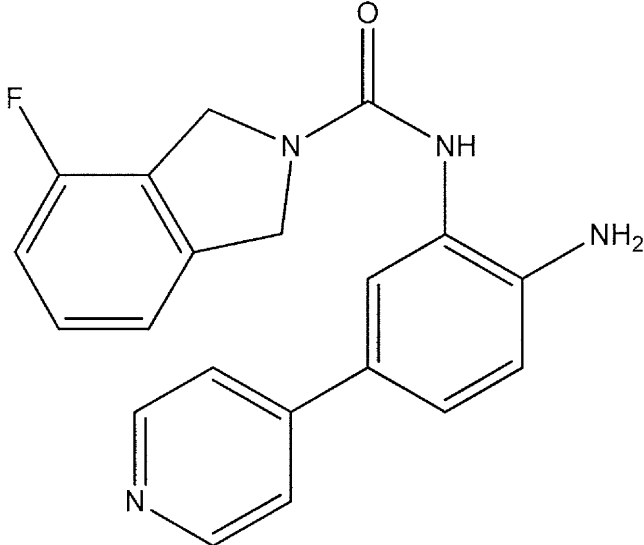
化合物番号	構造
228	
229	
230	

10

20

30

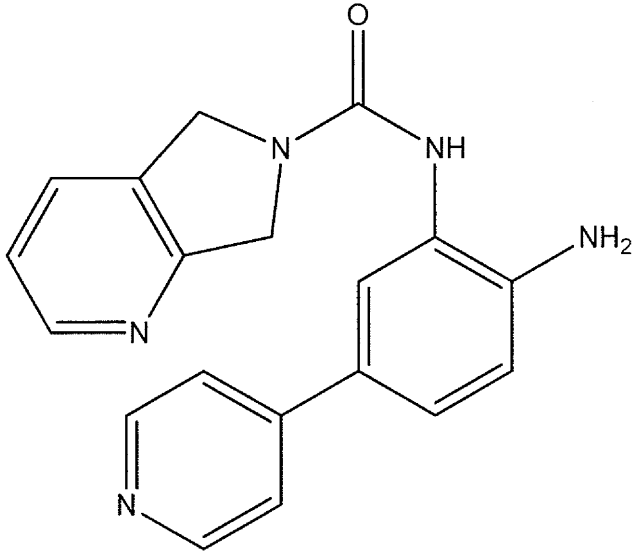
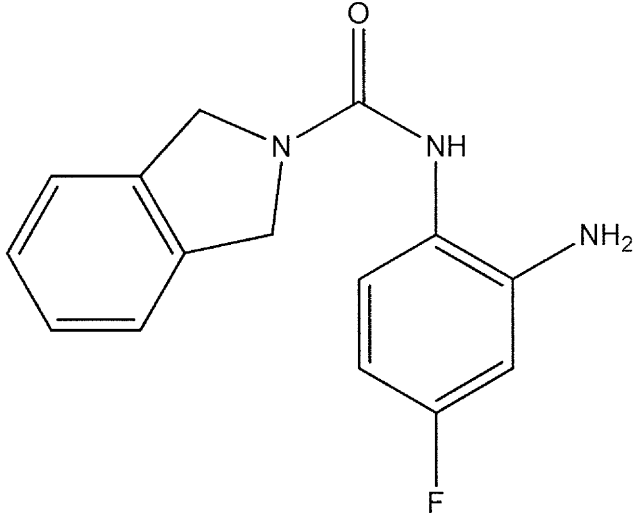
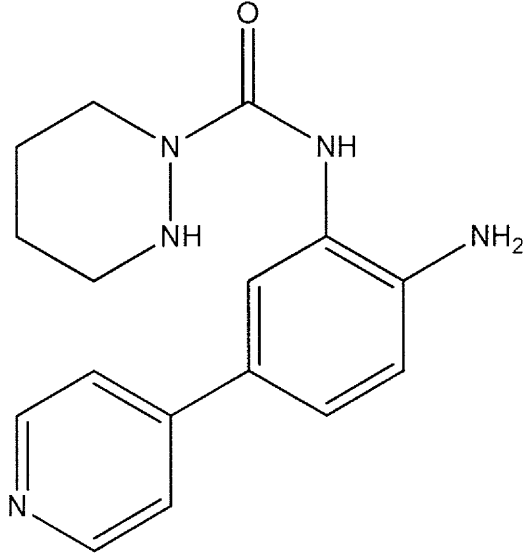
40

化合物番号	構造
231	 <chem>CNC(=O)C(=O)Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(F)cc2</chem>
232	 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccccc3F</chem>

10

20

30

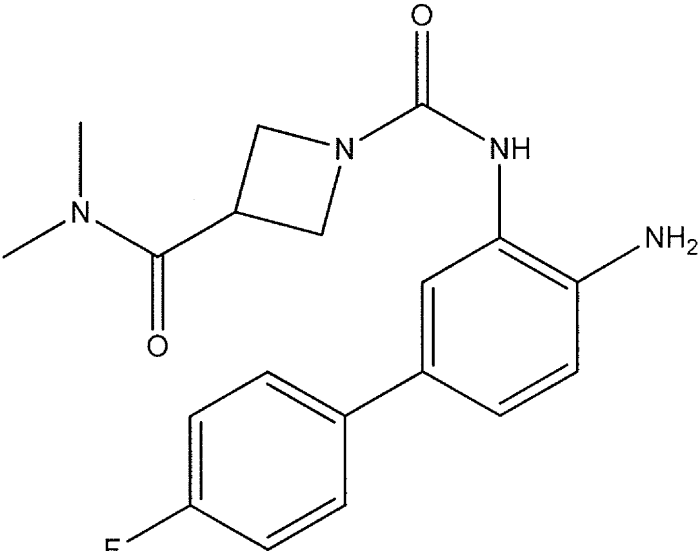
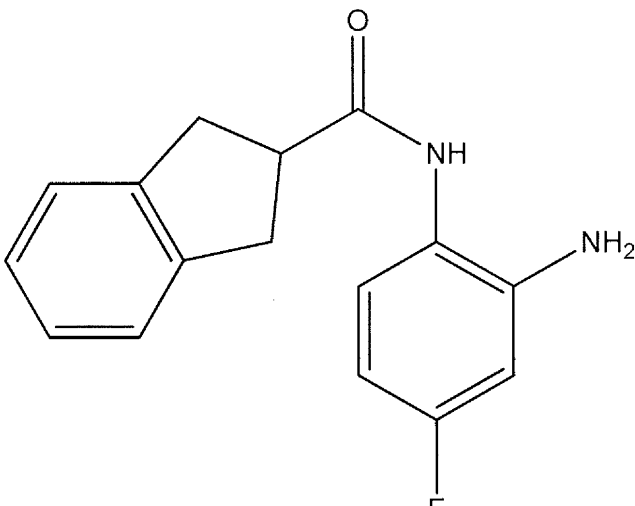
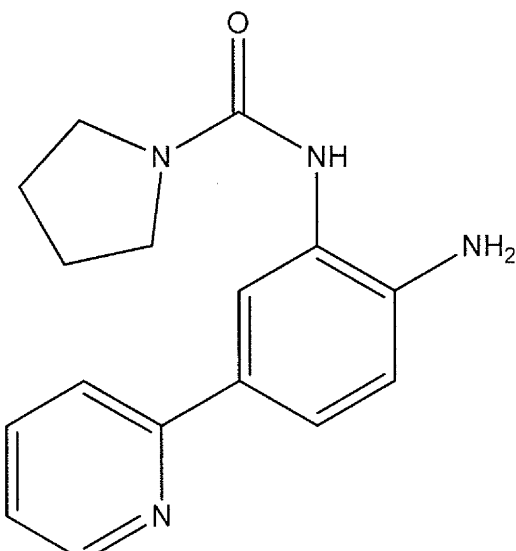
化合物番号	構造
233	
234	
235	

10

20

30

40

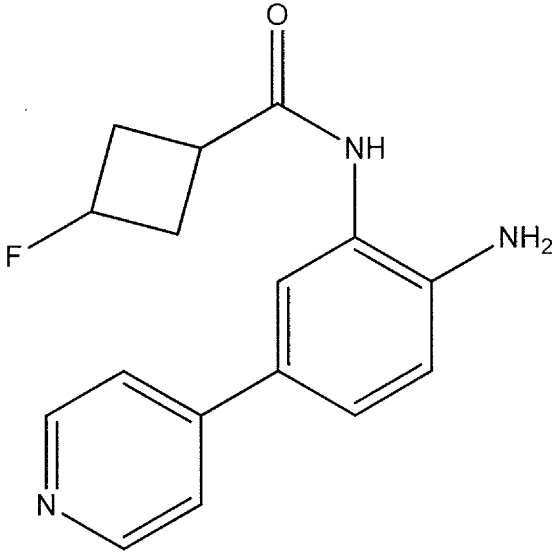
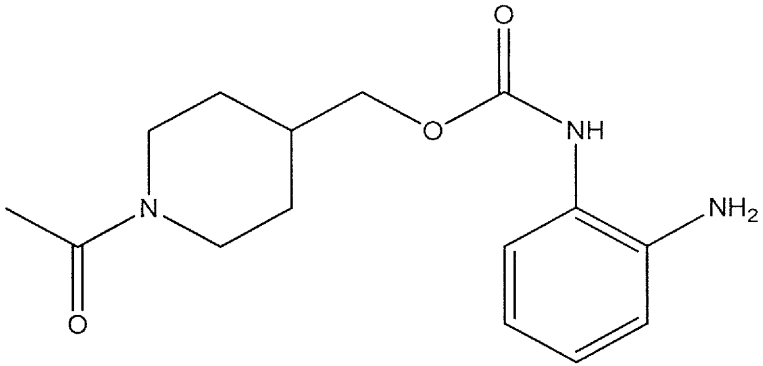
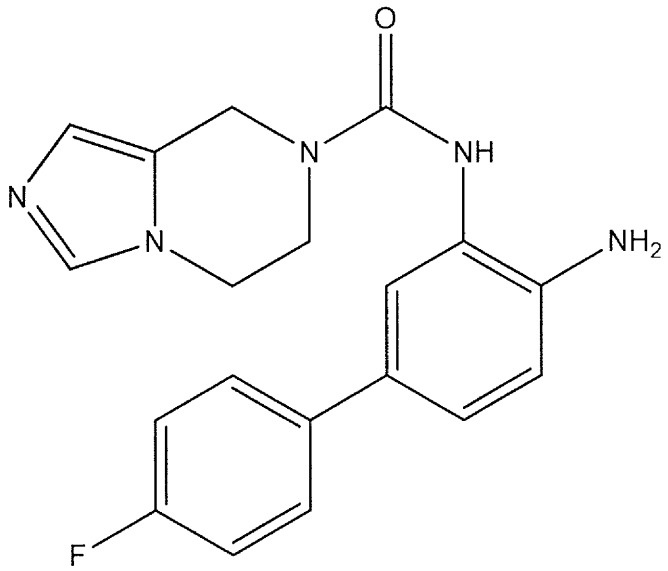
化合物番号	構造
236	 <chem>CN(C)C(=O)CCN1C(=O)NC1c2ccc(cc2-c3ccc(F)cc3)N</chem>
237	 <chem>NC(=O)Nc1ccc(N)cc1C(=O)Nc2ccc(F)cc2</chem>
238	 <chem>C1CCN1C(=O)Nc2ccc(N)cc2C(=O)Nc3ccc(N)cc3</chem>

10

20

30

40

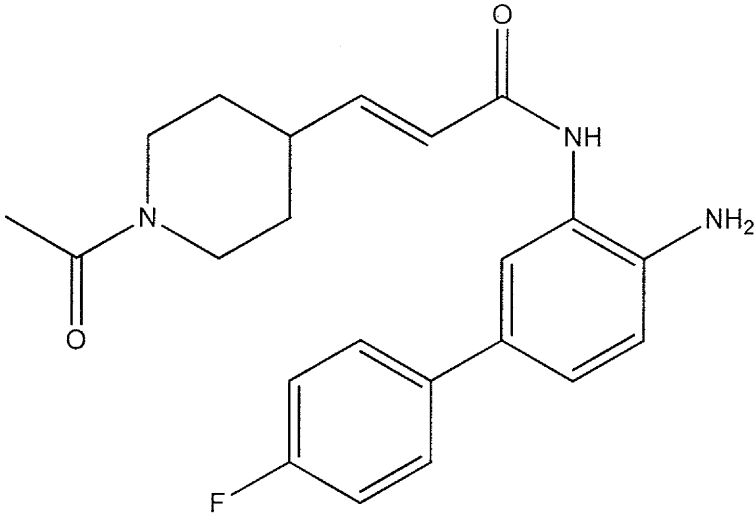
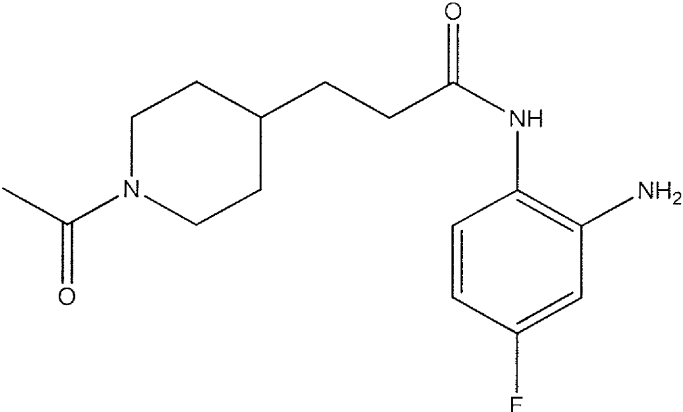
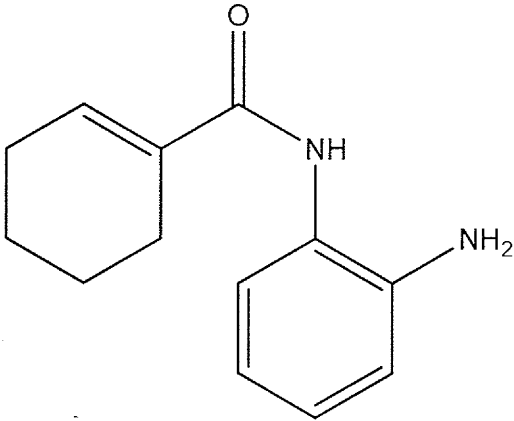
化合物番号	構造
239	 <chem>Nc1cc(ccc1-c2cccnc2)C(=O)Nc3ccccc3C4(F)CCC4</chem>
240	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1C(=O)OCCc2ccncc2NC(=O)C</chem>
241	 <chem>Nc1cc(ccc1-c2ccc(F)cc2)C(=O)Nc3cc4c(cnc34)CCNCC4</chem>

10

20

30

40

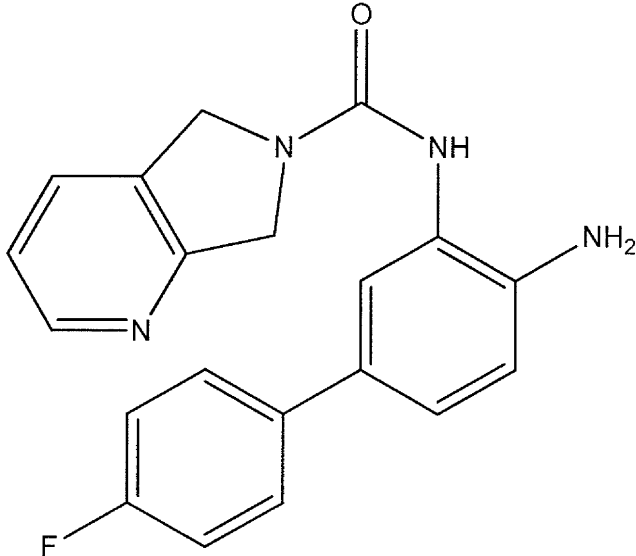
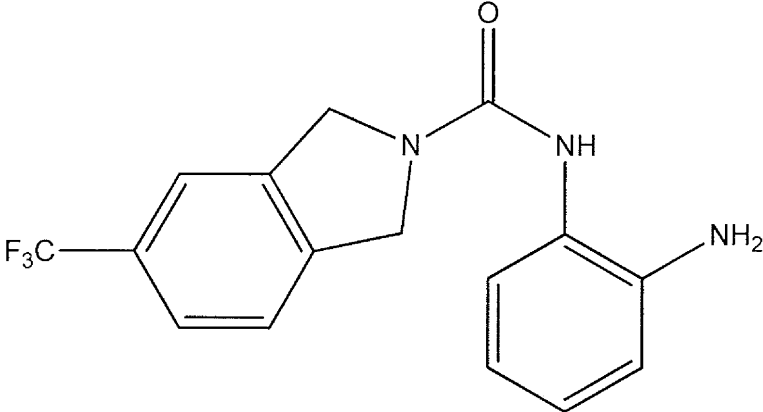
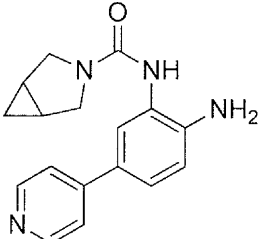
化合物番号	構造
242	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1/C=C/C(=O)NC2=CC=C(N)C=C2C3=CC=C(C=C3)F</chem>
243	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1CCC(=O)NC2=CC=C(N)C=C2C3=CC=C(C=C3)F</chem>
244	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1NC2=CC=C(N)C=C2</chem>

10

20

30

40

化合物番号	構造
245	
246	
247	

【 0 0 8 5 】

1つの局面において、本発明の化合物を投与する対象はヒトである。

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物は、当技術分野において公知の方法に従って調製することができる。以下のスキームは本発明の化合物の調製の一般経路を示す。



より具体的には、式(A)の化合物を逆合成スキーム1A~3Aに示すものと類似の手順に従って調製することができる。

スキ - 1A

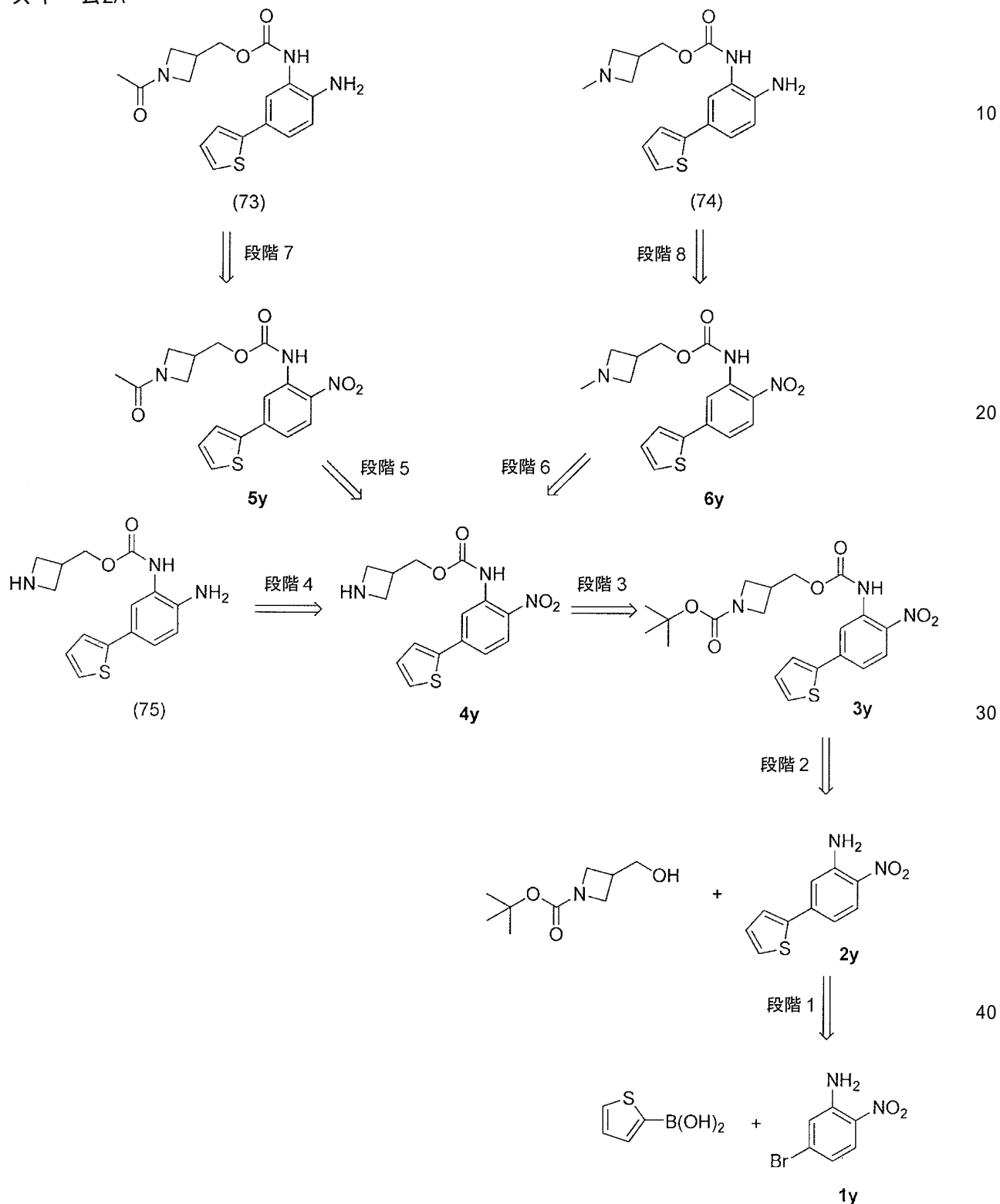


50

ーニツヒ塩基存在下でHATUを用いての、化合物4xのカルボン酸とのアミドカップリングである。または、化合物4xは、トリエチルアミン存在下で塩化アシルとカップリングさせることもできる。最後に、段階5は、本発明の化合物、例えば、化合物(45)を得るための、トリフルオロ酢酸または塩酸存在下でのBoc保護基の除去である。

【 0 0 8 9 】

スキ - 2A

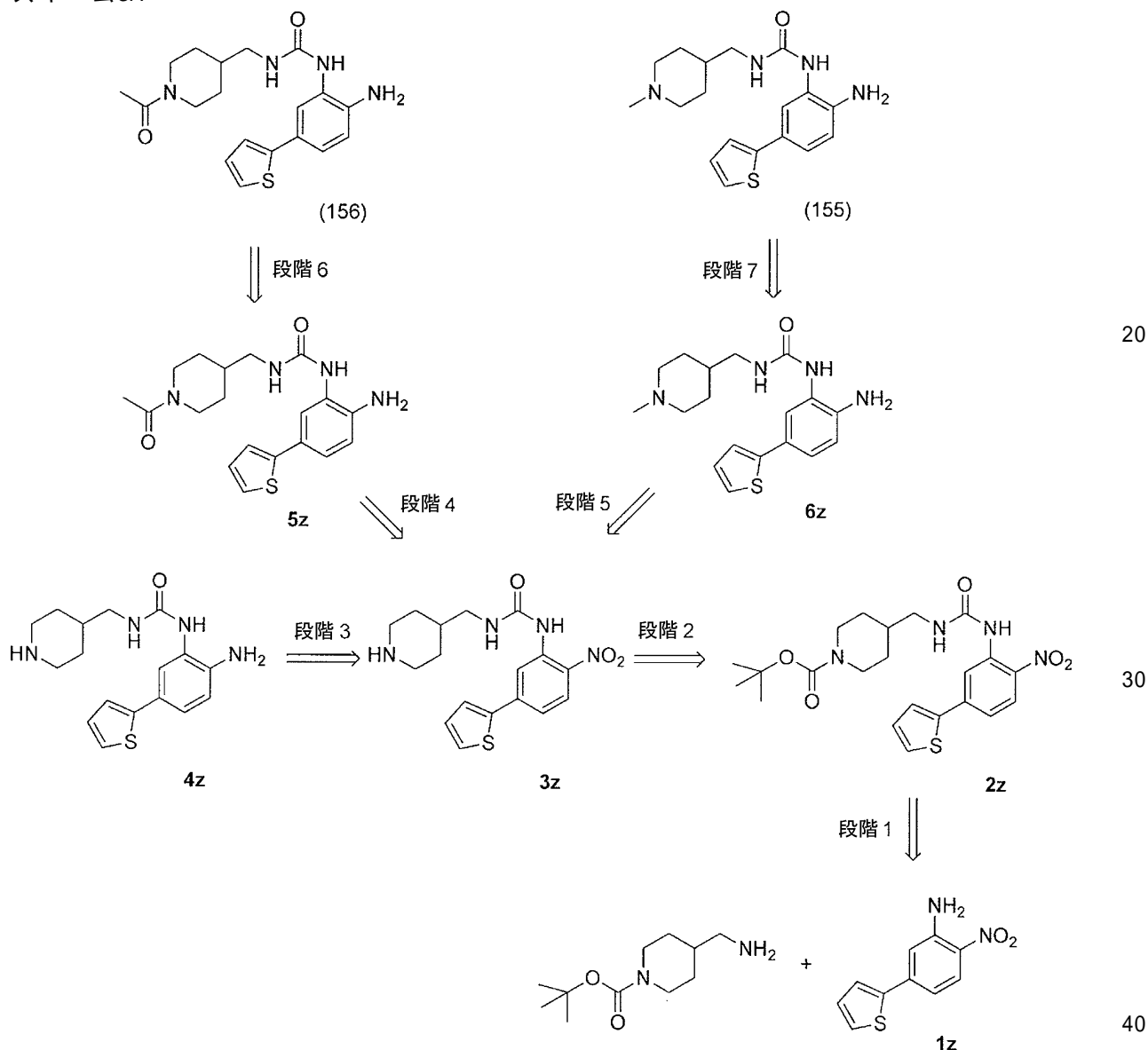


スキーム2Aにおいて、段階1は、化合物2yを生成するための、ボロン酸またはボロン酸ピナコール基との化合物1yの鈴木反応である。次いで、段階2において、化合物2yをトリホスゲンを用いてアルコールとカップリングさせ、化合物3yを生成する。または、カップリングは、トリエチルアミン存在下、クロロギ酸エステルを用いて行うこともできる。段

段階3は、化合物4yを得るためのBoc保護基の除去である。次いで、段階4において、化合物4yを、炭素担持パラジウムを用い、水素雰囲気下で還元して、化合物(75)を得ることができる。または、ニトロ基還元を、亜鉛および酢酸アンモニウムを用いて実施することもできる。化合物4yを、水性ホルムアルデヒドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化し、化合物6yを得ることもできる。化合物4yは、トリエチルアミン存在下、無水酢酸を用いてアセチル化し、化合物5yを得ることもできる。ニトロ基を還元して、本発明の化合物、例えば段階7の化合物(73)および例えば段階8の化合物(74)を得る。

【0090】

スキーム3A



スキーム3Aにおいて、段階1で、化合物1zをトリホスゲンを用いてアミンとカップリングさせ、化合物2zを生成する。または、カップリングは、トリエチルアミン存在下、容易に入手可能なイソシアネートまたはカルバミン酸クロリドを用いて行うこともできる。段階2は、化合物3zを得るためのBoc保護基の除去である。次いで、段階3において、化合物3zを、炭素担持パラジウムを用い、水素雰囲気下で還元して、化合物4zを得ることができる。または、ニトロ基還元を、亜鉛および酢酸アンモニウムを用いて実施することもできる。化合物3zを、水性ホルムアルデヒドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化し、化合物6zを得ることもできる。化合物3zは、トリエチルアミン存在下、無水酢酸を用いてアセチル化し、化合物5zを得ることもできる。次いで、ニトロ基を還元

して、本発明の化合物、例えば段階6の化合物（156）および段階7の化合物（155）を得る。

【0091】

本発明の選択した方法

本発明の化合物はクラスIヒストンデアセチラーゼ（HDAC）の阻害剤であり、認知機能を促進し、学習および記憶形成を増強するために有用である。その結果、これらの化合物は、例えば、ヒトおよび動物における神経障害、記憶および認知機能障害/欠陥、消去学習障害、真菌疾患、炎症疾患、血液疾患、ならびに新生物疾患を含む、様々な状態を処置、緩和、および/または予防するのに有用である。

【0092】

ヒストンデアセチラーゼの阻害

本発明の化合物は、ヒトおよび動物の健康のための様々な適用において有用である。本発明の化合物はヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤である。本明細書において用いられるヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、ヒストンデアセチラーゼの活性を阻害、低減、またはそうではなく調節する化合物である。HDACは、ヒストンを含むタンパク質上のリジン残基からのアセチル基の除去を触媒する。HDAC阻害剤は、遺伝子発現、細胞分化、細胞周期進行、成長停止、および/またはアポトーシスをもたらすことを含む、多様な生物学的機能も示す。（*J. Med. Chem.* 2003, 46:5097および*Curr. Med. Chem.* 2003, 10:2343）。様々な態様において、本発明の化合物は、HDAC活性を少なくとも約50%、少なくとも約75%、または少なくとも約90%またはそれ以上低減させる。さらなる態様において、HDAC活性は少なくとも約95%または少なくとも約99%またはそれ以上低減させる。

【0093】

本発明の1つの局面は、細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害する方法であって、ヒストンデアセチラーゼの阻害が望まれる細胞を本発明の化合物またはその組成物の阻害有効量と接触させる段階を含む方法を提供する。本発明の化合物はヒストンデアセチラーゼを阻害するため、これらは生物学的プロセスにおけるヒストンデアセチラーゼの役割のインビトロ試験にとって有用な研究ツールである。したがって、本発明の1つの局面において、細胞を接触させる段階をインビトロで行う。

【0094】

「阻害有効量」なる用語は、多細胞生物のものでありうる細胞内の1つまたは複数のヒストンデアセチラーゼの活性の阻害を引き起こすのに十分な用量を示すことを意味する。多細胞生物は植物、真菌、または動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトでありうる。真菌は植物または哺乳動物、好ましくはヒトに感染してもよく、したがって植物または哺乳動物の中および/または上に位置しうる。ヒストンデアセチラーゼが多細胞生物の中にある場合、本発明のこの局面の方法は、生物に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む。ヒストンデアセチラーゼの酵素活性に対する本発明の化合物の効果の評価は、公知の方法を用いて達成される。例えば、Bradner, J. et al. *Nature Chemical Biology*, Vol. 6, March 2010, 238-243。

【0095】

HDAC阻害剤の将来性は極めて高いが、臨床的化合物の開発は、副作用の問題、例えば、疲労、食欲不振、血液学的およびGI毒性を最小限にするために、アイソフォーム選択的化合物の設計が必要である。アイソフォーム特異的HDAC阻害剤は、他のHDACの阻害に関連する毒性を低減させることによる利点を提供する。特異的HDAC阻害剤はより高い治療指数を提供し、慢性的または長期処置中の患者による良好な耐容性をもたらす。いくつかのHDAC阻害剤が現在臨床で用いられているが、これらのほとんどは個々のHDACアイソフォームに対して著しい選択性を示さない。

【0096】

HDACは、配列同一性、ドメイン、構成、および機能に応じて4つのクラスに分類される。本発明の化合物は主としてクラスIヒストンデアセチラーゼの阻害剤である。クラスI酵素（HDAC1、2、3、および8）はサイズが42~55kDaの範囲で、酵母Rpd3の相同体である。

これらは遍在性に発現され、主として核タンパク質で、主に転写コリプレッサーとして機能する。

【0097】

いくつかの他の態様において、化合物は細胞内のすべてよりも少ないヒストンデアセチラーゼの活性を低減させる。特定の態様において、化合物は1つのヒストンデアセチラーゼ（例えば、HDAC1）またはヒストンデアセチラーゼのサブグループ（例えば、HDAC1、HDAC2、およびHDAC3）の活性を、他のヒストンデアセチラーゼよりも大幅に低減させる。化合物がヒストンデアセチラーゼのサブグループの活性を優先的に低減させる場合、サブグループの各メンバーの活性低減は同じでも異なってもよい。

【0098】

特定の態様において、本発明は前述の化合物に関し、ここで本発明の化合物は選択的HDACクラス1阻害剤である。1つの局面において、化合物はHDAC2阻害剤である。化合物は選択的HDAC2阻害剤であってもよい。他の態様において、化合物はHDAC2の非選択的阻害剤である。別の局面において、化合物はHDAC1阻害剤である。化合物は選択的HDAC1阻害剤であってもよい。他の態様において、化合物はHDAC1の非選択的阻害剤である。1つの局面において、化合物はHDAC3阻害剤である。化合物は選択的HDAC3阻害剤であってもよい。他の態様において、化合物はHDAC3の非選択的阻害剤である。

【0099】

さらに別の態様において、化合物はHDAC1/HDAC2選択的阻害剤である。別の態様において、化合物はHDAC1/HDAC2/HDAC3選択的阻害剤である。

【0100】

1つの態様において、HDAC1に選択的な化合物は、1つまたは複数の他のHDAC（例えば、クラスIまたはIIの1つまたは複数のHDAC）に比べて、少なくとも約2倍（例えば、少なくとも約5倍、10倍、15倍、または20倍）高いHDAC1阻害活性を有する。1つの態様において、HDAC2に選択的な化合物は、1つまたは複数の他のHDAC（例えば、クラスIまたはIIの1つまたは複数のHDAC）に比べて、少なくとも約2倍（例えば、少なくとも約5倍、10倍、15倍、または20倍）高いHDAC2阻害活性を有する。1つの態様において、HDAC3に選択的な化合物は、1つまたは複数の他のHDAC（例えば、クラスIまたはIIの1つまたは複数のHDAC）に比べて、少なくとも約2倍（例えば、少なくとも約5倍、10倍、15倍、または20倍）高いHDAC3阻害活性を有する。

【0101】

1つの態様において、化合物は少なくとも1つのクラスI HDAC酵素を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。別の態様において、化合物はHDAC1を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。別の態様において、化合物はHDAC2を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。別の態様において、化合物はHDAC3を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。1つの態様において、化合物は少なくとも2つのクラスI HDAC酵素を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。1つの態様において、化合物は少なくとも3つのクラスI HDAC酵素を、0.0000001 μ Mよりも大きく、0.1 μ M、1 μ M、5 μ M、または30 μ M以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。

【0102】

神経障害

1つの局面において、本発明は、神経障害を処置、緩和、および/または予防するための方法および組成物を提供する。

【0103】

最近の報告は、ニューロン分化、記憶形成、薬物耽溺、およびうつなどの中枢神経系（「CNS」）機能におけるヒストンアセチル化の重要性を詳述している（Citrome, Psychopharmacol. Bull. 2003, 37, Suppl. 2, 74-88; Johannessen, CNS Drug Rev. 2003, 9, 19

10

20

30

40

50

9-216 ; Tsankova et al., 2006, Nat. Neurosci. 9, 519-525)。

【0104】

1つの局面において、本発明は、神経障害を処置、緩和、および/または予防するための方法および組成物を提供する。本明細書において用いられる「神経障害」なる用語は、神経疾患、神経変性疾患および神経精神障害を含む。神経障害は、成分として中枢または末梢神経系機能不全を有する状態である。神経障害は、発育異常、疾患、遺伝的欠陥、損傷または毒素に起因する神経系の構造または機能における攪乱を引き起こしうる。これらの障害は中枢神経系（例えば、脳、脳幹および小脳）、末梢神経系（例えば、脳神経、脊髄神経、ならびに交感神経および副交感神経系）および/または自律神経系（例えば、不随意活動を調節し、交感神経および副交感神経系に分類される神経系の一部）に影響をおよぼしうる。

10

【0105】

本明細書において用いられる「神経変性疾患」なる用語は、新しいニューロンの生成を刺激する作用物質で逆転、阻止、管理、処置、改善、または除去しうる任意の障害を意味する。神経変性障害の例には下記が含まれる：(i) 家族性または散発性筋萎縮性側索硬化症（それぞれFALSおよびALS）、家族性および散発性パーキンソン病、ハンチントン病、家族性および散発性アルツハイマー病、多発性硬化症、筋ジストロフィー、オリブ橋小脳萎縮、多系統萎縮、ウィルソン病、進行性核上麻痺、びまん性レビー小体疾患、大脳皮質歯状核黒質変性症、進行性家族性間代性筋痙攣性てんかん、線条体黒質変性、捻転性失調、家族性振戦、ダウン症候群、ジル-ド-ラ-ツレット症候群、ハレルフォルデン-スパッツ病、糖尿病性末梢神経障害、ボクサー認知症、AIDS認知症、加齢性認知症、加齢関連性記憶障害、ならびに伝達性海綿状脳症に関連するプリオンタンパク質（PrP）によって引き起こされるもの（クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー症候群、スクレイピー、およびクールー）、および過剰なシスタチンC蓄積によって引き起こされるもの（遺伝性シスタチンC血管障害）などのアミロイド関連神経変性疾患などの慢性神経変性疾患；および(ii) 外傷性脳損傷（例えば、外科手術に関連する脳損傷）、脳浮腫、末梢神経損傷、脊髄損傷、リー病、ギラン-バレー症候群、リボフスチン症などのリソソーム蓄積疾患、アルパース病、不隠脚症候群、CNS変性の結果としての目まい；例えば、青斑核および小脳におけるニューロンの変性、薬物性運動障害を含む、慢性アルコールまたは薬物乱用によって起こる病態；認知障害および運動障害につながる小脳ニューロンおよび皮質ニューロンの変性を含む、加齢によって起こる病態；ならびに運動障害につながる大脳基底核ニューロンの変性を含む、慢性アンフェタミン乱用によって起こる病態；卒中、局所的虚血、血管不全、低酸素性虚血性脳症、高血糖、低血糖または直接的な外傷などの局所的な外傷から生じる病的変化；治療薬および処置の副作用として起こる病態（例えば、グルタミン酸受容体のNMDAクラスのアンタゴニストの抗けいれん用量に反応しての帯状皮質ニューロンおよび嗅内皮質ニューロンの変性）ならびにウェルニッケ-コルサコフ関連認知症などの急性神経変性障害。感覚ニューロンに影響をおよぼす神経変性疾患には、フリードライヒ運動失調症、糖尿病、末梢神経障害、および網膜神経変性症が負。他の神経変性疾患には、脊髄損傷に関連する神経損傷または外傷が含まれる。辺縁系および皮質系の神経変性疾患には、脳アミロイドーシス、ピック萎縮症、およびレット症候群が含まれる。前述の例は包括的であることを意図するものではなく、単に「神経変性障害」なる用語の例示として提示する。

20

30

40

【0106】

いくつかの場合において、神経障害は神経精神障害であり、これは脳の機能および認知プロセスまたは行動に関連する状態または障害を意味する。神経精神障害は、精神的能力に影響をおよぼす神経攪乱のタイプに基づいてさらに分類してもよい。本明細書において「神経障害」のサブセットと考えられる「神経精神障害」なる用語は、一般には適応プロセスにおける1つまたは複数の崩壊によって特徴付けうる障害を意味する。したがって、そのような障害は、機能の困難または欠陥のいずれか（すなわち、認知症および老化によるような精神機能の欠陥）を生じる、思考、感情および/または行動の異常で主に表され

50

る。現在、American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health (DSM-IV)の最新版に示される基準を用い、様々な神経精神障害について個人を評価しうる。

【0107】

神経精神障害の1つのグループは、統合失調症およびせん妄などの、思考および認知の障害を含む。神経精神障害の第二のグループは、感情障害および不安などの、気分の障害を含む。神経精神障害の第三のグループは、性格欠陥および人格障害などの、社会的行動の障害を含む。神経精神障害の第四のグループは、精神遅滞および認知症などの、学習、記憶、および知能の障害を含む。したがって、神経精神障害は統合失調症、せん妄、注意欠陥障害(ADD)、分裂情動性障害、アルツハイマー病、ルービンスタイン-テービ症候群、うつ、躁病、注意欠陥障害、薬物耽溺、認知症、激昂、感情鈍麻、不安、精神病、人格障害、双極性障害、単極性情動障害、強迫性障害、摂食障害、心的外傷後ストレス障害、過敏症、青年期行動障害および脱抑制を含む。

10

【0108】

1つの態様において、神経障害はアルツハイマー病、ハンチントン病、発作性記憶喪失、統合失調症、ルービンスタイン-テービ症候群、レット症候群、脆弱X染色体、レヴィー小体認知症、血管性認知症、ADHD、ADD、失読症、双極性障害、ならびに自閉症に関連する社会、認知および学習障害、外傷性頭部損傷、または注意欠陥障害である。

【0109】

別の態様において、神経障害は不安障害、条件付け恐怖反応、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、恐怖、社会不安障害、または物質依存症回復である。

20

【0110】

いくつかの態様において、神経障害を神経細胞内のDNA損傷の量を減少させることにより処置または予防する。いくつかの態様において、神経障害を神経細胞内のヒストンデアセチラーゼ活性を高めることにより処置または予防する。いくつかの態様において、神経障害を神経細胞内のヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性を低下させることにより処置または予防する。いくつかの態様において、神経障害をクラスIヒストンデアセチラーゼの活性を高めることにより処置または予防する。

【0111】

認知機能の増強

1つの局面において、本発明は、正常対象ならびに記憶喪失および認知機能障害/欠陥を患っている対象の両方において認知機能を促進し、学習および記憶形成を増強するための方法および組成物を提供する。本明細書において用いられる正常対象は、認知機能障害に関連する障害と診断されていない対象である。「認知機能」とは、情報収集および/または処理；情報および/または観念の理解、推論、および/または適用；観念および/または情報の抽象化または特異化；創造性、問題解決、およびおそらくは直感の行為；ならびに観念および/または情報の学習、知覚、および/または自覚などの精神プロセスに関連する、対象の精神プロセスを意味する。精神プロセスは信念、欲求などのプロセスとは異なる。

30

【0112】

記憶障害/欠陥

転写は長期記憶プロセスのための鍵となる段階と考えられる(Alberini, 2009, Physiol. Rev. 89, 121-145)。転写は、ヒストン-DNA相互作用を調節するヒストンアセチル化などの、特定のクロマチン修飾によって促進される(Kouzarides, 2007, Cell, 128:693-705)。ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)およびヒストンデアセチラーゼ(HDAC)などの修飾酵素は、ヒストン末端におけるアセチル化の状態を制御する。一般に、ヒストンアセチル化は遺伝子発現を促進するが、ヒストン脱アセチル化は遺伝子サイレンシングを引き起こす。多くの試験は、強力なHATであるcAMP応答配列結合タンパク質(CREB)-結合タンパク質(CBP)がシナプスの可塑性の長期持続型および長期記憶のために必須であることを示している(総説については、Barrett, 2008, Learn Mem 15:460-467参照

40

50

)。

【0113】

これに対し、HDACは長期記憶プロセスの強力な負の制御因子であることが示されている。非特異的HDAC阻害剤はシナプス可塑性ならびに長期記憶を増強する (Levenson et al., 2004, J. Biol. Chem. 279:40545-40559; Lattal et al., 2007, Behav Neurosci 121:1125-1131; Vecsey et al., 2007, J. Neurosci 27:6128; Bredy, 2008, Learn Mem 15:460-467; Guan et al., 2009, Nature 459:55-60; Malvaez et al., 2010, Biol. Psychiatry 67:36-43; Roozendaal et al., 2010, J. Neurosci. 30:5037-5046)。例えば、HDAC阻害は、長期記憶につながらない学習事象を顕著な長期記憶をもたらす学習事象に変換することができる (Stefanko et al., 2009, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106:9447-9452)。さらに、HDAC阻害は、通常の記憶がなくなる時点を越えて持続する長期記憶の形をも生じうる。HDAC阻害剤は、アルツハイマー病の遺伝モデルにおいて認知欠乏を改善することが明らかにされている (Fischer et al., 2007, Nature 447:178-182; Kilgore et al., 2010, Neuropsychopharmacology 35:870-880)。これらの実証は、HDAC阻害によって記憶を調節することが、多くの記憶および認知障害のために多大な治療的可能性を有することを示唆している。

10

【0114】

現在、長期記憶における個々のHDACの役割が2つの最近の試験で調査された。Kilgore et al. 2010, Neuropsychopharmacology 35:870-880は、酪酸ナトリウムなどの非特異的HDAC阻害剤がクラスI HDAC (HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8) を阻害し、クラスIIa HDACファミリーメンバー (HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9) に対してはほとんど効果がないことを明らかにした。これは、クラスI HDACの阻害は多くの試験で観察された認知の増強のために非常に重要でありうることを示唆している。事実、HDAC2の前脳およびニューロン特異的過剰発現は樹状突起棘密度、シナプス密度、シナプス可塑性および記憶形成を低減させたが、HDAC1では見られなかった。 (Guan et al., 2009, Nature, 459:55-60)。これに対し、HDAC2ノックアウトマウスは、ニューロンにおけるシナプス密度増大、シナプス可塑性増大および樹状突起密度増大を示した。これらのHDAC2欠損マウスは、一連の学習行動パラダイムにおいて学習および記憶の増大も示した。この研究は、HDAC2がシナプス形成およびシナプス可塑性の重要な制御因子であることを示している。加えて、Guanらは、SAHA (HDAC1、2、3、6、8阻害剤) によるマウスの長期処置がHDAC2欠損マウスで見られた効果を再現し、HDAC2過剰発現マウスにおける認知欠陥を忌避することを示した。HDAC2 (選択的または他のクラスI HDACとの組み合わせで) の阻害は、神経細胞集団におけるシナプスおよび樹状突起密度を高めることにより、認知を増強し、学習プロセスを促進するための、魅力的な標的である。

20

30

【0115】

HDAC3は、海馬を含む脳の全体で最も高度に発現されるクラスI HDACである (Broide et al., 2007, J. Mol. Neurosci. 31:47-58)。HDAC3は、コリプレッサーである核内受容体コリプレッサー1 (NCoR) とレチノイドおよび甲状腺ホルモン受容体のサイレンシングメディエーター (SMRT)、ならびにHDAC4などのクラスIIa HDACを含む大きい複合体の一部として遺伝子発現を変化させる (Guenther et al. 2000, Genes Dev. 14: 1048-1057; Li et al., 2000, EMBO J. 19:4342-4350) (総説については、Karagianni, 2007, Oncogene 26:5439-5449参照)。NCoRはNCoRのデアセチラーゼ活性化ドメイン (DAD) を通じてHDAC3と結合し、NCoR DADにおける1つのアミノ酸置換 (Y478A) はHDAC3と結合またはこれを活性化することができない変異タンパク質を生じる (Alenghat et al., 2008, Nature 456:997-1000)。加えて、クラスIIa HDACは、それらのHDAC活性のためにHDAC3との相互作用を必要としうる (Fischle et al., 2002, Mol. Cell 9:45-57)。HDAC3は長期記憶形成の非常に重要な負の制御因子であることが明らかにされている。具体的には、HDAC3の局所的欠失ならびにHDAC3の選択的阻害は長期記憶を持続的様式で顕著に増強した (McQuown, 2011, 31(2)764-774)。

40

【0116】

50

本明細書において用いられる「記憶」とは、過去の事象または知識についての情報を回復する能力を意味する。記憶には短期記憶（作動記憶または記銘力とも呼ぶ）および長期記憶が含まれる。短期記憶は最近の事象を含む一方、長期記憶はより遠い過去の事象の追想に関連する。記憶を追想する能力の評価法は当業者には公知で、日常的な認知試験を含みうる。記憶を増強または想起することは学習とは異なる。しかし、当技術分野のいくつかの場合において、学習を記憶と呼ぶ。学習は、記憶増強とは異なり、以前は存在していなかった新しい記憶を作る能力を意味する。したがって、対象の古い記憶を追想するのではなく、学習する能力をもたらし、化合物の能力を試験するためには、化合物を記憶が作られるよりも前またはそれと同時に投与する。以前に作られた記憶の追想をもたらし、化合物の能力を試験するためには、化合物を記憶が作られた後、好ましくは記憶が失われた後に投与する。

10

【0117】

本明細書において用いられる「加齢性記憶喪失」とは、本明細書においてさらに定義され、かつ/またはDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4th Edition of the American Psychiatric Association (DSM-IV, 1994)によって定義されるとおり、認知症のレベルまで上がってはいない、神経機能の悪化によって特徴付けられる任意の状態の連続を意味する。加齢性記憶喪失は、高齢対象においてその対象の若い時に比べて記憶の主観的喪失が見られるが、認知試験の成績は対象の年齢の正常限界範囲内であることで特徴付けられる。加齢性記憶喪失の対象は、DSM-IVによって示されるとおり、認知症に対する標準化診断試験において正常範囲内の点を得る。さらに、DSM-IVは加齢性認知機能低下と呼ぶ状態に対する別の診断基準を提供する。本発明の状況において、同様に「加齢関連性記憶障害」および「加齢に一致した記憶低下」なる用語は加齢性記憶喪失と同義であることが理解される。加齢性記憶喪失は脳重量の低下、回萎縮、脳室拡張、および異なる脳領域内のニューロンの選択的損失を含みうる。本発明のいくつかの態様の目的のために、記憶喪失のより進行性の形も加齢性記憶障害の定義に含まれる。したがって、年齢的正常を超える記憶喪失および認知機能障害を有するが、明白な認知症の診断限界を超えない点を有する人は、軽度神経認知障害、軽度認知障害、高齢期物忘れ、良性老人性物忘れ、初期認知症、暫定認知症などを有すると呼ぶこともある。そのような対象は後に明白な認知症を発症する可能性がわずかに高いと考えられる（米国特許出願第2006/008517号（Vasogen Ireland Limited）も参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる）。加齢性記憶喪失に関連する症状には、IL-1、IFN-、p-JNK、p-ERKなどの老化しつつある脳に関連する生化学的マーカーの変化、長期強化の低下によって証明される、シナプス可塑性などのシナプス活性または機能の低下、記憶および学習の減退が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

20

30

【0118】

本明細書において用いられる「損傷関連記憶喪失」とは、脳に損傷があり、神経損傷もあった可能性がある、記憶喪失を意味する。脳損傷の原因には、振盪損傷または穿通頭部外傷などの外傷性脳損傷、脳腫瘍、アルコール中毒、アルツハイマー病、卒中、心発作および脳から酸素を奪う他の状態、髄膜炎、AIDS、ウイルス性脳炎、ならびに水頭症が含まれる。

40

【0119】

記憶を増強するための方法には、記憶の呼び出しを再建すること、ならびに記憶を取り戻すことが含まれうる。本明細書において用いられる、呼び出しを再建することとなる用語は、記憶の想起を増大させることを意味する。出願人らは作用機作に縛られてはいないが、本発明の化合物は、シナプス回路網を再建することにより記憶の想起を増大させる上で有効であると考えられる。シナプス回路網を再建するプロセスは、活性脳シナプスの数の増大および/またはニューロン損失の逆転を含みうる。

【0120】

神経形成、すなわち新しい神経細胞の誕生は、発生中の生物においてのみ起こると考えられていた。しかし、最近の調査は、神経形成は実際は成人の生涯にいたるまで、またそ

50

の間中続くことを示している。進行中の神経形成は、ニューロン可塑性の根底にある重要なメカニズムであり、生物が環境変化に適応できるようにし、生涯を通じて学習および記憶に影響をおよぼすと考えられる。1つの局面において、本発明は、対象におけるシナプス密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む方法を含む。1つの局面において、本発明は、対象におけるシナプス可塑性を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む方法を含む。1つの局面において、本発明は、対象のニューロンにおける樹状突起密度を増大させる方法であって、そのような増大を必要としている対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む方法を含む。

10

【0121】

本発明は、記憶障害を有する対象において記憶を増強する方法を提供する。記憶障害のタイプの例には、アルツハイマー病、ぼんやり教授 (absent-minded professor)、注意力散漫、健忘、前向健忘、一時的意識喪失 (アルコール関連健忘)、臭素中毒、小児健忘、虚偽記憶症候群、遁走状態、気分高揚、コルサコフ症候群、脱漏健忘、記憶不信症候群、記憶喪失、外傷後健忘、相貌健忘 (prosopamnesia)、心因性健忘、抑圧された記憶、逆行健忘、リボーの記憶法則、選択的記憶喪失、サイワルド-スケイド (sywald skeid)、出典健忘、情報源識別エラー (source-monitoring error)、記憶の7つの罪 (the seven sins of memory)、舌先現象、一過性てんかん性健忘、一過性全健忘、および朦朧睡眠が含まれる。

20

【0122】

1つの態様において、アルツハイマー病が記憶障害である。そのような方法は、阻害剤を投与する段階および以前に失った記憶の回復を確認するために対象をモニターする段階を任意に含む。対象を、当技術分野において公知の日常的試験によってモニターしてもよい。

【0123】

他の態様において、アルツハイマーの対象は、後期アルツハイマー病を有する対象である。アルツハイマー病を処置するために示唆される薬物の多くは、プラーク蓄積を予防することにより初期の疾患を処置するために設計されている。本発明の化合物は、プラーク蓄積だけを予防するというよりも、実際に記憶および認知を改善するため、初期および後期両方の認知症を処置するために有用である。

30

【0124】

認知機能障害/欠陥

本発明は、認知機能障害/欠陥を処置、緩和、および/または予防する方法に関する。

【0125】

認知機能障害とは、年齢を対応させた正常対象で観察されるものほど強くない認知機能を意味し、認知機能が低減している状態を含む。いくつかの場合には、認知機能は、年齢を対応させた正常対象で測定した認知機能と比べて、約5%、約10%、約30%、またはそれ以上低減している。認知機能は任意の検出可能な程度に促進しうるが、ヒトにおいては、好ましくは、障害のある対象が通常の生活の日常活動を行えるようにするのに十分に促進する。

40

【0126】

いくつかの態様において、認知機能障害または欠陥はアルツハイマー病、ハンチントン病、発作誘導性記憶喪失、統合失調症、ルービンスタイン-テービ症候群、レット症候群、脆弱X、レヴィー小体認知症、血管性認知症、双極性障害、ならびに自閉症、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、失読症、学習障害、外傷性頭部損傷、卒中誘導性認知および運動障害、外傷性脳損傷、神経変性および神経細胞損失による認知障害や、注意欠陥障害に関連する社会的認知および学習障害に関連するが、それらに限定されるわけではない。

50

【0127】

いくつかの態様において、認知機能障害または欠陥は不安障害、条件性恐怖反応、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、恐怖、社会不安障害、物質依存症回復、または加齢関連性記憶障害（AAMI）、および加齢性認知機能低下（ARCD）に関連するが、それらに限定されるわけではない。

【0128】

いくつかの態様において、本発明は、血管性認知症を処置、緩和、および/または予防する方法に関する。血管性認知症は「多発梗塞性認知症」とも呼ばれ、すべて脳の血管障害をきたす、異なるメカニズムが原因の症候群を意味する。血管性認知症の主なサブタイプは、例えば、血管性軽度認知障害、多発梗塞性認知症、戦略的単一梗塞による血管性認知症（視床、前大脳動脈、頭頂葉または帯状回に影響をおよぼす）、出血性傷害による血管性認知症、小血管疾患（例えば、腺窩傷害による血管性認知症およびピンスワングル病を含む）、およびアルツハイマー病と血管性認知症との混合である。

10

【0129】

いくつかの態様において、本発明は、ハンチントン病を処置、緩和、および/または予防する方法に関する。ハンチントン病は、死への容赦ない進行に関連する認知減退をきたす神経疾患である。ハンチントン病に関連する認知症状には、知的速度、注意、および短期記憶の減損、ならびに/または行動症状が含まれる。

【0130】

認知機能は、認知機能に対する1つまたは複数の試験またはアッセイにより評価し、したがって任意に規定してもよい。認知機能に対する試験またはアッセイの非限定例には、CANTAB（例えば、Fray et al. "CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology." Neurotoxicol Teratol 1996; 18(4):499-504参照）、ストループテスト、トレイルメイキング、ウェクスラー数唱、またはCogStateコンピューター認知試験が含まれる（Dehaene et al. "Reward-dependent learning in neuronal networks for planning and decision making." Brain Res. 2000; 126:21729; Iverson et al. "Interpreting change on the WAIS-III/ WMS-III in clinical samples." Arch Clin Neuropsychol. 2001;16(2):183-91; およびWeaver et al. "Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging." Cogn. 2006;60(2):146-55も参照されたい）。本発明の方法を用いて、正常対象の認知機能を促進してもよく、または対象が認知機能異常を有するのを処置、緩和および/もしくは予防してもよい。本明細書において用いられる正常対象は、認知機能障害に関連する障害と診断されていない対象である。

20

30

【0131】

消去学習障害

1つの局面において、本発明は、消去学習障害、例えば、恐怖消去欠損を処置、緩和、および/または予防する方法に関する。

【0132】

HDAC阻害剤である酪酸ナトリウムまたはトリコスタチンAの投与は、マウスにおいて恐怖消失を促進することが示されており、この促進は一般に用いられる行動操作によって引き起こされるものを反映し、文脈的恐怖の消失における海馬の役割を示す他の試験に一致している（Lattal, et al., 2007, Behav. Neurosci. 121, 5, 1125-1131）。

40

【0133】

本発明の化合物を用いて、消去学習の精神プロセスを促進することができ、したがって神経精神障害および他の関連する障害を処置、緩和、および/または予防するために有用である。慢性的に投与され、不安の精神症状に対処する、伝統的な抗不安薬とは異なり、本発明の化合物は第二の治療法、例えば、精神療法と共に、慢性的または急性的に用いることができる。

【0134】

1つの局面において、本発明は、対象が神経精神障害を有するのを処置、緩和、および/または予防する方法を目的とする。この方法は、対象を併用療法プロトコルの1つまたは

50

複数のセッションにかける段階を含み、ここで併用療法プロトコルは、精神療法のセッションと併用しての、学習または条件付けを増強する本発明の化合物の治療的有効量の短期投与を含む。「短期投与」とは、学習または条件付けを増強する化合物の治療的有効量への対象の1回曝露が意図される。1つの局面において、化合物への曝露は、精神療法のセッションを開始する前の約24時間以内、好ましくは約12時間以内、より好ましくは精神療法のセッションを開始する前の約6時間以内に行う。神経精神障害の処置の全過程は、この併用療法プロトコルの少なくとも1つのセッションを必要とする。

【0135】

本発明の目的のために、対象は単一の障害を有していてもよく、または本明細書に記載の方法によって処置、緩和、および/または予防される障害群を有していてもよい。

10

【0136】

本発明において企図される神経精神障害には、恐怖および不安障害、物質乱用障害を含む耽溺障害、ならびに気分障害が含まれるが、それらに限定されるわけではない。恐怖および不安障害の範疇内で、本発明は、パニック障害、特定の恐怖、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、強迫性障害、およびトゥーレット症候群などの運動障害の処置または予防を含む。本明細書において企図される障害は、例えば、DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994))において定義されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0137】

20

不安関連障害は、恐怖、不安、耽溺などによって特徴付けられる障害に関する。不安関連障害の患者は、単一のそのような障害を有していてもよく、または障害群を有していてもよい。本発明において企図される不安関連障害には、不安障害、物質乱用障害を含む耽溺障害、気分障害(例えば、うつおよび/または双極性障害)、トゥーレット症候群などの運動障害、心因性勃起機能不全(男性の陰茎勃起達成または維持の不能に起因する性交不能)、不眠(例えば、慢性不眠)、および摂食障害(例えば、食欲不振)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0138】

不安障害には、パニック障害、広場恐怖、社会恐怖、特定の恐怖、PTSD、強迫性障害、および全般性不安障害が含まれるが、それらに限定されるわけではない。本明細書において企図される障害は、例えば、DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994))において定義されている。

30

【0139】

運動障害は、運動の速度、流暢性、質、および容易さに影響をおよぼす神経学的状態である。代表的な運動障害には、運動失調、舞蹈病、間代性筋痙攣、ジストニー、パーキンソン病、不穏脚症候群、チック、およびトゥーレット症候群が含まれるが、それらに限定されるわけではない。運動障害は、典型的には脳の基底核領域の損傷または疾患の結果生じる。運動障害は、加齢性変化、薬物療法、遺伝的障害、代謝障害、疾患、卒中、または損傷に起因しうる。卒中または損傷後の運動の回復は、本発明の方法にしたがって処置した場合に促進されうる。

40

【0140】

耽溺障害は、活動または物質に対する耽溺によって特徴付けられる障害で、例えば、アルコール耽溺、薬物耽溺、および賭博耽溺が含まれる。

【0141】

うつとは、大うつ病性障害として公知の臨床状態を意味し、個人の社会機能および/または日常生活の活動に対し破壊的である点まで進行した、激しい悲嘆、メランコリー、または絶望の状態によって特徴付けられる。うつは、うつの症状の重症度または頻度のいずれか(または両方)が低減した場合に緩和される。しかし、処置がうつを緩和する上で実際にうまくいったかどうかにかかわらず、対象を本発明の方法に従ってうつについて処置

50

することができる。

【0142】

不眠は、本明細書において、規則的な睡眠時間中に眠り込むまたは十分な時間眠り続けることができないと定義される。これには、一過性または短期間型のいずれかで起こる急性不眠、および慢性不眠が含まれる。また、眠り込むことが困難と定義される初期不眠；夜中に覚醒し、その後最終的には眠りに戻るが、困難が伴うと定義される中期不眠；および通常の起床時間前に覚醒し、眠りに戻ることができないと定義される末期不眠も含まれる。

【0143】

米国立精神衛生研究所によって定義されているとおり、広汎性発達障害（PDD）としても広く公知の、自閉症スペクトラム障害（ASD）は、思考、感情、言語、および他者と関係を持つ能力の重度かつ広範な欠陥を引き起こす。これらの障害は通常、幼児期に初めて診断され、自閉性障害と呼ばれる重症型から、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）を通して、はるかに軽度のアスペルガー症候群までの範囲である。これらには、2つの稀な障害であるレット症候群および小児期崩壊性障害も含まれる。

【0144】

注意欠陥多動性障害（ADHD）は、小児において発生する最も一般的な精神障害の1つである。ADHDの子供は典型的には、家庭、学校、および仲間との関係を含む複数の状況において機能障害を有する。ADHDの症状には、衝動性、活動亢進、および不注意が含まれる。

【0145】

本発明に含まれる典型的処置には併用療法が含まれる。例えば、併用療法は薬物療法（すなわち、本発明の化合物）および行動療法であってもよい。行動療法には、電気痙攣発作療法、運動、グループ療法、話し合い療法、または条件付けが含まれるが、それらに限定されるわけではない。別の態様において、行動療法は認知-行動療法である。進行中の方法において用いる行動療法の例は、例えば、Cognitive-Behavioral Therapies by K. Dobson, ed., Guilford Publications, Inc., 2002; The new Handbook of Cognitive Therapy: Basics and Beyond by Judith S.S. Beck, Guilford Publications, Inc. 1995に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。当業者によって学習または条件付けを増強する薬物であると認められる、任意の薬学的活性成分を、本発明の方法において用いることができる。例えば、本明細書において企図される薬学的活性成分の1つのそのようなクラスは、脳内のノルエピネフリンのレベルを増大させる化合物を含む。そのような化合物には、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤として作用するもの、例えば、トモキセチン、レボキセチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、およびミルナシプラン、ならびにノルエピネフリンの放出を引き起こす化合物、例えば、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、ペモリン、およびメチルフェニデートが含まれる。そのような薬学的活性成分の別のクラスは、例えば、アセチルコリンの分解を阻害する化合物を含む、脳内のアセチルコリンのレベルを増大させる化合物である。そのような化合物の例には、ドネペジルHClまたはAricept(商標)およびタクリンが含まれ、これらはコリンエステラーゼ活性を阻害する。

【0146】

本発明の方法は、それに対して対象が処置を受けている特定の精神障害に適した、任意のタイプの精神療法の本発明の化合物との併用での使用も含む。精神療法の適切な方法には、曝露療法に基づいた精神療法、認知精神療法、および精神力動的に方向付けられた精神療法が含まれる。本発明の方法は、対象を認知行動療法（CBT）、行動曝露処置、仮想現実曝露（VRE）または認知機能改善療法に曝露することも含む。

【0147】

本発明の方法は、消去訓練も含む。消去訓練のゴールは、以前に有害な、望まれない反応を引き起こした刺激を、負の結果に導かない新しい学習と対にし、それにより対象において以前の望ましくない反応と競合し、理想的には置き換えるための、刺激に対する新しい、より適切な反応を生成することである。消去訓練はしばしば対象を有害な結果非存在

10

20

30

40

50

下で刺激または状況に曝露し、例えば、所与の刺激または状況に対し有害な、高度不安反応を有する対象を、有害な結果非存在下でその刺激または状況に曝露する。消去訓練の典型的ゴールは、元の刺激または状況の非有害結果とのペアリングに由来する、対象の新しい学習を生じ、それにより、その後の刺激への曝露において、望まれない反応の代わりにより適切な反応を生成することである。消去学習事象とは、完了した刺激/反応消去訓練サイクルを意味する。

【0148】

消去訓練の1つの形は精神療法を必要とする。例えば、本発明の方法は(i)適切なヒト対象において不安関連障害を処置、緩和、および/または予防するための精神療法を投与すること、および(ii)該対象に本発明の化合物の治療的有效用量を、日没時(achronic)、訓練後、睡眠前を基本として投与することにより、不安障害を処置、緩和、および/または予防することを企図する。精神療法の適切な方法には、曝露療法に基づいた精神療法、認知精神療法、および精神力動的に方向付けられた精神療法が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0149】

特に企図される精神療法の1つの方法は、本発明の方法を用いて不安障害を処置、緩和、および/または予防するための、仮想現実(VR)曝露療法の使用である。

【0150】

本発明の化合物または組成物と併用して用いる場合に特に有益な、精神療法の別の方法は、認知行動療法(「CBT」)である。CBTは、認知療法および行動療法を組み合わせ、人々に彼らが行うとおりに行動し、感じさせる上での思考の重要な役割を強調する、精神療法の形である。したがって、個人が望まれない感情および行動を経験している場合、CBTは望ましくない感情および/または行動を引き起こしている思考を特定し、いかにしてこの有害な思考をより望ましい反応に導く考えと置き換えるかを学習することが重要であると教示している。CBTは、そのいくつかは特定の医学的苦痛の定義に都合よくあてはまらない、一連の精神衛生上の困難を経験している人々を助けるために広く用いられる。CBTは、特に不安障害、気分障害、耽溺障害、摂食障害、不眠、慢性疼痛、統合失調症、線維筋痛、ADHD、および自閉症スペクトラム障害を処置するために用いられてきた。CBT処置に続き、本発明の化合物の消去訓練後、睡眠前投与を用いて、これらの医学的状态に対するCBT処置の有効性を増強することができる。

【0151】

1つの態様において、社会不安障害を患っている対象に、苦痛を処置するために、1週間に1回の認知行動療法セッションを行う。各療法セッションの後、対象に本発明の化合物の治療的に有効な製剤を消去訓練後、睡眠前を基本として投与する。認知行動療法だけで処置した対象、または認知行動療法およびプラシーボで処置した対象に比べて、社会不安障害に関連する不安は、認知行動療法および本発明の化合物の消去訓練後、睡眠前を基本とする日没時投与の併用で処置した対象では、大幅に低減されると予想される。

【0152】

本発明の別の態様において、消去訓練が当日に陽性結果を出した場合、本発明の化合物を消去訓練後だけ投与する。例えば、PTSDに対する認知行動療法を受けている対象で、認知行動療法が対象および/または治療者により判定してうまくいったと考えられる場合、本発明の化合物を消去訓練後だけ投与する。1つの局面において、化合物を消去後、睡眠前を基本として投与する。別の局面において、PTSDに対する認知行動療法を受けている対象に本発明の化合物を、消去訓練前に投与する。1つの局面において、化合物を消去前、睡眠前を基本として投与する。この方法は、自閉症スペクトラム障害または注意欠陥多動性障害の処置に適用した場合にも有用でありうる。

【0153】

本発明の別の態様において、PTSDなどの不安障害に苦しんでいる対象に、眼球運動による脱感作および再処理法(EMDR)を用いて消去訓練を行い、続いて本発明の化合物の治療的有效用量を消去訓練後、睡眠前を基本として投与する。消去訓練の別の形はバイオフィ

10

20

30

40

50

ードバックによって提供され、これは対象が血圧、心拍、筋張力、および皮膚温度などの、通常は不随意に起こる生理的プロセスの制御を学ぶことを可能にする上で特に有用である。本明細書において用いられる「バイオフィードバック」とは、対象を自身の生理的反応を制御するために自身の体からの信号を用いることによってその健康を改善しよう訓練する技術を意味する。

【0154】

本発明の1つの態様において、慢性疼痛を患っている対象に疼痛の緩和を助けるためにバイオフィードバックセッションを行う。対象が慢性疼痛を低減する反応の学習/発生において進歩を示した各セッションの終了後、所望の学習を固定するために対象に本発明の化合物を消去訓練後、睡眠前を基本として投与する。

10

【0155】

別の態様において、幻肢症候群を患っている対象に、症状を低減し、うまくいけば除去するために、熱バイオフィードバックセッションを行う。各セッション後、対象に本発明の化合物の治療的に有効な製剤を消去訓練後、睡眠前を基本として投与する。

【0156】

別の態様において、消去訓練を理学療法、または仮想現実歩行療法などの仮想現実理学療法により提供することができる。例えば、歩き方を再学習している卒中犠牲者に仮想現実歩行療法を行い、次いで本発明の化合物を日没時、消去訓練後、睡眠前を基本として投与することができる。

【0157】

20

消去訓練の別の形は薬物療法によって提供することができる。例えば、勃起機能不全に苦しんでいる男性は、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、および/またはウデナフィルなどのPDE-5阻害剤の薬物補助によりプラスの性的結果が得られた場合を含む、プラスの性的結果に基づく消去学習を行うことができる。対象がシルデナフィルを用いて良好な性的結果が得られた後、本発明の化合物を消去訓練後、睡眠前を基本として勃起機能不全の対象に投与することにより、該対象の精神において良好な結果から得られる自信高揚および性的能力の不安の低減を固定し、それにより性交に関連する任意の有害な能力不安の消去を促進することができる。

【0158】

消去訓練は訓練を受けた専門家の介入を必ずしも必要としない。個人は消去訓練を自分自身で行うことができる。

30

【0159】

真菌疾患または感染症

いくつかの局面において、本発明は、真菌疾患または感染症を処置、緩和、および/または予防する方法であって、対象に本発明の化合物を投与する段階を含む方法に関する。本発明は、HIVおよび癌患者を含む免疫無防備状態の患者を攻撃する院内感染真菌感染症を処置、緩和、および/または予防する方法を提供する。1つの態様において、本発明は、癌を患っていない対象の真菌疾患を処置、緩和、および/または予防する方法を提供する。

【0160】

40

炎症疾患

いくつかの局面において、本発明は、卒中、関節リウマチ、紅斑性狼瘡、潰瘍性結腸炎および外傷性脳損傷を含むが、それらに限定されるわけではない、炎症疾患を処置、緩和、および/または予防する方法に関する (Leoni et al., PNAS, 99(5); 2995-3000(2002); Suuronen et al. J. Neurochem. 87; 407-416 (2003)およびDrug Discovery Today, 10: 197-204 (2005)。

【0161】

新生物疾患

いくつかの局面において、本発明は、新生物細胞の終末分化、ならびに細胞成長停止および/またはアポトーシスを選択的に誘導し、それによりそのような細胞の増殖を阻害す

50

る方法に関する。本発明の化合物は、対象の癌を処置、緩和、および/または予防する上で有用である。

【0162】

「癌」なる用語は、固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫などの、新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意の癌を意味する。特に、本発明の化合物によって処置、緩和、および/または予防しうる癌には、心臓癌、肺癌、胃腸癌、尿生殖器癌、肝臓癌、神経系癌、婦人科の癌、血液癌、皮膚癌、および副腎癌が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0163】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫から選択される心臓癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

10

【0164】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡腺（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、および中皮腫から選択される肺癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

【0165】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵（導管性腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、および大腸（腺癌、腺管腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋肉腫）から選択される胃腸癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

20

【0166】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、ならびに精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）から選択される尿生殖器癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

30

【0167】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、ヘパトーム（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、および血管腫から選択される肝臓癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

【0168】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨大細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨大細胞腫瘍から選択される骨癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

40

【0169】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、および脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）から選択される神経系癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

【0170】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類腫〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形

50

腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、および卵管(癌腫)から選択される婦人科の癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

【0171】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、および乾癬から選択される皮膚癌を処置、緩和、および/または予防することに関する。

【0172】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、神経芽腫から選択される副腎癌を処置、緩和、および/または予防する方法に関する。

10

【0173】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、下記を含むが、それらに限定されるわけではない、癌の処置、緩和、および/または予防において有用である：急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)およびヘアリーセル白血病などの急性白血病および慢性白血病を含む白血病；皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、非皮膚末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)などのヒトTリンパ球向性ウイルス(HTLV)に関連するリンパ腫、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)などのリンパ腫；パーキットリンパ腫；中皮腫、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫；多発性骨髄腫；脳腫瘍、神経芽腫、網膜芽腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、および軟部組織肉腫などの小児期固形腫瘍、頭頸部癌(例えば、口腔、喉頭および食道)、尿生殖器癌(例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣、直腸および結腸)、肺癌、乳癌、膵癌、黒色腫および他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、肝臓癌ならびに甲状腺癌。

20

【0174】

血液疾患

いくつかの局面において、本発明は、血液疾患を処置、緩和、または予防する方法に関する。血液疾患には、血液細胞の形成異常変化を引き起こしうる血液細胞の異常な成長および様々な白血病などの血液学的悪性病変が含まれる。血液疾患の例には、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

30

【0175】

急性骨髄性白血病(AML)は、成人で発生する急性白血病の最も一般的な型である。いくつかの遺伝性遺伝子障害および免疫不全状態はAMLのリスク増大に関連している。これらには、ブルーム症候群、ファンコーニ貧血、リ-フラウメニ家系、血管拡張性失調症、およびX連鎖無グロブリン血症などの、無作為の染色体切断につながる、DNA安定性の欠損を有する障害が含まれる。

【0176】

急性前骨髄球性白血病(APML)は、AMLの独特のサブグループを表す。このサブタイプは、15;17染色体転座を含む前骨髄球性芽球(promyelocytic blast)によって特徴づけられる。この転座は、レチノイン酸受容体および配列PMLからなる融合転写産物の生成につながる。

40

【0177】

急性リンパ芽球性白血病(ALL)は、様々なサブタイプによって提示された独特の臨床特徴を伴う不均一(heterogeneous)な疾患である。繰り返す細胞遺伝学的異常が、ALLにおいて示されている。最も一般的な細胞遺伝学的異常は、9;22転座である。結果としてのフィラデルフィア染色体は、患者の予後不良を表す。

【0178】

慢性骨髄性白血病(CML)は、多能性幹細胞のクローン性骨髄増殖障害である。CMLは、染色体9および22の転座に関与する特異的染色体異常によって特徴づけられ、フィラデルフィア染色体を生じる。電離放射線が、CMLの発症に関連している。

50

【0179】

骨髓異形成症候群(MDS)は、骨髓系、赤血球系、および巨核球系の異形成変化を含む、1つまたは複数の造血系の異形成変化の存在のために、一緒に分類された不均一なクローン性造血幹細胞障害である。これらの変化は、三系統の1つまたは複数で血球減少をきたす。MDSに苦しんでいる患者は、典型的には、貧血、好中球減少症(感染症)、または血小板減少症(出血)に関連する合併症を発症する。一般に、MDS患者の約10%~約70%が急性白血病を発症する。

【0180】

鎌状赤血球疾患は、脱酸素化ヘモグロビンの重合、赤血球の変形、微小血管閉塞、溶血、ならびに疼痛、卒中、および肺の合併症を含む、結果として生じる疾患発現につながる、 α -グロビンにおける単一アミノ酸置換の同型接合遺伝に起因する(Bunn HF, 1997, J. Med. 337:762-769)。多くの生化学的、疫学的、および臨床的証拠が、高レベルの α -グロビン、すなわち α -グロビンの胎児型は鎌状赤血球ヘモグロビンの異常な重合を阻害し、疾患表現型を改善することを明らかにしている。鎌状赤血球疾患に対して米国食品医薬品局(FDA)が認めた唯一の薬物、ヒドロキシ尿素は、胎児ヘモグロビンの顕著な誘導、疾患重症度の低下を引き起こし、全般的死亡率に対して有益である(Letvin et al., 1984, N Engl J Med 310:869-873; Piatt OS, et al., 1984, J Clin Invest 74:652-656; Charache S, et al., 1995, N Engl J. Med 332: 317-1322; Steinberg MH, et al., 2003, JAMA 289:1645-1651)。それにもかかわらず、ヒドロキシ尿素は骨髓抑制効果を有し、患者のかなりの部分で無効である(Charache S, et al.; Steinberg MH, et al., 2003; Steinberg MH, 1999, N Engl J. Med 340:1021-1030)。胎児ヘモグロビンをより実質的に誘導し、骨髓抑制が少ない薬物は、鎌状赤血球疾患においてより高い治療的有用性を有することが期待される。

【0181】

ヒトグロビン遺伝子座の転写調節は集中的に研究されてきた。 α -グロビン遺伝子発現は、多タンパク質複合体の一部としての転写因子(GATA-1、EKLF、NF-E4p22、イカロス)およびクロマチン修飾酵素[SWI/SNF複合体、HAT、およびヒストンデアセチラーゼ(HDAC)]、ならびに α -グロビン活性クロマチンハブ(α -ACH)(8~11)と呼ばれる独特の動的クロマチン構造によって影響を受ける。転写リプレッサー、BCL11Aにおける多型性は基準の胎児ヘモグロビンレベルを変化させ、BCL11aを含む多タンパク質複合体は α -グロビン遺伝子座に結合して、 α -グロビン発現の抑制をきたす(Menzel S, et al., 2007, Nat Genet 39:1197-1199; Lettre G, et al., 2008, Proc Natl Acad Sci USA 105:11869-11874; Sankaran VG, et al., 2008, Science 322:1839-1842; Uda M, et al., 2008, Proc NATL Acad Sci USA 105:1620-1625; Sankaran VG, et al., 2009, Nature 460:1093-1097)。この粒度にもかかわらず、リガンド発見のための努力の対象となる個別の標的は特定されておらず、機能的に確認もされていない。

【0182】

胎児ヘモグロビンの誘導は、鎌状赤血球疾患の症状および合併症を改善するための確認された戦略である。標的指向療法の開発は、個別の引き出すことが可能な標的がないことにより限られていた。Bradner et al., 2010, PNAS, 107:28, 12617-12622は、ヒト赤血球初代細胞における胎児ヘモグロビン転写産物の誘導物質特定のための独特のピーズによる戦略を開発し、これはヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤の中で顕著なクラス関連活性を有すると特定された生物活性化合物の小分子スクリーンを含む。偏りのある化学プローブの集中ライブラリとRNA干渉による逆遺伝学とを組み合わせる化学的遺伝的戦略を用いて、Bradnerらは胎児ヘモグロビン誘導を仲介する分子標的としてHDAC1およびHDAC2を特定した。HDAC1およびHDAC2のアイソフォーム選択的阻害剤は、鎌状赤血球疾患の処置のための標的である。

【0183】

製剤

本発明の化合物は単独(例えば、食塩水または緩衝液中で)投与してもよく、または当

10

20

30

40

50

技術分野において公知の任意の送達媒体を用いて投与してもよい。例えば、以下の送達媒体が記載されている：コクリエート (Cochleate) ; エマルソーム (Emulsome) 、 ISCOM ; リポソーム ; 生菌ベクター (例えば、サルモネラ (Salmonella) 、 大腸菌 (Escherichia coli) 、 カルメット-ゲラン杆菌 (Bacillus calmatte-guerin) 、 赤痢菌 (Shigella) 、 乳酸桿菌 (Lactobacillus)) ; 生ウイルスベクター (例えば、牛痘 (Vaccinia) 、 アデノウイルス (adenovirus) 、 単純ヘルペス (Herpes Simplex)) ; ミクロスフェア ; 核酸ワクチン ; ポリマー ; ポリマー環 ; プロテオソーム ; フッ化ナトリウム ; トランスジェニック植物 ; ビロソーム ; ウイルス様粒子。他の送達媒体は当技術分野において公知で、いくつかの追加の例を以下に示す。

【 0 1 8 4 】

10

本発明の化合物の「有効量」なる用語は、所望の生物学的効果を実現するのに必要または十分な量を意味する。例えば、本発明の化合物の有効量は、状態を処置するのに十分な量である。別の局面において、化合物の有効量は、状態を緩和するのに十分な量である。別の局面において、化合物の有効量は、状態を予防するのに十分な量である。本明細書において提供される教示と組み合わせて、様々な活性化合物の中から選択し、効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害副作用の重症度および好ましい投与様式などの因子を考察することにより、実質的な毒性の原因とならず、なおかつ特定の対象を処置するのに全面的に有効である、有効な予防的または治療的処置法を計画することができる。任意の特定の適用に対する有効量は、治療中の状態、投与している特定の化合物、対象のサイズ、または状態の重症度などの因子に応じて変動しうる。

20

【 0 1 8 5 】

本発明の化合物は、例えば、経口、経皮、静脈内、皮膚、皮下、鼻、筋肉内、腹腔内、頭蓋内、および脳室内などの、公知の任意の経路によって投与しうる。

【 0 1 8 6 】

特定の態様において、本発明の化合物を、約0.01mg/kgよりも高い、または約0.1mg/kgよりも高いなどの、約0.001mg/kgよりも高い用量レベルで投与する。例えば、所望の治療効果を得るために、用量レベルは、1日に1回または複数回で、1日につき対象の体重の約0.01mg/kgから約25mg/kg、約0.1mg/kgから約10mg/kg、または約1mg/kgから約5mg/kgなどの、約0.001mg/kgから約50mg/kgであり得る。0.001mg/kg未満または50mg/kgよりも高い用量 (例えば、50 ~ 100mg/kg) も対象に投与しうるということが理解されると考えられる。

30

【 0 1 8 7 】

1つの態様において、本発明の化合物を、1日1回、1日2回、または1日3回投与する。1つの態様において、本発明の化合物を、持続的 (すなわち、毎日) または間欠的 (例えば、1週間に3 ~ 5日) に投与する。別の態様において、投与は間欠的な計画でありうる。

【 0 1 8 8 】

さらに、例えば、1日おきなどの、1日1回よりも低頻度の投与を選択してもよい。さらなる態様において、投与の間に少なくとも2日おく投与を選択してもよい。例示のためだけに、投薬は3日に1回、1週間に2回または1週間に1回であってもよい。別の例として、1回の急性用量を投与してもよい。または、本発明の化合物は、非定期的に、例えば、症状が始まったときにいつでも投与することができる。本明細書において記載する任意の化合物について、有効量を最初は動物モデルから決定することができる。

40

【 0 1 8 9 】

本発明の化合物の毒性および有効性を、例えば、LD50 (集団の50%に致死的な用量) およびED50 (集団の50%で治療的に有効な用量) を決定するために、細胞培養物または実験動物で、標準の薬学的手順により決定することができる。毒性および治療効果の間の用量比が治療指数で、LD50/ED50の比で表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。毒性副作用を示す化合物を用いてもよいが、非感染細胞への損傷の可能性を最小限にし、それにより副作用を低減するために、そのような化合物を患部組織の部位に標的指向させる送達システムを設計するよう注意するべきである。

【 0 1 9 0 】

50

細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータを、ヒトで用いるための本発明の化合物の一連の用量を製剤する際に用いることができる。そのような薬剤の用量は、好ましくは、ED50を含み、毒性がほとんど、または全くない、循環濃度の範囲内にある。用量は、用いる剤形および使用する投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。本発明の方法において用いる任意の化合物について、有効用量を最初は細胞培養アッセイから推定することができる。用量は、動物モデルにおいて、細胞培養で決定したIC50（すなわち、症状の最大半量の阻害を達成する、試験化合物の濃度）を含む、循環血漿濃度範囲を達成するように製剤してもよい。そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィによって測定してもよい。特定の態様において、薬学的組成物は、例えば、少なくとも約0.1%の活性化合物を含んでいてもよい。他の態様において、活性化合物は、例えば、単位の重量の約2%～約75%の間、または約25%～約60%の間、およびその中で導き出せる任意の範囲を構成してもよい。本発明の化合物の複数の用量も企図される。

10

【0191】

本発明の製剤を、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝化剤、保存剤、適合性の担体、および任意に他の治療成分を日常的に含みうる、薬学的に許容される溶液中で投与する。

【0192】

治療において用いるために、本発明の1つまたは複数の化合物の有効量を対象に、化合物を所望の表面、例えば、粘膜、全身に送達する任意の様式により投与することができる。本発明の薬学的組成物の投与は、当業者には公知の任意の手段によって達成してもよい。本発明の化合物は、経口、経皮、静脈内、皮膚、皮下、鼻、筋肉内、腹腔内、頭蓋内、または脳室内投与してもよい。

20

【0193】

経口投与のために、本発明の1つまたは複数の化合物を、活性化合物と当技術分野において周知の薬学的に許容される担体とを混合することにより、容易に製剤することができる。そのような担体は、本発明の化合物を、治療する対象による経口摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣丸、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして製剤することを可能にする。

【0194】

経口使用のための薬学的調製物は固体賦形剤として得ることができ、望まれる場合には、適切な補助剤を加えた後、任意に得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣丸の核を得る。適切な賦形剤は、特に、乳糖、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む、糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物である。望まれる場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの、崩壊剤を加えてもよい。任意に、経口製剤は、体内の酸性条件を中和するために、食塩水もしくは緩衝液、すなわちEDTA中で製剤してもよく、またはいかなる担体もなしで投与してもよい。

30

40

【0195】

同様に特に企図されるのは、本発明の1つまたは複数の化合物の経口剤形である。誘導体の経口送達が有効であるように、化合物を化学的に修飾してもよい。一般に、企図される化学修飾は、化合物自体への少なくとも1つの部分の結合であり、ここで該部分は（a）タンパク質分解の阻害；および（b）胃または腸から血流中への取り込みを可能にする。同様に望まれるのは、化合物の全般的な安定性の増大および体内の循環時間の延長である。そのような部分の例には、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリプロリンが含まれる。Abuchowski and Davis, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Rob

50

erts, eds., Wiley-Interscience, New York, NY, pp. 367-383; Newmark, et al., 1982, J. Appl. Biochem. 4: 185-189。用いる他のポリマーはポリ-1,3-ジオキソランおよびポリ1,3,6-チオキソカンである。上で示したとおり、薬学的使用のために好ましいのは、ポリエチレングリコール部分である。

【0196】

放出の部位は胃、小腸（十二指腸、空腸、または回腸）、または大腸でありうる。当業者であれば、胃内では溶解しないが、十二指腸または腸内の他所で材料を放出する製剤を利用可能である。好ましくは、放出は、化合物の保護、または腸内などの胃環境を超えての生物活性材料の放出のいずれかにより、胃環境の有害作用を回避する。

【0197】

完全な胃抵抗性を確実にするために、少なくともpH5.0まで不透過性のコーティングが重要である。腸溶コーティングとして用いられる、より一般的な不活性成分の例は、トリメリト酸酢酸セルロース（CAT）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、HPMCP 50、HPMCP 55、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、オイドラギットL30D、アクアテリック（Aquateric）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、オイドラギットL、オイドラギットS、およびシェラックである。これらのコーティングは混合フィルムとして用いてもよい。

【0198】

コーティングまたはコーティングの混合物は、胃に対する保護を意図しない錠剤に対して用いることもできる。これには糖衣、または錠剤を嚥下しやすくするコーティングが含まれうる。カプセル剤は、乾燥治療薬、すなわち散剤の送達用のハードシェル（ゼラチンなど）からなっていることもよく；液体剤形用には、ソフトゼラチンシェルを用いてもよい。カプセル剤のシェル材料は濃稠なデンプンまたは他の食用の紙でありうる。丸剤、ロゼンジ、成形錠または錠剤粉薬用に、湿潤塊化技術を用いることもできる。

【0199】

本発明の化合物は、約1mmの粒径の顆粒またはペレットの形態の微細な多粒子としての製剤中に含まれうる。カプセル投与用の材料の製剤は、散剤、軽度に圧縮されたプラグ、または錠剤としても存在しうる。本発明の化合物は圧縮によって調製することもできる。

【0200】

着色剤および着香剤はすべて含まれていてもよい。例えば、本発明の化合物を製剤化し（リボソームまたはミクロスフェア封入によるなど）、次いでさらに、着色剤および着香剤を含む冷却した飲料などの、食品内に含有させてもよい。

【0201】

送達する化合物の量を不活性材料で希釈または増加させてもよい。これらの希釈剤には、炭水化物、特にマンニトール、α-乳糖、無水乳糖、セルロース、ショ糖、化工デキストランおよびデンプンが含まれうる。三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび塩化ナトリウムを含む、特定の無機塩を充填剤として用いてもよい。いくつかの市販の希釈剤は、Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompressおよびアピセルである。治療薬を固体剤形に製剤化する際には、崩壊剤を含んでもよい。崩壊剤として用いる材料には、デンプン系の市販の崩壊剤であるエキスプロタブを含むデンプンが含まれるが、それらに限定されるわけではない。デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジ果皮、酸型カルボキシメチルセルロース、天然海綿およびベントナイトは全て使用してもよい。崩壊剤の別の形態は、不溶性カチオン交換樹脂である。粉末ガムを崩壊剤として、および結合剤として用いてもよく、これらには、寒天、カラヤまたはトラガカントなどの粉末ガムが含まれうる。アルギン酸およびそのナトリウム塩も、崩壊剤として有用である。

【0202】

結合剤は、治療薬と一緒に保持して硬い錠剤を形成するのに用いてもよく、アカシア、トラガカント、デンプンおよびゼラチンなどの天然物由来の材料が含まれる。他のものに

10

20

30

40

50

は、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）およびカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）はいずれも、治療薬を造粒するためにアルコール溶液中で使用されうる。

【0203】

抗摩擦剤を本発明の化合物の製剤中に含有させて、製剤プロセス中の付着を防止してもよい。滑沢剤を、化合物と鋳型の壁との間の層として用いてもよく、これらには下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない；そのマグネシウム塩およびカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、流動パラフィン、植物油およびワックス。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、カーボワックス4000および6000などの、可溶性滑沢剤を用いてもよい。製剤中に薬物の流動特性を改善し、圧縮中に再配列を補助しうる、滑剤（glidant）を加えてもよい。滑剤には、デンプン、タルク、焼成シリカおよび水和シリコアルミネートが含まれうる。

10

【0204】

水性環境中への化合物の溶解を補助するために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウムおよびスルホン酸ジオクチルナトリウムなどのアニオン性清浄剤が含まれうる。カチオン性清浄剤を使用してもよく、これには塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトミウム（benzethonium）が含まれうる。界面活性剤として製剤中に含めることができる、可能な非イオン性清浄剤のリストは、ラウロマクロゴール400、ポリオキシシル40ステアレート、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油10、50および60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65および80、ショ糖脂肪酸エステル、メチルセルロースならびにカルボキシメチルセルロースである。これらの界面活性剤は、化合物の製剤中に単独または異なる比率の混合物として存在しうる。

20

【0205】

経口で用いることができる薬学的調製物には、ゼラチンで作られたプッシュ-フィットカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られた密封軟カプセル剤が含まれる。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分を、乳糖などの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意に安定化剤との混合物で含むことができる。軟カプセル剤中で、活性化合物を、脂肪油、流動パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁してもよい。加えて、安定化剤を加えてもよい。経口投与のために製剤したミクロスフェアを用いてもよい。そのようなミクロスフェアは当技術分野において十分に規定されている。経口投与用のすべての製剤は、そのような投与に適した用量であるべきである。

30

【0206】

口腔投与のために、組成物は通常の様式で製剤された錠剤またはロゼンジの形を取ってもよい。

【0207】

吸入による投与のために、本発明に従って用いるための化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを用いて、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの体裁で都合よく送達してもよい。加圧エアロゾルの場合、用量単位は定量を送達するためのバルブを提供することによって決定してもよい。吸入器または注入器において用いるための、化合物および乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含む、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤してもよい。

40

【0208】

同様に本明細書において企図されるのは、本発明の化合物の肺送達である。化合物は吸入の間に哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内層を通過して血流に入る。吸入される分子の

50

他の報告には、Adjei et al., 1990, Pharmaceutical Research, 7:565-569 ; Adjei et al., 1990, International Journal of Pharmaceutics, 63: 135-144 (酢酸リユープロリド) ; Braquet et al., 1989, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 13(suppl. 5) : 143-146 (エンドセリン-1) ; Hubbard et al., 1989, Annals of Internal Medicine, Vol. 111, pp. 206-212 (a1-アンチトリプシン) ; Smith et al., 1989, J. Clin. Invest. 84: 1145-1146 (a1-プロテイナーゼ) ; Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (組換えヒト成長ホルモン) ; Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488 (インターフェロン-gおよび腫瘍壊死因子) および Platz et al., 米国特許第5,284,656号 (顆粒球コロニー刺激因子) が含まれる。全身作用のための薬物の肺送達のための方法および組成物は、Wong et al. に1995年9月19日に発行された米国特許第5,451,569号に記載されている。

10

【0209】

本発明の実施において用いるために企図されるのは、治療剤の肺送達のために設計された広範囲の機械的装置で、ネブライザー、定量吸入器、および粉末吸入器が含まれるが、それらに限定されるわけではなく、これらは全て当業者であれば精通している。本発明の実施に適した市販の装置のいくつかの具体例は、Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri製のUltraventネブライザー ; Marquest Medical Products, Englewood, Colorado製のAcorn II ネブライザー ; Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina製のVentolin定量吸入器 ; およびFisons Corp., Bedford, Massachusetts製のSpinhaler粉末吸入器である。

20

【0210】

そのような装置はすべて、化合物を投与するのに適した製剤を使用することが必要である。典型的には、各製剤は、用いる装置のタイプに特異的であり、治療に有用な通常の希釈剤、および/または担体に加えて、適切な噴射材料の使用を含みうる。同様に、リポソーム、マイクロカプセルもしくはミクロスフェア、封入複合体、または他のタイプの担体の使用も企図される。化学修飾された化合物も、化学修飾のタイプまたは用いる装置のタイプに応じて、異なる製剤に調製してもよい。ジェット型または超音波型のいずれかのネブライザーで用いるのに適した製剤は、典型的には、溶液1mLあたり約0.1~25mgの生物活性化合物の濃度で水中に溶解した化合物を含む。製剤は、緩衝剤および単糖を含んでもよい(例えば、浸透圧の安定化および調節のため)。ネブライザー製剤は、エアロゾルを生成する際の溶液の噴霧により引き起こされる化合物の表面誘起凝集を低減または防止するために、界面活性剤を含んでもよい。

30

【0211】

定量吸入器装置で用いるための製剤は一般に、界面活性剤を用いて噴射剤中に懸濁した化合物を含む超微粒子粉末を含む。噴射剤は、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、および1,1,1,2-テトラフルオロエタン、またはその組合せを含む、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、またはヒドロカーボンなどの、この目的のために使用される任意の通常材料でありうる。適切な界面活性剤には、ソルピタントリオレートおよび大豆レシチンが含まれる。オレイン酸もまた界面活性剤として有用でありうる。

40

【0212】

粉末吸入器装置から投与するための製剤は、化合物を含む超微粒子乾燥粉末を含み、乳糖、ソルビトール、ショ糖、またはマンニトールなどの充填剤を、装置からの粉末の分散を促進する量、例えば、製剤の50~90重量%で含んでもよい。化合物は、肺の末端にまで最も効果的に送達するために、平均粒径10 μ m(またはマイクロメートル)未満、最も好ましくは0.5~5 μ mを有する粒子の形態に最も都合よく調製すべきである。

【0213】

本発明の化合物の鼻送達もまた企図される。鼻送達では、薬物を肺中に沈着させる必要なしに、鼻への治療薬物投与後に直接血流に本発明の化合物が移動することが可能である

50

。鼻送達のための製剤には、デキストランまたはシクロデキストランを含むものが含まれる。

【0214】

鼻投与のために、有用な装置は、定量噴霧器が取り付けられた小さい硬いボトルである。1つの態様において、本発明の溶液の薬学的組成物を、規定の体積のチャンバーであって、チャンバー内の液体が圧縮されると噴霧を生成してエアロゾル製剤をエアロゾル化するための大きさの孔を有するチャンバーに引き込むことにより、定量を送達する。チャンバーを圧縮して本発明の薬学的組成物を投与する。特定の態様において、チャンバーはピストン構造である。そのような装置は市販されている。

【0215】

または、絞り出されると噴霧を生成してエアロゾル製剤をエアロゾル化するための大きさの孔または開口部を有する、プラスチック製の絞り出し容器を用いる。開口部は通常は容器の先端に見られ、先端は一般に、エアロゾル製剤の有効な投与のため、鼻道に部分的にフィットするよう先細である。好ましくは、鼻吸入器は、薬物の測定した容量を投与するために、定量のエアロゾル製剤を提供する。

【0216】

化合物は、全身に送達するのが望ましい場合、注射、例えば、ボーラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤してもよい。注射用の製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数用量容器で、保存剤を加えて提供してもよい。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁剤、液剤または乳剤などの形をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤用物質を含んでいてもよい。

【0217】

非経口投与用の薬学的製剤には、水溶性の形の活性化合物の水性液剤が含まれる。加えて、活性化合物の懸濁剤を適切な油性注射用懸濁剤として調製してもよい。適切な親油性溶媒または媒体には、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。水性注射用懸濁剤は、カルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁剤の粘性を高める物質を含んでいてもよい。任意に、懸濁剤は、適切な安定化剤または化合物の溶解性を高めて高濃度溶液の調製を可能にする物質を含んでいてもよい。

【0218】

または、活性化合物は、使用前に適切な媒体、例えば、発熱原を含まない滅菌水で構成するための、粉末形態であってもよい。

【0219】

化合物は、例えば、カカオ脂または他のグリセリドなどの通常の坐剤基剤を含む、坐剤または保持浣腸剤などの直腸または腔組成物に製剤してもよい。

【0220】

前述の製剤に加えて、化合物はデポー調製物として製剤してもよい。そのような長期作用製剤は、適切なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と共に製剤してもよく、あるいは難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として製剤してもよい。

【0221】

薬学的組成物は、適切な固体またはゲル相担体または賦形剤を含んでいてもよい。そのような担体または賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0222】

適切な液体または固体薬学的調製物の形は、例えば、吸入用の水溶液もしくは食塩水溶液であるか、マイクロカプセル化されるか、コクリエート化されるか、微視的金粒子上にコーティングされるか、リポソーム中に含まれるか、噴霧化されるか、エアロゾルであるか、皮膚への移植用のペレットであるか、または皮膚に擦過傷をつけるための鋭い物体上

10

20

30

40

50

に乾燥されている。薬学的組成物には、顆粒剤、散剤、錠剤、コーティング錠、（マイクロ）カプセル剤、坐剤、シロップ、乳剤、懸濁液、クリーム、点滴剤または活性化合物を持続放出する調製物も含まれ、それらの調製物中で、賦形剤および添加剤ならびに/または崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨張剤、滑沢剤、着香剤、甘味剤もしくは可溶化剤などの補助剤が、前述のとおり慣例的に使用される。薬学的組成物は様々な薬剤送達システムにおける使用に適している。薬剤送達の方法の簡単な総説については、Langer, Science 249: 1527-1533, 1990を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0223】

本発明の化合物はそれ自体（ニート）で投与してもよく、または薬学的に許容される塩の形態で投与してもよい。薬剤中で用いる場合、塩は薬学的に許容されるべきであるが、薬学的に許容されない塩をその薬学的に許容される塩を調製するために都合よく用いてもよい。そのような塩には、以下の酸から調製されるものが含まれるが、それらに限定されるわけではない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。同様に、そのような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩などの、アルカリ金属塩またはアルカリ土類塩として調整することもできる。

【0224】

適切な緩衝剤には、酢酸および塩（1~2%w/v）；クエン酸および塩（1~3%w/v）；ホウ酸および塩（0.5~2.5%w/v）；およびリン酸および塩（0.8~2%w/v）が含まれる。適切な保存剤には、塩化ベンザルコニウム（0.003~0.03%w/v）；クロロブタノール（0.3~0.9%w/v）；パラベン（0.01~0.25%w/v）およびチメロサル（0.004~0.02%w/v）が含まれる。

【0225】

本発明の薬学的組成物は、任意に薬学的に許容される担体中に含まれる本発明の化合物の有効量を含む。薬学的に許容される担体なる用語は、ヒトまたは他の脊椎動物への投与に適した、1つまたは複数の適合性の固体または液体充填剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。担体なる用語は、活性成分をそれと組み合わせることで適用を促進する、天然または合成の有機または無機成分を意味する。薬学的組成物の成分も、所望の薬学的効率を実質的に損なう相互作用がないような様式で、本発明の化合物と、および互いに混合可能である。

【0226】

本発明の化合物を脳に、血液脳関門を通過して化合物を送達しうる製剤を用いて送達してもよい。化合物を脳に送達する1つの障壁は、脳の生理機能および構造である。血液脳関門は内皮細胞の単層で裏打ちされた特有の毛細管でできている。細胞間の領域は密な接合部で密封されているため、血液から脳への唯一の道は内皮細胞を通過するものである。関門は、親油性分子などの特定の物質だけを通過させ、他の有害化合物および病原体は中に入れない。したがって、親油性担体は非親油性化合物を脳に送達するために有用である。例えば、ヒトの脳内で自然に生じる脂肪酸のDHAは、それに共有結合した薬物を脳に送達するために有用であることが明らかにされている（米国特許第6407137号に記載のものなど）。米国特許第5,525,727号は、薬物種の脳への特異的かつ持続送達のための、ジヒドロピリジンピリジニウム塩担体レドックスシステムを記載している。米国特許第5,618,803号は、ホスホネート誘導体による標的指向薬物送達を記載している。米国特許第7119074号は、血液脳関門を通過して化合物を送達するための、PEG-オリゴマー/ポリマーに結合した治療化合物の両親媒性プロドラッグを記載している。本明細書に記載の化合物を、親油性担体への共有結合または親油性担体との共製剤により修飾してもよい。その他も当業者には公知である。

【0227】

本発明の化合物を、記憶想起を増強する、または記憶喪失に関連する障害の他の症状も

10

20

30

40

50

しくは原因を処置するために、他の方法によって送達してもよい。例えば、記憶を増強するために環境エンリッチメント（EE）が用いられている。EEは、対象の周りに刺激する環境を作ることを含む。根元障害を処置する、または記憶を増強するために、他の治療薬を組み合わせてもよい。

【0228】

併用療法

本発明は、本明細書に記載の状態を処置、緩和、および/または予防する方法を含む、併用療法を含む。併用療法は、1つまたは複数の本発明の化合物を1つまたは複数の薬学的に活性な成分との組み合わせで投与する段階、または認知行動療法（CBT）、精神療法、行動曝露処置、仮想現実曝露（VRE）もしくは認知矯正療法に対象を曝露する段階を含む

10

【0229】

1つの局面において、併用療法は、神経障害を処置、緩和、および/または予防する方法のためのものである。1つの局面において、併用療法は、アルツハイマー病を処置、緩和、および/または予防する方法のためのものである。併用療法は、1つまたは複数（例えば1つ）の本発明の化合物の有効量の投与および1つまたは複数（例えば1つ）の他の薬学的に活性な成分（例えば薬物）の有効量の投与を含む。本発明の化合物および他の薬学的に活性な成分は、別々に投与することもでき（すなわち、それぞれはそれ自体の別々の剤形である）、または本発明の化合物を同じ剤形中で他の薬学的に活性な成分と組み合わせることもできる。

20

【0230】

本発明の併用療法において有用な薬学的に活性な成分には、例えば、BACE阻害剤（セクレターゼ阻害剤）、ムスカリン受容体アンタゴニスト、コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、アセチル-および/またはブチリルコリンエステラーゼ阻害剤）；セクレターゼ阻害剤；セクレターゼモジュレーター；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；非ステロイド性抗炎症剤；N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト；抗アミロイド抗体；ビタミンE；ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト；CB1受容体逆アゴニストまたはCB1受容体アンタゴニスト；抗生物質；成長ホルモン分泌促進物質；ヒスタミンH3アンタゴニスト；AMPAアゴニスト；PDE4阻害剤；GABA逆アゴニスト；アミロイド凝集の阻害剤；グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤；タウキナーゼ阻害剤（例えば、GSK3阻害剤、cdk5阻害剤、ERK阻害剤）、セクレターゼ活性の促進剤；PDE-10阻害剤およびコレステロール吸収阻害剤が含まれる。本発明の併用療法のために有用な薬学的に活性な成分のさらなる例は、(+)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン塩酸塩、すなわち、塩酸ドネペジルの商標Aricept(商標)として市販されている塩酸ドネペジル、エクセロン（リバスタチン）、コグネックス（タクリン）、抗Abetaワクチン（能動免疫化）、アミロイド前駆体タンパク質（APP）リガンド、インスリン分解酵素をアップレギュレートする薬剤および/またはネプリライシン、コレステロール低下薬（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンなどのスタチン、およびエゼチミブなどのコレステロール吸収阻害剤、フィブラート（例えば、クロフィブラート、クロフィブリド、エトフィブラート、アルミニウムクロフィブラート）、LXRアゴニスト、LRP様物質、5-HT6受容体アンタゴニスト、ニコチン受容体アゴニスト、H3受容体アンタゴニスト、他のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、hsp90阻害剤、ムスカリン受容体アゴニスト、5-HT6受容体アンタゴニスト mGluR1またはmGluR5陽性アロステリックモジュレーターまたはアゴニスト、mGluR2/3アンタゴニスト、神経炎症を低減させる抗炎症剤、プロスタグランジンEP2受容体アンタゴニスト、PAI-1阻害剤ならびにゲルゾリンなどのAbeta流出を誘導しうる薬剤である。

30

40

【0231】

本発明の化合物の他の薬学的に活性な成分との併用療法の例には、下記との併用が含まれる：抗アルツハイマー病薬、セクレターゼ阻害剤、セクレターゼ調節剤、HMG-CoA

50

レダクターゼ阻害剤、イブプロフェンを含むNSAID、メマンチンなどのN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニスト、ガラントミン、リバスチグミン、ドネペジル、およびタクリンなどのコリンエステラーゼ阻害剤、ビタミンE、CB-1受容体アンタゴニストまたはCB-1受容体逆アゴニスト、ドキシサイクリンおよびリファンピンなどの抗生物質、抗アミロイド抗体、あるいは本発明の化合物の有効性、安全性、便宜を高めるか、または望まれない副作用もしくは毒性を低減させる、受容体または酵素に影響をおよぼす他の薬学的に活性な成分。本発明の化合物は、複数のHDAC阻害剤のカクテル中で送達してもよい。本発明の併用療法は単位用量またはキットの形態のいずれかであってもよい。

【0232】

本発明の化合物は、抗癌剤などの公知の薬学的に活性な成分との組み合わせにおいても有用である。本発明において開示する化合物の他の抗癌剤または化学療法剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。そのような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6.sup.th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersにおいて見いだすことができる。当業者であれば、薬物および関与する癌の特定の特徴に基づき、どの薬剤の組み合わせが有用であるかを識別することができよう。そのような抗癌剤には下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害/細胞分裂抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管形成阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、アポトーシス誘導剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、受容体チロシンキナーゼ (RTK) を妨害する薬剤および癌ワクチン。本発明の化合物は、放射線療法と同時投与する場合に特に有用である。

【0233】

1つの態様において、本発明の化合物は、下記を含む公知の抗癌剤との組み合わせにおいても有用である：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、および他の血管形成阻害剤。

【0234】

さらなる併用療法は、本明細書において消去学習の項で論じている。

【0235】

本発明は、任意の1つまたは寄せ集めの成分を意味する物品も含む。いくつかの態様において、物品はキットである。この物品は本発明の薬学的または診断的等級の化合物を1つまたは複数の容器内に含む。物品は、本発明の化合物の使用を促進または記載する説明書またはラベルを含んでいてもよい。

【0236】

本発明の化合物を、当技術分野において公知の様々な方法を用いて評価することができる。例えば、本発明の化合物を評価するために以下の方法を用いることができる：HDAC活性の阻害をトリプシン結合プロトコルおよび/または非トリプシン結合Caliperプロトコルを用いて評価することができる (Schultz, B.E. Biochemistry, 2004, 43, 11083および2011年11月2日提出の「Fluorescent Substrates for Determining Lysine Deacetylase Activity」なる標題の米国特許出願第61/628562号)；HDAC活性の阻害を細胞中、例えば、ニューロン初代培養物の撮像で評価することができる；行動試験などの学習試験、例えば、恐怖条件付けをFischer et al., Neuron 48, 825-838 (2005)に記載のとおり実施することができる；学習行動を復元させる、および長期記憶の呼び出しを回復させる化合物の能力を、シナプスおよびニューロン損失を発症したCK-p25 Tgマウスで試験することができる (Cruz, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. 14, 390-394 (2004)；Fisher, A. et al., Neuron 48, 471-83 (2003)；Cruz, J. et al., Neuron 40, 471-83 (2003))；重度の神経変性を有するCK-p25 Tgマウスにおける可塑性因子に対する化合物の効果を、

海馬ニューロン損失を見ることにより、例えば、海馬NeuNおよびMAP-2染色を示す画像を比較し、すべての群の海馬および皮質からの免疫プロットを用いて、評価することができる；疾患（例えば、ルービンSTEIN-タービ）の処置に関連する、化合物によって誘発された1つまたは複数の特異的アセチル化マークを評価することができる；質量分析を用いて、ニューロンにおいて化合物処理により誘導されたヒストンアセチル化およびメチル化状態の変化を特定することができる；ニューロンにおける本発明の化合物処理後の遺伝子発現変化の特定を、イルミナマイクロアレイでの転写物特性分析のためにRNAを用いて評価することができる；およびこれらの多タンパク質複合体への構築により誘導された酵素の特有の配座変化を起こすために、HDAC1/2を選択的に阻害する化合物の能力を、マウス前脳からHDAC2複合体を免疫沈降させることにより、および複合体メンバー（例えば、CoREST、mSin3a、およびMta3）の存在および活性をインビトロアッセイを用いて調べることにより、評価することができる。

10

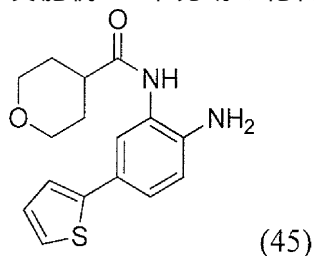
【0237】

以下の実施例は例示的なものであり、いかなる様式でも本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【実施例】

【0238】

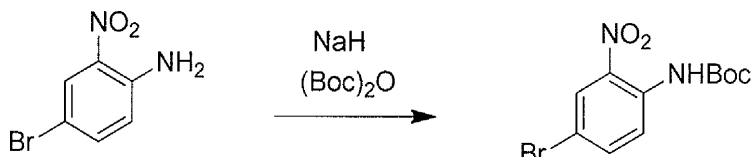
実施例1：本発明の化合物の調製



20

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(45)の合成

スキーム1：



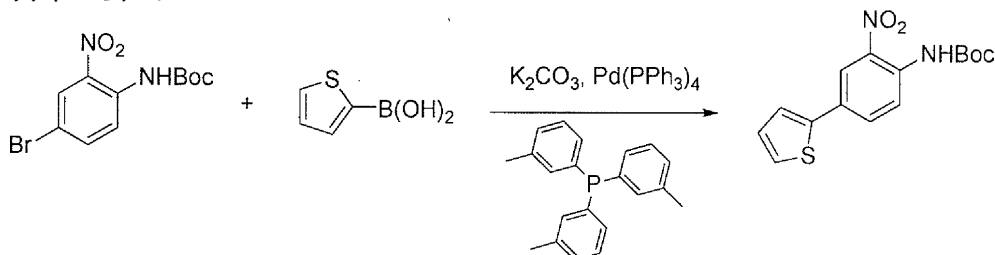
30

DMF (50mL) 中の4-ブromo-2-ニトロアニリン (1、10.0g、46.1mmol、1.0当量) の溶液に0 で水素化ナトリウム (1.8g、73.7mmol、1.6当量) をゆっくり加えた。30分後、DMF (50mL) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (12.1g、55.3mmol、1.2当量) を滴加した。次いで、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応を水で停止した。生成物をメチルtert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、0~20% EtOAc/ヘキサン) で精製して、(4-ブromo-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (7.5g、収率51%) を黄色固体で得た。

40

【0239】

スキーム2：



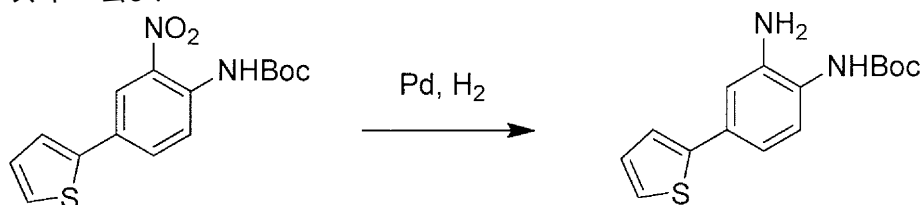
DME/H2O (105mL) 中の(4-ブromo-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (6.0g、

50

18.92mmol、1.0当量)、チオフェン-2-イルボロン酸(3.2g、24.6mmol、1.3当量)、炭酸カリウム(7.84g、56.8mmol、3.0当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.53g、1.32mmol、0.07当量)、トリトリルホスフィンの混合物をまず脱気し、次いで90℃で20時間加熱した。次いで、反応混合物をセライトを通してろ過した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、2%EtOAc/ヘキサン)で精製して、純粋な(2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(4.42g、収率73%)を得た。

【0240】

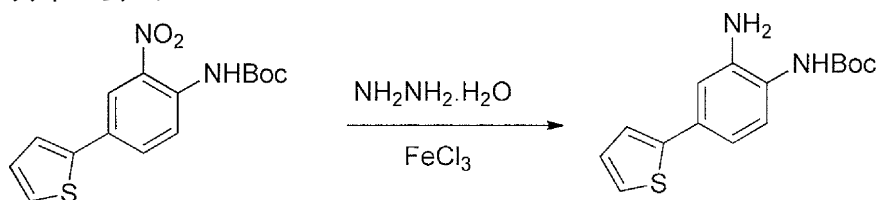
スキーム3:



エタノール(20mL)およびメタノール(20mL)中の(2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(2g、6.2mmol、1.0当量)の溶液に10%Pd/C(0.66g、0.1当量)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下で12時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.25g、収率69%)をオフホワイト固体で得た。

【0241】

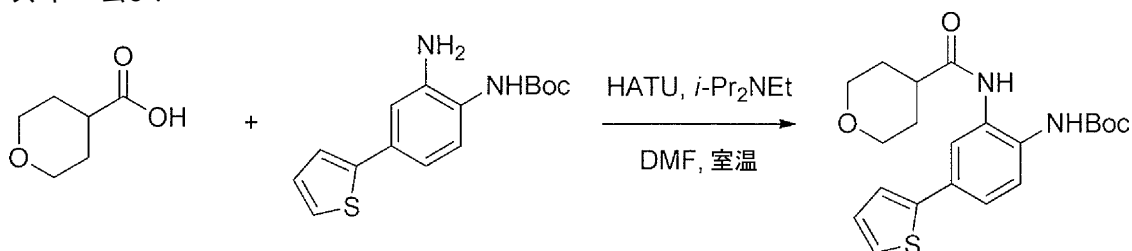
スキーム4:



メタノール(20mL)中の(2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.6g、4.99mmol、1当量)の溶液にヒドラジン水和物(14mL)および塩化第二鉄(0.05g、0.3mmol、0.06当量)を加えた。得られた混合物を60℃に加温し、2時間撹拌した。次いで、反応混合物をセライトを通してろ過し、固体をMeOHで洗浄した。ろ液減圧下で濃縮した。水を残渣に加え、懸濁液を1時間撹拌した。得られた固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、次いで乾燥して、(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.2g、収率83%)を得た。

【0242】

スキーム5:

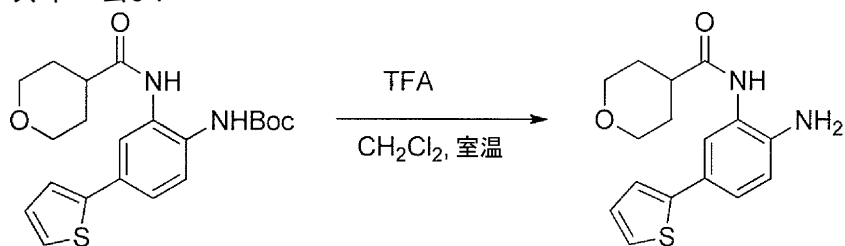


DMF(15mL)中の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.2g、4.13mmol、1.0当量)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(0.65g、4.96mmol、1.2当量)、HATU(3.14g、8.27mmol、2.0当量)およびヒューニツヒ塩基(1.80mL、10.33mmol、2.5当量)の溶液を室温で18時間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。固体をろ過により単離し、ヘキサンで洗浄して、(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.3g、収率78%)を得

た。

【 0 2 4 3 】

スキーム6：



10

ジクロロメタン (20mL) 中の (2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチルの溶液にトリフルオロ酢酸 (7mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えた。生成物を EtOAc で抽出し、水および食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラム加えた (シリカゲル、MeOH/C₂H₅Cl₂) で精製して、N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドをベージュ固体で得た (1.1g、収率86%)。

ESI+ MS: m/z 303 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 7.51

(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 5.5; 3.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 11.0; 2.0 Hz, 2H), 3.36 (dt, J = 11.0; 2.0 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 4H)

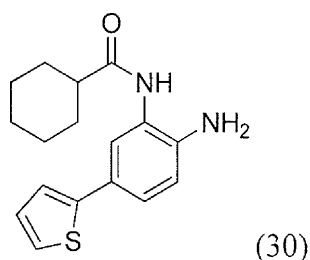
20

。

【 0 2 4 4 】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【 0 2 4 5 】



30

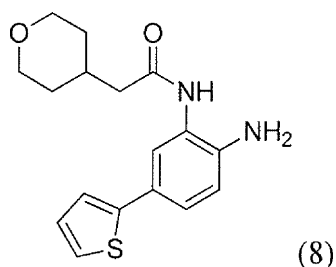
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (30) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 301 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.04 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.39 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.43 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.10-1.35 (m, 3H)

40

。

【 0 2 4 6 】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド (8) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸で置き換えることにより調製した。

10

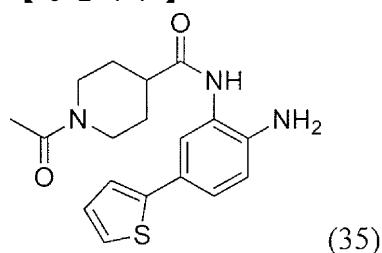
ESI+ MS: m/z 316 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.21 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 (bs, 2H), 3.84 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 11.0$

Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H)

°

【 0 2 4 7 】



20

1-アセチル-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (35) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 316 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.19 (s,

1H), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 4.0,$

30

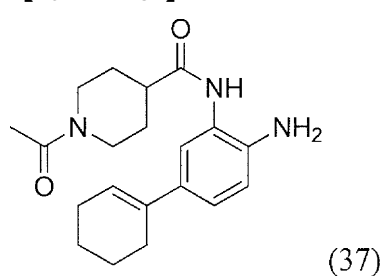
5.5 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J =$

13.5 Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05-

1.95 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H)

°

【 0 2 4 8 】



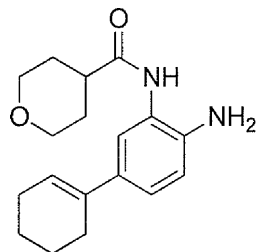
40

1-アセチル-N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (37) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸で置き換え、スキーム2においてチオフェン-2-イルボロン酸をシクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 342 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 9.08 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H)

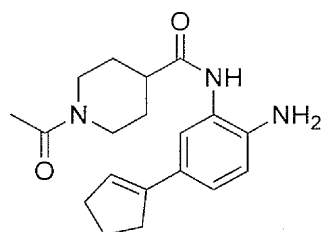
。 【 0 2 4 9 】



(50)

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (59) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をシクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。ESI+ MS: m/z 301 ($[M+H]^+$)。

【 0 2 5 0 】



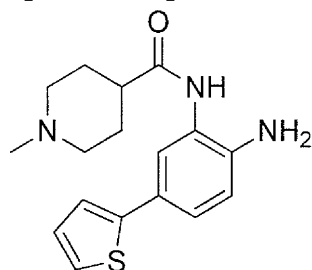
(38)

1-アセチル-N-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (38) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をシクロペンタ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 328 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 1H)

。 【 0 2 5 1 】



(34)

10

20

30

40

50

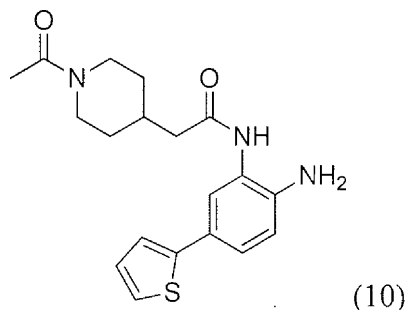
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド (34) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-メチルピペリジン-4-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 316 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (bs, 2H), 2.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 6H)

。

【 0 2 5 2 】



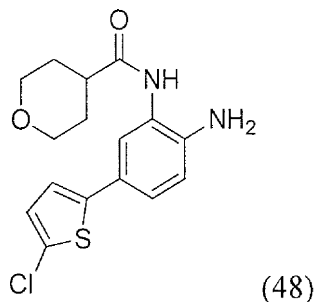
2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アセトアミド (10) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)酢酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 316 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO):

δ 9.19 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 4.0, 5.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H)

。

【 0 2 5 3 】



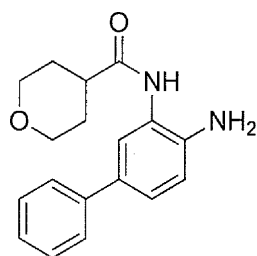
N-(2-アミノ-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (48) を、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を(5-クロロチオフェン-2-イル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 337 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.15 (s,

1H), 7.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.17 (bs, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H)

。

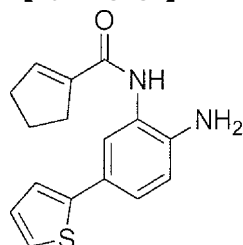
【 0 2 5 4 】



(49)

N-(4-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (49) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をフェニルボロン酸で置き換えることにより調製した。ESI+ MS: m/z 296.9 ($[M+H]^+$)。 10

【 0 2 5 5 】



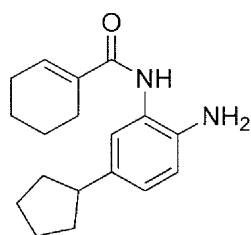
(17)

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)シクロペンタ-1-エンカルボキサミド (17) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロペンタ-1-エンカルボン酸で置き換えることにより調製した。 20

ESI+ MS: m/z 285 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8; 2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 4$ Hz; 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 5; 4.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H)

。

【 0 2 5 6 】



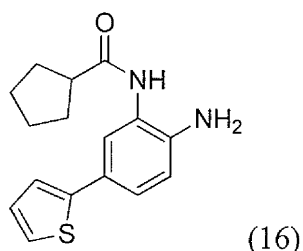
(31)

N-(2-アミノ-5-シクロペンチルフェニル)シクロヘキサ-1-エンカルボキサミド (31) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサ-1-エンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をシクロペンチルボロン酸で置き換えることにより調製した。 40

ESI+ MS: m/z 285 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.94 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 2H)

。

【 0 2 5 7 】



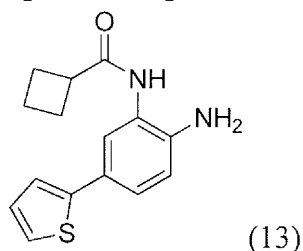
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド (16) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロペンタンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 287 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO):

δ 9.15 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.95-1.65 (m, 2H), 1.65-1.30 (m, 4H), 1.30-1.50 (m, 2H)

。【 0 2 5 8 】



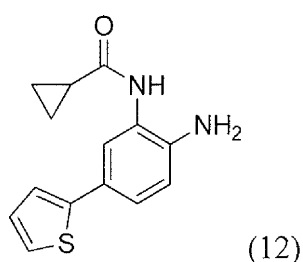
20

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド (13) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロブタンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 273 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.27 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.25 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 1H)

30

。【 0 2 5 9 】

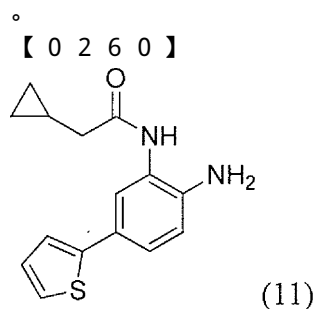


40

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (12) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロプロパンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 259 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.46 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 0.80 (t, $J = 3$ Hz, 4H)

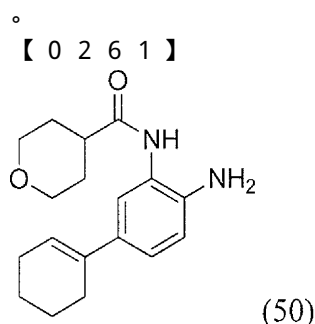
50



N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-シクロプロピルアセトアミド (11) を
、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-シクロプロピル酢酸で置き換える
ことにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 273 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.84 (s, 1H), 7.30 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=1.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.81 (dd, $J=4.5, 6.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 2.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 1.13-1.03 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.25-0.18 (m, 2H)

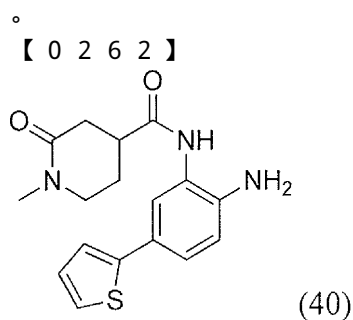


20

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピ
ラン-4-カルボキサミド (50) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をシクロヘキ
サ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 301 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.04 (s, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.60-1.53 (m, 2H)



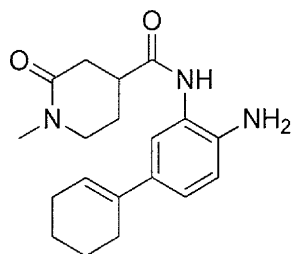
40

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1-メチル-2-オキソピペリジン-4-カルボ
キサミド (40) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-メチル-2-オ
キソピペリジン-4-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 330 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.22 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H)

°

【 0 2 6 3 】



(41)

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-2-オキソ
 ピペリジン-4-カルボキサミド (41) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボ
 ン酸を1-メチル-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフエン-
 2-イルボロン酸をシクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した

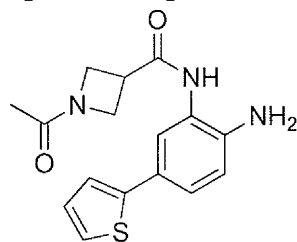
°

ESI+ MS: m/z 328

($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.14 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H)

°

【 0 2 6 4 】



(42)

1-アセチル-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド
 (42) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-アセチルアゼチジン-3-
 -カルボン酸で置き換えることにより調製した。

°

ESI+ MS: m/z 316 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.29 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 1.78 (s, 3H)

°

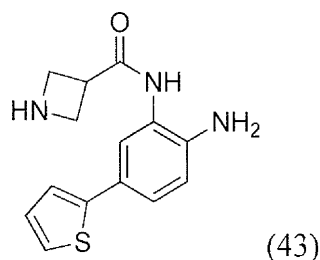
【 0 2 6 5 】

10

20

30

40



N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (43) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

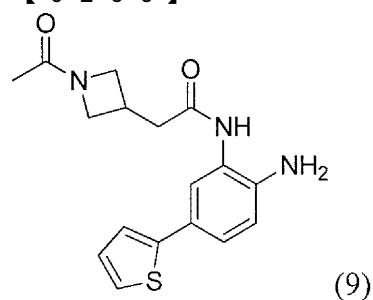
10

ESI+ MS: m/z 274 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 9.30 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H)

°

【 0 2 6 6 】



20

2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アセトアミド (9) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)酢酸で置き換えることにより調製した。

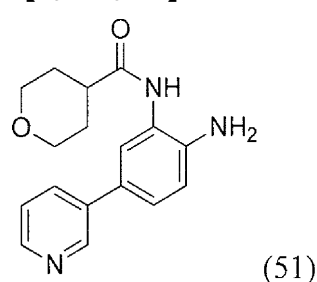
ESI+ MS: m/z 330 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.19 (s, 1H),

7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 6.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 6.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H)

30

°

【 0 2 6 7 】

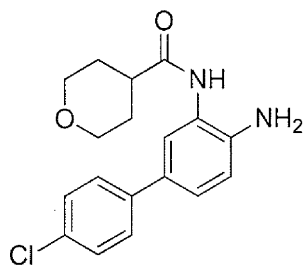


40

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (51) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をピリジン-3-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 298 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.15 (s, 1H), δ 8.75 (s, 1H), δ 8.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), δ 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), δ 7.59 (d, $J = 1.5$, 1H), δ 7.39 (dd, $J = 7.5$; 4.5 Hz, 1H), δ 7.31 (dd, $J = 8.0$; 1.5 Hz, 1H), δ 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), δ 5.11 (s, 2H), δ 3.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), δ 3.37 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), δ 2.70-2.61 (m, 1H), δ 1.80-1.63 (m, 4H)

【 0 2 6 8 】



10

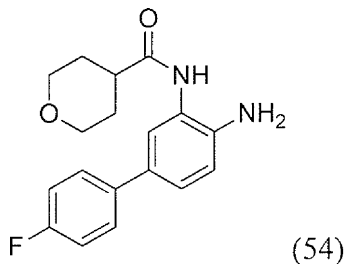
N-(4-アミノ-4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (53) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸を(4-クロロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

9.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.5$ Hz; 1 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H)

20

【 0 2 6 9 】



30

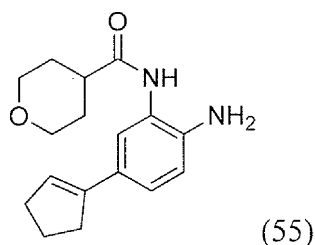
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (54) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

9.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.5$ Hz; 1 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H)

40

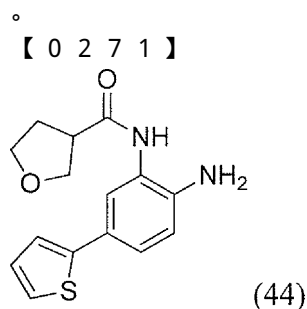
【 0 2 7 0 】



N-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (55) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をシクロペンタ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 287 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.09 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.92 (bs, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.91 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H)

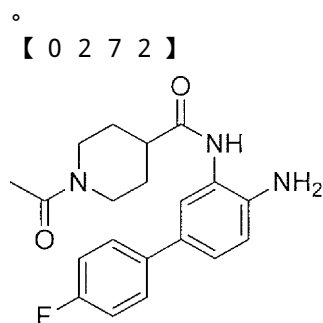


20

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (44) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をテトラヒドロフラン-3-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 289 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.10 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H)

30

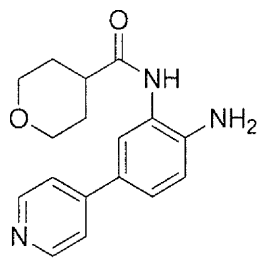


40

1-アセチル-N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (39) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 356 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.16 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H)

。【 0 2 7 3 】



(52)

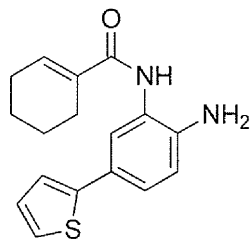
10

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (52) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をピリジン-4-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 298 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.5$; 2 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.37 (dt, $J = 10.5$ Hz; 1.5 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.80-1.64 (m 4H)

20

。【 0 2 7 4 】



(32)

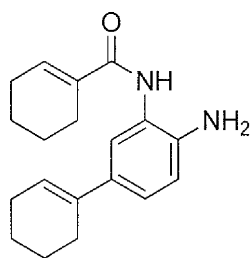
30

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)シクロヘキサ-1-エンカルボキサミド (32) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサ-1-エンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 299 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.01 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (bs, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 4H)

40

。【 0 2 7 5 】

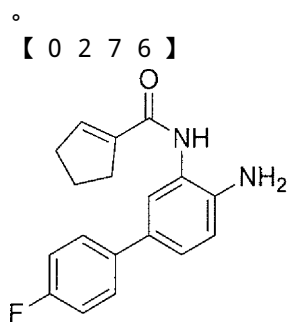


(33)

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロヘキサ-1-エンカルボキサミド (33) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサ-1-エンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸をシクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 297 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.95 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.92 (bs, 2H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.72-1.54 (m, 8H)



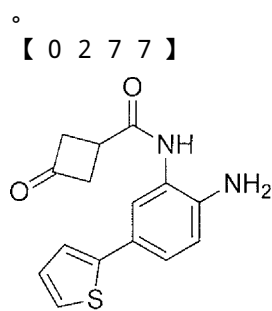
(18)

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロペンタ-1-エンカルボキサミド (18) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロペンタ-1-エンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 297 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.09 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5; 5.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8; 2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 1.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H)

30



(15)

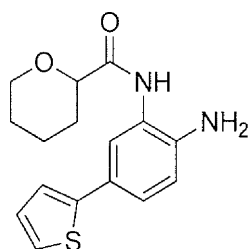
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-オキシシクロブタンカルボキサミド (15) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-オキシシクロブタンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 287 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.44 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 4.0, 5.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 4H)

°

【 0 2 7 8 】



(56)

10

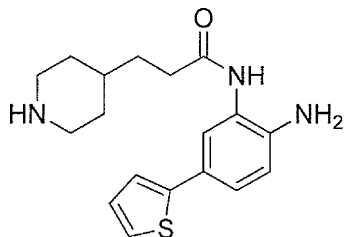
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド (56) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 303 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.97 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.04-3.94 (dd, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H)

20

°

【 0 2 7 9 】



(158)

30

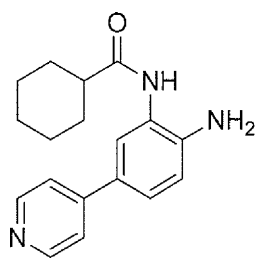
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパンアミド (158) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 330 ($[M+H]^+$). 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.14 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 4H)

40

°

【 0 2 8 0 】



(163)

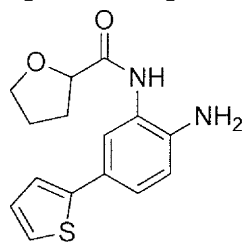
N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (163) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をピリジン-4-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 296 ($[M]^+$); 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.07 (s, 1H),

8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.87-1.64 (m, 5H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 3H)

。【 0 2 8 1 】



(171)

20

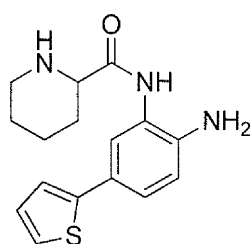
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (171) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をテトラヒドロフラン-2-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 289 ($[M]^+$); 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.15 (s, 1H),

30

7.50 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.83 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H)

。【 0 2 8 2 】



(173)

40

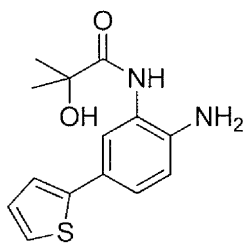
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド (173) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 302 ($[M]^+$); ^1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.86 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H)

。

【 0 2 8 3 】



(200)

10

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド (200) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸で置き換えることにより調製した。

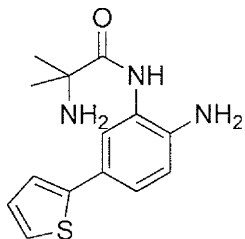
ESI+ MS: m/z 277 ($[M+H]^+$); ^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

9.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)

20

。

【 0 2 8 4 】



(195)

30

2-アミノ-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド (195) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸で置き換えることにより調製した。

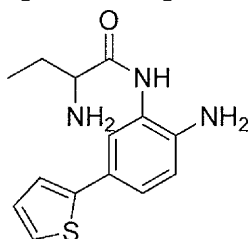
ESI+ MS: m/z 276 ($[M+H]^+$); ^1H NMR

(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.67 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.31 (s, 6H)

40

。

【 0 2 8 5 】



(196)

2-アミノ-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ブタンアミド (196) を、スキーマ

50

△5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸で置き換えることにより調製した。

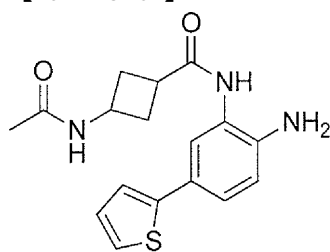
ESI+ MS: m/z 276 ($[M+H]^+$); 1H NMR (500 MHz, d_6 -

DMSO): δ 9.59 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

。

【 0 2 8 6 】

10



(14)

3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド(14)を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-アセトアミドシクロブタンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

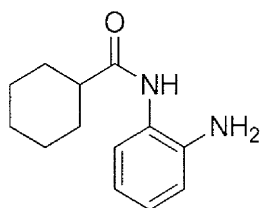
20

ESI+ MS : m/z 330 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz,

d_6 -DMSO) : δ 9.10 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.10 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H)

。

【 0 2 8 7 】



(21)

30

N-(2-アミノフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(21)を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサンカルボン酸で置き換え、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

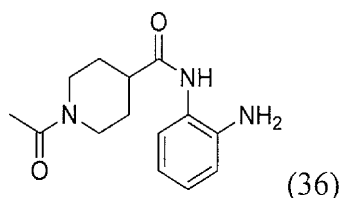
ESI+ MS : m/z 319 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d_6 -

DMSO) : δ 9.02 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 6$, 1H), 4.79 (bs, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 4H)

40

。

【 0 2 8 8 】



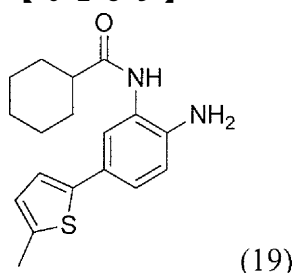
1-アセチル-N-(2-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (36) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をピペリジン-1,4-ジカルボン酸で置き換え、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 262 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz,

10

d₆-DMSO) : δ 9.12 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.49 – 4.60 (m, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 2H), 3.30 – 3.00 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.70 – 1.65 (m, 2H)

。【 0 2 8 9 】



20

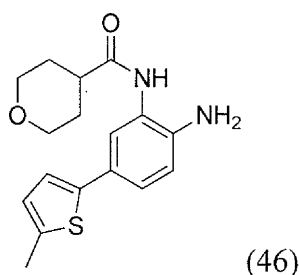
N-(2-アミノ-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (19) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を5-メチルチオフェン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 315 ([M+H]⁺), ¹H NMR (300 MHz, d₆-

30

DMSO) : δ 9.07(s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 3 Hz, 6Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 5.01 (bs, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 3H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.16 (m, 5H)

。【 0 2 9 0 】



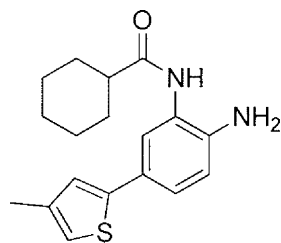
40

N-(2-アミノ-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (46) を、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を5-メチルチオフェン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 315 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.19 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 3$, 1H), 7.20 (dd, $J = 3$ Hz, 9Hz, 1H), 3.60 – 6.70 (m, 2H), 5.08 (bs, 2H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.48 – 3.44 (m, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.32 – 1.28 (m, 1H)

°

【 0 2 9 1 】



(20)

10

N-(2-アミノ-5-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (20) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサンカルボン酸で置き換え、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を4-メチルチオフェン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

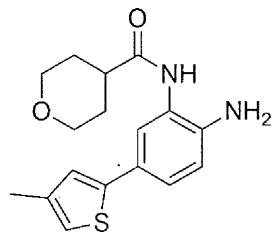
1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.06 (s, 1H), 7.49

20

(d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.06 (bs, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 1H)

°

【 0 2 9 2 】



(47)

30

N-(2-アミノ-5-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (47) を、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を4-メチルチオフェン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z XXX ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.12 (s,

1H), 7.49 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 1$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74

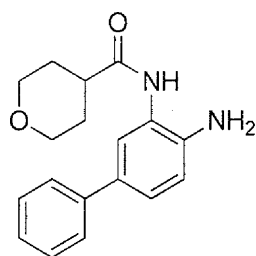
(d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 –

40

1.60 (m, 5H), 1.24 (bs, 1H)

°

【 0 2 9 3 】



(49)

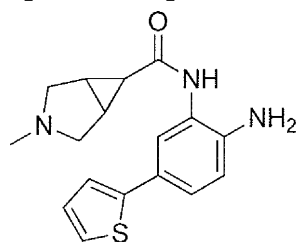
N-(4-アミノ-[1,1-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (49) を、スキーム2のチオフエン-2-イルボロン酸をフェニルボロン酸で置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS : m/z

297 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) : δ 91.5 (s, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 4H)

。【 0 2 9 4 】



(58)

20

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド (58) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

。

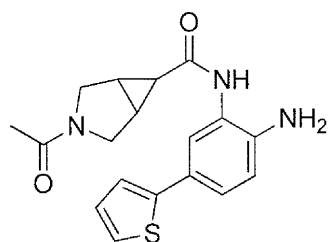
ESI+ MS: m/z 314 ([M+H]⁺), ¹H

30

NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 9.31 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H)

。

【 0 2 9 5 】



(57)

40

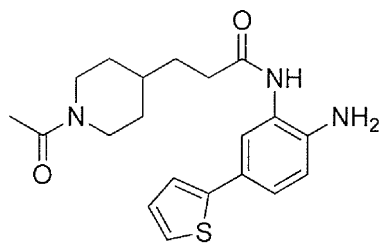
3-アセチル-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド (57) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 342 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.35 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.71-1.67 (m, 1H)

。

【 0 2 9 6 】



(164)

10

3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)プロパンアミド (164) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロパン酸で置き換えることにより調製した。

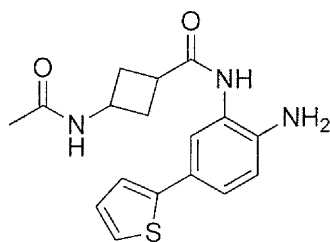
ESI+ MS: m/z 372 ($[M]^+$); 1HNMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.15 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 3H), 1.09-0.93 (m, 2H)

20

。

【 0 2 9 7 】



(14)

30

3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド (14) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-アセトアミドシクロブタンカルボン酸で置き換えることにより調製した。

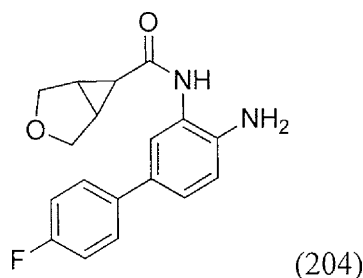
ESI+ MS: m/z 330 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.10 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.10 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H)

40

。

【 0 2 9 8 】



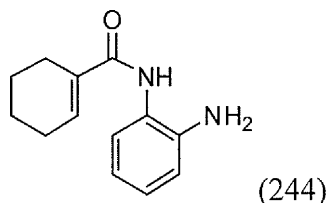
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド (204) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸tert-ブチルで、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 313 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.77 (m, 1H)

20

。 【 0 2 9 9 】

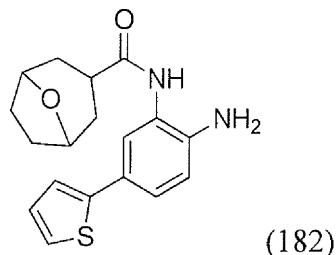


N-(2-アミノフェニル)シクロヘキサ-1-エンカルボキサミド (244) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロヘキサ-1-エンカルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 217 ($[M+H]^+$), 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.98 (s, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.79 (dd, $J_{1,2} = 1.2$ Hz, $J_{1,3} = 8.0$ Hz, 2H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.22 - 2.21 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 4H)

。 【 0 3 0 0 】



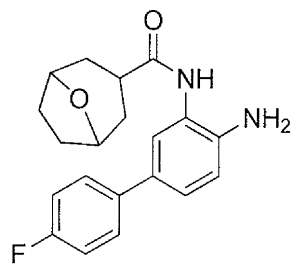
40

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド (182) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 329 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.34 (bs, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 6H), 1.62 - 1.58 (m, 2H)

°

【 0 3 0 1 】



10

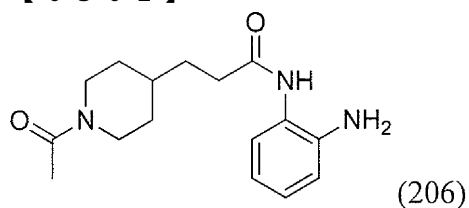
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド (191) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 341 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.05 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.60 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 2H)

°

【 0 3 0 2 】



30

3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-アミノフェニル)プロパンアミド (206) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

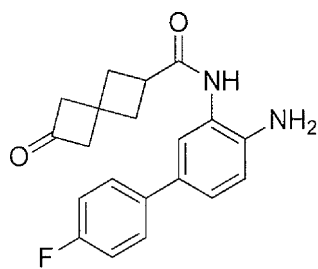
ESI+ MS: m/z

290 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 45$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 45$ Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 3H), 1.08 - 0.91 (m, 2H)

40

°

【 0 3 0 3 】



(208)

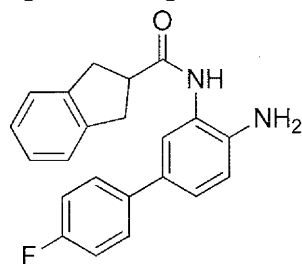
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド (208) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1,6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 340 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 7.80 (bs,

1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 11.0$ Hz, 3H), 6.79 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.33 (s, 4H)

°

【 0 3 0 4 】



(214)

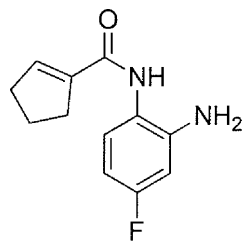
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (214) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 346 ($[M+H]^+$), 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) : δ 9.30 (s,

1H), 7.54 (dd, $J_{1,2} = 5.6$ Hz, $J_{1,3} = 8.4$ Hz, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 7H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H)

°

【 0 3 0 5 】



(207)

N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)シクロペンタ-1-エンカルボキサミド (207) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をシクロペンタ-1-エンカルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを2-アミノ-5-フルオロフェニルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

20

30

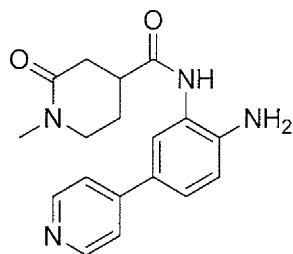
40

ESI+ MS : m/z 321 ([M+H]⁺), ¹H NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) : δ

8.98 (s, 1H), 7.02 (dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 3 Hz, 1H), 6.66 (bs, 1H), 6.50 (dd, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 12 Hz, 1H), 6.32 (dt, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 3H)

。

【 0 3 0 6 】



(205)

10

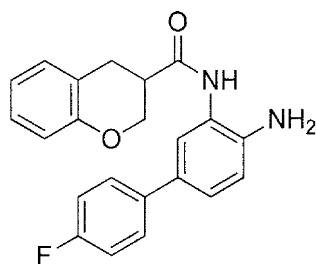
N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1-メチル-2-オキソピペリジン-4-カルボキサミド (205) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を1-メチル-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 325 ([M+H]⁺); ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)

。

【 0 3 0 7 】



(211)

30

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)クロマン-3-カルボキサミド (211) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸をクロマン-3-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

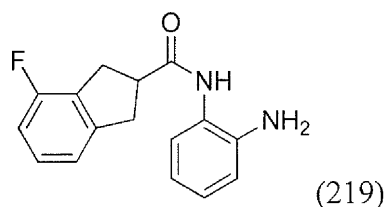
40

ESI+ MS: m/z 363 ([M+H]⁺); ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.25-7.07 (m, 5H), 6.87-6.78 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 3H)

。

【 0 3 0 8 】



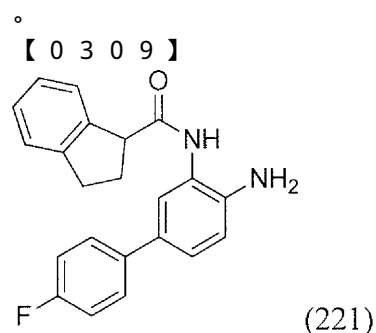
N-(2-アミノフェニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (219)

を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸で、スキーム2の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 271 ([M+H]⁺); ¹H NMR

(400 MHz, D₆-DMSO-d₆): δ 9.26 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 1.2Hz, J = 8.0Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 4H)



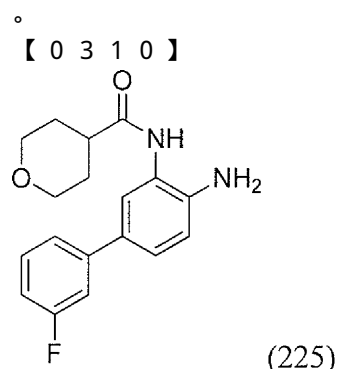
20

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (221) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 347([M+H]⁺); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9.61 (s, 1H),

7.55-7.52 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 6H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H)



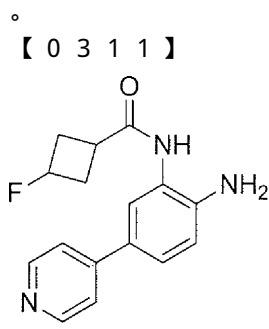
40

N-(4-アミノ-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (225) を、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

50

ESI+ MS: m/z 315

([M+H]⁺); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9.11 (s, 1H), 7.56 (br s, 3H), 7.40-7.26 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 4H)



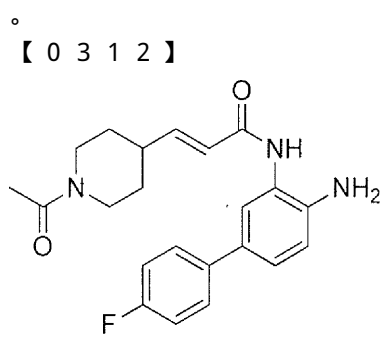
10

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-フルオロシクロブタンカルボキサミド (239) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-フルオロシクロブタンカルボン酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 286

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.24 (s, 1H), δ 8.50 (d, *J* = 6 Hz, 2H), δ 7.72 (bs, 1H), δ 7.54 (d, *J* = 6 Hz, 1H), δ 7.43 (d, *J* = 6 Hz, 1H), δ 6.83 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 5.31 (s, 2H), δ 5.16 (tm, *J* = 69 Hz, 1H), δ 3.35-3.22 (m, 1H), δ 2.62-2.50 (m, 4H)



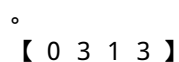
30

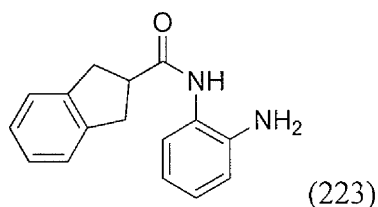
(E)-3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド (242) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を(E)-3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)アクリル酸で、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 382 ([M+H]⁺); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9.29 (s, 1H),

7.60-7.51 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H)





N-(2-アミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (223) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸で置き換え、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した

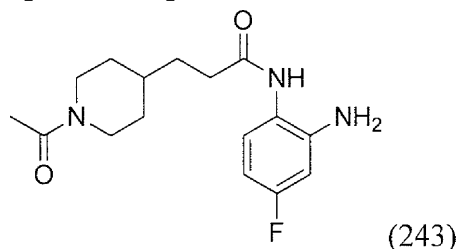
10

ESI+ MS : m/z

253 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.26 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 5H), 6.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.45 (quint, J = 9 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 9 Hz, 4H)

。

【 0 3 1 4 】

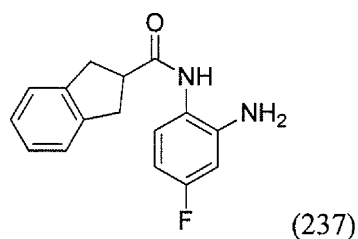


20

3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)プロパンアミド (243) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロパン酸で置き換え、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを2-アミノ-5-フルオロフェニルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。ESI+ MS: m/z 408 ($[M+H]^+$)。

30

【 0 3 1 5 】



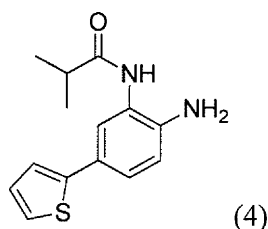
N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (237) を、スキーム5のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸で置き換え、スキーム5の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを2-アミノ-5-フルオロフェニルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

40

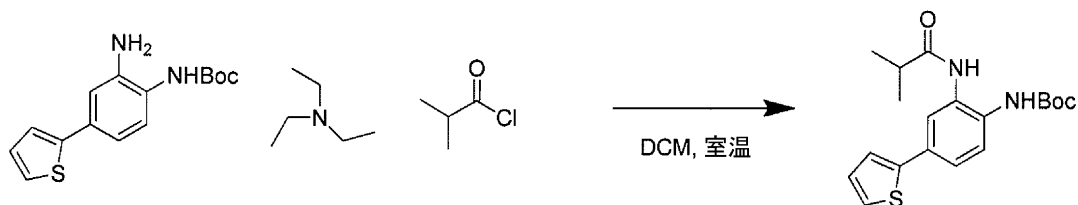
ESI+ MS : m/z 271 ($[M+H]^+$), 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.16 (bs, 1H), 7.21-7.13 (m, 5H), 6.51-6.31 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 4H)

。

【 0 3 1 6 】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)イソブチルアミド (4) の合成：
スキーム6A



10

ジクロロメタン (4mL) 中の (2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (200mg、0.689mmol) の溶液に、塩化イソブチリル (0.08mL、0.76mmol、1当量) および TEA (0.23mL、1.72mmol、2.5当量) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温まで加温し、16時間撹拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層を水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) で精製して、(2-イソブチルアミド-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.2g、収率81%) を得た。

20

【0317】

スキーム7A



メタノール (4mL) 中の (2-イソブチルアミド-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.2g、0.52mmol) の溶液を撹拌しながら、これにジオキサン中4M HCl (2mL、0.53mmol、1当量) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで NaHCO_3 の飽和水溶液で塩基性化した。得られた固体をろ過し、乾燥した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、MeOH/ CH_2Cl_2) で精製して、N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)イソブチルアミド (0.05mg、収率36%) を得た。

30

ESI+ MS : m/z 261 ($[\text{M}+\text{H}]^+$),

^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 9.10 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 1.13 (d, $J=7$ Hz, 6H)

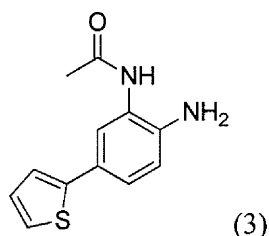
40

。

【0318】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【0319】



(3)

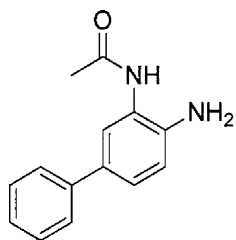
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アセトアミド(3)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化アセチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 233 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300

MHz, d^6 -DMSO): δ 9.23 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 3.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H)

。

【 0 3 2 0 】



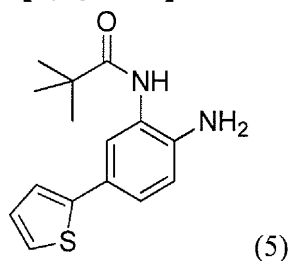
(2)

N-(4-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド(2)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化アセチルで置き換え、(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 227 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.21 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)

。

【 0 3 2 1 】



(5)

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピバルアミド(5)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化ピバロイルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 275 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 8.84 9s, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.22 9m, 2H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.25 (s, 9H)

。

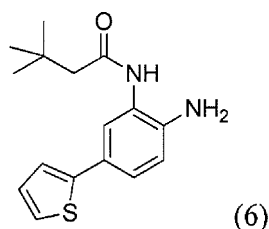
【 0 3 2 2 】

10

20

30

40



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,3-ジメチルブタンアミド(6)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化3,3-ジメチルブタノイルで置き換えることにより調製した。

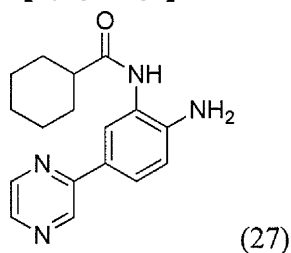
ESI+ MS :

10

m/z 289 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 9.15 (s, 1H), 7.47–7.46 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.06–7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)

。

【 0 3 2 3 】



20

N-(2-アミノ-5-(ピラジン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(27)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-(ピラジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

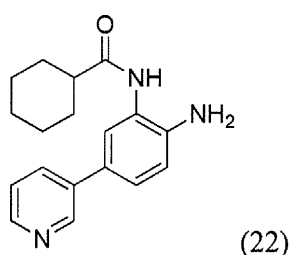
ESI+ MS: m/z 297 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.41 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.33 (bs, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 3H)

30

。

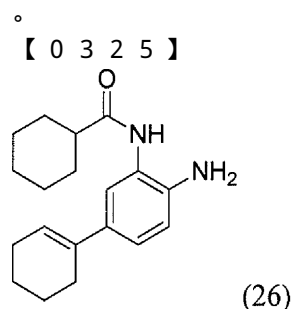
【 0 3 2 4 】



40

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(22)を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 296 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 3H)

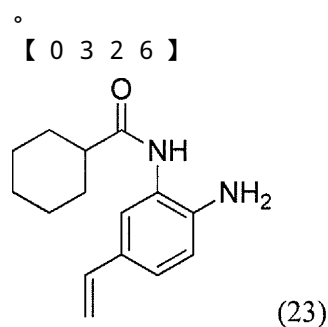


10

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (26) を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、スキーム6Aの(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 299 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.98 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 3H)

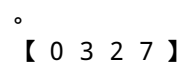


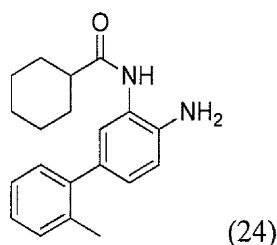
30

N-(2-アミノ-5-ビニルフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (23) を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、スキーム6Aの(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-ビニルフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 245 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=2$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 5.46 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.80 (d, $J=13$ Hz, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.65 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 3H)



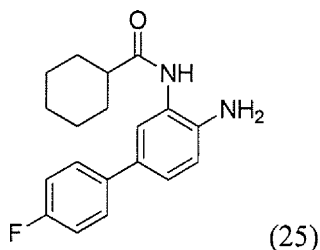


N-(4-アミノ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (24) を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、スキーム6Aの(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 309 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 3H)

。 【 0 3 2 8 】



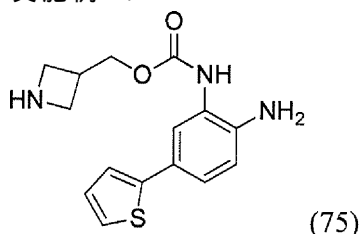
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (25) を、スキーム6Aの塩化イソブチリルを塩化シクロヘキサンカルボニルで置き換え、スキーム6Aの(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 313 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 9.05 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 3H), 7.21 - 7.20 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.39 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H)

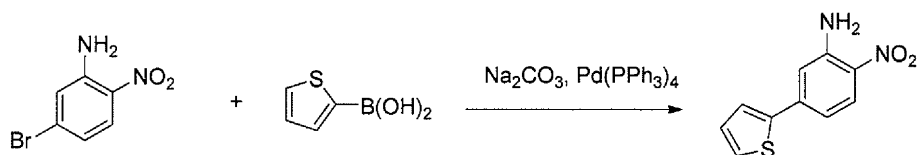
。 【 0 3 2 9 】

実施例2:



(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸プロピルアゼチジン-3-イルメチル (75) の合成

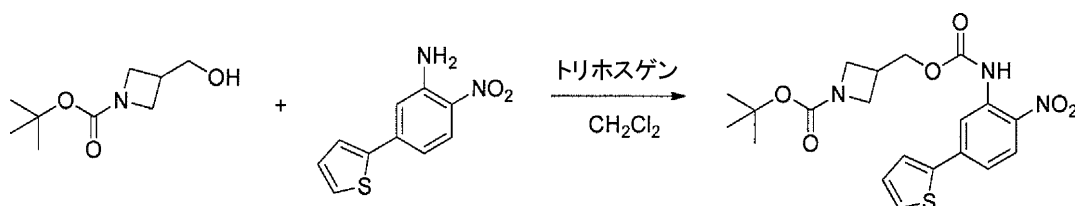
スキーム7



THF (150mL) 中の5-ブromo-2-ニトロアニリン (10.3g、47.3mmol、1当量)、チオフエン-2-イルボロン酸 (9.08g、70.9mmol、1.5当量) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.46g、4.73mmol、0.1当量) の溶液を撹拌しながら、これに水 (15 mL) 中の炭酸ナトリウム (7.27g、68.6mmol、1.45当量) の溶液を加えた。得られた混合物を90℃で18時間加熱した。次いで、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈し、セライトを
10
通してろ過した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、2% EtOAc/ヘキサン) で精製して、2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル) アニリン (12.0g、収率79%) を得た。

【0330】

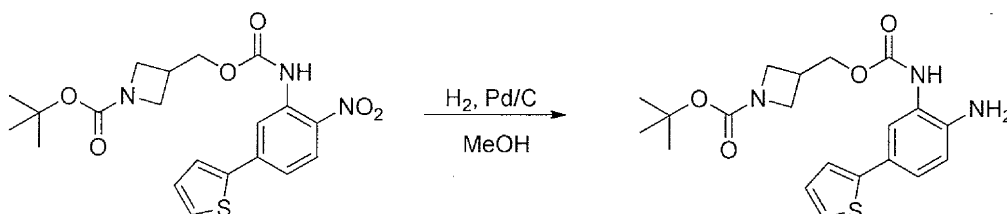
スキーム8



ジクロロメタン (7mL) 中の2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル) アニリン (0.30g、1.36mmol、1当量) およびトリホスゲン (0.24g、0.82mmol、0.6当量) の溶液に0℃でTEA (0.38mL、2.90mmol、2当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで0℃まで冷却した。ジクロロメタン (7mL) 中の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.31g、1.64mmol、1.2当量) およびTEA (0.38mL、2.90mmol、2当量) を0℃で加えた。反応混合物を室温まで加熱し、1時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、クエン酸溶液と、次いで食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、25% EtOAc/ヘキサン) で精製して、3-(((2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル) フェニル) カルバモイル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.59g、収率85%) を得た。
20
30

【0331】

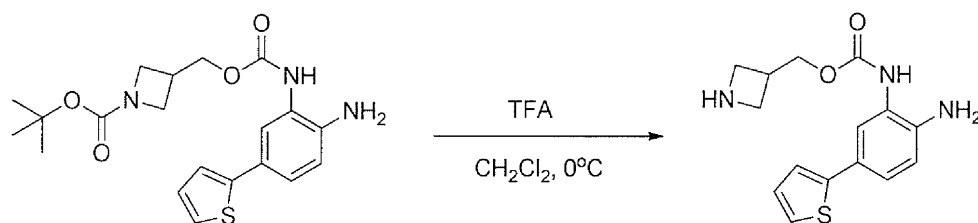
スキーム9



MeOH (10mL) 中の3-(((2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル) フェニル) カルバモイル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.14g、0.32mmol、1.0当量) の溶液を撹拌しながら、これにPd/C (40mg、0.38mmol、1.2当量) を加えた。反応混合物を室温、H₂ 雰囲気下で1時間撹拌した。次いで、反応混合物をセライトを通してろ過し、固体をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、純粋なアミン (0.12g、収率89%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。
40

【0332】

スキーム10



ジクロロメタン (5mL) 中の3-(((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.12g、0.30mmol) の溶液に TFA (1.5mL) を0 で加えた。次いで、反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、水および食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄して、(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸アゼチジン-3-イルメチル (49.6mg、収率55%) を得た。

10

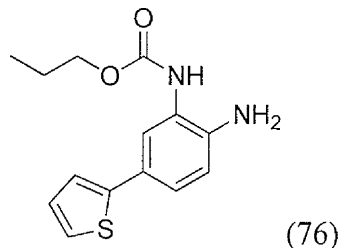
ESI+ MS: m/z 304 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.78 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 5.5$; 4.0 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 5.18 (bs, 2H), 4.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H)

20

【 0 3 3 3 】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【 0 3 3 4 】



30

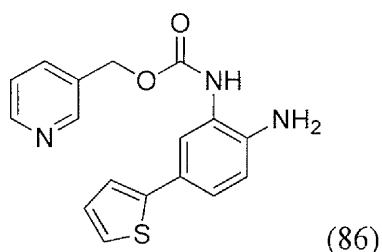
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸プロピル (76) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをプロパノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z

277 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.60 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

40

【 0 3 3 5 】

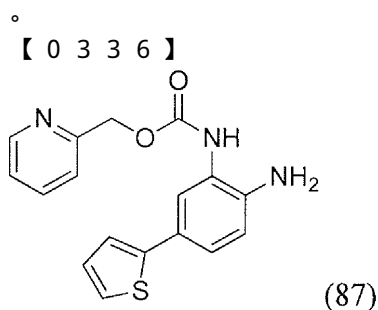


50

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピリジン-3-イルメチル (86) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピリジン-3-イルメタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 326 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.80 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H)

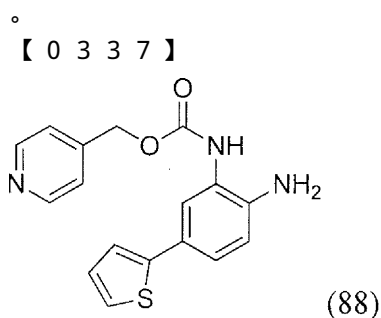
10



(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピリジン-2-イルメチル (87) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピリジン-2-イルメタノールで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 326 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.89 (bs, 1H), 8.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 (s, 2H)

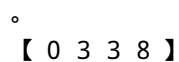


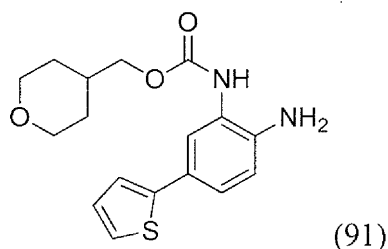
30

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピリジン-4-イルメチル (88) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピリジン-4-イルメタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 326 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.91 (bs, 1H), 8.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H)

40





(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル (91) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールで置き換えることにより調製した。

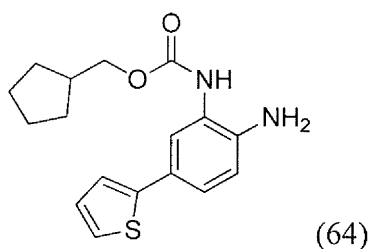
10

ESI+ MS: m/z 333 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.61 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H)

。

【 0 3 3 9 】



20

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロペンチルメチル (64) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをシクロペンチルメタノールで置き換えることにより調製した。

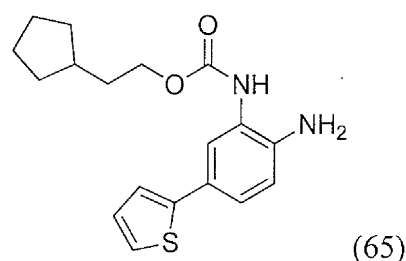
ESI+ MS: m/z 317 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

30

8.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.03 (dt, $J = 4.5$; 1 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.21 (sept, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.8-1.65 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 2H)

。

【 0 3 4 0 】

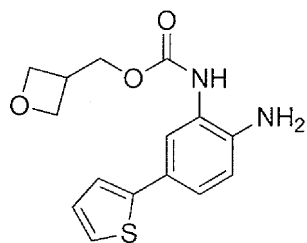


40

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸2-シクロペンチルエチル (65) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをシクロペンチルエタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.04 (dt, $J = 4; 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 2H)

。 【 0 3 4 1 】



(60)

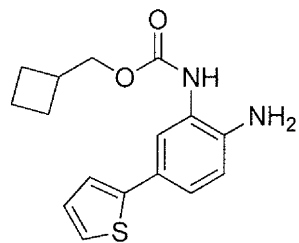
10

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸オキセタン-3-イルメチル (60) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルをオキセタン-3-イルメタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 305 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.70 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.21 (m, 1H)

20

。 【 0 3 4 2 】



(63)

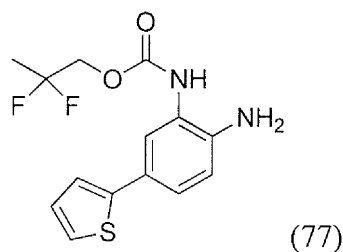
30

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロプロピルメチル (63) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルをシクロプロピルメタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 303 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.62 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 4H)

40

。 【 0 3 4 3 】



(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸2,2-ジフルオロプロピル (77) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2,2-ジフルオロプロパン-1-オールで置き換えることにより調製した。

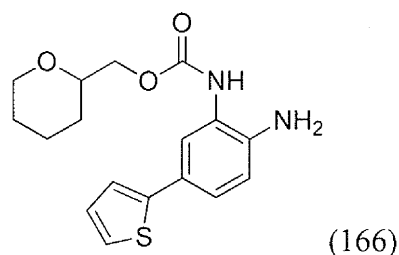
10

ESI+ MS: m/z 313 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.96

(bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.69 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H)

。

【 0 3 4 4 】



20

(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル (166) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタノールで置き換えることにより調製した。

。

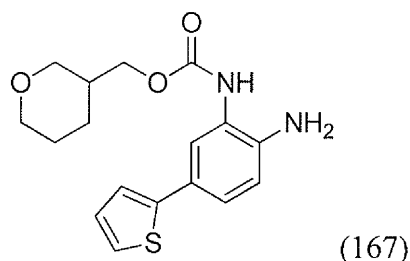
ESI+ MS: m/z 333 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

30

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.73 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (bs, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.47 (bs, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H)

。

【 0 3 4 5 】



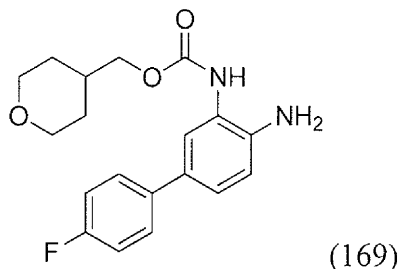
40

(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル (167) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタノールで置き換えることにより調製した

50

。 ESI+ MS: m/z 333([M+H]⁺), ¹HNMR(500 MHz, d⁶-DMSO):δ 8.62 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (t, J=9.5Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H)

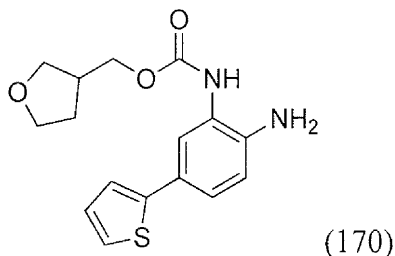
。 【 0 3 4 6 】



(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバミン酸(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル (169) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールで置き換え、スキーム7のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 345([M+H]⁺), ¹HNMR(500 MHz, d⁶-DMSO):δ 8.61 (bs, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.29 (t, J=9.0Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H)

。 【 0 3 4 7 】

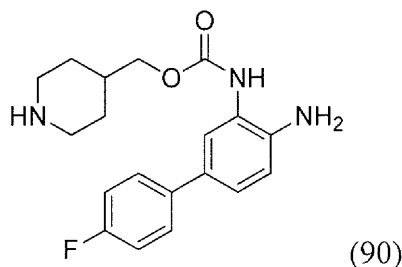


(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル (170) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 319([M+H]⁺), ¹HNMR(500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.65 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H)

。 50

【 0 3 4 8 】

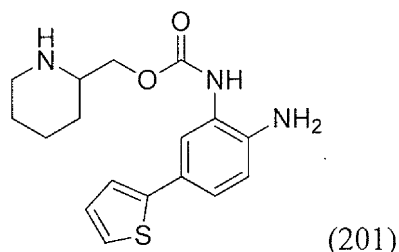


(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバミン酸ピペリジン-4-イルメチル (90) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム7のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 344 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.62 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 3H), 1.20-1.05 (m, 2H)

【 0 3 4 9 】

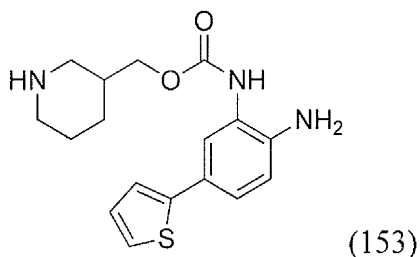


(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピペリジン-2-イルメチル (201) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 332 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.60 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 1H)

【 0 3 5 0 】



10

20

30

40

50

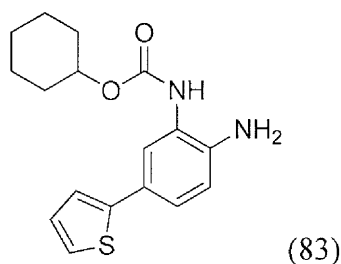
(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピペリジン-3-イルメチル (153) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 362 ([M+H]⁺), ¹H NMR

(500MHz, d⁶-DMSO): δ ESI+ MS: m/z 332 ([M+H]⁺); ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.69 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.34 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 4.5Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 3H), 2.73-2.50 (m, 2H), 2.06 (bs, 1H), 1.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H)

10

【 0 3 5 1 】



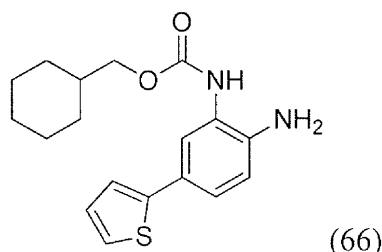
20

(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロヘキシル (83) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをシクロヘキサノールで置き換えることにより調製した。ESI+ MS: m/z 317 ([M+H]⁺)。

【 0 3 5 2 】

または、以下のスキームに記載するとおり、ニトロ基還元を亜鉛およびギ酸アンモニウムを用いて実施することができる。

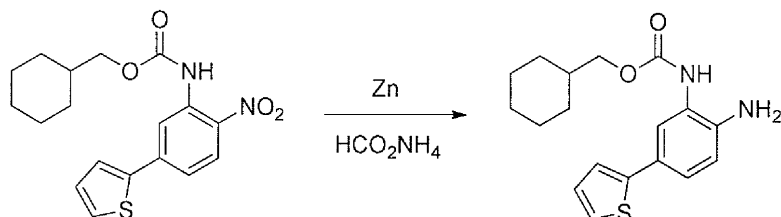
【 0 3 5 3 】



30

(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロヘキシルメチル (66) の合成
スキーム11

40



メタノール (5mL) およびTHF (5mL) 中の(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロヘキシルメチル (0.09g、0.25mmol、1.0当量) の溶液を攪拌しながら、これにZn (0.08mg、1.25mmol、5.0当量) およびHCOONH₄ (0.13mmol、2.0mmol、8.0当量

50

を室温に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いでセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、30%EtOAc/ヘキサン）で精製して、(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロヘキシルメチル（0.08g、収率100%）を得た。

ESI+ MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.58 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.80-1.38 (m, 6H), 1.25-1.03 (m, 3H), 1.03-0.92 (m, 2H)

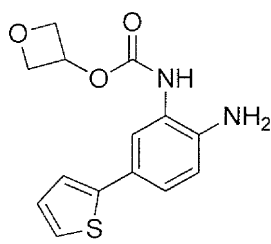
10

。

【 0 3 5 4 】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【 0 3 5 5 】



(59)

20

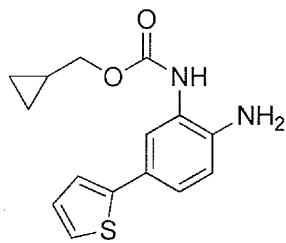
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸オキセタン-3-イル (59) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをオキセタン-3-オールで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 291 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.88 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H)

30

。

【 0 3 5 6 】



(61)

40

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸シクロプロピルメチル (61) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをシクロプロピルメタノールで置き換えることにより調製した。

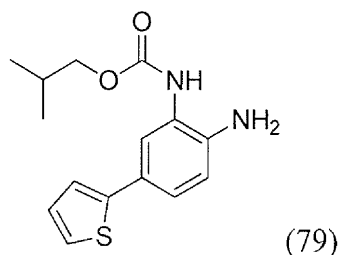
ESI+ MS: m/z 288 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.67

(bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H)

。

50

【 0 3 5 7 】



(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸イソブチル (79) を、スキーム 8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-メチルプロパン-1-オールで置き換えることにより調製した。

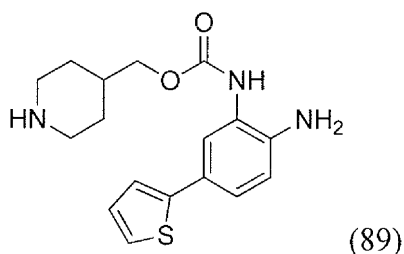
10

ESI+ MS: m/z 291 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.60 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.92 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)

。

【 0 3 5 8 】

20



(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピペリジン-4-イルメチル (89) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

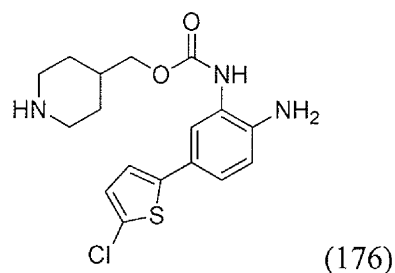
30

ESI+ MS: m/z 332 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.59 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.11 (bs, 2H), 3.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.20-1.05 (m, 2H)

。

【 0 3 5 9 】

40



(2-アミノ-5-(5-クロロチオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ピペリジン-4-イルメチル (179) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム7の

50

チオフェン-2-イルボロン酸を5-クロロ-チオフェン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 366

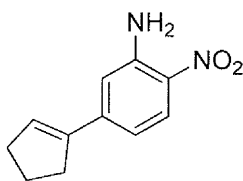
($[M+H]^+$), 1H NMR(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.61 (bs, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 2.95 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H)

。

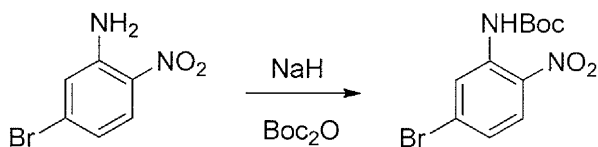
【0360】

または、他の置換ニトロアニリンを以下に記載するスキームに従って調製することができる。

【0361】



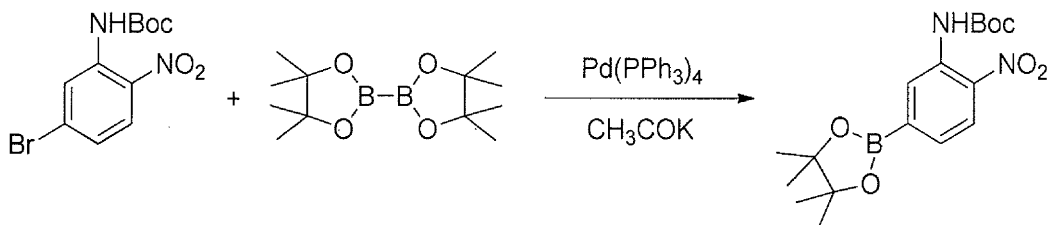
5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンの合成スキーム12



DMF (4L) 中の5-ブromo-2-ニトロアニリン (35.0g、161mmol、1.0当量) の溶液に水素化ナトリウム (4.64g、194mmol、1.2当量) をゆっくり加え、続いてDMF (100mL) 中の(Boc)₂O (42.2g、194mmol、1.2当量) の溶液を室温で滴加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで水で反応停止した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、1%EtOAc/ヘキサン) で精製して、(5-ブromo-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (26.6g、収率52%) を得た。

【0362】

スキーム13



トルエン (240mL) 中の(5-ブromo-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (17.0g、53.6mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン (20.4g、80.0mmol、1.5当量)、酢酸カリウム (174g、1.8mol、33当量) およびPd(PPh₃)₄ (61.9g、53.6mmol、1.0当量) の混合物を脱気し、次いで110 に加熱した。3時間激しく攪拌した後、溶液を水で希釈し、セライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、20%EtOAc/ヘキサン) で精製して、(2-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (16g、収率82%) を得た。

【0363】

10

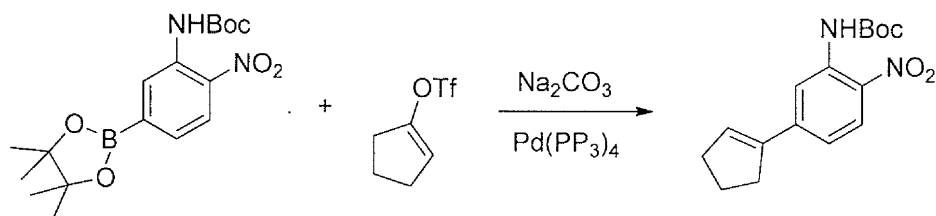
20

30

40

50

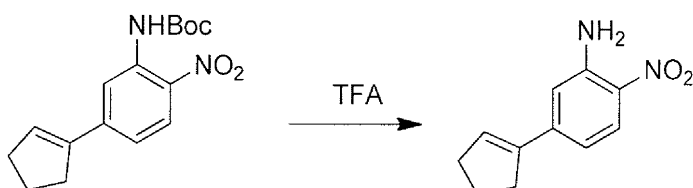
スキーム14



1,4-ジオキサン (320mL) 中の(2-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (16g、43.9mmol、1.0当量) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸シクロペンタ-1-エン-1-イル (11.4g、52.7mmol、1.2当量)、Pd(PPh₃)₄ (2.54g、2.2mmol、0.05当量) および水 (160mL) 中のNa₂CO₃ (5.6g、52.7mmol、1.2当量) の溶液を室温で加えた。次いで、反応混合物を110 に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、次いで減圧下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、2%EtOAc/ヘキサン) で精製して、(5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (4.3g、収率32%) を得た。

【0364】

スキーム15

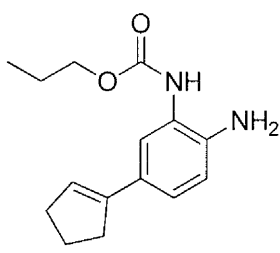


ジクロロメタン (50mL) 中の(5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (4.3g、14.13mmol、1.0当量) の溶液に、TFA (10mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗製残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で反応停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、水および食塩水で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、60%EtOAc/ヘキサン) で精製して、5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリン (2.5g、収率87%) を得た。

【0365】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も、他の置換ニトロアニリンを用い、前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【0366】



(82)

(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)カルバミン酸プロピル (82) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをプロパノールで置き換え、スキーム8の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(シクロペンタ-1-イル)ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

10

20

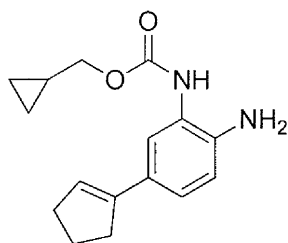
30

40

ESI+ MS: m/z 261 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.51 (bs, 1H), 7.28 (bs, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

°

【 0 3 6 7 】



(62)

10

(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)カルバミン酸シクロプロピルメチル(62)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルをシクロプロピルメタノールで置き換え、スキーム8の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(シクロペンテン-1-イル)ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

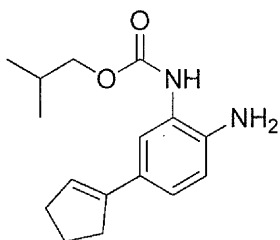
20

ESI+ MS: m/z 273 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 8.58 (bs, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H)

°

【 0 3 6 8 】



(80)

30

(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)カルバミン酸イソブチル(80)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-メチルプロパン-1-オールで置き換え、スキーム8の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(シクロペンテン-1-イル)ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

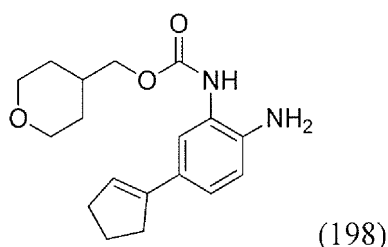
ESI+ MS: m/z 275 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 8.51 (bs, 1H), 7.28 (bs, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)

40

°

【 0 3 6 9 】



(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)カルバミン酸(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル(198)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールで置き換え、スキーム8の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(シクロペンテン-1-イル)ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

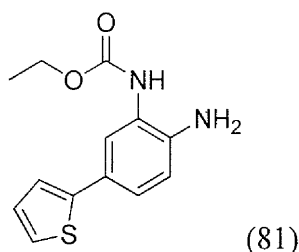
ESI+ MS: m/z

317([M+H]⁺), ¹HNMR(500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.52 (bs, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.01 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.93(s, 2H), 3.92-3.84 (m, 5H), 2.53-2.42 (m, 5H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.59 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.28-1.25(m, 2H)

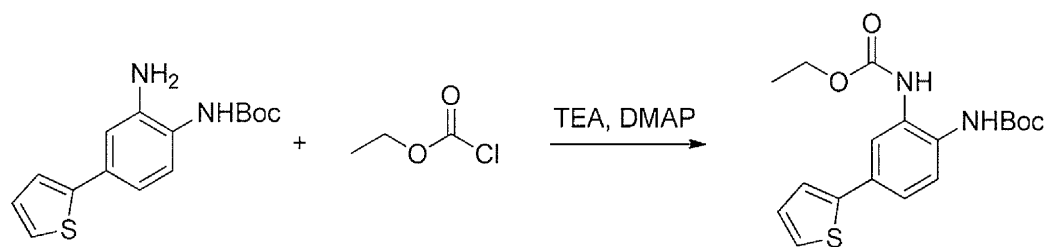
【 0 3 7 0 】

または、カルバミン酸エステルを以下のスキームに従って精製することができる。

【 0 3 7 1 】



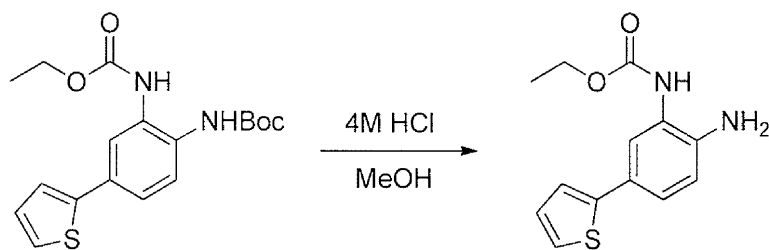
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸エチル(81)の合成 :
スキーム16



ジクロロメタン(4mL)中の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.20g、0.69mmol、1.0当量)の溶液に、クロロギ酸エチル(0.08mL、0.83mmol、1.2当量)、TEA(0.19mL、1.37mmol、2.0当量)およびDMAP(8mg、0.07mmol、0.1当量)を0℃で加えた。反応混合物を室温まで加温し、16時間攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、20%EtOAc/ヘキサン)で精製して、(4-(チオフェン-2-イル)-1,2-フェニレン)ジカルバミン酸tert-ブチルエチル(0.11g、収率44%)を得た。

【 0 3 7 2 】

スキーム17

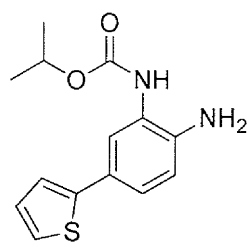


MeOH (2mL) 中の (4-(チオフェン-2-イル)-1,2-フェニレン)ジカルバミン酸tert-ブチルエチル (0.10g、0.28mmol、1.0当量) の溶液を撹拌しながら、これに0 でジオキサン中のHClの4M溶液 (1.5mL) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えた。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、15% EtOAc/ヘキサン) で精製して、(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸エチル (0.05g、収率69%) を得た。

【0373】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【0374】



(78)

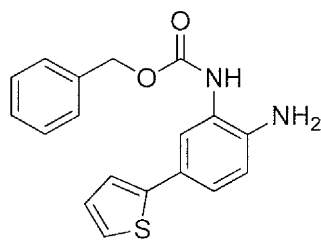
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸イソプロピル (78) を、スキーム16のクロロギ酸エチルをクロロギ酸イソプロピルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 277

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.59 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.34 (dd, J = 1.0, 5.0 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 4.0, 5.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.88 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

。

【0375】



(85)

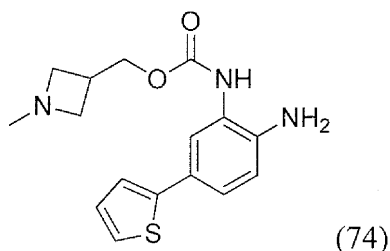
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸ベンジル (85) を、スキーム16のクロロギ酸エチルをクロロギ酸ベンジルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 325 ([M+H]⁺), ¹H

NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.77 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.46-7.32 (m, 6H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 4.0, 5.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H), 5.14 (bs, 2H)

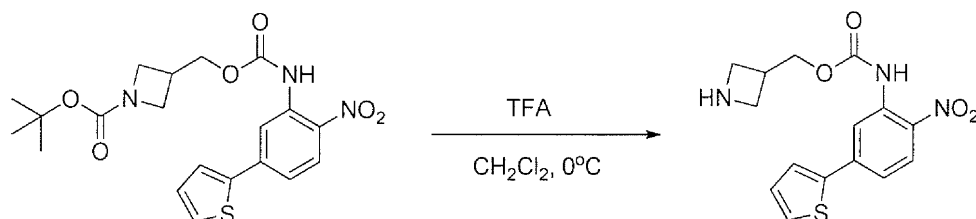
。

【 0 3 7 6 】



(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル (74) の合成
スキーム18

10

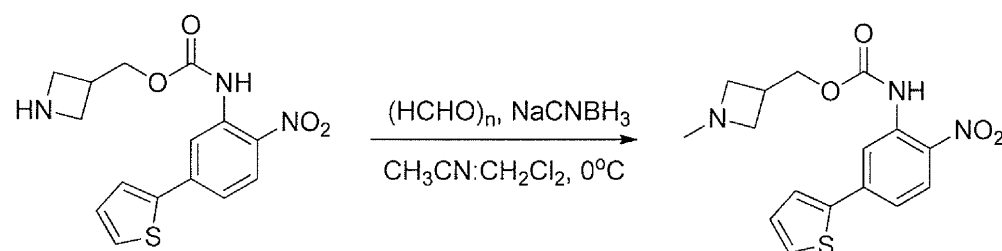


ジクロロメタン (10mL) 中の3-(((2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.50g、1.15mmol、1当量) の溶液に、TFA (3mL) を0 で加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸アゼチジン-3-イルメチル (0.35g、収率91%) を得た。

20

【 0 3 7 7 】

スキーム19



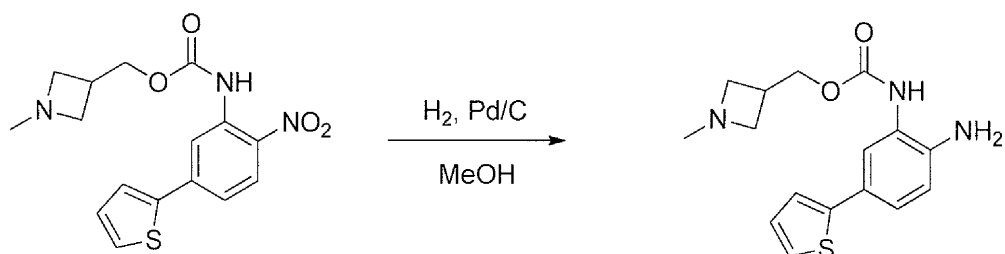
30

CH₃CN : CH₂Cl₂ 中の (2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸アゼチジン-3-イルメチル (0.09g、0.26mmol、1.0当量) の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (0.77mmol、3.0当量) を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌し、次いで0 まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.03g、0.46mmol、1.8当量) をゆっくり加えた。反応を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、5%MeOH/CH₂Cl₂) で精製して、(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル (0.07g、収率75%) を得た。

40

【 0 3 7 8 】

スキーム20



MeOH (5mL) 中の(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル(0.06g、0.16mmol、1当量)の溶液を撹拌しながら、これにPd/C (0.03g、0.24mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温、H₂雰囲気下で2時間撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、濃縮した。粗製固体をエーテルおよびペンタンで洗浄し、(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル(0.03g、収率62%)を灰色固体で得た。

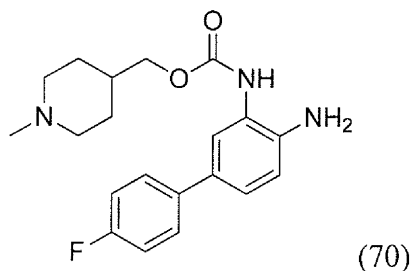
ESI+ MS: m/z 318

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.69 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (bs, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)

【0379】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【0380】

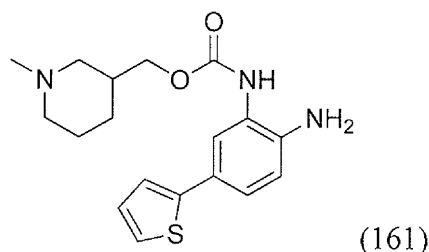


(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバミン酸(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル(70)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム2のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 358 ([M+H]⁺),

¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.60 (bs, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.82 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H)

【0381】



(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル (161) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 346 ($[M+H]^+$),

1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.65 (brs, 2H), 1.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)

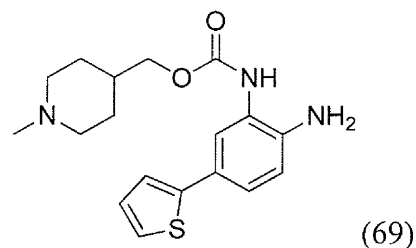
。

20

【 0 3 8 2 】

または、ニトロ基還元を前述のとおり亜鉛およびギ酸アンモニウムを用いて実施することができ、当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【 0 3 8 3 】



30

(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル (69) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

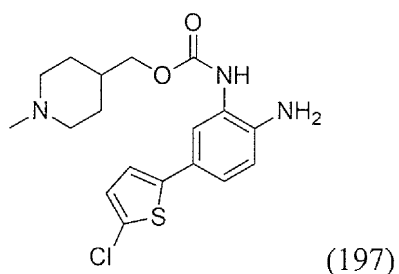
ESI+ MS: m/z 346 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.60 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 5.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 2H)

40

。

【 0 3 8 4 】

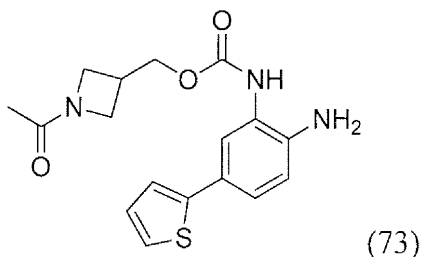


(2-アミノ-5-(5-クロロチオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル (197) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで、スキーム7のチオフエン-2-イルボロン酸を5-クロロチオフエン-2-イルボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 380 ($[M+H]^+$), 1H NMR

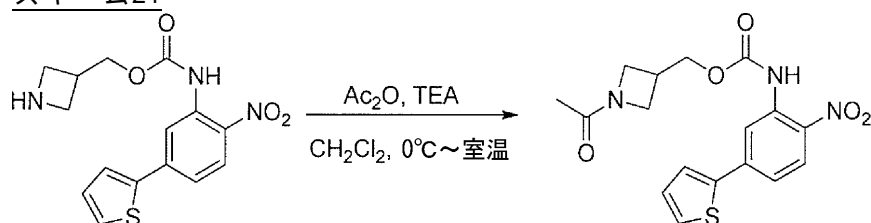
(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.62 (bs, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 (bs, 2H), 3.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 2H)

【 0 3 8 5 】



(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル (73) の合成

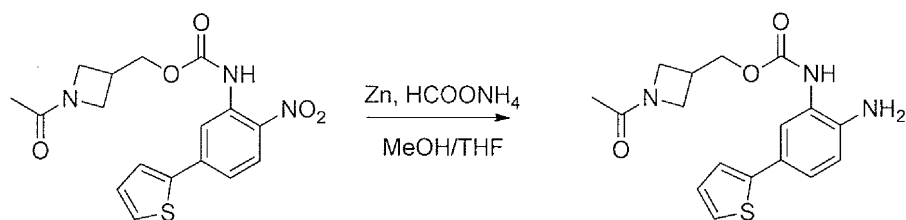
スキーム21



ジクロロメタン (10mL) 中の(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸アゼチジン-3-イルメチル (0.35g, 1.05mmol, 1当量) の溶液に、TEA (0.22mL, 1.57mmol, 1.5当量) および無水酢酸 (0.11mL, 1.15mmol, 1.1当量) を0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈した。有機層を水および食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、4% MeOH/ CH_2Cl_2) で精製して、(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル (0.31g, 収率79%) を得た。

【 0 3 8 6 】

スキーム22



MeOH/THF (5mL/5mL) 中の(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル(0.15g、0.40mmol、1当量)の溶液に、亜鉛末(0.13g、2.00mmol、5当量)およびギ酸アンモニウム(0.20g、3.20mmol、8当量)を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、固体をMeOHで洗淨した。ろ液を減圧下で濃縮し、次いで水で希釈した。得られた固体をろ過し、乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、5%MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル(0.030g、収率22%)を得た。

ESI+ MS: m/z 346

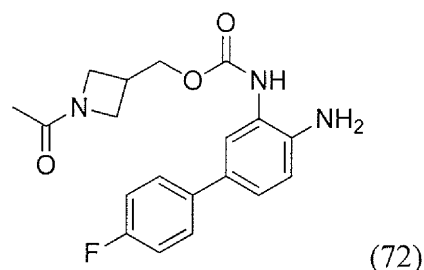
([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.74 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (bs, 2H), 4.30-4.10 (m, 3H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)

。

【0387】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【0388】



(72)

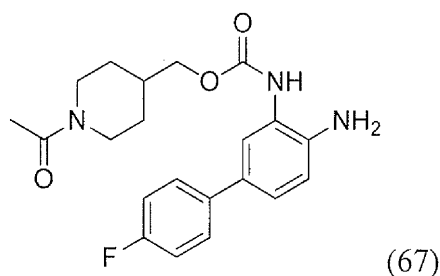
(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバミン酸(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル(72)を、スキーム7のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 358 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.74 (s, 1H),

7.60-7.45 (m, 3H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.73 (s, 3H)

。

【0389】



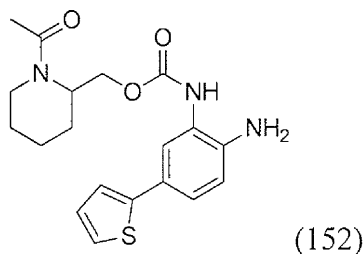
(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル (67) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム7のチオフェン-2-イルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 386 ($[M+H]^+$),

1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.64 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.71 (t, $J = 14$ Hz, 2H), 1.30-1.13 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 1H)

。

【 0 3 9 0 】



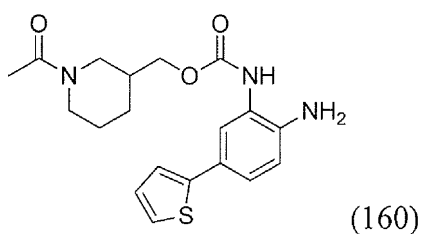
(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-2-イル)メチル (152) を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 374($[M+H]^+$),

1H NMR(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.37 (bs, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 2H)

。

【 0 3 9 1 】



(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-3-イル)メチル(160)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

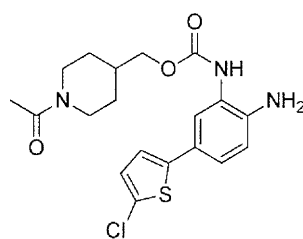
ESI+ MS: m/z 374($[M+H]^+$),

1H NMR(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.66 (brs, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.28 (brs, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.72 (brs, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 2H)

10

°

【 0 3 9 2 】



(175)

20

(2-アミノ-5-(5-クロロチオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル(175)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム7のチオフエン-2-イルボロン酸を(5-クロロチオフエン-2-イル)ボロン酸で置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 408

($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.65 (bs, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (t, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 1H)

30

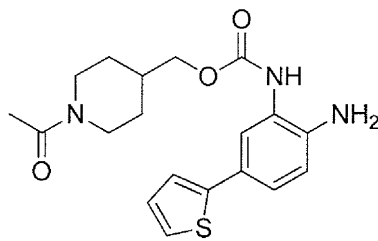
°

【 0 3 9 3 】

または、ニトロ基還元を前述のとおり亜鉛および硝酸アンモニウムを用いて実施することができ、当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【 0 3 9 4 】

40



(68)

(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル(68)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより

50

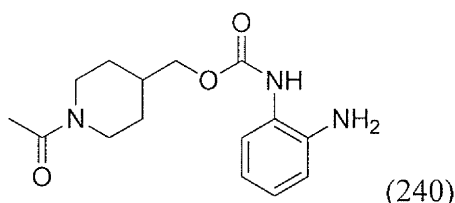
調製した。

ESI+ MS: m/z 374 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.62 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.72 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 1H)。

【 0 3 9 5 】

10



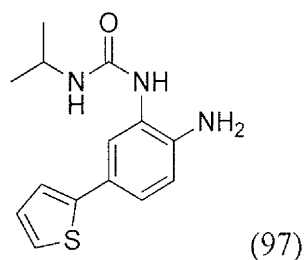
(2-アミノフェニル)カルバミン酸(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル(240)を、スキーム8の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで、スキーム8の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 292 ($[M+H]^+$); 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.51

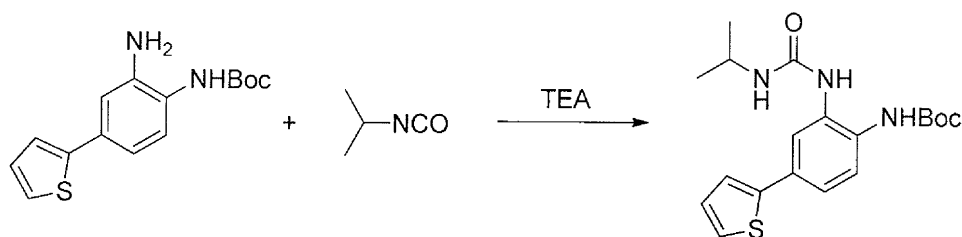
(bs, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (bs, 1H), 1.70 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.19-1.04 (m, 2H)。

【 0 3 9 6 】



30

1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-イソプロピル尿素(97)の合成：
スキーム23



40

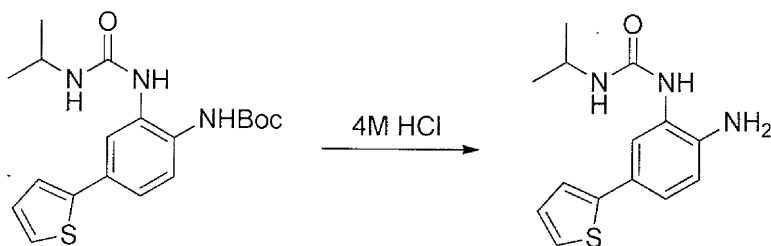
ジクロロメタン(4mL)中の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.20g、0.70mmol、1.0当量)の溶液に、イソシアン酸イソプロピル(0.07mL、0.83mmol、1.2当量)およびTEA(0.19mL、1.37mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮した

50

。粗製材料をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、20%EtOAc/ヘキサン）で精製して、(2-(3-イソプロピルウレイド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル（0.18g、収率70%）を得た。

【0397】

スキーム24



10

ジオキサン中のHClの4M溶液をメタノール（4mL）中の(2-(3-イソプロピルウレイド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル（0.15g、0.40mmol、1当量）の攪拌溶液に0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えた。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、1-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-イソプロピル尿素（0.10g、収率91%）を得た。

ESI+ MS:

m/z 276 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

20

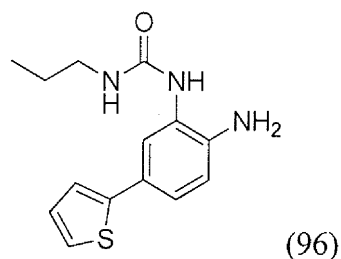
。

【0398】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

30

【0399】



1-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-プロピル尿素（96）を、スキーム23のイソシアン酸イソプロピルをイソシアン酸n-プロピルで置き換えることにより調製した。

40

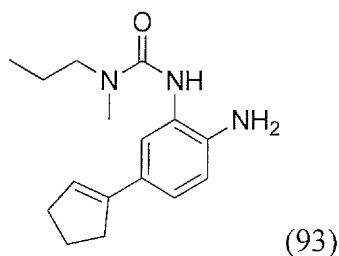
ESI+ MS: m/z 276 ($[M+H]^+$),

1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.45 (sext, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)

。

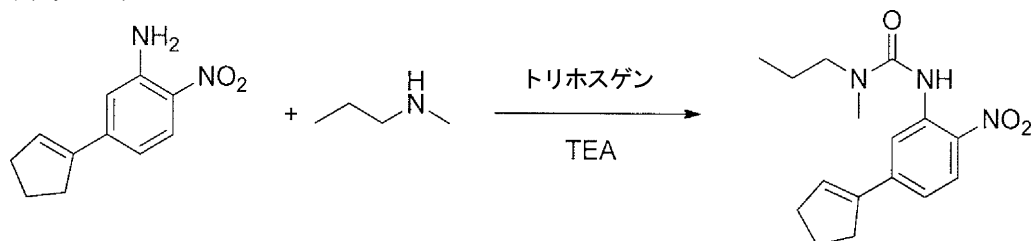
【0400】

50



3-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1-プロピル尿素 (93) の合成:

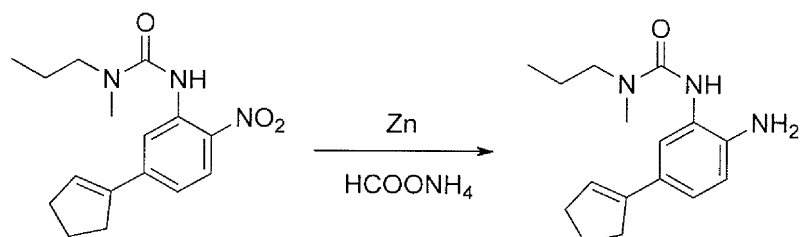
スキーム25



ジクロロメタン中の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリン (0.13g、0.61 mmol、1.0当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.68mL、4.90mmol、8.0当量) およびトリホスゲン (0.18g、0.61mmol、1.0当量) を0 で加えた。混合物を室温まで加温し、室温で3時間撹拌した。トリエチルアミン (0.17mL、1.22mmol、2.0当量) およびN-メチルプロパン-1-アミン (0.07g、0.92mmol、1.5当量) を反応混合物にゆっくり加えた。反応混合物を50 までゆっくり加温し、2時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製3-(5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-1-メチル-1-プロピル尿素 (0.14g、粗収率76%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0401】

スキーム26

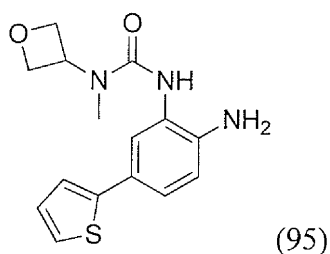


MeOH中の3-(5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-1-メチル-1-プロピル尿素 (0.17g、0.56mmol、1.0当量) の溶液に、Zn (0.18g、2.80mmol、5.0当量) およびHCOONH₄ (0.28g、4.48mmol、8.0当量) を室温で加えた。反応混合物を2時間撹拌し、次いでセライトを通してろ過した。有機層を濃縮し、粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、5%MeOH/CH₂Cl₂) で精製して、3-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1-プロピル尿素 (0.12g、収率78%) を得た。

ESI+ MS: m/z 274

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94-8.90 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.52 (sext, J = 7.5 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【0402】

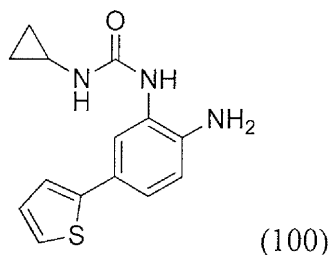


3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1-(オキセタン-3-イル)尿素 (95) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをN-メチルオキセタン-3-アミンで置き換え、5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 304 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.83 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.70-4.63 (m, 4H), 3.07 (s, 3H)

。【 0 4 0 3 】



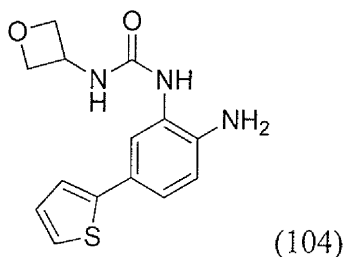
20

1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素 (100) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをシクロプロパンアミンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 273 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)

。【 0 4 0 4 】



40

1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをオキセタン-3-アミンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

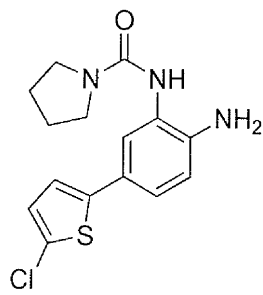
50

ESI+ MS: m/z

289 ($[M]^+$), ^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.82-4.70 (m, 3H), 4.47-4.43 (m, 2H)

。

【 0 4 0 5 】



(117)

10

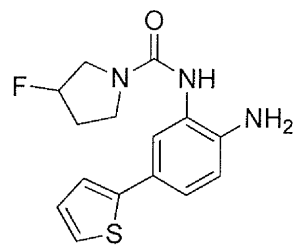
N-(2-アミノ-5-(5-クロロチオフエン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (117) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 291 ($[M]^+$), ^1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.49 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H)

。

【 0 4 0 6 】



(122)

30

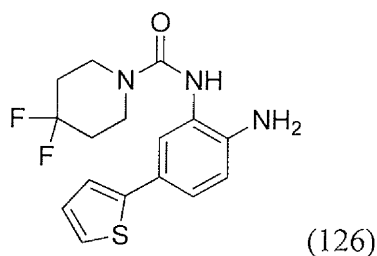
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキサミド (122) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを3-フルオロピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 305 ($[M]^+$), ^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.74-3.50 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H)

。

【 0 4 0 7 】

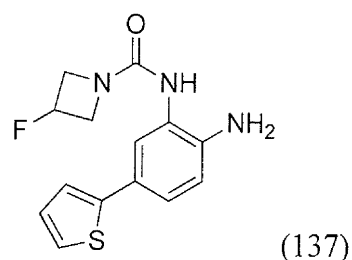


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキサミド (126) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4,4-ジフルオロピペリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 338 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.09 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.05-1.95 (m, 4H)。

【 0 4 0 8 】



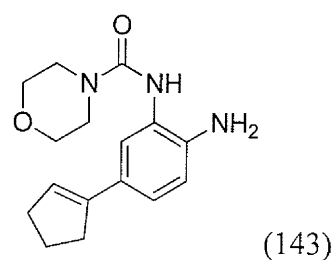
20

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキサミド (137) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを3-フルオロアゼチジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 291 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.85 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H)。

【 0 4 0 9 】



40

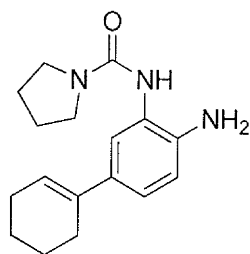
N-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド (143) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをモルホリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 288

([M+H]⁺), 1H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.86 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 5 Hz, 4H), 3.40 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H)

。

【 0 4 1 0 】



(108)

10

N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (108) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4-ニトロ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

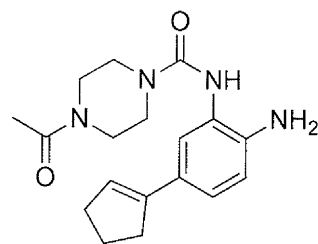
20

ESI+ MS: m/z 286 ([M+H]⁺), 1H NMR (500 MHz, d⁶-

DMSO): δ 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H)

。

【 0 4 1 1 】



(132)

30

4-アセチル-N-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (132) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-(ピペラジン-1-イル)エタノンで置き換えることにより調製した。

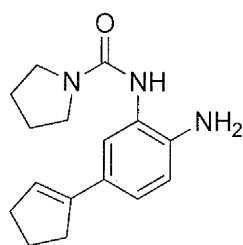
ESI+ MS: m/z 329 ([M+H]⁺), 1H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.92 (s, 1H),

40

7.07 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.50-3.44 (m, 6H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H)

。

【 0 4 1 2 】



(119)

N-(2-アミノ-5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (119) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換えることにより調製した。

10

ESI+ MS: m/z 272

($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 4H)

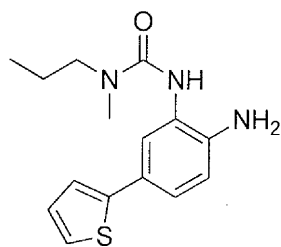
。

【 0 4 1 3 】

または、ニトロ基還元を前述のとおりPd/Cおよび水素を用いて実施することができ、当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考

20

【 0 4 1 4 】



(94)

3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1-プロピル尿素 (94) を、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

30

ESI+ MS: m/z 290 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.69 (s, 1H),

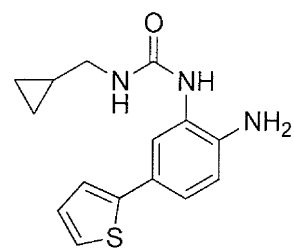
7.34 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 5.0$, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),

4.94 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.53 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

。

【 0 4 1 5 】

40



(98)

1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(シクロプロピルメチル)尿素 (98) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをシクロプロピルメタンアミンで置き換え、

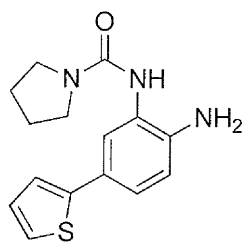
50

スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 288 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.21-0.16 (m, 2H)。

【 0 4 1 6 】

10



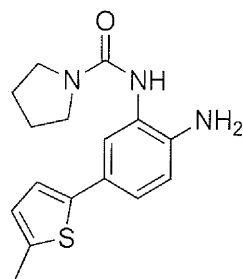
(106)

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (106) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

20

ESI+ MS: m/z 288 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.48 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H)。

【 0 4 1 7 】



(115)

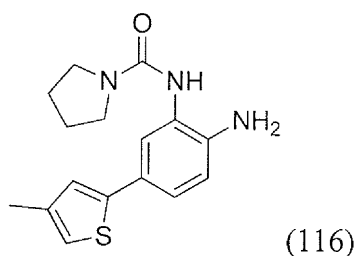
30

N-(2-アミノ-5-(5-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (115) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(5-メチルチオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 302 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H)。

【 0 4 1 8 】



N-(2-アミノ-5-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (116) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(4-メチルチオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

10

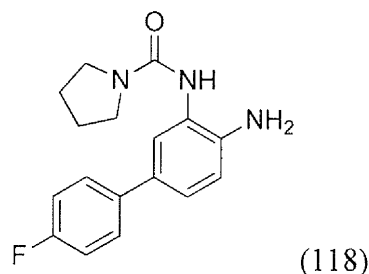
ESI+ MS: m/z 302 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.49 (s, 1H),

7.35-7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H)

。

【 0 4 1 9 】

20



N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (118) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

30

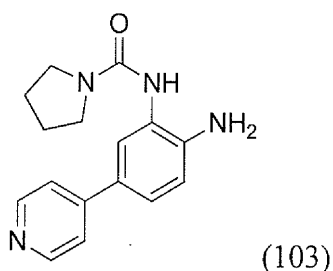
ESI+ MS: m/z 300 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.58-7.50 (m, 2H),

7.48 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H)

。

【 0 4 2 0 】

40

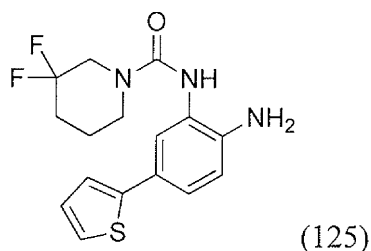


N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (103) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

50

ESI+ MS: m/z 283 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 1.86 (m, 4H)

°
【 0 4 2 1 】



10

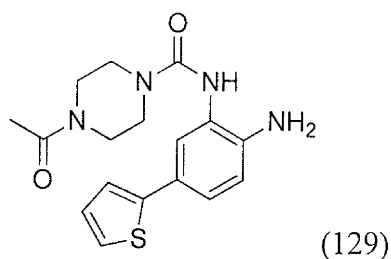
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキサミド (125) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを3,3-ジフルオロピペリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 338 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.10

(s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H)

20

°
【 0 4 2 2 】



30

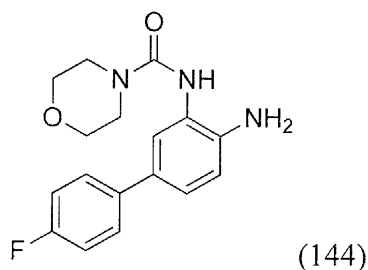
4-アセチル-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (129) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-(ピペラジン-1-イル)エタノンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 345 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.98 (s, 1H),

7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.52-3.38 (m, 8H), 2.04 (s, 3H)

40

°
【 0 4 2 3 】



N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド (144) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをモルホリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

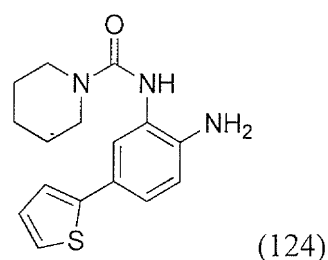
10

ESI+ MS: m/z 316 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.92 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 3.42 (t, $J = 5$ Hz, 4H)

。

【 0 4 2 4 】

20



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド (124) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピペリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

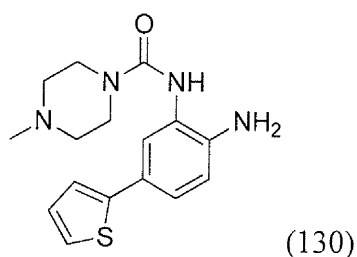
30

ESI+ MS: m/z 302 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H)

。

【 0 4 2 5 】

40

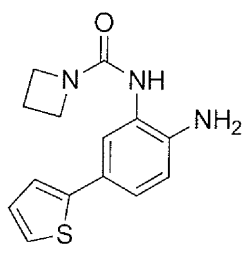


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド (130) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-メチルピペラジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

50

ESI+ MS: m/z 317 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.91 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 3.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)

。 【 0 4 2 6 】



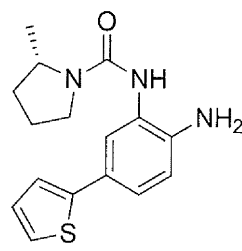
10

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (133) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをアゼチジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 274 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.63 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.18 (quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H)

20

。 【 0 4 2 7 】



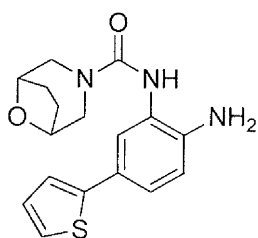
30

(S)-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキサミド (123) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを(S)-2-メチルピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 302 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.49 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H)

40

。 【 0 4 2 8 】



(157)

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド (157) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

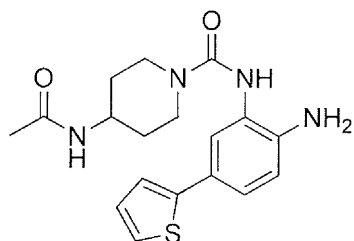
10

ESI+ MS: m/z 330 ($[M+H]^+$); 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.79 (bs, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (bs, 2H), 3.69 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H)

。

【 0 4 2 9 】

20



(113)

4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド (113) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

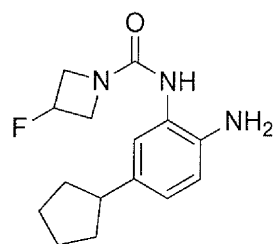
30

ESI+ MS: m/z 359 ($[M+H]^+$), 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 3.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)

。

【 0 4 3 0 】

40



(138)

N-(2-アミノ-5-シクロペンチルフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキサミド (138) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを3-フルオロアゼチジンで置き換え、ス

50

キーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-シクロペンチル-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

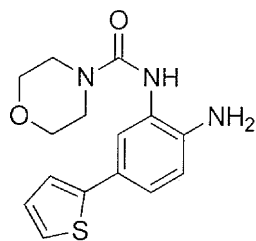
ESI+ MS: m/z 278 ($[M]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.78 (s, 1H), 6.90

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.46-5.28 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H)

。

【 0 4 3 1 】

10



(128)

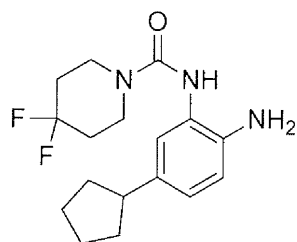
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド (128) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをモルホリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリン

20

で置き換えることにより調製した。
ESI+ MS: m/z 304 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.42 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)

。

【 0 4 3 2 】



(127)

30

N-(2-アミノ-5-シクロペンチルフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキサミド (127) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4,4-ジフルオロピペリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-シクロペンチル-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

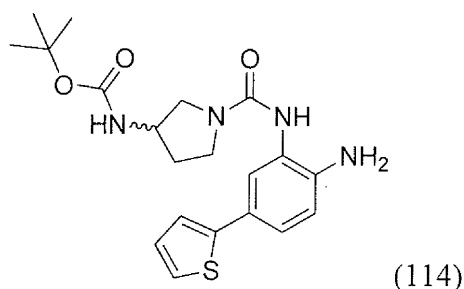
ESI+ MS: m/z 324 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.03 (s, 1H),

40

6.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 6H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H)

。

【 0 4 3 3 】

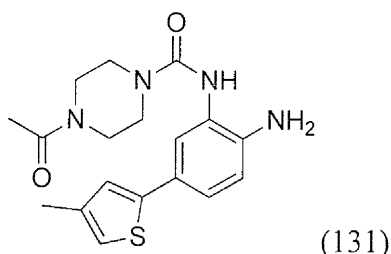


1-((2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (114) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 403 ($[M+H]^+$), 1H NMR

(500MHz, d^6 -DMSO): δ 7.53 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 3H), 7.03 - 7.02 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.23 - 3.16 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

【 0 4 3 4 】

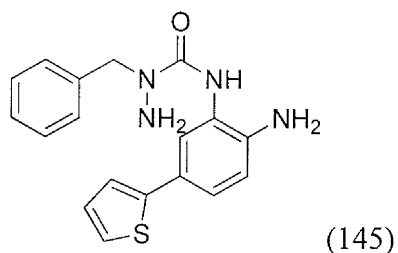


4-アセチル-N-(2-アミノ-5-(4-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (131) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-(ピペラジン-1-イル)エタノンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(4-メチルチオフエン-2-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 359 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500MHz,

d^6 -DMSO): δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 9\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.49 (s, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)

【 0 4 3 5 】



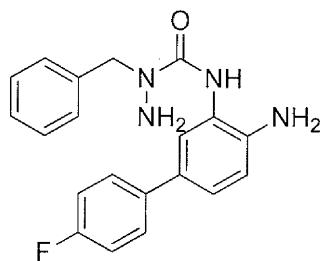
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1-ベンジルヒドラジンカルボキサミド (145) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをベンジルヒドラジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフ

ン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 339 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): 8.57 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0; 5.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.67 (bs, 2H), 4.57 (bs, 2H)

。

【 0 4 3 6 】



(154)

10

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-ベンジルヒドラジンカルボキサミド (154) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをベンジルヒドラジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

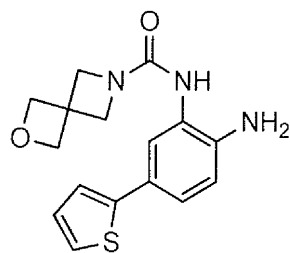
20

ESI+ MS: m/z 351 ($[M+H]^+$). 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

8.57(s,1H), 7.73 (d, $J = 1$ Hz,1H),7.56-7.53 (m, 2H) 7.38-7.35 (m,2H), 7.31-7.27 (m,3H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.88 (bs,2H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)

。

【 0 4 3 7 】



(177)

30

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド (177) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した

40

。

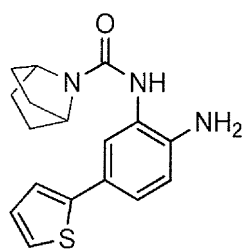
ESI+ MS : m/z 316 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz,

d^6 -DMSO) : δ 7.74 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 7.02 (m, 1H),

6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.10 - 4.06 (m,4H)

。

【 0 4 3 8 】



(181)

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキサミド (181) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

10

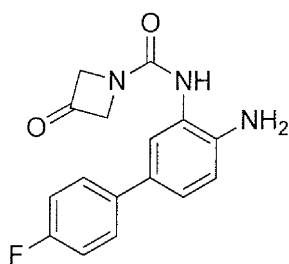
ESI+ MS : m/z 314

($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 8.13 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H)

。

【 0 4 3 9 】

20



(203)

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-オキソアゼチジン-1-カルボキサミド (203) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをアゼチジン-3-オンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

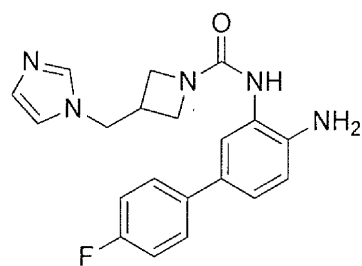
30

ESI+ MS: m/z 300 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.13 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.77 (s, 4H)

。

【 0 4 4 0 】

40



(209)

3-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (209) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-(アゼチジン-3-イルメチル)-1H-イミダゾールで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-

50

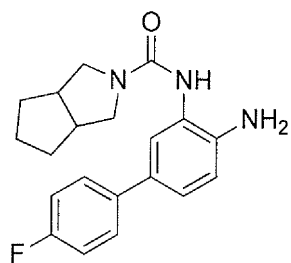
アミンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 366

([M+H]⁺). ¹HNMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.6, 2H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H) 3.00-2.95 (m, 1H)

。

【 0 4 4 1 】



(210)

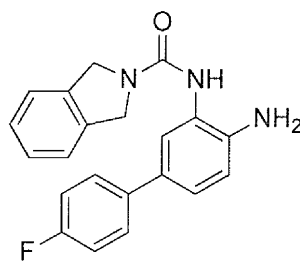
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド (210) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 340

([M+H]⁺). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d J = 2.0 Hz, 1H) 7.22-7.16 (m, 3H), 6.78 (d J = 8.0 Hz, 1H) 4.98 (s, 2H) 3.60 (dd, J_{1,2} = 8.0 Hz, J_{1,3} = 10.4 Hz, 2H), 3.66 (d J = 3.6 Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 1H)

。

【 0 4 4 2 】



(212)

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソインドリン-2-カルボキサミド (212) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをイソインドリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 348 ([M+H]⁺). ¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.70 (s, 1H), 7.57-

7.54 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.79 (s, 4H)

。

【 0 4 4 3 】

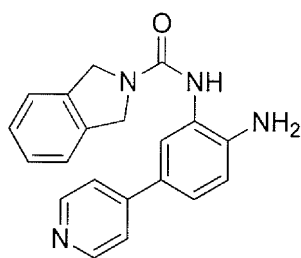
10

20

30

40

50



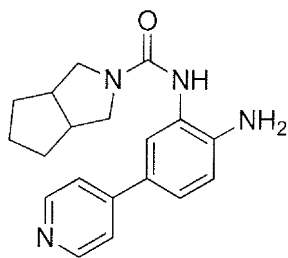
(215)

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)イソインドリン-2-カルボキサミド (215) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをイソインドリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.365-7.309 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.40 (bs, 2H), 4.79 (s, 4H)

。

【 0 4 4 4 】



(216)

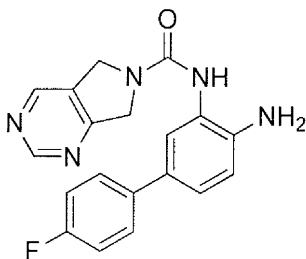
N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド (216) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+MS: m/z 323 ($[M+H]^+$),

^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 17.5$ Hz, 4H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.17-3.58 (m, 2H), 3.16 (dd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{1,3} = 10.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 2H)

。

【 0 4 4 5 】



(217)

10

20

30

40

50

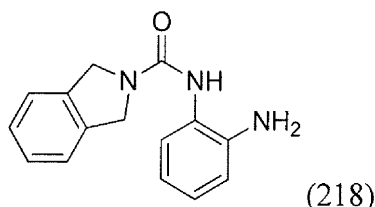
N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボキサミド (217) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 350

([M+H]⁺), ¹HNMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (q, J = 14 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (d, J = 4Hz, 4H)

10

。【 0 4 4 6 】



N-(2-アミノフェニル)イソインドリン-2-カルボキサミド (218) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをイソインドリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

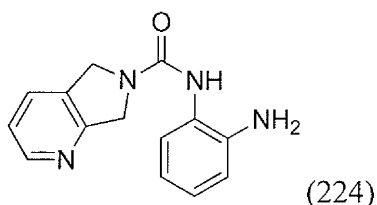
20

ESI+ MS: m/z 254 ([M+H]⁺), ¹HNMR

(400 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.61 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.10 (t, J = 8Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.72 (dd, J_{1,2} = 1.2 Hz, J_{1,3} = 8Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.76 (s, 4H), 4.85 (s, 4H)

30

。【 0 4 4 7 】



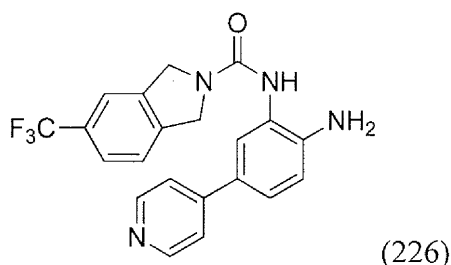
N-(2-アミノフェニル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキサミド (224) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

40

ESI+ MS: m/z 255 ([M+H]⁺), ¹HNMR (300 MHz, MeOD): δ

8.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.0 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.83 (br s, 4H)

。【 0 4 4 8 】

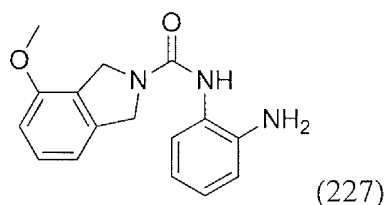


N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)イソインドリン-2-カルボキサミド (226) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを5-(トリフルオロメチル)イソインドリン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 399 ($[M+H]^+$),

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.43 (dd, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, $J_{1,3} = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.85 (s, 4H)

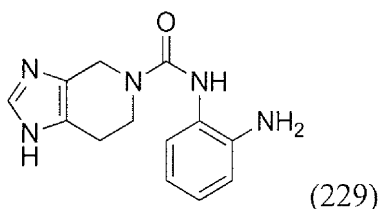
【 0 4 4 9 】



N-(2-アミノフェニル)-4-メトキシイソインドリン-2-カルボキサミド (227) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4-メトキシイソインドリン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 284 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.63 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96-6.83 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.68 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H)

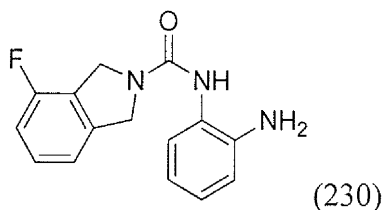
【 0 4 5 0 】



N-(2-アミノフェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド (229) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 258 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.52 (s, 1H), 7.00-6.80 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)

。【 0 4 5 1 】



10

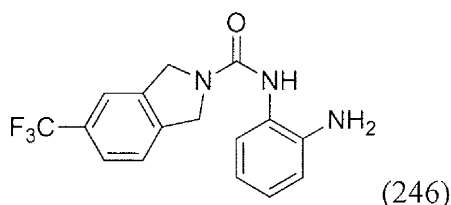
N-(2-アミノフェニル)-4-フルオロイソインドリン-2-カルボキサミド (230) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4-フルオロイソインドリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 272

($[M+H]^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.72 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.05 (m, 3H), 6.90 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.82 (br s, 2H), 4.80 (br s, 2H)

20

。【 0 4 5 2 】



30

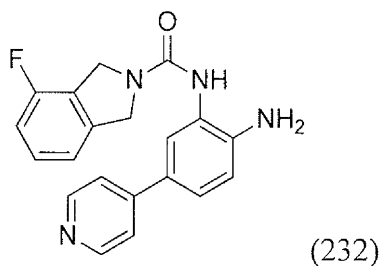
N-(2-アミノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)イソインドリン-2-カルボキサミド (246) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを5-(トリフルオロメチル)イソインドリン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 322 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.68 (s, 1H),

7.65-7.50 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 4.89 (s, 4H)

40

。【 0 4 5 3 】



50

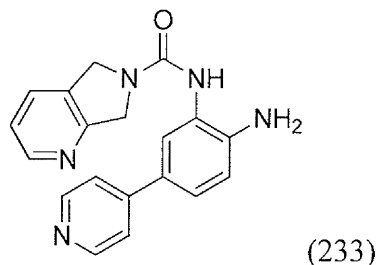
N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-フルオロイソインドリン-2-カルボキサミド (232) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを4-フルオロイソインドリンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 349 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.86-4.78 (m, 4H)

。

10

【 0 4 5 4 】



N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキサミド (233) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

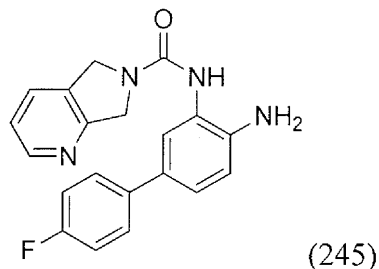
20

ESI+ MS: m/z 332 ($[M+H]^+$), ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.51-8.48 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.44 (dd, $J_{I,2} = 2.4$ Hz, $J_{I,3} = 8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.80 (s, 4H)

30

。

【 0 4 5 5 】



N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキサミド (245) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

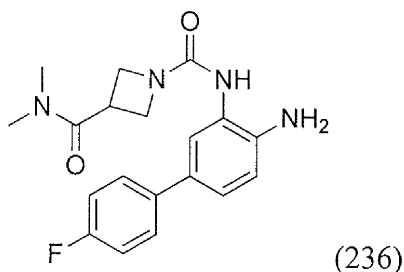
40

ESI+ MS: m/z 349 ($[M+H]^+$),

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.48-8.47 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.79 (s, 4H)

。

【 0 4 5 6 】



10

N1-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N3,N3-ジメチルアゼチジン-1,3-ジカルボキサミド (236) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをN,N-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミドで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

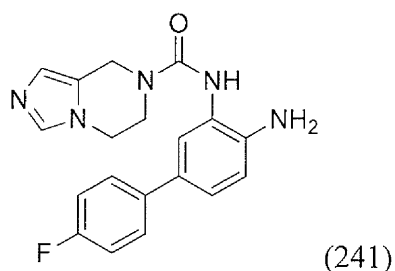
20

ESI+ MS: m/z 357 ($[M+H]^+$),

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.73 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)

。

【 0 4 5 7 】



30

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキサミド (241) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

40

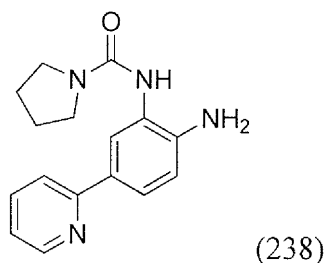
ESI+ MS: m/z 352

($[M+H]^+$), ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.07 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 16.4$, 2H), 4.96 (br s, 2H), 4.70 (br s, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H)

。

【 0 4 5 8 】

50



N-(2-アミノ-5-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (238) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを5-(ピリジン-2-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

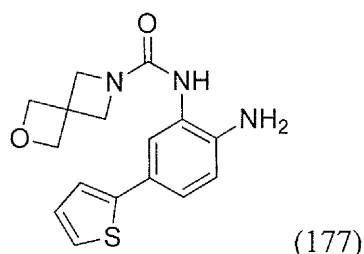
10

ESI+MS: m/z 283 ($[M+H]^+$), 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.63 (dd, $J_{I,2} = 2.0$ Hz, $J_{I,3} = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 1.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H)

。

【 0 4 5 9 】

20



N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド (177) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

30

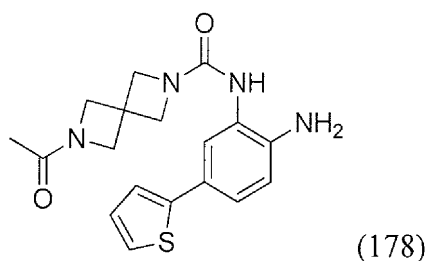
。

ESI+ MS: m/z 316 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 9.35 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2, 8.5$ Hz, 1H), 4.70 (bs, 4H), 4.22 (bs, 4H)

。

【 0 4 6 0 】

40



6-アセチル-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド (178) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム25の5-(シクロペ

50

ンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンで置き換えることにより調製することができる。

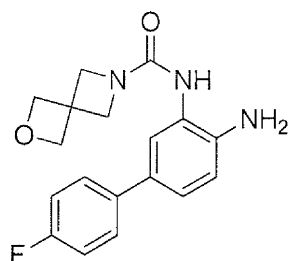
ESI+ MS: m/z 357

($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.76 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.97 (s, 2H), 1.73 (s, 3H)

。

【 0 4 6 1 】

10



(186)

N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド (186) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製することができる。

20

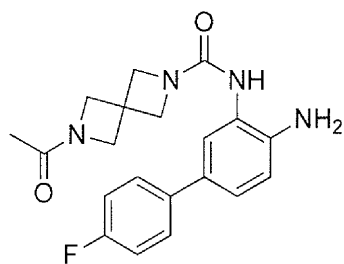
ESI+ MS: m/z 328 ($[M+H]^+$), 1H NMR

(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.73 (s, 1H), 7.51 (dd, $I = 5.5$ Hz, $I = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.10 (s, 4H)

。

【 0 4 6 2 】

30



(187)

6-アセチル-N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド (187) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを1-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタノンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

40

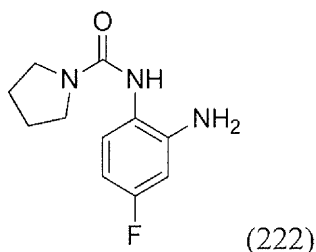
ESI+ MS : m/z

369 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) : δ 7.76 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.97 (s, 2H), 1.73 (s, 3H)

。

50

【 0 4 6 3 】

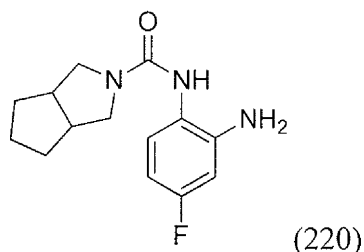


N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (222) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンをピロリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4-フルオロ-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS : m/z 254 ([M+H]⁺),

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ 7.37 (bs, 1H), 6.95 (dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 12 Hz, 1H), 6.28 (dt, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 1.90 – 1.81 (m, 4H)

【 0 4 6 4 】

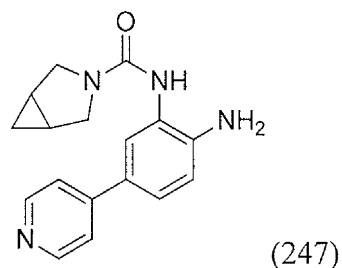


N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド (220) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを3-アザビシクロ[3,3,0]オクタン塩酸塩で置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロアニリンを4-フルオロ-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 264 ([M+H]⁺),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.00-6.93 (m, 1H), 6.50-6.30 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.80-2.60 (br s, 2H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 2H)

【 0 4 6 5 】



N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (247) を、スキーム25のN-メチルプロパン-1-アミンを6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンで置き換え、スキーム25の5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-ニトロア

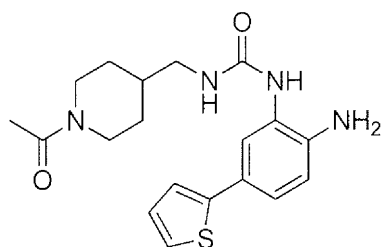
ニリンを5-(ピリジン-4-イル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 295 ($[M+H]^+$); 1H NMR (400 MHz,

d_6 -DMSO): δ 8.50-8.48 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.38 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.80 (d, $J = 8.4$, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.41-3.35 (m, 2H), 1.58 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.20-0.16 (m, 1H)

。

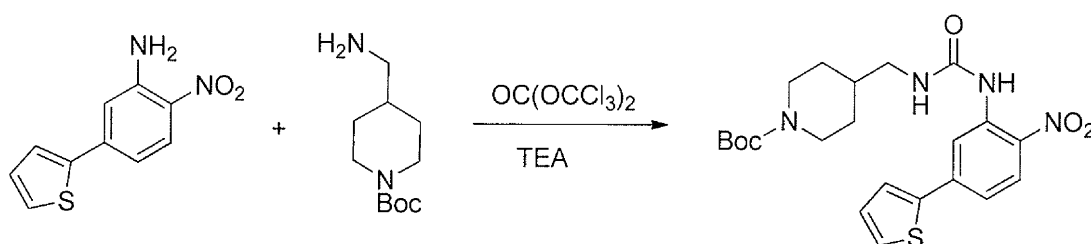
【 0 4 6 6 】



(156)

1-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)尿素 (156) の合成：

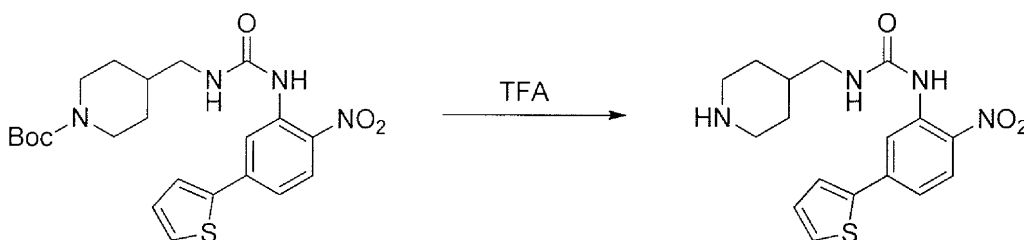
スキーム27



ジクロロメタン中の2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリン (0.60g、2.72mmol、1.0当量) の溶液に、0 でTEA (5mL、35.4mmol、13当量) およびトリホスゲン (0.81g、2.72mmol、1.0当量) を加えた。混合物を室温まで加温し、3時間撹拌した。次いで、反応混合物を0 まで冷却し、次いで4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.88g、4.09mmol、1.5当量) をゆっくり加えた。反応混合物を室温までゆっくり加温し、2時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) で精製して、4-((3-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ウレイド)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.31g、収率25%) を得た。

【 0 4 6 7 】

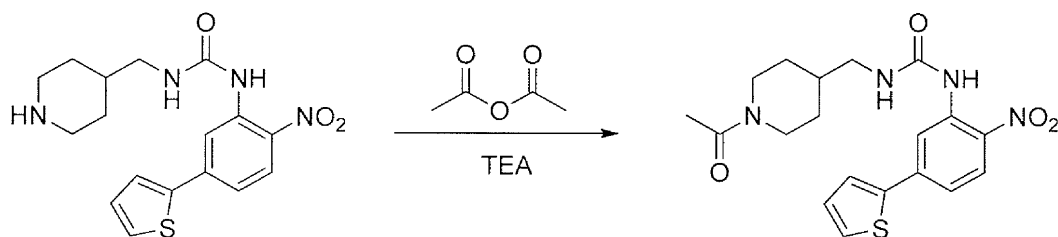
スキーム28



ジクロロメタン (15mL) 中の4-((3-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ウレイド)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.30g、0.65mmol) の溶液に、0 でTFA (3mL) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、次いでエーテルおよびペンタンで洗浄して、1-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素 (0.20g、収率85%) を得た。

【 0 4 6 8 】

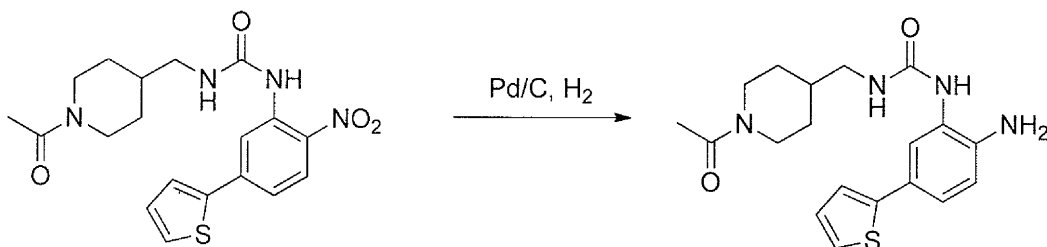
スキーム29



無水酢酸 (0.03g、0.31mmol、1.1当量) をジクロロメタン (5mL) 中の1-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素 (0.10g、0.28mmol、1.0当量) およびトリエチルアミン (60 μ L、0.42mmol、1.5当量) の溶液に0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈した。生成物をジクロロメタンで抽出し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製固体をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、5% MeOH/CH₂Cl₂) で精製して、1-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)尿素 (0.09g、収率81%) を得た。

【 0 4 6 9 】

スキーム30



メタノール中の1-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)尿素 (0.09g、0.22mmol) の溶液に、Pd/C (0.03g、0.028mmol、1.2当量) を加えた。反応混合物を脱気し、次いで室温、H₂雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、純粋な1-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)尿素 (0.05g、収率60%) を得た。

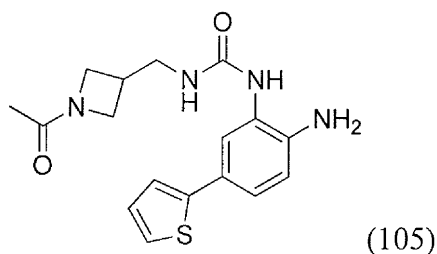
ESI+ MS: m/z 373 ($[M]^+$). 1H

NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.5Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.0-2.96 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H)

【 0 4 7 0 】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【 0 4 7 1 】



1-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)尿素 (105) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

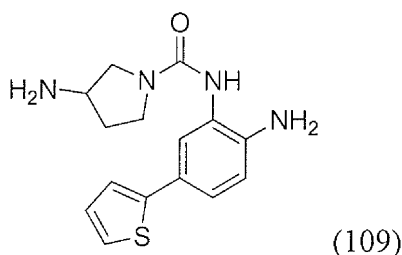
ESI+ MS: m/z 345 ($[M+H]^+$), 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.22-7.00 (m, 3H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.48-6.42 (m, 1H), 4.92 (bs, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 1.73 (s, 3H)

。

【 0 4 7 2 】

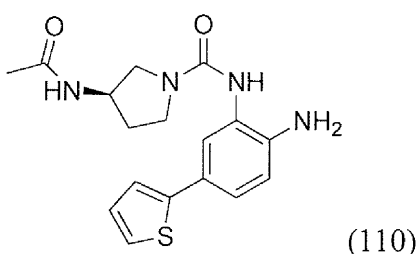
20



3-アミノ-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (109) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。ESI+ MS: m/z 303 ($[M+H]^+$)。

30

【 0 4 7 3 】



(R)-3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (110) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

40

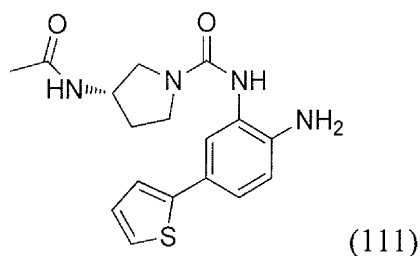
ESI+ MS: m/z 345 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H)

。

【 0 4 7 4 】

50



(S)-3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (111) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

10

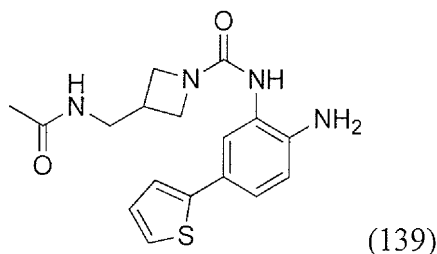
ESI+ MS: m/z 345 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500

MHz, d^6 -DMSO): δ 8.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H)

。

【 0 4 7 5 】

20



3-(アセトアミドメチル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (139) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(アゼチジン-3-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

30

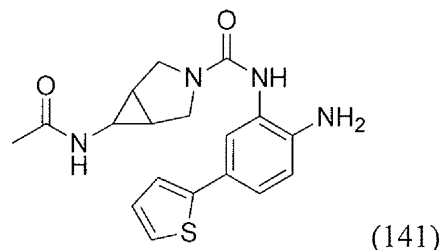
ESI+ MS: m/z 345 ($[M+H]^+$), 1H NMR

(500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.01 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)

。

【 0 4 7 6 】

40



6-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (141) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

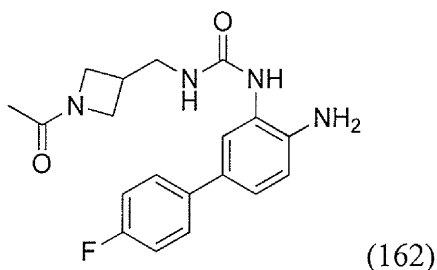
50

ESI+ MS: m/z

357([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H)

。

【 0 4 7 7 】



10

1-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)尿素 (162) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム27の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

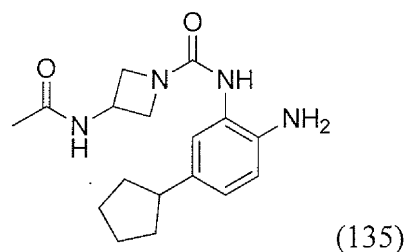
20

ESI+ MS: m/z 357 ([M+H]⁺);

¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 1H), 1.72 (s, 3H)

。

【 0 4 7 8 】



3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-シクロペンチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (135) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをアゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-シクロペンチル-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

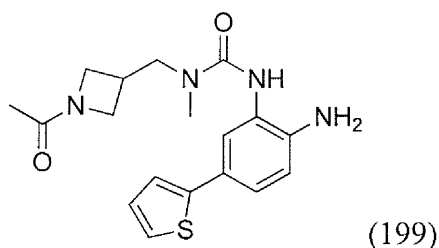
40

ESI+ MS: m/z 317 ([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ

8.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (bs, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 5.5, 8.0 Hz, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H)

50

°
【 0 4 7 9 】

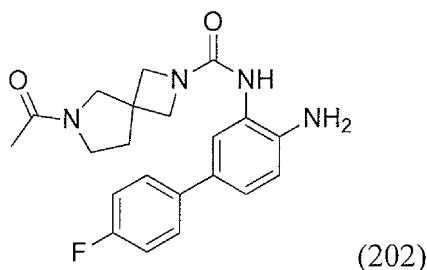


1-((1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル尿素(199)を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 359

([M+H]⁺); ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.75 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H)

°
【 0 4 8 0 】



6-アセチル-N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキサミド(202)を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチルで、スキーム27の2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

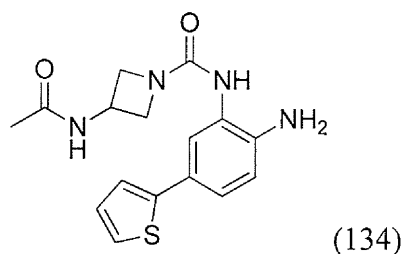
ESI+ MS: m/z 383

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.77 (dd, J_{1,2} = 2.5 Hz, J_{1,3} = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.12 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 5.5 Hz, 3H)

°
【 0 4 8 1 】

または、ニトロ基還元を前述のとおり亜鉛およびギ酸アンモニウムを用いて実施することができ、当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【 0 4 8 2 】



3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (134) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをアゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

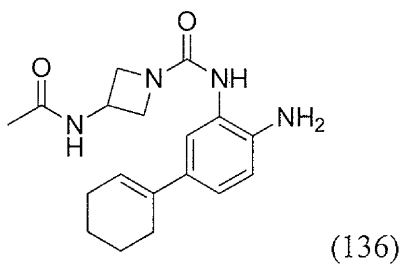
10

ESI+ MS: m/z 331 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz,

d^6 -DMSO): δ 8.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H)

。

【 0 4 8 3 】



20

3-アセトアミド-N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (136) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをアゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(1-シクロヘキセニル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

30

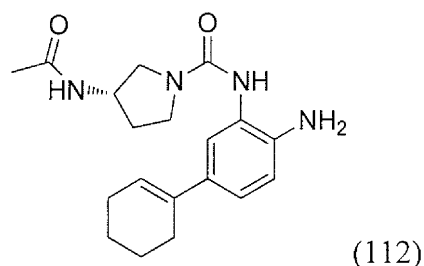
ESI+ MS: m/z 329 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz,

d^6 -DMSO): δ 8.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H)

。

【 0 4 8 4 】

40



(S)-3-アセトアミド-N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (112) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-

50

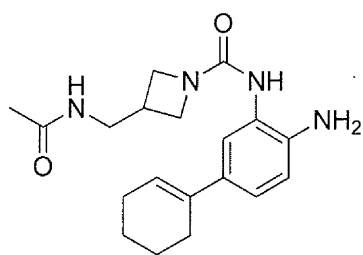
カルボン酸tert-ブチルを(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(1-シクロヘキセニル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 343

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H)

10

。【 0 4 8 5 】



(140)

20

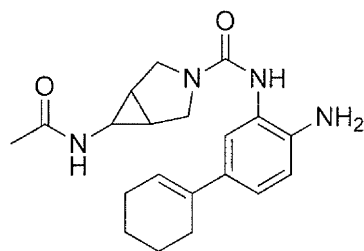
3-(アセトアミドメチル)-N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (140) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(アゼチジン-3-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(1-シクロヘキセニル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 343

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H)

30

。【 0 4 8 6 】



(142)

40

6-アセトアミド-N-(4-アミノ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (142) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルカルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを5-(1-シク

50

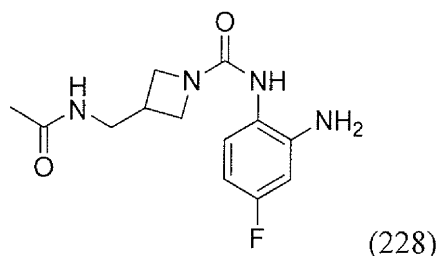
ロヘキセニル)-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 355 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz,

d^6 -DMSO): δ 7.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H)

。

【 0 4 8 7 】



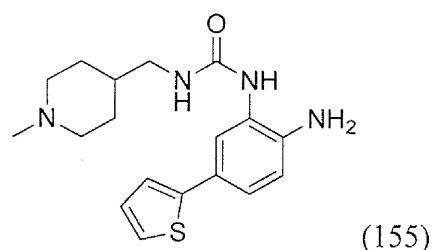
3-(アセトアミドメチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (228) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(アゼチジン-3-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)アニリンを4-フルオロ-2-ニトロアニリンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 281 ($[M+H]^+$); 1H NMR (400 MHz,

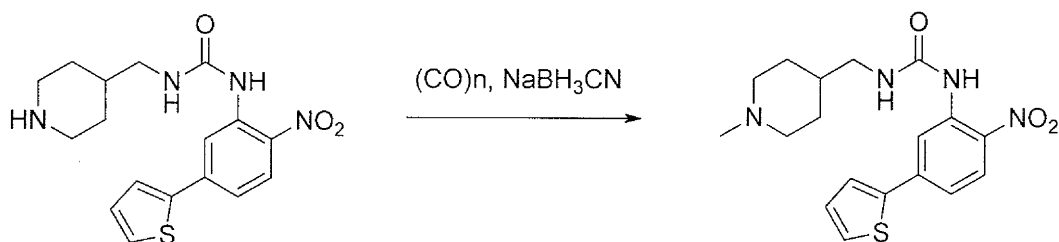
d_6 -DMSO): δ 7.99 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.81 (s, 3H)

。

【 0 4 8 8 】



1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)尿素 (155) の合成
スキーム31



アセトニトリル (16mL) およびジクロロメタン (8mL) 中の1-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素の溶液に、0 でホルムアルデヒドを加えた。反応混合物を室温まで加温し、次いで1時間攪拌した。次いで、シアノ水素化

10

20

30

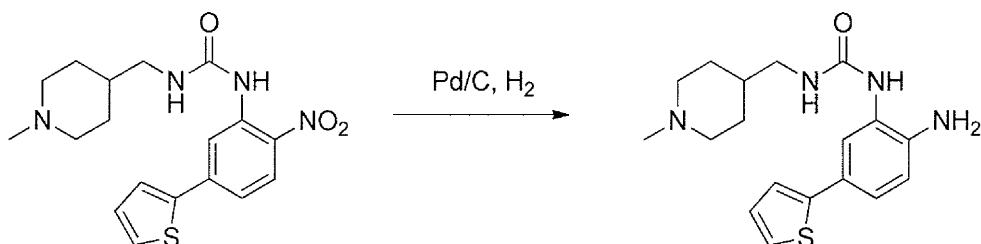
40

50

ホウ素ナトリウムを加え、反応混合物をさらに1時間撹拌した。反応を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、5% MeOH/CH₂Cl₂）で精製して、1-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素（0.045g、収率43%）を得た。

【0489】

スキーム32



10

メタノール中の1-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素（0.045g、0.12mmol、1.0当量）の溶液に、Pd/C（0.02g、0.02mmol、0.16当量）を加えた。反応混合物を室温、H₂風船加圧下で1時間撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄して、純粋な1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)尿素（0.03g、収率67%）を得た。

20

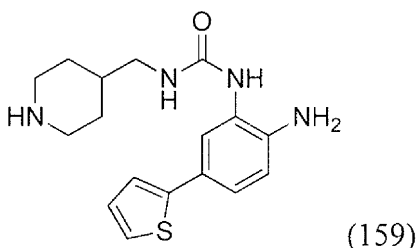
ESI+ MS: m/z 345 ([M]⁺). ¹H NMR

(500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 2.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 3H)

。

【0490】

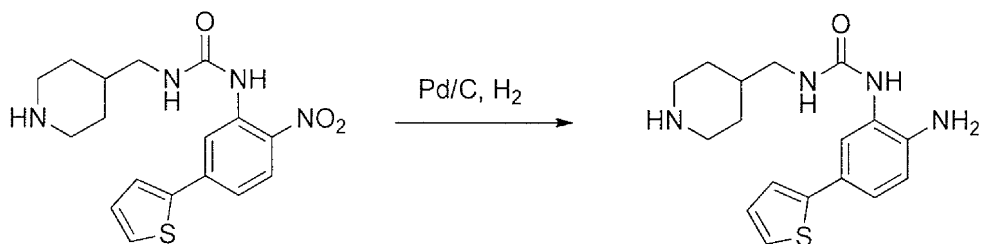
30



1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素 (159) の合成

スキーム33

40



メタノール中の1-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素（0.10g、0.28mmol、1.0当量）の溶液にPd/C（0.03g、0.03mmol、0.10当量）を加えた。反応混合物を室温、H₂風船加圧下で1時間撹拌した。反応混合物をセライトを

50

通してろ過し、減圧下で濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄して、純粋な1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素(0.06g、収率65%)を得た。

ESI+ MS: m/z 331 ($[M]^+$); 1H NMR (500 MHz, d^6 -

DMSO): δ 7.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.90-4.89 (bs, 2H), 3.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.65 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H)

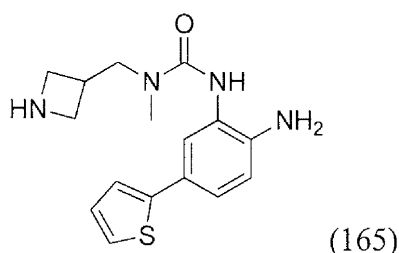
10

。

【0491】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【0492】



20

3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-メチル尿素(165)を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

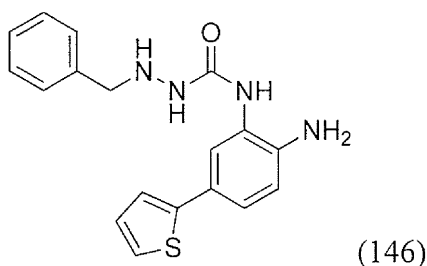
ESI+ MS: m/z 317

($[M+H]^+$); 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.76-4.68 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.06 (bs, 1H)

30

。

【0493】

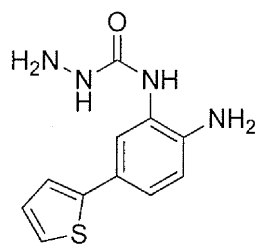


40

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ベンジルヒドラジンカルボキサミド(146)を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをベンジルヒドラジンで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 339 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): 7.97 (bs, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H)

。【 0 4 9 4 】



(147)

10

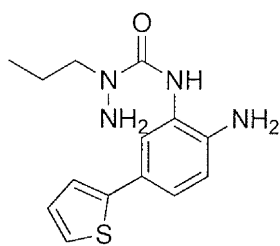
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ヒドラジンカルボキサミド (147) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをヒドラジンカルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 249 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): 8.03

(s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5$; 1.5 Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.32 (s, 2H)

20

。【 0 4 9 5 】



(172)

30

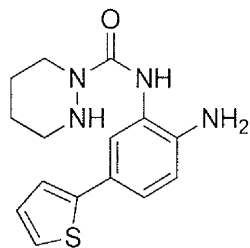
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1-プロピルヒドラジンカルボキサミド (172) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを1-プロピルヒドラジンカルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

ESI+ MS: m/z 291 ($[M]^+$). 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

40

。【 0 4 9 6 】



(174)

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)テトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボキ

50

サミド (174) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをテトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

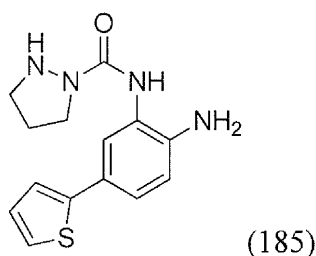
ESI+ MS: m/z 303 ($[M+H]^+$); 1H

NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.85 (bs, 2H), 1.57 (bs, 4H)

10

。

【 0 4 9 7 】



N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピラゾリジン-1-カルボキサミド (185) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピラゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

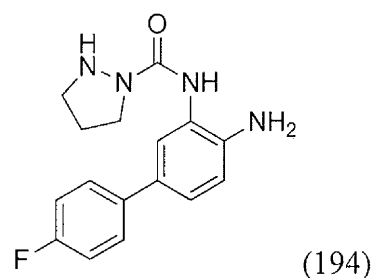
20

ESI+ MS: m/z 289 ($[M+H]^+$), 1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ

8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97 (m, 2H)

。

【 0 4 9 8 】



N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾリジン-1-カルボキサミド (194) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピラゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した

40

。

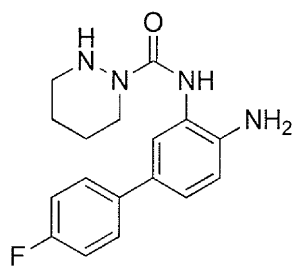
ESI+ MS: m/z 301 ($[M+H]^+$). 1H NMR (500 MHz,

d^6 -DMSO): δ 8.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H)

50

°

【 0 4 9 9 】



(193)

10

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)テトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボキサミド (193) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをテトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンを4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンで置き換えることにより調製した。

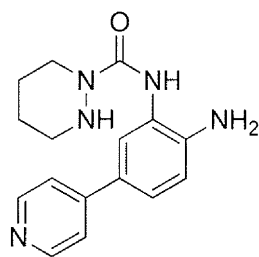
ESI+ MS: m/z 315

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.85 (bs, 2H), 1.58 (bs, 4H)

20

°

【 0 5 0 0 】



(235)

30

N-(2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)テトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボキサミド (235) を、スキーム27の4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをテトラヒドロピリダジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、スキーム27の2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)アニリンを2-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)アニリンで置き換えることにより調製した。

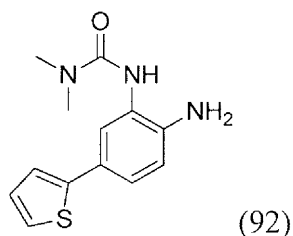
ESI+ MS: m/z 298

([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.51 (bs, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.58 (bs, 4H)

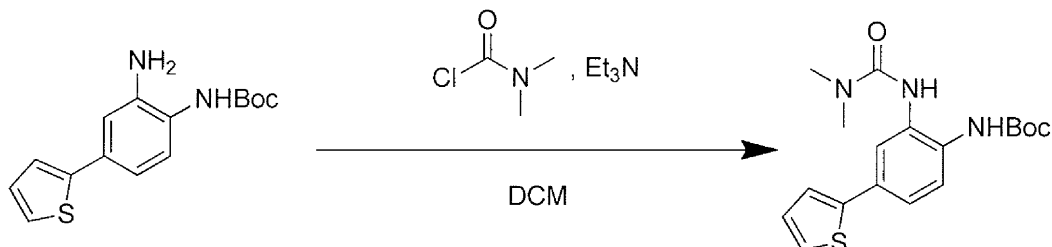
40

°

【 0 5 0 1 】



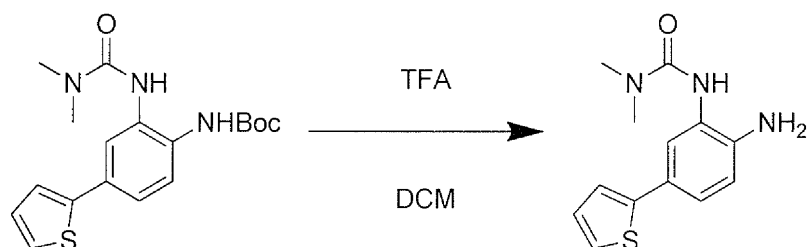
3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1,1-ジメチル尿素 (92) の合成 :
スキーム34



ピリジン (2mL) 中の2-アミノ-4-(チオフェン-2イル)フェニルカルバミン酸tert-ブチル (0.12g、0.41mmol、1.0当量) の溶液に、トルエン (0.3mL) 中の塩化ジメチルカルバモイル (0.07g、0.62mmol、1.5当量) の溶液を加えた。得られた溶液を室温で終夜撹拌した。粗製残渣を水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (10mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10mL) で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製残渣を石油エーテル (5mL) で洗浄して、(2-(3,3-ジメチルウレイド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (0.12g、収率80%) を得た。

【0502】

スキーム35



ジクロロメタン (5mL) 中の(2-(3,3-ジメチルウレイド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (115mg、0.32mmol) の溶液に、TFA (2mL) を0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、1時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル (30mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と、次いで水 (20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をヘキサン (2mL) で洗浄して、3-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1,1-ジメチル尿素 (65mg、収率83%) を得た。

ESI+ MS: m/z 262 ([M]⁺). 1H

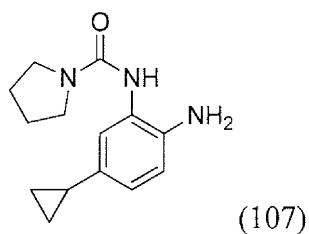
NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.68 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0, 1H), 7.29 (d, J = 2.0, 1H), 7.19 (dd, J = 4.5, 2.0, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.5, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.93 (s, 6H)

。

【0503】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も同様の様式で調製しうることを理解すると考えられる。

【0504】



N-(2-アミノ-5-シクロプロピルフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (107) を、スキーム34の塩化ジメチルカルバモイルを塩化ピロリジン-1-カルボニルで置き換え、スキーム34の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-シクロプロピルフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

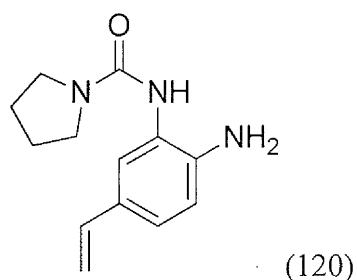
10

ESI+ MS : m/z 246 ([M+H]⁺), 1H

NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) : δ 7.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.40 – 3.37 (m, 2H), 1.86 – 1.83 (m, 4H), 1.76 -1.70 (m, 1H), 0.82 – 0.77 (m, 2H), 0.49 -0.45 (m, 2H)

【 0 5 0 5 】

20



N-(2-アミノ-5-ビニルフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (120) を、スキーム34の塩化ジメチルカルバモイルを塩化ピロリジン-1-カルボニルで置き換え、スキーム34の(2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(2-アミノ-4-ビニルフェニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。

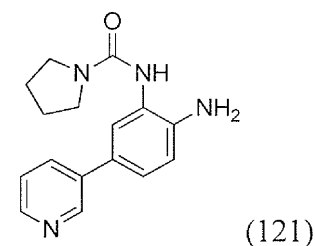
30

ESI+ MS : m/z 403 ([M+H]⁺), 1H NMR (500

MHz, d⁶-DMSO) : δ 7.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 11.5 Hz, 6.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.94 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 1.90 – 1.75 (m, 1H)

【 0 5 0 6 】

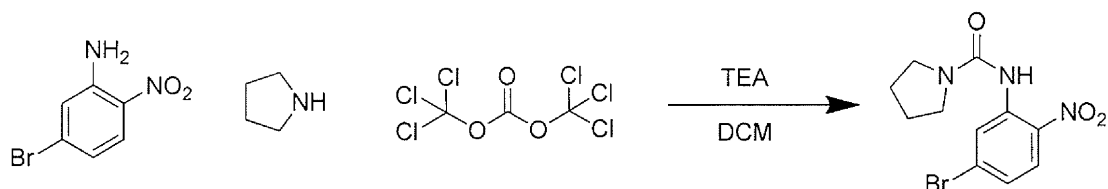
40



N-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (121) の合成

：

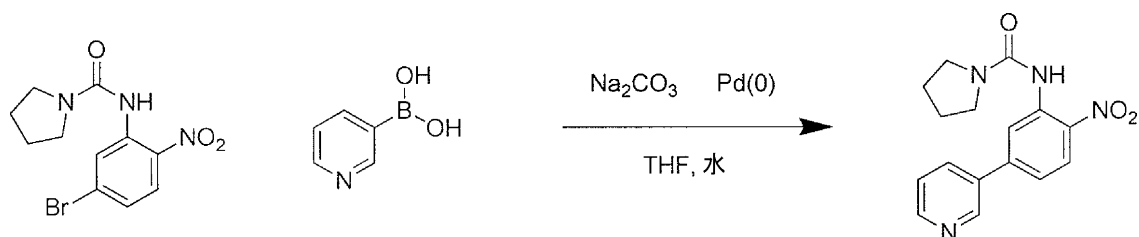
スキーム36



ジクロロメタン (15mL) 中の5-ブromo-2-ニトロアニリン (1g、4.61mmol) の溶液に、TEA (8.35mL、59.9mmol、1.3当量) およびトリホスゲン (1.37g、4.61mmol、1当量) を0で加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、ピロリジン (0.39g、5.53mmol、1.2当量) をゆっくり加えた。反応混合物をさらに2時間攪拌した。粗反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水および食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製し、N-(2-アミノ-5-ブromoフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.45g、収率31%) を得た。

【0507】

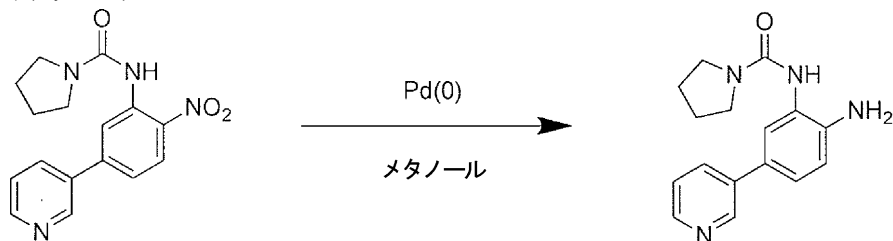
スキーム37



THF (10mL) および水 (5mL) 中のN-(2-アミノ-5-ブromoフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.26g、0.72mmol) の溶液に、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.13g、1.07mmol、1.5当量)、炭酸水素ナトリウム (0.11g、1.07mmol、1.5当量) およびパラジウム(0) (0.08g、0.07mmol、0.1当量) を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌した。粗反応混合物をセライト床を通してろ過し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および食塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製し、N-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.14g、収率63%) を得た。

【0508】

スキーム38

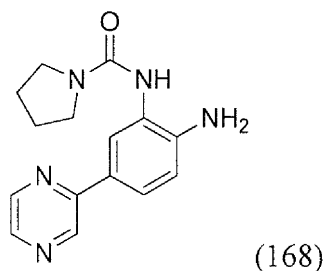


メタノール中のN-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.07g、0.22mmol) の溶液に、Pd/C (0.03g、0.24mmol、1.05当量) を加えた。反応混合物を脱気し、次いで室温、H₂雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、純粋なN-(2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.04g、収率56%) を得た。

ESI+ MS: m/z 283 ([M]⁺). ¹H NMR (500 MHz, d⁶-

DMSO): δ 8.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.5 Hz, 3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 1.87 (m, 4H)

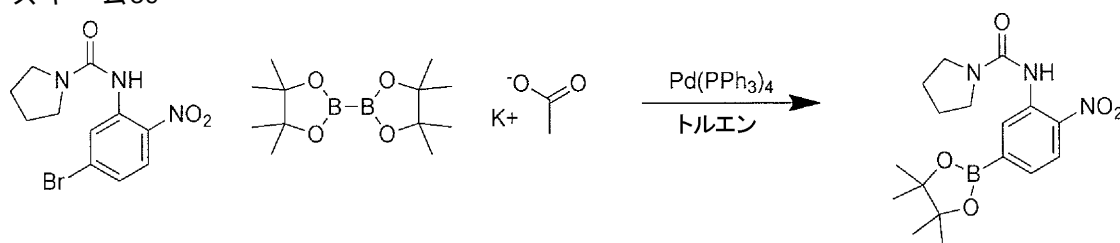
【 0 5 0 9 】



10

N-(2-アミノ-5-(ピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (168) の合成

スキーム39

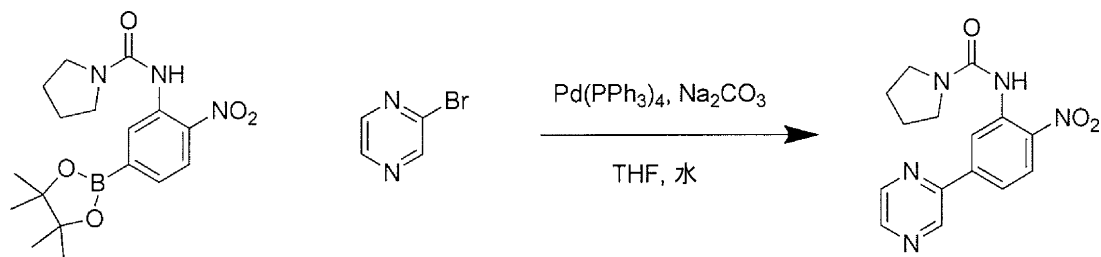


20

トルエン (25mL) 中のN-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.5g、1.59mmol) の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.60g、2.39mmol、1.5当量)、酢酸カリウム (0.46g、4.78mmol、3.0当量) およびPd(PPh₃)₄ (0.19g、0.16mmol、0.1当量) を加えた。混合物を110℃に加熱した。4時間激しく攪拌した後、溶液を水で希釈し、セライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムにより酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製し、N-(2-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.64g、収率40%) を得た。

【 0 5 1 0 】

スキーム40



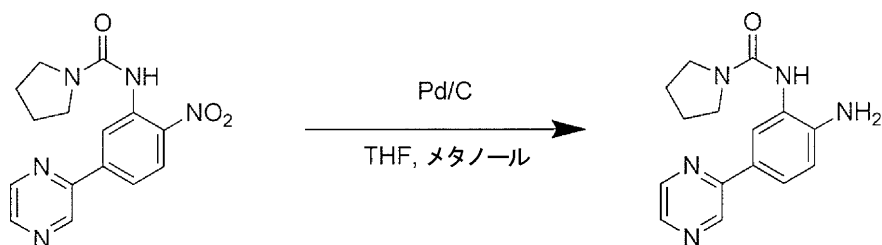
30

N-(2-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.20g、0.55mmol) の溶液に室温で炭酸水素ナトリウム (0.09g、0.80mmol、1.45当量)、2-ブロモピラジン (0.14g、0.89mmol、1.6当量) およびパラジウム (0.07g、0.06mmol、0.1当量) を加えた。反応混合物を14時間還流した。粗反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。得られたものをカラムクロマトグラフィにより酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して、N-(2-ニトロ-5-(ピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.12g、収率70%) を得た。

40

【 0 5 1 1 】

スキーム41

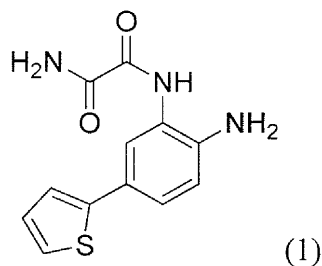


メタノール (6mL) およびTHF (6mL) 中の1 N-(2-ニトロ-5-(ピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.11g、0.35mmol) の溶液に、Pd/C (0.04g、0.94mmol、0.33当量) を加えた。反応混合物を脱気し、次いで室温、 H_2 雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、濃縮した。粗製固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、純粋なN-(2-アミノ-5-(ピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド (0.07g、収率70%) を得た。

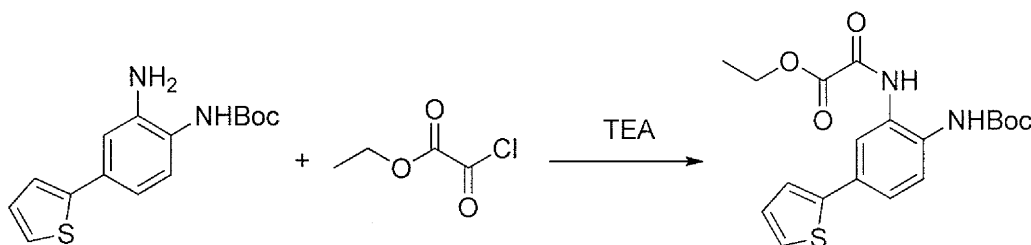
ESI+ MS : m/z

284([M+H]⁺), ¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) : δ 9.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 - 8.39 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 4H), 1.86 (m, 4H)

【 0 5 1 2 】



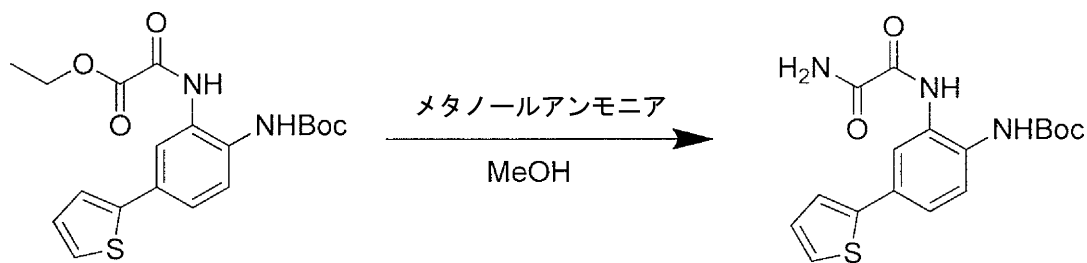
N1-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)オキサラアミド (1) の合成 :
スキーム42



ジクロロメタン (10mL) 中の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.0g、3.44mmol) の溶液に、エチルオキサリルクロリド (0.6mL、5.17mmol、1.5当量) およびTEA (1.2mL、8.61mmol、2.5当量) を0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、4時間攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) で精製して、2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソ酢酸エチル (1.0g、収率74%) を得た。

【 0 5 1 3 】

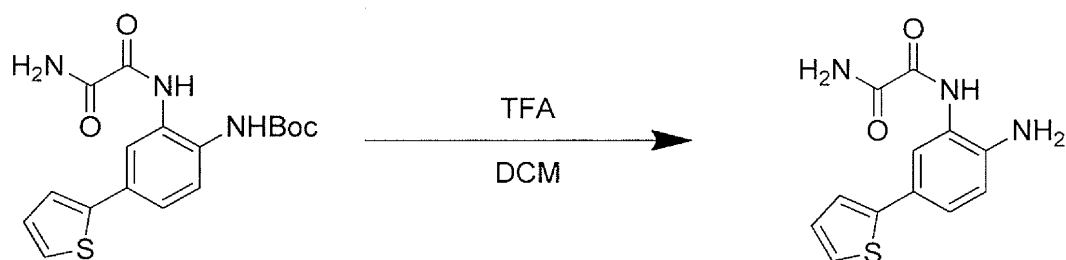
スキーム43



MeOH (2mL) 中の2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソ酢酸エチル (0.2g、0.512mmol) の溶液に、密封チューブ中でメタノールアンモニア (5mL、0.512mmol、1当量) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。得られた白色固体をろ過し、乾燥して、(2-(2-アミノ-2-オキソアセトアミド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (0.11g、収率59%) を得た。

【0514】

スキーム44



DCM (3mL) 中の(2-(2-アミノ-2-オキソアセトアミド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (0.1g、0.28mmol) の溶液に、TFA (1mL、13mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をNa₂CO₃の飽和水溶液で塩基性化した。得られた固体をろ過し、水およびエーテルで洗浄し、次いで乾燥して、N1-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)オキサリルアミド (40mg、収率55%) を得た。

ESI+ MS : m/z 262

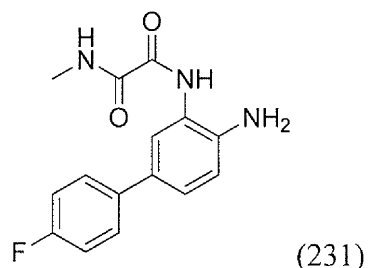
([M+H]⁺), 1H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 9.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H)

。

【0515】

当業者であれば、以下に記載する他の化合物も前述の手順と同様の様式で調製したことを理解すると考えられる。

【0516】



N1-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N2-メチルオキサリルアミド (231) を、スキーム43のメタノールアンモニアをメタンアミン (THF中2N溶液) で置き換え、スキーム42の(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(3-

アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えることにより調製した。この場合、boc脱保護を前述のとおりパラジウム/水素を用いてのニトロ還元で置き換えた。

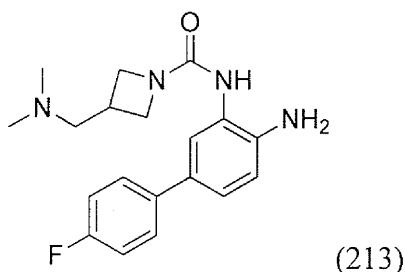
ESI- MS :

m/z 286 ([M-H]⁺), ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.95 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.75 (s, 3H)

。

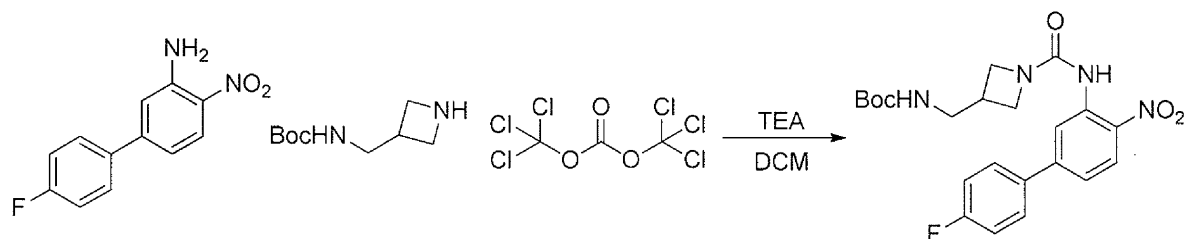
【 0 5 1 7 】

10



N-(4-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキサミド (213) の合成
スキーム45

20



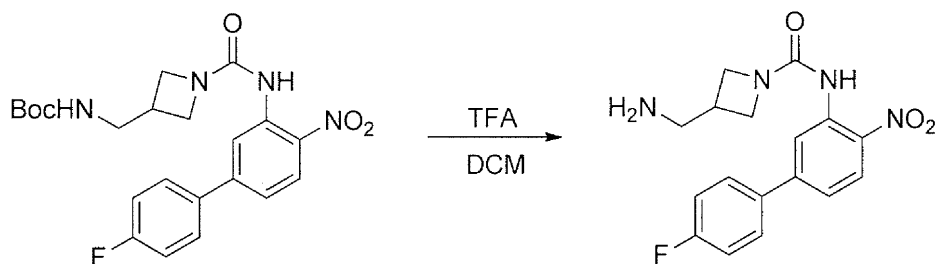
DCM (50mL) 中の4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン (1.5g、6.46mmol) の溶液に、トリホスゲン (1.917g、6.46mmol) およびTEA (8.5g、84mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでアゼチジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチル (1.203g、6.46mmol) を0 で加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。粗反応混合物を飽和クエン酸溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製残渣を得、これをカラムクロマトグラフィによりヘキサン中30%EtOAcで溶出して精製し、((1-((4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (2g、収率69.7%) を得た。

30

【 0 5 1 8 】

スキーム46

40



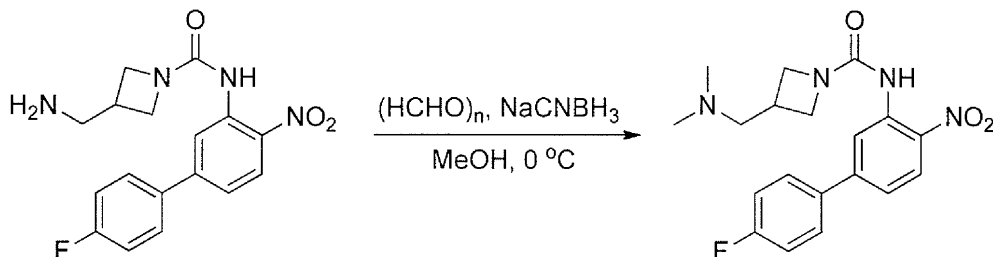
DCM (60mL) 中の(1-(4'-フルオロ-4-ニトロビフェニル-3-イルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル (2.0g、4.5mmol) の溶液に、TFA (8mL、104mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。次いで、反応混合

50

物を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液で塩基性化し、DCM中15% MeOHで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、3-(アミノメチル)-N-(4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (1.6g、収率100%) を黄色シロップで得、これをそれ以上のいかなる精製もせず次の段階でそのまま用いた。

【0519】

スキーム47

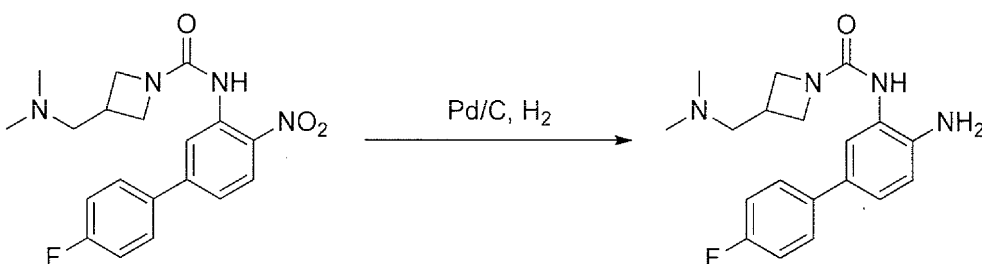


10

MeOH (50mL) 中の3-(アミノメチル)-N-(4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (2g、5.81mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (1.74g、58.1mmol) および酢酸 (1.74g、29.0mmol) を室温に加え、1時間撹拌した。次いで、 NaCNBH_3 (1.46g、23.23mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO_3 で停止し、 EtOAc で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧下で濃縮して粗製残渣を得、これをカラムクロマトグラフィによりDCM 20

【0520】

スキーム48



30

メタノール (100mL) 中の3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(4'-フルオロ-4-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (1.7g、4.57mmol、1.0当量) の溶液に、10% Pd/C (1.0g、0.94mmol) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下で2時間撹拌した。次いで、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、N-(4'-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキサミド (35mg、収率3%) をオフホワイト固体で得た。

ESI+ MS: m/z 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, $J_{1,3} = 8.0$ Hz, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.13 (s, 6H)

40

【0521】

実施例3: ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害

本明細書に記載の以下のトリプシン結合プロトコルおよびCaliperプロトコルを用いて、本発明の化合物をアッセイした。

【0522】

50

トリプシン結合アッセイ：HDAC1 - 動力学的IC50 - 3時間ブレインキュベーション

作業保存溶液

- 1×HDACアッセイ緩衝液：

50mM HEPES (GIBCO 15630-114)、100mM KCl、0.001% Tween-20 (Zymed 00-3005)、0.05% BSA (Invitrogen、P2489)、pH7.4

- 1.5×HDAC + 1.5×トリプシン：アッセイ緩衝液中の225nMトリプシン (Worthington) + 0.18 µg/ml HDAC1 (BPS Inc)
- 300×トリプシン保存溶液をHDACアッセイ緩衝液中で作製し、アリコートに分け、-80で保存する
- 3×基質：アッセイ緩衝液中18 µM基質
- BPS酵素および基質の量 (1ウェルあたり)

HDAC	クラス	酵素量	[基質] (µM)	基質
HDAC1	Ia	3.5ng*	6*	1600*

【0523】

プロトコル (Costar 3573 384穴プレート--黒/黒底)

アッセイは室温で行い、試薬は氷上に保存する。

- 1) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の酵素 + トリプシン20 µlを加える。
- 2) 化合物をピンで移す (100nlピン)。
- 3) 室温で3時間インキュベートする。
- 4) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の3×基質10ulを加える。
- 5) 遠心分離する：1000rpmで1分間。
- 6) 動力学的アッセイ：Envision上、励起 = 355nm；発光 = 460nm、10分間隔で7回プレートを読み取る。
- 7) データ解析には、20分～60分 (直線範囲) の傾斜を用いる。

【0524】

HDAC2 - 動力学的IC50 - 3時間ブレインキュベーション

作業保存溶液

- 1×HDACアッセイ緩衝液：

50mM HEPES (GIBCO 15630-114)、100mM KCl、0.001% Tween-20 (Zymed 00-3005)、0.05% BSA (Invitrogen、P2489)、pH7.4

- 1.5×HDAC + 1.5×トリプシン：アッセイ緩衝液中の225nMトリプシン (Worthington) + 0.2 µg/ml HDAC2 (BPS Inc)
- 300×トリプシン保存溶液をHDACアッセイ緩衝液中で作製し、アリコートに分け、-80で保存する
- 3×基質：アッセイ緩衝液中13.8 µM基質
- BPS酵素および基質の量 (1ウェルあたり)

HDAC	クラス	酵素量	[基質] (µM)	基質
HDAC2	Ia	4ng*	4.5*	1600*

【0525】

プロトコル (Costar 3573 384穴プレート--黒/黒底)

アッセイは室温で行い、試薬は氷上に保存する。

- 1) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の酵素 + トリプシン20 µlを加える。
- 2) 化合物をピン転写する (100nlピン)。
- 3) 室温で3時間インキュベートする。
- 4) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の3×基質10 µlを加える。
- 5) 遠心分離する：1000rpmで1分間。
- 6) 動力学的アッセイ：Envision上、励起 = 355nm；発光 = 460nm、10分間隔で7回プレート

トを読み取る。

7) データ解析には、20分～60分（直線範囲）の傾斜を用いる。

【0526】

プロトコル：HDAC3 - 動力的IC₅₀ - 3時間プレインキュベーション

作業保存溶液

- 1×HDACアッセイ緩衝液：

50mM HEPES (GIBCO 15630-114)、100mM KCl、0.001% Tween-20 (Zymed 00-3005)、0.05% BSA (Invitrogen、P2489)、pH7.4

- 1.5×HDAC：アッセイ緩衝液中0.1 μg/ml HDAC3 (BPS Inc)

- 3×基質 + 3×トリプシン：アッセイ緩衝液中の28.5 μM基質 + 450nMトリプシン

- 300×トリプシン保存溶液をHDACアッセイ緩衝液中で作製し、アリコートに分け、-80で保存する

- BPS酵素および基質の量（1ウェルあたり）

HDAC	クラス	酵素量	[基質] (μM)	基質
HDAC3	Ia	2ng*	9.5*	1600*

10

【0527】

プロトコル (Costar 3573 384穴プレート--黒/黒底)

アッセイは室温で行い、試薬は氷上に保存する。

1) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の酵素 + トリプシン20 μlを加える。

2) 化合物をピン転写する (100nlピン)。

3) 室温で3時間インキュベートする。

4) アッセイ緩衝液 (Combi) 中の3×基質10 μlを加える。

5) 遠心分離する：1000rpmで1分間。

6) 動力的アッセイ：Envision上、励起 = 355nm；発光 = 460nm、10分間隔で7回プレートを読み取る。

7) データ解析には、20分～60分（直線範囲）の傾斜を用いる。

【0528】

本発明の化合物をヒストンデアセチラーゼ阻害活性についてアッセイした。データを以下の表に示す。データは、文字「A」は化合物が0.0000001 μM 0.1 μMの間のIC₅₀を有することを意味し、文字「B」は化合物が0.11 μM 1 μMの間のIC₅₀を有することを意味し、文字「C」は化合物が1.1 μM 5 μMの間のIC₅₀を有することを意味し、文字「D」は化合物が5.1 μM 30 μMの間のIC₅₀を有することを意味し、文字「E」は化合物が> 30 μMのIC₅₀を有することを意味する。当業者であれば、化合物は他のヒストンデアセチラーゼ酵素に対して評価しうることを意図しないことを理解すると考えられる。本発明の化合物は、集約させることが望まれる性能活性に応じて、一連のヒストンデアセチラーゼ酵素に対してアッセイすることができる。さらに、文字「A」、「B」、「C」、「D」および「E」も例示のためであって、決して本発明の範囲を限定することを意図しない。例えば、記号「E」は、化合物が必ずしも活性または有用性を欠くことを示すものではなく、むしろ示したヒストンデアセチラーゼ酵素に対するそのIC₅₀値が30 μMよりも大きいことを示す。

30

40

【0529】

(表2)

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
3	B	B	C	B	B	B
2	C	B	C			
24	C	B	E			
23	D	D	D			
6	D	C	E			

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
21	D	C	C			
1	C	B	C	C	C	C
120	C	B	C			
4	A	A	C	A	B	B
81	C	B	D			
30	A	A	B	A	A	B
27	C	C	D			
12	B	B	C	A	A	B
11	C	B	D			
22	B	B	D	B	B	C
16	A	A	B	A	A	B
13	A	A	C	A	A	B
5	C	C	D			
45	A	A	C	A	A	C
17	A	A	C	A	A	C
83	D	D	E			
76	B	B	C			
36	E	E	E			
35	A	A	C	A	A	C
19	B	B	E			
46	B	B	D			
34	C	B	D			
78	D	D	E			
20	B	C	D			
47	C	B	D			
49	A	A	D	A	B	C
32	A	A	B	A	A	B
40	A	A	C	A	B	C
59	C	C	D			
48	B	B	C			
8	C	D	E			
73	C	B	D	B	B	C
42	B	B	D			
10	D	D	E			
43	E	D	E			

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
9	C	C	D			
31	B	B	E			
26	C	C	E			
61	C	B	D			
89	B	B	D	B	B	C
68	A	A	C	A	A	C
37	D	D	E			
85	B	B	C			
59	D	C	E			
82	D	D	E			
62	E	D	E			
69	B	B	D			
79	C	B	C			
80	D	D	E			
41	D	D	E			
33	B	A	D			
66	B	B	D			
15	B	A	C	B	B	B
91	B	A	C	A	A	B
64	C	B	D			
38	C	C	C			
75	D	C	E			
57	A	A	C	A	B	C
44	B	B	D			
55	C	B	E			
58	D	C	D			
65	B	A	D			
51	C	C	D			
53	B	B	E	B	B	C
39	A	A	D	A	A	C
72	C	B	D	B	B	C
54	A	A	C	A	A	B
18	A	A	C	A	A	B
86	B	A	C			
74	D	D	E			

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
87	A	A	C			
88	B	A	C			
90	C	B	E			
25	A	A	C	A	A	B
67	B	A	C	A	A	C
52	C	B	D			
60	B	B	C	B	B	C
77	D	C	D			
63	B	B	C	B	B	B
70	C	B	D	B	B	D
56	A	A	C	A	B	C
96	A	B	C			
97	D	C	C			
106	A	A	C	A	A	B
124	A	A	D	A	A	C
128	A	A	D	A	B	C
129	A	A	D	A	A	C
130	B	B	D			
98	A	A	C	A	B	C
133	A	A	C	A	B	C
114	A	A	D			
109	B	B	E			
92	A	A	C			
107	D	D	C	D	D	C
113	A	A	D	A	A	D
115	A	A	D			
116	B	B	D			
131	C	C	E			
100	B	B	C			
126	A	A	D	A	B	D
104	D	D	D			
95	B	B	D			
137	A	A	C			
117	A	A	C			
94	A	B	D			

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
122	A	A	D			
123	A	A	C			
139	A	A	C	A	B	C
105	C	B	D			
141	A	A	D			
110	A	A	D			
111	A	A	D			
134	A	A	D	A	B	C
140	C	B	D			
138	B	C	E			
127	D	D	E			
136	C	C	E			
135	B	C	E			
108	C	B	D			
132	C	C	E			
112	C	B	E			
119	A	A	D			
142	B	B	C			
145	B	B	C	B	B	C
125	A	A	D			
93	C	B	D			
146	B	B	D			
147	A	B	C			
143	B	A	D			
144	A	A	C	A	B	C
118	A	A	C	A	A	C
121	B	A	B	A	B	B
177	A	A	C			
14				A	B	C
50	D	C	E			
103				A	A	D
152	D	C	E			
153	D	C	D			
154	C	B	C			
155	C	B	E			

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
156	A	A	C			
157	B	B	D			
158	A	A	D			
159	B	B	D			
160	A	A	C			
161	D	C	E			
162	C	B	D			
163				B	B	C
164				A	A	C
165	E	E	E			
166	B	A	C			
167	B	A	B			
168	B	B	D			
169	B	B	C			
170	B	A	B			
171	A	B	C			
172	A	A	B			
173	E	D	E			
174				A	A	B
175	C	C	D			
176	E	D	E			
177				A	B	C
178				A	B	D
181	C	C	D			
182				A	A	C
185	A	A	B			
186	A	A	D	A	B	C
187	A	A	D	B	B	E
191				B	B	C
193				A	A	B
194				A	A	B
200	C	B	D			
195	C	C	E			
196	E	D	E			
197	D	D	E			

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力学的 IC50 (uM)	HDA2 動力学的 IC50 (uM)	HDAC3 動力学的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
198	C	C	D			
199	B	B	E			
201	E	E	E			
202				A	B	C
203				A	B	C
204				B	B	C
205				B	B	D
206				D	D	C
207				D	D	B
208				A	B	C
209				A	B	c
210				A	A	C
211				A	B	E
212				A	A	B
213				B	C	D
214				A	A	D
215				A	A	C
216				A	A	D
217				A	A	C
218				A	B	A
219				B	B	B
220				E	D	C
221				E	D	C
222				D	D	B
223				C	C	B
224				A	B	A
225				C	D	E
226				A	A	D
227				A	A	A
228				D	E	C
229				C	D	B
230				A	B	A
231				C	D	D
232				A	A	D
233				A	A	D

10

20

30

40

化合物 番号	HDAC1 動力的的 IC50 (uM)	HDA2 動力的的 IC50 (uM)	HDAC3 動力的的 IC50 (uM)	HDAC1 Caliper IC50 (uM)	HDAC2 Caliper IC50 (uM)	HDAC3 Caliper IC50 (uM)
234				B	C	A
235				B	B	D
236				A	B	C
237				D	E	C
238				A	B	E
239				C	C	D
240				E	D	D
241				A	B	C
242				A	A	C
243				D	D	B
244				B	B	B
245				A	A	C
246				B	B	B

10

20

【 0 5 3 0 】

実施例4方法：学習試験：

すべての行動試験はFischer et al., Neuron 48, 825-838 (2005)に記載されている。

【 0 5 3 1 】

恐怖条件付け試験：

文脈依存的恐怖条件付け。訓練は、マウスを条件付けボックス（文脈）に3分間曝露することと、これに続く足ショック（2秒、0.5/0.8/1.0mA、一定電流）で構成される。記憶試験は、24時間後にマウスを条件付け文脈に3分間再曝露することによって実施する。うずくまる姿勢に伴い心拍および呼吸以外の動きがないこととして定義されるフリージングを、2名の訓練された観察者（1名は実験条件を知らされていない）によって10秒ごとに3分間（合計18のサンプリング間隔）記録する。両観察者からの平均として得られたフリージングを示す観察数を、観察総数に占める比率（％）で表す。短期記憶試験のために、記憶試験を足ショック訓練の3時間後に実施する。

30

【 0 5 3 2 】

音依存的恐怖条件付け。訓練は、マウスを条件付けボックス（文脈）に3分間曝露することと、これに続く音〔30秒、20kHz、75dB音圧レベル（SPL）〕および足ショック（2秒、0.8mA、一定電流）で構成される。記憶試験は、24時間後にマウスを新規文脈に3分間曝露し、続いて音（10kHz、75dB SPL）にさらに3分間曝露することによって実施する。フリージングを、前述のとおり2名の偏りのない観察者によって10秒ごとに記録する。

40

【 0 5 3 3 】

モリス水迷路試験。水迷路パラダイムを不透明な水を満たした円形タンク（直径1.8m）内で実施する。プラットフォーム（11×11cm）を標的四分円の中心で水面下に沈める。マウスの遊泳経路をビデオカメラで記録し、Videomot 2ソフトウェア（TSE）により解析する。各訓練セッションのために、マウスをタンクの4つの無作為の点から連続して迷路に入れる。マウスに60秒間プラットフォームを探索させる。マウスが60秒以内にプラットフォームを見つけなければ、プラットフォームにゆっくり誘導する。マウスをプラットフォーム上に15秒間とどまらせる。毎日2回の訓練試行を行い；各試行の潜時を解析のために記録する。記憶試験（プローブ試験）中、プラットフォームをタンクから除去し、マウス

50

を迷路内で60秒間遊泳させる。

【0534】

高架式T字迷路での空間作業記憶。マウスをその自由摂取重量の85%での制限給餌スケジュールで維持する。空間作業記憶をまず高架式プラスチック製T字迷路で評価する。これは、10cmの高さの壁で囲ったスタートアーム(47×10cm)および2つの同じゴールアーム(35×10cm)で構成される。プラスチック製給餌皿が各ゴールアーム先端から3cmに置かれている。迷路は、遠位の迷路の範囲外に様々な目立つ手がかりがある、十分に明るい研究室の床から、1mの高さにある。空間的場所非見本合わせ試験の前に数日間、マウスを迷路、および加糖練乳を飲むことに慣らす。

【0535】

各試行は見本走行および選択走行で構成される。見本走行では、マウスを、擬似ランダム順序(セッションごとに左折および右折は同じ回数で、同じ方向に連続して曲がるのは2回以下)に従い、プラスチック製ブロックを置くことで左または右のいずれかに押しやる。アームの先端の給餌皿で0.07mlの加糖練乳(水で50/50に希釈)からなる報酬が得られる。次いで、ブロックを除去し、マウスをスタートアームの先端に実験者に向けて置き、いずれかのアームを自由に選択させる。見本走行と選択走行との時間間隔は約15秒である。マウスが前に行かなかったアームを選択する(すなわち、交互にする)と報酬を与える。マウスに、試行間の間隔(ITI)約10分で1回に1試行させる。毎日の各セッションは4回の試行からなり、マウスに合計24回の試行を行う。

【0536】

カニューレ挿入および注射:

マイクロカニューレを、Fischer et al., J. Neurosci 22, 3700-7 (2002)によって記載されるとおり、側脳室に挿入する。

【0537】

免疫プロット法および染色:

免疫プロット法のための溶解物を、Fischer et al. Neuron 48, 825-838 (2005)によって記載されるとおりに調製する。ヒストンを単離するために、脳組織をTX緩衝液(50mM Tris HCl, 150mM NaCl, 2mM EDTA, 1% Triton-100)中でホモジナイズし、4℃で15分間インキュベートした後、200rpmで10分間遠心分離する。TX緩衝液中での洗浄段階の後、ペレットを0.2M HClを含むTX緩衝液に溶解し、氷上で30分間インキュベートした後、10000rpmで10分間の2回目の遠心分離を行う。上清を透析するか、または免疫プロット法に直接用いる。抗体を1:1000の濃度で用いる。ヒストン検出抗体および抗PSD-95抗体はすべて、例えば、Upstate (Lake Placid, N.Y.)からのものである。抗シナプトフィジン(SVP38)は、例えば、Sigmaからのものである。抗ニューロン核(neuN)および抗成長関連タンパク質(Gap43)は、例えば、Chemicon (Temecula, Calif.)からのもので、抗N-カドヘリン、抗-カテニンは、例えば、Santa Cruz (Santa Cruz, Calif.)からのものである。免疫染色を、Fischer et al., Neuron 48, 825-838 (2005)によって記載されるとおりに実施する。前述の抗体を1:500希釈で用いる。抗MAP-2抗体(例えば、Sigma)は1:200希釈で用いる。

【0538】

統計学的分析:

データを独立スチューデントt検定および一元配置ANOVA(分散分析)により分析する。いくつかの群からの平均を比較するために、一元配置ANOVAと、続いてシェッフェの事後検定を用いる。

【0539】

実施例5

HDACの障害を通じて学習行動を復元させる能力について本発明の化合物を試験する。脳萎縮は正常な加齢中に起こり、学習および記憶欠陥に関連する神経変性疾患の早期の特徴である。最近になって、前脳に広範な神経変性を有するマウスモデルが報告された。これらのモデルの1つは、様々な神経変性疾患に関係があるとされるタンパク質、p25 (Cruz,

10

20

30

40

50

J., et al, Curr. Opin. Neurobiol. 14, 390-394 (2004)) の発現がCamKIIプロモーターの制御下にあり、ドキシサイクリン飼料でスイッチオンまたはオフすることができる (Fisher, A. et al., Neuron 48, 471-83 (2003) ; Cruz, J. et al., Neuron 40, 471-83 (2003))、二重トランスジェニック (bi-transgenic) CK-p25 Tgマウスである。p25発現の6週間の生後誘導は、前脳における重度のシナプスおよびニューロン損失を伴う、学習障害を引き起こす。

【0540】

具体的には、シナプスおよびニューロン損失を発症したCK-p25 Tgマウスにおいて、学習行動を復元させ、長期記憶の呼び出しを回復させる能力について本発明の化合物を試験する。p25を11ヶ月齢CK-p25 Tgマウスで6週間誘導する。その後、p25発現を抑制し、CK-p25 Tgマウスの一方の群に本発明の化合物の1日1回または間欠的 (例えば、1日おき) 注射を一定期間 (例えば、1~4週間) 行う一方、他の群に食塩水注射を行う。続いて、p25を発現しない対照群を含むすべてのマウスを、恐怖条件付けおよび水迷路学習に供する。このために、p25発現を11ヶ月齢CK-p25マウスで6週間誘導した後、一方の群に本発明の化合物を1日1回または間欠的 (例えば、1日おき) に一定期間 (例えば、1~4週間) 注射する一方、対照群に食塩水を注射する。媒体処置群と化合物処置群のフリージング行動および空間学習を比較し、シナプスマーカータンパク質のレベルを測定する。フリージングはうずくまる姿勢に伴い心拍および呼吸以外の動きがないことと定義される。脳萎縮および海馬ニューロン損失も評価する。

【0541】

本発明の化合物を用いてのHDAC阻害の、呼び出し不可能な長期記憶の回復に対する効果を評価する。11ヶ月齢CK-p25 Tgマウスを恐怖条件付けパラダイムで訓練し、それらのホームケージに4週間戻す。続いて、p25を6週間誘導した後、マウスに食塩水 (媒体) または本発明の化合物のいずれかを一定期間注射する。その後、p25を発現しなかった媒体注射対照群および訓練しなかった化合物注射対照マウスの群を含むすべてのマウスを、記憶試験に供する。媒体処置群と化合物処置群のフリージング行動および空間学習を比較し、シナプスマーカータンパク質のレベルを測定する。脳萎縮および海馬ニューロン損失も評価する。記憶試験中のフリージング行動の有意な低減 ($P < 0.0001$) は、固定された長期記憶の損失を示唆している。

【0542】

実施例6

重度の神経変性を発症したCK-p25 Tgマウスにおける可塑性因子に対する効果を調べるために本発明の化合物を試験する。p25を11ヶ月齢CK-p25 Tgマウスで6週間誘導する。その後、p25発現を抑制し、CK-p25 Tgマウスの一方の群に1日1回または間欠的 (例えば、1日おき) 化合物注射を一定期間 (例えば、1~4週間) 行う一方、他の群に食塩水注射を行う。海馬ニューロン損失を化合物処置マウスおよび媒体処置マウスについて、例えば、海馬NeuNおよびMAP-2染色を示す画像を比較し、すべての群の海馬および皮質からの免疫プロットを用いることにより評価する。

【0543】

実施例7

学習、基礎不安、探索行動および脳可塑性に対する効果を調べるために本発明の化合物を試験する。C57BL/6Jマウスを恐怖条件付けに供し、直後に本発明の化合物または食塩水を腹腔内 [ip] 注射する。フリージング行動を、24時間後に行う記憶試験中に評価する。

【0544】

C57BL/6Jマウスの側脳室 (icv) にマイクロカニューレを埋め込み、恐怖条件付けの直後に本発明の化合物または媒体のいずれかを注射する。フリージング行動を、24時間後に行う記憶試験中に評価する。

【0545】

C57BL/6Jマウスに本発明の化合物または食塩水を、1日1回または間欠的に一定期間 (例えば、1~4週間) 注射 [ip] した後、すべてのマウスを高架式十字迷路およびオープンフ

10

20

30

40

50

ールド試験に供する。海馬におけるMAP-2免疫反応性（IR）を評価し、化合物処置マウスおよび媒体処置マウスを比較する。脳可塑性のマーカーを測定する。

【0546】

実施例8

空間記憶を回復させる能力を調べるために本発明の化合物を試験する。p25発現が抑制されているCK-p25 Tgマウスおよび対照マウスを水迷路パラダイムで、すべてのマウスが確実に隠れたプラットフォームを見つけるまで訓練する。その後、すべてのマウスをホームケージに4週間戻して、海馬依存性長期記憶を固定させる。その後、p25発現を6週間誘導し、続いてp25を抑制する。CK-p25 Tgマウスの一方の群に本発明の化合物を1日1回または間欠的（例えば、1日おき）に注射する一方、他の群に媒体を注射する。

10

【0547】

パイロット試験は、水迷路パラダイムにおいて記憶想起を分析するために一般に用いられるプローブ試験が、長期記憶想起を分析するための信頼できる読み出しではないことを明らかにした。事実、大規模な再訓練なしで、野生型マウスでも、プローブ試験における訓練の10週間後に試験した場合、標的四分円に対して有意な嗜好性を示さない。長期記憶の想起を測定するために、マウスを代わりに1日に2回だけのリマインダー訓練セッションに曝露する。リマインダー訓練セッション中の平均逃避潜時を、初期訓練を受けなかった対象マウスと比較する。逃避潜時を、化合物処置マウスおよび対照マウスについて評価する。

【0548】

20

実施例9

ルービンスタイン-テービの処置に関連する、化合物によって誘発される特異的アセチル化マークを調べるために、本発明の化合物を試験する。ルービンスタイン-テービCBP+/-マウスの矢状脳切片を免疫染色して、海馬ニューロンにおけるAcH2Bのレベルを検出する。CBP+/-およびWTマウスからの、13-アクチン、H2B（非アセチル化）、AcH2A、AcH3およびAcH4に対する抗体を用いての、海馬タンパク質抽出物のウェスタンブロット分析を用いて、AcH2Bレベルを求める。ウェスタンブロット分析の定量により、p-アクチン、総H2B、AcH2A、およびAcH3のレベルの差が判明する。

【0549】

実施例10

30

本発明の化合物を、細胞におけるHDAC阻害剤効果を調べるために、ニューロン初代培養物で評価した。E17マウス胎仔前脳を、緩やかに粉碎した後、トリプシン/DNアーゼ消化することにより、単一細胞懸濁液へと解離させた。細胞を、ポリ-D-リジン/ラミニンコーティングした黒/透明底96穴プレート（BD Biosciences #BD356692）に、2% B27、および1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含むNeurobasal培地中、12,500細胞/ウェルの密度で播種した。培養物をHDAC阻害剤の様々な阻害剤濃度で、播種後3日目に開始して24時間処理した。

【0550】

本発明の化合物を、その細胞HDAC活性の機能的尺度を調べるために評価した（免疫蛍光分析）。ニューロンの撮像を自動顕微鏡を用いて実施した。HDAC阻害剤処理を24時間行った後、リン酸緩衝食塩水（PBS）に溶解したホルムアルデヒドをウェルに直接加えて、最終濃度4%とした。細胞を室温で10分間固定した。リン酸緩衝食塩水で2回洗浄した後、細胞を透過化処理し、PBS中0.1% Triton X-100、2% BSAからなるブロッキング緩衝液でブロックした。ヒストン修飾の免疫蛍光撮像のために、細胞を抗アセチル-H3K9（Millipore、カタログ# 07-352）または抗Ac-H4K12（Millipore、カタログ#04-119）抗体、およびAlexa488結合二次抗体（Molecular Probes）で染色した。細胞核を、Hoechst 33342（Invitrogen、H3570）で染色することにより特定した。細胞核およびヒストンアセチル化シグナル強度を、レーザー走査マイクロサイトメーター（Acumen eX3、TTP Labtech）を用いて検出し、測定した。Acumen Explorerソフトウェアを用いて、HDAC阻害剤非存在下で>99.5%の細胞が閾値よりも低い強度レベルを有するように、ヒストンアセチル化シグナ

40

50

ル強度の閾値を特定した。HDAC阻害剤存在下で、ヒストンアセチル化シグナル強度が閾値よりも高い細胞を「明るい緑色の核」と評価した。明るい緑色と評価する核の比率(%)を各HDAC阻害剤について定量した。次いで、この比率(%)をDMSO対照に対して正規化した。HDAC阻害剤非存在下および存在下でのニューロンにおけるヒストンアセチル化染色(樹状突起を抗Map2B抗体(EnCor)およびAlexa-555結合二次抗体(Molecular Probes)で染色;赤で示す)の代表的画像を、Zeiss Observer Z1顕微鏡で得た。

【0551】

実施例11

材料および方法:

CBP突然変異マウス(B6.Cg-Tg(Camk2a-Crebbp*)1364Tabe/J)を、例えば、Jackson labから入手する。このCREB結合タンパク質の、FLAGエピトープ標識したドミナントネガティブ切断型(FLAG-CBPA1、アミノ酸1084~2441のコード配列を欠損)の発現は、空間的には前脳(海馬、扁桃体、線条体、および皮質)のニューロンに向けられ、時間的にはCaMKIIaプロモーターによる生後発生に向けられている。このCBPのドミナントネガティブ変異型(それらの標的遺伝子発現のための活性化補助因子としてCBPを用いて、転写因子を妨害するために設計された)は、海馬における内因性CBPの95%および皮質における内因性CBPの84%のレベルで導入遺伝子から発現される。半接合マウスは海馬依存性記憶欠損(長期強化の低減、空間学習欠損、および文脈的恐怖条件付け損傷など)を示し、CBP欠損変異体モデルではいかなる発生損傷も観察されなかった。CBP変異型半接合マウスおよびそれらの対照同腹仔に、媒体または本発明の化合物を1日1回または間欠的(例えば、1日おき)に一定期間(例えば、10日間)注射する。11日目に、マウスを文脈的恐怖条件付けパラダイムで訓練する(訓練は、マウスを条件付けボックス(文脈、TSE)に3分間曝露することと、これに続く足ショック(2秒、0.8mA、一定電流)で構成される)。訓練の1時間後、マウスに本発明の化合物または媒体を注射する。12日目に、マウスを訓練ボックスに戻し、フリージング行動をモニターし、記録する。参考文献:Learn Mem. 2005 Mar-Apr;12(2):111-9。CREB結合タンパク質(CBP)の切断型を発現するトランスジェニックマウスは、海馬シナプス可塑性および記憶保存の欠陥を示す。Wood MA, Kaplan MP, Park A, Blanchard EJ, Oliveira AM, Lombardi TL, Abel T.

【0552】

CBP(+/-)半接合マウスは、ルービンスタイン-テービのヒト疾患症候群のモデルである。これは、ヒトにおける原因と考えられるのと同じ遺伝子突然変異である。この症候群に罹患している人々は記憶/認知および発生の欠陥を有する。投与パラダイム(例えば、1mg/kg、QD、10日間)を用いて、マウスの記憶を野生型同腹仔で見られるのと同等のレベルに回復させるその能力について本発明の化合物を試験する。

【0553】

実施例12

材料および方法:

CK/p25マウスは誘導性神経変性疾患マウスモデルである。二重トランスジェニックマウスを、CamK2a-tTAおよびtetO-p25 Tgマウス系統を交配することによって作製する。ドキシサイクリン存在下で、p25の発現は抑制される。ドキシサイクリンを除去すると、p25の発現は前脳において強力に誘導される。6週間のp25誘導は、大々的なニューロン損失、アミロイドペプチド産生増大、タウ関連病態、ならびに学習および記憶の欠陥を引き起こす。これらの実験のために、ドキシサイクリンを3ヶ月齢CK/p25マウスおよび対照同腹仔から6週間除去する。続いて、マウスに本発明の化合物または媒体を一定期間(例えば、10日間)注射する。その期間の後(例えば、11日目)、マウスを文脈的恐怖条件付けパラダイムで訓練する(訓練は、マウスを条件付けボックス(文脈、TSE)に3分間曝露することと、これに続く足ショック(2秒、0.8mA、一定電流)で構成される)。訓練の1時間後、マウスに本発明の化合物または媒体を注射する。12日目に、マウスを訓練ボックスに戻し、フリージング行動をモニターし、記録する。参考文献:Cruz JC, et al. Neuron 2003, 40:471-483; Fischer A, et al. Neuron, 2005, 48: 825-838; Fischer A, et al., N

10

20

30

40

50

ature 2007, 447: 178-182.

【 0 5 5 4 】

p25媒体群は非誘導媒体処置マウスであり、p25/CK媒体群は誘導未処置マウスである。対照群は、p25を発現しない、通常の飼料を給餌したtet0-p25 Tgマウスで構成される。文脈的恐怖条件付け学習を回復させる能力について本発明の化合物を試験する。p25の脳病態は神経変性および記憶欠陥を有するヒト患者に類似している。

【 0 5 5 5 】

実施例13

マウスを、0日目に文脈的恐怖条件付けパラダイムを用いて訓練する。例えば、訓練は、マウスを条件付けボックス（文脈、TSE）に3分間曝露することと、これに続く3回の足ショック（2秒、0.8mA、一定電流を15秒間隔）で構成される。1日目から、マウスを消去試行で訓練する。各訓練日に、マウスを2回足ショックなしで条件付けボックスに3分間曝露する（2回の消去試行/日）。1回目の試行の1時間後、マウスに本発明の化合物（例えば、30mg/l(g, i.p.)）を注射する。注射の1時間後、二回目の消去試行を実施する。個々の各試行におけるフリージング時間を測定する。

【 0 5 5 6 】

実施例14

記憶再固定パラダイムのために、前述の恐怖消去訓練後、マウスをホームケージに1ヶ月間再度収容する。続いて、マウスを条件付けボックスに3分間再曝露し、それらのフリージング行動を測定する。恐怖記憶消去試行の後、ホームケージで一定期間休んだ後に恐怖記憶が自然に回復することは十分に確立されている。恐怖消去のメカニズムは、恐怖記憶と競合する新しい記憶の形成を誘発することと推測され、次いで恐怖反応を低減する。反対に、再固定に基づく恐怖記憶消去パラダイムは、活性化された恐怖記憶を直接改変すると提唱されており、したがって低減された恐怖反応が自然に回復することはない（Extinction-reconsolidation boundaries: key to per attenuation of fear memories. Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE. Science. 2009 May 15;324(5929): 951-5. Epub 2009 Apr 2）。

【 0 5 5 7 】

複数の疾患状態において、頻度および用量に関するいくつかの投薬パラダイムで本発明の化合物を試験する。前述の実験は、処置が有害な記憶の消去に有益であると示すことができる。1つの態様において、本発明の化合物は適切な訓練パラダイムと共に、恐怖記憶の永久的消去を導く。

【 0 5 5 8 】

実施例15：Caliperエンドポイントアッセイ

以下の非トリプシン結合インビトロHDAC酵素エンドポイントアッセイを用いて、本発明の化合物をアッセイした。下記はCaliper LabChip EZ-Reader InstrumentでのHDAC選択性パネルを実行するための標準プロトコルである。

【 0 5 5 9 】

Caliper HDACアッセイ緩衝液（頭字語HAB、1リットル）を以下のとおりに調製した。

成分：	最終濃度：	カタログ番号：
100mL 1M KCL	100mM	Sigma #9541-500G
50mL 1M HEPES, pH 7.4	50mM	Sigma #H3375-1KG
1mL 10% BSA	0.01%*(重要)	SeraCare #AP-4510-80 -100G
20uL 50% Tween-20	0.001%	Zymed #00-3005 -20mL

【 0 5 6 0 】

緩衝液を1リットルのMilli-Q水に加え、4℃で保存した。*BSAの最終濃度は、Caliper機器で用いるためには0.01%を超えることはできない。HDAC酵素1～9はBPS Bioscienceから

購入した（カタログ番号については以下の表を参照されたい）。

【 0 5 6 1 】

基質（保存濃度）は、以下のとおりに調製した。

基質A（aka HS-C2（構造を以下に示す）：100％DMSO中10mM/2mM）-最終濃度2 μ M-HDAC 1、2、3、6

基質B（aka HS-CF3（構造を以下に示す）：100％DMSO中10mM/2mM）-最終濃度2 μ M-HDAC 4、5、7、8、9

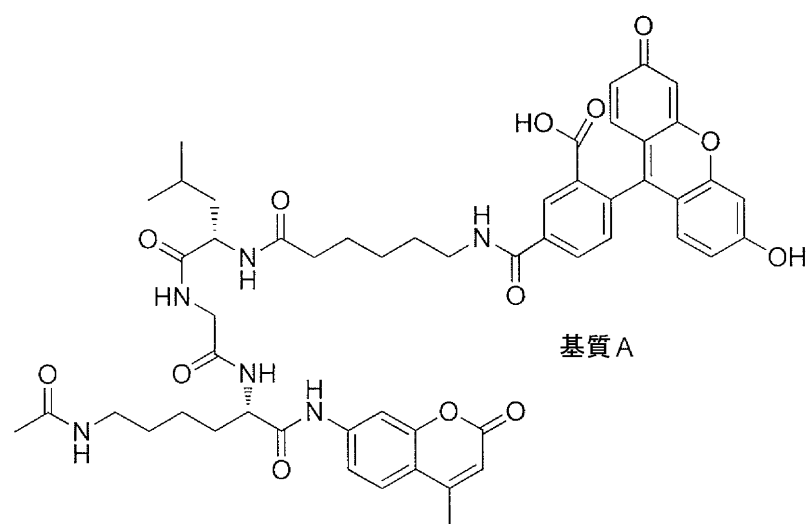
【 0 5 6 2 】

失活用阻害剤（保存濃度）はLBH（構造を以下に示す）であった。機器緩衝液はProfile rPro Separation Buffer（例えば、Caliper # 760367）であった。機器チップはLabChip EZ Reader II 12-Sipper Off-Chip Mobility Shift Chip（例えば、Caliper # 760404）であった。

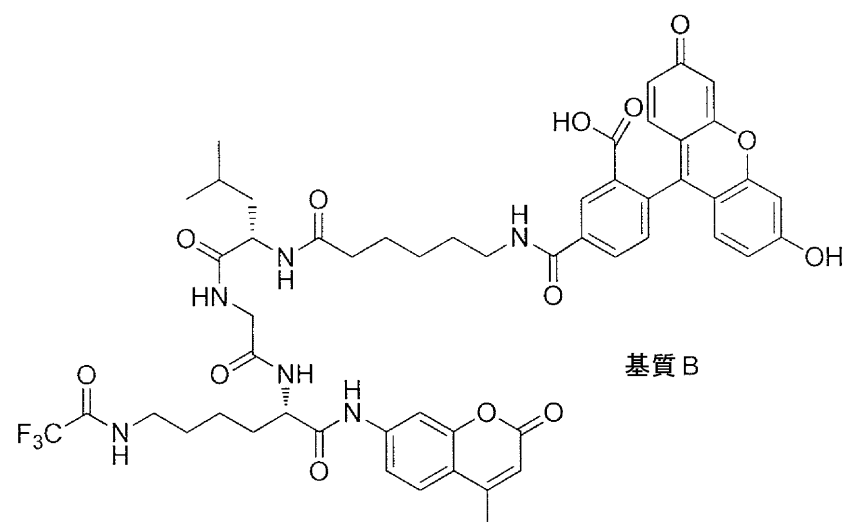
【 0 5 6 3 】

Caliperペプチド構造HS-C2およびHS-CF3を以下に示し、2011年11月2日提出の「Fluorescent Substrates for Determining Lysine Deacetylase Activity」なる表題の米国特許出願第61/628562号に記載の合成手順に従って調製した。

HS-C2

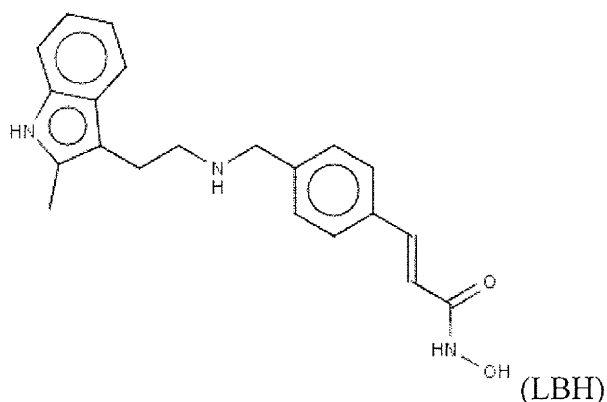


HS-CF3



【 0 5 6 4 】

LBH失活剤の構造は下記である。



10

【 0 5 6 5 】

プロトコルを以下のとおりを実施した。

1. Caliper LabChipおよび1 μ M Marker (分離緩衝液中のペプチド) を機器実行のために調製した。
2. Caliper HAB緩衝液を室温まで加温する。
3. 100nlの化合物を20 μ lの1.5 \times HDAC溶液にピンで移し、室温で3時間ブレインキュベートする。
4. 10 μ lの3 \times アセチル化基質溶液を加えて、反応を開始し、50分間行う。
5. 反応を5 μ lの10 μ M LBH溶液 (最終約1.4 μ M) で停止する。
6. プレートを混合する。
7. プレートをEZ Reader機器で読み取る。キャピラリー電気泳動で基質および生成物ピークを分離し、基質および生成物両方からの蛍光を読み取る。
8. 実行パラメーターは以下のとおりであった。

20

	圧力	上流電圧	下流電圧	試料 緩衝液 シッパ後 時間	最終 遅延 時間	ピーク の順番
HS-C2	-1.3	-500	-1500	35	90	生成物が 最初
HS- CF3	-1.3	-500	-1500	35	90	生成物が 最初

30

【 0 5 6 6 】

下記はHDACおよびペプチド濃度の表である。

HDAC	BPS カタログ 番号	ペプチド	ペプチド 濃度 (μ M)	保存酵素 (μ M)	最終 酵素 (nM)	1時間での 変換率 (%)
1	50051	C2	2	4.82	5	27%
2	50002	C2	2	44	3	20%
2T	(#X083-59 XTAL 溶液 0.9 mg/ml)	C2	2	19.1	0.5	
3	50003	C2	2	7.67	5	30%
4	50004	CF3	2	26.6	0.5	38%
5	50045	CF3	2	0.567	1	17%
6	50006	C2	2	5.66	2	29%
7	50007	CF3	2	8.97	0.5	45%
8	50008	CF3	2	12.93	0.5	22%
9	50009	CF3	2	57.99	3	25%

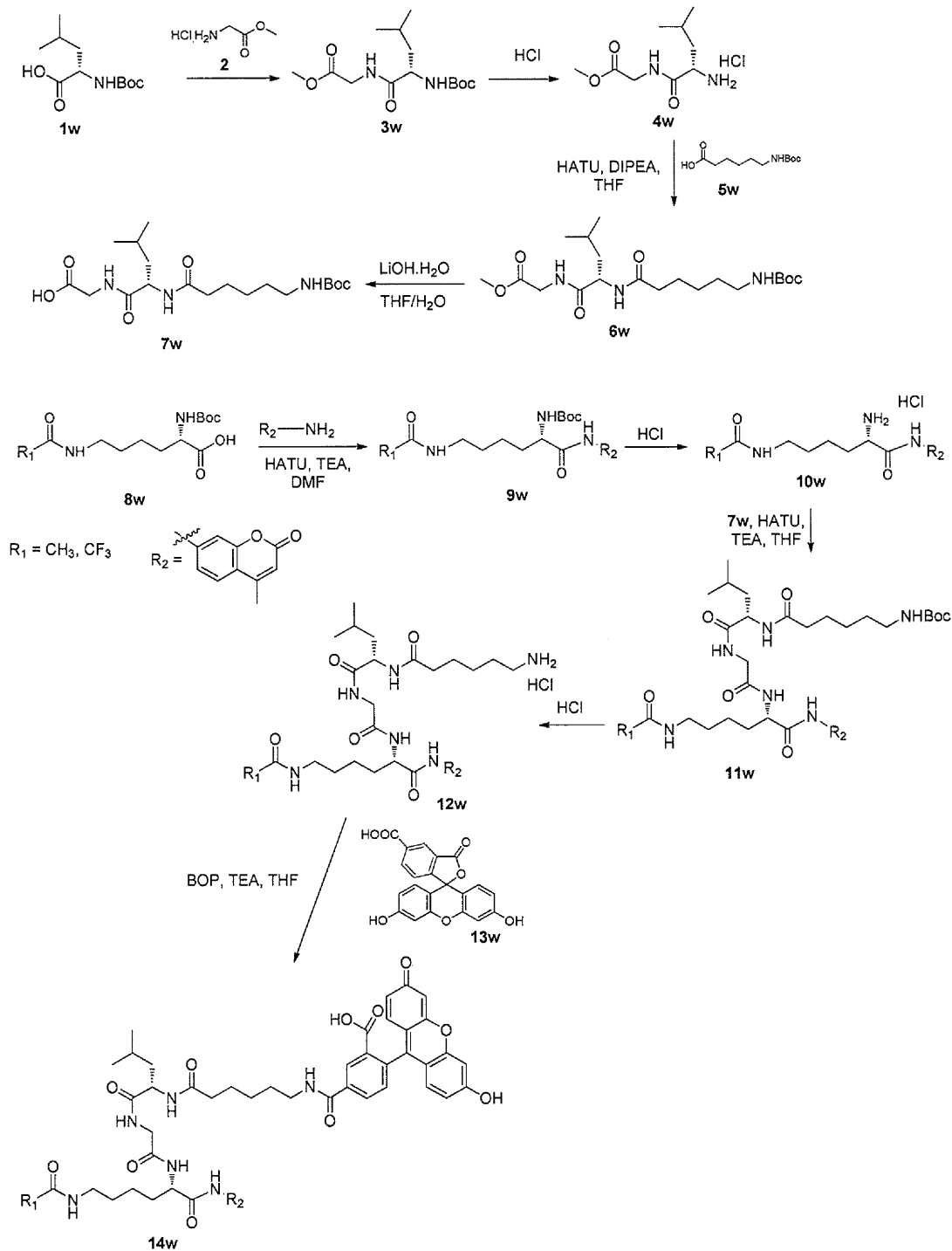
40

50

【0567】

基質AおよびBの調製：

スキーム1X



1つの局面において、基質AおよびBを以下のとおりに調製した。THF中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(1w)の溶液に、2-アミノ酢酸メチル塩酸塩(2w)、Et₃NおよびHATUを加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過した。反応液を100mLの水で希釈し、15分間撹拌した。懸濁液をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)酢酸メチル(3w)を得た。

【0568】

1,4-ジオキサン中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)酢酸メチル(3w)の溶液に、1,4-ジオキサン中のHClの5M溶液を室温に加えた。反

応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をろ過して、(S)-2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)酢酸メチル塩酸塩(4w)をろ過固体で得た。

【0569】

THF中の(S)-2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)酢酸メチル塩酸塩(4w)の溶液に、6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸、HATUおよびDIPEAを加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗製残渣をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH = 50/1)で精製して、(S)-13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-酸メチル(6w)を白色固体で得た。

【0570】

THF中の(S)-13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-酸メチル(6w)の溶液に、LiOH・H₂Oの水溶液を室温に加えた。3時間後、反応混合物を濃縮し、水で希釈し、1N HCl水溶液でpH約4~5まで酸性化した。混合物を15分間撹拌し、精製した白色沈澱をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、(S)-13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-酸(7w)を得た。

【0571】

DMF中の8wの溶液に、室温で7-アミノ-4-メチル-2H-クロメン-2-オン、HATUおよびトリエチルアミンを加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を調製用HPLCで精製して、9wを得た。

【0572】

1,4-ジオキサン中の9wの溶液に、1,4-ジオキサン中のHClの5M溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、10wを得た。

【0573】

THF中の10wの溶液に、7、HATUおよびトリエチルアミンを加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラム(調製用HPLC)で精製して、11wを得た。

【0574】

1,4-ジオキサン中の11wの溶液に、1,4-ジオキサン中のHClの5M溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、12wを得た。

【0575】

THF中の12wの溶液に、室温で13w、BOPおよびトリエチルアミンを加えた。反応混合物を室温で22時間撹拌した。次いで、混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗製残渣を調製用HPLCで精製して、14wを得た。

【0576】

実施例16：本発明の化合物による処理後のニューロン細胞培養におけるヒストンアセチル化の変化

初代培養したマウス前脳ニューロンを本発明の化合物で24時間処理し、得られたヒストンアセチル化の増大を免疫蛍光アッセイで測定した。図1A、1B、1Cおよび1Dは、本発明の化合物についてのヒストンH4リジン12、およびヒストンH3リジン9のアセチル化の誘導に対する用量反応曲線を示す。具体的には、図1Aおよび図1Cは、本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化(AcH4K12)の用量反応曲線である。図1Bおよび図1Dは、本発明の化合物によるニューロン初代培養物におけるヒストンアセチル化(AcH3K9)の用量反応曲線である。図1A、1B、1C、および1Dについて、培養物を表示の用量の本発明の化合物で24時間処理し、ヒストンアセチル化を免疫蛍光アッセイで測定した。強いヒストンアセチル化染色を示す細胞(明るい緑色の細胞)の比率(%)を定量し、

10

20

30

40

50

2つの独立の培養物から二つ組の試料の間で平均した。

【0577】

ニューロン初代培養のプロトコルを以下のとおりに実施した。E17マウス胎仔前脳を、緩やかに粉砕した後、トリプシン/DNアーゼ消化することにより、単一細胞懸濁液へと解離させた。細胞を、ポリ-D-リジン/ラミニンコーティングした黒/透明底96穴プレート（例えば、BD Biosciences #BD356692）、6穴プレート、または10cmプレートに、2%B27、および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含むNeurobasal培地中で播種した。培養物を本発明の化合物の様々な濃度で、播種後13日目に開始して24時間処理した。

【0578】

ニューロン初代培養を用いてのヒストンアセチル化免疫蛍光アッセイのプロトコルを以下のとおりに実施した。ニューロンの撮像を自動顕微鏡を用いて実施した。本発明の化合物による処理を24時間行った後、リン酸緩衝化食塩水（PBS）に溶解したホルムアルデヒドをウェルに直接加えて、最終濃度4%とした。細胞を室温で10分間固定した。リン酸緩衝化食塩水で2回洗浄した後、細胞を透過化処理し、PBS中0.1% Triton X-100、2%BSAからなるブロッキング緩衝液でブロックした。ヒストン修飾の免疫蛍光撮像のために、細胞を抗アセチル-H3K9（例えば、Millipore、カタログ# 07-352）または抗Ac-H4K12（例えば、Millipore、カタログ#04-119）抗体、およびAlexa488結合二次抗体（例えば、Molecular Probes）で染色した。細胞核を、Hoechst 33342（例えば、Invitrogen、H3570）で染色することにより特定した。細胞核およびヒストンアセチル化シグナル強度を、レーザー走査マイクロサイトメーター（例えば、Acumen eX3、TTP Laptech）を用いて検出し、測定した。Acumen Explorerソフトウェアを用いて、本発明の化合物非存在下で、>99.5%の細胞が閾値よりも低い強度レベルを有するように、ヒストンアセチル化シグナル強度の閾値を特定した。本発明の化合物存在下で、ヒストンアセチル化シグナル強度が閾値よりも高い細胞を「明るい緑色の核」と評価した。明るい緑色と評価する核の比率（%）を本発明の化合物について定量した。次いで、この比率（%）をDMSO対照に対して正規化した。

【0579】

実施例17：本発明の化合物での処理によってニューロンで誘導されたヒストンアセチル化およびメチル化状態における変化を特定するための質量分析の使用

プロトコルを以下のとおりに実施した。大規模ニューロン初代培養物を化合物103（1および10 μM）で24時間処理し、S. L. Peachらによって開発された方法に従い、ヒストンアセチル化およびメチル化の質量分析のために細胞を回収した（原稿M111.015941として2012年3月21日に出版された、Quantitative assessment of "ChIP-grade" antibodies directed against histone modifications reveals patterns of co-occurring marks on histone protein molecules; Molecular & Cellular Proteomicsを参照されたい）。図2は、ニューロン初代培養物を本発明の化合物103または化合物A（陽性対照）で処理することによって調節されたヒストンアセチル化およびメチル化の変化を示すヒートマップである。具体的には、図2は、ニューロン培養物を本発明の化合物で処理することによって調節されたヒストンアセチル化およびメチル化状態の質量分析特徴付けを示すヒートマップである。ニューロン初代培養物を表示の用量で24時間処理した。矢印は、対照化合物Aおよび化合物103による等しい効力で誘導されたヒストンマーク状態を示す。

【0580】

多くのヒストンマークにおける変化が用量依存的様式で誘導された。しかし、3つの特定のヒストンマーク状態（AcH3K27/ジ-またはトリ-MeH3K36；トリMeH3K27/トリMeH3K36）の場合、化合物Aおよび化合物103は等しい効力であった。したがって、これら3つのヒストンマークのセットはHDAC 1/2の阻害に選択的に反応する特定の状態を表している可能性がある。

【0581】

ニューロン初代培養：

E17マウス胎仔前脳を、緩やかに粉砕した後、トリプシン/DNアーゼ消化することにより、単一細胞懸濁液へと解離させた。細胞を、ポリ-D-リジン/ラミニンコーティングした黒

10

20

30

40

50

/透明底96穴プレート（例えば、BD Biosciences #BD356692）、6穴プレート、または10cmプレートに、2%B27、および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含むNeurobasal培地中で播種した。培養物を本発明の化合物の様々な濃度で、播種後13日目に開始して24時間処理した。

【0582】

ヒストンアセチル化およびメチル化状態の質量分析評価：

10cmプレートで増殖させたニューロン初代培養物（300万細胞/プレート）を化合物103（1 μ Mおよび10 μ M）で24時間処理した。ヒストンアセチル化およびメチル化状態のプロテオミクス分析のために細胞を回収した。回収した細胞から核を精製し、ヒストンを酸抽出により回収した。質量分析を用いて、表示のヒストンアセチル化およびメチル化状態を特定した（Peach SLら）。

10

【0583】

実施例18：ニューロンにおける本発明の化合物による処理後の遺伝子発現変化の特定

ヒストンアセチル化およびメチル化における変化は、遺伝子転写の調節における重要な事象である（Bannister AJ, et al. Cell Res. 21:381-95）。したがって、細胞におけるヒストンマーク状態を変化させるHDAC阻害剤は、遺伝子発現における変化も誘導する（例えば、Chang J, et al. Br J Cancer. 2012 Jan 3; 106(1):116-25）。証拠は、HDACアイソフォームがニューロン遺伝子の発現を制御する上で独特の役割を有し；いくつかの遺伝子は複数のHDACの強調作用によって調節されるようであり；他の遺伝子は特定のHDACによって一意に調節されるようであると示唆している（Guan JS, et al Nature. 2009 May 7; 459(7243):55-60）。

20

【0584】

ゲノム全体の転写物特性試験を実施して、ヒストンアセチル化およびメチル化に対するそれらの即時効果の下流にある、本発明の化合物の細胞活性を評価し、HDAC1/2阻害の特定の表現型である遺伝子発現特性を発見した。これらのアッセイのために、初代培養したニューロンを化合物Aまたは化合物215（10 μ M）で24時間処理し、次いでIlluminaマイクロアレイでの転写物特性分析のためにRNAを回収した。

【0585】

1130種の遺伝子が化合物215によって少なくとも1.5倍アップレギュレートまたはダウンレギュレートされる（ $p < 0.05$ ；一元配置ANOVA試験）ことが判明した。これらのうち、109種は化合物Aおよび化合物215によってほぼ同程度に調節された（変化倍率は $\pm 10\%$ の範囲内で等価）。表3は、これら109種の遺伝子の機能的に十分に注釈が付けられたサブセットを列挙しており、化合物Aおよび化合物215によって誘導される変化の指向性および倍率を示す。これら109種の遺伝子は、選択的HDAC1、2阻害剤である化合物215によって調節された。

30

【0586】

この機能的に注釈が付けられたセットは、化合物Aおよび化合物215によってアップレギュレートされた34種の遺伝子、およびダウンレギュレートされた43種の遺伝子からなる。これらの遺伝子発現表現型は、HDAC1/2の選択的阻害の特性を表している可能性がある。

【0587】

（表3）ニューロン細胞培養物において化合物215によって調節された遺伝子

40

遺伝子	変化倍率 化合物215	変化倍率 化合物A
Cdr2	1.9	2.1
Rgs4	2.0	2.0
Eno2	1.8	1.9
Tpst2	1.8	1.7
Rcl1	1.7	1.7
Ramp3	1.7	1.7
Nes	1.6	1.6
Nsf	1.5	1.6
Abca7	1.6	1.6
Tmem86a	1.5	1.6
Ina	1.6	1.6
Il1lra1	1.5	1.6
Urod	1.6	1.6
Fchsd1	1.5	1.6
Smyd3	1.5	1.6
St8sia5	1.4	1.5
Tmem184b	1.5	1.5
Actn4	1.4	1.5
Wipi1	1.5	1.5
Arsa	1.5	1.5
Snhg11	1.4	1.5

10

20

Pou3f1	1.5	1.5
Galnt2	1.4	1.5
Med10	1.5	1.5
Adam15	1.4	1.5
Ddn	1.4	1.5
Eif4ebp1	1.7	1.5
Dok5	1.5	1.5
Bbc3	1.6	1.5
Lmtk2	1.6	1.5
Adrbk2	1.5	1.5
Cry2	1.5	1.5
Reep6	1.5	1.4
Zfyve27	1.5	1.4
Rap2c	-1.5	-1.4
Scn2a1	-1.5	-1.4
Rundc3b	-1.5	-1.4
Marcks11	-1.6	-1.4
Idh1	-1.5	-1.4
Pccb	-1.5	-1.5
Sltn	-1.5	-1.5
Dcx	-1.5	-1.5
Lass2	-1.4	-1.5
Aqp4	-1.5	-1.5
Polr3k	-1.4	-1.5
Fam131a	-1.5	-1.5
Hist1h2an	-1.5	-1.5
Gabrg2	-1.6	-1.5
Pgam5	-1.5	-1.5
Hist1h2ad	-1.7	-1.5
Ccdc53	-1.5	-1.5
Suv420h1	-1.6	-1.5
Hist1h2ai	-1.6	-1.5
Efha1	-1.5	-1.5
Fbxo6	-1.5	-1.5
Mgat3	-1.4	-1.6
Dctn6	-1.4	-1.6
Lsm5	-1.4	-1.6
Chchd1	-1.5	-1.6
Astn1	-1.4	-1.6
Npm3-ps1	-1.5	-1.6
Dis3l	-1.5	-1.6
Mrpl48	-1.5	-1.6
Smarca1	-1.6	-1.6
Gpr22	-1.7	-1.6
Aldoc	-1.5	-1.6

10

20

30

40

Hist1h2af	-1.6	-1.6
Hmgn2	-1.7	-1.7
Cenpa	-1.7	-1.7
Taf9b	-1.7	-1.8
Jazf1	-1.6	-1.8
Mrpl54	-1.7	-1.8
Ppp1r9a	-1.8	-1.8
Nasp	-1.7	-1.9
Pbk	-1.7	-1.9
Lor	-2.1	-2.0
Nxph2	-1.9	-2.1

10

【0588】

ゲノム全体の転写物特性アッセイのためのプロトコルを以下のとおりに実施した。E17マウス胎仔前脳を、緩やかに粉砕した後、トリブシン/DNアーゼ消化することにより、単一細胞懸濁液へと解離させた。6穴プレートで増殖させたニューロン初代培養物を10 μ Mの化合物215で24時間処理した。RNAをRNeasyキット（例えば、Qiagen）で、製造者の指示に従って単離した。cDNAをArrayScript（例えば、Ambion）を用いて合成した。三つ組試料を回収し、Illuminaマウス全ゲノム-6マイクロアレイを用いて解析した。試料からの全RNAを20ng/ μ lに正規化し、Illumina（登録商標）TotalPrep（商標）-96 RNA Amplification Kit（例えば、Applied Biosystems、PN #4393543）プロトコルを半合成プロセスにおける増幅のために用いた。全RNAを逆転写にかけて、第一鎖cDNAを合成した。次いで、このcDNAを転写のための二本鎖DNA鋳型に変換した。インビトロ転写によりaRNAを合成し、ピオチン結合ヌクレオチドを組み込んだ。次いで、aRNAを精製して、組み込まれていないNTP、塩、酵素、および無機リン酸塩を除去した。標識したcRNAを150ng/ μ lに正規化し、IlluminaのMouse WG-6 v2.0 Expression BeadChipにハイブリダイズした。標識RNA鎖を、相補的遺伝子特異的配列を含むBeadChip上のビーズにハイブリダイズした。16時間ハイブリダイズした後、ビーズチップを洗浄し、Cy3ストレプトアビジン結合体を用いて染色した。IlluminaのBeadArray Readerを用いて、それぞれのアドレスのビーズの位置で蛍光強度を測定した。生データにGenome Studio（Illumina）で注釈を付け、次いでGeneSpringソフトウェア（Agilent）を用いて分位数を正規化し、ベースラインをDMSO対照試料の中央値に変換した。少なくとも1つの処理条件からの試料の100%で「存在」と評価されなかったプローブを除去した。次いで、統計学的閾値（ $p < 0.05$ 、Benjamini-Hochberg多重比較の補正を行う対応t検定）および変化倍率基準（1.5）を適用して、化合物215によってアップレギュレートおよびダウンレギュレートされる遺伝子のリストを生成した。

20

30

【0589】

実施例19：天然HDAC2複合体酵素アッセイを用いての本発明の化合物の生化学的プロファイリング

細胞中で、HDAC1/2は集合して大きい多タンパク質複合体となる。HDAC1/2を含む3つの主要な複合体が、非選択的ヒドロキサム酸HDAC阻害剤SAHAに結合することが明らかにされている：CoREST、NuRD、およびSin3（Bantscheff M, et al. Nat Biotechnol. 2011 Mar; 29(3):255-65）。

40

【0590】

HDAC1/2を選択的に阻害して、インビトロアッセイで試験した組換え遊離酵素では達成されていない、集合してこれらの多タンパク質複合体となることにより誘導される、酵素の独特な立体配座変化をもたらす、本発明の化合物の能力を評価した。マウス前脳からのHDAC2複合体を免疫沈降させた。以下の評価を行った：1）HDAC2免疫沈降物中に公知の複合体メンバー（CoREST、mSin3a、およびMta3）が存在したが、HDAC3は存在しなかった（図3A）；2）免疫沈降したHDAC2複合体は、本発明者らの標準インビトロアッセイの1つで

50

確認して、酵素的に活性であった（図3B）；3）この酵素活性に対する化合物A、化合物215、および陰性対照化合物の効果。図3Cは、化合物Aおよび化合物215はいずれもHDAC2免疫沈降物の酵素活性を阻害したが、陰性対照化合物は阻害を示さなかったことを示しており、HDAC2はその内因性多タンパク質複合体の状況で本発明の化合物による阻害に感受性であることを示している。

【0591】

図3A、図3B、および図3Cは、マウス前脳からの免疫沈降したHDAC2複合体は酵素的に活性であり、本発明の化合物による阻害に感受性であることを示している。図3Aは、免疫沈降したHDAC2複合体におけるHDAC 1、2および3ならびに内因性HDAC2複合体の公知のメンバーの検出を示す、ウェスタンブロットである。図3Bは、マウス前脳からの免疫沈降したHDAC2複合体の酵素活性を示す棒グラフである。免疫沈降物をMAZ1600基質を含むインビトロ酵素アッセイに加え、22時間インキュベートした後、活性を蛍光検出した。図3Cは、本発明の化合物または化合物A（陽性対照）による経時的な酵素活性の阻害率（％）を示すグラフである。HDAC2免疫沈降物を表示の化合物存在下で3時間インキュベートし、次いでMAZ1600インビトロ酵素アッセイに加えて3時間インキュベートした後、蛍光検出した。

【0592】

実施例20：学習および記憶--正常マウスおよび神経変性のマウスモデルであるCK-p25マウスにおけるインビボバイオマーカー分析および有効性試験

化合物54および化合物103を、モデル行動パラダイムである、実施例4に記載の文脈的恐怖条件付けタスクにおける有効性について試験した。化合物54または化合物103（1日1回10mg/kg、i.p.）いずれかの1日1回注射は、野生型マウスで連合学習を増強することが判明した（図4参照）。この実験を神経変性の誘導性マウスモデル、CK-p25マウスで繰り返した（図5参照）。このマウスモデルはアルツハイマー病の特徴の多くを反復している（例えば、前脳における根深い神経損失、 α -アミロイドペプチド産生の増大、タウ過剰リン酸化、および重度の認知欠陥）。CK-p25マウスの化合物54（1日1回10mg/kg、i.p.）または化合物103（1日1回1mg/kg、i.p.）いずれかによる処置後、これらの化合物は媒体処置に比べて認知欠損を改善しうることが観察された。

【0593】

図4は、野生型マウスにおける本発明の化合物または化合物A（陽性対照；10mg/kg）投与後の文脈的恐怖条件付けパラダイムにおけるフリージング増大を示す棒グラフである。野生型マウス（n = 10/群）において、恐怖条件付け訓練前に化合物54（10mg/kg）、化合物103（10mg/kg）、または化合物A（陽性対照；10mg/kg）を10日間投与すると、連合学習を増強する。ANOVAの後にチューキーの検定を用いて、 $^*P < 0.05$ 、 $^{**}P < 0.01$ 、 $^{***}P < 0.001$ 。

【0594】

図5は、6週間誘導CK-p25マウス（神経変性マウスモデル）における本発明の化合物または化合物A（陽性対照；1mg/kg）投与後の文脈的恐怖条件付けパラダイムにおけるフリージング増大を示す棒グラフである。6週間誘導CK-p25マウス（柱状図のカラム内の数 = 動物の数）において、化合物54（10mg/kg）、化合物103（1mg/kg）、または化合物A（陽性対照；1mg/kg）を投与すると、連合学習を増強する。ANOVAの後にチューキーの検定を用いて、 $^*P < 0.05$ 、 $^{**}P < 0.01$ 、 $^{***}P < 0.001$ 。

【0595】

行動試験完了後、マウスを屠殺し、その脳組織を免疫組織化学または免疫ブロッティングのいずれかに供した。免疫ブロッティング実験は、化合物54投与が、海馬における全体的ヒストンアセチル化をわずかに増大させることを示した（図6A、図6B、および図7参照）。加えて、1mg/kgでの化合物103投与は、処置動物の脳における神経膠線維酸性タンパク質（GFAP）に対する免疫反応性を実質的に低下させ、アストログリオシスおよび炎症の低減を示している（図8Aおよび図8B参照）。

【0596】

図6Aおよび図6Bは、化合物54（10mg/kg）および化合物103（10mg/kg）の慢性投与（10

10

20

30

40

50

日間)が正常マウスの皮質におけるヒストン遺伝子座H3K9および/またはH4K12のアセチル化を増大させることを示す。化合物Aは陽性対照である。図6Aは、未処置(媒体)マウスと比べての、本発明の化合物または化合物A(陽性対照)の慢性投与後のC57BL/6マウスの皮質における、H3K9およびH4K12の相対的ヒストンアセチル化を示す棒グラフである。図6Bは、代表的ウェスタンブロットを示す。

【0597】

図7は、本発明の化合物または化合物A(陽性対照)の慢性投与後のCK-p25マウス海馬におけるヒストンアセチル化(AcH4K5およびAcH4K12)の免疫ブロット分析である。化合物54(10mg/kg)の慢性投与はCK-p25マウス(n=3/群)におけるヒストン残基、H4K5およびH4K12のアセチル化をわずかに増大させる。

10

【0598】

図8Aおよび図8Bは、化合物103(1mg/kg)の投与がGFAPタンパク質レベル、すなわち一般的に脳炎症に関連する星状細胞マーカーを有意に低下させることを示す(n=2)。図8Aは、本発明の化合物103投与後のGFAPタンパク質減少を示すウェスタンブロットである。図8Bは、GAPDHに対して正規化したGFAPのレベルを示す棒グラフである。スチューデントt検定を用いて、*P<0.05、**P<0.01。

【0599】

具体的には、マウス皮質におけるアセチル化に対する前述の結果は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Book #3, Chapter 18 (Detection and Analysis of Proteins Expressed from Cloned Genes), pages 62-63からの'Lysis of Mammalian Cells and Tissue in Gel-Loading Buffer'から改変した2段階Crude Protein Lysisプロトコルによって得た。

20

【0600】

凍結マウス全脳に対し、以下の手順を実施した。

1. 氷上で、凍結組織を解凍し、主要な神経解剖学的標識点を用いて全皮質を切開する。
 - a. ただちに氷冷懸濁緩衝液250uL中で注意深くホモジナイズする。100uLを約2~3mm³の組織に用い、適宜調節した。1.5mLの使い捨て乳棒(例えば、Fisherカタログ# 03-392-100)を用いた。
 - b. できるだけ早く、等量の2x SDSゲル-ローディング緩衝液を加え、上下にピペッティングして混合する。
2. 試料を95℃で5分間放置する。
3. 粘性の染色体DNAを、23~25ゲージ皮下針になめらかに通過させる(2~3回)か、または短時間超音波処理することによって、せん断する(針による方法もうまくいく)。発泡/泡を避ける。
4. 試料を室温、10,000gで10分間遠心分離し、上清を新しいチューブに移す。
5. 試料をタンパク質濃度に基づき適宜アリコートに分ける。

30

【0601】

懸濁緩衝液を、0.1M NaCl、0.01M TrisCl(pH7.6)、および0.001M EDTA(pH8.0)を用いて調製した。緩衝液はあらかじめ調製し、室温で保存することができた。使用直前に、下記を加えた: 1x ホスファターゼ/プロテアーゼ阻害剤カクテル(例えば、ThermoFisher「HALT」、カタログ# 78440)、および5mM 酪酸ナトリウム(HDAC阻害剤)。

40

【0602】

2x SDSゲル-ローディング緩衝液を、100mM TrisCl(pH6.8)、4% SDS、および20% グリコセロールを用いて調製した。緩衝液はあらかじめ調製し、室温で保存することができた。使用直前に、下記を加えた: 200mM ジチオスレイトール(1M保存液から)および5mM 酪酸ナトリウム(HDAC阻害剤)。

【0603】

さらに、前述のウェスタンブロットを以下のとおり得た。BioRad 15% Tris-HCl Gel上の1試料あたり10ugの皮質抽出物を150Vで1時間分離した。試料をPVDFに350mAで1時間転写した。膜をTBST+5% ミルクで1時間ブロックし、次いでi) H3K9ac(例えば、Millipore

50

#07-352) ; ii) H3-C末端 (例えば、Millipore #07-108) ; iii) H4K12ac (例えば、Millipore #04-119) ; またはiv) ヒストンH4 (H4pan、例えば、Millipore #07-108) に対する一次抗体と共に終夜インキュベートした。続いて膜をi) マウスIgG (例えば、Cell Signaling #7076) またはii) ウサギIgG (例えば、Cell Signaling #7074) に対する二次HRP結合抗体と共に1時間インキュベートした。化学発光シグナルをSupersignal West Dura Extended Duration Substrate (ThermoFisher #34076) および放射線用フィルムを用いて生成した。定量をImage J software (例えば、NIH) を用いて行った。

【0604】

実施例21：気分関連行動におけるインビボでの有効性

本発明の化合物を様々な行動パラダイムにおいて試験した。本発明の化合物を各実験開始時にアリコートに調製した(1実験につき10~12アリコート)。すべてのアリコートを凍結し、投与用に1回だけ解凍した。各アリコートは100%DMSO中、適切な濃度の本発明の化合物を含んでいた。投与前に、アリコートを取りだし、解凍し、以下のとおりに調製した。

45%PEG400/45%食塩水(0.9%NaCl)/10%DMSO:200ul DMSO、900ul PEG400、900ul 食塩水。

30%Cremophor EL/65%食塩水/5%DMSO:100ul DMSO、600ul Cremophor、1300ul 食塩水。アリコートは毎日廃棄し、毎日新しい化合物を調製した。各薬物のために毎日約2mlの化合物(2mlは以下の計算に用いる量である)を作製した。

【0605】

本発明の化合物の投与を以下のとおりに実施した。各マウスに本発明の化合物を1日1回、毎日ほぼ同じ時刻に投与した。本発明の化合物の全般的耐用性の大きな尺度として、マウスを1日1回秤量した。マウスに適切な用量の本発明の化合物を、本発明の化合物の溶解性に依りて、5mlまたは10ml/kgのいずれかで投与した。投薬の最初の5日間は、マウスを直後にホームケージに戻した。残りの投薬では、マウスに様々な行動パラダイム(以下に詳細に記載)を実行し、行動実行の完了後に本発明の化合物を投与した。したがって、すべての行動データは前回の薬物投与の18~24時間後に得た。すべての行動データは本発明の化合物の慢性効果を反映すべきで、本発明の化合物それぞれの急性効果を反映するものではない。

【0606】

行動アッセイを以下のとおりに調製した。アンフェタミン誘導活動亢進(AIH)アッセイのために、マウスを1日目(化合物投与の6日目)に慣らし、ベースラインの運動活動を2日目(化合物投与の7日目)に得、本発明の化合物のアンフェタミン反応に対する効果を3日目(化合物投与の8日目)に得た。

【0607】

具体的には、AIHを8つの同じオープンフィールドチャンバー(16.5インチ×16インチ×12インチ;AccuScan Instruments、Columbus、OH)で試験した。図9A、9B、10Aおよび10Bを参照されたい。活動を、赤外線遮断により検出し、VersaMaxソフトウェア(AccuScan)で自動的に記録した。統計学的分析のために、1日1回のセッションを5分間隔で自動的に蓄積した(VersaDat; AccuScan)。AIHを連続3日間実行した。

【0608】

図9Aおよび図9Bは、正常マウスにおける化合物103(30mg/kg)の慢性投与(8日間)がアンフェタミン誘導活動亢進における反応を減弱することを示している。図9Aは、アンフェタミン誘導活動亢進(AIH)マウスモデルにおける本発明の化合物103の慢性投与後のC57BL/6マウスにおける経時的全歩行活動(分)の線グラフである。図9Bは、試験期間中の全活動の棒グラフである。

【0609】

図10Aおよび図10Bは、正常マウスにおける化合物191(10mg/kg)の慢性投与(8日間)がアンフェタミン誘導活動亢進における反応を減弱することを示している。図10Aは、AIHにおける本発明の化合物191の慢性投与後のC57BL/6マウスにおける経時的全歩行活動(分

10

20

30

40

50

）のグラフである。図10Bは、試験期間中の全活動の棒グラフである。歩行活動の低下は抗躁表現型の指標である。

【0610】

強制水泳試験（FST）のために、化合物投与の9日目にマウスを6分間の試験に曝露した（図11および図12参照）。具体的には、温水（ $26 \pm 2^\circ$ ）を約1/2まで満たした5つの同じ円柱形チャンバー（ $24\text{cm} \times 15\text{cm}$ ）の1つに入れた。FSTを1日に6分間実行し、行動をセッションの最後の4分間に自動で（EthoVision；Noldus）評価した。

【0611】

図11は、C57BL/6マウスにおける化合物191の慢性投与が強制水泳試験中の不動時間を減少させることを示す棒グラフである。不動の低減は抗うつ表現型の指標である。

10

【0612】

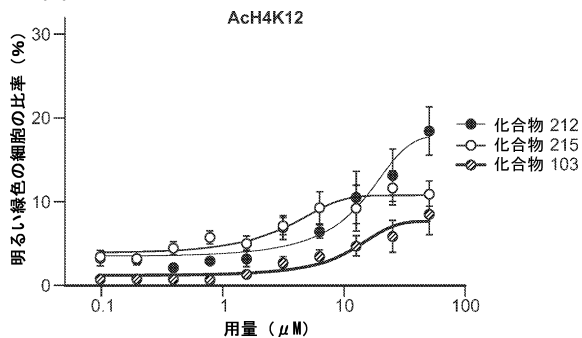
図12は、C57BL/6マウスにおける化合物54の慢性投与が強制水泳試験中の不動時間を減少させることを示す棒グラフである。不動の低減は抗うつ表現型の指標である。

【0613】

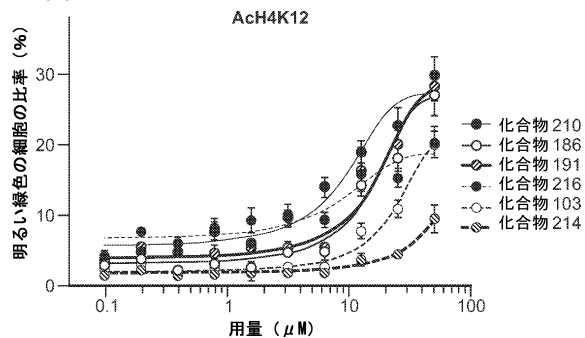
さらに、組織採取および生化学分析を10日目に行った。マウスを本発明の化合物で処置し、最終投与の1時間後に組織を採取した。マウスを頸部脱臼により屠殺し、脳を速やかに摘出し、ただちにドライアイス上で急速凍結した。次いで、皮質および線条体を全脳から切除し、組織を調製して分析した。組織採取、切除およびウェスタンブロットの詳細は実施例20に見いだすことができる。（2段階Crude Protein Lysisプロトコルおよびウェスタンブロットの詳細を参照されたい）。

20

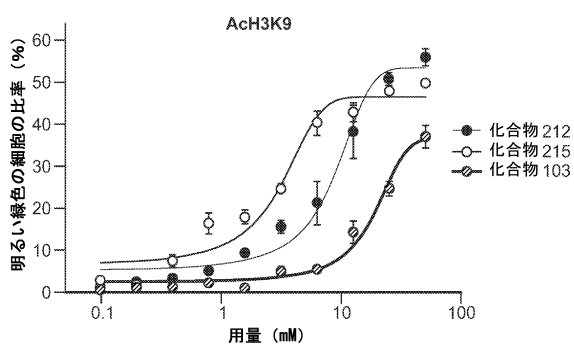
【図1A】



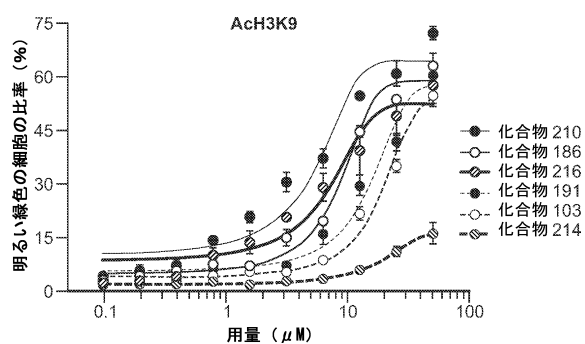
【図1C】



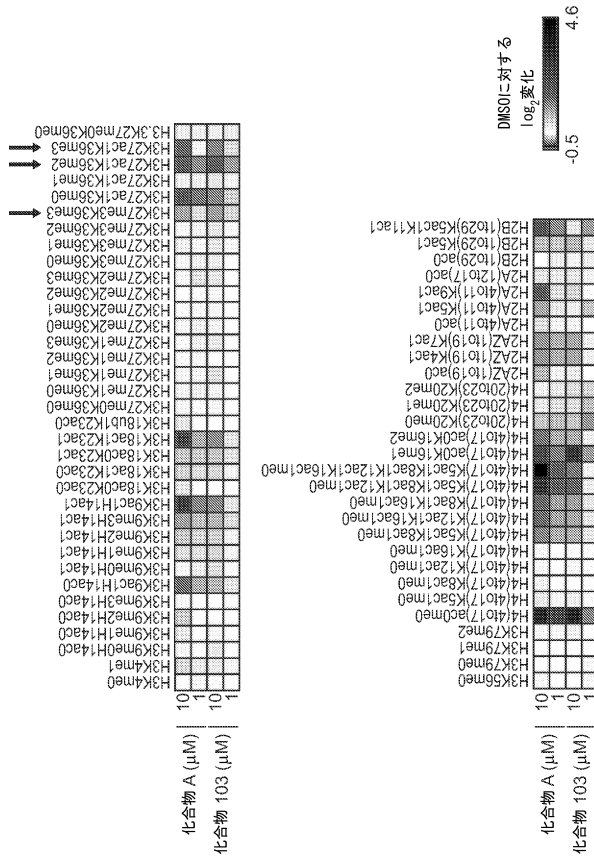
【図1B】



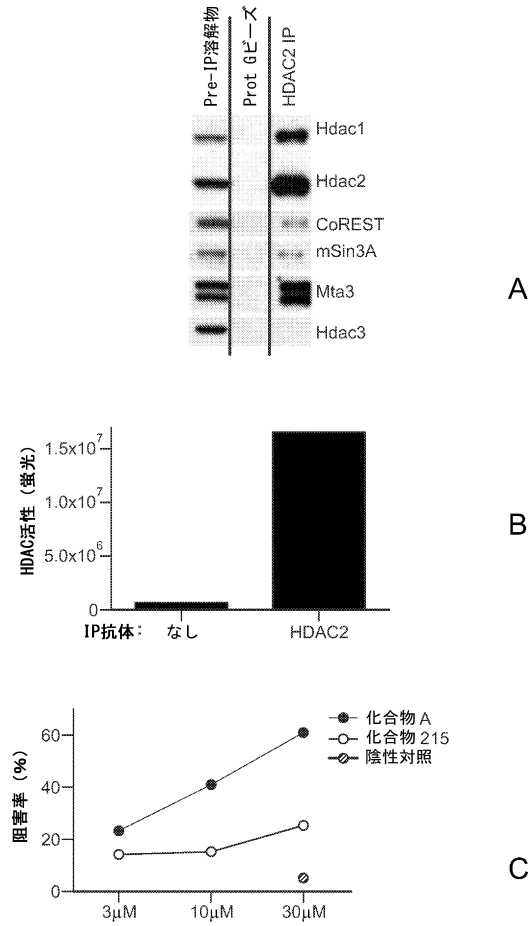
【図1D】



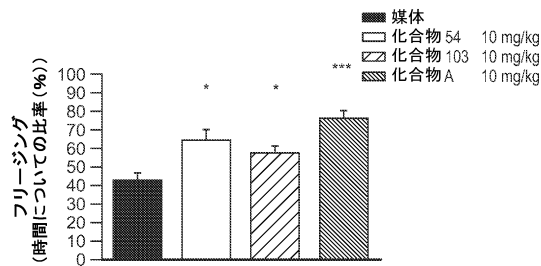
【図 2】



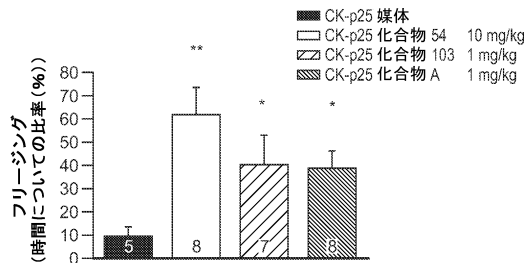
【図 3】



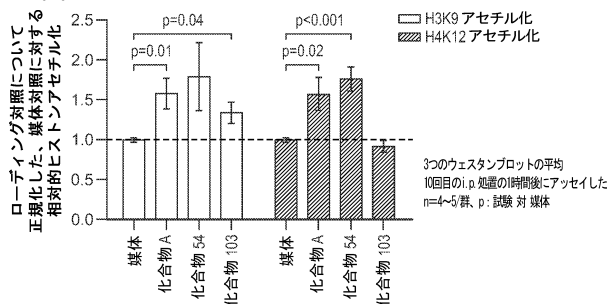
【図 4】



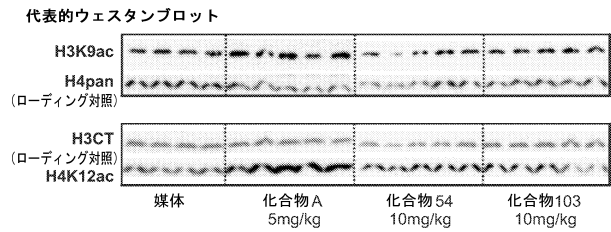
【図 5】



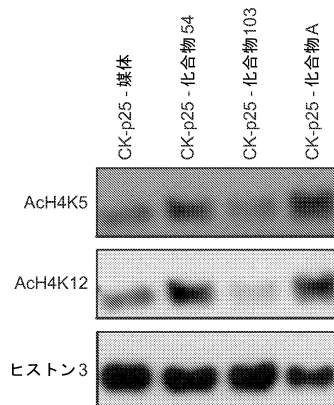
【図 6 A】



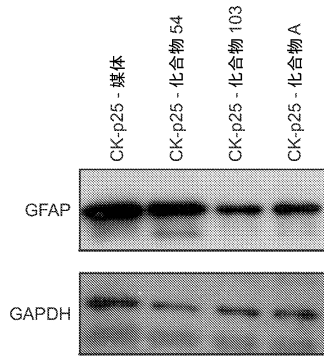
【図 6 B】



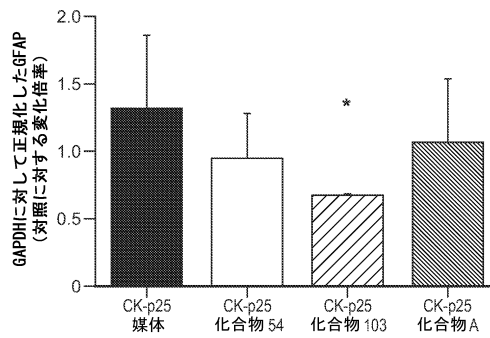
【図 7】



【図 8】

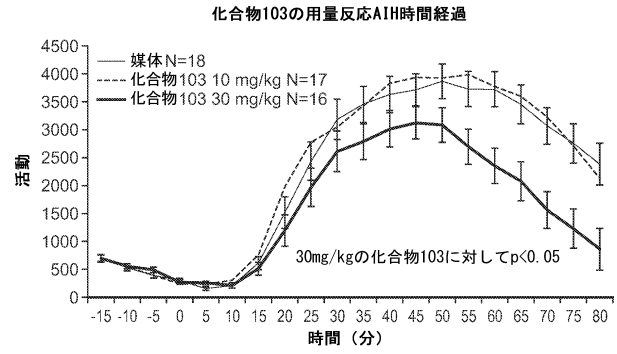


A

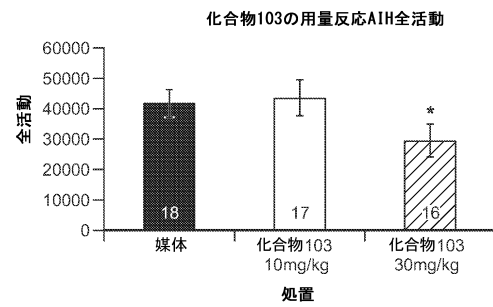


B

【図 9】

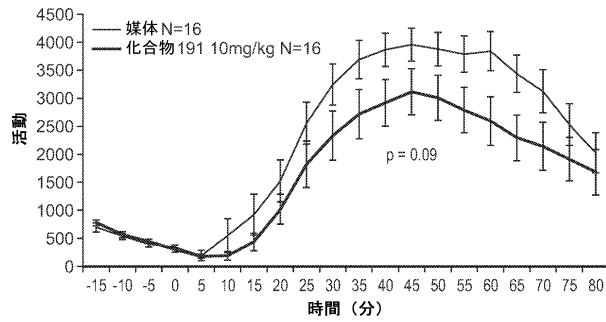


A

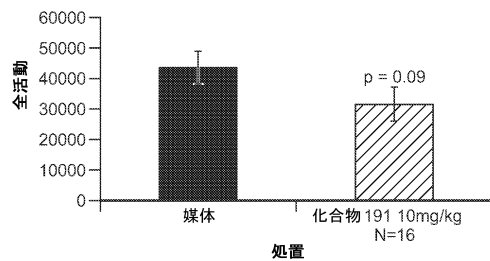


B

【図 10】

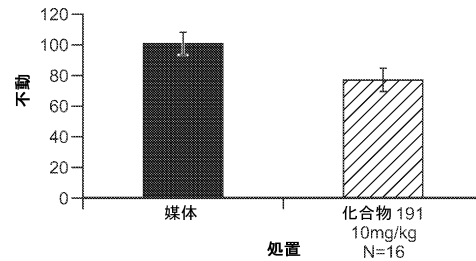


A

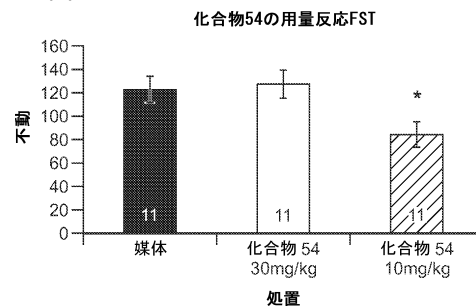


B

【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 C 275/40	(2006.01)	C 0 7 C 275/40	
C 0 7 C 281/06	(2006.01)	C 0 7 C 281/06	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 211/62	(2006.01)	C 0 7 D 211/62	
C 0 7 D 309/08	(2006.01)	C 0 7 D 309/08	
C 0 7 D 211/78	(2006.01)	C 0 7 D 211/78	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 307/93	(2006.01)	C 0 7 D 307/93	
C 0 7 D 493/08	(2006.01)	C 0 7 D 493/08	B
C 0 7 D 211/34	(2006.01)	C 0 7 D 211/34	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 311/58	(2006.01)	C 0 7 D 311/58	
C 0 7 D 241/12	(2006.01)	C 0 7 D 241/12	
C 0 7 D 309/06	(2006.01)	C 0 7 D 309/06	
C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D 211/22	
C 0 7 D 205/04	(2006.01)	C 0 7 D 205/04	
C 0 7 D 295/20	(2006.01)	C 0 7 D 295/20	
C 0 7 D 491/08	(2006.01)	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 211/38	(2006.01)	C 0 7 D 211/38	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 205/06	(2006.01)	C 0 7 D 205/06	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 209/52	(2006.01)	C 0 7 D 209/52	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 209/44	(2006.01)	C 0 7 D 209/44	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
C 0 7 D 231/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
C 0 7 D 237/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	C 0 7 D 231/04	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	C 0 7 D 237/04	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/45	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/45	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/352	(2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/353	(2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	

A 6 1 K	31/27	(2006.01)	A 6 1 K	31/353	
A 6 1 K	31/17	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/27	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/175	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)	A 6 1 K	31/175	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/50	(2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/50	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/13	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 K	31/13	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
			A 6 1 P	7/06	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(73)特許権者 596060697

マサチューセッツ インスティテュート オブ テクノロジー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 ケンブリッジ, マサチューセッツ・アヴェニュー・
7 7

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

- (74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ホルソン エドワード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ニュートン フォレスト ストリート 66
- (72)発明者 ワグナー フローレンス フェブリエ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アシュランド オールド カントリー パス 4
- (72)発明者 ワイウェル ミシェル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ハンティング ストリート 18 アパートメント #1
- (72)発明者 ツァイ リー フェイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フレッシュ ボンド パークウェイ 26
- (72)発明者 ハガーティ ステファン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブリッジウォーター ビービ ロード 37
- (72)発明者 チャン ヤン リン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ウェブスター ロード 33

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 特開2008-094847(JP, A)
特表2009-536615(JP, A)
特表2010-531359(JP, A)
国際公開第2010/065117(WO, A1)
米国特許第03689550(US, A)
特表2009-523726(JP, A)
特表2005-522440(JP, A)
特表2004-521072(JP, A)
米国特許第05886044(US, A)
特表平09-503748(JP, A)
特開平03-232868(JP, A)
米国特許出願公開第2003/0027862(US, A1)
特開平09-227495(JP, A)
特表2005-508311(JP, A)
特表2008-509075(JP, A)
国際公開第2010/094678(WO, A1)
Methot, Joey L.; Chakravarty, Prasun K.; Chenard, Melissa; Close, Joshua; , Exploration of the internal cavity of histone deacetylase (HDAC) with selective HDAC1/HDAC2 i

nhibitors (SHI-1:2), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, 18(3), 973-978

Song, Hua-Can; Bradshaw, Jerald S.; Chen, Yi-Wen; Xue, Guo-Ping; , Synthesis of new crown ethers containing appended pyridine, 10-hydroxybenzoquinoline, 8-hydroxyquinoline and 2-amino-1-hydroxybiphenyl sidearms, Supramolecular Chemistry, 2002年, 14(2-3), 263-269

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 3 3 / 6 2
 A 6 1 K 3 1 / 1 3
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 7
 A 6 1 K 3 1 / 1 7
 A 6 1 K 3 1 / 1 7 5
 A 6 1 K 3 1 / 2 7
 A 6 1 K 3 1 / 3 4 3
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 1
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 2
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 3
 A 6 1 K 3 1 / 3 8 1
 A 6 1 K 3 1 / 3 9 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 0
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 3 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 8
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 3 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 0
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 5
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 P 7 / 0 0
 A 6 1 P 7 / 0 6
 A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P	2 5 / 1 4
A 6 1 P	2 5 / 1 8
A 6 1 P	2 5 / 2 2
A 6 1 P	2 5 / 2 8
A 6 1 P	2 9 / 0 0
A 6 1 P	3 1 / 0 0
A 6 1 P	3 1 / 1 0
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 2
A 6 1 P	4 3 / 0 0
C 0 7 C	2 3 3 / 4 3
C 0 7 C	2 3 3 / 4 4
C 0 7 C	2 3 3 / 8 2
C 0 7 C	2 7 1 / 2 8
C 0 7 C	2 7 5 / 4 0
C 0 7 C	2 8 1 / 0 6
C 0 7 D	2 0 5 / 0 4
C 0 7 D	2 0 5 / 0 6
C 0 7 D	2 0 9 / 4 4
C 0 7 D	2 0 9 / 5 2
C 0 7 D	2 1 1