(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6748652号
(P6748652)
(45)発行日　令和2年9月2日(2020.9.2)　(24)登録日　令和2年8月12日(2020.8.12)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 235/02 (2006.01)　C07D 235/02 CSPD
A61K 31/4184 (2006.01)　A61K 31/4184
C07D 403/04 (2006.01)　C07D 403/04
C07D 403/14 (2006.01)　C07D 403/14
C07D 403/10 (2006.01)　C07D 403/10

請求項の数 11　(全 117 頁)　最終頁に続く

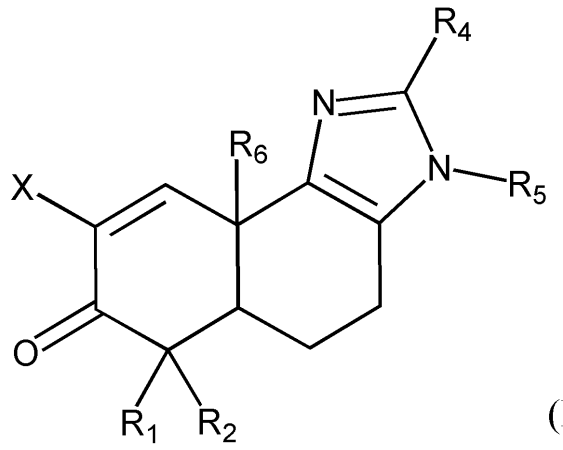
(21)出願番号　特願2017-542001 (P2017-542001)
(86)(22)出願日　平成28年2月12日(2016.2.12)
(65)公表番号　特表2018-505196 (P2018-505196A)
(43)公表日　平成30年2月22日(2018.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/017769
(87)国際公開番号　WO2016/130927
(87)国際公開日　平成28年8月18日(2016.8.18)
審査請求日　平成31年2月7日(2019.2.7)
(31)優先権主張番号　62/115,247
(32)優先日　平成27年2月12日(2015.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　508354669
リアタ　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　テキサス州　アービング　ゲートウェイ　ドライブ　２８０１　スイート　１５０
(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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗酸化性炎症調節剤としてのイミダゾリル三環式エノン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

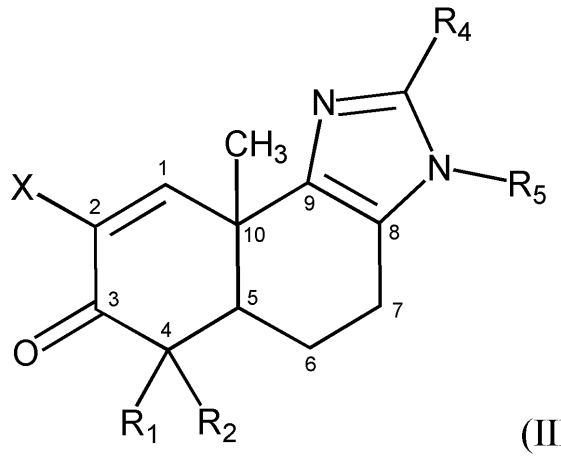


(I)

式中、
Xは、-CN、または-C(O)R_aであり、ここで、R_aは、-NH_2、アルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、またはジアルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$であり；
R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$で

あるか；あるいは
R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C \leqq 12)}$、または置換アルカンジイル$_{(C \leqq 12)}$であり；
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C \leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C \leqq 12)}$、アルケニル$_{(C \leqq 12)}$、アルキニル$_{(C \leqq 12)}$、アリール$_{(C \leqq 12)}$、アラルキル$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C \leqq 12)}$、アシル$_{(C \leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アミド$_{(C \leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C \leqq 6)}$-Y_1であり、
ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C \leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アミド$_{(C \leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C \leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C \leqq 12)}$、アルケニル$_{(C \leqq 12)}$、アルキニル$_{(C \leqq 12)}$、アリール$_{(C \leqq 12)}$、アラルキル$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C \leqq 12)}$、アシル$_{(C \leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アミド$_{(C \leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは
-アルカンジイル$_{(C \leqq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C \leqq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C \leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C \leqq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4は、それぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C \leqq 12)}$、アリール$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C \leqq 12)}$、アシル$_{(C \leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C \leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C \leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C \leqq 12)}$、アミド$_{(C \leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；
R_6は、アルキル$_{(C \leqq 12)}$、アリール$_{(C \leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型である。

【請求項２】
以下の式でさらに定義される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



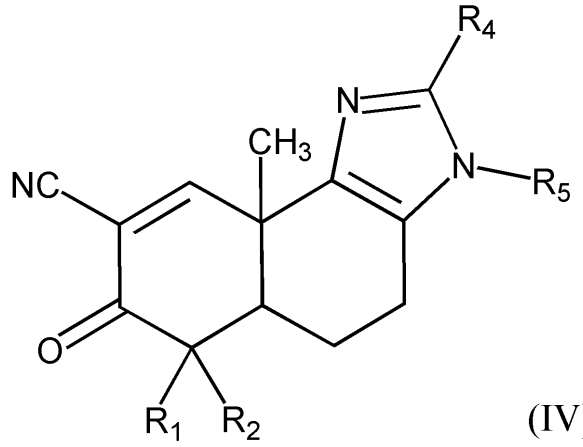
(III)

式中、
Xは、-CN、-または-C(O)R_aであり、ここで、R_aは、-NH_2、アルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、またはジアルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$であり；
R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$であるか；あるいは
R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$であり；
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、
ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アル

コキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【請求項３】

以下の式でさらに定義される、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(IV)

式中、

R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$であるか；あるいは

R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$であり；

R_4は、

水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または

-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、

ここで、Y_1は、

ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ

R_5は、

水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは

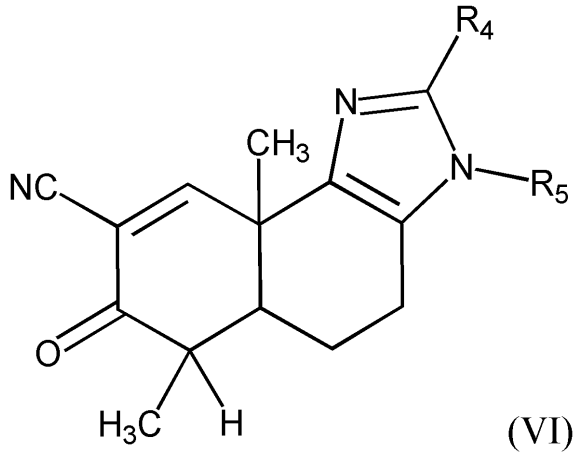
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは

-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；

-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【請求項４】

以下の式でさらに定義される、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(VI)

式中、
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、
ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；

-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【請求項５】

R_4が、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

R_4がアルキル$_{(C\leqq 12)}$、置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、またはヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

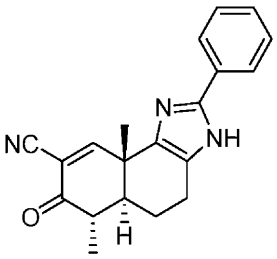
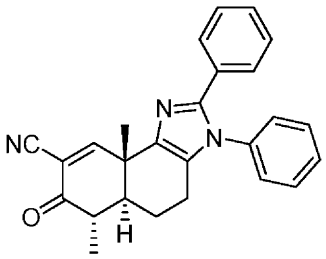
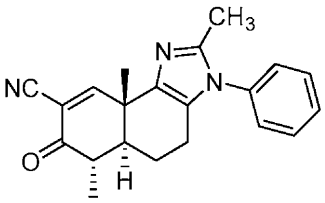
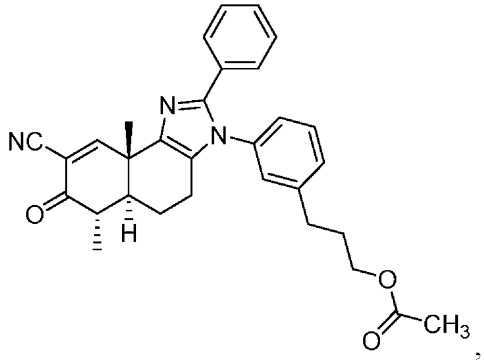
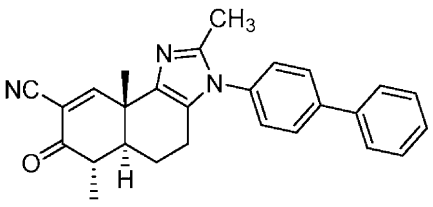
【請求項７】

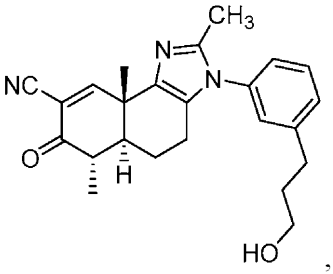
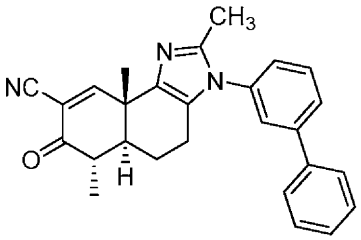
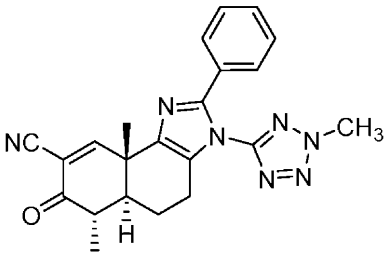
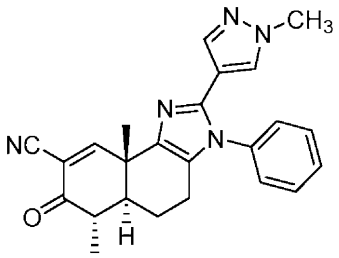
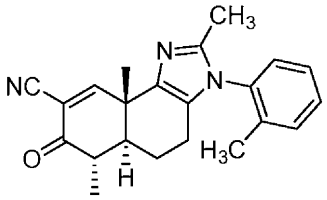
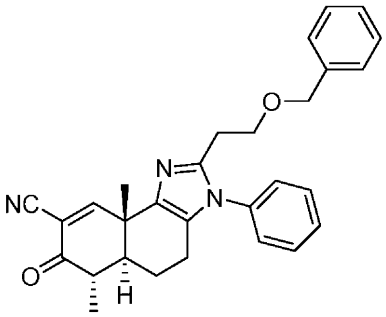
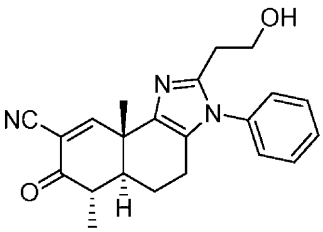
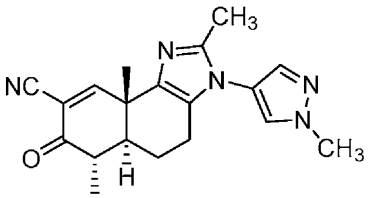
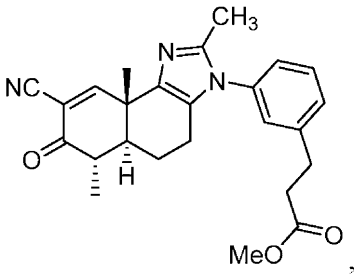
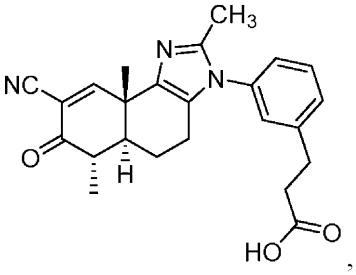
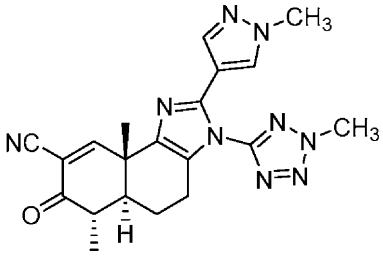
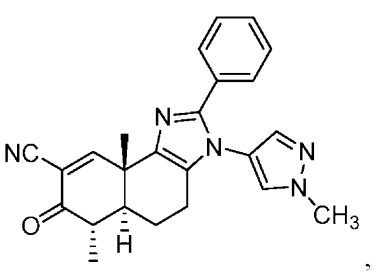
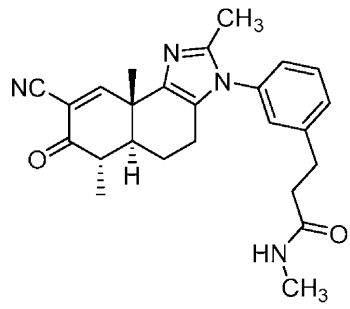
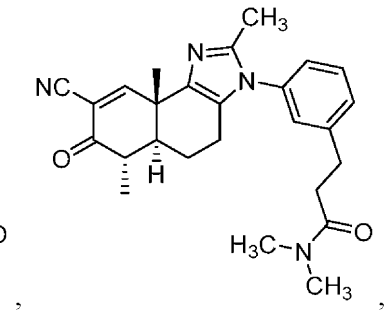
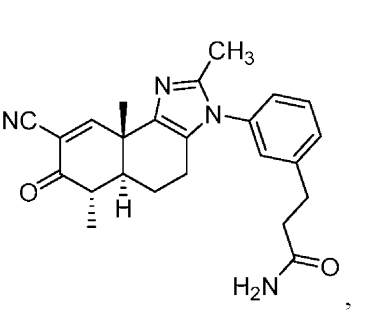
R_5が、水素、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

R_5がアリール$_{(C\leqq 12)}$、置換アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

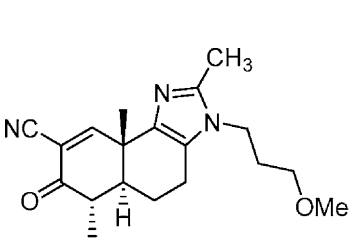
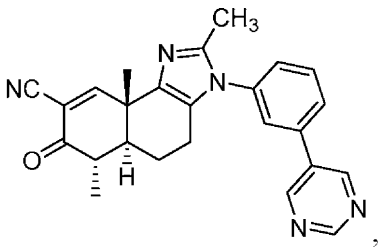
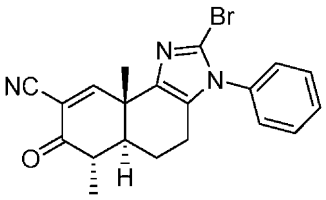
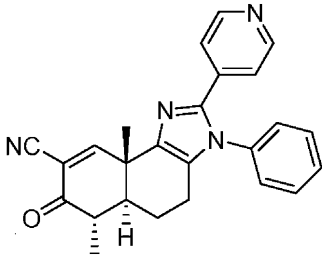
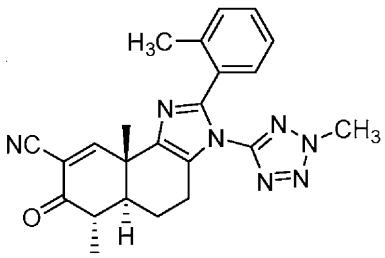
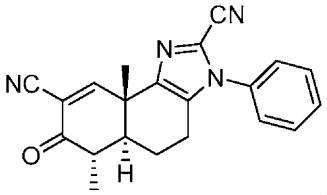
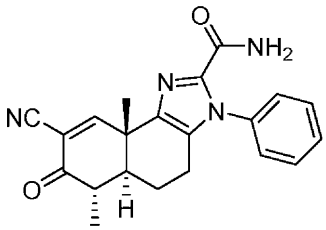
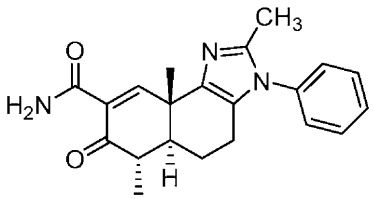
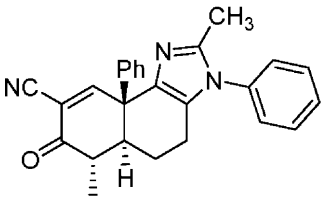
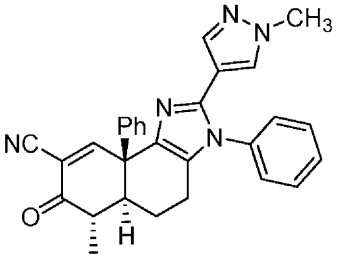
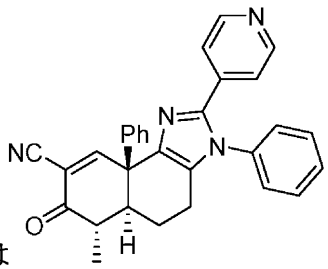

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

としてさらに定義される、請求項1に記載の化合物；または上記式のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

以下を含む薬学的組成物：

a）請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物；および

b）賦形剤。

【請求項１１】

患者における疾患または障害を治療するための薬学的組成物であって、治療的有効量の請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物を含む、前記薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、2015年2月12日に提出された米国特許仮出願第62/115,247号の恩典を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【０００２】

Ｉ．　発明の分野

本発明は全体として、生物学および医学の分野に関する。より詳細には、酸化ストレスおよび炎症に関連するものなどの疾患の治療および予防のための化合物、組成物、および方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ＩＩ．　関連技術の説明

天然トリテルペノイドであるオレアノール酸の抗炎症および抗増殖活性は、化学修飾によって改善されてきた。例えば、2-シアノ-3,12-ジオオキソオレアナ-1,9(11)-ジエン-28-酸（CDDO）および関連化合物が開発されている（Honda et al., 1997；Honda et al., 1998；Honda et al., 1999；Honda et al., 2000a；Honda et al., 2000b；Honda, et al., 2002；Suh et al. 1998；Suh et al., 1999；Place et al., 2003；Liby et al., 2005）。オレアノール酸由来の化合物も、複数のタンパク質標的の機能に影響をおよぼし、それにより酸化ストレス、細胞周期制御、および炎症に関連するいくつかの重要な細胞シグナル伝達経路の活性を調節することが明らかにされている。例えば、Dinkova-Kostova et al., 2005；Ahmad et al., 2006；Ahmad et al., 2008；Liby et al., 2007aならびに米国特許第8,129,429号、第7,915,402号、第8,124,799号、第7,943,778後および国際公開公報第2013/163344号を参照されたい。メチルエステルであるバルドキソロンメチル（CDDO-Me）は、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、および癌の治療薬として評価されている（Pergola, et al., 2011；Hong, et al., 2012）。バルドキソロンメチルは現在、肺動脈高血圧症の治療に対して評価が行われている（国際公開公報第2015/027206号）。CDDOの他の類縁体も開発され、炎症または細胞増殖に関連する疾患または障害の治療のための他の適応について評価されている（国際公開公報第2013/163344号およびReisman, et al., 2014）。

【０００４】

これらの有望な特性にもかかわらず、オレアノール酸誘導体はすべて天然物前駆体に依存している。より単純またはより安価な出発原料を含む、他の原料を使用することで、不利な気象条件、病気、および他の環境因子による入手可能性の欠如を含む、供給連鎖関連のリスクを最小限にすることができる。以前の合成による努力には、三環式ビスエノン（TBE）として公知の一連の化合物が含まれる（Honda, et al., 2003；Favaloro, et al., 2002；国際公開公報第2008/064133号；Honda, et al., 2011）。これらのTBE化合物は、A環およびC環に1つずつの2つのシアノエノン構造を含んでいた。最近、ピラゾリルまたはピリミジニル基を有する三環式化合物が開発された（国際公開公報第2012/083306号）。公知の抗酸化炎症調節化合物の生物学的活性特性は変動するため、またそのような化合物で治療または予防し得る可能性のある疾患および障害の多様性、ならびに製造および供給連鎖関連の問題のため、新しい化合物のさらなる開発は引き続き興味が持たれる。

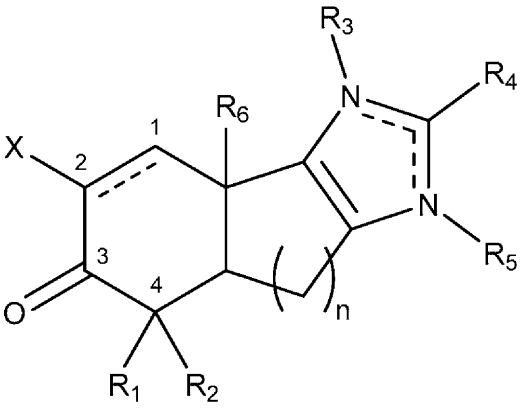
【発明の概要】

【０００５】

本開示は、抗炎症特性および/または抗酸化特性を有するイミダゾリル三環式エノンを含む新規化合物、その薬学的組成物、それらの製造法、およびそれらの使用法を提供する。

【０００６】

本開示の1つの局面において、以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する：



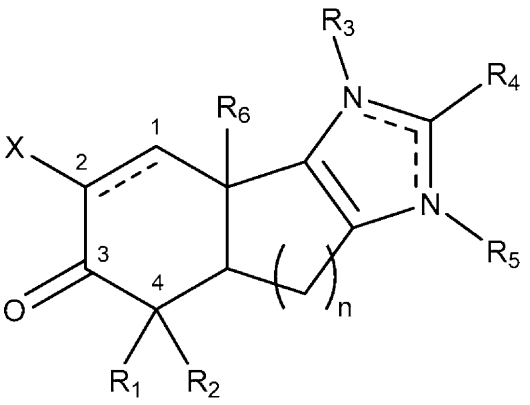
(I)

式中：1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；nは1または2であり；Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leqq 6)}$、アルキ

ルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、または-NHS(O)$_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいはR_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_6は、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型である。

【０００７】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



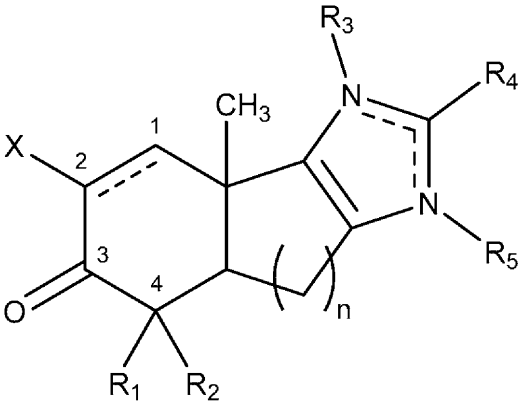
(I)

式中：1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；nは1または2であり；Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leqq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいはR_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シ

アノ、またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_6は、アルキル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型である。

【０００８】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



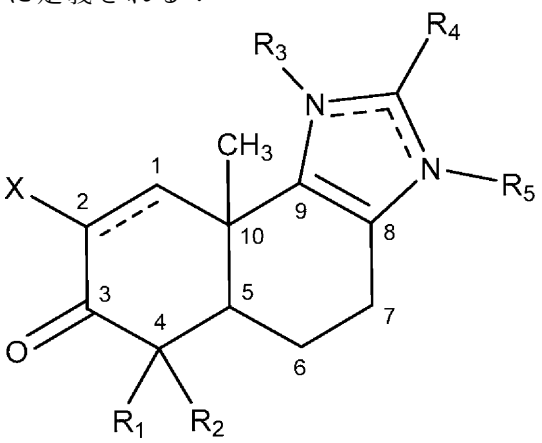
(II)

式中：1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；nは1または2であり；Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leqq6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいはR_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq12)}$、アルケンジイル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leqq12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基の置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は

、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは、アルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【０００９】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



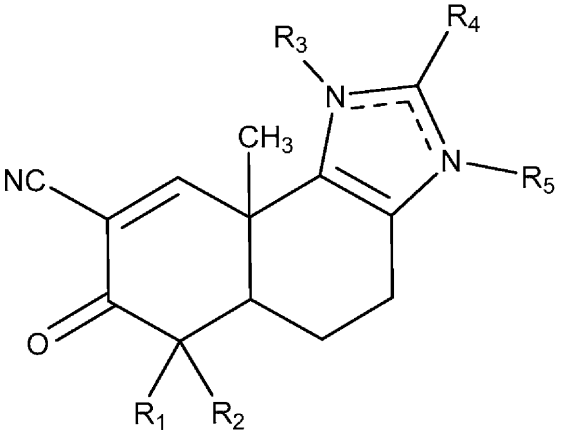
(III)

式中：Xは、-CN、-CF_3、または-C(O)R_aであり、ここで、R_aは、-OH、-NH_2、アルコキシ$_{(C\leqq6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq6)}$、または-NHS(O)$_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいはR_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq12)}$、アルケンジイル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leqq12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、

ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【００１０】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



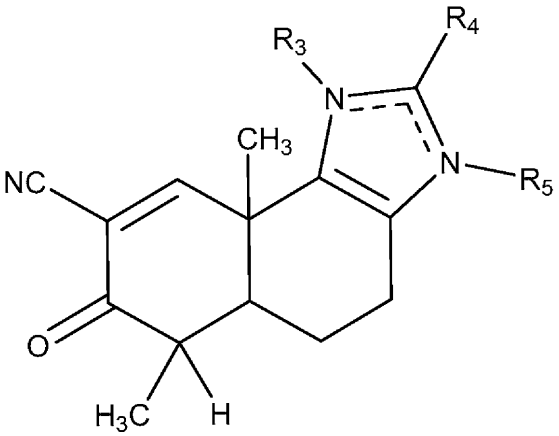
(IV)

式中：R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいはR_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leqq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成す

る場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【００１１】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



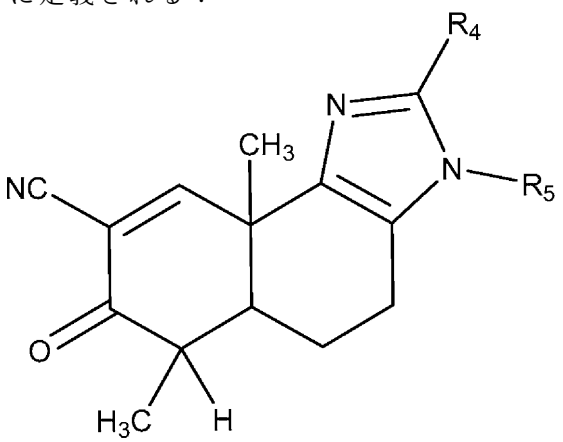
(V)

式中：R_3は、存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキ

シ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは、アルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【００１２】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩でさらに定義される：



(VI)

式中：R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アルケニル$_{(C\leqq12)}$、アルキニル$_{(C\leqq12)}$、アリール$_{(C\leqq12)}$、アラルキル$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq12)}$、アシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq12)}$、アミド$_{(C\leqq12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつR_5は、存在

しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは、-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。いくつかの態様において、化合物は以下としてさらに定義される：R_4は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつR_5は、水素、ヒドロキシ、またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。いくつかの態様において、化合物は以下としてさらに定義される：R_4はヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、またはアミド$_{(C\leqq 12)}$であり；かつR_5は水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leqq 12)}$、またはアミド$_{(C\leqq 12)}$である。

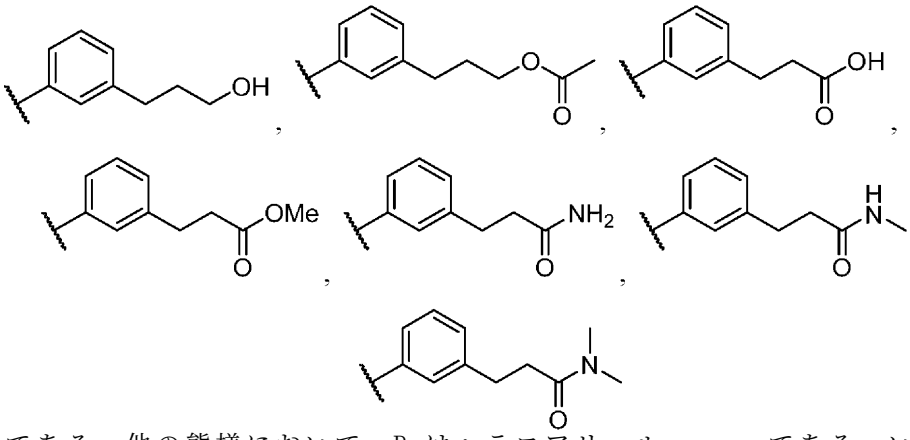
【００１３】

いくつかの態様において、1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は一重結合により結合している。他の態様において、1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は二重結合により結合している。いくつかの態様において、nは1である。他の態様において、nは2である。いくつかの態様において、Xはシアノである。他の態様において、Xは$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leqq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$である。いくつかの態様において、R_aは$-NH_2$である。

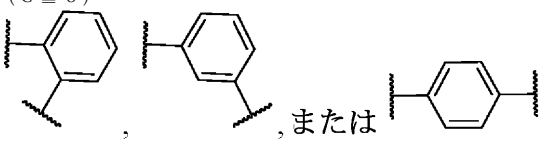
【００１４】
いくつかの態様において、R_1は水素である。他の態様において、R_1はアルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_1はメチルである。いくつかの態様において、R_2は水素である。他の態様において、R_2はアルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_2はメチルである。いくつかの態様において、R_3は存在しない。いくつかの態様において、R_3は存在しないか、水素であるか；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アルケニル$_{(C\leqq 12)}$、アルキニル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$またはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在しない。

【００１５】
いくつかの態様において、R_4は水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型である。いくつかの態様において、R_4はシアノである。他の態様において、R_4はハロである。いくつかの態様において、R_4はブロモである。他の態様において、R_4は置換アシル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_4は-C(O)NH_2である。他の態様において、R_4はアルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_4はメチルである。他の態様において、R_4は置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_4は2-ヒドロキシエチルである。他の態様において、R_4はアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_4はフェニルまたは2-メチルフェニルである。他の態様において、R_4はヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_4は4-ピリジルまたは4-(1-メチル)ピラゾリルである。他の態様において、R_4は-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_1である。いくつかの態様において、アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$は-CH_2CH_2-である。いくつかの態様において、Y_1はヒドロキシまたはアラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$である。他の態様において、Y_1は-$OCH_2C_6H_5$である。

【００１６】
いくつかの態様において、R_5は水素またはアルキル$_{(C\leqq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、アラルキル$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、アシル$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアシル$_{(C\leqq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leqq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leqq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leqq 12)}$、アミド$_{(C\leqq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。いくつかの態様において、R_5は水素である。他の態様において、R_5はアルキル$_{(C\leqq 12)}$または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_5は-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$である。他の態様において、R_5はアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_5はフェニル、2-メチルフェニル、1,1'-ビフェニル-4-イル、または1,1'-ビフェニル-4-イルである。他の態様において、R_5は置換アリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_5は



である。他の態様において、R_5はヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_5は4-(1-メチル)ピラゾリルまたは5-(2-メチル)テトラゾリルである。他の態様において、R_5は-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_2である。いくつかの態様において、アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$は-$CH_2CH_2CH_2$-である。いくつかの態様において、Y_2はメトキシである。他の態様において、R_5は-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-Y_3である。いくつかの態様において、アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$は、



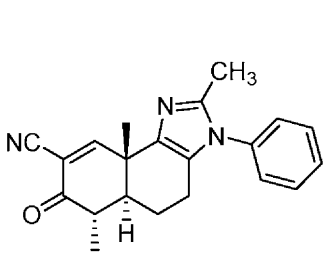
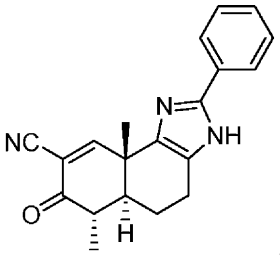
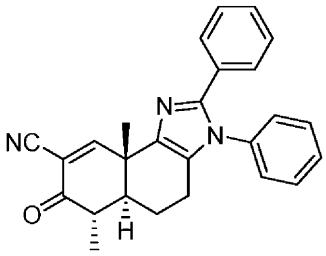
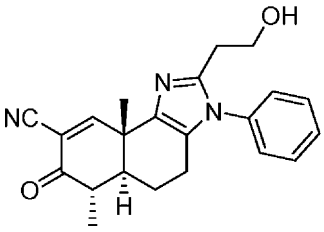
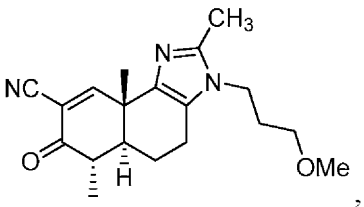
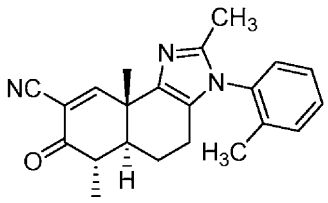
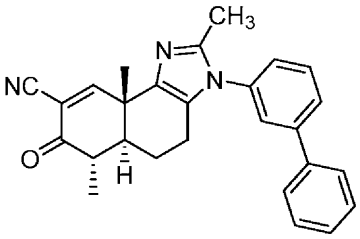
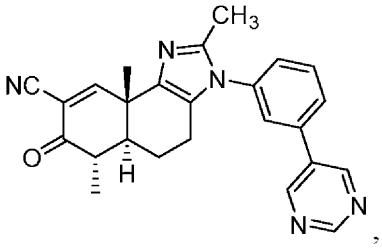
である。いくつかの態様において、Y_3はアルキル$_{(C\leqq 12)}$、アリール$_{(C\leqq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$、またはその置換型である。いくつかの態様において、Y_3はアルキル$_{(C\leqq 12)}$または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$である。他の態様において、Y_3はアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、Y_3はフェニルである。他の態様において、Y_3はヘテロアリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、Y_3は5-ピリミジニルまたは4-(1-メチル)ピラゾリルである。他の態様において、R_5は-アレンジイル$_{(C\leqq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$-Y_4である。いくつかの態様において、アルカンジイル$_{(C\leqq 6)}$は-CH_2CH_2-または-$CH_2CH_2CH_2$-である。いくつかの態様において、Y_4は-OHである。他の態様において、Y_4はアシル$_{(C\leqq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$、置換アシル$_{(C\leqq 12)}$、または置換アシルオキシ$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、Y_4は-OC(O)CH_3、-NHC(O)CH_3、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NHCH_3、-C(O)N$(CH_3)_2$、または-CO_2CH_3である。

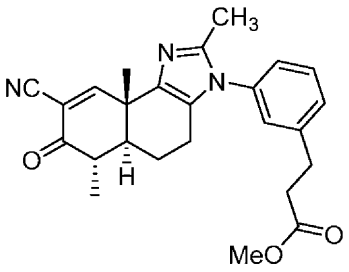
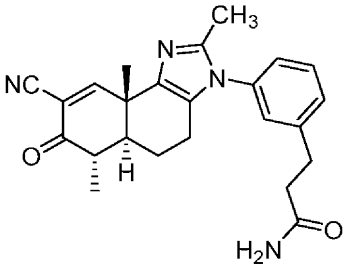
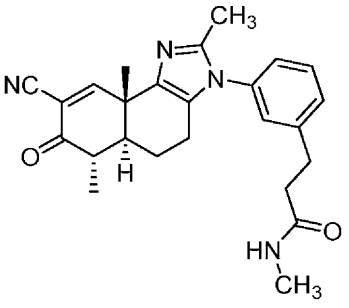
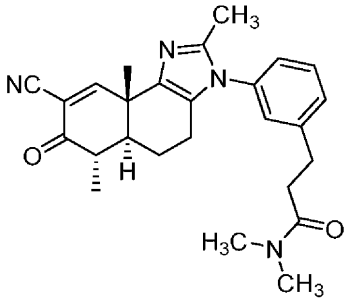
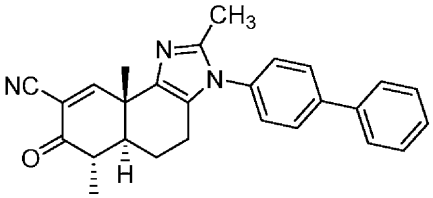
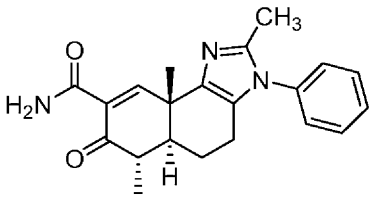
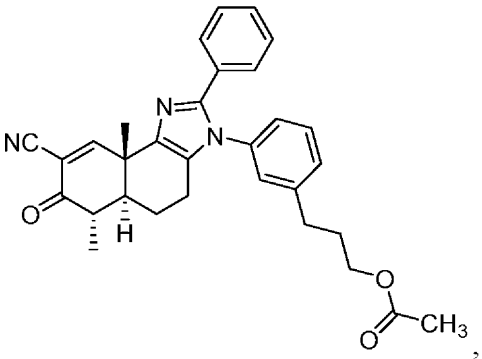
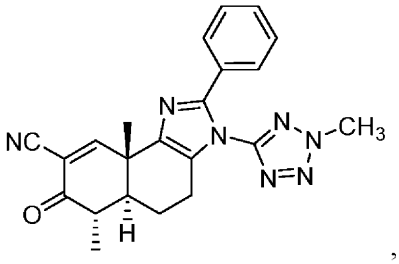
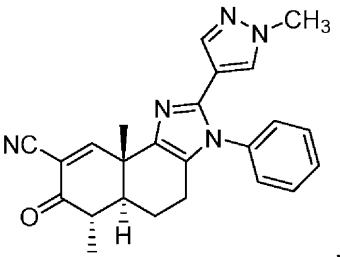
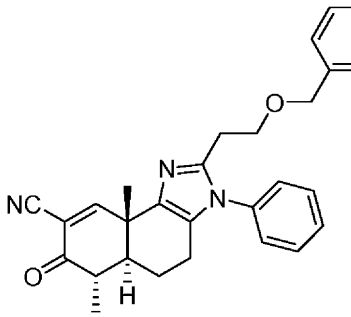
【００１７】

いくつかの態様において、R_6は、アルキル$_{(C\leqq 12)}$または置換アルキル$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、R_6はメチルである。他の態様において、R_6は、アリール$_{(C\leqq 12)}$または置換アリール$_{(C\leqq 12)}$である。いくつかの態様において、4とラベルされている炭素原子はS立体配置である。いくつかの態様において、5とラベルされている炭素原子はS立体配置である。いくつかの態様において、10とラベルされている炭素原子はR立体配置である。

【００１８】

いくつかの態様において、化合物は以下としてさらに定義される：

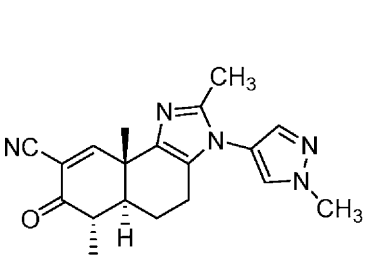
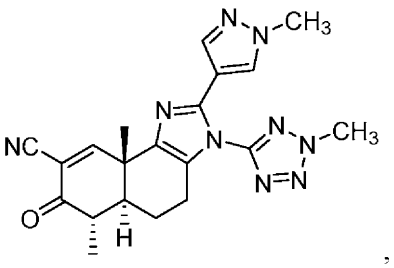
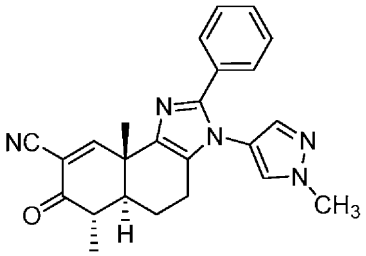
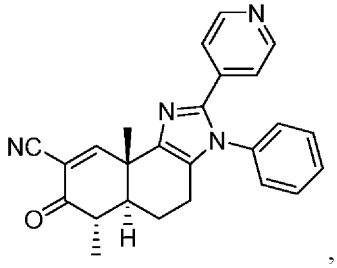
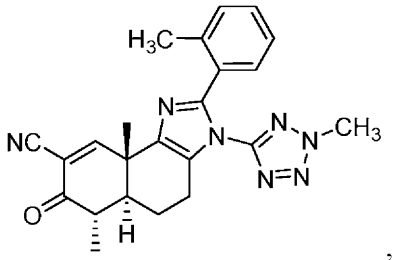
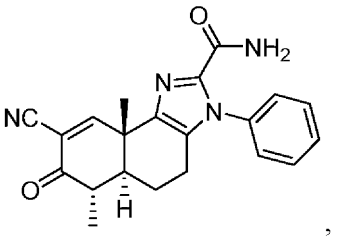
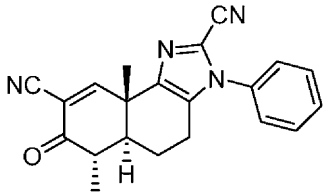
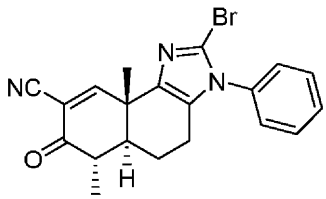









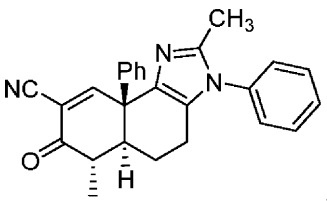
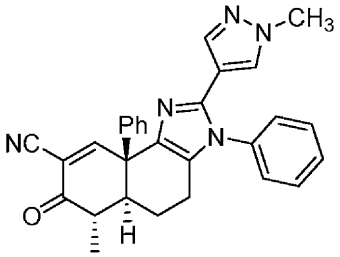
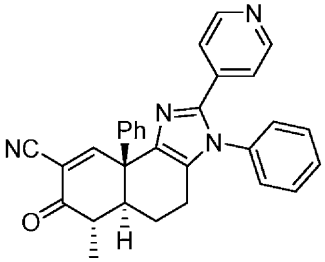

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10 20 30 40


,

,

,

,

,

,


,もしくは
または任意のこれらの式の薬学的に許容される塩。さらなる態様において、化合物は以下としてさらに定義される：


,

,もしくは

、または任意のこれらの式の薬学的に許容される塩。

【００１９】

さらに別の局面において、本開示は下記を含む薬学的組成物を提供する：

a）本開示の化合物；および

b）賦形剤。

【００２０】

さらに別の局面において、本開示は疾患または障害を治療する方法であって、それを必

要としている患者に治療的有効量の本開示の化合物または組成物を投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、患者は、ヒト、霊長動物、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、またはマウスである。いくつかの態様において、患者はヒトである。いくつかの態様において、疾患または障害は炎症に関連する。いくつかの態様において、疾患または障害は患者におけるiNOS遺伝子の過剰発現を特徴とする。いくつかの態様において、疾患または障害は患者におけるCOX-2遺伝子の過剰発現を特徴とする。

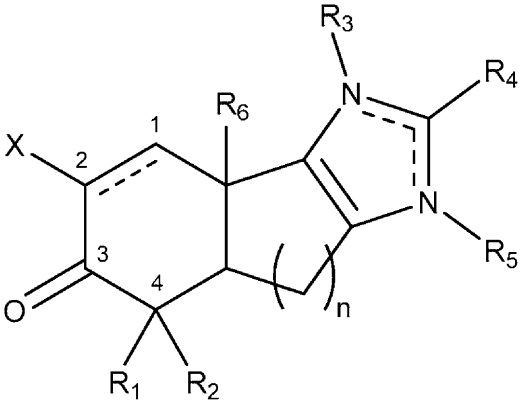
【００２１】

さらに別の局面において、本開示は一酸化窒素産生を阻害する方法であって、それを必要としている患者に、患者の1つまたは複数の細胞におけるIFN-γ誘導性の一酸化窒素産生の阻害を引き起こすのに十分な量の本開示の化合物または組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【００２２】

[本発明1001]

以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(I)

式中、

1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；

nは1または2であり；

Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；

R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは

R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_3は、

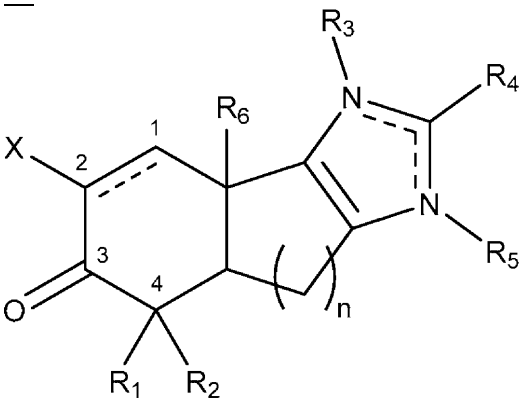
存在しないか、水素であるか；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；

R_4は、

水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；
R_6は、アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1002]
以下の式でさらに定義される、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(I)

式中、

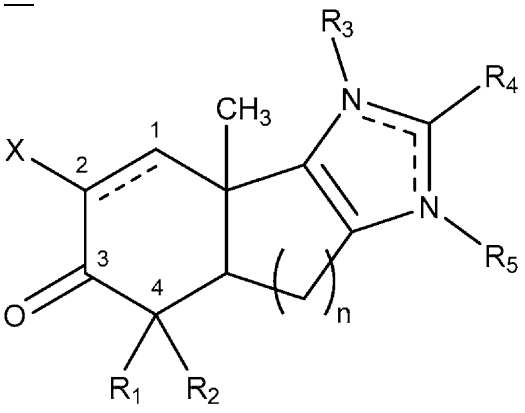
1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；
nは1または2であり；
Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；
R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは
R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；
R_3は、
存在しないか、水素であるか；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_6は、アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1003]

以下の式でさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(II)

式中、

1とラベルされた原子および2とラベルされた原子は、一重結合、二重結合、またはエポキシ化された二重結合のいずれかにより結合しており；

nは1または2であり；

Xは、-CN、-CF_3、または-C(O)R_aであり、ここで、R_aは、-OH、-NH_2、アルコキシ$_{(C\leq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、または-NHS(O)$_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；

R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは

R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_3は、

存在しないか、水素であるか；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；

R_4は、

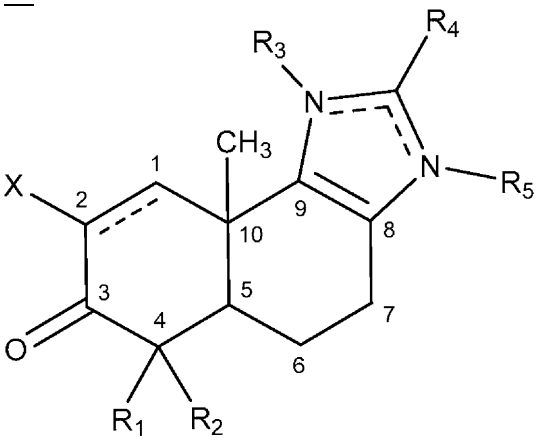
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジ

アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1004]

以下の式でさらに定義される、本発明1003の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



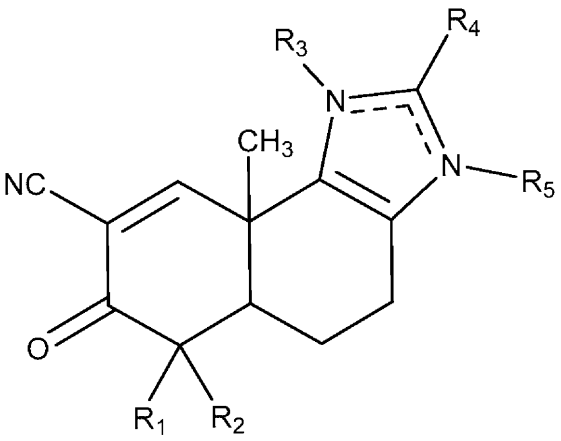
(III)

式中、
Xは、-CN、$-CF_3$、または$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$であり；
R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキ

シ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは
R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；
R_3は、
存在しないか、水素であるか；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1005]

以下の式でさらに定義される、本発明1004の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(IV)

式中、

R_1およびR_2は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；あるいは

R_1およびR_2は、一緒になって、アルカンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_3は、

存在しないか、水素であるか；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；

R_4は、

水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または

-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、

ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ

R_5は、

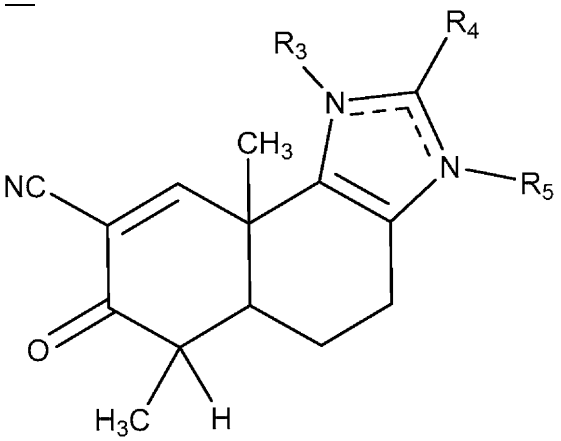
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロア

リールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1006]

以下の式でさらに定義される、本発明1005の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(V)

式中、
R_3は、
存在しないか、水素であるか；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；
R_4は、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ
R_5は、
存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは

-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；

-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または

-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、

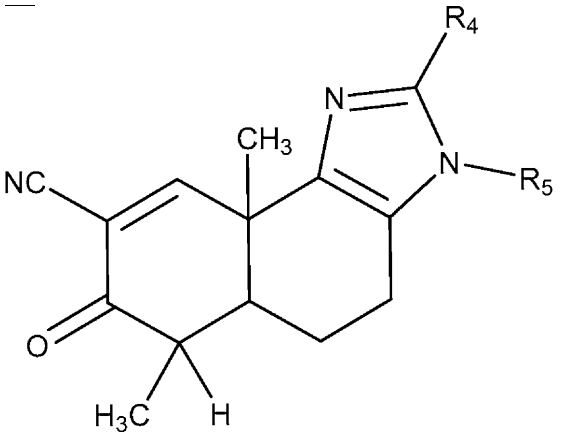
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、

ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1007]

以下の式でさらに定義される、本発明1006の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



(VI)

式中、

R_4は、

水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または

-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、

ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または

アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型であり；かつ

R_5は、

存在しないか、水素であるか、ヒドロキシであるか、あるいは

アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、ア

リール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；ただしR_5は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在せず；あるいは
-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または
-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、
ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、
ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

[本発明1008]

R_4が、
水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ
R_5が、
水素、ヒドロキシ、または
アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である、
本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

R_4が、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、またはアミド$_{(C\leq 12)}$であり；かつ
R_5が、水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、またはアミド$_{(C\leq 12)}$である
本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1010]
1とラベルされた原子および2とラベルされた原子が、一重結合により結合している、本発明1001～1003のいずれかの化合物。
[本発明1011]
1とラベルされた原子および2とラベルされた原子が、二重結合により結合している、本発明1001～1003のいずれかの化合物。
[本発明1012]
nが1である、本発明1001～1003および1008～1011のいずれかの化合物。
[本発明1013]
nが2である、本発明1001～1003および1008～1011のいずれかの化合物。
[本発明1014]
Xがシアノである、本発明1001～1004および1008～1013のいずれかの化合物。
[本発明1015]
Xが$-C(O)R_a$であり、ここで、R_aは、-OH、$-NH_2$、アルコキシ$_{(C\leq 6)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 6)}$、または$-NHS(O)_2$-アルキル$_{(C1-4)}$である、本発明1001～1004および1008～1013のいずれかの化合物。
[本発明1016]
R_aが$-NH_2$である、本発明1015の化合物。
[本発明1017]
R_1が水素である、本発明1001～1005および1008～1016のいずれかの化合物。
[本発明1018]
R_1がアルキル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1005および1008～1016のいずれかの化合物。
[本発明1019]
R_1がメチルである、本発明1018の化合物。
[本発明1020]
R_2が水素である、本発明1001～1005および1008～1019のいずれかの化合物。
[本発明1021]
R_2がアルキル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1005および1008～1019のいずれかの化合物。
[本発明1022]
R_2がメチルである、本発明1021の化合物。
[本発明1023]
R_3が、存在しないか、水素であるか；または、アルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロシクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり、ただしR_3は、それが結合する原子が二重結合の一部を形成する場合は存在しない、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物。
[本発明1024]
R_3が存在しない、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物。
[本発明1025]
R_4が、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；または-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1であり、ここで、Y_1は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、もしくはシアノ；またはアシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基の置換型である、本発明1001～1007または1010～1024のいずれかの化合物。
[本発明1026]
R_4がシアノである、本発明1001～1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]
R_4がハロである、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1028]
R_4がブロモである、本発明1027の化合物。
[本発明1029]
R_4が置換アシル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1030]
R_4が-C(O)NH_2である、本発明1029の化合物。
[本発明1031]
R_4がアルキル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1032]
R_4がメチルである、本発明1031の化合物。
[本発明1033]
R_4が置換アルキル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1034]
R_4が2-ヒドロキシエチルである、本発明1033の化合物。
[本発明1035]
R_4がアリール$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1036]
R_4が、フェニルまたは2-メチルフェニルである、本発明1035の化合物。
[本発明1037]
R_4がヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1038]
R_4が、4-ピリジルまたは4-(1-メチル)ピラゾリルである、本発明1037の化合物。
[本発明1039]
R_4が-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_1である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1040]
アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$が-CH_2CH_2-である、本発明1039の化合物。
[本発明1041]
Y_1が、ヒドロキシまたはアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$である、本発明1039または本発明1040の化合物。
[本発明1042]
Y_1が-$OCH_2C_6H_5$である、本発明1041の化合物。
[本発明1043]
R_5が、水素、またはアルキル$_{(C\leq 12)}$、シクロアルキル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型；-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_2；-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-Y_3；または-アレンジイル$_{(C\leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C\leq 6)}$-Y_4であり、ここで、Y_2、Y_3、およびY_4はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、またはアシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である、本発明1001～1007および1010～1042のいずれかの化合物。
[本発明1044]
R_5が水素である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。
[本発明1045]
R_5が、アルキル$_{(C\leq 12)}$または置換アルキル$_{(C\leq 12)}$である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。
[本発明1046]
R_5が-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$である、本発明1045の化合物。
[本発明1047]

R_5がアリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1048]

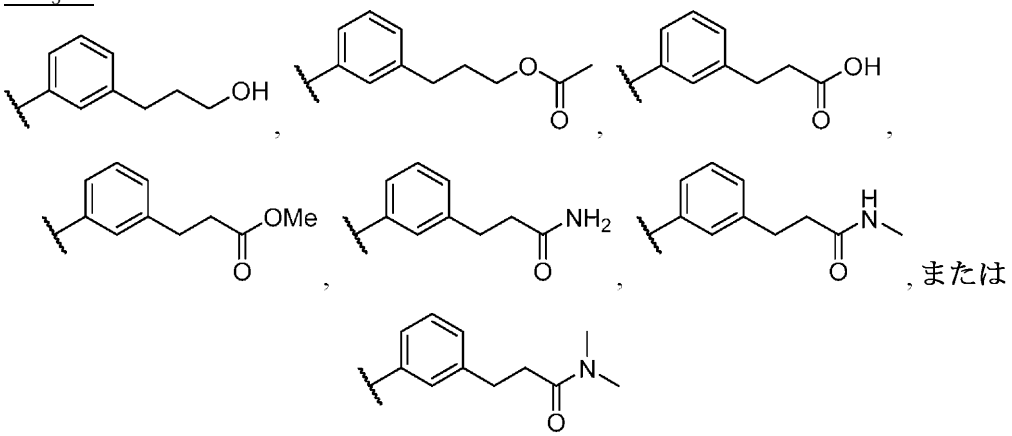
R_5が、フェニル、2-メチルフェニル、1,1'-ビフェニル-4-イル、または1,1'-ビフェニル-4-イルである、本発明1047の化合物。

[本発明1049]

R_5が置換アリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1050]

R_5が



である、本発明1049の化合物。

[本発明1051]

R_5がヘテロアリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1052]

R_5が、4-(1-メチル)ピラゾリルまたは5-(2-メチル)テトラゾリルである、本発明1051の化合物。

[本発明1053]

R_5が-アルカンジイル$_{(C \leq 6)}$-Y_2である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1054]

アルカンジイル$_{(C \leq 6)}$が-$CH_2CH_2CH_2$-である、本発明1053の化合物。

[本発明1055]

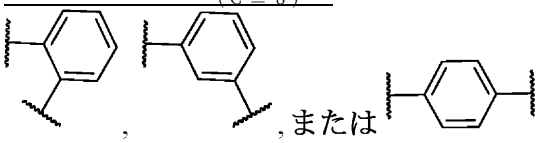
Y_2がメトキシである、本発明1053または本発明1054の化合物。

[本発明1056]

R_5が-アレンジイル$_{(C \leq 8)}$-Y_3である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1057]

アレンジイル$_{(C \leq 8)}$が



である、本発明1056の化合物。

[本発明1058]

Y_3が、アルキル$_{(C \leq 12)}$、アリール$_{(C \leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C \leq 12)}$、またはその置換型である、本発明1056または1057のいずれかの化合物。

[本発明1059]

Y_3が、アルキル$_{(C \leq 12)}$または置換アルキル$_{(C \leq 12)}$である、本発明1058の化合物。

[本発明1060]

Y_3がアリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1058の化合物。

[本発明1061]

Y_3がフェニルである、本発明1060の化合物。

[本発明1062]

Y_3がヘテロアリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1058の化合物。

[本発明1063]

Y_3が、5-ピリミジニルまたは4-(1-メチル)ピラゾリルである、本発明1062の化合物。

[本発明1064]

R_5が-アレンジイル$_{(C \leq 8)}$-アルカンジイル$_{(C \leq 6)}$-Y_4である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1065]

アルカンジイル$_{(C \leq 6)}$が、$-CH_2CH_2-$または$-CH_2CH_2CH_2-$である、本発明1064の化合物。

[本発明1066]

Y_4が-OHである、本発明1064または本発明1065の化合物。

[本発明1067]

Y_4が、アシル$_{(C \leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C \leq 12)}$、置換アシル$_{(C \leq 12)}$、または置換アシルオキシ$_{(C \leq 12)}$である、本発明1064または本発明1065の化合物。

[本発明1068]

Y_4が、$-OC(O)CH_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-CO_2H$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)N(CH_3)_2$、または$-CO_2CH_3$である、本発明1064～1065のいずれかの化合物。

[本発明1069]

R_6が、アルキル$_{(C \leq 12)}$または置換アルキル$_{(C \leq 12)}$である、本発明1001、1002、および1008～1068のいずれかの化合物。

[本発明1070]

R_6がメチルである、本発明1069の化合物。

[本発明1071]

R_6が、アリール$_{(C \leq 12)}$または置換アリール$_{(C \leq 12)}$である、本発明1001、1002、または1008～1068のいずれかの化合物。

[本発明1072]

R_6がフェニルである、本発明1071の化合物。

[本発明1073]

4とラベルされている炭素原子がS立体配置である、本発明1001～1071のいずれかの化合物。

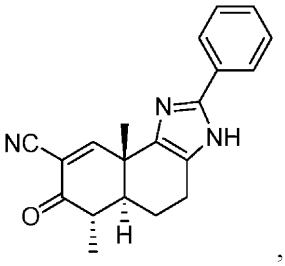
[本発明1074]

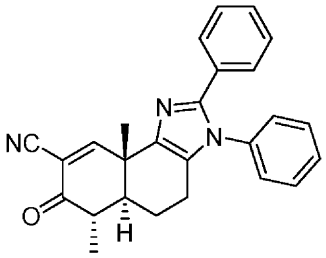
5とラベルされている炭素原子がS立体配置である、本発明1001～1073のいずれかの化合物。

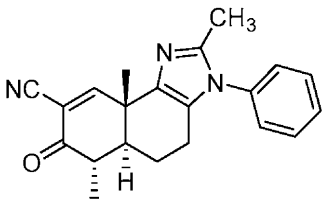
[本発明1075]

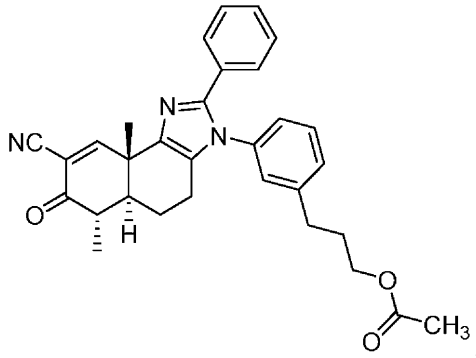
10とラベルされている炭素原子がR立体配置である、本発明1001～1074のいずれかの化合物。

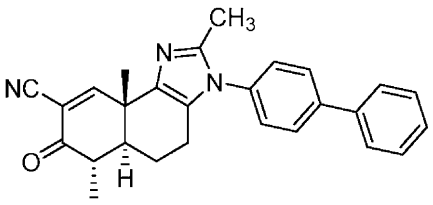
[本発明1076]



,


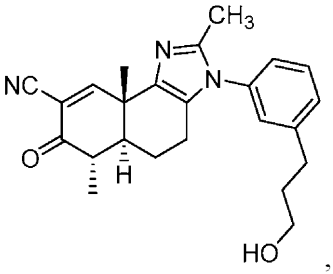
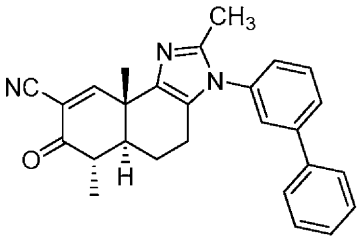
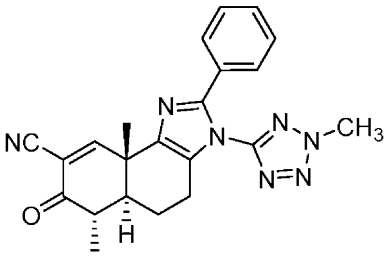
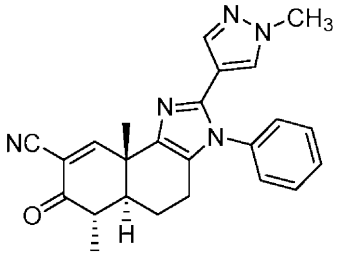
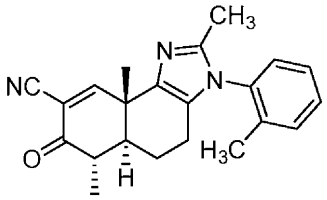
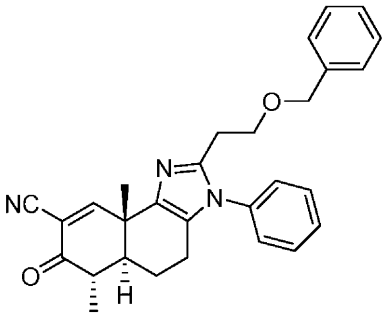
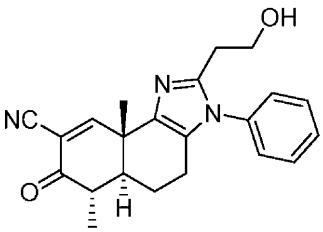
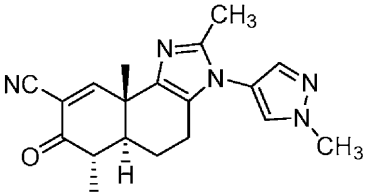
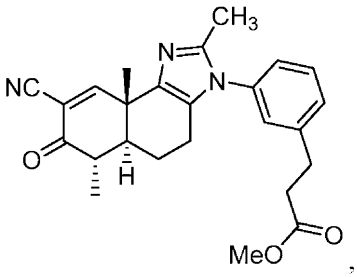
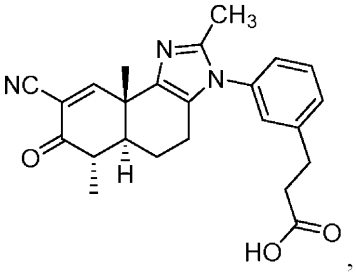
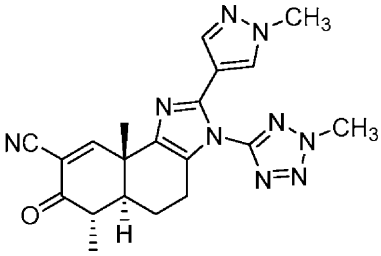
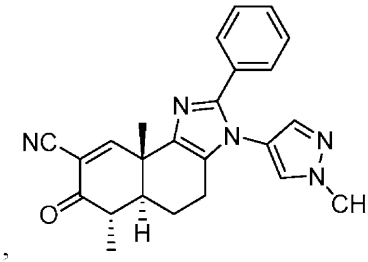
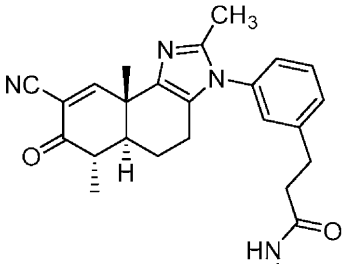
,


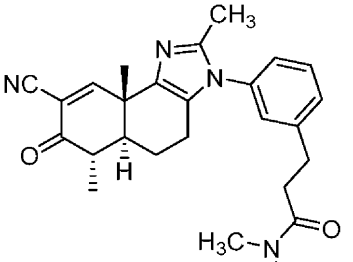
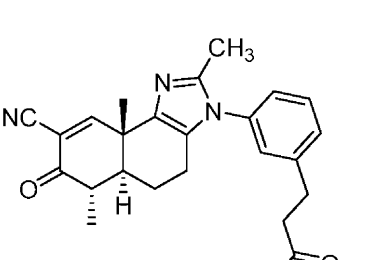
,


,


,

10

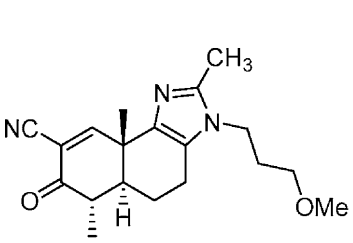
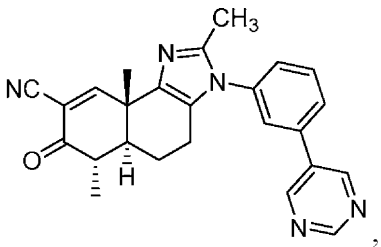
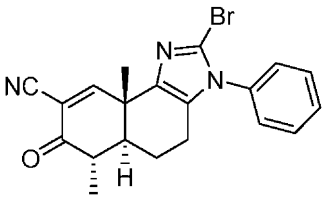
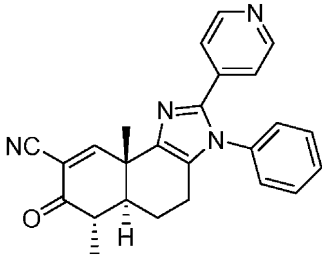
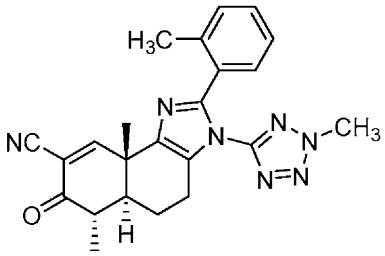
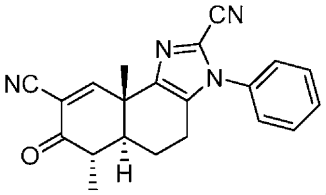
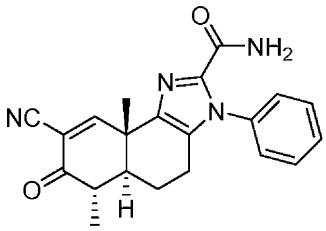
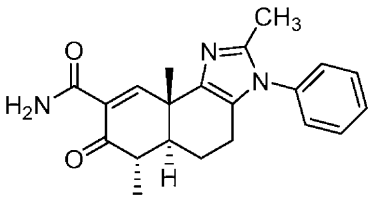

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

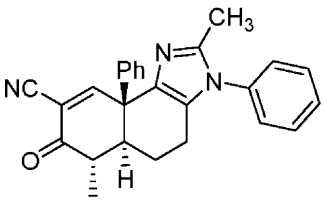
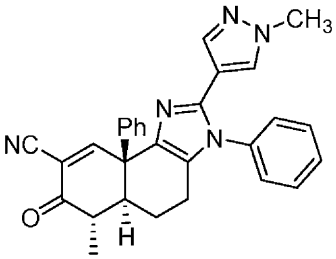
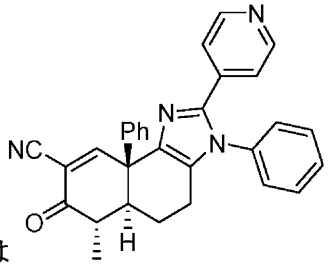









,または

としてさらに定義される、本発明1001～1070および1073～1075のいずれかの化合物；または上記式のいずれかの薬学的に許容される塩。

[本発明1077]

前記式が

,または

としてさらに定義される、本発明1001、1002、1008～1068、および1071～1075のいずれかの化合物；または上記式のいずれかの薬学的に許容される塩。

[本発明1078]

以下を含む薬学的組成物：

a）本発明1001～1077の化合物；および

b）賦形剤。

[本発明1079]

疾患または障害を治療する方法であって、それを必要としている患者に治療的有効量の本発明1001～1078の化合物または組成物を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1080]

前記患者が、ヒト、霊長動物、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、またはマウスである、本発明1079の方法。

[本発明1081]

前記患者がヒトである、本発明1080の方法。

[本発明1082]

前記疾患または障害が炎症に関連する、本発明1079の方法。

[本発明1083]

前記疾患または障害が、患者におけるiNOS遺伝子の過剰発現を特徴とする、本発明1079

の方法。
[本発明1084]
前記疾患または障害が、患者におけるCOX-2遺伝子の過剰発現を特徴とする、本発明1079の方法。
[本発明1085]
一酸化窒素産生を阻害する方法であって、それを必要としている患者に、該患者の1つまたは複数の細胞におけるIFN-γ誘導性の一酸化窒素産生の阻害を引き起こすのに十分な量の本発明1001～1078の化合物または組成物を投与する段階を含む、前記方法。
本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明を読めば明らかになるであろう。しかし、詳細な説明および具体例は、本発明の具体的態様を示しているが、当業者にはこの詳細な説明から本発明の精神および範囲内の様々な変更および改変が明らかになるため、これらは例示のために示すにすぎないことが理解されるべきである。単に特定の化合物は1つの特定の一般式に割り当てられているからといって、それは別の一般式にも属することはできないことを意味するものではないことに留意されたい。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
例示的態様の説明
本明細書において開示するのは、抗酸化特性および/または抗炎症特性を有する新しい化合物および組成物、それらの製造法、ならびに疾患の治療および/または予防のためのものを含む、それらの使用法である。
【００２４】
I. 化合物および合成法
本開示により提供する化合物を、例えば、前記発明の概要の項および添付の特許請求の範囲に示す。それらは実施例の項に概要を示す合成法を用いて作製してもよい。これらの方法は、当業者によって適用される有機化学の原理および技術を用いて、さらに改変および最適化することができる。そのような原理および技術は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013)に教示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。加えて、合成法は、当業者によって適用されるプロセス化学の原理および技術を用いて、バッチまたは連続のいずれかでの、分取規模、パイロット規模または大規模生成のためにさらに改変および最適化してもよい。そのような原理および技術は、例えば、Practical Process Research & Development (2012)に教示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。
【００２５】
本発明の化合物は、1つまたは複数の非対称に置換された炭素または窒素原子を含んでもよく、光学活性体またはラセミ体で単離してもよい。したがって、具体的な立体化学または異性体が具体的に示されないかぎり、化学式のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ、エピマー型、およびすべての幾何異性体が意図される。化合物は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして出現してもよい。いくつかの態様において、単一のジアステレオマーを得る。本発明の化合物のキラル中心はSまたはR立体配置を有することができる。
【００２６】
本発明の化合物を表すために用いる化学式は、典型的には、おそらくはいくつかの異なる互変異性体の1つを示すにすぎない。例えば、多くの型のケトン基は対応するエノール基と平衡で存在することが知られている。同様に、多くの型のイミン基はエナミン基と平衡で存在する。所与の化合物についてどの互変異性体を示すかにかかわらず、またどの互変異性体が最も多いかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。
【００２７】
本発明の化合物は、本明細書に記載の適応において用いるため、またはそれ以外に用いるためであるかどうかにかかわらず、先行技術において公知の化合物よりも、有効であり、毒性が低く、作用時間が長く、強力であり、副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/

または良好な薬物動態特性（例えば、高い経口バイオアベイラビリティおよび/または低いクリアランス）を有し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的特性を有してもよい。

【００２８】

加えて、本発明の化合物を構成している原子は、そのような原子のすべての同位体を含むことが意図される。本明細書において用いられる同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が含まれる。一般例としてであるが、限定ではなく、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には^{13}Cおよび^{14}Cが含まれる。

【００２９】

本発明の化合物は、プロドラッグ型で存在してもよい。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）を増強することが公知であるため、本発明のいくつかの方法において用いる化合物は、望まれる場合には、プロドラッグ型で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグならびにプロドラッグを送達する方法を企図する。本発明において用いる化合物のプロドラッグは、化合物に存在する官能基を、修飾が日常的操作またはインビボのいずれかで切断されて親化合物となるようなやり方で修飾することにより、調製してもよい。したがって、プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が任意の基に結合され、これは、プロドラッグが対象に投与されると開裂して、それぞれヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸を生成する、本明細書に記載の化合物が含まれる。

【００３０】

本明細書において提供する化合物の任意の塩型の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理学的に許容されるかぎり、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩のさらなる例ならびにそれらの調製法および使用法は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【００３１】

多くの有機化合物は、それらの反応溶媒またはそれらが沈澱もしくは結晶化する溶媒と複合体を形成しうることが理解されるであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として公知である。溶媒が水の場合、複合体は「水和物」として公知である。多くの有機化合物は、結晶および非晶形を含む、複数の固体形態で存在し得ることも理解されるであろう。その任意の溶媒和物を含む、本明細書において提供する化合物のすべての固体形態は、本発明の範囲内である。

【００３２】

II. 炎症および/または酸化ストレスに関連する疾患

炎症は、感染性または寄生生物に対する抵抗性および損傷組織の修復を提供する生物学的プロセスである。炎症は一般に、限局性血管拡張、発赤、腫脹、および疼痛、感染部位または傷害部位への白血球の動員、TNF-αおよびIL-1などの炎症性サイトカインの産生、ならびに過酸化水素、スーパーオキシドおよびペルオキシ亜硝酸などの活性酸素種または活性窒素種の産生を特徴とする。炎症の後期には、組織修復、血管新生、および瘢痕形成（線維形成）が創傷治癒過程の一部として起こり得る。正常な環境下では、感染または傷害が適切に処理されれば、炎症反応は、統合された様式で、制御され、一時的であり、消散する。しかし、急性炎症は、制御メカニズムが失敗すると、過度で重篤なものになりうる。または、炎症は慢性になり、累積組織損傷または全身合併症を引き起こすこともある。いくつかの態様において、本発明の化合物を、炎症または炎症に関連する疾患の治療または予防において用いてもよい。IFNγ誘導性のNO産生の抑制についての検定結果を、以下の実施例1に示す。

【００３３】

多くの重篤で難治性のヒト疾患は、伝統的には炎症状態とみなされていなかった、癌、アテローム性硬化症、および糖尿病などの疾患を含む、炎症プロセスの調節不全に関与し

ている。癌の場合、炎症プロセスは腫瘍形成、進行、転移、および治療に対する抵抗性に関連する。長らく脂質代謝の障害とみなされていたアテローム性硬化症は、今では、活性化マクロファージがアテローム斑の形成と、ついには破裂において重要な役割を果たす、主に炎症状態であると理解されている。炎症シグナル伝達経路の活性化も、インスリン抵抗性の発生、ならびに糖尿病性高血糖に関連する末梢組織損傷において役割を果たすことが明らかにされている。スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素、およびペルオキシ亜硝酸などの、活性酸素種および活性窒素種の過剰産生は、炎症状態の特徴である。調節不全ペルオキシ亜硝酸産生の証拠が多様な疾患において報告されている（Szabo et al., 2007；Schulz et al., 2008；Forstermann, 2006；Pall, 2007）。

【００３４】

関節リウマチ、狼蒼、乾癬、および多発性硬化症などの自己免疫疾患は、免疫系における自己対非自己認識および応答メカニズムの機能不全に起因する、患部組織における炎症プロセスの不適切かつ慢性活性化に関与する。アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患において、神経損傷は、ミクログリアの活性化および誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）などの炎症誘発性タンパク質のレベル上昇に相関している。腎不全、心不全、肝不全、および慢性閉塞性肺疾患などの慢性臓器不全は、慢性酸化ストレスおよび炎症の存在に密接に関連し、線維症の発生と、ついには臓器機能の損失を引き起こす。大血管および小血管を裏打ちする、血管内皮細胞における酸化ストレスは、内皮機能不全を引き起こすこともあり、全身性心血管疾患、糖尿病の合併症、慢性腎疾患および臓器不全の他の形態、ならびに中枢神経系および網膜の変性疾患を含む、いくつかの他の加齢関連疾患の発生において重要な要因であると考えられる。

【００３５】

多くの他の障害は、炎症性腸疾患；炎症性皮膚疾患；放射線療法および化学療法に関連する粘膜炎；ブドウ膜炎、緑内障、黄斑変性、および網膜症の様々な形態などの眼疾患；移植不全および拒絶；虚血再灌流傷害；慢性疼痛；骨関節炎および骨粗鬆症を含む骨および関節の変性状態；喘息および嚢胞性線維症；発作性障害；ならびに統合失調症、うつ、双極性障害、外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉症スペクトラム障害、および拒食症などの摂食障害を含む精神神経状態を含む、患部組織における酸化ストレスおよび炎症に関与する。炎症シグナル伝達経路の調節不全は、筋ジストロフィーおよび様々な形態の悪液質を含む、筋消耗疾患の病理における主因であると考えられる。

【００３６】

様々な重篤な急性障害は、膵臓、腎臓、肝臓、もしくは肺に波及する急性臓器不全、心筋梗塞または急性冠症候群、卒中、敗血性ショック、外傷、重症熱傷、およびアナフィラキシーを含む、調節不全炎症シグナル伝達にも関与する。

【００３７】

感染性疾患の多くの合併症は、炎症反応の調節不全にも関与する。炎症反応は侵襲病原体を死滅させうるが、過度の炎症反応は非常に破壊的でもあり得、いくつかの場合には感染組織における主な損傷源であり得る。さらに、過度の炎症反応はTNF-αおよびIL-1などの炎症性サイトカインの過剰産生による全身合併症も引き起こしうる。これは、重症インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群、および敗血症に起因する死亡の因子であると考えられる。

【００３８】

iNOSまたはシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）のいずれかの異常または過剰発現は、多くの疾患プロセスの病因に関連付けられている。例えば、NOは強力な変異原であること（Tamir and Tannebaum, 1996）、および一酸化窒素はCOX-2を活性化し得ること（Salveminｉ et al., 1994）が明らかである。さらに、発癌物質のアゾキシメタンによって誘導されるラット結腸腫瘍においてiNOSの顕著な増加が認められている（Takahashi et al., 1997）。オレアノール酸の一連の合成トリテルペノイド類縁体は、マウスマクロファージにおけるIFN-γによる誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）およびCOX-2の誘導などの、細胞炎症プロセスの強力な阻害剤であることが明らかにされている。Honda et al.（2000a）；Ho

nda et al. (2000b)、およびHonda et al. (2002)を参照されたく、これらはすべて参照により本明細書に組み入れられる。

【００３９】

1つの局面において、本明細書において開示する化合物は、γ-インターフェロンへの曝露によって誘導される、マクロファージ由来RAW 264.7細胞における一酸化窒素の産生を阻害する、それらの能力によって特徴付けられる。これらは、NQO1などの抗酸化タンパク質の発現を誘導し、かつCOX-2および誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）などの炎症誘発性タンパク質の発現を低減させる、それらの能力によってさらに特徴付けられる。これらの特性は、癌、電離放射線への限局的または全身曝露による合併症、放射線療法または化学療法が原因の粘膜炎、自己免疫疾患、アテローム性硬化症を含む心血管疾患、虚血再灌流傷害、腎不全および心不全を含む急性および慢性臓器不全、呼吸器疾患、糖尿病および糖尿病の合併症、重症アレルギー、移植拒絶、移植片対宿主病、神経変性疾患、眼および網膜の疾患、急性および慢性疼痛、骨関節炎および骨粗鬆症を含む変性性骨疾患、炎症性腸疾患、皮膚炎および他の皮膚疾患、敗血症、熱傷、発作性障害、ならびに精神神経障害を含む、酸化ストレスおよび炎症プロセスの調節不全に関与する多くの疾患および障害の治療に適している。

【００４０】

理論に縛られることなく、抗酸化/抗炎症Keap1/Nrf2/ARE経路の活性化は、本明細書において開示する化合物の抗炎症および抗腫瘍形成特性の両方に関係すると考えられる。

【００４１】

別の局面において、本明細書において開示する化合物は、1つまたは複数の組織における酸化ストレスのレベル上昇によって引き起こされる状態を有する対象を治療するために用いてもよい。酸化ストレスは、スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素、およびペルオキシ亜硝酸（一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により生成）などの、活性酸素種の異常に高いまたは長期レベルによって生じる。酸化ストレスは、急性または慢性炎症のいずれかを伴うこともある。酸化ストレスは、ミトコンドリア機能不全、マクロファージおよび好中球などの免疫細胞の活性化、電離放射線もしくは細胞毒性化学療法剤（例えば、ドキソルビシン）などの外部因子への短期曝露、外傷もしくは他の急性組織傷害、虚血/再灌流、血行不足もしくは貧血、局所もしくは全身低酸素もしくは高酸素、炎症サイトカインおよび他の炎症関連タンパク質のレベル上昇、ならびに/または高血糖もしくは低血糖などの他の異常な生理的状態によって引き起こされることもある。

【００４２】

多くのそのような状態の動物モデルにおいて、Nrf2経路の標的遺伝子である、誘導型ヘムオキシゲナーゼ（HO-1）の発現を刺激することで、心筋梗塞、腎不全、移植不全および拒絶、卒中、心血管疾患、ならびに自己免疫疾患のモデルを含む、顕著な治療効果が得られることが明らかにされている（例えば、Sacerdoti et al., 2005；Abraham & Kappas, 2005；Bach, 2006；Araujo et al., 2003；Liu et al., 2006；Ishikawa et al., 2001；Kruger et al., 2006；Satoh et al., 2006；Zhou et al., 2005；Morse and Choi, 2005；Morse and Choi, 2002）。この酵素は、遊離ヘムを、鉄、一酸化炭素（CO）、およびビリベルジン（これは続いて強力な抗酸化分子のビリルビンに変換される）へと分解する。

【００４３】

別の局面において、本発明の化合物を、炎症によって悪化した酸化ストレスが原因の、急性および慢性の組織損傷または臓器不全を予防または治療する際に用いてもよい。この範疇に入る疾患の例には、心不全、肝不全、移植不全および拒絶、腎不全、膵炎、線維化肺疾患（特に、嚢胞性線維症およびCOPD）、糖尿病（合併症を含む）、アテローム性硬化症、虚血再灌流傷害、緑内障、卒中、自己免疫疾患、自閉症、黄斑変性、ならびに筋ジストロフィーが含まれる。例えば、自閉症の場合、試験により、中枢神経系における酸化ストレスの増大が疾患の発生に寄与し得ることが示唆されている（Chauhan and Chauhan, 2006）。

【００４４】

証拠により、酸化ストレスおよび炎症は、精神病、大うつ病、および双極性障害などの精神障害；てんかんなどの発作性障害；偏頭痛、神経障害性疼痛または耳鳴などの疼痛および感覚症候群；ならびに注意欠陥障害などの行動症候群を含む、中枢神経系の多くの他の障害の発生および病理にも関連付けられている。例えば、Dickerson et al., 2007；Hanson et al., 2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz et al., 2007；Dudhgaonkar et al., 2006；Lee et al., 2007；Morris et al., 2002；Ruster et al., 2005；McIver et al., 2005；Sarchielli et al., 2006；Kawakami et al., 2006；Ross et al., 2003を参照されたく、これらはすべて参照により本明細書に組み入れられる。例えば、TNF、インターフェロン-γ、およびIL-6を含む、炎症性サイトカインのレベル上昇は、主要な精神病に関連している（Dickerson et al., 2007）。ミクログリア活性化も主要な精神病に関連付けられている。したがって、炎症性サイトカインをダウンレギュレートし、ミクログリアの過度の活性化を阻害することは、統合失調症、大うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、および他の精神神経障害の患者において有益であり得る。

【００４５】

したがって、酸化ストレスのみ、または炎症によって悪化した酸化ストレスに関与する病理において、治療は対象に、前述または本明細書の全体を通して記載するものなどの、本発明の化合物の治療的有効量を投与する段階を含んでもよい。治療は、酸化ストレスの予測可能な状態（例えば、臓器移植または癌患者への放射線療法の投与）に先だって、予防的に投与してもよく、または確立された酸化ストレスおよび炎症に関与する状況において治療的に投与してもよい。

【００４６】

本明細書において開示する化合物は一般に、敗血症、皮膚炎、自己免疫疾患および骨関節炎などの、炎症状態の治療に適用してもよい。1つの局面において、本発明の化合物を用いて、炎症性疼痛および/または神経障害性疼痛を、例えば、Nrf2を誘導すること、および/またはNF-κBを阻害することにより治療してもよい。

【００４７】

いくつかの態様において、本明細書において開示する化合物を、癌、炎症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、自閉症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、狼蒼、クローン病および乾癬、炎症性腸疾患、その病因が一酸化窒素またはプロスタグランジンのいずれかの過剰産生に関与すると考えられるすべての他の疾患、ならびに酸化ストレスのみ、または炎症によって悪化した酸化ストレスに関与する病理などの、疾患の治療および予防において用いてもよい。

【００４８】

炎症の別の局面は、プロスタグランジンEなどの炎症性プロスタグランジンの産生である。これらの分子は血管拡張、血漿浸潤、局所的疼痛、温度上昇、および他の炎症症状を促進する。酵素COX-2の誘導型はそれらの産生に関連しており、高レベルのCOX-2が炎症組織中で見出される。したがって、COX-2の阻害は、炎症の多くの症状を軽減し得、いくつかの重要な抗炎症薬（例えば、イブプロフェンおよびセレコキシブ）はCOX-2活性を阻害することによって作用する。しかし、最近の研究は、シクロペンテノンプロスタグランジン（cyPG）類（例えば、15-デオキシプロスタグランジンJ2、PGJ2として公知）が炎症の組織化された消散を刺激する際に役割を果たすことを示している（例えば、Rajakariar et al., 2007）。COX-2は、シクロペンテノンプロスタグランジンの産生にも関連している。したがって、COX-2の阻害は、炎症の完全な消散を妨害して、組織中の活性化免疫細胞の持続を促進し、慢性の「くすぶり型」炎症を引き起こすかもしれない。この効果は、選択的COX-2阻害剤を長期間使用している患者における心血管疾患の発生率増大の原因であり得る。

【００４９】

1つの局面において、本明細書において開示する化合物を用いて、酸化還元感受性転写因子の活性を調節するタンパク質における調節システイン残基（RCR）を選択的に活性化することにより、細胞内の炎症性サイトカインの産生を制御してもよい。cyPGによるRCR

の活性化は、抗酸化および細胞保護転写因子Nrf2の活性が強力に誘導され、酸化促進および炎症誘発性転写因子NF-κBならびにSTATの活性が抑制される、消散誘発プログラムを開始することが明らかにされている。いくつかの態様において、これは抗酸化および還元分子（NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS）の産生を増大させ、酸化ストレスならびに酸化促進および炎症誘発性分子（iNOS、COX-2、TNF-α）の産生を低減させる。いくつかの態様において、本発明の化合物は、炎症の消散を促進し、宿主への過度の組織損傷を制限することにより、炎症事象を有する細胞の非炎症状態への復帰をもたらし得る。

【００５０】

III.　薬学的製剤および投与経路

治療的有効量の化合物は、そのような治療を必要としている動物、特に哺乳動物への投与のために、通常は指示された投与経路に適した1つまたは複数の賦形剤と組み合わされる。本発明の化合物は、動物の患者ならびにヒト患者の治療に適用できる様式で製剤化されることが企図される。いくつかの態様において、動物の患者は、コンパニオンアニマル、家畜、動物園の動物、および野生動物であってもよい。化合物は、好都合な投与のために、乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンならびに/またはポリビニルアルコールと混合し、錠剤化またはカプセル化してもよい。または、化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または様々な緩衝液に溶解してもよい。他の賦形剤および投与の様式は、薬学の技術分野において詳細かつ広範に知られており、治療中の動物の種類に適合させてもよい。

【００５１】

本発明において有用な薬学的組成物は、滅菌などの通常の薬学的操作にかけてもよく、かつ/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの通常の薬学的担体および賦形剤を含んでもよい。

【００５２】

本発明の化合物は、様々な方法、例えば、経口または注射（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など）によって投与してもよい。投与経路に依存して、活性化合物は、化合物を不活化しうる酸の作用および他の自然条件から化合物を保護するための材料中でコーティングしてもよい。これらは疾患または創傷部位の持続的灌流/注入によって投与してもよい。

【００５３】

非経口投与以外で治療用化合物を投与するために、化合物をその不活化を防ぐための材料でコーティングする、または化合物をそのような材料と同時投与することが必須でありうる。例えば、治療用化合物を患者に、適切な担体、例えば、リポソーム、または希釈剤中で投与してもよい。薬学的に許容される希釈剤には、食塩水および水性緩衝溶液が含まれる。リポソームには水中油中水CGF乳剤ならびに通常のリポソームが含まれる。

【００５４】

治療用化合物は、非経口、腹腔内、脊髄内、または脳内で投与してもよい。分散剤をグリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物ならびに油中で調製することができる。通常の保存および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含んでもよい。

【００５５】

注射用の使用に適しているであろう薬学的組成物には、無菌水性液剤（水溶性の場合）または分散剤および無菌注射用液剤または分散剤の即時調製のための無菌粉末が含まれる。すべての場合に、組成物は無菌でなければならず、容易なシリンジ操作が可能な程度に流動性でなければならない。製造および保存の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリ

エチレングリコールなどの）、その適切な混合物、および植物油を含む、溶媒または分散媒でありうる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散剤の場合は必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に等張化剤、例えば、糖類、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどのポリアルコールを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の長期吸収は、組成物中に吸収を遅延させる物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことによりもたらすことができる。

【００５６】

無菌注射用液剤は、適切な溶媒中の必要とされる量の治療用化合物を、適宜、上に列挙した成分の1つまたは組み合わせと混合し、続いて滅菌ろ過することによって調製することができる。一般に、分散剤は、治療用化合物を、塩基性分散媒および上に列挙したものからの必要な他の成分を含む無菌担体中に混合することによって調製する。無菌注射用液剤の調製用の無菌粉末の場合、好ましい調製法は、活性成分（すなわち、治療用化合物）および任意のさらなる所望の成分の粉末を、そのあらかじめ滅菌ろ過した溶液から生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。

【００５７】

治療用化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に、経口投与することができる。治療用化合物および他の成分は、ゼラチン硬もしくは軟カプセルに封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または対象の食事中に直接組み込んでもよい。治療的経口投与のために、治療用化合物を賦形剤と共に組み込み、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェーファなどの剤形で用いてもよい。組成物および製剤中の治療用化合物のパーセンテージは、当然のことながら、変動してもよい。そのような治療的に有用な組成物中の治療用化合物の量は、適切な用量が得られるものである。

【００５８】

投与の容易さおよび用量の均一性のために、非経口組成物を用量単位剤形で製剤することは特に有利である。本明細書において用いられる用量単位剤形とは、治療する対象のための単位用量として適切な、物理的に分離した単位を意味し；各単位は、必要とされる薬学的担体と共に、所望の治療効果を生じるように計算された、治療用化合物のあらかじめ決められた量を含む。本発明の用量単位剤形の明細は、（a）治療用化合物の特有の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに（b）患者の選択された状態の治療に対するそのような治療用化合物を調合する技術分野に固有の制限によって規定され、それらに直接依存する。

【００５９】

治療用化合物は、皮膚、眼、または粘膜に外用投与してもよい。または、肺への局所送達が望まれる場合、治療用化合物を乾燥粉末またはエアロゾル製剤で吸入により投与してもよい。

【００６０】

活性化合物を、患者の状態に関連する状態を治療するのに十分な治療的有効用量で投与する。例えば、化合物の有効性を、実施例および図面に示すモデルシステムなどの、ヒトまたは別の動物の疾患を治療する際の有効性を予測しうる動物モデルシステムで評価することができる。

【００６１】

治療剤の有効用量範囲は、様々な異なる動物について動物試験で決定した有効用量から外挿することができる。一般に、ヒト等価用量（HED）（mg/kg）は以下の式に従って算出することができる（例えば、Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008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）：

（a）　HED（mg/kg）＝動物用量（mg/kg）×（動物K_m/ヒトK_m）

【００６２】
変換においてK_m係数を使用することで、より正確なHED値が得られ、これは体重だけではなく体表面積（BSA）に基づいている。ヒトおよび様々な動物のK_m値は周知である。例えば、平均60kgのヒトのK_m（BSAは1.6m^2）は37であるが、20kgの小児（BSAは0.8m^2）は25のK_mを有するであろう。マウスK_m＝3（体重0.02kgおよびBSA 0.007とすれば）；ハムスターK_m＝5（体重0.08kgおよびBSA 0.02とすれば）；ラットK_m＝6（体重0.15kgおよびBSA 0.025とすれば）およびサルK_m＝12（体重3kgおよびBSA 0.24とすれば）を含む、いくつかの関連する動物モデルのKmも周知である。

【００６３】
治療用組成物の正確な量は医師の判断に依存し、各個人に特有である。それにもかかわらず、算出したHED用量は一般的な指標を提供する。用量に影響をおよぼす他の因子には、患者の身体および臨床状態、投与経路、治療の所期のゴールならびに特定の治療用製剤の効力、安定性および毒性が含まれる。

【００６４】
対象に投与する本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投薬量は、治療する動物の種類、年齢、性別、体重、状態の重症度、治療中の疾患のタイプ、以前のまたは併用の治療的介入、対象の特発症および投与経路などの、物理的および生理的因子によって決定してもよい。これらの因子は、当業者によって決定されうる。投与の責任がある医師は、典型的には、個々の対象に対する組成物中の活性成分の濃度および適切な用量を決定することになる。用量は、任意の合併症の場合は、個々の医師が調節してもよい。

【００６５】
有効量は、典型的には、約0.001mg/kg～約1000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約100mg/kg～約500mg/kg、約1.0mg/kg～約250mg/kg、約10.0mg/kg～約150mg/kgを、1日に1回または複数回の投与で、1日または数日間（当然のことながら、投与の様式および前述の因子に依存して）で変動することになる。他の適切な用量範囲には、1日に1mg～10000mg、1日に100mg～10000mg、1日に500mg～10000mg、および1日に500mg～1000mgが含まれる。いくつかの特定の態様において、量は1日に10,000mg未満で、1日に750mg～9000mgの範囲である。

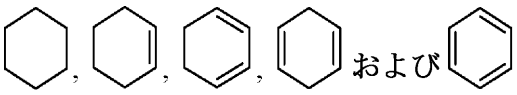
【００６６】
有効量は、1mg/kg/日未満、500mg/kg/日未満、250mg/kg/日未満、100mg/kg/日未満、50mg/kg/日未満、25mg/kg/日未満または10mg/kg/日未満でありうる。または、1mg/kg/日～200mg/kg/日の範囲であってもよい。例えば、糖尿病患者の治療に関して、単位用量は、血糖を未処置対象に比べて少なくとも40％低下させる量であってもよい。別の態様において、単位用量は、血糖を非糖尿病対象の血糖レベルの±10％のレベルまで低下させる量である。

【００６７】
他の非限定例において、用量は投与1回あたり約1μg/kg/体重、約5μg/kg/体重、約10μg/kg/体重、約50μg/kg/体重、約100μg/kg/体重、約200μg/kg/体重、約350μg/kg/体重、約500μg/kg/体重、約1mg/kg/体重、約5mg/kg/体重、約10mg/kg/体重、約50mg/kg/体重、約100mg/kg/体重、約200mg/kg/体重、約350mg/kg/体重、約500mg/kg/体重から、約1000mg/kg/体重まで、またはそれ以上、およびその中で誘導可能な任意の範囲も含みうる。本明細書に挙げる数値から誘導可能な範囲の非限定例において、前述の数値に基づき、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5μg/kg/体重～約500mg/kg/体重などの範囲を投与することができる。

【００６８】
一定の態様において、本開示の薬学的組成物は、例えば、少なくとも約0.1％の本開示の化合物を含んでもよい。他の態様において、本開示の化合物は、例えば、単位の重量の約2％～約75％の間、または約25％～約60％の間、およびその中で誘導可能な任意の範囲を含んでもよい。

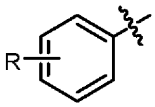
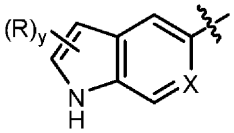
【００６９】
薬剤の単一または複数用量が企図される。複数用量の送達のために望まれる間隔は、当業者であれば日常的実験だけを用いて決定することができる。一例として、対象に約12時間の間隔で1日に2用量を投与してもよい。いくつかの態様において、薬剤を1日1回投与する。
【００７０】
薬剤を日常的スケジュールで投与してもよい。本明細書において用いられる日常的スケジュールとは、あらかじめ決められた指定の期間を意味する。日常的スケジュールは、スケジュールがあらかじめ決められているかぎり、長さが同じ、または異なる期間を含みうる。例えば、日常的スケジュールは1日に2回、1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、1ヶ月に1回またはその間の任意の設定された日数または週数に1回の投与を含みうる。または、あらかじめ決められた日常的スケジュールは、最初の週の1日2回と、続く数ヶ月間の1日1回の投与などを含みうる。他の態様において、本発明は、薬剤を経口投与しうること、およびそのタイミングは食物摂取に依存する、または依存しないことを提供する。したがって、例えば、対象がいつ食事をしたか、または食事をする予定かに関わらず、薬剤を毎朝および/または毎夕投与することができる。
【００７１】
IV．併用療法
単剤療法としての使用に加えて、本発明の化合物は、併用療法においても有用でありうる。有効な併用療法は、両方の薬剤を含む単一の組成物もしくは薬理学的製剤により、または1つの組成物が本発明の化合物を含み、他の組成物が第二の薬剤を含む、2つの別個の組成物もしくは製剤の同時投与により達成されうる。または、治療は、数分から数週間の範囲の間隔で、他の薬剤処置の前または後に行ってもよい。
【００７２】
そのような併用療法の非限定例には、1つまたは複数の本発明の化合物と別の抗炎症剤、化学療法剤、放射線療法、抗うつ薬、抗精神病薬、抗けいれん薬、気分安定薬、抗感染薬、降圧薬、コレステロール低下剤もしくは他の血中脂質調節剤、体重減少を促進する薬剤、抗血栓剤、心筋梗塞もしくは卒中などの心血管事象を治療もしくは予防する薬剤、抗糖尿病薬、移植拒絶もしくは移植片対宿主病を低減させる薬剤、抗関節炎薬、鎮痛剤、抗喘息薬もしくは他の呼吸器疾患の治療、または皮膚障害の治療もしくは予防薬との組み合わせが含まれる。本発明の化合物を、癌ワクチンを含む（が、それらに限定されない）、癌に対する患者の免疫応答を改善するよう設計された薬剤と組み合わせてもよい。Lu et al．(2011)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。
【００７３】
V．　定義
化学基の文脈において用いられる場合：「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキソ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OH（-COOHまたは-CO_2Hとも書く）を意味し；「ハロ」は独立に-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し；「アミノ」は-NH_2を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO_2を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N_3を意味し；一価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)$(OH)_2$またはその脱プロトン型を意味し；二価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン型を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；かつ「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-$S(O)_2$-を意味し；かつ「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。
【００７４】
化学式の文脈において、記号“－”は一重結合を意味し、“＝”は二重結合を意味し、“≡”は三重結合を意味する。記号
“----”
は、存在する場合には、一重または二重結合のいずれかである、任意の結合を意味する。

記号
“”
は、一重結合または二重結合を意味する。したがって、例えば、式

には

が含まれる。また、そのような環原子で複数の二重結合の一部を形成するものはないことが理解される。さらに、共有結合の記号「-」は、1つまたは2つの不斉原子を連結する場合、いかなる好ましい立体化学も示さない。代わりに、これはすべての立体異性体ならびにその混合物を対象とする。記号
“ ”
は、結合を横切って垂直に描かれる場合（例えば、メチルについて

）、基の結合点を示す。結合点は、典型的には、結合点を明白に特定する際に、読み手を補助するために、大きい基についてはこの様式でのみ特定する。記号
“”
は、くさびの太い端に結合している基が「ページから外に」ある、一重結合を意味する。記号
“ ”
は、くさびの太い端に結合している基が「ページの中に」ある、一重結合を意味する。記号
“”
は、二重結合の周りの幾何学が未定義（例えば、EまたはZのいずれか）である、一重結合を意味する。したがって、両方の選択肢、ならびにその組み合わせが意図される。本明細書において示す構造の原子における任意の未定義の原子価は、その原子に結合された水素原子を暗に表す。炭素原子上の太い点は、その炭素に連結された水素が紙の平面から外に向いていることを示す。

【００７５】

基「R」が、例えば、式：

において環系の「浮遊基（floating group）」として示される場合、Rは、安定な構造が形成される限り、描写された、暗示された、あるいは明確に定義された水素を含む、環原子のいずれかに連結された任意の水素原子に置き換わってもよい。基「R」が、例えば、式：

のように縮合環系の「浮遊基」として示される場合、Rは、特に記載がないかぎり、縮合環のいずれかの環原子のいずれかに連結された任意の水素に置き換わってもよい。置き換え可能な水素には、安定な構造が形成される限り、描写された水素（例えば、上記の式で窒素に連結された水素）、暗示された水素（例えば、図示されていないが、存在が理解される、上記の式の水素）、明確に定義された水素、およびその存在が環原子の同一性に依存する任意の水素（例えば、Xが-CH-に等しい場合、基Xに連結された水素）が含まれる。

描写された例において、Rは縮合環系の5員環または6員環のいずれにあってもよい。上記の式において、括弧で囲まれた基「R」のすぐ後の下付き文字「y」は、数値変数を表す。特に記載がないかぎり、この変数は、0、1、2、または3以上の任意の整数であり得、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

【００７６】

化学基および化合物クラスについて、基またはクラス中の炭素原子の数は以下のように示すとおりである：「Cn」は、基/クラス中の炭素原子の正確な数（n）を定義する。「C≦n」は、基/クラス中にありうる炭素原子の最大数（n）を定義し、最小数は問題の基/クラスにとって可能なかぎり小さく、例えば、基「アルケニル$_{(C\leqq 8)}$」またはクラス「アルケン$_{(C\leqq 8)}$」中の炭素原子の最小数は2であることが理解される。1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基を示す「アルコキシ$_{(C\leqq 10)}$」と比較されたい。(Cn-n')は、基中の炭素原子の最小（n）および最大数（n'）の両方を定義する。したがって、「アルキル$_{(C2-10)}$」は、2～10個の炭素原子を有するアルキル基を示す。これらの炭素数を示す数字は、それが修飾する化学基またはクラスの前にあっても後にあってもよく、また括弧内にあってもなくてもよく、意味のいかなる変更も意味しない。したがって、「C5オレフィン」、「C5-オレフィン」、「オレフィン$_{(C5)}$」、および「オレフィン$_{C5}$」なる用語はすべて同義語である。本明細書において定義される任意の化学基または化合物クラスが「置換」なる用語で修飾される場合、水素原子に置き代わる部分のいかなる炭素原子も計数されない。したがって、メトキシヘキシルは、合計7個の炭素原子を有するが、置換アルキル$_{(C1-6)}$の一例である。

【００７７】

「飽和」なる用語は、化合物または化学基を修飾するために用いられる場合、化合物または基が、以下に示す場合を除いて、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有していないことを意味する。この用語は、原子を修飾するために用いられる場合、原子がいかなる二重または三重結合の一部でもないことを意味する。飽和基の置換型の場合、1つまたは複数の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合は存在してもよい。さらに、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として起こりうる炭素-炭素二重結合を除外するものではない。「飽和」なる用語が物質の溶液を修飾するために用いられる場合、その溶液中にその物質がそれ以上溶解しえないことを意味する。

【００７８】

「脂肪族」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、そのように修飾された化合物または化学基は非環式または環式であるが、非芳香族の炭化水素化合物または基であることを示す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は直鎖、分枝鎖、または非芳香環（脂環式）中で一緒に連結されうる。脂肪族化合物/基は、一重炭素-炭素結合によって連結された飽和（アルカン/アルキル）、あるいは1つもしくは複数の炭素-炭素二重結合（アルケン/アルケニル）または1つもしくは複数の炭素-炭素三重結合（アルキン/アルキニル）による不飽和でありうる。

【００７９】

「芳香族」なる用語は、化合物または化学基を修飾するために用いられる場合、完全共役環式π系で4n+2の電子を有する、原子の平面不飽和環を意味する。

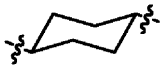
【００８０】

「アルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有していない、一価の飽和脂肪族基を意味する。基-CH_3（Me）、-CH_2CH_3（Et）、-$CH_2CH_2CH_3$（n-Prまたはプロピル）、-$CH(CH_3)_2$（i-Pr、^{i}Prまたはイソプロピル）、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$（n-Bu）、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$（sec-ブチル）、-$CH_2CH(CH_3)_2$（イソブチル）、-$C(CH_3)_3$（tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは^{t}Bu）、および-$CH_2C(CH_3)_3$（neo-ペンチル）はアルキル基の非限定例である。「アルカンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての1つまたは2つの飽和炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造を

有し、炭素-炭素二重または三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価の飽和脂肪族基を意味する。基-CH_2-（メチレン）、-CH_2CH_2-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、および-$CH_2CH_2CH_2$-はアルカンジイル基の非限定例である。「アルキリデン」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、RおよびR'が独立に水素またはアルキルである二価の基=CRR'を意味する。アルキリデン基の非限定例には、=CH_2、=$CH(CH_2CH_3)$、および=$C(CH_3)_2$が含まれる。「アルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。以下の基は置換アルキル基の非限定例である：-CH_2OH、-CH_2Cl、-CF_3、-CH_2CN、-$CH_2C(O)OH$、-$CH_2C(O)OCH_3$、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)CH_3$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC(O)CH_3$、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$、および-CH_2CH_2Cl。「ハロアルキル」なる用語は、置換アルキルの一部であり、炭素、水素およびハロゲン以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがハロ（すなわち、-F、-Cl、-Br、または-I）に限定されている。基-CH_2Clは、ハロアルキルの非限定例である。「フルオロアルキル」なる用語は、置換アルキルの一部であり、炭素、水素およびフッ素以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがフルオロに限定されている。基-CH_2F、-CF_3、および-CH_2CF_3はフルオロアルキル基の非限定例である。

【００８１】

「シクロアルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、炭素-炭素二重または三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価飽和脂肪族基を意味する。非限定例には、-$CH(CH_2)_2$（シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル（Cy）が含まれる。「シクロアルカンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価飽和脂肪族基を意味する。基



は、シクロアルカンジイル基の非限定例である。「シクロアルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのシクロアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００８２】

「アルケニル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価不飽和脂肪族基を意味する。非限定例には、-CH=CH_2（ビニル）、-CH=$CHCH_3$、-CH=$CHCH_2CH_3$、-$CH_2CH=CH_2$（アリル）、-$CH_2CH=CHCH_3$、および-CH=CHCH=CH_2が含まれる。「アルケンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子、直鎖または分枝鎖、直鎖または分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価不飽和脂肪族基を意味する。基-CH=CH-、-$CH=C(CH_3)CH_2$-、-CH=$CHCH_2$-、および-$CH_2CH=CHCH_2$-はアルケンジイル基の非限定例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両端で連結されると、この基は芳香族構造の一部を形成することから除外されない。「アルケン」および「オレフィン」なる用語は同義で

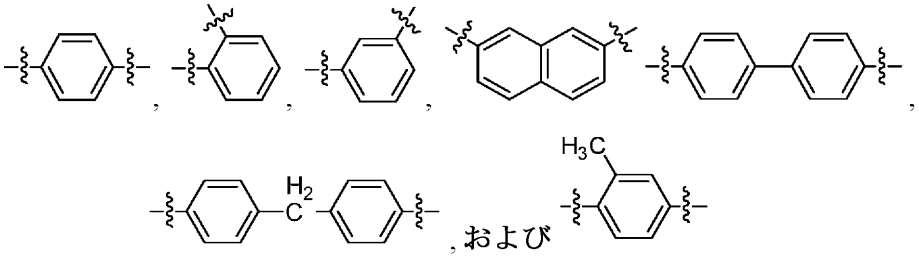
あり、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルケニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。同様に、「末端アルケン」および「α-オレフィン」なる用語は同義であり、1つだけの炭素-炭素二重結合を有し、その結合は分子の末端のビニル基の一部であるアルケンを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrは置換アルケニル基の非限定例である。

【００８３】

「アルキニル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価不飽和脂肪族基を意味する。本明細書において用いられるアルキニルなる用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基-C≡CH、-C≡CCH_3、および-$CH_2C≡CCH_3$はアルキニル基の非限定例である。「アルキン」は、Rがアルキニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００８４】

「アリール」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素であり、かつ基は炭素および水素だけからなる、一価不飽和芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。本明細書において用いられるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に連結された、1つまたは複数のアルキルまたはアラルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。アリール基の非限定例には、フェニル（Ph）、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-$C_6H_4CH_2CH_3$（エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基が含まれる。「アレンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素であり、かつ一価の基は炭素および水素だけからなる、二価芳香族基を意味する。本明細書において用いられるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に連結された、1つまたは複数のアルキル、アリールまたはアラルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は下記の1つまたは複数を介して連結されてもよい：共有結合、アルカンジイル、またはアルケンジイル基（炭素数の制限が許容する）。アレンジイルの非限定例には、



が含まれる。

【００８５】

「アレン」は、Rがその用語が上で定義されるとおりのアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。ベンゼンおよびトルエンはアレンの非限定例である。任意の

これらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００８６】

「アラルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、アルカンジイルおよびアリールなる用語がそれぞれ前述の定義に一致した様式で用いられる、一価の基-アルカンジイル-アリールを意味する。非限定例は、フェニルメチル（ベンジル、Bn）および2-フェニル-エチルである。アラルキルなる用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、アルカンジイルおよび/またはアリール基からの1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。置換アラルキルの非限定例は、(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

【００８７】

「ヘテロアリール」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロアリール基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄だけからなる、一価芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。本明細書において用いられるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合された1つまたは複数のアルキル、アリール、および/またはアラルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル（Im）、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリール」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリール基を意味する。「ヘテロアレン」は、Rがヘテロアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。ピリジンおよびキノリンはヘテロアレンの非限定例である。これらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００８８】

「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロシクロアルキル基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄だけからなる、一価非芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。本明細書において用いられるこの用語は、環または環系に結合された1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。同様に、この用語は、得られる基が非芳香族のままであることを条件として、環または環系における1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定例には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニルおよびオキセタニルが含まれる。「N-ヘテロシクロアルキル」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。N-ピロリジニルはそのような基の一例である。これらの用語が「置換」なる修飾語句と共に

用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００８９】

「アシル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれらの用語が上で定義されるとおりの水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールである、基-C(O)Rを意味する。基-CHO、-$C(O)CH_3$（アセチル、Ac）、-$C(O)CH_2CH_3$、-$C(O)CH_2CH_2CH_3$、-$C(O)CH(CH_3)_2$、-$C(O)CH(CH_2)_2$、-$C(O)C_6H_5$、-$C(O)C_6H_4CH_3$、-$C(O)CH_2C_6H_5$、および-C(O)(イミダゾリル)はアシル基の非限定例である。「チオアシル」は、基-C(O)Rの酸素原子が硫黄原子で置き換えられていること以外は、同様の様式で定義され、-C(S)Rである。「アルデヒド」なる用語は、水素原子の少なくとも1つが-CHO基で置き換えられている、上で定義されるアルカンに対応する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子（カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素原子に直接連結された水素原子があれば、それを含む）は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-$C(O)CH_2CF_3$、-CO_2H（カルボキシル）、-CO_2CH_3（メチルカルボキシル）、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(O)NH_2$（カルバモイル）、および-$CON(CH_3)_2$は置換アシル基の非限定例である。

【００９０】

「アルコキシ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-ORを意味する。非限定例には、-OCH_3（メトキシ）、-OCH_2CH_3（エトキシ）、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$（イソプロポキシ）、-$OC(CH_3)_3$（tert-ブトキシ）、-$OCH(CH_2)_2$、O-シクロペンチル、およびO-シクロヘキシルが含まれる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである、-ORと定義される基を意味する。「アルキルチオ」および「アシルチオ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれアルキルおよびアシルである、基-SRを意味する。「アルコール」なる用語は、水素原子の少なくとも1つがヒドロキシ基で置き換えられている、上で定義されるアルカンに対応する。「エーテル」なる用語は、水素原子の少なくとも1つがアルコキシ基で置き換えられている、上で定義されるアルカンに対応する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【００９１】

「アルキルアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-NHRを意味する。非限定例には、-$NHCH_3$および-$NHCH_2CH_3$が含まれる。「ジアルキルアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、RおよびR'が同じもしくは異なるアルキル基でありうるか、またはRおよびR'が一緒になって、アルカンジイルでありうる、基-NRR'を意味する。ジアルキルアミノ基の非限定例には、-$N(CH_3)_2$および-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$が含まれる。「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、「アルコキシアミノ」、および「アルキルスルホニルアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニ

ル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアルキルスルホニルである、-NHRと定義される基を意味する。アリールアミノ基の非限定例は-NHC_6H_5である。「アミド」（アシルアミノ）なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアシルである、基-NHRを意味する。アミド基の非限定例は-$NHC(O)CH_3$である。「アルキルイミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、二価の基=NRを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、炭素原子に連結された1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-$NHC(O)OCH_3$および-$NHC(O)NHCH_3$は置換アミド基の非限定例である。

【００９２】

「a」または「an」なる用語の使用は、特許請求の範囲および/または明細書において「含む」なる用語と共に用いられる場合、「1つ」を意味しうるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つよりも多く」の意味とも一致する。

【００９３】

本出願の全体を通して、「約」なる用語は、値がその値をもとめるために用いている装置、方法の誤差の固有の変動、または試験対象の間に存在する変動を含むことを示すために用いられる。

【００９４】

「含む（comprise）」、「有する」および「含む（include）」なる用語は、制限のない連結動詞である。「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「有する（has）」、「有する（having）」、「含む（include）」および「含む（including）」などの、これらの動詞の1つまたは複数の任意の形式または時制も制限がない。例えば、1つまたは複数の段階を「含む（comprises）」、「有する」または「含む（includes）」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階だけを有することに限定されることはなく、同様に他の列挙していない段階も対象とする。

【００９５】

本明細書および/または特許請求の範囲において用いられる「有効」なる用語は、所望の、予想される、または所期の結果を達成するのに十分であることを意味する。「有効量」、「治療的有効量」または「薬学的有効量」は、患者または対象を化合物で処置する文脈において用いられる場合、疾患を治療するために対象または患者に投与したときに、疾患に対するそのような治療を行うのに十分な化合物の量を意味する。

【００９６】

「賦形剤」は、薬剤、薬学的組成物、製剤、または薬物送達系の活性成分と共に製剤化される、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化させる、組成物のかさ上げをする（したがって、この目的のために用いる場合、「増量剤」、「充填剤」、または「希釈剤」と呼ぶことも多い）、または薬物吸収を促進する、粘性を低下させる、もしくは溶解性を増強するなどの、治療的増強を最終剤形中の活性成分に与えるために用いてもよい。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、染料、崩壊剤、着香剤、滑剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、および媒体の薬学的に許容されるものが含まれる。賦形剤は、例えば、粉末流動性または非接着性を促進することなどにより、活性物質の取り扱いを補助するため、ならびに予想される貯蔵寿命の間の変性または凝集の防止などの、インビトロでの安定性を補助するために、製造工程において用いてもよい。賦形剤の適切性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、ならびに他の因子に応じて変動することになる。

【００９７】

「水和物」なる用語は、化合物に対する修飾語句として用いられる場合、化合物が、化合物の固体形態などの、各化合物分子に結合した、1つ未満（例えば、半水和物）、1つ（

例えば、1水和物）、または複数（例えば、2水和物）の水分子を有することを意味する。

【００９８】

本明細書において用いられる「IC_{50}」なる用語は、得られる最大の反応の50％である阻害用量を意味する。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的または化学的工程（または工程の成分、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体または微生物）を半分だけ阻害するために、どれだけの特定の薬物または他の物質（阻害剤）が必要かを示す。

【００９９】

第一の化合物の「異性体」は、各分子が第一の化合物と同じ構成原子を含むが、それらの原子の三次元の配置が異なる、別の化合物である。

【０１００】

本明細書において用いられる「患者」または「対象」なる用語は、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの、生きている哺乳生物を意味する。一定の態様において、患者または対象は霊長動物である。ヒト対象の非限定例は、成人、少年、乳児および胎児である。

【０１０１】

本明細書において一般に用いられる「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な損益比に相応の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触して用いるのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。

【０１０２】

「薬学的に許容される塩」は、上で定義されるとおり、薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル-置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応可能な場合に形成されうる、塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが含まれる。本発明の任意の塩の一部を形成している特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【０１０３】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」なる用語は、化学物質を担持または輸送することに関与する、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物または媒体を意味する。

【０１０４】

「予防」または「予防すること」には、（1）疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有しうるが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もし

くは提示していない、対象もしくは患者における疾患の発症を阻害すること、ならびに/または（2）疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有しうるが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者における疾患の病態もしくは総体症状の発症を遅延させることが含まれる。

【０１０５】

「プロドラッグ」は、インビボで本発明の阻害剤へと代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体も所与の標的タンパク質に関して活性を有していても、有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物を、インビボでヒドロキシ化合物へと加水分解によって変換されるエステルとして投与してもよい。インビボでヒドロキシ化合物へと変換されうる適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-β-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物を、インビボでアミン化合物へと加水分解によって変換されるアミドとして投与してもよい。

【０１０６】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、それらの原子の三次元の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左右の手のような、互いに鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない、所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジェン中心とも呼ぶキラル中心を含み、これは任意の2つの基の交換が立体異性体につながるような基を有する分子における任意の点であるが、必ずしも原子ではない。有機化合物において、キラル中心は典型的には炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物において他の原子が立体中心であることも可能である。分子は複数の立体中心を有して、多くの立体異性体を生じることもできる。その立体異性が四面体ステレオジェン中心（例えば、四面体炭素）による化合物において、仮説上可能な立体異性体の総数は2^nを越えず、ここでnは四面体立体中心の数である。対称性を有する分子は多くの場合、可能な最大数よりも少ない立体異性体を有する。鏡像異性体の50：50混合物はラセミ混合物と呼ぶ。または、鏡像異性体の混合物は、1つの鏡像異性体が50％よりも多い量で存在するように、鏡像異性的に濃縮されうる。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当技術分野において公知の技術を用いて分割または分離することができる。立体化学が定義されていないキラリティーの任意の立体中心または軸について、キラリティーのその立体中心または軸はそのR型、S型、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むRおよびS型の混合物として存在しうることが企図される。本明細書において用いられる「実質的に他の立体異性体を含まない」なる語句は、組成物が≦15％、より好ましくは≦10％、さらにより好ましくは≦5％、または最も好ましくは≦1％の別の立体異性体を含むことを意味する。

【０１０７】

「治療」または「治療すること」には、（1）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を阻害する（例えば、病態および/または総体症状のさらなる発生を停止する）こと、（2）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を改善する（例えば、病態および/または総体症状を逆転する）こと、および/または（3）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患の任意の測定可能な低減を行うことが含まれる。

【０１０８】

本明細書において用いられる他の略語は以下のとおりである：DMSO、ジメチルスルホキ

シド；NO、一酸化窒素；iNOS、誘導型一酸化窒素合成酵素；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；FBS、ウシ胎仔血清；IFNγまたはIFN-γ、インタフェロン-γ；TNFαまたはTNF-α、腫瘍壊死因子-α；IL-1β、インターロイキン-1β；HO-1、誘導型ヘムオキシゲナーゼ。

【０１０９】

前述の定義は、参照により本明細書に組み入れられる任意の参照文献における任意の相反する定義に取って代わる。しかし、一定の用語が定義されているという事実は、定義されていない任意の用語が明確ではないことを示すと考えられるべきではない。むしろ、用いられるすべての用語は、当業者であれば本発明の範囲を理解し、本発明を実施しうるような用語で本発明を記載すると考えられる。

【実施例】

【０１１０】

VI．実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。当業者であれば、以下の実施例において開示する技術は、本発明の実施において良好に機能するように本発明者らが見出した技術であり、したがってその実施のための好ましい様式を構成すると考えうることを理解すべきである。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、開示する特定の態様において多くの変更を行いうることを理解すべきであり、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得るべきである。

【０１１１】

実施例1：一酸化窒素産生検定

組織培養：マウスマクロファージ細胞株RAW 264.7をAmerican Type Culture Collection（Manassas VA）から入手し、ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）、10％熱不活化ウシ胎仔血清および100ユニット/mL抗生剤-抗真菌剤（AA）中、対数増殖期で維持した。細胞を5％CO_2および95％空気下、37℃の加湿インキュベーター内で培養および維持した。細胞を3日毎に掻き取ることにより継代培養し、継代数20を超えては使用しなかった。すべての細胞培養用品はLife Technologies（Grand Island、NY）から入手した。

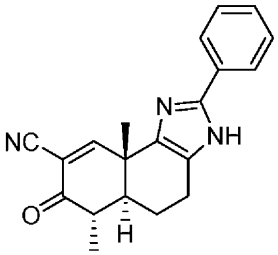
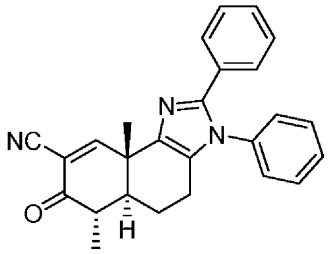
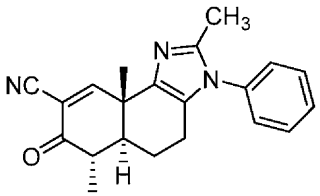
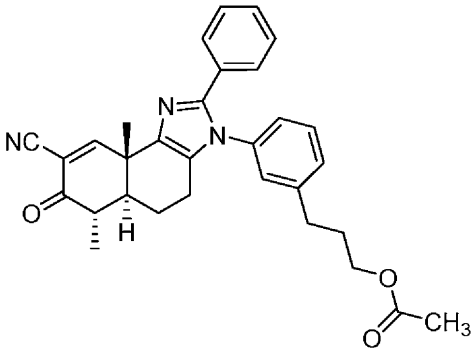
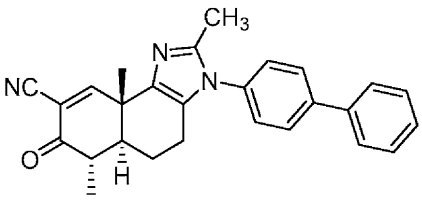
【０１１２】

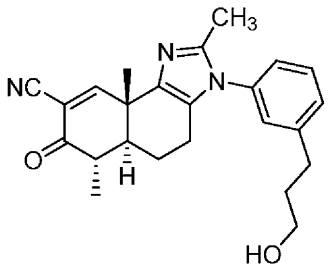
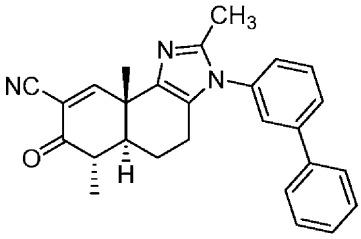
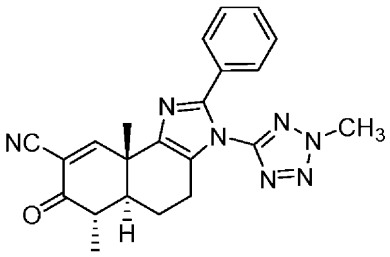
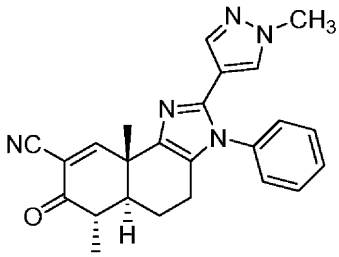
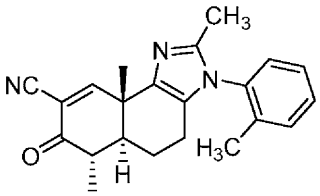
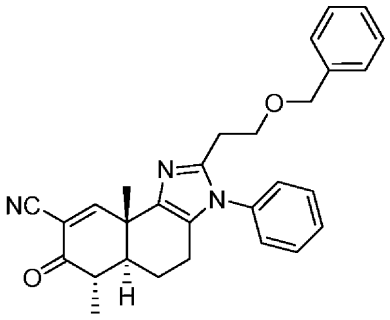
一酸化窒素抑制検定。実験の1日前に、RAW 264.7細胞を80,000細胞/ウェルの濃度でCellBIND(登録商標) 96穴プレート（Corning、NY）上に全量100μLで播種した。翌日、10×保存溶液からの化合物（10点曲線で連続希釈した3μM～0.3nM）を、10％ウシ胎仔血清を含む完全DMEM培地中、ウェル毎に10μL加えることにより、細胞を前処理する。プレートを室温、400×gで3分間遠心分離し、続いて37℃で2時間インキュベートした。次いで、細胞を、10×保存溶液から最終濃度20ng/mLの侵襲、インターフェロンガンマ（R&D Systems、Minneapolis、MN）10μLと共に37℃で終夜インキュベートした。プレートを室温、400×gで3分間遠心分離し、続いて37℃で約18時間インキュベートした。翌日、各ウェルから50μLの細胞培養上清を澄明底96穴プレートに移し、提供されるスルファニルアミド溶液50μLを加えて室温で5～10分間インキュベートすることを含む、PromegaのGriess Detection Kit #G2930（Madison、WI）からの指示に従う。次に、提供されるN-1-ナフチル（napthyl）エチレンジアミン二塩酸塩（NED）溶液50μLを加え、室温および光からの保護下で5～10分間インキュベートする。ウェルに気泡が入った場合、プレートを室温、400×gで5分間遠心分離して、吸光度読み取りの妨害を避ける必要がある。プレートの吸光度を30分以内に520nmと550nmとの間のフィルターで読み取った。

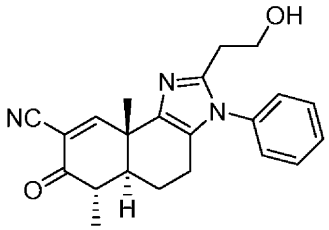
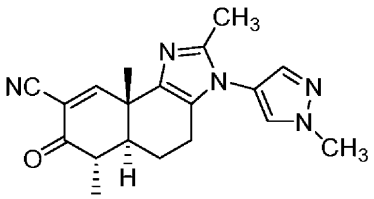
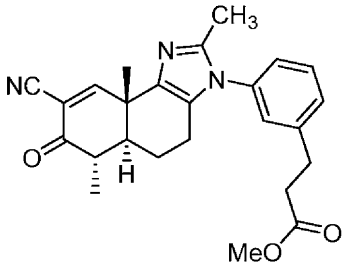
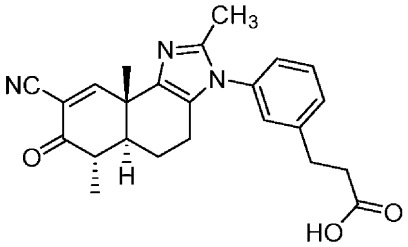
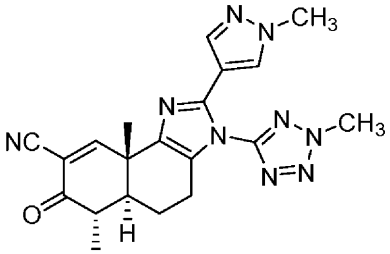
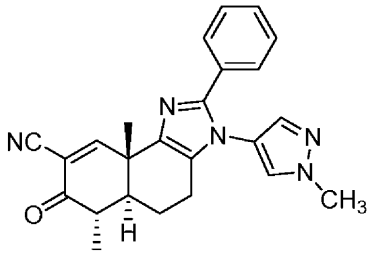
【０１１３】

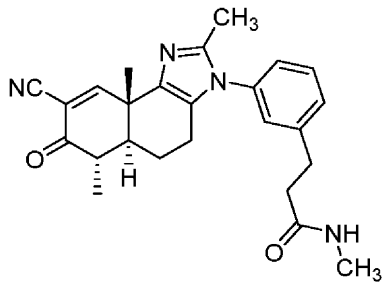
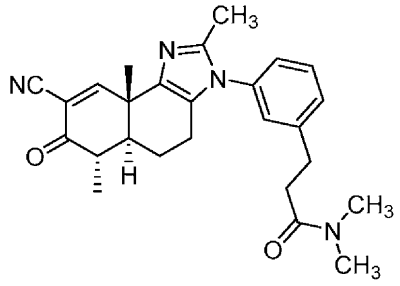
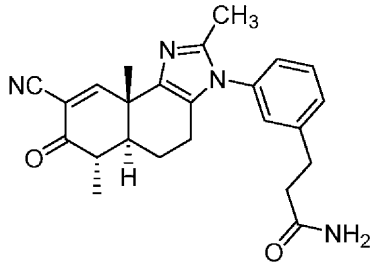
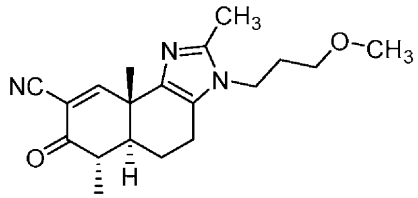
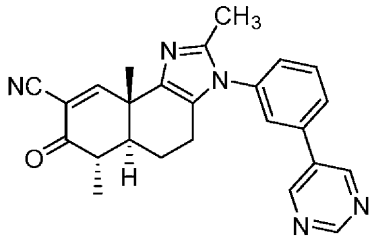
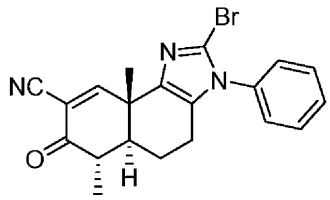
化合物の一酸化窒素放出の増大を抑制する能力について、各ウェル中で検出された一酸化窒素の最大強度パーセントを、20ng/mLのインターフェロンガンマ単独のピーク値によって誘導されたものに対して正規化し、化合物濃度に対してプロットして、IC_{50}値を算出し、プレートごとのばらつきを制御した。濃度-反応データをGraphPad Prism（San Diego、CA）を用いて解析し；IC_{50}値は二つ組のn＝2～3の平均データに対する単一曲線の当てはめから誘導した。選択したデータを表1に示す。

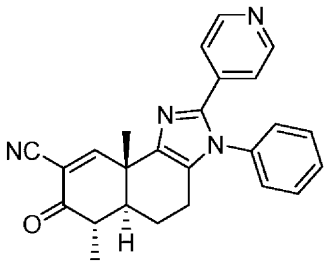
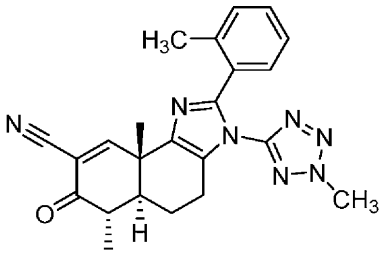
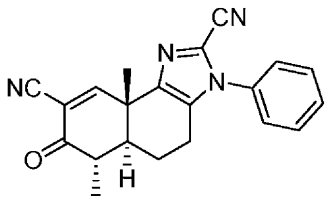
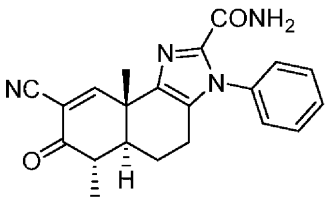
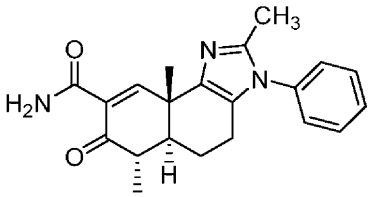
【０１１４】
すべての化合物をジメチルスルホキシドに10mM保存溶液で溶解し、ジメチルスルホキシドレベルが決して1%を超えない濃度で試験した。
【０１１５】
（表１）一酸化窒素阻害

化合物番号	構造	NO IC_{50} (nM)
T1		151
T2		471
T3		40.8
T4		662
T5		136

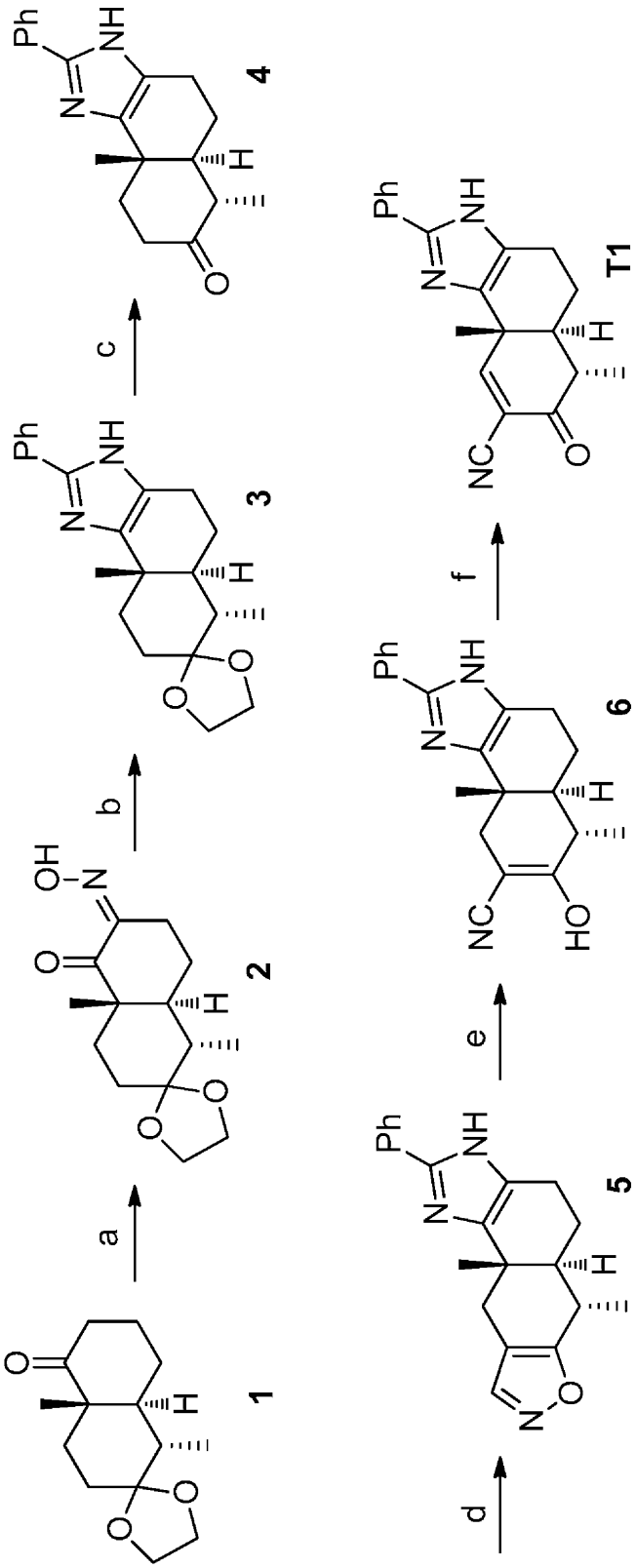
化合物番号	構造	NO IC_{50} (nM)
T6		19.4
T7		91.8
T8		28.8
T9		22.7
T10		62.8
T11		93.2

化合物番号	構造	NO IC_{50} (nM)
T12		11.3
T13		233
T14		222
T15		>3000
T16		132
T17		120

化合物番号	構造	NO IC_{50} (nM)
T18		693
T19		82.7
T20		1000
T21		407
T22		47.8
T23		31.1

化合物番号	構造	NO IC_{50} (nM)
T24		48.8
T25		15.4
T26		27.7
T27		53.1
T28		138

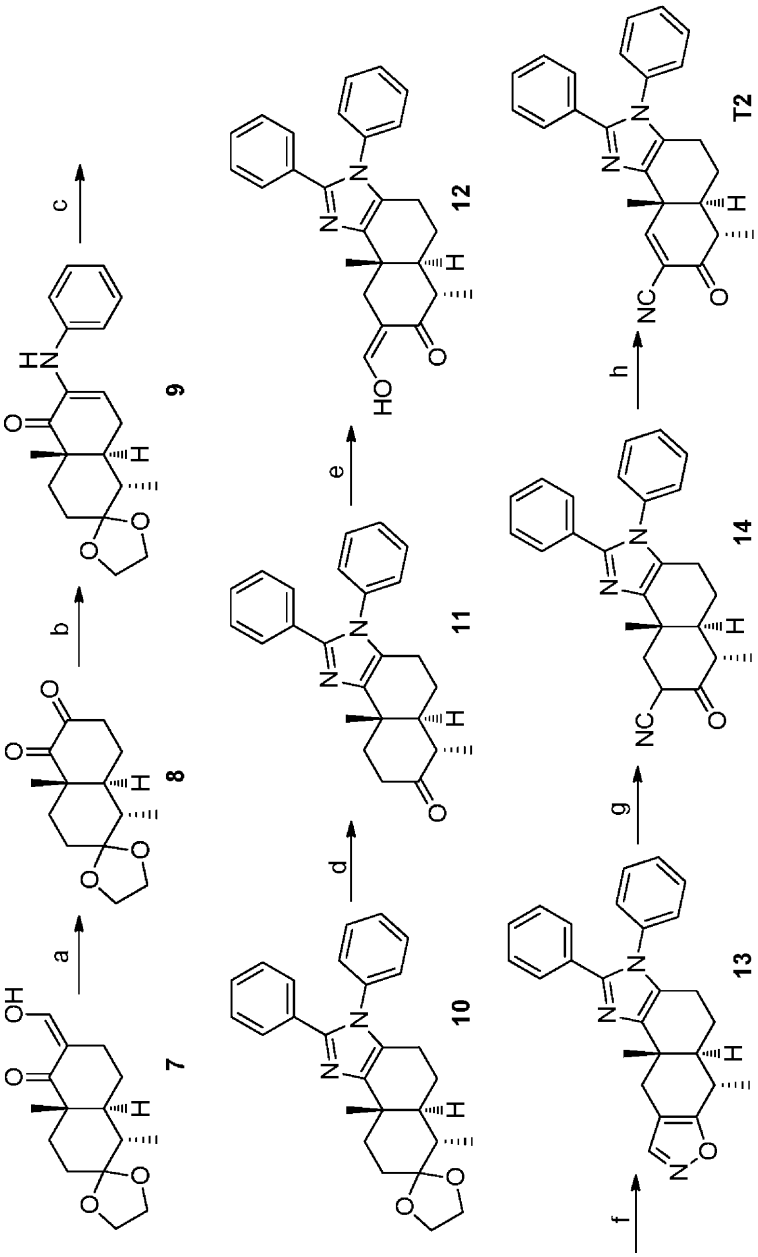
【０１１６】
実施例2：合成および特徴付け
スキーム1



試薬および条件：a）t-BuOK、亜硝酸i-アミル、THF、-30℃～室温、59％；b）ベンジルアミン、150℃、38％；c）TsOH・H_2O、アセトン、水、室温、100％；d）i）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、0℃～室温；ii）NH_2OH・HCl、1N HCl、55℃、69％；e）NaOMe、MeOH、55℃、87％；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）Py、55℃、80％。

【０１１７】

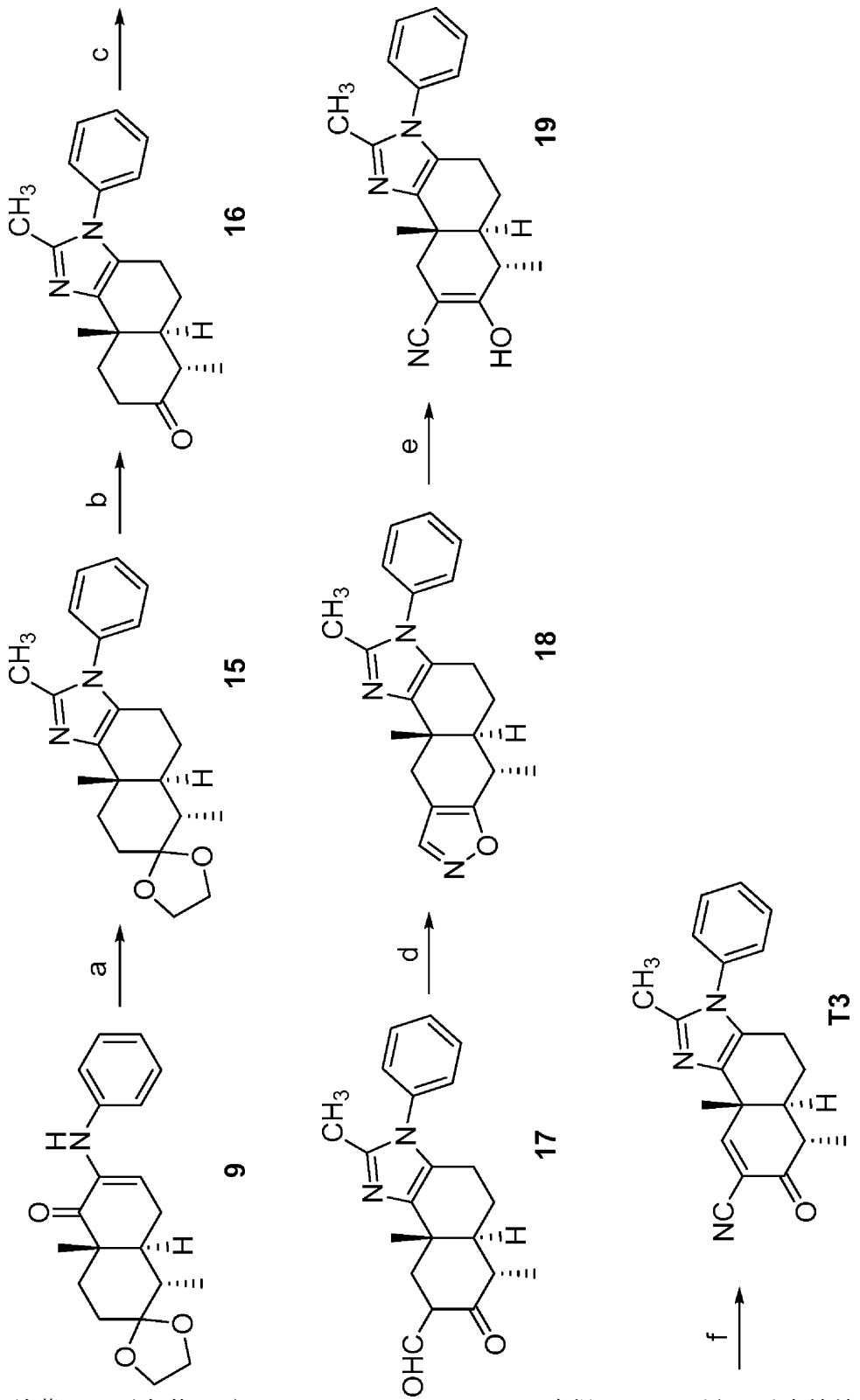
スキーム2



試薬および条件：a）i）オゾン、CH_2Cl_2、-78℃；ii）Me_2S、室温、16h、98％；b）アニリン、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、60％；c）ベンズアルデヒド、NH_4OAc、EtOH、室温、85％；d）HCl水溶液、THF、室温；e）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；f）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；g）NaOMe、MeOH、THF、室温、10から78％；h）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、30％。

【０１１８】

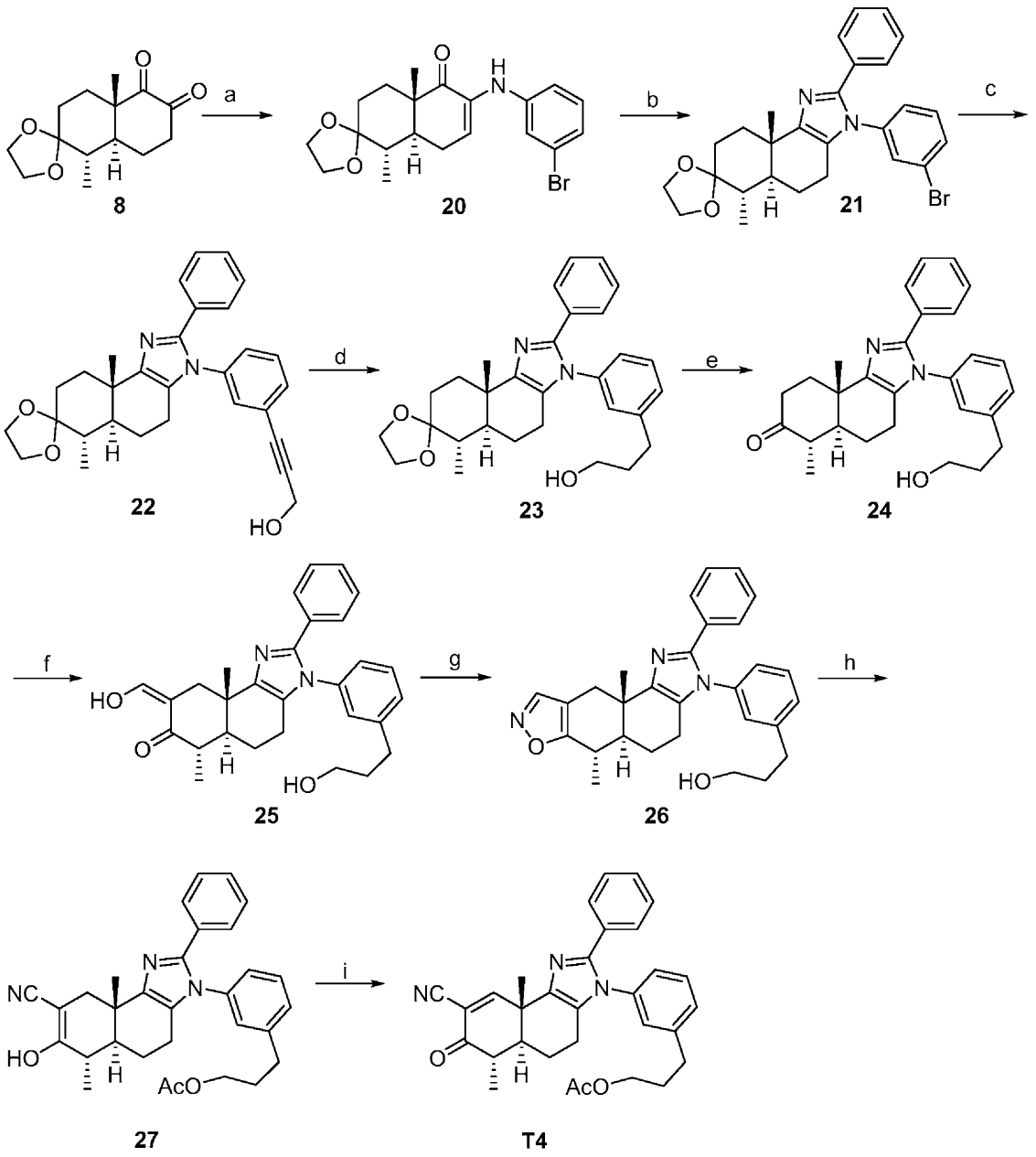
スキーム3



試薬および条件：a）NH_4OAc、CH_3CHO、EtOH、室温、80％：b）HCl水溶液、MeOH、室温、96％；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、ベンゼン、室温；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃～室温；e）NaOMe、MeOH、室温；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、50℃、16から28％。

【０１１９】

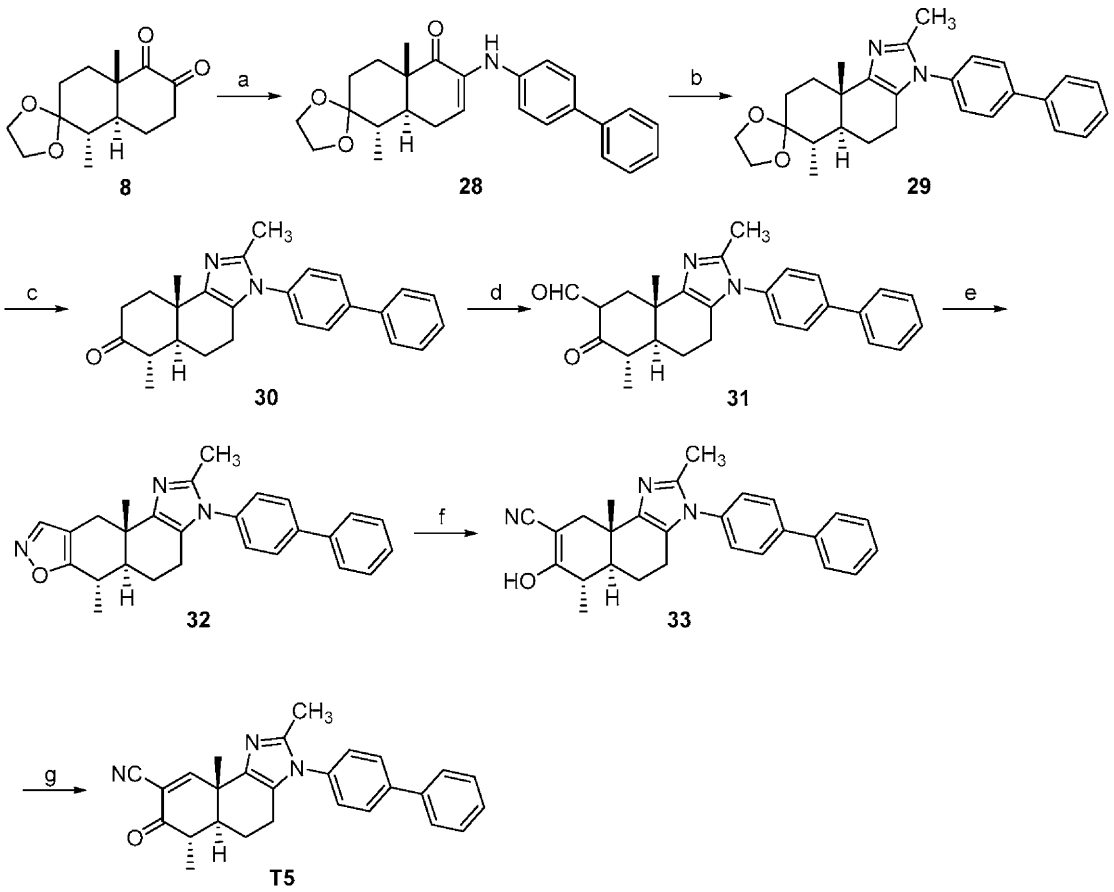
スキーム4



試薬および条件：a）3-ブロモアニリン、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、72％；b）ベンズアルデヒド、NH_4OAc、EtOH、室温～65℃、77％；c）CuI、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、プロパルギルアルコール、Et_3N、トルエン、80℃、30％；d）10％Pd/C、EtOAc、H_2、1atm、67％；e）HCl水溶液、THF、室温、96％；f）HCO_2Et、NaOMe、室温、96％；g）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、96％；h）NaOMe、MeOH、THF、室温、94％；i）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、15％。

【０１２０】

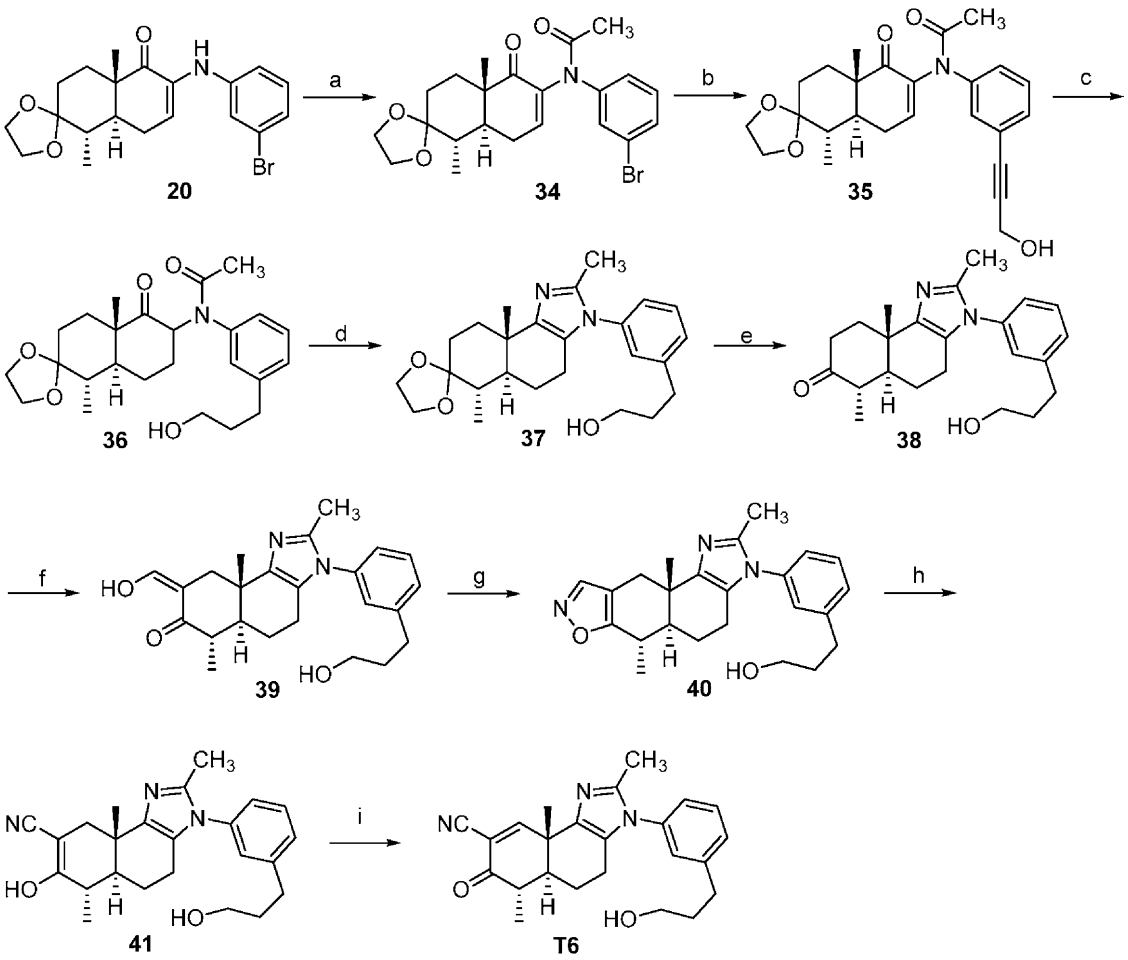
スキーム5



試薬および条件：a）ビフェニル-4-アミン、TsOH・H_2O、ベンゼン、80℃、62％；b）NH_4OAc、CH_3CHO、THF、EtOH、室温、76％：c）HCl水溶液、THF、室温；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、0℃～室温；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃～室温；f）NaOMe、THF、MeOH、室温、29から76％；g）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、57％。

【０１２１】

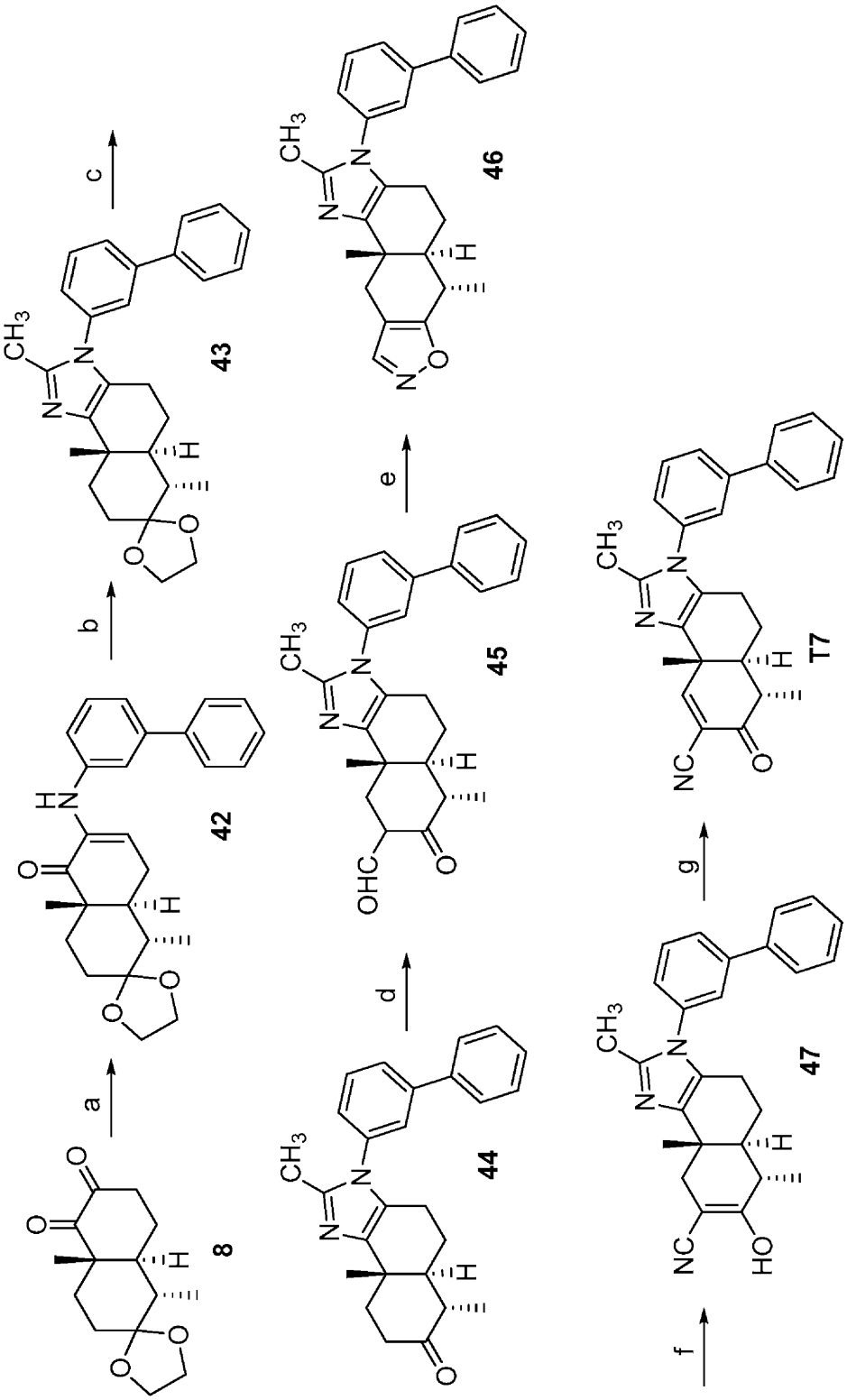
スキーム6



試薬および条件：a）無水酢酸、NaOAc、140℃、35％；b）CuI、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、プロパルギルアルコール、Et_3N、DME、80℃、34％；c）10％Pd/C、EtOAc、H_2、室温、1atm、90％；d）MeCHO、NH_4OAc、EtOH、90℃、39％；e）HCl水溶液、THF、室温、100％；f）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、82％；g）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、100％；h）NaOMe、THF、MeOH、室温、80％；i）i)Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、25％。

【０１２２】

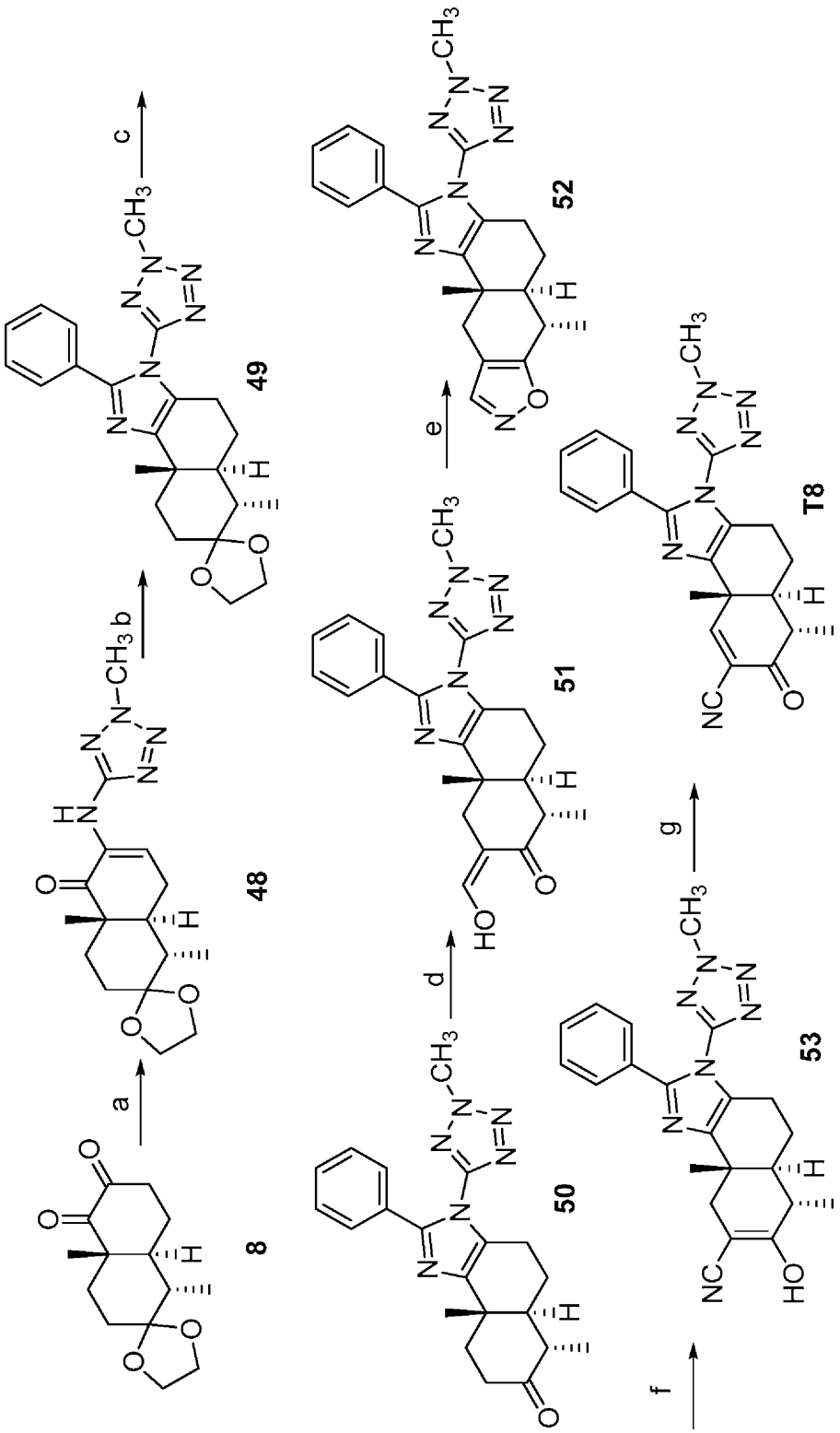
スキーム7



試薬および条件：a）ビフェニル-3-アミン、TsOH・H_2O、ベンゼン、80℃、75％；b）NH_4OAc、CH_3CHO、THF、EtOH、室温、74％：c）HCl水溶液、THF、室温、86％；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、THF、0℃～室温；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃～室温；f）NaOMe、THF、MeOH、室温、44から76％；g）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、54％。

【０１２３】

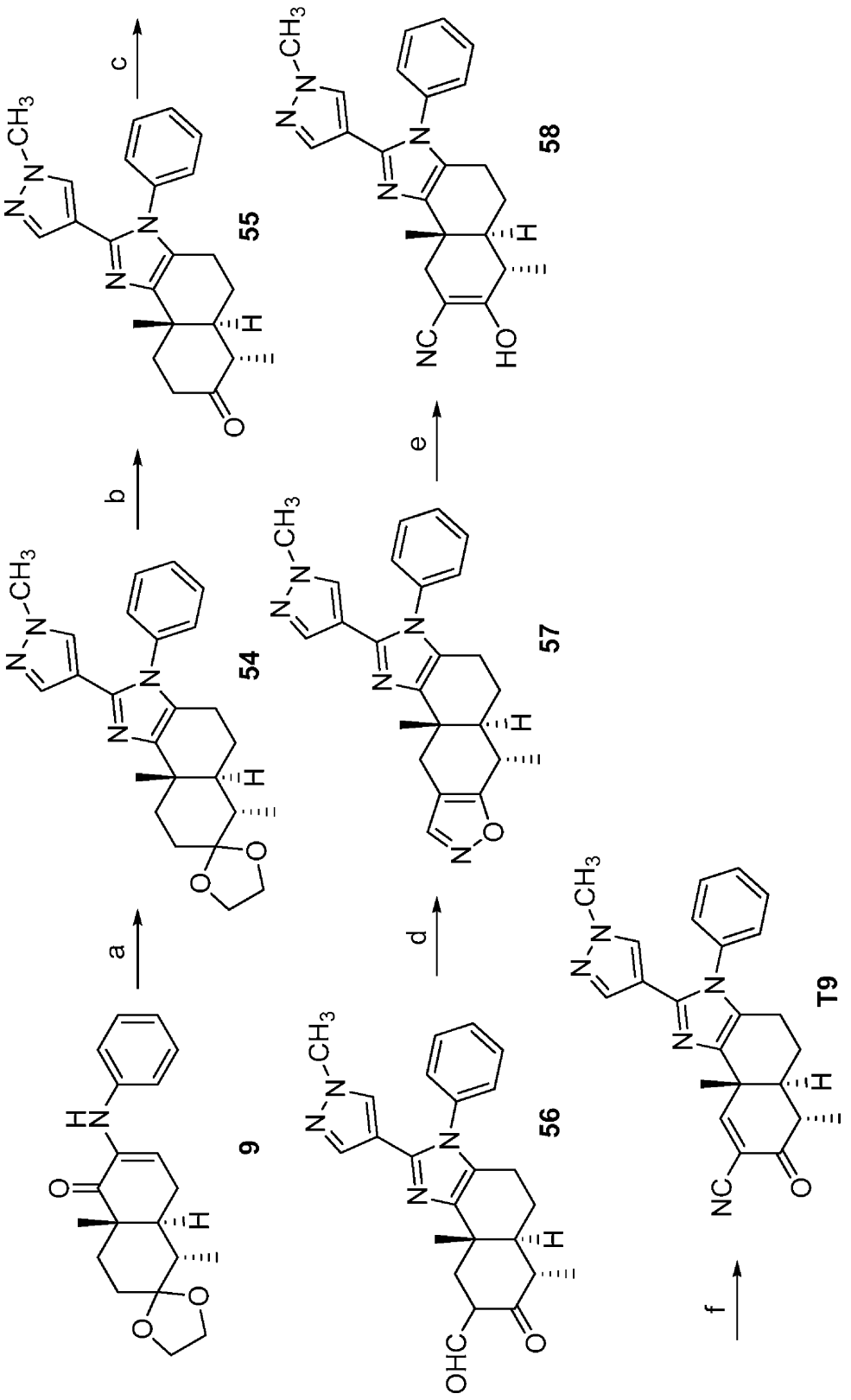
スキーム8



試薬および条件：a）2-メチル-2H-テトラゾル-5-アミン、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、63％；b）ベンズアルデヒド、NH_4OAc、EtOH、室温～50℃、90％；c）HCl水溶液、THF、室温；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；f）NaOMe、MeOH、THF、室温、49から79％；g）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、33％。

【０１２４】

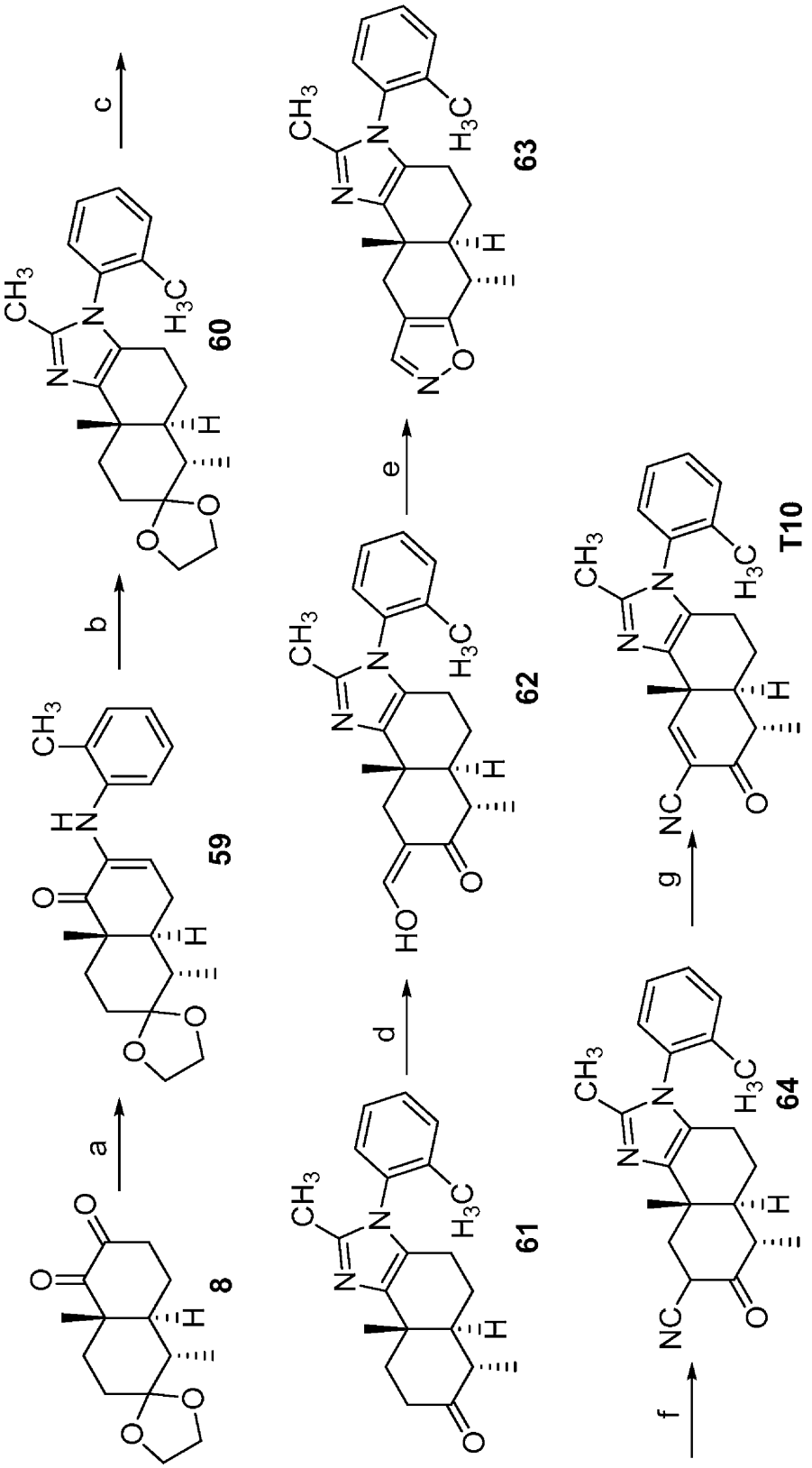
スキーム9



試薬および条件：a）NH_4OAc、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド、EtOH、室温、87％：b）HCl水溶液、THF、室温、97％；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃～室温；e）NaOMe、MeOH、THF、室温、55から95％；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、44％。

【０１２５】

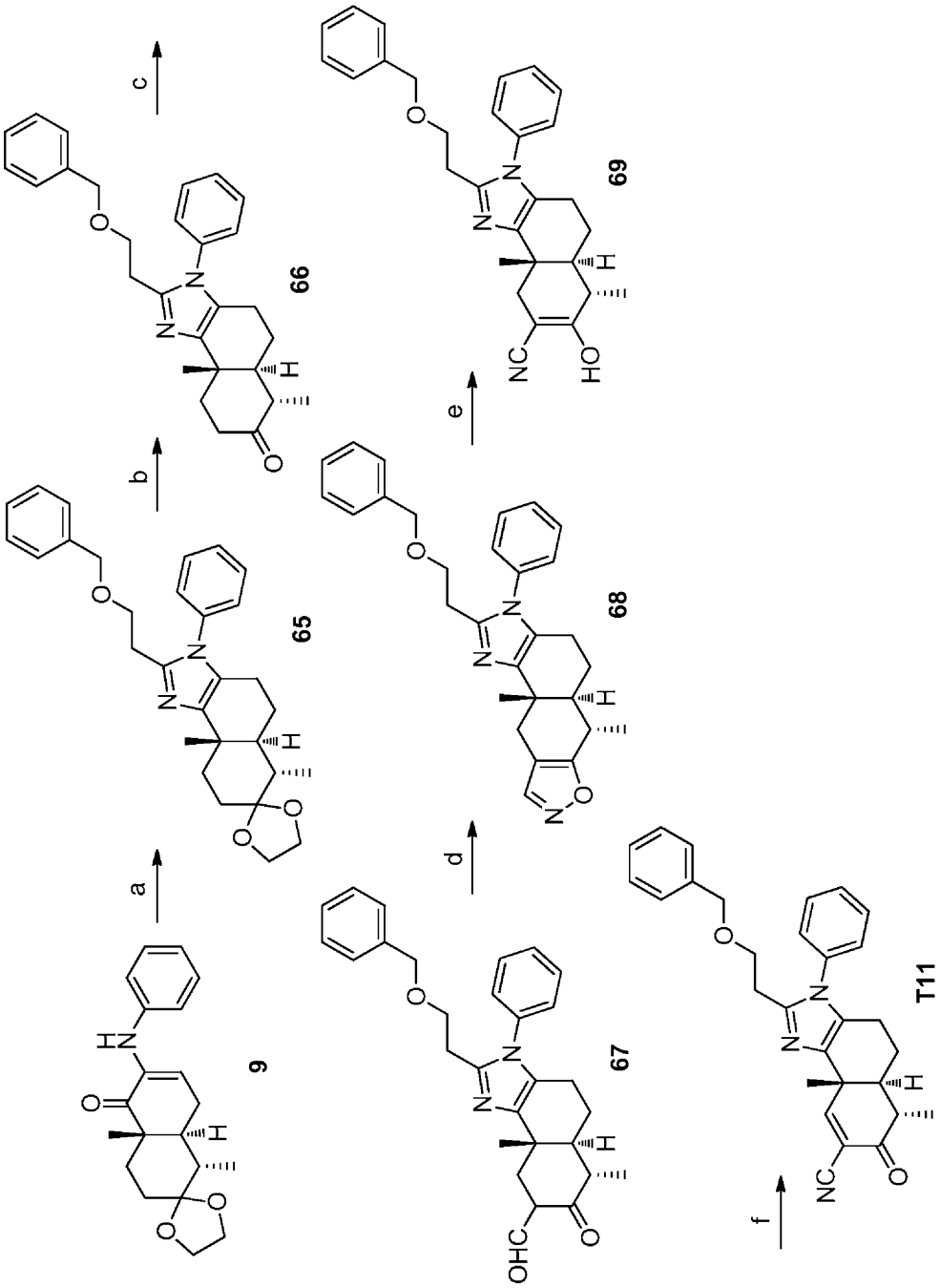
スキーム10



試薬および条件：a）2-メチル-アニリン、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、53％；b）MeCHO、NH_4OAc、EtOH、室温、27％；c）HCl水溶液、THF、室温；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；f）NaOMe、MeOH、THF、室温、60から86％；g）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、27％。

【０１２６】

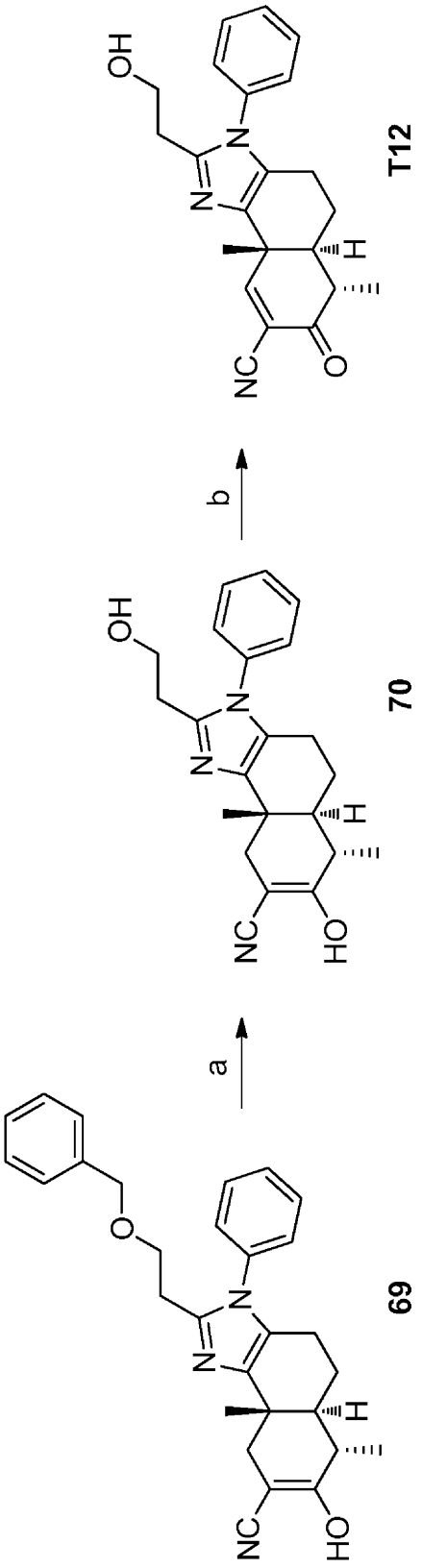
スキーム11



試薬および条件：a）NH_4OAc、3-(ベンジルオキシ)プロパナール、EtOH、室温～80℃、35％：b）HCl水溶液、THF、室温、91％；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、99％；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、95％；e）NaOMe、MeOH、THF、室温、76％；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、52％。

【０１２７】

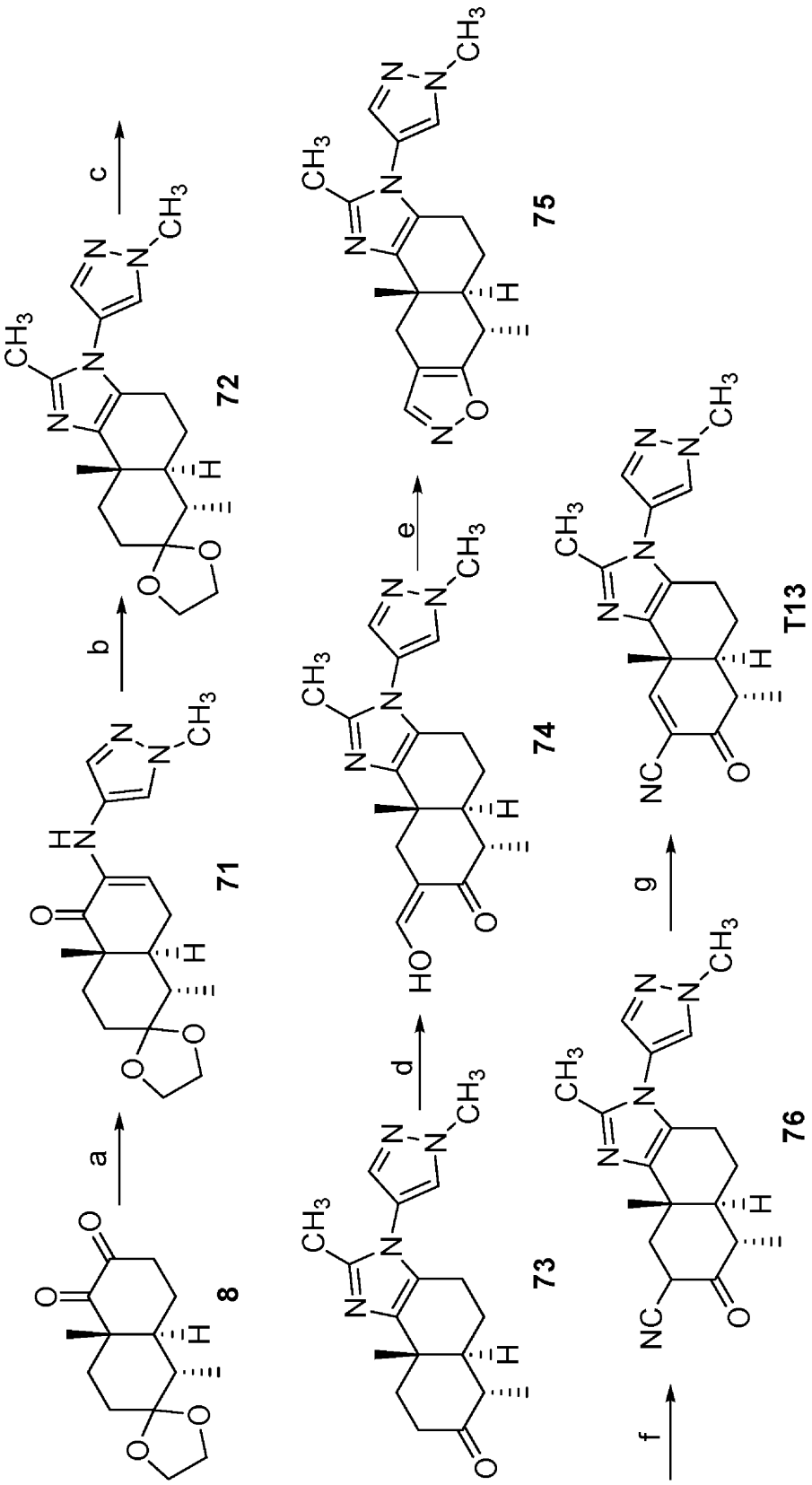
スキーム12



試薬および条件：a）H_2、$Pd(OH)_2$/C、MeOH、室温、9％；b）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、58％。

【０１２８】

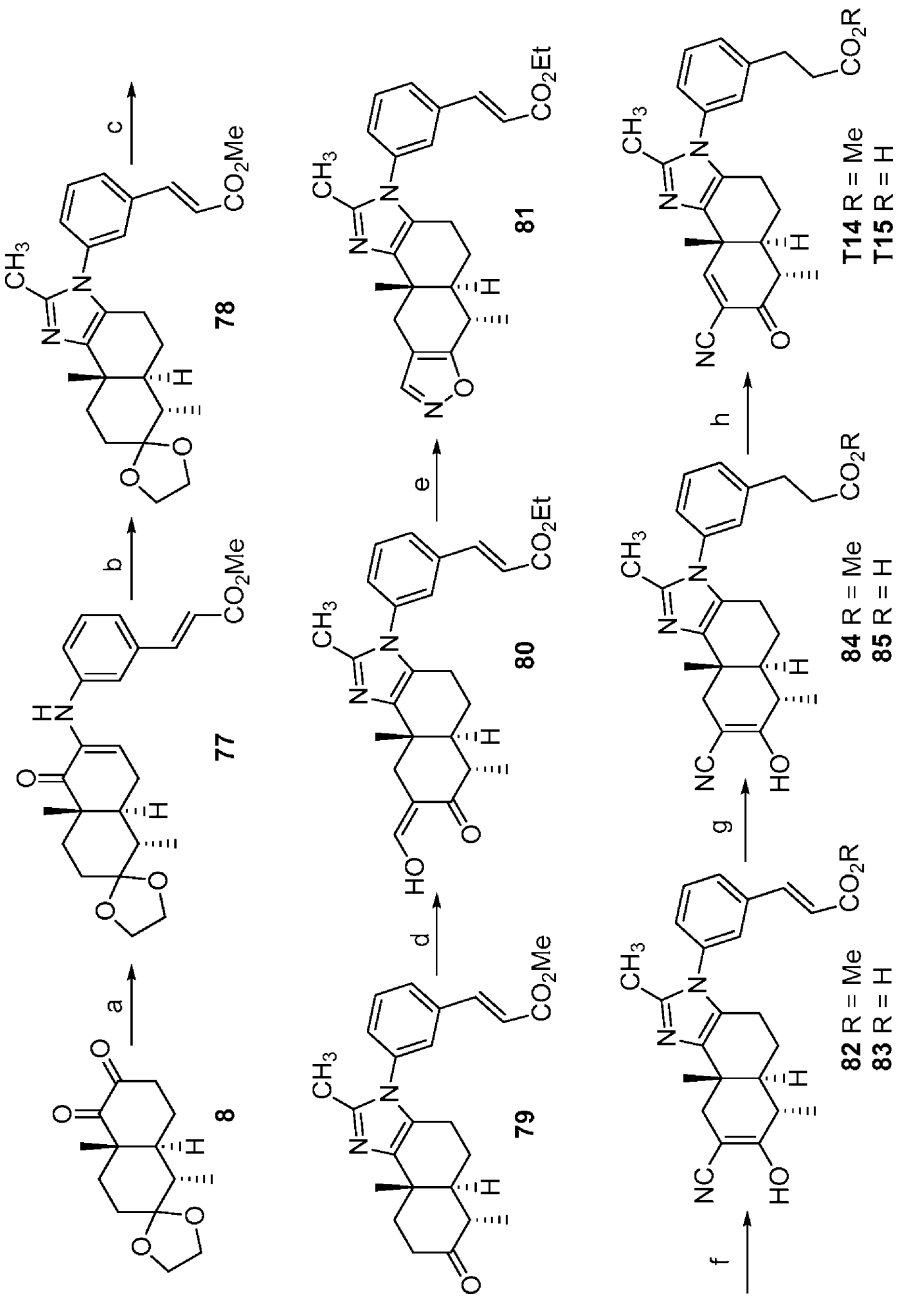
スキーム13



試薬および条件：a）1-メチル-1H-ピラゾル-4-アミン、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、79％；b）CH_3CHO、NH_4OAc、EtOH、室温、93％；c）HCl水溶液、THF、室温；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；f）NaOMe、MeOH、THF、室温、72から77％；g）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、36％。

【０１２９】

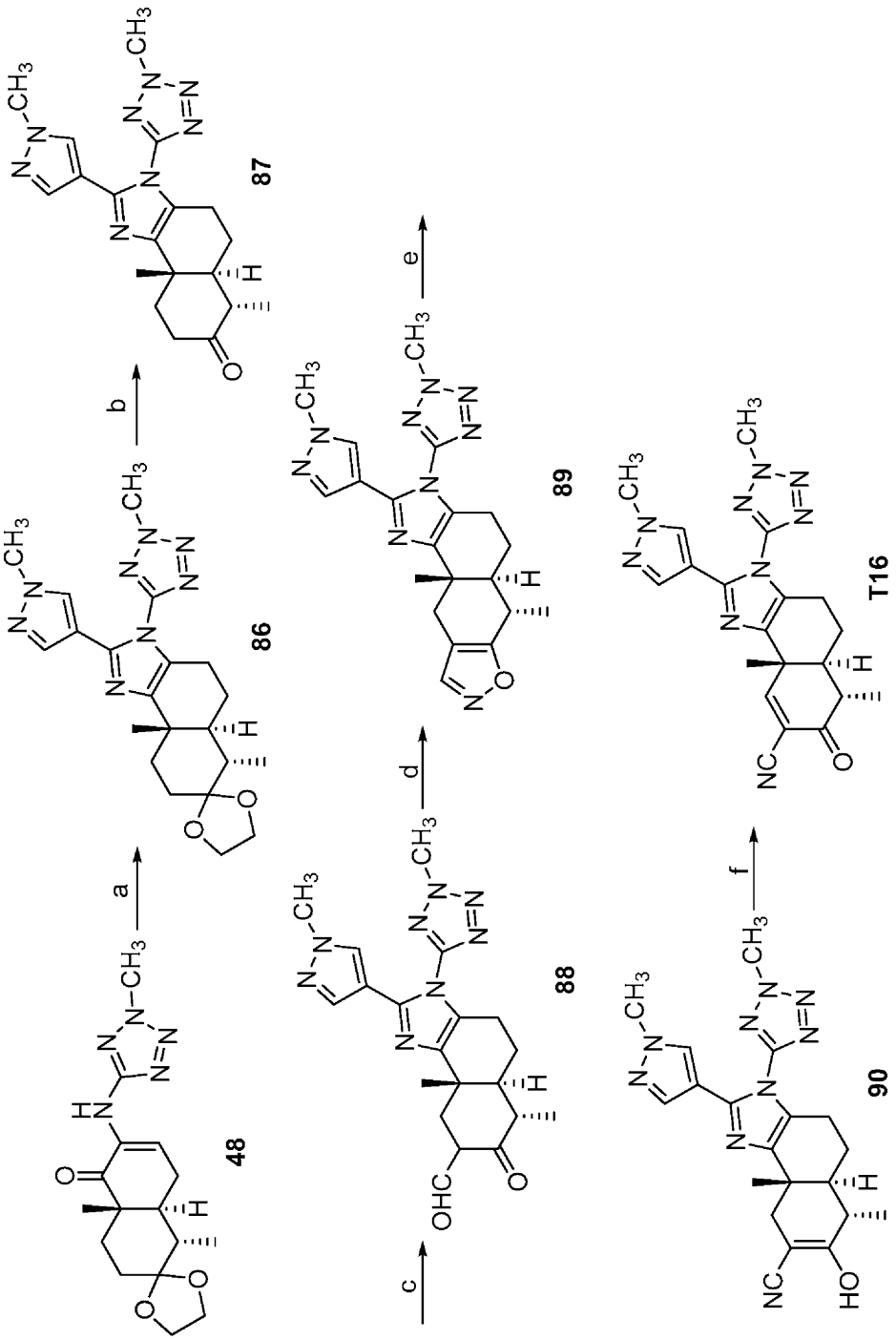
スキーム14



試薬および条件：a）(E)-3-(3-アミノフェニル)アクリル酸メチル、TsOH・H_2O、ベンゼン、還流、92％；b）アセトアルデヒド、NH_4OAc、EtOH、室温、29％；c）HCl水溶液、THF、室温、90％；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、95％；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、95％；f）NaOMe、THF、室温；g）10％Pd/C、EtOAc、THF、H_2、1atm、室温、84：81から29％；85：81から28％；h）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、T14：27％；T15：16％。

【０１３０】

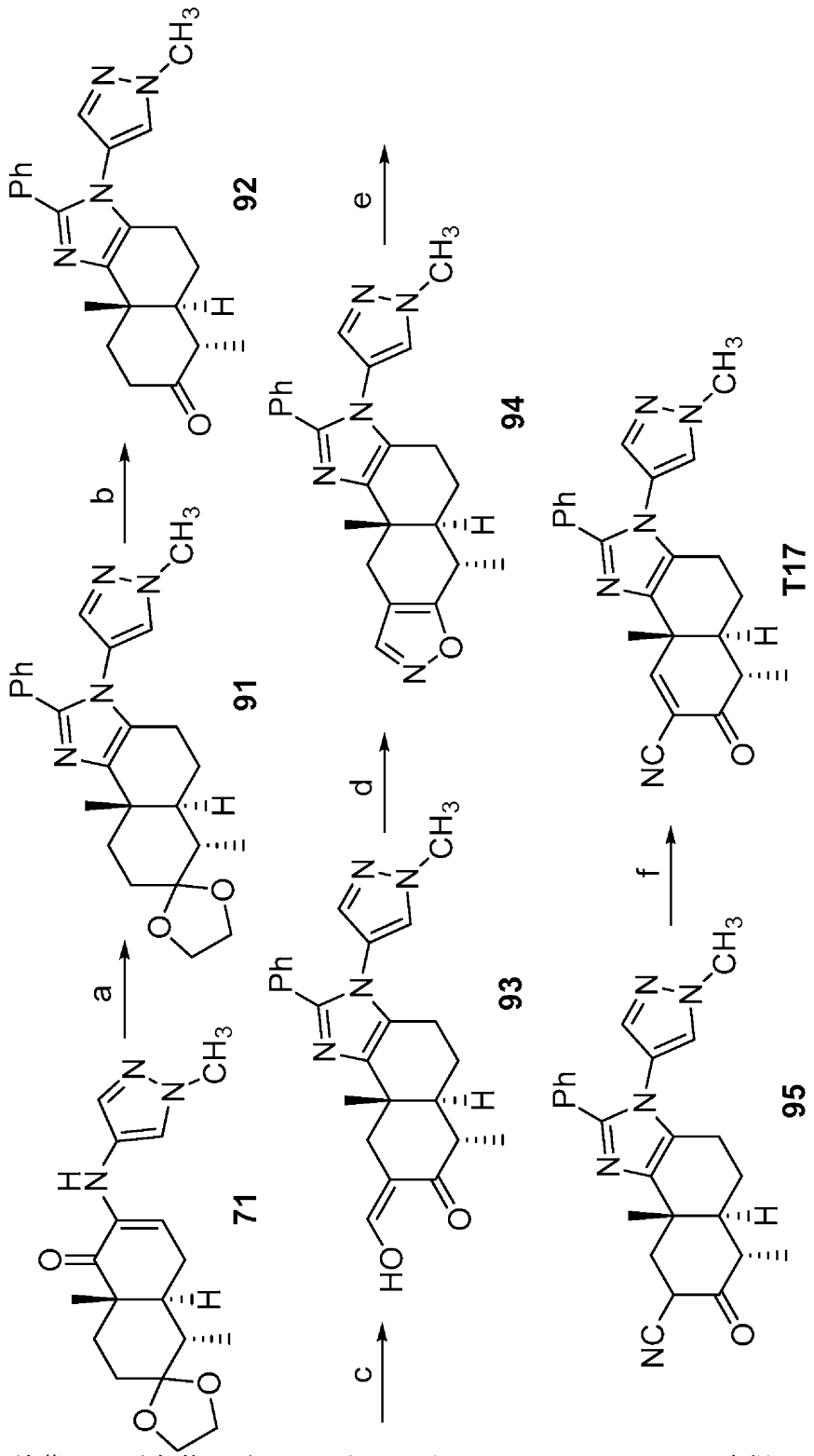
スキーム15



試薬および条件：a）1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド、NH_4OAc、EtOH、THF、室温、29％；b）HCl水溶液、THF、室温、59％；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、87から92％；e）NaOMe、MeOH、THF、室温、75％；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、37％。

【０１３１】

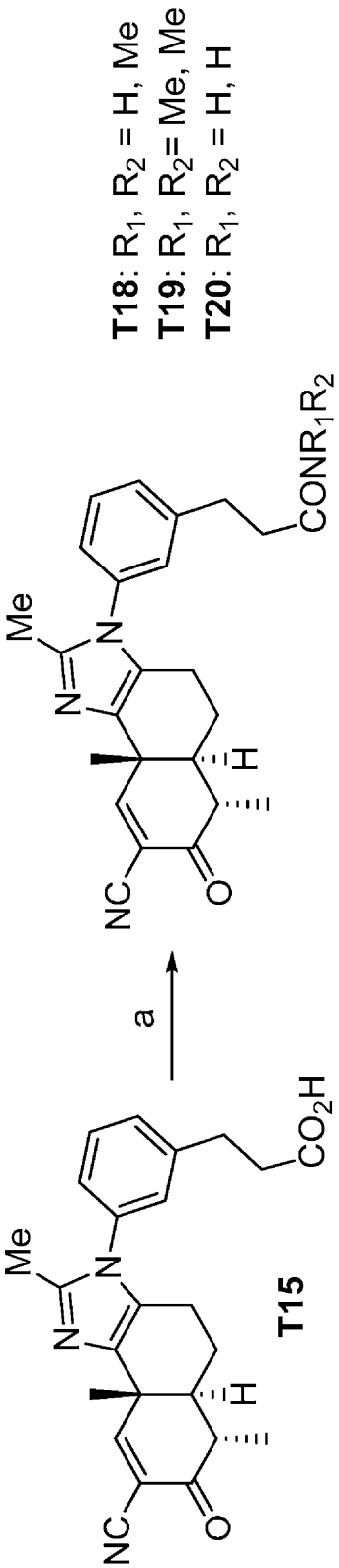
スキーム16



試薬および条件：a）ベンズアルデヒド、NH_4OAc、EtOH、室温、88％；b）HCl水溶液、THF、室温；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；e）NaOMe、MeOH、THF、室温；f）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、91から46％。

【０１３２】

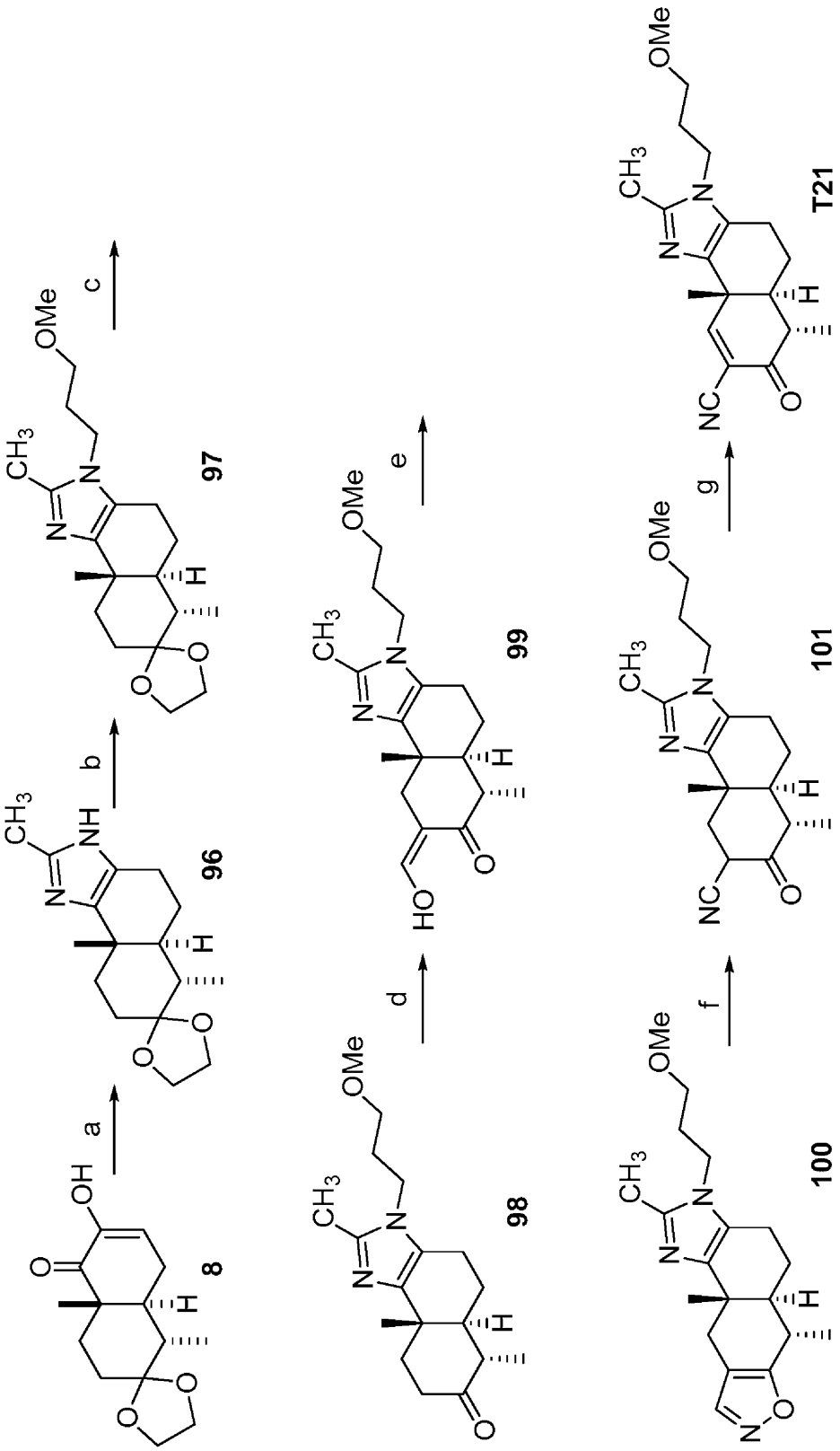
スキーム17



試薬および条件：a）i）塩化オキサリル、CH_2Cl_2、DMF（触媒量）、0℃；ii）$NHRR_1$、CH_2Cl_2、0℃～室温、T18：32％；T19：38％；T20：10％。

【０１３３】

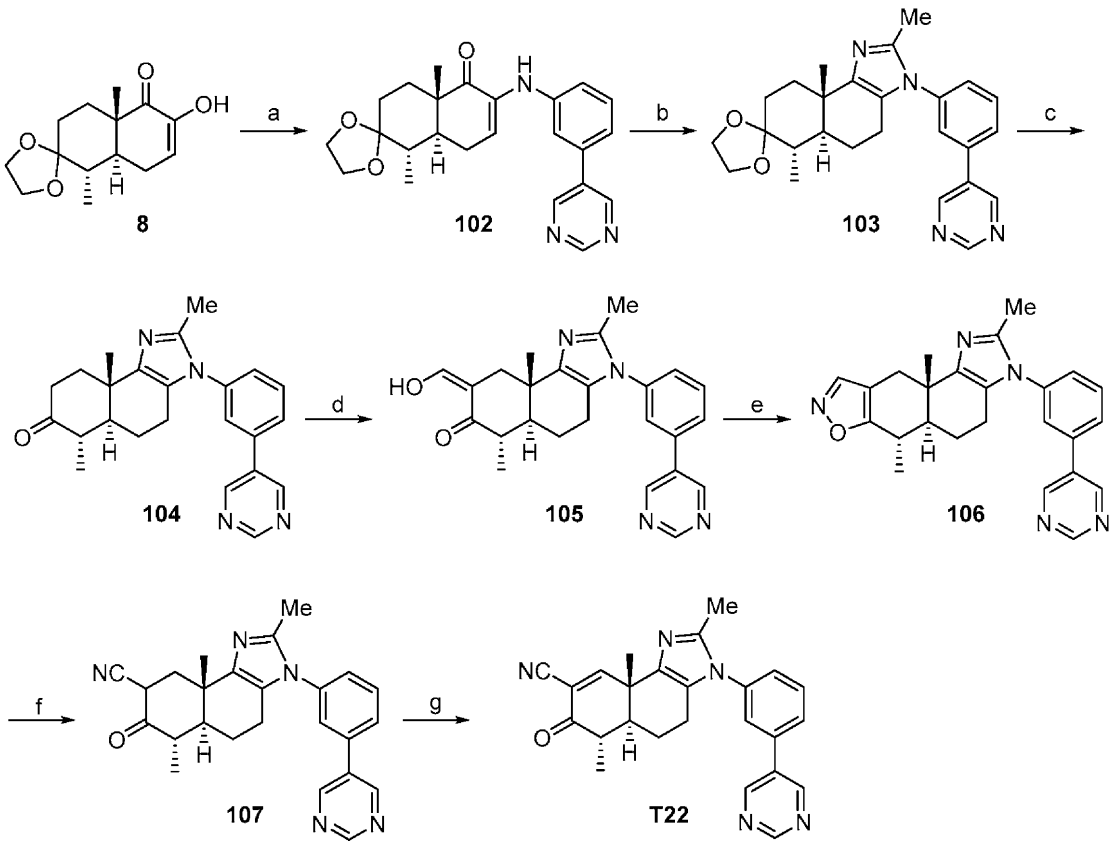
スキーム18



試薬および条件：a）NH_4OAc、CH_3CHO、EtOH、室温、77％；b）Cs_2CO_3、$Br(CH_2)_3OMe$、MeCN、85℃、92％；c）HCl水溶液、THF、室温、79％；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、79％；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、87％；f）NaOMe、MeOH、THF、室温、93％；g）i）Br_2、DMF/CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、15％。

【０１３４】

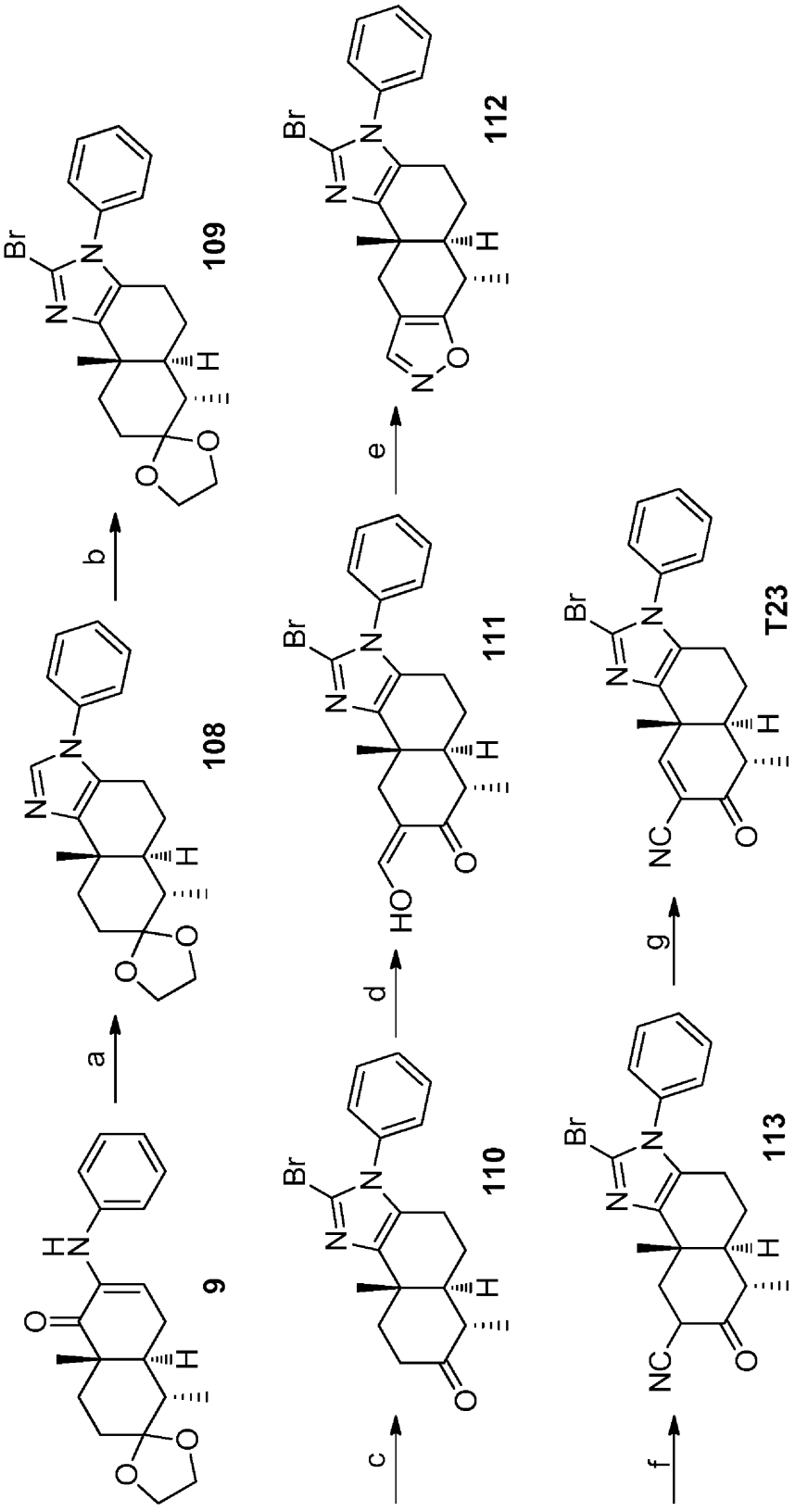
スキーム19



試薬および条件：a）3-ピリミジン-5-イルアニリン、p-TsOH・H_2O、ベンゼン、80℃、78％；b）NH_4OAc、CH_3CHO、EtOH、THF、室温、57％：c）HCl水溶液、THF、室温、99％；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、THF、室温、98％；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、65％；f）NaOMe、MeOH、THF、室温、定量的；g）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、54％。

【０１３５】

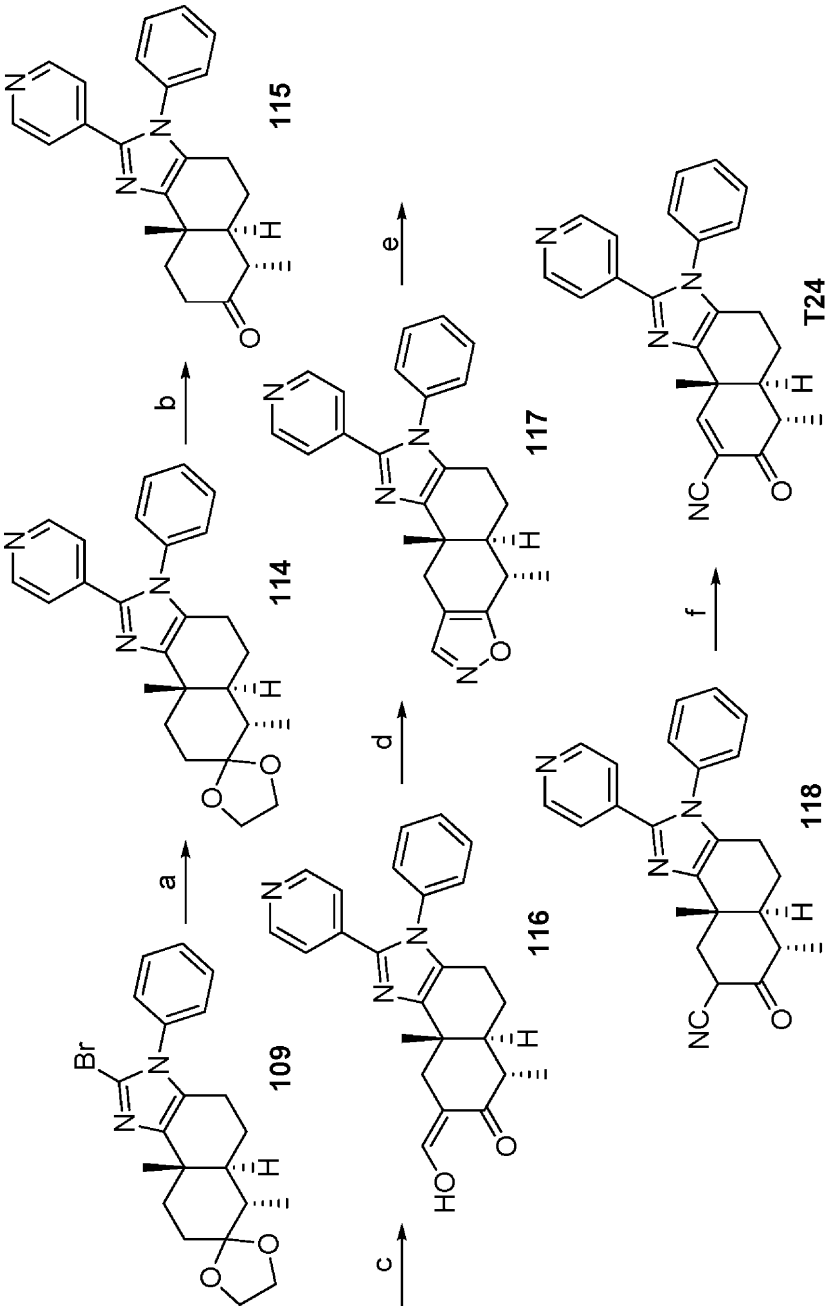
スキーム20



試薬および条件：a）NH_4OAc、HCHO水溶液、EtOH、室温、96％；b）NBS、MeCN、室温、96％；c）HCl水溶液、THF、室温、定量的；d）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、66％；e）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；f）NaOMe、MeOH、THF、室温；g）i）Br_2、DMF、CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、111から33％。

【０１３６】

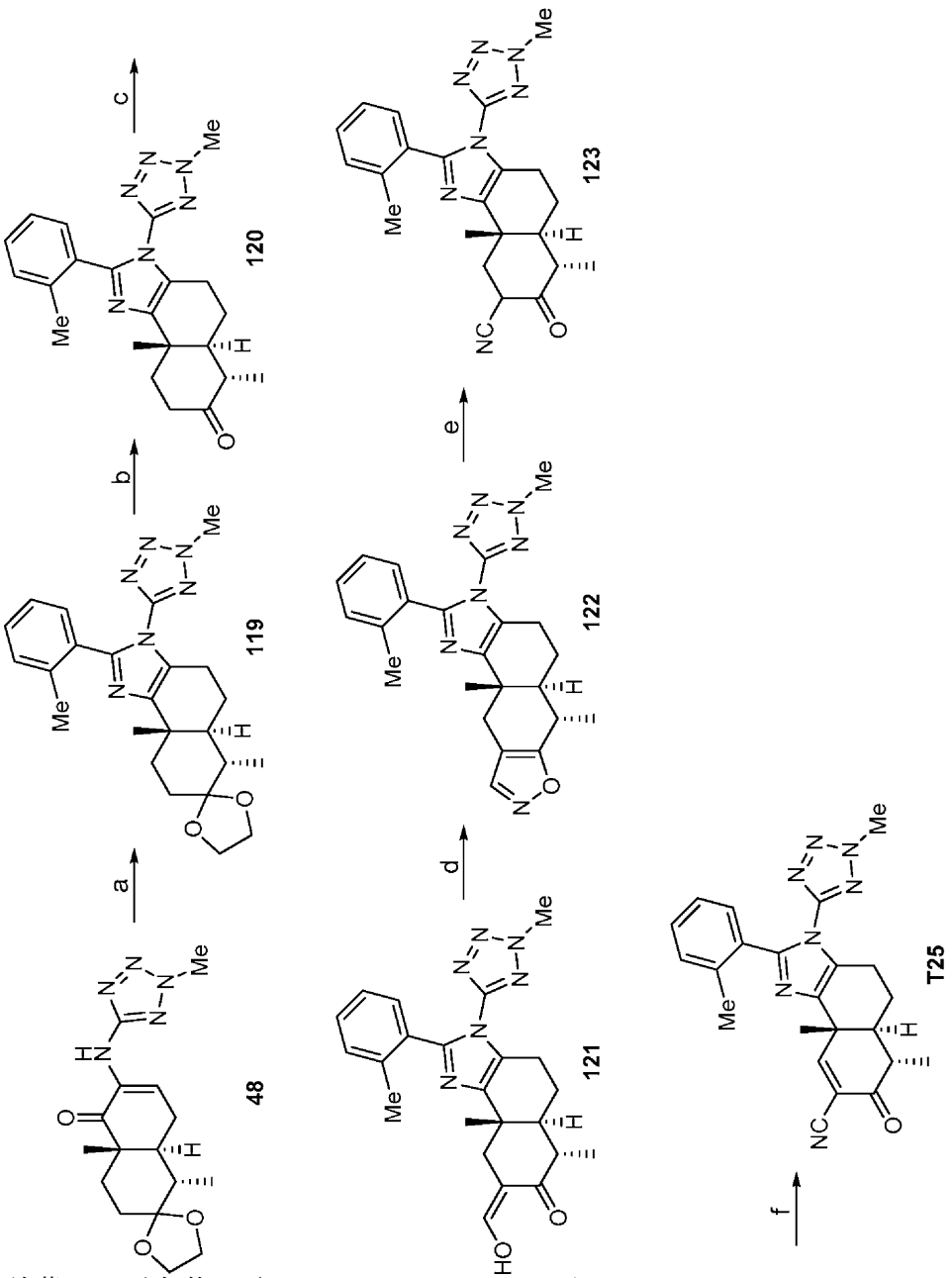
スキーム21



試薬および条件：a）ピリジン-4-イルボロン酸、Pd(dppf)Cl_2、K_2CO_3、ジオキサン、DMF、100℃、98％；b）HCl水溶液、THF、室温、70％；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、室温、94％；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃；e）NaOMe、MeOH、THF、室温；f）i）Br_2、DMF、CH_2Cl_2、0℃；ii）ピリジン、50℃、116から43％。

【０１３７】

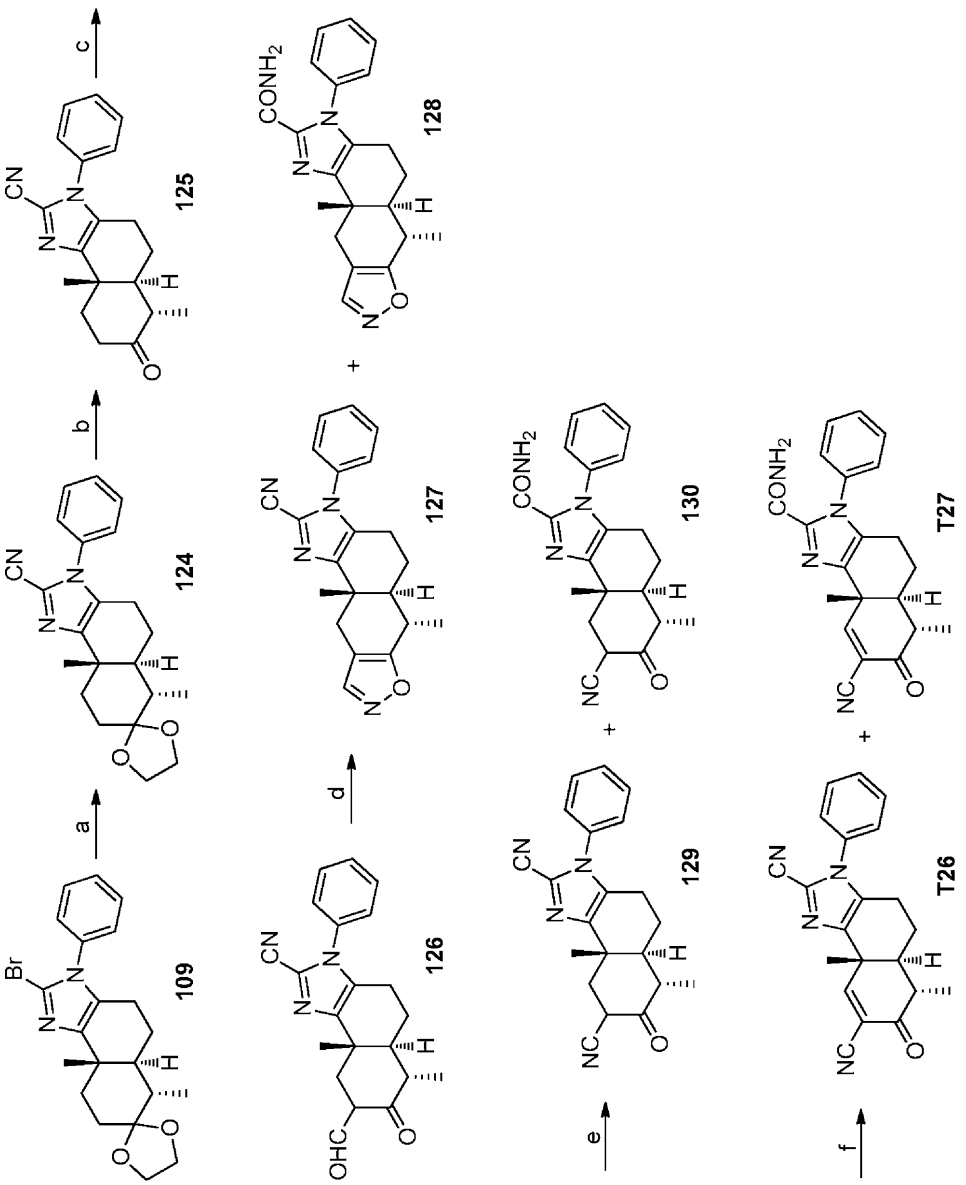
スキーム22



試薬および条件：a）NH_4OAc、o-トルアルデヒド、THF、EtOH、80℃、83％；b）HCl水溶液、THF、室温、定量的；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、THF、室温、94％；d）NH_2OH・HCl、EtOH、50℃、42％；e）NaOMe、MeOH、THF、室温；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、122から42％。

【０１３８】

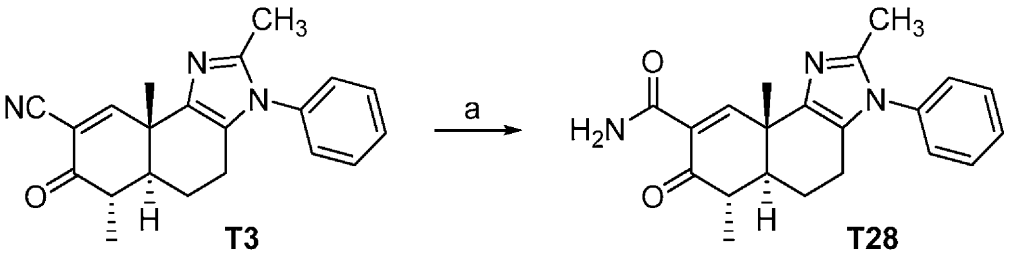
スキーム23



試薬および条件：a）$Zn(CN)_2$、$Pd_2(dba)_3$、dppf、DMF、180℃、88％；b）HCl水溶液、THF、MeOH、室温；c）HCO_2Et、NaOMe、MeOH、THF、室温；d）NH_2OH・HCl、EtOH、60℃；e）NaOMe、MeOH、室温；f）i）DBDMH、DMF、0℃；ii）ピリジン、60℃、T26：124から16％；T27：124から13％。

【０１３９】

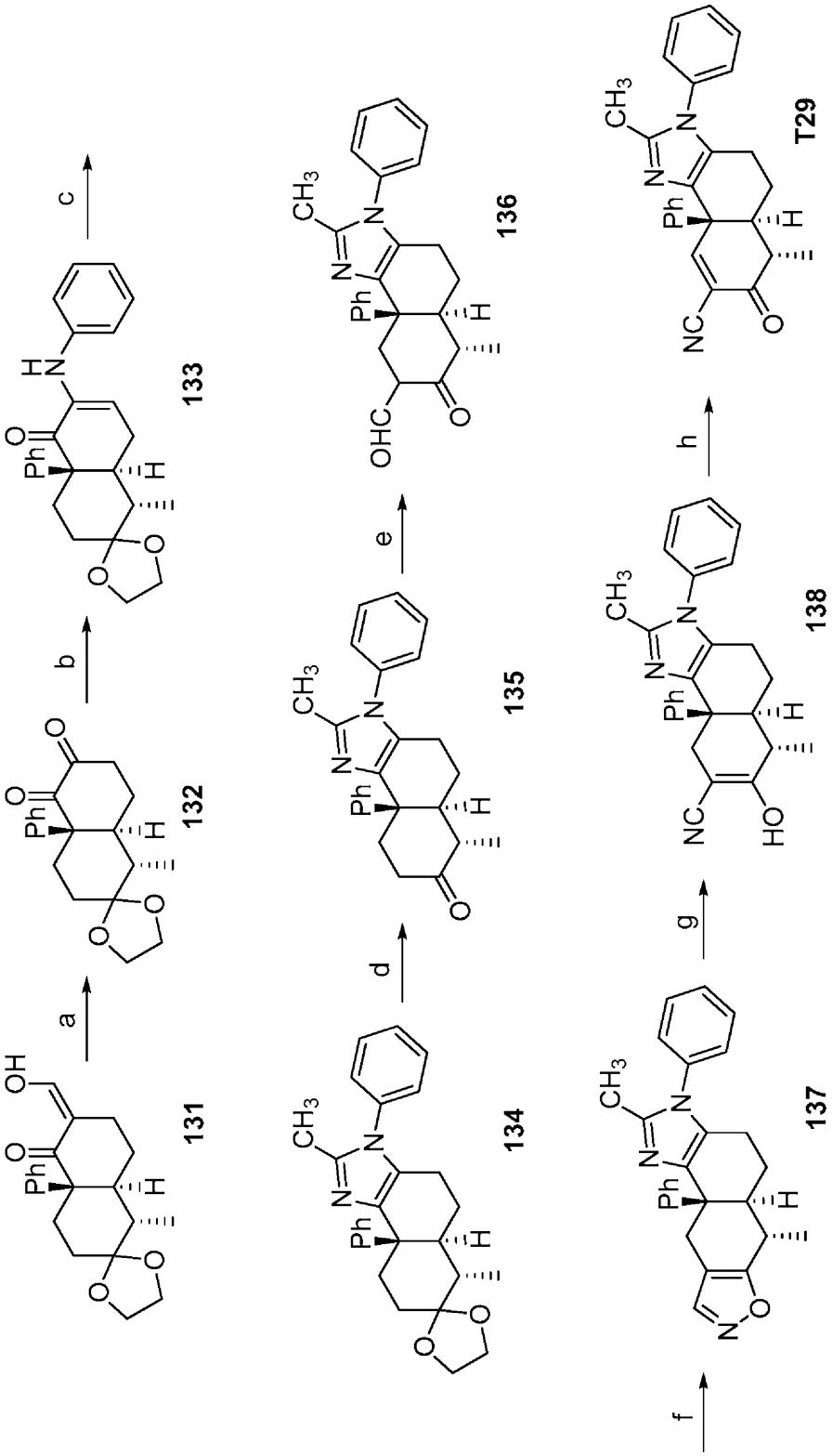
スキーム24



試薬および条件：a）ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II)、EtOH、H_2O、90℃、50％。

【０１４０】

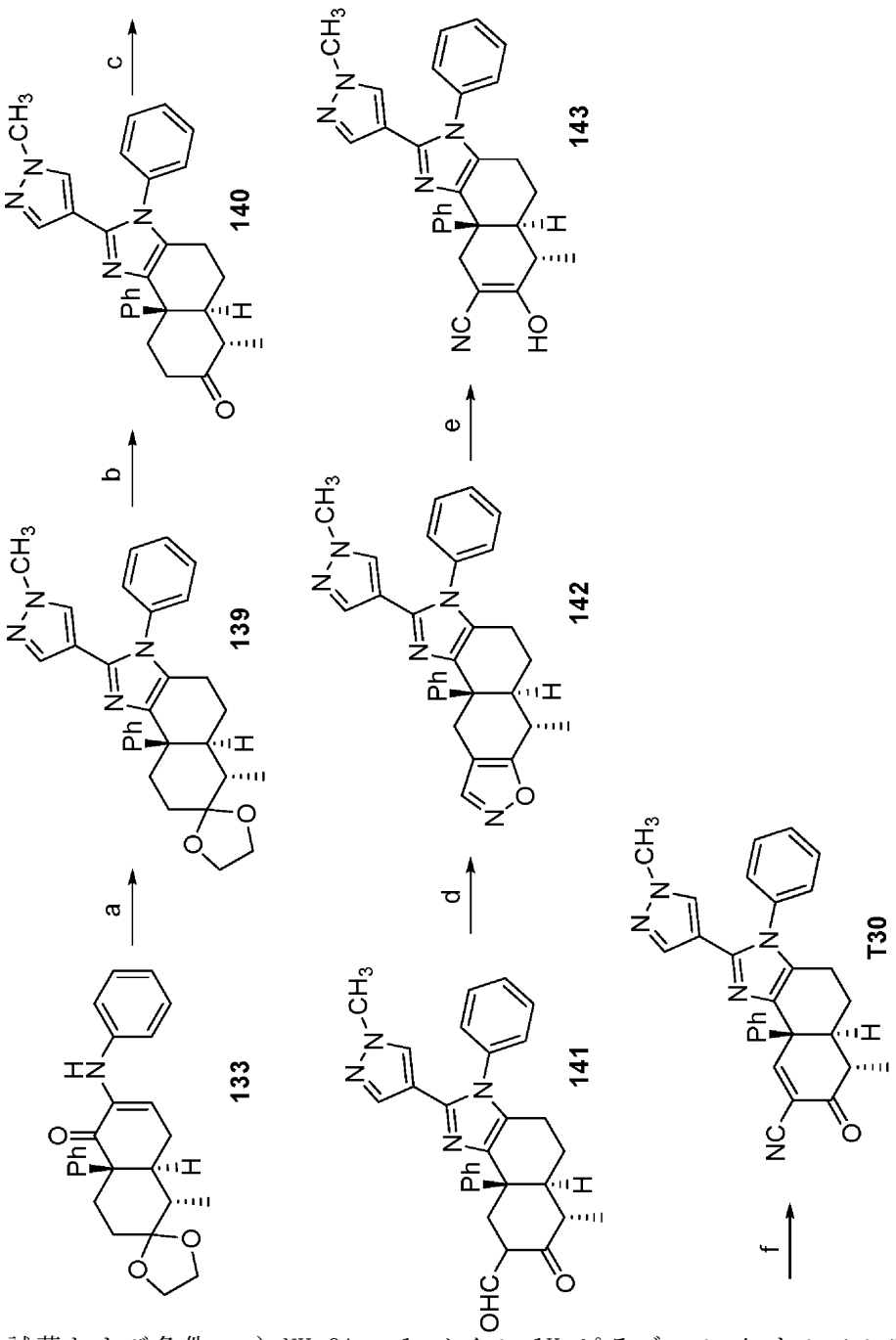
スキーム25（提案）



試薬および条件：a）i）オゾン；ii）Me_2S；b）アニリン、TsOH・H_2O；c）NH_4OAc、CH_3CHO；d）HCl水溶液；e）HCO_2Et、NaOMe；f）NH_2OH・HCl；g）NaOMe；h）i）DBDMH；ii）ピリジン。

【０１４１】

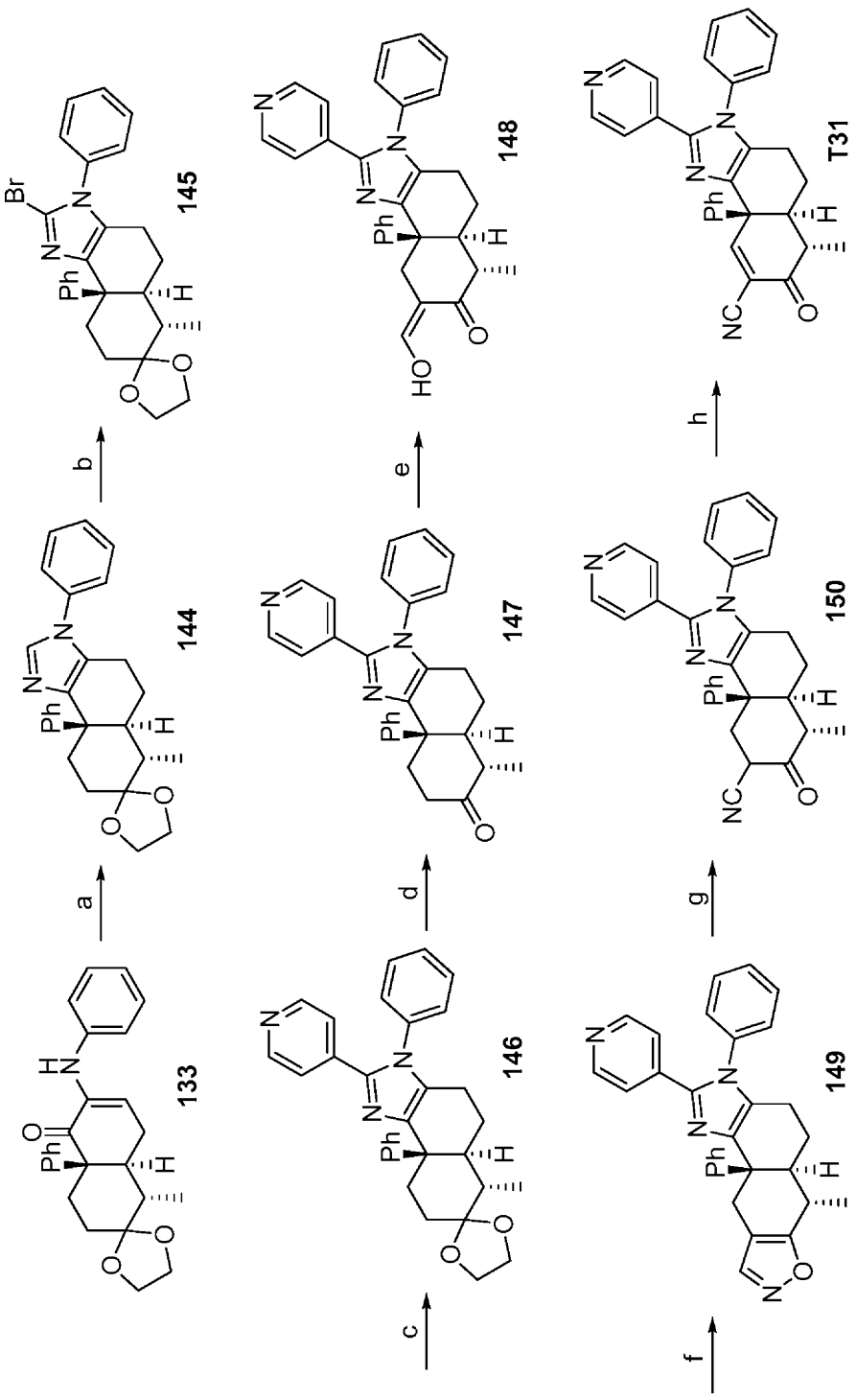
スキーム26（提案）



試薬および条件：a）NH_4OAc、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド；b）HCl水溶液；c）HCO_2Et、NaOMe；d）NH_2OH・HCl；e）NaOMe；f）i）DBDMH；ii）ピリジン。

【０１４２】

スキーム27（提案）



試薬および条件：a）NH_4OAc、HCHO水溶液；b）NBS；c）ピリジン-4-イルボロン酸、Pd(dppf)Cl_2、K_2CO_3；d）HCl水溶液；e）HCO_2Et、NaOMe；f）NH_2OH・HCl；g）NaOMe；h）i）DBDMHまたはBr_2；ii）ピリジン。

【０１４３】

化合物2：化合物1（500mg、2.1mmol）をTHF（10mL）に溶解し、-30℃まで冷却した。THF（10mL）中のカリウムtert-ブトキシド（293mg、2.4mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌し、-30℃まで冷却した。亜硝酸イソアミル（0.35mL、2.6mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣を水とtert-ブチルメチルエーテルとの間で分配した。水相を0℃まで冷却した。EtOAcを加えた。混合物を1N HCl水溶液（1.3mL、1.3mmol）でpH7に調節した。生成物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～50%EtOAc）で精製して、化合物2（330mg、収率59%）を白色泡状固体で得

た。

【０１４４】

化合物3：化合物2（198mg、0.74mmol）およびベンジルアミン（98μL、0.90mmol）を密封バイアル中で混合し、150℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～25％アセトン）で精製して、化合物3（94mg、収率38％）を黄色泡状固体で得た。m/z = 339.2 (M+1)。

【０１４５】

化合物4：化合物3（100mg、0.30mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（337mg、1.77mmol）、アセトン（3mL）および水（0.6mL）の混合物を室温で3時間撹拌した。EtOAcを加えた。混合物を$NaHCO_3$水溶液で処理してpH＞7とし、分液漏斗に移した。有機抽出物を分離し、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～25％アセトン）で精製して、化合物4（90mg、収率100％）を黄色泡状固体で得た。m/z = 295.1 (M+1)。

【０１４６】

化合物5：NaOMe（メタノール中25重量％、230μL、1.00mmol）をHCO_2Et（160μL、1.99mmol）中の化合物4（20mg、68μmol）の混合物に0℃で加えた。室温で1時間撹拌した後、反応混合物を0℃まで冷却した。MTBEおよび6N HCl水溶液（170μL、1.02mmol）を逐次加えた。混合物を$NaHCO_3$水溶液で処理してpH約6.7とした。生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過して、濃縮した。

【０１４７】

残渣をNH_2OH・HCl（7mg、100μmol）、EtOH（1mL）および水（0.1mL）と混合した。55℃で1時間加熱した後、1N HCl水溶液（100μL、100μmol）を加えた。反応混合物をさらに18時間加熱した。EtOHを除去した。EtOAcを加えた。混合物を$NaHCO_3$水溶液で処理してpH＞7とした。生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～50％EtOAc）で精製して、化合物5（15mg、収率69％）を白色泡状固体で得た。m/z = 320.1 (M+1)。

【０１４８】

化合物6：NaOMe（16μL、69.3μmol）をMeOH（470μL）中の化合物5（15mg、46.9μmol）の溶液に室温で加えた。反応混合物を55℃で1時間加熱した後、MTBE（200mL）を加えた。混合物を1N HCl水溶液で処理してpH約7とした。生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、化合物6（13mg、収率87％）を白色固体で得た。m/z = 320.1 (M+1)。

【０１４９】

化合物T1：DMF（110μL）中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（6.2mg、21.7μmol）の溶液をDMF（110μL）中の化合物6（13.8mg、43.1μmol）の溶液に0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間撹拌した後、ピリジン（11μL、136.3μmol）を加えた。混合物を55℃で2時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を$NaHCO_3$水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～30％アセトン）で精製して、化合物T1（11mg、収率80％）を淡褐色泡状固体で得た。m/z = 318 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.06-2.20 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 7.2 Hz)

【０１５０】

化合物8：オゾンをジクロロメタン（100mL）中の化合物7（2.00g、7.15mmol）の撹拌溶液に-78℃で通気した。色は青に変わらなかったが、淡緑色溶液の1.5時間後のTLCは出発原料が残っていないことを示した。酸素を溶液に10分間通気し、硫化メチル（2.8mL、38.1mmol）を加え、ドライアイス-アセトン浴を取り除き、試料を室温で終夜撹拌した。試料

を濃縮し、次いでクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中30％EtOAc）にかけて、化合物8（1.86g、収率98％）を淡黄色固体で得た。m/z = 253 (M+1)。

【０１５１】

化合物9：化合物8（1.04g、4.12mmol）をベンゼン（200mL）に溶解した。アニリン（1.2g、12.4mmol）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（780mg、4.12mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で16時間撹拌した。反応混合物をろ過して、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、ヘキサン中0～20％EtOAc）で精製して、化合物9（0.8g、収率60％）を油状物で得た。m/z = 328 (M+1)。

【０１５２】

化合物10：化合物9（740mg、2.26mmol）をEtOH（50mL）に溶解した。ベンズアルデヒド（480mg、4.52mmol）および酢酸アンモニウム（1.75g、22.6mmol）を加えた。反応混合物を室温で2日間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して、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、ヘキサン中0～35％EtOAc）で精製して、化合物10（800mg、収率85％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 415 (M+1)。

【０１５３】

化合物11：化合物10（800mg、1.93mmol）をTHF（10mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、5mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、ろ過して、固体化合物11（720mg、定量的収率）を得た。m/z = 371 (M+1)。

【０１５４】

化合物12：化合物11（720mg、1.93mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量％、1.4g、5.8mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物12（770mg、定量的収率）を固体で得た。m/z = 399 (M+1)。

【０１５５】

化合物13：化合物12（770mg、1.93mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（270mg、3.86mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物13（765mg、定量的収率）を固体で得た。m/z = 396 (M+1)。

【０１５６】

化合物14：化合物13（765mg、1.93mmol）をTHF（5mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、1.5g、7.72mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物14（600mg、収率78％）を固体で得た。m/z = 396 (M+1)。

【０１５７】

化合物T2：化合物14（205mg、0.51mmol）を無水DMF（3mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。臭素（1mLのジクロロメタン中91mg、0.57mmol）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（1mL、13mmol）を加え、反応混合物を室温に戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～35％EtOAc）で精製して、化合物T2（60mg、収率30％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 394 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H, J = 1.9, 5.0 Hz), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 2.59 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.51 (m, 2H), 2.16 (dt, 1H, J = 2.2, 12.8 Hz), 2.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０１５８】

化合物15：密封可能なバイアル中で、エタノール（10mL）中の9（0.82g、2.50mmol）、酢酸アンモニウム（1.92g、25.04mmol）およびアセトアルデヒド（0.28mL、5.00mmol）の混合物にN_2を流し、密封し、室温で撹拌した。室温で16時間後のTLC（シリカゲル、ヘキサン中30％EtOAc）は、出発原料（R_f 0.42）の存在をまだ示した。アセトアルデヒド（0.28mL、5.00mmol）をもう1部追加した。試料に再度N_2を流し、密封し、室温で48時間撹拌した。試料を濃縮し、次いで10％NH_4OH水溶液（50mL）と$CHCl_3$（50mL）との間で分配した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中10％メタノール）にかけて、化合物15（0.70g、収率80％）を黄褐色固体で得た。m/z = 353（M+1、100％）。

【０１５９】

化合物16：メタノール（50mL）中の15（0.70g、2.00mmol）および1N HCl水溶液（20mL、20mmol）の溶液をN_2雰囲気下、室温で16時間撹拌した。試料を濃縮し、冷却し、10％NH_4OH水溶液で塩基性化（pH約9～10まで）し、$CHCl_3$（3×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物16（0.59g、収率96％）をオフホワイト固体で得、これを精製せずに次の段階で用いた。m/z = 309（M+1、100％）。

【０１６０】

化合物17：ベンゼン（25mL）中の化合物16（0.59g、1.91mmol）およびギ酸エチル（15.5mL、191.9mmol）のN_2雰囲気下、室温での撹拌溶液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中30重量％溶液、1.8mL、9.6mmol）を加えた。16時間後、溶液を濃縮し、冷却し、過剰の飽和KH_2PO_4溶液（50mL）で酸性化し、$CHCl_3$（3×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物17（0.80g、定量的収率）を黄褐色泡状固体で得、これを精製せずに次の反応で用いた。m/z = 337（M+1）。

【０１６１】

化合物18：エタノール（25mL）中のわずかに不純な化合物17（前段階からの全量、≦1.91mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（0.20g、2.88mmol）のN_2雰囲気下での撹拌溶液を、50℃で2時間加熱し、次いで室温で終夜反応させた。溶液を濃縮し、冷却し、飽和$NaHCO_3$溶液（50mL）で塩基性化し、$CHCl_3$（3×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物18（0.76g、定量的収率）を黄褐色泡状固体で得、これを精製せずに次の反応で用いた。m/z = 334（M+1）。

【０１６２】

化合物19：メタノール（20mL）中の化合物18（前段階から［全量、精製せずに使用］≦1.91mmol）のN_2雰囲気下、室温での撹拌溶液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中30重量％溶液、1.8mL、9.6mmol）を加えた。試料を室温で16時間撹拌し、濃縮し、冷却し、過剰の飽和KH_2PO_4溶液（50mL）で酸性化し、$CHCl_3$（3×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物19（0.70g、定量的収率）を黄褐色泡状固体で得、これを精製せずに次の反応で用いた。m/z = 334（M+1、100％）。

【０１６３】

化合物T3：DMF（5mL）中の化合物19（前段階からの全量、≦1.91mmol）のN_2雰囲気下、約0℃での撹拌溶液に、DMF（5mL）中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（0.27g、0.94mmol）の溶液を滴加した。0℃で30分間撹拌した後、ピリジン（1.5mL、18.5mmol）を加えた。氷浴を取り除き、試料を50℃で4時間加熱し、冷却し、濃縮し、次いで飽和KH_2PO_4溶液（50mL）と$CHCl_3$（50mL）との間で分配した。水性抽出物を新鮮$CHCl_3$（2×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、100％EtOAc）にかけて、化合物T3（0.18g、16から収率28％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 332（M+1）；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.45 (ddd, 1H, J = 6.4, 11.0, 17.3 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 6.6, 16.6 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.11 (dt, 1H, J = 2.3, 12.8 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.74 (tdd, 1H, J = 6.5, 11.2, 13.3 Hz), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０１６４】
化合物20：化合物8（1.21g、4.8mmol）をベンゼン（200mL）に溶解した。3-ブロモアニリン（2.45g、14.4mmol）およびTsOH・H_2O（125mg、0.5mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中0～25%EtOAc）で精製して、化合物20（1.4g、収率72%）を油状物で得た。m/z = 406、408 (1:1、M+1)。
【０１６５】
化合物21：化合物20（445mg、1.1mmol）をEtOH（20mL）に溶解した。ベンズアルデヒド（235mg、2.2mmol）および酢酸アンモニウム（0.85g、11mmol）を加えた。反応混合物を室温で24時間撹拌し、次いで65℃で2日間加熱した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して、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、ヘキサン中0～35%EtOAc）で精製して、化合物21（420mg、収率77%）をオフホワイト固体で得た。m/z = 493、495 (1:1、M+1)。
【０１６６】
化合物22：化合物21（175mg、0.35mmol）をトルエン/Et_3N（4：1、5mL）に溶解した。CuI（10mg、0.05mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（20mg、0.03mmol）およびプロパルギルアルコール（25mg、0.44mmol）を加えた。混合物にN_2を10分間通気した。反応混合物を80℃で16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中5～75%EtOAc）で精製して、化合物22（150mg、収率30%）を固体で得た。m/z = 469 (M+1)。
【０１６７】
化合物23：化合物22（125mg、0.267mmol）をEtOAc（15mL）中、10%Pd/C（25mg）により、室温で16時間、大気圧で水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮して化合物23（82mg、収率67%）を油状物で得た。m/z = 473 (M+1)。
【０１６８】
化合物24：化合物23（82mg、0.17mmol）をTHF（2mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、1mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物24（70mg、収率96%）を泡状物で得た。m/z = 429 (M+1)。
【０１６９】
化合物25：化合物24（70mg、0.16mmol）をギ酸エチル（10mL、125mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量%、120mg、0.65mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物25（70mg、収率96%）を油状物で得た。m/z = 457 (M+1)。
【０１７０】
化合物26：化合物25（70mg、0.15mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（35mg、0.5mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物26（65mg、収率96%）を油状物で得た。m/z = 454 (M+1)。
【０１７１】
化合物27：化合物26（65mg、0.14mmol）をTHF（2mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量%、105mg、0.56mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物27（65mg、収率94%）を油状物で得た。m/z = 496 (M+1)。
【０１７２】
化合物T4：化合物27（65mg、0.14mmol）を無水DMF（2mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中25mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（1mL、13mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物

を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中5～55％EtOAc）で精製して、化合物T4（10mg、収率15％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 494 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.67 (t, 2H, 7.6 Hz), 2.56 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz)

【０１７３】
化合物28：化合物8（270mg、1.07mmol）をベンゼン（10mL）に溶解し、ビフェニル-4-アミン（199mg、1.18mmol）と、続いてp-TsOH・H_2O（10mg）を加えた。溶液を80℃で2日間加熱した。混合物を冷却し、飽和$NaHCO_3$（25mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、0.44gの暗褐色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、100％CH_2Cl_2）により、化合物28（270mg、収率62％）を橙黄色泡状物で得た。m/z = 404 (M+1)。

【０１７４】
化合物29：化合物28（260mg、0.64mmol）をTHF（2mL）およびEtOH（2mL）に懸濁した。酢酸アンモニウム（497mg、6.44mmol）と、次いでアセトアルデヒド（0.14mL、2.49mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。アセトアルデヒド（0.14mL）をもう1部追加し、撹拌をさらに2日間続けた。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（25mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、318mgの橙黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、9：1 EtOAc/CH_2Cl_2と次いで5％MeOH/EtOAc）により、化合物29（210mg、収率76％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 429 (M+1)。

【０１７５】
化合物30：化合物29（210mg、0.49mmol）をTHF（5mL）に溶解し、1M HCl水溶液（1mL）を加えた。溶液を3日間撹拌し、次いで飽和$NaHCO_3$（20mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物30（198mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 385 (M+1)。

【０１７６】
化合物31：化合物30（0.49mmol）をギ酸エチル（5mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。NaOMe（0.88g、MeOH中30重量％）を滴加し、溶液を室温まで戻し、終夜撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）の添加により反応停止し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物31（210mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 413 (M+1)。

【０１７７】
化合物32：化合物31（0.49mmol）をEtOH（5mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（68mg、0.98mmol）を加え、混合物を50℃で3時間加熱し、次いで室温まで冷却して終夜撹拌した。溶液を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液（25mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物32（210mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 410 (M+1)。

【０１７８】
化合物33：化合物32（0.49mmol）をTHF（6mL）およびMeOH（2mL）に溶解し、NaOMe（0.88g、MeOH中30重量％）を加えた。溶液を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、198mgの淡黄色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィ（3％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物33（152mg、29から収率76％）を淡黄色固体で得た。m/z = 410 (M+1)。

【０１７９】
化合物T5：化合物33（150mg、0.37mmol）をDMF（4mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（63mg、0.22mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.4mL）を加え、溶液を60℃で3時間加熱した。冷却後、溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、150mgの褐色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（2%MeOH/$CHCl_3$）により、化合物T5（85mg、収率57%）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 408 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 2.04 (m, 1H), 1.76 (tdd, 1H, *J* = 6.6, 10.9, 13.2 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz)

【０１８０】
化合物34：化合物20（1.83g、4.5mmol）を無水酢酸（10g、100mmol）に溶解した。NaOAc（1.8g、22.5mmol）を加えた。反応混合物を140℃で16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中0～50%EtOAc）で精製して、化合物34（0.7g、収率35%）を油状物で得た。m/z = 448、450 (1:1、M+1)。

【０１８１】
化合物35：化合物34（700mg、0.35mmol）をDME/Et_3N（4：1、5mL）に溶解した。CuI（30mg、0.15mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（50mg、0.08mmol）およびプロパルギルアルコール（105mg、1.88mmol）を加えた。混合物にN_2を15分間通気した。反応混合物を80℃で16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中25～75%EtOAc）で精製して、化合物35（220mg、収率34%）を泡状物で得た。m/z = 424 (M+1)。

【０１８２】
化合物36：化合物35（200mg、0.47mmol）をEtOAc（15mL）中、10%Pd/C（25mg）により、室温で16時間、大気圧で水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮して化合物36（180mg、収率90%）を油状物で得た。m/z = 430 (M+1)。

【０１８３】
化合物37：化合物36（180mg、0.42mmol）をEtOH（6mL）に溶解した。酢酸アンモニウム（5g、65mmol）を加えた。反応混合物を90℃で6時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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、ヘキサン中25～100%EtOAc）で精製して、化合物37（67mg、収率39%）を泡状物で得た。m/z = 411 (M+1)。

【０１８４】
化合物38：化合物37（67mg、0.16mmol）をTHF（1mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、1mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物38（60mg、定量的収率）を泡状物で得た。m/z = 367 (M+1)。

【０１８５】
化合物39：化合物38（60mg、0.16mmol）をギ酸エチル（10mL、125mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量%、120mg、0.65mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をKH_2PO_4で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物39（50mg、収率82%）を油状物で得た。m/z = 395 (M+1)。

【０１８６】
化合物40：化合物39（50mg、0.13mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（30mg、0.4mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反

応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物40（50mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 392 (M+1)。

【０１８７】

化合物41：化合物40（50mg、0.13mmol）をTHF（2mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、95mg、0.52mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物41（40mg、収率80％）を油状物で得た。m/z = 392 (M+1)。

【０１８８】

化合物T6：化合物41（40mg、0.1mmol）を無水DMF（2mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中18mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（1mL、13mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中25～100％EtOAc）で精製して、化合物T6（10mg、収率25％）を泡状物で得た。m/z = 390 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 3.71 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.79 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.21 (m, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz)

【０１８９】

化合物42：化合物8（309mg、1.22mmol）をベンゼン（15mL）に溶解し、ビフェニル-3-アミン（228mg、1.35mmol）と、続いてp-トルエンスルホン酸（10mg）を加えた。溶液を80℃で2日間加熱し、次いで室温に戻して、終夜撹拌した。飽和$NaHCO_3$（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、0.54gの暗色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、100％CH_2Cl_2）により、化合物42（370mg、収率75％）を淡橙黄色泡状物で得た。m/z = 404 (M+1)。

【０１９０】

化合物43：化合物42（365mg、0.90mmol）をTHF（3mL）およびEtOH（2mL）に懸濁した。酢酸アンモニウム（700mg、9.0mmol）と、続いてアセトアルデヒド（0.20mL、3.62mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。アセトアルデヒド（0.20mL）をもう1部追加し、さらに2日間撹拌を続けた。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（25mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、0.42gの橙黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、3％MeOH/EtOAc）により、化合物43（288mg、収率74％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 429 (M+1)。

【０１９１】

化合物44：化合物43（288mg、0.67mmol）をTHF（5mL）に溶解し、1M HCl（1mL）を加えた。溶液を3日間撹拌した。飽和$NaHCO_3$（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物44（223mg、収率86％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 385 (M+1)。

【０１９２】

化合物45：化合物44（223mg、0.58mmol）をギ酸エチル（5mL）およびTHF（2mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。NaOMe（MeOH中30重量％、1.04g、5.8mmol）を滴加し、溶液を室温まで戻し、終夜撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）の添加により反応停止し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物45（265mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 413 (M+1)。

【０１９３】

化合物46：化合物45（265mg、0.58mmol）をEtOH（6mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（81mg、1.16mmol）を加え、混合物を50℃で3時間加熱し、次いで室温まで冷却して、終夜撹拌した。溶液を濃縮した。飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物46（238mg、定量的収率）を黄色泡状物で得た。m/z = 410 (M+1)。

【０１９４】

化合物47：化合物46（238mg、0.58mmol）をTHF（10mL）およびMeOH（2mL）に溶解し、NaOMe（MeOH中30重量％、1.04g、5.8mmol）を加えた。溶液を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、240mgの黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2%MeOH/$CHCl_3$）により、化合物47（181mg、44から収率76％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 410 (M+1)。

【０１９５】

化合物T7：化合物47（176mg、0.43mmol）をDMF（4mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（74mg、0.26mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.4mL）を加え、溶液を60℃で3時間加熱した。冷却後、飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、160mgの褐色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、1：1 EtOAc/CH_2Cl_2）により、化合物T7（85mg、収率54％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 408 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.59 (m, 3H), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.56 (qd, 1H, *J* = 6.6, 13.1 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.46 (ddd, 1H, *J* = 6.3, 10.1, 16.4 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.1, 13.0 Hz), 2.03 (m, 1H), 1.76 (dq, 1H, *J* = 6.4, 12.6 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz)

【０１９６】

化合物48：化合物8（1g、4mmol）をベンゼン（200mL）に溶解した。2-メチル-2H-テトラゾル-5-アミン（475mg、4.8mmol）およびTsOH・H_2O（100mg、0.5mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で2日間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中0～50％EtOAc）で精製して、化合物48（1.05g、収率63％）を泡状物で得た。m/z = 334 (M+1)。

【０１９７】

化合物49：化合物48（940mg、2.8mmol）をEtOH（40mL）に溶解した。ベンズアルデヒド（600mg、5.6mmol）および酢酸アンモニウム（2.2g、28mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、次いで50℃でさらに1日間加熱した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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、ヘキサン中0～50％EtOAc）で精製して、化合物49（1.05g、収率90％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 421 (M+1)。

【０１９８】

化合物50：化合物49（1.05g、1.93mmol）をTHF（5mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、5mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、$MgSO_4$乾燥し、濃縮して、化合物50（940mg、定量的収率）を泡状物で得た。m/z = 377 (M+1)。

【０１９９】

化合物51：化合物50（940mg、2.5mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量％、1.7g、9.4mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で

乾燥し、濃縮して、化合物51（1g、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 405 (M+1)。

【０２００】

化合物52：化合物51（1g、2.5mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（500mg、7.2mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物52（1g、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 402 (M+1)。

【０２０１】

化合物53：化合物52（1g、2.5mmol）をTHF（5mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量%、1.8g、10mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物53（790mg、49から収率79%）を油状物で得た。m/z = 402 (M+1)。

【０２０２】

化合物T8：化合物53（790mg、1.96mmol）を無水DMF（4mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中350mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温に戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌し、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、ヘキサン中0～40%EtOAc）で精製して、化合物T8（255mg、収率33%）を泡状物で得た。m/z = 400 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 4.36 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.17 (dt, 1H, J = 1.8, 12.7 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, J = 6.7 Hz)

【０２０３】

化合物54：化合物9（0.26g、0.79mmol）をEtOH（6mL）に溶解した。EtOH（1mL）中の1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（175mg、1.59mmol）の溶液と、続いて酢酸アンモニウム（612mg、7.9mmol）を加えた。混合物を室温で4日間撹拌し、次いで濃縮した。飽和$NaHCO_3$（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、0.43gの暗黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2～5%MeOH/CH_2Cl_2）により、化合物54（0.29g、収率87%）を白色固体で得た。m/z = 419 (M+1)。

【０２０４】

化合物55：化合物54（290mg、0.69mmol）をTHF（7mL）に溶解し、1M HCl（1mL）を加えた。溶液を終夜撹拌し、次いで濃縮した。飽和$NaHCO_3$（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物55（250mg、収率97%）を白色固体で得た。m/z = 375 (M+1)。

【０２０５】

化合物56：化合物55（227mg、0.61mmol）をギ酸エチル（5mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。NaOMe（1.09g、MeOH中30重量%）を滴加し、溶液を室温に戻して、4時間撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）の添加により反応停止し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物56（265mg、定量的収率）を淡黄褐色泡状物で得た。m/z = 403 (M+1)。

【０２０６】

化合物57：化合物56（0.61mmol）をEtOH（6mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（85mg、1.22mmol）を加えた。混合物を50℃で3時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、終夜撹拌した溶液を濃縮した。飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し

、減圧下で乾燥して、化合物57（250mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 400 (M+1)。

【０２０７】

化合物58：化合物57（0.61mmol）をTHF（10mL）およびMeOH（1mL）に溶解し、NaOMe（MeOH中30重量％、1.09g、6.1mmol）を加えた。溶液を室温で4時間撹拌し、粘稠の不均質混合物となった。溶媒の大部分をロータリーエバポレーターでの蒸発により除去した。飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、260mgの黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、4％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物58（232mg、収率95％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 400 (M+1)。

【０２０８】

化合物T9：化合物58（232mg、0.58mmol）をDMF（5mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（83mg、0.29mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.5mL）を加え、溶液を60℃で4時間加熱した。冷却後、飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、176mgの橙色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、3％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物T9（101mg、収率44％）を淡橙色固体で得た。m/z = 398 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.43 (m, 2H), 2.13 (dt, 1H, J = 2.3, 12.8 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２０９】

化合物59：化合物8（0.7g、2.7mmol）をベンゼン（100mL）に溶解した。2-メチル-アニリン（360mg、3.4mmol）およびTsOH・H_2O（50mg、0.25mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で2日間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中0～35％EtOAc）で精製して、化合物59（0.49g、収率53％）を油状物で得た。m/z = 342 (M+1)。

【０２１０】

化合物60：化合物59（490mg、1.43mmol）をEtOH（10mL）に溶解した。アセトアルデヒド（130mg、2.9mmol）および酢酸アンモニウム（1.1g、14mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。アセトアルデヒド（130mg）を加え、2日間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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中0～5％MeOH）で精製して、化合物60（140mg、収率27％）を泡状物で得た。m/z = 367 (M+1)。

【０２１１】

化合物61：化合物60（140mg、0.38mmol）をTHF（2mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、2mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、61（120mg、定量的収率）を泡状物で得た。m/z = 323 (M+1)。

【０２１２】

化合物62：化合物61（120mg、0.37mmol）をギ酸エチル（10mL、125mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量％、0.3g、1.67mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物62（130mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 351 (M+1)。

【０２１３】

化合物63：化合物62（130mg、0.37mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（55mg、0.8mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、MgSO

$_4$で乾燥し、濃縮して、化合物63（130mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 348 (M+1)。

【０２１４】

化合物64：化合物63（130mg、0.37mmol）をTHF（2mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、300mg、1.67mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物64（110mg、60から収率86％）を油状物で得た。m/z = 348 (M+1)。

【０２１５】

化合物T10：化合物64（110mg、0.32mmol）を無水DMF（2mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中56mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温に戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌し、次いで濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～5％MeOH）で精製して、化合物T10（30mg、収率27％）を泡状物で得た。m/z = 346 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 1:1アトロプ異性体) δ [8.57 (s), 8.56 (s)] (1H), 7.35 (m, 4H), [7.15 (d, J = 7.4 Hz), 7.09 (d, J = 7.4 Hz)] (1H), 2.55 (qd, 1H, J = 6.8, 13.4 Hz), 2.18 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), [2.01 (s), 1.99 (s)] (3H), 1.75 (m, 1H), [1.45 (s), 1.45 (s)] (3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz)

【０２１６】

化合物65：化合物9（0.76g、2.32mmol）をEtOH（15mL）に溶解し、酢酸アンモニウム（1.79g、23.2mmol）と、続いてEtOH（2mL）中の3-(ベンジルオキシ)プロパナール（762mg、4.64mmol）の溶液を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。3-(ベンジルオキシ)プロパナール（240mg）を追加し、混合物を室温で3日間撹拌した。混合物を80℃で24時間加熱し、次いで冷却して、濃縮した。飽和$NaHCO_3$（50mL）を加え、混合物をEtOAc（2×75mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、1.40gの橙色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物65（384mg、収率35％）を黄色泡状物で得た。m/z = 473 (M+1)。

【０２１７】

化合物66：化合物65（384mg、0.81mmol）をTHF（7mL）に溶解し、1M HCl（1mL）を加えた。溶液を3日間撹拌し、次いで濃縮した。飽和$NaHCO_3$（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物66（316mg、収率91％）を黄色油状物で得た。m/z = 429 (M+1)。

【０２１８】

化合物67：化合物66（316mg、0.74mmol）をギ酸エチル（5mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。NaOMe（1.3g、MeOH中30重量％）を滴加し、溶液を室温まで戻し、5時間撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）の添加により反応停止し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物67（336mg、収率99％）を淡褐色泡状物で得た。m/z = 457 (M+1)。

【０２１９】

化合物68：化合物67（336mg、0.74mmol）をEtOH（6mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（102mg、1.47mmol）を加え、混合物を50℃で3時間加熱し、次いで冷却して、濃縮した。飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物68（317mg、収率95％）を黄褐色泡状物で得た。m/z = 454 (M+1)。

【０２２０】

化合物69：化合物68（317mg、0.70mmol）をTHF（10mL）およびMeOH（1mL）に溶解し、NaOMe（1.26g、MeOH中30重量％）を加えた。溶液を室温で5時間撹拌し、次いで濃縮した。飽和KH_2PO_4水溶液（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、320mgの暗黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物69（240mg、収率76％）を黄色泡状物で得た。m/z = 454 (M+1)。

【０２２１】

化合物T11：化合物69（62mg、0.14mmol）をDMF（2mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（20mg、0.068mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.1mL）を加え、溶液を60℃で4時間加熱した。冷却後、飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、67mgの黄色油状物で得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、1：3 EtOAc/CH_2Cl_2）により、化合物T11（32mg、収率52％）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 452 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 4.45 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.38 (m, 2H), 2.10 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz)

【０２２２】

化合物70：化合物69（165mg、0.36mmol）をMeOH（10mL）に溶解し、窒素雰囲気下に置いた。10％Pd/C（40mg）を加え、フラスコを脱気して、水素（3×）でパージし、次いで水素風船下で終夜撹拌した。20％$Pd(OH)_2$/C（40mg）を加え、混合物を再度24時間の水素化にかけた。20％$Pd(OH)_2$/C（40mg）を追加し、混合物を再度48時間の水素化にかけた。混合物を微細フリットを通してろ過し、ろ液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、5％MeOH/$CHCl_3$）により、55mgの不純な化合物70を白色泡状物で得た。この材料を再度クロマトグラフィ（シリカゲル、5％MeOH/EtOAc）にかけて、化合物70（15mg、収率9％）を白色固体で得た。m/z = 364 (M+1)。

【０２２３】

化合物T12：化合物70（15mg、0.041mmol）をDMF（1mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（5.9mg、0.021mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.1mL）を加え、溶液を60℃で4時間加熱した。溶液を冷却し、濃縮して、褐色油状物とした。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、3～5％MeOH/$CHCl_3$）により、化合物T12（8.6mg、収率58％）を黄色固体で得た。m/z = 362 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.56 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.4 Hz), 2.41 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.9 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz)

【０２２４】

化合物71：化合物8（0.5g、2mmol）をベンゼン（100mL）に溶解した。1-メチル-1H-ピラゾル-4-アミン（250mg、2.57mmol）およびTsOH・H_2O（50mg、0.25mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で2日間撹拌し、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、ヘキサン中0～35％EtOAc）で精製して、化合物71（0.52g、収率79％）を油状物で得た。m/z = 332 (M+1)。

【０２２５】

化合物72：化合物71（520mg、1.56mmol）をEtOH（10mL）に溶解した。アセトアルデヒド（150mg、3.4mmol）および酢酸アンモニウム（1.3g、17mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。アセトアルデヒド（150mg）を加え、撹拌を2日間続けた。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、

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中0～5%MeOH）で精製して、化合物72（520mg、収率93%）を固体で得た。m/z = 357 (M+1)。

【０２２６】

化合物73：化合物72（520mg、1.46mmol）をTHF（5mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、3mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物73（455mg、定量的収率）を泡状物で得た。m/z = 313 (M+1)。

【０２２７】

化合物74：化合物73（455mg、1.46mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量%、1.05g、6mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、KH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物74（495mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 341 (M+1)。

【０２２８】

化合物75：化合物74（495mg、1.46mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（205mg、3mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌し、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物75（485mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 338 (M+1)。

【０２２９】

化合物76：化合物75（485mg、1.46mmol）をTHF（2mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量%、1.05g、5.8mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物76（380mg、72から収率77%）を固体で得た。m/z = 338 (M+1)。

【０２３０】

化合物T13：化合物76（380mg、1.12mmol）を無水DMF（2mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中200mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌し、次いで濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～5%MeOH）で精製して、化合物T13（135mg、収率36%）を泡状物で得た。m/z = 336 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz)

【０２３１】

化合物77：化合物8（1.8g、7.1mmol）をベンゼン（200mL）に溶解した。(E)-3-(3-アミノフェニル)アクリル酸メチル（1.6g、9mmol）およびTsOH・H_2O（150mg、0.75mmol）を加えた。反応混合物を還流温度で16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、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、ヘキサン中0～50%EtOAc）で精製して、化合物77（2.7g、収率92%）を油状物で得た。m/z = 412 (M+1)。

【０２３２】

化合物78：化合物77（2.6g、6.3mmol）をEtOH（100mL）に溶解した。アセトアルデヒド（560mg、12.6mmol）および酢酸アンモニウム（4.8g、63mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。アセトアルデヒド（560mg）を加え、さらに1日間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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中0～5%MeOH）で精製して、化合物78（800mg、収率29%）を油状物で得た。m/z = 437 (M+1)。

【０２３３】

化合物79：化合物78（800mg、1.83mmol）をTHF（10mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、5mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液で

中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物79（650mg、収率90％）を泡状物で得た。m/z = 393 (M+1)。

【０２３４】

化合物80：化合物79（650mg、1.65mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量％、0.8g、4.4mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、KH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物80（685mg、収率95％）を泡状物で得た。m/z = 435 (M+1)。

【０２３５】

化合物81：化合物80（685mg、1.57mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（250mg、3.6mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌し、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物81（642mg、収率95％）を油状物で得た。m/z = 432 (M+1)。

【０２３６】

化合物82および83：化合物81（642mg、1.48mmol）をTHF（10mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、1.1g、6mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物82および化合物83の混合物（485mg）を油状物で得た。m/z = 418 (82のM+1)および404 (83のM+1)。

【０２３７】

化合物84および85：化合物82および83の混合物（480mg）をEtOAc/THF（10：1、22mL）中、10％Pd/C（35mg）により、室温で16時間、大気圧で水素化した。反応混合物をセライトパッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～15％MeOH）で精製して、化合物84（184mg、81から収率29％）および化合物85（169mg、81から収率28％）を油状物で得た。化合物84：m/z = 420 (M+1)；化合物85：m/z = 406 (M+1)。

【０２３８】

化合物T14：化合物84（184mg、0.458mmol）を無水DMF（4mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中80mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中50～100％EtOAc）で精製して、化合物T14（50mg、収率27％）を泡状物で得た。m/z = 418 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.55 (qd, 1H, J = 6.7, 13.4 Hz), 2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (dt, 1H, J = 2.2, 12.9 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２３９】

化合物T15：化合物85（160mg、0.39mmol）を無水DMF（4mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中70mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～15％MeOH）で精製して、化合物T15（25mg、収率16％）を泡状物で得た。m/z = 404 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.44 (t, 1H, *J*
= 7.7 Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.06 (t, 2H,
J = 6.6 Hz), 2.72 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.53 (qd, 1H, *J* = 6.7, 13.4 Hz), 2.39 (m, 2H),
2.15 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz)

【０２４０】

化合物86：化合物48（228mg、0.68mmol）をTHF（2mL）およびEtOH（2mL）に溶解した。酢酸アンモニウム（524mg、6.8mmol）と、続いてEtOH（1mL）中の1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（150mg、1.36mmol）の溶液を加えた。混合物を室温で7日間撹拌した。飽和$NaHCO_3$（25mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、0.47gの黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2～5%MeOH/CH_2Cl_2）により、不純な化合物86（85mg、収率29%）を黄色油状物で得た。m/z = 425 (M+1)。

【０２４１】

化合物87：不純な化合物86（85mg、0.20mmol）をTHF（3mL）に溶解し、1M HCl（0.5mL）を加えた。溶液を室温で3日間撹拌し、飽和$NaHCO_3$（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、80mgの油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2～5%MeOH/$CHCl_3$）により、化合物87（45mg、収率59%）を白色泡状物で得た。m/z = 381 (M+1)。

【０２４２】

化合物88：化合物87（45mg、0.12mmol）をギ酸エチル（2mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。NaOMe（0.21g、MeOH中30重量%）を滴加し、溶液を室温まで戻し、2時間撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和KH_2PO_4水溶液（20mL）の添加により反応停止し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物88（48mg、定量的収率）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 409 (M+1)。

【０２４３】

化合物89：化合物88（48mg、0.12mmol）をEtOH（2mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（25mg、0.36mmol）を加え、混合物を50℃で4時間加熱し、次いで室温まで戻し、終夜撹拌した。溶液を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、化合物89（44mg、87から収率92%）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 406 (M+1)。

【０２４４】

化合物90：化合物89（44mg、0.11mmol）をTHF（3mL）およびMeOH（1mL）に溶解し、NaOMe（0.21g、MeOH中30重量%）を加えた。溶液を室温で6時間撹拌し、溶媒の大部分をロータリーエバポレーターでの蒸発により除去した。飽和KH_2PO_4水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、44mgの淡黄色泡状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、$CHCl_3$と、次いで2%MeOH/$CHCl_3$）により、化合物90（33mg、収率75%）を淡黄色ガラス状物で得た。m/z = 406 (M+1)。

【０２４５】

化合物T16：化合物90（33mg、0.081mmol）をDMF（2mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N,N'-ジブロモジメチルヒダントイン（11.6mg、0.041mmol）を加え、溶液を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.1mL）を加え、溶液を60℃で4時間加熱した。冷却後、飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）を加え、混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、27mgの褐色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、2%MeOH/$CHCl_3$）により、化合物T16（12mg、収率37%）を淡黄色泡状物で得た。m/z = 404 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57

(s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, J = 6.7 Hz)

【０２４６】

化合物91：化合物71（380mg、1.14mmol）をEtOH（10mL）に溶解した。ベンズアルデヒド（250mg、2.3mmol）および酢酸アンモニウム（0.9g、11mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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、ヘキサン中25～100％EtOAc）で精製して、化合物91（420mg、収率88％）を固体で得た。m/z = 419 (M+1)。

【０２４７】

化合物92：化合物91（420mg、1mmol）をTHF（5mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、3mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物92（385mg、定量的収率）を固体で得た。m/z = 375 (M+1)。

【０２４８】

化合物93：化合物92（385mg、1mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解した。NaOMe（メタノール中30重量％、0.75g、4mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、KH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物93（410mg、定量的収率）を固体で得た。m/z = 403 (M+1)。

【０２４９】

化合物94：化合物93（410mg、1mmol）をEtOHに溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（140mg、2mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌し、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物94（400mg、定量的収率）を油状物で得た。m/z = 400 (M+1)。

【０２５０】

化合物95：化合物94（400mg、1mmol）をTHF（5mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、0.75g、4mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物95（400mg、定量的収率）を固体で得た。m/z = 400 (M+1)。

【０２５１】

化合物T17：化合物95（400mg、1mmol）を無水DMF（4mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。Br_2（1mLのジクロロメタン中180mg、1.1当量）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌し、次いで濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中50～100％EtOAc）で精製して、化合物T17（185mg、91から収率46％）を泡状物で得た。m/z = 398 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (qd, 1H, J = 6.85, 13.5 Hz), 2.51(m, 2H), 2.13 (dt, 1H, J = 2.2, 12.9 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２５２】

化合物T18：化合物T15（75mg、0.18mmol）をジクロロメタン（5mL）に0℃で溶解した。塩化オキサリル（120mg、0.94mmol）およびDMF（1滴）を加え、溶液を1時間撹拌した。溶媒の蒸発後、粗製塩化カルボニルを得た。ジクロロメタン（2mL）中の粗製塩化カルボニルを、THF（5mL）中の$MeNH_2$（水中30重量％、0.3g、2.8mmol）の溶液に0℃で加え、次いで室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で希釈し、EtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィ（

シリカゲル、EtOAc中0～10％MeOH）で精製して、化合物T18（25mg、収率32％）を泡状物で得た。m/z = 417 (M+H)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.41 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.34 (br s, 1H), 3.04 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.79 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.47 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (dt, 1H, J = 2.3, 12.3 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz)

【０２５３】

化合物T19：化合物T15（100mg、0.24mmol）をジクロロメタン（5mL）に0℃で溶解した。塩化オキサリル（150mg、1.18mmol）およびDMF（1滴）を加え、溶液を1時間撹拌した。溶媒の蒸発後、粗製塩化カルボニルを得た。ジクロロメタン（2mL）中の粗製塩化カルボニルを、ジクロロメタン（5mL）中のMe_2NH（2M、1mL、2mmol）の溶液に0℃で加え、次いで室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で希釈し、EtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～10％MeOH）で精製して、化合物T19（40mg、収率38％）を泡状物で得た。m/z = 431 (M+H)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.54 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.40 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (dt, 1H, J = 2.3, 13.0 Hz), 2.01 (m, 1H), 1.74 (ddd, 1H, J = 6.7, 12.9, 18.0 Hz), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz)

【０２５４】

化合物T20：化合物T15（75mg、0.18mmol）をジクロロメタン（5mL）に0℃で溶解した。塩化オキサリル（120mg、5当量）およびDMF（1滴）を加え、溶液を1時間撹拌した。溶媒の蒸発後、粗製塩化カルボニルを得た。ジクロロメタン（2mL）中の粗製塩化カルボニルを、THF（5mL）中のNH_4OH（30重量％、0.2g、3mmol）の溶液に0℃で加え、次いで室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で希釈し、EtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～10％MeOH）で精製して、化合物T20（10mg、収率10％）を泡状物で得た。m/z = 403 (M+H)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.06 (m, 2H), 5.29 (br s, 2H), 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.43 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２５５】

化合物96：化合物8（1.0g、3.96mmol）をEtOH（15mL）中、酢酸アンモニウム（3.0g、39mmol）およびアセトアルデヒド（350mg、7.95mmol）と混合し、混合物を16時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で反応停止し、EtOAc（2×100mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$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、0～10％MeOH/EtOAc）で精製して、化合物96（0.85g、収率77％）を油状物で得た。m/z = 277 (M+1)。

【０２５６】

化合物97：化合物96（330mg、1.2mmol）をアセトニトリル（35mL）中で炭酸セシウム（1.5g、4.6mmol）と混合した。1-ブロモ-3-メトキシプロパン（300mg、1.96mmol）を加え、混合物を85℃で16時間加熱した。混合物を冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、0～10％MeOH/EtOAc）で精製して、化合物97（385mg、収率92％）を油状物で得た。m/z = 349.21 (M+1)。

【０２５７】
化合物98：化合物97（385mg、1.10mmol）をTHF（5mL）に溶解し、3N HCl（5mL）を加えた。混合物を16時間撹拌し、次いで濃縮し、飽和$NaHCO_3$（20mL）で希釈し、EtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物98（290mg、収率79％）を油状物で得た。m/z = 305 (M+1)。
【０２５８】
化合物99：化合物98（290mg、0.95mmol）をギ酸エチル（15mL）に溶解し、NaOMe（MeOH中30重量％、685mg、3.80mmol）を滴加した。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を濃縮し、飽和KH_2PO_4水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物99（250mg、収率79％）を油状物で得た。m/z = 333 (M+1)。
【０２５９】
化合物100：化合物99（250mg、0.75mmol）をEtOH（50mL）に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン（110mg、1.58mmol）を加え、混合物を50℃で16時間加熱した。溶液を冷却し、濃縮した。飽和$NaHCO_3$を加え、混合物をEtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物100（215mg、収率87％）を泡状物で得た。m/z = 330 (M+1)。
【０２６０】
化合物101：化合物100（215mg、0.65mmol）をTHF（2mL）に溶解し、NaOMe（470mg、MeOH中30重量％）を加えた。溶液を室温で16時間撹拌し、次いで濃縮した。飽和KH_2PO_4水溶液を加え、混合物をEtOAc（2×65mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物101（200mg、収率93％）を泡状物で得た。m/z = 330 (M+1)。
【０２６１】
化合物T21：化合物101（200mg、0.61mmol）をDMF（4mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。ジクロロメタン（1mL）中の臭素（110mg、0.69mmol）の溶液を加え、溶液を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL）を加え、溶液を50℃で12時間加熱した。溶液を冷却し、濃縮した。ジクロロメタン（2mL）と、続いて飽和$NaHCO_3$水溶液（0.5mL）を加え、混合物を30分間撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、0～2.5～5％MeOH/EtOAc）で精製して、化合物T21（30mg、収率15％）を淡橙色泡状物で得た。m/z = 328 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz)
【０２６２】
化合物102：ベンゼン（16mL）中の化合物8（336mg、1.33mmol）の溶液に、3-ピリミジン-5-イルアニリン（250mg、1.47mmol）と、続いてp-トルエンスルホン酸一水和物（51mg、0.27mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、80℃で3日間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（100mL）に溶解し、次いで飽和$NaHCO_3$溶液（2×25mL）で洗浄した。橙色抽出物を食塩水（25mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中1～1.25％MeOH）で精製して、化合物102（419mg、収率78％）を黄色泡状固体で得た。m/z = 406 (M+1)。
【０２６３】
化合物103：エタノール（3mL）およびテトラヒドロフラン（4mL）の混合物中の102（412mg、1.02mmol）の溶液に、酢酸アンモニウム（786mg、10.20mmol）と、続いてアセトアルデヒド（180mg、4.08mmol）を加えた。反応混合物を、密閉キャップバイアル中、室温で5日間撹拌した。反応を完了に向けて駆動するための必要に応じて、アセトアルデヒドを追加した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液（50mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、次いで濃縮して、赤色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中1～5％MeOH）で精製して、化合物103（249mg、収率57％）を淡黄色粘着性固体で得た。m/

z = 431 (M+1)。

【０２６４】

化合物104：テトラヒドロフラン（5mL）中の化合物103（249mg、0.578mmol）の溶液に、3M HCl水溶液（1.0mL、3.0mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、室温で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液（25mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（4×100mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物104（222mg、収率99％）を黄色固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。m/z = 387 (M+1、100％)。

【０２６５】

化合物105：ギ酸エチル（5mL）およびテトラヒドロフラン（2mL）の混合物中の化合物104（222mg、0.574mmol）の冷（5℃）溶液に、ナトリウムメトキシド（MeOH中5.4M溶液、1.06mL、5.74mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、室温で3日間撹拌し、次いで飽和KH_2PO_4（10mL）で反応停止し、水（25mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物105（234mg、収率98％）を黄色泡状固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。m/z = 415 (M+1)。

【０２６６】

化合物106：エタノール（6mL）中の化合物105（234mg、0.565mmol）の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（78mg、1.13mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、50℃で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液（25mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、次いで濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中2～3％MeOH）で精製して、化合物106（152mg、収率65％）を淡黄色固体で得た。m/z = 412 (M+1)。

【０２６７】

化合物107：テトラヒドロフラン（6mL）およびメタノール（1.2mL）の混合物中の化合物106（152mg、0.369mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド（MeOH中5.4M溶液、0.68mL、3.69mmol）を加えた。N_2雰囲気下、室温で18時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、飽和KH_2PO_4溶液（20mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物107（152mg、定量的収率）を黄色固体で得た。m/z = 412 (M+1)。

【０２６８】

化合物T22：無水N,N-ジメチルホルムアミド（4mL）中の化合物107（150mg、0.36mmol）の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（63mg、0.22mmol）を加えた。反応混合物を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.40mL）を加え、次いで反応混合物を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（20mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中1～2％MeOH）で精製して、化合物T22（79mg、収率54％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 410 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 7.0 Hz)

【０２６９】

化合物108：化合物9（3.7g、11.3mmol）をEtOH（20mL）に溶解した。ホルムアルデヒド（水中37重量％、1.5g、16.8mmol）および酢酸アンモニウム（9g、116mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。ホルムアルデヒド（1.5g）を加え、さらに2日間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、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中0～1

0%MeOH）で精製して、化合物108（3.7g、収率96%）を泡状物で得た。m/z = 339 (M+1)。

【０２７０】

化合物109：化合物108（430mg、1.27mmol）を無水アセトニトリル（10mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。NBS（265mg、1.5mmol）を加え、反応混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで戻し、16時間撹拌した。濃縮後、粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～35%EtOAc）で精製して、化合物109（510mg、収率96%）をオフホワイト固体で得た。m/z = 417、419 (1:1、M+1)。

【０２７１】

化合物110：化合物109（160mg、0.38mmol）をTHF（5mL）に溶解し、3N HCl水溶液（3mL）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物110（140mg、定量的収率）を泡状物で得た。m/z = 373、375 (M+1)。

【０２７２】

化合物111：化合物110（140mg、0.38mmol）をギ酸エチル（10mL、125mmol）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量%、0.25g、1.5mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いでKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物111（100mg、収率66%）を泡状物で得た。m/z = 401、403 (M+1)。

【０２７３】

化合物112：化合物111（100mg、0.25mmol）をEtOH（15mL）に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン（35mg、0.5mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌し、次いで室温まで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物112（100mg）を泡状物で得た。m/z = 398、400 (M+1)。

【０２７４】

化合物113：化合物112（100mg、0.25mmol）をTHF（5mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量%、0.18g、1mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物113（100mg）を泡状物で得た。m/z = 398、400 (M+1)。

【０２７５】

化合物T23：化合物113（100mg、0.25mmol）を無水DMF（2mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。臭素（1mLのジクロロメタン中45mg、0.28mmol）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。濃縮後、粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中5～35%EtOAc）で精製して、化合物T23（33mg、111から収率33%）を泡状物で得た。m/z = 396、398 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.44 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H, J = 2.3, 12.8 Hz), 2.03 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２７６】

化合物114：化合物109（350mg、0.81mmol）をジオキサン/DMF（4：1、10mL）に溶解した。K_2CO_3（370mg、2.53mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（60mg、0.08mmol）およびピリジン-4-イルボロン酸（200mg、1.6mmol）を加えた。反応混合物にN_2を10分間通気した。100℃で16時間撹拌した後、反応混合物をろ過し、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中0～10%MeOH）で精製して、化合物114（320mg、収率98%）を固体で得た。m/z = 416 (M+1)。

【０２７７】

化合物115：化合物114（320mg、0.8mmol）をTHF（7mL）に溶解し、3N HCl（水溶液、3mL）を加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して

、化合物115（200mg、収率70％）を泡状物で得た。m/z = 372 (M+1)。

【０２７８】

化合物116：化合物115（200mg、0.54mmol）をギ酸エチル（15mL、187.5mmol）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、0.4g、2.2mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いでKH_2PO_4水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物116（205mg、収率94％）を固体で得た。m/z = 400 (M+1)。

【０２７９】

化合物117：化合物116（205mg、0.5mmol）をEtOH（15mL）に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン（70mg、1mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物117（200mg）を泡状物で得た。m/z = 397 (M+1)。

【０２８０】

化合物118：化合物117（200mg、0.5mmol）をTHF（5mL）に溶解し、NaOMe（メタノール中30重量％、0.36g、2mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで飽和KH_2PO_4の添加により中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、化合物118（200mg）を油状物で得た。m/z = 397 (M+1)。

【０２８１】

化合物T24：化合物118（200mg、0.5mmol）を無水DMF（4mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。臭素（1mLのジクロロメタン中90mg、0.56mmol）を加え、反応混合物を0℃で2時間撹拌した。ピリジン（2mL、26mmol）を加え、反応混合物を室温まで戻した。反応混合物を50℃で16時間撹拌した。濃縮した後、粗製残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc中0～10％MeOH）で精製して、化合物T24（85mg、116から収率43％）をオフホワイト固体で得た。m/z = 395 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 2.59 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.50 (dd, 2H, J = 4.0, 8.7 Hz), 2.15 (dt, 1H, J = 2.3, 12.7 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (tt, 1H, J = 8.9, 13.4 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２８２】

化合物119：テトラヒドロフラン（3mL）およびエタノール（4mL）の混合物中の化合物48（350mg、1.05mmol）の溶液に、酢酸アンモニウム（809mg、10.50mmol）と、続いてo-トルアルデヒド（1.010g、8.40mmol）を加えた。反応混合物を80℃で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液（25mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、赤色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中2～17％EtOAc）で精製して、化合物119（377mg、収率83％）を黄色粘着性固体で得た。m/z = 435 (M+1)。

【０２８３】

化合物120：テトラヒドロフラン（5mL）中の化合物119（255mg、0.587mmol）の溶液に、3M HCl水溶液（1.0mL、3mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、室温で3.5時間撹拌し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（25mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物120（250mg、定量的）を黄緑色粘着性固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。m/z = 391 (M+1)。

【０２８４】

化合物121：ギ酸エチル（5mL）およびテトラヒドロフラン（2mL）の混合物中の化合物120（250mg、0.640mmol）の0℃溶液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中5.4M溶液、1.19mL、6.40mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、室温で18時間撹拌し、次いで飽和KH_2PO_4（25mL）で反応停止し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物121（252mg

、収率94%）を黄橙色泡状固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。m/z = 419 (M+1)。

【０２８５】

化合物122：エタノール（6mL）中の化合物121（252mg、0.602mmol）の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（84mg、1.20mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、50℃で18時間撹拌し、次いで濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液（25mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中9～50%EtOAc）で精製して、化合物122（105mg、収率42%）をオフホワイト粘着性固体で得た。m/z = 416 (M+1)。

【０２８６】

化合物123：テトラヒドロフラン（5mL）およびメタノール（1mL）の混合物中の化合物122（103mg、0.248mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中5.4M溶液、0.46mL、2.48mmol）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、室温で18時間撹拌し、濃縮した。残渣を飽和KH_2PO_4溶液（20mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、化合物123（115mg）を黄色固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。m/z = 416 (M+1)。

【０２８７】

化合物T25：無水N,N-ジメチルホルムアミド（4mL）中の化合物123（115mg、0.28mmol）の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（48mg、0.17mmol）を加えた。反応混合物を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（0.40mL）を加え、次いで反応混合物を60℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（20mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中1～25%MeOH）で精製して、化合物T25（48mg、122から収率42%）を黄色固体で得た。m/z = 414 (M+1)；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 2.59 (qd, 1H, J = 6.8, 13.5 Hz), 2.50 (dd, 2H, J = 4.0, 8.7 Hz), 2.15 (dt, 1H, J = 2.3, 12.7 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (tt, 1H, J = 8.9, 13.4 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

【０２８８】

化合物124：DMF（3mL）中の化合物109（0.50g、1.26mmol）、シアン化亜鉛（0.15g、1.28mmol）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（0.060g、0.066mmol）および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン（0.040g、0.072mmol）の混合物を脱気し、次いで180℃で5分間マイクロ波処理した。試料を冷却し、酢酸エチル（3mL）で希釈し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～35%EtOAc）にかけて、化合物124（0.380g、収率88%）をオフホワイト固体で得た。m/z = 364 (M+1)。

【０２８９】

化合物125：メタノール：THF（1：1、30mL）中の化合物124（0.55g、1.51mmol）および1N HCl水溶液（15mL、15mmol）の溶液を、N_2雰囲気下、室温で終夜撹拌した。試料を濃縮し、冷却し、10%NH_4OH溶液でpH約9～10に塩基性化し、次いで$CHCl_3$（50mL）で抽出した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物125（0.66g）を黄色油状物で得、これを精製せずに次の段階で用いた。m/z = 320 (M+1)。

【０２９０】

化合物126：THF（20mL）中の化合物125（上からの全量、≦1.51mmol）およびギ酸エチル（13mL、161mmol）の溶液を、N_2雰囲気下、室温で撹拌し、これにナトリウムメトキシド（メタノール中30重量%溶液、1.42mL、7.57mmol）を滴加した。試料を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。飽和KH_2PO_4水溶液（50mL）を加え、混合物を$CHCl_3$（50mL）で抽出

した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、粗製化合物126（0.59g）を黄色泡状固体で得、これを精製せずに次の段階で用いた。m/z = 348 (M+1)。

【０２９１】

化合物127および128：N_2雰囲気下、エタノール（25mL）中の粗製化合物126（上からの全量、≦1.51mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（0.16g、2.30mmol）を60℃で2時間加熱し、次いで室温で終夜撹拌した。試料を濃縮し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（50mL）と$CHCl_3$（50mL）との間で分配した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物127および128の混合物（0.63g）を黄褐色泡状固体で得、これを精製せずに次の段階で用いた。m/z = 345 (127のM+1)および363 (128のM+1)。

【０２９２】

化合物129および130：メタノール（30mL）中の化合物127および128（上からの全量、≦1.51mmol）の溶液を、N_2雰囲気下、室温で撹拌し、これにナトリウムメトキシド（メタノール中30重量％溶液、1.7mL、9.1mmol）を滴加した。試料を室温で終夜撹拌し、濃縮し、次いで飽和KH_2PO_4水溶液（50mL）と$CHCl_3$（50mL）との間で分配した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮して、化合物129および130の混合物（0.57g）を黄褐色泡状固体で得、これを精製せずに次の段階で用いた。m/z = 345 (129のM+1)および363 (130のM+1)。

【０２９３】

化合物T26およびT27：DMF（6mL）中の化合物127および128（上からの全量、≦1.51mmol）の溶液を、N_2雰囲気下、約0℃で撹拌し、これにDMF（4mL）中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（0.26g、0.91mmol）の溶液を滴加した。30分間撹拌した後、ピリジン（1.5mL、18.5mmol）を加え、氷浴を取り除き、試料をN_2雰囲気下、60℃で4時間加熱した。試料を冷却し、濃縮し、次いで飽和KH_2PO_4水溶液（50mL）と$CHCl_3$（50mL）との間で分配した。有機抽出物を食塩水（50mL）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中50％EtOAc）で精製して、化合物T26（84mg、124から収率16％）を淡黄色泡状固体で得、化合物T27（69mg、124から収率13％）を淡黄色泡状固体で得た。T26：m/z = 343 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz). **T27**: m/z = 361 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.42 (m, 2H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.7 Hz), 2.07 (m, 1H), 1.77 (tdd, 1H, *J* = 7.4, 10.2, 13.3 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz)

【０２９４】

化合物T28：エタノール/水（4：1、1mL）中の化合物T3（35.8mg、0.108mmol）およびヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II)（12.5mg、0.0291mmol）の溶液を、90℃で2時間加熱した。粗製混合物を濃縮して固体とし、残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0～100％アセトン）で精製して、化合物T28（19mg、収率50％）を固体で得た。m/z 350 (M+1)；
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.20 (dd, 2H, *J* = 1.8, 6.9 Hz), 5.55 (br s, 1H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.6 Hz), 2.44 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 11.1, 17.2 Hz), 2.35 (dd, 1H, *J* = 5.5, 16.7 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.08 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 1.99 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz)

【０２９５】
本明細書において開示し、特許請求する化合物、組成物、および方法はすべて、本開示に照らせば、過度の実験を行うことなく作製し、実施することができる。本開示はいくつかの態様に焦点を合わせてきた、または好ましい態様に関して記載してきたかもしれないが、当業者には、本発明の精神、範囲、および概念から逸脱することなく、化合物、組成物、および方法に変動および改変を適用しうることは明らかであろう。当業者には明らかなすべての変動および改変は、添付の特許請求の範囲によって規定される、本発明の精神、範囲および概念の範囲内であると考えられる。

【０２９６】
参照文献

以下の参照文献は、それらが本明細書に示すものを補う例示的手順または他の詳細を提供する程度に、具体的に参照により本明細書に組み入れられる。

米国特許第7,915,402号
米国特許第7,943,778号
米国特許第8,124,799号
米国特許第8,129,429号
PCT出願国際公開公報第2008/064133号
PCT出願国際公開公報第2012/083306号
PCT出願国際公開公報第2013/163344号
PCT出願国際公開公報第2015/027206号
Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
Ahmad *et al., Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.
Dinkova-Kostova *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006.
Favaloro, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002.
Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds.),
Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
Honda *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027–1030, 2002.
Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–4246, 2000a.
Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–1877, 2000b.
Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
Honda *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.

Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.

Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011.

Hong, *et al.*, 2012.

Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse,* 8(2):117-126, 2007.

Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.

Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.

Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.

Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th Ed., Wiley, 2013.

McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

Pergola *et al.*, 2011.

Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.

Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008

Reisman *et al.*, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014.

Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.

Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.

Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.

Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia,* 26(9):1071-1079 , 2006.

Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717–723, 1998.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233–1237, 1997.

Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

Xie T *et al.*, *J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995.

Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 39/06	*(2006.01)*	A61P	39/06	

(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 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(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 チアン シン
アメリカ合衆国 ７５０６３－２６４８ テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ ２８０１ スイート １５０内
(72)発明者 カプレイス ブラッドリー ウィリアム
アメリカ合衆国 ４８１０８ ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ ３９８５内
(72)発明者 リー チターゼ
アメリカ合衆国 ４８１０８ ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ ３９８５内
(72)発明者 ボルトン ゲイリー
アメリカ合衆国 ４８１０８ ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ ３９８５内
(72)発明者 ベンダー クリストファー エフ.
アメリカ合衆国 ７５０６３－２６４８ テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ ２８０１ スイート １５０内
(72)発明者 ビスニック メリーン
アメリカ合衆国 ７５０６３－２６４８ テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ ２８０１ スイート １５０内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第２０１２／０８３３０６（WO，A１）
国際公開第２０１５／１１２７９２（WO，A１）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２３５／０２
Ｃ０７Ｄ　４０１／０４
Ｃ０７Ｄ　４０３／０４～１４
Ａ６１Ｋ　　３１／４１８４～５０６
Ａ６１Ｐ　　２９／００
Ａ６１Ｐ　　３９／０６
Ａ６１Ｐ　　４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）