(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515045
(P2025-515045A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/519*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全132頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564715(P2024-564715)
(86)(22)出願日　令和5年5月3日(2023.5.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月31日(2024.10.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020832
(87)国際公開番号　WO2023/215377
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/338,328
(32)優先日　令和4年5月4日(2022.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/414,111
(32)優先日　令和4年10月7日(2022.10.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/424,352
最終頁に続く

(71)出願人　518426332
アティラ・ファーマ・インコーポレイテッド
Ａｔｈｉｒａ Ｐｈａｒｍａ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９８０１１ワシントン州ボセル、ノース・クリーク・パークウェイ１８７０６、スウィート１０４
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　チャーチ ケビン
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４
(72)発明者　テイラー ロバート
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン
最終頁に続く

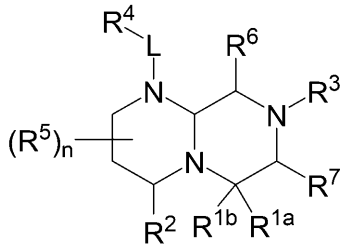
(54)【発明の名称】　神経炎症病態を治療する方法

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を調節するための化合物及びその組成物である。いくつかの実施形態において、化合物及び組成物は、神経炎症疾患を含む、疾患の治療のために提供される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物：
【化１】

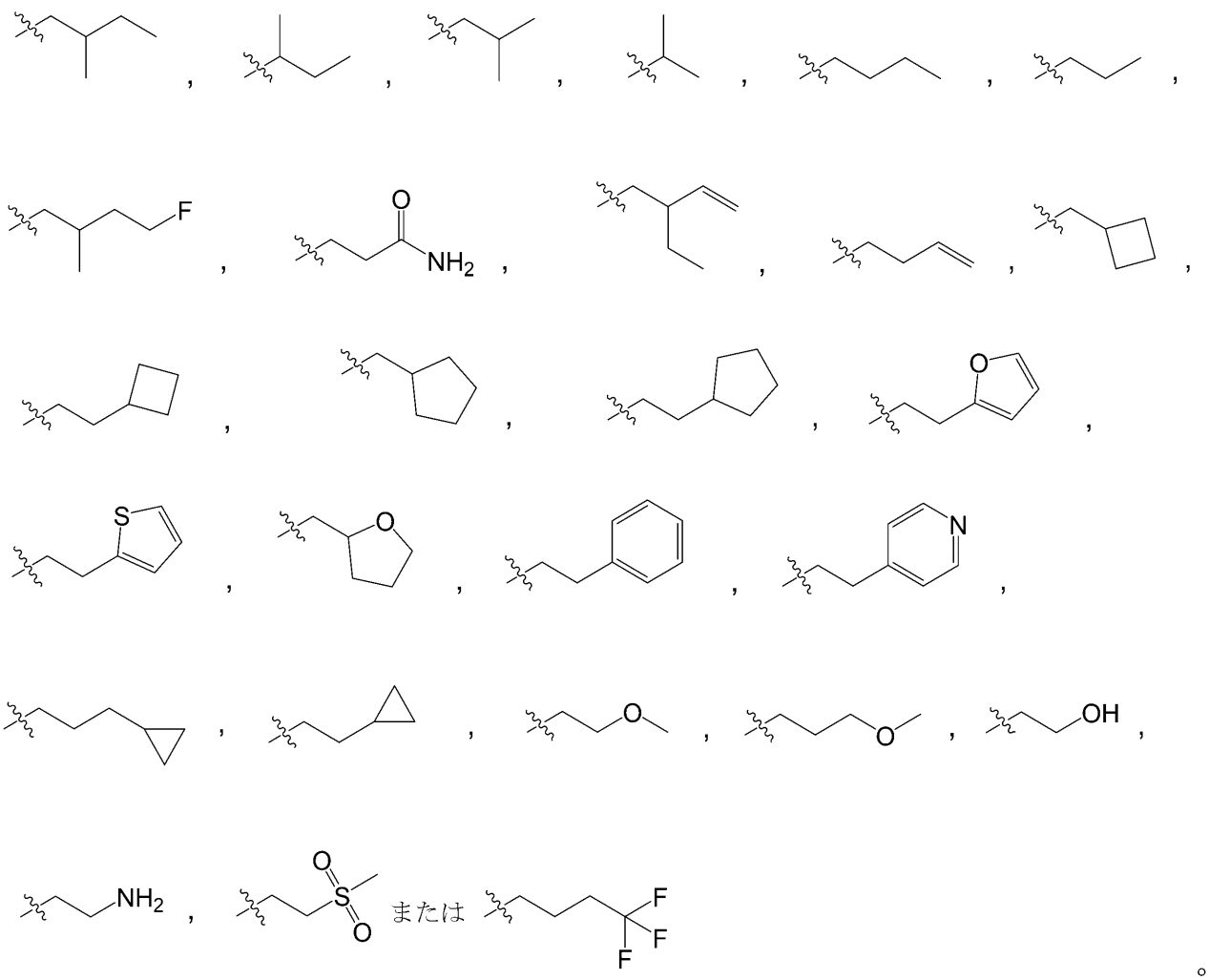


（Ｉ）

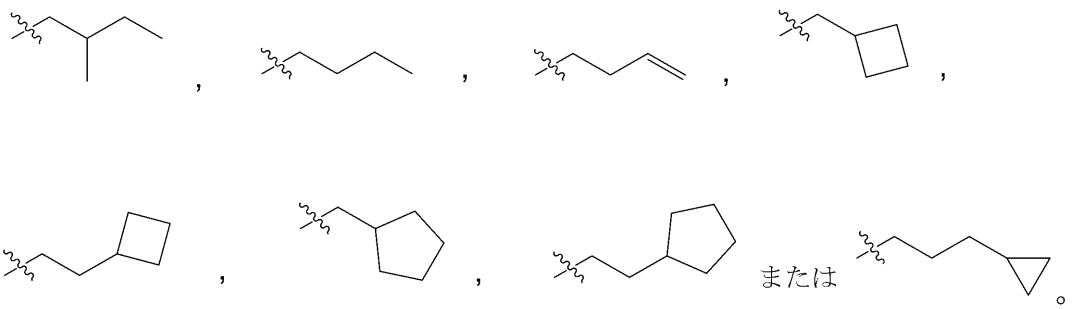
またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含み、式中、
Ｌは、直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－、または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－であり、
各Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルであり、
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ、またはＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキルであり、
Ｒ^{2}は、Ｈ、オキソ、またはチオキソであり、
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリールアルキル、または５～１０員ヘテロシクリルアルキルであり、
ここで、前記５～１０員ヘテロアリールアルキルまたは５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、窒素及び酸素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、
Ｒ^{4}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、または５～１０員ヘテロシクリルであり、
ここで、前記５～１０員ヘテロアリールまたは５～１０員ヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、
各Ｒ^{5}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソ、またはハロであり、
Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはオキソであり、
Ｒ^{7}は、Ｈまたはオキソであり、
ｍは、１または２であり、
ｎは、０～３の整数であり、
ここで、各Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキル、
Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリール、５～１０員ヘテロアリールアルキル、５～１０員ヘテロシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ニトロ、
－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－ＣＯ$_{2}$Ｈから選択される１～５個の置換基で任意選択により置換される、前記方法。

【請求項２】
Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
Ｌが－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
Ｒ^{a}及びＲ^{b}がそれぞれＨであり、ｍが１である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、それぞれ独立して、Ｈ；ハロ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ；ハロ；またはハロ及びアミノから選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキルである、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、それぞれ独立して、Ｈ、メチル、フルオロ、２－メチルブチル、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、メトキシ、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ベンジル、または４－アミノベンジルである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
Ｒ^{1a}がメチルであり、Ｒ^{1b}がＨである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}がそれぞれＨである、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
Ｒ^{2}がＨである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
Ｒ^{2}がチオキソである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
Ｒ^{2}がオキソである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリールアルキル、または５～１０員ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ニトロ、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－ＣＯ$_{2}$Ｈから選択される１～５個の置換基で任意選択により置換される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
Ｒ^{3}が、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、ヒドロキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル；５～６員ヘテロアリールアルキル；５～６員ヘテロシクリルアルキル；またはＣ$_{6}$アリールアルキルである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、ヒドロキシ、－ＮＨ$_{2}$、及び－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）から選択される１～３個の置換基によって置換されたＣ$_{2}$アルキルである、請求

項１５に記載の方法。
【請求項１７】
Ｒ^{3}が、以下である、請求項１４～１６のいずれか１項に記載の方法：
【化２】

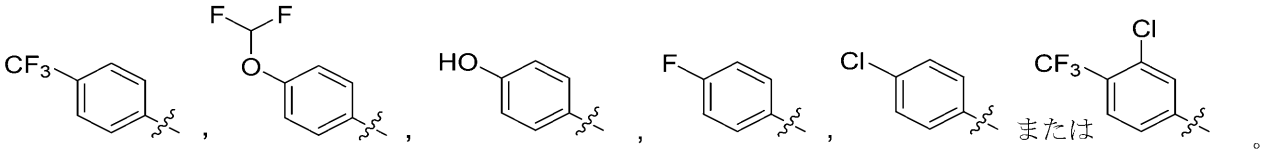


【請求項１８】
Ｒ^{3}が、以下である、請求項１７に記載の方法：
【化３】

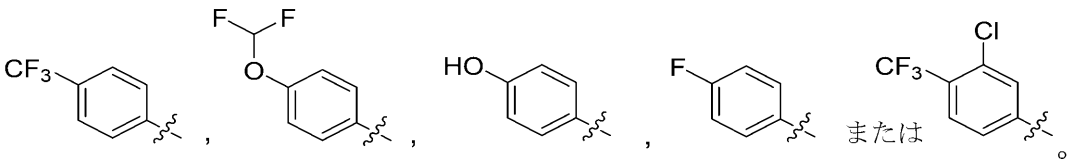


【請求項１９】
Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールで

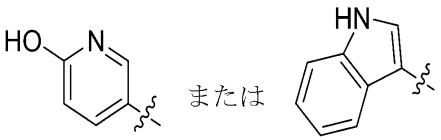
ある、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
Ｒ^{4}が、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＨ、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
Ｒ^{4}が、以下である、請求項２０に記載の方法：
【化４】



【請求項２２】
Ｒ^{4}が、以下である、請求項２１に記載の方法：
【化５】

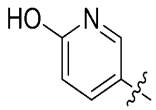


【請求項２３】
Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロアリールである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたピリジルまたはインドリルである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
Ｒ^{4}が、
【化６】

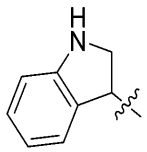


である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
Ｒ^{4}が、

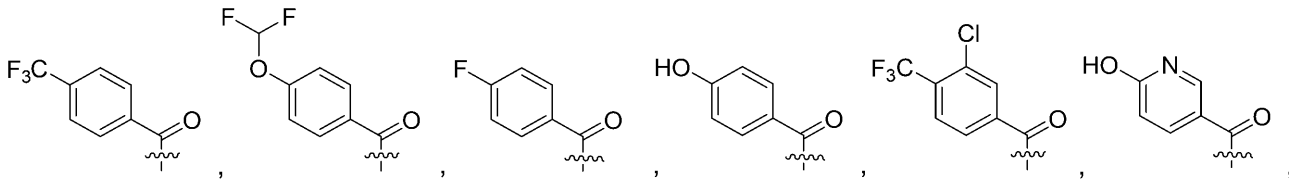
【化７】

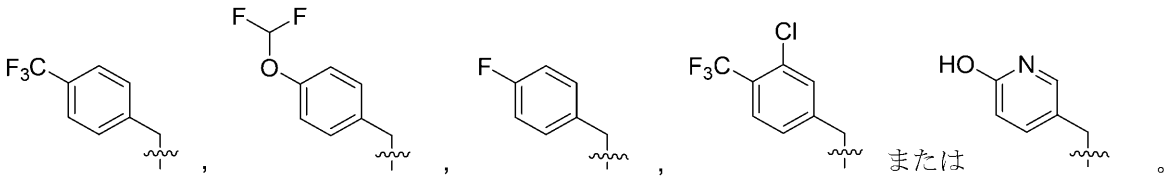


である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロシクリルである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
Ｒ^{4}がインドリニルである、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
Ｒ^{4}が、
【化８】



である、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
－Ｌ－Ｒ^{4}が、以下である、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法：
【化９】

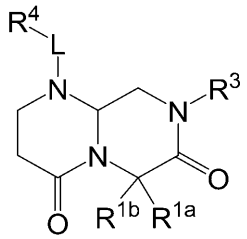



または

。

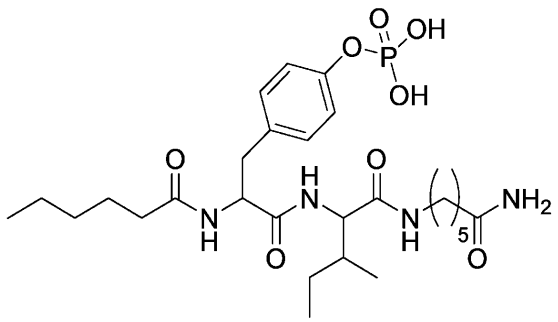
【請求項３１】
ｎが０である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
ｎが１である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
Ｒ^{5}が、オキソまたはハロである、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
Ｒ^{5}が、オキソまたはフルオロである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
Ｒ^{6}がＨである、請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】
Ｒ^{7}がオキソである、請求項１～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
前記化合物が、式（Ｖ）：
【化１０】



（Ｖ）、

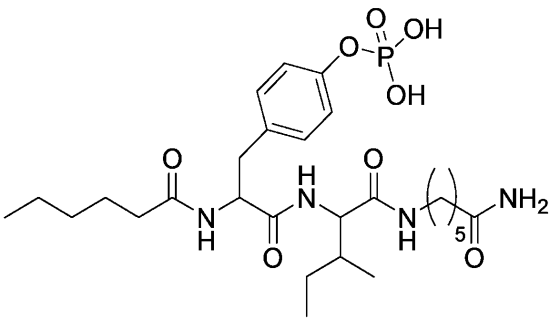
またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体である、請求項１～１０、１３～３１、３５、及び３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－または－ＣＨ$_{2}$－であり、
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、独立して、Ｈ、または－ＣＯ$_{2}$Ｈで任意選択により置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり、
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{5}$アルケニル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{5}$シクロアルキルで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり、
Ｒ^{4}が、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＨ、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルまたはピリジルである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の化合物Ａ１９：
【化１１】



A19

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含む、前記方法。
【請求項４０】
神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の表１Ａの化合物及び化合物Ａ１９：

【化１２】



A19

から選択される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、同位体形態、及び立体異性体を投与することを含む、前記方法。

【請求項４１】

前記神経炎症病態が、多発性硬化症、脳卒中、前頭側頭型認知症、脳症、または脳炎である、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

前記神経炎症病態が、多発性硬化症である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

前記神経炎症病態が、脳卒中である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

前記神経炎症病態が、虚血性脳卒中である、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記神経炎症病態が、出血性脳卒中である、請求項４３に記載の方法。

【請求項４６】

前記神経炎症病態が、前頭側頭型認知症である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

前記前頭側頭型認知症が、特発性である、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

前記前頭側頭型認知症が、１７番染色体（ｐ１７）に関連するプログラヌリン変異の結果である、請求項４６に記載の方法。

【請求項４９】

前記神経炎症病態が、脳症である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

前記脳症が、小血管脳症（「ビンスワンガー病」）、多重梗塞性認知症、窒息または虚血などの低酸素症に関連する、請求項４９に記載の方法。

【請求項５１】

前記脳症が、慢性外傷性脳症である、請求項４９に記載の方法。

【請求項５２】

前記神経炎症病態が、脳炎である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５３】

前記脳炎が、自己免疫性脳炎、ウイルス性脳炎、または細菌性脳炎である、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記自己免疫性脳炎が、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸受容体（ＮＭＤＡＲ）－脳炎で

ある、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記化合物が、前記炎症病態に関連する炎症を軽減する、請求項１～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記化合物が、前記炎症に関連する低酸素症を軽減する、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
前記化合物が、ニューロンの生存を改善する、及び／または炎症によるアポトーシス細胞死を抑制する、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記化合物が、医薬組成物として製剤化される、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
前記神経炎症病態が、末梢炎症または末梢神経系の疾患もしくは障害に起因しない、請求項１～５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
前記神経炎症病態が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に起因しない、請求項１～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
前記神経炎症病態が、末梢炎症または末梢神経系の疾患もしくは障害に関連していない、請求項１～６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
前記神経炎症病態が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に関連しない、請求項１～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
前記対象が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、感音難聴及び視力喪失、または末梢神経系の疾患または障害に罹患していない、請求項１～６２のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年５月４日に出願された米国仮出願第６３／３３８，３２８号、２０２２年１０月７日に出願された米国仮出願第６３／４１４，１１１号、２０２２年１１月１０日に出願された米国仮出願第６３／４２４，３５２号、２０２３年２月２２日に出願された米国仮出願第６３／４４７，４３２号の優先権の利益を主張するものであり、これらの各々は、参照により、その全体があらゆる目的のために本明細書に援用される。
【０００２】
本開示は、概して、神経炎症病態などの疾患、例えば、多発性硬化症、脳卒中、前頭側頭型認知症、脳症、または脳炎を治療するための化合物、組成物、及び方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）は、胚及び器官の発達、再生、及び炎症を含む、多数の生物学的プロセスに関与する多面的タンパク質因子である。ＨＧＦは、皮質、運動、感覚、交感神経及び副交感神経の神経細胞の発達及び成熟に重要な役割を果たしている。ＨＧＦは、不活性なｐｒｏ－ＨＧＦとして翻訳され分泌されるが、切断されると、それにより生じたαサブユニットとβサブユニットがジスルフィド結合によって接続され、活性型ヘテロ

二量体を形成する。ＨＧＦの発現は、主に、線維芽細胞、軟骨芽細胞、脂肪細胞、及び内皮細胞などの間葉細胞で生じている。また、ニューロン、アストロサイト、及び上衣細胞を含む中枢神経系（ＣＮＳ）における発現も示されている（Ｎａｋａｍｕｒａ　ａｎｄ　Ｍｉｚｕｎｏ，２０１０）。

【０００４】

ＨＧＦの全ての生物学的活性は、ＨＧＦに対して唯一の既知の受容体として機能する膜貫通型受容体型チロシンキナーゼであるＭＥＴを媒介する。ＭＥＴは、様々な生物学的プロセスへの関与が知られており、発達、再生、及び損傷への反応における役割が示されている。ＨＧＦがＭＥＴの細胞外ドメインに結合すると、ＭＥＴタンパク質がホモ二量体化し、細胞内ドメインの自己リン酸化が生じる。ＭＥＴ細胞内ドメインがリン酸化すると、Ｇａｂ１、ＧＲＢ２、ホスホリパーゼＣ、及びＳｔａｔ３を含む様々なエフェクタータンパク質の動員及びリン酸化につながる（Ｇｈｅｒａｒｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２；Ｏｒｇａｎ　ａｎｄ　Ｔｓａｏ，２０１１）。次いで、これらのエフェクタータンパク質は、なかでもＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ、Ｒａｓ／Ｒａｆ／ＭＡＰＫ、ＲＡＣ１／ＣＤＣ４２、及びＲＡＰ／ＦＡＫを含む下流のシグナル伝達経路と相互作用して、遺伝子制御、細胞骨格の再編成、細胞周期の進行、細胞の接着、生存、及び増殖を含め、様々な細胞成分に影響する（Ｏｒｇａｎ　ａｎｄ　Ｔｓａｏ，２０１１）。

【０００５】

いくつかの証拠により、ＨＧＦ／ＭＥＴは、神経炎症病態のための実行可能な標的であり得る。ＨＧＦは、炎症及び自己免疫の必要不可欠なレギュレーターである。ＨＧＦ活性は、単球における炎症促進性サイトカインＩＬ－６の発現を減少させ、抗炎症性Ｉｌ－１０の発現を促進する（Ｍｏｌｎａｒｆｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５）。さらに、ＨＧＦは寛容原性樹状細胞を増加させ、細胞傷害性Ｔ細胞活性を減弱する（Ｉｌａｎｇｕｍａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）。炎症及び免疫機能に対するＨＧＦ活性のこれらの効果は、神経炎症病態において有益である可能性が高い。

【０００６】

多発性硬化症治療の場合、脳脊髄液（ＣＳＦ）中のＨＧＦのレベルは、ＭＳ患者の疾患活動性と負の相関がある。ＨＧＦレベルは、疾患が再燃期にあるときに低下するが、疾患が寛解期に入るときにＨＧＦレベルが再び上昇する（Ｍｕｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２）。ＣＳＦのＨＧＦレベルの低下が、疾患提示率の増加の原因であるかどうかはまだ明らかではないが、希突起細胞上のＨＧＦの再生特性（Ｙａｎ　ａｎｄ　Ｒｉｖｋｅｅｓ，２００２）は、短期的に疾患を抑制している可能性がある。いくつかの臨床試験では、間葉系幹細胞（ＭＳＣ）前駆細胞の移植後のＭＳ患者の改善が報告され（Ｈａｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０１８）、この改善は、ＭＳＣによって分泌される高レベルのＨＧＦに起因する可能性がある（Ｂａｉ　Ｌｉａｎｈｕａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２）。

【０００７】

脳卒中は、脳構造への血液の流れが中断されたときに発生する。脳卒中は、一般に、虚血または出血によって引き起こされ得る。虚血性脳卒中は、血管の閉塞に起因する脳または特定の領域への血流の減少を伴う疾患である。これは、酸素の欠如、不十分な利用可能なエネルギー、過剰なカルシウムにつながる過剰な興奮性シグナル伝達を含む応答のカスケードにつながる可能性があり、最終的に興奮毒性及び活性酸素種の放出をもたらす。これらの不適応シグナル伝達経路の開始により、グリア瘢痕形成及び／またはアポトーシスを介した細胞死がもたらされる（Ｃａｍｐｂｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９）。虚血性事象はまた、動脈瘤に起因するくも膜下出血、及び血管閉塞をもたらす因子の血管外漏出に続いて誘発されることもある。

【０００８】

脳卒中の治療のほとんどは、脳卒中の再発を予防すること、または血栓切除術もしくは血栓溶解術を介した凝血塊の除去のいずれかに焦点を当てている（Ｃａｍｐｂｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９）。後者の治療は、外科的処理を必要とするため、非常に高価かつ侵襲的となる可能性がある。ＨＧＦシグナル伝達の調節などの他の革新的な治療は、外科

的介入の代わりに、関与する神経栄養及び再生メカニズムを介して脳卒中の回復を促進することが報告された。研究によると、ＨＧＦの持続注入が、急性脳卒中相において組織の保存を促進し得ることが示されている（Ｄａｔｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００６）。同様に、脳卒中後の最初の３日間の急性ＨＧＦ送達は、運動協調運動の回復とともに神経保護を促進し、梗塞体積を減少させることができる（Ｄｏｅｐｐｎｅｒ　Ｔｈｏｒｓｔｅｎ　Ｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１１）。したがって、ＨＧＦ調節は、その神経栄養性、抗アポトーシス性、及び再生性の特徴のために、脳卒中回復における有望な治療選択肢である可能性がある。

【０００９】

出血性脳卒中は、脳内での血腫形成に続いて生じる。トロンビンが放出されて凝固を誘発し、これにより出血が遅くなり、最終的に浮腫、ニューロン及びグリアのアポトーシス、興奮毒性、ミクログリアの活性化、ならびにＴＮＦ－α、ＩＬ－６、及びマトリックスメタロプロテイナーゼ－９が挙げられるがこれらに限定されない炎症性メディエーターの放出がもたらされるカスケードが開始される。（Ｕｎｎｉｔｈａｎ　ａｎｄ　Ｍｅｈｔａ，２０２２；Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。

【００１０】

出血性脳卒中の治療は、主に、進行中の出血を低減させ、発作及び頭蓋内圧の上昇を含めた二次的影響によるさらなる損傷を防止することが中心である。炎症、興奮毒性、及び酸化ストレスを標的とした神経保護治療も評価されている（Ｕｎｎｉｔｈａｎ　ａｎｄ　Ｍｅｈｔａ，２０２２）。神経保護ＨＧＦシステムの調節を含む治療は、神経傷害のこれらの原因の影響を軽減するためによく一致している（Ｄｅｓｏｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１）。出血性脳卒中の動物モデルへの不死化神経幹細胞の移植を評価する研究では、対照動物と比較して行動的転帰の改善が示された。この改善は、移植された幹細胞によるＨＧＦの発現の増加と部分的に関連し（Ｈｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）、ＨＧＦの調節が出血性脳卒中に対する実行可能な神経保護治療であり得ることを示している。

【００１１】

前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）は、認知症の２番目に一般的な原因であり、様々な程度の言語機能障害及び行動障害を特徴とする。多くの他の神経疾患及び神経変性疾患と同様に、ＦＴＤ疾患の進行及び症状発現は、神経炎症過程によって引き起こされ得る。ＦＴＤ患者における神経炎症シグネチャの研究において、ＨＧＦ発現の調節不全が特定されているように、ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の調節はＦＴＤの発症に関与している（Ｂｏｓｔｒｏｍ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１）。したがって、ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の低分子調節は、ヒト患者におけるＦＴＤ症状の進行を制限することが予想され得る。

【００１２】

特発性起源の脳症もまた、ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の調節によって治療され得る。脳症患者における脳機能の変化は、いくつかの原因から生じる可能性があり、その多くは、アポトーシスニューロン死滅を抑制し、神経炎症を軽減することによってＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達に反応し得る。敗血症性脳症は、他の臓器機能不全とは独立した敗血症性炎症反応によって媒介される脳機能障害であり、敗血症患者ではＨＧＦ発現プロファイルが変化し、長期の認知障害がもたらされ（Ａｎｄｏｎｅｇｕｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１８）、このことはＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達が、神経学的に関連する敗血症に対する内因性の反応として活性化されることを示している。ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の調節に応答し得る他の形態の脳症としては、肝性脳症、代謝性脳症、低酸素性脳症、橋本脳症、及び慢性外傷性脳症が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１３】

脳炎とは、脳の腫れ、頭痛、錯乱、及び発作を引き起こし得る脳の炎症を指す。炎症の原因は、ウイルス、細菌、寄生虫、もしくは真菌感染に起因するもの、または自己免疫疾患に起因するものを含め多様であり得る。

【００１４】

治療は、一般に、脳炎の原因に依存する（すなわち、ウイルス性脳炎を治療するための

抗ウイルス薬、細菌性脳炎を治療するための抗生物質）。しかしながら、原因となる炎症に対処する治療は、脳炎疾患にも有用な可能性がある。ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達経路は、炎症性の影響を伴う様々な疾患モデルにおける強力な免疫調節システムであることが報告されており（Ｇｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２００６；Ｍｉｚｕｎｏ　ａｎｄ　Ｎａｋａｍｕｒａ，２０１２；Ｍｉｚｕｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，１９９８；Ｖａｌｌａｒｏｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）、ほとんどのタイプの脳炎の一因であるアポトーシスを抑制するとしても知られている（Ｘｉａｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００１）。

【００１５】

当該分野では進歩がみられるが、神経炎症病態の治療のための改善された化合物及び方法が依然として求められている。

【発明の概要】

【００１６】

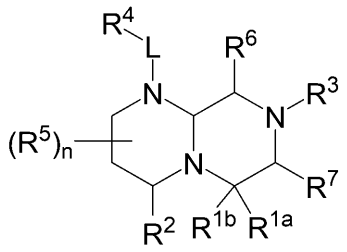
本明細書では、多発性硬化症、脳卒中、前頭側頭型認知症、脳症、または脳炎などの神経炎症病態の治療に使用するためのＨＧＦを調節する化合物が提供される。非限定的な例示的実施形態には、以下が含まれる。

【００１７】

実施形態１．

神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含み、式中、

Ｌは、直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－、または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－であり、

各Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルであり、

Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ、またはＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキルであり、

Ｒ^{2}は、Ｈ、オキソ、またはチオキソであり、

Ｒ^{3}は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリールアルキル、または５～１０員ヘテロシクリルアルキルであり、

ここで、前記５～１０員ヘテロアリールアルキルまたは５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、窒素及び酸素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、

Ｒ^{4}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、または５～１０員ヘテロシクリルであり、

ここで、前記５～１０員ヘテロアリールまたは５～１０員ヘテロシクリルは、窒素及び酸

素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、
各R^5は、独立して、C_1～C_6アルキル、オキソ、またはハロであり、
R^6は、H、C_1～C_6アルキル、またはオキソであり、
R^7は、Hまたはオキソであり、
mは、１または２であり、
nは、０～３の整数であり、
ここで、各C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_{12}シクロアルキル、
C_3～C_{12}シクロアルキルアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_6～C_{10}アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリール、５～１０員ヘテロアリールアルキル、５～１０員ヘテロシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシ、シアノ、
－（C＝O）NH_2、ニトロ、
－SO_2（C_1～C_6アルキル）、及び～CO_2Hから選択される１～５個の置換基で任意選択により置換される、前記方法。

【００１８】

実施形態２．

Lが、－C（＝O）－または－（CR^aR^b）$_m$－である、実施形態１に記載の方法。

【００１９】

実施形態３．

Lが、－C（＝O）－である、実施形態１または２に記載の方法。

【００２０】

実施形態４．

Lが、－（CR^aR^b）$_m$－である、実施形態１または２に記載の方法。

【００２１】

実施形態５．

R^a及びR^bが、それぞれHであり、mが、１である、実施形態４に記載の方法。

【００２２】

実施形態６．

R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、H；ハロ、～CO_2H、及び－C（＝O）NH_2から選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたC_1～C_6アルキル；C_1～C_6アルコキシ；ハロ；またはハロ及びアミノから選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

【００２３】

実施形態７．

R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、H、メチル、フルオロ、２－メチルブチル、
－CH_2F、メトキシ、－CH_2CO_2H、
－CH_2C（＝O）NH_2、ベンジル、または４－アミノベンジルである、実施形態６に記載の方法。

【００２４】

実施形態８．

R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、HまたはC_1～C_3アルキルである、実施形態６に記載の方法。

【００２５】

実施形態９．

R^{1a}がメチルであり、R^{1b}がHである、実施形態８に記載の方法。

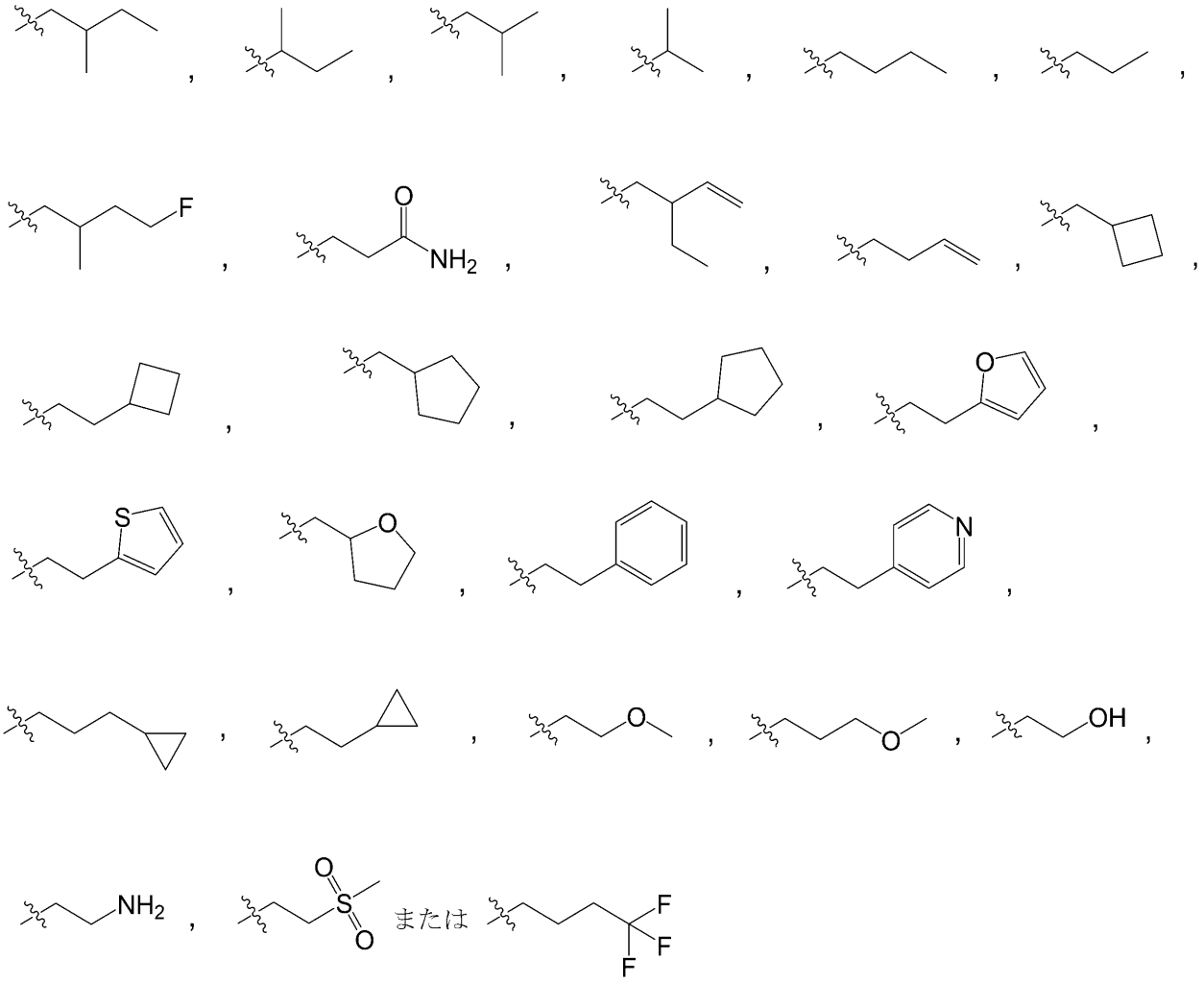
【００２６】

実施形態１０．

R^{1a}及びR^{1b}がそれぞれHである、実施形態８に記載の方法。

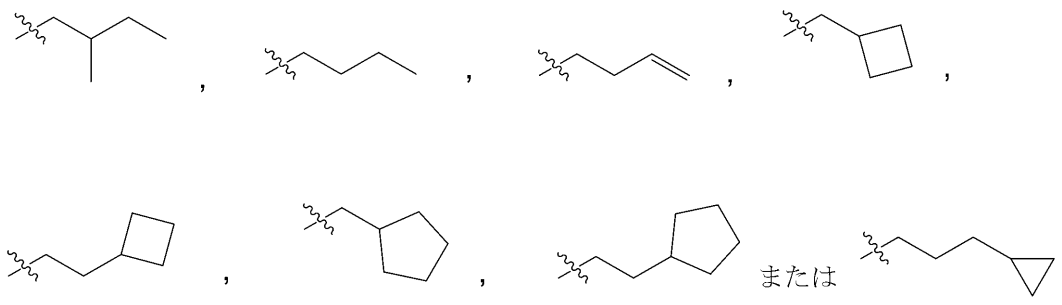
【００２７】
実施形態１１．
R^2がＨである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。
【００２８】
実施形態１２．
R^2がチオキソである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。
【００２９】
実施形態１３．
R^2がオキソである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。
【００３０】
実施形態１４．
R^3が、C_3～C_6アルキル、C_3～C_6アルケニル、C_3～C_6アルキニル、C_3～C_{12}シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルアルキル、C_6～C_{10}アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリールアルキル、または５～１０員ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシ、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）NH_2、ニトロ、－SO_2（C_1～C_6アルキル）、及び～CO_2Hから選択される１～５個の置換基で任意選択により置換される、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
【００３１】
実施形態１５．
R^3が、ハロ、C_1～C_3アルコキシ、ヒドロキシ、－NH_2、－SO_2（C_1～C_3アルキル）、及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたC_2～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_3～C_6シクロアルキルアルキル；５～６員ヘテロアリールアルキル；５～６員ヘテロシクリルアルキル；またはC_6アリールアルキルである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
【００３２】
実施形態１６．
R^3が、C_1～C_3アルコキシ、ヒドロキシ、－NH_2、及び－SO_2（C_1～C_3アルキル）から選択される１～３個の置換基によって置換されたC_2アルキルである、実施形態１５に記載の方法。
【００３３】
実施形態１７．
R^3が以下である、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の方法：

【化２】



。

【００３４】
実施形態１８．
　Ｒ^{3}が、以下である、実施形態１７に記載の方法：
【化３】



。

【００３５】
実施形態１９．

Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールである、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。

【００３６】

実施形態２０．

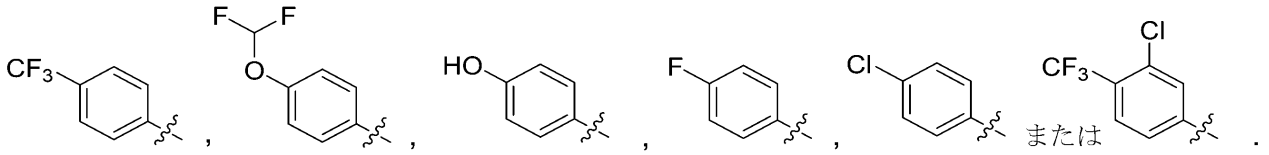
Ｒ^{4}が、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＨ、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルである、実施形態１９に記載の方法。

【００３７】

実施形態２１．

Ｒ^{4}が、以下である、実施形態２０に記載の方法：

【化４】

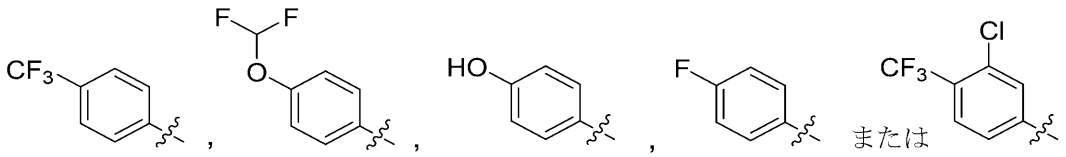


【００３８】

実施形態２２．

Ｒ^{4}が、以下である、実施形態２１に記載の方法：

【化５】



。

【００３９】

実施形態２３．

Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロアリールである、施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。

【００４０】

実施形態２４．

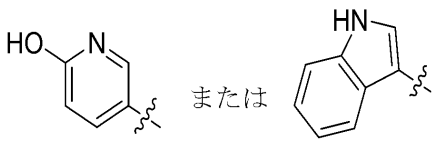
Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたピリジルまたはインドリルである、実施形態２３に記載の方法。

【００４１】

実施形態２５．

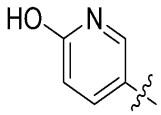
Ｒ^{4}が、

【化６】

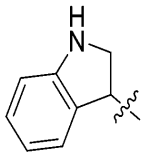


である、実施形態２４に記載の方法。

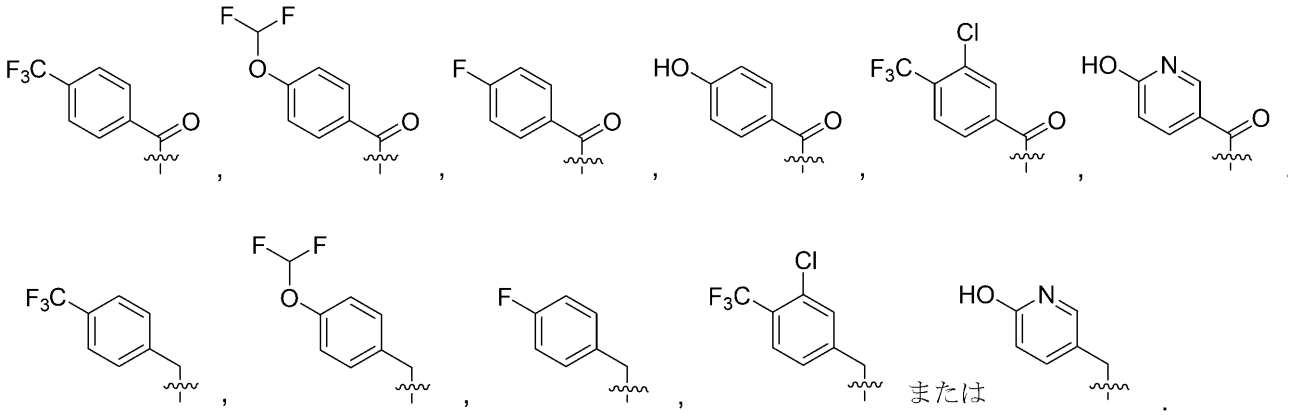
【００４２】
実施形態２６．
　Ｒ^{4}が、
【化７】



である、実施形態２５に記載の方法。
【００４３】
実施形態２７．
　Ｒ^{4}が、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロシクリルである、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。
【００４４】
実施形態２８．
　Ｒ^{4}が、インドリニルである、実施形態２７に記載の方法。
【００４５】
実施形態２９．
　Ｒ^{4}が、
【化８】

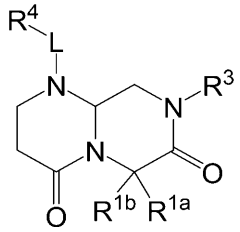


である、実施形態２８に記載の方法。
【００４６】
実施形態３０．
　－Ｌ－Ｒ^{4}が、以下である、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の方法：
【化９】



【００４７】
実施形態３１．

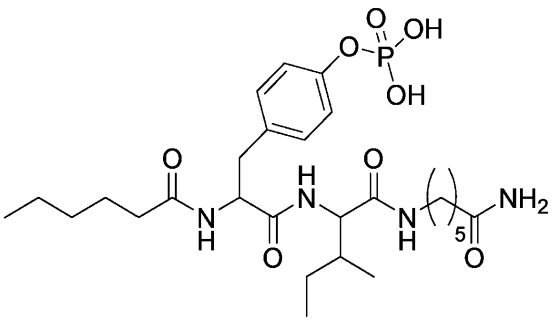
ｎが０である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。
【００４８】
実施形態３２．
ｎが１である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。
【００４９】
実施形態３３．
R^5が、オキソまたはハロである、実施形態３２に記載の方法。
【００５０】
実施形態３４．
R^5が、オキソまたはフルオロである、実施形態３３に記載の方法。
【００５１】
実施形態３５．
R^6がＨである、実施形態１～３４のいずれか１つに記載の方法。
【００５２】
実施形態３６．
R^7がオキソである、実施形態１～３５のいずれか１つに記載の方法。
【００５３】
実施形態３７．
前記化合物が、式（Ｖ）：
【化１０】



（Ｖ）、

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体である、実施形態１～１０、１３～３１、３５、及び３６のいずれか１つに記載の方法。
【００５４】
実施形態３８．
Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－または－CH_2－であり、
R^{1a}及びR^{1b}が、独立して、Ｈ、または～CO_2Hで任意選択により置換されたC_1～C_3アルキルであり、
R^3が、C_4～C_5アルキル、C_4～C_5アルケニル、またはC_3～C_5シクロアルキルで置換されたC_1～C_3アルキルであり、
R^4が、－CF_3、－$OCHF_2$、－ＯＨ、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルまたはピリジルである、実施形態３７に記載の方法。
【００５５】
実施形態３９．
神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、
有効量の化合物Ａ１９：

【化１１】



A19

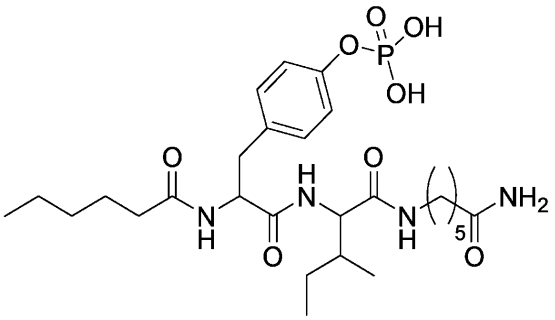
またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含む、前記方法。

【００５６】

実施形態４０.

神経炎症病態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、有効量の表１Ａの化合物及び化合物Ａ１９：

【化１２】



A19

から選択される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、同位体形態、及び立体異性体を投与することを含む、前記方法。

【００５７】

実施形態４１.

前記神経炎症病態が、多発性硬化症、脳卒中、前頭側頭型認知症、脳症、または脳炎である、先行実施形態のいずれか１つに記載の方法。

【００５８】

実施形態４２.

前記神経炎症病態が、多発性硬化症である、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。

【００５９】

実施形態４３.

前記神経炎症病態が、脳卒中である、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。

【００６０】

実施形態４４.

前記神経炎症病態が、虚血性脳卒中である、実施形態４３に記載の方法。

【００６１】
実施形態４５.
前記神経炎症病態が、出血性脳卒中である、実施形態４３に記載の方法。
【００６２】
実施形態４６.
前記神経炎症病態が、前頭側頭型認知症である、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。
【００６３】
実施形態４７.
前記前頭側頭型認知症が、特発性である、実施形態４６に記載の方法。
【００６４】
実施形態４８.
前記前頭側頭型認知症が、１７番染色体（ｐ１７）に関連するプログラヌリン変異の結果である、実施形態４６に記載の方法。
【００６５】
実施形態４９.
前記神経炎症病態が、脳症である、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。
【００６６】
実施形態５０.
前記脳症が、小血管脳症（「ビンスワンガー病」）、多重梗塞性認知症、窒息または虚血などの低酸素症に関連する、実施形態４９に記載の方法。
【００６７】
実施形態５１.
前記脳症が、慢性外傷性脳症である、実施形態４９に記載の方法。
【００６８】
実施形態５２.
前記神経炎症病態が、脳炎である、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。
【００６９】
実施形態５３.
前記脳炎が、自己免疫性脳炎、ウイルス性脳炎、または細菌性脳炎である、実施形態５２に記載の方法。
【００７０】
実施形態５４.
前記自己免疫性脳炎が、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸受容体（ＮＭＤＡＲ）－脳炎である、実施形態５３に記載の方法。
【００７１】
実施形態５５.
前記化合物が、前記炎症病態に関連する炎症を軽減する、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の方法。
【００７２】
実施形態５６.
前記化合物が、前記炎症に関連する低酸素症を軽減する、実施形態１～５５のいずれか１つに記載の方法。
【００７３】
実施形態５７.
前記化合物が、ニューロンの生存を改善する、及び／または炎症によるアポトーシス細胞死を抑制する、実施形態１～５６のいずれか１つに記載の方法。
【００７４】
実施形態５８.
前記化合物が、医薬組成物として製剤化される、先行実施形態のいずれか１つに記載の

方法。
【００７５】
実施形態５９.
前記神経炎症病態が、末梢炎症または末梢神経系の疾患もしくは障害に起因しない、実施形態１～５８のいずれか１つに記載の方法。
【００７６】
実施形態６０.
前記神経炎症病態が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に起因しない、実施形態１～５９のいずれか１つに記載の方法。
【００７７】
実施形態６１.
前記神経炎症病態が、末梢炎症または末梢神経系の疾患もしくは障害に関連していない、実施形態１～６０のいずれか１つに記載の方法。
【００７８】
実施形態６２.
前記神経炎症病態が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に関連していない、実施形態１～６１のいずれか１つに記載の方法。
【００７９】
実施形態６３.
前記対象が、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、感音難聴及び視力喪失、または末梢神経系の疾患または障害に罹患していない、実施形態１～６２のいずれか１つに記載の方法。
【発明を実施するための形態】
【００８０】
定義
特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。以下の説明において、本開示の様々な実施形態の完全な理解を提供するために、いくつかの具体的な詳細が記載される。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、例示的及び説明的なものにすぎず、特許請求されるいかなる主題も限定するものではないことを理解されたい。参照により本明細書に援用される任意の資料が本開示の明示的な内容と矛盾する場合には、その明示的な内容が優先される。本出願において、単数形の使用は、特に明記しない限り、複数形を含む。本明細書及び添付する特許請求の範囲において使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈上特に明らかな指示のない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。本出願において、「または」の使用は、特に記載のない限り、「及び／または」を意味する。さらに、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は、限定的でない。
【００８１】
文脈上異なる解釈を要する場合を除き、本明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という語ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などのその変形は、オープンで包括的な意味であり、すなわち、「～が挙げられるが、これらに限定されない」と解釈されるものとする。
【００８２】
本発明の記載において、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲は、特に指定のしない限り、列挙される範囲内の任意の整数の値を含み、必要に応じて、その分数（整数の１／１０及び１／１００など）を含むものと理解される。また、ポ

リマーのサブユニット、サイズ、または厚さなどの任意の物理的特徴に関して本明細書で列挙される任意の数範囲は、特に指定のない限り、その列挙される範囲内の任意の整数を含むものと理解される。本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、特に指定のない限り、示された範囲、値、または構造の±２０％、±１０％、±５％、または±１％を意味する。

【００８３】

「一実施形態（ｏｎｅ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）」または「実施形態（ａｎ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）」に対する本明細書全体を通した言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造または特色が本開示の少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体の様々な箇所で出現する「一実施形態」または「実施形態」の語句は、必ずしも全て同じ実施形態を言及しているわけではない。さらに、特定の特徴、構造、または特色は、１つ以上の実施形態における任意の好適な方法で組み合わせることができる。

【００８４】

「アミノ」は、－NH_2ラジカルを指す。

【００８５】

「カルボキシ」または「カルボキシル」は、～CO_2Hラジカルを指す。

【００８６】

「　シアノ」は、～ＣＮラジカルを指す。

【００８７】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨラジカルを指す。

【００８８】

「ニトロ」は、－NO_2ラジカルを指す。

【００８９】

「オキソ」は、＝Ｏ置換基を指す。

【００９０】

「チオキソ」は、＝Ｓ置換基を指す。

【００９１】

「チオール」は、－ＳＨ置換基を指す。

【００９２】

「アルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる非分枝状または分枝状の飽和炭化水素鎖ラジカルであって、１～１２個の炭素原子（C_1～C_{12}アルキル）、好ましくは、１～８個の炭素原子（C_1～C_8アルキル）、１～６個の炭素原子（C_1～C_6アルキル）、または１～３個の炭素原子（C_1～C_3アルキル）を有し、分子の残りの部分に単結合によって結合しているもの、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、アルキル基は、任意選択により置換される。

【００９３】

「アルケニル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる非分枝状または分枝状の不飽和炭化水素鎖ラジカルであって、１つ以上の炭素－炭素二重結合を含有し、２～１２個の炭素原子（C_2～C_{12}アルケニル）、好ましくは、２～８個の炭素原子（C_2～C_8アルケニル）または２～６個の炭素原子（C_2～C_6アルケニル）を有し、分子の残りの部分に単結合によって結合しているもの、例えば、エテニル、プロパ－１－エニル、ブタ－１－エニル、ペント－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、アルケニル基は、任意選択により置換される。

【００９４】

「アルキニル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる非分枝状または分枝状の不飽和炭化水素鎖ラジカルであって、１つ以上の炭素－炭素三重結合を含有し、２～１２個の炭素原子（C_2～C_{12}アルキニル）、好ましくは、２～８個の炭素原子（C_2～C_8アル

キニル）または２～６個の炭素原子（C_2～C_6アルキニル）を有し、分子の残りの部分に単結合によって結合しているもの、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、アルキニル基は、任意選択により置換される。

【００９５】

「アルコキシ」は、式－OR_aのラジカルを指し、式中、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上に定義されるアルキルラジカルである。好ましいアルコキシ基は、アルキルラジカル中に、１～６個の炭素原子（すなわち、C_1～C_6アルコキシ）または１～３個の炭素原子（すなわち、C_1～C_3アルコキシ）を有する。本明細書で特に明記しない限り、アルコキシ基は、任意選択により置換される。

【００９６】

「芳香環」は、同じ原子群による他の接続配置と比べて向上した安定性を示す共鳴結合の環を持つ分子の環状平面部分（すなわち、ラジカル）を指す。一般に、芳香環は、共有結合した同一平面上の原子を含有し、偶数であるが４の倍数ではない数（すなわち、４ｎ＋２π電子（式中、ｎ＝０、１、２、３など））のπ電子を含む（例えば、交互の二重結合及び単結合）。芳香環には、フェニル、ナフテニル、イミダゾリル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリミドニルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で特に明記しない限り、芳香環は、任意選択により置換される全てのラジカルを含む。

【００９７】

「アリール」は、６～１８個の炭素原子及び少なくとも１つの芳香環（すなわち、C_6～C_{18}アリール）を含み、好ましくは、６～１０個の炭素原子（すなわち、C_6～C_{10}アリール）を有する、炭素環式環系ラジカルを指す。本開示の実施形態の目的上、アリールラジカルは、縮合または架橋された環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式の環系である。アリールラジカルには、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、フェニル、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンから誘導されるアリールラジカルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で特に明記しない限り、アリール基は、任意選択により置換される。

【００９８】

「アリールアルキル」は、式－R_b－R_cのラジカルを指し、式中、R_bは、アルキレン鎖であり、R_cは、上に定義される１つ以上のアリールラジカルであり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。アリールアルキル基は、C_6～C_{10}アリールラジカルに接続されたC_1～C_{10}アルキレン鎖（すなわち、C_6～C_{10}アリールアルキル）を含有し得る。本明細書で特に明記しない限り、アリールアルキル基は、任意選択により置換される。

【００９９】

「シクロアルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなる安定した非芳香族の単環式または多環式の炭素環式ラジカルであって、縮合または架橋された環系を含み得、３～１５個の炭素原子（すなわち、C_3～C_{15}シクロアルキル）、好ましくは、３～１０個の炭素原子（すなわち、C_3～C_{10}シクロアルキル）または３～６個の炭素原子（すなわち、C_3～C_6シクロアルキル）を有し、飽和または不飽和であり、分子の残りの部分に単結合によって結合しているものを指す。単環式ラジカルには、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルにはまた、同一炭素原子上に２つの置換位置がある場合、「スピロシクロアルキル」も含まれる。多環式ラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが含まれる。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルキル基は、任意選択により置換される。

【０１００】
「シクロアルキルアルキル」は、式－Ｒｂ－Ｒｃのラジカルを指し、式中、Ｒｂは、アルキレン鎖であり、Ｒｃは、上に定義される１つ以上のシクロアルキルラジカルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルなどである。シクロアルキルアルキル基は、Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキルラジカルに接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキルアルキル）またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルラジカルに接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルアルキル）を含有し得る。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルキルアルキル基は、任意選択により置換される。
【０１０１】
「縮合」は、本開示の化合物中の既存の環構造に縮合された本明細書に記載される任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子が窒素原子で置き換えられる。
【０１０２】
「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。
【０１０３】
「ハロアルキル」は、上に定義される１つ以上のハロラジカルによって置換された、上に定義されるアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチルなどを指す。好ましいハロアルキル基には、１～６個の炭素原子を有し、１つ以上のハロラジカルによって置換されているアルキル基（すなわち、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル）が含まれる。ハロラジカルは全て同じであってもよいし、ハロラジカルが異なってもよい。本明細書で特に明記しない限り、ハロアルキル基は、任意選択により置換される。
【０１０４】
「ハロアルコキシ」は、式－ＯＲａのラジカルを指し、式中、Ｒａは、１～１２個の炭素原子を含有する、本明細書に定義されるハロアルキルラジカルである。好ましいハロアルコキシ基には、１～６個の炭素原子（すなわち、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ）または１～３個の炭素原子（Ｃ１～Ｃ３ハロアルコキシ）を有し、１つ以上のハロラジカルによって置換されているアルコキシ基が含まれる。ハロラジカルは全て同じであってもよいし、ハロラジカルが全て異なってもよい。本明細書で特に明記しない限り、ハロアルコキシ基は、任意選択により置換される。
【０１０５】
「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１つ以上の環ヘテロ原子を含む、単環、多環、または複数の縮合環を有する芳香族基（例えば、５～１４員環系）を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、環内に、１～１０個の環炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子とを含む。好ましいヘテロアリール基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する５～１０員環系（すなわち、５～１０員ヘテロアリール）ならびに窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する５～６員環系（すなわち、５～６員ヘテロアリール）を有する。本開示の実施形態の目的上、ヘテロアリールラジカルは、縮合または架橋された環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得る。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。ヘテロアリールは、ピリジン－Ｎ－オキシドなどの１つ以上のＮ－オキシド（Ｎ－Ｏ－）部分を含み得る。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロアリール基は、任意選択により置換される。

【０１０６】
「ヘテロアリールアルキル」は、式－Ｒｂ－Ｒｃのラジカルを指し、式中、Ｒｂは、アルキレン鎖であり、Ｒｃは、上に定義される１つ以上のヘテロアリールラジカルである。ヘテロアリールアルキル基は、５～１０員ヘテロアリール基に接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、５～１０員ヘテロアリールアルキル）または５～６員ヘテロアリール基に接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、５～６員ヘテロアリールアルキル）を含有し得る。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロアリールアルキル基は、任意選択により置換される。
【０１０７】
「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１つ以上の環ヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の環状アルキル基を指す。「ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも１つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、及びスピロヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単環または多環であり得、ここで、多環は、縮合、架橋、またはスピロであってよく、１つ以上のオキソ（Ｃ＝Ｏ）またはＮ－オキシド（Ｎ－Ｏ－）部分を含み得る。少なくとも１つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環は、結合に関係なく、ヘテロシクリルとみなされる（すなわち、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合することができる）。さらに、ヘテロシクリルという用語は、分子の残りの部分への結合に関係なく、アリール環、またはヘテロアリール環に縮合し得る少なくとも１つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環を包含することが意図される。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルは、１～１０個の環炭素原子、１～８個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または１～４個の炭素原子と、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される１～５個の環ヘテロ原子、１～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子、または１～２個のヘテロ原子とを有する。好ましいヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される１～４個のヘテロ原子を含む環系で５～１０員（すなわち、５～１０員ヘテロシクリル）または窒素及び酸素から選択される１～４個のヘテロ原子を含む環系で５～８員（すなわち、５～８員ヘテロシクリル）を有する。ヘテロシクリル基の例としては、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル及び１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロシクリル基は、任意選択により置換される。
【０１０８】
「ヘテロシクリルアルキル」は、式－Ｒｂ－Ｒｃのラジカルを指し、式中、Ｒｂは、アルキレン鎖であり、Ｒｃは、上に定義される１つ以上のヘテロシクリルラジカルである。ヘテロシクリルアルキル基は、５～１０員ヘテロシクリルラジカルに接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、５～１０員ヘテロシクリルアルキル）または５～８員ヘテロシクリルラジカルに接続されたＣ１～Ｃ１０アルキレン鎖（すなわち、５～８員ヘテロシクリルアルキル）を含有し得る。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、任意選択により置換される。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、本明細書で使用される「置換された」という用語は、上記の基または他の置換基（例えば、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキルアルキル、アリール、及びヘテロアリール）のいずれかにおいて、少なくとも１つの水素原子（例えば、１、２、３、または全ての水素原子）が限定するものではないが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、

及びＩなどのハロゲン原子（すなわち、「ハロ」）；ヒドロキシル基またはアルコキシ基などの基中の酸素原子（例えば、アルコキシまたはハロアルコキシ）；アミン（例えば、－ＮＨ$_2$）、アミド（例えば、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_2$）、及びニトロなどの基中の窒素原子；Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩなどの１つ以上のハロゲンを含むアルキル基（例えば、ハロアルキル）；ならびにシアノなどの非水素原子への結合によって置き換えられていることを意味する。

【０１１０】

Ｌ、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、及びＲ^{7}に関する各選択は、特に明記しない限り、全ての原子価が置換によって満たされることを条件に、上記のように任意選択により置換されることが理解される。具体的には、Ｌ、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、及びＲ^{7}に関する各選択は、特に明記しない限り、かかる置換によって安定な分子が得られるということを条件に（例えば、Ｈ及びハロなどの基は、任意選択により置換されない）、任意選択により置換される。

【０１１１】

「神経炎症」または「神経炎症病態」は、中枢神経系の組織（すなわち、脳及び／または脊髄内）における不適切なまたは長期にわたる炎症を指す。神経炎症は、サイトカイン、ケモカイン、活性酸素種、及び／または二次メッセンジャーの産生によって媒介される。いくつかの実施形態において、神経炎症は、中枢神経系の外部の炎症反応とは異なる。

【０１１２】

化合物または組成物の「有効量」または「治療上有効な量」は、本明細書の開示に基づいて望まれる意図された結果をもたらす化合物または組成物の量を指す。有効量は、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって、例えば、限定するものではないが、ＥＤ$_{50}$（集団の５０％において治療上有効な用量）及びＬＤ$_{50}$（集団の５０％にとって致死的な用量）を決定することによって、決定することができる。いくつかの実施形態において、有効量の化合物は、対象（すなわち、ヒト患者）における症状の軽減もしくは阻害または生存の延長をもたらす。結果には、化合物の複数回投与が必要とされ得る。

【０１１３】

対象の疾患の「治療すること」または「治療」は、１）疾患の素因があるもしくはその症状をまだ呈していない患者において疾患の発生を予防すること、２）疾患を阻害することもしくはその発症を抑止すること、または３）疾患を緩和することもしくは寛解をもたらすことを指す。本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」は、臨床結果を含む有益な、または望ましい結果を得るためのアプローチである。本開示の目的上、有益な、または望ましい結果には、次のうちの１つ以上が含まれるが、これらに限定されない：対象の疾患もしくは障害に起因する１つ以上の症状を軽減すること、疾患もしくは障害の程度を低減すること、疾患もしくは障害を安定化すること（例えば、疾患または障害の悪化を防止することまたは遅延させること）、疾患もしくは障害を発生もしくは再発を遅延させること、疾患もしくは障害の進行を遅延もしくは緩徐させること、疾患もしくは障害の状態を改善すること、疾患もしくは障害の寛解（部分的または全体的であるかに関わらない）を提供すること、疾患もしくは障害の治療に必要な１つ以上の他の薬物の用量を低減すること、疾患もしくは障害の治療に使用される別の薬物の効果を増強すること、疾患もしくは障害の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／または生存期間を延長させること。疾患または障害の病理的帰結の軽減もまた「治療」に包含される。本発明の方法は、これらの治療の様態のうちのいずれか１つ以上を企図する。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「個体（複数可）」、「対象（複数可）」及び「患者（複数可）」という用語は、任意の哺乳動物を意味する。例としては、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、及びヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【０１１５】
本明細書で使用される「治療効果」という用語は、本明細書に記載される治療上の利益及び／または予防上の利益を包含する。治療効果には、疾患もしくは状態の出現を遅延もしくは排除すること；疾患もしくは状態の症状の発症を遅延もしくは排除すること；疾患もしくは状態の進行を緩徐、停止、もしくは逆転させること；疾患もしくは状態の部分もしくは完全寛解をもたらすこと；またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。
【０１１６】
「共投与」、「～と組み合わせて投与される」という用語、及びその文法上の等価物は、本明細書で使用される場合、ヒトを含む動物への２つ以上の剤の投与により、両方の剤及び／またはそれらの代謝産物が同時に対象内に存在することを包含する。共投与は、別々の組成物における同時投与、別々の組成物における異なる時点での投与、または両方の剤が存在する一組成物での投与を含む。
【０１１７】
「薬学的に許容される」は、動物またはヒトの医薬用途に適した医薬組成物の調製に有用な化合物、塩、組成物、剤形及び他の材料を指す。
【０１１８】
「薬学的に許容される塩」には、酸付加塩及び塩基付加塩の両方が含まれる。
【０１１９】
「薬学的に許容される酸付加塩」は、その遊離塩基の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない塩を指し、例えば、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるもの、及び限定するものではないが、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、２－オキソ－グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、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、ムチン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの有機酸と形成されるものである。
【０１２０】
「薬学的に許容される塩基付加塩」は、その遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、遊離酸に無機塩基または有機塩基を付加することから調製される。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩である。有機塩基から誘導される塩には、一級、二級及び三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピ

ペリジン、ポリアミン樹脂の塩などが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩には、四級アミンアルキルハライド塩（例えば、臭化メチル）などの四級アンモニウムが含まれる。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「治療薬剤」は、生物学的、薬学的、または化学的な化合物または他の部分を指す。非限定的な例としては、単純または複雑な有機分子もしくは無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体断片、ビタミン誘導体、炭水化物、毒素、または化学療法化合物が挙げられる。様々な化合物、例えば、小分子及びオリゴマー（例えば、オリゴペプチド及びオリゴヌクレオチド）、ならびに様々なコア構造に基づく合成有機化合物を合成することができる。加えて、植物または動物の抽出物などの様々な天然源からスクリーニングのための化合物を得ることもできる。

【０１２３】

「インビボ」という用語は、対象の体内で生じる事象を指す。

【０１２４】

本開示の実施形態は、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた１つ以上の原子を有することによって同位体標識がなされた全ての薬学的に許容される式（Ｉ）の化合物（すなわち、式（Ｉ）の化合物の「同位体形態」）を包含することも意図される。式（Ｉ）の化合物に導入することができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉが挙げられる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、または薬理学的に重要な作用部位への結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定または測定することを支援するのに有用であり得る。ある特定の同位体標識された式（Ｉ）の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び／または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち、^{3}Ｈ、及び炭素－１４、すなわち、^{14}Ｃは、その組み込みが容易であり、検出手段が整っているという点から、この目的に特に有用である。

【０１２５】

重水素、すなわち、^{2}Ｈなどのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の延長または必要な投与量の減少から得られる特定の治療上の利点をもたらし得ることから、状況によっては好ましい場合もある。

【０１２６】

^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体の占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。同位体標識された式（Ｉ）の化合物は、一般的に、当業者に知られている従来技術によって、またはこれまで用いていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して以下に記述される実施例に記載されるものに類似するプロセスによって、調製することができる。

【０１２７】

特定の実施形態において、本開示の化合物のインビボ代謝産物を包含することも意図される。そのような産物は、主に酵素的プロセスに起因して、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。したがって、実施形態は、その代謝産物が生成されるのに十分な期間にわたって、本開示の化合物を哺乳動物に投与することを含むプロセスによって生じる化合物を含む。そのような産物は、典型的に、放射標識された本開示の化合物をラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトなどの動物に検出可能な用量で投与し、代謝が生じるのに十分な時間を置き、尿、血液または

他の生体サンプルからその変換産物を単離することによって特定される。

【０１２８】

「安定した化合物」及び「安定した構造」とは、反応混合物から有用な純度まで単離し、有効な治療薬剤へ製剤化する際にそのまま残存するのに十分な堅牢性を有する化合物を示すことを意味する。

【０１２９】

多くの場合、結晶化により、本開示の化合物の溶媒和物が生成される。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、式（Ｉ）の化合物のうちの１つ以上の分子を１つ以上の溶媒分子とともに含む集合体を指す。いくつかの実施形態において、溶媒は水であり、この場合、溶媒和物は水和物である。あるいは、他の実施形態において、溶媒は、有機溶媒である。したがって、式（Ｉ）の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和物として存在し得る。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物は、真の溶媒和物であり、他の場合では、本開示の化合物は、偶発的な水を単に保持しているか、または水と何らかの偶発的な溶媒の混合物である。

【０１３０】

「任意選択の」または「任意選択により」とは、その後に記載される状況の事象が生じても生じなくてもよいこと、また、その記載が当該事象または状況が生じる場合及び生じない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択により置換されたアリール」とは、アリールラジカルが置換されても置換されなくてもよいこと、また、その記載が置換されたアリールラジカルと置換を持たないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。さらなる置換基が際限なく付加された置換基（例えば、置換アリールが置換アルキルを有し、その置換アルキル自体が置換アリール基で置換され、その置換アリール基がさらに置換ヘテロアルキル基で置換されているなど）を定義することによって到達される高分子または類似の無限の構造は、本明細書中に含まれることを意図していない。同様に、上の定義は、許容されない置換パターン（例えば、５個のフッ素で置換されたメチル、または２つの隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むことを意図していない。そのような許容されない置換パターンは、当業者によく知られている。

【０１３１】

「医薬組成物」または「薬学的に許容される組成物」は、本開示の化合物と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するのに当該技術分野において一般に認められている媒体との製剤を指す。そのような媒体には、そのための薬学的に許容される全ての担体、希釈剤、または賦形剤が含まれる。

【０１３２】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」は、限定するものではないが、ヒトまたは飼育動物での使用が許容されるものとして米国食品医薬品局から承認を受けている、あらゆる補助剤、担体、賦形剤、流動化剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、風味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張化剤、溶媒、または乳化剤を含む。

【０１３３】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体形態は、幾何学的非対称性をもたらす１つ以上の中心を含有し得、したがって、絶対立体化学の観点から（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－またはアミノ酸の場合は（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－と定義される、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じ得る。したがって、実施形態は、そのような全ての可能な異性体、ならびにそのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含む。光学的に活性な（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、または（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができ、または、従来技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別晶析を使用して分割することもできる。個々のエナンチオマーを調製／単離するための従来技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（

ＨＰＬＣ）を使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に明記しない限り、化合物は、Ｅ幾何異性体とＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体もまた含まれることが意図される。

【０１３４】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合された同じ原子からなるが、互換性はない、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びその混合物を企図するものであり、分子を互いに重ね合わせることができない鏡像である２つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【０１３５】

「ジアステレオマー」は、少なくとも２つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【０１３６】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へプロトンが移動するものを指す。したがって、実施形態は、本開示の化合物の互変異性体を含む。

【０１３７】

本明細書に使用される化学命名プロトコル及び構造図は、ＡＣＤ／Ｎａｍｅ　Ｖｅｒｓｉｏｎ９．０７ソフトウェアプログラム及び／またはＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａ　Ｖｅｒｓｉｏｎ１１．０．１ソフトウェア命名プログラム（ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ）を使用した、修正版のＩ．Ｕ．Ｐ．Ａ．Ｃ．命名法である。本明細書で採用される複雑な化学名では、置換基は、典型的に、その置換基が結合する基の前にその名が付けられる。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル骨格を含む。以下に記載される場合を除き、本明細書の化学構造図では、一部の炭素原子上の全ての結合を除き、全ての結合が特定されており、炭素原子上の結合は、原子価を満たすのに十分な水素原子に結合していることが想定される。

【０１３８】

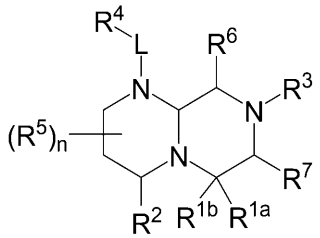
本発明の様々な特徴は、単一の実施形態の文脈において説明され得るが、その特徴は、別々にまたは任意の好適な組み合わせで提供されてもよい。反対に、本発明は、明確を期すために、別々の実施形態の文脈で本明細書に記載され得るが、本発明は、単一の実施形態で実施されてもよい。

【０１３９】

化合物

一態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物：

【化１３】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体であり、式中、

Ｌは、直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$－、または－（ＣＲ$_{a}$Ｒｂ）ｍ－であり、

各Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルであり、

R^{1a}及びR^{1b}は、独立して、H、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6アルコキシ、ハロ、またはC_6～C_{10}アリールアルキルであり、
R^2は、H、オキソ、またはチオキソであり、
R^3は、C_2～C_6アルキル、C_3～C_6アルケニル、C_3～C_6アルキニル、C_3～C_{12}シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルアルキル、C_6～C_{10}アリールアルキル、5～10員ヘテロアリールアルキル、または5～10員ヘテロシクリルアルキルであり、
ここで、前記5～10員ヘテロアリールアルキルまたは5～10員ヘテロシクリルアルキルは、窒素及び酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、
R^4は、C_6～C_{10}アリール、5～10員ヘテロアリール、または5～10員ヘテロシクリルであり、
ここで、前記5～10員ヘテロアリールまたは5～10員ヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、
各R^5は、独立して、C_1～C_6アルキル、オキソ、またはハロであり、
R^6は、H、C_1～C_6アルキル、またはオキソであり、
R^7は、Hまたはオキソであり、
mは、1または2であり、
nは、0～3の整数であり、
ここで、各C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_{12}シクロアルキル、
C_3～C_{12}シクロアルキルアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_6～C_{10}アリールアルキル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリールアルキル、5～10員ヘテロシクリル、及び5～10員ヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシ、シアノ、－（C＝O）NH_2、ニトロ、
－SO_2（C_1～C_6アルキル）、及び～CO_2Hから選択される1～5個の置換基で任意選択により置換される。

【0140】

いくつかの実施形態において、Lは、直接結合である。いくつかの実施形態において、Lは、－C（＝O）－または－（CR^aR^b）$_m$－である。いくつかの実施形態において、Lは、－C（＝O）－である。いくつかの実施形態において、Lは、－（CR^aR^b）$_m$－である。いくつかの実施形態において、Lは、－（CR^aR^b）$_m$－C（＝O）－または－C（＝O）－（CR^aR^b）$_m$－である。いくつかの実施形態において、Lは、－（CR^aR^b）$_m$－C（＝O）－である。いくつかの実施形態において、Lは、－C（＝O）－（CR^aR^b）$_m$－である。

【0141】

いくつかの実施形態において、各R^a及びR^bは、独立して、H、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、またはC_2～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、各R^a及びR^bは、独立して、H、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、またはC_2～C_4アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^a及びR^bは、それぞれHである。いくつかの実施形態において、R^aは、Hである。いくつかの実施形態において、R^aは、メチル、エチル、またはプロピルなどのC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^aは、ビニルまたはプロペニルなどのC_2～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^aは、エチニルまたはプロピニルなどのC_2～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^bは、Hである。いくつかの実施形態において、R^bは、メチル、エチル、またはプロピルなどのC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^bは、ビニルまたはプロペニルなどのC_2～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^bは、エチニルまたはプロピニルなどのC_2～C_6アルキニルである。

【０１４２】
いくつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}は、独立して、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6アルコキシ、ハロ、またはC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、Ｈである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、メチル、エチル、またはプロピルなどのC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、ビニルまたはプロペニルなどのC_2～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、エチニルまたはプロピニルなどのC_2～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシなどのC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、フルオロ、クロロ、またはブロモなどのハロである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、ベンジルなどのC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、Ｈである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、メチル、エチル、またはプロピルなどのC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、ビニルまたはプロペニルなどのC_2～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、エチニルまたはプロピニルなどのC_2～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシなどのC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、フルオロ、クロロ、またはブロモなどのハロである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、ベンジルなどのC_6～C_{10}アリールアルキルである。

【０１４３】
いくつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、Ｈ；ハロ、～CO_2H、及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたC_1～C_6アルキル；C_1～C_6アルコキシ；ハロ；またはハロ及びアミノから選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、フルオロまたはクロロなどの１～３個のハロで置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、１～３個の～CO_2H基で置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの変形形態において、R^{1a}は、１～２個のCO_2H基で置換されたC_1～C_3アルキル、例えば、－CH_2CO_2Hまたは－$CH_2CH_2CO_2H$である。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、１～３個の－Ｃ（＝Ｏ）NH_2基で置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、１～２個の－Ｃ（＝Ｏ）NH_2基で置換されたC_1～C_3アルキル、例えば、－CH_2C（＝Ｏ）NH_2または－CH_2CH_2C（＝Ｏ）NH_2である。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、ハロ及びアミノから選択される１～３個の置換基によって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、フルオロ、クロロ、またはブロモなどの１～３個のハロによって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}は、１～３個のアミノによって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、フルオロまたはクロロなどの１～３個のハロで置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、１～３個の～CO_2H基で置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの変形形態において、R^{1b}は、１～２個のCO_2H基で置換されたC_1～C_3アルキル、例えば、－CH_2CO_2Hまたは－$CH_2CH_2CO_2H$である。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、１～３個の－Ｃ（＝Ｏ）NH_2基で置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、１～２個の－Ｃ（＝Ｏ）NH_2基で置換されたC_1～C_3アルキル、例えば、－CH_2C（＝Ｏ）NH_2または－CH_2CH_2C（＝Ｏ）NH_2である。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、ハロ及びアミノから選択される１～３個の置換基によって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、フルオロ、クロロ、またはブロモなどの１～３個のハロによって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1b}は、１～３個のアミノによって置換されたC_6～C_{10}アリールアルキルである。い

くつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、H、メチル、フルオロ、２－メチルブチル、－CH_2F、メトキシ、－CH_2CO_2H、－CH_2C（＝O）NH_2、ベンジル、または４－アミノベンジルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、HまたはC_1～C_3アルキルである。いくつかの実施形態において、R^{1a}はメチルであり、R^{1b}はHである。いくつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれHである。いくつかの実施形態において、R^{1a}及びR^{1b}の一方は、Hであり、他方は、メチルなどのC_1～C_3アルキルである。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、R^2は、H、オキソ、またはチオキソである。いくつかの実施形態において、R^2は、Hである。いくつかの実施形態において、R^2は、オキソである。いくつかの実施形態において、R^2は、チオキソである。

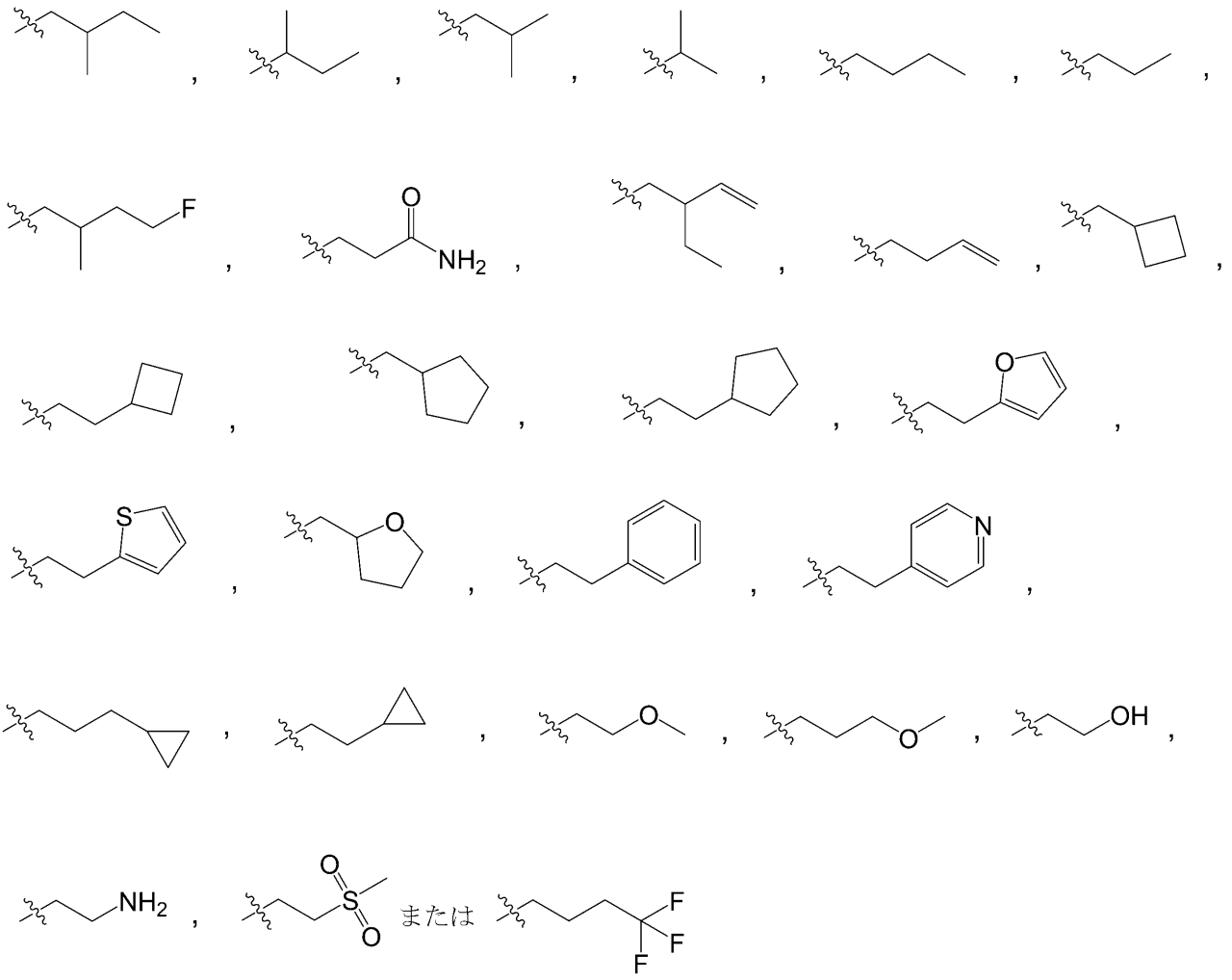
【０１４５】

いくつかの実施形態において、R^3は、C_3～C_6アルキル、C_3～C_6アルケニル、C_3～C_6アルキニル、C_3～C_{12}シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルアルキル、C_6～C_{10}アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリールアルキル、または５～１０員ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、５～１０員ヘテロアリールアルキルまたは５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、窒素及び酸素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態において、R^3は、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルなどのC_3～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_4～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_3～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_4～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_3～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_4～C_6アルキニルである。いくつかの実施形態において、R^3は、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などのC_3～C_{12}シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_3～C_6シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、－（CH_2）$_{1～3}$（C_3～C_6シクロアルキル）などのC_3～C_6シクロアルキルアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、ベンジルなどのC_6～C_{10}アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、－（CH_2）$_{1～3}$（５～１０員ヘテロアリール）または－（CH_2）$_{1～3}$（５～６員ヘテロアリール）などの５～１０員ヘテロアリールアルキルである。いくつかの実施形態において、５～１０員ヘテロアリールアルキルは、１～２個の窒素原子を含有する。いくつかの実施形態において、R^3は、－（CH_2）$_{1～3}$（５～１０員ヘテロシクリル）または－（CH_2）$_{1～2}$（５～６員ヘテロシクリル）などの５～１０員ヘテロシクリルアルキルである。いくつかの実施形態において、５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、１～２個の窒素原子を含有する。

【０１４６】

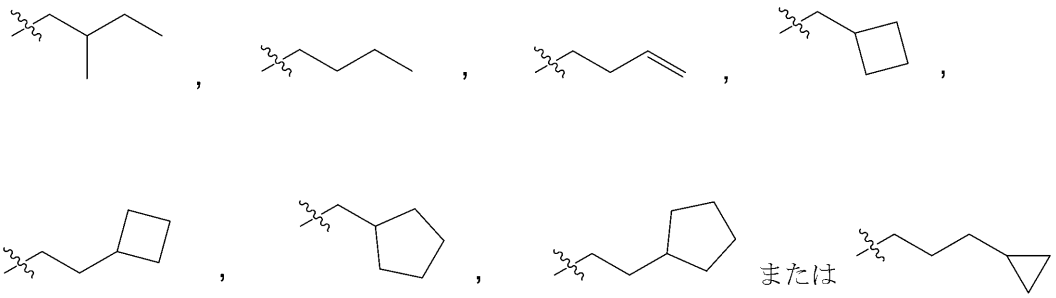
いくつかの実施形態において、R^3は、ハロ及び－C（＝O）NH_2から選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたC_3～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、またはC_3～C_6シクロアルキルアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、ハロ、C_1～C_3アルコキシ、ヒドロキシ、－NH_2、－SO_2（C_1～C_3アルキル）、及び－C（＝O）NH_2から選択される１～３個の置換基によって任意選択により置換されたC_2～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_3～C_6シクロアルキルアルキル；５～６員ヘテロアリールアルキル；５～６員ヘテロシクリルアルキル；またはC_6アリールアルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、C_1～C_3アルコキシ、ヒドロキシ、－NH_2、及び－SO_2（C_1～C_3アルキル）から選択される１～３個の置換基によって置換されたC_2アルキルである。いくつかの実施形態において、R^3は、以下である：

【化１４】



。

【０１４７】
いくつかの実施形態において、R^3は、以下である：
【化１５】



または

。

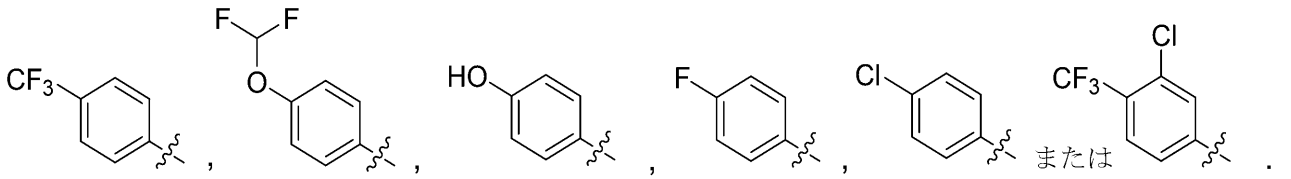
【０１４８】
いくつかの実施形態において、R^3は、２－メチルブチルである。
【０１４９】

いくつかの実施形態において、R^4は、C_6～C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、または５～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、５～１０員ヘテロアリールまたは５～１０員ヘテロシクリルは、窒素及び酸素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態において、R^4は、フェニルなどのC_6～C_{10}アリールである。いくつかの実施形態において、R^4は、１～２個の窒素原子を含有する５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R^4は、５～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、R^4は、１～２個の窒素原子を含有する５～９員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、R^4は、１～２個の酸素原子を含有する５～９員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、R^4は、１個の窒素原子及び１個の酸素原子を含有する５～９員ヘテロシクリルである。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_6ハロアルキル、及びC_1～C_6ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたC_6～C_{10}アリールである。いくつかの実施形態において、R^4は、－CF_3、－$OCHF_2$、－OH、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、R^4は、以下である：

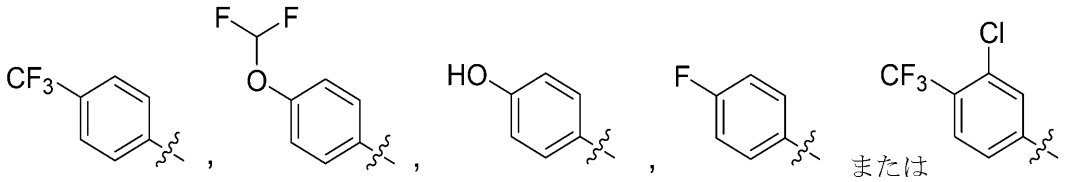
【化１６】



【０１５１】

いくつかの実施形態において、R^4は、以下である：

【化１７】

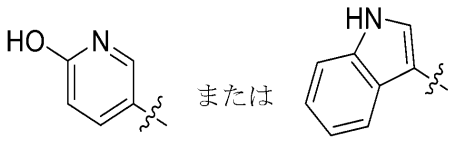


。

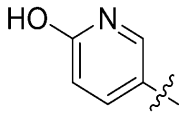
【０１５２】

いくつかの実施形態において、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_6ハロアルキル、及びC_1～C_6ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_6ハロアルキル、及びC_1～C_6ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換されたピリジルまたはインドリルである。いくつかの実施形態において、R^4は、

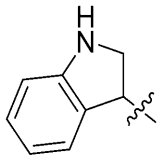
【化１８】



である。いくつかの実施形態において、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_6ハロアルキル、及びC_1～C_6ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で置換されたピリジルである。
いくつかの実施形態において、R^4は、
【化１９】

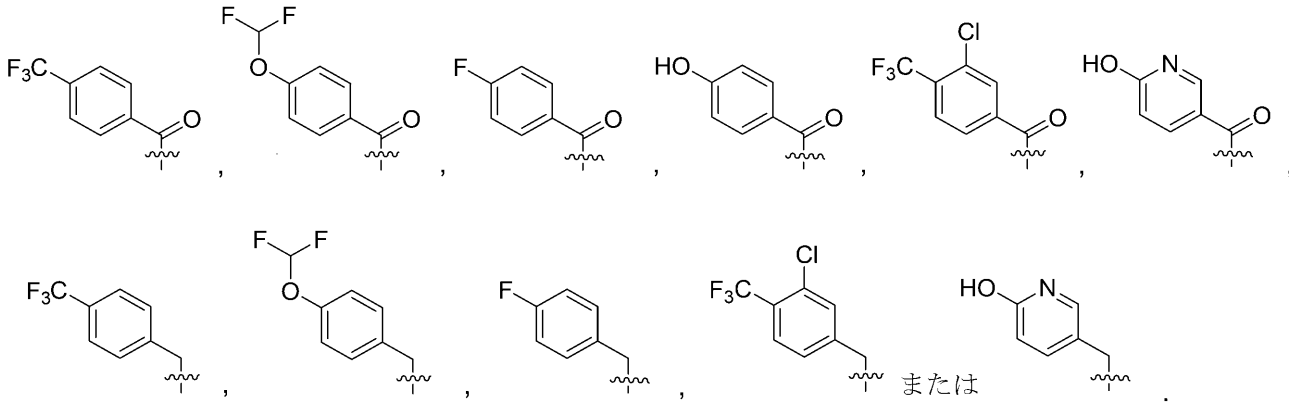


である。いくつかの実施形態において、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_6ハロアルキル、及びC_1～C_6ハロアルコキシから選択される１～３個の置換基で任意選択により置換された５～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、R^4は、インドリニルである。
【化２０】



【０１５３】
いくつかの実施形態において、－Ｌ－R^4は、－CH_2（フェニル）または－Ｃ（Ｏ）（フェニル）であり、ここで、フェニルは、C_1～C_3ハロアルキル、C_1～C_3ハロアルコキシ、ハロ、及びヒドロキシから選択される１～３個の置換基によって置換される。いくつかの実施形態において、－Ｌ－R^4は、－CH_2（ピリジル）または－Ｃ（Ｏ）（ピリジル）であり、ここで、ピリジルは、C_1～C_3ハロアルキル、C_1～C_3ハロアルコキシ、ハロ、及びヒドロキシから選択される１～３個の置換基によって置換される。いくつかの実施形態において、－Ｌ－R^4は、以下である：

【化２１】



【０１５４】
いくつかの実施形態において、各Ｒ^{5}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソ、またはハロである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、メチル、エチル、またはプロピルなどのＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、オキソである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、フルオロ、クロロ、またはブロモなどのハロである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、オキソまたはハロである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、オキソまたはフルオロである。

【０１５５】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはオキソである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{6}は、Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{6}は、メチル、エチル、またはプロピルなどのＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{6}は、オキソである。

【０１５６】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}は、Ｈまたはオキソである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}は、Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}は、オキソである。

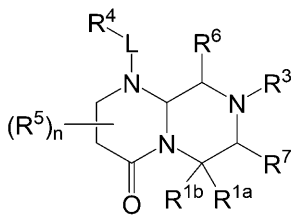
【０１５７】
いくつかの実施形態において、ｍは、１である。他の実施形態において、ｍは、２である。

【０１５８】
いくつかの実施形態において、ｎは、０である。他の実施形態において、ｎは、１～３の整数である。いくつかの実施形態において、ｎは、１である。いくつかの実施形態において、ｎは、２である。いくつかの実施形態において、ｎは、３である。

【０１５９】
式（Ｉ）のいずれかの実施形態またはその変形形態において、各Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル、５～１０員ヘテロアリール、５～１０員ヘテロアリールアルキル、５～１０員ヘテロシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルアルキルは、ヒドロキシル、ハロ（フルオロ、クロロ、またはブロモなど）、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル（－ＣＦ$_{3}$または－ＣＨＦ$_{2}$など）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ（メトキシまたはエトキシなど）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ（－ＯＣＨＦ$_{2}$または－ＯＣＦ$_{3}$など）、及び－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１～３個の置換基で任意選択により置換される。

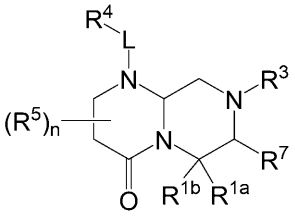
【０１６０】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、もしくは（ＩＩｅ）の化合物：

【化２２】



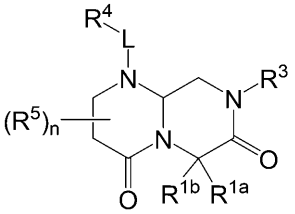
(II)

,



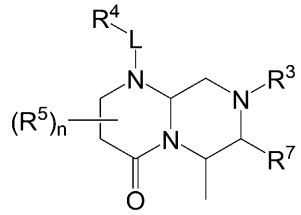
(IIa)

,



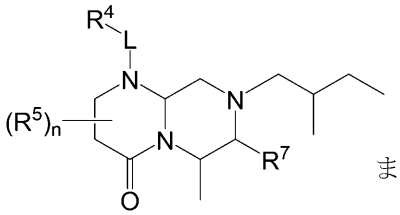
(IIb)

,



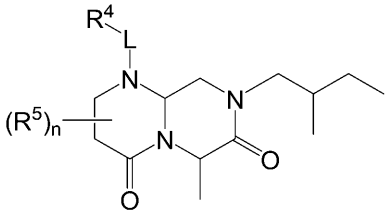
(IIc)

,



(IId)

または



(IIe)

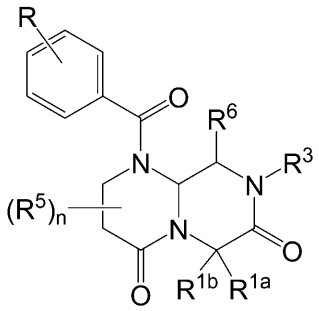
,

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体であり、式中、Ｌ、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、及びｎは、式（Ｉ）について記載されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩａ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩｂ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩｃ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩｄ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩｅ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。

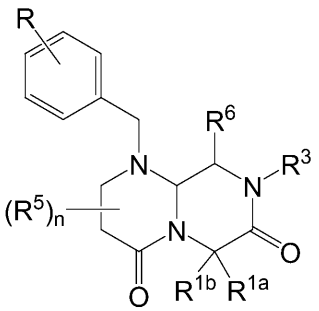
【０１６１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、もしくは（ＩＩＩｄ）の化合物：

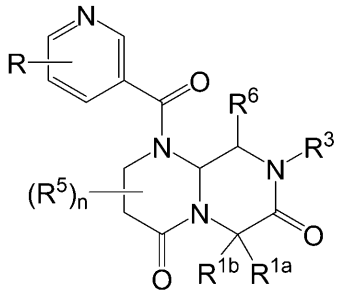
【化２３】



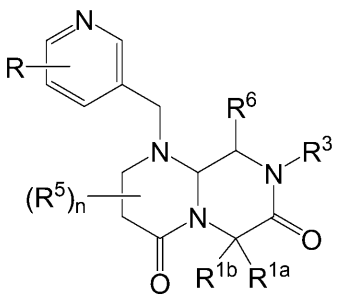
(IIIa) ,



(IIIb) ,



(IIIc) または



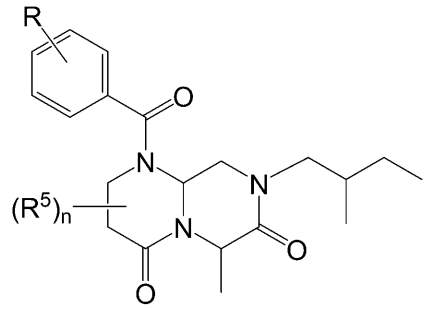
(IIId) ,

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体であり、式中、R^{1a}、R^{1b}、R^3、R^5、R^6、及びｎは、式（Ｉ）について記載されるとおりであり、Ｒは、式（Ｉ）について記載されるように、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシなどの１つ以上の任意の置換基を表す。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩａ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩｂ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩｃ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩｄ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。

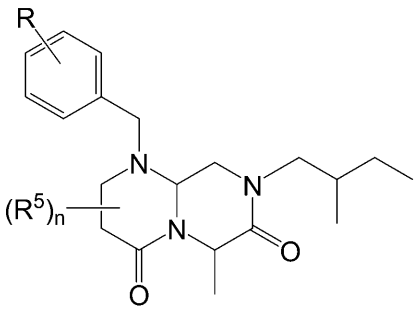
【０１６２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、（ＩＶｃ）、もしくは（ＩＶｄ）の化合物：

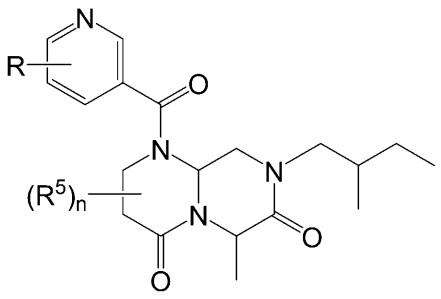
【化２４】



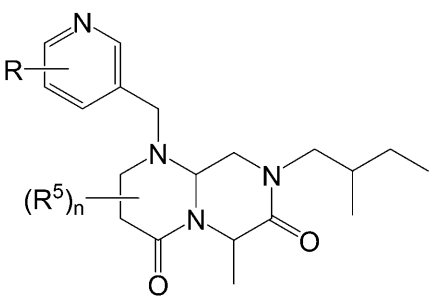
(IVa) ,



(IVb) ,



(IVc) または



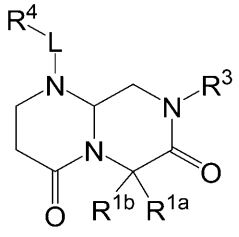
(IVd)

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体であり、式中、R^5及びｎは、式（Ｉ）について記載されるとおりであり、Ｒは、式（Ｉ）について記載されるように、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシなどの１つ以上の任意の置換基を表す。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＶａ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＶｂ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＶｃ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。いくつかの実施形態において、化合物は、式（ＩＶｄ）、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のものである。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）の化合物：

【化２５】



（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体であり、式中、Ｌ、R^{1a}、R^{1b}、R^3、及びR^4は、式（Ｉ）について記載されるとおりである。いくつ

かの実施形態において、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－または－ＣＨ$_2$－であり、Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、独立して、Ｈ、または～ＣＯ$_2$Ｈで任意選択により置換されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、Ｒ^{3}は、Ｃ$_4$～Ｃ$_5$アルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_5$アルケニル、またはＣ$_3$～Ｃ$_5$シクロアルキルで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、Ｒ^{4}は、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＨ、フルオロ、及びクロロから選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルまたはピリジルである。いくつかの変形形態において、Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}の一方は、Ｈであり、他方は、メチルなどのＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルである。

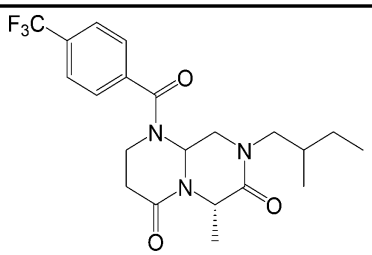
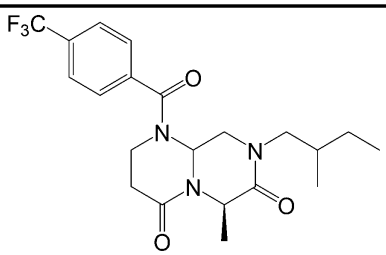
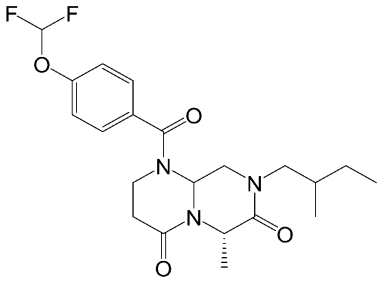
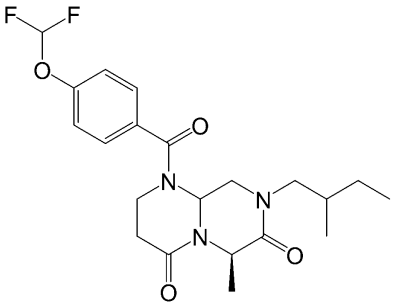
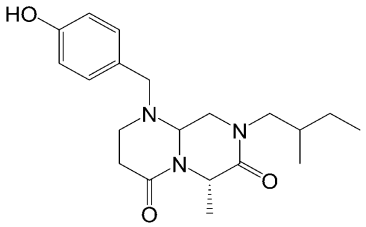
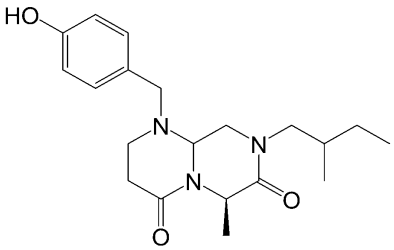
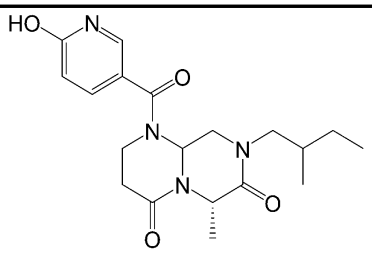
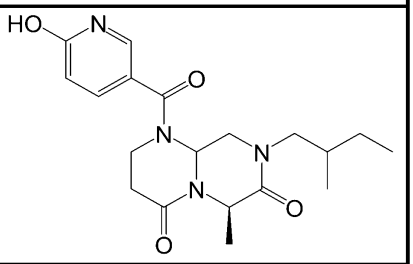
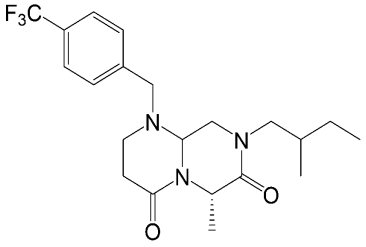
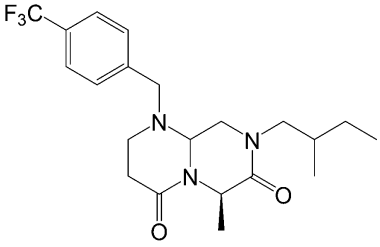
【０１６４】

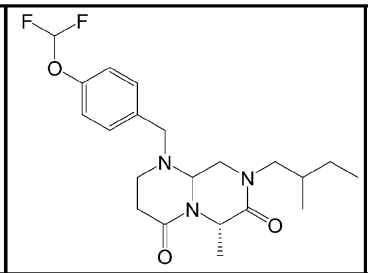
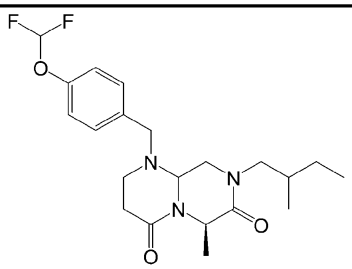
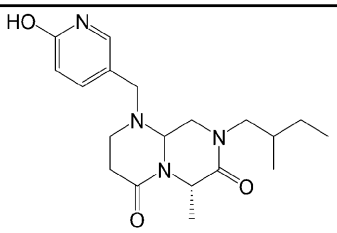
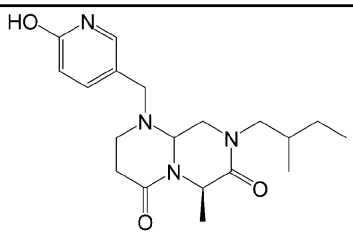
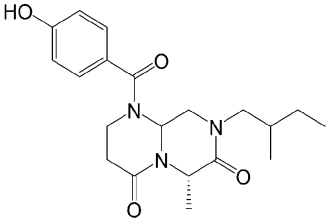
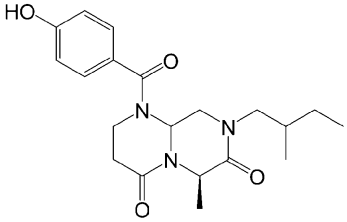
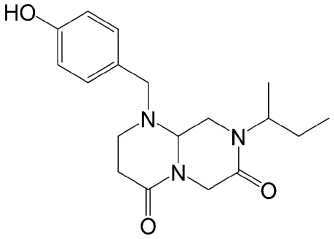
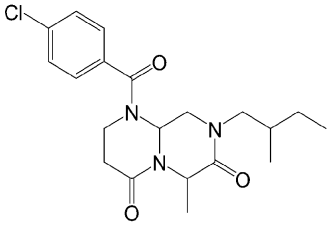
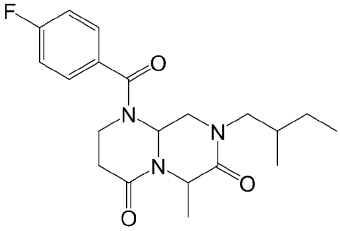
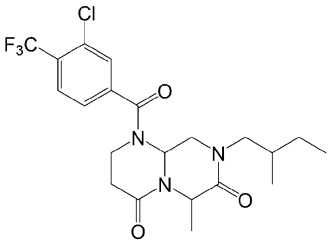
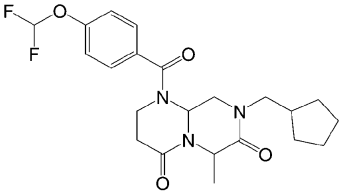
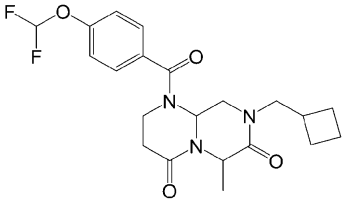
本明細書の説明において、ある部分に関するあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様は、他の部分に関するあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様と、あたかも各々及び全ての説明の組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているのと同じように、組み合わせることができることが理解される。例えば、式（Ｉ）のＬに関して本明細書で提供されるあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様は、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、及びｎに関するあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様と、あたかも各々及び全ての組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているのと同じように、組み合わせることができる。式（Ｉ）に関する全ての説明、変形形態、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書で詳述される他の式に対しても、あたかも全ての式に関する各々及び全ての説明、変形形態、実施形態、または態様が個別かつ独立して列挙されているのと同じように、同様に適用され、同様に記載されるものと理解される。例えば、式（Ｉ）に関する全ての説明、変形形態、実施形態、または態様は、該当する場合、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、（ＩＩＩｄ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）、及び（Ｖ）などの本明細書で詳述される式のいずれに対しても、あたかも全ての式に関する各々及び全ての説明、変形形態、実施形態、または態様が個別かつ独立して列挙されているのと同じように、同様に適用され、同様に記載される。

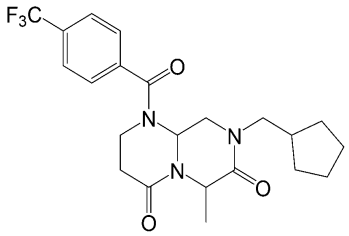
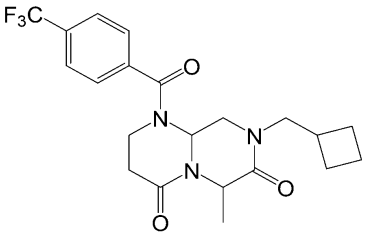
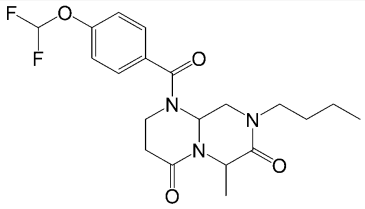
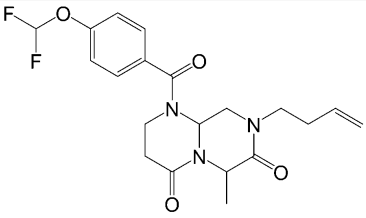
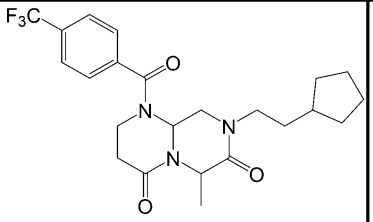
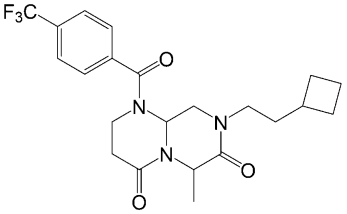
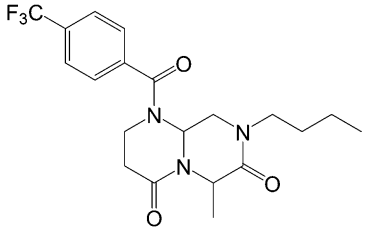
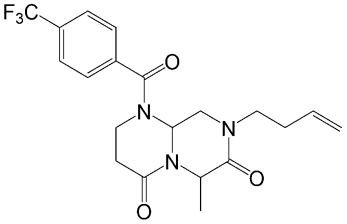
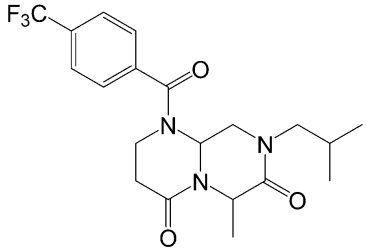
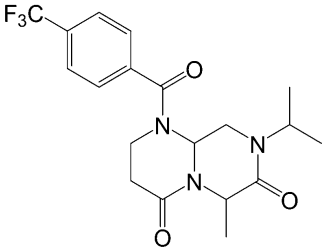
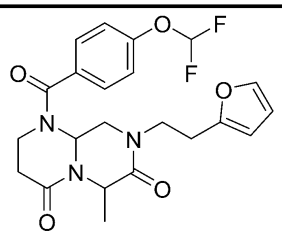
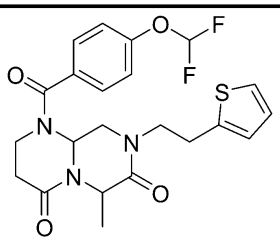
【０１６５】

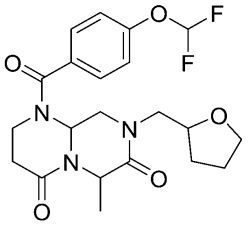
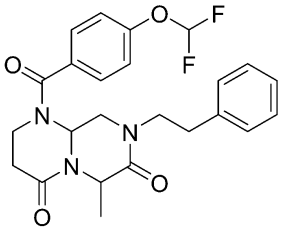
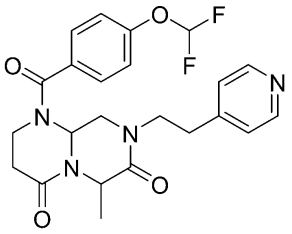
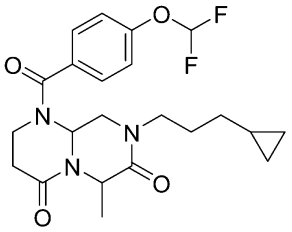
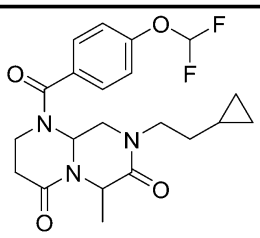
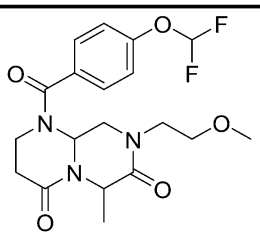
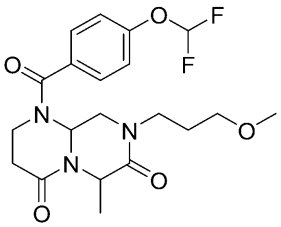
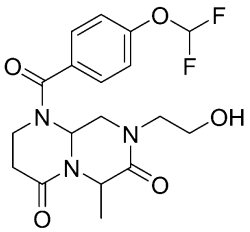
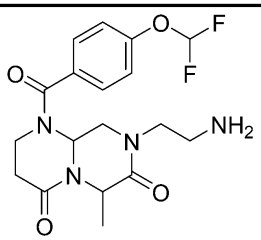
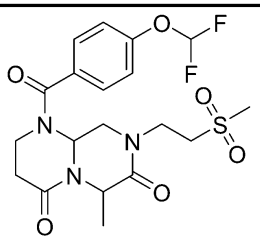
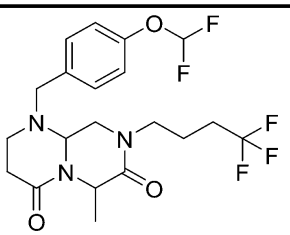
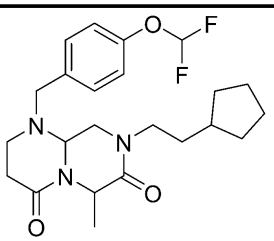
いくつかの実施形態において、表１化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体提供される。表１中のものを含む本開示に記載されるいくつかの化合物は、特定の立体異性体及び／または非立体化学的形態として示されるが、表１のものを含む本開示の化合物のいずれかの任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態を含む任意または全ての立体化学的形態、及び任意の互変異性体または他の形態も本明細書に記載されるものと理解される。

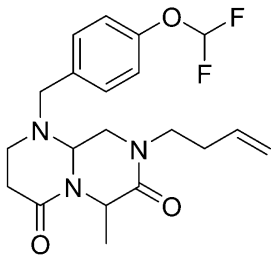
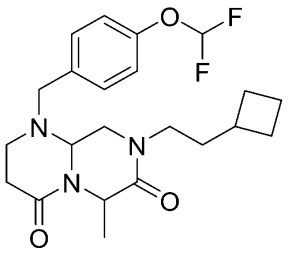
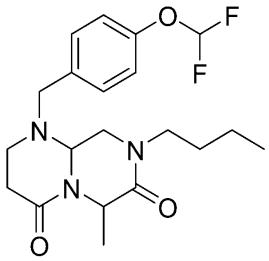
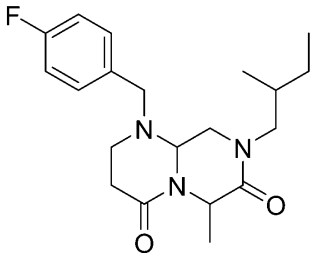
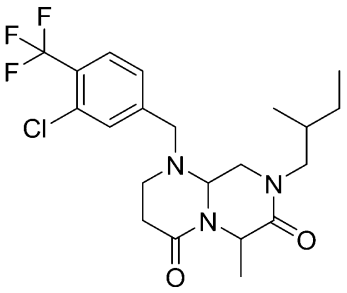
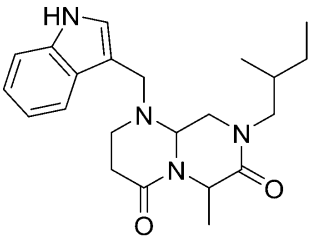
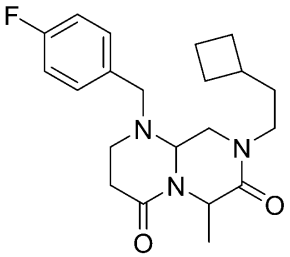
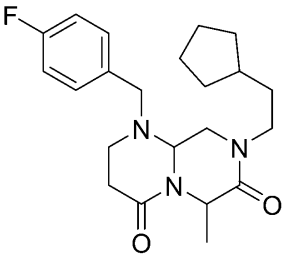
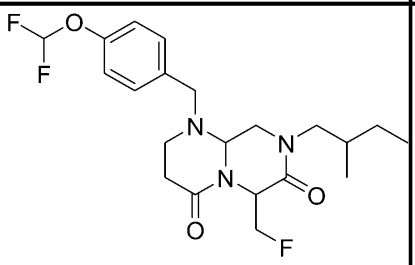
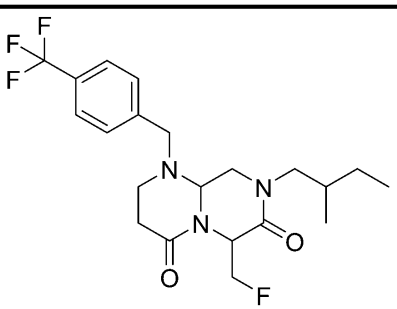
表１.

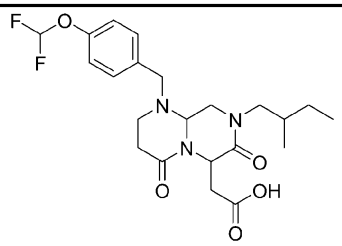
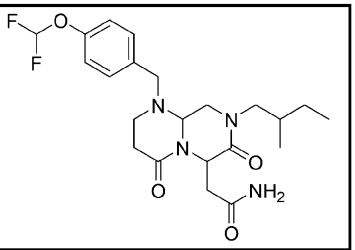
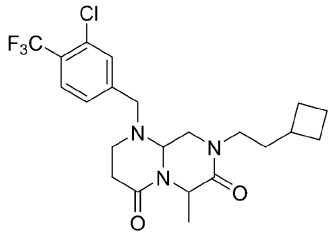
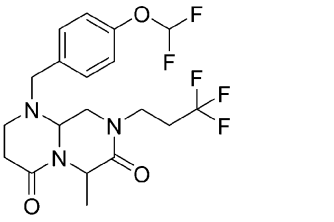
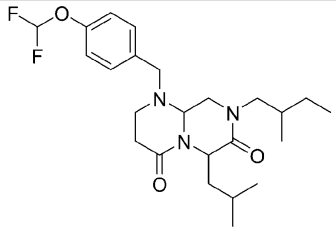
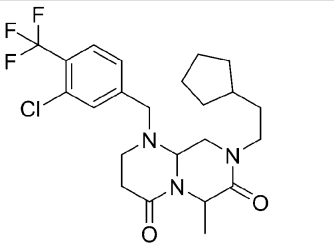
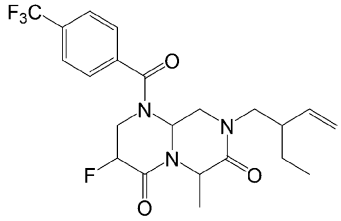
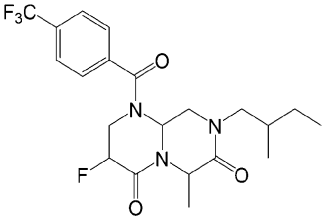
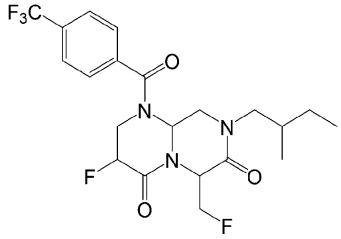
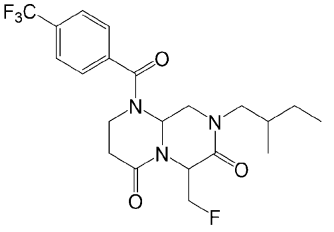
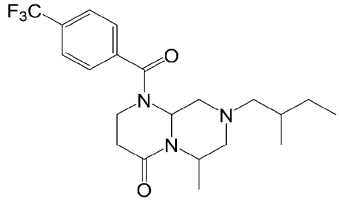
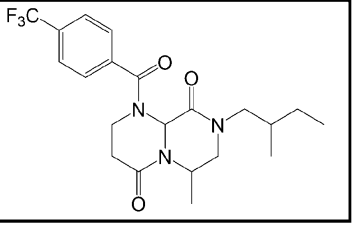
化合物	構造	化合物	構造
１ａ		１ｂ	
２ａ		２ｂ	
３ａ		３ｂ	
４ａ		４ｂ	
５ａ		５ｂ	

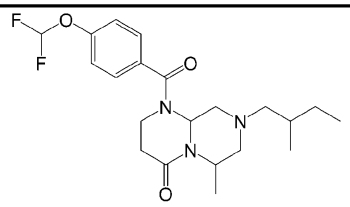
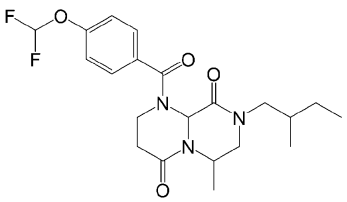
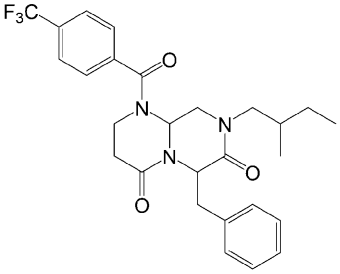
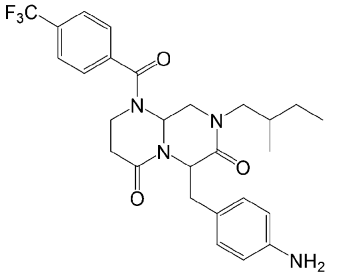
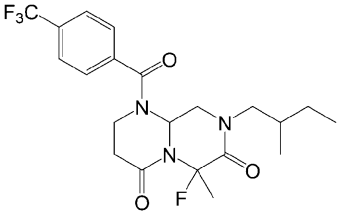
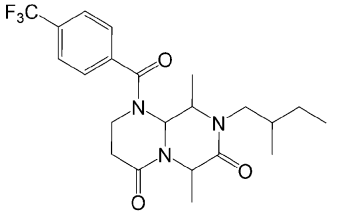
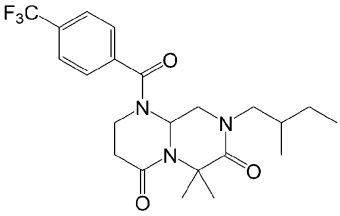
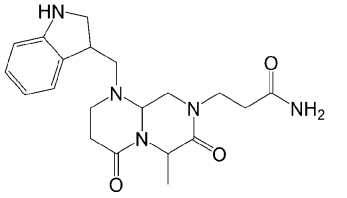
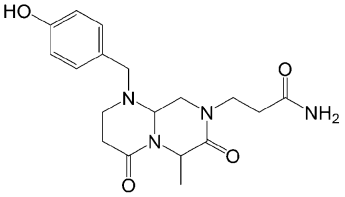
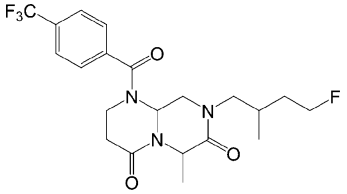
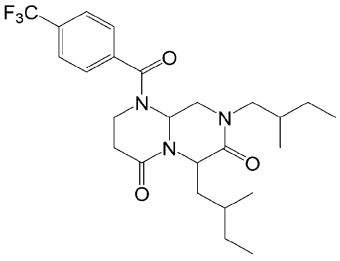
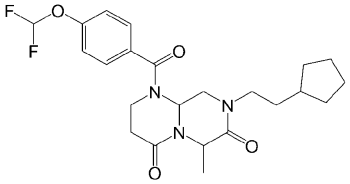
6 a		6 b	
7 a		7 b	
8 a		8 b	
9		1 0	
1 1		1 2	
1 3		1 4	

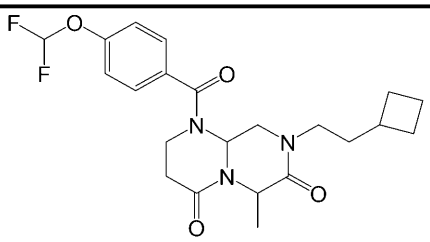
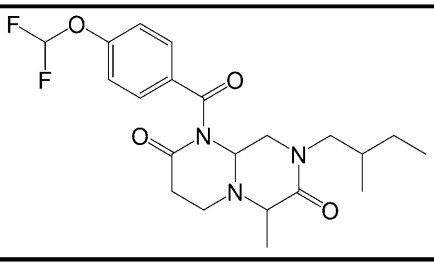
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

4 9		5 0	
5 1		5 2	
5 3		5 4	
5 5		5 6	
5 7		5 8	
5 9		6 0	

6 1		6 2	
6 3		6 4	
6 5		6 6	
6 7		6 8	
6 9		7 0	
7 1		7 2	

7 3		7 4	

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体。

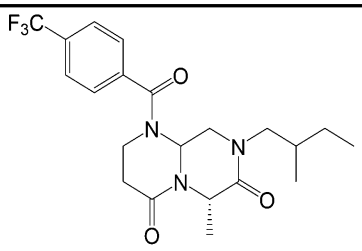
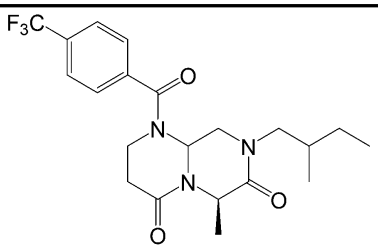
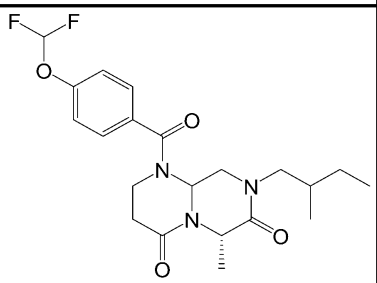
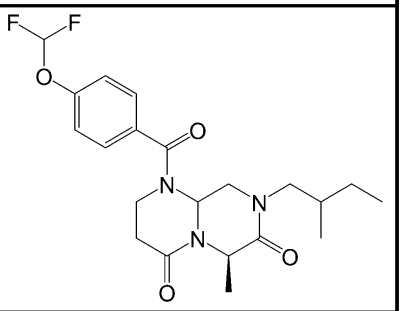
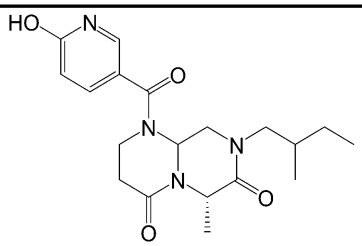
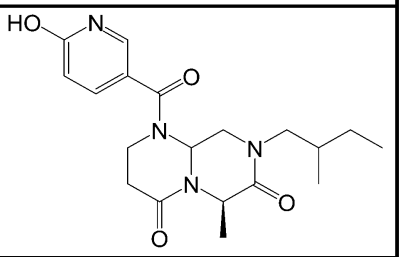
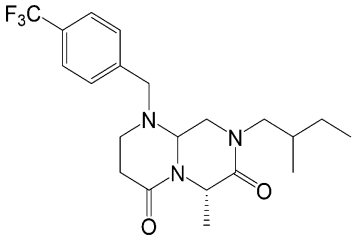
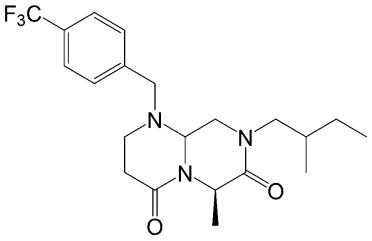
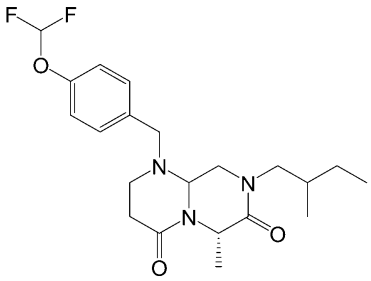
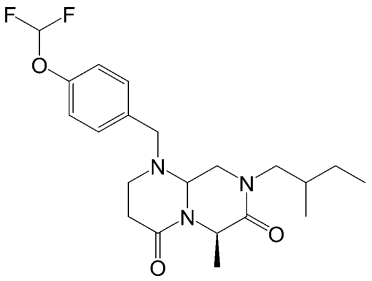
【０１６６】

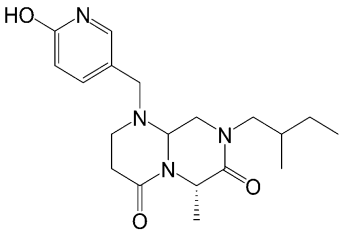
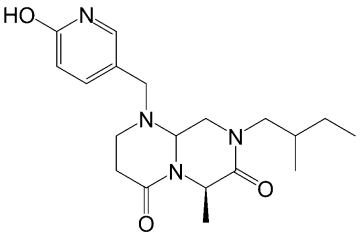
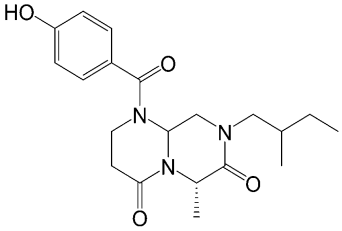
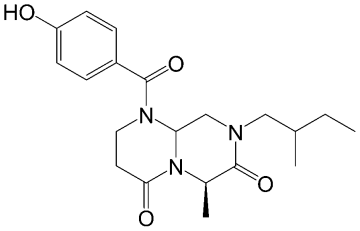
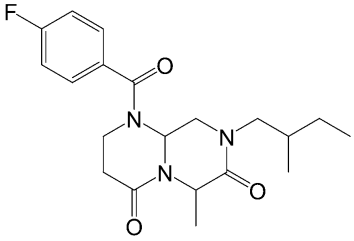
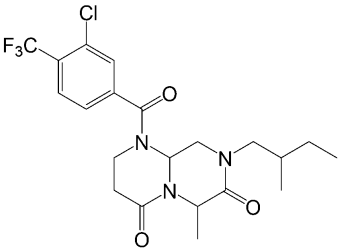
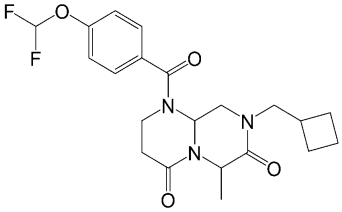
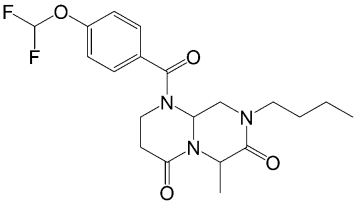
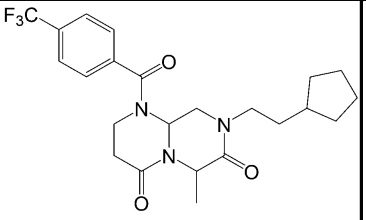
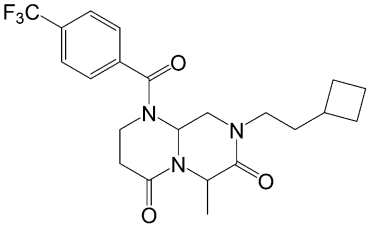
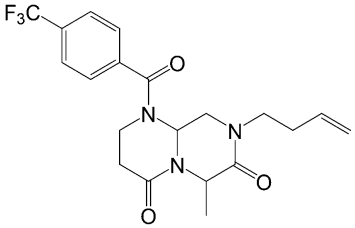
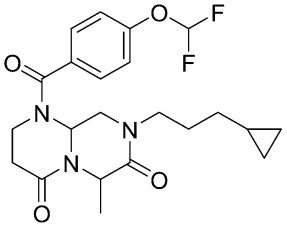
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、化合物３ａ、３ｂ、９、１０、１３、１５、１６、１８、２１、２３－２９、３１－４１、４３－４８、５０、５２、または５４ではない。

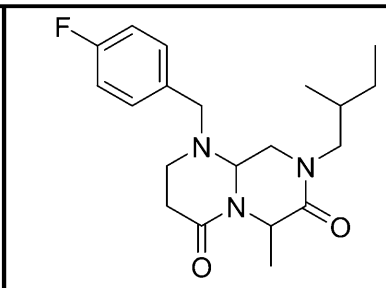
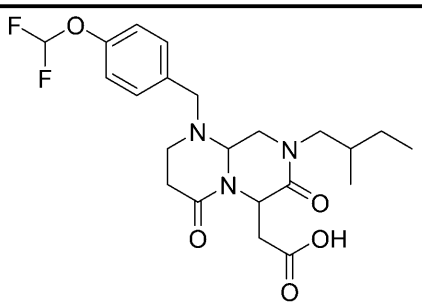
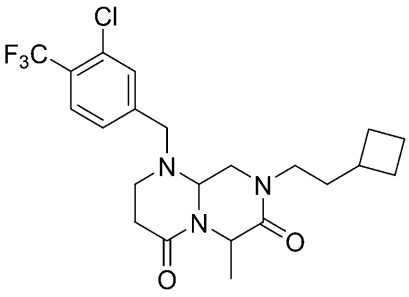
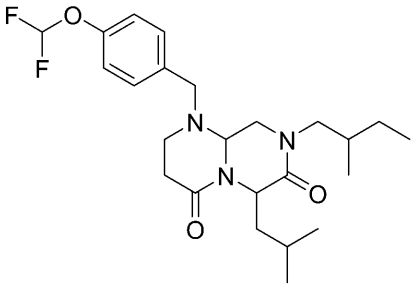
【０１６７】

いくつかの実施形態において、表１Ａ化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体提供される。表１Ａ中のものを含む本開示に記載されるいくつかの化合物は、特定の立体異性体及び／または非立体化学的形態として示されるが、表１Ａのものを含む本開示の化合物のいずれかの任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態を含む任意または全ての立体化学的形態、及び任意の互変異性体または他の形態も本明細書に記載されるものと理解される。

表１Ａ.

化合物	構造	化合物	構造
１ａ		１ｂ	
２ａ		２ｂ	
４ａ		４ｂ	
５ａ		５ｂ	
６ａ		６ｂ	

7 a		7 b	
8 a		8 b	
1 1		1 2	
1 4		1 7	
1 9		2 0	
2 2		3 0	

４２		４９	
５１		５３	

またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体。

【０１６８】

本発明の記載において、示される式の置換基及び／または変数の組み合わせは、そのような関与が安定した化合物をもたらす場合にのみ許容されることが理解される。

【０１６９】

さらに、遊離塩基または遊離酸の形態で存在する式（Ｉ）の全ての化合物は、当業者に知られている方法によって、適切な無機または有機の塩基または酸と処理することで、その薬学的に許容される塩に変換され得る。式（Ｉ）の化合物の塩は、標準的な技法によって、その遊離塩基または遊離酸の形態に変換することができる。

【０１７０】

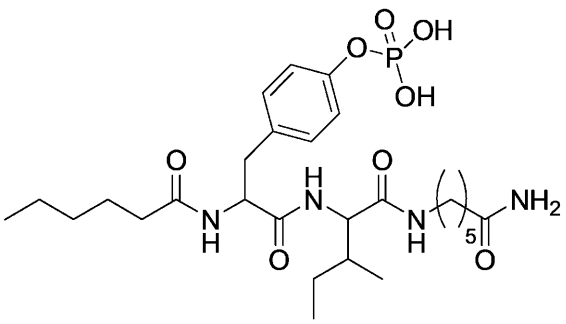
ホスゴニメトン及び関連化合物

ホスゴニメトンは、プロドラッグであり、皮下注射後の血漿中で活性薬物ＡＴＨ－１００１（Ｄｉｈｅｘａ；ＵＳ２０１４／００９４４１３を参照）に急速に変換される。活性薬物ＡＴＨ－１００１は、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）受容体及びそのチロシンキナーゼＭＥＴ、受容体系の陽性モジュレーターとして作用する。

【０１７１】

ホスゴニメトンは、化合物Ａ１９の薬学的に許容される塩である：

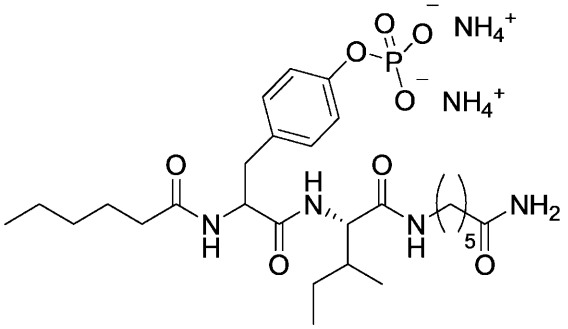
【化２６】

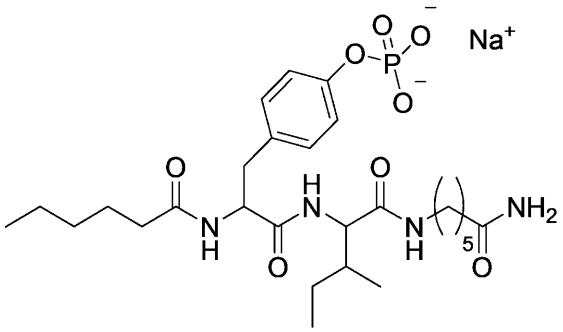


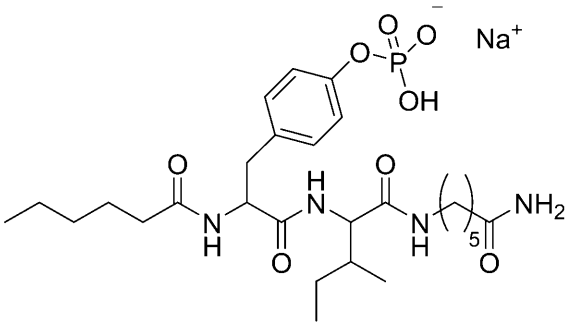
A19

。

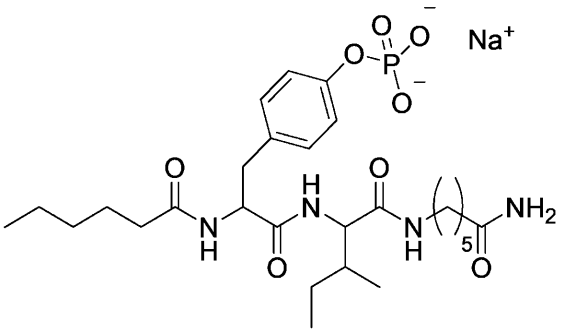
【０１７２】
化合物Ａ１９の非限定例の薬学的に許容される塩としては、以下が挙げられる：
【化２７】


、


、及び


。

【０１７３】
別途指示のない限り、ホスゴニメトンは、以下に示される、化合物Ａ１９のモノナトリウム塩を指す：
【化２８】


。

【０１７４】

化合物Ａ１９及びその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、例えば、ホスゴニメトンは、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１７／２１０４８９Ａ１号に記載されているような、当業者らに既知の方法を使用して合成及び特性評価され得る。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、ホスゴニメトンは、皮下投与用に製剤化される。

【０１７６】

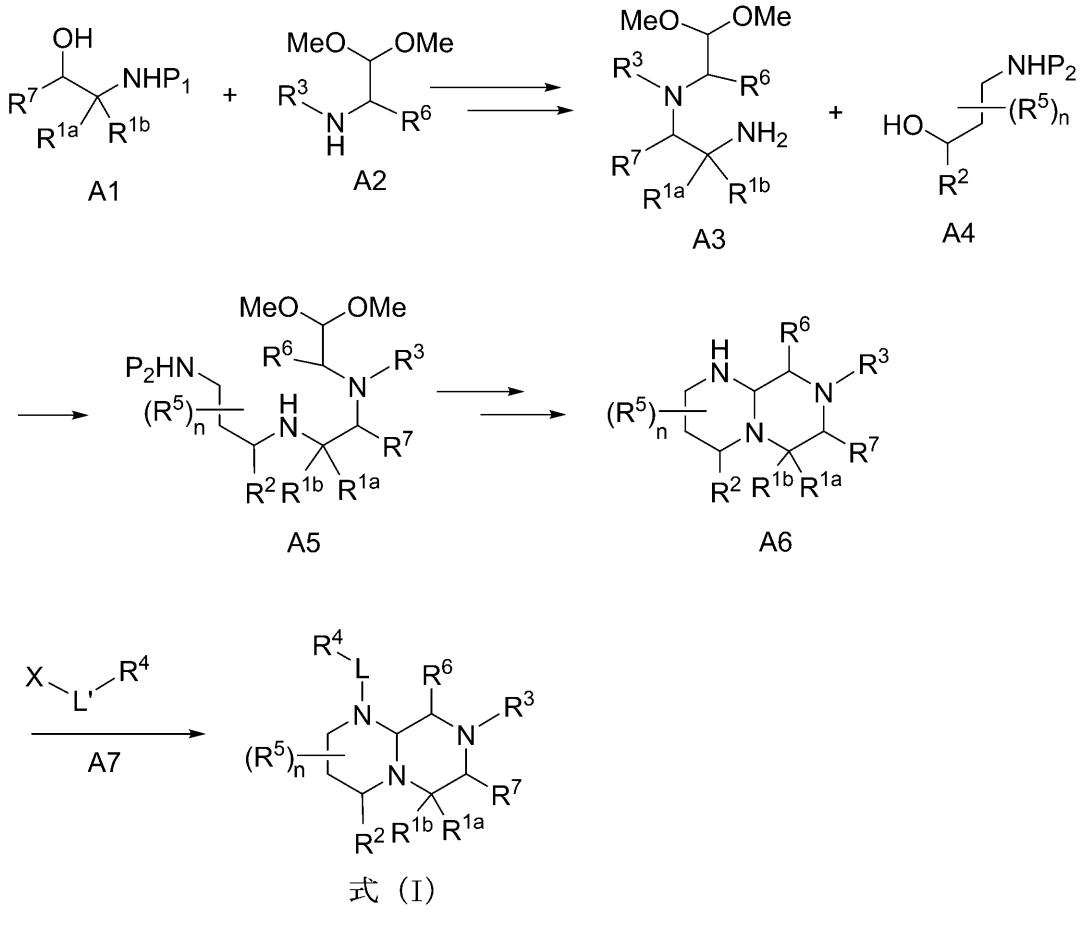
合成の方法

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、当該技術分野において知られている有機化学合成法を使用することによって、調製することができる。一般に、出発成分は、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｉｎｃ．、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｔｒｉｘ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＴＣＩ、及びＦｌｕｏｒｏｃｈｅｍ　ＵＳＡなどの供給元から入手してもよいし、当業者に知られている資料に従って合成してもよいし（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｗｉｌｅｙ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ　２０００）参照）、本明細書に記載されるように調製されてもよい。

【０１７７】

一般的な反応スキーム１．

【化２９】



【０１７８】

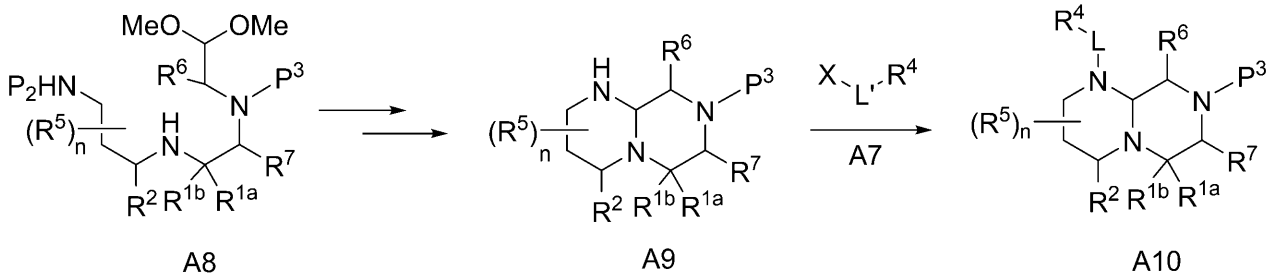
一般的な反応スキーム１は、式（Ｉ）の化合物を調製するための例示的な方法を提供する。一般的な反応スキーム１におけるR^{1a}、R^{1b}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、Ｌ、及びｎは、本明細書に定義されるとおりである。Ｘは、所望の反応を促進するた

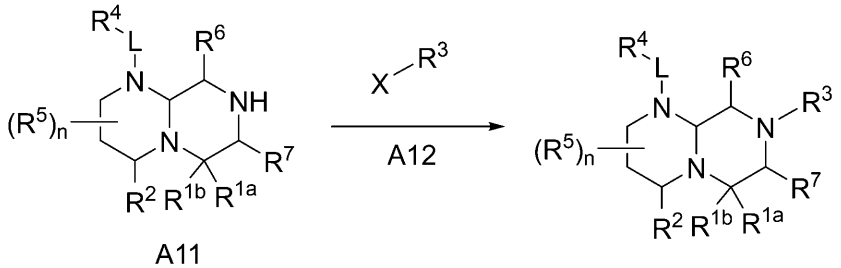
めに選択される反応性部分である（例えば、ハロ）。P_1及びP_2は、好適な保護基である。L’は、L’－R^4と二級アミンとの間の反応から所望のL部分が生じるように選択される。構造A１の化合物は、購入するか、または当該技術分野において知られている方法に従って調製される。A１とA２を適切なカップリング条件（例えば、T_3P及び塩基）下で反応させて、A１とA２との間のカップリング反応による生成物A３を得る。次いで、A３とA４を好適なカップリング条件（例えば、T_3P及び塩基）下で反応させて、化合物A５を得る。次いで、化合物A５を環化（例えば、ギ酸を使用）し、脱保護（例えば、ピペリジンを使用）して、化合物A６を得る。次いで、化合物A６を化合物A７と反応させることで、示される式（Ｉ）の最終化合物が得られる。

【０１７９】

一般的な反応スキーム２．

【化３０】





式（I）

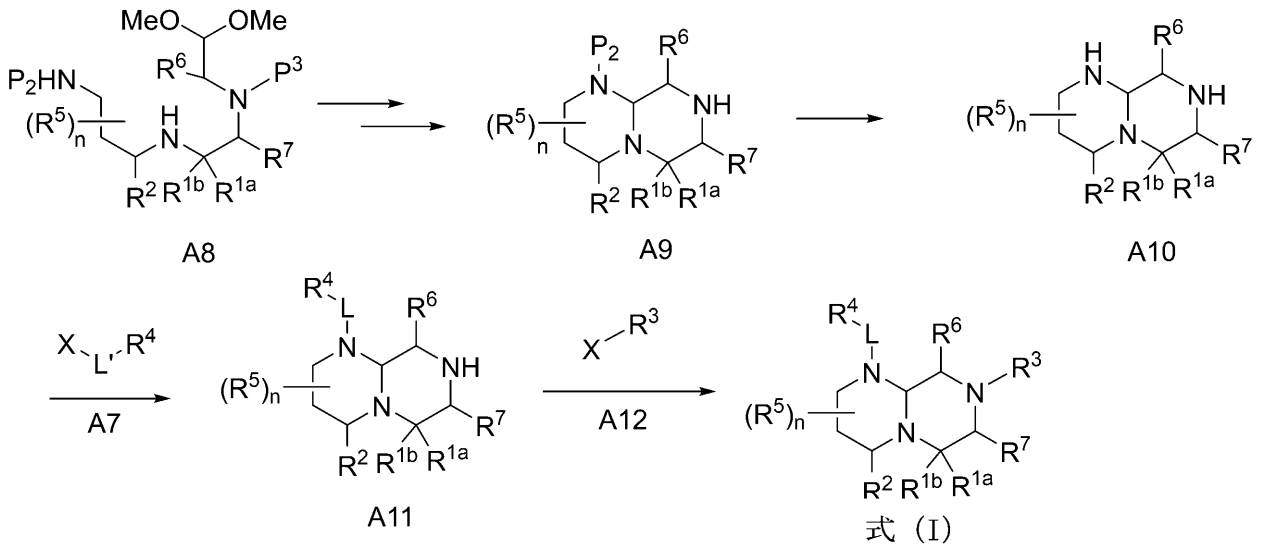
【０１８０】

式（Ｉ）の化合物の代替合成方法を一般的な反応スキーム２に示す。一般的な反応スキーム２におけるR^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、L、及びnは、本明細書に定義されるとおりである。P_2は、好適な保護基である。各Xは、所望の反応を促進するために選択される反応性部分である（例えば、ハロ）。L’は、L’－R^4と二級アミンとの間の反応から所望のL部分が生じるように選択される。中間体A５を、R^3基に除去可能な保護基P^3（例えば、パラ－メトキシベンジル）を用いて調製し、中間体A８を得る。次いで、A８を環化（例えば、ギ酸を使用）し、脱保護（例えば、ピペリジンを使用）して、化合物A９を得る。次いで、化合物A９をA７と反応させて、化合物A１０を得る。次いで、化合物A１０を脱保護して（例えば、硝酸セリウムアンモニウムにより）、化合物A１１を得る。次いで、化合物A１１をA１２と反応させることで、式（Ｉ）の最終化合物が得られる。

【０１８１】

一般的な反応スキーム３．

【化３１】



【０１８２】

一般的な反応スキーム２に示される方法に関連する方法を一般的な反応スキーム３に示す。この方法では、二環式コアの２個のアミン窒素原子を脱保護して化合物Ａ１０を得、次いで、Ａ７と反応させて化合物Ａ１１を得る。その後、Ａ１２との反応により、式（Ｉ）の最終化合物が得られる。

【０１８３】

式（Ｉ）の化合物の調製には様々な代替戦略が当業者に利用可能であることに留意されたい。例えば、式（Ｉ）の他の化合物は、適切な出発原料を使用して類似の方法に従って調製することができる。

【０１８４】

本明細書に記載される化合物を調製するプロセスにおいて、中間体化合物の官能基を好適な保護基によって保護する必要があり得ることは、当業者には理解されるであろう。そのような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、及びカルボン酸が含まれ得る。ヒドロキシに対して好適な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ及びアミジノに対して好適な保護基には、ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。カルボン酸に対して好適な保護基には、アルキル、アリール、またはアリールアルキルエステルが含まれる。保護基は、当業者に知られている、または本明細書に記載される標準的技術に従って、任意選択により付加または除去される。保護基の使用は、Ｇｒｅｅｎ，Ｔ．Ｗ．ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｚ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（１９９９），３ｒｄ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙに詳述されている。当業者であれば理解するように、保護基は、Ｗａｎｇ樹脂、Ｒｉｎｋ樹脂または２－クロロトリチル－クロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【０１８５】

医薬組成物及び製剤

さらなる態様において、本明細書で提供されるのは、医薬組成物である。医薬組成物は、前述の化合物のいずれか１つ（または複数）と、薬学的に許容される担体とを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経口投与用に製剤化される。他の実施形態において、医薬組成物は、注入用に製剤化される。さらに多くの実施形態において、医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同

位体形態、もしくは立体異性体と、追加の治療薬剤とを含む。そのような治療薬剤の非限定的な例は、本明細書において、以下に記載される。

【０１８６】

好適な投与経路には、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼科、肺、経粘膜、経皮、膣、耳、鼻、及び局所投与が含まれるが、これらに限定されない。加えて、例に過ぎないが、非経口送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射だけでなく、髄腔内、直接室内、腹腔内、リンパ管内、及び鼻腔内注射が含まれる。

【０１８７】

ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、全身的ではなく局所的に、例えば、多くの場合、デポ調製剤または持続放出性製剤で、化合物を器官に直接注射することにより、投与される。特定の実施形態において、長期作用型製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態において、薬物は、標的化薬物送達系、例えば、器官特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。このような実施形態において、リポソームは、当該器官に対して標的化され、当該器官に選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、速放性製剤の形態、持続放出性製剤の形態、または中間放出製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、局所投与される。

【０１８８】

式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、広範な投与量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療において、１日あたり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、及び１日あたり５～４０ｍｇの投与量が、いくつかの実施形態において使用される投与量の例である。例示的な投与量は、１日あたり１０～３０ｍｇである。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療対象、治療対象の体重、ならびに主治医の選好及び経験に依存し得る。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、単回用量で投与される。典型的に、そのような投与は、剤を迅速に導入するために、注射、例えば、静脈内注射による。しかしながら、他の経路も適宜使用される。本開示の化合物の単回投与はまた、急性状態の治療にも使用され得る。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、複数回用量で投与される。いくつかの実施形態において、投薬は、１日あたり約１回、２回、３回、４回、５回、６回または６回を超える。他の実施形態において、投薬は、およそ月１回、２週に１回、週１回、または１日おきに１回である。別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、別の治療薬剤は、約１回／日～約６回／日で一緒に投与される。別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、治療薬剤の投与は、約７日未満継続される。さらに別の実施形態において、投与は、約６、１０、１４、２８日、２ヶ月、６ヶ月、または１年を超えて継続される。場合によっては、連続投与が可能であり、必要な限り維持される。

【０１９１】

式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の投与は、必要な限り継続され得る。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体

形態、もしくは立体異性体は、１、２、３、４、５、６、７、１４、または２８日間を超えて投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、２８、１４、７、６、５、４、３、２、または１日間未満、投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、継続的に、例えば、慢性的な影響の治療（例えば、神経炎症病態）に対して、長期投与される。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、複数の投与量で投与される。化合物の薬物動態学における対象者間の変動性により、最適な治療には投与レジメンの個別化が必要であることは当該技術分野において知られている。化合物の投与量は、本開示に照らして、日常的な実験によって見出すことができる。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、医薬組成物に製剤化される。具体的な実施形態において、医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工することを容易にする賦形剤及び助剤を含む１つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路による。任意の薬学的に許容される技術、単体、及び賦形剤は、明細書に記載される医薬組成物を製剤化するのに好適に使用される：Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０；及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）。

【０１９４】

本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、薬学的に許容される希釈剤（複数可）、賦形剤（複数可）、または担体（複数可）とを含む、医薬組成物である。また、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、薬学的に許容される希釈剤（複数可）、賦形剤（複数可）、または担体（複数可）とを含む、医薬組成物を投与するための方法である。

【０１９５】

ある特定の実施形態において、化合物は、併用療法として、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体が、他の治療薬剤と混合された医薬組成物として投与される。以下の方法のセクション及び本開示全体を通して記載される有効成分の全ての組み合わせが本明細書に包含される。具体的な実施形態において、医薬組成物は、１つ以上の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含む。

【０１９６】

医薬組成物は、本明細書で使用される場合、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び／または賦形剤などの他の化学成分との混合物

を指す。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、化合物の生物体への投与を容易にする。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される治療または使用の方法を実施するには、治療上有効な量の本明細書で提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体が、治療すべき疾患、障害または医学的状態を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。具体的な実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。ある特定の実施形態において、治療上有効な量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康、使用される化合物の効力、ならびに他の要因に応じて異なる。本明細書に記載される化合物は、単独で、または１つ以上の治療薬剤との組み合わせで混合物の構成成分として使用される。

【０１９７】

一実施形態において、１つ以上の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、水溶液に製剤化される。具体的な実施形態において、水溶液は、例に過ぎないが、ハンク溶液、リンゲル液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合性のある緩衝液から選択される。他の実施形態において、１つ以上の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、経粘膜投与用に製剤化される。具体的な実施形態において、経粘膜用製剤は、透過すべき障壁（例えば、血液脳関門）に適した浸透剤を含む。本明細書に記載される化合物が他の非経口注射用に製剤化されるさらに他の実施形態において、適切な製剤は、水性溶液または非水性溶液を含む。具体的な実施形態において、そのような溶液は、生理学的に適合性のある緩衝液及び／または賦形剤を含む。

【０１９８】

別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、経口投与用に製剤化される。化合物は、活性化合物を、例えば、薬学的に許容される担体または賦形剤と合わせることによって製剤化される。種々の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、例に過ぎないが、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤などを含む経口剤形に製剤化される。

【０１９９】

ある特定の実施形態において、経口使用のための医薬調製物は、１つ以上の固体賦形剤を式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のうちの１つ以上と混合し、任意選択により、得られた混合物を粉砕し、顆粒の混合物を加工し、所望により好適な助剤を加えた後、錠剤または糖衣錠コアを得ることによって、得られる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなど；またはその他のもの、例えば、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰまたはポビドン）またはリン酸カルシウムなどのフィラーである。具体的な実施形態において、崩壊剤が任意選択により添加される。崩壊剤には、例に過ぎないが、架橋型クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩が含まれる。

【０２００】

一実施形態において、糖衣錠コア及び錠剤などの剤形は、１つ以上の好適なコーティングを備える。具体的な実施形態において、濃縮された糖液が剤形のコーティングに使用される。糖液は、例に過ぎないが、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合液などの追加の成分を任意選択により含有する。また識別のために、染料及び／または色素もコーティングに任意選択により添加される。さらに、染料及び／または色素は、活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、

任意選択により利用される。

【０２０１】

ある特定の実施形態において、治療上有効な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のうちの少なくとも１つは、他の経口剤形に製剤化される。経　口剤形には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル剤、ならびにゼラチン及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られた密封軟カプセル剤が含まれる。具体的な実施形態において、プッシュフィットカプセル剤は、１つ以上のフィラーと混合された有効成分を含有する。フィラーには、例に過ぎないが、ラクトース、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに、任意選択により安定剤が含まれる。他の実施形態において、軟カプセル剤は、好適な液体中に溶解または懸濁された１つ以上の活性化合物を含有する。好適な液体には、例に過ぎないが、１つ以上の脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールが含まれる。加えて、安定剤が任意選択により添加される。

【０２０２】

他の実施形態において、治療上有効な量の本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のうちの少なくとも１つは、頬側または舌下投与用に製剤化される。頬側または舌下投与に好適な製剤には、例に過ぎないが、錠剤、ロゼンジ剤、またはゲル剤が含まれる。さらに他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、ボーラス注射または持続注入に好適な製剤を含む、非経口注射用に製剤化される。具体的な実施形態において、注射用製剤は、単位剤形（例えば、アンプル）または多回投与容器で提供される。注射剤には、防腐剤が任意選択により添加される。さらに他の実施形態において、医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の無菌懸濁液、溶液または乳濁液として、非経口注射に好適な形態で製剤化される。非経口注射製剤は、任意選択により、懸濁化剤、安定化剤及び／または分散剤などの製剤化を含有する。具体的な実施形態において、非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形態である活性化合物の水溶液を含む。追加の実施形態において、１つまたは複数の活性化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体）の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製される。本明細書に記載される医薬組成物での使用に好適な親油性溶媒またはビヒクルには、例に過ぎないが、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。ある特定の具体的な実施形態において、水性注射用懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有する。任意選択により、懸濁液は、好適な安定剤または化合物の溶解度を高めて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする剤を含有する。あるいは、他の実施形態において、有効成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、無菌パイロジェンフリー水で構成するための粉末形態である。

【０２０３】

さらに他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、局所投与される。化合物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香膏、クリームまたは軟膏などの様々な局所投与可能な組成物に製剤化される。そのような医薬組成物は、任意選択により、溶解剤、安定剤、張度向上剤、緩衝液及び防腐剤を含有する。

【０２０４】

さらに他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、経皮投与用に製剤化される。具体的な実施形態において、経皮製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを採用し、ポリマーまたは接着剤中に溶解及び／または分散された親油性乳濁液または緩衝水溶液

であり得る。種々の実施形態において、そのようなパッチは、薬剤の連続的なパルス送達またはオンデマンド送達用に構成することができる。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の経皮送達は、イオントフォレシスパッチなどの手段によって達成される。ある特定の実施形態において、経皮パッチは、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の制御送達を提供する。具体的な実施形態において、吸収速度は、速度制御膜を使用することによって、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル内に閉じ込めることによって、遅くなる。代替的な実施形態において、吸収を高めるために、吸収促進剤が使用される。吸収促進剤または担体は、皮膚の通過を助ける薬学的に許容される吸収性溶媒を含む。例えば、一実施形態において、経皮デバイスは、支持部材、化合物を任意選択により担体とともに含むリザーバー、化合物を長時間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚に送達する任意選択の速度制御バリア、及びデバイスを皮膚に固定する手段を備えた包帯の形態である。

【０２０５】

他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、吸入による投与用に製剤化される。吸入による投与に好適な様々な形態には、エアロゾル、ミストまたは粉末が含まれるが、これらに限定されない。式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体のいずれかの医薬組成物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガス）の使用により、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーによる提示の形態で簡便に送達される。具体的な実施形態において、加圧エアロゾルの投与単位は、計量された量を送達するバルブを提供することによって、決定される。ある特定の実施形態において、例に過ぎないが、吸入器または吹入器で使用するためのゼラチン製のカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基材との粉末混合物を含有するように製剤化される。

【０２０６】

さらに他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、カカオ脂または他のグリセリドなどの従来の坐剤用基材、及びポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの合成ポリマーなどを含有する、浣腸剤、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸などの経直腸組成物に製剤化される。組成物の坐剤形態において、限定するものではないが、任意選択によりカカオ脂と組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスが最初に溶融する。

【０２０７】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工することを容易にする賦形剤及び助剤を含む１つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、任意の従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路による。任意の薬学的に許容される技術、担体、及び賦形剤が任意選択により好適に使用される。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含む医薬組成物は、例に過ぎないが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスなどの従来の様式で製造される。

【０２０８】

医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と、有効成分として少なくとも１つの本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、とを含む。有効成分は、遊離酸もしくは遊離塩基の形態、または薬学的に許容される塩の形態である。加えて、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、Ｎ－オキシド、結晶形態（多形

としても知られる）、及び同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。本明細書に記載される化合物の全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒などとの溶媒和物だけでなく、非溶媒和物も包含する。本明細書で提示される化合物の溶媒和物もまた本明細書で開示されるものとみなされる。加えて、医薬組成物は、任意選択により、他の医療用または医薬用剤、担体、補助剤、例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝液、及び／または他の治療上価値のある物質を含む。

【０２０９】

式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含む組成物の調製方法は、化合物を１つ以上の薬学的に許容される不活性賦形剤または担体とともに製剤化して、固体、半固体、または液体を形成することを含む。固体組成物には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、及び坐剤が含まれるが、これらに限定されない。液体組成物には、化合物を溶解した溶液、化合物を含む乳濁液、または式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含むリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含有する溶液が含まれる。半固体組成物には、ゲル剤、懸濁剤、及びクリーム剤が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される医薬組成物の形態は、液体溶液または懸濁液、使用前に液体中の溶液または懸濁液にするのに好適な固体形態、または乳濁液としての形態を含む。これらの組成物はまた、任意選択により、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝液などの微量の無毒の補助物質を含有する。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含む医薬組成物は、例示的に、薬剤が溶液中、懸濁液中またはその両方で存在する液体の形態をとる。典型的に、組成物が溶液または懸濁液として投与される場合、剤の第１の部分が溶液中に存在し、剤の第２の部分が液体マトリックス中の懸濁液である微粒子形態で存在する。いくつかの実施形態において、液体組成物は、ゲル製剤を含む。他の実施形態において、液体組成物は、水性である。

【０２１１】

ある特定の実施形態において、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤などの１つ以上のポリマーを含有する。有用なポリマーには、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性ポリマー、及び水架橋型カルボキシル含有ポリマーなどの非水溶性ポリマーが含まれる。本明細書に記載されるある特定の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウム及びデキストランから選択される粘膜接着性ポリマーを含む。

【０２１２】

有用な医薬組成物はまた、任意選択により、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の溶解を補助する可溶化剤を含む。「可溶化剤」とは、一般に、剤のミセル溶液または真の溶液の形態をもたらす剤を含む。ある特定の許容される非イオン性界面活性剤、例えば、ポリソルベート８０が可溶化剤として有用であり、眼科領域で許容されるグリコール、ポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール４００、及びグリコールエーテルも可能である。

【０２１３】

さらに、有用な医薬組成物は、任意選択により、１つ以上のｐＨ調整剤または緩衝剤、例えば、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸及び塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナト

リウム及びトリスヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；ならびにクエン酸／デキストロース、炭酸水素ナトリウム及び塩化アンモニウムなどの緩衝剤を含む。そのような酸、塩基及び緩衝液は、組成物のｐＨを許容可能な範囲に維持するために必要な量で含まれる。

【０２１４】

さらに、有用な組成物はまた、任意選択により、組成物のオスモル濃度を許容可能な範囲にするのに必要な量で１つ以上の塩を含む。そのような塩には、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオン及び塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩、チオ硫酸、または亜硫酸水素塩アニオンを有するものが含まれ、好適な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、及び硫酸アンモニウムが含まれる。

【０２１５】

他の有用な医薬組成物は、任意選択により、微生物の活性を抑制するために１つ以上の防腐剤を含む。好適な防腐剤には、メルフェン及びチオメルサールなどの水銀含有物質；安定化二酸化塩素；ならびに塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニア、及び塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。

【０２１６】

さらなる他の有用な組成物は、物理的安定性を高めるため、または他の目的のために、１つ以上の界面活性剤を含む。好適な非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド及び植物油、例えば、ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油；ならびにポリオキシエチレンアルキルエーテル及びアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール１０、及びオクトキシノール４０が含まれる。

【０２１７】

さらなる他の有用な組成物は、必要に応じて、化学的安定性を高めるために１つ以上の抗酸化剤を含む。好適な抗酸化剤には、例に過ぎないが、アスコルビン酸及び二亜硫酸ナトリウムが含まれる。

【０２１８】

ある特定の実施形態において、水性懸濁組成物は、単回用量の再密閉不可能な容器中に包装される。あるいは、複数回投与の再密閉可能な容器が使用され、この場合、組成物中に防腐剤を含めるのが典型的である。

【０２１９】

代替的な実施形態において、疎水性医薬化合物のための他の送達系が採用される。リポソーム及び乳濁液は、本明細書で有用な送達ビヒクルまたは担体の例である。ある特定の実施形態において、Ｎ－メチルピロリドンなどの有機溶媒も採用される。追加の実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、治療薬剤を含有する疎水性固体ポリマーの半透過性マトリックスなどの徐放性システムを使用して送達される。様々な徐放性材料が本明細書において有用である。いくつかの実施形態において、徐放性カプセル剤は、数週間から最大１００日以上にわたって化合物を放出する。治療薬の化学的性質及び生物学的安定性に応じて、タンパク質の安定性のための追加の戦略が採用される。

【０２２０】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される製剤は、１つ以上の抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物及び／または他の一般的な安定化剤を含む。そのような安定化剤の例としては、（ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｖのグリセロール、（ｂ）約０．１％～約１％ｗ／ｖのメチオニン、（ｃ）約０．１％～約２％ｗ／ｖのモノチオグリセロール、（ｄ）約１ｍＭ～約１０ｍＭのＥＤＴＡ、（ｅ）約０．０１％～約２％ｗ／ｖのアスコルビン酸、（ｆ）０．００３％～約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、（ｇ）０．００１％～約０．０５％ｗ／ｖ．のポリソルベート２０、（ｈ）アルギニン、（ｉ）ヘパリン、（ｊ）硫酸デキストラン、（ｋ）シクロデキストリン、（ｌ）ペントサンポリ硫酸及び他のヘパリン類似物質、（ｍ）マグネシウム及び亜鉛などの二価カチオン、ま

たは（ｎ）それらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２２１】
いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９の濃度は、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％，１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖ未満である。
【０２２２】
いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９の濃度は、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％、１９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％、１８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％、１７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％、１６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％、１５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％、１４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％、１３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％、１２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％、１１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％、１０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％、９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％、８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％、７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％、６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％、５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１２５％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ超である。
【０２２３】
いくつかの実施形態において、医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の濃度は、およそ０．０００１％～およそ５０％、およそ０．００１％～およそ４０％、およそ０．０１％～およそ３０％、およそ０．０２％～およそ２９％、およそ０．０３％～およそ２８％、およそ０．０４％～およそ２７％、およそ０．０５％～およそ２６％、およそ０．０６％～およそ２５％、およそ０．０７％～およそ２４％、およそ０．０８％～およそ２３％、およそ０．０９％～およそ２２％、およそ０．１％～およそ２１％、およそ０．２％～およそ２０％、およそ０．３％～およそ１９％、およそ０．４％～およそ１８％、およそ０．５％～およそ１７％、およそ０．６％～およそ１６％、およそ０．７％～およそ１５％、およそ０．８％～およそ１４％、およそ０．９％～およそ１２％、またはおよそ１％～およそ１０％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖの範囲である。
【０２２４】
いくつかの実施形態において、医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の濃度は、およそ０．００１％～およそ１０％、およそ０．０１％～およそ５％、およそ０．０２％～およそ４．５％、およそ０．０３％～およそ４％、およそ０．０４％～およそ３．５％、およそ０．０５％～およそ３％、およそ０．０６％～およそ２．５％、およそ０．

０７％～およそ２％、およそ０．０８％～およそ１．５％、およそ０．０９％～およそ１％、または、およそ０．１％～およそ０．９％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖの範囲である。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、または０．０００１ｇ以下である。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５ｇ、３ｇ、３．５ｇ、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、または１０ｇ超である。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物中に提供される式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇ、または１～３ｇの範囲である。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、方法は、化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、皮下注射によって投与することを含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、方法は、経口剤形によってＨＧＦ／ＭＥＴ陽性モジュレーターを投与することを含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、方法は、化合物２ａ、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、経口剤形によって投与することを含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、方法は、化合物１ａ、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、経口剤形によって投与することを含む。

【０２３２】
いくつかの実施形態において、方法は、化合物５ａ、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、経口剤形によって投与することを含む。
【０２３３】
いくつかの実施形態において、方法は、化合物６ａ、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、経口剤形によって投与することを含む。
【０２３４】
いくつかの実施形態において、方法は、化合物７ａ、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、経口剤形によって投与することを含む。
【０２３５】
キット／製品
本明細書に記載される治療用途で使用するために、キット及び製品も提供される。いくつかの実施形態において、そのようなキットは、バイアル、チューブなどの１つ以上の容器を受容するように区分されたケース、パッケージ、または容器を備え、容器（複数可）のそれぞれは、本明細書に記載される方法で使用される個々の要素のうちの１つを含む。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。
【０２３６】
本明細書で提供される製品は、包装材料を含有する。医薬品の包装に使用される包装材料には、例えば、米国特許第５，３２３，９０７号、同第５，０５２，５５８号及び同第５，０３３，２５２号に見出されるものが含まれる。医薬品の包装材料の例としては、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、ならびに選択された製剤及び意図された投与及び治療の様式に適した任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、容器（複数可）は、任意選択により組成物中に、または本明細書で開示される別の剤と組み合わせて、本明細書に記載される１つ以上の化合物を含む。容器（複数可）は、任意選択により、無菌アクセスポートを有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈内注射用溶液バッグまたはバイアルである）。そのようなキットは、任意選択により、本明細書に記載される方法での使用に関する識別情報もしくはラベルまたは説明書とともに化合物を含む。
【０２３７】
例えば、キットは、典型的に、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の使用について、商業的及び使用者の視点から望ましい様々な材料（試薬（任意選択により濃縮された形態）及び／またはデバイスなど）のうちの１つ以上をそれぞれ含む、１つ以上の追加の容器を含む。そのような材料の非限定的な例としては、限定するものではないが、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、担体、パッケージ、容器、バイアル、及び／または内容物及び／または使用に関する説明が記載されたチューブラベル、ならびに使用に関する説明が記載された添付文書が挙げられる。説明書一式も典型的に含まれる。ラベルは、任意選択により、容器上にあるか、または容器に付属する。例えば、ラベルを形成する文字、数字または他の文字が容器自体に付着、成形またはエッチングされる場合、ラベルは、容器上にあるか、または容器を保持する入れ物または担体内に、例えば、添付文書として、ラベルがある場合、ラベルは、容器に付属する。加えて、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されることを示すために使用される。加えて、ラベルは、本明細書に記載される方法など、内容物の使用に関する指示を示す。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含有する１つ以上の単位剤形を含有するパックまたはディスペンサーデバイスで提示される。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属箔またはプラスチック箔を含有する。あるいは、パックまたはディスペンサーデバイスは、投与に関する説明書が添付されている。あるいは、パックまたはディスペンサーは、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関が定める形式で容器に付属される表示が添付されており、この表示は、

ヒトまたは獣医学的投与に関する薬物の形態に対して当局の承認を反映するものである。そのような表示は、例えば、米国食品医薬品局によって承認された処方薬に対するラベル、または承認された製品の添付文書である。いくつかの実施形態において、適合性のある薬学的担体に製剤化された式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を含有する組成物は、調製され、適切な容器に入れられ、指定される状態の治療のためのラベルが貼られる。

【０２３８】

使用／治療の方法

本開示の実施形態は、肝細胞増殖因子を調節することを、それを必要とする対象に行うための方法であって、当該対象に、有効量の本明細書で開示される化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体）を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、肝細胞増殖因子を活性化する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、肝細胞増殖因子活性を正に調節する。肝細胞増殖因子の調節（例えば、阻害または活性化）は、当該技術分野において知られている多種多様な方法で評価及び実証することができる。キット及び市販のアッセイは、肝細胞増殖因子が調節（例えば、阻害または活性化）されたかどうか、及びその程度を決定するために利用することができる。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を調節することを、それを必要とする対象に行うために使用するための、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を調節することを、それを必要とする対象に行うための医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩である。

【０２４０】

出願人は、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９が、関心の高い特定の疾患に関連して、有望な活性を示すことを発見した。したがって、一態様において、本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を調節することを、それを必要とする対象に行うための方法であって、当該対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を活性化することを、それを必要とする対象に行うための方法であって、当該対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、肝細胞増殖因子を活性化することを、それを必要とする対象に行うための方法であって、当該対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することを含む、方法である。

【０２４１】

より具体的な特定の実施形態において、調節することは、疾患、病態または損傷を治療する、またはそれらの症状を軽減することを含む。いくつかの実施形態において、疾患、病態、または損傷は、神経炎症病態である。神経炎症病態は、多発性硬化症、脳卒中、前頭側頭型認知症、脳症、または脳炎であり得る。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、多発性硬化症（ＭＳ）である。多発性硬化症は、中枢神経系（ＣＮＳ）の慢性炎症性疾患であり、脱髄、グリオーシス、神経軸索の損傷、及び炎症により病理学的に特徴付けられる。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、ＭＳに関連した炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、または

その薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脱髄に関連したグリア細胞死を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、グリオーシスを低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、神経軸索損傷を低減する。いくつかの実施形態において、多発性硬化症を有する対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与することは、総合障害度評価尺度（ＥＤＳＳ）の長期的改善、ＭＳ機能的複合（ＭＳＦＣ）スコアの改善、神経構造（視床、上部頸髄）もしくは病変のボリュメトリックＭＲＩの改善、または神経変性もしくは骨髄変性の血漿バイオマーカー、及び／または疾患発生率再燃の低減をもたらす。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、脳卒中である。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳卒中に関連した炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳卒中に起因する炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、対象が脳卒中を経験するリスクを低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を脳卒中に罹患した対象に投与することは、影響を受けた構造の体積ＭＲＩの改善、及び／または言語及び／または運動機能を含めた測定における心理尺度の改善をもたらす。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、前頭側頭型認知症である。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、特発性前頭側頭型認知症である。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、前頭側頭型認知症に関連した炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、前頭側頭型認知症に起因する炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を、前頭側頭型認知症に罹患している対象に投与することは、ＴＡＲ　ＤＮＡ結合タンパク質４３（ＴＤＰ－４３）レベル、血清プロ顆粒（ＰＲＧＮ）及びＮｆＬレベル、縦方向ボリュメトリックＭＲＩ、及び／または心理測定スケールの改善をもたらす。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、小血管脳症（「ビンスワンジャー病」）、多梗塞性認知症、または脳卒中などの脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、慢性外傷性脳症などの脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、神経毒素の蓄積につながる肝器官機能不全（肝性脳症）及び／または神経毒素の蓄積につながる腎臓器官機能不全（尿毒症脳症）による脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、末梢敗血症による脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、糖尿病を含むがこれに限定されない代謝障害による脳症（代謝性脳症）であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、慢性外傷性脳症などの脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、脳機能の障害を特徴とする稀な障害である橋本脳症であるか、それに関連するか、またはそれに起因する。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳症に関連した炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳症に関連するか、またはそれに起因する炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を脳症に罹患した対象に投与することは、脳機能及び／または脳機能障害につながる疾患の尺度の改善をもたらす。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、脳炎である。いくつかの実施形態において、神経炎症病態は、自己免疫性脳炎、ウイルス性脳炎、または細菌性脳炎などの脳炎である。いくつかの実施形態において、自己免疫性脳炎は、ＮＭＤＡＲ脳炎である。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳炎に関連した炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳炎に起因する炎症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、脳炎の炎症に関連した低酸素症を低減する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することは、ニューロンの生存を改善する。いくつかの実施形態において、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を脳炎に罹患している対象に投与することは、頭蓋内圧、炎症性サイトカイン：ＩＬ－１、ＣＸＣＬ１０、ＣＣＬ３、ＩＬ－１０、ＣＣＬ２２、及びＩＬ－６のＣＳＦ発現の低減、及び／または認知及び記憶の心理測定尺度の改善をもたらす。

【０２４８】

また、本明細書で提供されるのは、神経炎症病態に関連した炎症を低減するための方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体型もしくは立体異性体を対象に投与することを含む、方法である。種々の実施形態において、神経炎症病態は、炎症に起因する関連する低酸素症である。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、神経炎症は、末梢の炎症または末梢神経系の疾患もしくは障害に起因しない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、認知症に起因しない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、神経変性疾患に起因しない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に起因しない。いくつかの実施形態において、神経炎症の治療を受ける対象は、認知症に罹患していない。いくつかの実施形態において、神経炎症の治療を受ける対象は、神経変性疾患に罹患していない。いくつかの実施形態において、神経炎症の治療を受ける対象は、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、及び／または感覚難聴及び視力喪失に罹患していない。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、神経炎症は、末梢の炎症または末梢神経系の疾患もしく

は障害に関連していない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、認知症に関連していない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、神経変性疾患に関連していない。いくつかの実施形態において、神経炎症は、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、または感覚難聴及び視力喪失に関連していない。いくつかの実施形態において、神経炎症の治療を受ける対象は、認知症に罹患していない。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、本開示は、げっ歯類及び哺乳動物（例えば、ヒト）を含むがこれらに限定されない対象におけるタンパク質の活性（例えば、肝細胞増殖因子活性）を、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を対象に投与することによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、肝細胞増殖因子の調節は、肝細胞増殖因子の活性化である。いくつかの実施形態において、調節のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％を超える。いくつかの実施形態において、阻害のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％を超える。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、本開示は、細胞における肝細胞増殖因子活性を、肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該細胞を接触させることによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、組織における肝細胞増殖因子活性を、組織における肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該組織を接触させることによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、生物における肝細胞増殖因子活性を、生物における肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該生物を接触させることによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、動物における肝細胞増殖因子活性を、動物における肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該動物を接触させることによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、哺乳動物における肝細胞増殖因子活性を、哺乳動物における肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該哺乳動物を接触させることによって、調節する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、ヒトにおける肝細胞増殖因子活性を、ヒトにおける肝細胞増殖因子の活性を調節するのに十分な量の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と当該ヒトを接触させることによって、調節する方法を提供する。他の実施形態において、本開示は、肝細胞増殖因子活性によって媒介される疾患を治療することを、そのような治療を必要とする対象において行う方法を提供する。いくつかの変形形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体による肝細胞増殖因子の調節は、肝細胞増殖因子の活性化に関与する。

【０２５３】

他の実施形態は、他の経路または同じ経路の他の要素または重複する標的酵素群を調節することが知られている治療薬剤が、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と組み合わせて使用される、併用療法のための方法を提供する。一態様において、そのような治療法は、１つ以上の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と、相乗的または相加的な治療効果をもたらす、治療薬剤、治療用抗

体、及び他の治療形態との組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０２５４】

現在、多くの治療薬剤が当該技術分野において知られており、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態において、多発性硬化症を有する対象は、ベータインターフェロン、グラチラマー、クラドリビン、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、フィンゴリモド、フマル酸モノメチル、オザニモド、シポニモド、テリフルノミド、アレムツズマブ、ミトキサントロン、ナタリズマブ、オクレリズマブまたはステロイドなどの治療薬剤でも治療される。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、脳卒中を有しているかまたは脳卒中から回復している患者に投与され、この患者は二次性小動脈瘤の予防及び治療のために組織プラスミノーゲン活性化剤またはカルシウムアンタゴニストなどの治療薬剤による治療も受けている。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、全身性または局所コルチコステロイド、アバタセプト、トシリズマブと組み合わせて、例えば、前頭側頭型認知症を有する対象に投与され、該対象は、抗うつ薬または抗精神病薬などの治療薬剤でも治療されている。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、抗うつ薬、抗不安薬、及び／または抗精神病薬から選択される。抗うつ薬には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）（例えば、デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、パロキセチン、またはエスシタロプラム）が含まれ得るが、これらに限定されない。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、アリピプラゾール（Ａｂｉｌｉｆｙ）、ハロペリドール（Ｈａｌｄｏｌ）、オランザピン（Ｚｙｐｒｅｘａ）、及びリスペリドン（Ｒｉｓｐｅｒｄａｌ）などの抗精神病薬の使用または投与を含み得る。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、脳症を有する対象はまた、アセトアミノフェン、イブプロフェン、もしくはナプロキセンナトリウムなどの抗炎症剤、アシクロビル、ガンシクロビル、もしくはホスカルネットなどの抗ウイルス剤、または抗生物質などの治療薬剤で治療されている。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、脳炎を有する対象はまた、アセトアミノフェン、イブプロフェン、もしくはナプロキセンナトリウムなどの抗炎症剤、ステロイド（複数可）、抗ウイルス剤、または静脈内抗体（例えば、ＩＶＩｇ）もしくは血漿交換などの治療剤で治療されている。

【０２５９】

現在、多くの治療薬剤が当該技術分野において知られており、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、ガバペンチノイド（例えば、プレガバリンまたはガバペンチン）、デュロキセチン、抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン、デシプラミン、オリミプラミン）、オピオイド様薬（例えば、トラマドールまたはタペンタドール）、デスベンラファキシン、局所剤（例えば、リドカインパッチ及びカプサイシンクリーム）、オピオイド（例えば、オキシコドンもしくはモルヒネ）、または選択的セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、パロキセチン、もしくはエスシタロプラム）から選択される。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、プレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、アミトリプチリン、トラマドール、タペンタドール、オキシコドン、モルヒネ、シタロプラム、パロキセチン、またはエスシタロプラムから選択される。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、治療薬剤は、抗うつ薬、及び／または抗精神病薬から選択される。抗うつ薬には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）が含まれ得るが、これらに限定されない。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、アリピプラゾール（Ａｂｉｌｉｆｙ）、ハロペリドール（Ｈａｌｄｏｌ）、オランザピン（Ｚｙｐｒｅｘａ）、及びリスペリドン（Ｒｉｓｐｅｒｄａｌ）などの抗精神病薬の使用または投与を含み得る。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、潤滑剤としても知られる液体または固体の組織バリアとともに製剤化または投与される。組織バリアの例としては、多糖、ポリグリカン、セプラフィルム、インターシード及びヒアルロン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６２】

式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体と組み合わせることができるさらなる治療薬剤は、Ｈａｒｄｍａｎ、Ｌｉｍｂｉｒｄ及びＧｉｌｍａｎによって編集されたＧｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ「Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」Ｔｅｎｔｈ ＥｄｉｔｉｏｎまたはＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅに見出され、いずれもその全体が参照により本明細書に援用される。

【０２６３】

式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、治療される状態に応じて、本明細書で開示される治療薬剤と組み合わせて使用することができる。したがって、いくつかの実施形態において、１つ以上の式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、上記の他の治療薬剤と共投与される。併用療法で使用される場合、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体は、第２の治療薬剤と同時に、または別々に投与される。この併用投与には、同一剤形での同時投与、別個の剤形での同時投与、及び別個の投与が含まれ得る。すなわち、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、及び上記の治療薬剤のいずれかは、同一剤形に一緒に製剤化し、同時に投与することができる。あるいは、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、及び上記の治療薬剤のいずれかは、両方とも別個の製剤に存在し、これを同時投与することができる。別の代替において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体を投与した直後に上記の治療薬剤のいずれかを投与することができ、その逆も同様である。別個の投与プロトコルのいくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、及び上記の治療薬剤のいずれかは、数分間隔、または数時間間隔、または数日間隔で投与される。

【０２６４】

以下に提供される実施例及び調製は、式（Ｉ）の化合物もしくは化合物Ａ１９、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体、及びかかる化合物の調製方法をさらに例示し、実証するものである。本開示の範囲は、以下の実施例及び調製の範囲によっていかなる点においても限定されるものではないことを理解されたい。以下の実施例において、また本明細書及び特許請求の範囲を通して、単一の立体中心を持つ分子は、特に記述のない限り、ラセミ混合物として存在する。２つ以上の立体中心を持つ分子は、特に記述のない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー／ジアステレオマーは、当業者に知られている方法によって得ることができる。

【実施例】

【０２６５】

以下の実施例は、例示の目的で提供される。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体形態、もしくは立体異性体の調製方法は、本明細書で提供されるか、当業者であれば、導き出すことができる。

【０２６６】

以下に提供される実施例及び調製は、本開示の化合物及びかかる化合物の試験方法をさらに例示し、実証するものである。本開示の範囲は、以下の実施例の範囲によっていかなる点においても限定されるものではないことを理解されたい。

【０２６７】

記載される実施例の化学反応は、本明細書で開示されるいくつかの他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本開示の化合物を調製するための代替方法は、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、例示されていない本開示による化合物の合成は、当業者に明らかな修正によって、例えば、干渉基を適切に保護することによって、記載される試薬以外の当該技術分野で知られている他の好適な試薬を利用することによって、または反応条件、試薬、及び出発原料を常法に修正することによって、実施することができる。あるいは、本明細書で開示されるまたは当該技術分野において知られている他の反応は、本開示の化合物の調製に適用可能であると認識されるであろう。

【０２６８】

以下の実施例で特に指示がない限り、化合物は、ラセミ混合物として単離される。

【０２６９】

本出願では、以下の略語が該当する。

略語

ＡｃＯＨ：酢酸
ＣＡＮ：硝酸セリウムアンモニウム
ＤＡＳＴ：三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥＭ：ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＥＭＥＭ：イーグル最小必須培地
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＥｔＯＨ：エタノール
ＦＢＳ：ウシ胎児血清
Ｆｍｏｃ：フルオレニルメトキシカルボニル
ＨＡＴＵ：（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート
ＬＣ／ＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析
Ｍｅ：メチル
ＭｅＯＨ：メタノール
ＰＢＳ：リン酸緩衝生理食塩水
Ｐｉｃ－ＢＨ$_3$：ピコリンボラン
ＰＭＢ：パラ－メトキシベンジルエーテル
分取ＨＰＬＣ：分取高速液体クロマトグラフィー
ｒｔまたはＲＴ：室温
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
Ｔ$_3$Ｐ：プロパンホスホン酸無水物

合成例

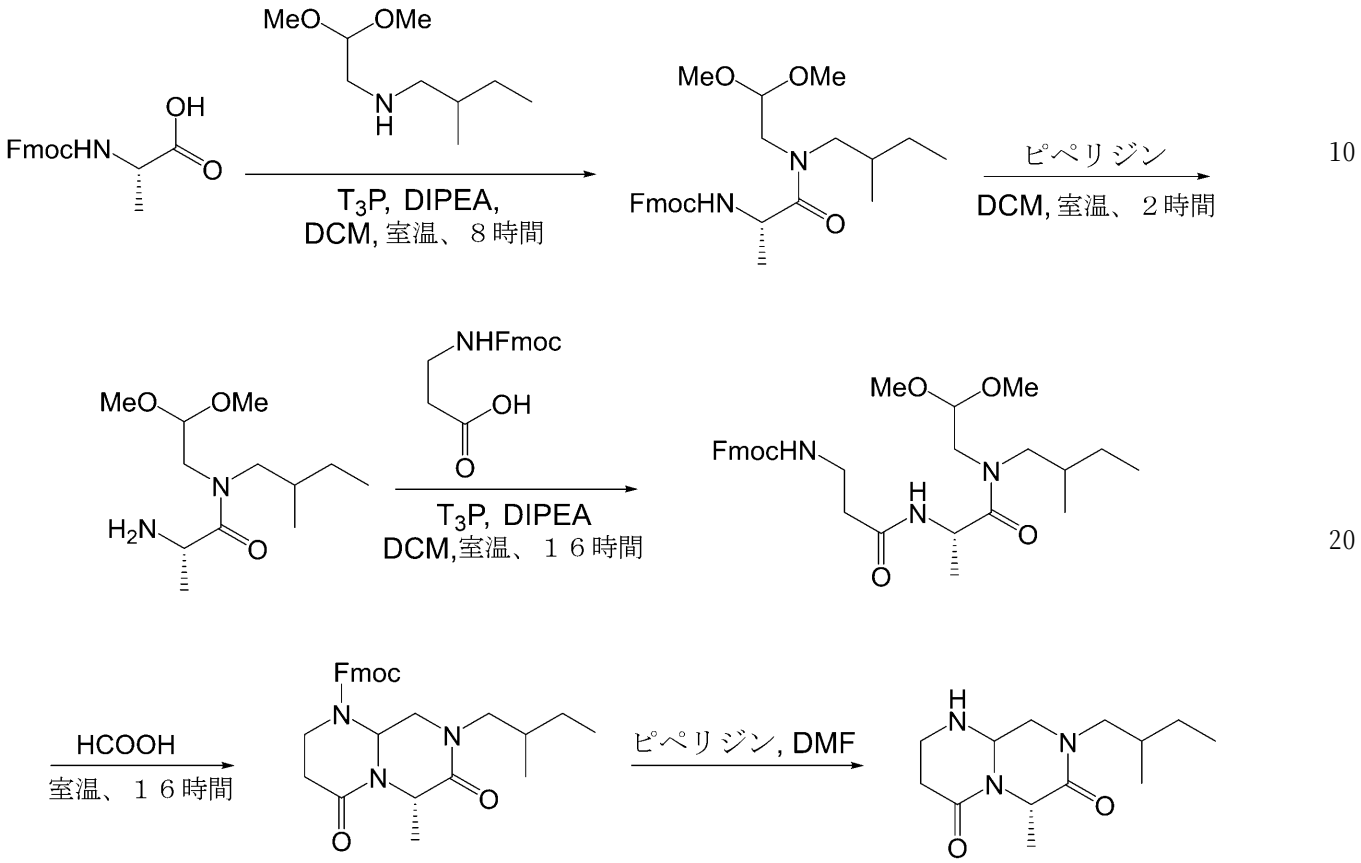
【０２７０】

実施例Ｓ１．（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピ

ラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。この出発原料化合物を調製するための合成ルートをスキーム１に示す。

スキーム１．

【化３２】



【０２７１】

ステップ１：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルカルバマートの合成。ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の化合物（Ｓ）－２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）プロパン酸（５．０ｇ、１６．０７）の撹拌溶液に、Ｔ３Ｐ（１５．２ｍＬ、２４．１）及びＤＩＰＥＡ（５．６ｍＬ、３２．１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－２－メチルブタン－１－アミン（２．８１ｇ、３２．１ｍｍｏｌ．）を加え、撹拌を室温で８時間続けた。反応をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００－２００メッシュシリカゲル、４０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製して、純化合物（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルカルバマート（５．２ｇ、６９．１％）をゴム状化合物として得た。

【０２７２】

ステップ２：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－（２－メチルブチル）プロペンアミドの合成。ＤＭＦ（２３０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルカルバマート（３４．０ｇ、７２．６ｍｍｏｌ

）の撹拌溶液にＤＭＦ中２０％ピペリジン（７０ｍＬ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、過剰のＤＭＦ（１００ｍＬ）を加え、次いで、過剰のｎ－ヘキサン（３×２００ｍＬ）で洗浄した。ＤＭＦ層を回収し、氷冷水（１０００ｍＬ）中に注ぎ、１０％メタノール－ジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－（２－メチルブチル）プロパンアミド（２０．４ｇ、６８．４％）をゴム状の固体として得た。

【０２７３】

ステップ３：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル３－（（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマートの合成。ジクロロメタン中に３－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）プロパン酸（２０．２ｇ、８１．２ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した撹拌溶液（５００ｍＬ）にT_3P（８０ｍＬ、１２１．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２８．６ｍＬ、１６０．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。これに（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－（２－メチルブチル）プロパンアミド（２５．５３　８１．２ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を室温で１６時間続けた。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を水（５００ｍＬ）でクエンチし、混合物をジクロロメタン（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００－２００メッシュシリカゲル、７０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製して、純化合物（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル３－（（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマート（２１．２ｇ、７８．６％）をゴム状化合物として得た。

【０２７４】

ステップ４：（６Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－メチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラートの合成。（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル３－（（２Ｓ）－１－（（２，２－ジメトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマート（２１．０ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にギ酸　（１０５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）水溶液中に取り、次いで、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００－２００メッシュシリカゲル、５０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製して、純化合物（６Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル＝６－メチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラート（２５ｇ、６９．０％）をゴム状物として得た。

【０２７５】

ステップ５：（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン。０℃のＤＭＦ（７０ｍＬ）中の（６Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－メチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラート（１４．０ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＭＦ中２０％ピペリジン（３０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、２時間撹拌した。反応をＴＬＣによってモニタリングした。出発原料が完全に消費されたら、追加のＤＭＦを加え（５０ｍＬ）、次いで、混合物を過剰のｎ－ヘキサン（３×２００ｍＬ）で洗浄した。

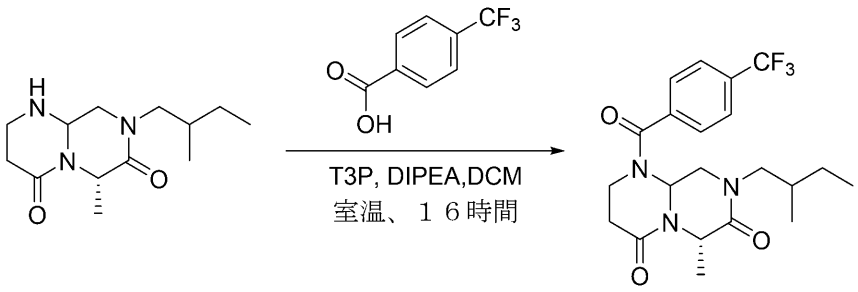
ＤＭＦ層を氷冷水（１０００ｍＬ）中に注ぎ、１０％メタノール－ジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗製化合物（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（６．２５ｇ、８３．８％）を固体として得た。

【０２７６】

実施例Ｓ２．化合物１ａの合成。化合物１ａを調製するための合成ルートをスキーム２に示す。

スキーム２．

【化３３】



1a

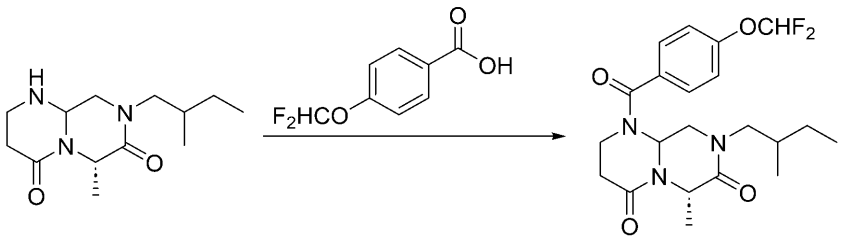
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中に４－（トリフルオロメチル）安息香酸（０．２３２ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液にT_3P（１．２ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．４２ｍＬ、１．８２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１５分間撹拌した。これに（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．３１０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を８時間続けた。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、次いで、凍結乾燥して、化合物１ａ（０．３４０ｇ、６５．３％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔフェニルヘキシル（１５０×１９ｍｍ　５μ）；流速：１６ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２６．０５．

【０２７７】

実施例Ｓ３．化合物２ａの合成。化合物２ａを調製するための合成ルートをスキーム３に示す。

スキーム３．

【化３４】



2a

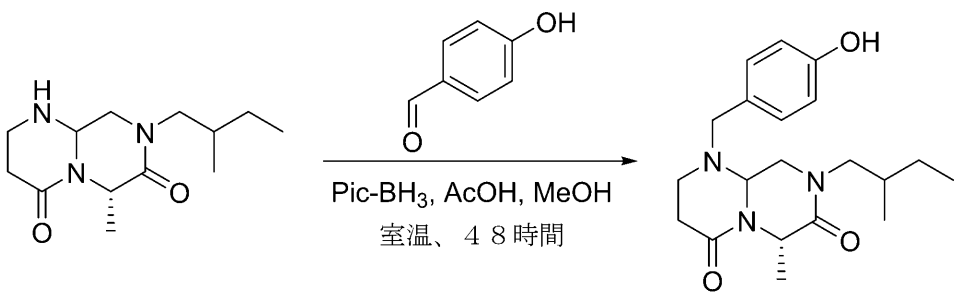
室温のジクロロメタン（１５ｍＬ）中の４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（０．３７ｇ、１．９６８ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．８ｍｌ、５．９０４ｍｍｏｌ）及びＴ$_3$Ｐ（２．０ｍＬ、３．９３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌し、次いで、（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．４ｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１６時間続けた。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ／ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを回収し、凍結乾燥して、化合物２ａ（３８０ｍｇ　４６％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ条件：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｋｒｏｍｏｓｉｌフェニル（１５０×２５ｍｍ　１０μ）；流速：２５ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２４．１１．

【０２７８】

実施例Ｓ４．化合物３ａの合成。化合物３ａを調製するための合成ルートをスキーム４に示す。

スキーム４．

【化３５】



3a

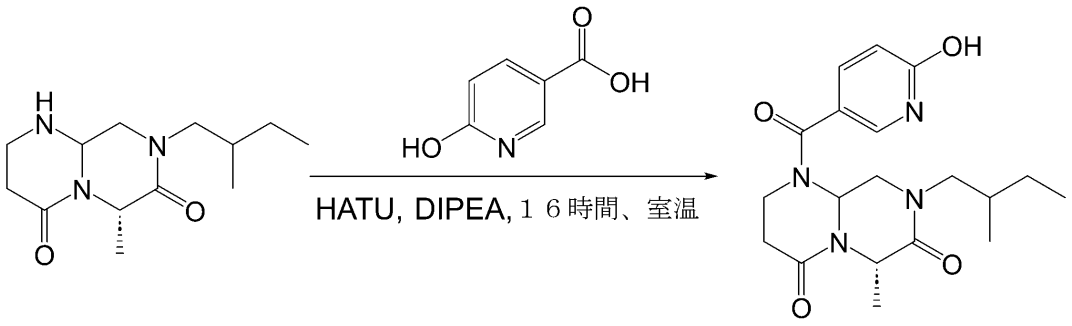
メタノール（２０ｍＬ）中に（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５００ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液に４－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．２８９ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．２３ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌した。これにピコリンボラン（０．２５３ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を４８時間続けた。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、混合物を１０％メタノール－ジクロロメタン（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、次いで、凍結乾燥して、化合物３ａ（０．１８０ｇ、４６．０９％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｋｒｏｍｏｓｉｌフェニル（１５０×２５ｍｍ　１０μ）；流速：２５ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６０．１１．

【０２７９】

実施例Ｓ５．化合物４ａの合成。化合物４ａを調製するための合成ルートをスキーム５に示す。

スキーム５．

【化３６】



4a

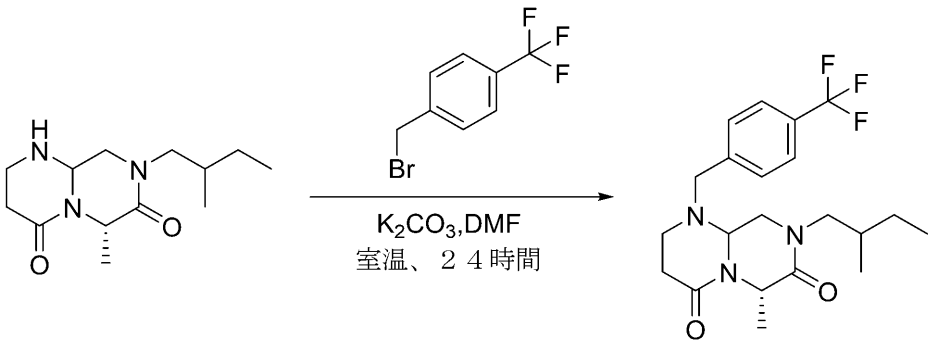
室温のＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－ヒドロキシニコチン酸（０．３４０ｇ　２．４４６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．３０ｍＬ、７．３３８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．３９ｇ、３．６６９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を３０分間攪拌し、次いで、（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．４９５ｇ、１．９５６ｍｍｏｌ．）を加え、混合物を１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ／ＭＳによってモニタリングした（ＴＬＣ系：１０％メタノール／ジクロロメタン、Ｒｆ：０．１５、検出：ＵＶ）。反応混合物を冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、１０％メタノール／ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を冷水（５０ｍＬ）及び冷ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを回収し、凍結乾燥して、化合物４ａ（１６０ｍｇ、２１．８％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：０．０１ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔフェニルヘキシル（１５０×１９ｍｍ、５μ）；流速：１５ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３７５．０５．

【０２８０】

実施例Ｓ６．化合物５ａの合成。化合物５ａを調製するための合成ルートをスキーム６に示す。

スキーム６．

【化３７】



5a

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５ｇ、１

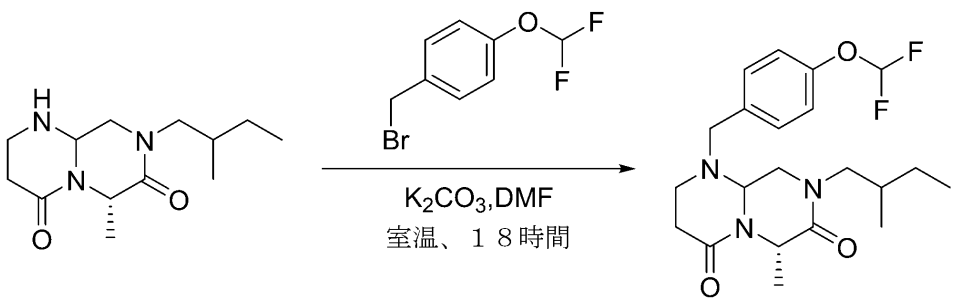
．９７ｍｍｏｌ）及び１－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．４７０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液にK_2CO_3（０．５４６ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、次いで、凍結乾燥して、化合物５ａ（０．２７０ｇ、６３．８％）をゴム状物として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｋｒｏｍｏｓｉｌ　C_{18}（１５０×２５ｍｍ　１０μ）；流速：２５ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１２．２．

【０２８１】

実施例Ｓ７．化合物６ａの合成。化合物６ａを調製するための合成ルートをスキーム７に示す。

スキーム７．

【化３８】



6a

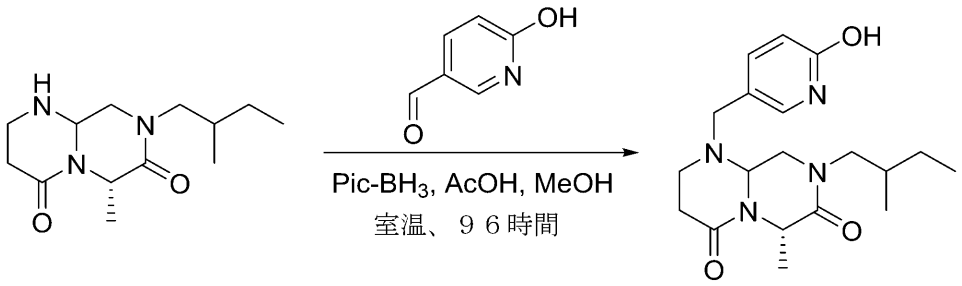
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５００ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及び１－（ブロモメチル）－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゼン（０．４６６ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液にK_2CO_3（０．５４６ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、次いで、凍結乾燥して、化合物６ａ（０．１７８ｇ、４１．５％）を半固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　C_{18}（２５０×１９ｍｍ、５μ）；流速：１８ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１０．１１．

【０２８２】

実施例Ｓ８．化合物７ａの合成。化合物７ａを調製するための合成ルートをスキーム８に示す。

スキーム８．

【化３９】



7a

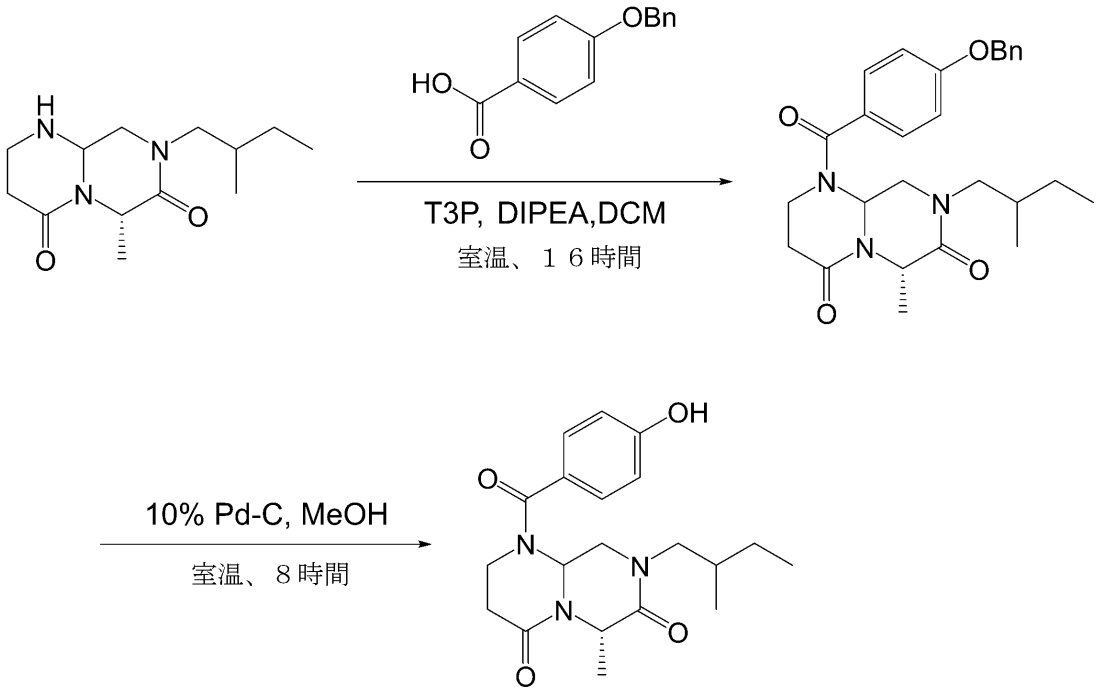
メタノール（２０ｍＬ）中に化合物（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５００ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液に６－ヒドロキシニコチンアルデヒド（０．２４３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．２５ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間撹拌した。これにピコリンボラン（０．３１８ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を９６時間続けた。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、１０％メタノール－ジクロロメタン（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、次いで、凍結乾燥して、化合物７ａ（０．１６４ｇ、４２％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥ　C_{18}（２５０×１９ｍｍ、５μ）；流速：１８ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６１．１１．

【０２８３】

実施例Ｓ９．化合物８ａの合成。化合物８ａを調製するための合成ルートをスキーム９に示す。

スキーム９．

【化４０】



8a

ステップ１：（６Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。ジクロロメタン（２０ｍＬ）中に４－（ベンジルオキシ）安息香酸（０．３６０ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した溶液にＴ$_3$Ｐ（１．２ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５５ｍＬ、２．８４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１５分間撹拌した。これに（６Ｓ）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．４００ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を室温で１６時間続けた。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、０．９ｇの粗製材料を得た。粗製材料をＬＣ／ＭＳによって分析すると、５４．５９％の所望生成物を示した。粗製材料を精製することなく次のステップで使用した。

【０２８４】

ステップ２：化合物８ａの合成。メタノール（２０ｍＬ）中に（６Ｓ）－１－（４－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．９００ｇ）を室温で撹拌した溶液に１０％Ｐｄ－Ｃ（０．２００ｇ）をＮ$_2$雰囲気下で加えた。反応混合物をＨ$_2$バルーン下、室温で８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で蒸発させ、粗製化合物を得た。粗製化合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）中に溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）及びブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテルでトリチュレートして、化合物８ａ（０．３３０ｇ、８２％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７４．１１．

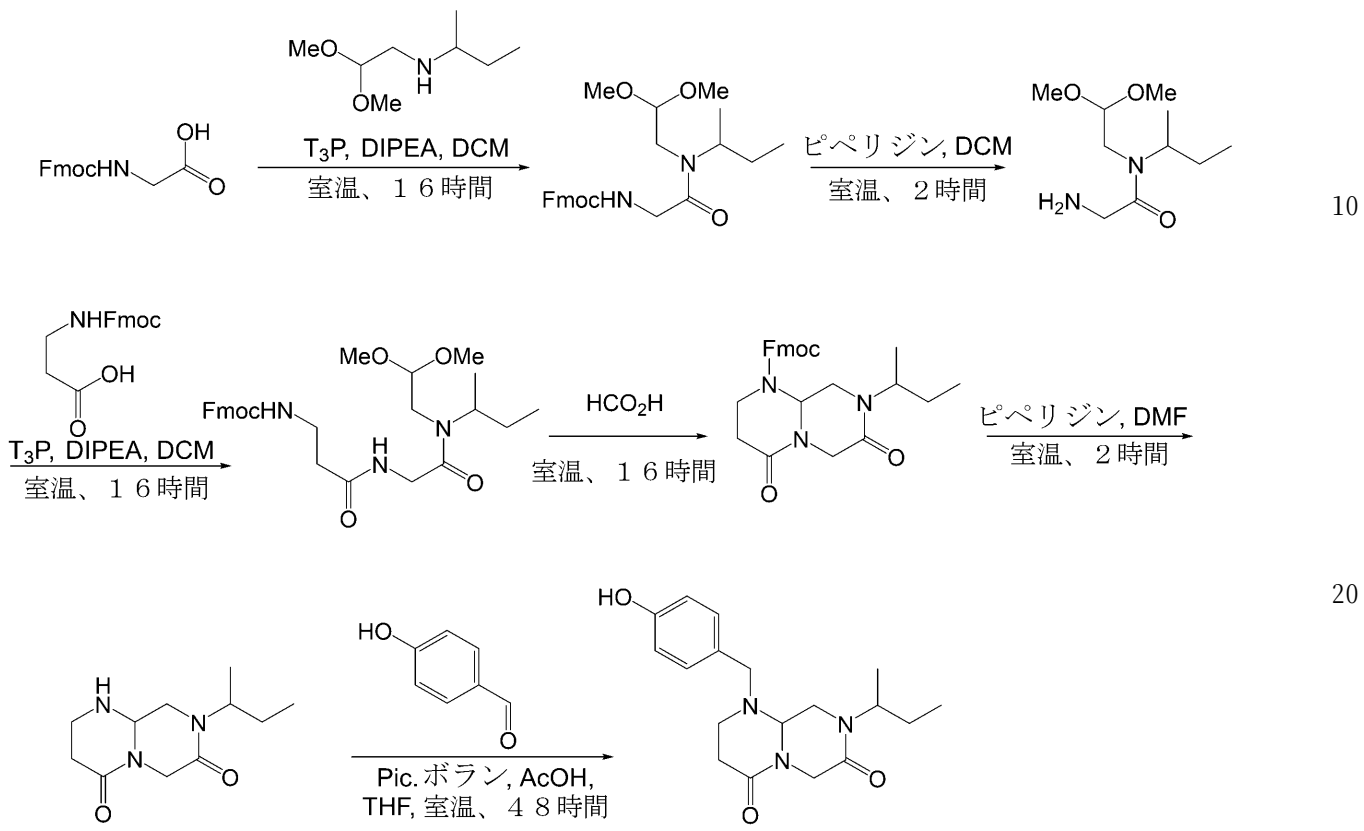
【０２８５】

実施例Ｓ１０．化合物９の合成。化合物９を調製するための合成ルートをスキーム１０に

示す。

スキーム１０．

【化４１】



9

ステップ１：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルカルバマートの合成。０℃まで冷却したジクロロメタン（１００ｍＬ）中の２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）酢酸（１０ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１．８８ｍＬ、６７．３ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）ブタン－２－アミン（１０．８４ｇ、６７．３ｍｍｏｌ）及びT_3P（５３．０ｍＬ、８４．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、氷冷水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗製化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００－２００メッシュシリカゲル）によって精製し、２０－２５％酢酸エチル／石油エーテルで溶出して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルカルバマート（１０．８ｇ、７２．９％）を固体として得た。

【０２８６】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－ｓｅｃ－ブチル－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）アセトアミドの合成。０℃まで冷却したＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルカルバマート（１０．８ｇ、２４．５ｍｍｏｌ）の溶液にピペリジン（２．４ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＬＣにより出発原料の完全な消費が示されたら、反応混合物を石油エーテル（２×１００ｍＬ）で希釈し、次いで、水を加え、混合物を分離した。水層をジクロロメタ

ン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の純生成物２－アミノ－Ｎ－ｓｅｃ－ブチル－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）アセトアミド（３．６ｇ、６７．２％）を固体として得た。

【０２８７】

ステップ３：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル－３－（２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマートの合成。ジクロロメタン（４０ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－ｓｅｃ－ブチル－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）アセトアミド（３．６ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（３１．９１ｍＬ、４９．５ｍｍｏｌ）、３－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）プロパン酸（５．１４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）及びT_3P（３９．１３ｇ、３３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応水（１００ｍＬ）を加え、有機相を分離した。水相をジクロロメタン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した（２３０－４００メッシュ；溶離液として２３－２５％酢酸エチル／石油エーテル）。回収した純粋なフラクションを減圧下で濃縮して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル－３－（２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマート（４．１ｇ、４８．６％）をゴム状物として得た。

【０２８８】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－ｓｅｃ－ブチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラートの合成。酢酸（２ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル－３－（２－（ｓｅｃ－ブチル（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－２－オキソエチルアミノ）－３－オキソプロピルカルバマート（４．１ｇ、８．０１ｍｍｏｌ）の溶液に室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＬＣにより出発原料の完全な消費が示されたら、反応混合物を濃縮し、得られた塊を水で希釈し、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－ｓｅｃ－ブチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラート（３．２ｇ、８９．３％）をゴム状物として得た。

【０２８９】

ステップ５：８－ｓｅｃ－ブチルテトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ，８Ｈ）－ジオンの合成。０℃まで冷却したＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－ｓｅｃ－ブチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１－カルボキシラート（３．２ｇ、７．１ｍｍｏｌ）の溶液にピペリジン（０．７ｍＬ、１．０当量）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＬＣにより出発原料の完全な消費が示されたら、反応混合物石油エーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄して、非極性不純物を除去した。冷水を加え、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、純生成物（８－（ｓｅｃ－ブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（９００ｍｇ、５５．９％）を固体として得た。

【０２９０】

ステップ６：化合物９の合成。メタノール（１０ｍＬ）中の（８－（ｓｅｃ－ブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５００ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び４－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．２７１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に酢酸（０．２７ｍＬ、２．０当量）及びピコリンボラン（０．２８５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で４８時間撹拌した。

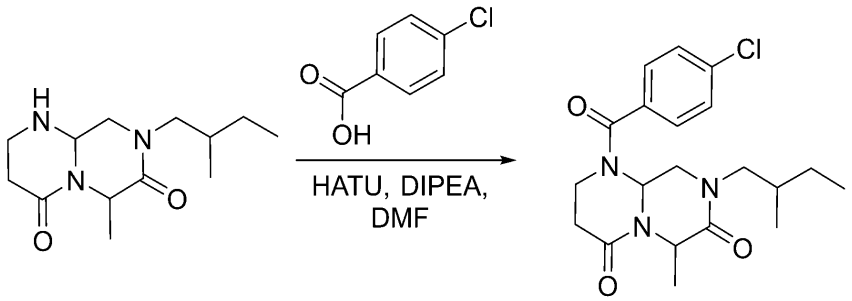
反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製化合物をＬＣ／ＭＳによって分析した。粗製ＬＣ／ＭＳデータは、８．２８％の所望の質量を示した。粗製化合物をシリカゲル（１００－２００）上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を５０－７０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出した。溶出したフラクションのＬＣ／ＭＳは、７２．１６％の所望の質量を示し、これを分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。分取ＨＰＬＣ精製後、フラクションを回収し、減圧下で濃縮し、次いで、凍結乾燥して、化合物９（０．１６８ｇ、２２．８％）を固体として得た。分取ＨＰＬＣ法：移動相Ａ：１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥ C_{18}（１５０×１９ｍｍ　５μ）；流速：１８ｍＬ／分。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３３２．２．

【０２９１】

実施例Ｓ１１．化合物１０の合成。化合物１０を調製するための合成ルートをスキーム１１に示す。

スキーム１１．

【化４２】



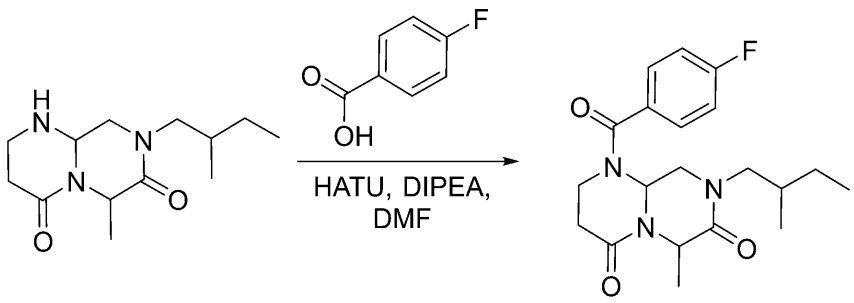
10

０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び４－クロロ安息香酸（１７０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４１３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（３０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、化合物１０（１－（４－クロロベンゾイル）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（１５０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ、収率３９．２％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９２．０５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ０．６６－０．８９（ｍ，６Ｈ）０．９１－１．４２（ｍ，４Ｈ）１．５７－１．７８（ｍ，１Ｈ）２．１６－２．３５（ｍ，２Ｈ）２．５５－２．６５（ｍ，２Ｈ）３．０８－３．２３（ｍ，２Ｈ）３．２８－３．４０（ｍ，１Ｈ）３．５１－３．６４（ｍ，２Ｈ）４．７６－４．８９（ｍ，１Ｈ）５．８８－６．０２（ｍ，１Ｈ）７．４６－７．５６（ｍ，４Ｈ）．

【０２９２】

実施例Ｓ１２．化合物１１の合成。化合物１１を調製するための合成ルートをスキーム１２に示す。

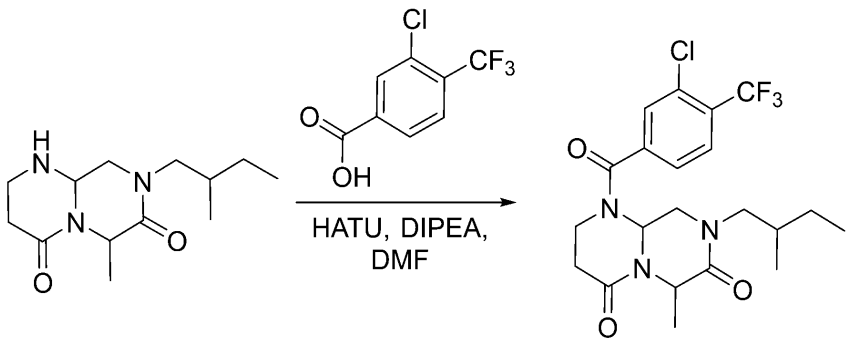
スキーム１２．
【化４３】



11

０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び４－フルオロ安息香酸（１５３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４１３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（３０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、化合物１１（１－（４－フルオロベンゾイル）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（１４０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、収率３８．０％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３７６．０５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．６９－０．８１（ｍ，３Ｈ）０．８６（ｔ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）０．９５－１．１４（ｍ，２Ｈ）１．２０－１．４３（ｍ，４Ｈ）１．５９－１．８０（ｍ，２Ｈ）２．２６（ｄ，Ｊ＝１６．９５Ｈｚ，１Ｈ）２．５５－２．７２（ｍ，１Ｈ）３．２０－３．３１（ｍ，２Ｈ）３．３５－３．３９（ｍ，１Ｈ）３．５２－３．７０（ｍ，２Ｈ）４．７３－４．８９（ｍ，１Ｈ）７．３３（ｔ，Ｊ＝８．７３Ｈｚ，２Ｈ）７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．２３，５．７３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２９３】
実施例Ｓ１３．化合物１２の合成。化合物１２を調製するための合成ルートをスキーム１３に示す。
スキーム１３．
【化４４】



12

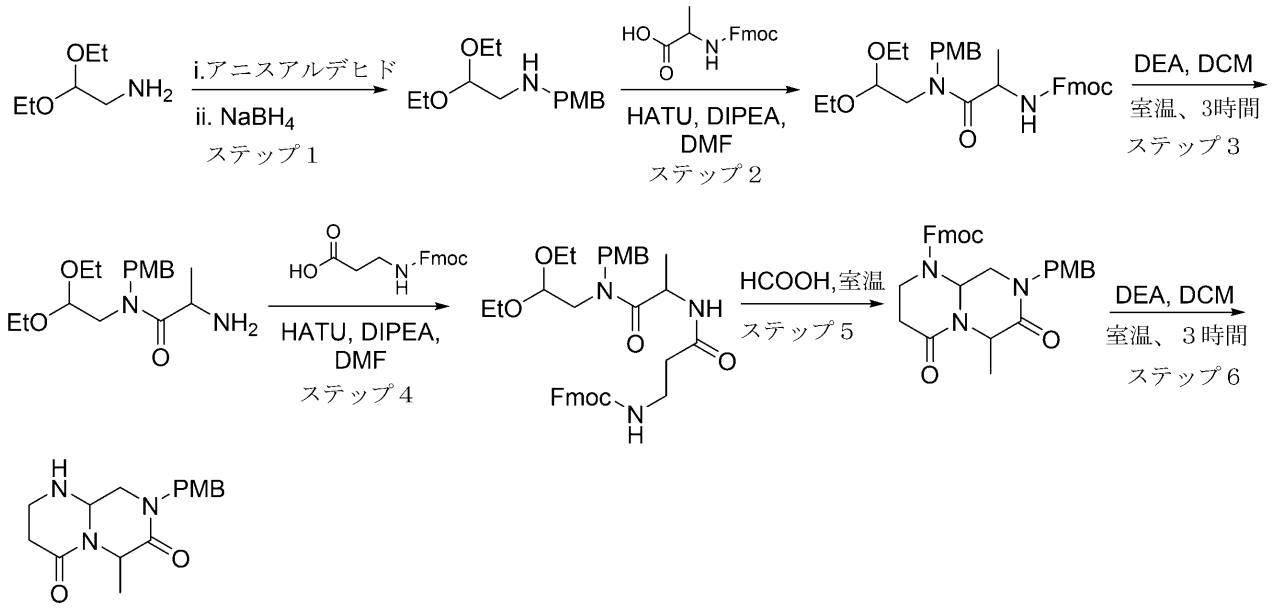
０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）安息香酸（２４２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４１３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（３０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、化合物１２（１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）－６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（２５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、収率５５．２％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６０．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７４－０．９３（ｍ，６Ｈ）０．９８－１．１９（ｍ，２Ｈ）１．２８－１．４６（ｍ，３Ｈ）１．６４－１．８１（ｍ，１Ｈ）２．２２（ｄ，Ｊ＝１７．４５Ｈｚ，１Ｈ）２．５７－２．７０（ｍ，１Ｈ）３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２１，６．２３Ｈｚ，１Ｈ）３．２５－３．３１（ｍ，２Ｈ）３．４４－３．５７（ｍ，１Ｈ）３．６１－３．８７（ｍ，２Ｈ）４．７８－４．９０（ｍ，１Ｈ）５．８９－６．０５（ｍ，１Ｈ）７．７２（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，１Ｈ）７．９０－８．０２（ｍ，２Ｈ）．

【０２９４】

実施例Ｓ１４．中間体化合物８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。この中間体化合物を調製するための合成ルートをスキーム１４に示す。

スキーム１４．

【化４５】



ステップ１：２，２－ジエトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）エタン－１－アミンの合成。５００ｍＬ丸底フラスコにアニスアルデヒド（１２ｍＬ、９０．２２ｍｍｏｌ）及び２，２－ジエトキシエタンアミン（１０ｇ、７５．１８ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を１００℃で１時間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、これに、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）、続いて、$NaBH_4$（４．２８ｇ、１１２．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られ

た反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、２，２－ジエトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）エタン－１－アミン（１５ｇ、５９．２８ｍｍｏｌ、収率７８％）を液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４．３．

【０２９５】

ステップ２：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル＝（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート。０℃に維持した無水ＤＭＦ（１４０ｍＬ）中の（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アラニン（３２ｇ、１０２．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４２ｇ、１１０．６７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２１．０６ｍＬ、１１８．５７ｍｍｏｌ）、続いて、２，２－ジエトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）エタン－１－アミン（２０ｇ、７９．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら、反応混合物を氷冷水（３００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（２００ｍＬ）、続いて、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（２８ｇ、５１．２２ｍｍｏｌ、収率６４．８％）をゴム状液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^+$：５０１．２．

【０２９６】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）プロパンアミドの合成。CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（２８ｇ、５１．２２ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（２００ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）プロパンアミド（１４．５ｇ、４４．７５ｍｍｏｌ、収率８７％）を粘稠性液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^+$：２７９．０５．

【０２９７】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジメトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－ｙｌ）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマートの合成。０℃に維持した無水ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（１４．７８ｇ、４７．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１８．０６ｇ、４７．５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（９．２１ｍＬ、５１．８５ｍｍｏｌ）、続いて、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）プロパンアミド（１４ｇ、４３．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（５００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサ

ン）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル＝（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（１８ｇ、２９．１４ｍｍｏｌ、収率６７．４４％）を粘稠性液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^{+}$：５７２．

【０２９８】

ステップ５：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。ギ酸（１２０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル＝（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（４－メトキシベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（１８ｇ、２９．１４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１２時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（１４．５ｇ、２７．５８ｍｍｏｌ、収率９４％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２６．

【０２９９】

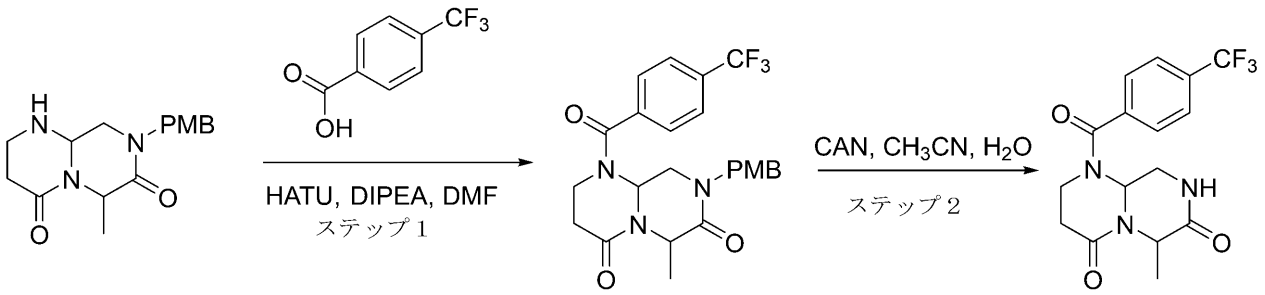
ステップ６：８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート　（１４ｇ、２６．６３ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（１００ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３時間攪拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（７ｇ、２３．０７ｍｍｏｌ、収率８７％）を粘着性固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０４．

【０３００】

実施例Ｓ１５．中間体化合物８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。この中間体化合物を調製するための合成ルートをスキーム１５に示す。

スキーム１５．

【化４６】



ステップ１：８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。０℃に維持したＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－（トリフルオロ

メチル）安息香酸（５．２６ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１０．５２ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１２．３０ｍＬ、６９．２３ｍｍｏｌ）、続いて、８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（７ｇ、２３．０７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（２００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（９ｇ、１８．９２ｍｍｏｌ、収率８２．０４％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７６．１５及びＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：４９８．０５。

【０３０１】

ステップ２：６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。０℃に維持したCH_3CN：H_2O（２：１、１５０ｍＬ）中の８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（９ｇ、１８．９２ｍｍｏｌ）の溶液にＣＡＮ（３１．１５ｇ、５６．８２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を$NaHCO_3$（２００ｍＬ）の飽和水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（２００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３．５ｇ、９．８５ｍｍｏｌ、収率５２．８％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ＋CH_3CN］$^+$：３９７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．２５－１．４６（ｍ，３Ｈ）２．１５－２．３０（ｍ，１Ｈ）２．５６－２．６９（ｍ，１Ｈ）３．１６（ｄ，Ｊ＝４．９９Ｈｚ，１Ｈ）３．２２－３．３０（ｍ，１Ｈ）３．４２－３．７２（ｍ，２Ｈ）４．７０－４．８７（ｍ，１Ｈ）５．８５－５．９５（ｍ，１Ｈ）７．７５（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）７．８６（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）８．１１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３０２】

実施例Ｓ１６．最終化合物の合成のための一般手順Ａ。

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－メチル－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、KO^tBu（ＴＨＦ中１Ｍ、１．６９ｍｍｏｌ、１．６９ｍＬ）、続いて、適切なアルキルハライド（１．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１２０℃のマイクロ波照射に１時間曝した。反応混合物を室温まで冷却し、H_2O（２５ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製した。

【０３０３】

実施例Ｓ１７．化合物１５の合成。

化合物１５は、（ブロモメチル）シクロペンタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３８．６５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１．０２－１．２６（ｍ，３Ｈ）１．２８－１．４２（ｍ，２Ｈ）１．４４－１．７６（ｍ，６Ｈ）１．８０－２．０８－２．３３（

ｍ，２Ｈ）２．５５－２．７１（ｍ，１Ｈ）３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９６，７．４８Ｈｚ，１Ｈ）３．２６－３．３２（ｍ，１Ｈ）３．３９（ｄ，Ｊ＝６．９８Ｈｚ，１Ｈ）３．４９－３．５７（ｍ，１Ｈ）３．５９－３．７４（ｍ，１Ｈ）３．７６－３．９１（ｍ，１Ｈ）４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ）５．９５－６．０５（ｍ，１Ｈ）７．７２－７．７９（ｍ，２Ｈ）７．８４－７．９１（ｍ，２Ｈ）．

【０３０４】

実施例Ｓ１８．化合物１６の合成。

【０３０５】

化合物１６は、ブロモメチルシクロブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２４．１５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９－１．４４（ｍ，２Ｈ）１．５８－１．８９（ｍ，４Ｈ）１．９０－２．０８（ｍ，２Ｈ）２．１６－２．３１（ｍ，１Ｈ）２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ）３．１８－３．３１（ｍ，１Ｈ）３．２５－３．２６（ｍ，１Ｈ）３．３４－３．４２（ｍ，１Ｈ）３．３６－３．５７（ｍ，２Ｈ）３．６０－３．６９（ｎ，１Ｈ）３．７１－３．８３（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．８９（ｍ，１Ｈ）５．９０－６．０５（ｍ，１Ｈ）７．７０－７．７９（ｍ，２Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３０６】

実施例Ｓ１９．化合物１９の合成。

化合物１９は、（２－ブロモエチル）シクロペンタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５２．３５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９４－１．１８（ｍ，３Ｈ）１．２６－１．６１（ｍ，９Ｈ）１．６６－１．８３（ｍ，２Ｈ）２．１６－２．３１（ｍ，１Ｈ）２．５６－２．７０（ｍ，１Ｈ）３．１６－３．２８（ｍ，１Ｈ）３．３５－３．５６（ｍ，３Ｈ）３．６０－３．７３（ｍ，１Ｈ）３．７７－３．９０（ｍ，１Ｈ）４．７２－４．９２（ｍ，１Ｈ）５．９４－６．０６（ｍ，１Ｈ）７．７７（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３０７】

実施例Ｓ２０．化合物２０の合成。

化合物２０は、（２－ブロモエチル）シクロブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３８．２５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．２７－１．４４（ｍ，３Ｈ）１．５０－１．７１（ｍ，４Ｈ）１．７１－１．８８（ｍ，２Ｈ）１．９３－２．０９（ｍ，２Ｈ）２．１３－２．３４（ｍ，２Ｈ）２．５６－２．７０（ｍ，２Ｈ）３．２５－３．３２（ｍ，１Ｈ）３．３５－３．４２（ｍ，１Ｈ）３．４５－３．５５（ｍ，１Ｈ）３．５９－３．７２（ｍ，１Ｈ）３．７４－３．９０（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．８９（ｍ，１Ｈ）５．９４－６．０５（ｍ，１Ｈ）７．７１－７．７９（ｍ，２Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３０８】

実施例Ｓ２１．化合物２１の合成。

化合物２１は、１－ブロモブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１２．２０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８１－０．９７（ｍ，３Ｈ）１．１５－１．５７（ｍ，７Ｈ）２．１５－２．３１（ｍ，１Ｈ）２．５７－２．６９（ｍ，１Ｈ）３．１４－３．２８（ｍ，１Ｈ）３．３５－３．６０（ｍ，３Ｈ）３．６２－３．７３（ｍ，１Ｈ）３．７４－３．９２（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．９１（ｍ，１Ｈ）５．９４－６．０６（ｍ，１Ｈ）７．７６（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３０９】

実施例Ｓ２２．化合物２２の合成。

化合物２２は、４－ブロモブター１－エンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１０．２０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．２８－１．４５（ｍ，３Ｈ）２．１４－２．３８（ｍ，３Ｈ）２．５５－２．６９（ｍ，１Ｈ）３．３６－３．５７（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．７２（ｍ，１Ｈ）３．７５－３．８９（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．９０（ｍ，１Ｈ）４．９８－５．１９（ｍ，２Ｈ）５．６９－５．８４（ｍ，１Ｈ）５．９３－６．０５（ｍ，１Ｈ）７．７６（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）７．８８（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１０】

実施例Ｓ２３．化合物２３の合成。

化合物２３は、１－ブロモ－２－メチルプロパンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１２．２５．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８０－０．９６（ｍ，６Ｈ）１．３０－１．４８（ｍ，３Ｈ）１．８５－２．０３（ｍ，１Ｈ）２．１５－２．３１（ｍ，１Ｈ）２．５７－２．７０（ｍ，１Ｈ）３．０６－３．１６（ｍ，１Ｈ）３．１８－３．２８（ｍ，１Ｈ）３．３６－３．４５（ｍ，１Ｈ）３．４４－３．５７（ｍ，１Ｈ）３．６０－３．７４（ｍ，１Ｈ）３．７３－３．８７（ｍ，１Ｈ）４．７７－４．９２（ｍ，１Ｈ）５．９３－６．０７（ｍ，１Ｈ）７．７６（ｄ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，２Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１１】

実施例Ｓ２４．化合物２４の合成。

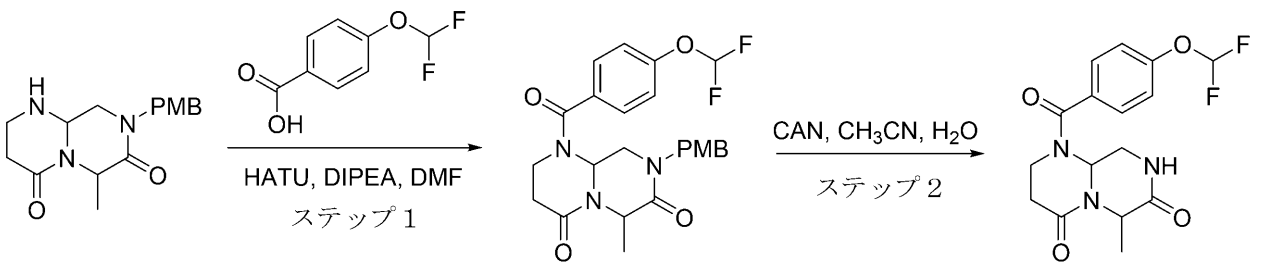
化合物２４は、２－ブロモプロパンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ａによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９８．５５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．１０（ｄ，Ｊ＝５．４９Ｈｚ，６Ｈ）１．２８－１．４５（ｍ，３Ｈ）２．１６－２．２４（ｍ，１Ｈ）２．５６－２．７１（ｍ，１Ｈ）３．３４－３．４０（ｍ，１Ｈ）３．４４－３．７９（ｍ，３Ｈ）４．５９－４．７２（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．９０（ｍ，１Ｈ）５．８６－６．００（ｍ，１Ｈ）７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）７．８３－７．９２（ｍ，２Ｈ）．

【０３１２】

実施例Ｓ２５．中間体化合物１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。この中間体化合物を調製するための合成ルートをスキーム１６に示す。

スキーム１６

【化４７】



ステップ１：１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。０℃に維持したＤＭＦ（２５ｍＬ）中の４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（１．７１ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．４５ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．３４ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）、続いて、８－（４

－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２．５ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（１００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３．５ｇ、７．３８ｍｍｏｌ、収率８９．５％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７４．１２．

【０３１３】

ステップ２：１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。０℃に維持したCH_3CN：H_2O（２：１、４５ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－８－（４－メトキシベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３．０ｇ、６．３４ｍｍｏｌ）の溶液にＣＡＮ（１２．０ｇ、２１．９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を$NaHCO_3$（１００ｍＬ）の飽和水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（２５０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン　（２．０ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、収率８９．６％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３５３．９５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．１０－１．３９（ｍ，３Ｈ）２．１７－２．１８（ｍ，１Ｈ）２．５２－２．６８（ｍ，１Ｈ）３．１８－３．２７（ｍ，２Ｈ）３．４４－３．７１（ｍ，２Ｈ）４．６９－４．８３（ｍ，１Ｈ）５．７５－５．９２（ｍ，１Ｈ）７．２４（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２Ｈ）７．３２（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．５７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）８．０４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３１４】

実施例Ｓ２６．最終化合物の合成のための一般手順Ｂ。

０℃に維持したＤＭＦ（４ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１２２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、５５％鉱油分散物）を加え、反応混合物を同じ温度で１５分間撹拌した。この反応混合物に、適切なアルキルハライド（１．６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温まで昇温させ、３時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷H_2O（１５ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製した。

【０３１５】

実施例Ｓ２７．化合物１３の合成。

化合物１３は、（ブロモメチル）シクロペンタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３６．０５．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．０７－１．１６（ｍ，３Ｈ）１．３２（ｄ，Ｊ＝６．４８Ｈｚ，３Ｈ）１．４１－１．７３（ｍ，７Ｈ）２．０６－２．２１（ｍ，１Ｈ）２．２１－２．３４（ｍ，１Ｈ）２．５４－２．７０（ｍ，１Ｈ）３．１４－３．２９（ｍ，１Ｈ）３．３５－３．４５（ｍ，１Ｈ）３．５２－３．６９（ｍ，１Ｈ）３．７５－３．９３（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．９１（ｍ，１Ｈ）５．８８－５．９９（ｍ

，１Ｈ）７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ，２Ｈ）７．３５（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６１（ｄ，Ｊ＝８．９８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１６】

実施例Ｓ２８．化合物１４の合成。

化合物１４は、（ブロモメチル）シクロブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２１．１４．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．１６－１．２５（ｍ，１Ｈ）１．２７－１．４３（ｍ，３Ｈ）１．５４－１．７３（ｍ，２Ｈ）１．７３－１．８６（ｍ，２Ｈ）１．８９－２．０３（ｍ，２Ｈ）２．２４（ｄ，Ｊ＝１７．１２Ｈｚ，１Ｈ）２．５３－２．６９（ｍ，２Ｈ）３．２０－３．２８（ｍ，１Ｈ）３．２９－３．４０（ｍ，１Ｈ）３．４０－３．６６（ｍ，２Ｈ）３．６９－３．８７（ｍ，１Ｈ）４．７５－４．８６（ｍ，１Ｈ）５．７４－６．０２（ｍ，１Ｈ）７．２６（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ））７．３３（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１７】

実施例Ｓ２９．化合物１７の合成。

化合物２０は、１－ブロモブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１０．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８１－０．９６（ｍ，３Ｈ）１．１５－１．３９（ｍ，４Ｈ）１．４０－１．５５（ｍ，２Ｈ）２．２６（ｄ，Ｊ＝１６．９５Ｈｚ，１Ｈ）２．５３－２．７０（ｍ，２Ｈ）３．１２－３．３０（ｍ，２Ｈ）３．３８－３．４６（ｍ，１Ｈ）３．５６－３．７４（ｍ，２Ｈ）３．７５－３．９２（ｍ，１Ｈ）４．８４（ｑ，Ｊ＝６．８１Ｈｚ，１Ｈ）５．８６－６．０６（ｍ，１Ｈ）７．２８（ｄ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ，２Ｈ）７．３６（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１８】

実施例Ｓ３０．化合物１８の合成。

化合物１８は、４－ブロモブター１－エンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４０８．０６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．１６－１．４５（ｍ，３Ｈ）２．１８－２．３３（ｍ，３Ｈ）２．５３－２．７０（ｍ，１Ｈ）３．３６－３．４６（ｍ，３Ｈ）３．５１－３．７２（ｍ，２Ｈ）３．７４－３．９０（ｍ，１Ｈ）４．８４（ｑ，Ｊ＝６．６５Ｈｚ，１Ｈ）４．９１－５．１５（ｍ，２Ｈ）５．６７－５．８４（ｍ，１Ｈ）５．８６－６．０３（ｍ，１Ｈ）７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ，２Ｈ）７．３６（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１９】

実施例Ｓ３１．化合物２７の合成。

化合物２７は、２－（ブロモメチル）テトラヒドロフランをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．４８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２０】

実施例Ｓ３２．化合物２８の合成。

化合物２８は、（２－ブロモエチル）ベンゼンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５８．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．４０－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．４３（ｍ，５Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ

），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２１】

実施例Ｓ３３．化合物２９の合成。

化合物２９は、４－（２－ブロモエチル）ピリジンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５９．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．５０－８．５８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．９９Ｈｚ，２Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２２】

実施例Ｓ３４．化合物３０の合成。

化合物３０は、（３－ブロモプロピル）シクロプロパンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５９．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．５０－８．５８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．９９Ｈｚ，２Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２３】

実施例Ｓ３５．化合物３１の合成。

化合物３１は、（２－ブロモエチル）シクロプロパンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２２．２．１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０１Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．２８（ｍ，２Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．６４（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，５Ｈ），０．４３－０．６５（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．８５（ｍ，２Ｈ）．

【０３２４】

実施例Ｓ３６．化合物３２の合成。

化合物３２は、１－ブロモ－２－メトキシエタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．５２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．３４（ｍ，３Ｈ），５．８５－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．４６（ｍ，５Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２５】

実施例Ｓ３７．化合物３３の合成。

【０３２６】

化合物３３は、１－ブロモ－３－メトキシプロパンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２６．２０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．５２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．１６

－７．３４（ｍ，３Ｈ），５．８５－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２７】

実施例Ｓ３８．化合物３６の合成。

化合物３６は、（２－ブロモエチル）メチルスルホンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｂによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５９．９５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ）δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０１Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．４０－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．４９（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．６９（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３２８】

実施例Ｓ３９．化合物３４の合成。

ステップ１．８－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。ＤＭＦ（６ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．３００ｇ、０．８４９ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（０．８２７ｇ、２．５４７ｍｍｏｌ）、続いて、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（０．２４３ｇ、１．０１８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を密封管中１２０℃で１時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷冷ブライン溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、８－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．２５０ｇ、粗製）を得た。粗製化合物を、さらなる精製を実施することなく、次の反応にそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１２．１０．

【０３２９】

ステップ２．１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－８－（２－ヒドロキシエチル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。ＴＨＦ（５ｍＬ）中の８－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．２５０ｇ、０．４８８６ｍｍｏｌ）の溶液にＴＢＡＦ（３ｍＬ）を温度０℃で加えた。反応混合物を室温に戻し、６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（５ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷冷ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。得られた粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０－１２０メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、化合物３４（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－８－（２－ヒドロキシエチル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（０．１０２ｇ、収率５２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９８．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．５２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．３４（ｍ，３Ｈ），５．９２－６．０２（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８８（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．９

２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．６２（ｍ，６Ｈ），３．２１－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２５－３．３５（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３３０】

実施例Ｓ４０．化合物３５の合成。

ステップ１．２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－８－イル）アセトニトリルの合成。ＤＭＦ（６ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．３００ｇ、０．８４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（０．０５０ｇ、１．２７４ｍｍｏｌ）、続いて、２－ブロモアセトニトリル（０．１１２ｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で１時間静置した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（７０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷冷ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。得られた粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０－１２０メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－８－イル）アセトニトリル（０．１２０ｇ、収率３６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９３．０５．

【０３３１】

ステップ２．８－（２－網のエチル）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。エタノール（５ｍＬ）中の２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－８－イル）アセトニトリル（０．１２０ｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）の溶液に、濃縮ＨＣｌ（０．１００ｍＬ）、続いて、酸化白金（０．０１２ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を水素ガス雰囲気下で３時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをエタノール（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物をｎペンタンでトリチュレートして、化合物３５（８－（２－アミノエチル）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン））（０．１１０ｇ、収率９０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９７．０５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯｄ６）δ７．９６（ｓ，２Ｈ），７．５５－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．３５（ｍ，３Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．５５．－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．４５（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）．

【０３３２】

実施例Ｓ４１．最終化合物の合成のための一般手順Ｃ。

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．２００ｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（０．７３５ｇ、２．２６４ｍｍｏｌ、４当量）、続いて、適切なアルキルハライド（０．６７９ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で加え、反応混合物をマイクロ波照射下、５０℃で１時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（６ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を

得た。得られた粗製化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、最終化合物を得た。

【０３３３】

実施例Ｓ４２．化合物２５の合成。

化合物２５は、２－（２－ヨードエチル）フランをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｃによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４８．１０．^{1}ＨＮＭＲ：δ７．４０－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．３９－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．３５（ｍ，１Ｈ），５．９０－６．１２（ｍ，２Ｈ），５．２５－５．３５（ｍ，１Ｈ），５．１０－５．２０（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．９５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ）．

【０３３４】

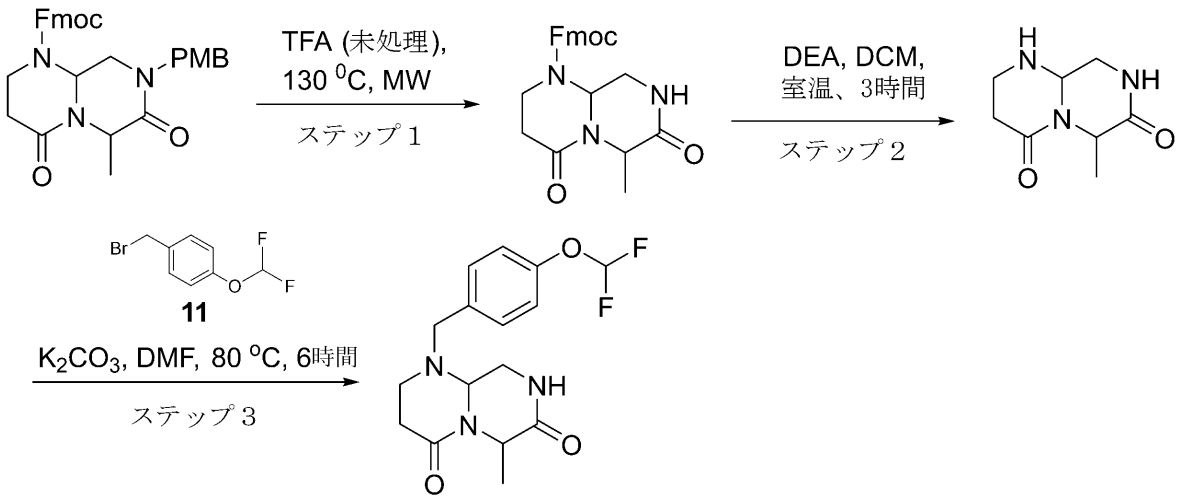
実施例Ｓ４３．化合物２６の合成。

化合物２６は、２－（２－ブロモエチル）チオフェンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｃによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６４．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．４０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．３９－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．９０－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０３３５】

実施例Ｓ４４．中間体化合物１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。

【化４８】



ステップ１：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。ＴＦＡ（１０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル８－（４－メトキシベンジル）－６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（１．０ｇ、２６．６３ｍｍｏｌ）の溶液をマイクロ波で１３０℃で２時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を酢酸エチル（１００ｍ

ｌ）及び炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（３００ｍｇ、収率４２％）を粘着性固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４０６．

【０３３６】

ステップ２：６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。CH_2Cl_2（５ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－メチル－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（３００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（６ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（１２０ｍｇ、収率９２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：１８４．

【０３３７】

ステップ３：１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。ＤＭＦ（８．０ｍＬ）中の６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．７００ｇ、３．８２０ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（１．５８ｇ、１１．４６ｍｍｏｌ）を室温で加え、１０分間攪拌した。得られた反応混合物に１－（ブロモメチル）－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゼン（１．０８６ｇ、４．５８４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．５５０ｇ、収率４３．０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４０．３４．

【０３３８】

実施例Ｓ４５．最終化合物の合成のための一般手順Ｄ。

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．１００ｇ，０．２９４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（０．０２１ｇ、０．８８４７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、続いて、適切なアルキルハライド（２当量）を加え、反応混合物を室温まで昇温させ、５時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を$NaHCO_3$の飽和水溶液（２ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（５ｍＬ）、続いて、飽和ブライン溶液（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製材料をＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、最終生成物を得た。

【０３３９】

実施例Ｓ４６．化合物３７の合成。

化合物３７は、４－ブロモ－１，１，１－トリフルオロブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３５４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ１．４１（ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ

，３Ｈ），１．７１－１．８６（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．８９－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．９５（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．４１（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．２９（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０３４０】

実施例Ｓ４７．化合物３８の合成。

化合物３８は、（２－ブロモエチル）シクロペンタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３６．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１．０１－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，３Ｈ），１．４５－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．６６－１．８０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．９８（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．９３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．３９（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．２６（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３４１】

実施例Ｓ４８．化合物３９の合成。

化合物３９は、４－ブロモブター１－エンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９４．２．１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１．４１（ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，３Ｈ），２．２３－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．９２－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．９３（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．９１－５．００（ｍ，２Ｈ），５．１６－５．２６（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．７６（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０３４２】

実施例Ｓ４９．化合物４０の合成。

化合物４０は、（２－ブロモエチル）シクロブテンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２２．２５^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１．４１（ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，３Ｈ），１．５６－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．９９（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝１３．３８Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．３９（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．２４（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．３７（ｍ，２Ｈ）．

【０３４３】

実施例Ｓ５０．化合物４１の合成。

化合物４１は、１－ブロモブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９６．０５．１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８６（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），１．１４－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．７７（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．２５（ｍ，３Ｈ），３．３２－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．９３（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．

５８（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９４（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３４４】

実施例Ｓ５１．化合物５２の合成。

化合物５２は、２－トリフルロメチル－１－ブロモエタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｄによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２０．１６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δｐｐｍ７．３１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．３１－６．７３（ｍ，１Ｈ），５．２６（ｑ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．９８－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝１１．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５１，３．７５Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．３８，２．３８Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．３１，２．３１Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４５】

実施例Ｓ５２．最終化合物の合成のための一般手順Ｅ。

氷／水浴中に浸したフラスコ内でＤＭＦ（６ｍＬ）中に６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．３００ｇ、１．１８４ｍｍｏｌ）を攪拌した溶液に、炭酸セシウム（０．７７１ｇ、２．３６８ｍｍｏｌ、２当量）、続いて、適切なアルキルハライド（１．１当量）を加えた。フラスコを浴槽から取り出し、ＴＬＣにより出発原料の完全な消費が示されるまで攪拌した。反応混合物を氷冷水（７０ｍＬ）中に注ぎ、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を氷冷ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、最終化合物を得た。

【０３４６】

実施例Ｓ５３．化合物４２の合成。

化合物４２は、４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｅによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３６２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７５－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．８２－０．８７（ｍ，３Ｈ），０．９６－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．７５（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．２６（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９５（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．９４（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．１９，５．８２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３４７】

実施例Ｓ５４．化合物４３の合成。

化合物４３は、４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｅによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）０．７２－０．８０（ｍ，３Ｈ），０．８０－０．８７（ｍ，３Ｈ），０．９６－１．１０（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．７９（ｍ，１Ｈ），２．００－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．００－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．６２－３．７２（ｍ，１Ｈ），４．００－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．９５（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．８８（ｍ，１Ｈ）

.

【０３４８】

実施例Ｓ５５．化合物４４の合成。

ＤＣＥ（１５ｍＬ）中の６－メチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．４２０ｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－インドール－３－カルバルデヒド（０．２６４ｇ、１．８２３ｍｍｏｌ）の溶液に酢酸（１ｍＬ、１．６５７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１時間加熱した。得られた反応混合物に、$NaBH_4$（０．１８８ｇ、４．９７３ｍｍｏｌ）を分割して加え、反応混合物を８０℃で加熱し、４時間攪拌した。ＴＬＣ分析（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により出発原料の完全な消費が示されたら、反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、水層をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、続いて、水（３０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物４４（０．２５０ｇ、収率３９％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３８３．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７０（ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ），０．７５－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．９１－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｄｔ，Ｊ＝１０．９１，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．２６（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．９６－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９５（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ）．

【０３４９】

実施例Ｓ５６．中間体化合物１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）ジオンの合成。

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（２５０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５８０ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）、続いて、４－フルオロベンジルブロミド（０．３２０ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を加え、温度８０℃で３時間攪拌した。完了後、反応混合物をＴＬＣによってモニタリングした（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）。反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）中に注ぎ、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）ジオン（１６０ｍｇ、収率７０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９２．

【０３５０】

実施例Ｓ５７．化合物４５の合成。

氷冷浴下の０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）ジオン（８０ｍｇ、０．２７３９ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２０ｍｇ、０．２７３９ｍｍｏｌ）を加え、２０分間攪拌し、次いで、３時間後、（２－ブロモエチル）シクロブタン（６７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、化合物４５（８－（２－シクロブチルエチル）－１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒド

ロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（１３ｍｇ、収率１６％）をゴム状液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：３７４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３Ｃｌ３）：δ７．３０－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．００－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．１５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．０（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．７５－２．１０（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．２０－１．３０（ｍ，３Ｈ）．

【０３５１】

実施例Ｓ５８．化合物４６の合成。

氷冷浴下の０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）ジオン（８０ｍｇ、０．２７３９ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２０ｍｇ、０．２７３９ｍｍｏｌ）を加え、２０分間撹拌し、次いで、３時間後、（２－ブロモエチル）シクロペンタン（７２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加え、出発原料の完了をＴＬＣによってモニタリングし、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、化合物４６（８－（２－シクロペンチルエチル）－１－（４－フルオロベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）をゴム状液体として得た。

【０３５２】

実施例Ｓ５９．中間体化合物６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン塩酸塩の合成。

ステップ１：Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルブタン－１－アミンの合成。撹拌した未処理の２，２－ジエトキシエタン－１－アミン（２０．０ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）に２－メチルブタナール（１１．６０ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を１００℃まで３時間加熱した。得られた反応混合物に、エタノール（２００ｍＬ）、続いて、$NaBH_4$（１５．４０ｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）を室温でゆっくりと加え、反応混合物を１６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を室温まで冷却し、NH_4Clの飽和溶液（１００ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００～２００メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルブタン－１－アミン（２５．８ｇ、収率８８％）を無色の液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：２０４．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８０－０．８９（ｍ，６Ｈ）１．１１（ｔ，Ｊ＝６．９８Ｈｚ，６Ｈ）１．３５－１．４８（ｍ，２Ｈ）２．２８－２．３２（ｍ，１Ｈ）２．４１－２．４５（ｍ，１Ｈ）２．５５（ｄ，Ｊ＝５．４９Ｈｚ，２Ｈ）３．４２－３．５２（ｍ，２Ｈ）３．５７－３．６５（ｍ，２Ｈ）４．４９（ｔ，Ｊ＝５．４９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３５３】

ステップ２：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート。０℃に維持した無水ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）セリン（１５．０ｇ、４５．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２６．０ｇ、６８．８０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２３．９２ｍＬ、１３７．６１ｍｍｏｌ）、続いて、Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルブタ

ン－１－アミン（１２．１０ｇ、５９．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら、反応混合物を氷冷水（５００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を冷H_2O（２００ｍＬ）、続いて、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（２１．０ｇ、収率８９．４３％）を黄色の粘着性固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：５３５．３５．

【０３５４】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－３－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メチルブチル）プロペンアミドの合成。０℃に維持した無水ＤＣＭ（１１０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（２１．０ｇ、４１．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジエチルアミン（５８ｍＬ、２．８０倍量）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－３－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メチルブチル）プロペンアミド（９．５０ｇ、収率８０％）を黄色の粘着性固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９１．４．

【０３５５】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマートの合成。０℃に維持した無水ＤＭＦ（９５ｍＬ）中の３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（９．５０ｇ、３０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１７．４０ｇ、４５．８１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１６．０ｍＬ、９１．６２ｍｍｏｌ）、続いて、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－３－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メチルブチル）プロパンアミド（１３．２０ｇ、４５．８１ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（５００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（８．０ｇ、収率３１．０％）を黄色の粘稠性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８２．２．

【０３５６】

ステップ５：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。室温のギ酸（４８．０ｍＬ、６．０倍量）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（８．０ｇ、１３．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液及び反応混合物を１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－

１（６Ｈ）－カルボキシラート（６．０ｇ、粗製）を茶色の半固体として得た。粗製化合物をさらに精製することなく次の反応にそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９２．２．

【０３５７】

ステップ６：６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。CH_2Cl_2（３６．０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（６．０ｇ、１２．２０ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（１８．０ｍＬ）を０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３．０ｇ、収率９３．７５％）を無色の粘稠性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２７０．２０．

【０３５８】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。CH_2Cl_2（６０ｍＬ）中の６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３．０ｇ、１１．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．５ｍＬ、３３．４５ｍｍｏｌ）、続いて、Ｂｏｃ無水物（３．７８ｍＬ、１６．７２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＤＣＭ（４０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（８．０ｇ、収率３１．０％）を黄色の粘稠性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７０．２５．

【０３５９】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（ヒドロキシメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（１．５０ｇ、４．０６５ｍｍｏｌ）の溶液にＤＡＳＴ（１．９７ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、１５分間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、３時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（０．８００ｇ、収率７２．０％）を無色の粘稠性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７２．２．

【０３６０】

ステップ９：６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ

－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン塩酸塩の合成。１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（１．０ｇ、２．６９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン塩酸塩（０．６３０ｇ、粗製）を茶色の粘着性油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$遊離塩基：２７１．００。

【０３６１】

実施例Ｓ６０．化合物４７の合成。

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン塩酸塩（０．１５０ｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（０．３８１ｇ、２．７６０ｍｍｏｌ）、続いて、１－（ブロモメチル）－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゼン（０．２６１ｇ、１．１００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了後（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水（６ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物４７（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．０４０ｇ、収率１７．０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２８．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０１，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０１，２Ｈ），６．３２－６．６９（ｍ，１Ｈ），５．１４－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．７６（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．８５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．０５－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．９０（ｍ，６Ｈ）．

【０３６２】

実施例Ｓ６１．化合物４８の合成。

ＤＭＦ（３．４ｍＬ）中の６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン塩酸塩（０．３４０ｇ、１．２５３ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（０．８１４ｇ、２．５０６ｍｍｏｌ）、続いて、１－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．５９８ｇ、２．５０６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了後（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水（６ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物４８（６－（フルオロメチル）－８－（２－メチルブチル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（０．０４５ｇ、収率８．０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３０．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０１，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０１，２Ｈ），５．１４－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．７６（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．４５（ｍ，２Ｈ）

，３．１２－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．８５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．０５－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．９０（ｍ，６Ｈ）．

【０３６３】

実施例Ｓ６２．中間体化合物メチル２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタートの合成。

ステップ１：メチル３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアートの合成。無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中に２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メトキシ－４－オキソブタン酸（１．９０ｇ、９．４７５ｍｍｏｌ）を０℃で撹拌した溶液に、ＨＡＴＵ（３．６０ｇ、１．１３７ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＰＥＡ（２．７０ｍＬ、１．８９５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。得られた反応混合物に^{N}－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルブタン－１－アミン（３．５０ｇ、９．４７５ｍｍｏｌ）を加え、次いで、混合物を室温まで昇温させ、６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を冷H_2O（５０ｍＬ）、続いて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製材料を、５０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサンを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（４．３０ｇ、収率８３．０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^{+}$：５０９．２．

【０３６４】

ステップ２：メチル３－アミノ－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアートの合成。CH_2Cl_2（２７．０ｍＬ）中のメチル＝３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（１．３６ｇ、２．４５１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルアミン（１．５３ｍＬ、１４．７１ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル３－アミノ－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（０．７００ｇ、収率８６％）を黄色の粘稠性液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^{+}$：２８７．６８．

【０３６５】

ステップ３：メチル３－（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアートの合成。０℃に維持した無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（０．４９０ｇ、１．５９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．７２０ｇ、１．９１３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５５５ｍＬ、３．１８８ｍｍｏｌ）を加え、続いて、メチル＝３－アミノ－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（０．５３０ｇ、１．５９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、６時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（

１０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル＝３－（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（０．６３０ｇ、収率７０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^+$：５８０．２０．

【０３６６】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。メチル３－（３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－４－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－オキソブタノアート（０．３００ｇ、０．４７９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にギ酸（１．５ｍＬ）を室温で加え、反応混合物を１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（０．２００ｇ、収率８０％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３４．６７．

【０３６７】

ステップ５：メチル２－（８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタートの合成。CH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（０．２４０ｇ、０．４４９９ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（０．２８０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を濃縮し、粗製材料を、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－（８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタート（０．１３０ｇ、収率９３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］$^+$：３１０．４．

【０３６８】

ステップ６：メチル２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタートの合成。ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のメチル２－（８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタート　（３．０８ｇ、９．８９０ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（４．１０ｇ、２９．６６ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を８０℃で１５分間撹拌した。得られた反応混合物に１－（ブロモメチル）－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゼン（３．４８ｇ、１４．３６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌混合物を８０℃まで２時間加熱した。完了後、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（２００ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、メチル２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタート（２．２０ｇ、収率４８％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ

［Ｍ－ＣＨ$_3$］$^+$：４５４．１０．
【０３６９】
実施例Ｓ６３．化合物４９の合成。
ＴＨＦ（２２．０ｍＬ）中のメチル２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセタート（２．２０ｇ、４．７０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（０．５６０ｇ、１４．１１ｍｍｏｌ）、続いて、水（４ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製残渣を水（１０ｍＬ）中に溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）でゆっくりと酸性化し、５分間撹拌した。得られた固体沈殿をブフナー漏斗に通して濾過し、減圧下で乾燥させて、化合物４９（２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）酢酸）（０．８５ｇ、収率４０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５４．１０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．２８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．９９Ｈｚ，２Ｈ），６．３３－６．７１（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．３０（ｍ，６Ｈ），２．７０－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．８－０．９（ｍ，６Ｈ）．
【０３７０】
実施例Ｓ６４．化合物５０の合成。
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）酢酸（０．４７０ｇ、１．０３６ｍｍｏｌ）の溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．５００ｇ、３．１０９ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を１５分間撹拌した。得られた反応混合物にＮＨ$_3$（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷冷水（６ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。得られた粗製化合物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィー、続いて、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物５０（２－（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－６－イル）アセトアミド）（０．０７０ｇ、収率１５％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５３．２０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．３０－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．３９－６．７０（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．４０（ｍ，２Ｈ），４．７５－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．０５－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．９０（ｍ，６Ｈ）．
【０３７１】
実施例Ｓ６５．中間体化合物１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。
ＤＭＦ（７ｍＬ）中の６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（５００ｍｇ、２．７３２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリ

ウム（１．１３ｇ、８．１９６ｍｍｏｌ）、続いて、４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．８９４ｇ、３．２７８ｍｍｏｌ）を加え、温度８０℃で１２時間攪拌した。反応の完了後、ＴＬＣによってモニタリングした（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）。反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）中に注ぎ、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（３２０ｍｇ、収率４２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７６．３４．

【０３７２】

実施例Ｓ６６．最終化合物の合成のための一般手順Ｆ。

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－６－メチルヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（１５０ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（４当量）を加え、２０分間攪拌し、次いで、適切なアルキルハライド（１．２当量）を室温で加え、反応混合物を８０℃で加熱し、１２時間攪拌した。出発原料が消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００～２００メッシュ；５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、最終化合物を得た。

【０３７３】

実施例Ｓ６７．化合物５１の合成。

化合物５１は、（２－ブロモエチル）シクロブタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｆによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５８．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δｐｐｍ７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．６４，３．５５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝１１．１３Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７４（ｍ，１Ｈ）２．２９－２．３８（ｍ，１Ｈ）２．１７－２．２７（ｍ，１Ｈ）１．９７－２．０９（ｍ，２Ｈ）１．７２－１．９２（ｍ，３Ｈ）１．５８－１．６６（ｍ，４Ｈ）１．５５（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）．

【０３７４】

実施例Ｓ６８．化合物５４の合成。

化合物５４は、（２－ブロモエチル）シクロペンタンをアルキルハライドとして使用して、一般手順Ｆによって合成した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７２．１５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δｐｐｍ７．６９（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ）７．５２－７．５６（ｍ，１Ｈ）７．３３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｑ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１０．５２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝１１．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝，２．６３Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）１．０４－１．１６（ｍ，２Ｈ）０．８０－０．９２（ｍ，２Ｈ）．

【０３７５】

実施例Ｓ６９．化合物５３の合成。

ステップ１：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエ

チル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマートの合成。無水ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）ロイシン（２０．０ｇ、５６．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２１．５０ｇ、５６．５８ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＰＥＡ（１０．６２ｍＬ、６１．１０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。得られた反応混合物にＮ－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルブタン－１－アミン（１１．４８ｇ、５６．５８ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を冷H_2O（５０ｍＬ×２）、続いて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル＝（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマート（１４．５ｇ、収率４７．５７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３９．０４．

【０３７６】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－４－メチル－Ｎ－（２－メチルブチル）ペンタンアミドの合成。CH_2Cl_2（５０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマート（８．５０ｇ、１５．７７ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（１６ｍＬ、１５７．７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－４－メチル－Ｎ－（２－メチルブチル）ペンタンアミド（３．６０ｇ、収率７２％）を黄色の粘稠性液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^+$：２７２．１０．

【０３７７】

ステップ３：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマートの合成。０℃に維持した無水ＤＭＦ（３５ｍＬ）中の３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（３．８０ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＨＡＴＵ（６．４８ｇ、１７．０５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４．９０ｍＬ、２８．４２ｍｍｏｌ）を加え、続いて、２－アミノ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－４－メチル－Ｎ－（２－メチルブチル）ペンタンアミド（３．６０ｇ、１１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に戻し、３時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（１０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（３．８ｇ、収率５５％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ＥｔＯＨ］$^+$：５６５．３０．

【０３７８】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラートの合成。（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３－

（（１－（（２，２－ジエトキシエチル）（２－メチルブチル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバマート（３．８０ｇ、６．２３１ｍｍｏｌ）にギ酸（２０ｍＬ）を室温で加え、反応混合物を１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカ１００－２００メッシュ；０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（３．６０ｇ、収率９４％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１８．２３．

【０３７９】

ステップ５：６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。CH_2Cl_2（３６ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－１（６Ｈ）－カルボキシラート（３．６０ｇ、６．９５４ｍｍｏｌ）の溶液にジエチルアミン（６．８ｍＬ、６９．５４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発原料が完全に消費されたら（ＴＬＣによるモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を１０－５０％酢酸エチル／ｎ－ヘキサンを使用するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（１．２０ｇ、収率６０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２９６．１０．

【０３８０】

ステップ６：１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオンの合成。ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン（０．１７０ｇ、０．５７６ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（０．１５９ｇ、１．１５２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を１０分間撹拌した。得られた反応混合物に１－（ブロモメチル）－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゼン（０．１５０ｇ、０．６３２ｍｍｏｌ）を室温で加え、３時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を冷H_2O（２０ｍＬ）、続いて、飽和ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製化合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物５３（１－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－６－イソブチル－８－（２－メチルブチル）ヘキサヒドロ－４Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピリミジン－４，７（６Ｈ）－ジオン）（０．１０３ｇ、収率４０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５２．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯｄ６）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．９０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．０－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．７０－０．９８（ｍ，１２Ｈ）．

【０３８１】

生物学的実施例

実施例Ｂ１．インビトロにおける化合物１ａ及び化合物Ａ１９活性代謝産物による神経毒性からの広範な保護。

ＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の活性化は、ニューロンを含む細胞を細胞死から守ることが期待されている。例示化合物のＨＧＦ／ＭＥＴ増強特性を実証するために、様々なメカニズムでニューロン死を引き起こす化学的障害にさらされた培養一次ニューロンの生存率

を改善する化合物１ａ及び化合物Ａ１９の活性代謝産物の能力を試験した。過酸化水素（H_2O_2）処理は、有毒な酸化ストレスを生じさせる。細菌由来のリポ多糖（ＬＰＳ）処理は、炎症性細胞死を誘導する。過剰なグルタミン酸（Ｇｌｕｔ）処理は、ニューロン培養に興奮毒性を引き起こす。１－メチル－４－フェニルピリジニウム（MPP^+）処理は、ミトコンドリア機能の阻害により細胞死を引き起こす。

【０３８２】

ラット一次皮質ニューロン培養を、１０％ＦＢＳを含むＢ２７／ＧＤＮＦ／ＢＤＮＦ添加完全ニューロベース培地中、３７℃、５％ＣＯ２で成熟まで培養し、３８４ウェルプレートに５，０００細胞／ウェルで播種した。その後、培養細胞を１ｕＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、または０．１ｎＭの化合物１ａで１５分間処理した。次に、細胞を以下の濃度で２４時間、個々の条件的傷害：H_2O_2 １ｕＭ、ＬＰＳ １ｕＭ、グルタミン酸２５ｕＭ、またはＭＰＰ＋ ５００ｕＭに供した。すべての処理には、５ｎｇ／ｍｌの濃度で組換えヒトＨＧＦ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）が含まれていた。ＭＫ－８０１（ジゾシルピン）は、グルタミン酸受容体であるＮ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）受容体の細孔遮断剤であり、陽性対照として使用した。

【０３８３】

神経保護を定量化するために、細胞生存率をＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｃａｔ＃Ｇ７５７１）を用いて測定した。データは、細胞生存率１００％としたＤＭＳＯ＋ＨＧＦ対照に対して正規化した。各群（ｎ＝４）の統計解析は、Ｔｕｋｅｙの多重比較検定による一元配置分散分析を用いて行った。

【０３８４】

結果を表２に示す。データは、対傷害対照の統計的有意差として報告されており、ＮＳ＝有意ではない、＋＝ｐ＜０．０５、＋＋＝ｐ＜０．０１、＋＋＋＝ｐ＜０．００１である。

表２．化合物１ａは様々な神経毒性からラットの一次ニューロンを保護する

傷害	傷害効果（生存率ｖｓビヒクル)	［化合物１ａ］＋HGF（５ｎｇ／ｍｌ）					陽性対照ＭＫ－８０１（１ｕＭ)
		１ｕＭ	１００ｎＭ	１００ｎＭ	１ｎＭ	０．１ｎ	
H_2O_2（１ｕＭ)	６４．２３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
グルタミン酸（２５ｕＭ)	４９．５５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
ＬＰＳ（１ｕＭ)	４９．１９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	ＮＳ	＋＋＋	＋＋＋
ＭＰＰ＋（５００ｕＭ)	４９．８５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋

【０３８５】

実質的に同様の試験において、化合物Ａ１９の活性代謝産物であるジヘキサが、同じ範囲の神経毒性発作にさらされたときの、広範囲の神経保護効果を促進する能力を調べた。化合物Ａ１９活性代謝産物はまた、表３に詳述する濃度範囲で、H_2O_2、グルタミン酸、ＬＰＳ、及びMPP^+に対して細胞生存率の改善を示した。

表３．化合物Ａ１９活性代謝産物は様々な神経毒性からラットの一次ニューロンを保護する

	傷害効果（生存率ｖｓビヒクル)	［化合物Ａ１９活性代謝産物］＋ＨＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）				
傷害		１ｕＭ	１００ｎＭ	１００ｎＭ	１ｎＭ	０．１ｎＭ
H_2O_2（１ｕＭ)	５９．３５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
グルタミン酸（２５ｕＭ)	５４．４	ＮＳ	＋	＋	＋＋	＋
ＬＰＳ（１ｕＭ)	５７．１	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋
ＭＰＰ＋（５００ｕＭ)	５４．３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋

データは、対傷害対照の統計的有意差として報告されており、ＮＳ＝有意ではない、＋＝ｐ＜０．０５、＋＋＝ｐ＜０．０１、＋＋＋＝ｐ＜０．００１である。

【０３８６】

本試験では、化合物１ａ及び化合物Ａ１９活性代謝産物の投与は、試験したすべての傷害に対して、幅広い濃度で効果的な神経保護治療として作用した。この結果は、化合物１ａ及び化合物Ａ１９活性代謝産物によるＨＧＦ／ＭＥＴシグナル伝達の増強が、培養ラットニューロンに対して強力な神経保護効果を発揮することを示している。

【０３８７】

実施例Ｂ２．中毒性炎症チャレンジに対する神経保護

炎症性発作に対する化合物処理の神経保護効果を評価するために、一次培養皮質ニューロンを、式（Ｉ）の化合物または化合物Ａ１９の様々な化合物用量とともに、リポ多糖（ＬＰＳ）処理に２４時間供した。ＬＰＳは、ニューロン及びミクログリアの両方で発現するＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ４）の強力な活性化剤であり、いくつかの炎症促進性メディエーターの放出を開始しすることができる。例えば、ＬＰＳは、一次マウスニューロン培養において腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦα）及びＩＬ－６の強力な放出を誘導し、これらは両方とも、神経変性及び細胞傷害性に関連する特徴的な炎症促進性メディエーターである。炎症誘発性細胞毒性に対する試験化合物の神経保護潜在能を実証するために、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号Ｇ７５７１）を利用した。ラット一次皮質ニューロン培養を、１０％ＦＢＳを含むＢ２７／ＧＤＮＦ／ＢＤＮＦ添加完全ニューロベース培地中、３７℃、５％ＣＯ２で成熟まで培養し、３８４ウェルプレートに５，０００細胞／ウェルで播種した。２５μｌの培養容量を３８４ウェルプレートに５，０００細胞／ウェルで播種し、１μＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、または０．１ｎＭの試験化合物で１５分処理した。次いで、細胞を１μＭのＬＰＳチャレンジに２４時間供した。ＡＴＰの相対的レベルを評価するための発光測定を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で行った。ＤＭＳＯ対照のデータを１００％細胞生存率に設定し、各群（ｎ＝４）を平均し、平均±ＳＥＭとして表した。

【０３８８】

結果を表４に示す。化合物１ａ、２ａ、５ａ、６ａ、及びＡ１９の活性代謝産物はすべて、試験した少なくとも１回の用量でＬＰＳ刺激炎症毒性から一次ニューロンを保護した。統計解析を、Ｔｕｋｅｙの多重比較検定を用いる一元配置分散分析を使用して行った。ＤＭＳＯ＋ＬＰＳに対して、＋＋は、ｐ＜０．０１を示し、＋＋＋は、ｐ＜０．００１を示す。

表４．ＬＰＳチャレンジに対するラット皮質ニューロンの神経保護

処理	用量	１ｕＭ　ＬＰＳに対する神経保護の有意性
Ａ１９、活性代謝産物	１μＭ	＋＋
	１００ｎＭ	＋＋
	１０ｎＭ	＋＋＋
	１ｎＭ	＋＋
	０．１ｎＭ	＋＋＋
化合物１ａ	１μＭ	＋＋＋
	１００ｎＭ	＋＋＋
	１０ｎＭ	＋＋＋
	１ｎＭ	＋＋＋
	０．１ｎＭ	＋＋＋
化合物２ａ	１μＭ	＋＋＋
	１００ｎＭ	＋＋＋
	１０ｎＭ	＋＋＋
	１ｎＭ	＋＋＋
	０．１ｎＭ	＋＋＋
化合物５ａ	１μＭ	＋＋＋
	１００ｎＭ	＋＋＋
	１０ｎＭ	＋＋＋
	１ｎＭ	＋＋＋
	０．１ｎＭ	＋＋＋
化合物６ａ	１μＭ	＋＋＋
	１００ｎＭ	＋＋＋
	１０ｎＭ	＋＋＋
	１ｎＭ	＋＋＋
	０．１ｎＭ	＋＋＋

【０３８９】

実施例Ｂ３．神経炎症チャレンジ中の神経保護及びニューロン形態の救済

様々な神経変性疾患状態は、ミトコンドリア障害及び活性酸素種（ＲＯＳ）の生成に関連する神経炎症機能不全に集中する。１－メチル－４－フェニルピリジウム（ＭＰＰ＋）または駆除剤ロテノンでのニューロン培養物の処理によるミトコンドリア機能の化学的破壊は、炎症シグナル伝達経路の活性化、及びアポトーシス及び壊死メカニズムを介した死をもたらす可能性がある。同様に、培養中のドーパミン作動性ニューロンによって容易に吸収される６－ヒドロキシドーパミン（６－ＯＨＤＡ）の細胞内酸化は、細胞内のＲＯＳの産生、炎症シグナル伝達の活性化、及び細胞死をもたらす。これらの神経毒へのインビ

トロ曝露は、神経変性炎症の影響をモデル化し、これらの影響からニューロンを保護することができる治療薬剤を同定するために使用され、成功を収めている。

【０３９０】

日齢のラット（Ｗｉｓｔａｒ）胚から得られた中脳組織を解剖し、ドーパミン作動性（ＤＡ）ニューロンに富んだ領域である腹側中脳領域を除去し、トリプシン処理及び機械的継代によって解離させた。細胞を、Ｂ２７（２％）、Ｌ－グルタミン（２ｍＭ）、２％のペニシリン－ストレプトマイシン（ＰＳ）溶液、１０ｎｇ／ｍＬの脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、及び１ｎｇ／ｍＬのグリア由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）を追加した神経基底培地中で培養した。

【０３９１】

生細胞を９６ウェルプレートに４０，０００細胞／ウェルの密度で播種し、５％CO_2中３７℃を維持した。培養の６日目に、化合物Ａ１９の活性代謝産物をある濃度範囲で培養物に加え、２０分間インキュベートした。その後、化学物質を別個のプレート内の培養物に以下のように加えた：４ｕＭのＭＰＰ＋を４８時間、１０ｎＭのロテノンを２４時間、及び２０ｕＭの６－ＯＨＤＡを２４時間。

【０３９２】

インキュベーション後、細胞培養上清をＰＢＳ中の４％パラホルムアルデヒド固定溶液と２０分間交換し、免疫染色の準備をした。固定培養物をモノクローナル抗チロシンヒドロキシラーゼ（ＴＨ）抗体（ＰＢＳ中１：１００００、２時間、ＲＴ）で染色し、続いて適切な蛍光二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ色素とともにインキュベートした。１ウェル当たり２０枚の画像で、自動蛍光イメージングを１０倍の倍率で実施した。ＴＨ＋ニューロンの総数、及び神経突起ネットワークの全長を定量化するために、コンピューティング画像解析を使用した。一元配置分散分析とそれに続くフィッシャーズＬＳＤ検定を使用する統計分析により、試験化合物処理ありまたはなしでの炎症性発作培養物を比較した。「ＮＳ」は、その比較が統計的に有意でなかったことを示し、「＋」は、ｐ＜０．０５を示す。

【０３９３】

結果を表５～７に示す。化合物Ａ１９活性代謝産物による一次ニューロンの処理は、ニューロンを死滅から保護し（「ＴＨ＋ニューロン数」）、正常な健康な神経突起ネットワーク（「神経突起ネットワーク」）の形成を促進することによって、炎症関連化学物質による神経毒性の影響を軽減する。

表５．ＭＰＰ＋チャレンジ後の神経保護及び神経突起ネットワーク長のレスキュー

	ＭＰＰ＋損傷（４ｕＭ、４８時間）	
Ａ１９、活性代謝産物の用量（ｎＭ）	ＴＨ＋ニューロン数	神経突起ネットワーク
０．０１	ＮＳ	ＮＳ
０．１	ＮＳ	ＮＳ
１	＋	ＮＳ
１０	＋	ＮＳ
１００	＋	＋
１０００	＋	＋

【０３９４】

表６．ロテノンチャレンジ後の神経保護及び神経突起ネットワーク長のレスキュー

	ロテノン損傷（１０ｎM、２４時間）	
Ａ１９、活性代謝産物の用量（ｎM）	ＴＨ＋ニューロン数	神経突起ネットワーク
０．０１	ＮＳ	ＮＳ
０．１	ＮＳ	ＮＳ
１	ＮＳ	ＮＳ
１０	＋	ＮＳ
１００	＋	＋
１０００	＋	＋

【０３９５】

表７．６－ＯＨＤＡチャレンジ後の神経保護及び神経突起ネットワーク長のレスキュー

	６－ＯＨＤＡ損傷（２０ｕM、２４時間）	
Ａ１９、活性代謝産物の用量（ｎM）	ＴＨ＋ニューロン数	神経突起ネットワーク
０．０１	ＮＳ	ＮＳ
０．１	ＮＳ	ＮＳ
１	＋	ＮＳ
１０	＋	＋
１００	＋	＋
１０００	＋	＋

【０３９６】

実施例Ｂ４．脳卒中のげっ歯類中大脳動脈閉塞（ＭＣＡＯ）モデル

動物におけるＭＣＡＯは、０日目に、管腔内フィラメントを大腿動脈にカニューレ挿入することによって誘導される。閉塞を９０分間持続し、再灌流を２４時間にわたって行う。試験化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物または化合物Ａ１９）またはビヒクルによる処理は、－３日目から開始する予防的であるか、または１日目（ＭＣＡＯ手術の２４時間後）から開始する治療的である。１日目（ＭＣＡＯ手術の２４時間後）に、改定神経学的重症度スコア（ＭＮＳＳ）、ならびにグリッド歩行、ロータロッド、把持力、及びビーム歩行などの運動機能の行動検査について動物を評価する。８日目に２回目のＭＮＳＳを記録する。１６日目にＭＮＳＳを再度記録し、動物の運動機能を再評価する。１５日目に動物を　殺する。副次的評価項目には、梗塞体積を評価するための２，３，５－トリフェニル－２Ｈ－テトラゾリウムクロリド（ＴＴＣ）による染色、尾状核被殻及び海馬の組織Ｈ＆Ｅ染色、ならびにＳ－１００Ｂの脳脊髄液及び血漿、ニューロン特異的エノラーゼ、グリア線維酸性タンパク質、ミエリン塩基性タンパク質、脂肪酸結合タンパク質、ビジニン様タンパク質－１、及び炎症性サイトカイン腫瘍壊死因子、インターロイキン－１α、１β

、ＩＬ－６の収集が含まれる。

【０３９７】

予防的または治療的のいずれかの試験化合物で処理された動物は、ビヒクルで処理された動物と比較して、処理期間中に改善されたＭＮＳＳスコアリング及び運動機能行動を示す。試験終了時の組織学的検査では、化合物投与動物では、対照処理動物と比較して、炎症、炎症細胞の活性化、有毒タンパク質蓄積、及び脱髄のマーカーの減少を含む、脳卒中の重症度のエンドポイントマーカーの減少が明らかとなった。

【０３９８】

実施例Ｂ５．敗血症性脳症のげっ歯類リポ多糖モデル

脳炎とは、脳の腫れ、頭痛、錯乱、及び発作を引き起こし得る脳の炎症を指す。神経炎症の原因は、ウイルス、細菌、寄生虫、もしくは真菌感染に起因するもの、または自己免疫疾患に起因するものを含め多様であり得る。リポ多糖（ＬＰＳ）は、激しい神経炎症反応を誘導する細菌内毒素であり、認知機能低下と関連している。脳炎のマウスモデルにおいてＬＰＳによって誘発された認知機能低下を逆転させる化合物Ａ１９の能力を、Ｔ字迷路アッセイを使用して試験した。別の実質的に同様のアッセイでは、化合物１ａ及び５ａも評価した。

【０３９９】

自発的及び連続的な交代は、一連の連続した走行にわたってＴ字型迷路（Ｔ－ＣＡＴ）内の自由な選択を交互に切り替えるげっ歯類の生来の傾向である。この一連の手順は、ワーキングメモリに依存しており、記憶プロセスに影響を与える様々な薬理学的操作の影響を受けやすい。本試験を、化合物Ａ１９、化合物１ａ、及び化合物５ａがＴ字迷路アッセイにおいてＬＰＳ誘発性認知欠損を逆転させる能力を評価するために実施した。

【０４００】

化合物Ａ１９を０．９％ＮａＣｌ（生理食塩水）に溶解し、完全に溶解するまで定期的にボルテックスし、ｐＨは７．４～７．８に調整した。化合物Ａ１９を０．１２５、０．１、０．０５、０．０２５及び０．０１２５ｍｇ／ｍｌの濃度で使用し、これらは１０ｍｌ／ｋｇの容量で投与する場合、それぞれ、１．２５、１、０．５、０．２５及び０．１２５ｍｇ／ｋｇの用量をもたらす。化合物１ａを１００％ＤＭＳＯ中に１６０ｍｇ／ｍｌで溶解させ、完全に溶解するまでボルテックスした。次いで、上記の原液を２０％のＰＥＧ－４００及び７８％の０．９％のＮａＣｌで希釈し、それにより、原液は最終溶液の２％を構成した。化合物１ａを０．０５、０．２、０．８、１．６及び３．２ｍｇ／ｍｌの濃度で使用し、１０ｍｌ／ｋｇの容量で投与する場合、それぞれ、０．５、２、８、１６及び３２ｍｇ／ｋｇの用量をもたらす。化合物５ａを１００％ＤＭＳＯ中に１００ｍｇ／ｍｌで溶解させ、完全に溶解するまでボルテックスした。次いで、上記の原液を２０％のＰＥＧ－４００及び７８％の０．９％のＮａＣｌで希釈し、それにより、原液は最終溶液の２％を構成した。化合物５ａを０．１２５、０．２５、０．５、１及び２ｍｇ／ｍｌの濃度で使用し、これらは１０ｍｌ／ｋｇの容量で投与する場合、それぞれ、１．２５、２．５、５、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇの用量をもたらす。

【０４０１】

メマンチンを生理食塩水に溶解させた。メマンチンを０．１及び０．０１ｍｇ／ｍｌの濃度で使用し、これらは１０ｍｌ／ｋｇの容量で投与する場合、それぞれ、１ｍｇ／ｋｇ及び０．１ｍｇ／ｋｇの用量をもたらす。アルツハイマー病の対症療法のために承認されているメマンチンを参照化合物として使用した。

【０４０２】

ＬＰＳを生理食塩水中に溶解させ、０．０１２５ｍｇ／ｍｌの濃度で調製し、２０ｍｌ／ｋｇの投薬容量で腹腔内（ｉ．ｐ．）に与えて、０．２５ｍｇ／ｋｇ（２５０μｇ／ｋｇ）の用量を得た。

【０４０３】

４～５週齢の雄ＣＤ－１マウス（Ｊａｎｖｉｅｒ；Ｌｅ　Ｇｅｎｅｓｔ　Ｓｔ　Ｉｓｌｅ－Ｆｒａｎｃｅ）を試験に使用した。

【０４０４】
化合物Ａ１９を、１．２５、１、０．５、０．２５、及び０．１２５ｍｇ／ｋｇの用量で皮下（ｓ．ｃ．）投与して１４日間試験し、Ｔ字型迷路試験の６０分前に最後の処理を行った。Ｔ字型迷路試験の２週間前にＬＰＳを腹腔内注射した。化合物１ａを、０．５、２、８、１６、及び３２ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与（ｐ．ｏ．）して１４日間試験し、Ｔ字型迷路試験の６０分前に最後の処理を行った。化合物５ａを、１．２５、２．５、５、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与（ｐ．ｏ．）して１４日間試験し、Ｔ字型迷路試験の６０分前に最終の処理を行った。ＬＰＳを、Ｔ字型迷路試験の２週間前にｉ．ｐ．注射した。
【０４０５】
表８は、各処理群における投与経路及び処理スケジュールを示す。

表８．処理計画

群番号	説明	経路	処理及び試験前の時間（分）
１	生理食塩水／ビヒクル	ｉｐ／ｓｃ	ＬＰＳ投与から１日１回、１４日間。Ｔ字型迷路の６０分前に最後の処理
２	ＬＰＳ／ビヒクル	ｉｐ／ｓｃ	
３	ＬＰＳ／メマンチン０．１ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｉｐ	ＬＰＳ投与から１日１回、１４日間。Ｔ字型迷路の６０分前に最後の処理
４	ＬＰＳ／メマンチン１ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｉｐ	
５	ＬＰＳ／Ａ１９　１．２５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｓｃ	ＬＰＳ投与から１日１回、１４日間。Ｔ字型迷路の６０分前に最後の処理
６	ＬＰＳ／Ａ１９　１ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｓｃ	
７	ＬＰＳ／Ａ１９　０．５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｓｃ	
８	ＬＰＳ／Ａ１９　０．２５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｓｃ	
９	ＬＰＳ／Ａ１９　０．１２５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｓｃ	
１０	ＬＰＳ／化合物１ａ　０．５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	ＬＰＳ投与から１日１回、１４日間。Ｔ字型迷路の６０分前に最後の処理
１１	ＬＰＳ／化合物１ａ　２ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１２	ＬＰＳ／化合物１ａ　８ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１３	ＬＰＳ／化合物１ａ　１６ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１４	ＬＰＳ／化合物１ａ　３２ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	

１５	ＬＰＳ／化合物５ａ　１．２５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	ＬＰＳ投与から１日１回、１４日間。Ｔ字型迷路の６０分前に最後の処理
１６	ＬＰＳ／化合物５ａ　２．５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１７	ＬＰＳ／化合物５ａ　５ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１８	ＬＰＳ／化合物５ａ　１０ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	
１９	ＬＰＳ／化合物５ａ　２０ｍｇ／ｋｇ	ｉｐ／ｐｏ	

【０４０６】
Ｔ字型迷路装置は、灰色のプレキシグラス製で、メインステム（長さ５５ｃｍ×幅１０ｃｍ×高さ２０ｃｍ）と、メインステムに対して９０度の角度で配置された２つのアーム（長さ３０ｃｍ×幅１０ｃｍ×高さ２０ｃｍ）とを備えている。開始ボックス（長さ１５ｃｍ×幅１０ｃｍ）をギロチンドアによってメインステムから分離した。力選択交互作業中、特定のアームを閉じるための水平扉も設けた。
【０４０７】
実験プロトコルは、１回のセッションで構成され、１回の「強制選択」試行から始まり、１４回の「自由選択」試行が続いた。「強制選択」試行では、動物はスタートアームに５秒間拘束され、その後、左右いずれかのゴールアームが水平のドアでふさがれている間に解放された。それは迷路を通り抜けたが、最終的にはオープン目標のアームに入り、開始位置に戻った。マウスがスタート位置に戻った直後に、左または右のゴールドアが開けられ、動物に左または右のゴールアームを自由に選択させた（「自由選択試行」）。動物が４本の前足をアームに入れたとき、アームに入ったとみなした。１４回の自由選択試行を行うか、または１０分経過するかのどちらかが先に起こった時点でセッションを打ち切り、動物を迷路から追い出した。
【０４０８】
１４回の自由選択試行にわたる交互配置の割合（交互配置数／１４×１００）を各マウスについて決定し、作業記憶性能の指標として使用した。この割合は、連続した試行（すなわち、左－右－左－右など）にわたるＴ字型迷路の異なる走路への入場として定義した。
【０４０９】
結果データに対して分散分析（ＡＮＯＶＡ）を実施した。ペアワイズ比較にはフィッシャーのＰＬＳＤ検定を使用し、ｐ値≦０．０５を有意であるとみなした。ＬＰＳ誘発性記憶欠如の薬物誘発性の逆転は、生理食塩水／ビヒクルのそれぞれの応答を１００％として、ＬＰＳ群／ビヒクルの応答を０％逆転として設定することによって計算した。
【０４１０】
２５０μｇ／ｋｇ　ＬＰＳの単回注射は、注射の２週間後に評価した場合、生理食塩水

注射マウス（ＬＰＳなし）の能力と比較して、投与方法と比較して、マウスの自発的交替に有意な減少をもたらした（化合物Ａ１９を評価する試験で約２４％の減少、化合物１ａ及び化合物５ａを評価する試験で４４％の減少）。実際、化合物Ａ１９を評価する試験では、ＬＰＳ／媒体及び生理食塩水／媒体の交替率はそれぞれ、４５％及び６９％であった。化合物１ａ及び５ａを評価する試験では、ＬＰＳ／媒体及び生理食塩水／媒体群での交替率は、それぞれ、４４％及び７０％であった。ＬＰＳ－マウスの交替率の減少は、認知欠損を示唆する。表９及び１０は、各処理群における自発的交替及び回復率を示す。

【０４１１】

表９に示すように、化合物Ａ１９は、マウスＴ字型迷路交替試験において、ＬＰＳ誘発性の欠損を用量依存的に逆転させた。実際、交替率は、１．２５、１、０．５、０．２５及び０．１２５ｍｇ／ｋｇのＡ１９の用量でそれぞれ６１、６１、６４、６０、及び４２％であった。これらの交替率は、それぞれ、１．２５、１、０．５、０．２５及び０．１２５ｍｇ／ｋｇのＡ１９の用量に対するＬＰＳ－マウスの認知能力における６５、６５、７９、６２％及び－１２％の回復に相当する。化合物Ａ１９の効果は、０．１２５ｍｇ／ｋｇを除くすべての用量で有意であった。さらに、化合物１ａは、マウスＴ字型迷路交替試験において、ＬＰＳ誘発性の欠損を用量依存的に逆転させた。交替率は、０．５、２、８、１６、及び３２ｍｇ／ｋｇでそれぞれ４９、５９、５６、５１％、及び５６％であった。逆転率は、０．５、２、８、１６、及び３２ｍｇ／ｋｇでそれぞれ、１７、５６、４７、２８、及び４４％であった。化合物５ａはまた、マウスＴ字型迷路交替試験におけるＬＰＳ誘発性の欠損の逆転についても評価した。交替率は、１．２５、２．５、５、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇでそれぞれ５９、５８、６１、５８、及び６０％であった。逆転率は、１．２５、２．５、５、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇでそれぞれ５８、５３、６４、５３、及び６１％であった。

【０４１２】

メマンチン（１ｍｇ／ｋｇ及び０．１ｍｇ／ｋｇ）で処理したＬＰＳ－マウスは、それぞれ、５４％及び６４％の交替率を示した（表９参照）。これらは、ＬＰＳ処理マウスの認知能力の３８％及び７６％の回復に相当する。メマンチンの効果は、両方の用量で有意であった。

【０４１３】

文献所見と一致して、メマンチンは、ＬＰＳ処理マウスの自発的交替を有意に増加させ、このことは、Ｔ字型迷路アッセイにおける認知能力の改善を示唆している。０．１２５ｍｇ／ｋｇのＡ１９（試験された最低用量）は、ＬＰＳ誘発性認知欠損を逆転させるには効果的でなかったが、より高い用量レベル（最大１．２５ｍｇ／ｋｇ）は、ＬＰＳマウスの認知能力を有意に改善した。

【０４１４】

化合物１ａ及び５ａの結果を表１０に示す。化合物１ａは、２ｍｇ／ｋｇでＬＰＳ誘発性認知欠損の有意な逆転を示し、８ｍｇ／ｋｇ及び３２ｍｇ／ｋｇでその傾向を示した。化合物５ａは、すべての用量でＬＰＳ誘発性認知欠損が有意に逆転した。

表９．自発的交替及び回復率

群名	自発的交替％			回復（％）
	平均	ｓ．ｅ．ｍ．	ｎ	
ビヒクル／生理食塩水	６９．３	２．１	１０	１００
ビヒクル／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	４５．０	２．１	１０	０
Ａ１９　１．２５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６０．７	１．９	１０	５８
Ａ１９　１ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６０．７	２．４	１０	６５
Ａ１９　０．５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６４．３	３．８	１０	７９
Ａ１９　０．２５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６０．０	３．０	１０	６２
Ａ１９　０．１２５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	４２．１	２．５	１０	－１２
メマンチン１ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ２５０μｇ／ｋｇ	５４．３	３．２	１０	３８
メマンチン０．１ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６３．６	４．３	１０	７６

【０４１５】

表１０．自発的交替及び回復率

群名	自発的交替%			回復（%）
	平均	ｓ．ｅ．ｍ．	ｎ	
ビヒクル／生理食塩水	７０．０	２．３	１０．０	１００
ビヒクル／ＬＰＳ２５０μｇ／ｋｇ	４４．３	３．０	１０．０	０
化合物１ａ　０．５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	４８．６	５．８	１０．０	１７
化合物１ａ　２ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５８．６	２．８	１０．０	５６
化合物１ａ　８ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５６．４	４．０	１０．０	４７
化合物１ａ　１６ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５１．４	１．８	１０．０	２８
化合物１ａ　３２ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５５．７	２．６	１０．０	４４
化合物５ａ　１．２５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５９．３	３．０	１０．０	５８
化合物５ａ　２．５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５７．９	２．７	１０．０	５３
化合物５ａ　５ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６０．７	２．７	１０．０	６４
化合物５ａ　１０ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	５７．９	２．９	１０．０	５３
化合物５ａ　２０ｍｇ／ｋｇ／ＬＰＳ　２５０μｇ／ｋｇ	６０．０	２．４	１０．０	６１

【０４１６】
これらの結果は、化合物Ａ１９、化合物１ａ、及び化合物５ａが、マウスＴ字迷路アッセイにおけるＬＰＳ誘発性認知破壊を逆転させたことを示している。
【０４１７】
実施例Ｂ６．前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）のげっ歯類ヒトタウトランスジェニックマウスモデル
タウタンパク質（前頭側頭型認知症に特異的な）にＰ３０１Ｓ変異を発現するトランスジェニックげっ歯類を使用して、試験化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物または化合物Ａ１９）の効果を評価する。およそ４か月齢で、動物を、一連の認知課題の遂行能力について評価する。次に、トランスジェニック動物及びそれらの年齢が適合した非トランスジェニック対応物を、式（Ｉ）の化合物または化合物Ａ１９またはビヒクルで約８週間処理する。次いで、およそ６ヶ月齢で、処理誘発性認知の変化について動物を再評価する。行動バッテリーに続いて、動物を　　殺し、脳脊髄液及び血漿を収集し、リン酸化タウタンパク質のレベル、ならびに腫瘍壊死因子アルファ、グリア線維酸性タンパク質、インターロイキン－１α、インターロイキン－１β、及びＩＬ－６を含めた炎症メディエーターのレベルについて評価する。脳を収集し、タウリン酸化またはｐＴａｕ１８１、ｐＴａｕ２１７、ＣＰ１３、ＭＣ１　Ａｌｚ５０、及びＰＨＦ１を含めた立体構造変化のマーカーの発現及び局在化について評価する。脳はまた、上記の炎症メディエーターならびにＩｂａ１な

どのミクログリアのマーカー、及びＮｅｕＮを含めたニューロンのマーカーについても評価する。さらに、ＰＳＤ９５及びシナプトフィシンを含むシナプス損失を示すマーカー、ならびにグリコーゲンシンターゼキナーゼ３－ベータの発現について脳を評価する。

【０４１８】

試験化合物で処理した動物は、ビヒクルで処理した動物と比較して、試験中に１つ以上の認知機能の検査で改善する。試験終了時に、試験化合物で処理した動物では、１つ以上の炎症性メディエーターの発現の測定値が、ビヒクルで処理した動物と比較して減少する。病的タンパク質蓄積のマーカーは、試験化合物で処理した動物において減少し、シナプスの健康のマーカーは、試験化合物で処理した動物において、ビヒクルで処理した動物と比較して改善する。

【０４１９】

実施例Ｂ７．マクロファージ様細胞培養物における炎症性サイトカイン発現の減少。

神経炎症は、疾患の進行において極めて重要な役割を果たし、多くの細胞外及び細胞内のシグナル伝達経路、ならびにサイトカイン産生に影響を与える様々な細胞が関与する複雑な現象である。脳のマクロファージ（ミクログリア）は、ＣＮＳにおける自然免疫の主な薬剤であり、炎症シグナルに応答して、神経保護を含む様々な機能を果たす。活性化されたミクログリアは、神経炎症の発症に関与し、有毒な外因性物質（ＬＰＳなど）または内因性物質（アミロイドベータなど）に反応する。ここで、ＴＨＰ－１細胞をインビトロ細胞モデルとして使用して、ＣＮＳの炎症に関連するメカニズムを評価した。ホルボール－１２－ミリステート－１３－酢酸塩（ＰＭＡ）による分化により、ＴＨＰ－１単球細胞は、マクロファージとの機能的及び形態的な類似性を獲得する。ＬＰＳは、Ｔｏｌｌ様受容体４を介してＴＨＰ－１分化マクロファージと相互作用し、炎症反応を引き起こし、炎症促進性サイトカインの放出を刺激し、最終的に細胞死をもたらす。試験化合物を、それらがＬＰＳで誘発されたマクロファージ培養物に対して抗炎症効果を有するか否かについて調査した。ＴＨＰ－１分化マクロファージを試験化合物で２０分間処理し、続いて２４時間のＬＰＳチャレンジで処理した。次いで培養上清を収集して、炎症性サイトカイン：インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、及び腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）の存在について分析した。

【０４２０】

細胞培養上清中のサイトカインの定量化を、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）キットによって行って、ＩＬ－１β（ヒトＩＬ－１βキット、＃６２ＨＩＬ１ＢＰＥＧ、Ｃｉｓｂｉｏ）及びＩＬ－６（ヒトＩＬ－６キット、６２ＨＩＬ０６ＰＥＴ、Ｃｉｓｂｉｏ）、及びＥＬＩＳＡ（ヒトＴＮＦ－αＥＬＩＳＡキット、ＫＨＣ３０１１、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）のレベルを評価し、ＴＮＦ－αのレベルを決定した。

【０４２１】

データ解析は、Ｐｒｉｓｍ統計ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用して、ＬＰＳ処理培養物と比較するＴｕｋｅｙ事後検定を用いる一元配置分散分析を介して行った。表のデータは、示された用量での示された分析物の培養上清の減少の有意性を示す。

【０４２２】

結果を表１１にまとめた。化合物１ａ、５ａ、６ａ、及びＡ１９活性代謝産物による処理はすべて、少なくとも１つの試験用量でＩＬ－１β及びＴＮＦ－αの発現を有意に減少させた。化合物１ａ、５ａ、及びＡ１９活性代謝産物による処理はすべて、少なくとも１つの試験用量でＩＬ－６の発現を有意に減少させ、「ＮＳ」は、示されるサイトカインの非有意な減少を示す。「＋」は、Ｔｕｋｅｙ事後検定におけるｐ値＜０．０５を示す。「＋＋」は、Ｔｕｋｅｙ事後検定におけるｐ値＜０．０１を示す。

表１１：インビトロでのＴＨＰ－１免疫細胞による炎症性サイトカイン発現の有意な減少

化合物１ａ			
用量	炎症性分析物		
（ｎＭ）	ＩＬ－１β	ＩＬ－６	ＴＮＦ－α
０．１	＋＋	ＮＳ	＋＋
１０	＋＋	＋＋	＋＋
１００００	＋＋	＋	＋＋

化合物５ａ			
用量	炎症性分析物		
（ｎＭ）	ＩＬ－１β	ＩＬ－６	ＴＮＦ－α
０．１	＋＋	ＮＳ	ＮＳ
１０	＋＋	＋	ＮＳ
１００００	＋＋	＋＋	＋

化合物６ａ			
用量	炎症性分析物		
（ｎＭ）	ＩＬ－１β	ＩＬ－６	ＴＮＦ－α
０．１	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１０	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１００００	＋	ＮＳ	＋

化合物Ａ１９、活性代謝産物			
用量	炎症性分析物		
（ｎＭ）	ＩＬ－１β	ＩＬ－６	ＴＮＦ－α
０．１	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１０	＋＋	＋	＋
１００００	＋	＋＋	＋＋

【０４２３】

実施例Ｂ８．化合物Ａ１９、５ａ、及び６ａによるＴＰＤ４３マウスモデルにおける炎症及び神経変性のマーカーの減少

ＴＤＰ－４３タンパク質の核外蓄積は、いくつかの神経疾患の病理学的特徴である。ニューロンにおいてＴＤＰ－４３の変異型をトランスジェニック発現させたマウスは、神経炎症誘発性サイトカイン発現の顕著な増加を含む多くの疾患特徴を再現する有用なモデルとなっている。本試験では、変異ＴＤＰ－４３発現の神経炎症効果を低減する試験化合物の能力を、トランスジェニックＴＤＰ－４３マウスの血漿における炎症性サイトカインＩＬ－６及びＴＮＦ－αの定量化によって調べた。３週齢の雄Ｐｒｐ－ＴＤＰ４３^{A315T}マウス（１群あたりＮ＝１０匹のマウス）に、試験化合物の処理を毎日投与した。化合物Ａ１９を皮下注射を介して投与し、化合物５ａ及び化合物６ａを強制経口投与を介して投与した。２か月の処理後、サイトカインの定量化のために血漿サンプルを収集した。すべての場合において、未処理のトランスジェニック動物で検出されたサイトカインレベルは、野生型対照動物と比べて有意に増加していた。血漿ＩＬ－６及びＴＮＦ－αサイトカイン発現レベルを、ＥＬＩＳＡ法を使用して測定した。顎下静脈をランセットで穿刺し、抗凝固剤としてＥＤＴＡを含有するマイクロチューブに直接血液を採取した。サンプルを、収集の２０分以内に、４℃で、１０００×ｇで１５分間遠心分離した。ＥＬＩＳＡ分析前に２０μｌの血漿上清を－２０℃で保管した。

【０４２４】

血漿を滅菌ＰＢＳ中に１：１０で希釈し、ＥＬＩＳＡ法を使用して、９６ウェルプレート中で各ウェル１０μｌのサンプルを使用して、ＩＬ－６及びＴＮＦ－αの定量化を各動物について２連で行った（ＩＬ－６：Ｓｉｇｍａ－　Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号ＲＡＢ

０３０８、ＴＮＦ－α：Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号ＲＡＢ０４７７）。統計解析を、化合物処理サンプルを用いた試験後、ビヒクル処理サンプルと比較したダネットの多重比較を用いる２元配置分散分析によって行った。

【０４２５】

結果を表１２に示す。本試験において、化合物Ａ１９は、０．００５、０．０１、及び０．０３ｍｇ／ｋｇの用量でＩＬ－６発現を有意に減少させ、０．００５及び０．０１ｍｇ／ｋｇでＴＮＦ－α発現を有意に減少させた。化合物５ａは、２、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇの用量で両方のサイトカインレベルを有意に低下させた。化合物６ａは、１０及び２０ｍｇ／ｋｇの用量で両方のサイトカインの発現を有意に減少させた。

表１２．化合物Ａ１９、化合物５ａ、及び化合物６ａは、トランスジェニック神経変性モデルにおける炎症性サイトカインの発現を低下させる。

			２か月の処理後に血漿サイトカイン発現が有意に減少	
化合物	用量	経路	ＩＬ－６	ＴＮＦ－α
Ａ１９	０．００５ｍｇ／ｋｇ	ＳＣ	＋＋＋＋	＋＋＋＋
	０．０１ｍｇ／ｋｇ	ＳＣ	＋＋＋＋＋	＋
	０．０３ｍｇ／ｋｇ	ＳＣ	＋	ＮＳ
５ａ	２ｍｇ／ｋｇ	ＰＯ	＋＋＋＋	＋＋＋＋
	１０ｍｇ／ｋｇ	ＰＯ	＋＋＋＋	＋＋＋＋
	２０ｍｇ／ｋｇ	ＰＯ	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６ａ	１０ｍｇ／ｋｇ	ＰＯ	＋＋＋＋	＋＋＋＋
	２０ｍｇ／ｋｇ	ＰＯ	＋＋＋＋	＋＋＋＋

【０４２６】

示される化合物を示される用量で処理したＰｒｐ－ＴＤＰ４３^{Ａ３１５Ｔ}マウスにおける、ビヒクルで処理したＰｒｐ－ＴＤＰ４３^{Ａ３１５Ｔ}動物と比較した、処理の２ヶ月後のサイトカイン発現変化の有意性。ＳＣ＝皮下注射、ＰＯ＝強制経口投与。統計分析：ビヒクル処理した動物と比較した、事後検定のダネットの多重比較を用いる２元配置分散分析。ＮＳ＝有意でない、＋＝ｐ＜０．０５、＋＋＋＋＝ｐ＜０．０００１。

【０４２７】

実施例Ｂ９．ミクログリア細胞培養物におけるＬＰＳ媒介性炎症の減少。

ミクログリアは、脳の常在免疫細胞であり、病的状態によって活性化されると、広域スペクトルの神経炎症を促進する。有毒な外因性物質によって活性化されると、ミクログリアは過剰な活性酸素種（ＲＯＳ）、一酸化窒素（ＮＯ）、及び炎症促進性サイトカインを産生し、これが病因をさらに拡大する。ＢＶ２ミクログリアを、ＣＮＳにおける炎症に関連するメカニズムを評価するために、インビトロ細胞モデルとして使用した。ＬＰＳでＴＬＲ４が活性化されると、ミクログリアが活性化され、過剰な酸化ストレスを引き起こし、このプロセスはＡＫＴのリン酸化（ｐＡＫＴ）及び活性化によって部分的に媒介されるプロセスである。ミクログリアの活性化はまた、遺伝子発現の様々な変化ももたらす。

【０４２８】

化合物Ａ１９の活性代謝産物（化合物Ａ１９－ＡＭ）を、ミクログリアにおけるＬＰＳの炎症効果を低減させることができるかどうかについて調査した。ＬＰＳで４５分間の前

処理の後、試験化合物を１時間（ｐＡＫＴ）または２３．５時間（ＮＯ及び遺伝子発現パネル）添加することにより、ＢＶ２ミクログリア細胞の炎症活性化を刺激した。ｐＡＫＴ測定では、細胞を溶解し、ｐＡＫＴ測定はＨＴＲＦシステムを用いて行った。産生されない場合、培養上清を収集し、一酸化窒素の主要代謝生成物である亜硝酸塩の存在について評価した。

【０４２９】

細胞培養上清における亜硝酸産生の定量化は、Ｇｒｉｅｓｓ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ２９３０）を使用して行った。ｐＡＫＴの測定は、Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＡＫＴ １／２／３（Ｓｅｒ４７３）ＬＡＮＣＥ Ｕｌｔｒａ ＴＲ－ＦＲＥＴ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（ＣｉｓＢｉｏ，６４ＡＫＳＰＥＨ）を利用して評価した。

【０４３０】

データ解析は、Ｐｒｉｓｍ統計ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用して、ＬＰＳで刺激したビヒクルで処理した培養物と比較する、ダネットの多重比較検定を用いる一元配置分散分析を介して行った。表のデータは、示された用量での示された分析物の減少の有意性を示す。

【０４３１】

結果を表１３に示す。化合物Ａ１９の活性代謝産物での処理により、ＡＫＴのリン酸化と亜硝酸塩の産生との両方が有意に減少した。

表１３：ＢＶ２ミクログリアにおけるＬＰＳ媒介性炎症の有意な減少

化合物Ａ１９活性代謝産物		
用量	炎症読み出し	
（ｎＭ）	亜硝酸塩	ｐＡＫＴ
０．００１	ＮＴ	＋＋
０．０１	＋＋	ＮＴ
１	＋＋＋	＋＋
１０	ＮＳ	ＮＴ

「ＮＳ」は、有意でない減少、産生のないことを示す。「＋＋」は、ダネットの多重比較においてｐ値＜０．００５を示す。「＋＋＋」は、ダネットの多重比較においてｐ値＜０．０００５を示し、「ＮＴ」は試験されていないことを意味する。

【０４３２】

ＬＰＳを用いた刺激に応答したＢＶ２細胞における遺伝子発現の変化、及びこれらの遺伝子発現の変化が化合物Ａ１９－ＡＭでの処理によって影響を受けるか否かについても調べた。ＬＰＳで４５分間の前処理に続いて、試験化合物を２３．５時間添加することにより、ＢＶ２ミクログリアの炎症活性化を刺激した。次いで、細胞培養物を溶解し、Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅ多重遺伝子発現アッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）及び炎症活性化に関連する標的転写物のカスタムアレイを使用したビーズベースの転写物の定量化を介した発現プロファイリングを処理した。インフラマソームの主要成分（ＮＬＲＰ３）、サイトカイン（ＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、及びＩＬ－６）、及び誘導性一酸化窒素シンターゼ（ｉＮＯＳ）の発現を評価した。発現データを、無刺激細胞培養と比較した倍率変化として定量化した。統計分析は、ＬＰＳ刺激溶解物と比較した事後検定のダネットの多重比較を用いる一元配置分散分析からなる。遺伝子発現データを表１４に表す。すべての炎症性転

写標的の発現が、ＬＰＳでの処理によって誘導された。インフラマソーム成分ＮＬＲＰ３の発現は、１００ｎＭ及び１μＭの化合物Ａ１９－ＡＭでの処理によって有意に減少した。ＴＮＦ－αの発現は、試験したすべての濃度で、Ａ１９－ＡＭでの処理によって減少した。ＩＬ－１βの発現は、処理濃度１００ｎＭ及び１μＭで減少し、ＩＬ－６の発現は、１μＭのＡ１９－ＡＭでの処理によって減少した。ｉＮＯＳの発現は、１００ｎＭ及び１μＭの濃度のＡ１９－ＡＭでの処理によって有意に減少した。全体として、これらの結果は、化合物Ａ１９－ＡＭによる処理が、炎症関連遺伝子の発現を低下させることにより少なくとも部分的に抗炎症効果をもたらしたことを示唆している。

表１４：ＬＰＳ刺激ＢＶ２ミクログリア細胞の化合物Ａ１９－AM処理に応答した遺伝子発現変化

	ＬＰＳ刺激ＢＶ２溶解物と比較した、標的転写物の存在量の有意な減少				
化合物Ａ１９－AMの用量	ＮＬＲＰ３	ＴＮＦ－α	ＩＬ－１β	ＩＬ－６	ｉＮＯＳ
１ｐＭ	ＮＳ	＋＋＋＋	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１０ｐＭ	ＮＳ	＋＋＋＋	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１００ｐＭ	ＮＳ	＋＋＋＋	ＮＳ	ＮＳ	ＮＳ
１００ｎＭ	＋＋	＋＋＋＋	＋	ＮＳ	＋＋
１μＭ	＋	＋＋＋＋	＋＋	＋	＋＋

「ＮＳ」は、ＬＰＳ処理培養物と比較して、遺伝子発現の有意でない減少を示す。ダネットの多重比較において「＋」は、ｐ値＜０．０５を示し、「＋＋」は、ｐ値＜０．０１を示し、「＋＋＋」は、ｐ値＜０．０００１　を示し、「＋＋＋」は、ｐ値＜０．０００５を示す。

実施例Ｂ１０．Ａβ１－４２による皮質ニューロン及びミクログリアチャレンジの一次培養物におけるミクログリア活性化の低減

【０４３３】

ミクログリアの活性化は、アルツハイマー病（ＡＤ）及びパーキンソン病（ＰＤ）等の神経変性疾患の特徴である。例えば、ミクログリアは、アミロイドベータ（Ａβ）ペプチドの蓄積に応答して活性化され、過剰な活性化は神経炎症及びニューロン損傷をもたらしから、ＡＤの病因の一因であると考えられている。従って、ミクログリアの過剰な活性化を低減させることができる化合物は、神経炎症病態に対する有望な治療手段となり得る。化合物Ａ１９の活性代謝産物（Ａ１９－ＡＭ）を、それがＡβで損傷した皮質ニューロン及びミクログリアの両方の一次培養におけるミクログリアの活性化を低減させ得るかどうかを調査した。ミクログリアを、化合物Ａ１９－ＡＭ（以下に示す３つの異なる処理条件）、ＨＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）、またはＢＤＮＦ（５０ｎｇ／ｍｌ）で処理し、Ａβ１－４２で７２時間チャレンジした。次いで培養物を固定し、ミクログリア活性化のマーカーであるＩｂａ１について免疫染色した。

【０４３４】

ミクログリア活性化の定量化を、処理した細胞培養物の蛍光画像におけるＩｂａ－１染色領域を自動測定することによって行った。

【０４３５】

ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、Ａβでチャレンジしたビヒクルで処理した培養物と比較した、フィッシャーのＬＳＤを用いた一元配置分散分析を介し

てデータ分析を行った。表のデータは、示される分析物について、示される用量及び処理でミクログリア活性化が有意に低減することを示す。結果を表１５に示す。化合物Ａ１９－ＡＭでの処理は、Ｉｂａ１領域で測定して、ミクログリアの活性化を有意に低下させた。

表１５：化合物Ａ１９－ＡＭは、Ａβチャレンジに応答した一次ミクログリア活性を低下させる

処理	ビヒクルで処理したものと比較して、Ｉｂａ１領域の有意な減少（Ａβチャレンジ）
１００ｎＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）及びＡβチャレンジ後（２４時間）	ＮＳ
１μＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）及びＡβチャレンジ後（２４時間）	ＮＳ
１００ｎＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）及び共Ａβチャレンジ	＋
１μＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）及び共Ａβチャレンジ	＋
１００ｎＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）、共Ａβチャレンジ、及びＡβチャレンジ後（２４時間）	＋
１μＭの化合物Ａ１９－ＡＭ Ａβチャレンジ前（６０分）、共Ａβチャレンジ、及びＡβチャレンジ後（２４時間）	＋
ＨＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ） １５分　Ａβチャレンジ前	＋
化合物Ａ１９－ＡＭ ６０分　Ａβチャレンジ前	＋

「ＮＳ」は、Ｉｂａ１領域の非有意な変化を示す。「＋」は、Ａβチャレンジのものと比較したフィッシャーのＬＳＤ事後検定におけるｐ値＜０．０５を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/519 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/035587 A1 (MYRIAD GENETICS INC [US]; QABAR MAHER N [US] ET AL.) 29 April 2004 (2004-04-29) page 77, line 21 - page 78, line 1; claims 1-65; tables 2, 3, 4, 5; compounds 1-291	1-39, 41-63 40
X	WO 2017/210489 A1 (M3 BIOTECHNOLOGY INC [US]) 7 December 2017 (2017-12-07) cited in the application claim 20	39
E	WO 2023/114456 A1 (ATHIRA PHARMA INC [US]) 22 June 2023 (2023-06-22) claims 1-42	1-63
X,P	WO 2022/094400 A1 (ATHIRA PHARMA INC [US]) 5 May 2022 (2022-05-05) claims 1-51	1-63

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 July 2023	31/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheid, Günther

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/020832

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035587 A1	29-04-2004	AU 2003284120 A1	04-05-2004
		CA 2502644 A1	29-04-2004
		US 2005250780 A1	10-11-2005
		WO 2004035587 A1	29-04-2004
WO 2017210489 A1	07-12-2017	AU 2017273857 A1	20-12-2018
		AU 2021266222 A1	02-12-2021
		CA 3026074 A1	07-12-2017
		CN 109563144 A	02-04-2019
		DK 3464336 T3	09-05-2022
		EP 3464336 A1	10-04-2019
		EP 4067368 A1	05-10-2022
		ES 2912035 T3	24-05-2022
		HR P20220479 T1	27-05-2022
		JP 7203943 B2	13-01-2023
		JP 2019525947 A	12-09-2019
		JP 2022051738 A	01-04-2022
		JP 2023036883 A	14-03-2023
		LT 3464336 T	10-05-2022
		PL 3464336 T3	16-05-2022
		RS 63143 B1	31-05-2022
		SI 3464336 T1	30-06-2022
		US 2020010504 A1	09-01-2020
		US 2021340176 A1	04-11-2021
		WO 2017210489 A1	07-12-2017
WO 2023114456 A1	22-06-2023	NONE	
WO 2022094400 A1	05-05-2022	AR 124637 A1	19-04-2023
		AU 2021371026 A1	15-06-2023
		CA 3196582 A1	05-05-2022
		IL 302465 A	01-06-2023
		KR 20230104191 A	07-07-2023
		TW 202233622 A	01-09-2022
		WO 2022094400 A1	05-05-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*37/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/00	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｋ	*38/05*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	

(32)優先日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/447,432
(32)優先日　令和5年2月22日(2023.2.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４
(72)発明者　ジョンストン ジュエル
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４
(72)発明者　メビウス ハンス ジェイ.
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４
(72)発明者　ボートマン ダグラス
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４
(72)発明者　カワス リーン エイチ.
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン ボセル ノース クリーク パークウェイ １８７０６ スイート １０４

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA01 BA08 BA14 BA23 BA33 CA59 MA52 MA55 NA14 NA15 ZA012 ZA152 ZA162 ZB112 ZB332 ZB352
4C086　AA01 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 NA15 ZA01 ZA15 ZA16 ZB11 ZB33 ZB35