

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-533115

(P2021-533115A)

(43) 公表日 令和3年12月2日(2021.12.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/13 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/13	4 C 2 0 6
<b>C 0 7 C 225/30 (2006.01)</b>	C 0 7 C 225/30	4 H 0 0 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-505236 (P2021-505236)  
(86) (22) 出願日 令和1年7月29日 (2019.7.29)  
(85) 翻訳文提出日 令和3年3月11日 (2021.3.11)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2019/043868  
(87) 国際公開番号 W02020/028222  
(87) 国際公開日 令和2年2月6日 (2020.2.6)  
(31) 優先権主張番号 62/711,575  
(32) 優先日 平成30年7月29日 (2018.7.29)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国 (US)

(71) 出願人 506274523  
エムユーエスシー ファウンデーション  
フォー リサーチ ディベロップメント  
MUSC FOUNDATION FOR  
RESEARCH DEVELOPME  
NT  
アメリカ合衆国 サウスカロライナ州 2  
9425、チャールストン、キャノン ス  
トリート 135、スイート 101エル  
Suite 101L, 135 Cann  
on Street, Charlest  
on, SC 29425, U. S. A

(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経疾患またはミトコンドリア疾患の処置のための化合物

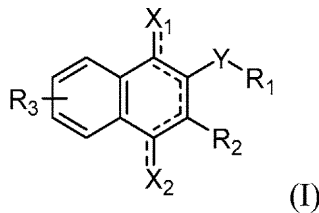
(57) 【要約】

てんかんを含む神経疾患もしくはミトコンドリア疾患の処置のための化合物および方法が提供される。いくつかの態様において、該化合物は置換1,4-ナフトキノンである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療的に有効な用量を、対象に投与する段階を含む、哺乳類対象における神経疾患もしくはミトコンドリア疾患を処置する方法であって、

式中、

$X_1$  および  $X_2$  は各々独立してオキソもしくはヒドロキシであり；

$R_2$  は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{5-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルカンジイル- $C_{6-12}$ アリール、-NH-CO- $C_{6-12}$ アリール、- $C_{1-4}$ アルカンジイル-O- $C_{6-12}$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$  は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

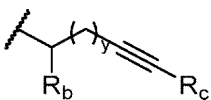
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$  は、

$C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-18}$ アルケニル、もしくは $C_{6-12}$ アリール；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C(CR<sub>a</sub>)<sub>x</sub>；

式：



の基であって、

$R_b$  が、 $C_{1-8}$ アルキル、置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、置換 $C_{6-12}$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$  が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、もしくは $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

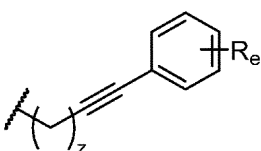
$R_c$  が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

yが0、1、もしくは2である、

該基；または

式：



の基であって、

zが1、2、もしくは3であり、

$R_e$  が、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミ

10

20

30

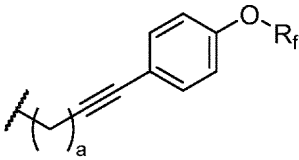
40

50

ノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：



の基であって、

aが1、2、もしくは3であり、

R<sub>f</sub>が、C<sub>6</sub>-12アリール、C<sub>7</sub>-12アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか；

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素ではない場合、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>-12アルキル、C<sub>6</sub>-12アルケニル、C<sub>6</sub>-12アルキニル、C<sub>6</sub>-12アリール、C<sub>1</sub>-12ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-Y'-X<sub>3</sub>-R<sub>g</sub>であり、ここで、

Y'は、C<sub>1</sub>-6アルキンジイル、C<sub>6</sub>-12アレージイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

X<sub>3</sub>は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

R<sub>g</sub>は、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-8アルケニル、C<sub>1</sub>-8アルキニル、C<sub>6</sub>-12アリール、C<sub>1</sub>-12ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-12アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

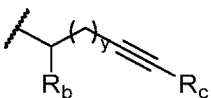
ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub>-18アルキル、C<sub>1</sub>-18アルケニル、C<sub>1</sub>-18アルキニル、C<sub>7</sub>-18アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

または

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-8アルキル、置換C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>6</sub>-12アリール、置換C<sub>6</sub>-12アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub>-8ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>1</sub>-8アルケニル、C<sub>1</sub>-8アルキニル、C<sub>6</sub>-12アリール、C<sub>1</sub>-12ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

yが0、1、2、もしくは3である、

該基

である、

該方法。

【請求項2】

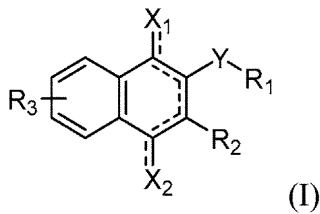
前記化合物が、

10

20

30

40



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキソもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、-NH-CO- $C_6 \sim 12$ アリール、- $C_1 \sim 4$ アルカンジイル-O- $C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

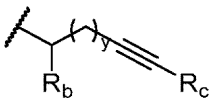
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ は、

$C_6 \sim 18$ アルケニル；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C \quad CR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

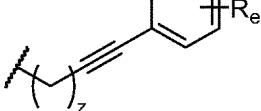
$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

yが0、1、もしくは2である、

該基；または

式：



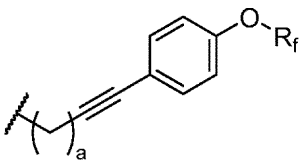
の基であって、

zが1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：



の基であって、

aが1、2、もしくは3であり、

R<sub>f</sub>が、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか;

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素ではない場合、

R<sub>1</sub>は、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリー

ル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-Y'-X<sub>3</sub>-R<sub>g</sub>であり、ここで、

Y'は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキンジイル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アレレンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり;

X<sub>3</sub>は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり; かつ

R<sub>g</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリー

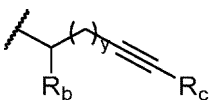
ル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか; あるいは

ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルケニル、置換C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキニル、もしくは置換C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキニル; または

式:



の基であって、

R<sub>b</sub>が、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、置換C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリー

ル、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり;

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である; または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリー

ル、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり;

かつ

yが0、1、2、もしくは3である、

該基

である、

請求項2記載の方法。

【請求項3】

前記疾患が神経疾患である、請求項2記載の方法。

【請求項4】

前記神経疾患が、てんかん、双極性障害もしくは双極性障害の躁病期、頭痛、片頭痛、外傷性脳損傷、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調、または視神経萎縮である、請求項3記載の方法。

【請求項5】

前記神経疾患がてんかんである、請求項4記載の方法。

【請求項6】

前記てんかんが薬剤耐性てんかんである、請求項5記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7】

前記疾患がミトコンドリア疾患である、請求項2記載の方法。

## 【請求項 8】

前記ミトコンドリア疾患がミトコンドリアDNA枯渇症候群もしくは機能不全ミトコンドリア呼吸鎖障害である、請求項7記載の方法。

## 【請求項 9】

前記薬学的組成物が、経口的に、舌下に、鼻腔内に、静脈内に、皮下に、非経口的に、吸入もしくはエアロゾルを介して投与される、請求項2～8のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 10】

前記対象がヒトである、請求項2～9のいずれか一項記載の方法。

10

## 【請求項 11】

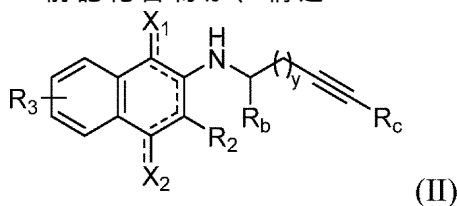
Yが-NH-であり、R<sub>2</sub>が水素であり、かつR<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>～8アルキルである、請求項1記載の方法。

## 【請求項 12】

R<sub>1</sub>がイソペンチルである、請求項11記載の方法。

## 【請求項 13】

前記化合物が、構造：



20

もしくはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、およびX<sub>2</sub>は上記に定義される通りであり；かつ

R<sub>b</sub>は、C<sub>1</sub>～8アルキル、置換C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>6</sub>～12アリール、置換C<sub>6</sub>～12アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>は、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub>～8ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型であるか；または

30

R<sub>c</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8アルケニル、C<sub>1</sub>～8アルキニル、C<sub>6</sub>～12アリール、C<sub>1</sub>～12ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

yは0、1、もしくは2である、

請求項2～10のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 14】

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が=Oである、請求項2～13のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 15】

R<sub>3</sub>が水素である、請求項2～14のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 16】

R<sub>4</sub>が水素である、請求項2～15のいずれか一項記載の方法。

40

## 【請求項 17】

R<sub>1</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C-CR<sub>a</sub>であり；ここで、xが1、2、3、もしくは4であり、かつR<sub>a</sub>が、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8アルケニル、C<sub>1</sub>～8アルキニル、C<sub>6</sub>～12アリール、C<sub>1</sub>～12ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、請求項2～16のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 18】

R<sub>1</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>-C-C<sub>1</sub>～8アルキルであり、ここで、y1=1～2である、請求項17記載の方法。

## 【請求項 19】

50

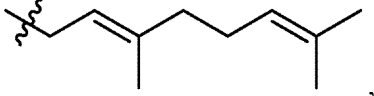
$R_1$ が $-(CH_2)_{y_1}-C(C-C)_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $y_1=1-2$ である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

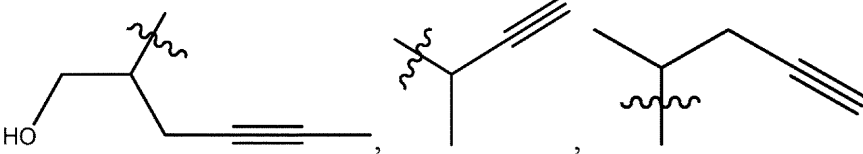
$R_1$ が $-(CH_2)_{y_1}-C(C-(CH_2)_{y_2}-CH_3)$ であり、ここで、 $y_2=1-6$ である、請求項18記載の方法。

【請求項21】

$R_1$ が、



、 $-(CH_2)_2-C(C-CH_2-CH_3)$ 、



、 $-(CH_2)_2-C(C-(CH_2)_3-CH_3)$ 、 $-(CH_2)_2-C(C-(CH_2)_2-CH_3)$ 、 $-CH_2-C(C-(CH_2)_2-CH_3)$ 、 $-CH_2-C(C-(CH_2)_3-CH_3)$ 、 $-CH_2-C(C-(CH_2)_6-CH_3)$ 、もしくは $-CH_2-C(C-CH_2-CH=CH-CH_3)$ である、請求項2~16のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

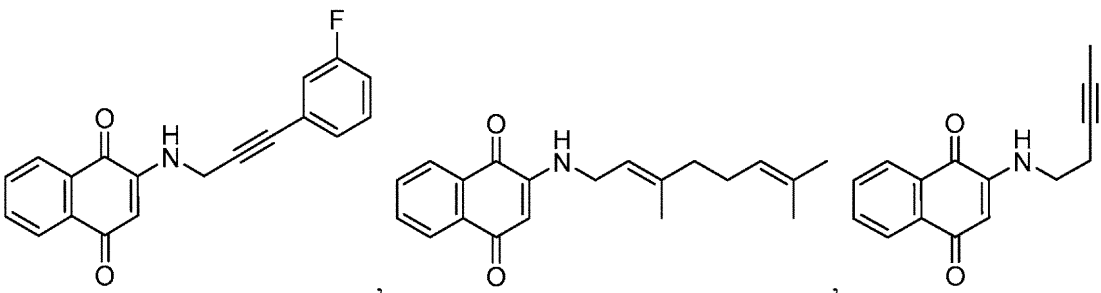
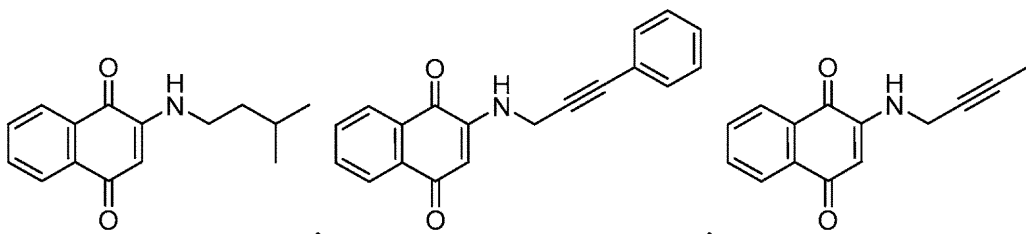
$R_f$ が置換 $C_{6-12}$ アリールもしくは $C_{1-12}$ ヘテロアリールである、請求項2~16のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

$R_f$ が、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、もしくは $-NHS(O)_2CH_3$ 基で置換されている、請求項22記載の方法。

【請求項24】

前記化合物が、

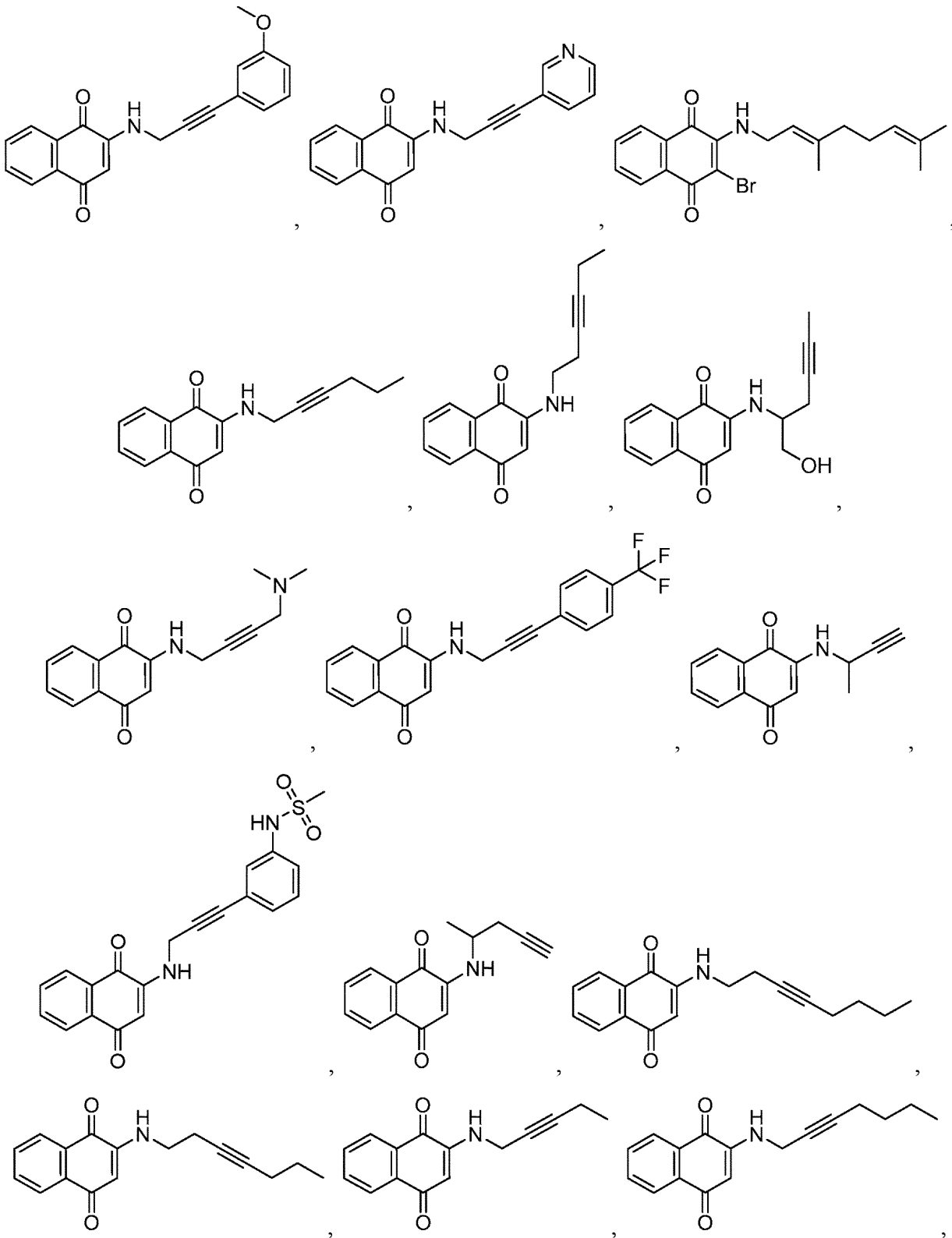


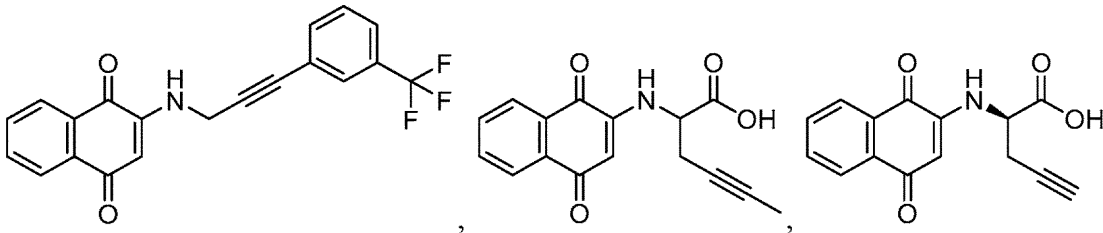
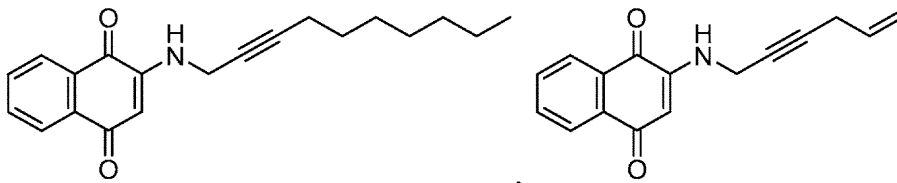
10

20

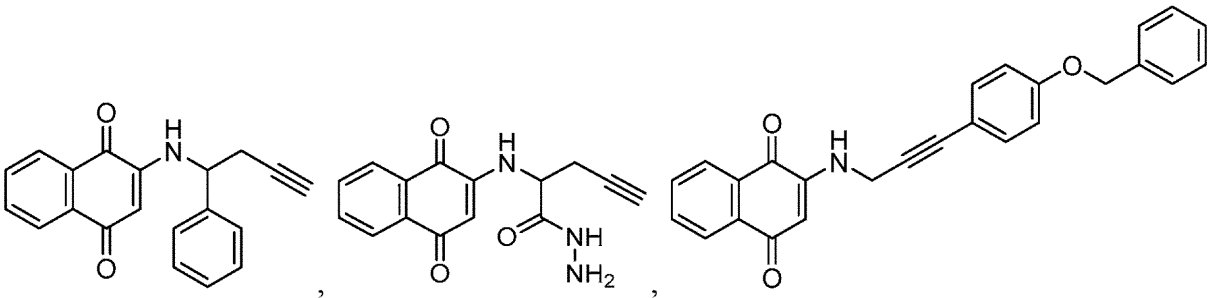
30

40





10

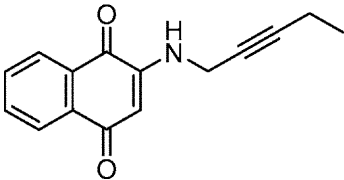


20

、もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項2記載の方法。

【請求項 2 5】

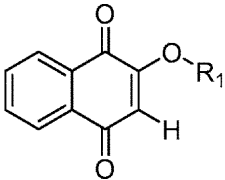
前記化合物が、



もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項24記載の方法。

【請求項 2 6】

前記化合物が、

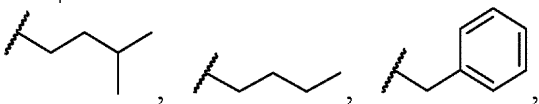


30

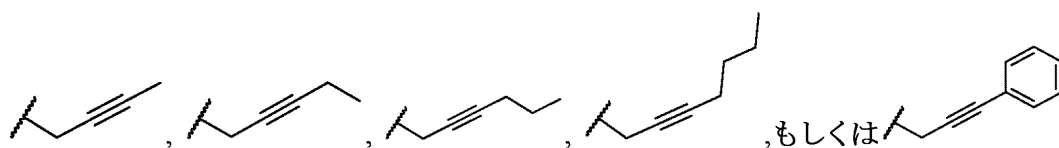
もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項2記載の方法。

【請求項 2 7】

R<sub>1</sub>が



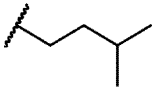
40



である、請求項26記載の方法。

【請求項 2 8】

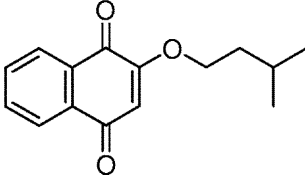
R<sub>1</sub>が



である、請求項27記載の方法。

【請求項 29】

前記化合物が、



10

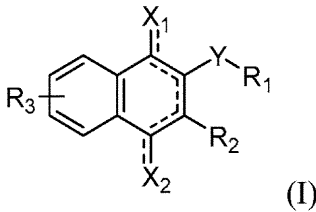
もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項2および26~28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 30】

前記化合物が、薬学的に許容される賦形剤とともに製剤化される、請求項2~29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 31】

(A) 式：



20

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩； および

(B) 賦形剤

を含む薬学的組成物であって、

式中、

$X_1$  および  $X_2$  は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$  は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、-NH-CO- $C_6 \sim 12$ アリール、- $C_1 \sim 4$ アルカンジイル-O- $C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$  は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

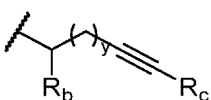
ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$  は、

$C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 18$ アルケニル、もしくは $C_6 \sim 12$ アリール； xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>；

40

式：



の基であって、

$R_b$  が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキ

50

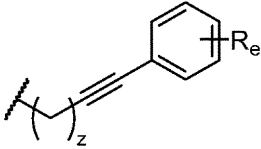
ルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

該基；または

式：



10

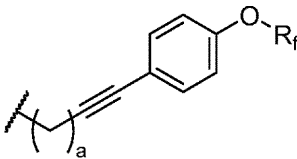
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：



20

の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか；

ここで、 $Y$ が-NH-でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

30

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

$R_g$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

ここで、 $Y$ が-O-である場合、

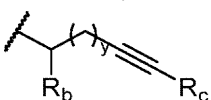
$R_1$ は、

40

$C_1 \sim 18$ アルキル、 $C_1 \sim 18$ アルケニル、 $C_1 \sim 18$ アルキニル、 $C_7 \sim 18$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

または

式：



の基であって、

$R_b$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

50

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

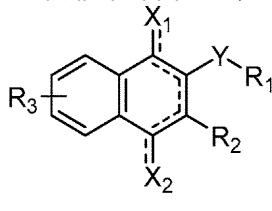
該基

である、

該薬学的組成物。

【請求項32】

前記化合物が、



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、 $-NH-CO-C_6 \sim 12$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルカンジイル- $O-C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

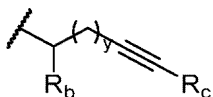
$Y$ は $-NH-$ もしくは $-O-$ であり；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ は、

$C_6 \sim 18$ アルケニル； $x$ が1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C \text{---} CR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

該基；または

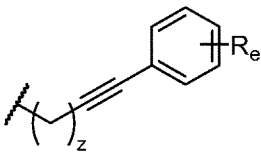
式：

10

20

30

40



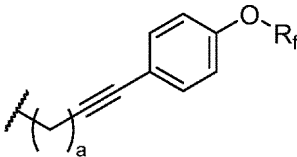
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか；

ここで、 $Y$ が-NH-でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

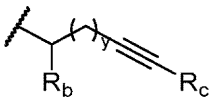
$R_g$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型であるか；あるいは

ここで、 $Y$ が-O-である場合、

$R_1$ は、

$C_1 \sim 18$ アルキニルもしくは置換 $C_1 \sim 18$ アルキニル；

式：



の基であって、

$R_b$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

該基

である、

請求項31記載の薬学的組成物。

【請求項33】

10

20

30

40

50

経口、舌下、鼻腔内、静脈内、皮下、非経口、吸入、もしくはエアロゾル送達のために製剤化されている、請求項32記載の薬学的組成物。

【請求項34】

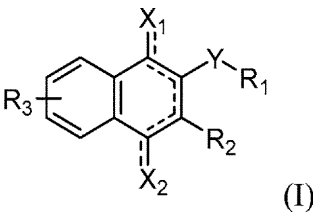
前記化合物が、請求項2～29のいずれか一項記載の化合物である、請求項32もしくは請求項33記載の薬学的組成物。

【請求項35】

単位用量として製剤化されている、請求項32もしくは請求項33のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項36】

式：



10

の化合物であって、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、-NH-CO- $C_6 \sim 12$ アリール、- $C_1 \sim 4$ アルカンジイル-O- $C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

20

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

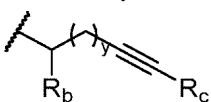
ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ は、

イソペンチル、 $C_6 \sim 18$ アルケニル、もしくは $C_6 \sim 12$ アリール；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_2 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C R_a$ ；

30

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

40

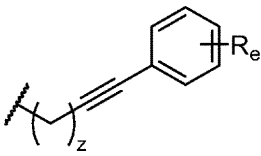
$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

yが0、1、もしくは2である、

該基；または

式：



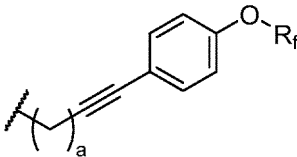
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか；

ここで、 $Y$ が-NH-でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレージイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

$R_9$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

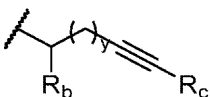
ここで、 $Y$ が-O-である場合、

$R_1$ は、

$C_1 \sim 18$ アルキル、 $C_1 \sim 18$ アルケニル、 $C_1 \sim 18$ アルキニル、 $C_7 \sim 18$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

または

式：



の基であって、

$R_b$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

該基

10

20

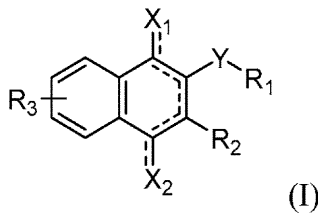
30

40

50

である、  
 該化合物、あるいはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

10

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリアル、 $C_{5-12}$ ヘテロアリアル、 $C_{1-6}$ アルカンジイル- $C_{6-12}$ アリアル、 $-NH-CO-C_{6-12}$ アリアル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- $O-C_{6-12}$ アリアル、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

Yは $-NH-$ もしくは $-O-$ であり；

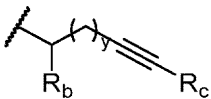
ここで、Yが $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素である場合、

20

$R_1$ は、

$C_{6-18}$ アルケニル、置換 $C_{6-18}$ アルケニル；または、xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{1-12}$ ヘテロアリアル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_xCR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリアル、置換 $C_{6-12}$ アリアル、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

30

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、もしくは $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリアル、 $C_{1-12}$ ヘテロアリアル、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

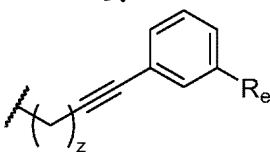
かつ

yが0、1、もしくは2である、

該基；または

式：

40



の基であって、

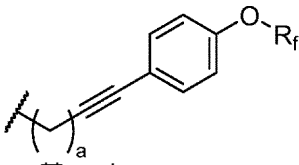
zが1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

該基；または

式：

50



の基であって、

$a$ が、1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6-12$ アリール、 $C_7-12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

該基

であるか；

ここで、 $Y$ が $\text{-NH-}$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_6-12$ アルケニル、 $C_7-12$ アルキニル、 $C_6-12$ アリール、 $C_1-12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $\text{-Y'-X}_3\text{-R}_g$ であり、ここで

$Y'$ は、 $C_1-6$ アルキンジイル、 $C_6-12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $\text{-O-}$ 、 $\text{-NHC(O)-}$ 、もしくは $\text{-C(O)NH-}$ であり；かつ

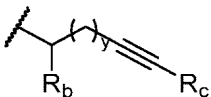
$R_g$ は、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-8$ アルケニル、 $C_1-8$ アルキニル、 $C_6-12$ アリール、 $C_1-12$ ヘテロアリール、 $C_7-12$ アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型であるか；あるいは

ここで、 $Y$ が $\text{-O-}$ である場合、

$R_1$ は、

$C_1-18$ アルキニルもしくは置換 $C_1-18$ アルキニル；または

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1-8$ アルキル、置換 $C_1-8$ アルキル、 $C_6-12$ アリール、置換 $C_6-12$ アリール、もしくは $\text{-C(O)R}_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $\text{-NHNH}_2$ 、 $C_1-6$ アルコキシ、 $C_1-6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1-8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1-8$ アルキル、 $C_1-8$ アルケニル、 $C_1-8$ アルキニル、 $C_6-12$ アリール、 $C_1-12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

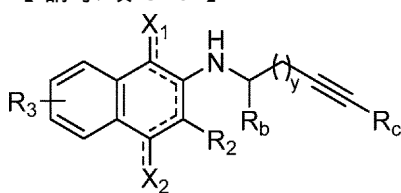
$y$ が0、1、2、もしくは3である、

該基

である、

請求項36記載の化合物。

【請求項38】



(II)

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、および $X_2$ は上記に定義される通りであり；かつ

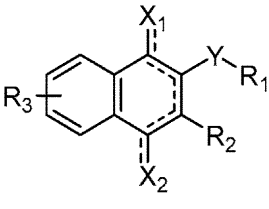
$R_b$  は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$  は、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$  は、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ  
 $y$ は0、1、もしくは2である、

請求項37記載の化合物。

【請求項39】



10

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキソもしくはヒドロキシであり；

$R_2$  は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $-C_6 \sim 12$ アリール、 $-NH-CO-C_6 \sim 12$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルカンジイル- $O-C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$  は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

$Y$ は $-NH-$ であり；

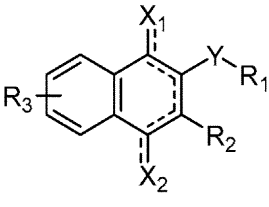
$R_1$  は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_9$  は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはいずれかの基の置換型である、  
請求項37記載の化合物。

【請求項40】



40

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキソもしくはヒドロキシであり；

$R_2$  は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、 $-NH-CO-C_6 \sim 12$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルカンジイル- $O-C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

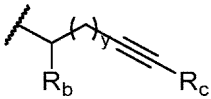
$R_3$  は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

50

Yは-O-であり；

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub> - 18アルキニルおよび置換C<sub>1</sub> - 18アルキニル；または  
式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、C<sub>1</sub> - 8アルキル、置換C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリール、置換C<sub>6</sub> - 12アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub> - 8ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>6</sub> - 12アリール、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

yが0、1、2、もしくは3である、

該基

である、

請求項37記載の化合物。

【請求項41】

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が=Oである、請求項37~40のいずれか一項記載の化合物。

【請求項42】

R<sub>3</sub>が水素である、請求項37~41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項43】

R<sub>4</sub>が水素である、請求項37~42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項44】

R<sub>1</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>であり；ここで、xが1、2、3、もしくは4であり、かつR<sub>a</sub>が、C<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、請求項37~43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項45】

R<sub>f</sub>が、置換C<sub>6</sub> - 12アリールもしくはC<sub>1</sub> - 12ヘテロアリールである、請求項37もしくは41~43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項46】

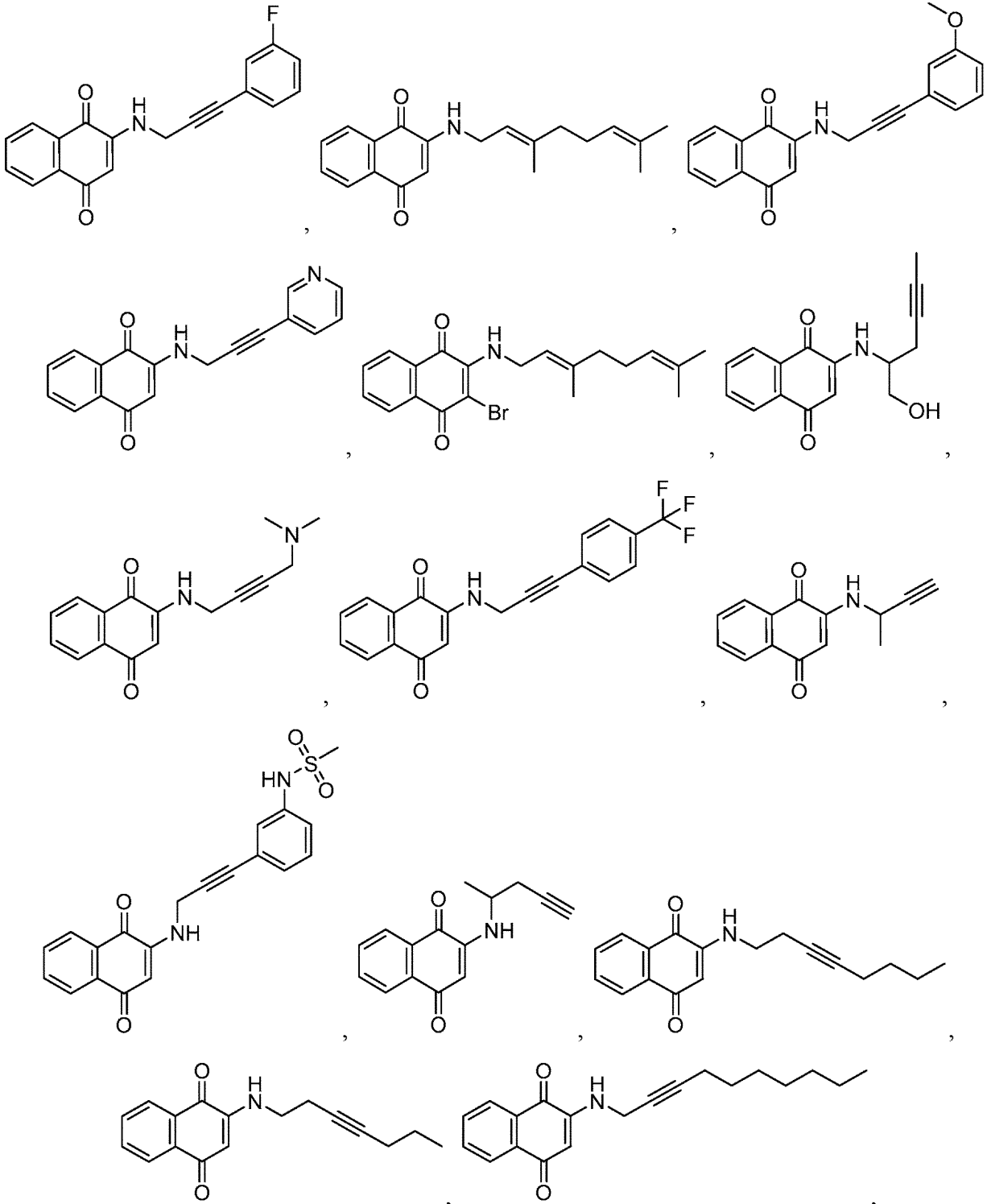
R<sub>f</sub>が、-F、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、もしくは-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基で置換されている、請求項45記載の化合物。

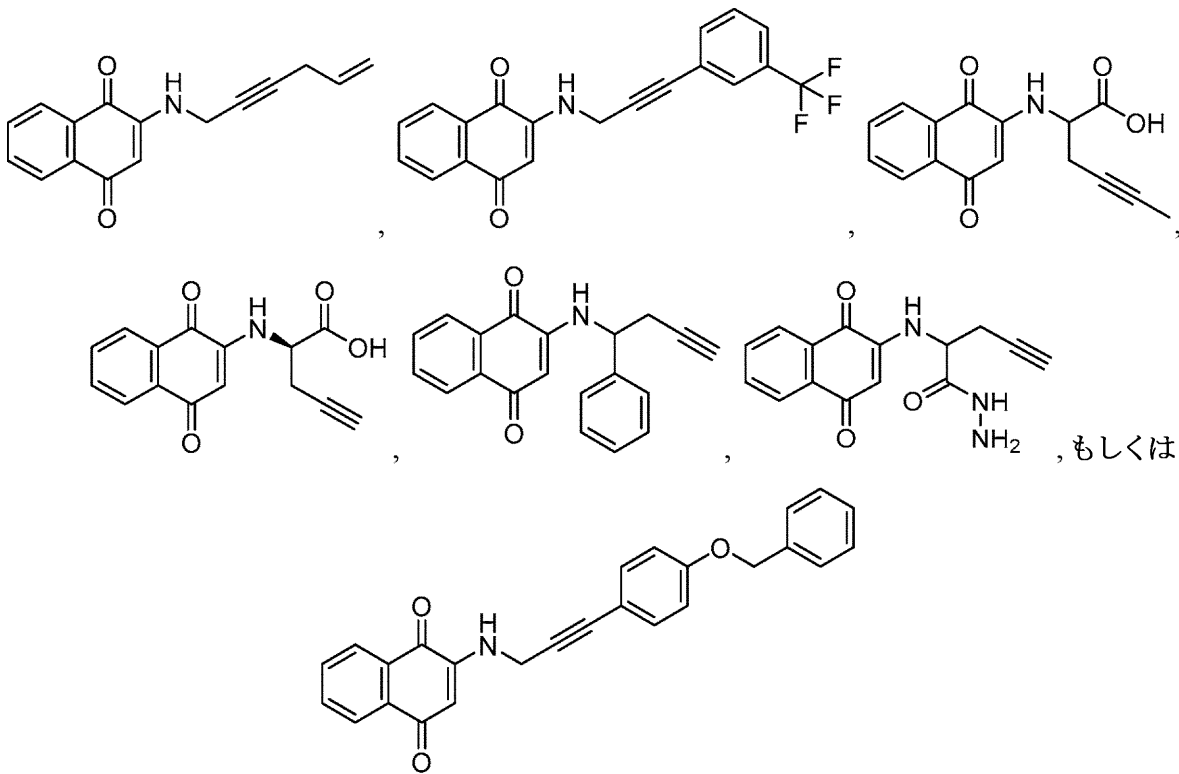
【請求項47】

10

20

30



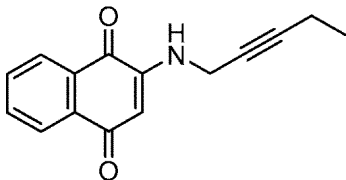


10

20

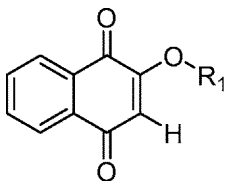
またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項37記載の化合物。

【請求項 4 8】



である、請求項47記載の化合物。

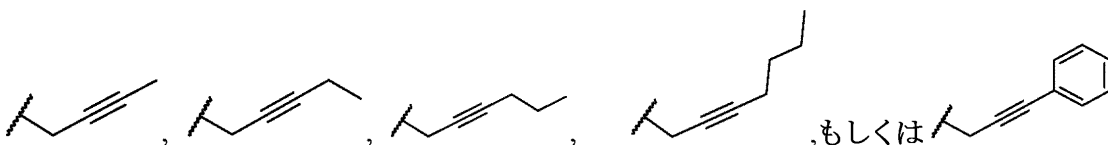
【請求項 4 9】



である、請求項37記載の化合物。

【請求項 5 0】

R<sub>1</sub>が、



40

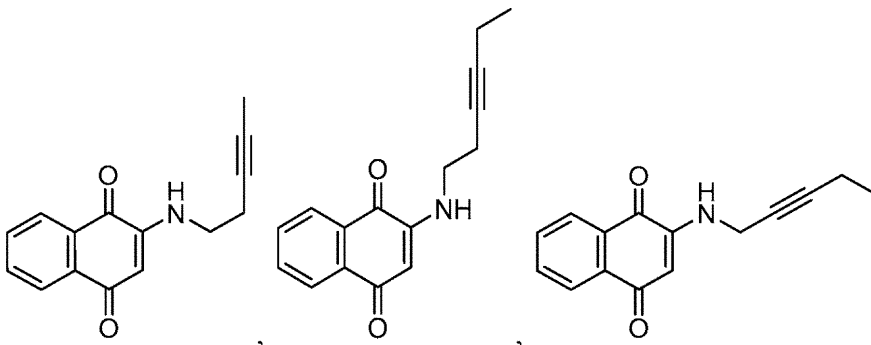
である、請求項49記載の化合物。

【請求項 5 1】

2-((3-フェニルプロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(イソペンチルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(イソペンチルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-ブトキシナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオンでもない、請求項37～50のいずれか一項記載の化合物。

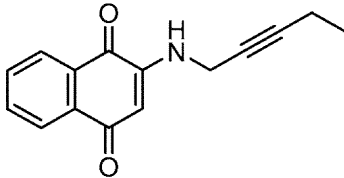
【請求項 5 2】

式：



の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 53】



もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項52記載の化合物。

【請求項 54】

薬学的組成物中にもしくは薬学的に許容される賦形剤中に含まれる、請求項37～53のいずれか一項記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年7月29日付で出願された米国特許仮出願第62/711,575号の恩典を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号NS097047-01、ES015555、RR024485、GM103542、およびRR029882の下で政府の支援を受けて行われた。政府は本発明においてある特定の権利を有する。

【0003】

## 1. 発明の分野

本発明は、全体として、化学および医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、例えば、てんかんのような神経障害の処置のために、用いられうる化合物に関する。

【背景技術】

【0004】

## 2. 関連技術の説明

てんかんは、さまざまな形態の薬剤耐性てんかんを有する患者において順守不良に、有害な副作用に、もしくは無有効性にさえ苦しむ処置を伴う、広範囲にわたる衰弱性疾患である。てんかんは世界の人口のおよそ1～2%に影響を及ぼしており、周期的かつ予測不可能な発作の発生によって特徴付けられる(Bialer and White 2010)。

【0005】

市販の25種類を超える抗てんかん薬(AED)は、副作用ならびに患者の生活の質の低下および処置の順守不良につながりうる有害な薬物相互作用を含めて、いくつかの欠点に苦しんでいる(Franco et al. 2016; Loscher et al.). 例えば、あらゆる形態の発作を処置するために用いられる広域スペクトルAEDである、一般的に処方されているバルプロ酸(VPA) (Perucca E. 2002)は、一般に耐容性良好であるが、高い治療用量を必要とし、かつ、いくつかの副作用：急性肝不全、膵炎、および奇形発生に関連している(Lheureux and Hantson, 2009)。したがって、VPAは幼児(Stewart et al. 2010)および妊婦(Alsdorf and Wyszynski, 2005)には禁忌であり、ミトコンドリア疾患患者において健康の急激な低下を誘導しうる(Finsterer and Segall, 2010)。ごく最近になって作出されたAEDの中には、よ

10

20

30

40

50

り低い毒性およびより少ない薬物相互作用を示すものもあるが、古い薬物と比べて効果に(仮にあったとしても)それほど変わらない(Loscher and Schmidt, 2011)。

【0006】

薬剤耐性てんかんは、特に難しい臨床的問題を提示する。実際、患者のおよそ40%が薬剤耐性てんかんを経験し、これを、現在市販されている薬物が制御することは示されていない(Loscher and Schmidt, 2011; Mohanraj and Brodie, 2005)。これらの患者には、ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MDS)などの遺伝的ミトコンドリア障害による薬剤耐性てんかんを有する小児患者の最大90%が含まれる(Finsterer and Scorza, 2017)。

【0007】

てんかんの根本的原因をどのように標的にするかについての理解が不十分なことで、治療的な進展が妨げられる(Bindoff and Engelsens, 2011; Bindoff and Engelsens, 2012; Loscher et al., 2013; Noebels et al. 2012)。さらに、インビトロで有望な結果を示している以前に同定された化合物は、不十分な薬物動態プロファイルを示すことが多く、抗てんかん薬(AED)としてのその使用の可能性を制限している(Rahn et al., 2013)。ミトコンドリア機能障害がてんかんの主な根本的原因であるという事実にもかかわらず、現在、ミトコンドリアの健全性およびエネルギーを対象にする臨床使用のためのAEDがない。明らかに、てんかんおよび薬剤耐性てんかんの処置のための新しい化合物が必要とされている。

10

【発明の概要】

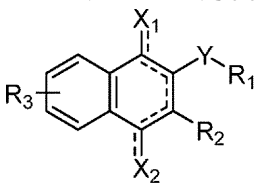
【0008】

本発明は、ある種の局面において、例えば、てんかんもしくは薬剤耐性てんかんのような神経疾患もしくは代謝性疾患の処置のために用いられうる化合物を提供することにより、先行技術における制限を克服する。いくつかの態様において、および以下の実施例におけるインビボ実験に示されるように、改善された抗発作活性および改善された薬物動態特性を示す化合物が本明細書において提供される。いくつかの態様において、改善された有効性および薬物様特性をもたらした化合物が提供されており；例えば、1,4-ナフトキノ足場での2-ペンチルアミン置換基もしくはイソアミルオキシ基の包含により、ゼブラフィッシュにおいて抗発作活性の有意な改善がもたらされ、マウスにおいて薬物動態特性が改善された。

20

【0009】

いくつかの局面において、本開示は、式：



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療的に有効な用量を、対象に投与する段階を含む、哺乳類対象における神経疾患もしくはミトコンドリア疾患を処置する方法を提供し、

40

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{5-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルカンジール- $C_{6-12}$ アリール、-NH-CO- $C_{6-12}$ アリール、- $C_{1-4}$ アルカンジール-O- $C_{6-12}$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

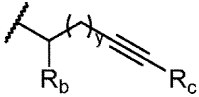
ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ は、

50

$C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-18}$ アルケニル、もしくは $C_{6-12}$ アリール； $x$ が1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C CR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、置換 $C_{6-12}$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

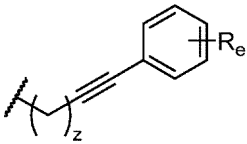
ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、もしくは $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

基；または

式：



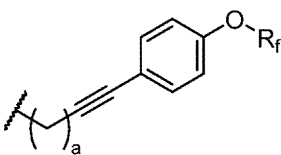
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または

式：



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{7-12}$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アルケニル、 $C_{6-12}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_{1-6}$ アルキンジイル、 $C_{6-12}$ アレーンジイル、もしくはどちらかのうちの基の置換型であり；

$X_3$ は共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_g$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-12}$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

10

20

30

40

50

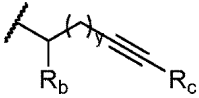
ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub> - 18アルキル、C<sub>1</sub> - 18アルケニル、C<sub>1</sub> - 18アルキニル、C<sub>7</sub> - 18アラルキル、もしくはこれらの基のいずれかのうちの置換型；

または

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、水素、C<sub>1</sub> - 8アルキル、置換C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、置換C<sub>6</sub> - 12アリアル、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub> - 8ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である； または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリアル、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

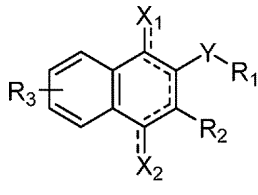
yが0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0010】

いくつかの態様において、化合物は、



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、C<sub>5</sub> - 12ヘテロアリアル、C<sub>1</sub> - 6アルカンジイル-C<sub>6</sub> - 12アリアル、-NH-CO-C<sub>6</sub> - 12アリアル、-C<sub>1</sub> - 4アルカンジイル-O-C<sub>6</sub> - 12アリアル、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>1</sub> - 6アシル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 8ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

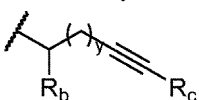
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>6</sub> - 18アルケニル； xが1、2、3、もしくは4でありかつR<sub>a</sub>がC<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリアル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>；

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、C<sub>1</sub> - 8アルキル、置換C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、置換C<sub>6</sub> - 12アリアル、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

10

20

30

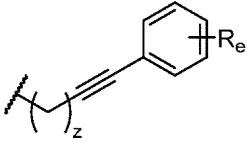
40

50

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、  
基；または  
式：



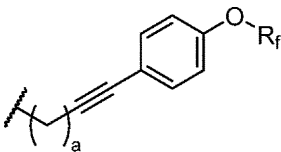
10

の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または  
式：



20

の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

30

$R_1$ は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレレンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_9$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

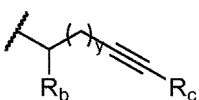
ここで、 $Y$ が $-O-$ である場合、

$R_1$ は、

40

$C_1 \sim 18$ アルキル、置換 $C_1 \sim 18$ アルキル、 $C_1 \sim 18$ アルケニル、置換 $C_1 \sim 18$ アルケニル、 $C_1 \sim 18$ アルキニル、もしくは置換 $C_1 \sim 18$ アルキニル；または

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキ

50

ルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリーール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0011】

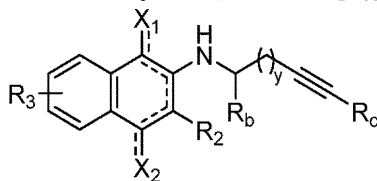
いくつかの態様において、 $Y$ は-NH-であり、 $R_2$ は水素であり、かつ $R_1$ はイソペンチルのような、 $C_1 \sim 8$ アルキルである。

【0012】

いくつかの態様において、疾患は、てんかん、双極性障害もしくは双極性障害の躁病期、頭痛、片頭痛、外傷性脳損傷、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調、または視神経萎縮のような神経疾患である。いくつかの態様において、神経疾患は薬剤耐性てんかんのような、てんかんである。他の態様において、疾患はミトコンドリアDNA枯渇症候群もしくは機能不全ミトコンドリア呼吸鎖障害のようなミトコンドリア疾患である。

【0013】

いくつかの態様において、薬学的組成物は経口、舌下、鼻腔内、静脈内、皮下、非経口、吸入、もしくはエアロゾル送達のために製剤化され；したがって、いくつかの態様において、薬学的組成物は経口的に、舌下に、鼻腔内に、静脈内に、皮下に、非経口的に、または吸入もしくはエアロゾルを介して投与されうる。いくつかの態様において、対象はヒトである。いくつかの態様において、化合物は構造：



もしくはその薬学的に許容される塩を有し、  
式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、および $X_2$ は上記に定義される通りであり；かつ

$R_b$ は $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、置換 $C_6 \sim 12$ アリーール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ は、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ は、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリーール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ は0、1、もしくは2である。

【0014】

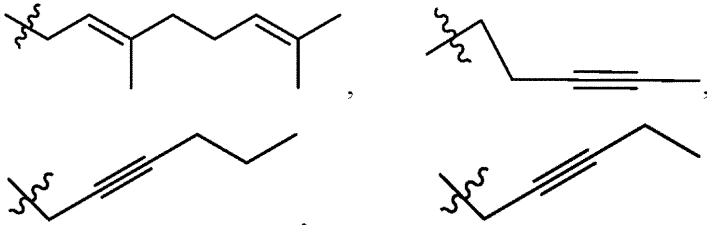
いくつかの態様において、 $X_1$ および $X_2$ は=Oである。いくつかの態様において、 $R_3$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_4$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_1$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C-CR<sub>a</sub>であり；ここで $x$ が1、2、3、もしくは4であり、かつ $R_a$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリーール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリーール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。いくつかの態様において、 $R_1$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>-C-C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキルであり、ここで $y1=1 \sim 2$ である。いくつかの態様において、 $R_1$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>-C-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、ここで $y1=1 \sim 2$ 、例えば-(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>-C-C-(CH<sub>2</sub>)<sub>y2</sub>-CH<sub>3</sub>であり、ここで $y2=1 \sim 6$ である。いくつかの態様において、 $R_1$ は、

10

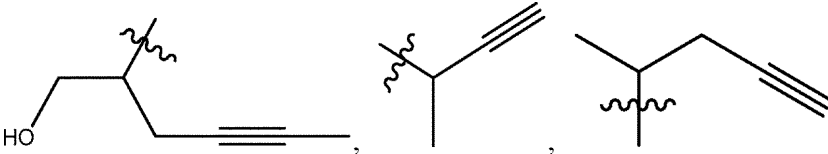
20

30

40



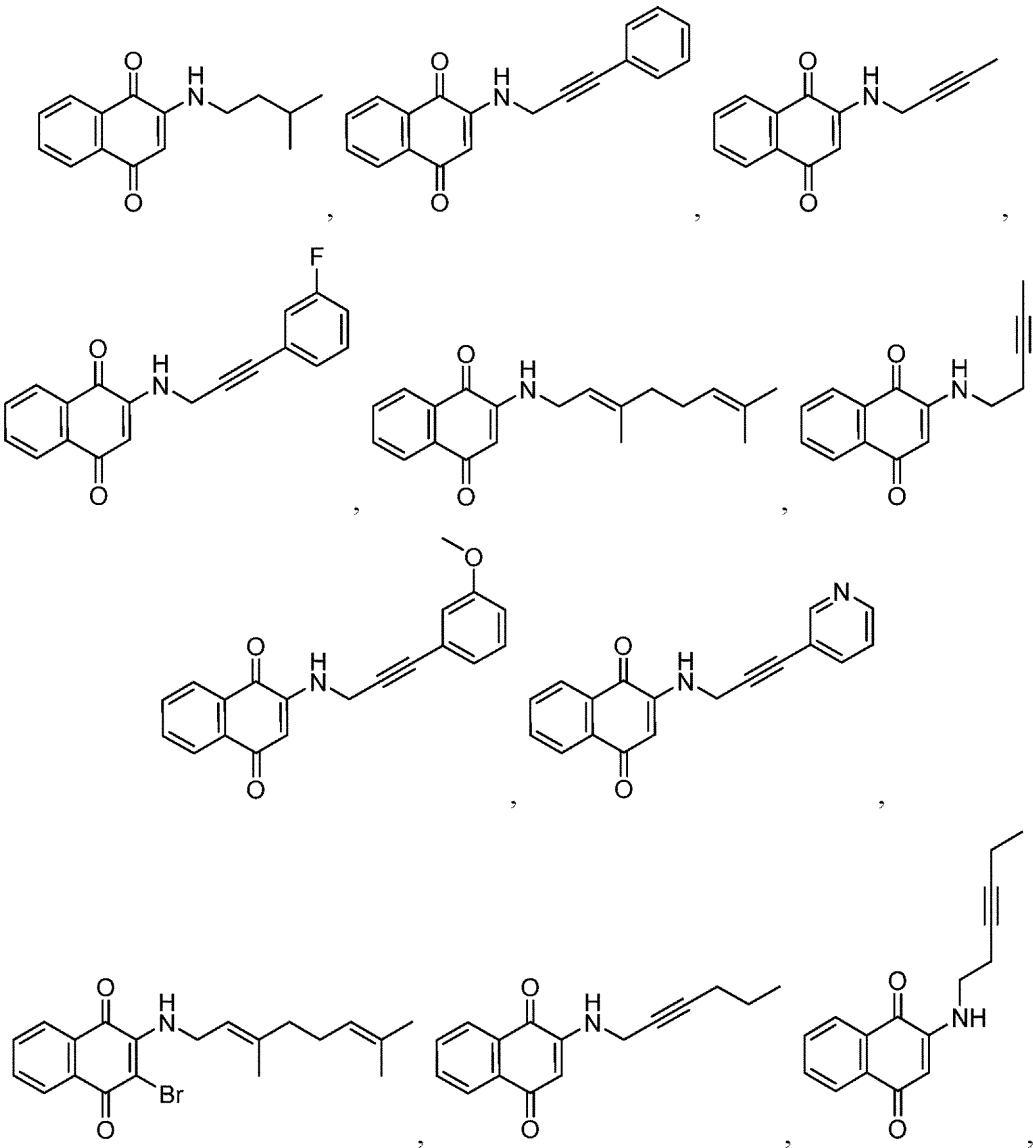
、 $-(CH_2)_2-C \equiv C-CH_2-CH_3$ 、



、 $-(CH_2)_2-C \equiv C-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-C \equiv C-(CH_2)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv C-(CH_2)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv C-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv C-(CH_2)_6-CH_3$ 、もしくは $-CH_2-C \equiv C-CH=CH-CH_3$ である。いくつかの態様において、 $R_f$ は置換 $C_{6-12}$ アリールもしくは $C_{1-12}$ ヘテロアリールである。いくつかの態様において、 $R_f$ は $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、もしくは $-NHS(O)_2CH_3$ 基で置換されている。

【0015】

いくつかの態様において、化合物は、

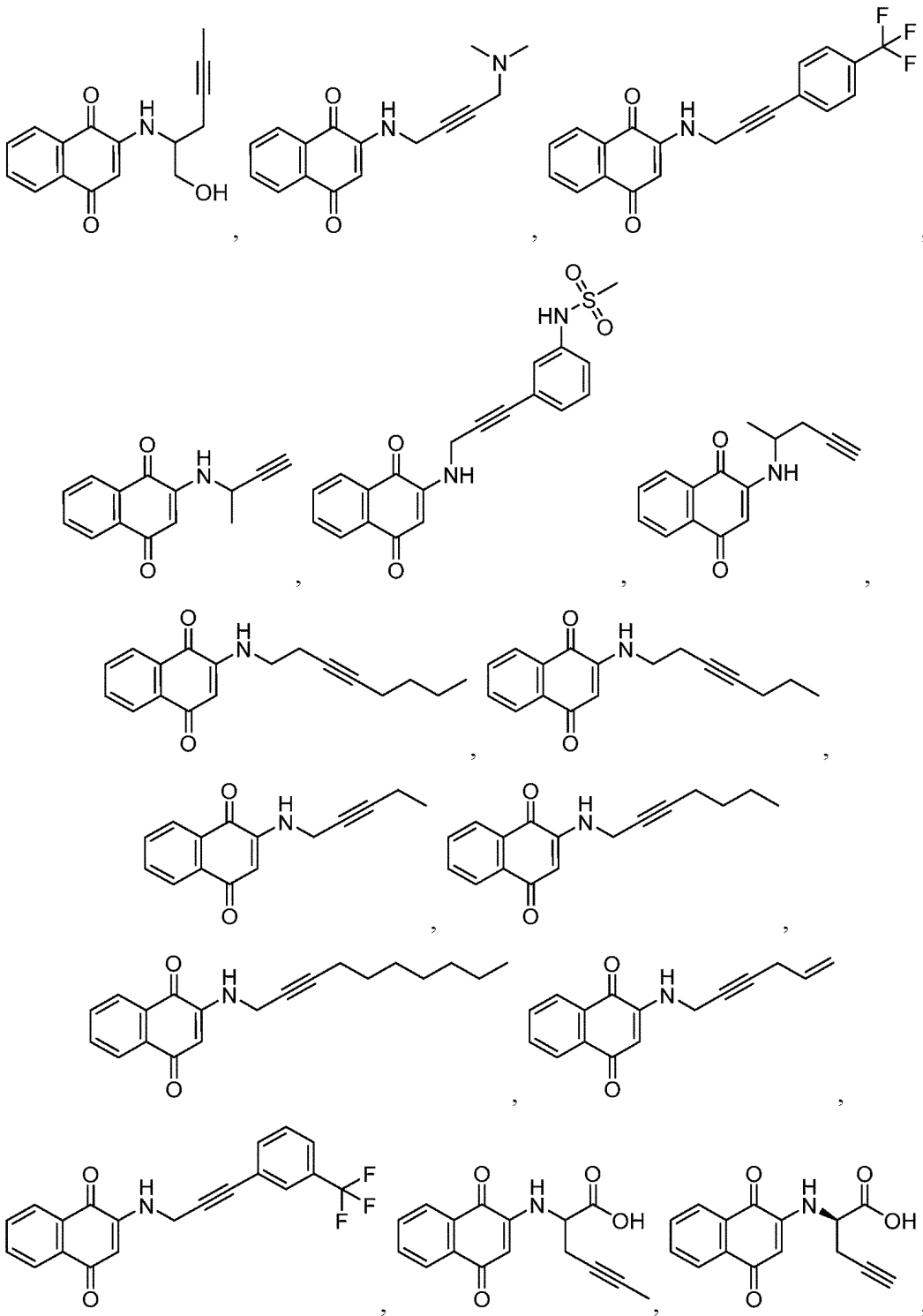


10

20

30

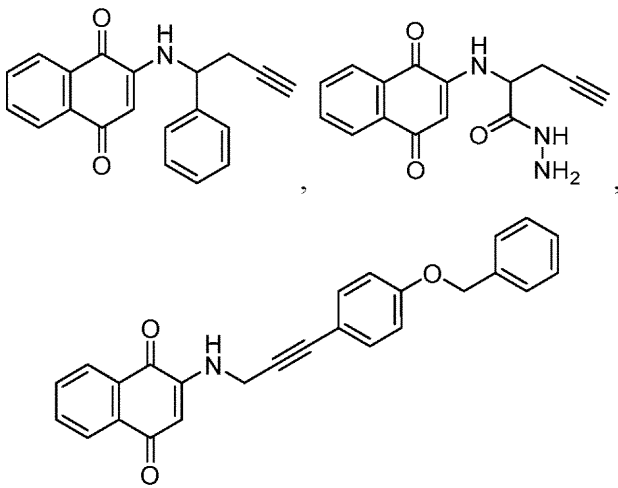
40



10

20

30

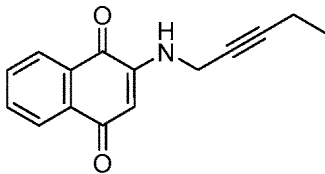


10

、もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される。

【0016】

いくつかの態様において、化合物は、

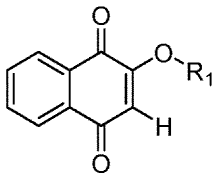


20

もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0017】

他の態様において、化合物は

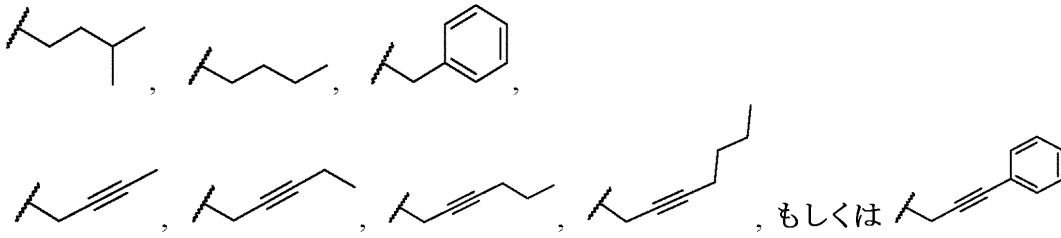


30

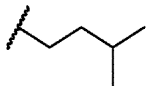
である。

【0018】

いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は

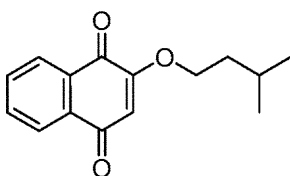


である。いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は



40

である。いくつかの態様において、化合物は、



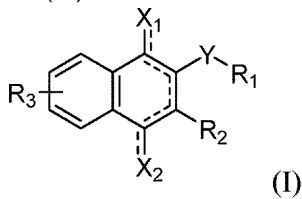
もしくはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、化合物は薬学的に許容される賦形剤とともに製剤化される。

50

【0019】

別の局面において、本開示は、

(A) 式：



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩；および

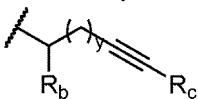
(B) 賦形剤

を含む、薬学的組成物を提供し、  
式中、 $X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキソもしくはヒドロキシであり； $R_2$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、-NH-CO- $C_6 \sim 12$ アリール、- $C_1 \sim 4$ アルカンジイル-O- $C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり； $R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、 $R_1$ は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 18$ アルケニル、もしくは $C_6 \sim 12$ アリール；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_xCR_a$ ；

式：



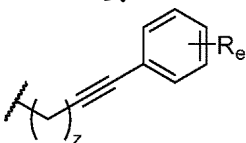
の基であって、

 $R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または $R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

yが0、1、もしくは2である、

基；または

式：



の基であって、

zが1、2、もしくは3であり、

 $R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

10

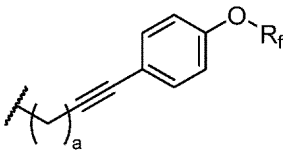
20

30

40

50

基; または  
式:



の基であって、

aが1、2、もしくは3であり、

R<sub>f</sub>が、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか;

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素ではない場合、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-Y'-X<sub>3</sub>-R<sub>g</sub>であり、ここで、

Y'は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキンジイル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり;

X<sub>3</sub>は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり; かつ

R<sub>g</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか; あるいは

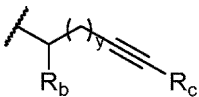
ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキニル、C<sub>7</sub>-<sub>18</sub>アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型;

または

式:



の基であって、

R<sub>b</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、置換C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり;

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である; または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり;

かつ

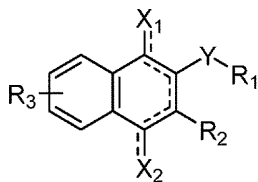
yが0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0020】

いくつかの態様において、化合物は、



(I)

10

20

30

40

50

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{5-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルカンジイル- $C_{6-12}$ アリール、-NH-CO- $C_{6-12}$ アリール、- $C_{1-4}$ アルカンジイル-O- $C_{6-12}$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

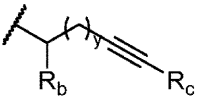
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ は、

$C_{6-18}$ アルケニル；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_xC \quad CR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、置換 $C_{6-12}$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、もしくは $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

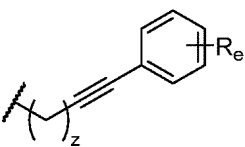
$R_c$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

yが、0、1、もしくは2である、

基；または

式：



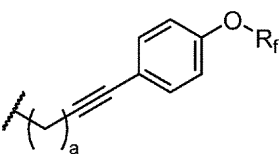
の基であって、

zが1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または

式：



の基であって、

aが1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{7-12}$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

10

20

30

40

50

であるか；

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素ではない場合、

R<sub>1</sub>は、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-Y'-X<sub>3</sub>-R<sub>9</sub>であり、ここで、Y'は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキンジイル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

X<sub>3</sub>は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

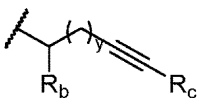
R<sub>9</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型であるか；あるいは

ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキニルもしくは置換C<sub>1</sub>-<sub>18</sub>アルキニル；

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、置換C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

yが0、1、2、もしくは3である、

基

である。

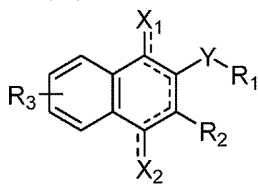
#### 【0021】

いくつかの態様において、薬学的組成物は経口的に、舌下に、鼻腔内に、静脈内に、皮下に、非経口的に、吸入、もしくはエアロゾルを介して投与される。いくつかの態様において、化合物は、本明細書において記述される化合物である。いくつかの態様において、薬学的組成物は単位用量として製剤化される。

#### 【0022】

いくつかの局面において、本開示は、

(A) 式：



(I)

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物を提供し、式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>5</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルカンジイル-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-NH-CO-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルカンジイル-O-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ

10

20

30

40

50

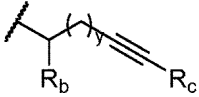
、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$ が、

$C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 18$ アルケニル、もしくは $C_6 \sim 12$ アリール；xが1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C \equiv C R_a$ ；

式：



10

の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

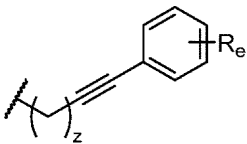
20

かつ

yが0、1、もしくは2である、

基；または

式：



の基であって、

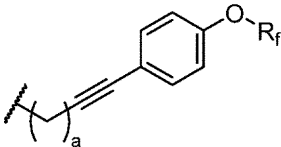
zが1、2、もしくは3であり、

30

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または

式：



の基であって、

aが1、2、もしくは3であり、

40

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレージイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

50

$X_3$  は、共有結合、-O-、-NHC(O)-、もしくは-C(O)NH-であり；かつ

$R_9$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-12}$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

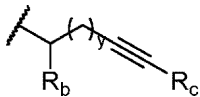
ここで、Yが-O-である場合、

$R_1$  は、

$C_{1-18}$ アルキル、 $C_{1-18}$ アルケニル、 $C_{1-18}$ アルキニル、 $C_{7-18}$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

または

式：



の基であって、

$R_b$  が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、置換 $C_{6-12}$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$  が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、もしくは $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$  が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

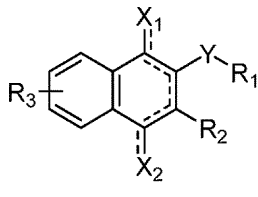
かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0023】  
いくつかの態様において、化合物は、



(I)

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$  は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{5-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルカンジイル- $C_{6-12}$ アリール、-NH-CO- $C_{6-12}$ アリール、- $C_{1-4}$ アルカンジイル-O- $C_{6-12}$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$  は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつ $R_2$ が水素である場合、

$R_1$  が、

$C_{6-18}$ アルケニル； $x$ が1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ アルキニル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{1-12}$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>；

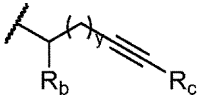
式：

10

20

30

40



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

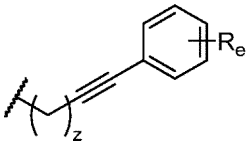
$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

基；または

式：



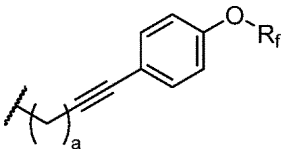
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または

式：



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレレンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_9$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

ここで、 $Y$ が $-O-$ である場合、

$R_1$ は、

$C_1 \sim 18$ アルキル、置換 $C_1 \sim 18$ アルキル、 $C_1 \sim 18$ アルケニル、置換 $C_1 \sim 18$ アルケニル、 $C_1 \sim 18$ アルキニル、および置換 $C_1 \sim 18$ アルキニル；または

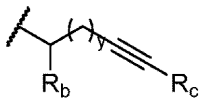
式：

10

20

30

40



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である、

基

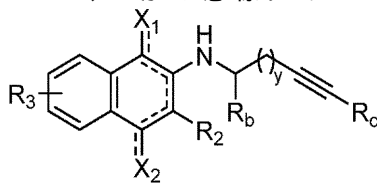
である。

【0024】

いくつかの態様において、 $Y$ は $-NH-$ であり、 $R_2$ は水素であり、かつ $R_1$ はイソペンチルのような、 $C_1 \sim 8$ アルキルである。

【0025】

いくつかの態様において、化合物は、構造：



(II)

もしくはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、および $X_2$ は上記に定義される通りであり；かつ

$R_b$ は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ は、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型であるか；または

$R_c$ は、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ は0、1、もしくは2である。

【0026】

いくつかの態様において、 $X_1$ および $X_2$ は $=O$ である。いくつかの態様において、 $R_3$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_4$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_x C-CR_a$ であり；ここで、 $x$ が1、2、3、もしくは4であり、かつ $R_a$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。いくつかの態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_{y1} C-C-C_1 \sim 8$ アルキルであり、ここで、 $y1=1 \sim 2$ である。いくつかの態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_{y1} C-C-C_1 \sim 3$ アルキルであり、ここで、 $y1=1 \sim 2$ である。いくつかの態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_{y1} C-C-(CH_2)_{y2} CH_3$ であり、ここで、 $y2=1 \sim 6$ である。いくつかの態様において、 $R_1$ は、

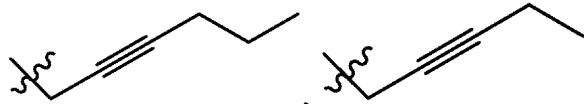
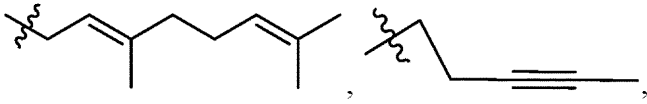
$R_1$ は、

10

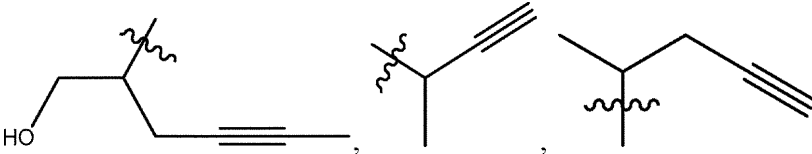
20

30

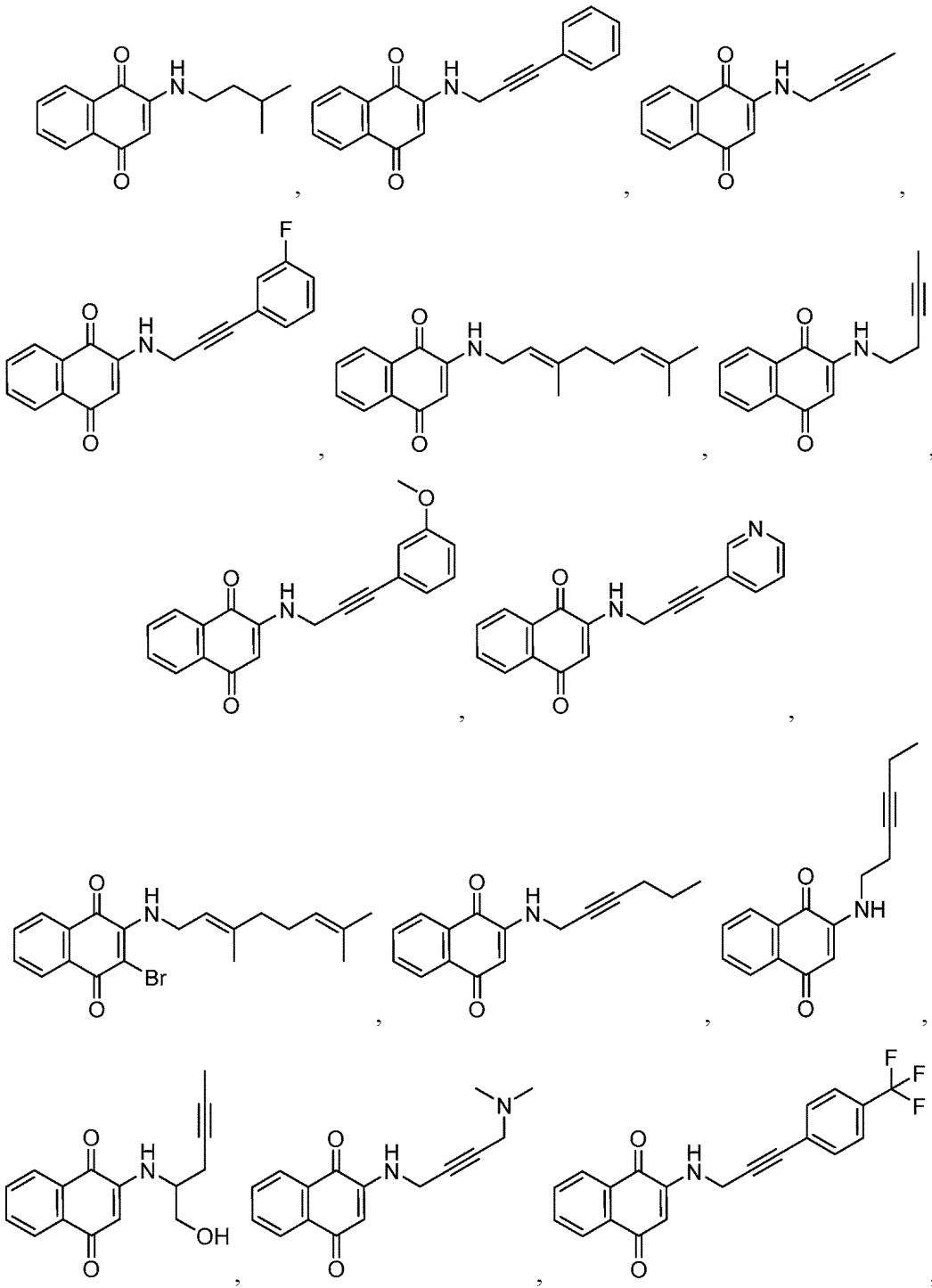
40



、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、



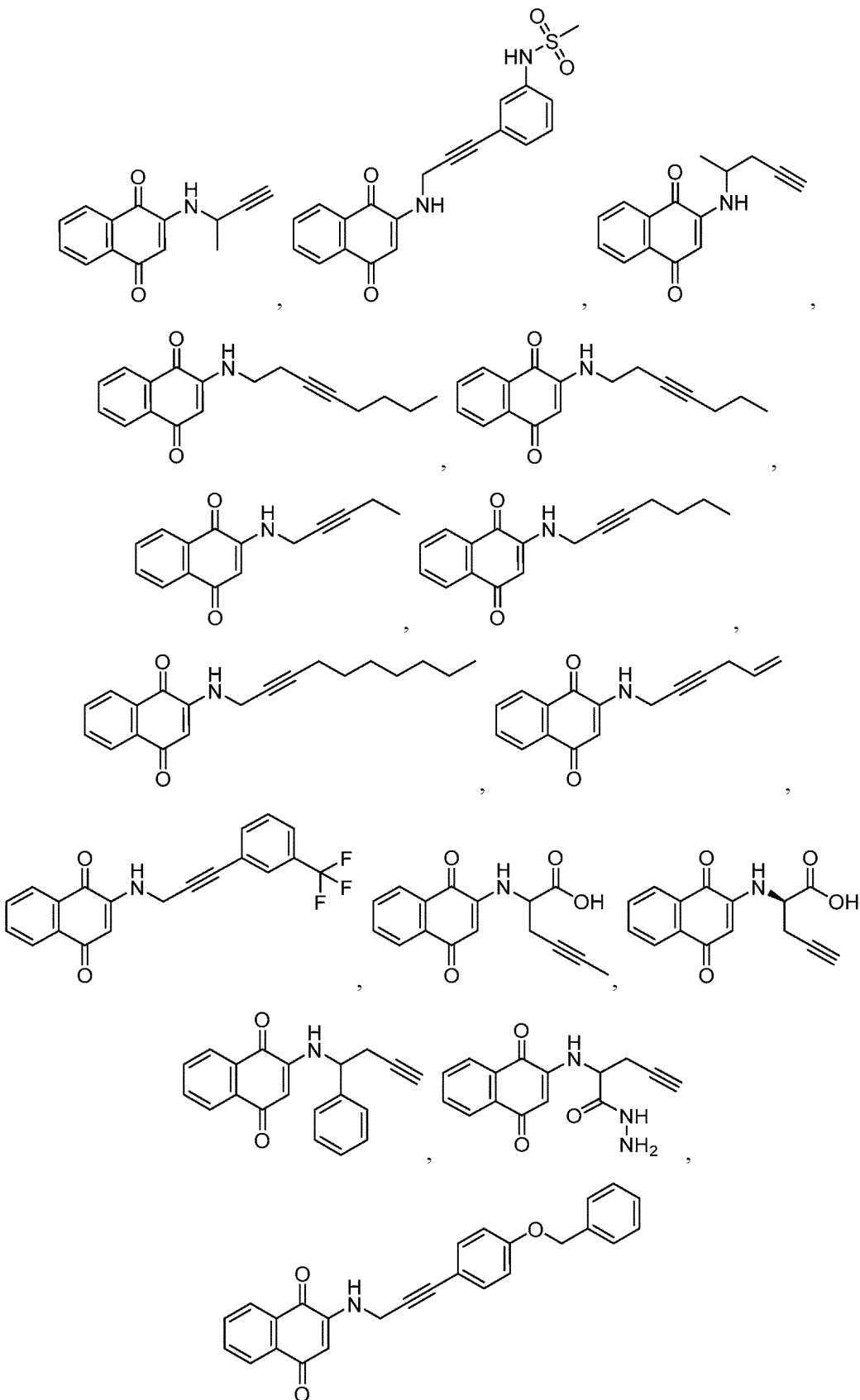
、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C} \quad \text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C} \quad \text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C} \quad \text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C} \quad \text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C} \quad \text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ 、もしくは $-\text{CH}_2-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ である。いくつかの態様において、 $\text{R}_f$ は置換 $\text{C}_{6-12}$ アリールもしくは $\text{C}_{1-12}$ ヘテロアリールである。いくつかの態様において、 $\text{R}_f$ は $-\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、もしくは $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 基で置換されている。いくつかの態様において、化合物は、



10

20

30



10

20

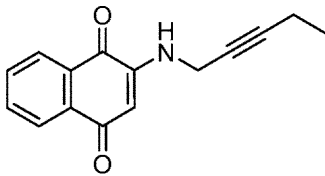
30

40

、もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される。

【0027】

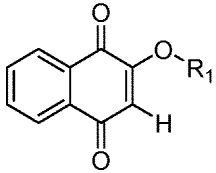
いくつかの態様において、化合物は、



もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0028】

いくつかの態様において、化合物は、

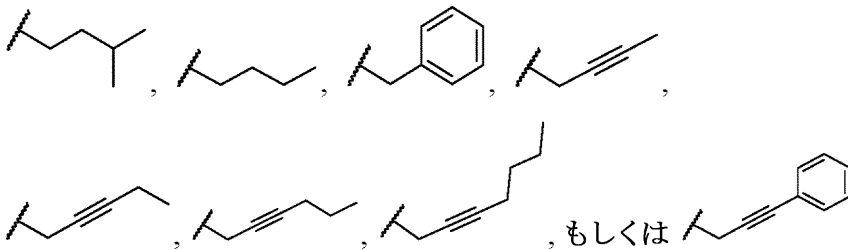


10

もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0029】

いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は、

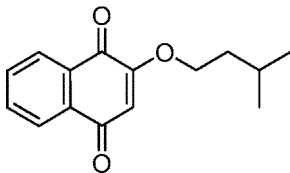


20

である。

【0030】

いくつかの態様において、化合物は、

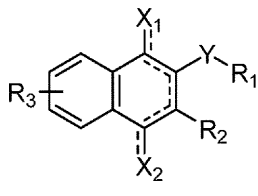


30

もしくはその薬学的に許容される塩である。

【0031】

さらに別の局面において、本開示は、構造：



もしくはその薬学的に許容される塩を有する、化合物を提供し、  
式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>5</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルカンジイル-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-NH-CO-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルカンジイル-O-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素である場合、

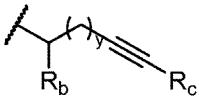
40

50

$R_1$  は、

イソペンチル、 $C_6 \sim 18$ アルケニル、もしくは $C_6 \sim 12$ アリール； $x$ が1、2、3、もしくは4でありかつ $R_a$ が $C_2 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、 $-(CH_2)_x C \text{---} CR_a$ ；

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

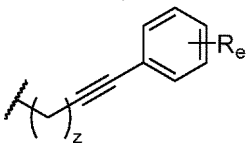
ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

基；または

式：



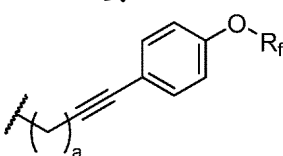
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基；または

式：



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_g$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であるか；あるいは

10

20

30

40

50

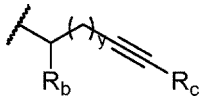
ここで、Yが-O-である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>1</sub> - 18アルキル、C<sub>1</sub> - 18アルケニル、C<sub>1</sub> - 18アルキニル、C<sub>7</sub> - 18アラルキル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

または

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、水素、C<sub>1</sub> - 8アルキル、置換C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、置換C<sub>6</sub> - 12アリアル、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

ここで、R<sub>d</sub>が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、もしくはC<sub>1</sub> - 8ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

R<sub>c</sub>が、水素、C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリアル、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

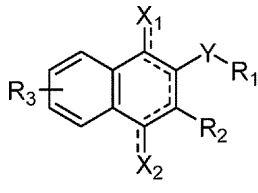
yが0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0032】

いくつかの態様において、化合物は、



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、C<sub>5</sub> - 12ヘテロアリアル、C<sub>1</sub> - 6アルカンジイル-C<sub>6</sub> - 12アリアル、-NH-CO-C<sub>6</sub> - 12アリアル、-C<sub>1</sub> - 4アルカンジイル-O-C<sub>6</sub> - 12アリアル、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>1</sub> - 6アシル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 8ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

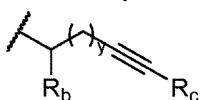
Yは-NH-もしくは-O-であり；

ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>6</sub> - 18アルケニル、置換C<sub>6</sub> - 18アルケニル、または、xが1、2、3、もしくは4でありかつR<sub>a</sub>がC<sub>1</sub> - 8アルケニル、C<sub>1</sub> - 8アルキニル、C<sub>1</sub> - 12ヘテロアリアル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>；

式：



の基であって、

R<sub>b</sub>が、C<sub>1</sub> - 8アルキル、置換C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>6</sub> - 12アリアル、置換C<sub>6</sub> - 12アリアル、もしくは-C(O)R<sub>d</sub>であり；

10

20

30

40

50

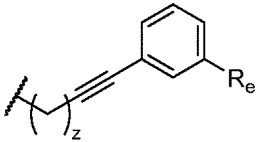
ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 - 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルケニル、 $C_1 - 8$ アルキニル、 $C_6 - 12$ アリール、 $C_1 - 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；かつ

$y$ が0、1、もしくは2である、

基；または

式：



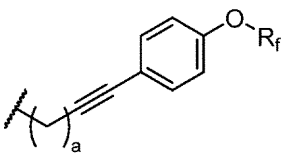
10

の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型；または

式：



20

の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 - 12$ アリール、 $C_7 - 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか；

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_6 - 12$ アルケニル、 $C_7 - 12$ アルキニル、 $C_6 - 12$ アリール、 $C_1 - 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_g$ であり、ここで、

30

$Y'$ は、 $C_1 - 6$ アルキンジイル、 $C_6 - 12$ アレーンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり；かつ

$R_g$ は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルケニル、 $C_1 - 8$ アルキニル、 $C_6 - 12$ アリール、 $C_1 - 12$ ヘテロアリール、 $C_7 - 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型であるか；あるいは

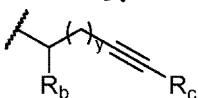
ここで、 $Y$ が $-O-$ である場合、

$R_1$ は、

$C_1 - 18$ アルキニルもしくは置換 $C_1 - 18$ アルキニル；または

40

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 - 8$ アルキル、置換 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_6 - 12$ アリール、置換 $C_6 - 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 - 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

50

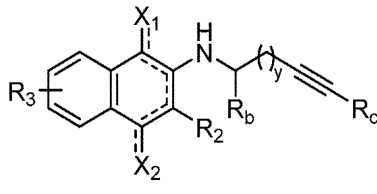
$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ  
 $y$ が0、1、2、もしくは3である、

基

である。

【0033】

いくつかの態様において、化合物は、



(II)

10

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、および $X_2$ は上記に定義される通りであり； かつ

$R_b$ は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

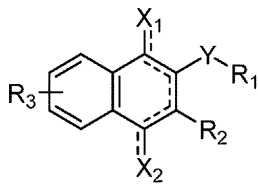
ここで、 $R_d$ は、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型であるか； または

20

$R_c$ は、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり； かつ  
 $y$ は0、1、もしくは2である。

【0034】

他の態様において、化合物は、



(I)

30

もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、

式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $-C_6 \sim 12$ アリール、 $-NH-CO-C_6 \sim 12$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルカンジイル- $O-C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

40

$Y$ は $-NH-$ であり；

$R_1$ は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレレンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり；

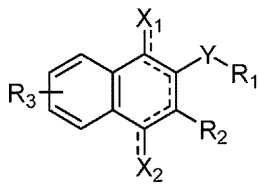
$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり； かつ

$R_9$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型である。

【0035】

他の態様において、化合物は、

50



もしくはその薬学的に許容される塩としてさらに定義され、  
式中、

$X_1$ および $X_2$ は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイル- $C_6 \sim 12$ アリール、-NH-CO- $C_6 \sim 12$ アリール、- $C_1 \sim 4$ アルカンジイル-O- $C_6 \sim 12$ アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり；

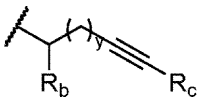
$R_3$ は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり；

Yは-O-であり；

$R_1$ は、

$C_1 \sim 18$ アルキニルおよび置換 $C_1 \sim 18$ アルキニル；または

式：



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは-C(O) $R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、-NHNH<sub>2</sub>、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；  
かつ

yが0、1、2、もしくは3である、

基

である。

#### 【0036】

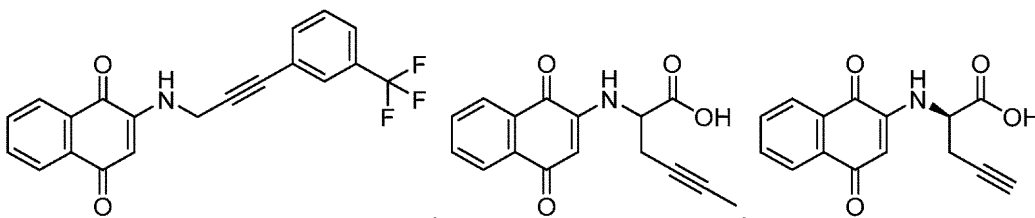
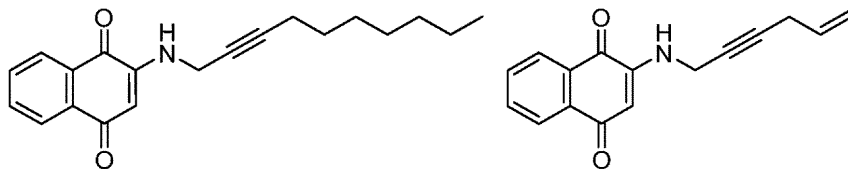
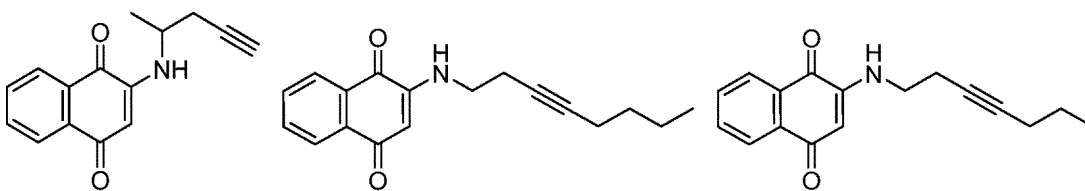
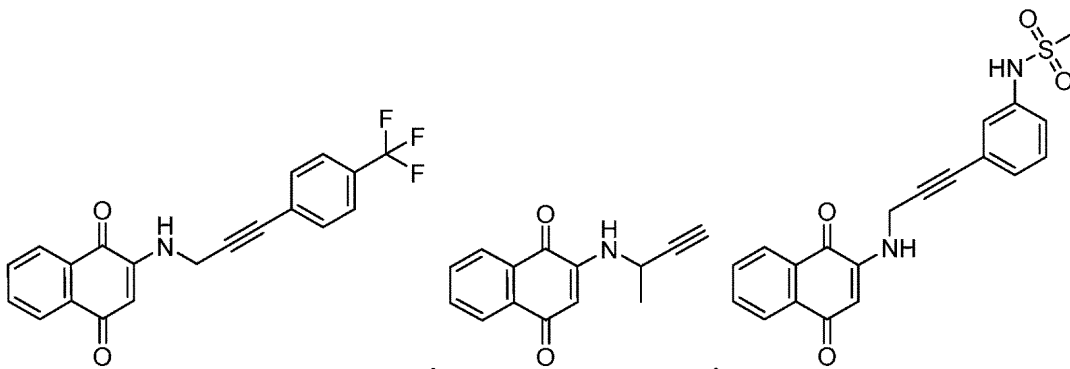
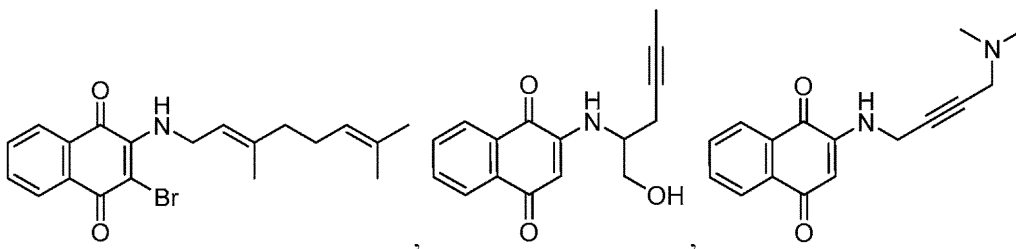
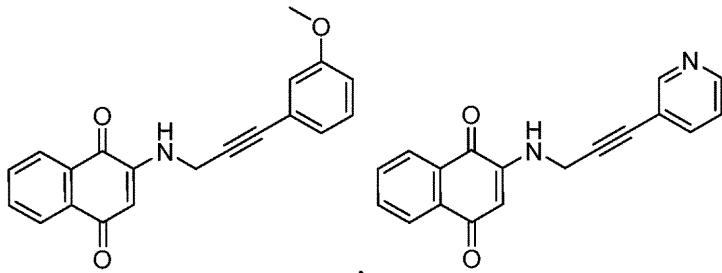
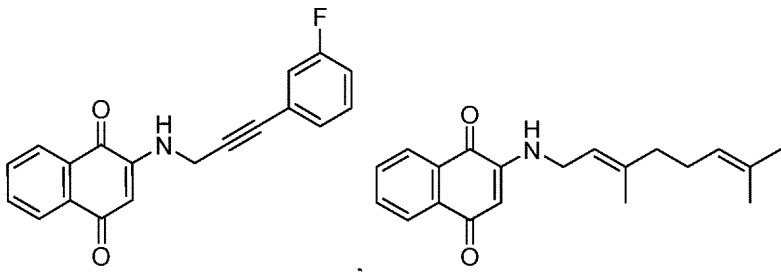
いくつかの態様において、 $X_1$ および $X_2$ は=Oである。いくつかの態様において、 $R_3$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_4$ は水素である。いくつかの態様において、 $R_1$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C-CR<sub>a</sub>であり；ここで、xが1、2、3、もしくは4であり、かつ $R_a$ が、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。いくつかの態様において、 $R_f$ は、 $R_f$ が-F、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、もしくは-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基で置換されている場合など、置換 $C_6 \sim 12$ アリールもしくは $C_1 \sim 12$ ヘテロアリールである。いくつかの態様において、化合物は、

10

20

30

40

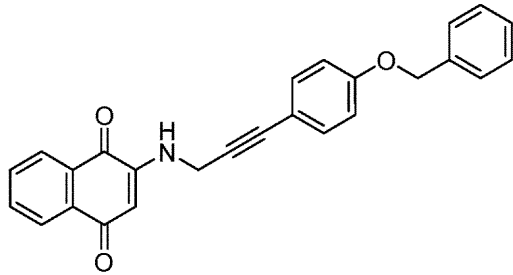
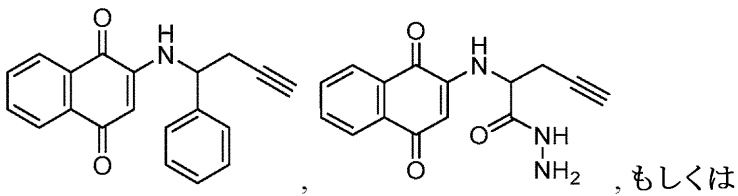


10

20

30

40

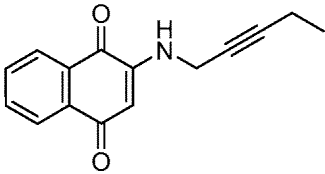


10

またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される。

【0037】

いくつかの態様において、化合物は

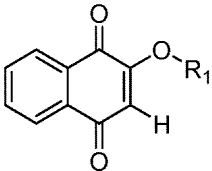


20

である。

【0038】

他の態様において、化合物は

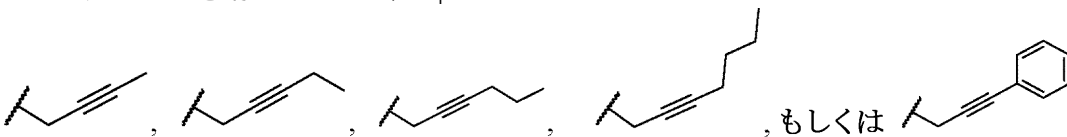


30

である。

【0039】

いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は



である。

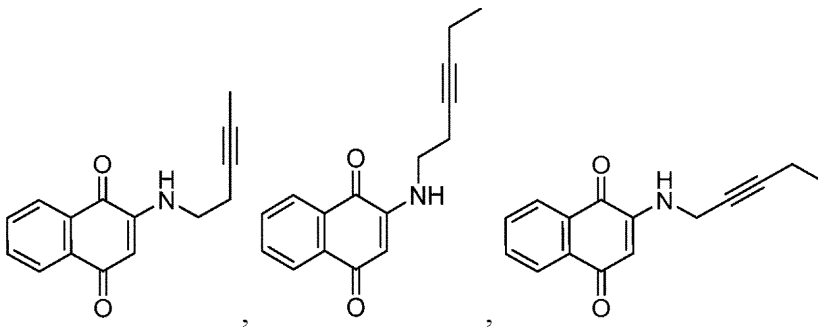
【0040】

いくつかの態様において、化合物は、2-((3-フェニルプロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(イソペンチルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(イソペンチルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオンでも、2-ブトキシナフタレン-1,4-ジオンでも、2-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオンでもない。

40

【0041】

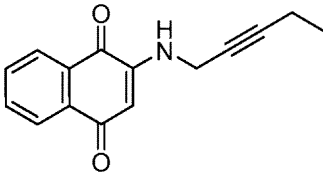
さらに別の局面において、本開示は、式：



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0042】

いくつかの態様において、化合物は、



もしくはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、化合物は薬学的組成物中にもしくは薬学的に許容される賦形剤中に含まれる。

【0043】

本明細書において用いられる場合、「1つの(a)」もしくは「1つの(an)」は、1つもしくは複数を意味しうる。本明細書において特許請求の範囲のなかで用いられる、「含む(comprising)」という単語とともに用いられる場合、「1つの(a)」もしくは「1つの(an)」という単語は、1つもしくは2つ以上を意味しうる。

【0044】

特許請求の範囲における「もしくは」という用語の使用は、代替物だけをいうことが明示されていない限り、または代替物が相互排他的でない限り「および/もしくは」を意味するように用いられるが、本開示は、代替物だけをいう定義ならびに「および/もしくは」を支持する。本明細書において用いられる場合、「別の」は少なくとも第2もしくはそれ以上を意味しうる。

【0045】

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

【0046】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本発明の特定の態様を示すものの、詳細な説明および具体的な実施例は、この詳細な説明から当業者には本発明の趣旨および範囲内のさまざまな変更および修正が明らかになるものと考えられるので、実例としてのみ示されたものであると理解されるべきである。特定の化合物がある特定の一般的な式に帰されているからといって、それが別の一般的な式にも属しうることを意味するものではないことに留意されたい。

【図面の簡単な説明】

【0047】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、かつ、本発明のある種の局面をさらに実証するために含まれる。本発明は、本明細書において提示される特定の態様の詳細な説明と組み合わせて、これらの図面の1つもしくは複数を参照することによってさらによく理解されうる。

【図1】図1A~B：図1A、CD-1マウスにおける1についてのPKデータ。成体マウスにおいて腹腔内(i.p.)経路を介して20 mg/kgで薬物を投与した。6つの時点で採血を用いて濃度を記録しており、これを個別の動物ごとに赤色、緑色、および青色で表示している。図1B、

10

20

30

40

50

1についての血漿安定性データ。エクスピボのCD-1マウス血漿では、薬物は室温で2時間にわたって完全に安定している。3つのサンプルの平均±SEMとして表されたデータ；0時間および2時間の差異は統計的に有意ではない。

【図2】潜在的なAEDとして調べられた化合物のクラス。

【図3】潜在的なAEDとして調べられた化合物の化学合成。

【図4】選択した化合物の用量反応曲線であり、HT22細胞をGluによる分娩誘発細胞死から保護するその能力を実証している。細胞保護データは、未処理細胞(100%生存率)および薬物化合物に曝露されていないGlu処理細胞(0%生存率)について測定された蛍光に対して正規化された相対レゾルフィン蛍光データによって決定される、生存可能なGlu処理および薬物処理細胞の割合として表されている。曲線は、データ点が平均細胞保護% ± SEMを示す8~10点の用量設定(titration) (n = 2~4)から適合された。

【図5】図5A~B：化合物3 (図5A)および25 (図5B)は、てんかんのゼブラフィッシュモデルにおいて発作を用量依存的に減少させ、本発明者らの以前のリード1よりも良好な有効性を有する。7 dpfのゼブラフィッシュをペンチレンテトラゾール(PTZ, けいれん剤)とともに1.25~20 μMの3もしくは25で処理した。発作活動が、10 mM PTZのみで処理された魚の平均遊泳距離に対してのモニターされた魚の遊泳距離の割合として表されている。データ点は個別のゼブラフィッシュを表す；示されているバーは、各治療群の平均±SDを意味する。各グラフの上部にあるp値は、Dunnの多重比較事後補正を伴うKruskal-WallisノンパラメトリックANOVAによって決定された、PTZのみの群との処理群の比較の統計的有意性を示す；横バー上のp値は、PTZもしくは薬物で処理されていないゼブラフィッシュとの処理群の比較のためのものである(\*\*\*\*: p<0.0001; \*\*\*: p<0.001; \*\*: p<0.01)。

【図6】NT-108を使ったPink1変異体ゼブラフィッシュモデルを用いたパーキンソン病(PD)処置のインピボ結果。「VK2」は、天然に存在するビタミンK2をいう。

【発明を実施するための形態】

【0048】

#### 例示的な態様の説明

いくつかの局面において、本開示は、てんかんおよびミトコンドリア障害の処置において用いられる1,4-ナフトキノコアを含む化合物を提供する。これらの化合物は、アルケンもしくはアルキンのような、さらなる不飽和基をさらに含む。

【0049】

#### 1. 定義

化学基の文脈において用いられる場合、「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキソ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OH (-COOHもしくは-CO<sub>2</sub>Hとも表記される)を意味し；「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Brもしくは-Iを意味し；「アミノ」は-NH<sub>2</sub>を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO<sub>2</sub>を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N<sub>3</sub>を意味し；一価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)<sub>2</sub>もしくはその脱プロトン化形態を意味し；二価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-もしくはその脱プロトン化形態を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>-を意味し；「アミノスルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を意味し；「スルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>OHを意味し；および「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

【0050】

化学式の文脈において、記号「-」は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味する。記号

「----」

は任意の結合を表し、これが存在する場合、単結合もしくは二重結合のいずれかである。

記号

「====」

10

20

30

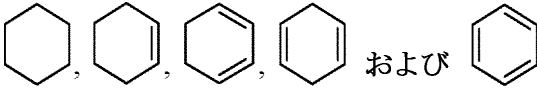
40

50

は単結合もしくは二重結合を表す。したがって、式：



は、例えば、



を対象として含む。そのような1個の環原子は2つ以上の二重結合の一部を形成しないことが理解される。さらに、共有結合記号「-」は、1個もしくは2個のステレオジェン原子を連結する場合、いかなる好ましい立体化学も示さないことに留意されたい。その代わりに、それは全ての立体異性体およびその混合物を対象として含む。記号

「」

は結合を横切って垂直に描かれた場合(例えば、メチルの場合の



)基の結合点を示す。読者が結合点を明確に特定するのに補助するために、結合点は、典型的には、より大きな基についてこのようなやり方でのみ特定されることに留意されたい。記号

「」

は、くさびの太端に結合した基が「頁の外」にある単結合を意味する。記号

「」

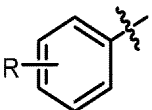
は、くさびの太端に結合した基が「頁の中に」ある単結合を意味する。記号

「」

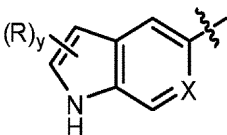
は、二重結合の周りの幾何(例えば、EもしくはZのどちらか)が定義されていない単結合を意味する。それゆえ、両方の選択枝、およびそれらの組み合わせが意図される。本出願において示される構造の原子上のいずれの未定義の原子価も、その原子に結合した水素原子を暗示する。炭素原子上の太点は、その炭素に結合している水素が紙面の外へ配向していることを示す。

【0051】

変数が環系上の「浮遊基(floating group)」、例えば、式：



における基「R」として描かれているなら、変数は、安定な構造が形成される限り、描写された、暗示された、または明確に定義された水素を含む、いずれかの環原子に結合した任意の水素原子に取って代わりうる。変数が縮合環系上の「浮遊基」として、例えば、式：



における基「R」として描かれているなら、変数は、特別の定めのない限り、縮合環のいずれかの環原子のいずれかに結合した任意の水素に取って代わりうる。置換可能な水素には、安定な構造が形成される限り、描かれた水素(例えば、上記の式中の窒素に結合した水素)、含意された水素(例えば、示されていないが、存在するものと理解される上記の式の水素)、明確に定義された水素、および存在が環原子の同一性に依る任意の水素(例えば、Xが-CH-に等しい場合、基Xに結合した水素)が含まれる。描かれた例において、Rは、縮合環系の5員環もしくは6員環のどちらかに存在しうる。上記の式において、括弧で囲まれたRの直後の下付き文字「y」は数値変数を表す。特別の定めのない限り、この変数は、環

10

20

30

40

50

もしくは環系の置換可能な水素原子の最大数によってのみ制限される、0、1、2、もしくは2より大きい任意の整数とすることができる。

【0052】

化学基および化合物クラスの場合、基もしくはクラスにおける炭素原子の数は以下のように示される：「C<sub>n</sub>」は基/クラスにおける炭素原子の正確な数(n)を定義する。「C<sub>n</sub>」は、基/クラスに入ることができる炭素原子の最大数(n)を定義し、最小数は対象となっている基/クラスに対して可能な限り小さいものとなり、例えば、基「アルケニル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>」もしくはクラス「アルケン<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>」における炭素原子の最小数は2であるものと理解される。1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基を示す「アルコキシ<sub>(C<sub>1-10</sub>)</sub>」と比較されたい。「C<sub>n-n'</sub>」は、基中の炭素原子の最小数(n)と最大数(n')の両方を定義する。したがって、「アルキル<sub>(C<sub>2-10</sub>)</sub>」は、2~10個の炭素原子を有するアルキル基を示す。これらの炭素数インジケータは、それが修飾する化学基もしくはクラスの前もしくは後にあってもよく、意味のいずれの変化も示すことなく、括弧で囲まれていてもいなくてもよい。したがって、「C5オレフィン」、「C5-オレフィン」、「オレフィン<sub>(C<sub>5</sub>)</sub>」および「オレフィン<sub>C<sub>5</sub></sub>」という用語は、全て同意語である。本明細書において定義される化学基もしくは化合物クラスのいずれかが「置換された」という用語によって修飾される場合、水素原子を置き換える部分におけるいずれの炭素原子もカウントされない。したがって、計7個の炭素原子を有するメトキシヘキシルは、置換アルキル<sub>(C<sub>1-6</sub>)</sub>の例である。特別の定めのない限り、炭素原子制限なしで特許請求の範囲の組に記載されているいずれかの化学基もしくは化合物クラスは、12個未満または12個の炭素原子制限を有する。

10

20

【0053】

「飽和した」という用語は、化合物もしくは化学基を修飾するために用いられる場合、化合物または化学基が、以下に記載の場合を除いて、炭素-炭素二重結合なしおよび炭素-炭素三重結合なしを意味する。この用語が原子を修飾するために用いられる場合、その原子が任意の二重結合もしくは三重結合の一部ではないことを意味する。飽和基の置換型の場合、1つもしくは複数の炭素酸素二重結合もしくは炭素窒素二重結合が存在しうる。そのような結合が存在するなら、ケト-エノール互変異性もしくはイミン/エナミン互変異性の一部として生じうる炭素-炭素二重結合は排除されない。「飽和した」という用語が物質の溶液を修飾するために用いられる場合、その物質がそれ以上その溶液に溶解しえないことを意味する。

30

【0054】

「脂肪族」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、そのように修飾された化合物もしくは化学基は、非環式もしくは環式であるが、非芳香族の炭化水素化合物もしくは基であることを示す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は、直鎖、分枝鎖、もしくは非芳香族環(脂環式)において一緒に連結されることができる。脂肪族化合物/基は、一重炭素-炭素結合によって連結された飽和(アルカン/アルキル)、あるいは1つもしくは複数の炭素-炭素二重結合(アルケン/アルケニル)または1つもしくは複数の炭素-炭素三重結合(アルキン/アルキニル)による不飽和であることができる。

【0055】

「芳香族」という用語は、化合物もしくは化学基を修飾するために用いられる場合、完全に共役した環状系において $4n+2$ 電子を有する原子の平面不飽和環をいう。

40

【0056】

「アルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有していない、一価の飽和脂肪族基をいう。基-CH<sub>3</sub> (Me)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Et)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (n-Prもしくはプロピル)、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (i-Pr、<sup>i</sup>Prもしくはイソプロピル)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (n-Bu)、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (sec-ブチル)、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (イソブチル)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tert-ブチル、t-ブチル、t-Buもしくは<sup>t</sup>Bu)、および-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (neo-ペンチル)は、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジール」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての1つもしくは2つの飽和炭素原子、直鎖もしくはは

50

分枝鎖非環式構造を有し、炭素-炭素二重もしくは三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価の飽和脂肪族基をいう。基-CH<sub>2</sub>- (メチレン)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-はアルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、RおよびR'が独立して水素もしくはアルキルである二価基=CRR'をいう。アルキリデン基の非限定的な例としては、=CH<sub>2</sub>、=CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、および=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>が挙げられる。「アルカン」は、Rが、この用語が上記で定義される通りのアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。以下の基は置換アルキル基の非限定的な例である：-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl。「ハロアルキル」という用語は、置換アルキルの一部であり、炭素、水素およびハロゲン以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがハロ(すなわち、-F、-Cl、-Br、もしくは-I)に限定されている。基-CH<sub>2</sub>Clは、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換アルキルの一部であり、炭素、水素およびフッ素以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがフルオロに限定されている。基-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>はフルオロアルキル基の非限定的な例である。

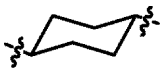
10

20

## 【0057】

「シクロアルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、該炭素原子は1つもしくは複数の非芳香環構造の一部を形成し、炭素-炭素二重もしくは三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価の飽和脂肪族基をいう。非限定的な例としては、-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (シクロプロピル)、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル(Cy)が挙げられる。本明細書において用いられる場合、この用語は、非芳香族環構造の炭素原子に結合した1つもしくは複数のアルキル基(炭素数の制限が許容する)の存在を除外しない。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子を有し、炭素-炭素二重もしくは三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価の飽和脂肪族基をいう。基

30



は、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」は、Rが、この用語が上記で定義される通りのシクロアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

40

## 【0058】

「アルケニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価の不飽和脂肪族基をいう。非限定的な例としては、-CH=CH<sub>2</sub> (ビニル)、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (アリル)、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>、および-CH=CHC(H)=CH<sub>2</sub>が挙げられる。「アルケンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有しておらず、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、二価の不飽和脂

50

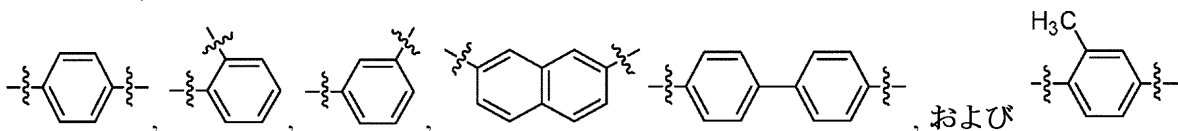
脂肪族をいう。基-CH=CH-、-CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-はアルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両端で連結されると、この基は芳香族構造の一部を形成することから除外されないということが知られている。「アルケン」および「オレフィン」という用語は同意語であり、Rはこの用語が、上記で定義される通りのアルケニルである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。同様に、「末端アルケン」および「-オレフィン」という用語は同意語であり、1つだけの炭素-炭素二重結合を有し、その結合は分子の末端のビニル基の一部であるアルケンをいう。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。基-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrは置換アルケニル基の非限定的な例である。

【0059】

「アルキニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖もしくは分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有していない、一価の不飽和脂肪族基をいう。本明細書において用いられる場合、アルキニルという用語は、1つもしくは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、および-CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>3</sub>はアルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」は、Rがアルキニルである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

【0060】

「アリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つもしくは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子は全て炭素であり、かつ基は炭素および水素以外の原子からならない、一価の不飽和芳香族基をいう。2つ以上の環が存在する場合、環は縮合されても、縮合されなくてもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、アリールという用語は、第1の芳香環もしくは存在する任意のさらなる芳香環に結合された、1つもしくは複数のアルキル基(炭素数の制限が許容する)の存在を除外しない。アリール基の非限定的な例としては、フェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(エチルフェニル)、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基(例えば、4-フェニルフェニル)が挙げられる。「アレーンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての2つの芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つもしくは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子は全て炭素であり、かつ一価の基は炭素および水素以外の原子からならない、二価の芳香族基をいう。本明細書において用いられる場合、アレーンジイルという用語は、第1の芳香環もしくは存在する任意のさらなる芳香環に結合された、1つもしくは複数のアルキル基(炭素数の制限が許容する)の存在を除外しない。2つ以上の環が存在する場合、環は縮合されても、縮合されなくてもよい。非縮合環は共有結合で連結される。アレーンジイル基の非限定的な例としては、



が挙げられる。

【0061】

10

20

30

40

50

「アレーン」は、Rが、その用語が上記で定義される通りのアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。ベンゼンおよびトルエンはアレーンの非限定的な例である。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

【0062】

「アラルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、アルカンジイルおよびアリールという用語がそれぞれ前述の定義に一致した様式で用いられる、一価の基-アルカンジイル-アリールをいう。非限定的な例は、フェニルメチル(ベンジル, Bn)および2-フェニル-エチルである。アラルキルという用語が「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、アルカンジイルおよび/もしくはアリール基からの1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例は、(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

10

【0063】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子もしくは窒素原子を有し、該炭素原子もしくは窒素原子は1つもしくは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素もしくは硫黄であり、かつヘテロアリール基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からならない、一価の芳香族基をいう。2つ以上の環が存在する場合、環は縮合されても、縮合されなくてもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、ヘテロアリールという用語は、芳香環もしくは芳香環系に結合された1つもしくは複数のアルキルもしくはアリール基(炭素数の制限が許容する)の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル(ピリジル)、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが挙げられる。「N-ヘテロアリール」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリール基をいう。「ヘテロアレーン」は、Rがヘテロアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスをいう。ピリジンおよびキノリンはヘテロアレーンの非限定的な例である。これらの用語が「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

20

30

【0064】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子もしくは窒素原子を有し、該炭素原子もしくは窒素原子は1つもしくは複数の非芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素もしくは硫黄であり、かつヘテロシクロアルキル基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子からならない、一価の非芳香族基をいう。2つ以上の環が存在する場合、環は縮合されても、縮合されなくてもよい。本明細書において用いられる場合、この用語は、環もしくは環系に結合された1つもしくは複数のアルキル基(炭素数の制限が許容する)の存在を除外しない。同様に、この用語は、得られる基が非芳香族のままであることを条件として、環もしくは環系における1つもしくは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニ

40

50

ル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフランニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが挙げられる。「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基をいう。N-ピロリジニルはそのような基の一例である。これらの用語が「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

## 【0065】

10

「アシル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rが、それらの用語が上記で定義される通りの、水素、アルキル、シクロアルキル、もしくはアリアルである、基-C(O)Rをいう。基-CHO、-C(O)CH<sub>3</sub> (アセチル, Ac)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、および-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>はアシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、基-C(O)Rの酸素原子が硫黄原子で置き換えられていること以外は、同様の様式で定義され、-C(S)Rである。「アルデヒド」という用語は、-CHO基に結合した、上記で定義の、アルキル基に対応する。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子(もしあれば、カルボニルもしくはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合された水素原子を含む)は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。基-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H (カルボキシル)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (メチルカルボキシル)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub> (カルバモイル)、および-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>は置換アシル基の非限定的な例である。

20

## 【0066】

「アルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rが、その用語が上記で定義される通りのアルキルである、基-ORをいう。非限定的な例としては、-OCH<sub>3</sub> (メトキシ)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (エトキシ)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (イソプロポキシ)、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tert-ブトキシ)、-OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-O-シクロペンチル、および-O-シクロヘキシルが挙げられる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリアルオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである、-ORと定義される基をいう。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rがそれぞれアルキルおよびアシルである、基-SRをいう。「アルコール」という用語は、水素原子の少なくとも1つがヒドロキシ基で置き換えられている、上記で定義の、アルカンに対応する。「エーテル」という用語は、水素原子の少なくとも1つがアルコキシ基で置き換えられている、上記で定義の、アルカンに対応する。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、1つもしくは複数の水素原子は独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、もしくは-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>により置き換えられている。

30

40

## 【0067】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rが、その用語が上記で定義される通りのアルキルである、基-NHRをいう。非限定的な例としては、-NHCH<sub>3</sub>および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、RおよびR'が同じもしくは異なるアルキル基でありうるか、またはRおよびR'が一緒になって、アルカンジイルを表しうる

50

、基-NRR'をいう。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては、 $-N(CH_3)_2$ および $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ が挙げられる。「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、「アルコキシアミノ」、および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアルキルスルホニルである、 $-NHR$ と定義される基をいう。アリールアミノ基の非限定的な例は $-NHC_6H_5$ である。「アミド」(アシルアミノ)という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rが、その用語が上記で定義される通りのアシルである、基-NHRをいう。アミド基の非限定的な例は $-NHC(O)CH_3$ である。「アルキルイミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで用いられる場合、Rが、その用語が上記で定義される通りのアルキルである、二価基 $=NR$ をいう。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに用いられる場合、炭素原子に結合された1つもしくは複数の水素原子は独立して $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ により置き換えられている。基 $NHC(O)OCH_3$ および $-NHC(O)NHCH_3$ は置換アミド基の非限定的な例である。

10

## 【0068】

「活性成分」(AI) (活性化合物、活性物質、活性作用物質、薬学的作用物質、作用物質、生物学的活性分子、もしくは治療用化合物ともいわれる)は、生物学的に活性である薬学的薬物もしくは駆除薬中の成分である。活性薬学的成分(API)およびバルク原薬(bulk active)という類似の用語も医学において用いられ、活性物質という用語が、駆除薬製剤のために用いられうる。

20

## 【0069】

「含む(comprise)」、「有する(have)」および「含む(include)」という用語は、制限のない連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む(includes)」および「含む(including)」のような、これらの動詞の1つもしくは複数の任意の形式もしくは時制も制限がない。例えば、1つもしくは複数の段階を「含む(comprises)」、「有する(has)」もしくは「含む(includes)」任意の方法は、それらの1つもしくは複数の段階だけを有することに限定されることはなく、同様に他の列挙していない段階も対象として含む。

30

## 【0070】

「有効」という用語は、その用語が本明細書および/もしくは特許請求の範囲において用いられる場合、所望の、予想の、もしくは所期の結果を達成するのに十分であることを意味する。「有効量」、「治療的有效量」もしくは「薬学的有効量」は、患者もしくは対象を化合物で処置するという文脈において用いられる場合、疾患を処置もしくは予防するために対象もしくは患者に投与されたときに、疾患のそのような処置もしくは予防を行うのに十分な量である化合物の量を意味する。

## 【0071】

「賦形剤」は、医薬、薬学的組成物、製剤、もしくは薬物送達システムの活性成分とともに製剤化される、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化するために、組成物を増量するために(したがって、この目的のために用いられる場合、「増量剤」、「充填剤」、もしくは「希釈剤」といわれることが多い)、または薬物吸収を促進する、粘度を低下させる、もしくは溶解度を高めるなどの、最終剤形中の活性成分に治療的強化を付与するために用いられうる。賦形剤は、薬学的に許容される型の抗付着剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、崩壊剤、香味剤、流動促進剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味剤、および媒体を含む。活性成分を運搬するための媒質として役立つ主な賦形剤は、通常、媒体と呼ばれる。賦形剤は、例えば、予期される有効期間にわたる変性もしくは凝集の防止などのインビトロ安定性を補助することに加えて、粉末の流動性もしくは

40

50

は固着防止特性を促進することなどによって活性物質の取扱いを補助するために、製造工程においても用いられうる。賦形剤の適性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、および他の要因に応じて変化すると考えられる。

【0072】

化合物に対する修飾語として用いられる場合の「水和物」という用語は、化合物に、1個未満(例えば、半水和物)、1個(例えば、一水和物)、もしくは2個以上(例えば、二水和物)の水分子が、固体形態の化合物におけるような、各化合物分子と結び付いていることを意味する。

【0073】

本明細書において用いられる場合、「 $IC_{50}$ 」という用語は、得られる最大の応答の50%である阻害用量をいう。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的もしくは化学的プロセス(またはプロセスの成分、すなわち酵素、細胞、細胞受容体もしくは微生物)を半分だけ阻害するために、どれだけの特定の薬物もしくは他の物質(阻害剤)が必要とされるかを示す。

10

【0074】

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

【0075】

本明細書において用いられる場合、「患者」もしくは「対象」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、もしくはそのトランスジェニック種のような、生きている哺乳類生物をいう。ある種の態様において、患者もしくは対象は霊長類である。ヒト対象の非限定的な例は、成人、少年、乳児および胎児である。

20

【0076】

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

【0077】

「薬学的に許容される塩」は、上記で定義される通り、薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を保有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と; または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル-置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第三級ブチル酢酸、トリメチル酢酸などのような有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応可能な場合に形成されうる、塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが含まれる。本発明の任意の塩の一部を形成している特定のアニオンもしくはカチオンは、塩が全体として薬理的に許容される限り、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は

30

40

50

、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wer  
muth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0078】

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、もしくは単に「担体」は、化学的作用物  
質を運搬、送達および/もしくは輸送することに関与する、活性成分医薬とともに製剤化  
された薬学的に許容される物質である。薬物担体は、例えば、薬物のバイオアベイラビリ  
ティを調節する、薬物代謝を減少させる、および/もしくは薬物毒性を低減させるための  
制御放出技術を含めた、薬物の送達および有効性を改善するために用いられる。一部の  
薬物担体は、特定の標的部位への薬物送達の有効性を増加させる。担体の例としては、  
リポソーム、ミクロスフェア(例えば、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体で作られた)、アル  
ブミンミクロスフェア、合成重合体、ナノファイバー、タンパク質-DNA複合体、タンパ  
ク質コンジュゲート、赤血球、ピロソーム、およびデンドリマーが挙げられる。

10

【0079】

「薬学的薬物」(調合剤、薬学的作用物質、薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製剤  
、薬学的製品、医薬製品、医薬品、医薬、薬、もしくは単に薬物ともいわれる)は、疾患  
を診断、治療、処置、もしくは予防するために用いられる薬物である。活性成分(API)(上  
記に定義)は、生物学的に活性である薬学的薬物もしくは駆除薬中の成分である。活性薬  
学的成分(API)およびバルク原薬(bulk active)という類似の用語も医学において用いられ  
、活性物質という用語が、駆除薬製剤のために用いられる。いくつかの医薬および駆除  
薬製品は、2種類以上の活性成分を含有しうる。活性成分と対照的に、不活性成分は、通  
常、薬学的文脈で賦形剤(上記に定義)と呼ばれる。

20

【0080】

「予防」または「予防すること」には、(1) 疾患のリスクが高い、および/もしくは素  
因を有しうるが、疾患の任意の、もしくは全ての病態もしくは総体症状をまだ経験もしく  
は提示していない、対象もしくは患者における疾患の発症を阻害すること、ならびに/ま  
たは(2) 疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有しうるが、疾患の任意の、もし  
くは全ての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者  
における疾患の病態もしくは総体症状の発症を遅延させることが含まれる。

【0081】

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

30

40

50

## 【0082】

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

## 【0083】

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

10

## 【0084】

## II. 本発明の化合物

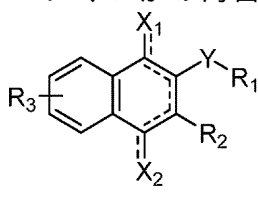
本発明の化合物(「本開示の化合物」ともいわれる)は、例えば、上記に、本発明のセクションの要約に、および以下の特許請求の範囲に示されている。それらは、実施例のセクションにおいて概説されている合成方法を用いて作製されうる。これらの方法は、当業者によって適用される有機化学の原理および技法を用いてさらに改変および最適化することができる。そのような原理および技法は、例えば、Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (2013)において教示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。さらに、合成方法は、当業者によって適用されるプロセス化学の原理および技法を用い、バッチもしくは連続(batch of continuous)のいずれかで、予備での、パイロット規模でのもしくは大規模での生産のためにさらに改変および最適化されうる。そのような原理および技法は、例えば、Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists (2012)において教示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

20

## 【0085】

いくつかの局面において、構造:

30



(I)

を有する化合物もしくはその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供され、式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々独立してオキシもしくはヒドロキシであり;

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>5</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルカンジール-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-NH-CO-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルカンジール-O-C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、ハロゲン、もしくはその置換型であり;

40

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、もしくは最後の5つの基の置換型であり;

Yは-NH-もしくは-O-であり;

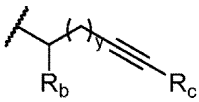
ここで、Yが-NH-でありかつR<sub>2</sub>が水素である場合、

R<sub>1</sub>は、

C<sub>6</sub>-<sub>18</sub>アルケニル; xが1、2、3、もしくは4でありかつR<sub>a</sub>がC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>-<sub>12</sub>ヘテロアリール、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C CR<sub>a</sub>;

50

式:



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、置換 $C_6 \sim 12$ アリアル、もしくは $-C(O)R_d$ であり;

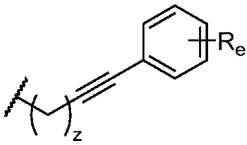
ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である; または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリアル、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり;

かつ  
 $y$ が0、1、もしくは2である、

基; または

式:



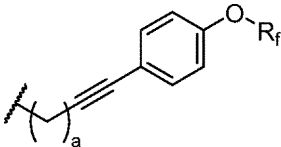
の基であって、

$z$ が1、2、もしくは3であり、

$R_e$ が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、もしくは最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である、

基; または

式:



の基であって、

$a$ が1、2、もしくは3であり、

$R_f$ が、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基のいずれかの置換型である、

基

であるか;

ここで、 $Y$ が $-NH-$ でありかつ $R_2$ が水素ではない場合、

$R_1$ は、 $C_6 \sim 12$ アルケニル、 $C_6 \sim 12$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリアル、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-Y'-X_3-R_9$ であり、ここで、

$Y'$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキンジイル、 $C_6 \sim 12$ アレレンジイル、もしくはどちらかの基の置換型であり;

$X_3$ は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり; かつ

$R_9$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリアル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリアル、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、もしくはどちらかの基の置換型であるか; あるいは

ここで、 $Y$ が $-O-$ である場合、

$R_1$ は、

$C_1 \sim 18$ アルキル、置換 $C_1 \sim 18$ アルキル、 $C_1 \sim 18$ アルケニル、置換 $C_1 \sim 18$ アルケニル、 $C_1 \sim 18$ アルキニル、および置換 $C_1 \sim 18$ アルキニル;

式:

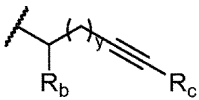
10

20

30

40

50



の基であって、

$R_b$ が、 $C_1 \sim 8$ アルキル、置換 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、置換 $C_6 \sim 12$ アリール、もしくは $-C(O)R_d$ であり；

ここで、 $R_d$ が、アミノ、ヒドロキシ、 $-NHNH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim 8$ ジアルキルアミノ、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型である；または

$R_c$ が、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアリール、もしくは最後の5つの基のうちのいずれかの置換型であり；

かつ

$y$ が0、1、2、もしくは3である

基

である。

【0086】

本明細書において記述される化合物は、以前の化合物と比較して改善された特性を示しうる。例えば、インビトロでニューロンのミトコンドリア健全性を保護し、マウスおよびゼブラフィッシュモデル：毒物誘導性ゼブラフィッシュ発作モデル(Baraban et al., 2005)、最小間代性(6 Hz)マウス発作モデル、および薬剤耐性てんかんの角膜キンドリングマウスモデル(Rahn et al., 2013)においてインビボでの抗発作活性を実証した、1,4-ナフトキノン足場(ビタミンK補因子ファミリーでの構造的特徴)を含む化合物が同定された。しかしながら、化合物の薬物動態プロファイルが低いため、AEDとしてのその可能性が制限される(Rahn et al., 2013)。対照的におよび以下の実施例に示されるように、ゼブラフィッシュにおいて抗発作活性が最適化され、かつマウスにおいて薬物動態特性が改善されたいくつかの化合物が提供され、それには2-ペンチニルアミン置換基もしくは1,4-ナフトキノン足場上のイソアミルオキシ基が含まれる。これらの有望な結果は、これらの新しい化合物が潜在的なAEDとしてのさらなる開発を保証することを示している。

【0087】

本発明の化合物は全て、本明細書において論じられるまたはそれ以外の1つまたは複数の疾患または障害の予防および処置のために有用でありうる。いくつかの態様において、中間体、代謝産物、および/またはプロドラッグとして本明細書において特徴決定または例示された1つまたは複数の化合物も、やはり、1つまたは複数の疾患または障害の予防および処置のために有用でありうる。したがって、そうではないと明白に記載されない限り、本発明の化合物は全て、薬学的活性成分(API)としての使用が企図される「活性化合物」および「治療用化合物」と見なされる。ヒトもしくは動物に使用するための実際の適合性は、典型的には、臨床試験プロトコルおよび食品医薬品局(FDA)によって管理されるものなどの規制手順の組み合わせを用いて決定される。米国において、FDAはヒトおよび動物用薬物、ワクチンおよび他の生物学的製品、ならびに医用装置の安全性、有効性、品質、および保証を確実にすることにより、公衆衛生の保護を担っている。

【0088】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、本明細書において記載される適応症でもしくはそれ以外で用いるかどうかにかかわらず、それらが先行技術において公知の化合物よりも効果的であり、低い毒性であり、長く作用し、強力であり、少ない副作用をもたらす、容易に吸収され、および/もしくは良好な薬物動態プロファイル(例えば、高い経口バイオアベイラビリティおよび/もしくは低いクリアランス)を有し、ならびに/または先行技術において公知の化合物に比べて他の有用な薬理的、物理的、もしくは化学的性質を有するという利点がある。

【0089】

本開示の化合物は、1つもしくは複数の非対称に置換された炭素原子もしくは窒素原子

10

20

30

40

50

を含み、光学的に活性な形態もしくはラセミ形態で単離されうる。したがって、特定の立体化学もしくは異性体形態が具体的に示されない限り、化学式の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、エピマー形態および全ての幾何異性形態が意図される。化合物は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物ならびに個々のジアステレオマーとして生じうる。いくつかの態様において、単一のジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、S配置もしくはR配置を有することができる。

#### 【0090】

本発明の化合物を表すために用いられる化学式は、典型的には、おそらくいくつかの異なる互変異性体のうちの1つのみを示す。例えば、多くのタイプのケトン基が、対応するエノール基と平衡状態で存在することが知られている。同様に、多くのタイプのイミン基が、エナミン基と平衡して存在する。所与の化合物についてどの互変異性体が描かれていても、どの1つが最も一般的であっても、所与の化学式の全ての互変異性体が意図される。

10

#### 【0091】

さらに、本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むことが意図される。同位体は、本明細書において用いられる場合、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体には三重水素および重水素が含まれ、炭素の同位体には $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が含まれる。

20

#### 【0092】

本発明の化合物は、プロドラッグ型で存在してもよい。プロドラッグは薬剤の多くの望ましい特質(例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など)を増強することが公知であるため、本発明のいくつかの方法において利用される化合物は、必要に応じて、プロドラッグ型で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびにプロドラッグの送達法を企図する。本発明において利用される化合物のプロドラッグは、修飾が、日常的操作もしくはインビボのいずれかで、親化合物へと切断されるような様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製してもよい。したがって、プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ、アミノ、もしくはカルボキシ基が任意の基に結合されており、プロドラッグを対象に投与すると、切断されてそれぞれヒドロキシ、アミノ、もしくはカルボン酸を生じる、本明細書において記述される化合物が含まれる。

30

#### 【0093】

本明細書において提供される化合物の任意の塩形態の一部を形成している特定のアニオンもしくはカチオンは、塩が全体として薬理的に許容される限り、重要ではないことが認識されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0094】

多くの有機化合物は、それらがその中で反応する溶媒、またはそれらがそこから沈殿もしくは結晶化する溶媒との複合体を形成しうるということが理解されよう。これらの複合体は「溶媒和物」として公知である。溶媒が水である場合、複合体は「水和物」として公知である。また、多くの有機化合物は、結晶型および非晶質型を含む、2つ以上の固体形態で存在しうることも理解されよう。本明細書において提供される化合物の全ての固体形態は、その任意の溶媒和物を含めて、本発明の範囲内である。

40

#### 【0095】

上記の方法は、当業者によって適用されるプロセス化学の原理および技法を用い、バッチもしくは連続(batch of continuous)のいずれかで、予備での、パイロット規模でのもしくは大規模での生産のためにさらに改変および最適化することができる。そのような原理および技法は、例えば、Practical Process Research & Development (2012)において

50

教示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0096】

### III. 疾患の処置

いくつかの局面において、本発明の化合物は、例えば、神経疾患もしくは損傷(例えば、てんかん、薬剤耐性てんかん、双極性障害もしくは双極性障害の躁病期、頭痛、片頭痛、または外傷性脳損傷)またはミトコンドリア疾患(例えば、ミトコンドリアDNA (mtDNA) 枯渇症候群(MDS)、もしくは機能不全ミトコンドリア呼吸鎖障害)のような疾患を処置するために用いられうる。いくつかの局面において、化合物は、ヒトのような、哺乳類対象における代謝性疾患もしくはミトコンドリア疾患を処置するために用いられうる。

【0097】

いくつかの態様において、疾患は、例えば、てんかん、薬剤耐性てんかん、双極性障害もしくは双極性障害の躁病期、頭痛、片頭痛、外傷性脳損傷、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調、または視神経萎縮のような神経疾患である。以下の実施例において示されるように、本明細書において提供される化合物は、ゼブラフィッシュにおいて抗発作活性を示し、マウスにおいて薬物動態特性を改善した。いくつかの態様において、本明細書において提供される化合物は、てんかんを処置するために、もしくはAEDとして用いられうる。

【0098】

ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MDSとも呼ばれる)は、mtDNAの有意な低下によって特徴付けられる常染色体劣性障害の群である。この状態は乳児期および幼児期において致命的であることが多く、現在、この疾患を処置するための承認された治療法は存在していない。特定のMDS型には、ミオパチー型(通常、TK2遺伝子における変異を伴う)、脳筋障害型(通常、SUCLA2もしくはRRM2Bにおける変異を伴う)、肝障害型(通常、DGUOK、POLG、もしくはMPV17における変異を伴う)、および神経性胃腸管型が含まれる。いくつかの態様において、本明細書において開示される化合物の有効性は、MDSの視神経萎縮1遺伝子(OPA1)モデルを用いて試験されうる。

【0099】

ミトコンドリア呼吸鎖(MRC)機能は、一般的に核(nDNA)とミトコンドリア(mtDNA)の両方のゲノムの協調的発現に依存する。したがって、ミトコンドリア疾患は、例えば、ミトコンドリアもしくは核ゲノムのいずれかにおける、または2つの間のクロストークにおける遺伝的欠陥によって引き起こされうる。この損なわれたクロストークが核-ミトコンドリアゲノム間の情報伝達障害を引き起こす可能性があり、これは、通常、ミトコンドリアゲノムの喪失もしくは不安定性、ひいては定性的および定量的mtDNA完全性の維持障害によって特徴付けられる。小児では、ほとんどのMRC障害は、mtDNA自体の変化ではなく、核遺伝子の欠陥に関連している。MDSは、常染色体劣性の伝達パターンを伴う臨床的に不均一な群の障害であり、乳児期もしくは幼児期に発症し、影響を受けた組織および臓器におけるmtDNAのコピー数の低減によって特徴付けられる。MDSには少なくとも4つの臨床症状：肝脳、筋性、脳筋および神経性胃腸管の症状が含まれる。MDSは、例えば、Nogueira et al. (2014)においてさらに記述されている。

【0100】

いくつかの態様において、本開示の化合物は、ミトコンドリア疾患、例えばMDS、アルパーズ症候群、リー病、自閉症、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)もしくはルーゲーリック病、視神経萎縮、心筋症、筋ジストロフィー、慢性疲労、フリードライヒ運動失調、進行性麻痺、シャルコー・マリー・トゥース病、急性腎障害(AKI)、慢性腎障害もしくは疾患、肥満、または糖尿病を処置するために用いられうる。いくつかの態様において、代謝性疾患は、ビタミンK<sub>3</sub>をビタミンK<sub>2</sub>に代謝するという対象での欠損によって特徴付けられる。ミトコンドリア疾患は、例えば、ミトコンドリア性筋障害、キーンズ・セイアー症候群(KSS)、慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)、糖尿病および難聴(DAD)、レーベル遺伝性視神経症(LHON)、リー症候群、「神経障害、運動失調、網膜色素変性症、および下垂症」(NARP)、「筋神経原性胃腸脳症」(MNGIE)、M

10

20

30

40

50

ERRF、「ミトコンドリア性筋障害、脳筋症、乳酸アシドーシス、もしくは脳卒中様症状」(MELAS)でありうる。いくつかの好ましい態様において、ミトコンドリア疾患は、フリードライヒ運動失調である。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、本発明の化合物のいくつかがミトコンドリア機能に影響を及ぼし、もしくはミトコンドリア機能を標的化するという考えと一致するデータが本明細書において提供される。

#### 【0101】

#### IV. 薬学的製剤および投与経路

そのような処置を必要としている患者への投与のために、薬学的製剤(薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製品、医薬製品、医薬品、医薬、もしくは薬とも呼ぶ)は、指示された投与経路に適した1つもしくは複数の賦形剤および/もしくは薬物担体とともに製剤した、本発明の化合物の治療的有効量を含む。いくつかの態様において、本発明の化合物は、ヒトおよび/もしくは動物患者の処置に適した様式で製剤化される。いくつかの態様において、製剤は、本発明の化合物の1つもしくは複数を、以下の賦形剤の1つもしくは複数と混和もしくは混合することを含む：ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに/もしくはポリビニルアルコール。いくつかの態様において、例えば、経口投与のために、薬学的製剤は錠剤化もしくはカプセル化されてもよい。いくつかの態様において、化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/もしくはさまざまな緩衝液中に溶解もしくはスラリー化されてもよい。薬学的製剤は、滅菌などの通常の薬学的操作に供されてもよく、かつ/もしくは保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、カプセル化剤、例えば脂質、デンドリマー、ポリマー、タンパク質、例えばアルブミン、もしくは核酸、および緩衝剤などの薬物担体および/もしくは賦形剤を含んでもよい。

#### 【0102】

薬学的製剤は、さまざまな方法、例えば、経口もしくは注射(例えば、皮下、静脈内、腹腔内など)によって投与されてもよい。投与経路に応じて、本発明の化合物は、化合物を酸の作用および化合物を不活化しうる他の自然条件から保護するための材料中でコーティングされてもよい。非経口投与以外で活性化合物を投与するために、化合物を、その不活化を防止するための材料でコーティングする、もしくは同時投与することが必要でありうる。例えば、活性化合物は、適切な担体、例えば、リポソーム、もしくは希釈剤中で患者に投与されてもよい。薬学的に許容される希釈剤には、食塩水および水性緩衝液が含まれる。リポソームには、水中油中水型CGF乳濁液ならびに通常のリポソームが含まれる。

#### 【0103】

本発明の化合物は、非経口、腹腔内、脊髄内、もしくは脳内に投与されてもよい。分散体を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物ならびに油中で調製することができる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含んでもよい。

#### 【0104】

注射使用に適した薬学的組成物には、無菌水溶液(水溶性の場合)もしくは分散液および無菌注射溶液もしくは分散液の即時調製のための無菌粉末が含まれる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その適切な混合物、および植物油を含む溶媒もしくは分散媒でありうる。適切な流動性を、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合は必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、さまざまな抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、およびチメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、

10

20

30

40

50

もしくはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを含むことが好ましいと考えられる。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムもしくはゼラチンを組成物中に含めることによってもたすことができる。

#### 【0105】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤もしくは吸収可能な食用担体とともに、経口投与することができる。化合物および他の成分を、ゼラチン硬カプセルもしくは軟カプセルに封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または対象の食餌中に直接組み込んでよい。治療的経口投与のために、本発明の化合物を、賦形剤とともに組み込んで、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、オブラートなどの形態で用いてもよい。組成物および製剤中の治療用化合物の割合は、当然ながら、変動してもよい。そのような薬学的製剤中の治療用化合物の量は、適切な用量が得られるような量である。

10

#### 【0106】

いくつかの態様において、治療用化合物は、皮膚、眼、もしくは粘膜に局所的に投与してもよい。あるいは、肺への局所送達が望まれる場合、治療用化合物を、乾燥粉末もしくはエアロゾル製剤中での吸入によって投与してもよい。

#### 【0107】

いくつかの態様において、投与の容易さおよび投与量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形に製剤化することが有利でありうる。本明細書において用いられる単位剤形は、処置する対象のための単位用量として適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬学的担体とともに所望の治療効果を生じるように計算された所定量の治療用化合物を含む。いくつかの態様において、本発明の単位剤形の仕様は、(a) 治療用化合物の独特の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者における選択された状態の処置のために、そのような治療用化合物を配合する当技術分野において固有の制限によって規定され、それらに直接依存する。いくつかの態様において、活性化合物は、患者の状態に関連する状態を処置するのに十分な治療的に有効な投与量で投与される。例えば、化合物の有効性は、ヒトもしくは別の動物における疾患を処置する際の有効性を予測する動物モデル系において評価することができる。

20

#### 【0108】

いくつかの態様において、治療用化合物の有効な用量範囲は、種々の異なる動物の動物試験において決定された有効な用量から外挿することができる。一般に、mg/kg単位のヒト等価用量(HED)は、以下の式にしたがって計算することができる(例えば、Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる)。

30

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{動物用量 (mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{ヒト}K_m)$$

変換における $K_m$ 因子の使用により、体重だけでなく、体表面積(BSA)に基づく、より正確なHED値が得られる。ヒトおよびさまざまな動物の $K_m$ 値は周知である。例えば、平均60 kgのヒト(1.6 m<sup>2</sup>のBSAを有する)の $K_m$ は37であり、一方、20 kgの子供(BSA 0.8 m<sup>2</sup>)は25の $K_m$ を有する。いくつかの関連する動物モデルの $K_m$ も周知であり、以下を含む: マウスの $K_m$ は3 (体重0.02 kgおよびBSA 0.007と仮定); ハムスターの $K_m$ は5 (体重0.08 kgおよびBSA 0.02と仮定); ラットの $K_m$ は6 (体重0.15 kgおよびBSA 0.025と仮定)ならびにサルの $K_m$ は12 (体重3 kgおよびBSA 0.24と仮定)。

40

#### 【0109】

治療用組成物の正確な量は、医師の判断に依存し、各個体に特有である。それにもかかわらず、計算されたHED用量は一般的な指針を提供する。用量に影響を及ぼす他の因子には、患者の身体的および臨床的状态、投与経路、意図される処置目標、ならびに特定の治療製剤の効力、安定性、および毒性が含まれる。

#### 【0110】

対象に投与される本開示の化合物もしくは本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量

50

は、処置される動物の種類、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置中の疾患の種類、以前のもしくは併用の治療的介入、対象の特発性疾患、および投与経路のような身体的および生理的因子によって決定してもよい。これらの因子は当業者が決定してもよい。投与の責任を負う医師は、典型的には、組成物中の活性成分の濃度および個々の対象に対する適切な用量を決定する。投与量は、任意の合併症がある場合、個々の医師によって調整されてもよい。

#### 【0111】

いくつかの態様において、治療的有効量は、典型的には、1日に1回もしくは複数回の用量投与で1日もしくは数日間、約0.001 mg/kg～約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg～約750 mg/kg、約100 mg/kg～約500 mg/kg、約1 mg/kg～約250 mg/kg、約10 mg/kg～約150 mg/kgまで変化する(例えば、投与の様式および上記で論じられた因子に応じて)。他の適切な用量範囲には、1日あたり1 mg～10,000 mg、1日あたり100 mg～10,000 mg、1日あたり500 mg～10,000 mg、および1日あたり500 mg～1,000 mgが含まれる。いくつかの特定の態様において、量は1日あたり10,000 mg未満で1日あたり750 mg～9,000 mgの範囲である。

10

#### 【0112】

いくつかの態様において、薬学的製剤中の活性化化合物の量は、約2～約75重量%である。これらの態様のいくつかにおいて、量は約25～約60重量%である。

#### 【0113】

前記剤の1回または複数回の用量が企図される。複数回用量の送達のための望まれる間隔は、日常的な実験だけを利用して、当業者が決定することができる。一例として、対象におよそ12時間の間隔で1日2回投与してもよい。いくつかの態様において、剤は1日に1回投与される。

20

#### 【0114】

前記剤は、日常的計画で投与されてもよい。本明細書において用いられる日常的計画は、所定の指定された期間をいう。日常的計画は、計画が予め決められている限り、長さが同一であるか、もしくは異なる期間を含んでもよい。例えば、日常的計画は、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、週単位、月単位、またはその間の任意の数日もしくは数週間の投与を含んでもよい。あるいは、所定の日常的計画は、1週間目に1日2回と、続いて数ヶ月間の毎日の投与などを含んでもよい。他の態様において、本発明は、剤を経口で摂取してもよく、そのタイミングは食物摂取に依存するか、もしくは依存しないことを提供する。したがって、例えば、対象が食後であるか、もしくは食前であるかにかかわらず、剤を毎朝および/もしくは毎夕摂取することができる。

30

#### 【0115】

本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体に溶解もしくは分散された有効量の本発明の1つもしくは複数の化合物またはさらなる作用物質を含む。「薬学的もしくは薬理的に許容される」という語句は、例えば、適切であればヒトのような、動物に投与された場合に、有害反応、アレルギー反応、もしくは他の不都合な反応を生じない分子実体および組成物をいう。少なくとも1つの本発明の化合物もしくはさらなる活性成分を含有する薬学的組成物の調製は、参照により本明細書に組み入れられる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005によって例証されるように、本開示に照らして当業者に公知であろう。さらに、動物(例えば、ヒト)の投与の場合、調製物は、FDA Office of Biological Standardが要件とする無菌性、発熱性、一般的安全性および純度標準を満たすべきであると理解されよう。

40

#### 【0116】

本明細書において用いられる場合、「薬学的に許容される担体」には、当業者に公知であるように、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定化剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、香味剤、色素、そのような同等の材料およびその組み合わせが含まれる(例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, p

50

p. 1289-1329を参照されたい)。いかなる慣用の担体も活性成分と不適合である場合を除き、薬学的組成物におけるその使用が企図される。

【0117】

本発明の化合物は、固体、液体、もしくはエアロゾルの形態で投与されるかどうか、および注射のような投与経路のために無菌である必要があるかどうかに応じて、異なる種類の担体を含みうる。本発明は、静脈内に、皮内に、経皮に、髄腔内に、動脈内に、腹腔内に、鼻腔内に、腔内に、直腸内に、局所に、筋肉内に、皮下に、粘膜内に、経口に、局所に、局部に、吸入(例えば、エアロゾル吸入)で、注射で、注入で、継続注入で、標的細胞を直接浴する局所的灌流で、カテーテルによって、洗浄によって、クリーム中で、脂質組成物(例えば、リポソーム)中で、または当業者に公知であると考えられる他の方法もしくは前載の任意の組み合わせによって施すことができる(例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990を参照されたい)。

10

【0118】

本発明の化合物は、遊離塩基、中性もしくは塩の形態で組成物中に製剤化されうる。薬学的に許容される塩には、酸付加塩、例えば、タンパク質様組成物の遊離アミノ基で形成される塩、あるいは例えば、塩酸もしくはリン酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸もしくはマンデル酸のような有機酸で形成される塩が含まれる。遊離カルボキシル基で形成された塩は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウムもしくは水酸化第二鉄のような無機塩基; またはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジンもしくはプロカインのような有機塩基に由来することもできる。製剤化時に、溶液が、投与製剤と適合性のある方法で、かつ治療的に有効であるような量で投与されよう。製剤は、注射可能な溶液などの非経口投与用に製剤化されたもの、もしくは肺への送達用のエアロゾル、もしくは薬物放出カプセルなどのような食事性投与用に製剤化されたものなどの、種々の剤形で容易に投与される。

20

【0119】

さらに本発明によって、投与に適した本発明の組成物は、不活性希釈剤ありもしくはなしで薬学的に許容される担体中で提供される。担体は同化可能でなければならず、液体、半固体、すなわちペースト、もしくは固体担体を含む。いかなる慣用の媒体、剤、希釈剤、もしくは担体もレシピエントもしくはその中に含まれる組成物の治療的有効性に対して有害である場合を除き、本発明の方法の実践で用いるための投与可能な組成物におけるその使用が適切である。担体もしくは希釈剤の例としては、脂肪、油、水、生理食塩水、脂質、リポソーム、樹脂、結合剤、充填剤など、もしくはそれらの組み合わせが挙げられる。組成物は、1つもしくは複数の成分の酸化を遅らせるためのさまざまな抗酸化剤を含んでもよい。さらに、微生物の作用の防止は、パラベン(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン)、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルもしくはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、さまざまな抗菌剤および抗真菌剤のような保存料によってもたらすことができる。

30

【0120】

本発明によれば、組成物は、任意の好都合かつ実用的な方法で、すなわち、溶液、懸濁液、乳化、混合、カプセル化、吸収などによって担体と組み合わせられる。そのような手順は当業者にとって日常的である。

40

【0121】

本発明の特定の態様において、組成物は、半固体もしくは固体の担体と完全に組み合わせられるかもしくは混合される。混合は、粉碎のような任意の好都合な方法で実行することができる。治療活性の喪失、すなわち胃内での変性から組成物を保護するために、安定化剤を混合プロセスに加えることもできる。組成物で用いるための安定剤の例としては、緩衝液、グリシンおよびリジンのようなアミノ酸、デキストロース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、ラクトース、スクロース、マルトース、ソルビトール、マンニトールなどのような炭水化物が挙げられる。

50

## 【0122】

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物、1つもしくは複数の脂質および水性溶媒を含む薬学的脂質媒体組成物の使用に関する。本明細書において用いられる場合、「脂質」という用語は、特徴的に水に不溶性で、有機溶媒によって抽出可能である任意の広範囲の物質を含めるように定義される。この広いクラスの化合物は当業者に周知であり、「脂質」という用語が本明細書において用いられる場合、これはいかなる特定の構造にも限定されない。例としては、長鎖脂肪族炭化水素およびその誘導体を含有する化合物が挙げられる。脂質は、天然に存在していてもよく、もしくは合成であってもよい(すなわち、ヒトによってデザインもしくは作製されていてもよい)。しかしながら、脂質は、通常、生物学的物質である。生物学的脂質は当技術分野において周知であり、例えば、中性脂肪、リン脂質、ホスホグリセリド、ステロイド、テルペン、リゾ脂質、スフィンゴ糖脂質、糖脂質、スルファチド、エーテル・エステル結合脂肪酸を有する脂質および重合性脂質、ならびにそれらの組み合わせを含む。当然ながら、当業者により脂質として理解される、本明細書において具体的に記述されるもの以外の化合物も、本発明の組成物および方法に包含される。

10

## 【0123】

当業者は、脂質媒体中に組成物を分散させるために利用できる一連の技法に精通しているであろう。例えば、本発明の化合物は、脂質を含有する溶液に分散されても、脂質で溶解されても、脂質で乳化されても、脂質と混合されても、脂質と組み合わせられても、脂質に共有結合されても、脂質の懸濁液として含有されても、ミセルもしくはリポソームとともに含まれもしくは複合体化されても、または当業者に知られている任意の手段によって脂質もしくは脂質構造にそれ以外の方法で結び付けられてもよい。分散液はリポソームの形成を起こしても、起こさなくてもよい。

20

## 【0124】

動物患者に投与される本発明の組成物の実際の投与量は、体重、状態の重症度、処置中の疾患の種類、以前のもしくは併用の治療的介入、対象の特発性疾患、および投与経路のような身体的および生理的因子によって決定することができる。投与量および投与経路に応じて、好ましい投与量および/もしくは有効量の投与回数は、対象の応答によって変化する。投与の責任を負う医師は、いずれにせよ、組成物中の活性成分の濃度および個々の対象に対する適切な用量を決定する。

30

## 【0125】

A. 食事性組成物および製剤

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、食事性経路を介して投与されるように製剤化される。食事性経路には、組成物が消化管と直接接触している全ての可能な投与経路が含まれる。具体的には、本明細書において開示される薬学的組成物は、経口、頬側、直腸、もしくは舌下に投与されうる。したがって、これらの組成物は、不活性希釈剤とともにもしくは同化可能な食用担体とともに製剤化され、またはそれらは硬殻もしくは軟殻ゼラチンカプセルに封入され、またはそれらは錠剤に圧縮され、またはそれらは食事の食物とともに直接組み入れられうる。

## 【0126】

ある種の態様において、活性化合物は、賦形剤とともに組み入れられ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、オブラートなどの形態で用いられうる(Mathiowitz et al., 1997; Hwang et al., 1998; 米国特許第5,641,515号; 同第5,580,579号および同第5,792,451号、それぞれ参照によりその全体が本明細書に具体的に組み入れられる)。錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などはまた、以下を含有しうる: 例えば、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンブ、ゼラチンもしくはそれらの組み合わせのような結合剤; 例えば、リン酸ニカルシウム、マンニトール、ラクトース、デンブ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムもしくはそれらの組み合わせのような賦形剤; 例えば、トウモロコシデンブ、ジャガイモデンブ、アルギン酸もしくはそれらの組み合わせのよう

40

50

な崩壊剤；例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤；例えば、スクロース、ラクトース、サッカリンもしくはそれらの組み合わせのような甘味剤；例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油、サクランボ香料、オレンジ香料などのような香味剤。単位剤形がカプセル剤である場合、これは上記のタイプの材料に加えて、液体担体を含む。さまざまな他の材料がコーティングとして、もしくはそうでなければ投与量単位の物理的形状を改変するために存在する。例えば、錠剤、丸剤、もしくはカプセル剤はシェラック、糖、もしくはその両方によってコーティングされる。剤形がカプセル剤である場合、これは上記のタイプの材料に加えて、液体担体のような担体を含む。ゼラチンカプセル、錠剤、もしくは丸剤は、腸溶コーティングされる。腸溶コーティングは、pHが酸性である胃もしくは上部腸内での組成物の変性を防止する。例えば、米国特許第5,629,001号を参照されたい。小腸に達すると、小腸内の塩基性pHによりコーティングが溶解され、組成物が放出され、特殊な細胞、例えば上皮腸細胞およびパイエル板M細胞によって吸収されることを可能にする。エリキシル剤のシロップは、活性化化合物、甘味剤としてスクロース、保存料としてメチルおよびプロピルパラベン、色素ならびにサクランボもしくはオレンジ香料のような、香味料を含む。当然ながら、任意の単位剤形の調製で用いられる任意の材料は、薬学的に純粋であり、利用される量において実質的に無毒でなければならない。さらに、活性化化合物は徐放性調製物および製剤に組み入れられる。

10

#### 【0127】

経口投与の場合、本発明の組成物は、あるいは、うがい薬、歯磨剤、口腔錠、経口スプレー、もしくは舌下経口投与製剤の形態に1つもしくは複数の賦形剤とともに組み入れられてもよい。例えば、うがい薬はホウ酸ナトリウム溶液(ドーベル溶液)のような、適切な溶媒中に必要な量の活性成分を組み入れて調製される。あるいは、活性成分は、ホウ酸ナトリウム、グリセリンおよび重炭酸カリウムを含むものなどの経口溶液に組み入れられ、または歯磨剤中に分散され、または水、結合剤、研磨剤、香味剤、発泡剤、および保湿剤を含む組成物に治療的有効量で添加されてもよい。あるいは、組成物は、舌下に配置され、さもなければ口内で溶解される錠剤もしくは溶液の形態に形成されてもよい。

20

#### 【0128】

他の様式の食事性投与に適したさらなる製剤には、坐薬が含まれる。坐薬は、直腸に挿入するための、通常は薬用である、さまざまな重量および形状の固体剤形である。挿入後、坐薬は体腔液中で軟化、溶融もしくは溶解する。一般に、坐薬の場合、従来の担体には、例えば、ポリアルキレングリコール、トリグリセリドもしくはそれらの組み合わせが含まれる。ある種の態様において、坐薬は、例えば、約0.5%~約10%、および好ましくは約1%~約2%の範囲内で活性成分を含む混合物から形成される。

30

#### 【0129】

### B. 非経口組成物および製剤

さらなる態様において、本発明の化合物は、非経口経路によって投与される。本明細書において用いられる場合、「非経口」という用語は、消化管を迂回する経路を含む。具体的には、本明細書において開示される薬学的組成物は、例えば、限定されるものではないが、静脈内、皮内、筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下、もしくは腹腔内に投与される。米国特許第6,613,308号、同第5,466,468号、同第5,543,158号；同第5,641,515号；および同第5,399,363号(それぞれ参照によりその全体が本明細書に具体的に組み入れられる)。

40

#### 【0130】

遊離塩基もしくは薬理的に許容される塩としての活性化化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような、界面活性剤と適切に混合された水中で調製される。分散液がグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中で、ならびに油中で調製されてもよい。通常貯蔵および使用条件の下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために保存料を含む。注射可能な使用に適した薬学的形態には、無菌の注射可能な溶液もしくは分散液の即時調製のための無菌の水溶液もしくは分散液および無菌の粉末が含まれる(参照により全体が本明細書に具体的に組み入れられる、米国特許第5,466

50

,468号)。全ての場合において、形態は無菌的でなければならず、容易な注射可能性が存在する程度に流動性でなければならない。それは製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌のような、微生物の混入作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(すなわち、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、適切なその混合物、および/もしくは植物油を含有する溶媒もしくは分散媒体であることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持されうる。微生物の作用の防止は、さまざまな抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらすことができる。多くの場合において、等張剤、例えば、糖もしくは塩化ナトリウムを含めることが好ましいと考えられる。注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物での使用によってもたらすことができる。

10

20

30

40

50

【0131】

水溶液中での非経口投与の場合、例えば、溶液は、必要であれば緩衝作用を適切に有しななければならない。液体希釈剤は、十分な生理食塩水もしくはグルコースで最初に等張にされなければならない。これらの特定の水溶液は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、および腹腔内投与に特に適している。これに関連して、利用することができる無菌の水性媒体は、本開示に照らして当業者に公知であろう。例えば、1つの投与量が等張NaCl溶液に溶解され、皮下注入液に添加され、もしくは提案された注入部位に注射されうる(例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」15th Edition, pages 1035~1038および1570~1580, 1975を参照のこと)。処置されている対象の状態に応じて、投与量にはいくらかの変化が必然的に行われる。いずれにせよ、投与の責任者は、個々の対象に関して適切な用量を決定する。さらに、ヒトでの投与の場合、調製物は、FDA Office of Biologics standardsが要件とする無菌性、発熱性、一般的安全性および純度標準を満たすべきである。

【0132】

無菌の注射可能な溶液は、必要に応じて、上に列挙した種々の他の成分とともに適切な溶媒に必要な量の活性化化合物を組み入れ、その後、ろ過滅菌によって調製される。一般に、分散液は、さまざまな滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体および上に列挙されたものからの必要な他の成分を含む滅菌媒体に組み入れることによって調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥技法であり、これにより、活性成分に加えて任意のさらなる所望の成分の、事前にろ過滅菌されたその溶液からの粉末が得られる。粉末組成物は、安定化剤ありもしくはなしで、例えば、水もしくは生理食塩水溶液のような液体担体と組み合わせられる。

【0133】

C. その他のさまざまな薬学的組成物および製剤

本発明の他の好ましい態様において、活性化化合物は、その他のさまざまな他の経路、例えば、局所もしくは経皮投与、粘膜投与(鼻腔内、膈など)および/もしくは吸入を介した投与のために製剤化されうる。

【0134】

局所投与用の薬学的組成物は、軟膏、ペースト、クリームもしくは粉末のような薬用用途のために製剤化された活性化化合物を含みうる。軟膏は局所適用のための全ての油性、吸着、乳濁液および水溶性に基づく組成物を含み、その一方でクリームおよびローションは、乳剤性基剤のみを含むそれらの組成物である。局所的に投与される医薬は、皮膚を通じた有効成分の吸着を促進するための浸透促進剤を含有しうる。適切な浸透促進剤には、グリセリン、アルコール、アルキルメチルスルホキシド、ピロリドン、およびルアロカプラムが含まれる。局所適用のための組成物の可能な基剤には、ポリエチレングリコール、ラノリン、コールドクリームおよびワセリン、ならびに任意の他の適切な吸収、乳濁液もしくは水溶性軟膏基剤が含まれる。局所調製物はまた、活性成分を保存し、均質な混合物を

提供するために、必要に応じて乳化剤、ゲル化剤、および抗菌保存料を含みうる。本発明の経皮投与はまた、「パッチ」の使用を含みうる。例えば、パッチは、1つもしくは複数の活性物質を、所定の速度でかつ連続的に一定期間にわたって供給しうる。

#### 【0135】

ある種の態様において、薬学的組成物は、点眼薬、鼻腔内スプレー、吸入、および/もしくは他のエアロゾル送達媒体によって送達されうる。鼻エアロゾルスプレーを介して組成物を肺に直接送達するための方法は、例えば、米国特許第5,756,353号および同第5,804,212号(それぞれ参照によりその全体が本明細書に具体的に組み入れられる)に記述されている。同様に、鼻腔内微粒子樹脂(Takenaga et al., 1998)およびリゾホスファチジルグリセロール化合物(米国特許第5,725,871号、参照によりその全体が本明細書に具体的に組み入れられる)を用いる薬物の送達も薬学分野において周知である。同様に、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)支持マトリックスの形態での経粘膜薬物送達は、米国特許第5,780,045号(参照によりその全体が本明細書に具体的に組み入れられる)に記述されている。

10

#### 【0136】

エアロゾルという用語は、液化もしくは加圧されたガス推進剤に分散された液体粒子の微粉固体のコロイド系をいう。吸入用の本発明の典型的なエアロゾルは、液体推進剤中の活性成分の懸濁液もしくは液体推進剤および適切な溶媒の混合物からなる。適切な推進剤には、炭化水素および炭化水素エーテルが含まれる。適切な容器は、推進剤の圧力要件によって異なる。エアロゾルの投与は、対象の年齢、体重、ならびに症状の重症度および応答によって異なる。

20

#### 【実施例】

#### 【0137】

#### IV. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を実証するために含まれる。以下の実施例において開示される技法は、本発明の実践において良好に機能するように発明者によって発見された技法を表し、したがって、その実践のための好ましい様式を構成すると考えることができることが、当業者には理解されるべきである。しかしながら、当業者であれば、本開示に照らして、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示された特定の態様において多くの変更をなすことができ、それでもなお、同様のもしくは類似の結果を得ることができることを認識すべきである。

30

#### 【0138】

#### 実施例1

薬剤耐性てんかんの潜在的な治療用物質としてのビタミンK類似体の2-アミノ-ナフトキノン化合物および2-アルコキシ-1,4-ナフトキノン化合物の開発

#### A. 結果

#### i. 研究の理論的根拠および医薬化学

合成VK類似体の以前の研究により、2位に置換アミノ基が結合したいくつかの高度に神経保護的な1,4-ナフトキノン誘導体が特定された。PTZ誘発ゼブラフィッシュ発作モデルにおけるこれらの化合物のインビボスクリーニングにより、アルキン含有誘導体1(表1)が、ゼブラフィッシュおよびマウス発作モデル[Rahn]において非常に強力な抗発作活性を保有すると特定された(Stables et al., 2003; Stables and Kupferberg, 1997)。この化合物は、薬剤耐性てんかんの唯一の急性モデルである6 Hz精神運動(最小間代性)発作モデル(Barton et al., 2001; Metcalf et al., 2017)と、薬剤耐性てんかんの慢性モデルであるマウス角膜キンドリングモデル(Rowley and White, 2010; Matagne and Klitgaard, 1998)の両方で有効性を示した。6 Hzモデルでは、動物4/4匹が0.25時間後に発作から保護されたが、保護は4時間までにゼロに低下した(Rahn et al., 2014)。この化合物は安定しており、マウス血清中において2時間後でさえも異化変換を示さなかったが、1は成体マウスに腹腔内注射(20 mg/kg)によって投与された場合に、およそ1時間の短い半減期を示す(図1)。エクスピボでの血漿の分解の欠如と比較したインビボでの血漿中濃度の急速な減少

40

50

は、急速な肝代謝もしくは腎再取り込みの減少のいずれかを示唆している。末端アルキンは肝臓および腎臓によって急速に酸化され排泄されることが知られているので、この所見は驚くべきことではない。マウスでの1のクリアランス率は、マウスでんかんモデルの短い保護時間枠と関連している。

#### 【0139】

したがって、PTZ誘発ゼブラフィッシュ発作モデルにおいて1の薬物様特性を改善し、保護を最適化することで、インビボでの有効性が延長されたAEDにつながりうる。図2は、医薬化学の背後にある理論的根拠を例証している。本研究のために合成された全ての化合物が、1,4-ナフトキノン薬理原子団を維持している。主要な標的(群1)は、1の2-プロパルギルアミノ基に加えて、アルキンに付加された末端キャッピング有機基を保有していた。い

10

#### 【0140】

これらの2-アミノ置換1,4-ナフトキノンは、既報の方法(Josey et al., 2013)によって、またはトリエチルアミンの存在下での2-プロモ-1,4-ナフトキノンの溶液への遊離塩基もしくは塩化アンモニウム塩としての適切なアミンの添加を伴う、報告された調製の変法(Valente et al., 2007; Tandon et al., 2004)を用いて調製された。アミン反応物を市販の商業的供給源から入手するか、対応する市販のアルコールから調製するかし、これをトシル化し古典的なGabriel合成に供した。トシレートをつタルイミド誘導体に変換し、ヒドラジンの存在下で加熱することによりアミンを生成した(図3)。最終生成物を、プレパックC18シリカカラムでの逆相クロマトグラフィーによる精製後に黄色、橙色、もしくは深紅色の固体として適度な収率(通常、20~50%の1段階収率)で単離した。これらの化合物の調製において観察された副産物は、LC-MSによって証明されるように、3-プロモ誘導体であった(化合物に対応する明確な[M+H]<sup>+</sup>ピーク、および<sup>81</sup>Br含有分子に対応する高強度[M+H+2]<sup>+</sup>ピークを伴う)。これらのプロモ置換化合物は、臭化物の脱離ではなく、2-プロモ-1,4-ナフトキノンと反応したアミンのマイケル付加中間体の酸化によって形成された可能性が高い。

20

30

#### 【0141】

いくつかの2-アルコキシ-1,4-ナフトキノン標的(群4、図2)も調製した。ナフトキノン足場への窒素結合を酸素で置き換えることで、ナフトキノン部分の、酸化還元特性、したがってミトコンドリア電子運搬特性が変化する。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、酸化還元電位はミトコンドリアの作用機序に基づいて薬物活性を調整するはずであると考えられている。したがって、2-アルコキシ化合物は、発作抑制のためのアミノ結合の必要性を直接調べるために調製された。化合物は、固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に対して攪拌されたDMF中のトシル化された市販のアルコールと2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンを反応させることによって合成され、これにより化合物は求核性とされる。暗赤色の反応混合物を60で2~4時間加熱し、その時点でTLCによりトシレート反応物の完全な消費が示された。反応混合物は、脱プロトン化された副生成物の存在のために深紅色のままであり、これは所望のO-アルキル化とは対照的に、C置換によって形成される。反応混合物をジクロロメタンに希釈した後、塩基性水溶液で抽出すると、副生成物のほとんどが除去される。次に、標的2-アルコキシ化合物を逆相クロマトグラフィーによって精製し、オフホワイトから淡黄色の固体として、一般に低い(10~30%)収率で単離する。

40

#### 【0142】

ii. 神経保護についてのインビトロスクリーニング

50

HT22マウス海馬細胞系は、神経保護有効性の最初の表現型スクリーニングとして選択された(Andreux et al., 2013; Andreux et al., 2014; Ohlow et al., 2017; Schubert and Maher, 2012)。高細胞外Glu (>5  $\mu\text{M}$ )に曝露されたHT22細胞は、グルタチオン(GSH)枯渇と、それに続くROS蓄積、酸化損傷、および細胞毒性シグナル伝達カスケードを伴う非アポトーシスプログラム細胞死である酸化ストレス誘発細胞死を起こす(Tan et al., 2001)。Gluは-xCシスチン対向輸送体を遮断し、(Tan et al., 2001)細胞に重度の酸化ストレス、ミトコンドリア脱分極、ミトコンドリア形態の破壊、および $\text{Ca}^{2+}$ 流入(Tan et al., 2001; Yang et al., 2011; Cheng et al., 2013、つまりてんかんを含めて、神経疾患で起こりうる事象を蓄積させる。したがって、不活化HT22細胞株は、神経酸化ストレスの確立されたモデル(Sagara and Schubert, 1998; Matsumoto et al., 1996; Albrecht et al., 2010; Ha and Park, 2006; van Leyen et al., 2005; Tobaben et al., 2011)、および潜在的な神経保護薬をスクリーニングするための神経変性の検証済みモデル(Albrecht et al., 2010; van Leyen et al., 2008; Lewerenz et al., 2009; Lewerenz et al., 2003)である。

10

#### 【0143】

置換ナフトキノンは、ミトコンドリア機能、ミトコンドリア形態を回復もしくは保護し、GSHの回復もしくは酸化体クリアランス酵素の上方制御を伴わない機構を介してROSの産生を弱めることにより、HT22を酸化ストレス誘発細胞死から保護することが以前に示された(Josey et al., 2013)。その研究と一致して、ほとんどの2-アミノ化合物は、nMから $\mu\text{M}$ の範囲でグルタミン酸塩誘発性の酸化ストレス誘発細胞死からのHT22細胞の保護を達成した。10 mM Gluに曝露された細胞を、0.1 nMから10  $\mu\text{M}$ までの化合物で処理して、以前にスクリーニングされた化合物と同等のまたはそれを上回る神経保護能を有する化合物を迅速に特定するために、10~1000 nMの範囲の $\text{EC}_{50}$ を検出した。+Gluおよび-Glu対照細胞と比較した相対的な細胞生存性に基づく神経保護を測定した。

20

#### 【0144】

図4は、研究した4つの構造群の代表的な化合物の用量応答曲線を示す。2-アミノ化合物(1~24)の中で、最も強力なものは芳香族アルキンキャッピング基を有していた(8~11,  $\text{EC}_{50}$ : 100~300 nM)。12および13のトリフルオロメチル置換は効力をわずかに弱め( $\text{EC}_{50}$ : およそ500 nM)、14の極性スルホンアミド基による置換は有効性を大幅に低下させた( $\text{EC}_{50}$ : およそ2  $\mu\text{M}$ )。保護性が低いのは、アルキル鎖基を有する構造的に類似した類似体であった(2~6,  $\text{EC}_{50}$ : およそ1  $\mu\text{M}$ 以上)。アミン含有キャッピング基を有する、7のデータ(下記のインビボ毒性を参照のこと)は、再現性が乏しく、不十分な保護を示した。窒素とアルキンの間の鎖が長くなっている化合物(15、16、18、20、21)および/もしくはその鎖の分枝物(18~21)も効力が弱く、 $\text{EC}_{50}$ は通常2  $\mu\text{M}$ 超であった。最も強力な分枝化合物19(およそ1.5  $\mu\text{M}$ )は、窒素と三重結合の間に単一の炭素リンカーを保持し、最も保護力の低い21(およそ6  $\mu\text{M}$ )は、かさ高いフェニル分枝基を保有していた。イソプレノイド尾部が窒素に結合した「MK様」化合物22および24は、それほど強力ではなかった( $\text{EC}_{50}$ : それぞれおよそ9.2および2.7  $\mu\text{M}$ )が、臭素含有23は、用量設定データの形状は不十分であったものの、133 nMの強力な $\text{EC}_{50}$ を示した。

30

#### 【0145】

アルコキシ化合物25~31は、最も強力なアミノ化合物を除く全てと比較して著しく改善された効力を示した。アルコキシ化合物の $\text{EC}_{50}$ は、およそ300 nM (29)からおよそ24 nM (25)の範囲であった。アミノ化合物よりも少ないアルコキシが調製およびスクリーニングされたが、そのデータから、O-キャッピング基の性質に基づく神経保護に対して大きな影響を示していないように考えられる。NのOへの置換が神経保護の改善につながる主要な要因であるという仮説を支持するために、化合物17、つまり25と同じイソアミル置換基を有するアミン置換ナフトキノンを調製した。25のこのアミン類似体は不十分なHT22データを示したが、少なくとも12  $\mu\text{M}$ 超の $\text{EC}_{50}$ を示した。

40

#### 【0146】

iii. ゼブラフィッシュでのインビボ毒性学

50

抗発作活性スクリーニングの前に、化合物を動物モデルで毒性について試験した。ゼブラフィッシュは、げっ歯類と同様に、ヒトの疾患に関連する遺伝子のおよそ82~84%の相同体を保有し(Howe et al., 2013; Schriml et al., 2003)、比較ミトコンドリア毒性学の良好なモデルである(Broughton et al., 2001; Artuso et al., 2012)。哺乳類モデルとゼブラフィッシュモデルとの間の良好な一致が、開発された多くの薬物について検証されている(Nadanaciva et al., 2013)。薬物曝露の経路(培地からの吸収)は、ゼブラフィッシュ毒物学と患者ADMEプロファイルとの間の直接的な相関関係を排除する; それにもかかわらず、ゼブラフィッシュの毒性は、各化合物の安全閾値の好都合な初回通過特性を提供する。

#### 【0147】

ゼブラフィッシュ幼生は、受精後7日(dpf)に、20、15、10、および5  $\mu\text{M}$ の化合物に、化合物あたり6匹の幼生で曝露した。明白な毒性(生存性の変化、罹患率、形態学的変形)について投薬1、5、および24時間後に動物を観察した。心拍数、行動、および驚愕応答を各時点でモニターした。これらの濃度で実質的な毒性が観察された場合は、その後、化合物を1および0.1  $\mu\text{M}$ で試験した。アルキルキャップされたプロパルギルアミノ化合物(2~5)、およびキャップされていない1は、試験した全ての濃度について5時間の処理でほとんどまたは全く毒性を示さなかった。これらの化合物の一部(2, 5)の場合、特により高濃度(15~20  $\mu\text{M}$ )で、24時間の時点で致死毒性が観察され、アルキル鎖置換基の長さとおおよそに相関した; 鎖が短いほど毒性が高くなった。24時間の時点で、1は20  $\mu\text{M}$ で全ての魚に致死性であったが、より低濃度では致命的でなかった; 2は10  $\mu\text{M}$ または10  $\mu\text{M}$ 超で全ての魚に、および5  $\mu\text{M}$ で5/6の魚に致死性であった; 3は5  $\mu\text{M}$ 超で致死性であったが、4は24時間後に10  $\mu\text{M}$ で1/6の魚にのみ致死性であった。最長の(ブチル)アルキル置換基を有する化合物5は、20  $\mu\text{M}$ で投薬した場合にのみ毒性を示し、より短い曝露時間では毒性を示さなかった。フェニルキャップ同族体はほとんど毒性を示さなかった。8はどの濃度でも致命的ではなかった; 9、10、12、および13は、高濃度でさえ中程度の罹患率(例えば、横倒しになっている1匹の魚)しか誘発しなかった。さらなる窒素含有基を有する類似体は例外であった: ピリジルでキャップされたアルキンを有する、11は、短い曝露時間(1~5時間)でさえもけいれん性の遊泳行動を誘発し、フェニル環から離れたスルホンアミド基を有する、14は5時間後に全ての魚に対して10  $\mu\text{M}$ で致死性であった。さらなるアミノ基を有する、7はほとんどの濃度で致死性であった。これらの3つの化合物はそれ以上研究されなかった。

#### 【0148】

より長鎖および分枝鎖のアミノ化合物は、試験された他の非毒性化合物と比較してわずかな構造の違いにもかかわらず、より顕著な毒性効果を示した。15および16は、窒素とアルキンの間の2番目の炭素だけが2および3と異なっており、1時間後に最低濃度でほとんどの魚に対して急性致死性であった。16への曝露を0.1  $\mu\text{M}$ に低減して、24時間で観察された毒性を軽減した。結果として、このタイプのさらなる構造誘導体の合成は中止された。分枝化合物19は、10  $\mu\text{M}$  (1/6魚死)もしくはそれ以上で5時間後に毒性があった。MK様のイソプレノイド尾部が窒素に結合された、22は、低濃度および短時間で鎮静効果を示した。しかしながら、3-プロモ置換基を有する23は、ほとんど毒性を示さなかった。

#### 【0149】

アルコキシ置換ナフトキノン25は、アルコキシクラスの化合物の代表であった。高濃度では急性毒性は観察されず、最高濃度では24時間でわずかな毒性(2/3生存)が観察された。10  $\mu\text{M}$ もしくはそれ以下ではどの曝露時間でも明白な毒性は観察されなかった。いくらかのインビトロHT-22細胞毒性が10  $\mu\text{M}$ 超の濃度で化合物25~31について観察されたが、インビボ毒性はこれらの毒物学的研究において、もしくはその後のゼブラフィッシュ抗発作実験において検出されなかった。

#### 【0150】

iv. ゼブラフィッシュ発作モデルにおけるインビボ有効性研究

ゼブラフィッシュPTZ誘発性発作モデルを用いて、最も有望な化合物のインビボでの有

10

20

30

40

50

効性を判定した。ゼブラフィッシュ幼生(7 dpf)を化合物で1時間処理した後に、PTZで発作を誘発した。以前の幼生ゼブラフィッシュ抗発作研究(Rahn et al., 2014; Hansen et al., 2004; Baraban et al., 2005)によって確立されたように、発作誘発後の各魚の総移動距離を測定し、発作活性の代理として用いた。自発運動データの収集後、驚愕応答の観察と異常な形態の目視検査により、遊泳活動の変化が化合物の毒性によって引き起こされたのではないことが確認された。20と17の両方が鎮静効果を示したため、これらの化合物(7、11、14~16に加えて; 上記参照)はスクリーニングから除外された。

#### 【0151】

表1は、PTZ誘発性発作活動を減少させるための各化合物の有効な用量を要約している。最も効果的な化合物は、低用量(5もしくは2.5  $\mu\text{M}$ )でPTZ誘発性の発作様自発運動を、対照(未処理のタンク水中の魚)と統計的に区別できない距離まで有意に減少させた。本研究の開始時のリードである1の場合、20  $\mu\text{M}$ の最小活性用量が自発運動の有意な( $p = 0.0053$ )50%低下で特定され、これは未処理対照( $p = 0.0004$ )よりも大きかった。それゆえ、発作を低減させるうえでの有効性という観点から優れた化合物を特定するための「実行(go)」基準として、10  $\mu\text{M}$ の最小活性用量を選出した。

10

#### 【0152】

ほとんどの分枝鎖もしくはより長鎖のアミノ化合物(18~20)は、少なくとも10  $\mu\text{M}$ までは効果がなかった。化合物22は、驚愕応答の低下に基づいて、鎮静に起因する20および40  $\mu\text{M}$ での活性を示した; 23および24は、同じくイソプレノイド鎖を有し、効果がなかった。興味深いことに、窒素原子に対してフェニル分枝を有する21は、5  $\mu\text{M}$ で有効であり( $p = 0.0109$ )、PTZによって誘発される自発運動を対照のそれにまで低減させた( $ns$ 差,  $p > 0.99$ )。2~14(群1の化合物)の中で、アルキンカップリング基の構造が抗発作活性に影響を与えた。試験したフェニルカップ化合物(8~10、12、13)はいずれも、10  $\mu\text{M}$ で有意な活性を示さなかった。いくつかの化合物をより高用量で試験したが、効果はなかった。10は20  $\mu\text{M}$ で効果がなく、8および9は40  $\mu\text{M}$ まで効果がなかった。対照的に、アルキルカップリング基を有するいくつかの化合物は、有意な抗発作活性を示した。化合物2は、40  $\mu\text{M}$ で遊泳活動( $p = 0.0026$ )を89%低減させ、未処理の魚と区別できないレベルにまで低減したが、20  $\mu\text{M}$ もしくはそれ以下では効果がなかった。化合物4は、20および10  $\mu\text{M}$ でPTZ誘発性の自発運動をおよそ80%減少させたが、統計的有意性はなかった(それぞれ、 $p = 0.0678$ および0.0847)。化合物6は、10  $\mu\text{M}$ で有意な活性を示し( $p = 0.0060$ )、遊泳距離を85%低減させた(対照と比較して $ns$ ,  $p = 0.9499$ ); 5  $\mu\text{M}$ で、発作運動はおよそ65%低減されたが、この活動はPTZ処理のみと比較して有意ではなかった( $p = 0.2381$ )。この一連の化合物のうち、3および5は、それぞれエチルおよびブチルカップリング基を有し、圧倒的な抗発作活性を実証した。5は、5  $\mu\text{M}$ の低用量で、PTZによって誘発される自発運動を完全に減衰させた(対照と比較して $ns$ , 10  $\mu\text{M}$ で $p > 0.9999$ , 5  $\mu\text{M}$ で $p = 0.1901$ )。遊泳活動の低減は、5  $\mu\text{M}$ で84% ( $p < 0.0001$ )、および10  $\mu\text{M}$ で77% ( $p = 0.0069$ )であった。化合物3による処理は同様に、一連の用量にわたって有意な運動低下を誘発した: 20  $\mu\text{M}$  (91%低減,  $p < 0.0001$ )、10  $\mu\text{M}$  (80%低減,  $p < 0.0001$ )、および5  $\mu\text{M}$  (62%低減,  $p = 0.0002$ )。図5aは、3による処理に対して誘発された発作活動の見掛けの用量応答行動を描いている。

20

30

40

#### 【0153】

アルコキシ置換ナフトキノンのいくつかも試験された(25、29~31)。化合物29は、10  $\mu\text{M}$  (53%,  $p = 0.0226$ )および5  $\mu\text{M}$  (60%,  $p = 0.0016$ ; 対照と比較して $ns$ )でPTZによって誘発される遊泳距離の有意な低減を引き起こした。30は10  $\mu\text{M}$  ( $p = 0.0010$ ; 68%低減, 対照と比較して $ns$ )および5  $\mu\text{M}$  ( $p = 0.0064$ , 53%低減, 対照と比較して $ns$ )で有意な有効性を有していた。5  $\mu\text{M}$ の処理は、対照と比較して自発運動の53%の低減( $p = 0.0891$ )を引き起こした(PTZ処理なし, PTZのみの処理より83%短い遊泳距離)。10  $\mu\text{M}$ で、31は、PTZ処理のみと比較して非常に有意な( $p < 0.0001$ )差で対照レベル( $ns$ ,  $p > 0.9999$ )まで遊泳距離を低減した; 5  $\mu\text{M}$ での処理効果は有意ではなかった(遊泳活動の48%減少,  $p = 0.1222$ )。31による処理はまた、PTZ誘発性の発作実験中に毒性作用(生存の欠如もしくは行動

50

障害のいずれか)の正常よりも高い発生をもたらした。

【0154】

図5bは、試験された最も効果的な化合物であることが証明された化合物25の抗発作データを示している; 対照( $p = 0.0005$ )にまで低減されていないが、2.5  $\mu\text{M}$ の用量で自発運動の有意な低減(45%,  $p = 0.0038$ )。この化合物の高い活性および良好な見掛けの用量応答行動により、本発明者らは、PK研究のために、3に加えて、25を選択するに至った。

【0155】

#### v. マウスにおけるインビボ薬物動態研究

3および25のPK研究はCD-1マウスで実施された。雄3匹に20 mg/kg (10 mL/kg)での経口投与用の強制経口投与針によりもしくは5 mg/kg (10 mL/kg)での静脈内投与により投薬した。各動物から5分から24時間の時間間隔で血液サンプルを採取した。いずれかの化合物で処置された動物は、IV試験中に異常な臨床症状を示さなかった。25の場合、血漿中濃度は5 mg/kgでのIV投与後に多相的に低下し、1,603 ng/mLの平均初期濃度( $C_0$ )を有した。この化合物は、68.8 mL/分/kgの高い全身クリアランス(CLp)および13.2 L/kgの高い定常状態分布容積( $V_{ss}$ )を示し、広範な組織分布を示唆していた。総全身曝露( $AUC_{inf}$ )は1,211 h \* ng/mLと低く、4.31時間の中程度の終末相半減期( $t_{1/2}$ )を有した。3の場合、 $C_0$ は1,523 ng/mLであった。この化合物は188 mL/分/kgの高いCLpおよび48.6 L/kgの高い $V_{ss}$ を示し、同じく広範な組織分布を示唆していた。14.7時間の長い $t_{1/2}$ で、448 h \* ng/mLの低い $AUC_{inf}$ が決定された。

【0156】

最初のPO実験では困難に遭遇した。20 mg/kgの投薬用の20% DMA - 40% PEG300 - 40%  $H_2O$ の製剤は、30分以内に全ての動物において呼吸困難と有意に低減した活動をもたらした; 全てのマウスが8~24時間の時点で死亡した。25は、30分以内に2,083 ng/mLの高い $C_{max}$ に急速に達した。その後、血漿中濃度は5.56時間の中程度の $t_{1/2}$ で低下した。 $AUC_{inf}$ は11,521 hr \* ng/mLと高く、100%超の高い経口バイオアベイラビリティ(F)を有し、クリアランス機構のいくらかの飽和を示唆していた。3は15分以内に394 ng/mLの $C_{max}$ に達した。その後、血漿中濃度は5.27時間の中程度の $t_{1/2}$ で低下した。中程度の $AUC_{inf}$  (992 h \* ng/mL)および良好な経口バイオアベイラビリティ(F, 55.3%)が決定された。PO PK実験を25について繰り返し、水中1% Tween 80:1%カルボキシメチルセルロースを含む懸濁液20 mg/kgおよび10 mL/kgで経口投薬した。この製剤の投与後に異常な臨床症状は観察されなかった。試験化合物は、1時間以内に282 ng/mLの中程度の $C_{max}$ に急速に達した。その後、その血漿中濃度は3.49時間の中程度の $t_{1/2}$ で低下した。 $AUC_{inf}$ は1,953 hr \* ng/mLで中程度であり、40.3%の良好な経口バイオアベイラビリティ(F)を有した。

【0157】

#### B. 考察

薬剤耐性てんかんを有する患者のための新しいAEDに対して満たされていない重大な臨床的必要性が存在している。以前の研究により、3つの脊椎動物発作モデルにおける抗発作活性に基づき潜在的なAEDとして化合物1が特定された。これらの以前の研究により、2-プロパルギルアミノ置換1,4-ナフトキノンがAEDの有望な足場であることが実証された。しかしながら、抗発作効果は、マウス発作モデルでは1時間以内に急速に弱まった。1の短い半減期( $t_{1/2} = 0.35$ 時間, 20 mg/kg i.p.注射)は、経時的な保護の低下を少なくとも部分的に説明できると仮定されている。

【0158】

本研究では、PKパラメータを最適化し、キャップされたアミノもしくはアルコキシ置換基を有する一連の2-置換ナフトキノン誘導体を合成することによって以前のリードの有効性を最適化した。これらの化合物を、インビトロ神経保護についておよびゼブラフィッシュでのPTZ誘発性発作活動のインビボ緩和についてスクリーニングした。インビボでマイクログルモルの有効性を有する2つの化合物を選択し、マウスでのPK研究に向けてゼブラフィッシュでの用量応答性を調べた。1の末端アルキンをアルキル基もしくはアリール基でキャップすることは、インビボでの薬物の急速な酸化と排泄を停止させることを意図してい

10

20

30

40

50

た。構造のさらなる変化により、窒素とアルキンとの間の鎖長の変化、アルキンカップリング部分に存在する可変の基サイズと官能基、アミノ炭素位での分枝、およびアルキンに代わる代替不飽和基の導入を伴う化合物が得られた(図2)。これらの化合物は、最適化のために、さまざまな薬物様特性(例えば、親油性、分子形状、および構造的硬直性)を提供した。ナフトキノン薬理原子団の酸化還元特性を変化させることで活性に影響が及ぶという仮説に基づいて、アミン基をエーテル基に置き換えた誘導体も合成された。HT22細胞における有望な神経保護剤としてアミノナフトキノンを特定した初期の研究では、ニューロンを酸化ストレス誘発細胞死から保護するには、2-ヒドロキシナフトキノンははるかに弱い化合物であることが示されていた(Josey et al., 2013)。しかしながら、アミノ化合物とは異なり、2-ヒドロキシナフトキノンは低いpKaを有し、インビトロおよびインビボでかなりの程度まで脱プロトン化された陰イオン状態で存在する可能性が高い(Petrova et al., 1990)。脱プロトン化は、その還元電位および薬物様特性を大幅に変化させる。酸素をアルキル置換基でキャップすることで、脱プロトン化、毒性のある1,2-ナフトキノンへの互変異性の可能性が防止され、薬物様特性を調整するための合成スペースが開かれる。したがって、N置換対O置換によって調節されるナフトキノン酸化還元電位が、ミトコンドリア調節作用機序を有する薬物に期待されるように、抗発作活性および神経保護に影響を与えるかどうか調査された(Ohlow et al., 2017; Vafai et al., 2016; Wen et al., 2011; Poteet et al., 2012)。

10

#### 【0159】

本研究において試験された化合物のいくつかは以前に報告されているが(Fei et al., 2011; Fei et al., 2010; Google Patents, assignee. Synthesis method of azepine anthraquinone 2010; Jiang et al., 2010; Jiang and Wang, 2009; Wang et al., 2014; Gornostaev et al., 2016; Novel tetracyclonaphthooxazole derivative and preparation method thereof, 2015; Adin and Fleming, 1980; Fieser, 1926; Wang et al., 2015; Kumar et al., 2017; Ogata et al., 2016; Lien et al., 2002)、本発明者らの知る限り、潜在的なAEDとして研究されたものはない。標的の大部分は新しい化合物である。反応の収率は中程度であったが、短い合成経路および調製の容易さは、スケールアップされた合成に適している。

20

#### 【0160】

HT22酸化ストレス誘発細胞死アッセイ法においてスクリーニングされたアミノ化合物(1~24)の中で、プロパルギルアミノ化合物(1~13)は、窒素とアルキンの間に分枝を有する化合物(18~21)、もしくはさらに単一の炭素によって延長された窒素とアルキンの間の鎖を有する化合物(15, 16)よりも一般に保護的であった。特に、アルキンのアリール置換を有する化合物(8~13)は、他のアミノ化合物よりもHT22アッセイ法において効果的な神経保護剤であった。例外は14であり、フェニル環に極性の高いスルホンアミド部分を有した。イソプレノイド基を有するさらに「MK様」の化合物(22, 24)は、試験した他の化合物と比較して神経保護活性の増強を示さなかった; 22はスクリーニングされた最も効果の低い化合物の1つであった(EC50: およそ9  $\mu$ M)。アリール基のいっそう大きな剛性(すなわち、いっそう少ない回転可能な結合)は、化合物の薬物様特性を増強し、またはアリール基は、細胞内でまだ特定されていない標的とのより良好な相互作用を可能にする。しかし、EC<sub>50</sub>は1桁ほどにしかわたっておらず、構造クラス間で重複しているため、インビトロのデータでは、微妙な構造の違いを神経保護有効性と相関させる幅広い結論を導き出すことができない。アルコキシ化合物のいくつかは、試験したアミノ化合物のどれよりも強力であり、全てが最も強力なアミノ化合物とほぼ同じくらい保護的であった。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、アルコキシ化合物で、N-置換基と比べてO-置換基がナフトキノン環に与える酸化還元電位の大きな変化は、細胞還元性の作用物質もしくは酵素から電子を受け入れる能力が高いことを含めて、もっと大きな正電位を有すると予測されるものとされる(Milton et al., 2015; Fieser and Fieser, 1935)。アルコキシ化合物は、NH (HT22酸化ストレス誘発細胞死システムでの効力を変化させうる基)によって提供されるさらなる水素結合ドナーも欠いている。しかしながら、以前の研究では、アミンのキ

30

40

50

カップリングは第2の小さな置換基(例えば、メチル)で見つかり、そのため、そのH結合ドナーを除去すると、このアッセイ法での化合物の有効性に対する影響をほとんど示さない傾向があった(Josey et al., 2013)。

#### 【0161】

ゼブラフィッシュPTZ誘発発作モデルでは、HT22において神経保護を示した化合物のいくつかは、発作を防ぐことができなかった。例えば、フェニルカップ化合物(8~13)は、ほとんど抗発作活性を示さなかった。これらの結果は、HT22酸化ストレス誘発細胞死アッセイ法でのさらに高い有効性がゼブラフィッシュ発作モデルでの有効性と必ずしも相関しないことを実証した、以前の研究と一致している。初期の結果は、MK4の構造に最もよく似ている22が、遊泳活動を強力に低減させることを示した；しかしながら、さらなる調査では、この結果は、特定の抗発作活性ではなく、一般的な鎮静効果に起因していた。これらの化合物は、構造が1と類似しているが、アルキンに短い(2,3,5,6)アルキルカップリング基を有する化合物、および5炭素アルキル鎖が酸素に結合した、アルコキシ化合物のいくつか、特に25であることが証明された。ナフトキノンコアは別として、25は1と構造的に異なる。これらの活性化化合物のうち、3、5、25、29、および3は、5  $\mu\text{M}$ という低用量で有意な有効性を示した。興味深いことに、21は、フェニル分枝および伸長された鎖を有し、5  $\mu\text{M}$ で同様に効果的であった；その構造クラスの他の化合物は、いずれの抗発作活性も示さなかった。しかしながら、カップのないアルキン部分は、PK研究に不利であると考えられ；したがって、この化合物の誘導体は、将来の研究の焦点となると考えられる。

#### 【0162】

25は、2.5  $\mu\text{M}$ で有意な抗発作活性を示す唯一の化合物であった。25の特定の事例では、強力なインビトロ神経保護剤が、試験された効果的なインビボ抗発作化合物であることが証明された。それでも、3は25のものよりも数百倍低いインビトロ神経保護有効性を有していた。タンク水からの化合物取り込みの機構は、ゼブラフィッシュでの活性と細胞での活性とのいくつかの差異を説明しうる。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、インビボでの化合物の血液脳関門(BBB)透過性に対してのいくつかのこの差異、しかしこれらの研究におけるゼブラフィッシュBBBの役割の確実性は現時点で判定することができない。ゼブラフィッシュは3 dpfで高等脊椎動物のものと構造的および機能的類似性を有するBBBを発現させ始めうるが、BBBは10 dpf以降まで完全には成熟していないかもしれない(Watanabe et al., 2012; Xie et al., 2010; Jeong et al., 2008; Fleming et al., 2013)。これらの実験では、7 dpfの幼生を用いた。

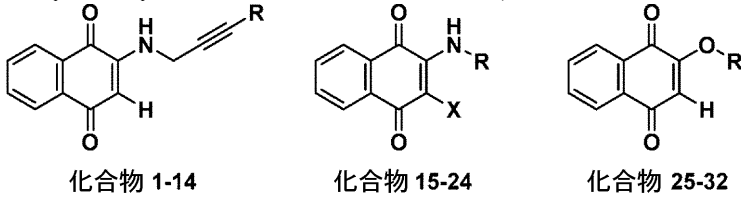
#### 【0163】

PK研究は、化合物3および25の両方を静脈内および経口で処置したマウスにおいて実行された。仮定されるように、これらの2つの化合物は1と比較して劇的に改善されたPK特性を示した。IV投与半減期は、末端アルキンをエチル基でカップすることで、1の場合のおよそ20分から3の場合のほぼ15時間に増加し、つまり1の酸化可能な末端アルキンのPK傾向(liability)を明確に実証するデータである。高DMA共溶媒溶液製剤でのPO投薬で観察された毒性効果にもかかわらず、特に25は、優れた経口全身曝露( $C_{\text{最大}}=2,083 \text{ ng/mL}$ ,  $\text{AUC}=11,521 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ )、持続的な高経口濃度(投薬8時間後に $C=531 \text{ ng/mL}$ )、および良好な経口終末相半減期( $t_{1/2}=5.6 \text{ 時間}$ )を示し、許容される全身クリアランス( $C_L=69 \text{ mL/分/kg}$ )および分布容積( $V_{ss}=13 \text{ L/kg}$ )、ならびに高い経口バイオアベイラビリティ(100%超、クリアランス機構の飽和による可能性が高い)を有していた。懸濁液製剤中20 mg/kgで経口PK試験を繰り返すと、予想通り、全身曝露、それゆえ経口バイオアベイラビリティの低減に至った： $C_{\text{最大}}$ およびAUCが大幅に減少し(6~7倍)、経口バイオアベイラビリティは40%であった。一般的な毒物学研究(GLPもしくは非GLP)には、懸濁液製剤を用いる必要がある可能性が高い。これらの化合物の溶液製剤で観察された問題に加えて、哺乳類における毒物学研究で最大耐量に達するには、はるかに高い経口用量が必要とされる。懸濁液での投与時に25で観察されたPKパラメータは、分子の効力に応じて、創薬可能な化合物の許容範囲内にある。したがって、25の有効性は、複数のげっ歯類てんかんモデルにおいて経口投与さ

れる薬物としてまだ試験中である。さらに、完全な代謝安定性研究、水溶解度研究、P450阻害実験、ならびにマウスおよびヒト血漿における血漿タンパク質結合の判定が実行されている。マウスにおけるこれらの化合物の脳浸透を判定するための研究も実行されている。

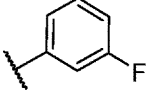
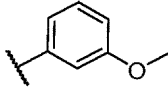
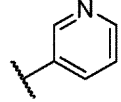
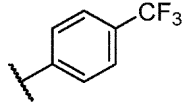
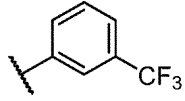
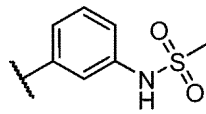
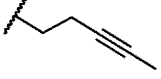
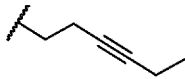
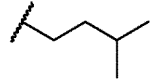
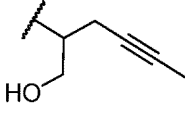
## 【 0 1 6 4 】

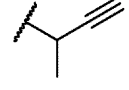
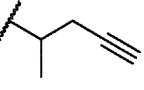
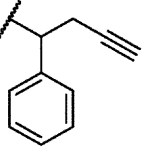
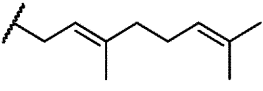
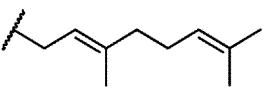
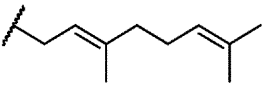
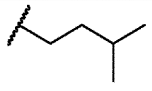
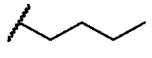
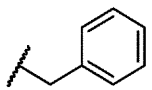
(表1) 本研究に含まれる置換1,4-ナフトキノン



化合物	R	神経保護作用 <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	抗発作 <sup>b</sup> 活性
1	-H	694 <sup>c</sup>	20 μM (50%)**
2	-CH <sub>3</sub>	1219 (1062 - 1398)	40 μM (89%)**,+
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1011 (911 - 1123)	5 μM (62%)**
4		989 (878 - 1115)	> 20 μM
5		1569 (1461 - 1684)	5 μM (84%)***,+
6		2640 (2318 - 3007)	10 μM (85%)**,+
7		N/A <sup>d</sup>	N/A <sup>e</sup>
8		162 (130 - 202)	> 40 μM

(a) HT22酸化ストレス誘発細胞死アッセイ法によって評価されたインビトロ神経保護作用。細胞生存性を、490 nmでの蛍光測定によるCellTiter Blue処理により推定した。8点以上の用量設定、n = 2に基づき、GraphPad Prism log(用量)応答曲線適合を用いて、EC<sub>50</sub> (細胞の50%を死から保護する薬物濃度)値を計算した。括弧内95% CI。(b) DanioVisionによって追跡された移動距離(mm)に基づくゼブラフィッシュPTZ誘発発作モデルによる抗発作活性。示された濃度は、薬物処置群が正規化されたPTZ処置のみの群と比較して有意差を示した最低試験用量である。括弧内は、PTZ対照魚と比較した、その用量での平均遊泳活動の低減率(100% = タンク水のみ対照遊泳距離までの低減)。一元配置分散分析(ANOVA)のKruskal-Wallisノンパラメトリック検定と、それに続く多重比較のためのダンの方法を用いて、群を比較した。\*p < 0.05、\*\*p < 0.01、\*\*\*p < 0.001。+ 未処置(PTZなし)対照群と統計的に区別できない処置群、p > 0.05。遊泳活動の低減は、鎮静剤もしくは他の薬物効果の非特異的な結果である可能性が高い。(c) 以前に報告された。(d) 試験されていない。(e) 結果はEC50曲線適合が不十分となった。

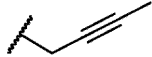


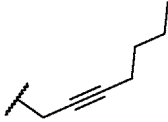
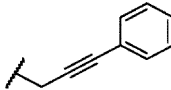
化合物	R	神経保護作用 <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	抗発作 <sup>b</sup> 活性	
9		216 (175 – 267)	> 40 μM	
10		215 (187 – 246)	> 20 μM	10
11		290 (258 – 327)	N/A <sup>e</sup>	
12		566 (419 – 766)	> 10 μM	
13		584 (511 – 667)	> 10 μM	20
14		1941 (1639 – 2300)	N/A <sup>e</sup>	
15		2911 (2589 – 3273)	N/A <sup>e</sup>	
16		5603 (4952 – 6340)	N/A <sup>e</sup>	30
17		N/A <sup>d</sup>	5 μM (76%)**+,#	
18		2168 (1497 – 3140)	> 10 μM	

化合物	R	神経保護作用 <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	抗発作 <sup>b</sup> 活性
19		2145 (1767 – 2605)	> 10 μM
20		3691 (3283 – 4149)	> 10 μM
21		6151 (5763 - 6565)	5 μM (86%)*,+
22	 X = H	9222 (9464 - 11240)	20 μM (96%)*,+,#
23	 X = Br	133 (106 – 166)	> 10 μM
24	 X = CH <sub>3</sub>	2738 (2301 – 3259)	> 10 μM
25		23.9 (17.1 – 32.2)	2.5 μM (45%)**
26		78.0 (51.7 – 118)	N/A <sup>e</sup>
27		168 (151 – 188)	N/A <sup>e</sup>

10

20

30

化合物	R	神経保護作用 <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	抗発作 <sup>b</sup> 活性
28		168 (127 – 222)	<i>N/A</i> <sup>e</sup>
29		307 (144 – 651)	5 μM (60%) <sup>**</sup> ,+
30		249 (235 – 263)	5 μM (53%) <sup>**</sup> ,+
31		76.1 (66.6 – 87.0)	10 μM (89%) <sup>***</sup> ,+
32		<i>N/A</i> <sup>e</sup>	<i>N/A</i> <sup>e</sup>

10

【 0 1 6 5 】

(表 2) PK概要

20

パラメータ	1		3		25	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
<b>静脈内投与</b>						
$t_{1/2}$ (hr)	0.349	0.128	14.7	3.78	4.31	0.46
$C_0$ (ng/mL)	2017	570	1523	254	1603	668
$C_{last}$ (ng/mL)			1.37	0.167	2.26	0.42
$T_{last}$ (hr)			24	0	24	0
$AUC_{last}$ (hr*ng/mL)	404	58.7	421	64.8	1197	16.9
$AUC_{inf}$ (hr*ng/mL)	404	58.2	448	69	1211	20.3
$MRT_{inf}$ (hr)	0.282	0.0382	4.28	1.14	3.2	0.03
$AUC_{inf}/D$ (hr*mg/mL)			89.6	13.7	242	3.6
<b>CL (mL/min/kg)</b>	<b>83.6</b>	<b>11.6</b>	<b>188</b>	<b>27.3</b>	<b>68.8</b>	<b>1.14</b>
<b><math>V_{ss}</math> (L/kg)</b>	<b>1.43</b>	<b>0.387</b>	<b>48.6</b>	<b>15.9</b>	<b>13.2</b>	<b>0.21</b>
<b>経口投与</b>						
$t_{1/2}$ (hr)			5.27	0.27	5.56	0.643
$C_{max}$ (ng/mL)			394	98.3	2083	362
$T_{max}$ (hr)			0.139	0.096	0.333	0.144
$C_{last}$ (ng/mL)			33.1	4.93	531	37.8
$T_{last}$ (hr)			8	0	8	0
$AUC_{last}$ (hr*ng/mL)			738	49	7360	294
$AUC_{inf}$ (hr*ng/mL)			992	59.4	11521	482
$MRT_{inf}$ (hr)			5.82	0.53	7.84	0.88
$C_{max}/D$ (mg/mL)			19.8	4.92	104	18.1
$AUC_{inf}/D$ (hr*mg/mL)			49.6	3	576	24.2
<b>F (%)</b>			<b>55.3</b>	<b>3.31</b>	<b>238</b>	<b>9.96</b>

【 0 1 6 6 】

## 実施例2

## A. 方法

## i. 一般化学

特に断りのない限り、化学物質および溶媒は商業的供給源から入手し、さらに精製することなく受け取ったまま使用した。収率は、特に明記しない限り、クロマトグラフ的および分光学的 ( $^1H$  NMR) に均質な物質をいう。スポットを可視化するためにUV光を用い、プレコートシリカゲルPE SIL G/UVプレート(Whatman)にて実行される薄層クロマトグラフィー(TLC)により反応をモニターした。Teledyne Isco Combiflash200のプレパックシリカカラムを用い酢酸エチル:ヘキサンで溶出させてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを実行し、プレパックC18カラムおよびTeledyne Isco Combiflash 200を用い水:アセトニトリルで溶出させて逆相クロマトグラフィーを実施した。Accucore RP-MS HPLCカラム, 2.6  $\mu$ m粒径, 30 mm  $\times$  4.6 mmを用いThermo LCQ Fleet HPLC-MSにてUV検出( = 254 nm)により確認して、全ての標的化合物は少なくとも95%純粋であった。移動相は水:メタノールの勾配とし、各溶媒には0.1%ギ酸(v/v)を含めた。[ODS HYPERSILカラム(5  $\mu$ m, 4.6 mm  $\times$  250 mm)を使い0.1%ギ酸を添加した水/メタノールの勾配を用いたAgilent 1100 HPLC機器。]エレクトロスプレーイオン化を備えたThermo LCQ Fleet質量分析計を用いて質量ス

10

20

30

40

50

ペクトルデータを収集した。<sup>1</sup>H NMRおよび<sup>13</sup>C NMRデータを、Bruker 400 MHzを用い重水素化溶媒で収集し、それぞれ残留プロトン(protio)溶媒もしくは溶媒炭素を参照した。化学シフトを100万分の1( )単位で表す。NMRの記述では、以下の略語を用いている：s = 一縦重線，d = 二重線，t = 三重線，q = 四重線，m = 多重線，およびbr = ブロードなピーク。結合定数(J)はHz単位で報告した。脚注が続く化学名は、それらの化合物が以前に報告されたことを示す。

【0167】

ii. 2-アミノ-1,4-ナフトキノン誘導体の合成：一般的な手順

遊離塩基もしくは塩化アンモニウム塩としての適切なアミン1当量を2.2当量のトリエチルアミン(194  $\mu$ L, 1.39 mmol)の存在下、2-プロモ-1,4-ナフトキノン(通常、150 mg, 0.633 mmol)の無水EtOH (20 mL)溶液に添加し、黄色～深紅色～褐色へ色を変化させた。反応物を室温で3時間から終夜までの時間攪拌し、反応の完了を、開始プロモナフトキノンなしに基づくTLCモニタリングによって判定した。揮発性物質を回転蒸発によって除去し、粗残留物を別段の指示がない限り、プレパックC18シリカゲルカラムおよび水：アセトニトリル勾配での溶出を用いたTeledyne Isco Combiflash自動クロマトグラフィシステムでの精製のために溶媒2～4 mLに再溶解した。254 nm UVでモニターされた画分を集めた。アミン前駆体は、市販の遊離塩基もしくは塩化アンモニウム塩のいずれかであるか、または前述のように市販のアルコール前駆体から塩化アンモニウム塩として調製された。化合物1は、先行の研究の一部として調製かつ精製されていた。

【0168】

2-(プト-2-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(2) (Fei et al., 2011; Fei et al., 2010; Google特許、譲受人。アゼピンアントラキノンの合成方法2010; Jiang et al., 2010; Jiang and Wang, 2009) 収量：黄色粉末91 mg (64%)。

ESI-MS m/z:

226.17 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.98 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.99 (dq, *J* = 5.0, 2.4 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  182.04, 181.94, 148.41, 135.32, 133.35, 132.81, 130.81, 126.36, 125.84, 101.47, 80.00, 74.62, 31.92, 3.53.

【0169】

2-(ペント-2-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(3) 収量：黄橙色粉末51.6 mg (34%)。

ESI-MS m/z: 240.10 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.97 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.00 (dt, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 2H), 2.18 (qt, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  182.02, 181.94, 148.36, 135.30, 133.33, 132.79, 130.80, 126.34, 125.84, 101.52, 85.68, 74.78, 31.95, 14.18, 12.10.

【0170】

2-(ヘキサ-2-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(4) (Fei et al., 2011; Fei et al., 2010; Jiang et al., 2010) 収量：黄色粉末28.8 mg (17.9%)。

ESI-MS  $m/z$ :

254.19  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.01 (dt,  $J = 6.0, 2.2$  Hz, 2H), 2.15 (tt,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 2H), 1.42 (h,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.99, 181.97, 148.35, 135.32, 133.33, 132.80, 130.80, 126.36, 125.85, 101.61, 84.19, 75.58, 31.97, 31.16, 22.02, 20.32, 13.67.

【 0 1 7 1 】

2-(ヘプト-2-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(5) この合成は176 mg (0.74 mmol)のスケールで行われた。収量：黄橙色粉末120.4 mg (60.7%)。

ESI-MS  $m/z$ : 268.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.01 (dt,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 2H), 2.17 (tt,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 2H), 1.45 – 1.25 (m, 4H), 0.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.97, 148.33, 135.30, 133.33, 132.78, 130.79, 126.34, 125.84, 101.64, 84.31, 75.44, 31.98, 30.61, 21.73, 18.03, 13.84.

【 0 1 7 2 】

2-(ヘキサ-5-エン-2-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(6) この化合物の合成は0.545 mmolのスケールで行われた。収量：黄色粉末24 mg (17.6%)。

ESI-MS  $m/z$ : 252.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.74 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.79 (ddd,  $J = 22.0, 10.1, 5.1$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.28 (dq,  $J = 17.0, 1.9$  Hz, 1H), 5.07 (dq,  $J = 10.0, 1.8$  Hz, 1H), 4.07 (dt,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 2H), 3.01 (dp,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.03, 181.95, 148.38, 135.34, 133.32, 133.24, 132.84, 130.81, 126.38, 125.85, 116.34, 101.62, 80.75, 78.05, 31.92, 31.16, 22.70.

【 0 1 7 3 】

2-((4-(ジメチルアミノ)プト-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(7) 収量：黄色粉末62.2 mg (36.3%)。

ESI-MS  $m/z$ : 269.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.09 (dt,  $J = 6.2, 2.0$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.13 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.00, 181.96, 148.28, 135.33, 133.29, 132.84, 130.80, 126.37, 125.86, 101.87, 80.14, 79.37, 47.60, 44.07, 31.83.

【 0 1 7 4 】

2-((3-フェニルプロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(8) (Fei et al., 2011; Fei et al., 2010; Jiang et al., 2010) この反応は1.20 mmolのスケールで行われた。収量：橙色粉末72.4 mg (20.9%)。

10

20

30

40

ESI-MS  $m/z$ : 288.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J = 9.7, 6.8, 3.5$  Hz, 2H), 7.84 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.75 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 4.31 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.16, 181.93, 148.44, 135.32, 133.32, 132.86, 131.87, 130.86, 129.19, 129.16, 126.39, 125.87, 122.39, 101.81, 85.28, 83.55, 32.40.

【 0 1 7 5 】

2-((3-(3-フルオロフェニル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(9)

この反応は1.25 mmolのスケールで行われた。収量：明橙色粉末94 mg (24.6%)。

ESI-MS  $m/z$ : 306.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.83 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.32 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.18, 181.88, 162.23 (d,  $J = 244.7$  Hz), 148.39, 135.29, 133.29, 132.84, 131.28 (d,  $J = 8.9$  Hz), 130.83, 128.28 (d,  $J = 2.9$  Hz), 126.37, 125.86, 124.33 (d,  $J = 9.6$  Hz), 118.44 (d,  $J = 22.8$  Hz), 116.52 (d,  $J = 21.1$  Hz), 101.84, 86.50, 82.29 (d,  $J = 3.3$  Hz), 32.34.

10

【 0 1 7 6 】

2-((3-(3-メトキシフェニル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(10) 収量：明橙色粉末92.4 mg (46.2%)。

ESI-MS  $m/z$ : 318.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 – 7.89 (m, 3H), 7.84 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.75 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.17, 181.92, 159.55, 148.43, 135.33, 133.31, 132.87, 130.85, 130.32, 126.39, 125.87, 124.26, 123.45, 116.65, 115.60, 101.80, 85.15, 83.48, 55.63, 32.38.

20

30

【 0 1 7 7 】

2-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(11)

収量：黄色粉末86 mg (46.9%)。

ESI-MS  $m/z$ : 289.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 – 8.59 (m, 1H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 3H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 8.0, 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.35 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.20, 181.89, 152.12, 149.48, 148.42, 139.16, 135.31, 133.30, 132.87, 130.85, 126.39, 125.87, 124.04, 119.48, 101.87, 88.66, 80.46, 32.41.

40

【 0 1 7 8 】

2-((3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(12) この合成は100 mg (0.422 mmol)のスケールで行われた。収量：黄褐色粉末19.8 mg (13.2%)。

ESI-MS  $m/z$ : 356.17 [M +

H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 – 7.90 (m, 3H), 7.85 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.21, 181.90, 148.44, 137.34 – 128.87 (m), 128.40 – 123.88 (m), 101.89, 88.28, 82.21, 32.39.

【 0 1 7 9 】

2-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン (13) 収量: 緑黄色粉末63.3 mg (28.2%)。 10

ESI-MS  $m/z$ : 356.17 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.84 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 4H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.21, 181.89, 148.43, 137.84 – 121.51 (m), 101.85, 87.25, 81.97, 32.36.

【 0 1 8 0 】

N-(3-(3-((1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)プロプ-1-イン-1-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (14) この合成は125 mg (0.527 mmol)のスケールで行われた。収量: 帯黄色粉末39.3 mg (19.6%)。 20

ESI-MS  $m/z$ : 381.25 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.87 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.17, 181.91, 148.46, 139.17, 135.33, 133.32, 132.88, 130.87, 130.27, 127.20, 126.41, 125.87, 123.28, 122.36, 120.28, 101.79, 85.68, 83.04, 39.82, 32.36.

【 0 1 8 1 】

2-(ペント-3-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン (15) この合成は281 mg (1.2 30 0 mmol)のスケールで行われた。収量: 黄色粉末112 mg (39.1%)。

ESI-MS  $m/z$ : 240.17 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.98 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (tq, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.92, 181.85, 148.66, 135.32, 133.49, 132.67, 130.77, 126.35, 125.79, 100.25, 77.72, 77.12, 41.64, 18.07, 3.63.

【 0 1 8 2 】

2-(ヘキサ-3-イン-1-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン (16) この合成は303 mg (1.2 40 8 mmol)のスケールで行われた。収量: 黄色粉末51.2 mg (24.0%)。

ESI-MS  $m/z$ : 254.17 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.98 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (tt, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.12 (qt, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.95, 181.84, 148.71, 135.34, 133.50, 132.68, 130.77, 126.36, 125.79, 100.31, 83.58, 77.33, 41.59, 18.21, 14.44, 12.23.

【 0 1 8 3 】

2-(イソペンチルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(17) (Wang et al., 2014; Gornostaev et al., 2016; Novel tetracyclonaphthooxazole derivative and preparation method thereof, 2015) 収量: 濃橙赤色固体26 mg (16.9%)。ESI-MS m/z: 244.25 [M + H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (dp, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.03, 181.60, 148.90, 135.28, 133.67, 132.55, 130.85, 126.33, 125.77, 99.56, 40.66, 36.44, 25.97, 22.82.

10

**【 0 1 8 4 】**

Rac-2-((1-ヒドロキシヘキサ-4-イン-2-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(18) この合成は200 mg (0.844 mmol)のスケールで行われた。収量: 橙色粉末66.8 mg (29.4%)。ESI-MS m/z: 270.25 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.67 – 3.47 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.03, 181.94, 148.40, 135.43, 133.41, 132.77, 130.72, 126.43, 125.81, 100.71, 77.96, 76.41, 61.72, 53.82, 20.36, 3.64.

20

**【 0 1 8 5 】**

Rac-2-(ブタ-3-イン-2-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(19) この合成は200 mg (0.844 mmol)のスケールで行われた。収量: 黄色粉末74.8 mg (39.4%)。ESI-MS m/z: 226.17 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (tt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.41 (pd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.24, 181.87, 147.63, 135.31, 134.92, 134.03, 133.13, 132.91, 130.81, 126.53, 126.40, 125.96, 125.82, 110.63, 102.45, 99.98, 83.65, 74.27, 20.71, 14.31.

30

**【 0 1 8 6 】**

Rac-2-(ペント-4-イン-2-イルアミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(20) この合成は200 mg (0.844 mmol)のスケールで行われた。収量: 黄色粉末26 mg (12.9%)。ESI-MS m/z: 240.25 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.98 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.76 (dq, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.99, 181.96, 147.86, 135.35, 133.41, 132.70, 130.75, 126.38, 125.78, 100.57, 81.76, 73.44, 47.14, 24.73, 19.18.

40

**【 0 1 8 7 】**

Rac-2-((1-フェニルプロ-3-イン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(21) 収量: 黄褐色粉末45 mg (23.6%)。

ESI-MS  $m/z$ : 302.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.80 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.72 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.72 (td,  $J = 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 16.7, 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 2.94 – 2.90 (m, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 16.7, 6.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.08 (s, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.02, 181.90, 147.98, 140.90, 135.34, 133.17, 132.83, 130.71, 128.91, 128.09, 127.24, 126.39, 125.79, 101.89, 81.63, 73.65, 55.56, 26.49, 1.64.

10

【 0 1 8 8 】

(E)-2-((3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(22)

この合成は200 mg (0.844 mmol)のスケールで行われた。収量：明橙色固体78.1 mg (29.9%)。

ESI-MS  $m/z$ : 310.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.82 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.72 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.19 (tq,  $J = 6.3, 1.3$  Hz, 1H), 5.04 (ddp,  $J = 7.0, 5.7, 1.5$  Hz, 1H), 3.80 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 4H), 1.70 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.08, 181.59, 148.75, 138.68, 135.27, 133.62, 132.58, 131.38, 130.82, 126.30, 125.79, 124.23, 120.09, 100.19, 40.47, 26.24, 25.88, 18.01, 16.65.

20

【 0 1 8 9 】

(E)-2-プロモ-3-((3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン(23) この化合物は17の精製中に副産物として単離され、ヘキサン：酢酸エチル勾配で溶出するプレパックシリカゲルカラムでの標準相クロマトグラフィーによって精製された。収量：深紅色粉末53.1 mg (16.3%)。

ESI-MS  $m/z$ : 388.00  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 – 7.93 (m, 2H),

30

7.82 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.36 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 4H), 1.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  180.33, 138.03, 135.27, 133.08, 131.32, 127.01, 126.49, 124.25, 122.45, 26.25, 25.86, 18.01, 16.74.

【 0 1 9 0 】

(E)-2-((3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル)アミノ)-3-メチルナフタレン-1,4-ジオン(24)の合成 メタノール：ジクロロメタン(各2 mL)中の2-メチル-1,4-ナフトキノン(302 mg, 1.6 mmol)にゲラニルアミン(396 mg, 2.58 mmol)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。溶液を真空で濃縮し、反応物を水：アセトニトリル勾配で溶出するC18シリカゲルで精製して、深紅色の油55 mg (収率11%)を得た。

40

ESI-MS  $m/z$ : 324.17  $[M + H]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.92 (ddd,  $J = 7.5, 4.4, 1.3$  Hz, 2H), 7.77 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 5.02 (tdd,  $J = 6.8, 3.0, 1.5$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 1.88 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  182.65, 182.14, 147.10, 137.47, 134.86, 133.21, 132.55, 131.33, 130.70, 126.03, 125.82, 124.25, 123.46, 111.43, 42.85, 39.25, 26.21, 25.86, 18.00, 16.62, 10.86.

【 0 1 9 1 】

10

iii. 2-アルコキシ-1,4-ナフトキノンの合成、一般的な手順

攪拌棒を装填した丸底フラスコ中のDMFに2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンを溶解した。これに、適切なトシレート試薬をDMF中の溶液として添加した。攪拌しながら、固体の $\text{K}_2\text{CO}_3$ をフラスコに添加した。この時点で、反応混合物の色は淡黄色から深紅色に変化した。次に、反応物をアルゴン雰囲気下で2時間還流し、その時点で反応物を冷却し、DI  $\text{H}_2\text{O}$ およびDCMを含む分液漏斗に注ぎ込み、抽出した。有機層を濃 $\text{NaHCO}_3$  20 mL  $\times$  2、塩水15 mL  $\times$  2で洗浄し、次に無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。固体乾燥剤を重力ろ過によって除去し、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去して、濃い赤色の油を得、これを次に逆相クロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 9 2 】

20

2-(イソペンチルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン(25) (Adin and Fleming, 1980) この合成は160 mg (0.920 mmol)のスケールで行われた。収量：オフホワイト色粉末21.2 mg (9.4%)。

ESI-MS  $m/z$ : 245.08  $[M + H]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.04 –

7.93 (m, 2H), 7.91 – 7.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.08 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.78 (hept,  $J = 13.2, 6.6$  Hz, 1H), 1.67 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  184.98, 180.04, 160.11, 134.91, 134.01, 131.99, 131.31, 126.51, 125.96, 110.68, 68.32, 37.00, 25.07, 22.79.

30

【 0 1 9 3 】

2-(イソペンチルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン(25)の代替合成 2-(メトキシ)ナフタレン-1,4-ジオンの文献合成から適合された修正手順を用いて、25をさらに大量に合成した(Ogata et al., 2016; Sreelatha et al., 2014)。2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンを(348 mg, 2 mmol)をイソアミルアルコール(7 mL)に添加し、攪拌した。次に、濃HCl 0.3 mLを添加し、反応混合物を4時間還流した。深紅色の混合物を室温まで冷却し、次に冷蔵庫の中で終夜さらに冷却した。固体沈殿物をろ過によって単離し、DCMに溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3  $\times$  30 mL)で洗浄して3-置換-2-ヒドロキシ副産物を除去した。プールの水層をDCMで2  $\times$  30 mLに逆抽出し、有機層をプールし、塩水で洗浄し、次に $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。ろ過および真空中での溶媒の除去後、暗色油性の粗生成物を、予充填されたC18シリカカラムを用いた逆相クロマトグラフィーによって精製した。収量：上記と同じ分析データを有する黄褐色固体157 mg (32.1%)。

40

【 0 1 9 4 】

2-プトキシナフタレン-1,4-ジオン(26) (Fieser, 1926; Wang et al., 2015) この合成は169 mg (0.971 mmol)のスケールで行われた。収量：黄色粉末27 mg (12.1%)。

ESI-MS  $m/z$ : 231.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 6.9$ , 2.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.75 (p,  $J = 8.4$ , 6.5 Hz, 2H), 1.44 (h, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.94, 180.03, 160.09, 134.90, 134.01, 131.96, 131.28, 126.51, 125.95, 110.61, 69.44, 30.35, 19.08, 14.04.

**【 0 1 9 5 】**

2-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (27) (Kumar et al., 2017; Ogata et al., 2016) この合成は169 mg (0.971 mmol)のスケールで行われた。収量： オフホワイト色 10  
粉末32.6 mg (12.7%)。

ESI-MS  $m/z$ : 265.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 3H), 6.49 (s,  
1H), 5.18 (s, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.98, 180.01, 159.73, 135.45, 134.97,  
134.12, 131.92, 131.30, 129.07, 128.96, 128.73, 126.57, 126.02, 111.28, 71.19.

**【 0 1 9 6 】**

2-(ブト-2-イン-1-イルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (28) この合成は160 mg (0.920  
mmol)のスケールで行われた。収量： オフホワイト色粉末39.3 mg (19.2%)。 20

ESI-MS  $m/z$ : 223.08  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.91 – 7.79  
(m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.88 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 1.90 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  
DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.84, 179.80, 158.79, 135.00, 134.17, 131.84, 131.23, 126.58, 126.02, 111.51,  
86.09, 73.11, 58.05, 3.66.

**【 0 1 9 7 】**

2-(ペント-2-イン-1-イルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (29) この合成は169 mg (0.9  
71 mmol)のスケールで行われた。収量： オフホワイト色粉末64 mg (27.5%)。

ESI-MS  $m/z$ : 241.17  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.92 – 7.79  
(m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.89 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.28 (qt,  $J = 7.5$ , 2.2 Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$   
Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.84, 179.79, 158.78, 135.01, 134.18, 131.82,  
131.23, 126.59, 126.02, 111.52, 91.46, 73.33, 58.07, 13.86, 12.19. 30

**【 0 1 9 8 】**

2-(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (30) この合成は160 mg (0.9  
20 mmol)のスケールで行われた。収量： オフホワイト色粉末21.1 mg (9.0%)。

ESI-MS  $m/z$ : 255.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.95  
(m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.91 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.26 (tt,  $J = 7.0$ , 2.2 Hz,  
2H), 1.48 (h,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$   
184.82, 179.82, 158.75, 135.02, 134.19, 131.81, 131.23, 126.59, 126.03, 111.61, 90.05, 74.13,  
58.05, 21.76, 20.38, 13.68. 40

**【 0 1 9 9 】**

2-(ヘプト-2-イン-1-イルオキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (31) この合成は169 mg (0.9  
71 mmol)のスケールで行われた。収量： オフホワイト色粉末15.9 mg (6.1%)。

ESI-MS  $m/z$ : 269.25  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 – 7.92 (m, 2H), 7.86 (pd,  $J$  = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.91 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 2H), 2.28 (tt,  $J$  = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.52 – 1.27 (m, 4H), 0.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.82, 179.84, 158.74, 135.03, 134.20, 131.82, 131.24, 126.60, 126.03, 111.65, 74.00, 58.05, 30.31, 21.74, 18.10, 13.83.

#### 【 0 2 0 0 】

2-((3-フェニルプロプ-2-イン-1-イル)オキシ)ナフタレン-1,4-ジオン (32) この合成は169 mg (0.971 mmol)のスケールで行われた。収量：クリーム色の固体92 mg (32.9%)。ESI-MS  $m/z$ : 289.24  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 – 8.01 (m,

10

1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.20 (s, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  184.88, 179.77, 158.74, 135.02, 134.21, 132.07, 131.86, 131.28, 129.86, 129.28, 126.62, 126.06, 121.56, 111.69, 88.38, 83.20, 58.09.

#### 【 0 2 0 1 】

##### B. 細胞培養

HT22神経細胞株は、マウス海馬に由来するHT4のサブクローンである(Morimoto and Kos hland, 1990)。それらは活性なイオンチャネル型グルタミン酸受容体を発現せず、興奮毒性の影響を受けない(Maher and Davis, 1996)。本研究において用いられたHT22細胞は、David Schubert博士(The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, USA)から親切にも提供していただいた。細胞を5% CO<sub>2</sub>中37 °Cで、10%ウシ胎仔血清(Hyclone)ならびに抗生物質-抗真菌剤(アンホテリシンB、ペニシリンおよびストレプトマイシン; Inv itrogen) 5 mLを補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM/高グルコース)中で増殖させた。

20

#### 【 0 2 0 2 】

##### C. 細胞生存性アッセイ法

HT-22細胞を96ウェルプレートに培地75  $\mu$ L中1ウェルあたり $2.5 \times 10^3$ 個の細胞で播種し、実験的処理の開始前に5% CO<sub>2</sub>中37 °Cで終夜維持した。グルタミン酸塩毒性試験の場合、細胞をその後、グルタミン酸塩(グルタミン酸ナトリウム, Sigma, 培地中1 Mのストック濃度、終濃度10 mMを達成するため)に加えて化合物(DMSO中のストック)を含有する培地25  $\mu$ Lで処理し、5% CO<sub>2</sub>中37 °Cで24時間維持した。次に、CellTiter-Blue (登録商標) (レザズリン細胞生存性アッセイ試薬)を終濃度0.125 mg/mLで各ウェルに添加した。十分な色の変化が起こるまで、混合物を2~4時間インキュベートさせた。Tecan M200 Pro分光光度計560 nm/590 nm (励起/発光)を用いレゾルフィン蛍光強度の関数として細胞生存性を測定した。細胞生存性は、未処理対照と比較した割合として計算した。GraphPad Prismの「log(阻害剤)対正規化された応答-可変傾斜」関数を用いてEC50を決定した。処理後のHT 22細胞の形態を、位相差顕微鏡法によって決定した。

30

40

#### 【 0 2 0 3 】

##### D. ゼブラフィッシュ繁殖および維持

ゼブラフィッシュ(AB系統)をZebrafish International Resource Centerから(NIH-NCRR からP40 RR012546の後援の下に)入手した。ゼブラフィッシュを標準的な方法(Westerfiel d, 2000)にしたがって維持し、交配した。受精卵を採取してE3胚培地に入れ、28.5 °Cに設定したインキュベーターに14/10時間の明/暗サイクルで配置した(Kimmel et al., 1995)。各化合物の致死量を決定するために、タンク水100  $\mu$ L中に1ウェルあたり1匹のゼブラフィッシュ(7受精後日数, dpf)を含む96ウェルプレートを用いた。各化合物(0.5 ~ 15  $\mu$ M) 100  $\mu$ Lを終容量200  $\mu$ Lに向け動物12匹について各ウェル(1列)に添加した。幼生1列をジメチルスルホキシド(DMSO)のみの対照として用いた。96ウェルプレートを28.5 °Cの加温

50

器に置き、最初は化合物の添加後に、1時間の処理後および5時間の処理後に、表現型、行動および死亡率の変化について魚を観察した。全てのゼブラフィッシュ研究は、サウスカロライナ医科大学の動物実験委員会により承認され(180278)、ガイドラインにしたがって実施された。

【0204】

#### E. ゼブラフィッシュでの毒性研究

96ウェルプレートを用いて、7 dpfのゼブラフィッシュを、タンク水100  $\mu$ Lを有するウェルごとに1匹ずつ配置した。各化合物100  $\mu$ Lを次に、200  $\mu$ Lの終容量を得るように12匹の動物(1列)につき各ウェルに添加した。1列のゼブラフィッシュ幼生をDMSOのみの対照として用いた。次に、96ウェルプレートを28.5  $^{\circ}$ Cの温熱プレートに配し、最初に化合物の添加後、1時間および5時間の処置後、魚を表現型、行動および死亡率の変化について観察した。

【0205】

#### F. ゼブラフィッシュでの発作の誘発およびモニタリング

Baraban et al., 2005によってもともと開発されたように、15 mM PTZの添加により本発明者らは7 dpfゼブラフィッシュ幼生において発作を誘発した。48ウェルプレートにおいて、ウェルごとに1匹の7 dpfゼブラフィッシュを添加した。PTZ処置1時間前に致死未満量で各化合物を幼生に投薬した。各実験にタンク水のみ対照とPTZのみ2つの対照列を含めた。ウェルにPTZを添加して終濃度10 mMを得ることにより、発作を誘発した。5分後、プレートをDaniovision機器(Noldus Information Technology)に移し、チャンバライトをつけた。2分後、MediaRecorder (Noldus)を用いて15分間ビデオを録画した。少数のビデオを每秒25フレームで取得したが、データの大部分は每秒60フレームで取得した。記録後、魚の生存を視覚的にモニターし、ゼブラフィッシュの驚愕反応を誘発するためのプレートの攪拌により、遊泳距離の低減が鎮静効果の結果ではなく正常な行動に付随して起きたかどうかを判定した。Ethovision XTソフトウェア(Noldus)を用いて、15分間に移動した合計距離を計算するためにビデオ画像から魚の動きを追跡した。全ての実験比較は、同じ1腹卵からの動物間で行われた。

【0206】

#### G. CD-1マウス血漿中での化合物1の安定性

1についての血漿安定性をWuXi AppTecによって判定した。CD-1マウス血漿(EDTA-K<sub>2</sub>) 57  $\mu$ L中にスパイクし、十分に混合した希釈標準溶液(アセトニトリル:H<sub>2</sub>O 70:30中2  $\mu$ g/mL) 3  $\mu$ Lを用いて3つのサンプルを調製した。サンプルを室温で2時間貯蔵し、十分に混合してから沈殿させた。3つの0時間サンプルを全く同じ方法で調製したが、調製直後に沈殿させた。沈殿物の混合物を4000 rpmで15分間遠心分離した後、上清2  $\mu$ LをLC-MS/MS分析に用いた。

【0207】

#### H. マウスでのインビボ薬物動態手順

1についてのPK研究はWuXi AppTecにより実施され、3および25のPK研究はTouchstone Biosciences (Peng et al., 2006b; Peng et al., 2001; Peng et al., 2006a; Peng et al., 2009)により実施された。雄性CD-1マウスに標準的な実験用げっ歯類の食餌を与え、それらを、室温を22  $\pm$  3  $^{\circ}$ C および相対湿度を50  $\pm$  20%に維持しながら、12時間の明期および12時間の暗期サイクルで個別のケージに収容した。動物を通常、投薬前に終夜絶食させ、6時間の血液サンプルを採取した後に餌を戻した。研究を通して水を自由に与えた。各試験化合物の投薬溶液は、所望の経口もしくは静脈内製剤で調製された。動物3~4匹に、経口投与の場合には強制経口投与針を介して10~20 mg/kg (10~20 mL/kg)でもしくはIV投与の場合には尾静脈注射を介して2~5 mg/kg (2~5 mL/kg)で投薬した。全ての血液サンプル(サンプルあたり30~200  $\mu$ L)は、投薬後5、15および30分ならびに1、2、4、6、8 および24時間の時点で適切な静脈(伏在静脈、頸静脈、もしくは顎下静脈)を介して採取された。補液(1.5 mLの0.9% NaCl注射, USP)は、2時間の採血後に1回皮下投与された。血液サンプルを、抗凝固剤でコーティングされたBD Microtainerチューブに集め、氷上に置き

10

20

30

40

50

、30分以内に、15,000 gで5分間遠心分離して、血漿サンプルを得た。全ての血漿サンプルを分析まで-70 で貯蔵した。

【0208】

#### I. サンプルの生物分析

血漿サンプルを以下のように調製した。内部標準を含有する3容量のアセトニトリルを1容量の血漿に加えて、タンパク質を沈殿させた。サンプルを遠心分離し(10分間3000 g)、LC-MS/MSによる分析のために上清を除去した。1 mg/mL原液、および続いてメタノール:水(1:1, v/v)中の一連の希釈標準溶液を調製し、これをブランク血漿中にスパイクして1.0 ng/mL ~ 10 µg/mLの範囲内の一連の較正標準サンプルおよび3つの濃度レベル(低、中および高)の品質対照サンプルを得ることにより、較正標準および品質対照を作製した。生じた全てのPK/PD血漿サンプルを、較正標準および品質対照サンプルと同じように処理した。LC-MS-MS分析は、各薬物候補、追加の関連分析物および内部標準の特徴的なイオンを検出するための多重反応モニタリングを利用して実施された。

10

【0209】

#### J. PKデータ分析

血漿中濃度を上記のように測定して、濃度対時間プロファイルを決定した。線形台形法を用いて血漿中濃度対時間曲線下の面積(AUC)を計算した。薬物動態パラメータを得るためのデータの適合は、非コンパートメント分析を用いて実行された。静脈内投与後に報告された主要なPKパラメータは次の通りである: 終末相半減期 $t_{1/2}$ 、初期血漿中濃度 $C_0$ 、血漿中濃度対時間曲線下の面積AUC、定常状態での分布容積 $V_{ss}$ 、総血漿クリアランス $C_{Lp}$ 、および平均滞留時間MRT。血管外投与後に報告された主要なPKパラメータは次の通りである: 終末相半減期 $t_{1/2}$ 、最大血漿中濃度 $C_{最大}$ 、最大血漿中濃度に達するまでの時間 $t_{最大}$ 、血漿中濃度対時間曲線下の面積AUC、平均滞留時間MRT、およびバイオアベイラビリティF。全てのパラメータは、個々の動物ならびに平均、標準偏差、および変動係数について表される。

20

【0210】

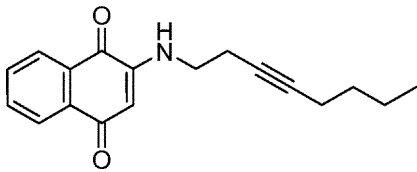
#### K. 統計分析

統計分析は、GraphPad Prism 6ソフトウェアで実施された。インビトロHT22酸化ストレス誘発細胞死アッセイ法の場合、GraphPad Prismのlog(阻害剤) vs 正規化された応答-可変傾斜パラメータを用い用量応答データを適合させて、EC50値および95%信頼区間を決定した。ゼブラフィッシュの運動抗発作活性データの場合、Kruskal-Wallis検定による一元配置分散分析(ANOVA)と、それに続くダンの方法を用い多重比較を行って、有意差を全ての対間で、もしくはジョイントランキングのためのダン法(Dunn Method for Joint Ranking)を用いて対照群と実験群間で決定した。p < 0.05の場合、差異は統計的に有意であると見なされた。ゼブラフィッシュの実験からのデータは、個々の測定値の散布図(scatter dot plot)として表され、平均値 ± 標準偏差がバーで示されている。

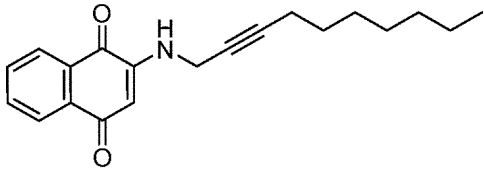
30

【0211】

以下の化合物は、上記の合成スキームに基づいて合成されうる。

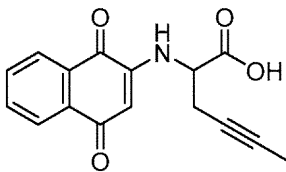


化学式 :  $C_{18}H_{19}NO_2$   
分子量 : 281.36



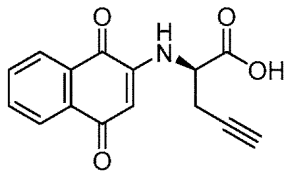
化学式 :  $C_{20}H_{23}NO_2$   
分子量 : 309.41

10



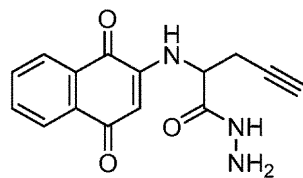
化学式 :  $C_{16}H_{13}NO_4$   
分子量 : 283.28

20



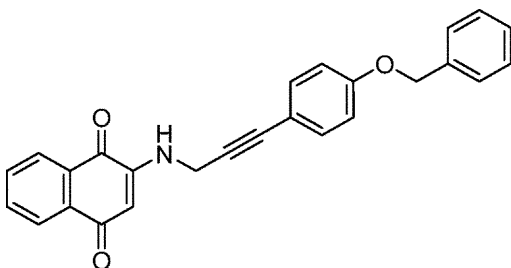
化学式 :  $C_{15}H_{11}NO_4$   
分子量 : 269.26

30



化学式 :  $C_{15}H_{13}N_3O_3$   
分子量 : 283.29

40



化学式 :  $C_{26}H_{19}NO_3$   
分子量 : 393.44

50

【 0 2 1 2 】  
实施例3

### 薬剤耐性てんかんの処置

6 Hzマウス発作モデルにおける以前の4つの関心対象の化合物の予備試験から、特に関心対象の2つの化合物、つまり化合物3 (NT-181)および化合物17 (NT-102)は、ロータロッドアッセイ法および行動観察によって示されるように、ほとんどもしくは全く毒性事象なしに発作に対する保護を示した。両方の化合物の合成は、成功裏にスケールアップされた。これら2つのビタミンK類似体の薬物動態(PK)パラメータを、マウスでの静脈内、腹腔内、および経口投与によって判定し、予備的なインビトロADMETパラメータを評価した(表3)。これらの化合物はエィムス陰性であり、1時間超の肝安定性を有し、経口液剤およびIV注射液にて製剤化することができ、1 mgを超える量で合成することができ、かつ確立された脳PKを有する。しかしながら、脳組織結合は両方の化合物で高かった(97~98%)。3 (NT-181)および17 (NT-102)の両方を、22 mAおよび32 mAでの6 Hzマウス発作モデル、角膜キンドリングマウスモデル、ならびに薬剤耐性ラットインビトロ自発的電気記録バーストモデル(rat in vitro spontaneous electrographic bursting model of pharmacoresistance)で有効性について試験した(表4)。この試験の過程に、使用した製剤(5%DMSO:95%Neobee)に溶解性の問題があることが分かった; 動物の殺処理によって注射部位の周りの空洞に化合物の目に見える腹腔内沈着物が明らかになり、したがって、化合物の一部がこの部位を通過していない可能性がある。32 mAおよび44 mAでの6 Hzマウス発作モデルでの保護のための用量設定曲線を完成させるには、より高い濃度が必要とされう。初めてビタミンK類似体が6 Hzモデルにおいて試験されたときの記録(2013-2014)を調べると、NINDS ETSP/University of Utah Anticonvulsant Drug Development (ADD)プログラムが製剤に一種類のミグリオール(Miglyol)を用いていたことが明らかになった。しかしながら、ミグリオールの種類は記載されていなかった。ビタミンK類似体の溶解性を、さまざまな粘度を有するさまざまな種類のミグリオールで試験し、ミグリオール840(最も粘度の低いミグリオール)が最良であることが分かった。この新しい製剤を用いた予備研究によって、22 mAでの6 Hzマウス発作モデルにおいて完全に保護された優れた溶解性が明らかになり、22 mA、32 mAおよび44 mAでのこのモデルにおける両方の化合物(この新しい製剤を使用)の定量化が実施されているだけでなく、角膜キンドリングモデルにおいて再試験されている。薬剤耐性てんかんのADDワークフローからの急性および慢性発作マウスモデルでの保護が試験される。ラットPKの評価が実施され、6 Hzモデルおよびラモトリジン耐性扁桃体キンドリングモードのようなADDワークフローのラットモデルにおいて発作保護が評価されよう。結果を以下の表3および表4に示す。

【 0 2 1 3 】

(表3) マウスPKおよびインビトロADMET概要

10

20

30

パラメータ	NT-181		NT-102	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
<b>静脈内投与</b> (20%DMA:40%PEG300:40% H <sub>2</sub> O)	5mg/kg		5mg/kg	
t <sub>1/2</sub> (hr)	14.7	3.78	4.47	0.536
C <sub>0</sub> (ng/mL)	1523	254	1907	84.7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.37	0.167	0.154	0.0283
AUC <sub>0-∞</sub> (hr*ng/mL)	421	64.8	636	49.3
AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)	448	69	637	49.1
MRT <sub>0-∞</sub> (hr)	4.28	1.14	0.874	0.0365
AUC <sub>0-t</sub> /D (hr*mg/mL)	89.6	13.7	127	9.82
CL <sub>r</sub> (mL/min/kg)	188	27.3	131	10
V <sub>∞</sub> (L/kg)	48.6	15.9	6.89	0.512
<b>脳血漿比</b>	0.373		0.816	
<b>腹腔内投与 (5% DMSO:95% Neobee)</b>	20mg/kg		20mg/kg	
t <sub>1/2</sub> (hr)	7.25	0.814	3.38	0.182
t <sub>max</sub> (hr)	1	0	1	0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	147	33.5	320	91.1
C <sub>max</sub> /D (kg/kL)	7.33	1.67	16	4.56
t <sub>last</sub> (hr)	24	0	24	0
C <sub>∞</sub> (ng/mL)	1.47	0.312	1.95	0.276
AUC <sub>0-∞</sub> (hr*ng/mL)	463	28.6	1716	265
AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)	478	28	1726	265
AUC <sub>0-t</sub> /D (hr*mg/kL)	23.9	1.4	86.3	13.2
MRT <sub>0-t</sub> (hr)	4.2	0.696	4.39	0.49
<b>経口投与</b> (5%DMSO:95%Neobee)	20mg/kg		20mg/kg	
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.34	0.183	5.28	0.552
t <sub>max</sub> (hr)	4.0	0	0.25	0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	90.2	12.8	1025	273
C <sub>max</sub> /D (kg/kL)	4.51	0.639	51.2	13.7
t <sub>last</sub> (hr)	24	0	24	0
C <sub>∞</sub> (ng/mL)	1.21	0.218	1.43	0.278
AUC <sub>0-∞</sub> (hr*ng/mL)	682	135	903	175
AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)	688	135	914	177
AUC <sub>0-t</sub> /D (hr*kg/kL)	34.4	6.76	45.7	8.83
MRT <sub>0-t</sub> (hr)	5.71	0.29	2.50	0.228
F (%)	38.4	7.54	35.9	6.93
<b>インビトロ ADMET</b>				
<b>脳組織結合(%結合)</b>	97.4	0.486	98.5	0.168
<b>pH 7.4での水溶解度</b> (50mMリン酸緩衝液中のμg/mL)	4.79		9.64	
<b>肝ミクロソーム安定性(t<sub>1/2</sub>)</b>	>1 hr		>1 hr	
<b>ミニエームス試験(変異原性)</b>	陰性		陰性	

## 【 0 2 1 4 】

表2は、5%DMSO:95%Neobee製剤を用いた、マウスのインビボでのおよびラット脳スライスでの有効性研究の概要を示す。3 (NT-181)の使用により、化合物自体の色が原因で色素性尿が示された。17 (NT-102)では色素性尿は見られなかった。Neobee油性製剤での注入の問題が観察された。注射液をミグリオール840油性混合物で再製剤化し、より低いEC<sub>50</sub>が観察された。

## 【 0 2 1 5 】

(表4) 5%DMSO:95%Neobee製剤を用いたマウスのインビボでのおよびラット脳スライスでの有効性研究の概要

10

20

30

40

試験されたモデル	保護された動物の数	
	NT-181	NT-102
6 Hzマウス発作モデル, 22mA	8匹中8匹が100mg/kg	8匹中8匹が400mg/kg
最大効果到達時間	0.5 時間	0.25 時間
有効な用量	80.60 (25-100) mg/kg	209.05 (25-400) mg/kg
6 Hzマウス発作モデル, 32mA	7匹中0匹が100mg/kg; 8匹中3匹が300mg/kg	8匹中2匹が400mg/kg
6 Hzマウス発作モデル, 44mA	8匹中0匹が100mg/kg	
神経毒性(ロータロッドアッセイ法)	71匹中1匹が毒性を示した	72匹中0匹が毒性を示した
マウス角膜キンドリングモデル	8匹中0匹が300mg/kg	24匹中0匹が100、300、および400mg/kg
ラットインビトロ自発的電気記録パーストモデル	8匹中0匹が5 $\mu$ M	9匹中0匹が10 $\mu$ M

10

## 【 0 2 1 6 】

さらなるげっ歯類研究では、化合物17 (NT-102)が電気誘発性発作に対する保護において有効性を有することが示され、同じマウスもしくはラットでロータロッド試験を用いてNT-102が運動機能に影響を与えるかどうかを確認するために別の研究が実施された。マウスもしくはラットにNT-102化合物を腹腔内投与し、1時間経過させ(最大効果到達時間が約1時間であると判定されたため)、次にげっ歯類をロータロッドに置いて運動障害が観察されるかどうかを判定した; ロータロッド試験後、げっ歯類に電気刺激を与えて、NT-102の用量が電気刺激による発作を防御する(すなわち、防止する)かどうかを判定した。詳細には、(i) 発作を試験するための電気モデルをマウスではおよび、個別に(ii) ラットでは6 Hz 40Vモデルを用いた。より具体的には、NT-102を媒体として5% DMSO/95%ミグリオール840中で腹腔内(i.p.)注射した。マウスに6 Hz 44 mAの電流を流して、発作が起こるかどうかを確認した。発作を防止するためのNT-102の有効な用量(ED<sub>50</sub>)は、263.74 mg/kg (95%信頼区間198.86 ~ 321.76 mg/kg)であることが観察された。最大効果到達時間(TPE)は1時間と観察された。さらなるデータを以下の表5に示す。マウスにさまざまな用量でNT-102を投与し、ロータロッド(すなわち「ロータロッド(Tox)」)に置いて、NT-102の効果によるモデルとしてマウスが脱落するかどうかを試験した; 「ロータロッド(Tox)」の結果の場合、「N/T」は、ロータロッドから脱落したマウスの数を示す(例えば、ロータロッド(Tox)の結果の場合、N/Tが0/8である場合、8匹中0匹のマウスが脱落した)。電気刺激データ(すなわち「6 Hz 44 mA」)の場合、6 Hz 44 mAの電気刺激を投与した。6 Hz 44 mAデータの場合、「N/T」は発作から保護されたマウスの数をいう(例えば、6 Hz 44 mAの結果の場合、N/Tが4/8であるなら、8匹中4匹の試験マウスは発作から保護され、電流の印加による発作を呈しなかった)。以下の表に示されるように、さらなる電気投与量および時点がマウスもしくはラットにおいて試験された。44 mAの電気投与量は、薬剤耐性てんかんを試験するためのモデルであると考えられているためにこれを用いた。

20

30

## 【 0 2 1 7 】

(表5) NT-102での結果

試験	用量	時間	N/T
ロータロッド (Tox)	100 mg/kg	1 hr	0/8
<b>6 Hz 44 mA</b>	100 mg/kg	1 hr	0/8
ロータロッド (Tox)	200 mg/kg	1 hr	2/8
<b>6 Hz 44 mA</b>	200 mg/kg	1 hr	2/8
ロータロッド (Tox)	300 mg/kg	1 hr	0/8
<b>6 Hz 44 mA</b>	300 mg/kg	1 hr	4/8
ロータロッド (Tox)	400 mg/kg	1 hr	1/8
<b>6 Hz 44 mA</b>	400 mg/kg	1 hr	8/8

10

## 【 0 2 1 8 】

以下に示されるように、マウスを用いたさらなる研究では異なる32 mAの電気刺激を使用した。結果を表6に示す。予想通り、この低量の電気刺激を用いて観察すると、152.72 mg/kg (95%信頼区間98.63 ~ 210.98 mg/kg)の低ED50用量を観察した。

20

## 【 0 2 1 9 】

(表6) NT-102での結果

試験	用量	時間	N/T
ロータロッド (Tox)	50 mg/kg	1 hr	0/8
<b>6 Hz 32 mA</b>	50 mg/kg	1 hr	0/8
ロータロッド (Tox)	100 mg/kg	1 hr	0/8
<b>6 Hz 32 mA</b>	100 mg/kg	1 hr	4/8
ロータロッド (Tox)	200 mg/kg	1 hr	1/8
<b>6 Hz 32 mA</b>	200 mg/kg	1 hr	3/8
ロータロッド (Tox)	300 mg/kg	1 hr	3/8
<b>6 Hz 32 mA</b>	300 mg/kg	1 hr	7/8

30

40

## 【 0 2 2 0 】

NT-102の投与量を腹腔内投与した後、6 Hz 40 Vの電気刺激を行うことにより運動機能試験(以下の表に示されるように、最小限の運動障害を試験する「MMI(Tox)」といわれる)を用いてラットを試験した。最大到達時間の結果は、約1時間であることが観察された。結果を以下の表7に示す。

## 【 0 2 2 1 】

(表7) NT-102での結果

試験	用量	時間	N/T
MMI (Tox)	300 mg/kg	0.25 hr	0/4
<b>6 Hz 40 V</b>	300 mg/kg	0.25 hr	3/8
MMI (Tox)	300 mg/kg	0.5 hr	0/4
<b>6 Hz 40 V</b>	300 mg/kg	0.5 hr	0/8
MMI (Tox)	300 mg/kg	<b>1 hr</b>	<b>0/4</b>
<b>6 Hz 40 V</b>	300 mg/kg	<b>1 hr</b>	<b>5/8</b>
MMI (Tox)	300 mg/kg	2 hr	0/4
<b>6 Hz 40 V</b>	300 mg/kg	2 hr	0/4
MMI (Tox)	300 mg/kg	4 hr	0/4
<b>6 Hz 40 V</b>	300 mg/kg	4 hr	0/4

10

20

## 【 0 2 2 2 】

以下の表8に示されるように、ラットモデルを用いたさらなる研究を実施した。6 Hz 40 V電気刺激に対するラットのED50は、293 mg/kg (95%信頼区間242 ~ 441 mg/kg)であることが観察された。6 Hz 40 Vの電気刺激量を用いた。というのは、この電気投与量が薬剤耐性てんかんのラットモデルであると考えられているためである。

## 【 0 2 2 3 】

(表8) NT-102での結果

試験	用量	時間	N/T
<b>6 Hz 40 V</b>	200 mg/kg	1 hr	1/8
<b>6 Hz 40 V</b>	250 mg/kg	1 hr	2/8
<b>6 Hz 40 V</b>	350 mg/kg	1 hr	6/8
MMI (Tox)	350 mg/kg	1 hr	0/8

30

## 【 0 2 2 4 】

実施例4

40

パーキンソン病の処置

Pink1変異体ゼブラフィッシュは、Garvan Institute, Sydney, AustraliaのDr. Daniel Hesselsonから入手した。Cell Chemical Biology (2017)の彼の論文には、表現型スクリーニング戦略の概要が述べられている；試験されたこれらの要因の1つが触刺激で誘発される逃避応答である - ゼブラフィッシュ稚魚をマルチウェルプレートに入れ、ミトコンドリア毒素であるロテノンとともにインキュベートする。ロテノン処理ありもしくはなしのWTゼブラフィッシュ、および未処理のpink<sup>-/-</sup>ゼブラフィッシュは、研究員によるその尾への接触に反応することができる。しかしながら、ロテノンで処理されたpink1<sup>-/-</sup>ゼブラフィッシュは、有意に弱められた接触応答を有し、これは1 μMの第1世代VK類似体NT-108での前処理によってレスキューされる。1濃度が試験されているが、第2世代VK類似体は

50

パーキンソン病のこの動物モデルで試験中である。結果を図6に示す。

【0225】

本明細書において開示および特許請求される方法の全ては、本開示に照らして過度の実験なしに作製および実行されることができる。本発明の組成物および方法は好ましい態様に関して記述されているが、当業者には、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、本明細書において記述される、方法にならびに方法の段階においてもしくは段階の順序において変形が適用されることが明らかであろう。より具体的には、化学的にも生理学的にも関連するある種の作用物質が、本明細書において記述される作用物質に代用されても、同じもしくは同様の結果が達成されることが明らかであろう。当業者には明らかかなそのような同様の置換および修飾は全て、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内であるとみなされる。

10

【0226】

参照文献

以下の参照文献は、それらが本明細書において記載されたものを補足する例示のもしくはその他の詳細を提供する範囲で、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

米国特許第 5,399,363 号  
米国特許第 5,466,468 号  
米国特許第 5,543,158 号  
米国特許第 5,580,579 号  
米国特許第 5,629,001 号  
米国特許第 5,641,515 号  
米国特許第 5,725,871 号  
米国特許第 5,756,353 号  
米国特許第 5,780,045 号  
米国特許第 5,792,451 号  
米国特許第 5,804,212 号  
米国特許第 6,613,308 号

10

Adin and Fleming, CO(III) Complex containing radiation sensitive element with diazo recording layer. Eastman Kodak Co., US4195998A, 1980.

20

Albrecht *et al.*, Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: the glutamate/cystine antiporter system xc<sup>-</sup> as a neuroprotective drug target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*; 9(3):373-82, 2010.

Alsdorf and Wyszynski, Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.*; 4(2):345-53, 2005.

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, New York, 2012.

30

Andreux *et al.*, A method to identify and validate mitochondrial modulators using mammalian cells and the worm *C. elegans*. *Sci Rep*; 4:5285; 2014.

Andreux *et al.*, Pharmacological approaches to restore mitochondrial function. *Nat Rev Drug Discov*; 12(6):465-83; 2013.

- Artuso *et al.*, Mitochondrial DNA metabolism in early development of zebrafish (*Danio rerio*). *Biochim Biophys Acta.*;1817(7):1002-11, 2012.
- Baraban *et al.*, Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience.* 2005;131(3):759-68; 2005.
- Barton *et al.*, Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res*; 47(3):217-27, 2001.
- Bialer and White, Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.*;9(1):68-82, 2010. 10
- Bindoff and Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia.*; 53:92-7, 2012.
- Bindoff and Engelsen, Mitochondrial cytopathies. In: Andermann F, Guerrini R, Shorvon SD, editors. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children.* Cambridge: Cambridge University Press;. p. 147-57, 2011.
- Broughton *et al.*, The complete sequence of the zebrafish (*Danio rerio*) mitochondrial genome and evolutionary patterns in vertebrate mitochondrial DNA. *Genome Res.*;11(11):1958-67, 2001. 20
- Cheng *et al.*, Retinoic acid protects against proteasome inhibition associated cell death in SH-SY5Y cells via the AKT pathway. *Neurochem Int.*;62(1):31-42, 2013.
- Fei *et al.*, Azaanthraquinone assembly from N-propargylamino quinone via iodine-induced 6-endo-dig electrophilic cyclization. *Org Biomol Chem.*; 8(18):4096-103, 2010.
- Fei *et al.*, CuCl<sub>2</sub>-promoted 6-endo-dig chlorocyclization and oxidative aromatization cascade: efficient construction of 1-azaanthraquinones from N-propargylaminoquinones. *Org Lett.*; 13(16):4208-11, 2011. 30
- Fieser and Fieser, The Reduction Potentials of Various Naphthoquinones. *J Am Chem Soc.*; 57(3):491-4, 1935.
- Fieser, THE ALKYLATION OF HYDROXYNAPHTHOQUINONE I. ORTHO-ETHERS. *J Am Chem Soc.*; 48(11):2922-37, 1926.
- Finsterer and Scorza, Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. *Epilepsy Res.*; 136:5-11, 2017. 40
- Finsterer and Segall, Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol.*; 33(2):138-5, 2010.

- Fleming *et al.*, Functional characterisation of the maturation of the blood-brain barrier in larval zebrafish. *PLoS One*; 8(10):e77548, 2013.
- Franco *et al.*, Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Res.*; 103:95-104, 2016.
- CN 101712648B. Synthesis method of azepine anthraquinone, 2010.
- Gornostaev *et al.*, Synthesis of 13-alkylbenzo[f]isochromeno[4,3-b]indole-5,7,12(13H)-triones by reaction of 2-alkylamino-1,4-naphthoquinones with ninhydrin. *Russian Journal of Organic Chemistry*; 52(1):80-6, 2016. 10
- Ha and Park, Glutamate-induced oxidative stress, but not cell death, is largely dependent upon extracellular calcium in mouse neuronal HT22 cells. *Neurosci Lett.*; 393(2-3):165-9, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hansen *et al.*, Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 28(1):105-13, 2004. 20
- Howe *et al.*, The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*; 496(7446):498-503, 2013.
- Hwang *et al.*, 1998.
- Jeong *et al.*, Functional and developmental analysis of the blood-brain barrier in zebrafish. *Brain Res Bull.*; 75(5):619-28. Epub 2008/03/22. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.10.043. PubMed PMID: 18355638, 2008. 30
- Jiang and Wang, Gold(III)-Catalyzed 1,4-Nucleophilic Addition: Facile Approach to Prepare 2-Amino-1,4-naphthalenedione and 6-Amino-5,8-quinolinedione Derivatives. *Synlett.*; 2009(07):1099-102, 2009.
- Jiang *et al.*, Azaanthraquinone Assembly from N-Propargylamino Quinone via a Au(I)-Catalyzed 6-endo-dig Cycloisomerization. *J Org Chem.*;75(12):4323-5, 2010.
- Josey *et al.*, Structure-activity relationship study of vitamin k derivatives yields highly potent neuroprotective agents. *J Med Chem*; 56(3):1007-22, 2013. 40
- Kimmel *et al.*, Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn.*; 203(3):253-310, 1995.

Kumar *et al.*, Synthesis of pharmacologically important naphthoquinones and anticancer activity of 2-benzyllawsone through DNA topoisomerase-II inhibition. *Bioorg Med Chem.*; 25(4):1364-73, 2017.

Lewerenz *et al.*, Activation of stimulatory heterotrimeric G proteins increases glutathione and protects neuronal cells against oxidative stress. *J Neurochem.*; 87(2):522-31, 2003.

Lewerenz *et al.*, Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone in vitro. *J Neurochem.*;111(2):332-43, 2009.

Lheureux and Hantson, Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila.)*; 47(2):101-11, 2009.

Lien *et al.*, cSynthesis of 2-alkoxy 1,4-naphthoquinone derivatives as antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*; 50(5):672-4, 2002.

Loscher and Schmidt, Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia.*; 52(4):657-78, 2011.

Loscher *et al.*, New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.*; 12(10):757-76, 2013.

Maher and Davis, The role of monoamine metabolism in oxidative glutamate toxicity. *J Neurosci.*; 16(20):6394-401, 1996.

Matagne and Klitgaard, Validation of corneally kindled mice: a sensitive screening model for partial epilepsy in man. *Epilepsy Res*; 31(1):59-71, 1998.

Mathiowitz *et al.*, 1997.

Matsumoto *et al.*, Secondary elevation of extracellular neurotransmitter amino acids in the reperfusion phase following focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.*;16(1):114-24, 1996.

Metcalf *et al.*, Development and pharmacologic characterization of the rat 6 Hz model of partial seizures. *Epilepsi*; 58(6):1073-84, 2017.

Milton *et al.*, Rational design of quinones for high power density biofuel cells. *Chem Sci.*; 6(8):4867-75, 2015.

Mohanraj and Brodie, Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure*; 14(5):318-23, 2005.

Morimoto and Koshland, Induction and expression of long- and short-term neurosecretory potentiation in a neural cell line. *Neuron.*; 5(6):875-80, 1990.

10

20

30

40

Nadanaciva *et al.*, Toxicity assessments of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in isolated mitochondria, rat hepatocytes, and zebrafish show good concordance across chemical classes. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2013.

Noebels *et al.*, *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

Nogueira *et al.*, "Syndromes associated with mitochondrial DNA depletion." *Ital J Pediatr.*, 40:34, 2014.

Novel tetracyclonaphthooxazole derivative and preparation method thereof, 2015.

Ogata *et al.*, Unusual, chemoselective etherification of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives utilizing alkoxymethyl chlorides: scope, mechanism and application to the synthesis of biologically active natural product ( $\pm$ )-lantalucratin C. *Tetrahedron*;72(11):1423-32, 2016.

Ohlow *et al.*, Why Have Clinical Trials of Antioxidants to Prevent Neurodegeneration Failed? - A Cellular Investigation of Novel Phenothiazine-Type Antioxidants Reveals Competing Objectives for Pharmaceutical Neuroprotection. *Pharm Res.*; 34(2):378-93, 2017.

Peng *et al.*, A 96-Well Screen Filter Plate for High-Throughput Biological Sample Preparation and LC-MS/MS Analysis. *Analytical Chemistry*; 78(1):343-8, 2006a.

Peng *et al.*, Fully Automated 96-Well Liquid-Liquid Extraction for Analysis of Biological Samples by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry.*; 73(3):708-14, 2001.

Peng *et al.*, Improved pharmacokinetic and bioavailability support of drug discovery using serial blood sampling in mice. *Journal of pharmaceutical sciences*; 98(5):1877-84, 2009.

Peng *et al.*, Particulate separation filters and methods. Google Patents; 2006b.

Perucca , Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.*; 16(10):695-714, 2002.

Petrova *et al.*, Electrochemical properties of some naturally occurring quinones. *Journal of electroanalytical chemistry and interfacial electrochemistry*; 277(1-2):189-96, 1990.

Poteet *et al.*, Neuroprotective actions of methylene blue and its derivatives. *PLoS One*; 7(10):e48279, 2012.

*Practical Process Research & Development*, 2012.

Rahn *et al.*, Novel Vitamin K analogs suppress seizures in zebrafish and mouse models of epilepsy. *Neuroscience*. 2014;259C:142-54, 2013.

10

20

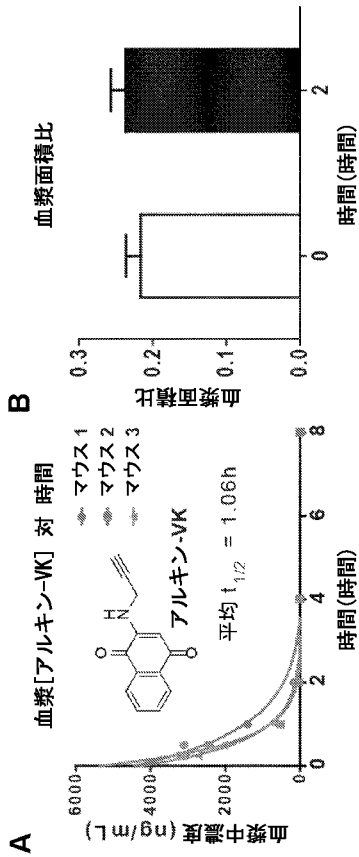
30

40

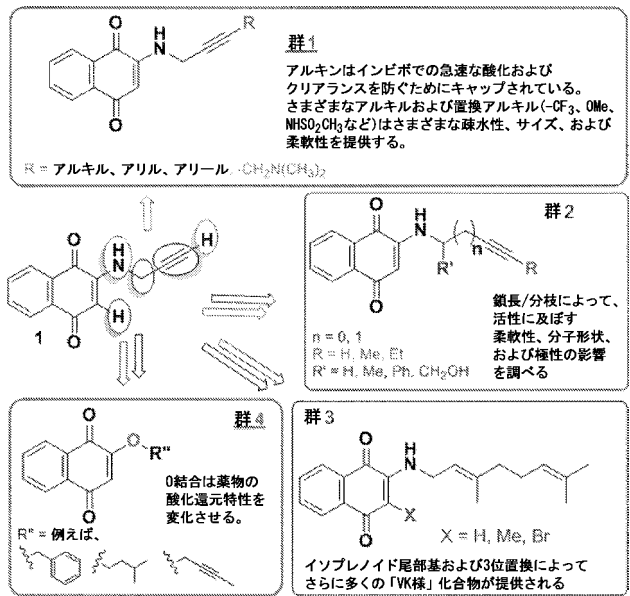
- Rahn *et al.*, Novel Vitamin K analogs suppress seizures in zebrafish and mouse models of epilepsy. *Neuroscience*; 259C:142-54, 2014.
- Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.
- Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580, 1975.
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, pp. 1289-1329, 1990. 10
- Rowley and White, Comparative anticonvulsant efficacy in the corneal kindled mouse model of partial epilepsy: Correlation with other seizure and epilepsy models. *Epilepsy Res.*; 92(2-3):163-9, 2010.
- Sagara and Schubert, The activation of metabotropic glutamate receptors protects nerve cells from oxidative stress. *J Neurosci.*; 18(17):6662-71, 1998.
- Schriml *et al.*, Human Disease Genes and Their Cloned Mouse Orthologs: Exploration of the FANTOM2 cDNA Sequence Data Set. *Genome Research*; 13(6b):1496-500, 2003. 20
- Schubert and Maher, An alternative approach to drug discovery for Alzheimer's disease dementia. *Future Med Chem.*; 4(13):1681-8, 2012.
- Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7<sup>th</sup> Ed., Wiley, 2013.
- Sreelatha *et al.*, Synthesis and SAR study of novel anticancer and antimicrobial naphthoquinone amide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.*; 24(15):3647-51, 2014.
- Stables and Kupferberg, The NIH anticonvulsant drug development (ADD) program: preclinical anticonvulsant. *Molecular and cellular targets for anti-epileptic drugs*; 12:191, 1997. 30
- Stables *et al.*, Therapy discovery for pharmacoresistant epilepsy and for disease-modifying therapeutics: summary of the NIH/NINDS/AES models II workshop. *Epilepsia*; 44(12):1472-8, 2003.
- Stewart *et al.*, Polymerase gamma gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology.*; 52(5):1791-6, 2010.
- Takenaga *et al.*, 1998. 40
- Tan *et al.*, Oxytosis: A novel form of programmed cell death. *Curr Top Med Chem.*; 1(6):497-506, 2001.

- Tandon *et al.*, Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*; 14(11):2901-4, 2004.
- Tobaben *et al.*, Bid-mediated mitochondrial damage is a key mechanism in glutamate-induced oxidative stress and AIF-dependent cell death in immortalized HT-22 hippocampal neurons. *Cell Death Differ.*; 18(2):282-92, 2011.
- Vafai *et al.*, Natural Product Screening Reveals Naphthoquinone Complex I Bypass Factors. *PLoS One*; 11(9):e0162686, 2016. 10
- Valente *et al.*, The 1,4-naphthoquinone scaffold in the design of cysteine protease inhibitors. *Bioorg Med Chem*; 15(15):5340-50, 2007.
- van Leyen *et al.*, Novel lipoxygenase inhibitors as neuroprotective reagents. *J Neurosci Res.*; 86(4):904-9, 2008.
- van Leyen *et al.*, Proteasome inhibition protects HT22 neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. *J Neurochem.*; 92(4):824-30, 2005.
- Wang *et al.*, Naphthoquinone-directed C-H annulation and C(sp<sup>3</sup>)-H bond cleavage: one-pot synthesis of tetracyclic naphthoxazoles. *J Org Chem.*; 79(10):4553-60, 2014. 20
- Wang *et al.*, Synthesis and Biological Evaluation of Lipophilic 1,4-Naphthoquinone Derivatives against Human Cancer Cell Lines. *Molecules*; 20(7):11994-2015, 2015.
- Watanabe *et al.*, In vivo assessment of the permeability of the blood-brain barrier and blood-retinal barrier to fluorescent indoline derivatives in zebrafish. *BMC Neurosci.*; 13(1):101, 2012.
- Wen *et al.*, Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection. *J Biol Chem.*; 286(18):16504-15, 2011. 30
- Westerfield, *The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio)*. 4th ed. Eugene: University of Oregon Press; 2000.
- Xie *et al.*, A novel transgenic zebrafish model for blood-brain and blood-retinal barrier development. *BMC Dev Biol.*; 10:76, 2010.
- Yang *et al.*, The excitatory neurotransmitter glutamate stimulates DNA repair to increase neuronal resiliency. *Mech Ageing Dev.*; 132(8-9):405-11, 2011.

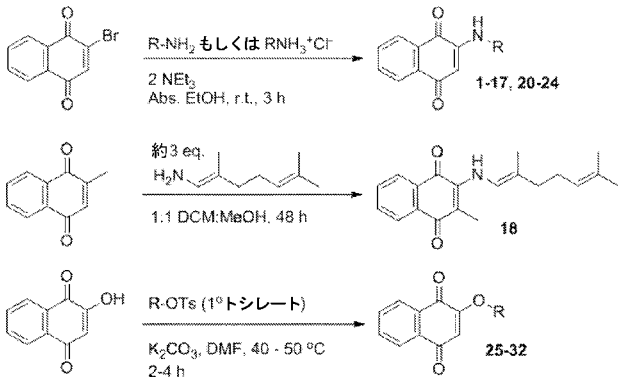
【図1】



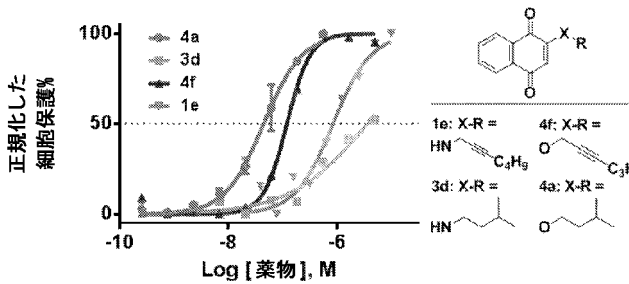
【図2】



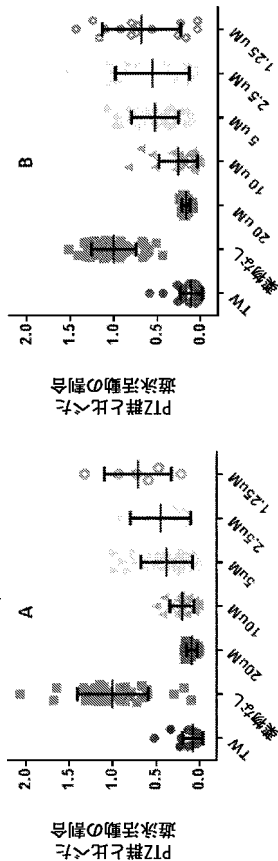
【図3】

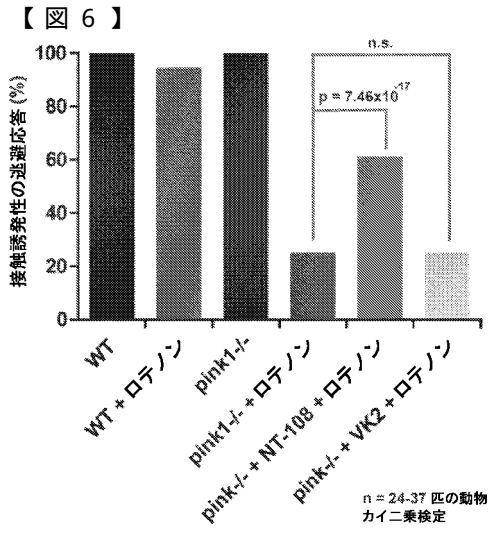


【図4】



【図5】





## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/43868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/164; A61K 31/18; C07C 229/10 (2019.01) CPC - C07C 229/10; C07D 207/14; C07D 209/52		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0320702 A1 (MUSC Foundation for Research Development) 12 November 2015 (12.11.2015); Abstract, para[0009], para[0011], para[0016], para[0017], para[0236]	1-9, 11, 24, 31
A	Josey et al. 'Structure-Activity Relationship Study of Vitamin K Derivatives Yields Highly Potent Neuroprotective Agents', Journal of Medicinal Chemistry, 17 January 2013 (17.01.2013), Vol.56, pages1007-1022; entire document	1-9, 11, 24, 31
A	US 2017/0283374 A1 (Pellificure Pharmaceuticals, Inc) 05 October 2017 (05.10.2017); entire document	1-9, 11, 24, 31
A	US 2014/0031432 A1 (Jankowski et al.) 30 January 2014 (30.01.2014); entire document	1-9, 11, 24, 31
A	US 2013/0345312 A1 (Jankowski et al.) 26 December 2013 (26.12.2013); entire document	1-9, 11, 24, 31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 26 September 2019		Date of mailing of the international search report <b>03 DEC 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/43868

<b>Box No. II</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 10, 13-23, 30, 34, 42-46, 51, and 54 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box No. III</b>	<b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>See Supplemental Box</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-9, 11, 24, 31</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/US 19/43868

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-9, 11-12, 24-29, 31-33, 35-41, 47-50, and 52-53 directed to a method of treating a neurological disease or a mitochondrial disease in a mammalian subject comprising administering to a subject a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of the formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X1 and X2 are each independently oxo; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; Y is -NH-; wherein when Y is -NH- and R2 is hydrogen; R1 is C1-8 alkyl. It is believed that claims 1-2(in part), 3-9, 11, 24(in part), and 31(in part) read on this first named invention, and thus this claim will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: X1 and X2 are each independently oxo; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; Y is -O-; wherein when Y is -O- and R2 is hydrogen; R1 is C1-18 alkynyl (i.e., claims 1-2(in part), 3-9, 26-27(in part), 31-32(in part), 33, 35, 36-37(in part), 40(in part), 41, 49, 50(in part), 51, and 54).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

**Special Technical Features:**

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

**Common technical features:**

The inventions of Group I+ share the technical feature of a method of treating a neurological disease or a mitochondrial disease in a mammalian subject comprising administering to a subject a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, containing the same.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2015/0320702 A1 to MUSC Foundation for Research Development (hereinafter 'MUSC'). MUSC discloses a method of treating a neurological disease or a mitochondrial disease in a mammalian subject comprising administering to a subject a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), wherein: X1 and X2 are each independently oxo; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; Y is -NH-; wherein when Y is -NH- and R2 is hydrogen; R1 is C6 aryl (para[0240] "2-(phenylamino)naphthalene-1,4-dione (2i)").

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note Re: Item 4: claims 10, 13-23, 30, 34, 42-46, 51, and 54 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(81) 指定国・地域 AP(BW, 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, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (74) 代理人 100102118  
弁理士 春名 雅夫
- (74) 代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝
- (74) 代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊
- (74) 代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74) 代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74) 代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74) 代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74) 代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀
- (74) 代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74) 代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72) 発明者 チョウ シー . ジェイムズ  
アメリカ合衆国 29464 サウスカロライナ州 マウントプレザント モールトリービル ロード 87
- (72) 発明者 チャン シェライン エス . エル .  
アメリカ合衆国 29401 サウスカロライナ州 チャールストン コンコード ストリート 330 アpartment 6エー
- (72) 発明者 ハイムズ リチャード エー .  
アメリカ合衆国 29412 サウスカロライナ州 チャールストン ピーターズフィールド ブレイス ドライブ 2003

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA29 KA01 MA01 MA04 MA33 MA36 MA72 MA75

MA77	MA79	MA86	NA14	ZA02	ZA06	ZA16	ZA18	ZA33
4H006	AA01	AB20	BJ50	BM71	BM73	BN10	BP30	