(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538325
(P2023-538325A)
(43)公表日　令和5年9月7日(2023.9.7)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 207/327 (2006.01)		C07D	207/327		4C050
C07D 279/22 (2006.01)		C07D	279/22	CSP	4C063
C07D 279/28 (2006.01)		C07D	279/28		4C065
C07D 265/38 (2006.01)		C07D	265/38		4C086
C07D 265/36 (2006.01)		C07D	265/36		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全206頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-509838(P2023-509838)
(86)(22)出願日　令和3年8月10日(2021.8.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月29日(2023.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/045448
(87)国際公開番号　WO2022/035904
(87)国際公開日　令和4年2月17日(2022.2.17)
(31)優先権主張番号　63/064,262
(32)優先日　令和2年8月11日(2020.8.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　508007514
ボード オブ トラスティーズ オブ ミシガン ステイト ユニバーシティ
BOARD OF TRUSTEES OF MICHIGAN STATE UNIVERSITY
アメリカ合衆国 ４８８２４ ミシガン州 イースト ランシング アドミニストレーション ビルディング ４５０
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　プロテアソームエンハンサー及びその使用

(57)【要約】
本明細書に記載されるのは、クロルプロマジン、そのような化合物の製造方法、及び、そのような化合物のがん、炎症性疾患もしくは状態、又は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びＡＬＳなどの神経変性疾患の治療における使用である。

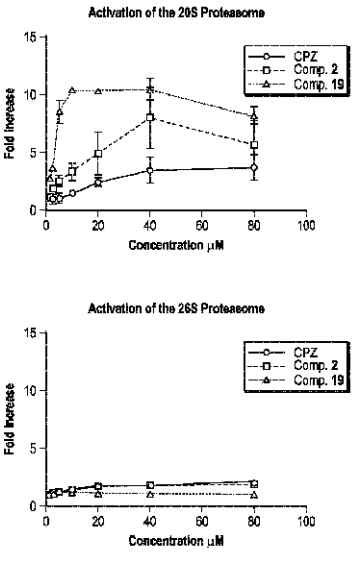
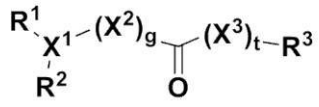


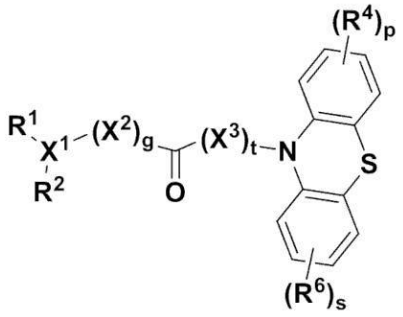
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：
Ｒ^{1}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}はアリール又はヘテロアリールであり；
Ｘ^{1}はＮ又はＣＲ^{5}であり、Ｒ^{5}は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールであり；
Ｘ^{2}はアルキル又はアルケニルであり；
Ｘ^{3}はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。いくつかの例では、ｇは０で、ｔは１である。他の例では、ｇは１で、ｔは０である。
【請求項２】
式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉａ）：
【化２】



(Ia)

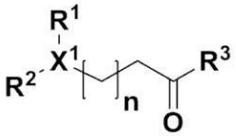
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
Ｒ^{1}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、アリール又はヘテロアリールであり；
Ｘ^{1}はＮ又はＣＲ^{5}であり、Ｒ^{6}は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；

Ｘ^{2}はアルキル又はアルケニルであり；
Ｘ^{3}はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならず；
Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；
Ｒ^{6}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；
ｐは０、１、２、３、又は４であり；
ｓは０、１、２、３、又は４である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

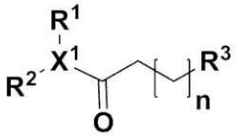
式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）又は（Ｉｃ）：

【化３】



(Ib)

又は



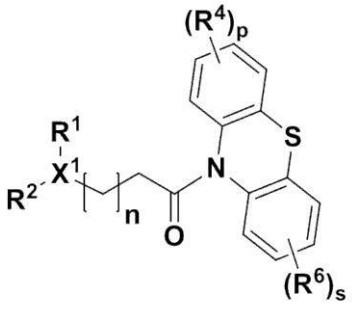
(Ic)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは０、１又は２である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

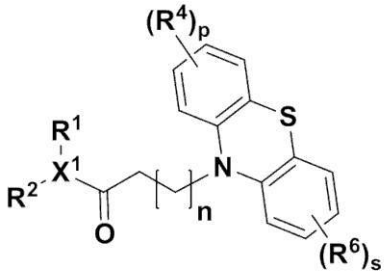
式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｄ）又は（Ｉｅ）：

【化４】



(Id)

又は



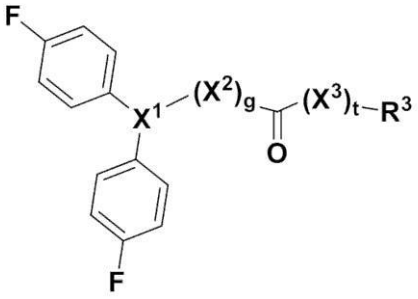
(Ie)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは０、１又は２である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｆ）：

【化５】



(If)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

R^3はアリール又はヘテロアリールであり；

X^1はＮ又はCR^5であり、R^5は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；

X^2はアルキル又はアルケニルであり；

X^3はアルキル又はアルケニルであり；

ｇは０又は１であり；

ｔは０又は１でり；

ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない、

請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

ｇは０であり、ｔは１である、請求項５に記載の化合物。

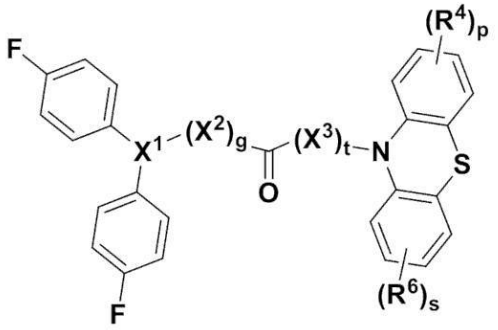
【請求項７】

ｇは１であり、ｔは０である、請求項５に記載の化合物。

【請求項８】

式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉｇ）：

【化６】



(Ig)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

X^1はＮ又はCR^5であり、R^5は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；

X^2はアルキル又はアルケニルであり；

X^3はアルキル又はアルケニルであり；

ｇは０又は１であり；

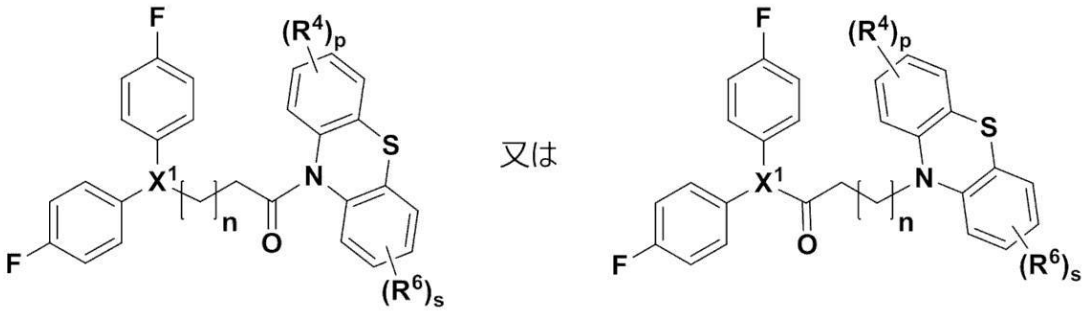
ｔは０又は１でり；

ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない、
請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
ｇは０であり、ｔは１である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
ｇは１であり、ｔは０である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１１】
式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｈ）又は（Ｉｉ）：
【化７】



(Ih) (Ii)

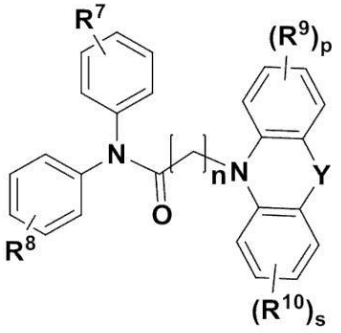
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは、０、１又は２である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項１２】
式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｊ）又は（Ｉｋ）：
【化８】



(Ij) (Ik)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは、０、１又は２である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）：

【化９】



(II)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

ＹはＳ（Ｏ）$_{x}$であり、ｘは、０、１又は２、Ｏ、ＣＨ$_{2}$、又はＹはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は少なくとも１つのハロを有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、及びＲ^{10}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

ｐは、０、１、２、３、又は４であり；

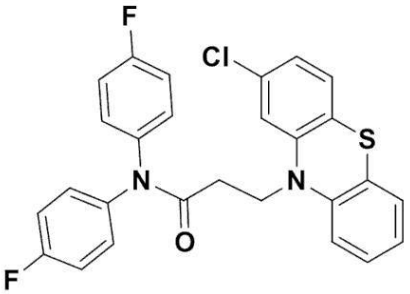
ｓは、０、１、２、３、又は４である、

請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

式（Ｉ）の化合物は、式：

【化１０】

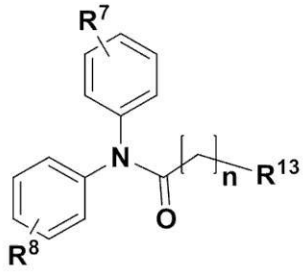


の化合物、その薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物又はクラスレートである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

式（ＩＩＩ）：

【化１１】



(III)

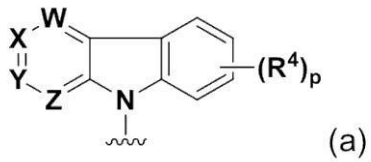
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであって、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

Ｒ^{13}は、式：

【化１２】



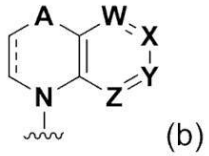
(a)

式中、ＷはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；

Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【化１３】

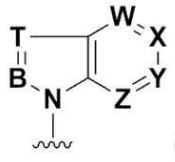


(b)

式中、破線は二重結合を表してもよく；ＡはＳ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ（Ｒ^{14}）$_{2}$であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ

－Ｒ１１であり、Ｒ１１は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【化１４】

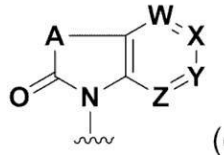


(c)

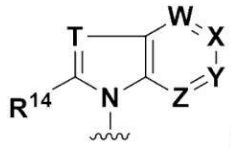
式中、ＴはＣＲ１４であり、各Ｒ１４は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ７（Ｒ７は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）ｘ（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

ＢはＣ－Ｒ１４であり、Ｒ１４は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ７（Ｒ７は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）ｘ（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

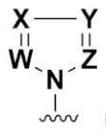
【化１５】



(d);



(e); 又は



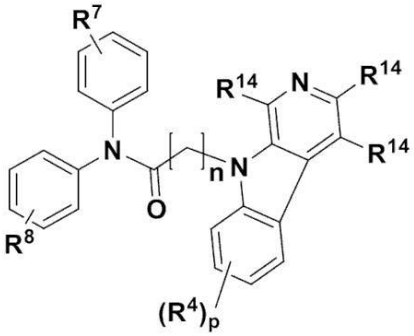
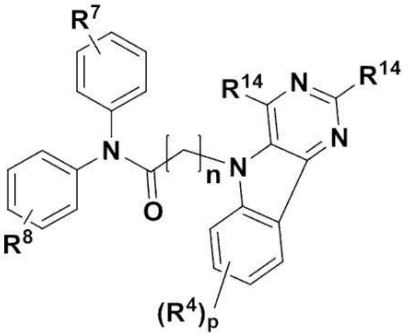
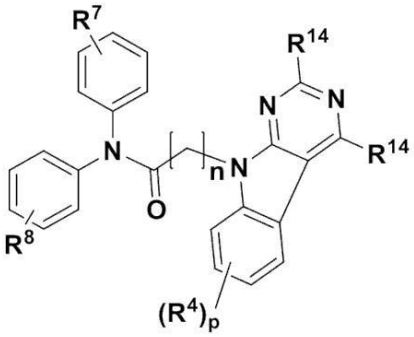
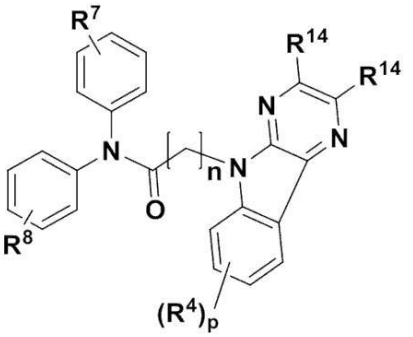
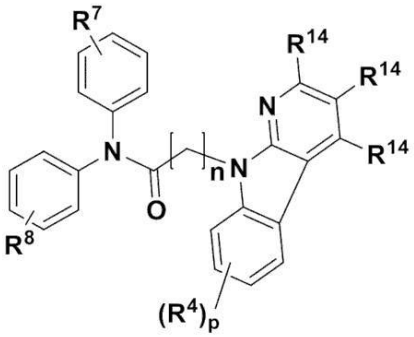
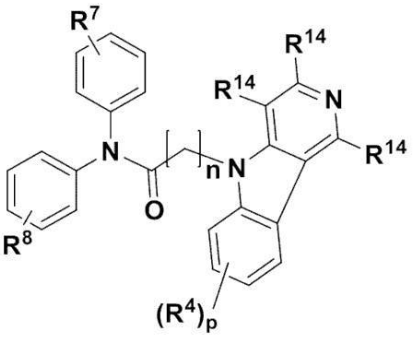
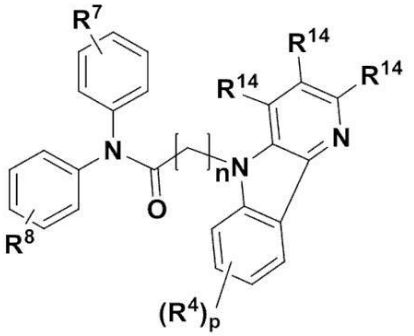
(f)

のヘテロシクリル基である、前記化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレート。

【請求項１６】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【化１６】

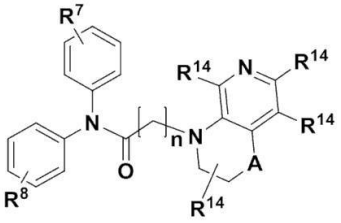
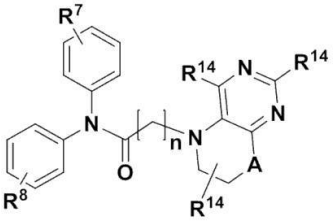
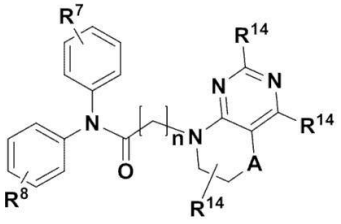
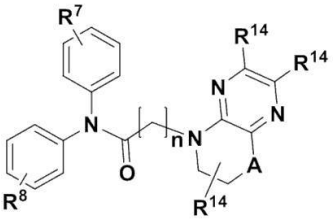
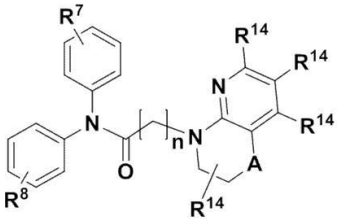
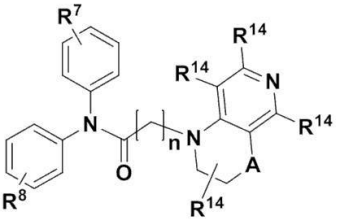
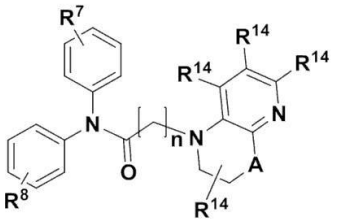
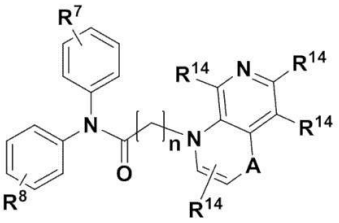
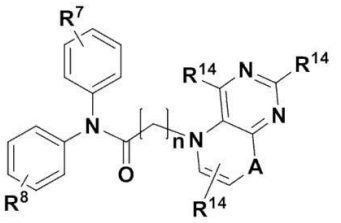
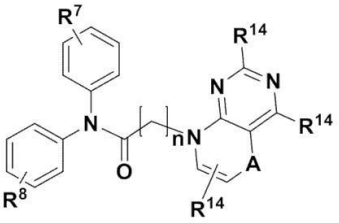
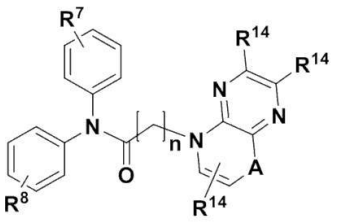
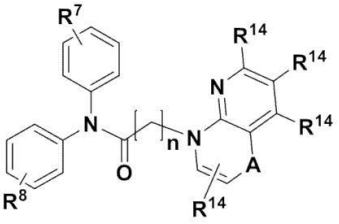

,

,

,

,

,

，及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

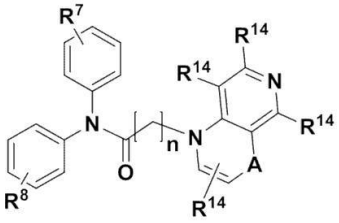
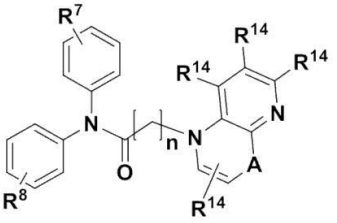
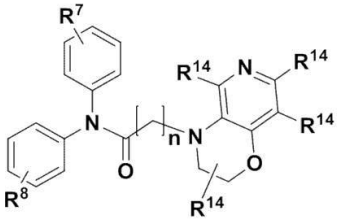
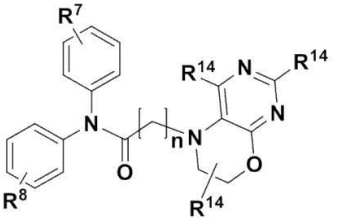
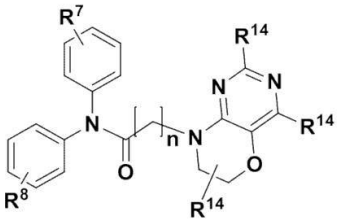
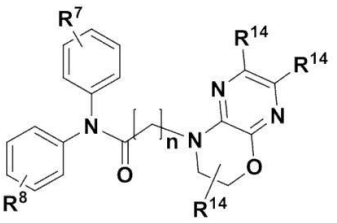
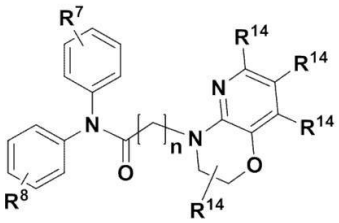
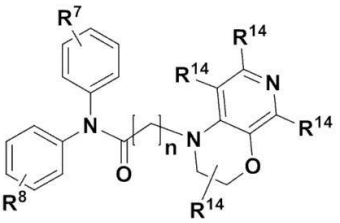
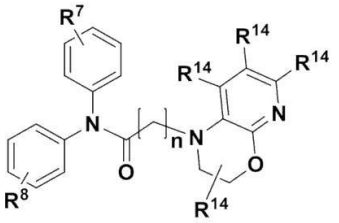
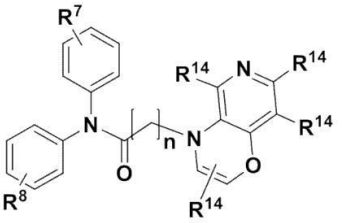
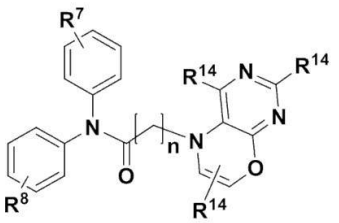
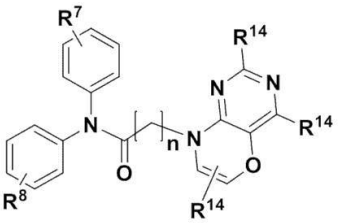
【化１７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

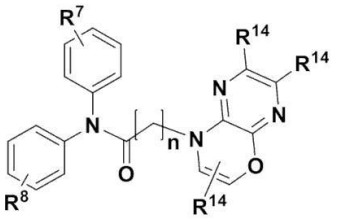
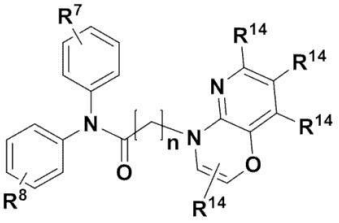
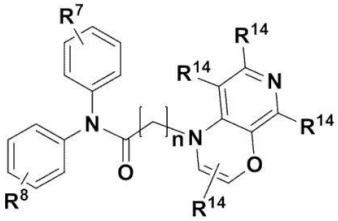
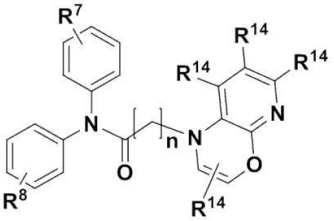
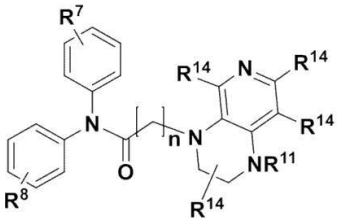
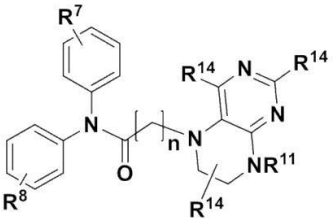
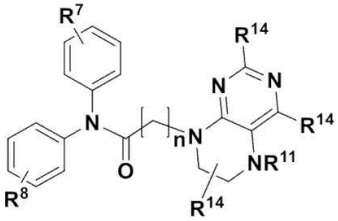
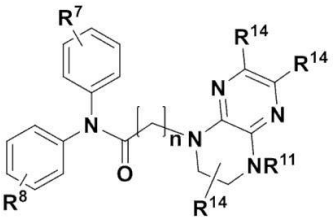
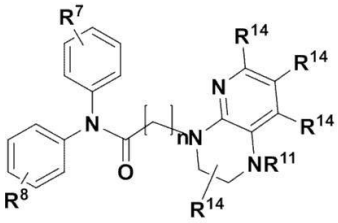
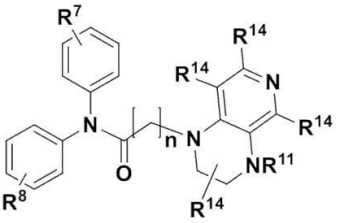
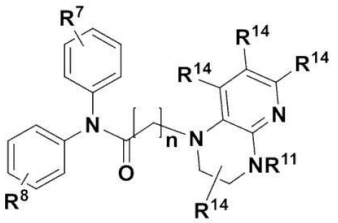
【化１７－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

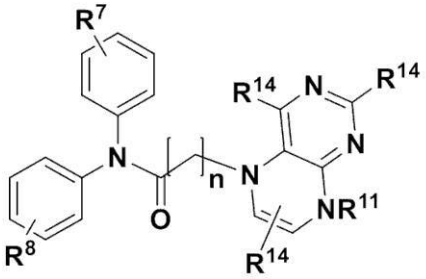
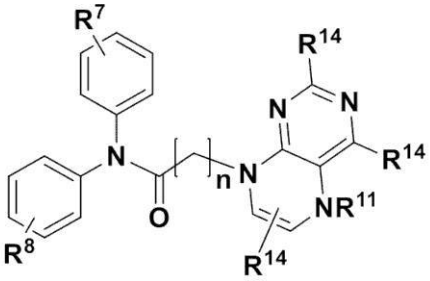
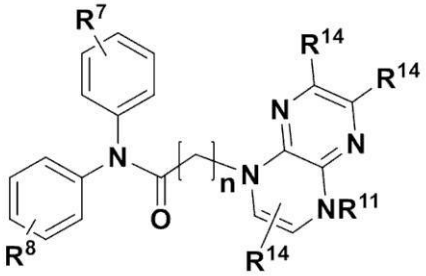
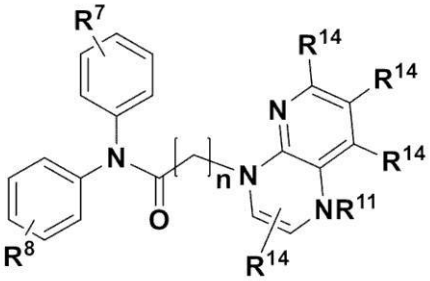
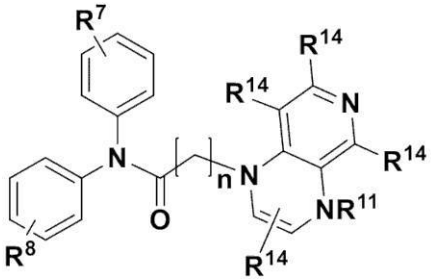
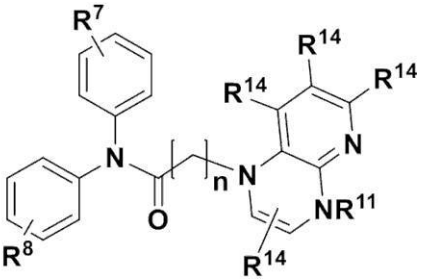
,

,

【化１７－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


【化１７－４】

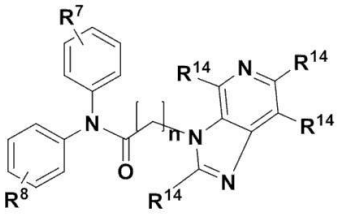
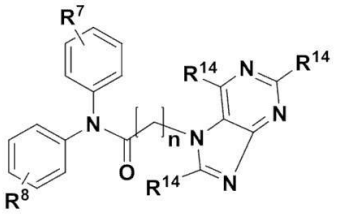
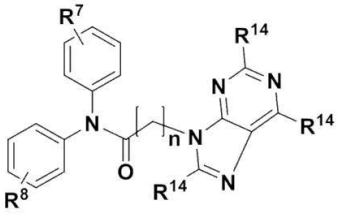
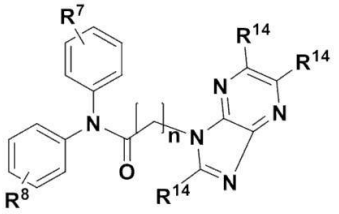
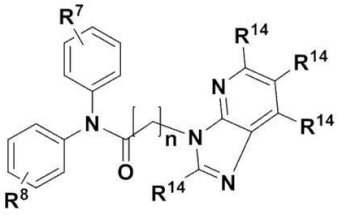
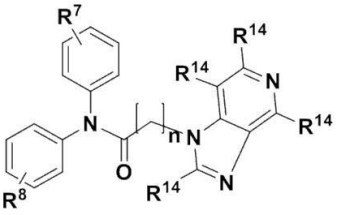
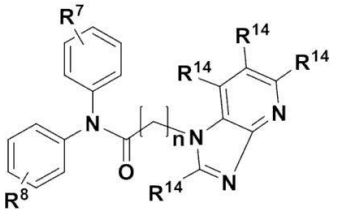
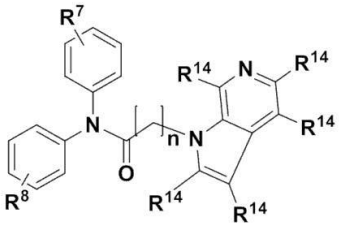
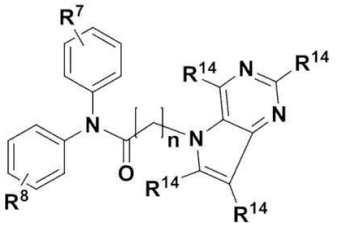
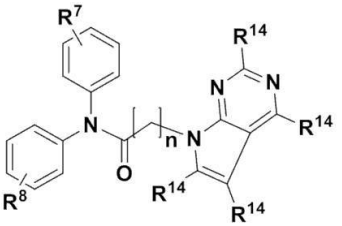
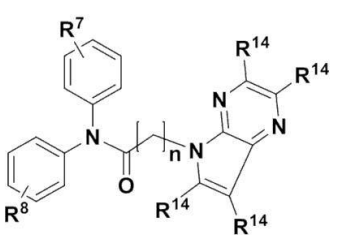
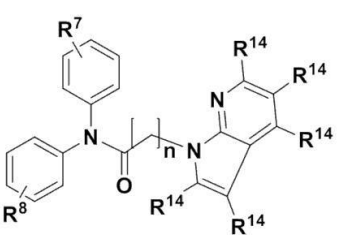

,

,

,

,

,及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１８】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

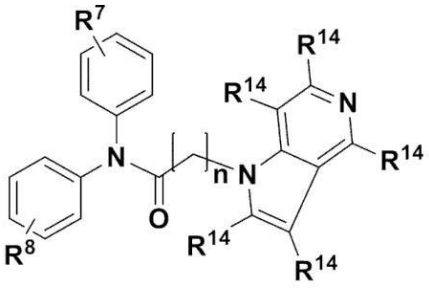
【化１８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

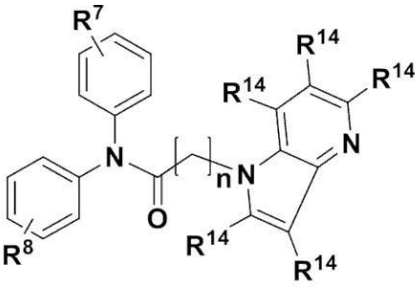
,

,

【化１８－２】



，及び

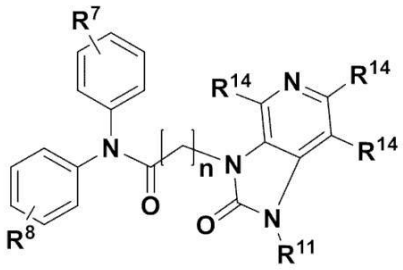
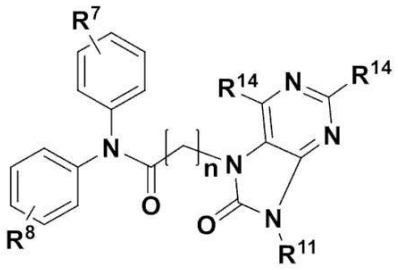
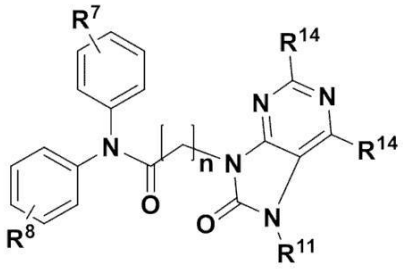
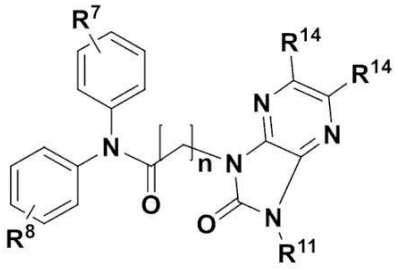
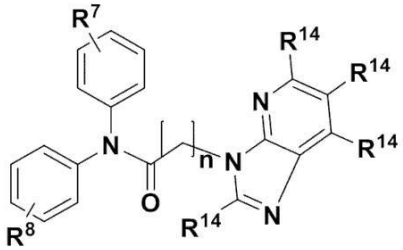
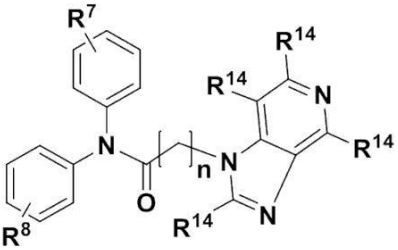
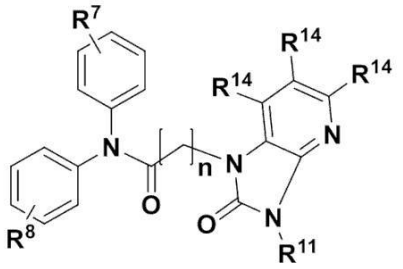
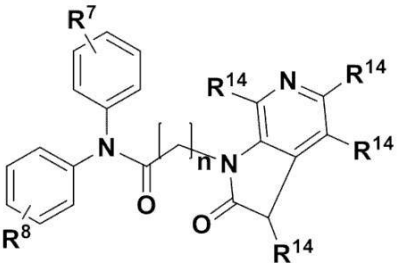
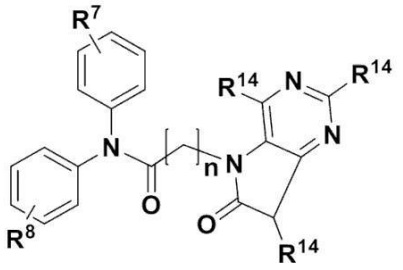
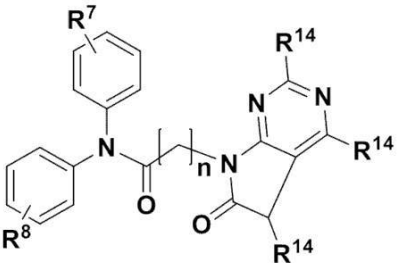


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１９】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

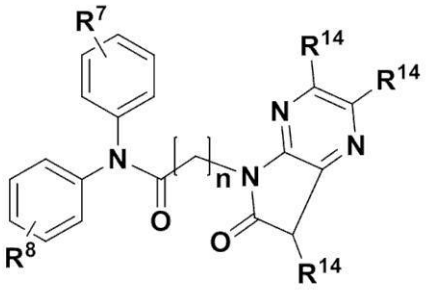
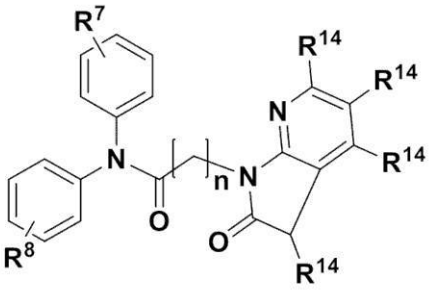
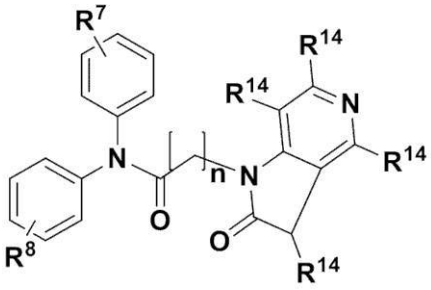
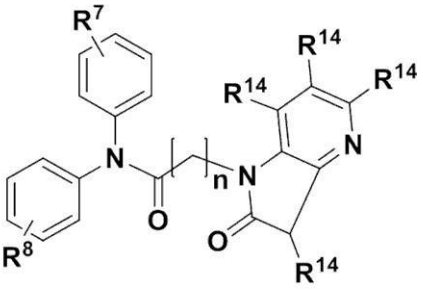
【化１９－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１９－２】

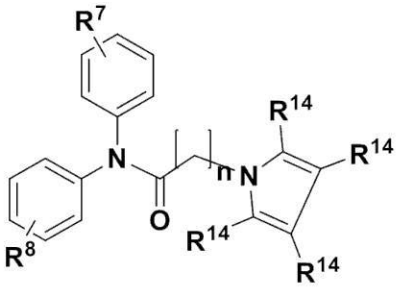
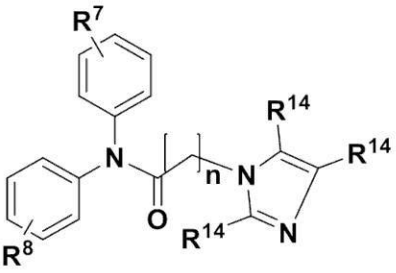
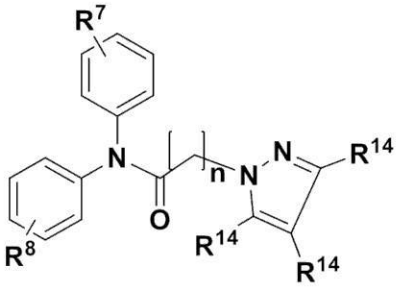
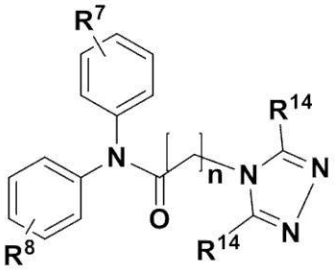
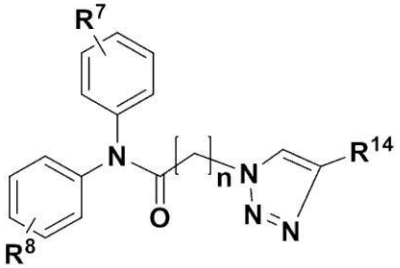

,

,

,
及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項２０】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【化２０】

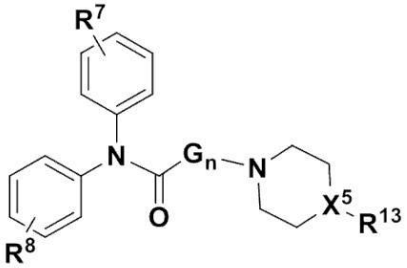

,

,

,

, 及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項２１】

式（ＩＶ）：

【化２１】



(IV)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであって、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；

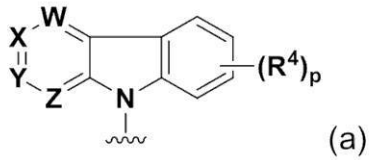
X^5はＮ又はCR^5であり、R^5は、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールであり；

R^7及びR^8は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例え

ば、ＣＨＦ$_2$、ＣＣＦ$_3$、ＣＣｌ$_3$などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

Ｒ^{13}は、式：

【化２２】



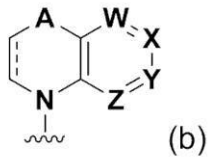
(a)

式中、ＷはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；

Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_X$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

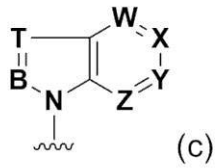
【化２３】



(b)

式中、ＡはＳ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【化２４】

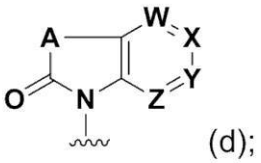


(c)

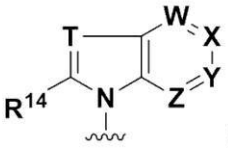
式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

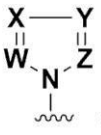
【化２５】



(d);



(e); 又は



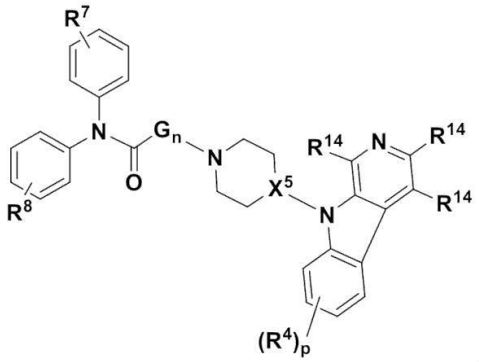
(f)

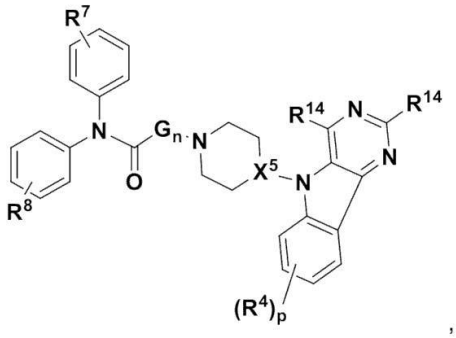
のヘテロシクリル基である、前記化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレート。

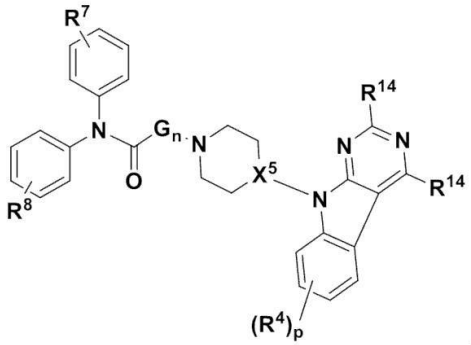
【請求項２２】

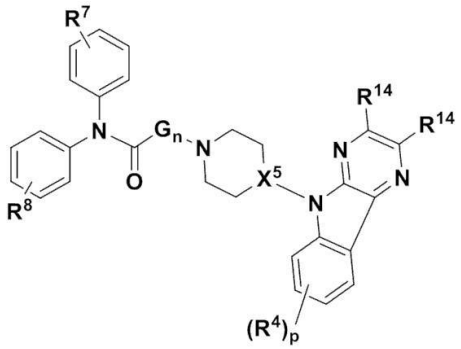
式（ＩＶ）の化合物は、式：

【化２６－１】

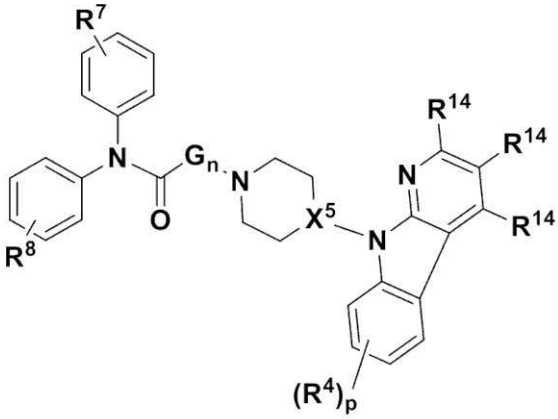

,


,

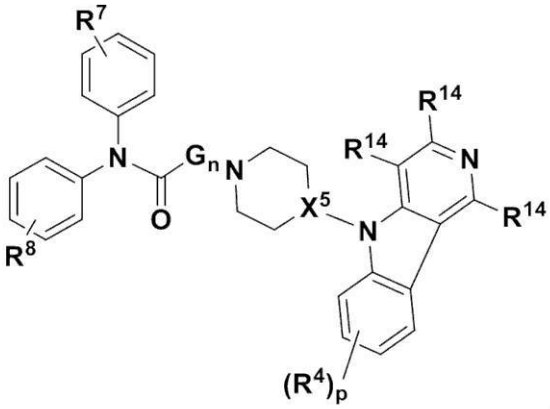

,


,

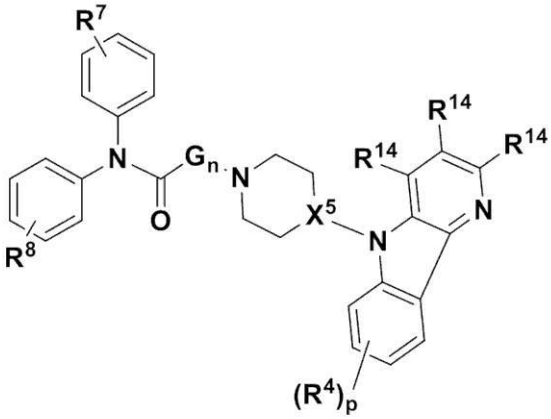
【化２６－２】



,



, 及び

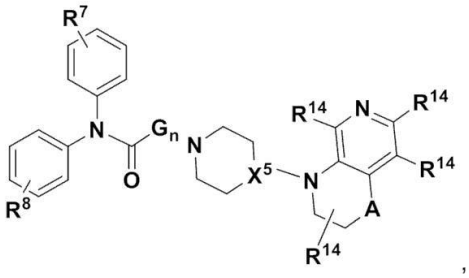


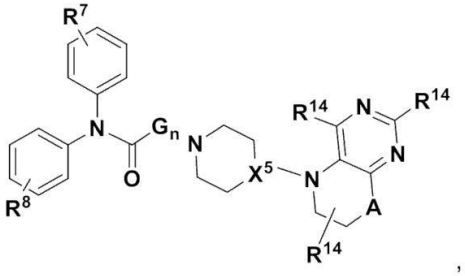
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２１に記載の化合物。

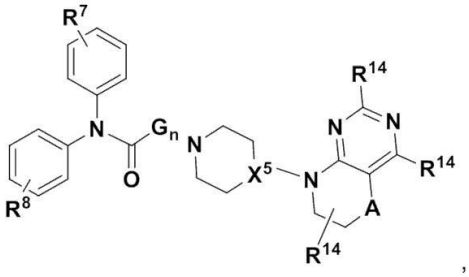
【請求項２３】

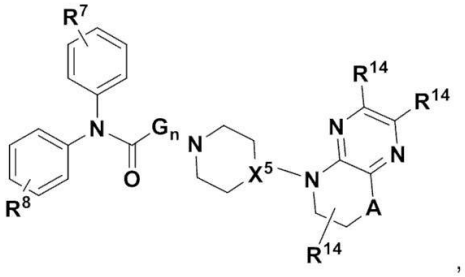
式（ＩＶ）の化合物は、式：

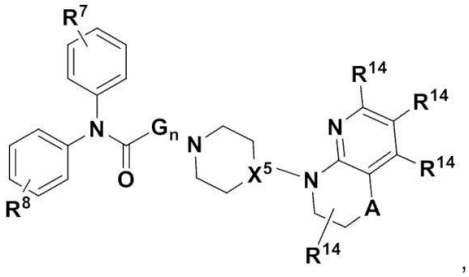
【化２７－１】


,

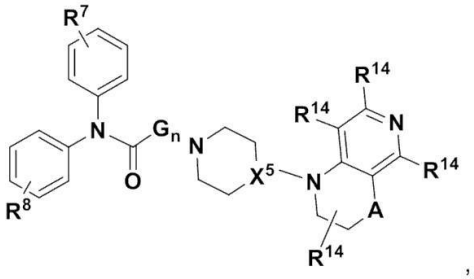

,

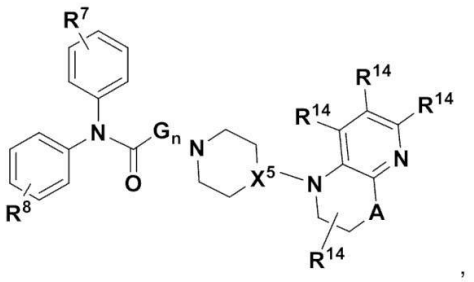

,

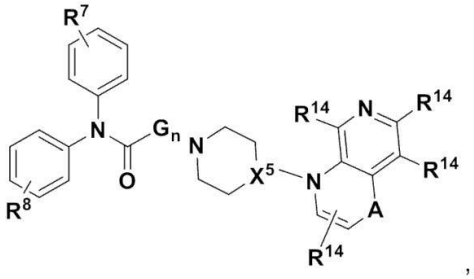

,

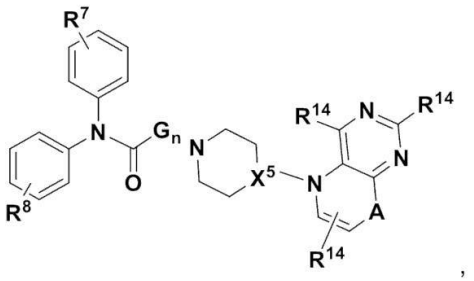

,

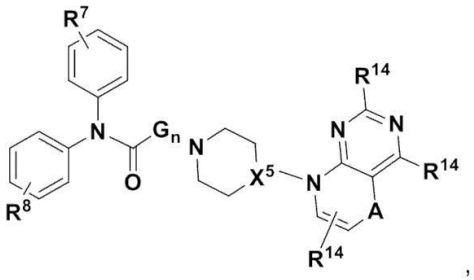
【化２７－２】


,

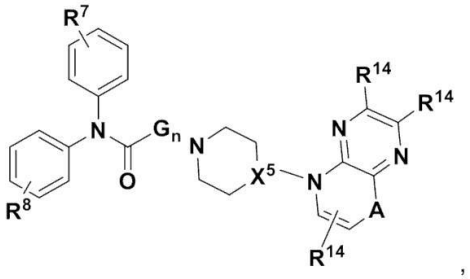

,

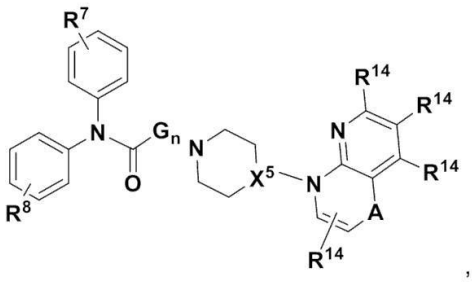

,

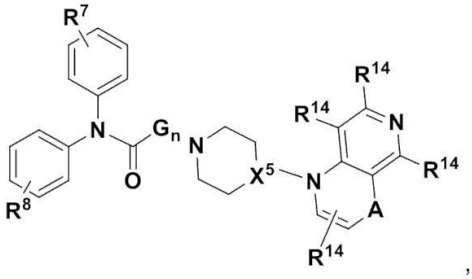

,

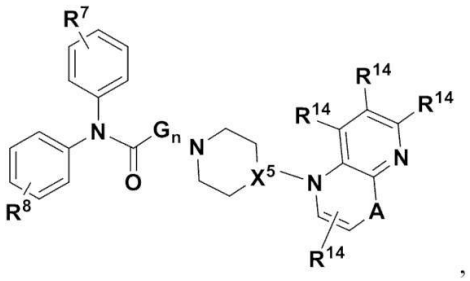

,

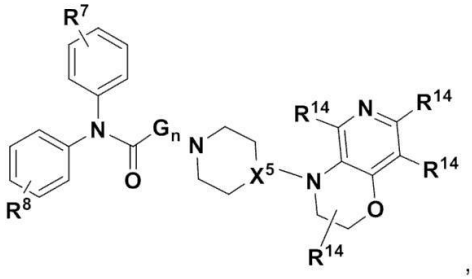
【化２７－３】


,

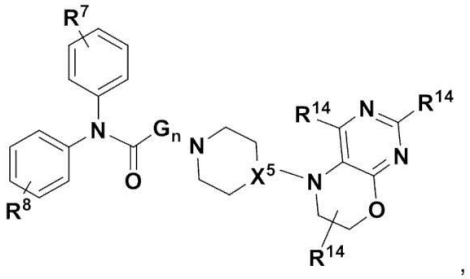

,

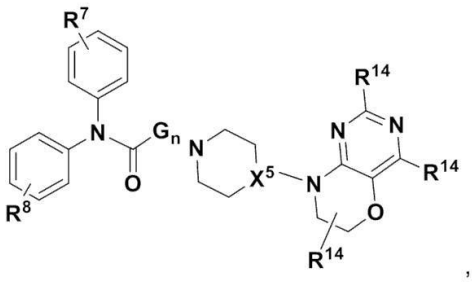

,

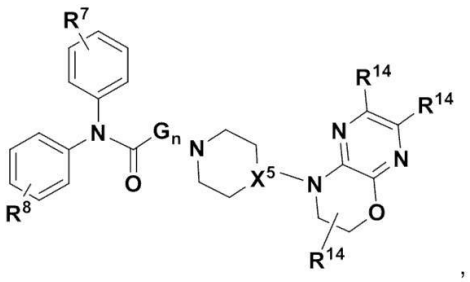

,

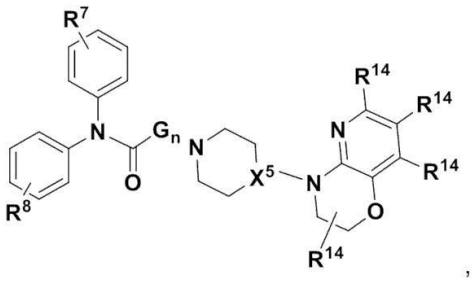

,

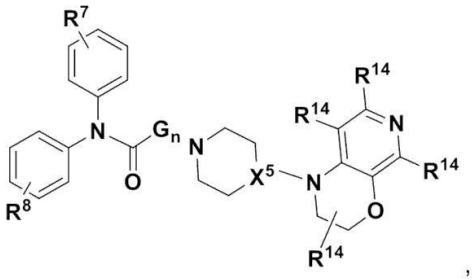
【化２７－４】


,

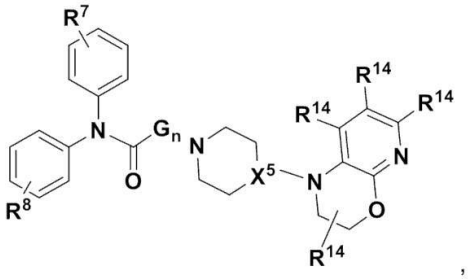

,

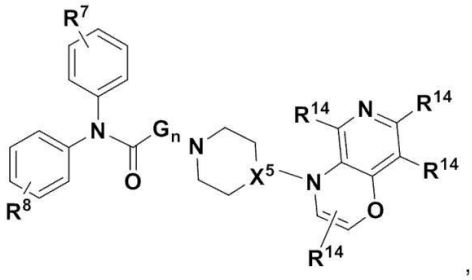

,

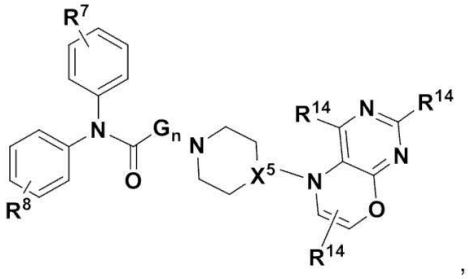

,

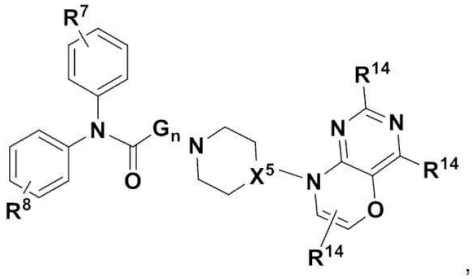

,

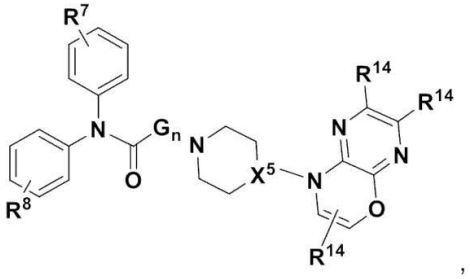
【化２７－５】


,

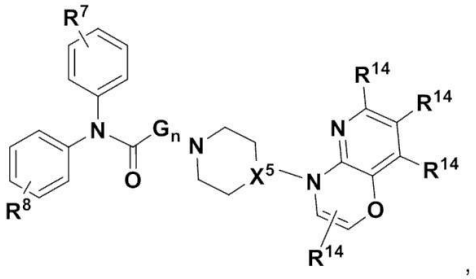

,

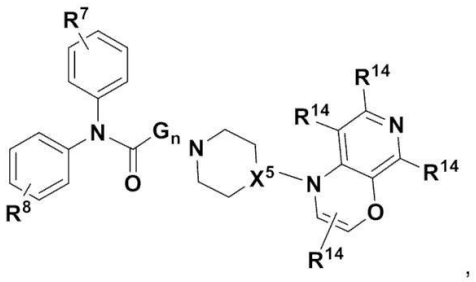

,

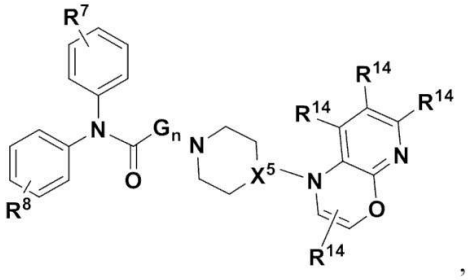

,

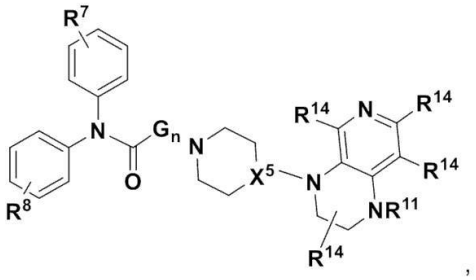

,

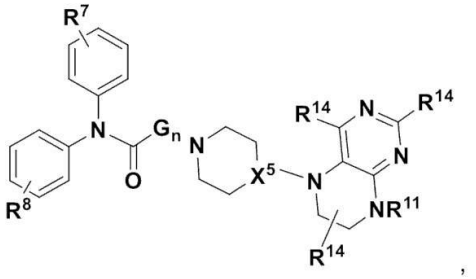
【化２７－６】


,

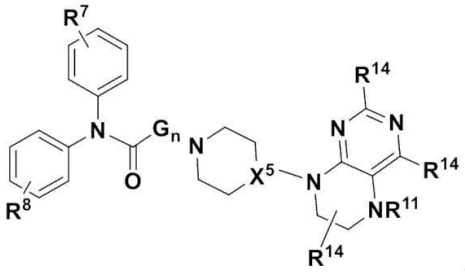

,

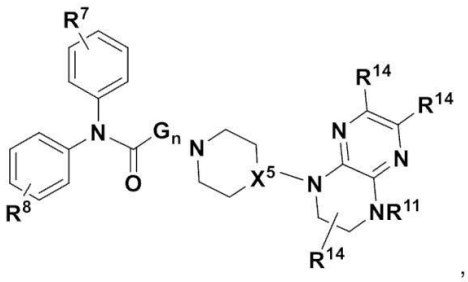

,

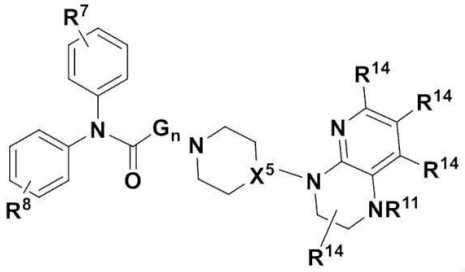

,

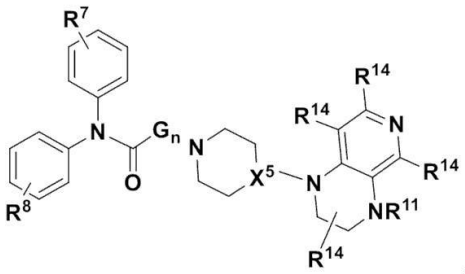

,

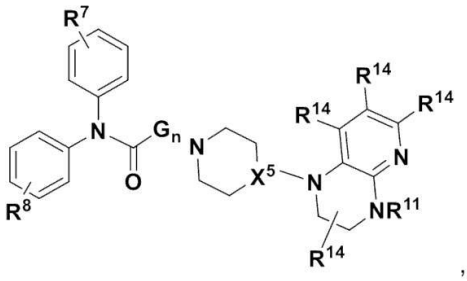
【化２７－７】


,

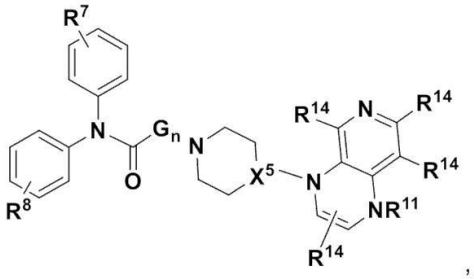

,

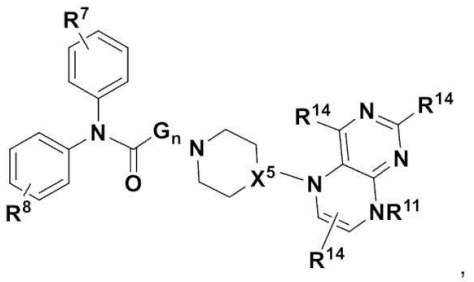

,

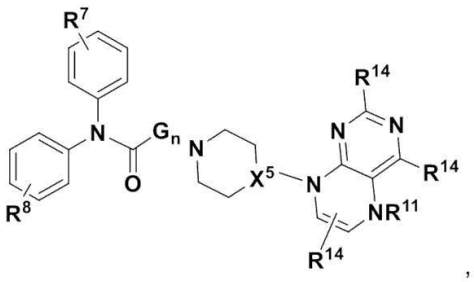

,

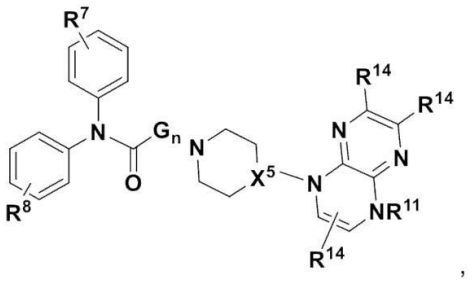

,

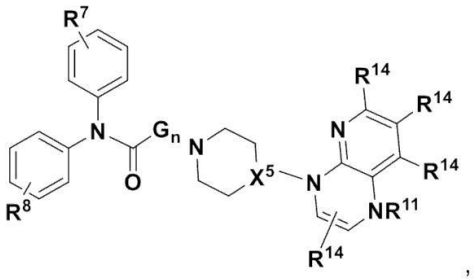
【化２７－８】


,

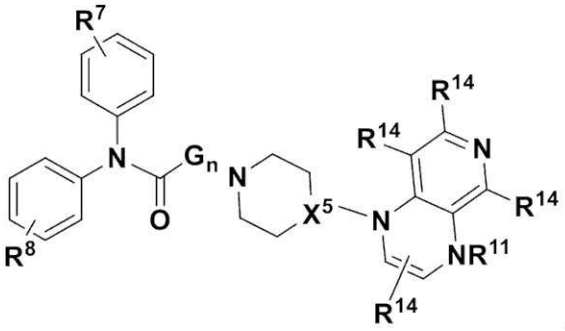

,


,

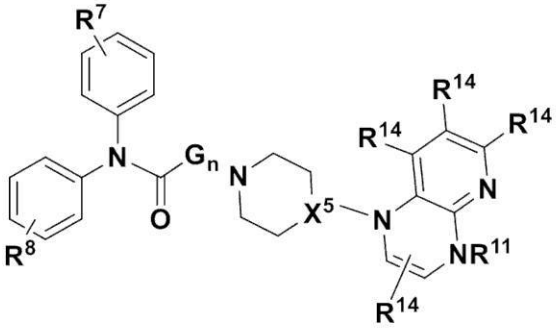

,


,

【化２７－９】



, 及び

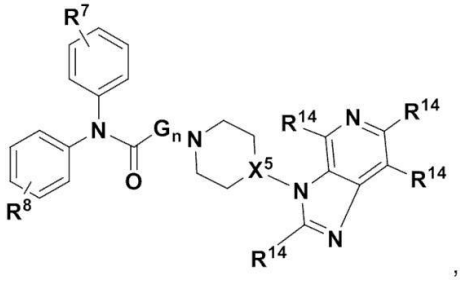


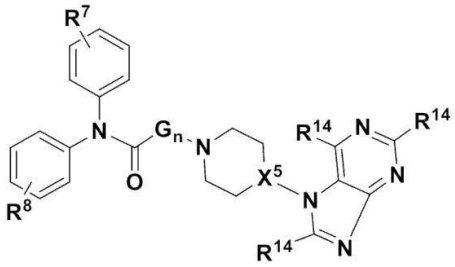
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２１に記載の化合物。

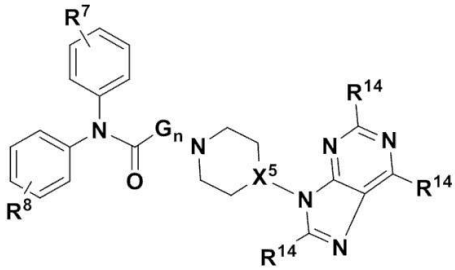
【請求項２４】

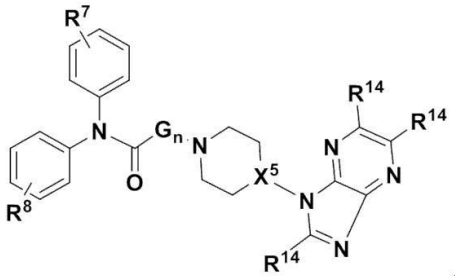
式（ＩＶ）の化合物は、式：

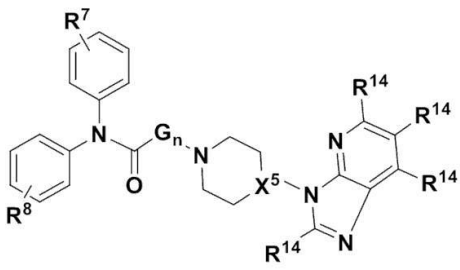
【化２８－１】


,

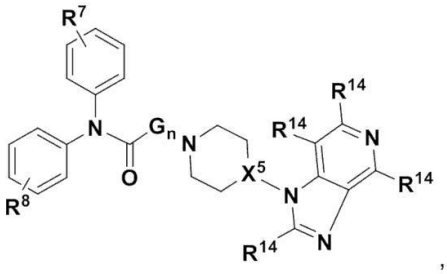

,

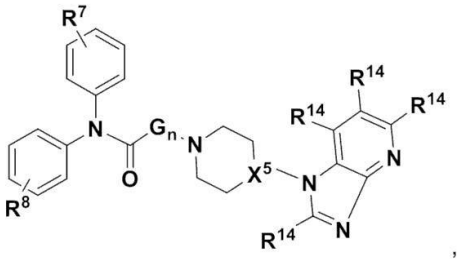

,

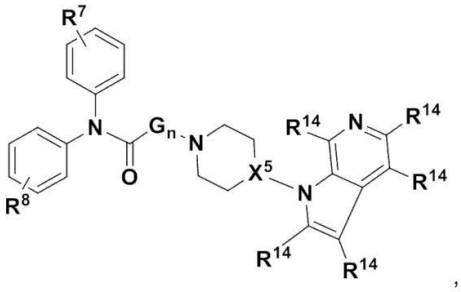

,

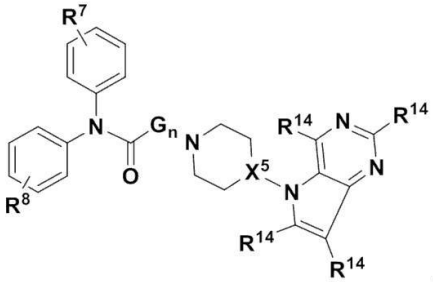

,

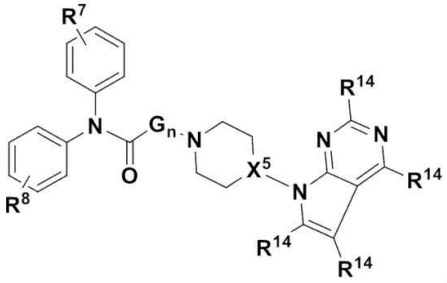
【化２８－２】


,

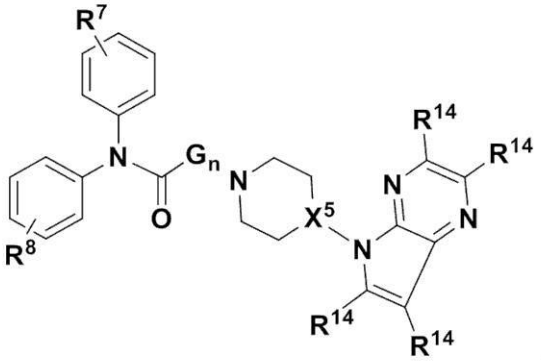
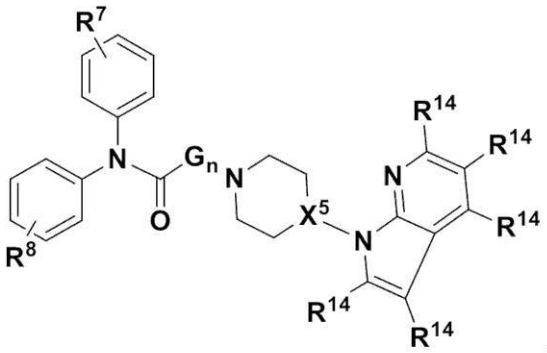
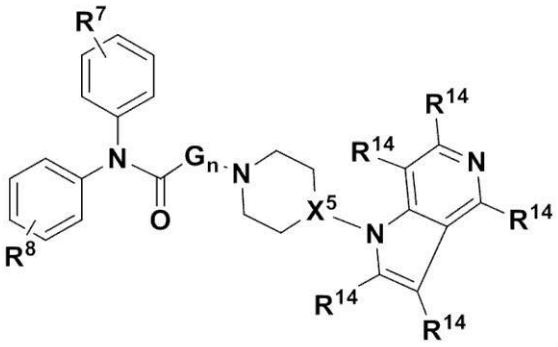
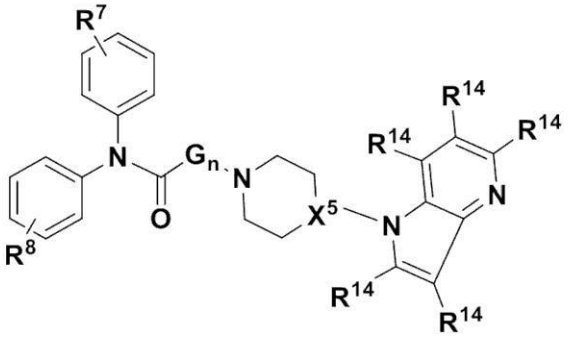

,


,


,


,

【化２８－３】

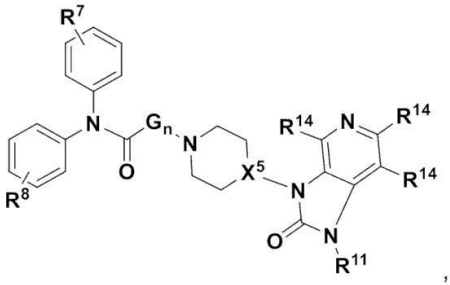

,

,

, 及び


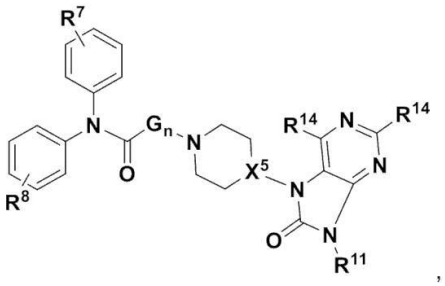
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２１に記載の化合物。

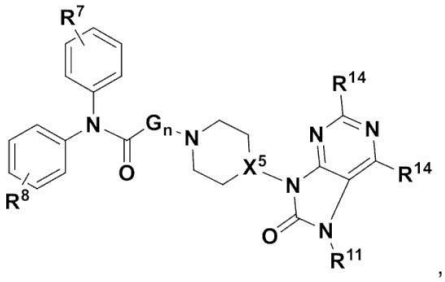
【請求項２５】

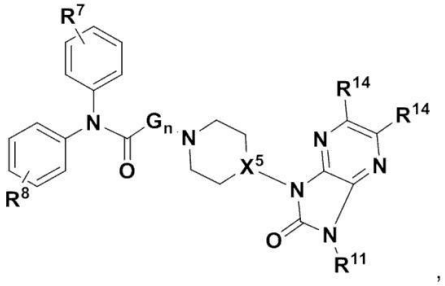
式（ＩＶ）の化合物は、式：

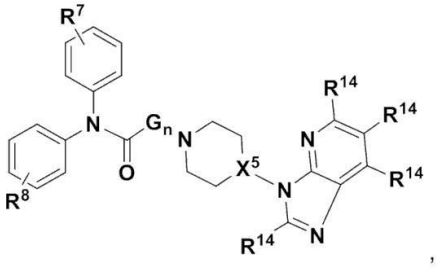
【化２９－１】


,

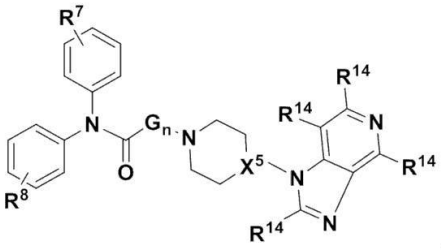
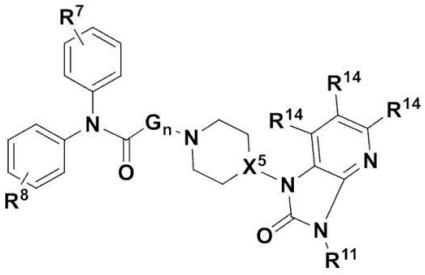
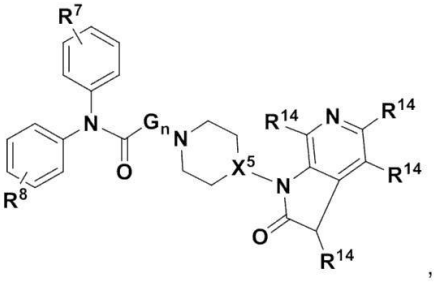
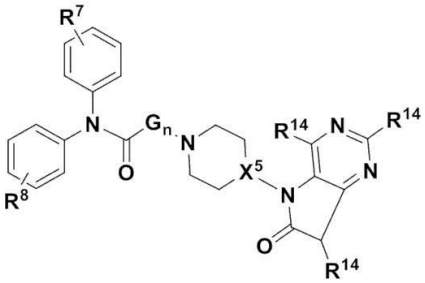
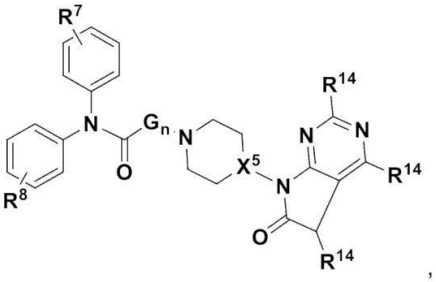
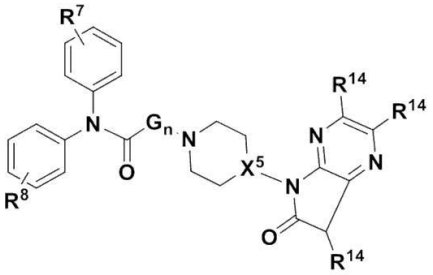
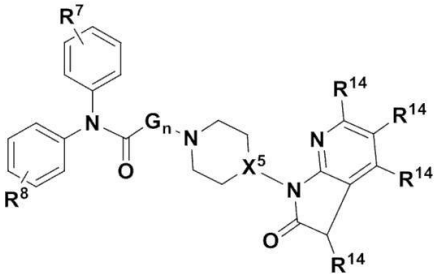

,


,


,


,

【化２９－２】

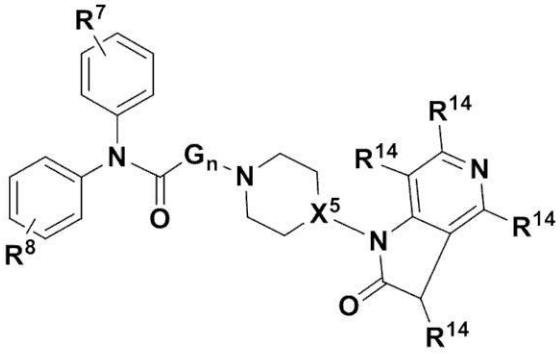

,

,

,

,

,

,

,

,

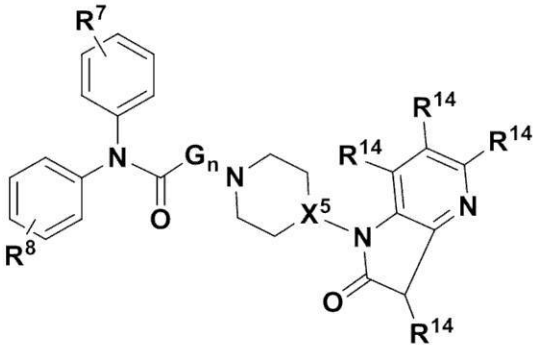
,

,

【化２９－３】



, 及び

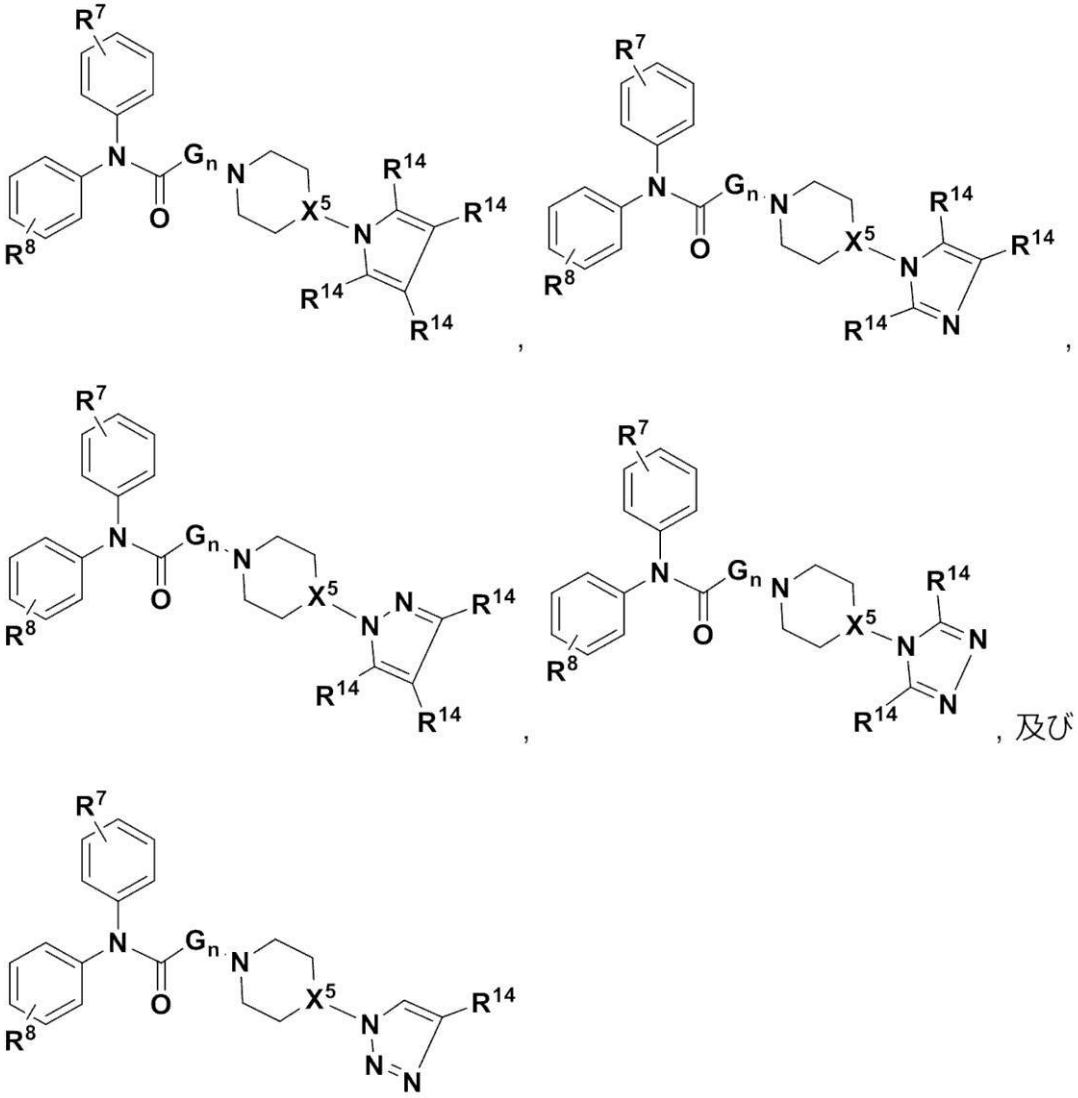


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２６】

式（ＩＶ）の化合物は、式：

【化３０】

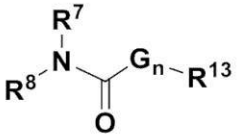


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２７】

式（Ｖ）：

【化３１】



(V)

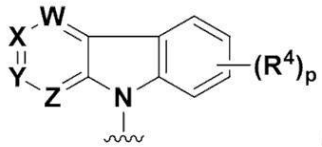
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであって、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

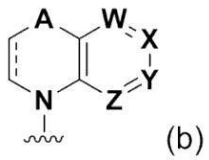
各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；

Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有す

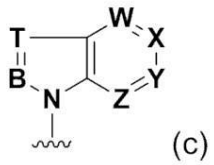
る炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；又は
　R^7及びR^8は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成することができ；
　R^{13}は、式：
【化３２】


(a)

　式中、WはN又はC－R^{14}であり；XはN又はC－R^{14}であり；YはN又はC－R^{14}であり；ZはN又はC－R^{14}であり；
　R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、S（O）$_x$（xは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
　R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、S（O）$_x$（xは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；pは、０、１、２、３又は４である；
【化３３】


(b)

　式中、AはS（O）$_x$（xは、０、１又は２である）；O；C－R^{14}であり、R^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、S（O）$_x$（xは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はAはN－R^{11}であり、R^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；
【化３４】

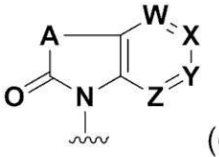

(c)

　式中、TはCR^{14}であり、各R^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、S（O）$_x$（xは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はTはN

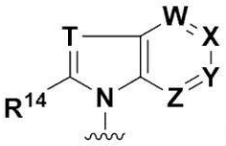
であり；

ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

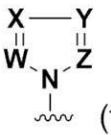
【化３５】



(d);



(e); 又は



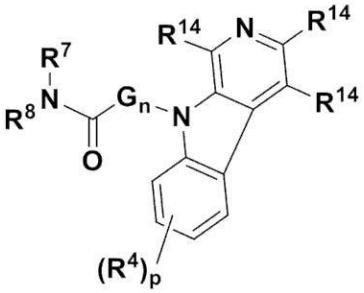
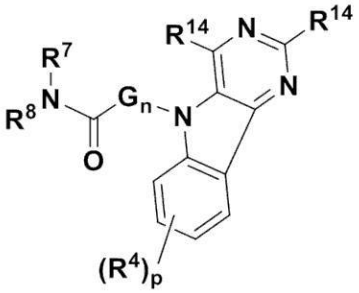
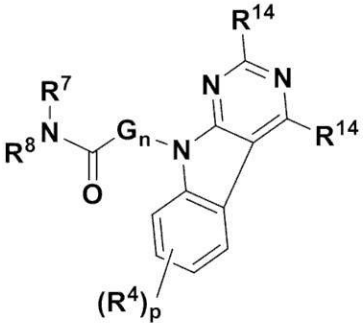
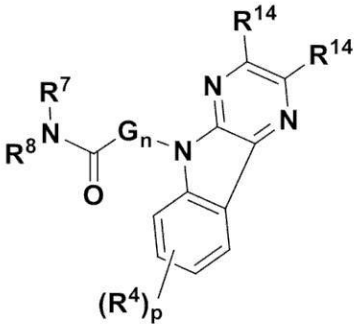
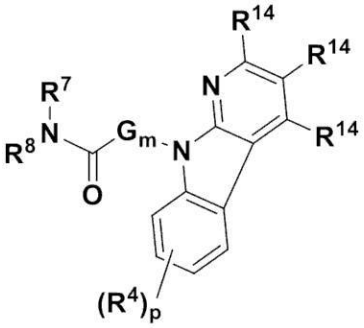
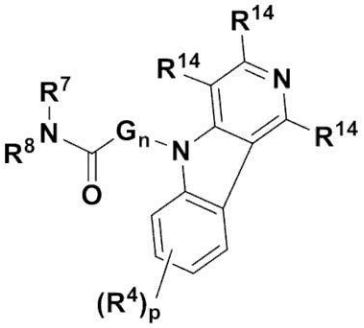
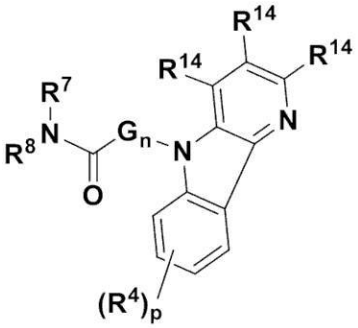
(f)

のヘテロシクリル基である、前記化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレート。

【請求項２８】

式（ＩＶ）の化合物は、式：

【化３６】

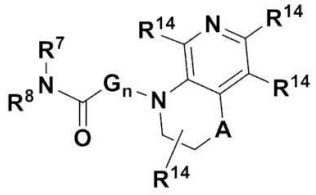
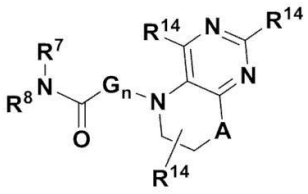
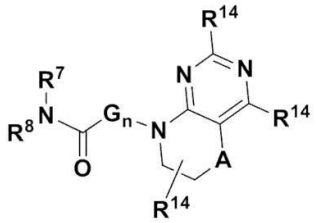
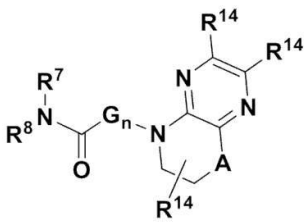
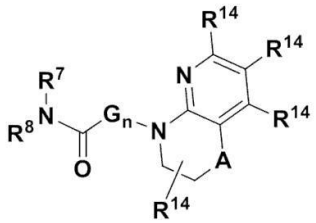
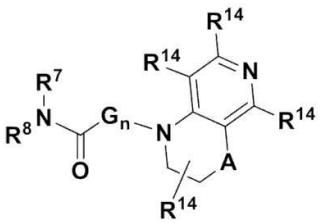
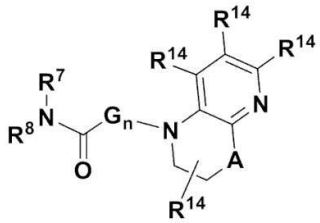
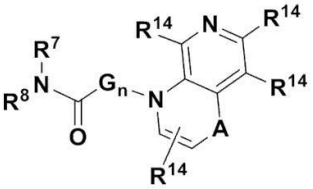
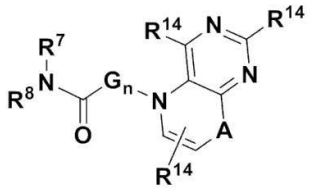
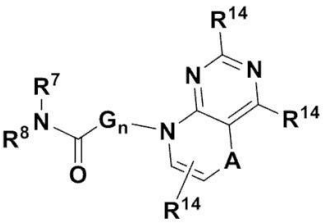
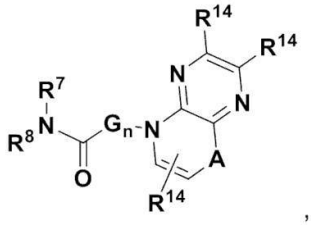

,

,

,

,

,

,
及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２７に記載の化合物。

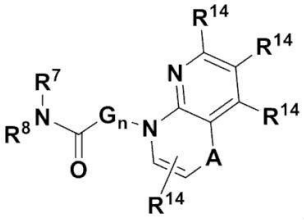
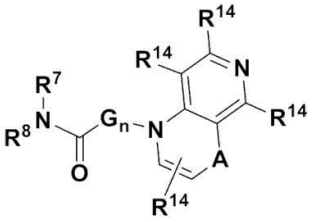
【請求項２９】

式（Ｖ）の化合物は、式：

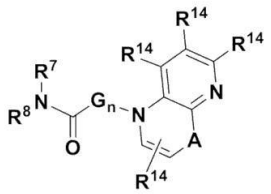
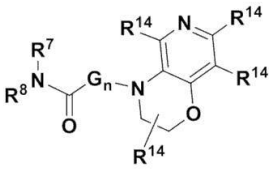
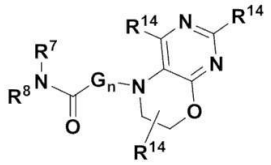
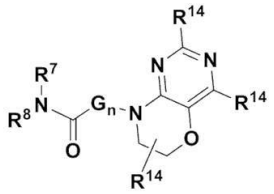
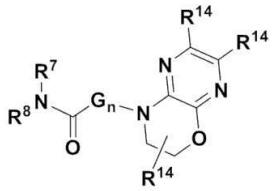
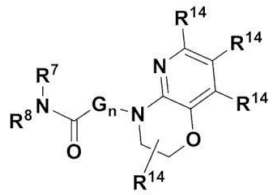
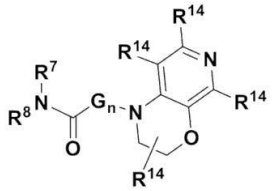
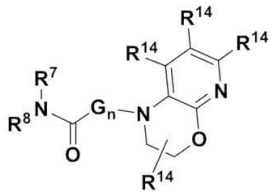
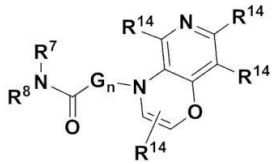
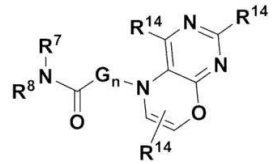
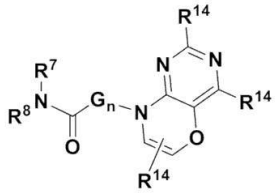
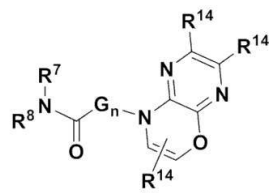
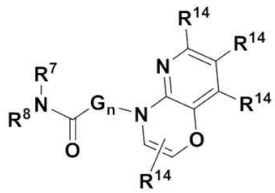
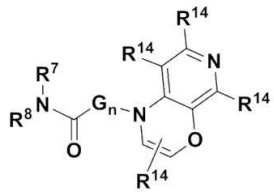
【化３７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

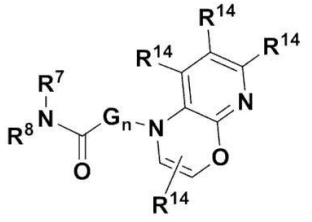
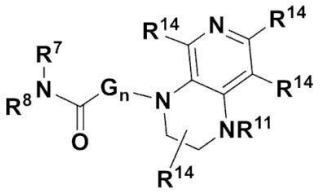
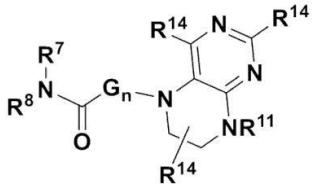
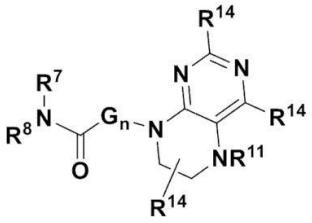
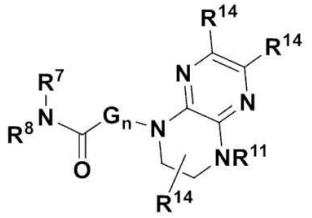
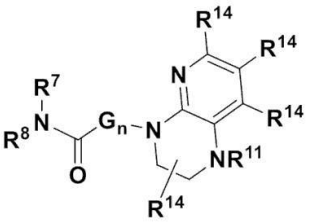
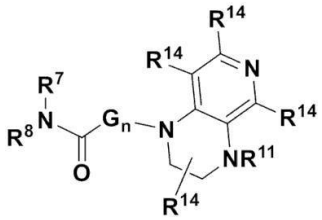
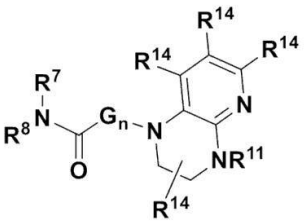
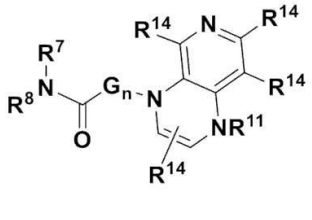
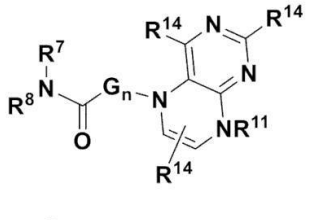
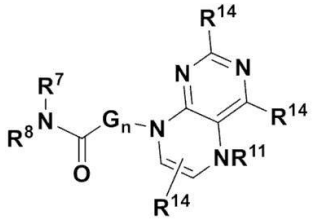
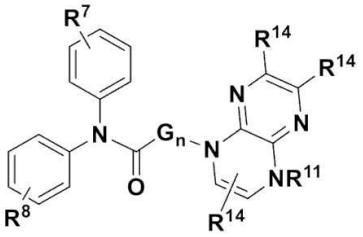
【化３７－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化３７－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

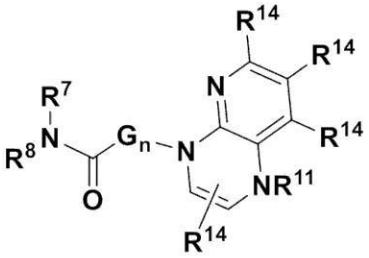
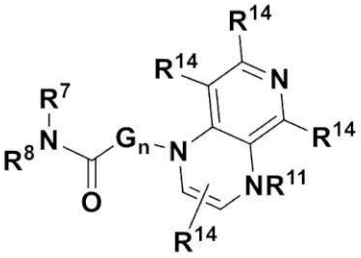
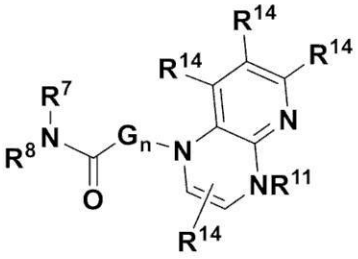
20

30

40

50

【化３７－４】

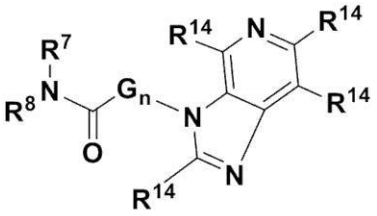
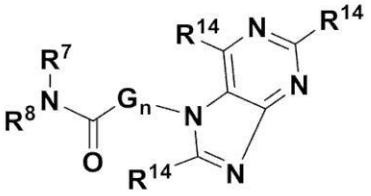
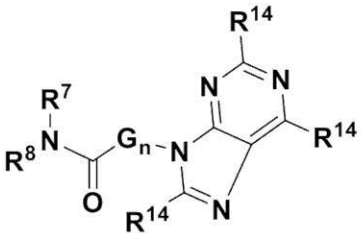
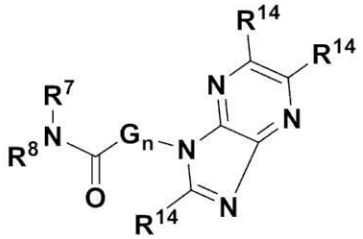
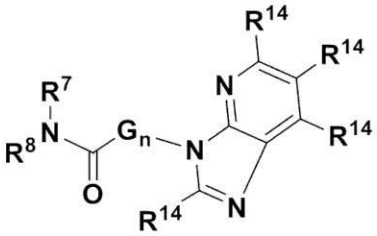
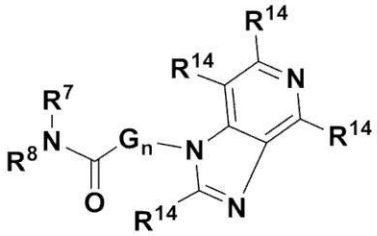
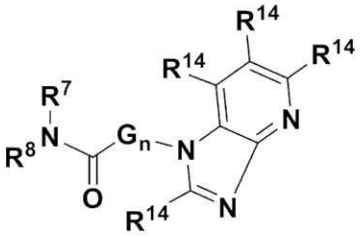
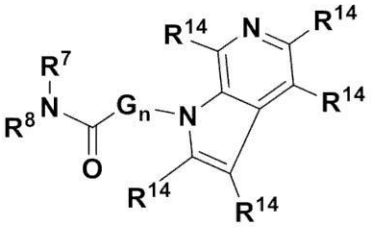
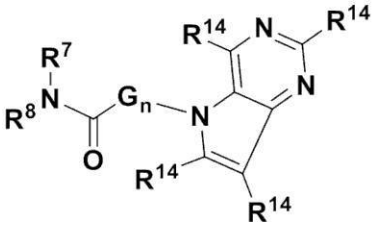
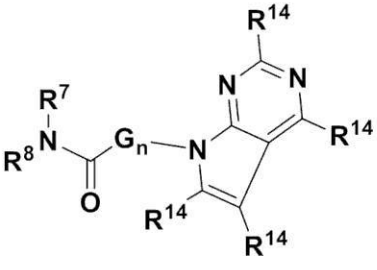

,

,
及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３０】

式（Ｖ）の化合物は、式：

【化３８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

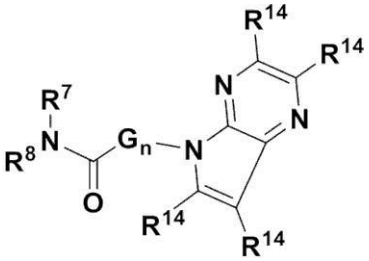
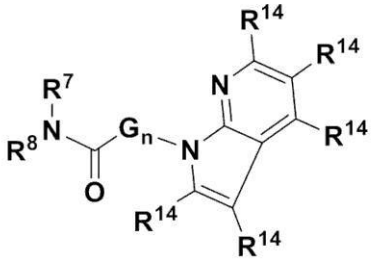
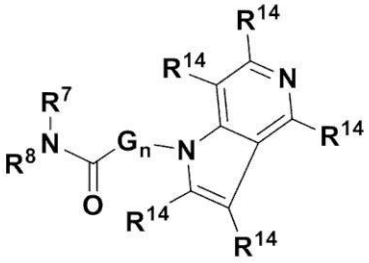
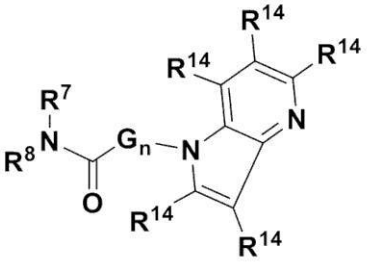
20

30

40

50

【化３８－２】

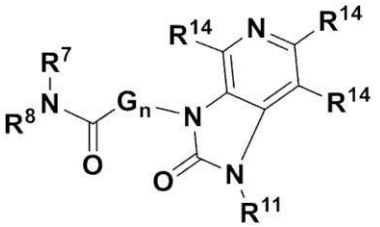
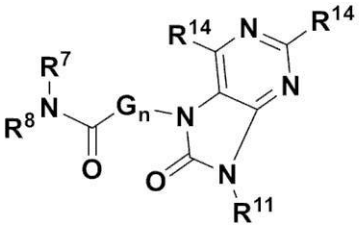
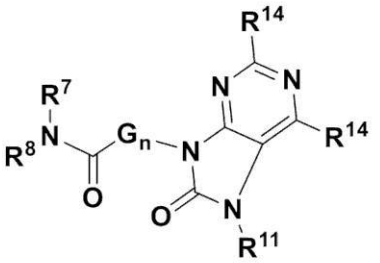
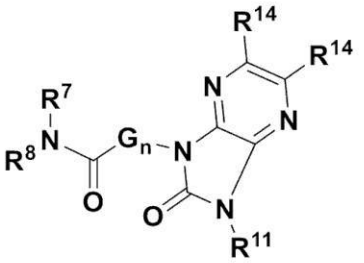
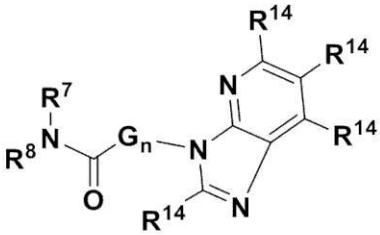
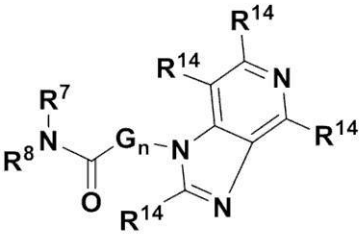
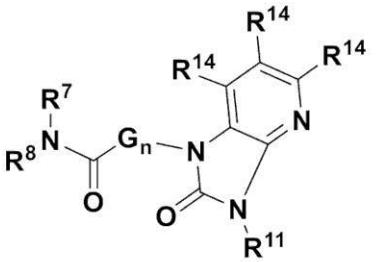
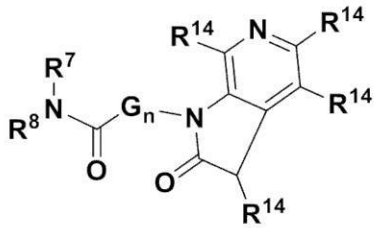
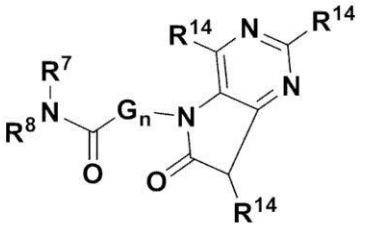
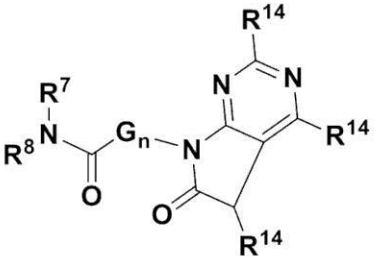

,

,


, 及び

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３１】

式（Ｖ）の化合物は、式：

【化３９－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

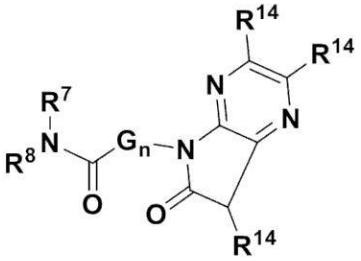
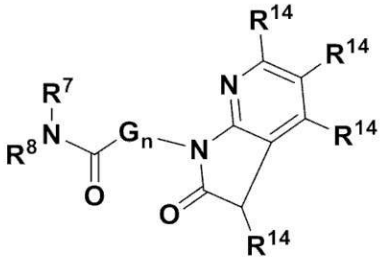
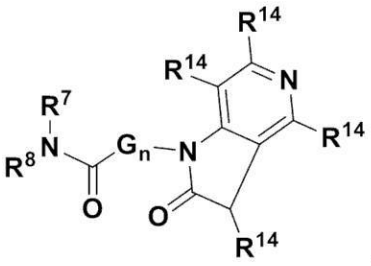
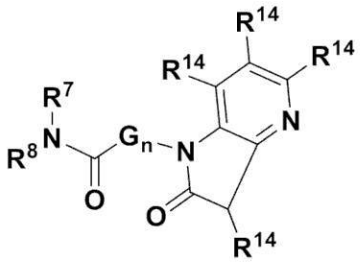
20

30

40

50

【化３９－２】

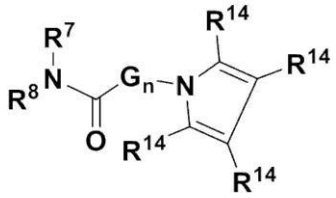
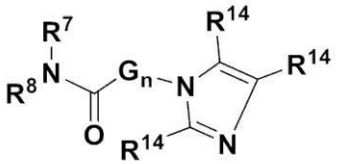
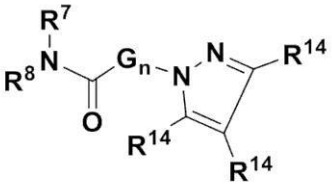
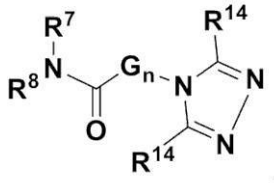
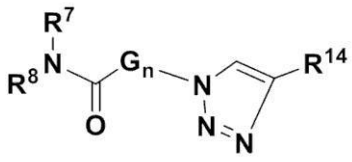

,

,


, 及び

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３２】

式（Ｖ）の化合物は、式：

【化４０】

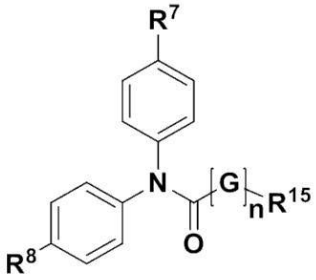

,

,

,

, 及び


の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３３】

式（ＶＩ）：

【化４１】



(VI)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであって、式中：

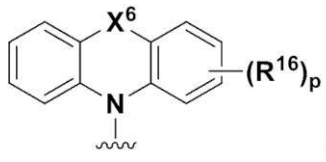
ｎは、０、１又は２であり；

各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；

Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

Ｒ^{15}は、式：

【化４２】



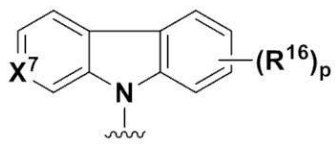
(i)

式中、Ｘ^{6}はアルキル、アルケニル、Ｓ、Ｏ又はＮＲ^{17}であり；

Ｒ^{17}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

Ｒ^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【化４３】



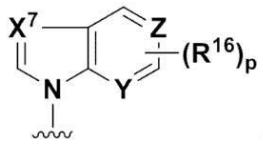
(ii)

式中、Ｘ^{7}はＮ又はＣ－Ｒ^{18}であり；Ｒ^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

Ｒ^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハ

ロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【化４４】



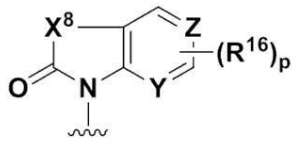
(iii)

式中、Ｘ^{7}はＮ又はＣ－Ｒ^{18}であり；Ｒ^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

Ｒ^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【化４５】



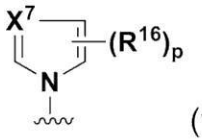
(iv)

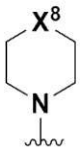
式中、Ｘ^{8}はＮＲ^{19}であり、Ｒ^{19}は、Ｈ、アルキル又はアリールであるか、又はＸ^{8}はＣ（Ｒ^{18}）$_{2}$でり、Ｒ^{18}は独立して水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

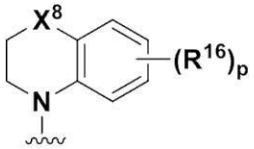
Ｒ^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{X}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【化４６】


(v);


(vi); 又は

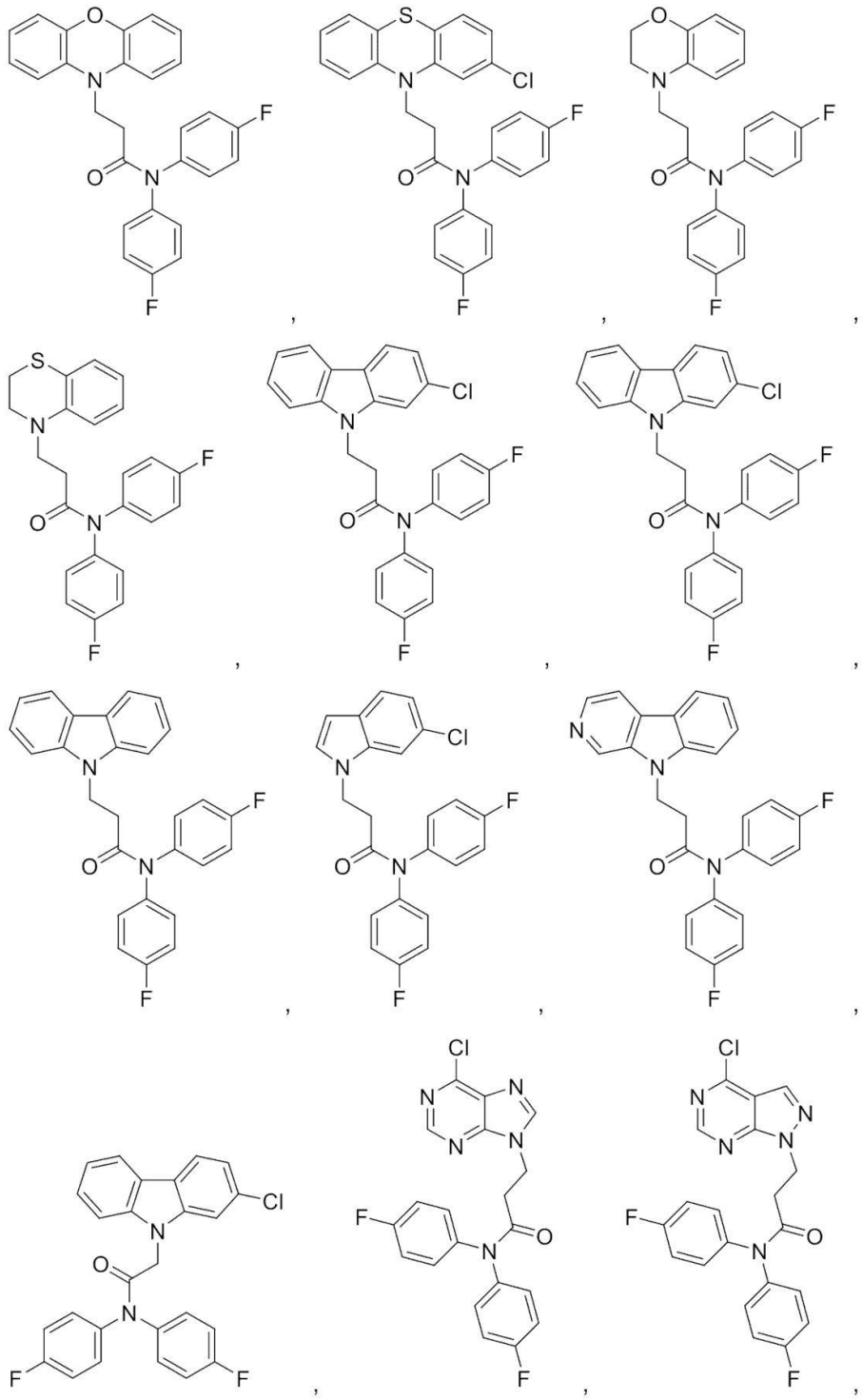


のヘテロシクリル基である、前記化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレート。

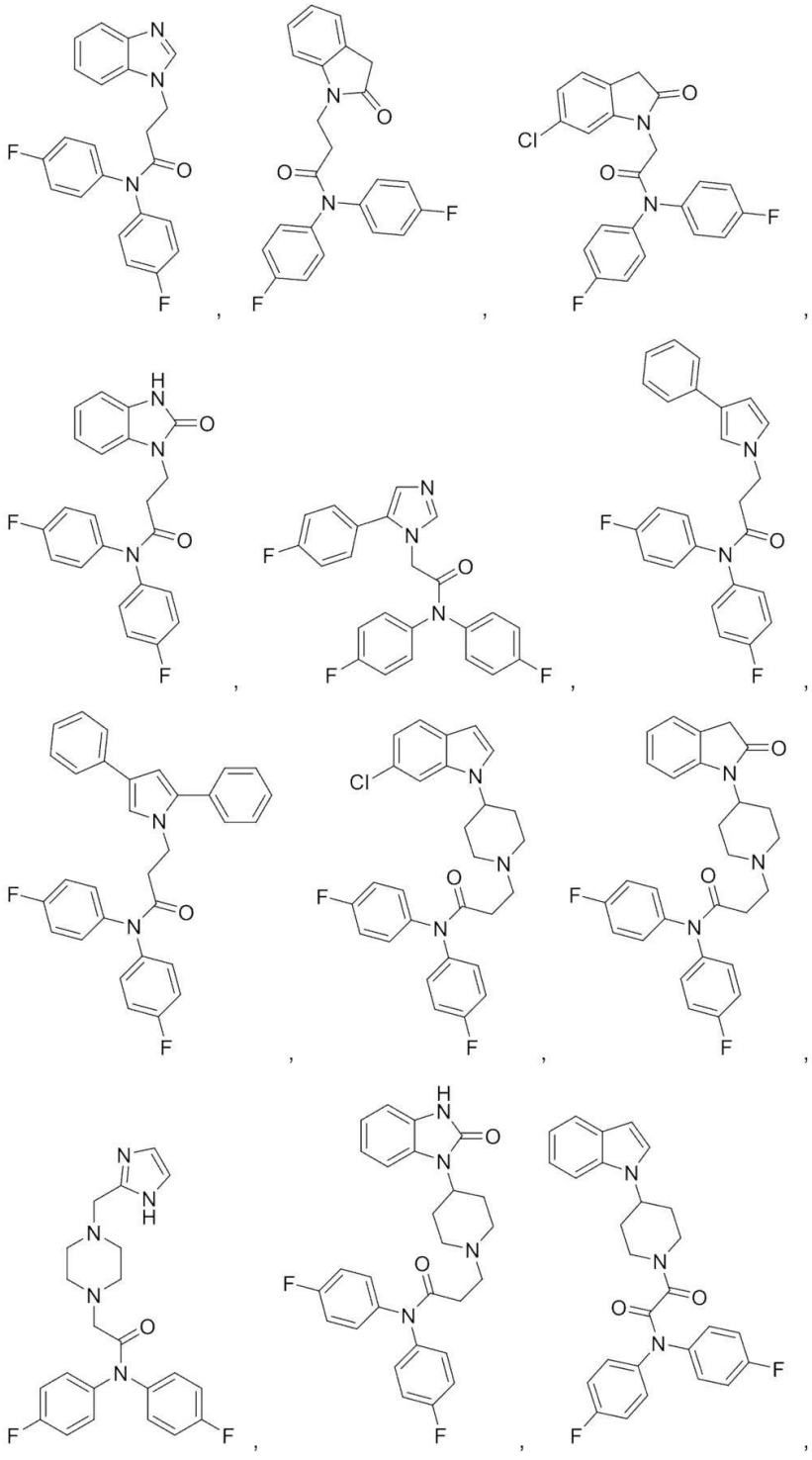
【請求項３４】

前記化合物は、式：

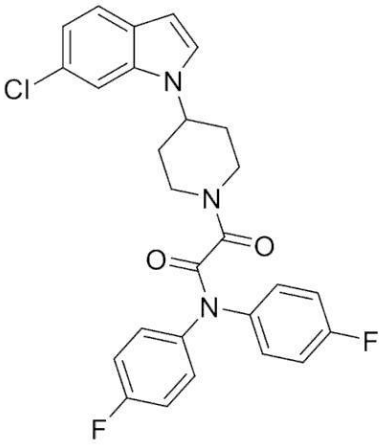
【化４７－１】



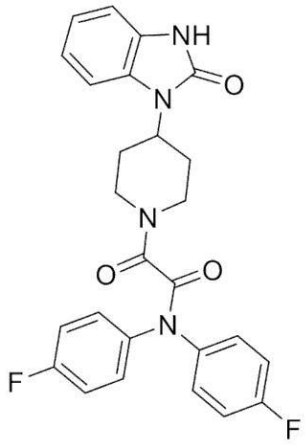
【化４７－２】



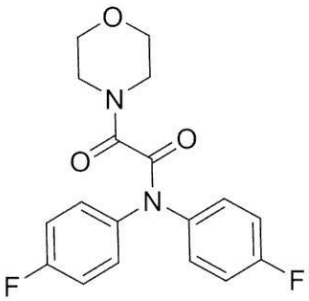
【化４７－３】



，



又は



の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである、請求項３３に記載の化合物。

【請求項３５】

請求項１、１５、２１、２７、又は３３に記載の１つ以上の化合物と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項３６】

治療有効量のクロルプロマジン、又は、請求項１、１５、２１、２７、又は３３に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、神経変性疾患を治療する方法。

【請求項３７】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びＡＬＳのうちの少なくとも１つである、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

治療有効量のクロルプロマジン、又は、請求項１、１５、２１、２７、又は３３に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、プロテオスタシスの調節不全を軽減、実質的に排除、又は排除する方法。

【請求項３９】

治療有効量のクロルプロマジン、又は、請求項１、１５、２１、２７、又は３３に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、天然変性タンパク質の蓄積を低減、実質的に排除、又は排除する方法。

【請求項４０】

クロルプロマジンを含む医薬組成物、又は、請求項３５に記載の医薬組成物のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む、神経変性疾患を治療する方法。

【請求項４１】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びＡＬＳ

のうちの少なくとも１つである、請求項３６に記載の方法。
【請求項４２】
クロルプロマジンを含む医薬組成物、又は、請求項３５に記載の医薬組成物のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む、プロテオスタシスの調節不全を軽減、実質的に排除、又は排除する方法。
【請求項４３】
クロルプロマジンを含む医薬組成物、又は、請求項３５に記載の医薬組成物のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む、天然変性タンパク質の蓄積を低減、実質的に排除、又は排除する方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
政府支援の声明
本発明は、国立衛生研究所によって授与されたＮＳ１１１３４７、ＡＧ０６１３０６、及びＧＭ０９２７１５の下で政府の支援を受けて行われた。政府は本発明の一定の権利を有する。
【０００２】
背景技術
細胞内のタンパク質合成、分解、折り畳み、輸送、及び凝集の調節は、総合的にプロテオスタシスとして知られている。プロテオスタシスは、タンパク質をそれぞれの機能を実行するのに適切な場所、量、及び形態で存在させるように働く、様々な細胞機構によって維持される。プロテオスタシスに関与する経路の１つが調節不全になると、細胞や隣接細胞にさえも壊滅的な影響を与える可能性がある。ますます広がっているこの例の１つは、パーキンソン病（ＰＤ）、アルツハイマー病（ＡＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、及び筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）などの神経変性疾患において見られる。これらの神経変性疾患では、特定の凝集しやすいタンパク質（以下、天然変性タンパク質（ＩＤＰ）と称する）の蓄積が、それらの制御されていない凝集とオリゴマー化（以下、凝集とオリゴマー化は同じ意味で使用される）によって引き起こされる毒性シグナル伝達及びプロテオスタシスの破壊につながる。例えば、ＩＤＰのα－シヌクレイン（α－ｓｙｎ）とそのオリゴマーは、ＰＤの病因と関連している。ＩＤＰは、三次構造を欠いていることにより多数のコンフォメーションを取り、多くの結合パートナーと相互作用することを可能にすることにちなんで名付けられた。ＩＤＰは総じて短命のシグナル伝達タンパク質又は転写因子であり、他の細胞成分と高度に結合し、遊離細胞質レベルを低く保つ。さらに、非結合ＩＤＰは、ＩＤＰ消化に関与するデフォルトのプロテアーゼである２０Ｓプロテアソームによって容易に分解される。神経変性疾患で見られるＩＤＰの蓄積は、それらの正常な調節に対するいくつかの混乱（例えば、突然変異、発現の変化、酸化ストレス、老化、プロテアソーム障害など）のうちの１つの結果として始まることがある。α－ｓｙｎがＰＤの唯一の原因ではないかもしれないが、ＳＮＣＡ遺伝子の突然変異に起因する家族性ＰＤなど、この疾患におけるα－ｓｙｎの重要な役割を裏付ける強力な証拠がある。単量体α－ｓｙｎレベルの上昇は、ニューロンにおいてアポトーシスを誘導する凝集を引き起こすことも知られている。さらに、α－ｓｙｎ及び他のＩＤＰのオリゴマー型は、プロテアソームを直接阻害し、そのＩＤＰ濃度を調節する能力をさらに阻害することが最近示された。これらのデータは全体として、α－ｓｙｎの蓄積及びＩＤＰのオリゴマー種の形成がＰＤの進行において重要な役割を果たすことを示唆している。定義された結合ポケットがないため、ａ－ｓｙｎなどのＩＤＰ及びそれらの凝集体を、従来の低分子薬物設計で標的とすることは困難である。現在、ＩＤＰの蓄積に関連する神経変性疾患の進行を妨げる効果的な治療法はない。
【発明の概要】
【０００３】
本開示は、プロテアソーム機能を増強し、損なわれたプロテアソームの活性を回復する

小分子に関する。小分子プロテアソームエンハンサーは、凝集しやすいタンパク質の毒性蓄積を抑制し、凝集しやすいタンパク質によって引き起こされる神経細胞死を抑制する。したがって、本開示は、神経変性疾患を治療するための治療薬としての小分子の使用に関する。神経変性疾患には、アルツハイマー病（ＡＤ）及びその他の認知症、パーキンソン病（ＰＤ）及びＰＤ関連障害、プリオン病、運動ニューロン疾患（ＭＮＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）が含まれるが、これらに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【０００４】

図面は、本明細書で説明する様々な実施形態を全般的に、限定ではなく例として示している。

【図１】ビヒクル対照と比較した、ＣＰＺ、化合物２、又は化合物１９のいずれかの濃度範囲（０～８０μＭ）の存在下で２０Ｓ又は２６Ｓプロテアソームを処理した３つの蛍光ペプチドプローブ（Ｓｕｃ－ＬＬＶＹ－ＡＭＣ、Ｚ－ＬＬＥ－ＡＭＣ、及びＢｏｃ－ＬＲＲ－ＡＭＣ）の等モル混合物のタンパク質分解における増加倍数のプロットである。このデータはトリプリケート（ｎ＝３）で収集された。

【図２Ａ】図２Ａ～２Ｆは、２０Ｓプロテアソームのα１－２サブユニット間ポケットにおける、Ａｕｔｏｄｏｃｋ　Ｖｉｎａ及びＰｙＭｏｌを用いた、ＣＰＺアナログの好ましいドッキング部位の図（図２Ａ）；着目した２つのアミノ酸残基、Ｙ１５９及びＣ１６１の位置の図（図２Ｂ）；ＢＩＯＶＩＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｔｕｄｉｏ２０２０を使用して表示された、化合物２（図２Ｃ）、化合物７（図２Ｄ）、化合物９（図２Ｅ）、及び化合物１９（図２Ｆ）の予測される結合相互作用の図である。

【図２Ｂ】同上。

【図２Ｃ】同上。

【図２Ｄ】同上。

【図２Ｅ】同上。

【図２Ｆ】同上。

【図３】０．１ｍＭ、０．５ｍＭ、１ｍＭ、及び５ｍＭの化合物２、８、又は１９で処理した精製２０Ｓプロテアソームによるａ－シヌクレインの分解をを示す。以前に報告されたＴＣＨ－１６５を陽性対照として使用した。各化合物によるａ－シヌクレイン分解の定量はトリプリケートで行った。統計的有意性を決定するために一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）の統計分析を使用した（ｎｓ＝有意差なし、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。

【図４Ａ】図４Ａ～４Ｂは、ビヒクル（ＤＭＳＯ）、ＢＴＺ、ＴＣＨ－１６５、化合物１９、化合物２又は不活性対照８で処理したＨｅｋ－２９３Ｔ細胞におけるＡ５３Ｔα－シヌクレインの代表的なウエスタンブロット（４つのうちの１つ）（図４Ａ）；及びビヒクル対照（１００％）に対して標準化された処置についての残存Ａ５３Ｔα－ｓｙｎの定量（４回の別々の実験のＡ５３Ｔα－ｓｙｎ／β－アクチン比を使用）を示す。エラーバーは標準偏差を示す。統計的有意性を決定するために一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）の統計分析を使用した（ｎｓ＝有意差なし、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）（図４Ｂ）。

【図４Ｂ】同上。

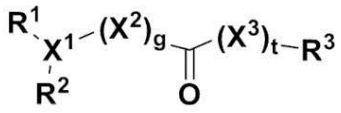
【発明を実施するための形態】

【０００５】

現在、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の進行を予防又は遅らせるための利用可能な治療法はない。現在、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の進行を予防又は遅らせるための利用可能な治療法はない。本開示は、哺乳動物のプロテアソームの生物学的に活性なエンハンサーであることが本明細書で示されている化学種に関する。本明細書に記載の化学種は、クロルプロマジン及びその誘導体に基づいている。

【０００６】
本開示は、クロルプロマジン及びその誘導体、ならびにとりわけ、神経変性疾患を予防し又はその進行を遅らせるためのそれらの使用に関する。したがって、本開示は、式（Ｉ）：

【０００７】
【化１】

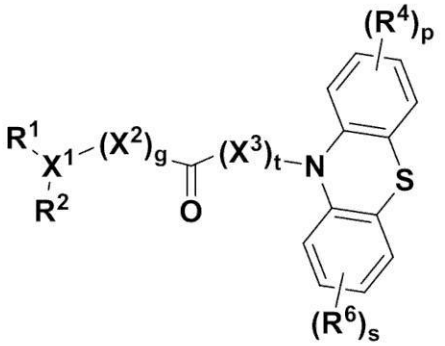


(I)

【０００８】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：
R^1は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
R^3はアリール又はヘテロアリール（例えば、フェノチアジン及びカルバゾールなどの三環式ヘテロアリール；ならびにインドールなどの二環式ヘテロアリール）であり；
X^1はＮ又はＣR^5であり、R^5は存在しない（例えば、X^1がアルケニルである場合）か、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールであり；
X^2はアルキル又はアルケニルであり；
X^3はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。いくつかの例では、ｇは０で、ｔは１である。他の例では、ｇは１で、ｔは０である。

【０００９】
式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉａ）：

【００１０】
【化２】



(Ia)

【００１１】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

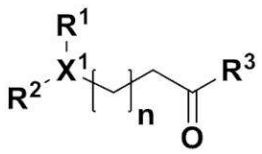
Ｒ^{1}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、アリール又はヘテロアリール（例えば、フェノチアジン及びカルバゾールなどの三環式ヘテロアリール；ならびにインドールなどの二環式ヘテロアリール）であり；
Ｘ^{1}はＮ又はＣＲ^{5}であり、Ｒ^{6}は存在しない（例えば、Ｘ^{1}がアルケニルである場合）か、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；
Ｘ^{2}はアルキル又はアルケニルであり；
Ｘ^{3}はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならず；
Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；
Ｒ^{6}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；
ｐは０、１、２、３、又は４であり；
ｓは０、１、２、３、又は４である。

【００１２】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（Ｉｂ）及び（Ｉｃ）：

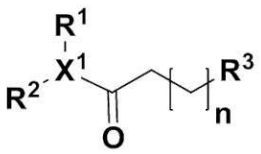
【００１３】

【化３】



(Ib)

及び



(Ic)

【００１４】

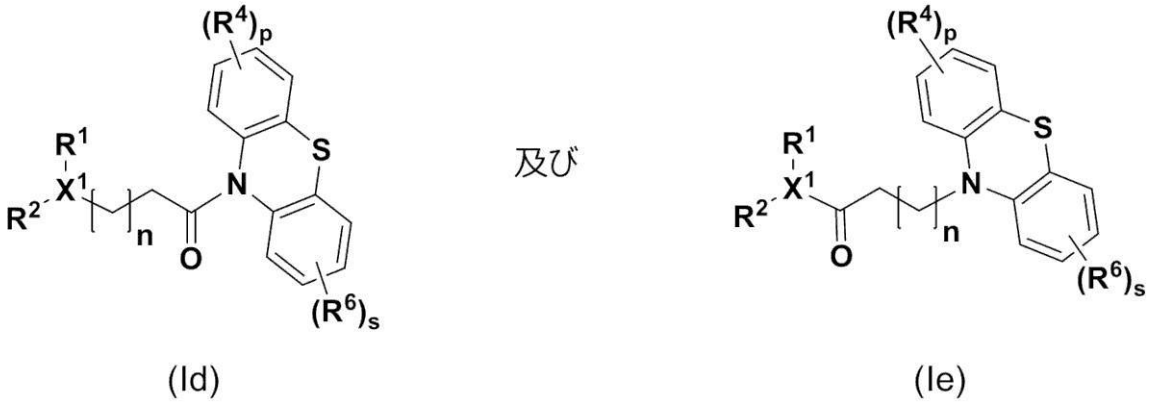
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは０、１又は２である。

【００１５】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（Ｉｄ）及び（Ｉｅ）：

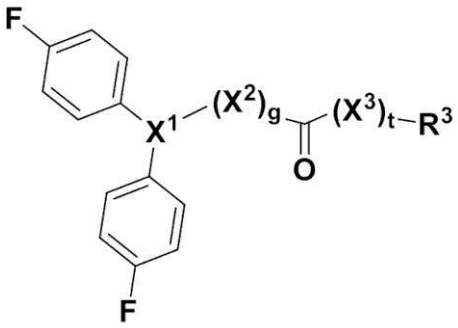
【００１６】

【化４】



(Id) (Ie)

【００１７】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは０、１又は２である。
【００１８】
式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（Ｉｆ）：
【００１９】
【化５】



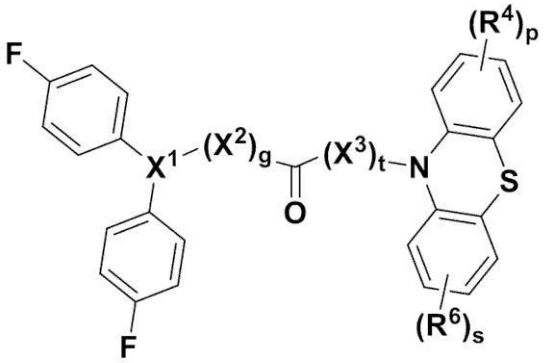
(If)

【００２０】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
R^3はアリール又はヘテロアリール（例えば、フェノチアジン及びカルバゾールなどの三環式ヘテロアリール；ならびにインドールなどの二環式ヘテロアリール）であり；
X^1はＮ又はＣＲ^{5}であり、R^5は存在しない（例えば、X^1がアルケニルである場合）か、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；
X^2はアルキル又はアルケニルであり；
X^3はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。いくつかの例では、ｇは０で、ｔは１である。他の例では、ｇは１で、ｔは０である。
【００２１】

式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉｇ）：

【００２２】

【化６】



(Ig)

【００２３】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

Ｘ^{1}はＮ又はＣＲ^{5}であり、Ｒ^{5}は存在しない（例えば、Ｘ^{1}がアルケニルである場合）か、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；

Ｘ^{2}はアルキル又はアルケニルであり；

Ｘ^{3}はアルキル又はアルケニルであり；

ｇは０又は１であり；

ｔは０又は１でり；

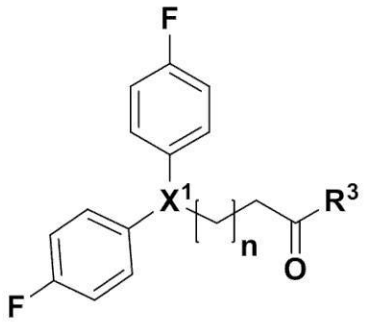
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。いくつかの例では、ｇは０で、ｔは１である。他の例では、ｇは１で、ｔは０である。

【００２４】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（Ｉｈ）及び（Ｉｉ）：

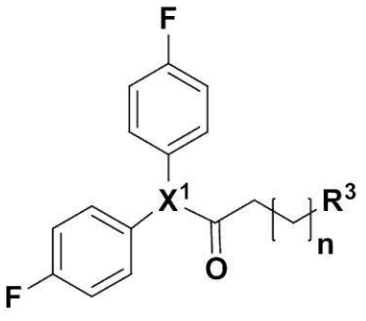
【００２５】

【化７】



(Ih)

及び



(Ii)

【００２６】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

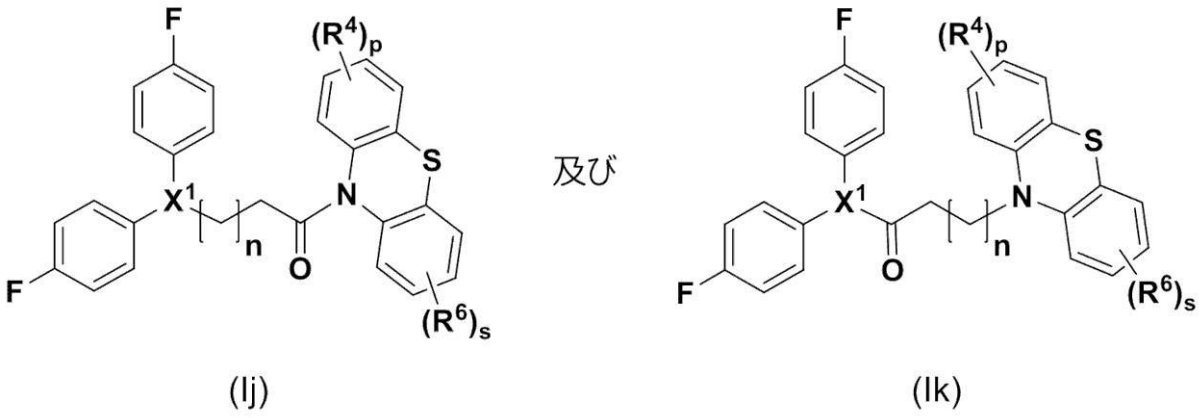
ｎは、０、１又は２である。

【００２７】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（Ｉｊ）及び（Ｉｋ）：

【００２８】

【化８】



(Ij) (Ik)

【００２９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

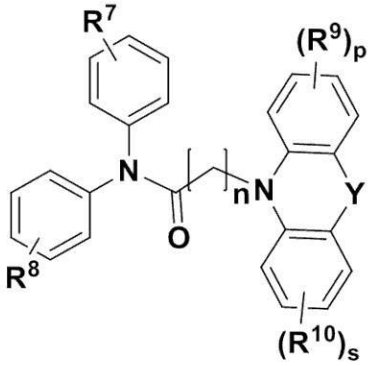
ｎは、０、１又は２である。

【００３０】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の例は、式（ＩＩ）：

【００３１】

【化９】



(II)

【００３２】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

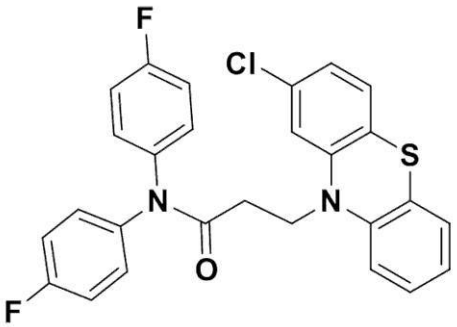
ＹはＳ（Ｏ）$_x$であり、ｘは、０、１又は２、Ｏ、ＣＨ$_2$、又はＹはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は少なくとも１つのハロ（例えば、ＣＨＦ$_2$、ＣＣＦ$_3$、ＣＣｌ$_3$などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、及びＲ^{10}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、ＣＨＦ$_2$、ＣＣＦ$_3$、ＣＣｌ$_3$などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

ｐは、０、１、２、３、又は４であり；

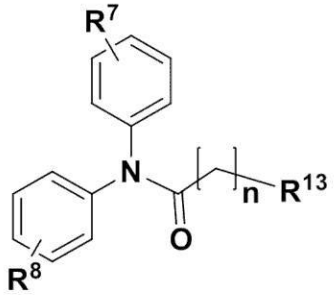
ｓは、０、１、２、３、又は４である。

【００３３】
式（Ｉ）及び（Ｉａ）～（Ｉｋ）の化合物において、Ｒ^{1}のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリール基は、非置換又は本明細書に記載のように置換され得る。例えば、Ｒ^{1}のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基が置換される場合、それらは、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＦ）、アミノ、ＯＲ^{12}（Ｒ^{12}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換され得る。
【００３４】
式（Ｉ）及び（Ｉａ）～（Ｉｋ）の化合物において、Ｒ^{2}のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリール基は、非置換又は本明細書に記載のように置換され得る。例えば、Ｒ^{2}のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基が置換される場合、それらは、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＦ）、アミノ、ＯＲ^{12}（Ｒ^{12}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換され得る。
【００３５】
式（Ｉ）及び（Ｉａ）～（Ｉｋ）の化合物において、Ｒ^{3}のアリール又はヘテロアリール基は、非置換であっても、本明細書に記載のように置換されていてもよい。例えば、Ｒ^{3}のアリール又はヘテロアリール基が置換されている場合、それらは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＦ）、アミノ、ＯＲ^{12}で置換することができ、ここでＲ^{12}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキル、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルである。
【００３６】
式（Ｉ）の化合物の例には、式：
【００３７】
【化１０】



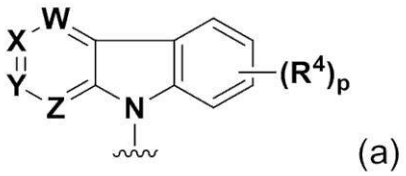
【００３８】
の化合物、その薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物又はクラスレートが含まれるが、これらに限定されない。
本開示は、式（ＩＩＩ）：
【００３９】

【化１１】



(III)

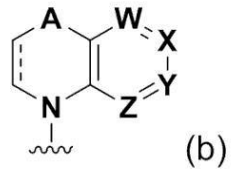
【００４０】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートにも関し、式中：
ｎは、０、１又は２であり；
R^7及びR^8はそれぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロ（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
R^{13}は、式：
【００４１】
【化１２】



(a)

【００４２】
式中、ＷはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；
R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；
【００４３】

【化１３】



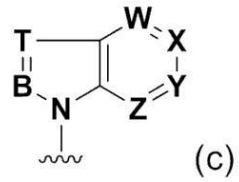
【００４４】

式中、破線は二重結合を表してもよく；

ＡはＳ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ（Ｒ^{14}）$_2$であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、ＣＨＦ$_2$、ＣＣＦ$_3$、ＣＣｌ$_3$などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【００４５】

【化１４】



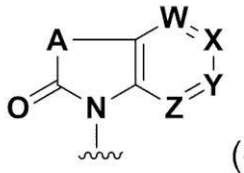
【００４６】

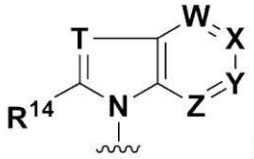
式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

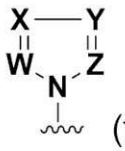
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【００４７】

【化１５】


(d);


(e); 又は


(f)

【００４８】

のヘテロシクリル基である。

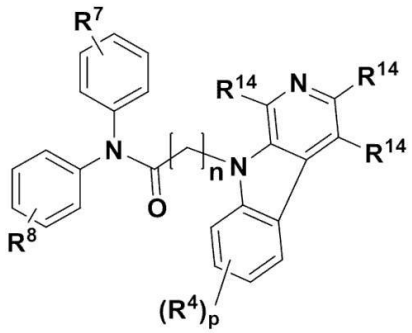
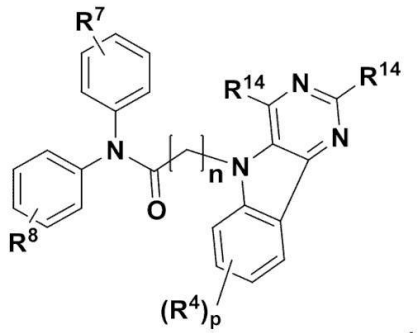
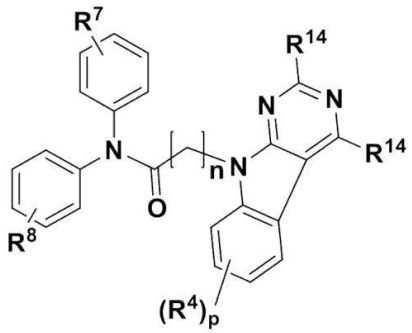
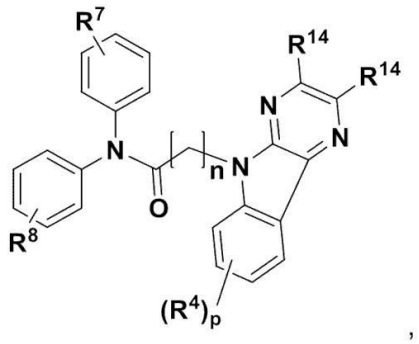
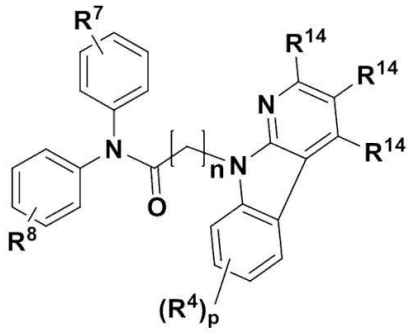
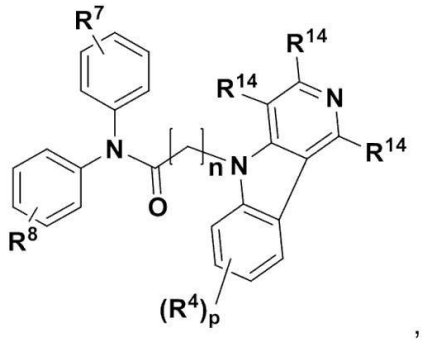
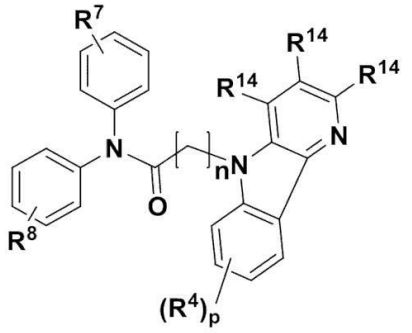
本明細書で使用される「電子求引基」という用語は、例えば共鳴又は誘導効果によって、隣接する原子からそれ自体に向かって電子密度を引き寄せる任意の原子又は基である。適切な電子求引基には、ハロ、シアノ、フルオロアルキル（例えば、ＣＦ$_3$）、パーフルオロアルキル、カルボキシ（ＣＯ$_2$Ｈ）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロカルボニル（例えば、ＣＦ$_3$Ｃ（Ｏ）－）、ホルミル（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、アシル、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、アルコキシスルホニル（例えば、ＲＳＯ$_2$－）、アリールオキシスルホニル（例えば、アリール－Ｏ－ＳＯ$_2$－）、パーフルオロアルキルスルホニル（例えば、ＣＦ$_3$ＳＯ$_2$－）、アルキルスルホニル（例えば、アルキル－ＳＯ$_2$－）、アゾ（－Ｎ$_3$）、アルケニル、アルキニル、ジアルキルホスホナート（例えば、（アルキル－Ｏ）$_2$－Ｐ（Ｏ）－）、ジアリールホスホナート（例えば、（アリール－Ｏ）$_2$Ｐ（Ｏ）－）、又はそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【００４９】

式（ＩＩＩ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【００５０】

【化１６】


,

,

,

,

,

, 及び


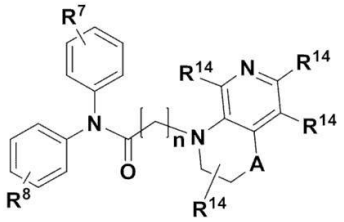
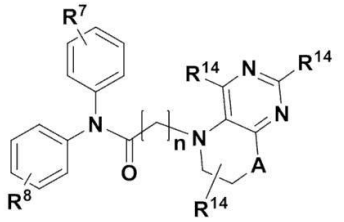
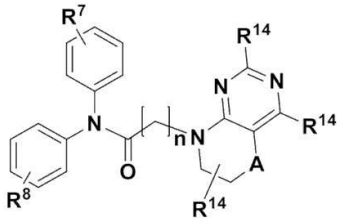
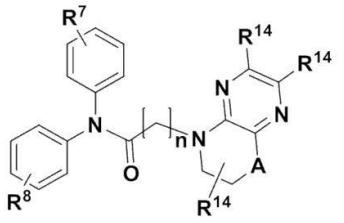
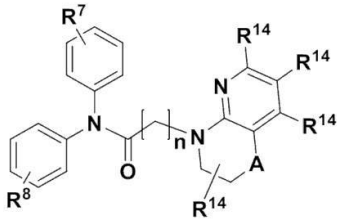
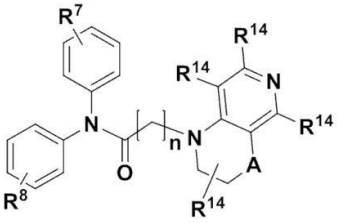
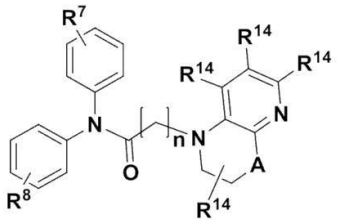
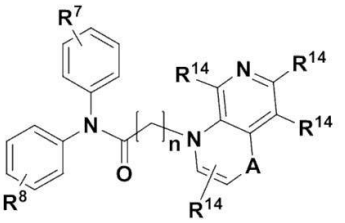
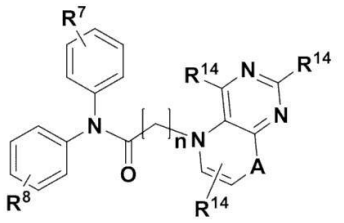
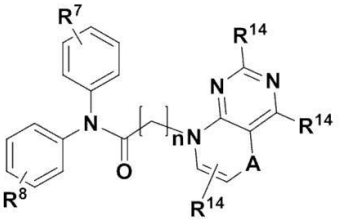
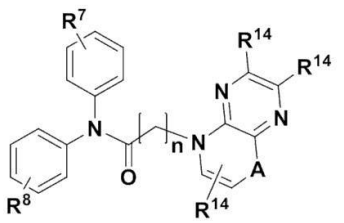
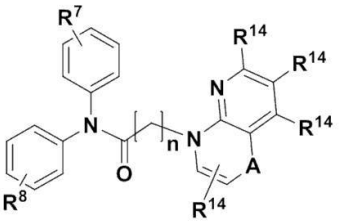
【００５１】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（ＩＩＩ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

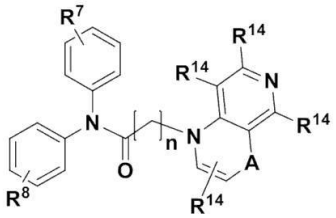
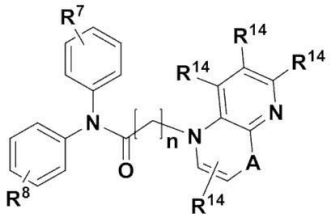
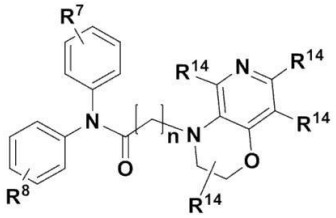
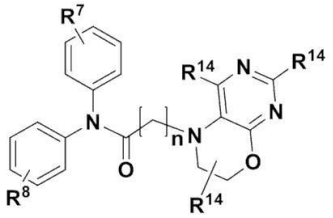
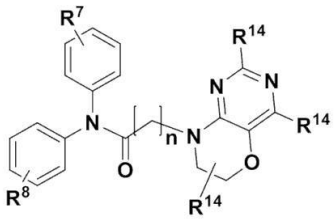
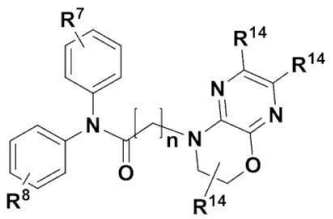
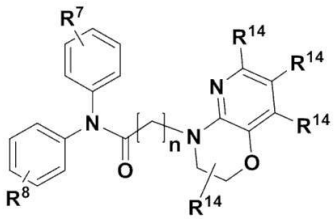
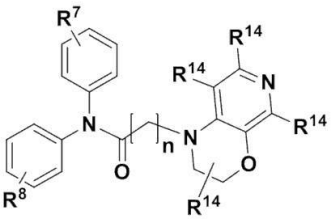
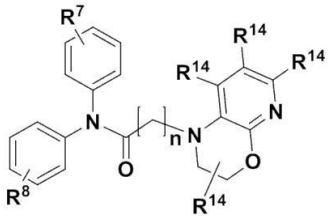
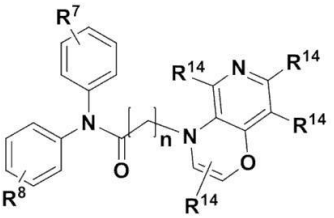
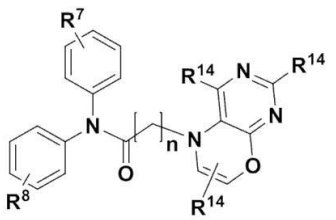
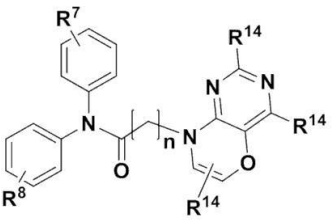
【００５２】

【化１７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

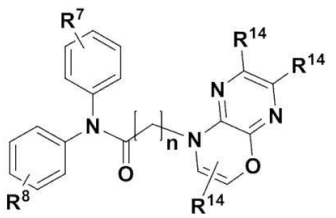
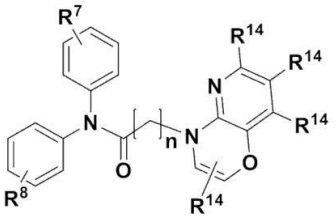
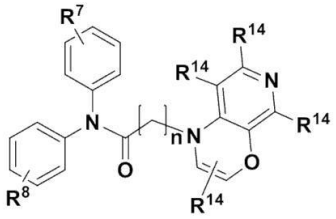
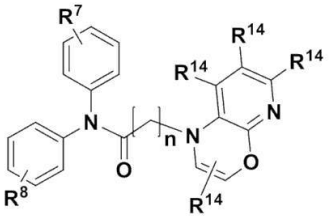
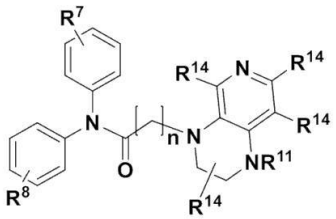
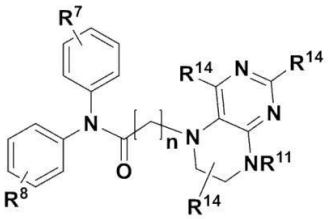
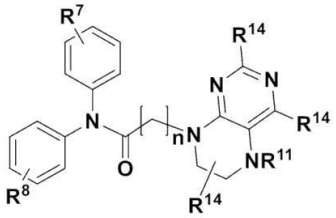
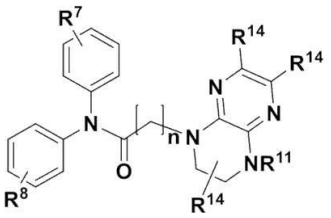
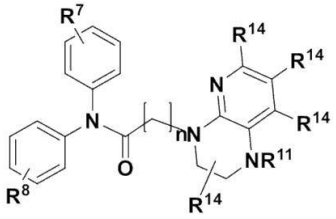
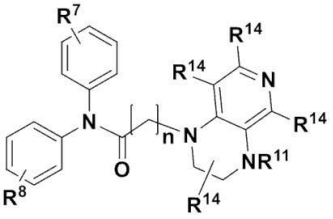
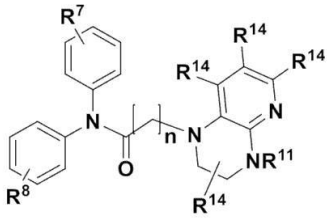
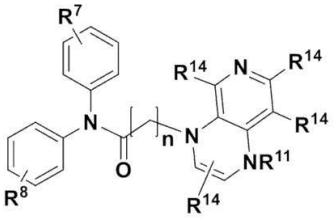
【００５３】

【化１７－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

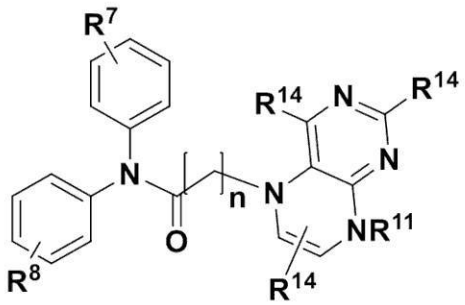
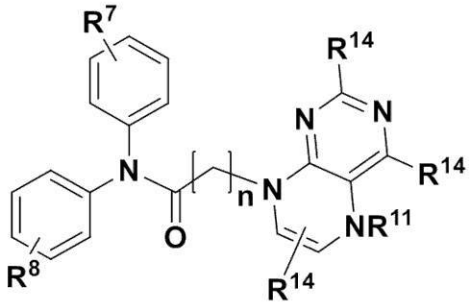
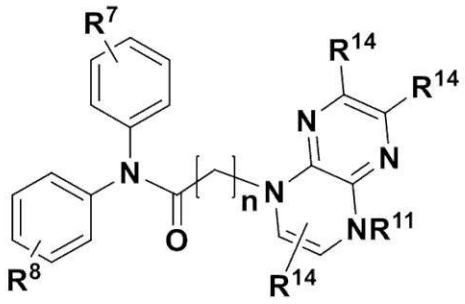
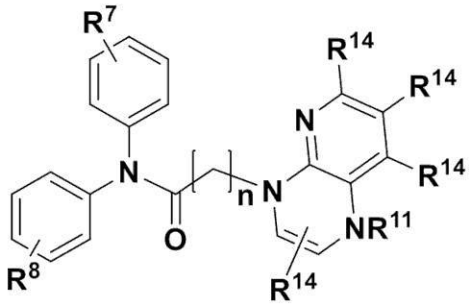
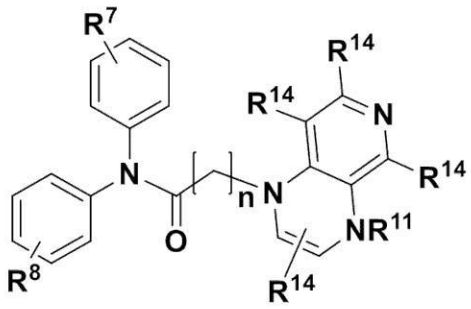
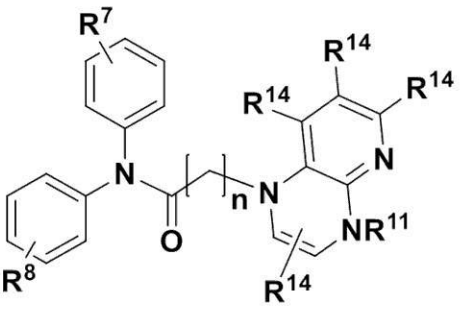
【００５４】

【化１７－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【００５５】

【化１７－４】


,

,

,

,

,及び


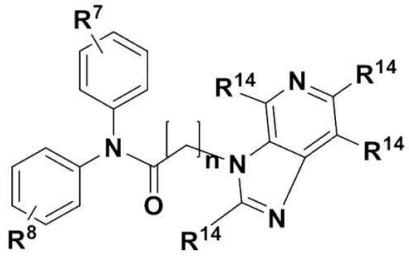
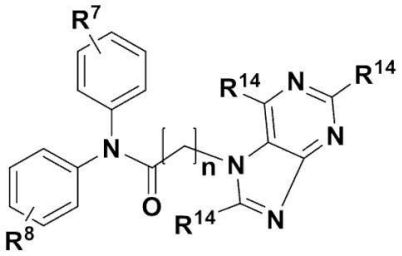
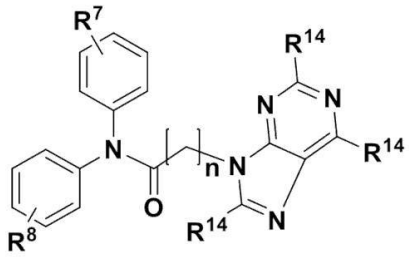
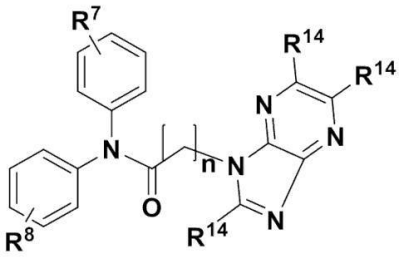
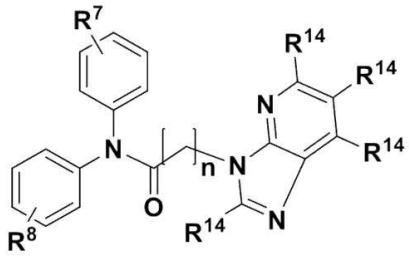
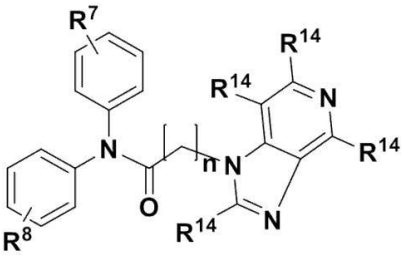
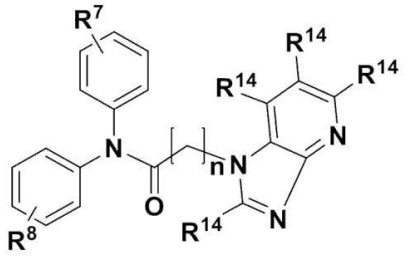
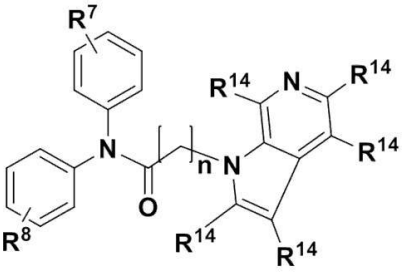
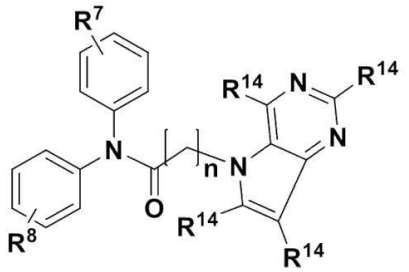
【００５６】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（ＩＩＩ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【００５７】

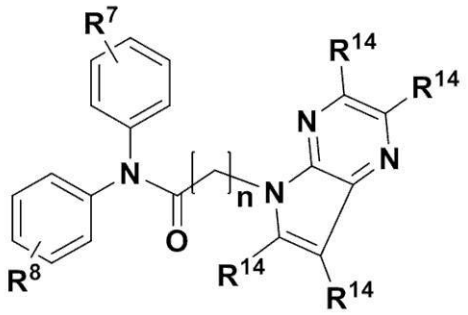
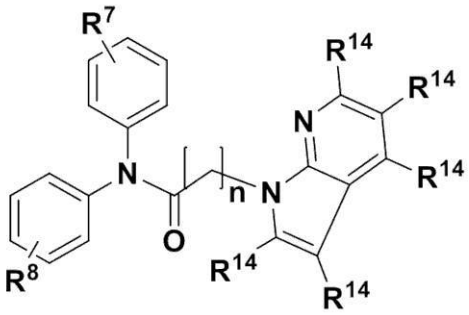
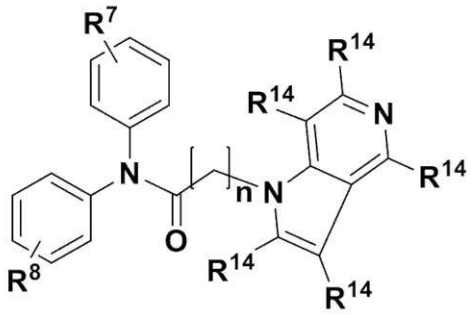
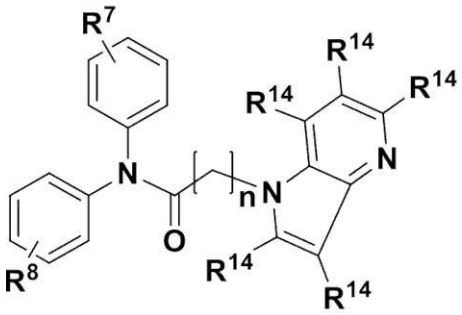
【化１８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【００５８】

【化１８－２】


,

,

,及び


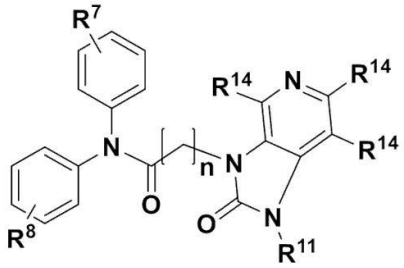
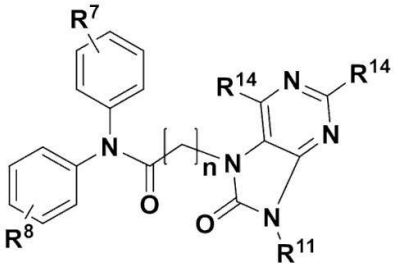
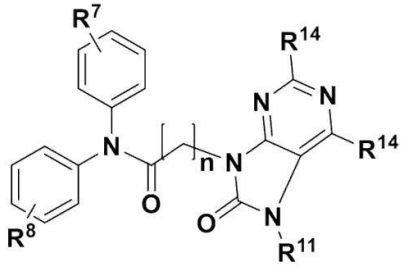
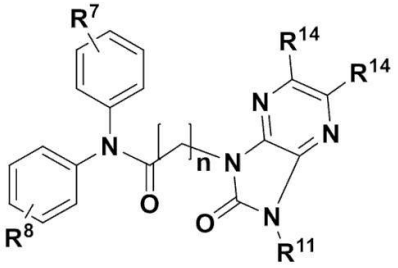
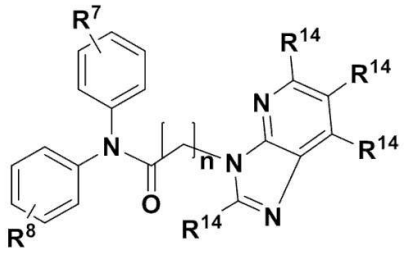
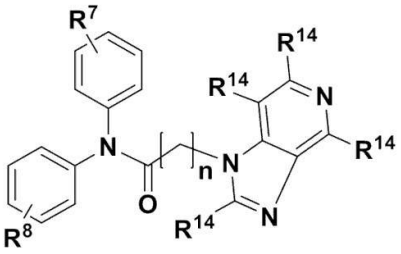
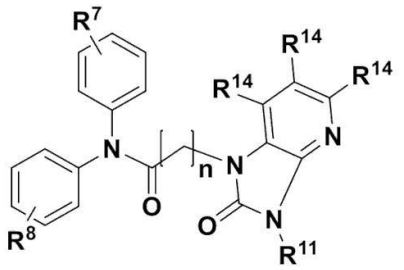
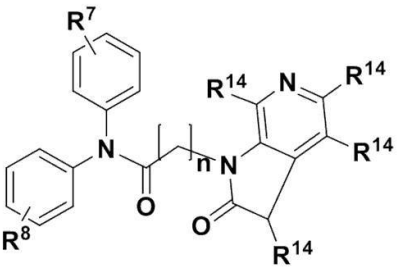
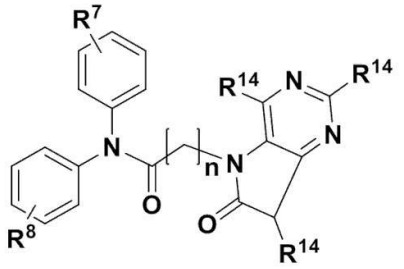
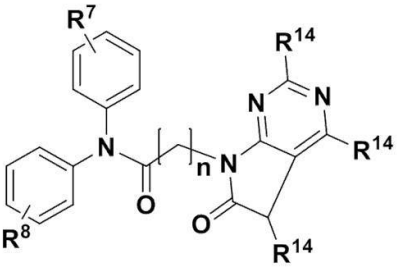
【００５９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（ＩＩＩ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

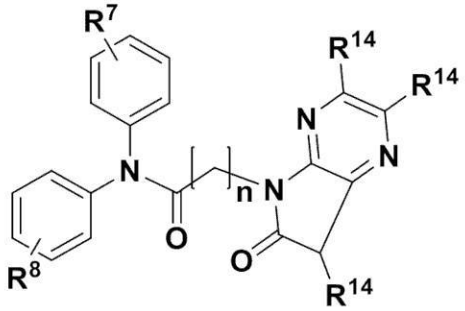
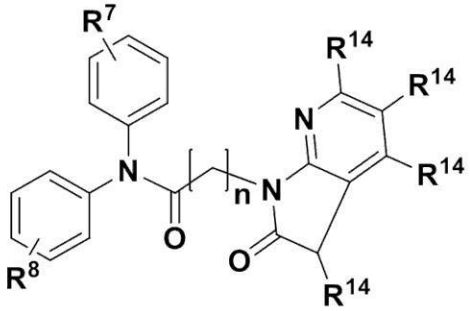
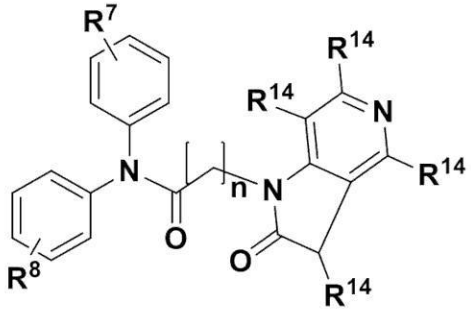
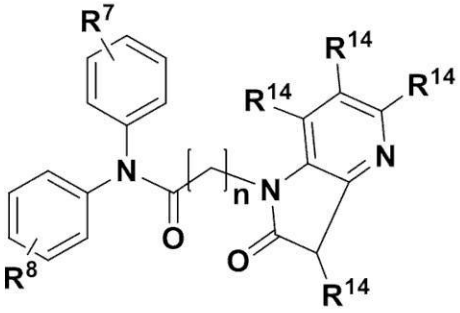
【００６０】

【化１９－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【００６１】

【化１９－２】


,

,

,及び


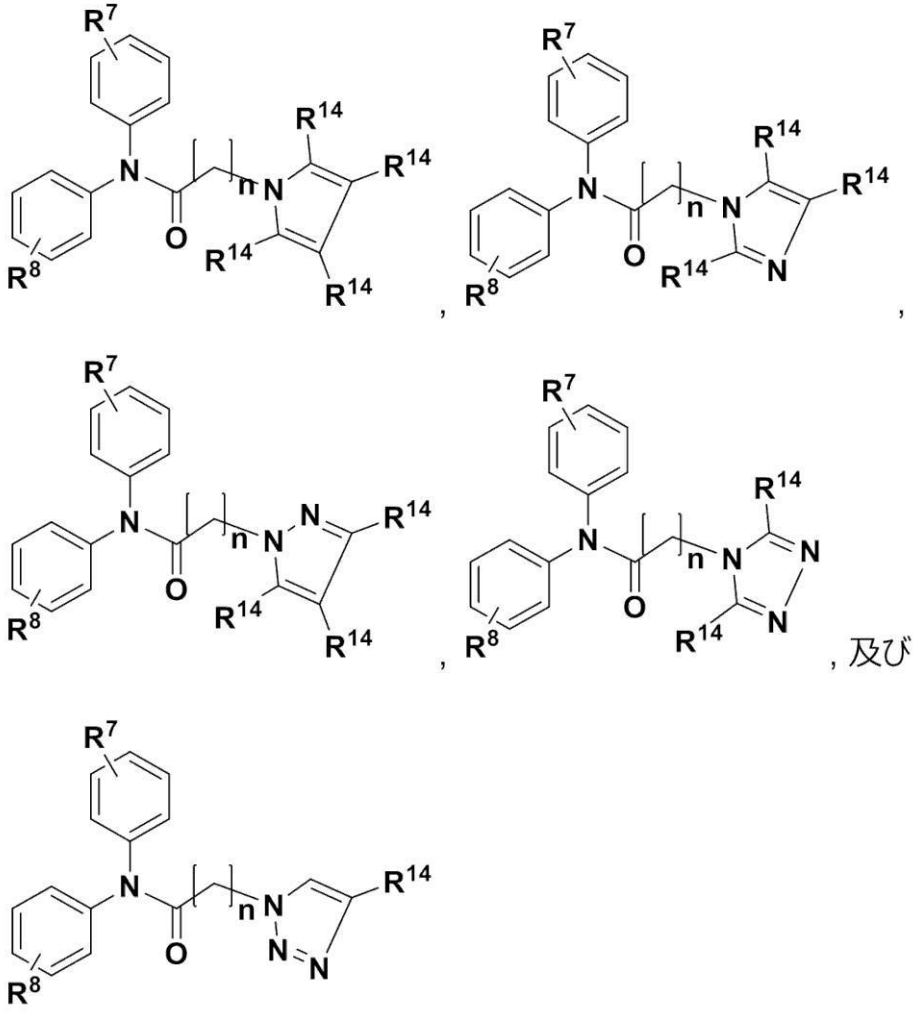
【００６２】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（ＩＩＩ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【００６３】

【化２０】



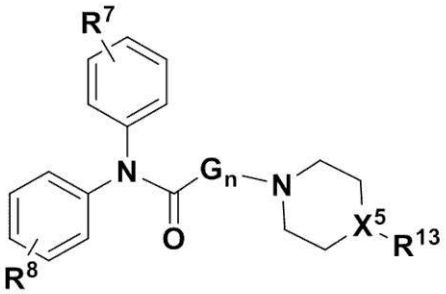
【００６４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

本開示はまた、式（ＩＶ）：

【００６５】

【化２１】



(IV)

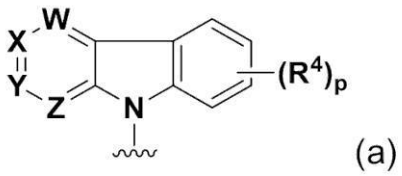
【００６６】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはク

ラスレートにも関し、式中：
nは、０、１又は２であり；
各Ｇは独立して、アルキル（例えば、CH_2）又はＣ（Ｏ）であり；
X^5はＮ又はCR^5であり、R^5は、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールであり；
R^7及びR^8は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
R^{13}は式：

【００６７】

【化２２】



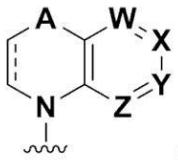
(a)

【００６８】

式中、ＷはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；
R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_X$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【００６９】

【化２３】



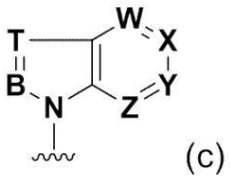
(b)

【００７０】

式中、ＡはＳ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ－R^{14}であり、R^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－R^{11}であり、R^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【００７１】

【化２４】



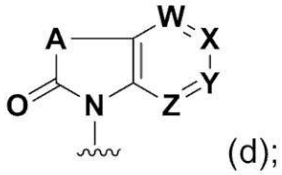
【００７２】

式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

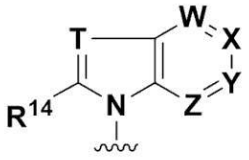
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【００７３】

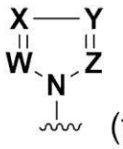
【化２５】



(d);



(e); 又は



(f)

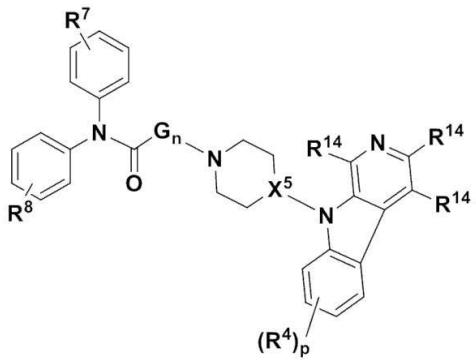
【００７４】

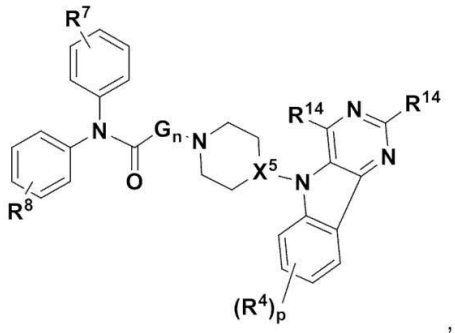
のヘテロシクリル基である。

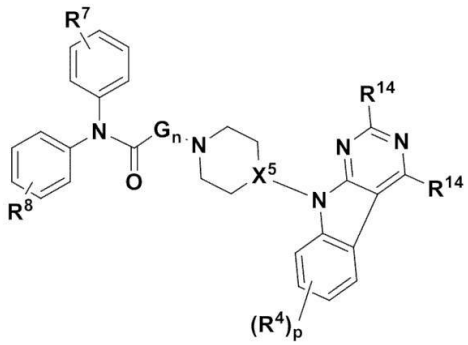
式（ＩＶ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

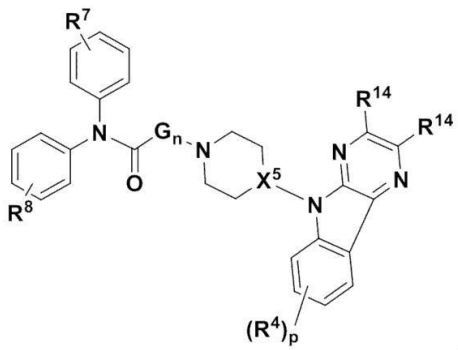
【００７５】

【化２６－１】


,

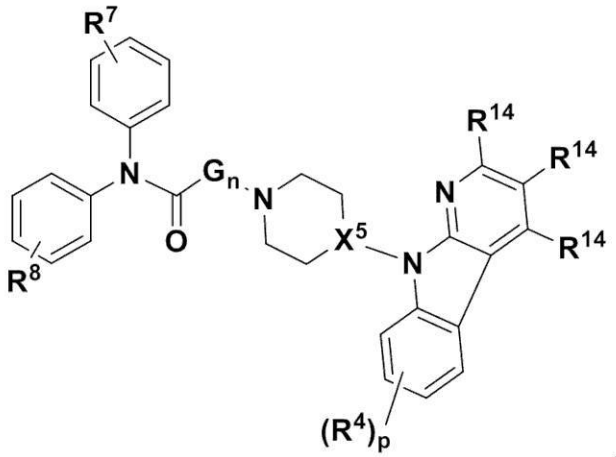

,


,

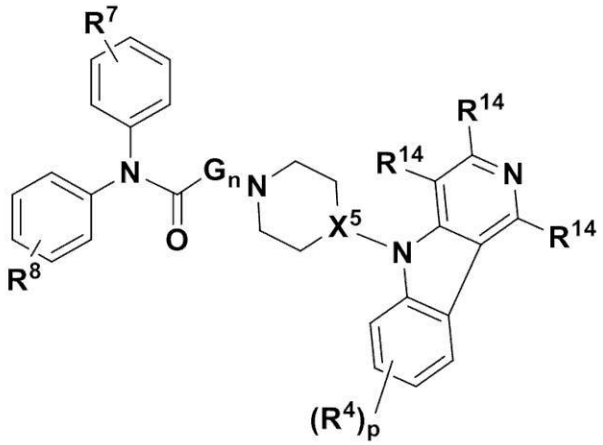

,

【００７６】

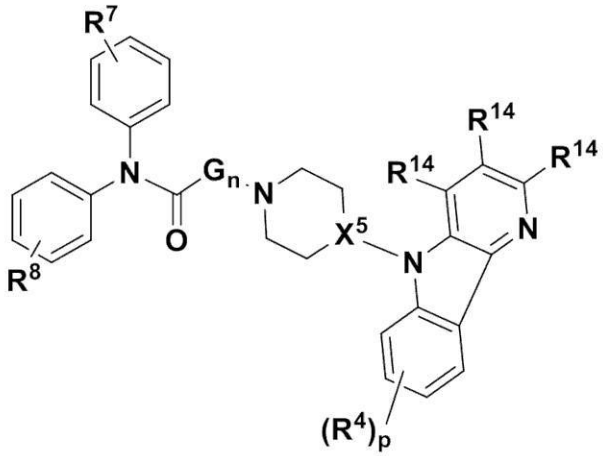
【化２６－２】



,



, 及び



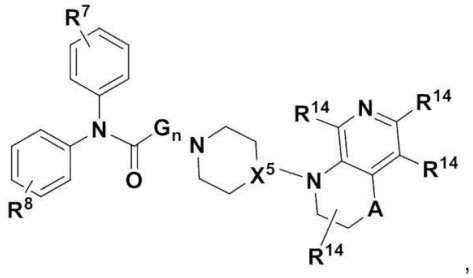
【００７７】

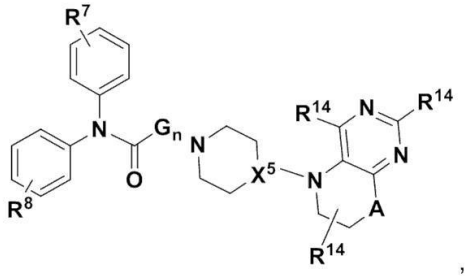
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

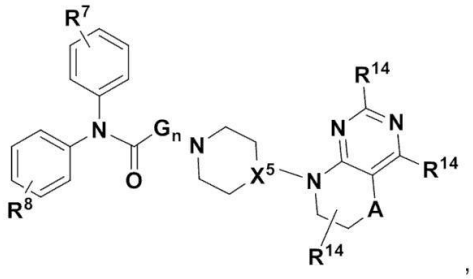
式（ＩＶ）の化合物において、R^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、R^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

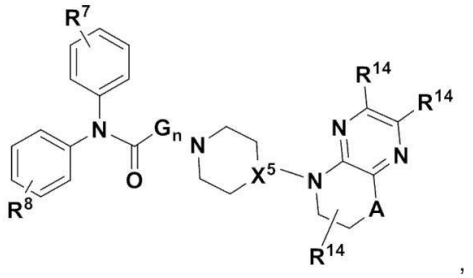
【００７８】

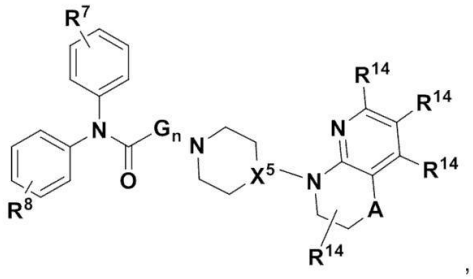
【化２７－１】


,


,

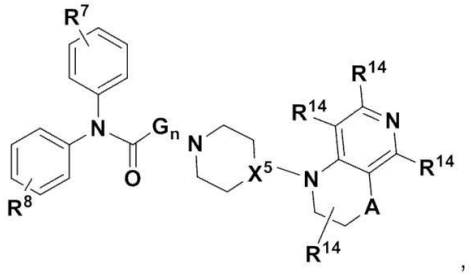

,

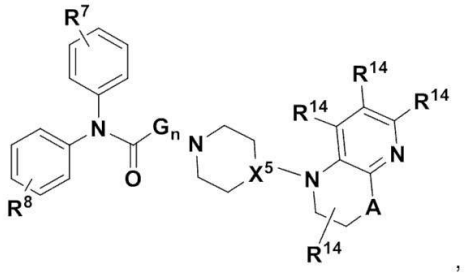

,

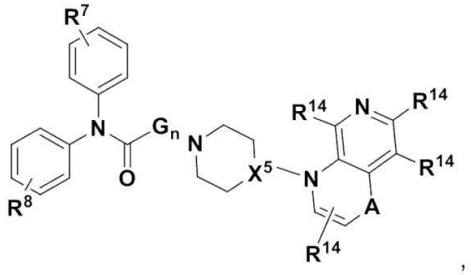

,

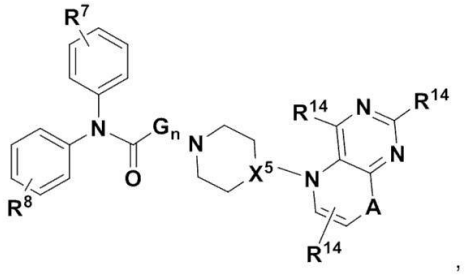
【００７９】

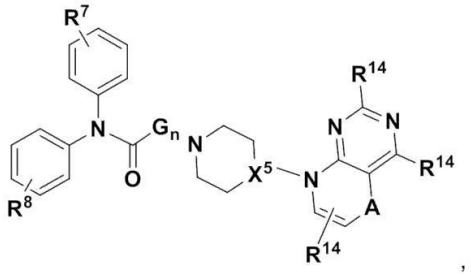
【化２７－２】


,


,

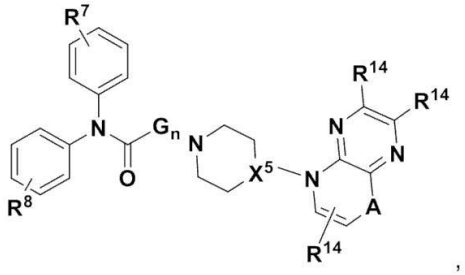

,

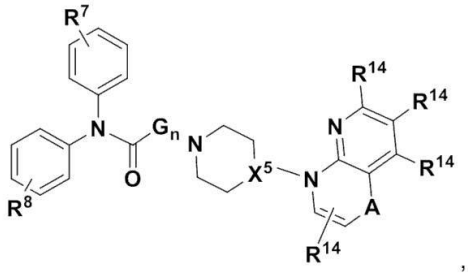

,

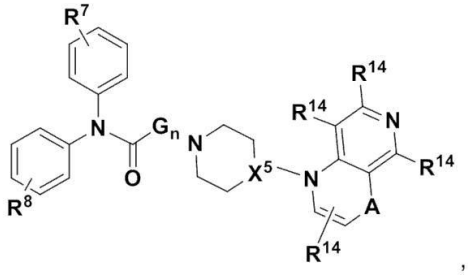

,

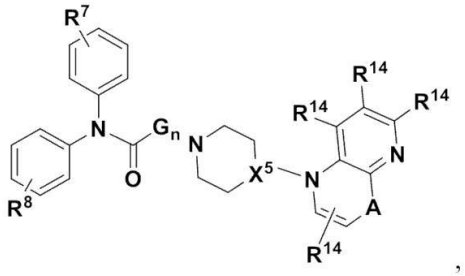
【００８０】

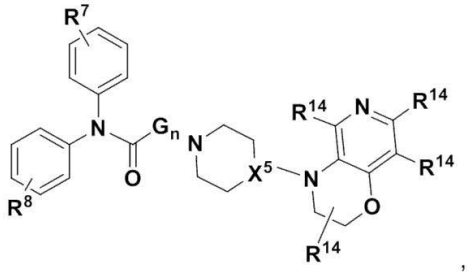
【化２７－３】


,


,

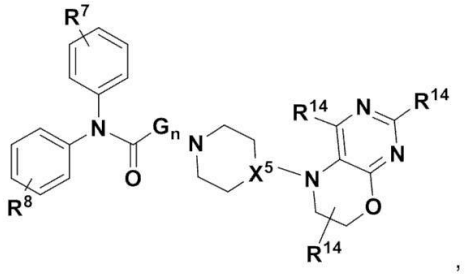

,

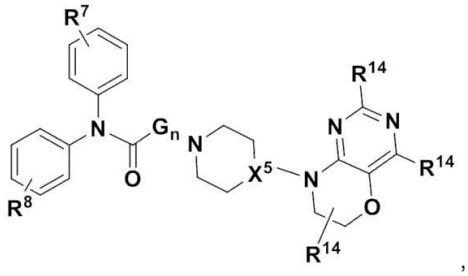

,

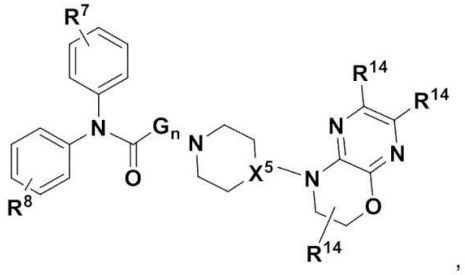

,

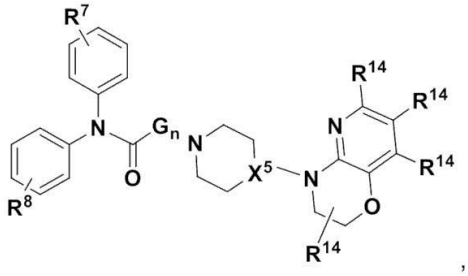
【００８１】

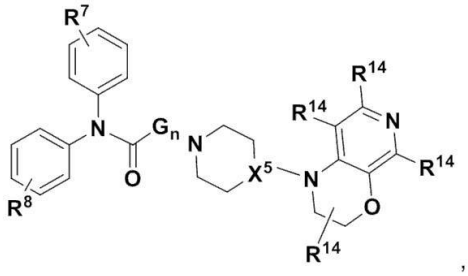
【化２７－４】


,


,

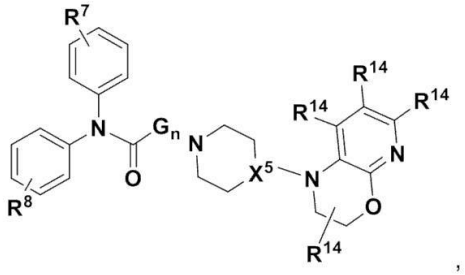

,

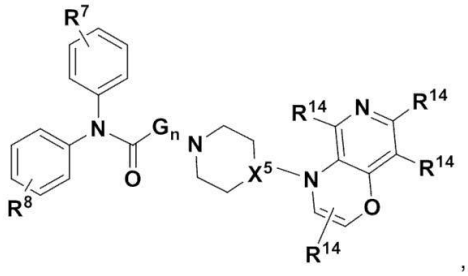

,

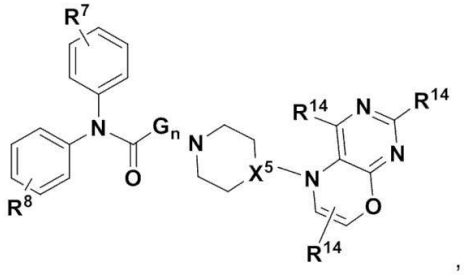

,

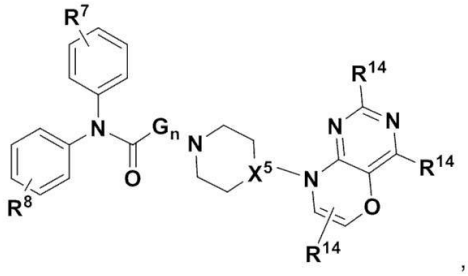
【００８２】

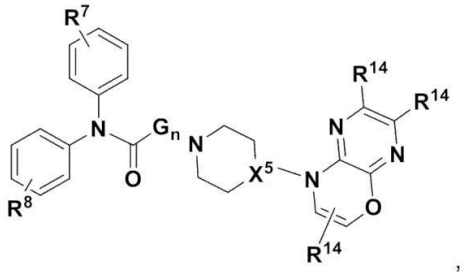
【化２７－５】


,


,

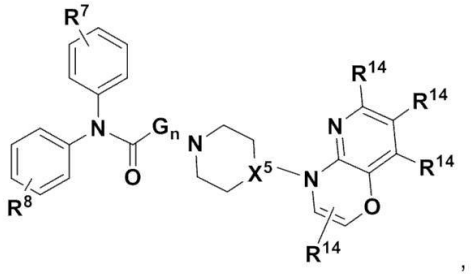

,

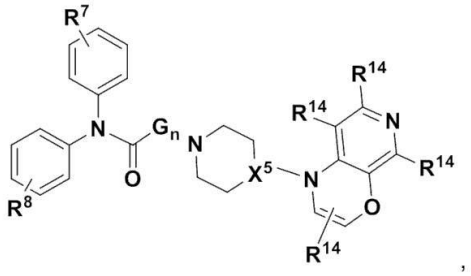

,

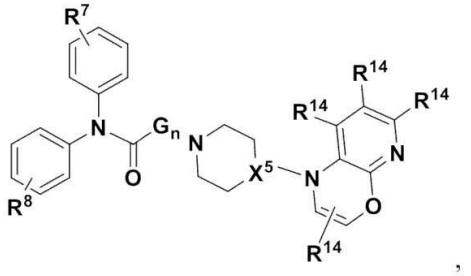

,

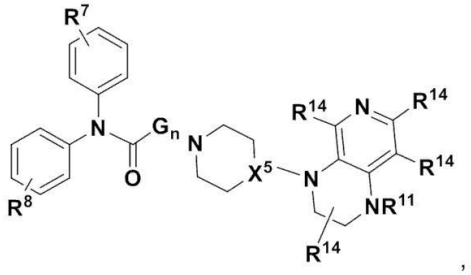
【００８３】

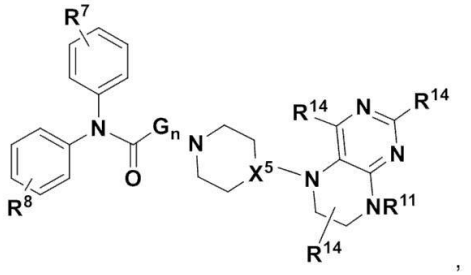
【化２７－６】


,


,

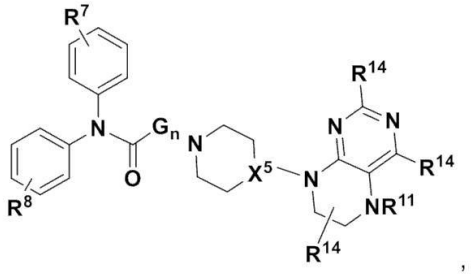

,

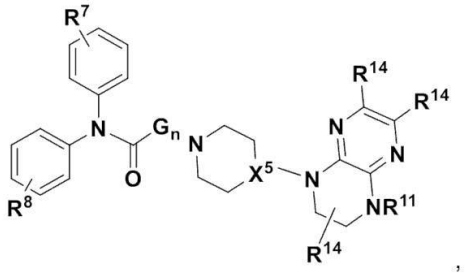

,

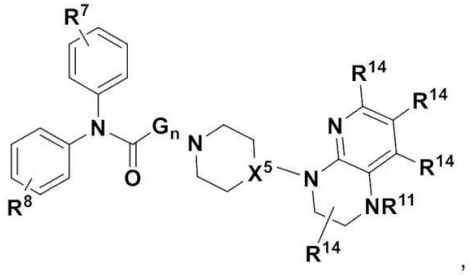

,

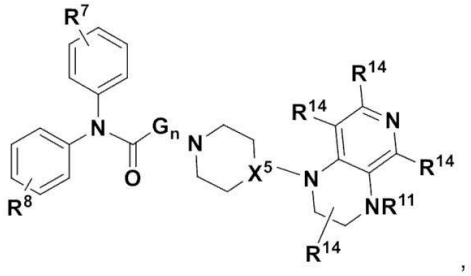
【００８４】

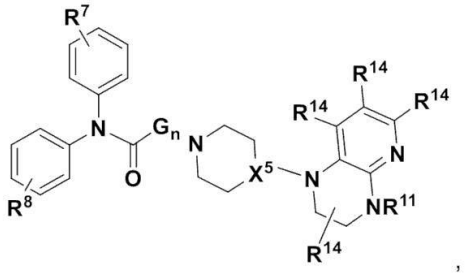
【化２７－７】


,


,

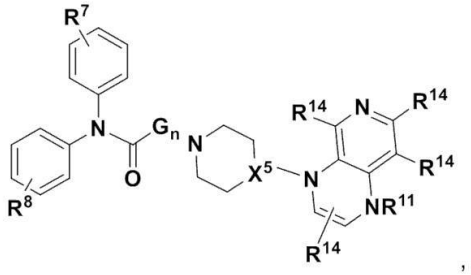

,

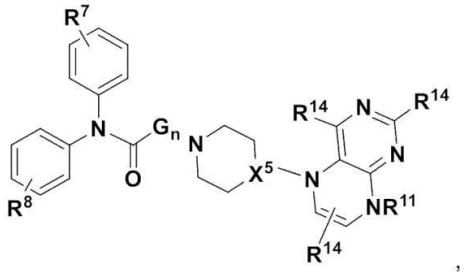

,

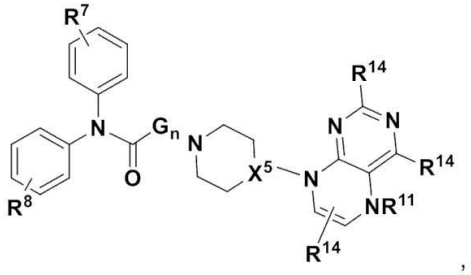

,

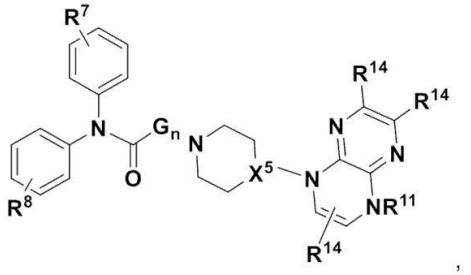
【００８５】

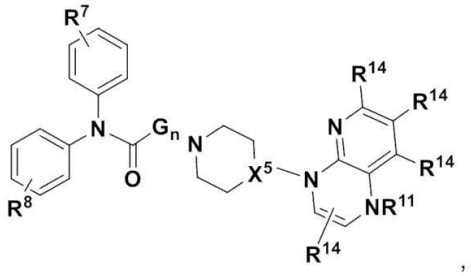
【化２７－８】


,


,

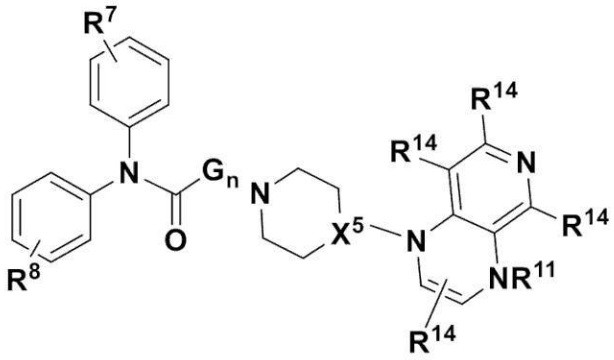

,


,

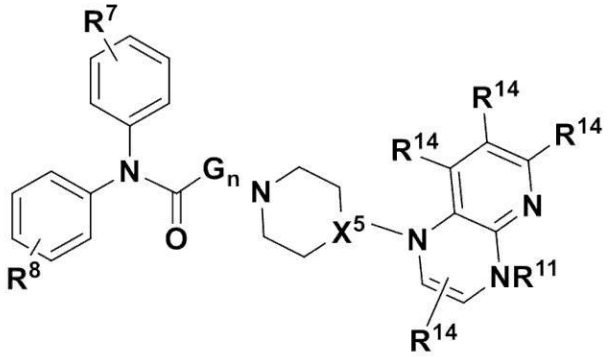

,

【００８６】

【化２７－９】



，及び



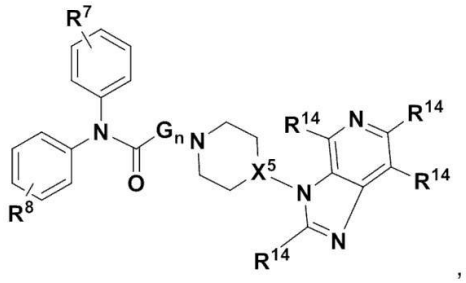
【００８７】

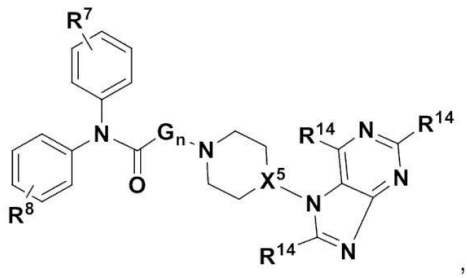
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

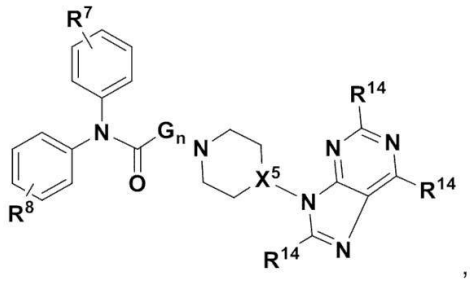
式（ＩＶ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

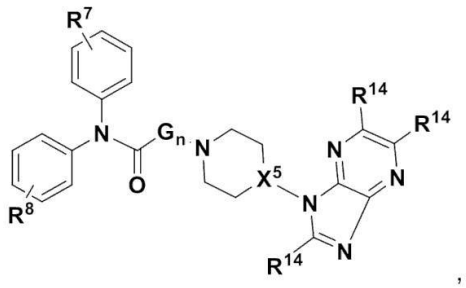
【００８８】

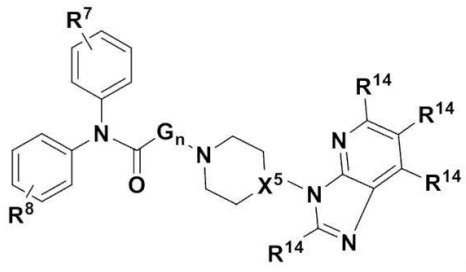
【化２８－１】


,


,

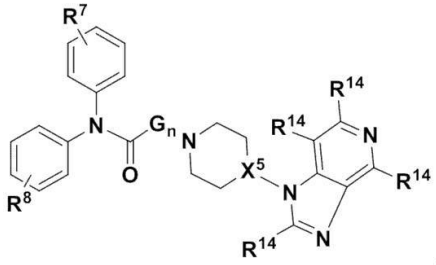

,

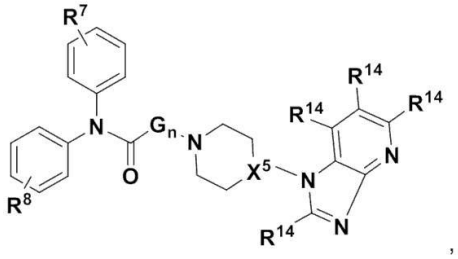

,

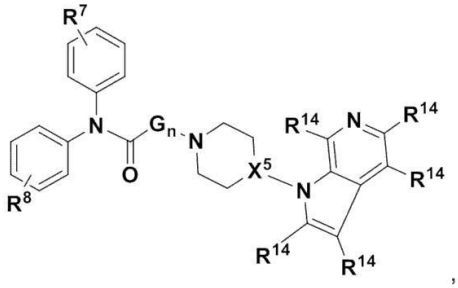

,

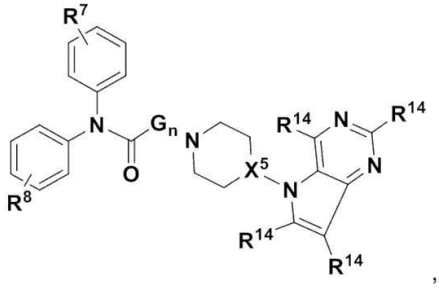
【００８９】

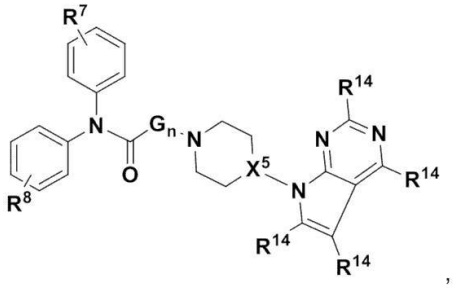
【化２８－２】


,


,

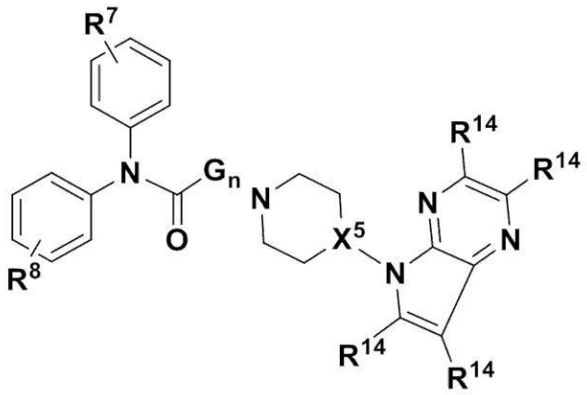
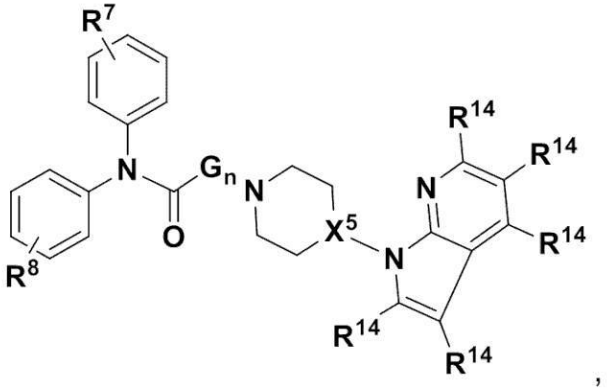
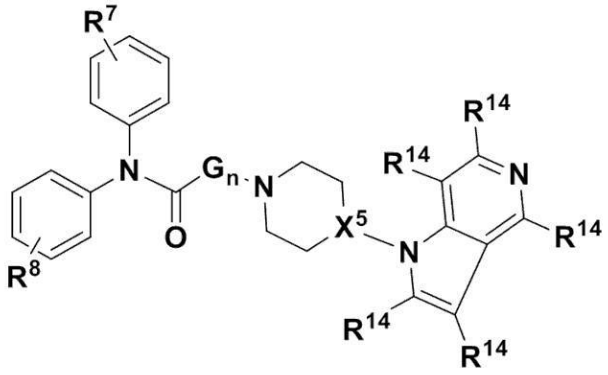
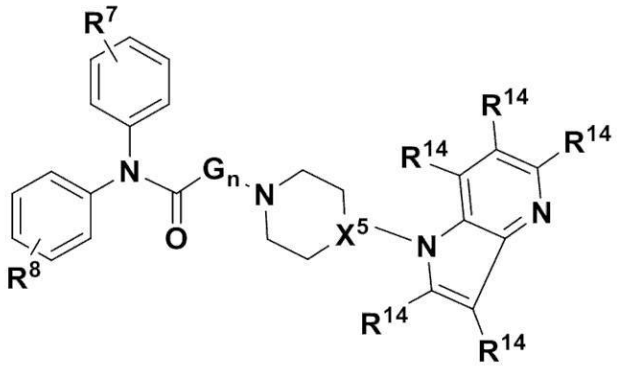

,


,


,

【００９０】

【化２８－３】


,

,

,及び


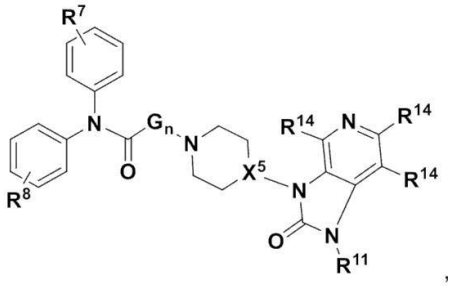
【００９１】

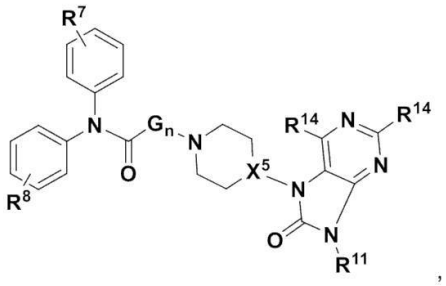
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

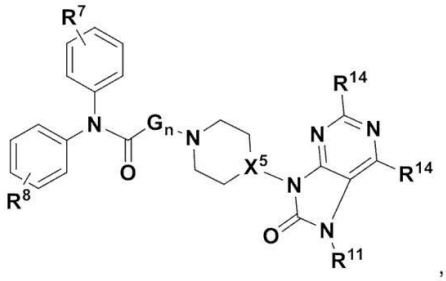
式（ＩＶ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

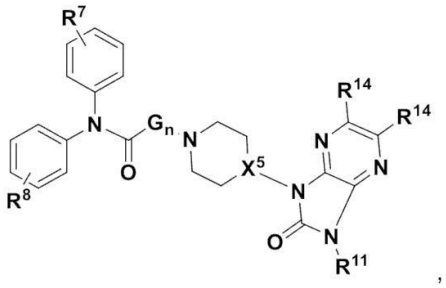
【００９２】

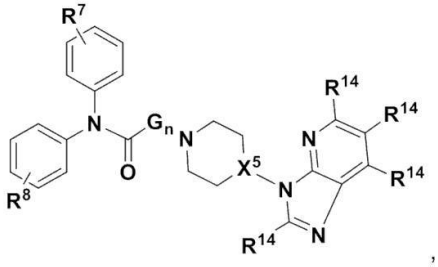
【化２９－１】


,


,

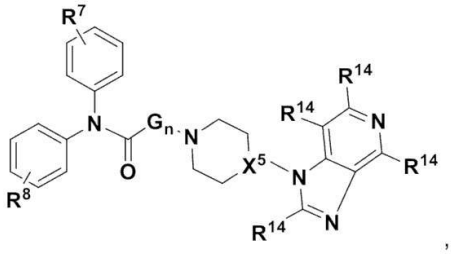
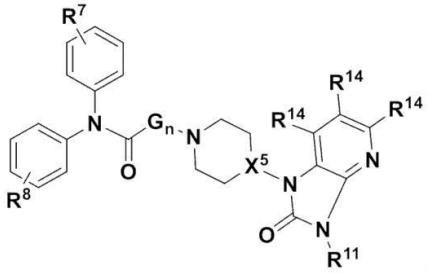
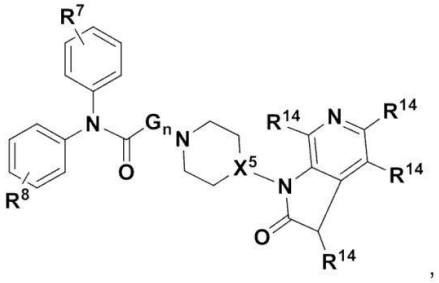
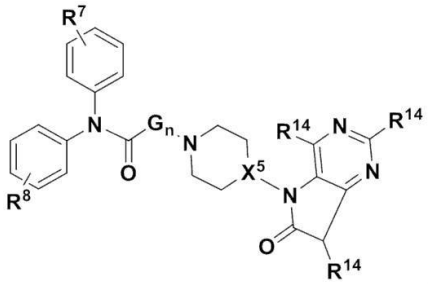
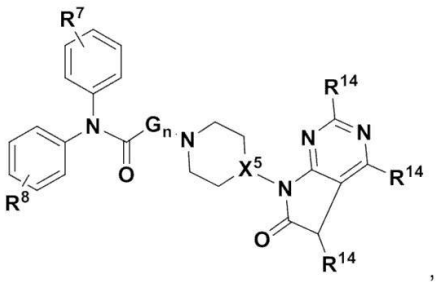
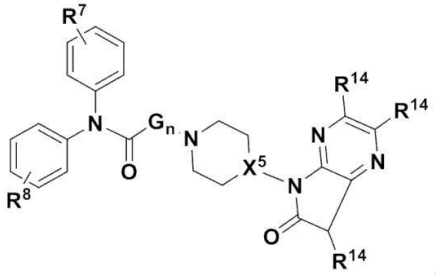
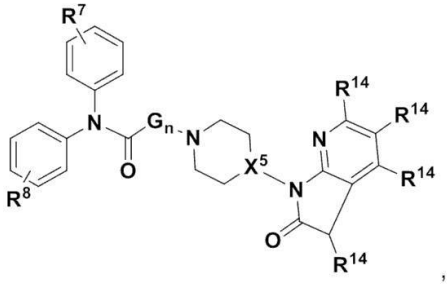

,


,


,

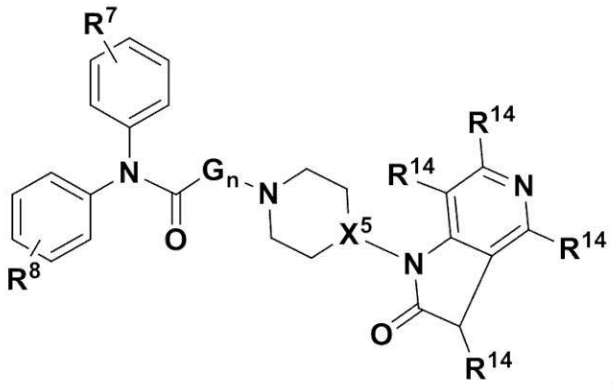
【００９３】

【化２９－２】

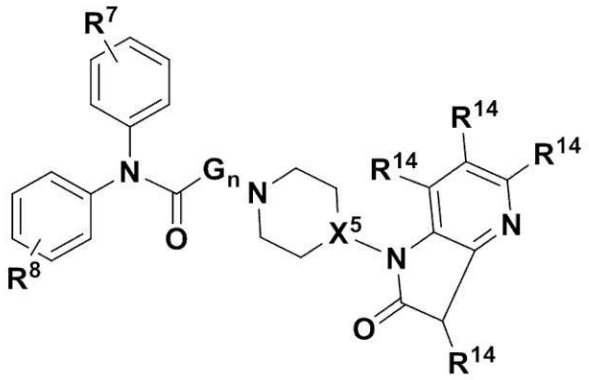

,

,

,

,

,

,

,

【００９４】

【化２９－３】



，及び



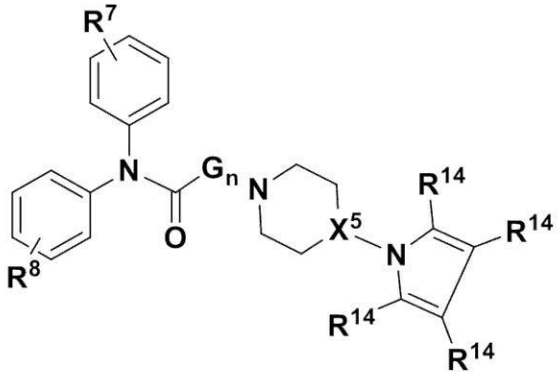
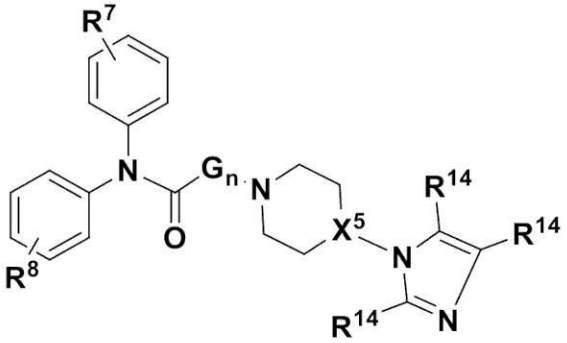
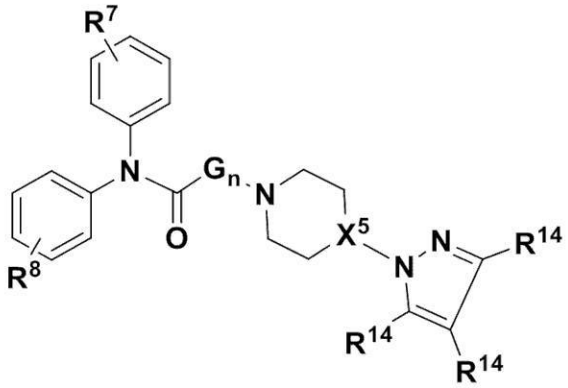
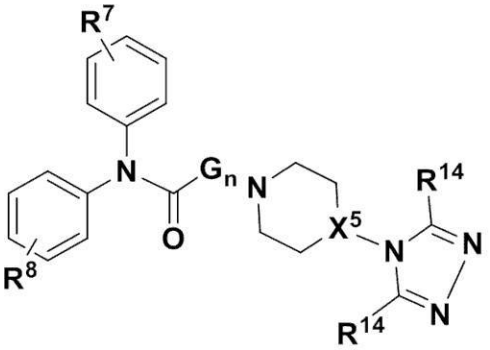
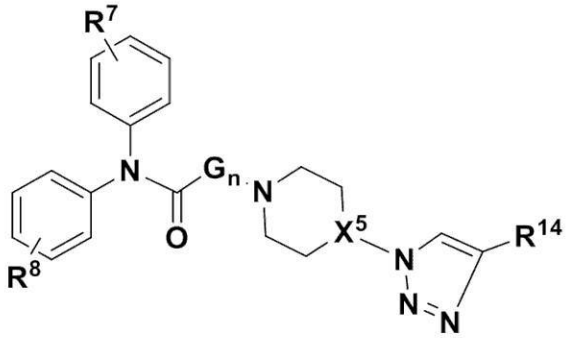
【００９５】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（ＩＶ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

【００９６】

【化３０】


,

,

,

, 及び


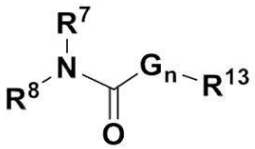
【００９７】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

本開示はまた、式（Ｖ）：

【００９８】

【化３１】



(V)

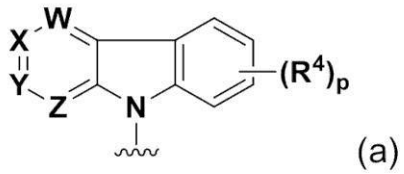
【００９９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはク

ラスレートにも関し、式中：
nは、０、１又は２であり；
各Ｇは独立して、アルキル（例えば、CH_2）又はＣ（Ｏ）であり；
R^7及びR^8は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；又は
R^7及びR^8は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成することができ；
R^{13}は、式：

【０１００】

【化３２】



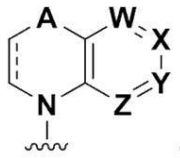
(a)

【０１０１】

式中、ＷはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；
R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_X$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【０１０２】

【化３３】



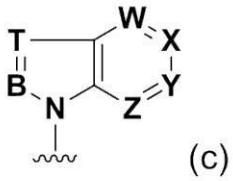
(b)

【０１０３】

式中、ＡはＳ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ－R^{14}であり、R^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－R^{11}であり、R^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【０１０４】

【化３４】



(c)

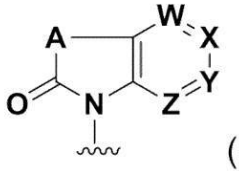
【０１０５】

式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

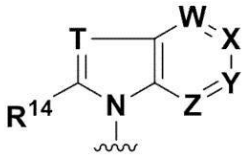
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【０１０６】

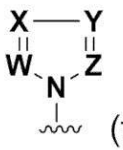
【化３５】



(d);



(e); 又は



(f)

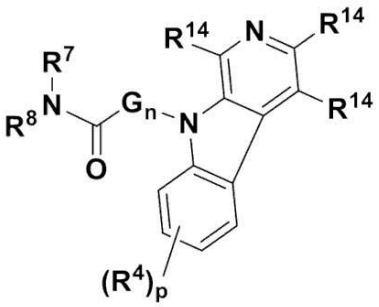
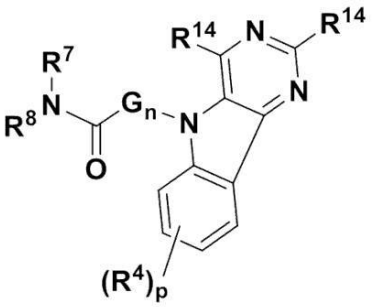
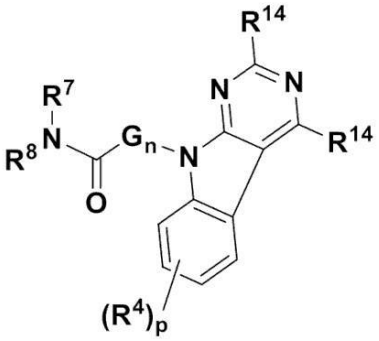
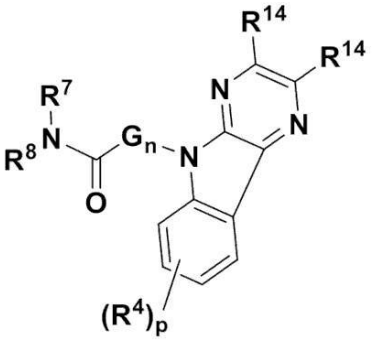
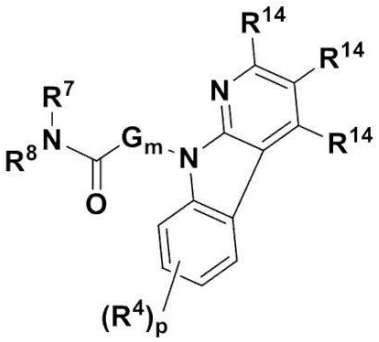
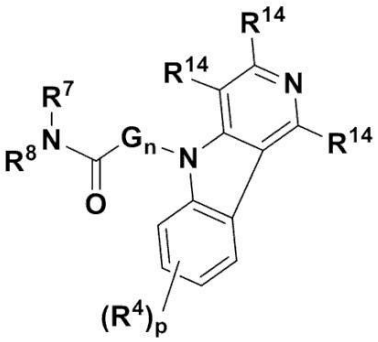
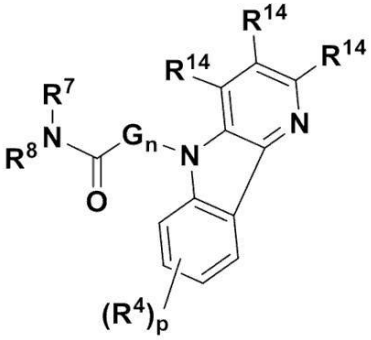
【０１０７】

のヘテロシクリル基である。

式（Ｖ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ａ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（ＩＶ）の化合物は、式：

【０１０８】

【化３６】


,

,

,

,

,

,及び


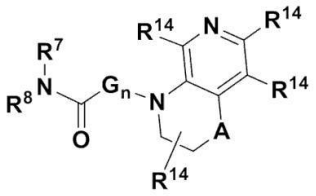
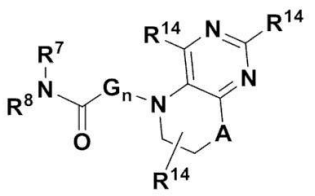
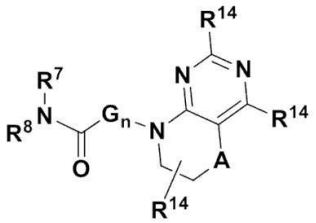
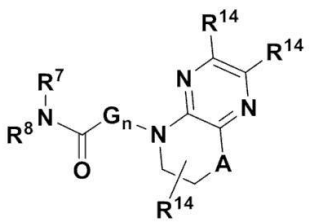
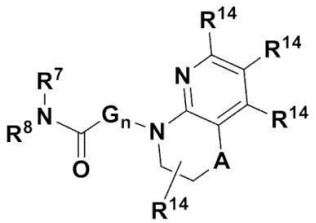
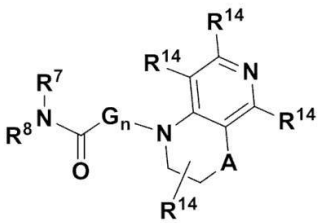
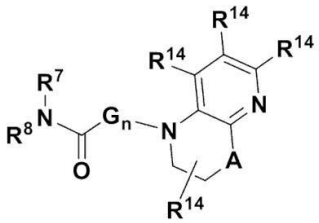
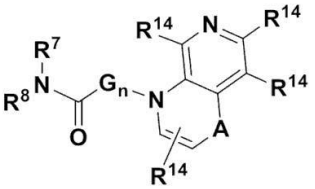
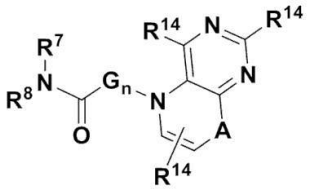
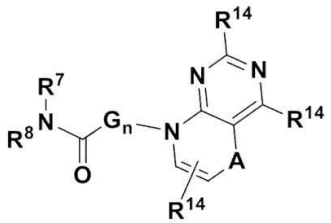
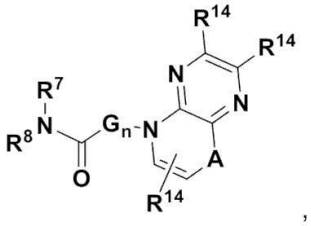
【０１０９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

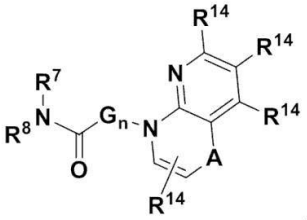
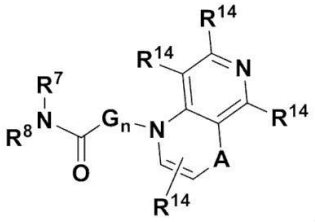
式（Ｖ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｂ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（Ｖ）の化合物は、式：

【０１１０】

【化３７－１】

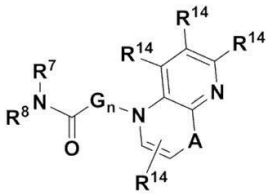
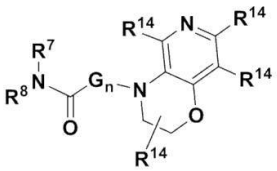
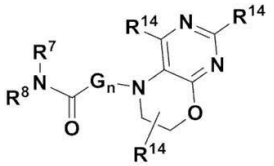
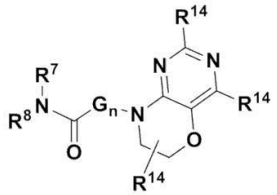
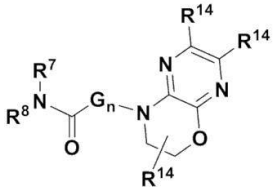
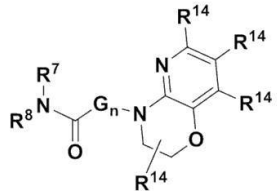
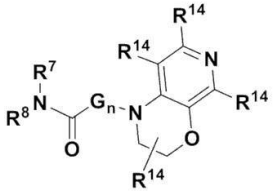
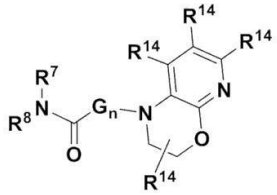
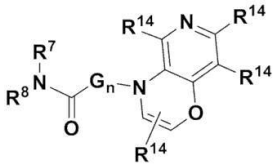
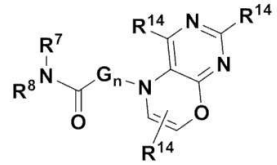
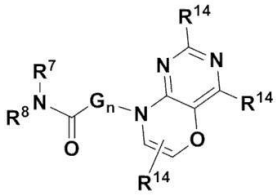
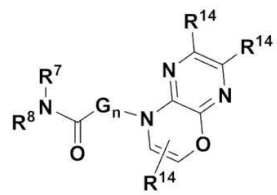
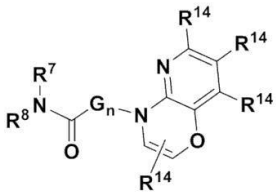
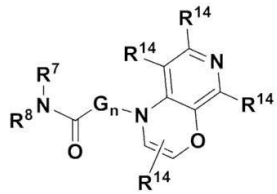
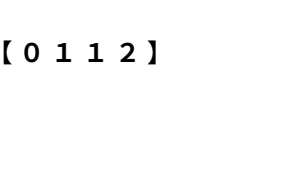

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１１１】

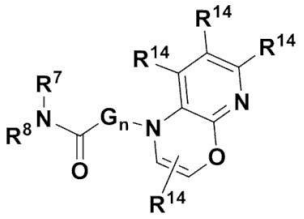
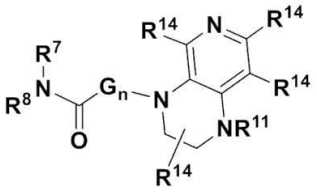
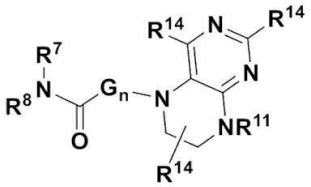
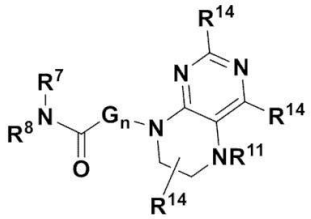
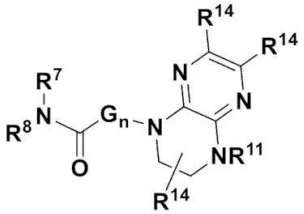
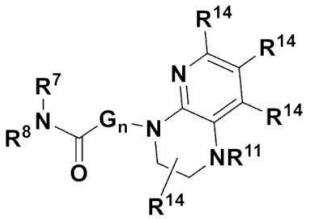
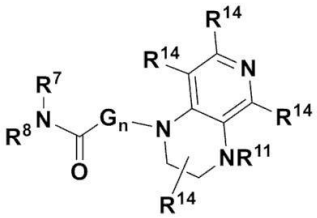
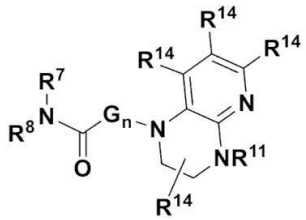
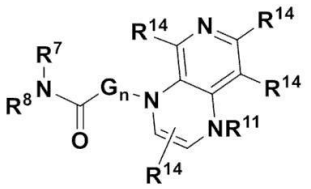
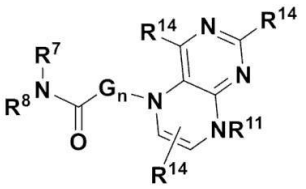
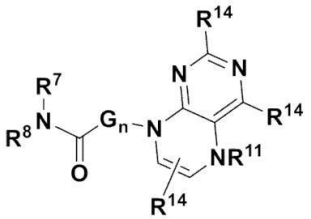
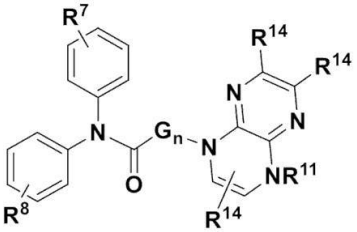
【化３７－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

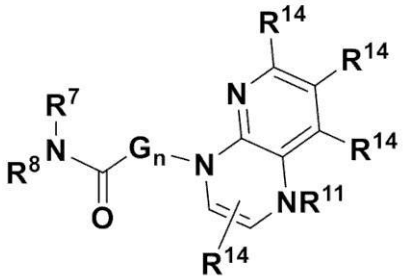
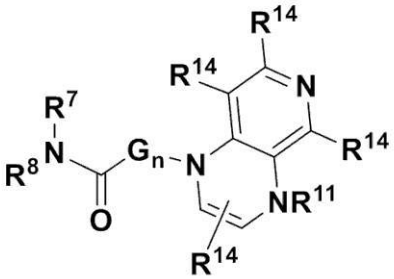
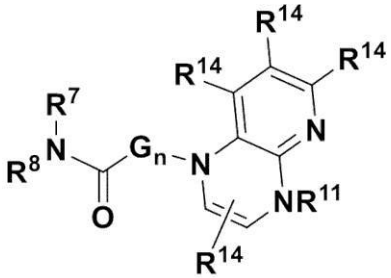
【０１１２】

【化３７－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１１３】

【化３７－４】


,

, 及び


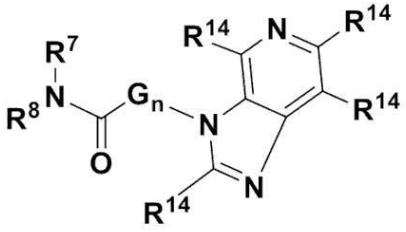
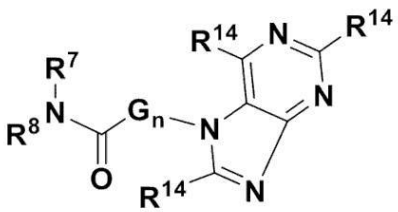
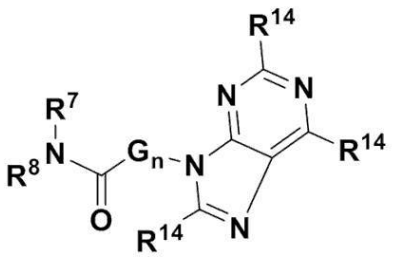
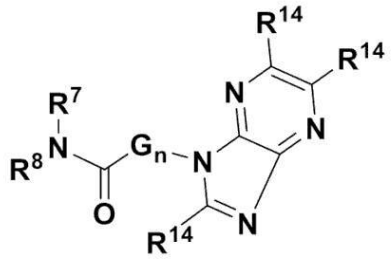
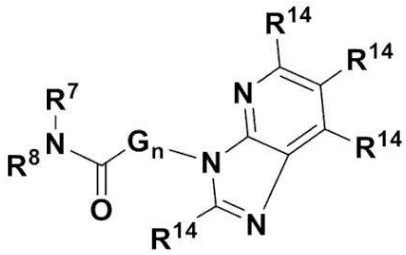
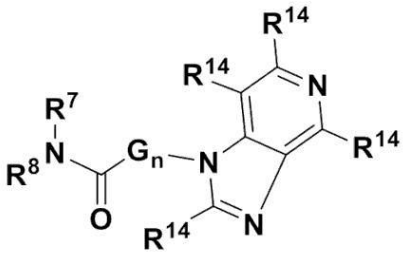
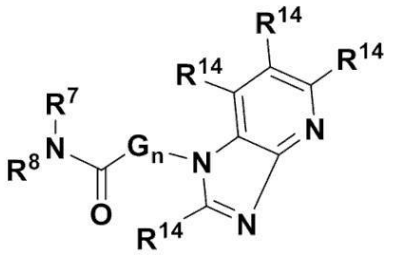
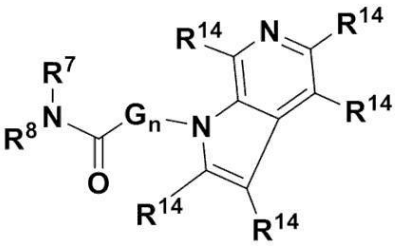
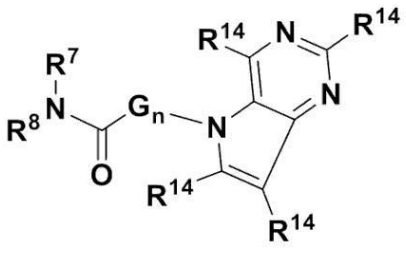
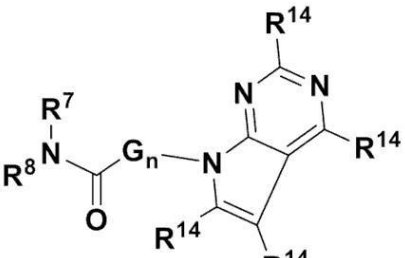
【０１１４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（Ｖ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｃ）又は（ｅ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（Ｖ）の化合物は、式：

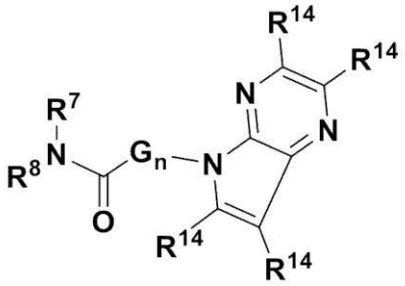
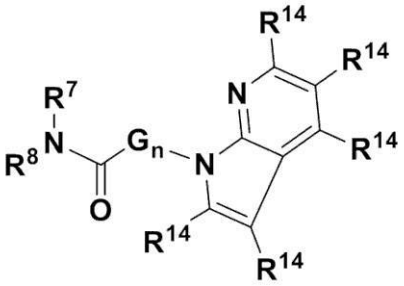
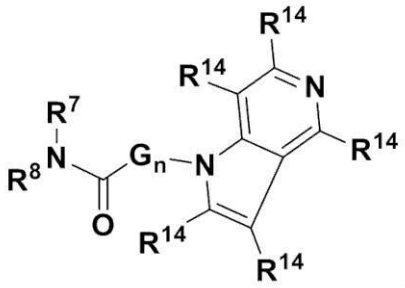
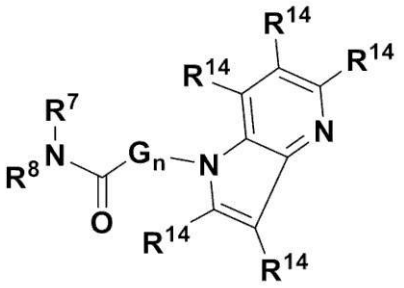
【０１１５】

【化３８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１１６】

【化３８－２】


,

,

,及び


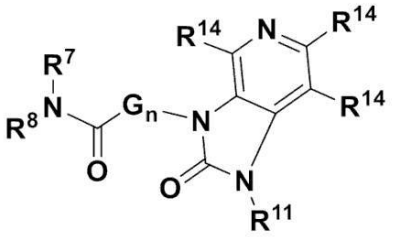
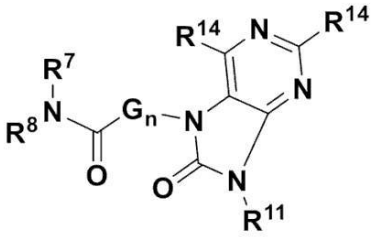
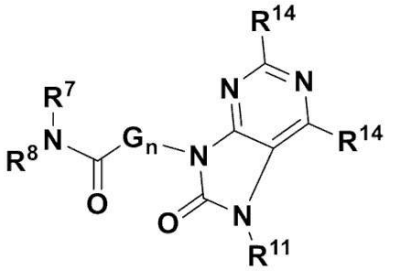
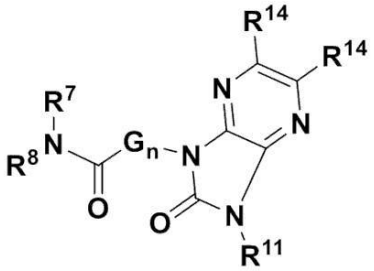
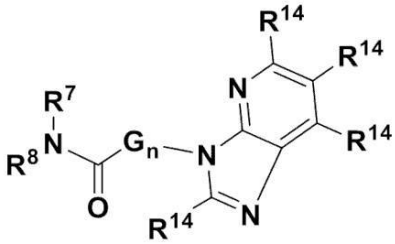
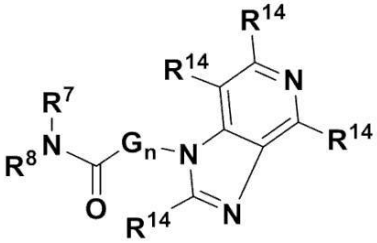
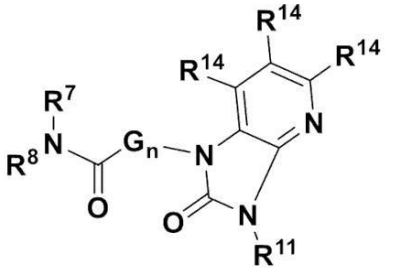
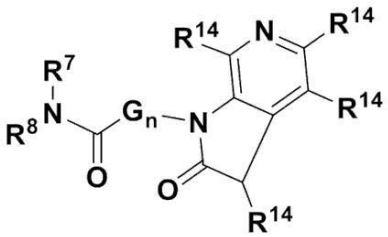
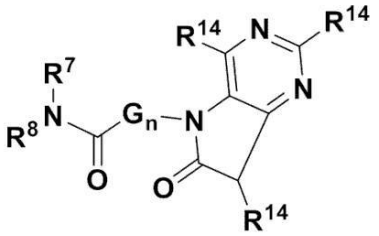
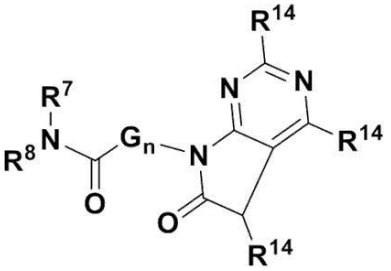
【０１１７】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（Ｖ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｄ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（Ｖ）の化合物は、式：

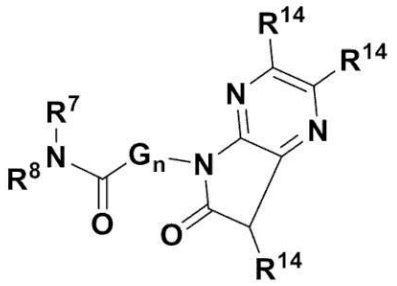
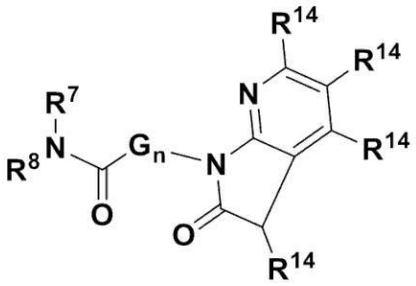
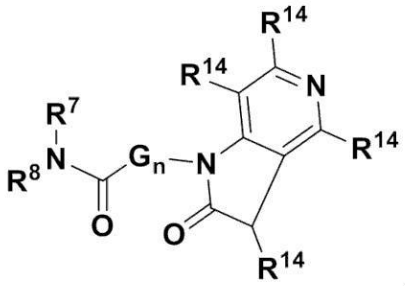
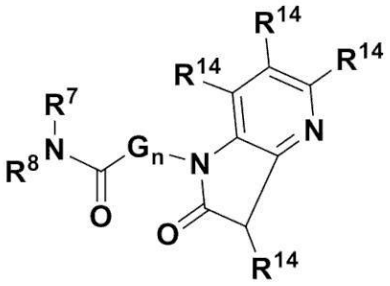
【０１１８】

【化３９－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１１９】

【化３９－２】


,

,


, 及び

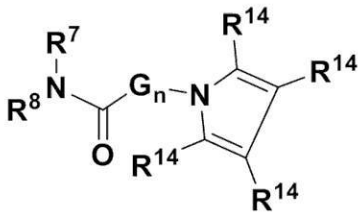
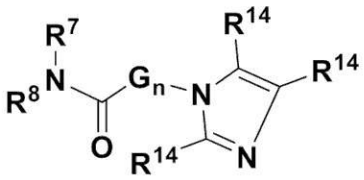
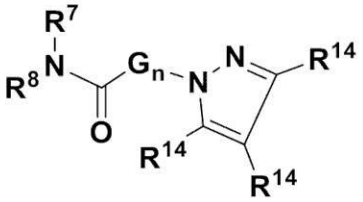
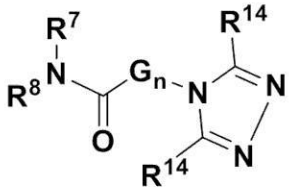
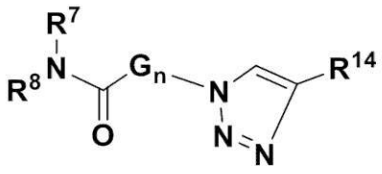
【０１２０】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

式（Ｖ）の化合物において、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、ＹはＮであり得る。あるいは、Ｒ^{13}が式（ｆ）のヘテロシクリルである場合、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの少なくとも２つはＮである。したがって、例えば、式（Ｖ）の化合物は、式：

【０１２１】

【化４０】


,

,

,

, 及び


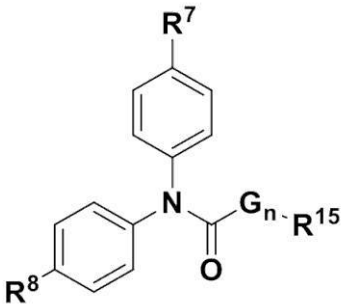
【０１２２】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり得る。

本開示はまた、式（ＶＩ）：

【０１２３】

【化４１】



(VI)

【０１２４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートにも関し、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

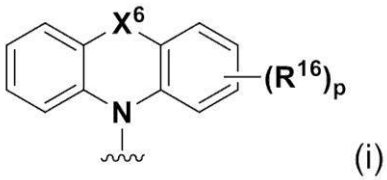
各Ｇは独立して、アルキル（例えば、CH_2）又はＣ（Ｏ）であり；

R^7及びR^8は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；

R^{15}は、式：

【０１２５】

【化４２】



(i)

【０１２６】

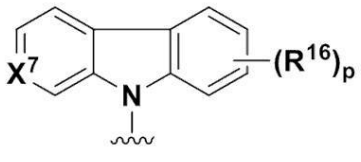
式中、X^6はアルキル（例えば、CH_2及びCH_2CH_2）、アルケニル（例えば、ＣＨ＝ＣＨ）、Ｓ、Ｏ又はNR^{17}であり；

R^{17}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【０１２７】

【化４３】



(ii)

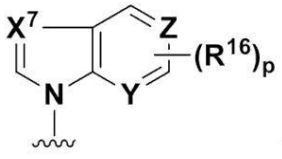
【０１２８】

式中、X^7はＮ又はＣ－R^{18}であり；R^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【０１２９】

【化４４】



(iii)

【０１３０】

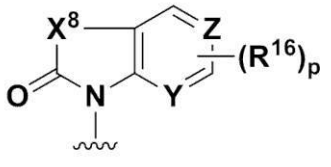
式中、X^7はＮ又はＣ－R^{18}であり；R^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【０１３１】

【化４５】



(iv)

【０１３２】

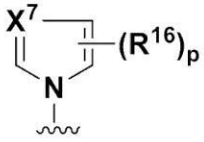
式中、X^8はＮR^{19}であり、R^{19}は、Ｈ、アルキル又はアリールであるか、又はX^8はＣ（R^{18}）$_2$でり、R^{18}は独立して水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

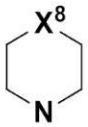
ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【０１３３】

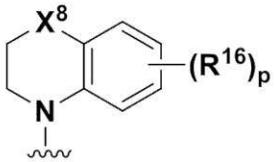
【化４６】



(v);



(vi); 又は



(vii)

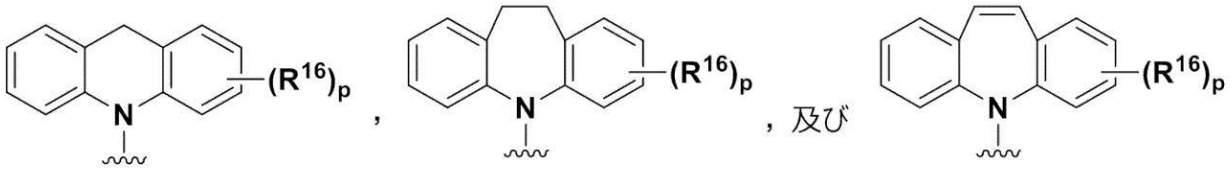
【０１３４】

のヘテロシクリル基である。

式（ｉ）のR^{15}基の例には以下が含まれる。

【０１３５】

【化４７】

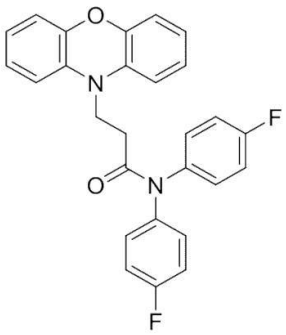
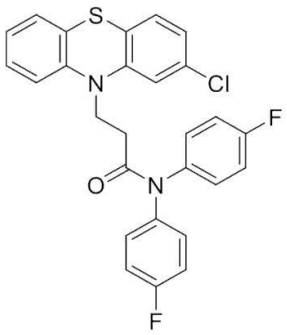
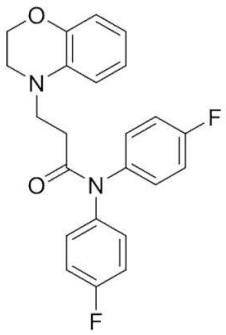
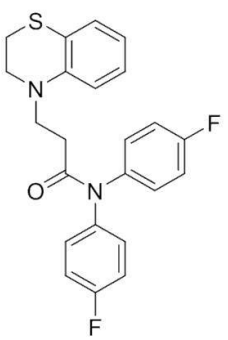
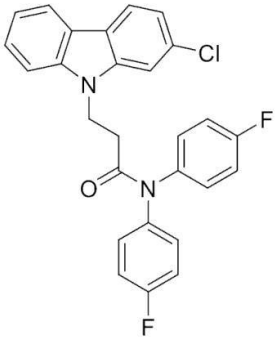
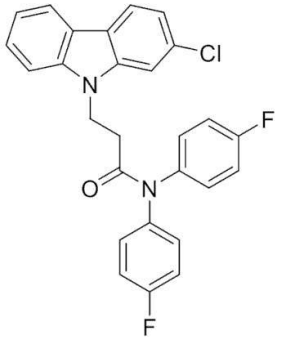
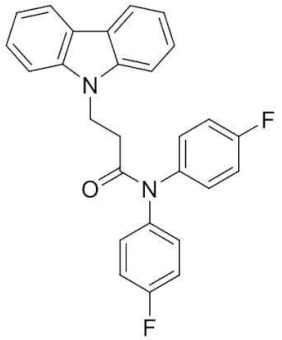
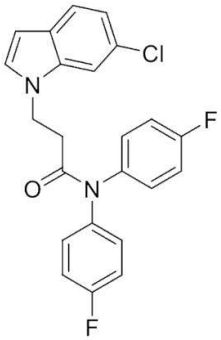
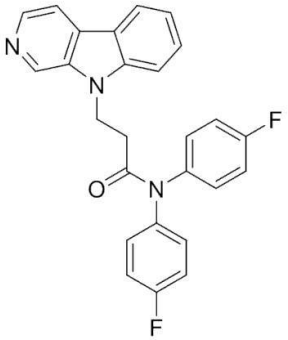
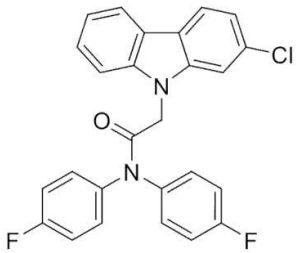
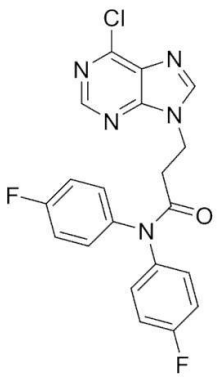
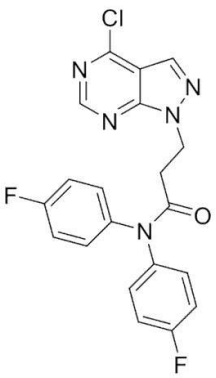


【０１３６】

式（ＶＩ）の化合物の例には、式：

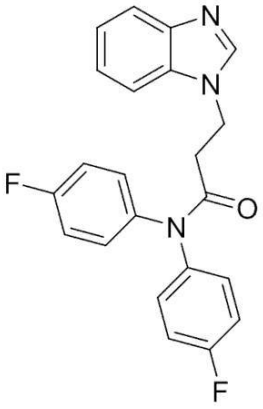
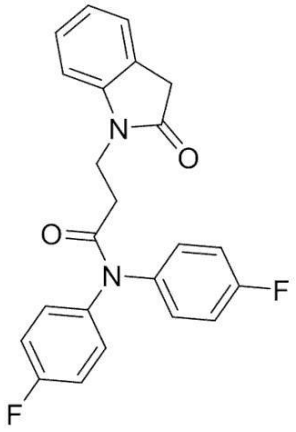
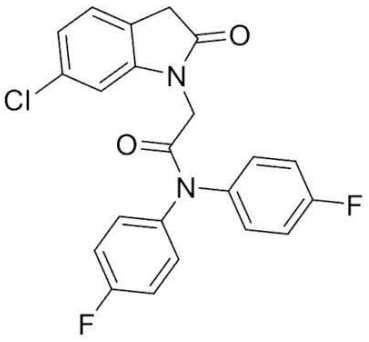
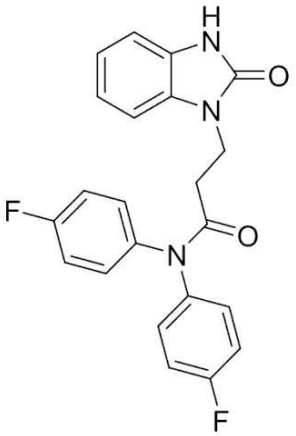
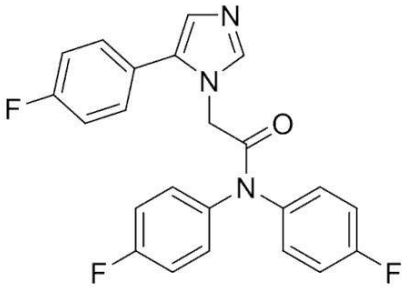
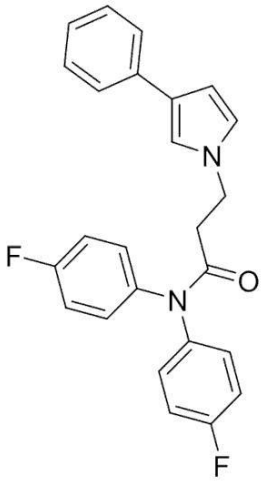
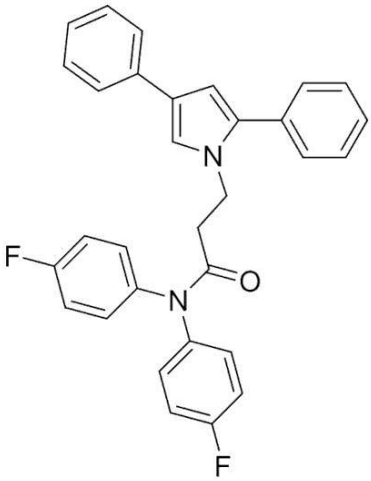
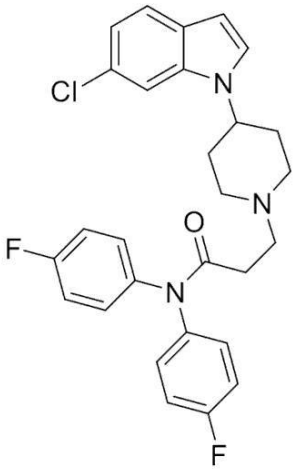
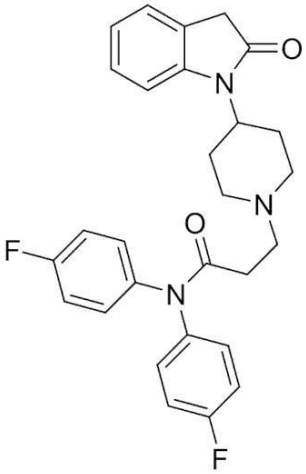
【０１３７】

【化４８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

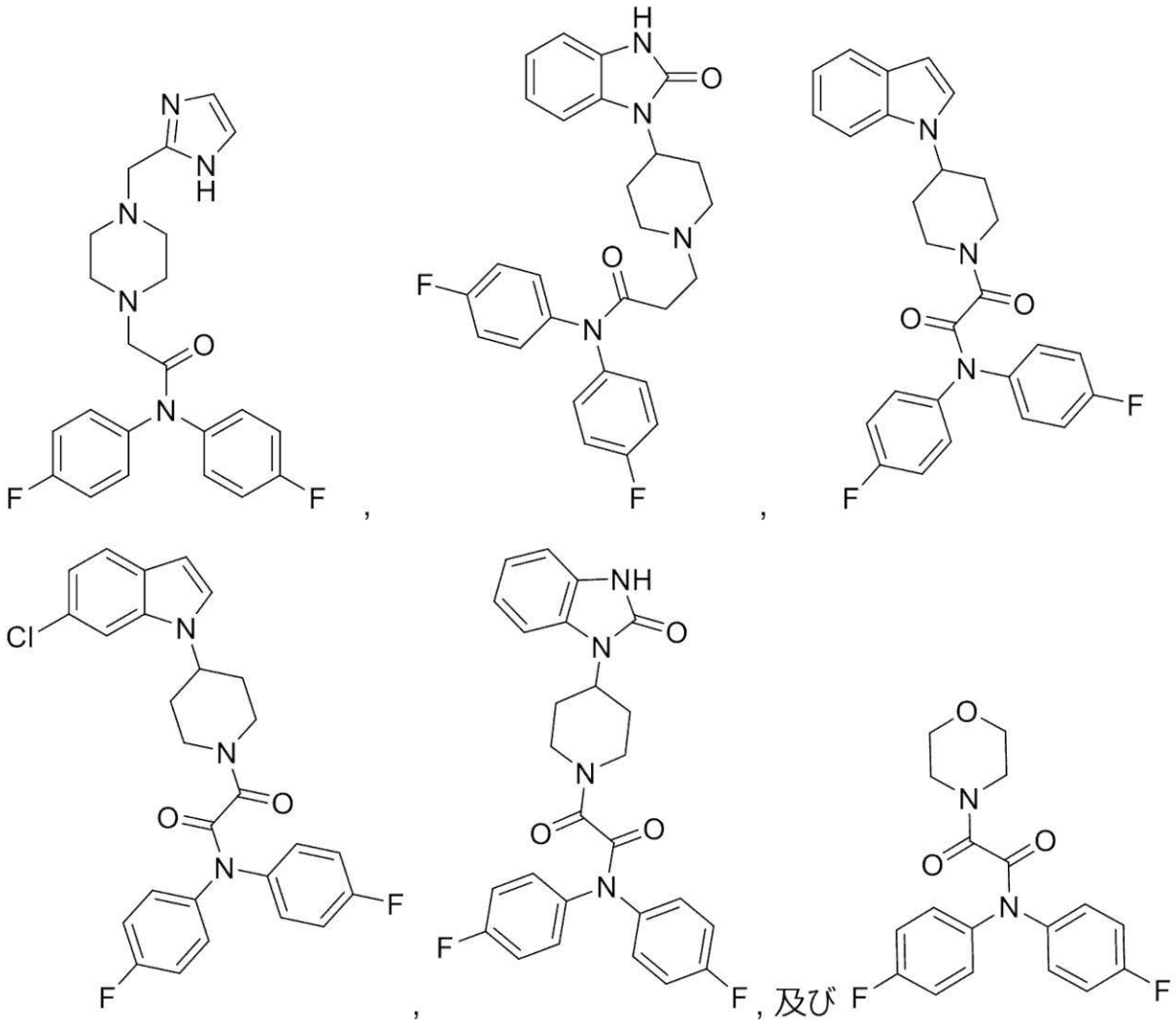
【０１３８】

【化４８－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１３９】

【化４８－３】



【０１４０】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートが含まれるが、これらに限定されない。

本開示はまた、１つ以上の化合物及び１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を企図する。「医薬組成物」は、対象（例えば、哺乳動物）への投与に適した化学的又は生物学的組成物を指す。そのような組成物は、頬、皮膚、皮膚上、硬膜外、注入、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、髄腔内、静脈内、経口、非経口、肺、浣腸又は坐剤による直腸、皮下（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、皮下（ｓｕｂｄｅｒｍａｌ）、舌下、経皮、及び経粘膜を含むがこれらに限定されない、多数の経路のうちの１つ以上を介した投与のために特別に処方することができる。さらに、投与は、カプセル、ドロップ、フォーム、ゲル、ガム、注射、液体、パッチ、丸剤、多孔性ポーチ、粉末、錠剤、又は他の適切な投与手段によることができる。

【０１４１】

「薬学的賦形剤」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、活性治療剤と共に製剤化される担体、時には液体である。賦形剤は、通常は製剤に薬理活性を提供しないが、化学的及び／又は生物学的安定性、ならびに放出特性を提供することができる。適切な製剤の例は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、第２０版、（Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａ．Ｒ．、主任編集者）、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ａｎｄ Ｓｃｉｅｎ

ｃｅ、２０００年に見出すことができ、その全体が参照により組み込まれる。
【０１４２】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」又は「賦形剤」には、生理的に適合する任意のすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、担体は非経口投与に適している。あるいは、担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、舌下、又は経口投与に適したものであり得る。薬学的に許容される担体には、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で周知である。従来の媒体又は薬剤が活性化合物と不適合である場合を除き、本発明の医薬組成物におけるそれらの使用が企図される。補助的な活性化合物も組成物に組み込むことができる。
【０１４３】
医薬組成物は、製造及び保管の条件下で無菌かつ安定であり得る。組成物は、溶液、マイクロエマルション、リポソーム、又は高薬物濃度に適した他の秩序構造として製剤化することができる。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、及び液体ポリエチレングリコール）、及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。
【０１４４】
多くの場合、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、又は塩化ナトリウムを組成物に含めることが好ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物に含めることによってもたらすことができる。さらに、本明細書に記載の化合物は、徐放性製剤、例えば徐放性ポリマーを含む組成物に製剤化することができる。活性化合物は、化合物を急速な放出から保護する担体と共に、例えば、インプラント及びマイクロカプセル化された送達システムを含む制御放出製剤に調製することができる。エチレンビニルアセタート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びポリ乳酸、ポリグリコールコポリマー（ＰＬＧ）などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。このような製剤を調製するための多くの方法が当業者に知られている。
【０１４５】
経口投与形態も本明細書で企図される。本発明の医薬組成物は、カプセル（ハード又はソフト）、錠剤（フィルムコーティングト剤、腸溶コーティング又は非コーティング剤）、粉末又は顆粒（コーティング剤又は非コーティング剤）又は液体（溶液又は懸濁液）として経口投与することができる。製剤は、当技術分野で周知の方法のいずれかによって便利に調製することができる。本発明の医薬組成物は、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、希釈剤、流動化剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、着色剤、甘味料、香料、及び薬学的に適合する担体を含む、１つ以上の適切な製造助剤又は賦形剤を含むことができる。
【０１４６】
列挙された実施形態のそれぞれについて、化合物は、当技術分野で知られている様々な剤形によって投与することができる。当業者に知られている任意の生物学的に許容される剤形、及びそれらの組み合わせが考えられる。このような剤形の例には、チュアブル錠、急速溶解錠、発泡錠、再構成粉末、エリキシル、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、多層錠剤、二層錠剤、カプセル、ソフトゼラチンカプセル、ハードゼラチンカプセル、カプレット、ロゼンジ、チュアブルロゼンジ、ビーズ、粉末、ガム、顆粒、粒子、微粒子、分散性顆粒、カシェ剤、潅水剤、座薬、クリーム、局所用剤、吸入剤、エアロゾル吸入剤、パッチ、粒子吸入剤、インプラント、デポーインプラント、摂取可能剤、注射剤（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）、注入剤、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１４７】

混合によって含めることができる他の化合物は、例えば、医学的に不活性な成分（例えば、固体及び液体希釈剤）であり、例えば、錠剤又はカプセル用のラクトース、デキストロースサッカロース、セルロース、デンプン又はリン酸カルシウム、ソフトカプセル用のオリーブ油又はオレイン酸エチル、懸濁液又はエマルジョン用の水又は植物油；シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム及び／又はポリエチレングリコールなどの潤滑剤；コロイド粘土などのゲル化剤；トラガカントガム又はアルギン酸ナトリウムなどの増粘剤、デンプン、アラビアガム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピロリドンなどの結合剤；デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩又はデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；発泡性混合物；染料；甘味料；レシチン、ポリソルベート又はラウリル硫酸塩などの湿潤剤；及び保湿剤、保存剤、緩衝剤、抗酸化剤などの他の治療上許容される補助成分であり、これらはこのような製剤の添加剤として知られている。

【０１４８】

経口投与用の分散液は、シロップ、エマルジョン、溶液、又は懸濁液であり得る。シロップは、担体として、例えばサッカロース、又はサッカロースとグリセロール及び／又はマンニトール及び／又はソルビトールを含むことができる。懸濁液及びエマルジョンは、担体、例えば、天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はポリビニルアルコールを含むことができる。

【０１４９】

本発明の様々な実施形態による治療用組成物中の活性化合物の量は、対象者の疾患状態、年齢、性別、体重、患者の病歴、危険因子、疾患に対する素因、投与経路、既存の治療計画（例えば、他の薬との相互作用の可能性）、及び体重などの要因に応じて変化し得る。投薬計画は、最適な治療反応を提供するために調整することができる。例えば、単一のボーラスを投与することも、用量を数回に分けて時間をかけて投与することも、治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少又は増加させることもあり得る。

【０１５０】

本明細書で使用される「投与単位形態」は、治療される哺乳動物対象のための単位投与量として適した物理的に別個の単位を指す。各単位は、必要な薬学的担体と関連して所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性化合物を含む。本発明の投与単位形態の仕様は、活性化合物の固有の特性及び達成されるべき特定の治療効果、ならびにそのような活性化合物を被験者の感受性の治療のために調合する技術に固有の制限によって決定され、それらに直接依存する。本発明の化合物又はその適切な医薬組成物が有効である哺乳動物（例えば、ヒト）の状態を治療するための治療的使用では、本発明の化合物を有効量で投与することができる。本発明に適した調剤は、組成物、医薬組成物、又は本明細書に記載の他の組成物であり得る。

【０１５１】

記載された実施形態のそれぞれについて、用量は、典型的には１日１回、２回、又は３回投与されるが、より頻繁な投与間隔が可能である。用量は、毎日、２日ごと、３日ごと、４日ごと、５日ごと、６日ごと、及び／又は７日ごとに（１週間に１回）投与することができる。一実施形態では、用量は、３０日まで、好ましくは７～１０日の間、毎日投与することができる。別の実施形態では、用量は、１０日間、１日２回投与することができる。患者が慢性疾患又は状態の治療を必要とする場合、徴候及び／又は症状が持続する限り、用量を投与することができる。患者は「維持治療」を必要とする場合がある。この場合、患者は数か月、数年、又は残りの人生にわたって毎日投薬を受ける。さらに、本発明の組成物は、再発する症状の予防をもたらすことができる。例えば、用量は、リスクのある患者、特に無症候性の患者の症状の発症を防ぐために、１日１回又は２回投与することができる。

【０１５２】

対象への投与のための単位用量に含まれる所与の化合物の絶対重量は、広く変化し得る。例えば、約０．０００１～約１ｇ、又は約０．００１～約０．５ｇの本開示の少なくと

も１つの化合物、又は複数の化合物を投与することができる。あるいは、単位用量は、約０．００１ｇから約２ｇまで、約０．００５ｇから約０．５ｇまで、約０．０１ｇから約０．２５ｇまで、約０．０２ｇから約０．２ｇまで、約０．０３ｇから約０．１５ｇまで、約０．０４ｇから約０．１２ｇまで、又は約０．０５ｇから約０．１ｇまで変化し得る。

【０１５３】

化合物の１日用量も同様に変化し得る。そのような１日用量は、例えば、約０．０１ｇ／日から約１０ｇ／日まで、約０．０２ｇ／日から約５ｇ／日まで、約０．０３ｇ／日から約４ｇ／日まで、約０．０４ｇ／日から約３ｇ／日まで、約０．０５ｇ／日から約２ｇ／日まで、及び約０．０５ｇ／日から約１ｇ／日までの範囲であり得る。

【０１５４】

治療に使用する化合物の量は、選択した特定の担体だけでなく、投与経路、治療する状態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても変化することが理解される。最終的には、担当の医療提供者が適切な用量を決定し得る。

【０１５５】

本明細書に記載の組成物は、以下の経路のいずれかで投与することができる：口腔内、皮膚上、硬膜外、注入、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、髄腔内、静脈内、経口、非経口、肺、浣腸又は座薬による直腸、皮下（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、皮下（ｓｕｂｄｅｒｍａｌ）、舌下、経皮、及び経粘膜。好ましい投与経路は口腔内及び経口である。投与は局所的であり得、ここで組成物は、疾患の部位、例えば、炎症の部位、又は全身に直接、近くに、局所に、近くに、その付近に、又はその近くに投与される。組成物は患者に投与され、体を広く通過し、それによって疾患部位に到達する。局所投与は、例えば、疾患を包含する及び／又は疾患によって影響を受ける組織、器官、及び／又は器官系、及び／又は疾患の徴候及び／又は症状が活発であるか、又は発生する可能性がある場所への投与であり得る。投与は局所的な効果を伴う局所的なものであり得、組成物はその作用が望まれる場所に直接適用される。投与は経腸的であってもよく、この場合所望の効果は全身的（非局在的）であり、組成物は消化管を介して与えられる。所望の効果が全身性である場合、投与は非経口であり得、組成物は消化管以外の経路によって与えられる。

【０１５６】

組成物は、本明細書に記載の化合物を「治療有効量」で含むことができる。そのような治療有効量は、がん又は炎症性疾患もしくは状態の少なくとも１つの症状の軽減などの所望の生理学的効果を得るのに十分な量である。

【０１５７】

本明細書で企図される組成物は、化学療法剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗菌剤（ａｎｔｉｂａｃｔｅｒｉａｌ　ａｇｅｎｔ）、抗菌剤（ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　ａｇｅｎｔ）、レナリドミド、ポマリドミド又はサリドマイドなどの免疫調節薬、パノビノスタットなどのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、保存剤、又はそれらの組み合わせなどの他の成分を含むことができる。

【０１５８】

本開示はまた、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びＡＬＳなどの神経変性疾患を治療するための方法を含み、この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｋ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、及び（ＶＩ）の化合物）のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む。本開示はまた、プロテオスタシスの調節不全を軽減、実質的に排除又は排除するための方法を含み、この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｋ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、及び（ＶＩ）の化合物）のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む。本開示はまた、天然変性タンパク質（例えば、α－ｓｙｎ）の蓄積を軽減、実質的に排除又は排除するための方法を含み、この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物

（例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｋ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、及び（ＶＩ）の化合物）のうちの少なくとも１つを、それを必要とする対象に投与することを含む。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「治療」及び「治療する」という用語は、対象（例えば、患者）が治癒し、疾患が根絶される場合に限定されない。むしろ、単に症状を軽減し、及び／又は疾患の進行を遅らせる治療も考えられる。

【０１６０】

本明細書に開示される医薬組成物は、プロテアソーム阻害及び毒性の低減が望まれる、又は必要とされる新しい患者セグメントを効果的に治療する能力を有することができる。

本明細書に記載の化合物及び方法は、予防的又は治療的に使用することができる。「予防的」又は「治療的」処置という用語は、疾患又は状態の発症前又は発症後の宿主への薬物の投与を指す。望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患又は他の望ましくない状態）の臨床症状が現れる前に投与される場合、その処置は予防的である。すなわち、望ましくない状態の発症から宿主を保護する。一方、望ましくない状態が現れた後に投与される場合、その処置は治療的である（すなわち、既存の望ましくない状態又はそれによる副作用を軽減、改善、又は維持することを目的としている）。本明細書に記載の化合物（そのエナンチオマー及び塩を含む）を投与することは、予防的処置（例えば、加齢のために関節炎、がん、その他のリスクのある高齢の患者などの、疾患のリスクのある患者に対して）及び治療的処置（例えば、疾患の症状を有する患者又は疾患と診断された患者に対して）の両方を企図している。

【０１６１】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、組織系、動物又はヒトにおいて、研究者、獣医師、医師又はその他の臨床医が求める生物学的又は医学的応答（治療中の疾患又は障害の症状の緩和を含む）を誘発する、本発明の様々な例の１つ以上の化合物の量を指す。いくつかの例では、治療有効量は、任意の医学的治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で疾患又は疾患の症状を治療又は軽減できる量である。しかし、本明細書に記載の化合物及び組成物の１日の総使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得ることが理解されるべきである。任意の特定の患者に対する具体的な治療上有効な用量レベルは、治療される状態及び状態の重症度；採用された特定の化合物の活性；採用された特定の組成物；患者の年齢、体重、総合的な健康状態、性別及び食事；採用された特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；採用された特定の化合物と組み合わせて、又は同時に使用される薬物；研究者、獣医師、医師、又は他の臨床医に周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。治療有効量は、任意の毒性、又は本明細書に記載の化合物の１つ以上の投与中に生じ得る他の望ましくない副作用を参照して選択できることも理解される。

【０１６２】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、１～２０個の炭素原子、１０～２０個の炭素原子、１２～１８個の炭素原子、６～約１０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、１～８個の炭素原子、２～８個の炭素原子、３～８個の炭素原子、４～８個の炭素原子、５～８個の炭素原子、１～６個の炭素原子、２～６個の炭素原子、３～６個の炭素原子、又は１～３個の炭素原子を有する、置換又は非置換の直鎖、分岐及び環状、飽和一価又は二価の基を指す。直鎖一価（C_1～C_{20}）－アルキル基の例には、メチル基（すなわち、CH_3）、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基などの１～８個の炭素原子を有するものが含まれる。分岐一価（C_1～C_{20}）－アルキル基の例には、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ネオペンチル、及びイソペンチルが含まれる。直鎖二価（C_1～C_{20}）アルキル基の例には、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、及び－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－などの１～６個の炭素原子を有するものが含まれる。分岐二価アルキル基の例には、－CH（CH_3

）CH_2－及び－CH_2CH（CH_3）CH_2－が含まれる。環状アルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、及びビシクロ［２．２．１］ヘプチルが含まれる。シクロアルキル基にはさらに、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル基、イソカンフェニル基、及びカレニル基などであるがこれらに限定されない多環式シクロアルキル基、ならびにデカリニルなどであるがこれらに限定されない縮合環が含まれる。いくつかの実施形態では、アルキルは、置換及び非置換アルキルの組み合わせを含む。一例として、アルキル、及び（C_1）アルキルには、メチル及び置換メチルが含まれる。特定の例として、（C_1）アルキルにはベンジルが含まれる。さらなる例として、アルキルは、メチル及び置換（C_2～C_8）アルキルを含むことができる。アルキルはまた、置換メチル及び非置換（C_2～C_8）アルキルを含むことができる。いくつかの実施形態では、アルキルは、メチル及びC_2～C_8直鎖アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、アルキルは、メチル及びC_2～C_8分岐アルキルであり得る。メチルという用語は、置換されていない－CH_3であると理解される。メチレンという用語は、置換されていない－CH_2－であると理解される。比較のために、（C_1）アルキルという用語は、置換又は非置換の－CH_3又は置換又は非置換の－CH_2－であると理解される。代表的な置換アルキル基は、本明細書に挙げられた基、例えば、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、アミノ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、及びハロゲン基のいずれかで１回以上置換され得る。さらなる例として、代表的な置換アルキル基は、置換された１つ以上のフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノ、アミド、アルキル、アルコキシ、アルキルアミド、アルケニル、アルキニル、アルコキシカルボニル、アシル、ホルミル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロソ、ニトロ、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホン酸、カルボン酸、ジアルキルアミノ及びジアルキルアミドであり得る。いくつかの実施形態において、代表的な置換アルキル基は、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ及びアルコキシを含むがハロゲン基を含まない一連の基から置換され得る。したがって、いくつかの実施形態では、アルキルは非ハロゲン基で置換することができる。例えば、代表的な置換アルキル基は、フルオロ基で置換するか、ブロモ基で置換するか、ブロモ以外のハロゲンで置換するか、又はフルオロ以外のハロゲンで置換することができる。いくつかの実施形態では、代表的な置換アルキル基は、１つ、２つ、３つ又はそれ以上のフルオロ基で置換することができ、あるいは、１つ、２つ、３つ又はそれ以上の非フルオロ基で置換することができる。例えば、アルキルは、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はフルオロメチルであり得、あるいは、アルキルは、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はフルオロメチル以外の置換アルキルであり得る。アルキルはハロアルキルであり得、あるいは、アルキルはハロアルキル以外の置換アルキルであり得る。「アルキル」という用語はまた、総じて、炭素鎖に１つ以上のヘテロ原子を含むことができるアルキル基を指す。したがって、例えば、「アルキル」は、－［（CH_2）$_p$O］$_q$Hなどの基も包含する。

【０１６３】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合及び２～２０個の炭素原子、１０～２０個の炭素原子、１２～１８個の炭素原子、６～約１０個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～８個の炭素原子、３～８個の炭素原子、４～８個の炭素原子、５～８個の炭素原子、２～６個の炭素原子、３～６個の炭素原子、４～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、又は２～３個の炭素原子を有する、置換又は非置換の直鎖、分岐及び環式、飽和一価又は二価基を指す。二重結合は、トランス又はシス方向であり得る。二重結合は、末端又は内部にあり得る。アルケニル基は、二重結合、例えば、ビニル、プロペン－１－イル及びブテン－１－イルを含むアルケニル基の部分を介して結合することができ、又はアルケニル基は、例えばペンテン－４－イルなどの

二重結合を含まないアルケニル基の部分を介して結合することができる。一価（C_2～C_{20}）－アルケニル基の例には、ビニル、プロペニル、プロペン－１－イル、プロペン－２－イル、ブテニル、ブテン－１－イル、ブテン－２－イル、ｓｅｃ－ブテン－１－イル、ｓｅｃ－ブテン－３－イル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル及びオクテニル基などの、１～８個の炭素原子を有するものが含まれる。分岐一価（C_2～C_{20}）－アルケニル基の例には、イソプロペニル、イソブテニル、ｓｅｃ－ブテニル、ｔ－ブテニル、ネオペンテニル、及びイソペンテニルが含まれる。直鎖二価（C_2～C_{20}）アルケニル基の例には、－ＣＨＣＨ－、－ＣＨＣＨＣＨ$_2$－、－ＣＨＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、及び－ＣＨＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－などの、２～６個の炭素原子を有するものが含まれる。分岐二価アルキル基の例には、－Ｃ（ＣＨ$_3$）ＣＨ－及び－ＣＨＣ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－が含まれる。環状アルケニル基の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロオクテニルが含まれる。アルケニルは、マスクされたアルケニル基、アルケニル基の前駆体又は他の関連する基も含み得ることが想定される。したがって、アルケニル基が記載されている場合、アルケニルの炭素－炭素二重結合がエポキシド環又はアジリジン環によって置換されている化合物も想定される。置換アルケニルには、非アルケニル基と実質的に互変異性であるアルケニル基も含まれる。例えば、置換アルケニルは、２－アミノアルケニル、２－アルキルアミノアルケニル、２－ヒドロキシアルケニル、２－ヒドロキシビニル、２－ヒドロキシプロペニルであり得るが、置換アルケニルはまた、非アルケニル含有基と互変異性であるアルケニル以外の置換アルケニル基の群も含むと理解される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、置換及び非置換アルケニルの組み合わせを含むと理解することができる。例えば、アルケニルはビニル及び置換ビニルであり得る。例えば、アルケニルは、ビニル及び置換（C_3～C_8）アルケニルであり得る。アルケニルには、置換ビニル及び非置換（C_3～C_8）アルケニルも含まれる。代表的な置換アルケニル基は、本明細書に挙げられた基、例えば、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、アセチル基、アミド基、カルボキシ基、ニトロ基、アルキルチオ基、アルコキシ基、及びハロゲン基のいずれかで１回以上置換することができる。さらなる例として、代表的な置換アルケニル基は、置換された１つ以上のフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノ、アミド、アルキル、アルコキシ、アルキルアミド、アルケニル、アルキニル、アルコキシカルボニル、アシル、ホルミル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロソ、ニトロ、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホン酸、カルボン酸、ジアルキルアミノ及びジアルキルアミドであり得る。いくつかの実施形態において、代表的な置換アルケニル基は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、アセチル、アミド、カルボキシ、ニトロ、アルキルチオ及びアルコキシを含むがハロゲン基を含まない一連の基から置換され得る。したがって、いくつかの実施形態では、アルケニルは非ハロゲン基で置換することができる。いくつかの実施形態において、代表的な置換アルケニル基は、フルオロ基で置換するか、ブロモ基で置換するか、ブロモ以外のハロゲンで置換するか、又はフルオロ以外のハロゲンで置換することができる。例えば、アルケニルは、１－フルオロビニル、２－フルオロビニル、１，２－ジフルオロビニル、１，２，２－トリフルオロビニル、２，２－ジフルオロビニル、トリフルオロプロペン－２－イル、３，３，３－トリフルオロプロペニル、１－フルオロプロペニル、１－クロロビニル、２－クロロビニル、１，２－ジクロロビニル、１，２，２－トリクロロビニル又は２，２－ジクロロビニルであり得る。いくつかの実施形態では、代表的な置換アルケニル基は、１つ、２つ、３つ又はそれ以上のフルオロ基で置換することができ、あるいは、１つ、２つ、３つ又はそれ以上の非フルオロ基で置換することができる。

【０１６４】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの三重結合が２つの炭素原子の間に存在することを除いて、置換又は非置換の直鎖及び分枝鎖アルキル基を指す。したがって、アルキニル基は、２～５０個の炭素原子、２～２０個の炭素原子、１

０～２０個の炭素原子、１２～１８個の炭素原子、６～約１０個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～８個の炭素原子、３～８個の炭素原子、４～８個の炭素原子、５～８個の炭素原子、２～６個の炭素原子、３～６個の炭素原子、４～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、又は２～３個の炭素原子を有する。例には、エチニル、プロピニル、プロピン－１－イル、プロピン－２－イル、ブチニル、ブチン－１－イル、ブチン－２－イル、ブチン－３－イル、ブチン－４－イル、ペンチニル、ペンチン－１－イル、ヘキシニルが含まれるが、これらに限定されない。例には、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）、及び－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０１６５】

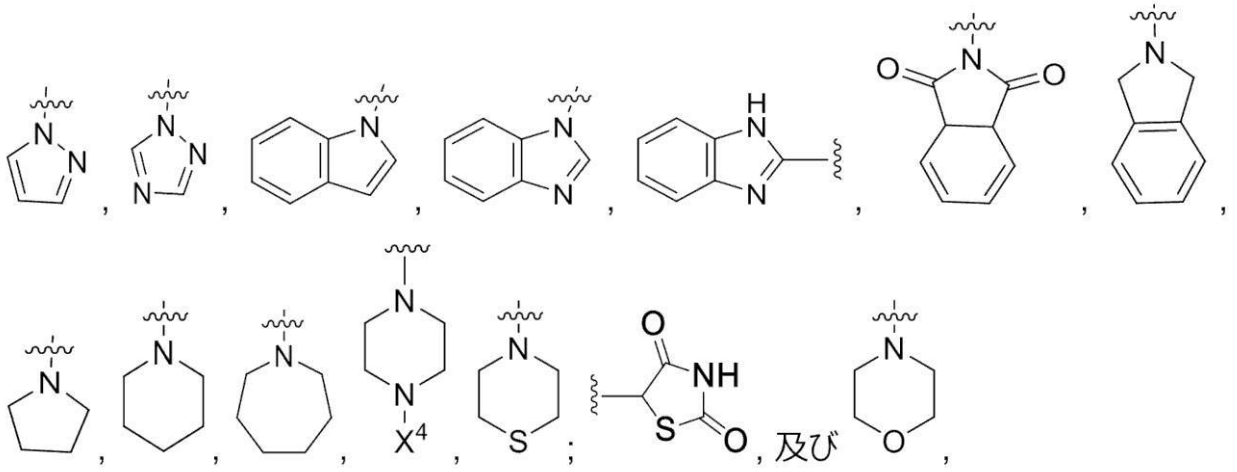
本明細書で使用される「アリール」という用語は、環式芳香族炭化水素であるアレーンから水素原子を除去することによって誘導される置換又は非置換の一価の基であって、６～２０個の炭素原子、１０～２０個の炭素原子、１２～２０個の炭素原子、６個～約１０個の炭素原子、又は６個～８個の炭素原子を有する基を指す。（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリール基の例には、フェニル基、ナフタレニル基、アズレニル基、ビフェニリル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基、クリセニル基、アントラセニル基が含まれる。例には、置換フェニル基、置換ナフタレニル基、置換アズレニル基、置換ビフェニリル基、置換インダセニル基、置換フルオレニル基、置換フェナントレニル基、置換トリフェニレニル基、置換ピレニル基、置換ナフタセニル基、置換クリセニル基、及び置換アントラセニル基が含まれる。例には、非置換フェニル基、非置換ナフタレニル基、非置換アズレニル基、非置換ビフェニリル基、非置換インダセニル基、非置換フルオレニル基、非置換フェナントレニル基、非置換トリフェニレニル基、非置換ピレニル基、非置換ナフタセニル基、非置換クリセニル基、及び非置換アントラセニル基も含まれる。アリールには、フェニル基及び非フェニルアリール基も含まれる。これらの例から、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリールという用語は、縮合及び非縮合多環式（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリール基を含む、単環式及び多環式（Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$）アリール基を包含することが明らかである。

【０１６６】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、環内に３つ以上の原子を含み、そのうちの１つ以上が、Ｎ、Ｏ、及びＳなどであるがこれらに限定されないヘテロ原子である置換芳香族、非置換芳香族、置換非芳香族、及び非置換非芳香族環を指す。したがって、ヘテロシクリルは、シクロヘテロアルキル、又はヘテロアリール、又は、多環式の場合、それらの任意の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、３～約２０個の環員を含むが、他のそのような基は、３～約１５の環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基には、３～８個の炭素原子（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）、３～６個の炭素原子（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）又は６～８個の炭素原子（Ｃ$_6$～Ｃ$_8$）を含むヘテロシクリル基が含まれる。Ｃ$_2$－ヘテロシクリルと呼ばれるヘテロシクリル基は、２個の炭素原子及び３個のヘテロ原子を有する５員環、２個の炭素原子及び４個のヘテロ原子を有する６員環などであり得る。同様に、Ｃ$_4$－ヘテロシクリルは、１個のヘテロ原子を有する５員環、２個のヘテロ原子を有する６員環などであり得る。炭素原子の数にヘテロ原子の数を加えたものが、環原子の総数に等しくなる。ヘテロシクリル環は、１つ以上の二重結合も含むことができる。ヘテロアリール環は、ヘテロシクリル基の一実施形態である。「ヘテロシクリル基」という語句には、縮合芳香族及び非芳香族基を含むものを含む縮合環種が含まれる。代表的なヘテロシクリル基には、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、フラニル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、チオフェニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、及びベンズイミダゾリル基が含まれるが、これらに限定されない。例えば、ヘテロシクリル基には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

【０１６７】

【化４９】



【０１６８】

式中、X^4は、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ２０）アルキル、（Ｃ６～Ｃ２０）アリール又はアミン保護基（例えば、ｔ－ブチルオキシカルボニル基）を表し、ヘテロシクリル基は置換又は非置換であり得る。窒素含有ヘテロシクリル基は、環中の原子として窒素原子を含むヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、チオフェン又は置換チオフェン以外のものである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、フラン又は置換フラン以外のものである。

【０１６９】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、本明細書で定義されるシクロアルキル基を含む、アルキル基に結合した酸素原子を指す。直鎖アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。分岐アルコキシの例には、イソプロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。環状アルコキシの例には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、酸素原子に結合した１個から約１２～２０個又は約１２～４０個の炭素原子を含むことができ、二重結合又は三重結合をさらに含むことができ、ヘテロ原子も含むことができる。したがって、アルコキシには、アルケニル基に結合した酸素原子及びアルキニル基に結合した酸素原子も含まれる。例えば、アリルオキシ基は、ここでの意味に含まれるアルコキシ基である。メトキシエトキシ基も、構造の２つの隣接する原子が置換されている点でメチレンジオキシ基であるため、ここでの意味に含まれるアルコキシ基である。

【０１７０】

本明細書で使用される「アリールオキシ」という用語は、本明細書で定義されるアリール基に結合した酸素原子を指す。

本明細書で使用される「アラルキル」及び「アリールアルキル」という用語は、アルキル基の水素結合又は炭素結合が、本明細書で定義されるアリール基への結合で置き換えられた、本明細書で定義されるアルキル基を指す。代表的なアラルキル基には、ベンジル、ビフェニルメチル及びフェニルエチル基、ならびに４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が含まれる。アラルケニル基は、アルキル基の水素結合又は炭素結合が、本明細書で定義されるアリール基への結合で置き換えられた、本明細書で定義されるアルケニル基である。

【０１７１】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン」、又は「ハライド」基という用語は、そ

れ自体で、又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

【０１７２】

本明細書で使用される「アミン」及び「アミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3^+$の形の置換基を指し、各Ｒは独立して選択され、プロトン化できない－ＮＲ$_3^+$を除き、それぞれのプロトン化された形を指す。したがって、アミノ基で置換された任意の化合物は、アミンと見なすことができる。本明細書における意味の範囲内の「アミノ基」は、第一級、第二級、第三級、又は第四級アミノ基であり得る。「アルキルアミノ」基には、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びトリアルキルアミノ基が含まれる。

【０１７３】

本明細書で使用する「アシル」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子は、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、基などの一部であり得る別の炭素原子にも結合している。

【０１７４】

本明細書で使用する「ホルミル」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子は水素原子にも結合している。

本明細書で使用する「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子は酸素原子にも結合しており、その酸素原子はさらにアルキル基に結合している。アルコキシカルボニルには、カルボニル炭素原子が、酸素原子であって、アルケニル基にさらに結合している上記酸素原子にも結合している基も含まれる。アルコキシカルボニルには、カルボニル炭素原子が、酸素原子であって、アルキニル基にさらに結合している上記酸素原子にも結合している基も含まれる。本明細書で定義されるアルコキシカルボニルの定義に含まれ、かつ用語「アリールオキシカルボニル」にも含まれるさらなる場合において、カルボニル炭素原子は、アルキル基の代わりにアリール基に結合している酸素原子に結合している。

【０１７５】

本明細書で使用する「アリールカルボニル」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子はアリール基にも結合している。

【０１７６】

本明細書で使用する「アルキルアミド」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子は、１つ以上のアルキル基に結合している窒素基にも結合している。本明細書で定義されるアルキルアミドでもあるさらなる場合において、カルボニル炭素原子は、１つ以上のアルキル基の代わりに、又はそれに加えて、１つ以上のアリール基に結合された窒素原子に結合される。本明細書で定義されるアルキルアミドでもあるさらなる場合において、カルボニル炭素原子は、１つ以上のアルキル基及び又は／アリール基の代わりに、又はそれに加えて、１つ以上のアルケニル基に結合された窒素原子に結合される。本明細書で定義されるアルキルアミドでもあるさらなる場合において、カルボニル炭素原子は、１つ以上のアルキル、アルケニル及び／又はアリール基の代わりに、又はそれに加えて、１つ以上のアルキニル基に結合された窒素原子に結合される。

【０１７７】

本明細書で使用する「カルボキシ」という用語は、カルボニル炭素原子を介して結合しているカルボニル部分を含む基を指す。カルボニル炭素原子はまた、ヒドロキシ基又は酸素アニオンに結合することで、カルボン酸又はカルボキシラートをもたらす。カルボキシには、カルボン酸のプロトン化された形態及び塩形態の両方も含まれる。例えば、カルボキシはＣＯＯＨ又はＣＯ$_2$Ｈとして理解できる。

【０１７８】

本明細書で使用される「アミド（ａｍｉｄｏ）」又は「アミド（ａｍｉｄｅ）」という用語は、式Ｃ（Ｏ）ＮＲＲを有する基を指し、式中、Ｒは本明細書で定義され、それぞれ独立して、例えば、水素、アルキル、アリールであり得、又は、各Ｒは、それらが結合している窒素原子とともに、ヘテロシクリル基を形成する。

【０１７９】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、又はアルキニル基に結合した硫黄原子を指す。

本明細書で使用される「アリールチオ」という用語は、本明細書で定義されるアリール基に結合した硫黄原子を指す。

【０１８０】

本明細書で使用される「アルキルスルホニル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、又はアルキニル基に結合したスルホニル基を指す。

本明細書で使用される「アルキルスルフィニル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、又はアルキニル基に結合したスルフィニル基を指す。

【０１８１】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノスルホニル」という用語は、本明細書で定義される２つのアルキル基にさらに結合した窒素（任意選択でこれらは一緒に結合して上記窒素と環を形成することができる）に結合したスルホニル基を指す。この用語には、上記窒素がアルキル基の代わりに１つ又は２つのアルケニル基にさらに結合している基も含まれる。

【０１８２】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、本明細書で定義される２つのアルキル基に結合し、任意選択でこれらは一緒に結合して窒素と環を形成することができるアミノ基を指す。この用語には、上記窒素がアルキル基の代わりに１つ又は２つのアルケニル基にさらに結合している基も含まれる。

【０１８３】

本明細書で使用される「ジアルキルアミド」という用語は、本明細書で定義される２つのアルキル基に結合し、任意選択でこれらは一緒に結合して窒素と環を形成することができるアミド基を指す。この用語には、上記窒素がアルキル基の代わりに１つ又は２つのアルケニル基にさらに結合している基も含まれる。

【０１８４】

本明細書で使用される「置換された」という用語は、以下の基を含むがこれらに限定されない１つ以上の基で置換された基を指す：ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩ）、Ｒ、ＯＲ、ＲＯＨ（例えば、CH_2OH）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$（カルバマートとしても知られる）、ＣＮ、ＮＯ、NO_2、ONO_2、アジド、CF_3、OCF_3、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、（C_3～C_{20}）ヘテロアリール、Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｓｉ（Ｒ）$_3$、ＳＲ、ＳＯＲ、SO_2R、SO_2N（Ｒ）$_2$、SO_3R、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、$C(O)CH_2C(O)R$、Ｃ（Ｓ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）ＯＲ、ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、$(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)R$、$(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)_2$、Ｎ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｎ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、Ｎ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）ＣＯＮ（Ｒ）$_2$、$N(R)SO_2R$、$N(R)SO_2N(R)_2$、Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｒ、Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｎ（ＣＯＲ）ＣＯＲ、Ｎ（ＯＲ）Ｒ、Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ）Ｒ、又はＣ（＝ＮＯＲ）Ｒ、ここで、Ｒは、水素、（C_1～C_{20}）アルキル、（C_6～C_{20}）アリール、ヘテロシクリル又はポリアルキレンオキシド基、例えば、式－（CH_2CH_2O）$_f$－Ｒ－ＯＲ、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_g$－Ｒ－ＯＲ、－（CH_2CH_2O）$_f$（$CH_2CH_2CH_2O$）$_g$－Ｒ－ＯＲ、のポリアルキレンオキシド基であり得、これらはそれぞれ、順に置換又は非置換であることができ、ｆ及びｇはそれぞれ独立して１～５０の整数（例えば、１～１０、１

～５、１～３又は２～５）である。置換には、以下の基を含むがこれらに限定されない１つ以上の基で置換された基も含まれる：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノ、アミド、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルアミド、アルケニル、アルキニル、アルコキシカルボニル、アシル、ホルミル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロソ、ニトロ、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオール、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホン酸、カルボン酸、ジアルキルアミノ及びジアルキルアミド。２つ以上の隣接する置換基がある場合、置換基は結合して炭素環又は複素環を形成することができる。そのような隣接する基は、ビシナル関係又はジェミナル関係を有することができ、又は環上で例えばオルト配置で隣接することができる。どの場合も置換は独立していると理解される。例えば、置換アリールはブロモで置換され得、同じ化合物上の置換複素環はアルキルで置換され得る。置換基は、１つ以上の非フルオロ基で置換され得ることが想定される。別の例として、置換基は、１つ以上の非シアノ基で置換され得る。別の例として、置換基は、ハロアルキル以外の１つ以上の基で置換され得る。さらに別の例として、置換基は、ｔｅｒｔ－ブチル以外の１つ以上の基で置換され得る。さらに別の例として、置換基は、トリフルオロメチル以外の１つ以上の基で置換され得る。さらに別の例として、置換基は、ニトロ以外、メチル以外、メトキシメチル以外、ジアルキルアミノスルホニル以外、ブロモ以外、クロロ以外、アミド以外、ハロ以外、ベンゾジオキセピニル以外、多環式ヘテロシシル以外、多環式置換アリール以外、メトキシカルボニル以外、アルコキシカルボニル以外、チオフェニル以外、又はニトロフェニル以外、又はそのような記述の組み合わせを満たす基の１つ以上の基で置換され得る。さらに、置換は、フルオロ、シアノ、ハロアルキル、ｔｅｒｔ－ブチル、トリフルオロメチル、ニトロ、メチル、メトキシメチル、ジアルキルアミノスルホニル、ブロモ、クロロ、アミド、ハロ、ベンゾジオキセピニル、多環式ヘテロシシル、多環式置換アリール、メトキシカルボニル、アルコキシカルボニル、チオフェニル、及びニトロフェニル基を含むことも理解される。

【０１８５】

場合によっては、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｋ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、及び（ＶＩ）の化合物）は、キラル中心を含み得る。本明細書に記載の化合物のすべてのジアステレオマー、ならびにラセミ体が本明細書で企図される。

【０１８６】

本明細書で使用される「塩」及び「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を形成ことによって修飾されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性基の無機又は有機酸塩；及びカルボン酸などの酸性基のアルカリ又は有機塩が含まれるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような従来の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸などの無機酸から誘導される塩；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、及びイセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

【０１８７】

薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。場合によっては、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、当量（又はそれ以上）の適切な塩基又は酸と、水又は有機溶媒中、又はこれら２つの混合物中で反応させることによって調製することができる。通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性

媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１７版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ、１９８５年に見出され、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８８】

「溶媒和物」という用語は、非共有分子間力によって結合された当量又は非当量の溶媒をさらに含む、化合物又はその塩を意味する。溶媒が水の場合、溶媒和物は水和物である。

【０１８９】

「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下（ｉｎ ｖｉｔｒｏ又はｉｎ ｖｉｖｏ）で加水分解、酸化、又は他の態様で反応することで、活性化合物、特に本発明の化合物を提供できる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例には、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カルボナート、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性リン酸アナログなどの生加水分解可能な部分を含む、本発明の化合物の誘導体及び代謝物が含まれるが、これらに限定されない。カルボキシル官能基を有する化合物の特定のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって好都合に形成される。プロドラッグは、典型的には、Ｂｕｒｇｅｒ’ｓ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、第６版（Ｄｏｎａｌｄ Ｊ．Ａｂｒａｈａｍ編、２００１年、Ｗｉｌｅｙ）及びＤｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編、１９８５年、Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ ＧｍｂＨ）に記載されているものなどの、周知の方法を用いて調製することができる。

【０１９０】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、例えば、実験、診断、予防及び／又は治療目的で、本明細書に記載の組成物を投与できる任意の生物を指す。対象は、本明細書に開示される組成物を受容するか、又は開示される方法を受ける哺乳動物を指す。「哺乳動物」には、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウサギ、及びモルモットが含まれるが、これらに限定されないことが理解され、本明細書で企図される。

【０１９１】

上述の各実施形態は、本明細書に記載の他の実施形態との各組み合わせにおいて適用可能であると考えられる。例えば、式（Ｉ）に対応する実施形態は、式（Ｉａ）～（Ｉｋ）に適用可能であると等しく想定される。同様に、式（ＩＩ）に対応する実施形態は、式（ＩＩＩ）～（ＶＩ）に適用可能であると等しく想定される。同様に、式（ＩＩＩ）に対応する実施形態は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＶ）～（ＶＩ）などに適用可能であると等しく想定される。

【０１９２】

範囲形式で表現された値は、範囲の限界として明示的に列挙された数値だけでなく、その範囲内に含まれる個々の数値又は部分範囲をすべて含むように、その個々の数値及び部分範囲が明示的に記載されているかのように柔軟に解釈されるべきである。例えば、「約０．１％～約５％」又は「約０．１％～５％」の範囲は、約０．１％～約５％だけでなく、示された範囲内にある個々の値（例えば、１％、２％、３％、及び４％）及び部分範囲（例えば、０．１％～０．５％、１．１％～２．２％、３．３％～４．４％）も含むと解釈されるべきである。「約Ｘ～Ｙ」という記述は、特に断りのない限り、「約Ｘ～約Ｙ」と同じ意味を有する。同様に、「約Ｘ、Ｙ、又は約Ｚ」という記述は、別段の指示がない限り、「約Ｘ、約Ｙ、又は約Ｚ」と同じ意味を有する。

【０１９３】

この文書では、「１つ」、「上記」、又は「前記」という用語は、文脈上明確に別段の指示がない限り、１つ以上を含むように使用される。「又は」という用語は、別段の指示

がない限り、非排他的な「又は」を指すように使用される。さらに、本明細書で使用されている言い回し又は用語は、そうでないことが定義されていない限り、説明のみを目的としており、限定を目的としていないことを理解されたい。セクションの見出しの使用はいずれも、本明細書の読みやすさを助けることを目的としており、限定として解釈されるべきではない。セクションの見出しに関連する情報は、その特定のセクション内又はセクション外にある場合がある。さらに、この文書で参照されるすべての刊行物、特許、及び特許文献は、参照により個別に組み込まれるかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。この文書と参照により組み込まれた文書との間で使用法が一致しない場合、組み込まれた参照における使用法は、この文書の使用法を補足するものと見なされるべきである。相容れない不一致については、この文書での使用法が優先される。

【０１９４】

本明細書で使用される「約」という用語は、値又は範囲の可変性の程度、例えば、記載された値又は記載された範囲の限界の１０％以内、５％以内、又は１％以内を許容することができる。

【０１９５】

本明細書で使用される「実質的に」という用語は、大部分、主には、少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％、９９．９９％、又は少なくとも約９９．９９９％又はそれ以上を指す。

【０１９６】

使用されている用語及び表現は、限定ではなく説明の用語として使用されており、そのような用語及び表現の使用において、示され、説明されている特徴又はその一部の同等物を除外する意図はないが、本開示の実施形態の範囲内で種々の変更が可能であることが認識される。したがって、本開示は、特定の実施形態及び任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、当業者は本明細書に開示された概念の修正及び変形を分類することができ、そのような修正及び変形は、本開示の実施形態の範囲内にあると考えられることが理解されるべきである。

【０１９７】

ここで、以下の実施例を参照して本発明を説明する。したがって、以下の実施例は、説明のみを目的として提供され、本発明の特定の実施形態を具体的に指摘するものであり、いかなる場合も本開示の残りを限定するものと解釈されるべきではない。したがって、実施例は、本明細書で提供される教示の結果として明らかになるあらゆるすべての変形を包含すると解釈されるべきである。

【０１９８】

実施例

本開示は、例示として提供される以下の実施例を参照することによって、よりよく理解することができる。本開示は、本明細書に示される実施例に限定されない。

【０１９９】

導入

ヒトプロテアソームは、タンパク質分解を調節する細胞機構の一部である。ほとんどのタンパク質は、ユビキチン依存メカニズムを介して２６Ｓプロテアソームによって分解されるが、天然変性タンパク質（構造化されていない）タンパク質も、ユビキチン非依存メカニズムを介してプロテアソームの２０Ｓアイソフォームで分解され得る。天然変性タンパク質（ＩＤＰ）は、三次構造を欠いていることにより多数のコンフォメーションを取り、多くの結合パートナーと相互作用することを可能にすることにちなんで名付けられた。ＩＤＰの合成がその分解速度を上回ると、ＩＤＰは蓄積し、多くのヒト疾患を引き起こす有毒なシグナル伝達イベントを誘発する。

【０２００】

がんの発生、進行、及び再発に関連する最も悪名高いＩＤＰは、発がん誘導性転写因子であるｃ－ＭＹＣであることはほぼ間違いない。ｃ－ＭＹＣの過剰発現は、驚くべきこと

に、多発性骨髄腫、組織球性肉腫、骨髄性白血病、神経膠芽腫、黒色腫、乳がん、結腸がん、子宮頸がん、小細胞肺がん、及び骨肉腫を含むすべてのヒトがんの６０～７０％における原動力である。小分子２０Ｓプロテアソーム活性化因子は、ｃ－ＭＹＣタンパク質レベルを低下させることができるため、ｃ－ＭＹＣにより引き起こされるがんの開始進行及び再発を抑制することができる。

【０２０１】

本開示は、神経変性疾患及びＩＩ型糖尿病を含むアミロイド形成疾患を治療するための治療剤としての式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｋ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、及び（ＩＶ）の小分子２０Ｓプロテアソーム活性化剤に関する。神経変性疾患には、アルツハイマー病（ＡＤ）及びその他の認知症、パーキンソン病（ＰＤ）及びＰＤ関連障害、プリオン病、運動ニューロン疾患（ＭＮＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、及び脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）が含まれる。これらの疾患の原動力として、アミロイド－ｂ、ａ－シヌクレイン、ポリＱ、及びジペプチドリピート（ＤＰＲ）ユニットなどの天然変性タンパク質（ＩＤＰ）の蓄積とその後のオリゴマー化を指摘している圧倒的な証拠がある。これらの可溶性オリゴマー形態は、プロテアソーム機能を損なう原因にもなり、それがさらに疾患の進行を促進する。プロテアソーム活性の増強が、ＩＤＰの蓄積を防ぎ、脳の損傷を軽減し、認知症を予防すること、及び、神経変性疾患を治療するための新しい治療戦略になる可能性があることを示す確固たるデータがある。

【０２０２】

同定：低分子抗精神病薬クロルプロマジンは、２０Ｓタンパク質分解を強力に増強するため、２０Ｓ活性化剤の開発のための有望な新しい足場として同定された。クロルプロマジン２０Ｓプロテアソーム活性を評価するために、３つの蛍光発生ペプチド基質のそれぞれを使用して一連のアッセイを行った。これらの基質は、キモトリプシン様（ＣＴ－Ｌ）、トリプシン様（Ｔ－Ｌ）、及びカスパーゼ様（Ｃａｓｐ－Ｌ）基質であり、プロテアソームの各触媒部位に１つずつあった。プロテアソームのこれらの活性部位は、個々の基質の存在下で互いをアロステリックに調節することが示されている。したがって、これら３つのプローブの組み合わせは、すべての触媒部位が相互作用している系における２０Ｓ活性化剤の全体的な活性をより正確に表す。クロルプロマジンは、２０Ｓプロテアソームのすべての$CT-L$部位を活性化し（図１）、１３．５μＭでのプローブの組み合わせを使用して、活性の倍増（以下、AC_{200}と呼ぶ）を達成し（すなわち、AC_{200}１３．５ｍＭ）、最大増強倍数はほぼ４倍（すなわち４００％）であった。さらに、クロルプロマジンは、２６Ｓプロテアソームのタンパク質分解活性を増強しなかった。

【０２０３】

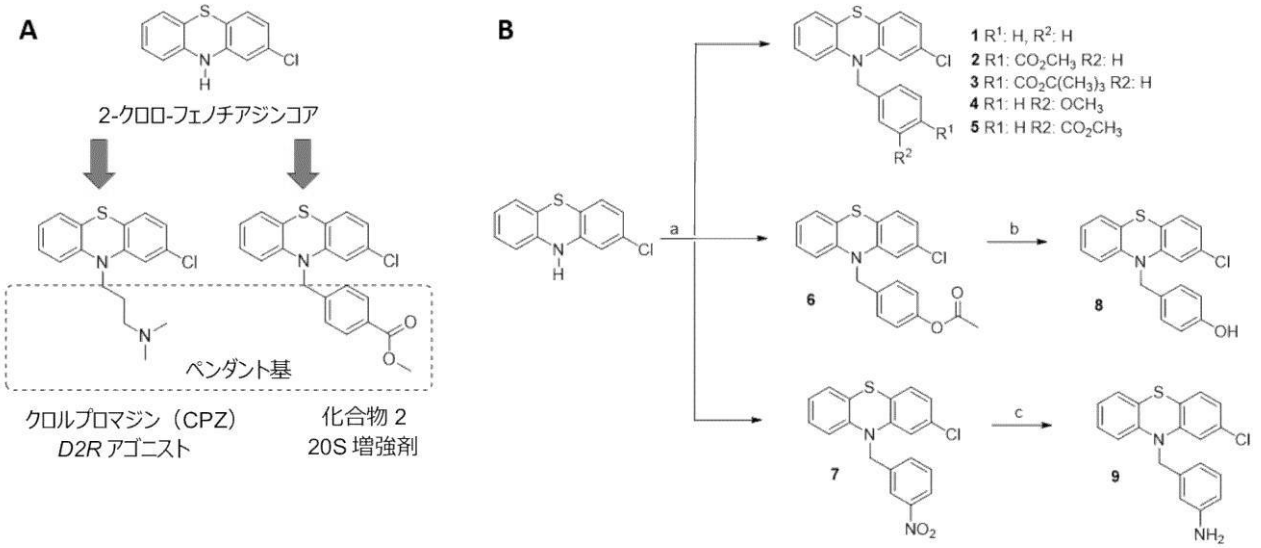
アナログの設計：神経弛緩薬クロルプロマジンは、我々の報告した研究でヒットとして同定された。特定の理論に拘束されるわけではないが、それらの臨床的な神経弛緩作用は、ドーパミン２受容体（Ｄ２Ｒ）との相互作用に大きく起因しており、これにはそれらの塩基性窒素のプロトン化が必要である。したがって、Ｄ２Ｒとの相互作用は、この窒素を除去するか、この位置にアミドやアニリンなどの塩基性の低いアミンを使用することによって無効にすることができる。この重要な窒素の塩基性を変更するアプローチは、ＡＣＳ Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１７，１２（９），２２４０－２２４７（参照により本明細書に完全に記載されているかのように組み込まれる）におけるこの研究についての我々の出版物において、２０Ｓプロテアソーム活性を改善しながらＤ２Ｒ結合の廃止に成功することが示された。

【０２０４】

合成。我々の主要な化合物２の効力及び効率を高めるために、ベンジル基及びペンダント基上の様々な置換基を調製し、２０Ｓプロテアソーム活性の増強について評価した（スキーム１）。

【０２０５】

【化５０】



スキーム１

【０２０６】

スキーム１、パネルＡは、多様な標的選択性を得るための異なるペンダント基での２－クロロ－フェノチアジンコアの置換。スキーム１、パネルＢは、化合物１～９の合成。（ａ）ＮａＨ、ＴＨＦ又はＤＭＦ、室温で３０分から１時間、次にハロゲン化アルキルの添加、室温１６時間で化合物１（１７％）、化合物２（９２％）、３（７．６％）、４（２８％）、５（２０％）、６（１２％）、及び７（３１％）を得る　（ｂ）化合物８については、ＫＯＨ、水／エタノール１：１、４時間の還流（２１％）　（ｃ）ＳｎＣｌ２、ＥｔＯＡｃ、２時間の還流により、化合物９を定量的収率で得る。

【０２０７】

対照として、２－クロロフェノチアジンをＮａＨ、続いて（ブロモメチル）－ベンゼンで処理することにより、非置換ベンジル基（１）を合成した（スキーム１）。２－クロロフェノチアジンを脱プロトン化し、次いでハロゲン化ベンジル基を付加するこの一般手順を使用して、化合物２～７を調製した（スキーム１）。２０Ｓプロテアソームの活性化におけるアリールエステル部分の役割を、エステルをカルボキシラート又はアルコールで置換することにより調査した。カルボキシラート誘導体（６）は、２－クロロ－フェノチアジンをＮａＨ及び４－（ブロモメチル）フェニルアセタートで処理することにより調製した。次いで、化合物６をＫＯＨで処理して、アルコール誘導体（８）を生成した。次に、置換基のサイズの影響を、メチルエステルをｔｅｒｔ－ブチルエステルと交換して化合物３を提供することによって調査した。位置の影響を調べるために、３つのメタ置換ベンジル誘導体、メタ置換ベンジルエーテル（４）、ベンジルエステル（５）、及びベンジルアミン（９）を合成した。元の親化合物であるＣＰＺは、３炭素リンカーによってフェノチアジンコアに結合したジメチルアミン基を含む。化合物９は、このアミン基を組み込みつつ（塩基性は低くなるが）、ニトロ基をアミンに変換することでベンジル部分を維持するように設計された。前述の一般手順を使用して、ニトロ－ベンジル（７）基を２－クロロフェノチアジン基に添加した。次いで、$SnCl_2$を使用してアリール基のニトロ部分を還元して、化合物９を定量的収率で生成した（スキーム１）。

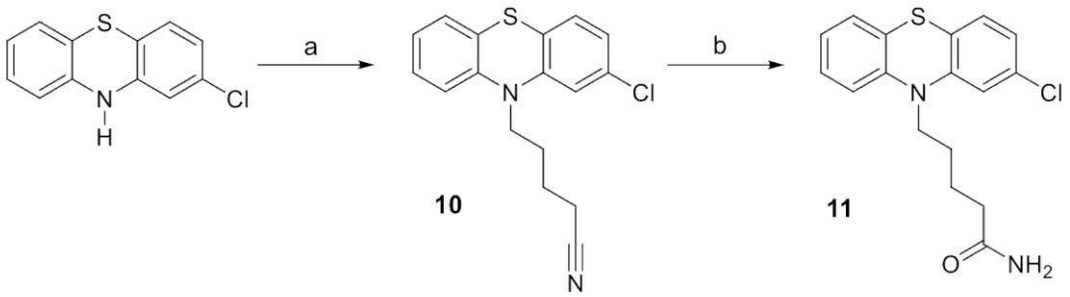
【０２０８】

次に、フェノチアジンコア上のペンダントモチーフの範囲を調査した。新しいペンダント部分は、ＣＰＺのジメチルアミングループを模倣するように設計された。ＣＰＺの臨床的神経弛緩作用は、ドーパミン２受容体（Ｄ２Ｒ）との相互作用に大きく起因すると考えられており、これにはＣＰＺのジメチルアミン基のプロトン化が必要である[67,68]。

したがって、Ｄ２Ｒとの相互作用は、この位置にアミドやアニリンなどの塩基性の低いアミンを使用して無効にすることができる。塩基性を変更することに加えて、メチレンリンカーの長さを変更して、２０Ｓプロテアソーム活性化に対する柔軟性及び距離の影響を調査した。アミド１１を、２－クロロフェノチアジンを５－ブロモバレロニトリルで処理することによって得られたニトリル中間体（１０）を介して調製した。次に、ニトリル基を、H_2SO_4触媒による加水分解を使用して、９５％の収率でアミドに変換した（スキーム２）。

【０２０９】

【化５１】



スキーム２

【０２１０】

スキーム２は、化合物１０及び１１の合成を示す。（ａ）ＮａＨ、ＴＨＦ、室温３０分、次いで５－ブロモバレロニトリル、室温４８時間で化合物１０（８８％）を得る　（ｂ）H_2SO_4、室温２．５時間で化合物１１（９５％）を得る。

【０２１１】

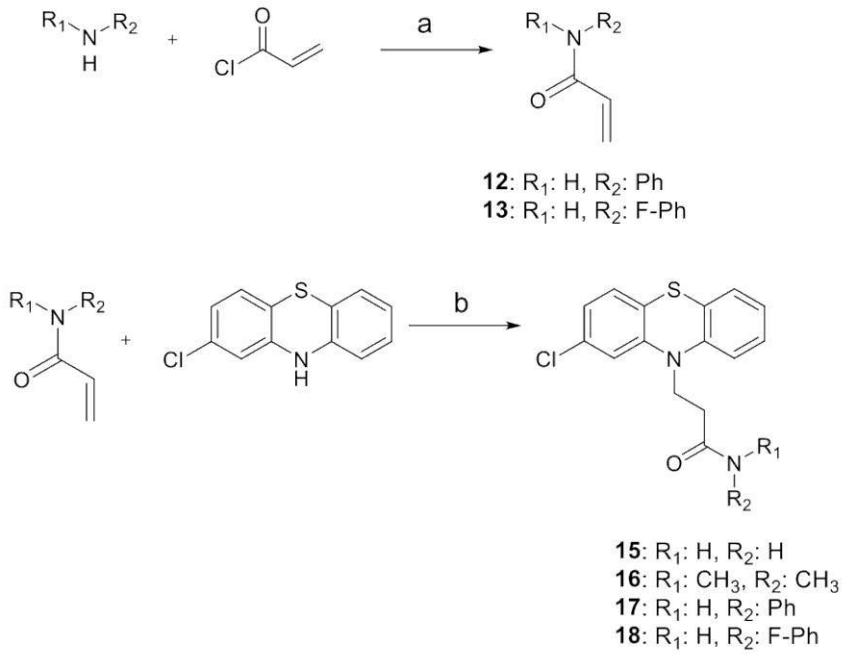
次いで、アミド１５を合成して、４メチレンリンカーをＣＰＺに見られる２メチレン鎖と比較した。化合物１１及び１５は、脂肪族鎖上の窒素の役割を調査するために作成されたが、どちらの化合物も第一級窒素を有する。追加の置換基を含めるように、アミドをさらに修飾した。化合物１６は、親化合物ＣＰＺと同様のペンダントを有するように設計されたが、ジメチルアミンがジメチルアミドに変換されている。

【０２１２】

化合物２によって示される活性に基づいて、芳香族基を含む他のペンダント基を調査した。非置換アニリンを塩化アクリロイルと反応させた後、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｂの存在下で２－クロロフェノチアジンで処理し、化合物１７（６０％）を生成した。次に、アニリンへのフルオロ置換基の導入を検討し、フルオロアニリン誘導体（１８）を合成した（スキーム３）。

【０２１３】

【化５２】



スキーム３

【０２１４】

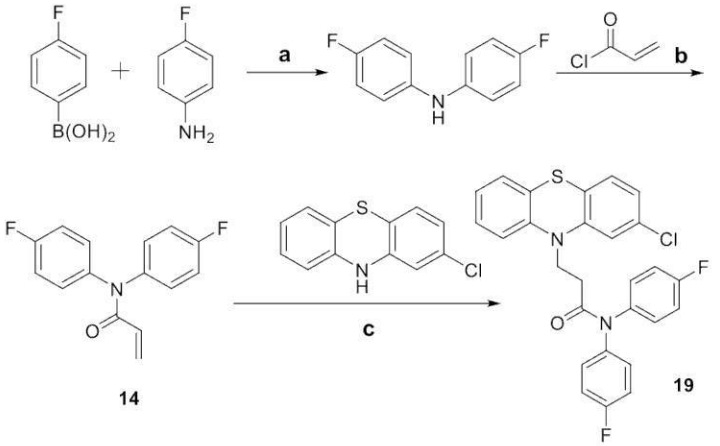
スキーム３は、化合物１５～１８の合成を示す。（ａ）ＴＥＡ、ＤＣＭ、室温で１２時間　（ｂ）トルエン中のＴｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｂ及び２－クロロフェノチアジン、室温で２４時間還流し、化合物１５（２５％）、１６（８５％）、１７（６０％）、及び１８（３０％）を得る。

【０２１５】

最後に、化合物１９を、ＣＰＺの二置換アミン基を模倣するが、Ｎ－プロトン化を防ぐために窒素が電子枯渇するように設計した。ビスフルオロジフェニルアミン基を、以前に報告されたチャン・ラム・エヴァンス（Ｃｈａｎ－Ｌａｍ－Ｅｖａｎｓ）様カップリングを使用して合成した[71]。ビスフルオロジフェニルアミンを、ＤＣＭ中の塩化アクリロイル及びＴＥＡで処理することによりアクリルアミド１４に変換し、一晩還流した。このアクリルアミドを、トルエン中のＴｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｂを使用して２－クロロフェノチアジンコアにカップリングし、次いで２４時間還流して、化合物１９（５０％）を得た（スキーム４）。

【０２１６】

【化５３】



スキーム４

【０２１７】

スキーム４は、化合物１９の合成を示す。（ａ）Ｃｕ（ＯＡｃ）２、ＴＥＡ、空気、ＤＣＭ、４Åモレキュラーシーブ、室温１６時間（４８％）　（ｂ）ＤＣＭ中のＴＥＡ、１２時間還流、６０％　（ｃ）トルエン中のＴｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｂ及び２－クロロフェノチアジン、室温で還流２４時間、１９（５０％）。

【０２１８】

ドッキング研究：分子ドッキング研究は、我々の化合物と２０Ｓプロテアソームとの相互作用を理解するのに役立つ。ここでは、偏りのない分子ドッキングが拡張され、報告された化合物とα１／２ポケット内のアミノ酸残基との間の重要な相互作用が提案されている。以前のドッキング研究は、ＣＰＺアナログである化合物２が主にα１／２ポケットに結合し、おそらくいくつかのアミノ酸残基と相互作用することを示している（図２Ａ）。我々は、単一のアミノ酸がこれらの小分子のアンカーポイントとして機能するという仮説を立てた。ここに報告されている化合物を追加することで、より広範な分子ドッキング分析が可能になり、共通のアミノ酸相互作用の比較が可能になる。これらの研究を行うために、以前に使用したのと同じ手順に従ったが、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｖｉｓｕａｌｉｚｅｒを使用して、α１／２ポケット内のアミノ酸との個々の相互作用をさらに調査した。アミノ酸と活性化合物間の相互作用の分析により、Ｃ１６１及びＹ１５９の優位性が明らかになった。（図２Ｂ）。それぞれの活性化合物は、これらのアミノ酸とある種の相互作用を持っていたが、すべての相互作用が同じタイプではなかった。Ｙ１５９は、パラレルπ－πスタッキングとＴ型π－πスタッキングの両方を介して活性化合物と相互作用するが、不活性化合物６はＴ型π－πスタッキングのみを介して相互作用する。これは、パラレルπ－πスタッキングが必要な相互作用である可能性があることを示す。さらに、化合物７と９の間の効能の違いを考慮すると、この相互作用にはいくつかの「芳香族ドナー－アクセプター」特性がある可能性がある。電子が豊富なベンジル誘導体９は、電子が不足している対応する７に対し効力が３分の１である。この「面心」スタッキングは、この芳香族ドナー－アクセプター相互作用の間にしばしば好まれ、電子枯渇がこのスタッキングの強度に影響を与え、電子が不足しているアレーンは、電子が豊富なドナーに非常に効果的にスタックすることが報告されている[72]。これらの発見は、このπ－πスタッキングが小分子とα１／２ポケットとの間の重要な相互作用であり、さらなる調査が必要であることを強く示唆している。

【０２１９】

Ｃ１６１は、硫黄－π又は硫黄－アルキル相互作用のいずれかを介して分子と相互作用する。化合物１、４、５、１７、及び１８は、エッジオン（ｅｄｇｅ－ｏｎ）の硫黄－ア

ルキル相互作用を介してＣ１６１と相互作用する。この弱い硫黄－アルキル相互作用は、これらの分子の活性の低下をもたらし得る。化合物２、７、９、及び１９は、報告されている最も強力で効率的な小分子であり、エッジオン型π－硫黄相互作用を介してＣ１６１と相互作用すると予測される（図２Ｃ～Ｆ）。文献では、システイン－パイ相互作用の理想的な幾何学を決定し、強いエッジオン型システイン－π相互作用の存在量を特定するためにａｂ－ｉｎｉｔｉｏ計算が使用されている。これらの調査結果から、我々は、Ｃ１６１が２０Ｓプロテアソーム活性化にとって最も重要である可能性があると考えた。

【０２２０】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験、２０Ｓ活性化：化合物の２０Ｓプロテアソーム活性を、２０Ｓプロテアソームの各触媒部位に対応する標準的な蛍光発生７－アミノ－メチルクマリン（ＡＭＣ）共役小ペプチド基質：キモトリプシン様部位（Ｓｕｃ－ＬＬＶＹ－ＡＭＣ）、カスパーゼ様部位（Ｚ－ＬＬＥ－ＡＭＣ）、及びトリプシン様部位（Ｂｏｃ－ＬＲＲ－ＡＭＣ）を利用することによって評価した。小ペプチド基質が２０Ｓプロテアソームによって分解されると、ＡＭＣフルオロフォアが放出され、定量化されてタンパク質分解の切断速度が測定される。小分子の２０Ｓプロテアソーム活性を様々な濃度で評価し、タンパク質分解速度が２倍になる濃度（すなわち、２００％の活性を誘導するのに必要な濃度）を、ビヒクル対照と比較して決定した（以下、AC_{200}と呼ぶ）。１．２５μＭから８０μＭの範囲の濃度の各化合物を、０．５ｎＭの精製ヒトプロテアソームを含むウェルに添加した。

【０２２１】

小分子による２０Ｓプロテアソームのタンパク質分解速度の全体的な向上を、処理されたサンプルに３つすべてのペプチド基質の組み合わせを添加することによって最初に評価した。２０Ｓプロテアソームのβリングに収容された触媒部位はアロステリック相互作用を介してやりとりするため、３つの基質すべての組み合わせは、プロテアソームのタンパク質分解活性のより正確な測定値を表す。例えば、タンパク質基質がキモトリプシン様部位に遭遇すると、立体構造の変化が起こり、カスパーゼ様部位が活性化される[61]。続いて、全体的なタンパク質分解活性の増強に対する各部位の寄与について見識を得るため、３つの触媒部位のそれぞれの個々の寄与を、対応するペプチドプローブのみを添加して評価した。

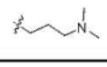
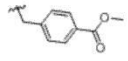
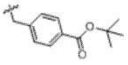
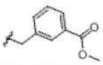
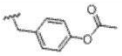
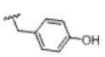
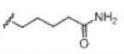
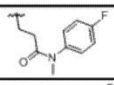
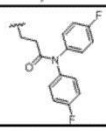
【０２２２】

ＡＭＣフルオロフォアの放出による蛍光出力を、続いてビヒクル対照サンプルと比較した増加倍数に変換し、AC_{200}を計算した。バックグラウンド活性のわずかな変化（０～２０％）による偽陽性を厳密に排除するために、２０μＭを超える濃度で最大増強倍数が２倍未満（つまり２００％未満）の化合物は不活性と見なされた。（表１）。

【０２２３】

【表１】

表１

	CT-L/Casp-L/ T-L		Casp-L 部位		T-L 部位		CT-L 部位	
	AC_{200}	最大倍数	AC_{200}	最大倍数	AC_{200}	最大倍数	AC_{200}	最大倍数
CPZ 	13.5 μM	4	>80 μM	--	>80 μM	--	7 μM	8
1 	1.5 μM	2	>80 μM	--	3.1 μM	2	2.8 μM	3
2 	1.4 μM	9	2.7 μM	7	2.6 μM	15	1.9 μM	12
3 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
4 	1.5 μM	4	1.3 μM	4	5.4 μM	2	>80 μM	--
5 	2.4 μM	6	9.7 μM	4	1.9 μM	8	2.4 μM	6
6 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
7 	1.1 μM	8	1.2 μM	12	1.6 μM	8	1.1 μM	9
8 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
9 	3.6 μM	8	3.8 μM	10	9.2 μM	10	6.5 μM	9
10 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
11 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
15 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
16 	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--	>80 μM	--
17 	40 μM	2.5	>80 μM	--	80 μM	2	>80 μM	--
18 								
19 	0.4 μM	11	1.8 μM	9.4	0.3 μM	6	0.7 μM	9.4

【０２２４】

表１は、化合物１～１１及び１５～１９で処理された精製ヒト２０Ｓプロテアソームによる Ｓｕｃ－ＬＬＶＹ－ＡＭＣキモトリプシン様プローブ（ＣＴ－Ｌ）、Ｚ－ＬＬＥ－ＡＭＣカスパーゼ様プローブ（Ｃａｓｐ－Ｌ）、及びＢｏｃ－ＬＲＲ－ＡＭＣトリプシン様プローブ（Ｔ－Ｌ）のタンパク質分解の増加を、組み合わせて及び個々の３つの基質プローブのそれぞれで示す。AC_{200}は、ビヒクル対照と比較して基質の分解速度を２倍（例えば２００％）にするのに必要な濃度を表す。最大倍数は、ビヒクル対照と比較した増強の最大倍率である。

【０２２５】

ＣＰＺのいくつかの誘導体は、２０Ｓを介したタンパク質分解を大幅に増強した。非置換ベンジル誘導体（１）は、１．５μＭの比較的低いＡＣ$_{200}$で、２０Ｓプロテアソーム媒介タンパク質分解を２倍増強（すなわち、ビヒクル対照よりも２００％増加）した。化合物１のタンパク質分解の全体的な速度は、キモトリプシン様及びトリプシン様部位での活性の増強によるものと思われる。ｔ－ブチル（３）、アセタート（６）、及びアルコール（８）のベンジル誘導体は、試験した濃度でプロテアソーム活性が２００％の増加に達していないため、すべて不活性であると見なされる。アナログ４は１．５μＭのＡＣ$_{200}$を有し、これは化合物２（１．４μＭ）と非常に類似している。ただし、化合物４は化合物２（最大４倍）の半分以下の効率である。この発見は、カルボニル基が活性化を助けるか、及び／又はベンジル環の相互作用に影響を与える可能性があることを示唆している。興味深いことに、化合物２のメタ誘導体（５）はＡＣ$_{200}$が高い（２．４μＭ）が、最大増加倍数が６と低い（すなわち、ビヒクル対照に対して６００％増加）。対照的に、化合物７は、同様の８倍の最大増加倍数（すなわち、ビヒクル対照よりも８００％増加）を有し、かつ比較的低いＡＣ$_{200}$（１．１μＭ）を有した。このニトロ基の第一級アミンへの変換は、２０Ｓプロテアソームの全体的な活性化には影響しないが、ＡＣ$_{200}$を上昇させた（３．６μＭ）。

【０２２６】

化合物１０、１１、１５、及び１６はすべて不活性であり、化合物１７及び１８は低い活性化を示した（それぞれビヒクル対照に対して最大２．５倍及び３倍の増加）。窒素に２つのアリール基を付加すると、２０Ｓプロテアソームの活性化が促進される。化合物１９は、２０Ｓプロテアソームのタンパク質分解活性の最大１１倍（すなわち、ビヒクル対照に対して１１００％増加）の増強を示し、強力なＡＣ$_{200}$値及び３つの触媒部位のそれぞれの増強倍数を示す。化合物１９は、トリプシン様部位を０．３μＭのＡＣ$_{200}$（最大６倍の増強）で活性化し、キモトリプシン様部位を０．７μＭのＡＣ$_{200}$（最大９．４倍の増強）で活性化し、カスパーゼ様部位を１．８μＭのＡＣ$_{200}$（最大９．４倍の増強）で活性化した。

【０２２７】

病原性関連ＩＤＰに対する化合物１９のタンパク質分解活性の能力を評価する前に、２６Ｓプロテアソームと比較した２０Ｓプロテアソームに対する化合物１９の選択性を評価した。２０Ｓプロテアソームの代わりに２６Ｓプロテアソームを用いて、蛍光発生小ペプチド分解アッセイを再び行った。２６Ｓプロテアソームが完全に組み立てられた複合体のままであることを確認するために、ＡＴＰ及び塩化マグネシウムを追加した。ＣＰＺ及び化合物２は、より高い濃度で２６Ｓプロテアソームのわずかな活性化を示した（ビヒクル対照に対し最大２倍の増加）が、化合物１９は２６Ｓプロテアソームの活性化を示さなかった。

【０２２８】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験、ＩＤＰ分解：我々の小分子２０Ｓプロテアソーム活性化剤が病理学的に関連するＩＤＰを分解する能力を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及び細胞で評価した。α－シヌクレインの２０Ｓ媒介性分解に対する化合物１９の有効性を、化合物２、及び、以前に報告された２０ＳプロテアソームエンハンサーであるＴＣＨ－１６５を陽性対照として、ならびに不活性アナログ（８）を陰性対照として使用して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで評価した。精製２０Ｓプロテアソームを、化合物２、８、１９（濃度０．１μＭ～５μＭ）又はＴＣＨ－１６５（５μＭ）のいずれかと共に３７℃で１５分間インキュベートした。次に、精製α－シヌクレインを加え、消化物を３７°で６時間インキュベートした。ＳＤＳローディングバッファーを添加し、サンプルを煮沸してα－シヌクレインの分解を止めた。残存するα－シヌクレインのパーセンテージを可視化し、銀染色を使用して定量した（図３）。化合物２は、全長α－シヌシエインの分解速度を増大させることができた。最高濃度（５μＭ）では、α－シヌクレインが最大３３％減少した。低濃度の化合物２では有意な減少はなかったが、０．５μＭの化合物１９では、α－シヌクレインの３４％の減少が観察された。化合物１９は、α－シヌクレインの明確な用量依存的枯渇を有し、５μＭで

５７％減少した。

【０２２９】

細胞の有効性：α－シヌクレインのＡ５３Ｔ変異は、家族性パーキンソン病の早期発症に関連しており、野生型タンパク質よりも迅速にオリゴマー化するようである。我々は、化合物１９のＡ５３Ｔ変異α－シヌシエインの細胞への蓄積を抑制する能力を評価した。Ｈｅｋ－２９３Ｔ細胞に、誘導性Ｔｅｔ－ＯｎｅＡ５３Ｔ変異体α－シヌクレインを一過性にトランスフェクトした。細胞を１００ｎｇ／ｍＬのドキシサイクリンで処理して、Ａ５３Ｔ変異体の産生を誘導した。２４時間後、細胞を化合物１９（３μＭ、５μＭ、及び１０μＭ）、対照化合物ＴＣＨ－１６５、化合物２、化合物８（各１０μＭ）、及びプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ（ＢＴＺ、５μＭ）で１０時間処理した。次いで、細胞を溶解し、残留するＡ５３Ｔα－シヌクレインを視覚化し、ウェスタンブロッティングによって定量した（図４、ｎ＝４）。既知のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ（ＢＴＺ）を陰性対照として使用し、ＴＣＨ－１６５を再び陽性対照として使用し、蓄積されたＡ５３Ｔα－シヌクレインの濃度を４０％減少させることが観察された。化合物２はＡ５３Ｔ変異体α－シヌクレインの２８％の減少を示したが、化合物８ではＡ５３Ｔ変異体の減少はなかった。化合物１９は、Ａ５３Ｔ変異体α－シヌクレインの濃度をその最低濃度である３μＭで有意に低下させることができ、用量依存的に増強される分解が観察された。化合物１９の最高濃度である１０μＭで、Ａ５３Ｔα－シヌクレインは５８％減少した。以前の実験で化合物１９が２０Ｓプロテアソームに対して示した効力及び効率は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＡ５３Ｔ変異体α－シヌクレインの分解にそのまま置き換わった。

【０２３０】

合成研究：

全般的な実験情報。火炎乾燥ガラス器具中で窒素雰囲気下で反応を行った。溶媒及び試薬は商業供給業者から購入し、さらに精製することなく使用した。無水ＴＨＦは、使用直前にナトリウム及びベンゾフェノンを用いて蒸留した。すべての反応に磁気撹拌を使用した。収率は、特に断りのない限り、クロマトグラフィー的に及び分光学的に純粋な化合物を指す。赤外線スペクトルは、Ｊａｓｃｏ　Ｓｅｒｉｅｓ　６６００　ＦＴＩＲ分光計で記録した。^{1}Ｈ及び^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ　Ｕｎｉｔｙ　Ｐｌｕｓ－５００又は６００分光計で記録した。化学シフトは、溶媒の残留ピークに対して報告されている（ＣＤＣＩ３：１Ｈの場合は７．２６ｐｐｍ、１３Ｃの場合は７７．０ｐｐｍ）（ＤＭＳＯ－ｄ６：１Ｈの場合は２．５０ｐｐｍ、１３Ｃの場合は３９．５ｐｐｍ）。次の略語は、多重度を示すために使用される：ｓ＝一重項、ｄ＝二重項、ｄｄ＝二重項の二重項、ｔ＝三重項、及びｍ＝多重項。ＨＲＭＳは、ミシガン州立大学の質量分析施設で、Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｑ－ＴｏＦ　Ｕｌｔｉｍａ　ＡＰＩ　ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ質量分析計を使用して取得した。

【０２３１】

一般的なベンジル化手順：２－クロロフェノチアジン（１ｅｑ）を、丸底フラスコ内で不活性雰囲気下、室温で３～５ｍＬの無水ＤＭＦに溶解した。水素化ナトリウム（１．１ｅｑ）を一度に加え、激しい泡立ちが観察され、混合物をホイルで包んで室温で０．５時間撹拌した。置換ベンジル誘導体（１．５ｅｑ）を一度に加え、暗所（すなわち、ホイルで包んだ状態）で室温で１６時間反応させる。１６時間後、反応物をエーテルで希釈し（約２溶媒体積）、ＤＩ水中のＬｉＢｒの１０％ｗｔ／ｗｔ溶液を含有する分液漏斗に注ぐ。エーテル層をＬｉＢｒ（水溶液）で２回、次いでブライン（１×溶媒量）で注意深く洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。次いで、粗物質を、自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０μｍ、ヘキサン中濃度勾配３０％酢酸エチル）を使用して精製した。

【０２３２】

一般的なアシル化手順：ＤＣＭ中の所望のアミン（１ｅｑ）及びＴＥＡ（１．３３ｅｑ）を０℃に冷却し、塩化アクリロイル（１．２ｅｑ）を滴下した。反応混合物を加温し、

１２時間撹拌した。粗反応物を２×１０ｍＬのブラインで洗浄し、２×１０ｍＬのＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０ミクロン、濃度勾配４０％酢酸エチル及び６０％ヘキサン）を使用して、所望の生成物を分離した。

【０２３３】

一般的なマイケル付加手順：２－クロロ－フェノチアジン（２ｅｑ）及びアシルアミン（１ｅｑ）をトルエンに溶解し、次いでＴｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｂ（０．５ｅｑ）を滴下し、溶液を２４時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、２×１０ｍＬのＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、２×１０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗混合物を減圧下で濃縮し、自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０ミクロン、濃度勾配２０％酢酸エチル及び８０％ヘキサン）を使用して精製した。

【０２３４】

例１

１０－ベンジル－２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン（１）。一般的なベンジル化手順により、無色の油生成物（０．２００ｇ、１７％）が得られた。ＩＲ：３０６０ｃｍ$^{-1}$，２９２４ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１４５．８，１４３．８，１３６．０，１３３．２，１２８．９，１２７．５，１２７．４，１２７．３，１２７．０，１２６．６，１２３．１，１２３．０，１２２．４，１２１．９，１１５．９，１１５．７，５２．７．ＨＲＭＳ（ＥＳ＋）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{19}$Ｈ$_{15}$ＣＩＮＳ$^{+}$）の計算値３２４．０５６９０；実測値３２４．０６１１。

【０２３５】

例２

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）ベンゾアート（３）。一般的なベンジル化手順により、白色の固体（０．０６４ｇ、７．６％）が得られた。ＩＲ：３１００ｃｍ$^{-1}$，２９４９ｃｍ$^{-1}$，１７１３ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．９８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ）），１．６０（ｓ，９Ｈ）．^{13}Ｃ（^{1}Ｈ）ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１６５．４，１４５．６，１４３．６，１４０．８，１３３．２，１３１．２，１３０．１，１２７．５，１２７．４，１２７．０，１２６．５，１２３．２，１２２．６，１２２．１，１１５．８，１１５．６，８１．１，５２．５，２８．３．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{24}$Ｈ$_{23}$ＣｌＮＯ$_{2}$Ｓ＋）の計算値４２４．１１３３；実測値４２４．１１６８。

【０２３６】

例３

２－クロロ－１０－（３－メトキシベンジル）－１０Ｈ－フェノチアジン（４）。一般的なベンジル化手順により、黄色の油（０．０９９ｇ、２８％）が得られた。ＩＲ：３０２１ｃｍ$^{-1}$，２９６７ｃｍ$^{-1}$，２８５１ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．２２－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．８

４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１５８．７，１４５．８，１４３．９，１３３．１，１２９．７，１２７．７，１２７．７，１２７．４，１２７．３，１２６．９，１２３．０，１２２．９，１２２．３，１２１．９，１１５．９，１１５．７，１１４．３，１１３．８，５５．３，５２．１．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{２０}$Ｈ$_{１７}$ＣｌＮＯＳ＋）の計算値３５３．０６４１；実測値３５３．０６７２。

【０２３７】

例４

３－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）安息香酸メチル（５）。一般的なベンジル化手順により、白色の固体（０．５３５ｇ、２０％）が得られた。ＩＲ：３１００ｃｍ$^{-１}$，２９４９ｃｍ$^{-１}$，１７１３ｃｍ$^{-１}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ８．０５（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１６６．８，１４５．７，１４３．６，１３６．７，１３３．１，１３１．１，１３０．９，１２９．０，１２８．６，１２７．８，１２７．５，１２７．５，１２７．１，１２３．５，１２３．２，１２２．６，１２２．３，１１５．８，１１５．６，５２．３．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{２１}$Ｈ$_{１７}$ＣｌＮＯ$_{２}$Ｓ＋）の計算値３８２．０６６９；実測値：３８２．０６７０。

【０２３８】

例５

４－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）酢酸フェニル（６）。一般的なベンジル化手順により、オフホワイトの固体（０．１２７ｇ、１２％）が得られた。ＩＲ：３０５０ｃｍ$^{-１}$，２９６０ｃｍ$^{-１}$，１７４２ｃｍ$^{-１}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．３２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ－８．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１６９．５，１４９．８，１４５．７，１４３．７，１３３．５，１３３．２，１２７．６，１２７．５，１２７．５，１２７．０，１２３．２，１２３．１，１２２．５，１２２．０，１２２．０，１１５．９，１１５．６，５２．２，２１．２．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{２１}$Ｈ$_{１７}$ＣｌＮＯ$_{２}$Ｓ＋）の計算値３８２．０６６３；実測値３８２．０６６９。

【０２３９】

例６

２－クロロ－１０－（３－ニトロベンジル）－１０Ｈ－フェノチアジン（７）。ベンジル化は、１つの補遺を除き一般的な手順に従った。３－（ブロモメチル）－ニトロベンゼンの添加後、ヨウ化カリウム（０．１６６ｇ、１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をホイルで覆いながら室温で一晩撹拌した。反応物をエーテルで希釈し（約２溶媒体積）、ＤＩ水中のＬｉＢｒの１０％ｗｔ／ｗｔ溶液を含有する分液漏斗に注ぐ。エーテル層をＬｉＢｒ（水溶液）で２回、次いでブライン（１×溶媒量）で注意深く洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。次いで、粗物質を自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０μｍ、ヘキサン中濃度勾配３０％酢酸エチル）を使用

して精製し、明るい黄色の生成物（１．１６ｇ、３１％）を得た。ＩＲ：３０６２ｃｍ$^{-1}$，２９２４ｃｍ$^{-1}$，１４５９ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ８．２４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ－８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ，）δ１４８．７，１４５．５，１４３．４，１３８．６，１３３．２，１３２．８，１２９．９，１２７．８，１２７．５，１２７．４，１２４．０，１２３．５，１２２．９，１２２．８，１２２．６，１２１．８，１１５．７，１１５．６，５１．８．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{19}$Ｈ$_{14}$ＣＩＮ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ＋）の計算値３６９．０４６４；実測値３６９．０５１１。

【０２４０】

例７

４－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）フェノール（８）。４－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）酢酸フェニル（６）（０．０８８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をエタノール／水の混合物（１：１）中ＫＯＨ（過剰）の撹拌溶液に加え、４時間還流した。冷却後、混合物を半分の体積まで濃縮し、エーテルで抽出した。有機層を廃棄し、水層をｐＨ２に酸性化し、エーテルで抽出した。次いで、粗混合物を減圧下で濃縮し、自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０μｍ、ヘキサン中濃度勾配３０％酢酸エチル）を使用して精製し、急速に紫色に変わる白色固体（１３１ｍｇ、２１％）を得た。ＩＲ：３３２１ｃｍ$^{-1}$，３０６２ｃｍ$^{-1}$，２９６２ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．１９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１５４．６，１４５．７，１４３．９，１３３．１，１２９．７，１２７．９，１２７．９，１２７．４，１２７．４，１２６．９，１２３．０，１２３．０，１２２．３，１２１．９，１１５．９，１１５．８，１１５．７，１１５．２，５２．１．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（Ｃ$_{19}$Ｈ$_{15}$ＣｌＮＯＳ$^{+}$）の計算値３４０．０５３６；実測値３４０．０４７４。

【０２４１】

例８

３－（（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）メチル）アニリン（９）。２－クロロ－１０－（３－ニトロベンジル）－１０Ｈ－フェノチアジン（７）（１．１６ｇ、３．１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃに溶解した。塩化スズ（ＩＩ）二水和物（６．９ｇ、３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間還流した。混合物を室温に冷却し、氷中に注ぎ、ｐＨを１０に調整した。得られたスラリーをＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体（１．１７ｇ、定量的）を得た。ＩＲ：３３６５ｃｍ$^{-1}$，３０１５ｃｍ$^{-1}$，２９６８ｃｍ$^{-1}$，１７１７ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．６２（ｍ，４Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｂｒ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１４５．７，１４５．７，１４３．８，１３７．４，１３３．１，１

２９．９，１２７．５，１２７．２，１２６．８，１２２．９，１２２．７，１２２．３，１２１．５，１１７．４，１１５．８，１１５．６，１１４．６，１１３．４，５２．８．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（$C_{19}H_{16}ClN_2S^+$）の計算値３３９．０７２３；実測値３３９．０８２２。

【０２４２】

例９

５－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）ペンタンニトリル（１０）。無水ＴＨＦ中の水素化ナトリウム（０．２００ｇ、５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン（１．１６５ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液を丸底フラスコ中室温で滴下した。溶液を０．５時間撹拌してから、バレロニトリル（０．５８ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を４８時間撹拌した後、濃縮し、エーテルで抽出し、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、クロロホルム（２×５０ｍＬ）で抽出した。粗混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン：酢酸エチルの緩勾配を用いて自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフ（シリカゲル、２０～４０μｍ）を用いて精製し、黄色固体（１．３ｇ、８８％）を得た。ＩＲ：３０７５ｃｍ$^{-1}$，２９４０ｃｍ$^{-1}$，２２５５ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）δ７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（$CDCl_3$，１２６ＭＨｚ）δ１４６．４，１４４．３，１３３．３，１２８．２，１２７．８，１２７．５，１２５．６，１２４．３，１２３．３，１２２．７，１１９．３，１１６．０，１１５．９，４６．２，２５．６，２２．７，１６．９．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（$C_{17}H_{16}ClN_2S$）の計算値３１５．０７１７；実測値３１５．０７２０。

【０２４３】

例１０

５－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）ペンタンアミド（１１）。５－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）ペンタンニトリル（１０）を濃硫酸７ｍＬに溶解し、丸底フラスコ中で２．５時間撹拌した。次いで、溶液を２０ｍＬの氷水混合物中に注ぎ、濃水酸化アンモニウムでｐＨ１０に塩基性化した（注意：ゆっくり添加し、溶液を冷たく保つ）。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、ブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、表題化合物（９５％）を得た。ＩＲ：３３７５ｃｍ$^{-1}$，３０６５ｃｍ$^{-1}$，２９６０ｃｍ$^{-1}$，１６５０ｃｍ$^{-1}$，１５９０ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）δ７．１６（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｂｒ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，２Ｈ）。

【０２４４】

^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（$CDCl_3$，１２６ＭＨｚ）δ１７５．１，１４６．５，１４４．５，１３３．３，１２８．０，１２７．６，１２７．５，１２４．９，１２３．７，１２３．０，１２２．４，１１５．９，１１５．９，４７．０，３５．２，２６．０，２２．８．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋（$C_{17}H_{18}ClN_2OS$＋）の計算値３３３．０８２３；実測値３３３．０８９８。

【０２４５】

例１１

Ｎ－フェニルアクリルアミド（１２）。一般的なアシル化手順により、白色固体（０．３８０ｇ、８６％）が得られた。ＩＲ：３２６５ｃｍ$^{-1}$，３０７５ｃｍ$^{-1}$，１６７４ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{8}$，５００ＭＨｚ）δ１０．１２（ｂｒ，１Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６４０（ｍ，１Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１２６ＭＨｚ）δ１６３．６，１３９．５，１３２．３，１２９．２，１２７．３，１２３．９，１１９．８．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{9}$Ｈ$_{10}$ＮＯ$^{+}$）の計算値１４８．０７８１；実測値１４８．０９７６。

【０２４６】

例１２

Ｎ－（４－フルオロフェニル）アクリルアミド（１３）。一般的なアシル化手順により、オフホワイトの固体（０．３９５ｇ、７１％）が得られた。ＩＲ：３４６８ｃｍ$^{-1}$，３１０５ｃｍ$^{-1}$，１６３４ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｂｒ，１Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１０．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１６３．４，１３０．９，１２８．１，１２１．８，１２１．７，１１５．８，１１５．６．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{9}$Ｈ$_{9}$ＮＯ$^{+}$）の計算値１６６．０６３０；実測値１６６．０７８０。

【０２４７】

例１３

ビス（４－フルオロフェニル）アミン（Ｓ１）。４－フルオロアニリン（０．３３３ｇ、３ｍｍｏｌ）及び対応する４－フルオロフェニルボロン酸（０．８３４ｇ、６ｍｍｏｌ）を、４ÅモレキュラーシーブとともにＴＥＡ（０．６０６ｍＬ、６ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．５９７ｇ、３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭに添加した。溶液を空気下室温で１６時間撹拌した。得られた混合物をシリカプラグを通して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を自動ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（シリカゲル、２０～４０ミクロン、濃度勾配１５％酢酸エチル及び８５％ヘキサン）で精製し、黄色油（０．２７０ｇ、４４％）を得た。ＩＲ：３４００ｃｍ$^{-1}$，３０９７ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，５００ＭＨｚ）δ８．０４（ｓ，１Ｈ），７．０７－７．０２（ｍ，４Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，４Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１２６ＭＨｚ）δ１５７．６，１５５．７，１４０．７，１４０．７，１１８．６，１１８．５，１１６．２，１１６．１．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{12}$Ｈ$_{10}$Ｆ$_{2}$Ｎ＋）の計算値２０６．０７３７；実測値２０６．０８６２。

【０２４８】

例１４

Ｎ，Ｎ－ビス（４－フルオロフェニル）アクリルアミド（１４）。一般的なアシル化手順により、オフホワイトの固体（０．３３７ｇ、９０％）が得られた。ＩＲ：３０７５ｃｍ$^{-1}$，１６６９ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．２４－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ）．^{13}Ｃ｛１Ｈ｝ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１５１ＭＨｚ，３３８Ｋ）δ１６５．２，１６１．２（ｄ，Ｊ＝２４４．７Ｈｚ），１３９．２，１３０．２，１２９．７，１２８．６，１１６．６，１１６．５．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{15}$Ｈ$_{12}$Ｆ$_{2}$ＮＯ＋）の計算値２６０．０８４２；実測値２６０．０８８８。

【０２４９】
例１５
３－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）プロペンアミド（１５）。一般的なマイケル付加手順により、白色固体（０．０６５ｇ、２５％）が得られた。ＩＲ：３３９２ｃｍ$^{-1}$，３０２５ｃｍ$^{-1}$，２９９０ｃｍ$^{-1}$，１６４５ｃｍ$^{-1}$，１６０７ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，５００ＭＨｚ）δ８．１３（ｄ，Ｊ＝８．１，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１２６ＭＨｚ）δ１７２．５，１４０．９，１４０．６，１３０．７，１２６．６，１２２．１，１２２．０，１２１．５，１２０．８，１１９．８，１１９．４，１１０．２　１１０．０，３３４．８．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{15}$Ｈ$_{14}$ＣｌＮ$_{2}$ＯＳ＋）の計算値３０５．０５１５；実測値３０５．０７７７。
【０２５０】
例１６
３－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（１６）。一般的なマイケル付加手順により、オフホワイトの固体（０．３３２ｇ、８５％）が得られた。ＩＲ：３０７０ｃｍ$^{-1}$，２８８５ｃｍ$^{-1}$，１５９５ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ８．０５（ｄ，Ｊ＝７．８，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．６４（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１７０．５，１４０．６，１４０．３，１３１．６，１２６．１，１２２．５，１２１．６，１２１．２，１２０．３，１１９．６，１１９．６，１０８．９，１０８．８，３９．４，３７．０，３５．４，３１．９．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{17}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{2}$ＯＳ＋）の計算値３３３．８４５０；実測値３３３．９１０７。
【０２５１】
例１７
３－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）－Ｎ－フェニルプロパンアミド（１７）．一般的なマイケル付加手順により、白色油（０．０９７ｇ、４１％）が得られた。ＩＲ：３７６１ｃｍ$^{-1}$，３１１０ｃｍ$^{-1}$，２８８０ｃｍ$^{-1}$，１６７２ｃｍ$^{-1}$．１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄｔ，Ｊ＝８．４，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６４－６．６０（ｍ，１Ｈ），６．２７－６．２２（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１７０．５，１４０．４，１４０．２，１３６．４，１３１．６，１２９．８，１２９．７，１２８．６，１２８．３，１２７．４，１２６．２，１２２．３，１２１．４，１２１．１，１２０．２，１１９．７，１１６．３，１１６．１，１０９．１，３９．９，３２．７．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{21}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{2}$ＯＳ＋）の計算値３８１．０８２８；実測値３８１．０９４１。
【０２５２】
例１８
３－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－メチルプロパンアミド（１８）。一般的なマイケル付加手順により、白色固

体（０．１７０ｇ、３８％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９０（ｍ，５Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝２５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１７０．６９，１６１．７２（ｄ，Ｊ＝２４８．４Ｈｚ），１４６．２０，１３９．４３（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ），１３３．３６，１２８．８３，１２８．７７，１２７．９２，１２７．５３，１２４．６６，１２３．３８，１２３．１０，１２２．４７，１６６．７７，１１６．５９，１１５．５６，１１５．４５，４３．６４，３７．４６，３１．２８。

【０２５３】

例１９

３－（２－クロロ－１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－フルオロフェニル）プロパンアミド（１９）。一般的なマイケル付加手順により、淡いピンク色の固体（０．３５０ｇ、８０％）が得られた。ＳＲ：３０１５ｃｍ$^{-1}$，２９６０ｃｍ$^{-1}$，１６６４ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ７．２４－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．８８（ｍ，８Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，１２６ＭＨｚ）δ１７０．８，１４６．３，１４４．２，１３８．２，１３８．２，１３３．５，１２９．８，１２８．２，１２８．０，１２７．７，１２７．６，１２５．０　１２３．７，１２３．２，１２２．６，１１６．７，１１５．９，１１５．８，１１５．７，１１５．６，４３．７，３２．０．ＨＲＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：［（Ｍ＋Ｈ）＋］（Ｃ$_{27}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{2}$ＯＳ$^{+}$）の計算値４９４．０８４５；実測値４９４．０７３５。

【０２５４】

生物学的研究：

材料と試薬。ヒト２０Ｓプロテアソーム及び蛍光発生基質Ｎ－スクシニル－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｔｙｒ－７－アミド－４－メチルクマリン（Ｓｕｃ－ＬＬＶＹ－ＡＭＣ）、カルボキシルベンジル－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－７－アミド－４－メチルクマリン（ＬＬＥ－ＡＭＣ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－７－アミド－４－メチルクマリン（Ｂｏｃ－ＬＲＲ－ＡＭＣ）、及びボルテゾミブは、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍ，Ｉｎｃ．（マサチューセッツ州ケンブリッジ）から入手した。ＰＶＤＦメンブレン、Ｃｌａｒｉｔｙ　Ｗｅｓｔｅｒｎ　ＥＣＬ試薬、ブロッキンググレードミルク、及びプレキャストドデシル硫酸ナトリウムゲルは、Ｂｉｏ－Ｒａｄ（カリフォルニア州ハーキュリーズ）から入手した。組換え野生型α－シヌクレインは、Ａｂｃａｍ（マサチューセッツ州ケンブリッジ）から入手した。ウサギポリクローナル抗α－シヌクレイン、マウスモノクローナル抗α－シヌクレイン、及びヤギ抗ウサギＨＲＰ結合抗体は、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（テキサス州ダラス）から購入した。抗マウスＨＲＰ結合抗体は、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（マサチューセッツ州ダンバーズ）から購入した。特に明記しない限り、化学物質は商業供給業者から購入し、さらに精製することなく使用した。

【０２５５】

分子ドッキング研究。ドッキングは、Ａｕｔｏｄｏｃｋ　ｖｉｎａを使用して行った。これは、ミシガン州立大学のＩｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｆｏｒ　Ｃｙｂｅｒ－Ｅｎａｂｌｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈが提供するコンピュータによるリソース及びサービスによってサポートされている。クローズドゲートヒトプロテアソーム（ｈ２０Ｓ）の結晶構造は、ＰＤＢデータベース（ＰＤＢ　ＩＤ：４Ｒ３Ｏ）から取得した。分子はＰｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＣｈｅｍＳＤで生成し、ＭＭ２力場を使用して最小化し、ＰＤＢに変換した。これらの

分子をＰｙＲｘにアップロードし、リガンドｐｄｂｑｔファイルに変換した。次に、低分子リガンドをｈ２０Ｓプロテアソーム全体（グリッドボックス１５３．２×１３８．０×１８９．４Å）に対して、網羅性を１０００に設定して３回ドッキングした。活性化合物は、α環に対する優先性を示した。Ｐｙｍｏｌ及びＢＩＯＶＩＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｔｕｄｉｏ　２０２０を使用して、個々のポーズを手動で検査した。

【０２５６】

ドラッグストックの調製：すべての化合物をＤＭＳＯに溶解して、ドラッグストックを作成した。各アッセイで使用されるＤＭＳＯの割合は次のとおりである：小ペプチドのアッセイでは１％ＤＭＳＯ、精製α－シヌクレインの消化では２％、細胞内Ａ－５３Ｔα－シヌクレイン分解では０．０５％。

【０２５７】

２０Ｓプロテアソーム小ペプチドアッセイ：活性アッセイは、２００ｍＬ容積の黒色平底／透明底９６ウェルプレートで実施した。５０ｎＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ及び１００ｎＭ　ＮａＣｌバッファー（ｐＨ７．８）中にＢｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍ（カタログ番号Ｅ－３６０）又はＬｉｆｅ　Ｓｅｎｓｏｒｓ（カタログ番号ｐｓ０２０）のいずれかから購入した１ｎＭの２０Ｓプロテアソームを含むウェルに、８０μＭから１．２５μＭまでの様々な濃度の潜在的活性化剤を添加した。この溶液を３７℃で１５分間インキュベートした。全体的なプロテアソーム活性のアッセイでは、１３．３３μＭの各小ペプチド基質を添加する。次いで、この９６ウェルプレートをプレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５ｅスペクトロメーター）に置き、３７℃で１時間、５分ごとに蛍光を読み取る。２０Ｓプロテアソームの酵素活性を、３８０～４６０ｎｍでの蛍光出力を使用して定量化し、これを、未処理のサンプルに対する最大増加倍数に変換する。個々の触媒アッセイの活性は、小ペプチド基質を１つだけ添加する点を除き、２０Ｓプロテアソームの全体的な活性を評価するアッセイと同じである。ＣＴ－Ｌ及びＣａｓｐ－Ｌ部位の活性を評価するために、１０μＭのＳｕｃ－ＬＬＶＹ－ＡＭＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓ－２８０）及びＺ－ＬＬＥ－ＡＭＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓ－２３０）をそれぞれ加えた。Ｔ－Ｌ部位の活性を評価するために、２０μＭのＢｏｃ－ＬＲＲ－ＡＭＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓ－３００）を加える。

【０２５８】

精製α－シヌクレインの消化：分解アッセイは、ｐＨ７．８の５０ｎＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ及び１００ｎＭ　ＮａＣｌ緩衝液（ｐＨ７．８）、０．５μＭの精製α－シヌクレイン、及び７．５ｎＭの精製ヒト２０Ｓプロテアソームの５０μＬ反応容量で実施した。２０Ｓプロテアソームを最初にＴｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液で８．５６ｎＭに希釈し、１μＬの試験化合物又はＤＭＳＯを添加した。この混合物を３７℃で２０分間インキュベートした。このインキュベーションの後、α－シヌクレインの５μＭストック５μＬを添加した。分解混合物を３７℃で５時間インキュベートした。濃縮ＳＤＳローディングバッファーを添加して反応を停止させ、１０分間煮沸させた。サンプルを煮沸した後、４～２０％Ｔｒｉｓ－グリシンＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで分離し、銀染色を使用して可視化した。

【０２５９】

Ｔｅｔ－ＯｎｅＡ５３Ｔプラスミド：ＣｌｏｎｅＡＭＰ　ＨｉＦｉ（Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ６３９２９８）ＰＣＲ試薬システムを使用し、１２．５ｍＬのＣｌｏｎｅＡｍｐ　ＨｉＦｉ　ＰＣＲ　Ｐｒｅｍｉｘを５～７．５ｐｍｏｌのプライマーＡ（量はプライマーの希釈度によって異なる）（ｔｔｔｔａｔａｇｇｃｇｃｃｃｔｇｇｔｔｔ）、プライマーＢ（ｔｇｔａｔｔｔａｇａａａａａｔａａａｃａａａｔａ）、及び１００ｎｇのＡ５３Ｔに加えた。テンプレートを添加し、滅菌脱イオン水を添加して、混合物の体積を２５ｍＬにした。次いで、混合物をサーマルサイクラーに入れ、次のサイクルを行った：９６℃で３分間、次いで９６℃で１０秒間、６４℃で１０秒間、及び７２℃で６６秒間を３０サイクル、７２℃で１０分間を１サイクル。

【０２６０】

Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎクローニングシステム（Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ、カタログ番号６３８

９２０）を使用して、５ｍＬの５Ｘ　Ｉｎ－ＦｕｓｉｏｎＨＤ　Ｅｎｚｙｍｅプレミックス、５０～２００ｎｇのＴｅｔ－ＯｎｅベクターをＮｏｔＩ及びＰｓｔＩで線形化し、１０～２００ｎｇのＡ５３Ｔ　ＰＣＲフラグメントを合わせ、反応混合物の体積が１０ｍＬになるまで脱イオン水を加えた。次いで混合物を５０℃で１５分間インキュベートし、得られたライゲーションされたプラスミドをＤＨ５α大腸菌細胞中で増殖させた。得られたプラスミドを、サンガー配列決定によって検証した。

【０２６１】

Ａ５３Ｔα－シヌクレインの細胞内分解：６ウェルプレートで、Ｈｅｋ２９３Ｔ細胞を８０％コンフルエンシーまで増殖させ、Ｘｆｅｃｔバイオポリマートランスフェクションシステムを使用して、Ｔｅｔ－ＯｎｅＡ５３Ｔα－シヌクレインプラスミドをトランスフェクトした。トランスフェクションの２４時間後、１００ｎｇ／ｍＬのドキシサイクリンを添加して、Ａ５３Ｔα－シヌクレインの発現を誘導した。タンパク質誘導の２４時間後、ドキシサイクリンを含む培地を除去し、ＰＢＳで洗浄した。所望の薬物濃度又はＤＭＳＯを含む培地を添加し、１０時間処理した。細胞を試験化合物又はＤＭＳＯで処理した後、細胞を掻き取り、ペレット化した（３００ｇで５分間）。上清を取り除き、細胞ペレットを氷冷ＰＢＳで洗浄し、次いでプロテアーゼ阻害剤を添加したＲＩＰＡ緩衝液で溶解した。細胞溶解物を氷上で２０分間インキュベートした。溶解物を５００ｇで１５分間遠心分離し、次いで上清を収集した。濃縮ＳＤＳローディングバッファーを添加し、サンプルを１０分間煮沸した。次いで、サンプルを４～２０％Ｔｒｉｓ－グリシンＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで分離し、マウスモノクローナル抗α－シヌクレインＩｇＧ（１：２００００）及び抗マウスＨＲＰ結合ＩｇＧ（１：２００００）で免疫ブロットした。ブロットをＥＣＬ　Ｗｅｓｔｅｒｎ試薬で現像し、Ａｚｕｒｅ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　３００Ｑイメージャーで画像化した。

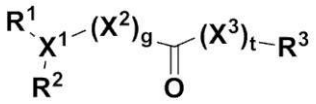
【０２６２】

本開示は、以下の例示的な実施形態を提供するが、その番号付けは、重要度のレベルを指定するものと解釈されるべきではない。

実施形態１は、式（Ｉ）：

【０２６３】

【化５４】



(I)

【０２６４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：

R^1は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^3はアリール又はヘテロアリールであり；

X^1はＮ又はＣR^5であり、R^5は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールであり；

X^2はアルキル又はアルケニルであり；

X^3はアルキル又はアルケニルであり；

ｇは０又は１であり；

ｔは０又は１でり；

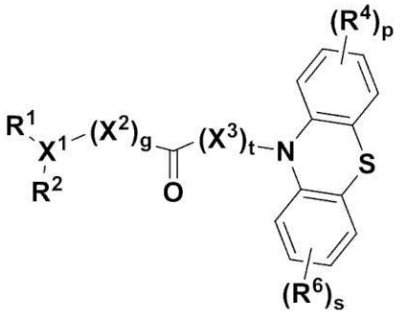
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。いくつかの例では、ｇは０で、ｔは１である。他の例では、ｇは１で、ｔは０である。

【０２６５】

実施形態は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉａ）：

【０２６６】

【化５５】



(Ia)

【０２６７】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

R^1は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシシル又はヘテロアリールであり；

R^3は、アリール又はヘテロアリールであり；

X^1はＮ又はＣＲ^{5}であり、R^6は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；

X^2はアルキル又はアルケニルであり；

X^3はアルキル又はアルケニルであり；

ｇは０又は１であり；

ｔは０又は１でり；

ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならず；

R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；

R^6は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；

ｐは０、１、２、３、又は４であり；

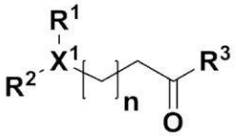
ｓは０、１、２、３、又は４である。

【０２６８】

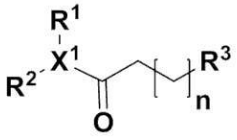
実施形態３は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）又は（Ｉｃ）：

【０２６９】

【化５６】



又は



(Ib) (Ic)

【０２７０】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

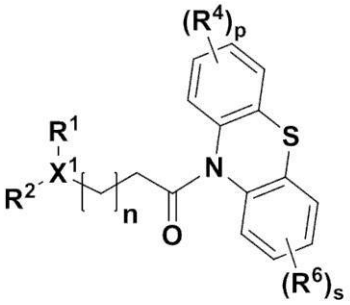
ｎは０、１又は２である。

【０２７１】

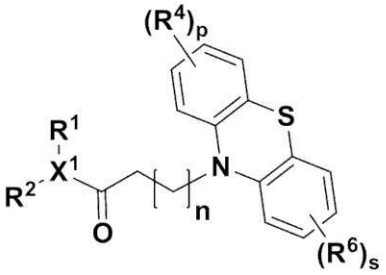
実施形態４は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｄ）又は（Ｉｅ）：

【０２７２】

【化５７】



又は



(Id) (Ie)

【０２７３】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：

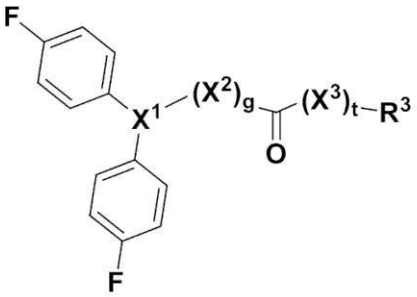
ｎは０、１又は２である。

【０２７４】

実施形態５は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｆ）：

【０２７５】

【化５８】



(If)

【０２７６】

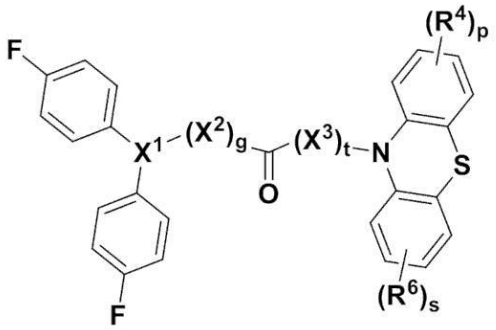
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
R^3はアリール又はヘテロアリールであり；
X^1はＮ又はCR^5であり、R^5は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；
X^2はアルキル又はアルケニルであり；
X^3はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。

【０２７７】

実施形態６は、実施形態５の化合物に関し、ｇは０であり、ｔは１である。
実施形態７は、実施形態５の化合物に関し、ｇは１であり、ｔは０である。
実施形態８は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物の一例は、式（Ｉｇ）：

【０２７８】

【化５９】



(Ig)

【０２７９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
X^1はＮ又はCR^5であり、R^5は存在しないか、水素、アルキル、ヘテロシシル又はアリールであり；
X^2はアルキル又はアルケニルであり；
X^3はアルキル又はアルケニルであり；
ｇは０又は１であり；
ｔは０又は１でり；
ただし、ｇとｔは両方一緒に０にはならない。

【０２８０】

実施形態９は、実施形態８の化合物に関し、ｇは０であり、ｔは１である。
実施形態１０は、実施形態８の化合物に関し、ｇは１であり、ｔは０である。
実施形態１１は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｈ）又は（Ｉｉ）：

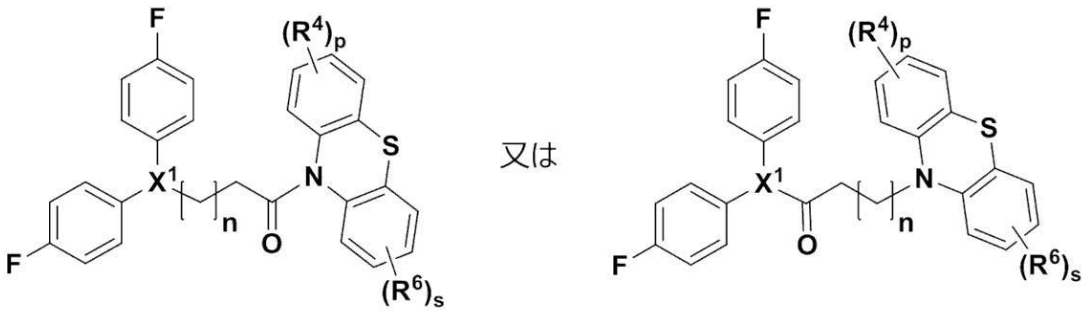
【０２８１】

【化６０】



(Ih) (Ii)

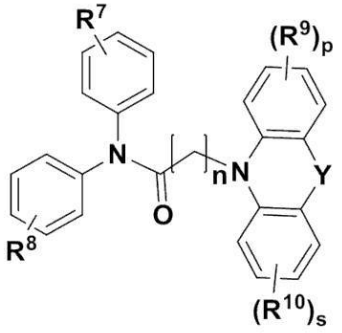
【０２８２】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは、０、１又は２である。
【０２８３】
実施形態１２は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｊ）又は（Ｉｋ）：
【０２８４】
【化６１】



(Ij) (Ik)

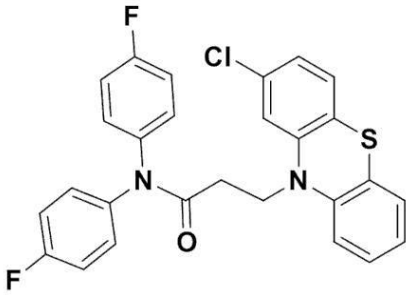
【０２８５】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは、０、１又は２である。
【０２８６】
実施形態１３は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）：
【０２８７】

【化６２】



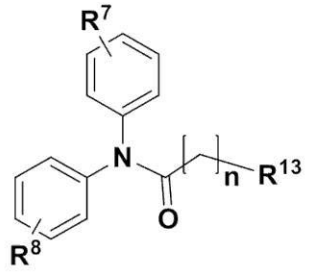
(II)

【０２８８】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートであり、式中：
ｎは、０、１又は２であり；
ＹはＳ（Ｏ）$_x$であり、ｘは、０、１又は２、Ｏ、ＣＨ$_2$、又はＹはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は少なくとも１つのハロを有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、及びＲ^{10}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
ｐは、０、１、２、３、又は４であり；
ｓは、０、１、２、３、又は４である。
【０２８９】
実施形態１４は、実施形態１の化合物に関し、式（Ｉ）の化合物は、式：
【０２９０】
【化６３】



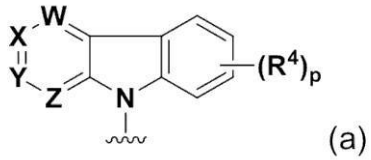
【０２９１】
の化合物、その薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物又はクラスレートである。
実施形態１５は、式（ＩＩＩ）：
【０２９２】

【化６４】



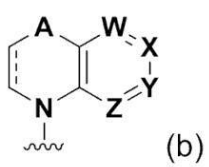
(III)

【０２９３】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：
ｎは、０、１又は２であり；
Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
Ｒ^{13}は、式：
【０２９４】
【化６５】



(a)

【０２９５】
式中、ＷはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；
Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；
【０２９６】
【化６６】



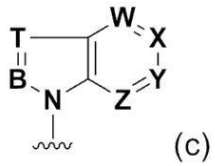
(b)

【０２９７】
式中、破線は二重結合を表してもよく；ＡはＳ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）

；Ｏ；Ｃ（Ｒ^{14}）$_2$であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；

【０２９８】

【化６７】



(c)

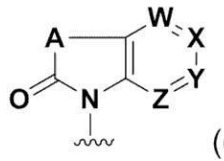
【０２９９】

式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

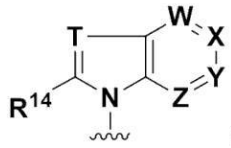
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【０３００】

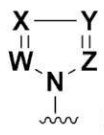
【化６８】



(d);



(e); 又は



(f)

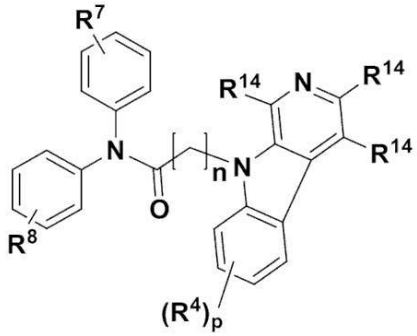
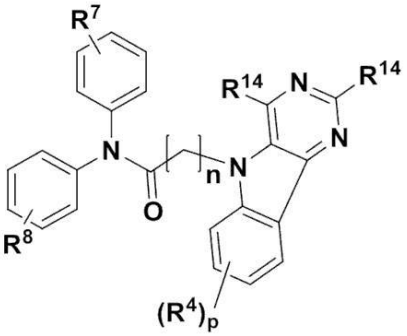
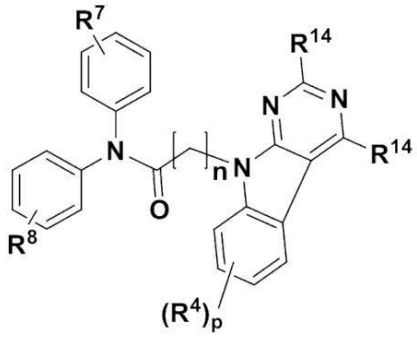
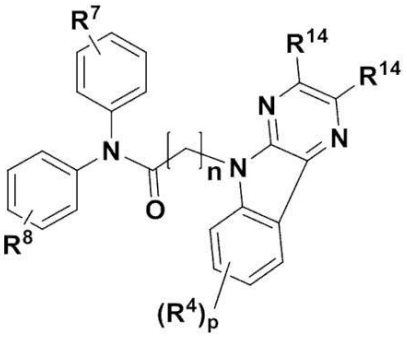
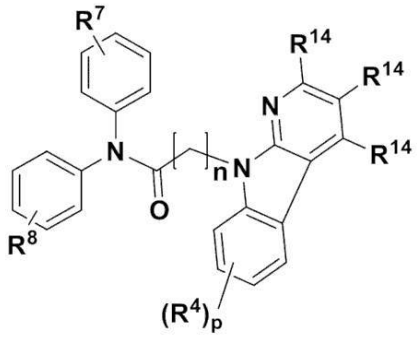
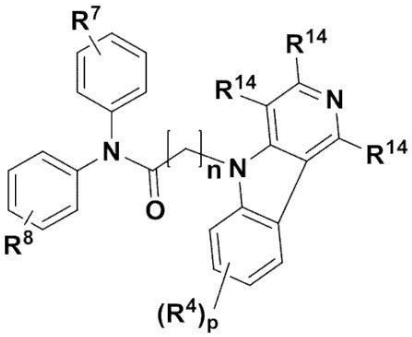
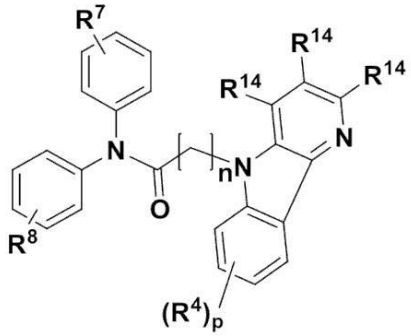
【０３０１】

のヘテロシクリル基である。

実施形態１６は、実施形態１５の化合物に関し、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【０３０２】

【化６９】


,

,

,

,

,

，及び


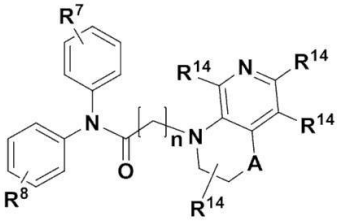
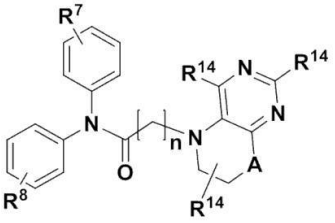
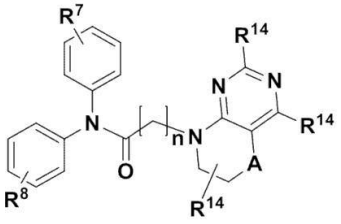
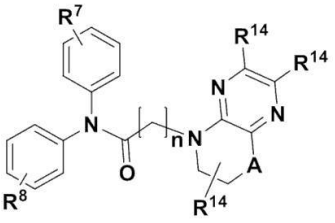
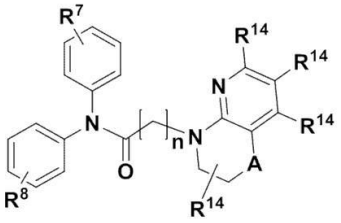
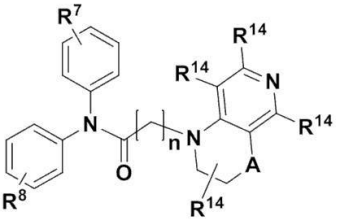
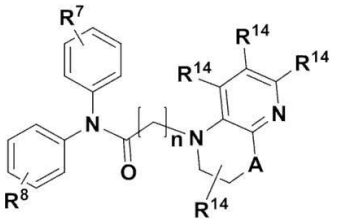
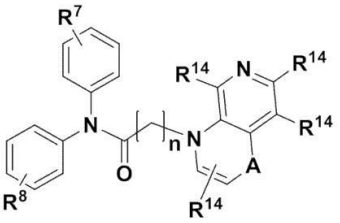
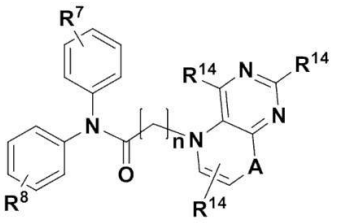
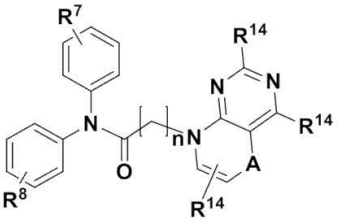
【０３０３】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態１７は、実施形態１５の化合物に関し、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

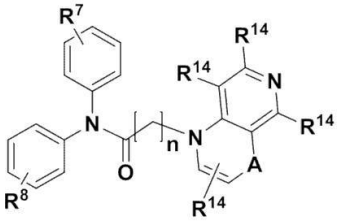
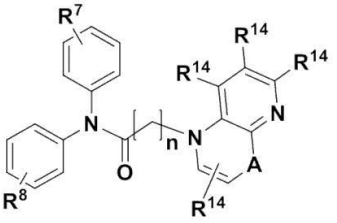
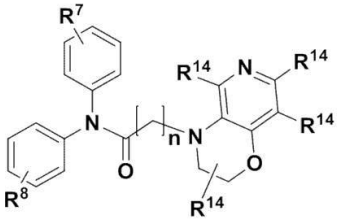
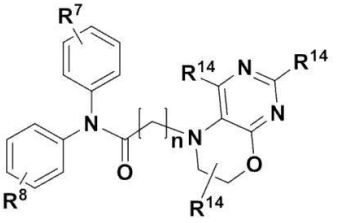
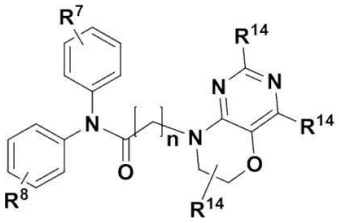
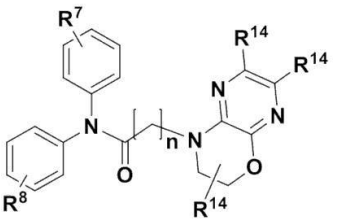
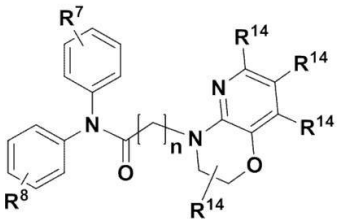
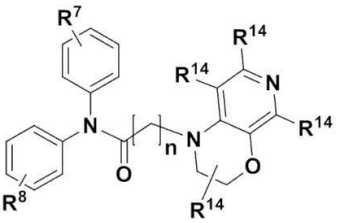
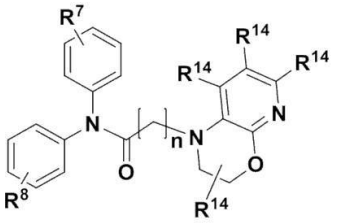
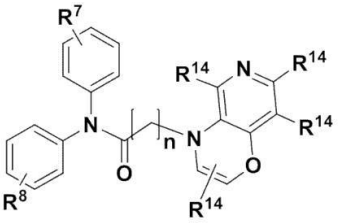
【０３０４】

【化７０－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

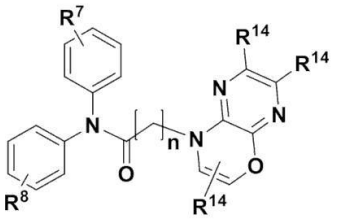
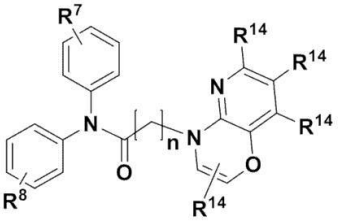
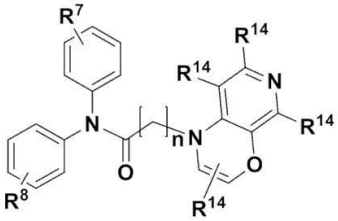
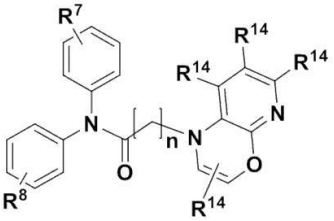
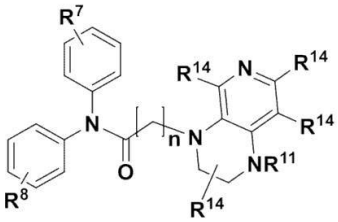
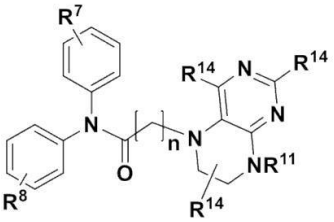
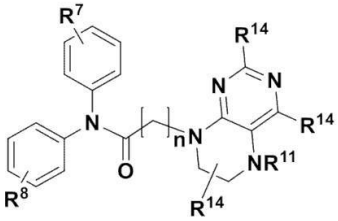
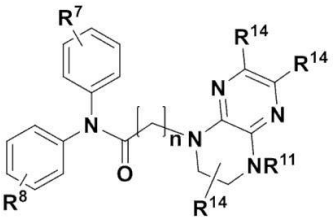
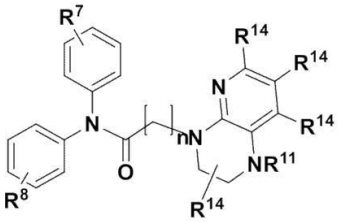
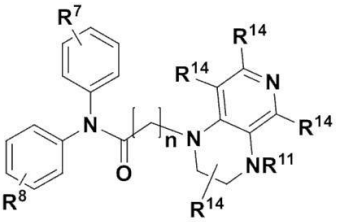
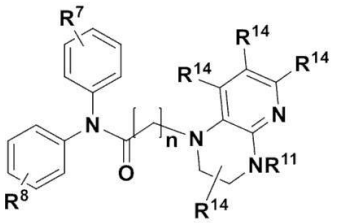
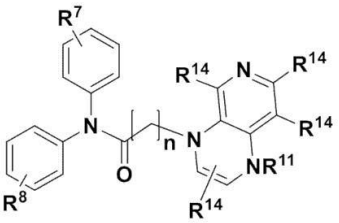
【０３０５】

【化７０－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

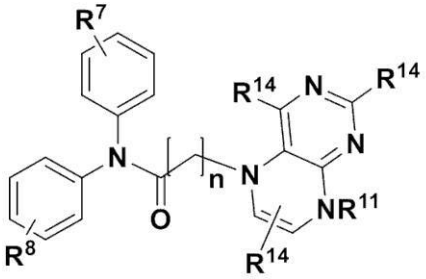
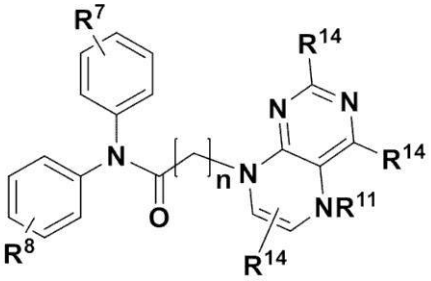
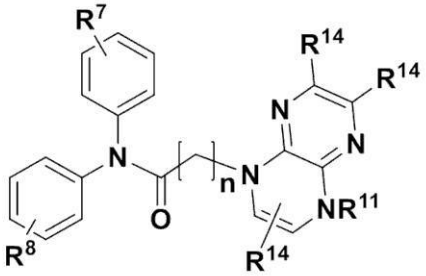
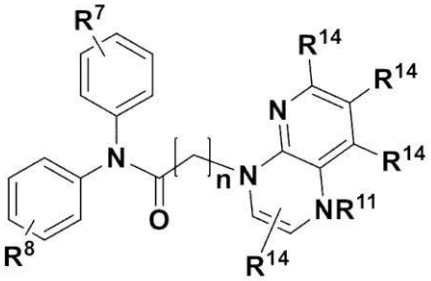
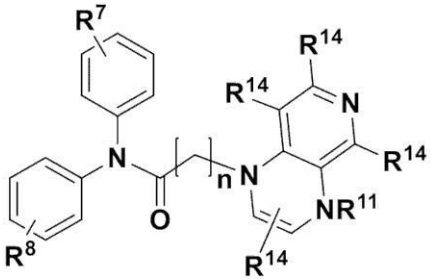
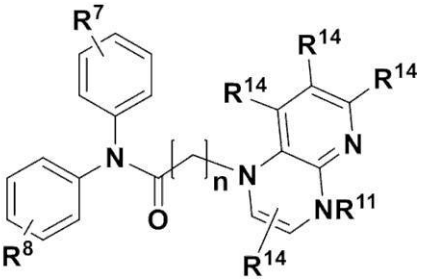
【０３０６】

【化７０－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０３０７】

【化７０－４】


,

,

,

,

,及び


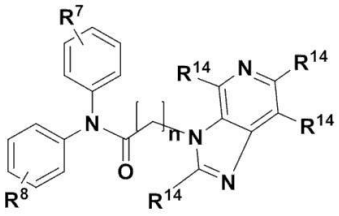
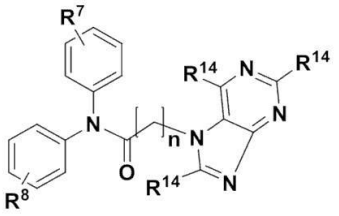
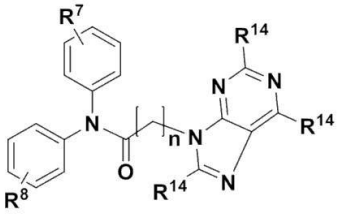
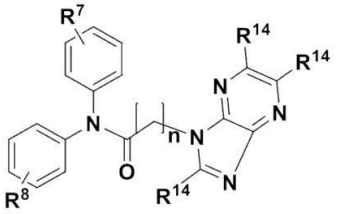
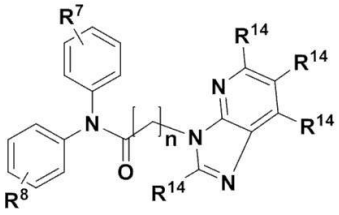
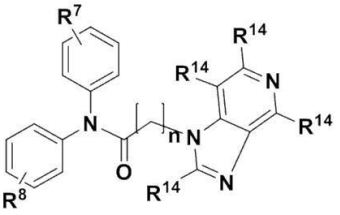
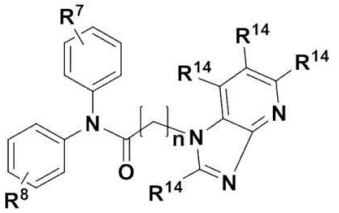
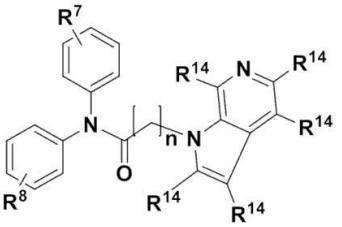
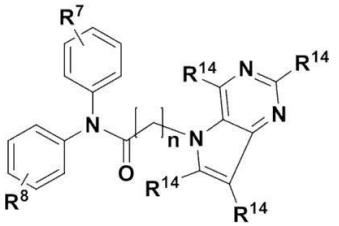
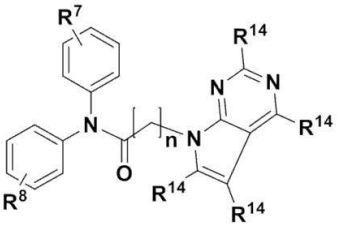
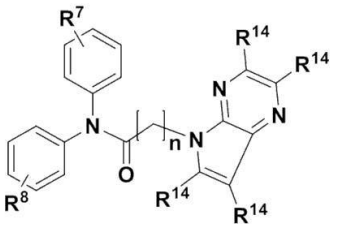
【０３０８】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態１８は、実施形態１５の化合物に関し、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

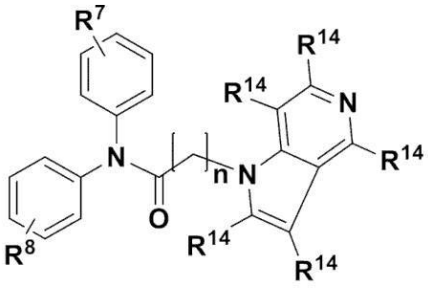
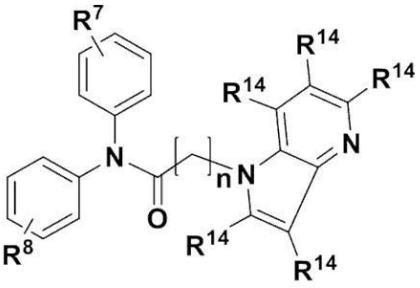
【０３０９】

【化７１－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


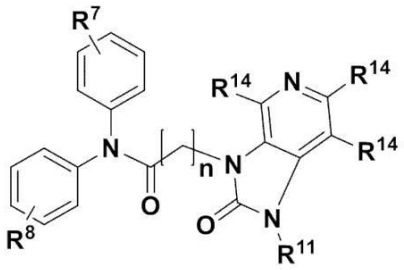
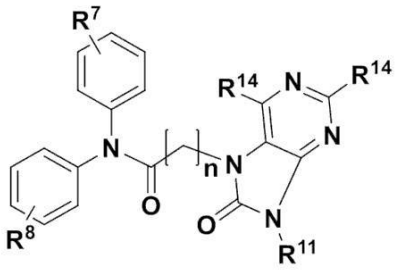
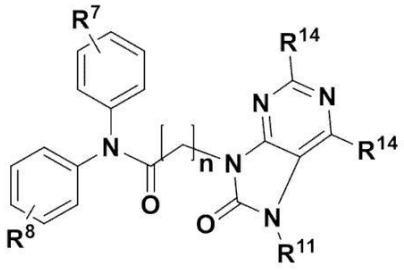
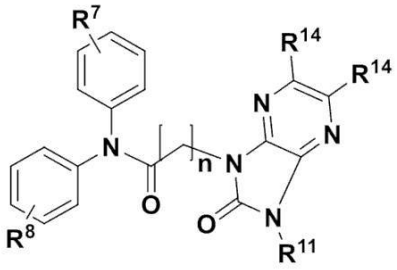
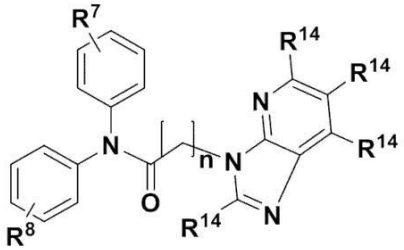
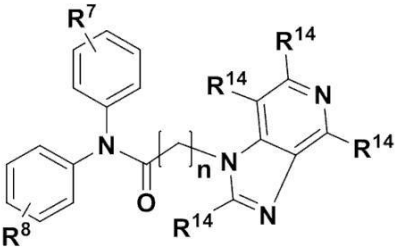
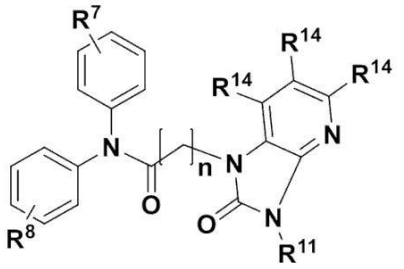
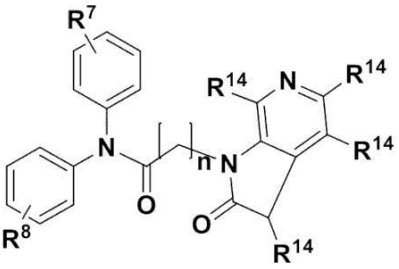
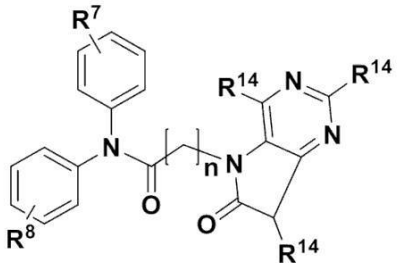
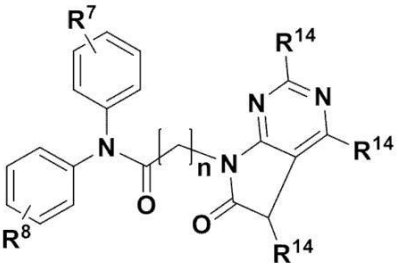
【０３１０】

【化７１－２】


，及び


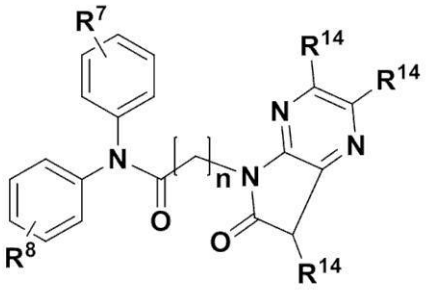
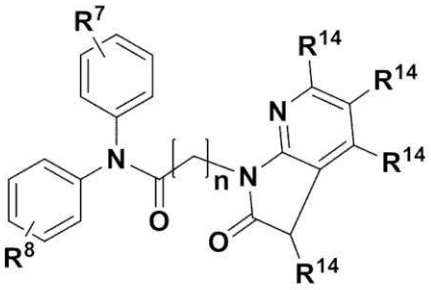
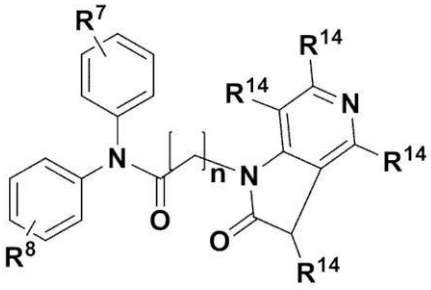
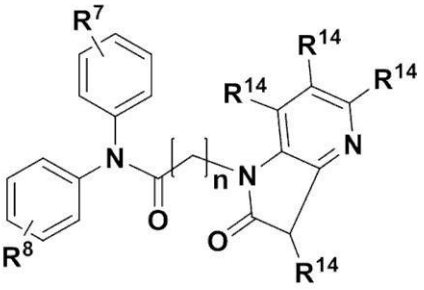
【０３１１】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。
実施形態１９は、実施形態１５の化合物に関し、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：
【０３１２】

【化７２－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０３１３】

【化７２－２】


,

,

, 及び


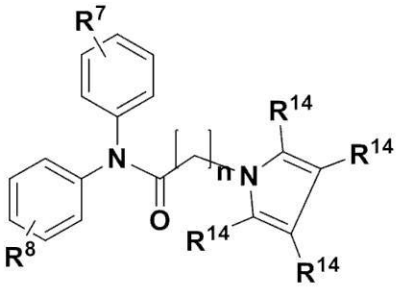
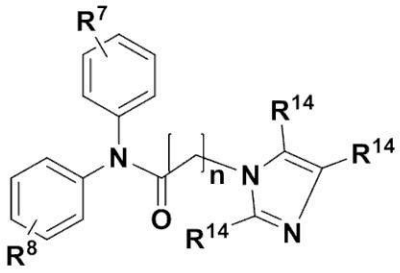
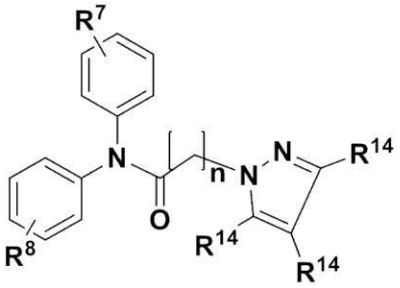
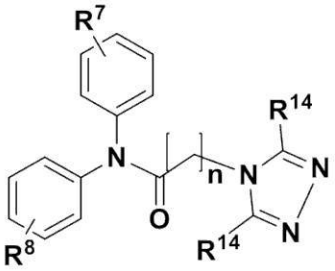
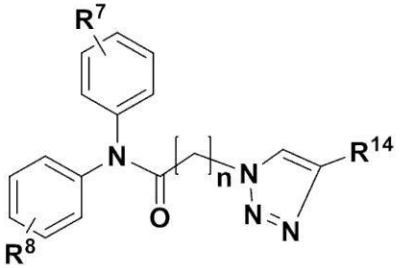
【０３１４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態２０は、実施形態１５の化合物に関し、式（ＩＩＩ）の化合物は、式：

【０３１５】

【化７３】


,

,

,

, 及び


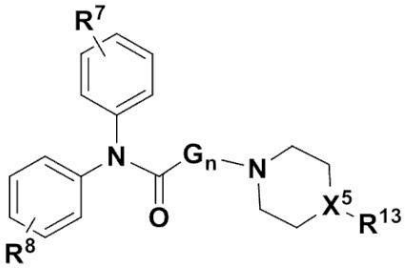
【０３１６】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態２１は、式（ＩＶ）：

【０３１７】

【化７４】



(IV)

【０３１８】

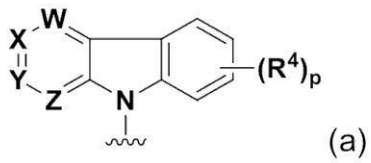
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：

ｎは、０、１又は２であり；

各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；

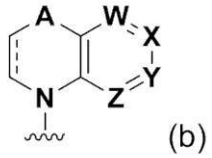
X^5はＮ又はCR^5であり、R^5は、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はアリールで

あり；
　R^7及びR^8は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素（例えば、CHF_2、CCF_3、CCl_3などの１つから３つのハロ）を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
　R^{13}は、式：
【０３１９】
【化７５】



(a)

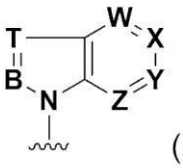
【０３２０】
　式中、WはN又はC－R^{14}であり；XはN又はC－R^{14}であり；YはN又はC－R^{14}であり；ZはN又はC－R^{14}であり；
　R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（xは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
　R^4は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（xは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；pは、０、１、２、３又は４である；
【０３２１】
【化７６】



(b)

【０３２２】
　式中、A$S(O)_x$（xは、０、１又は２である）；O；C－R^{14}であり、R^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、OR^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、$S(O)_x$（xは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はAはN－R^{11}であり、R^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；
【０３２３】

【化７７】



(c)

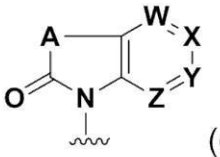
【０３２４】

式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

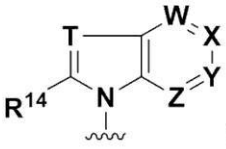
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【０３２５】

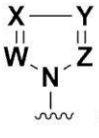
【化７８】



(d);



(e); 又は



(f)

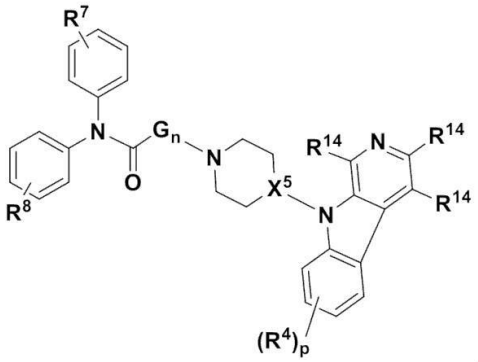
【０３２６】

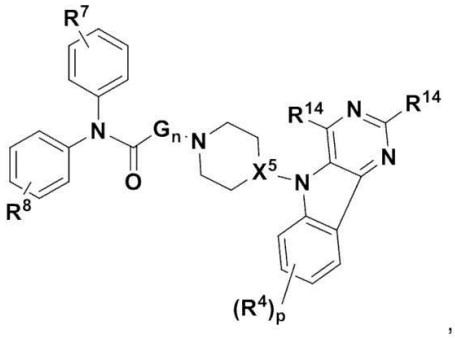
のヘテロシクリル基である。

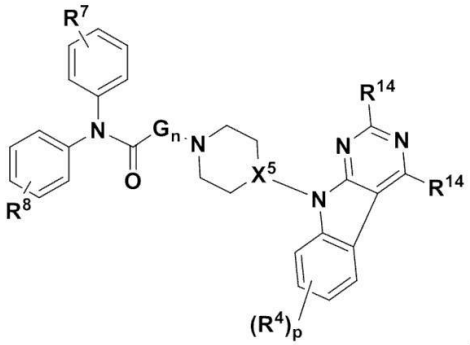
実施形態２２は、実施形態２１の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：

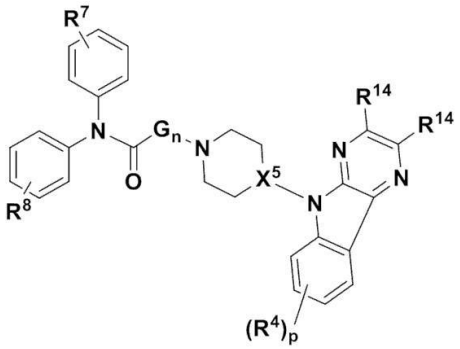
【０３２７】

【化７９－１】


,

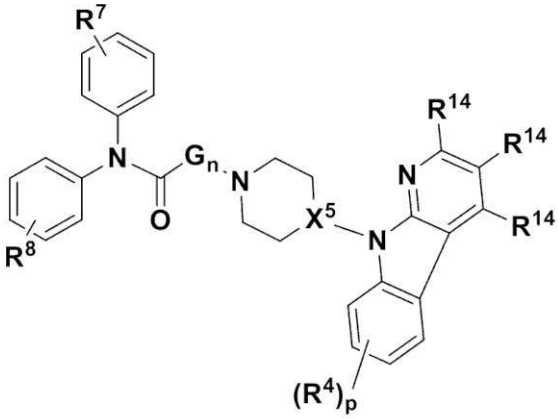

,


,

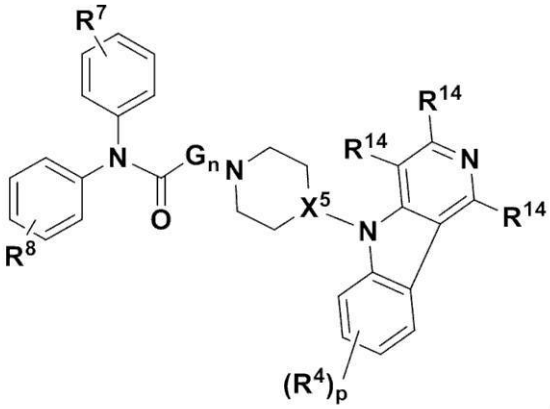

,

【０３２８】

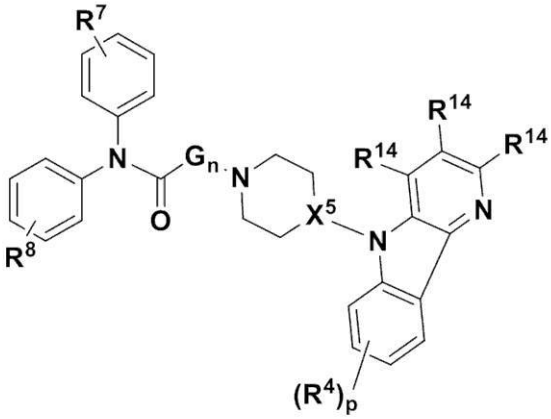
【化７９－２】



,



, 及び



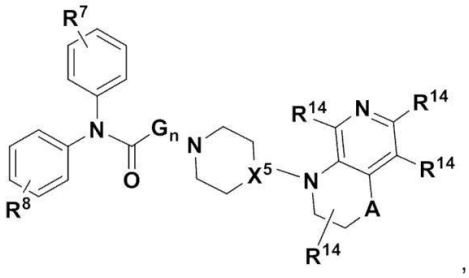
【０３２９】

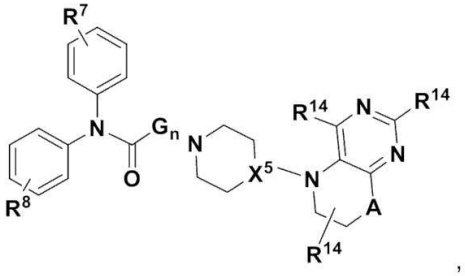
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

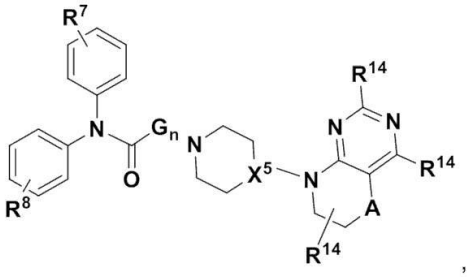
実施形態２３は、実施形態２１の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：

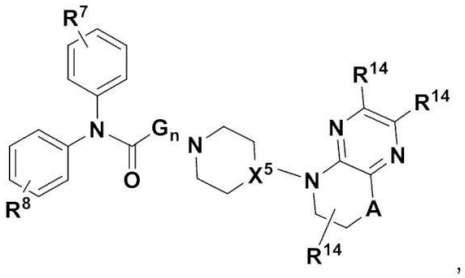
【０３３０】

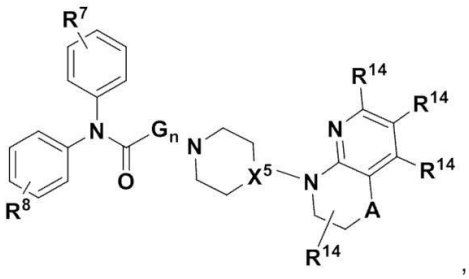
【化８０－１】


,


,

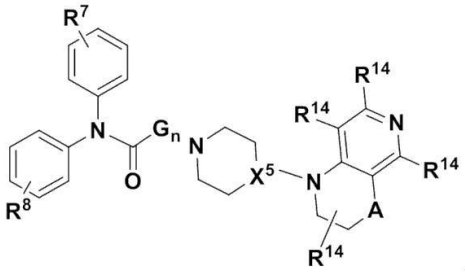

,

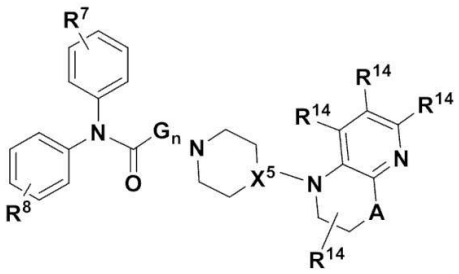

,

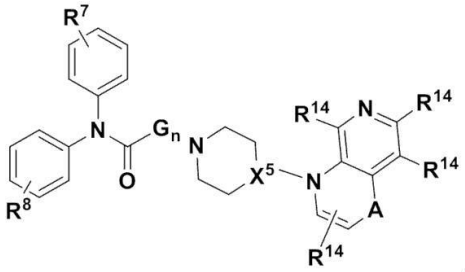

,

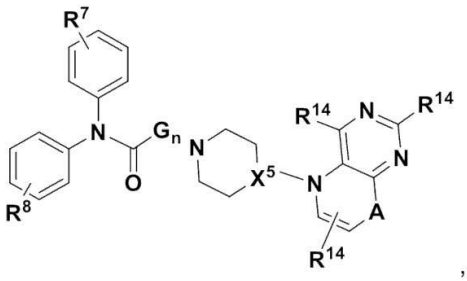
【０３３１】

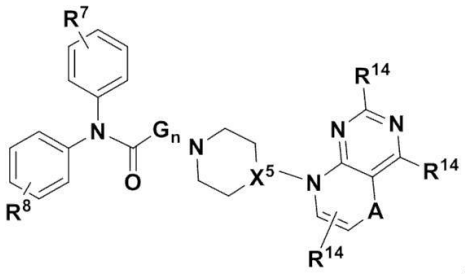
【化８０－２】


,


,

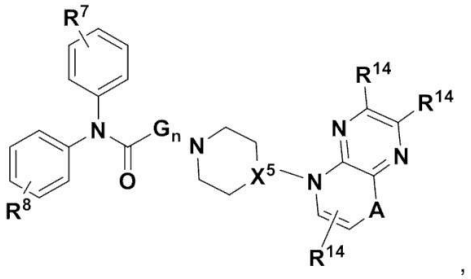

,

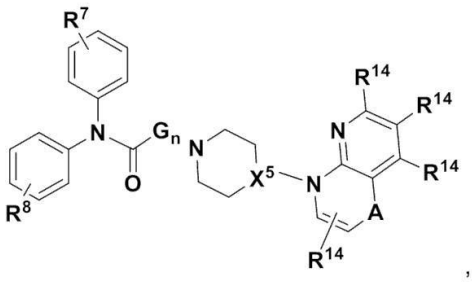

,

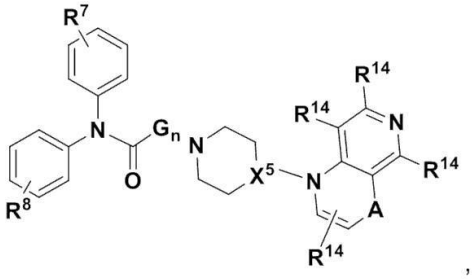

,

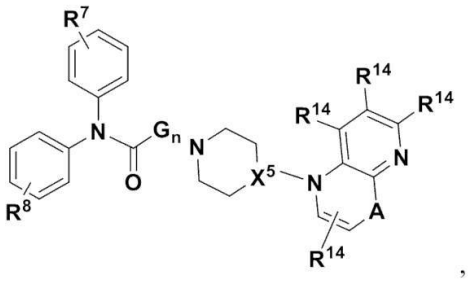
【０３３２】

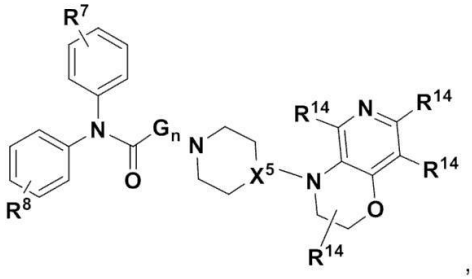
【化８０－３】


,


,

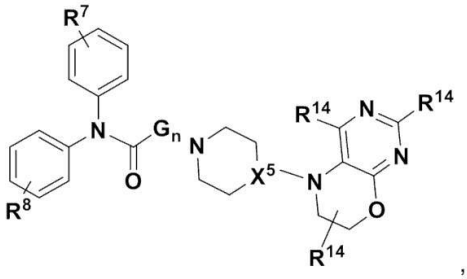

,

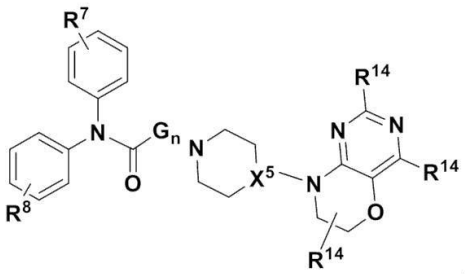

,

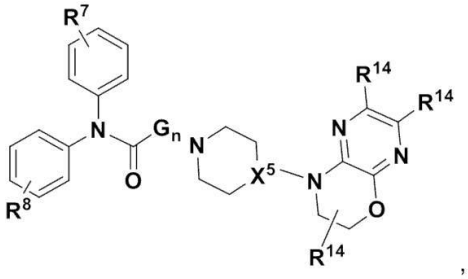

,

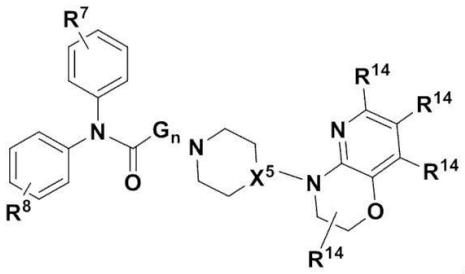
【０３３３】

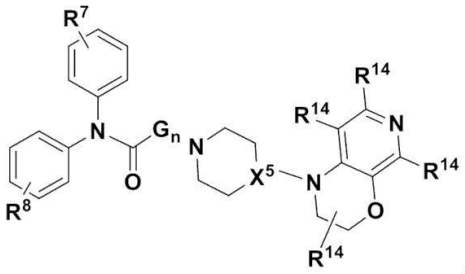
【化８０－４】


,


,

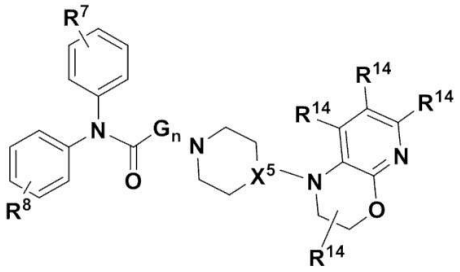

,

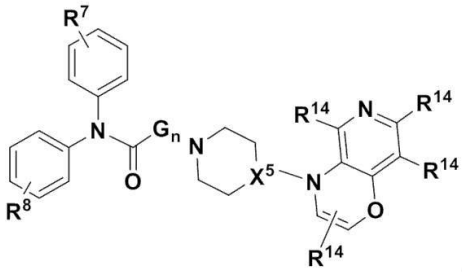

,

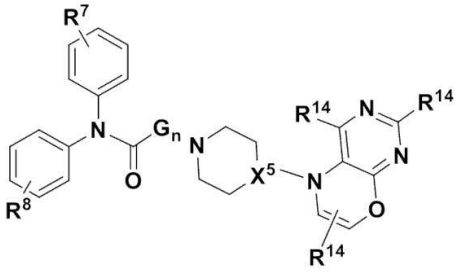

,

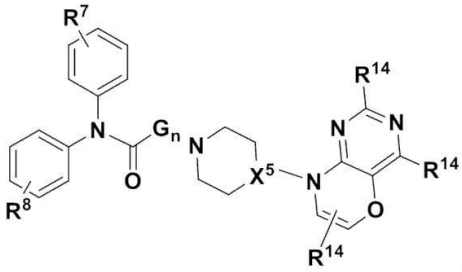
【０３３４】

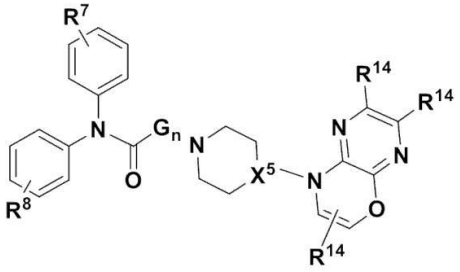
【化８０－５】


,


,

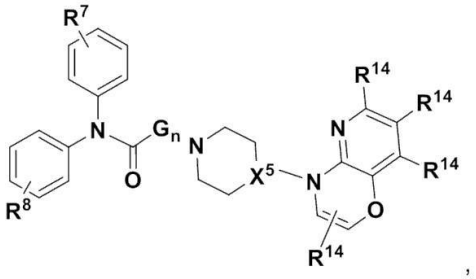

,

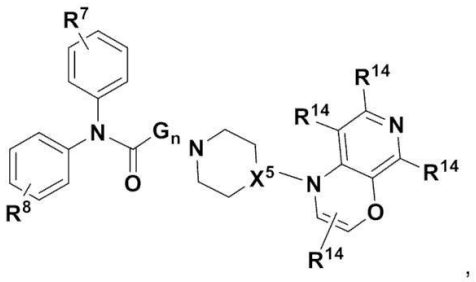

,

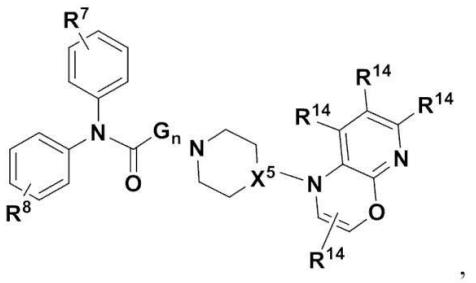

,

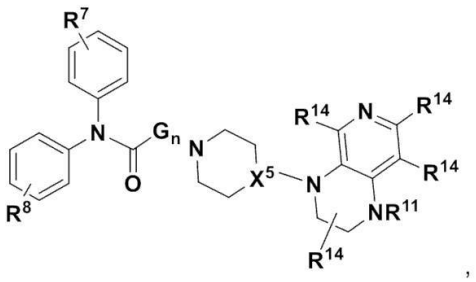
【０３３５】

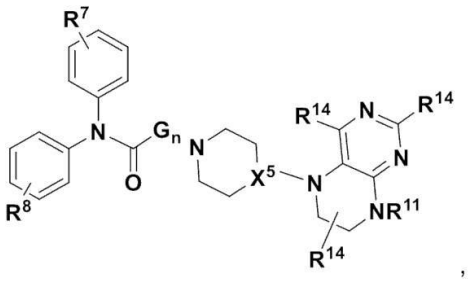
【化８０－６】


,


,

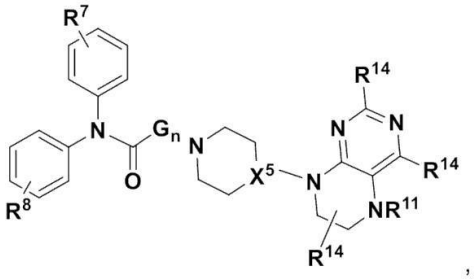

,

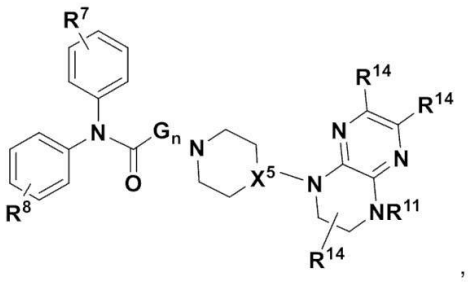

,

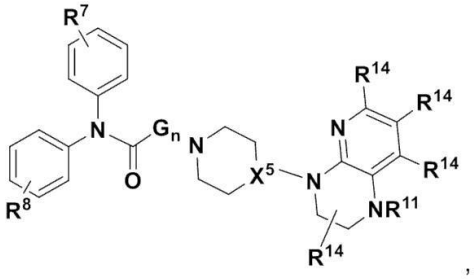

,

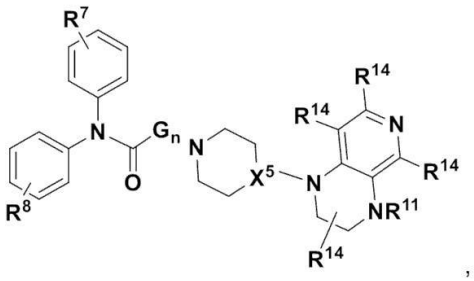
【０３３６】

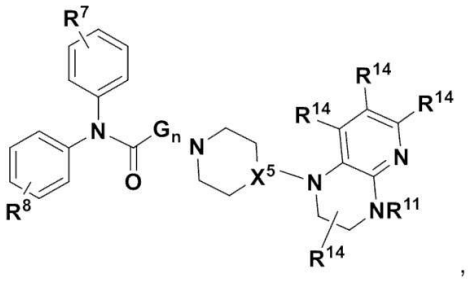
【化８０－７】


,


,

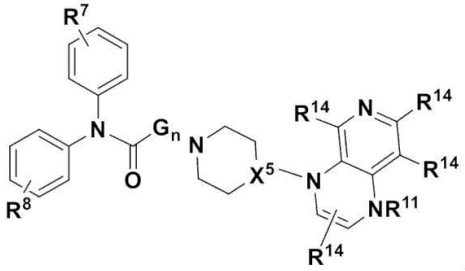

,

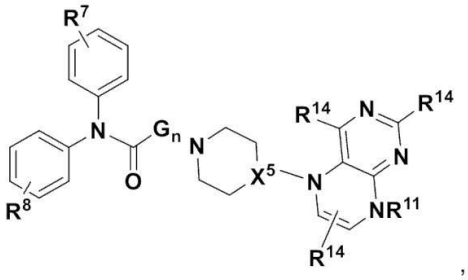

,

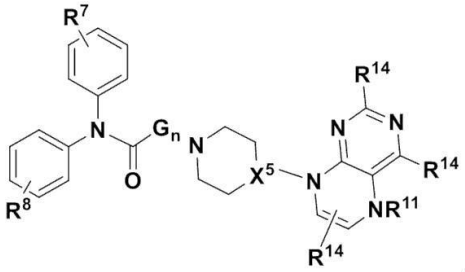

,

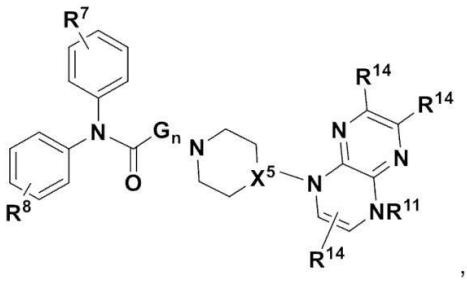
【０３３７】

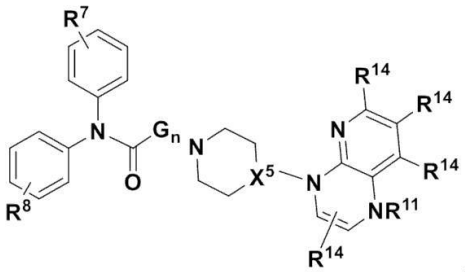
【化８０－８】


,


,

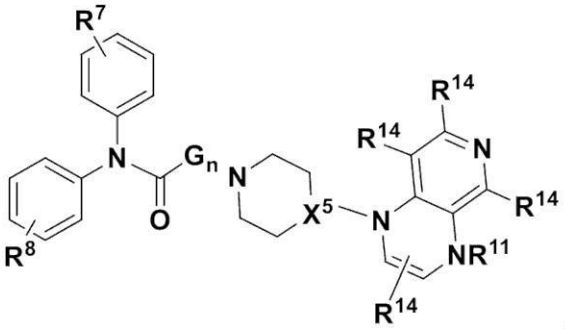

,


,

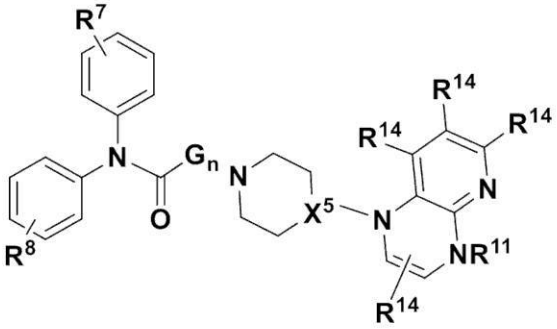

,

【０３３８】

【化８０－９】



, 及び



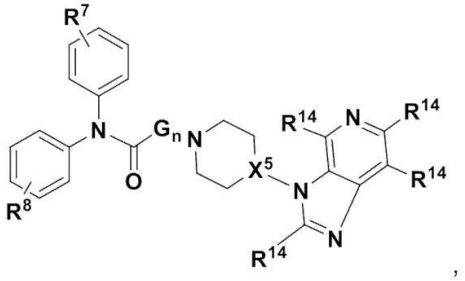
【０３３９】

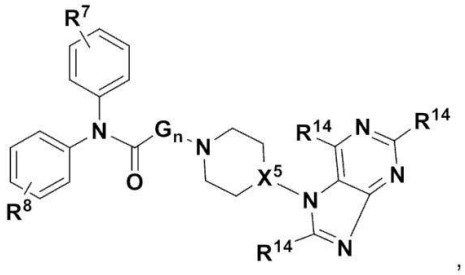
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

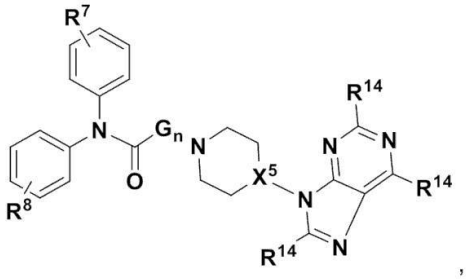
実施形態２４は、実施形態２１の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：

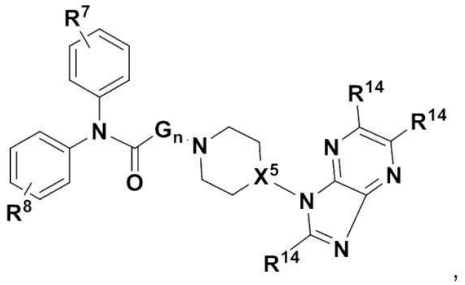
【０３４０】

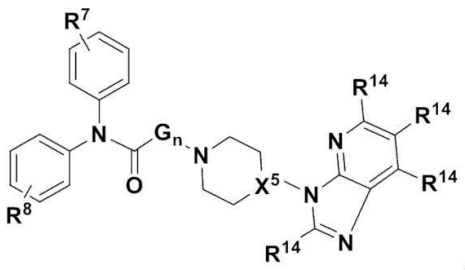
【化８１－１】


,


,

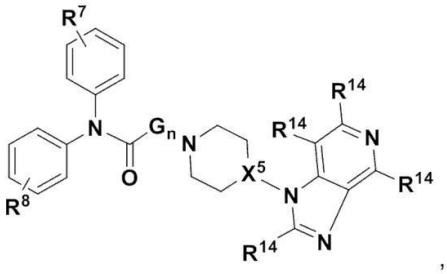

,

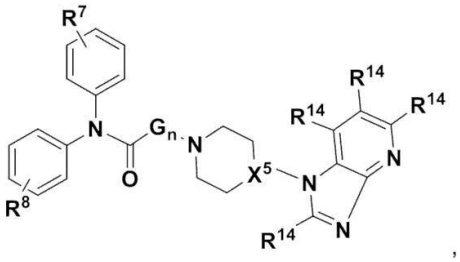

,

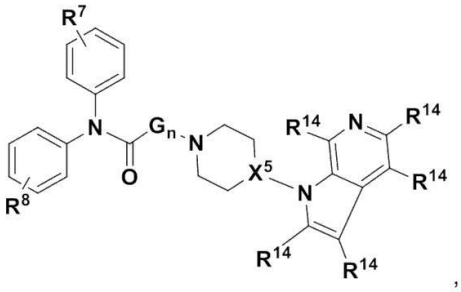

,

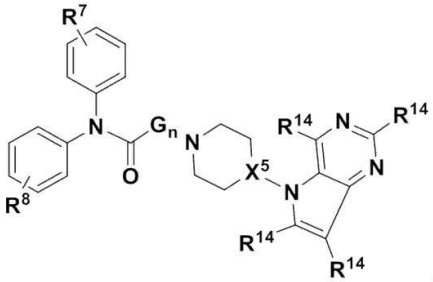
【０３４１】

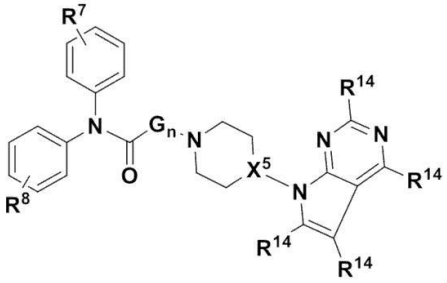
【化８１－２】


,


,

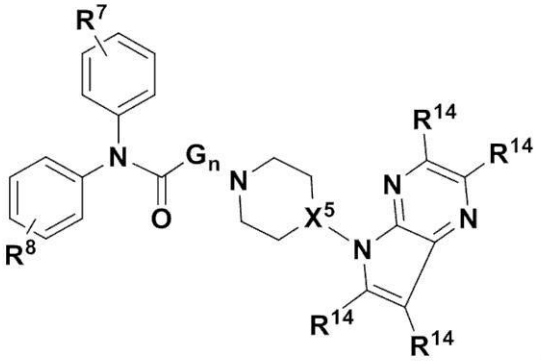
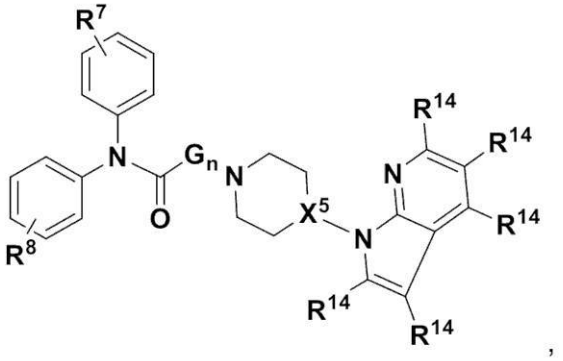
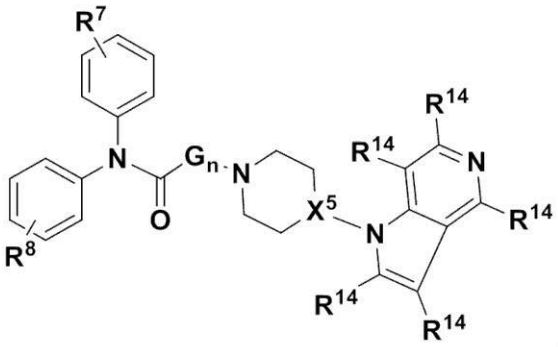
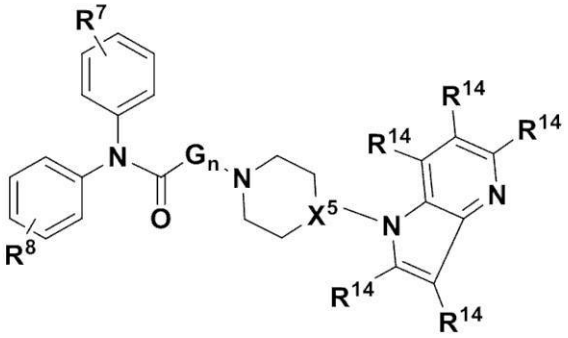

,


,


,

【０３４２】

【化８１－３】


,

,

, 及び


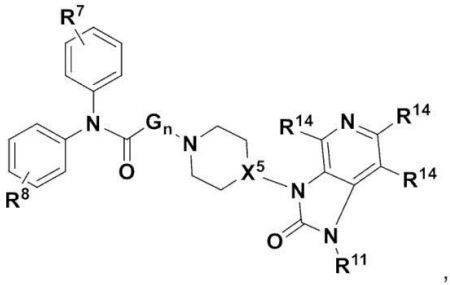
【０３４３】

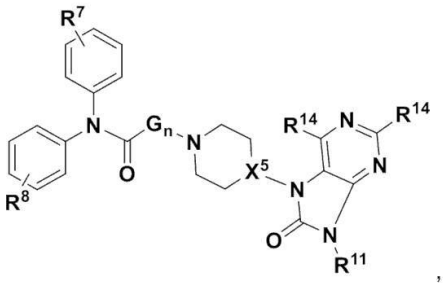
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

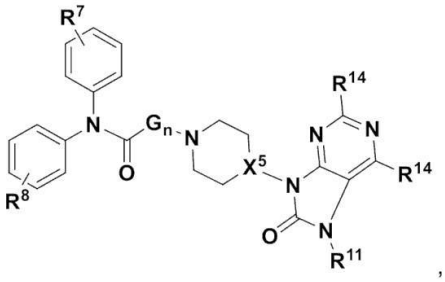
実施形態２５は、実施形態２１の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：

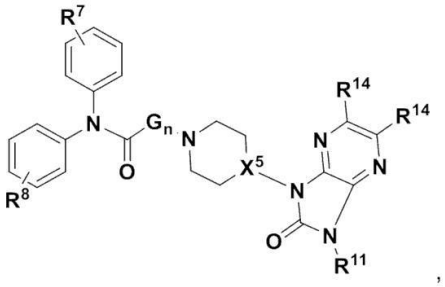
【０３４４】

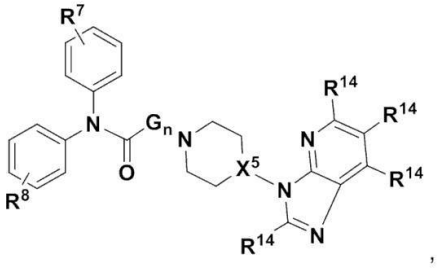
【化８２－１】


,


,

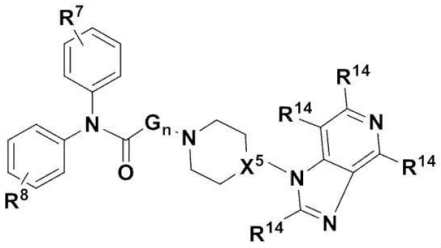
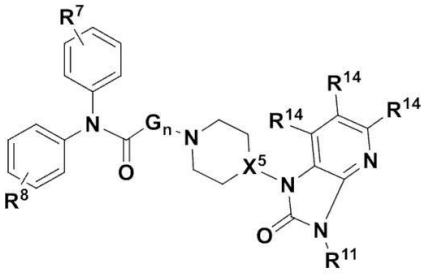
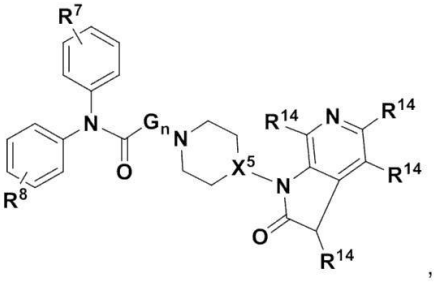
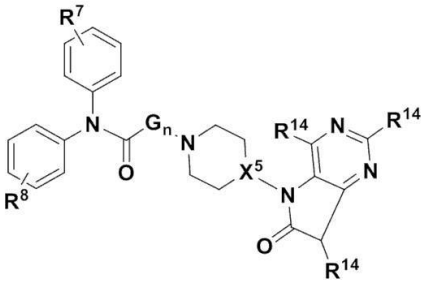
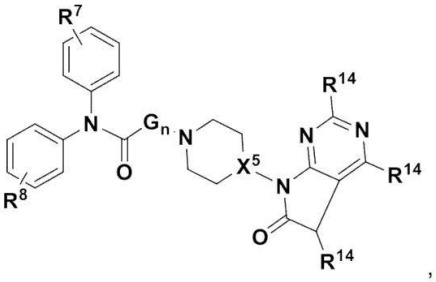
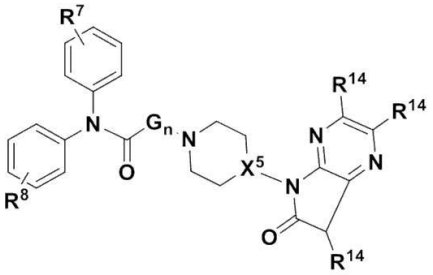
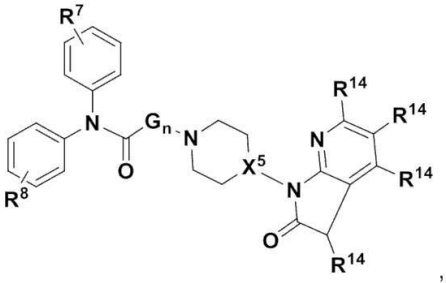

,


,


,

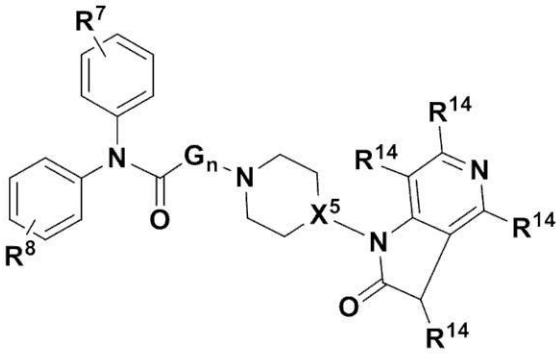
【０３４５】

【化８２－２】

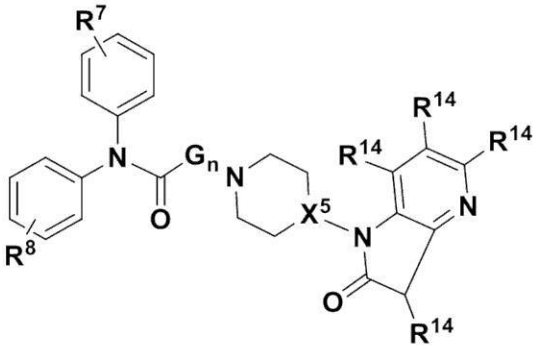

,

,

,

,

,

,

,

【０３４６】

【化８２－３】

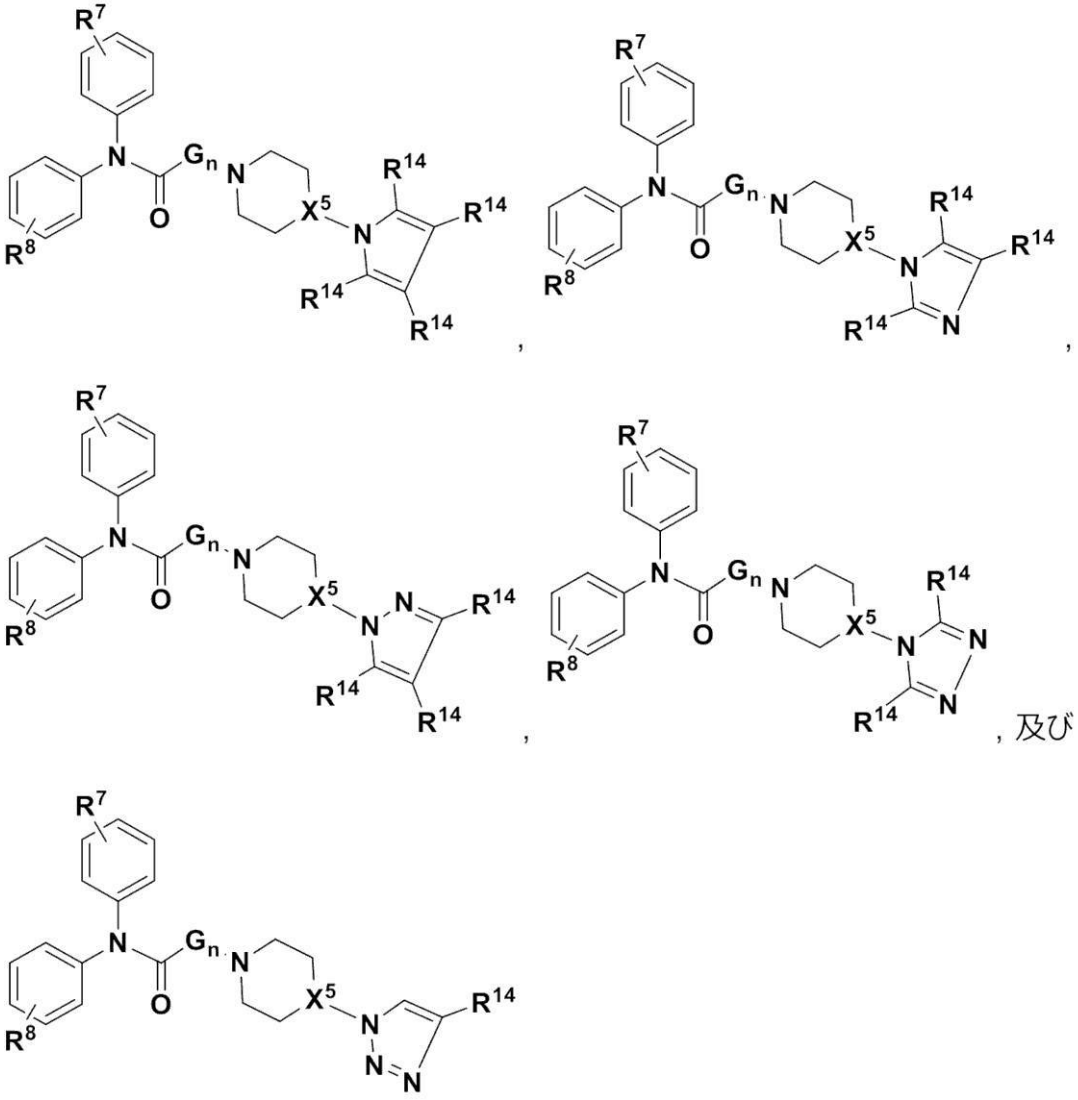


, 及び



【０３４７】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。
実施形態２６は、実施形態２１の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：
【０３４８】

【化８３】



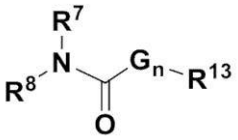
【０３４９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態２７は、式（Ｖ）：

【０３５０】

【化８４】



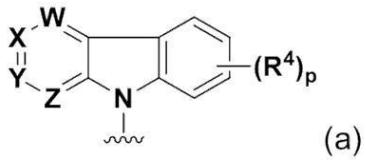
(V)

【０３５１】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：

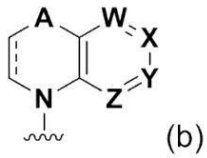
ｎは、０、１又は２であり；

各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；
Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；又は
Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成することができ；
Ｒ^{13}は、式：
【０３５２】
【化８５】



(a)

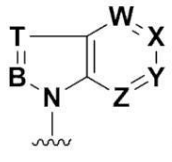
【０３５３】
式中、ＷはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；
Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
Ｒ^{4}は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；
【０３５４】
【化８６】



(b)

【０３５５】
式中、ＡはＳ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）；Ｏ；Ｃ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＡはＮ－Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}は、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルである；
【０３５６】

【化８７】



(c)

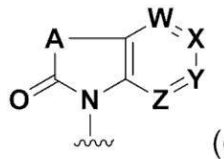
【０３５７】

式中、ＴはＣＲ^{14}であり、各Ｒ^{14}は独立して、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＴはＮであり；

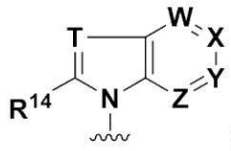
ＢはＣ－Ｒ^{14}であり、Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；又はＢはＮである；

【０３５８】

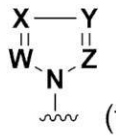
【化８８】



(d);



(e); 又は



(f)

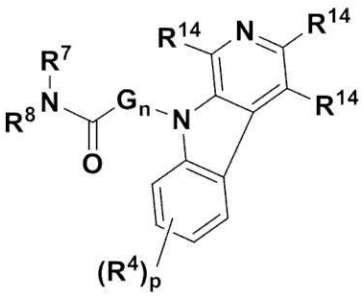
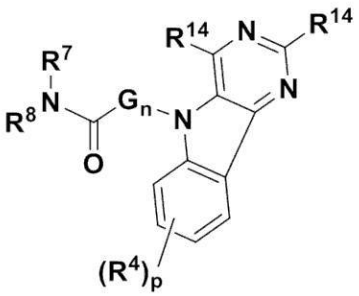
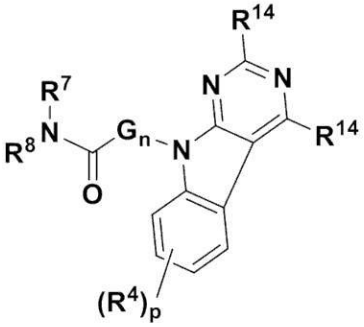
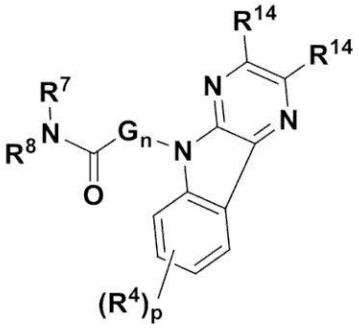
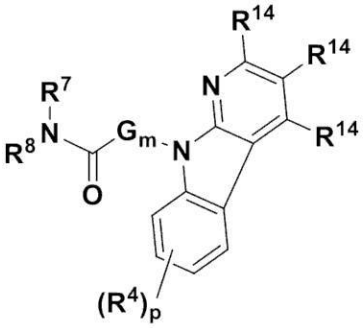
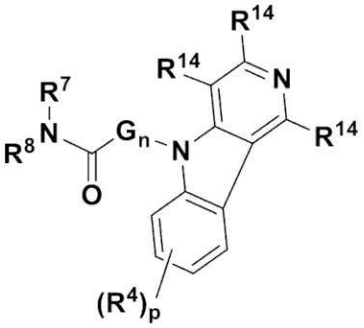
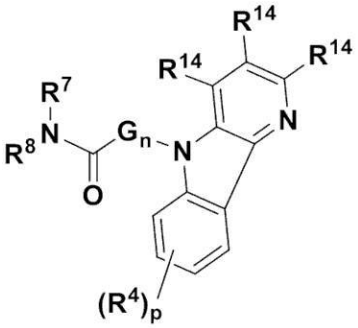
【０３５９】

のヘテロシクリル基である。

実施形態２８は、実施形態２７の化合物に関し、式（ＩＶ）の化合物は、式：

【０３６０】

【化８９】


,

,

,

,

,

,
及び


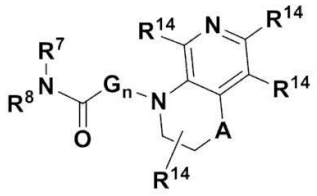
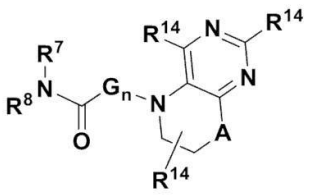
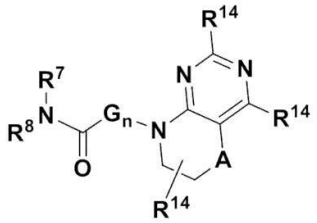
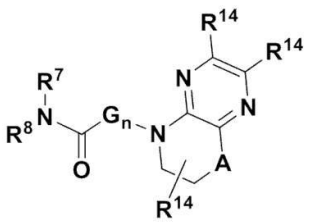
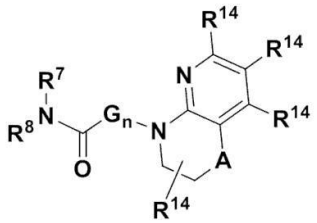
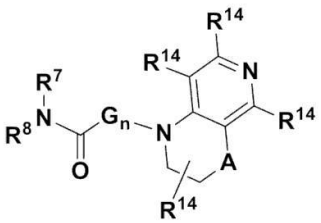
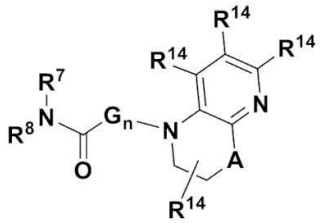
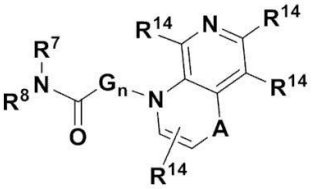
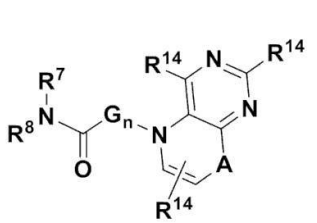
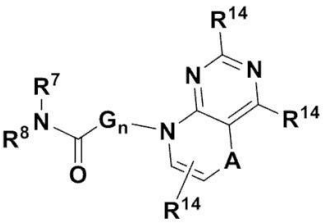
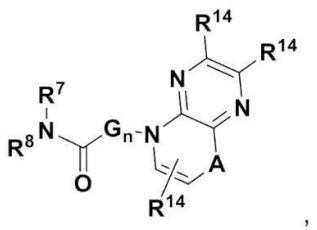
【０３６１】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

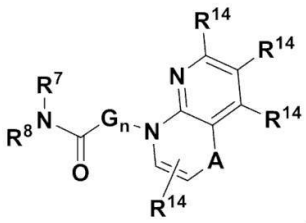
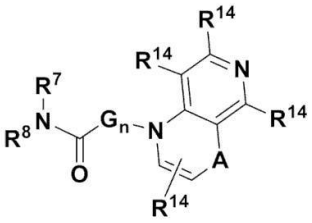
実施形態２９は、実施形態２７の化合物に関し、式（Ｖ）の化合物は、式：

【０３６２】

【化９０－１】

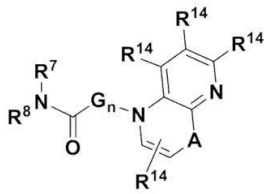
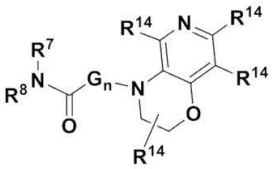
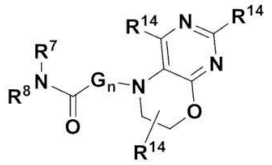
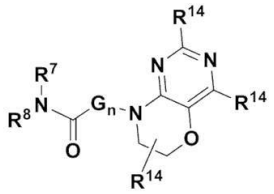
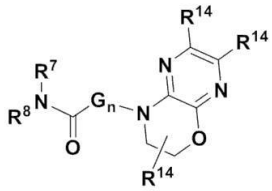
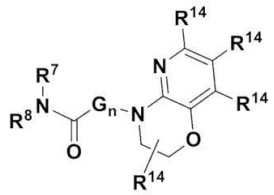
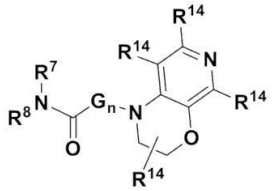
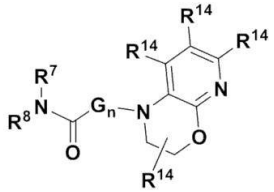
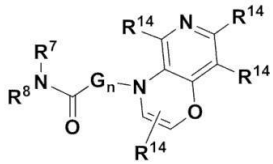
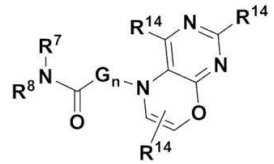
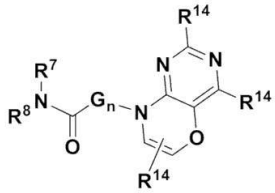
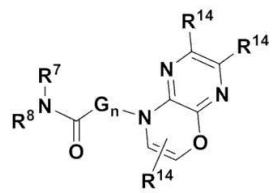
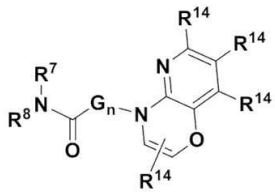
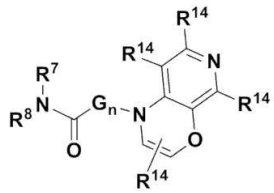

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

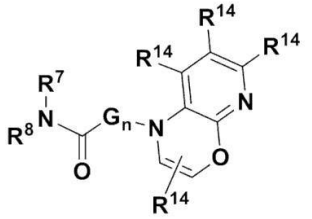
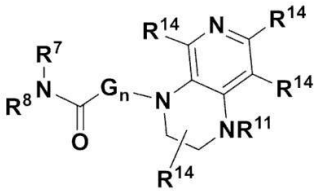
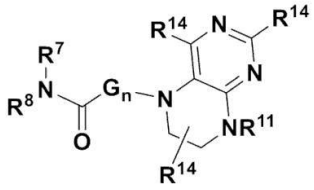
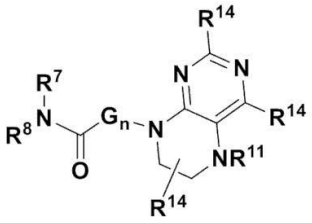
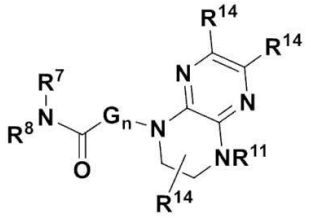
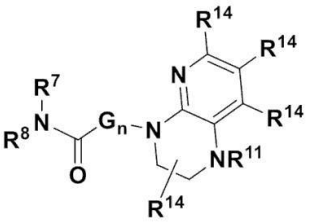
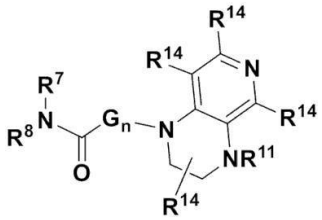
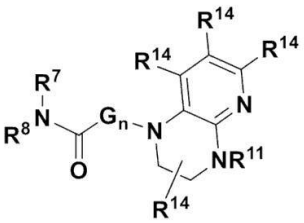
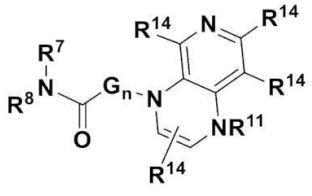
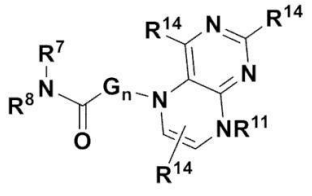
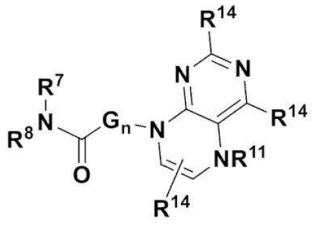
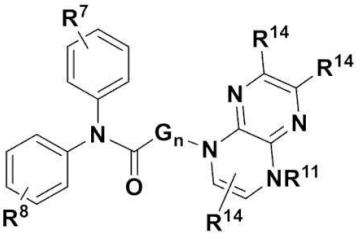
【０３６３】

【化９０－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

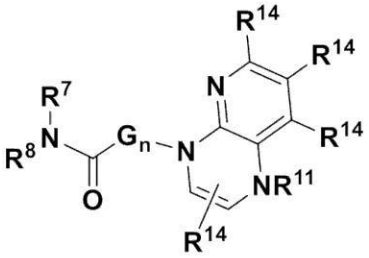
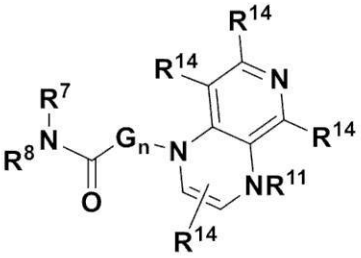
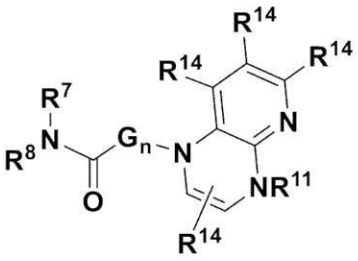
【０３６４】

【化９０－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０３６５】

【化９０－４】


,

,
及び


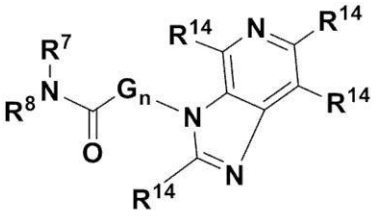
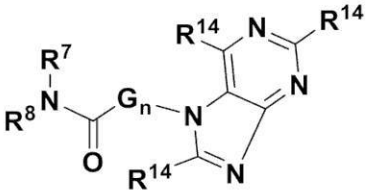
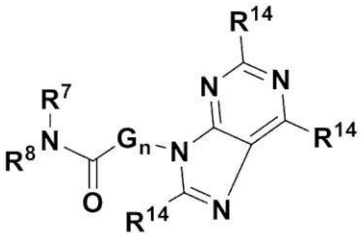
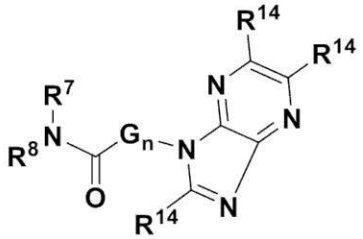
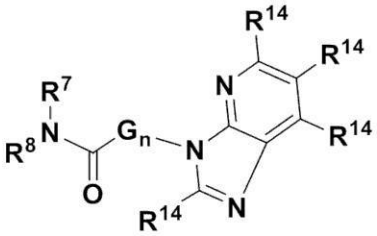
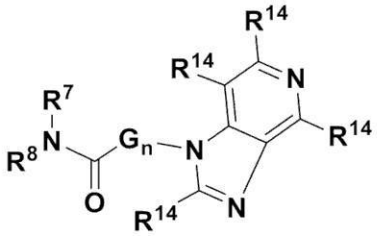
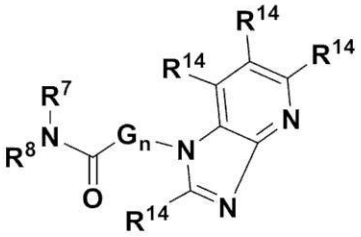
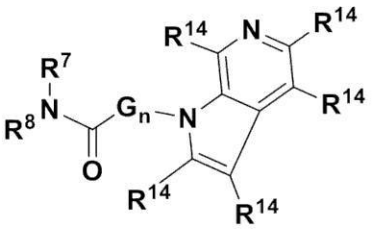
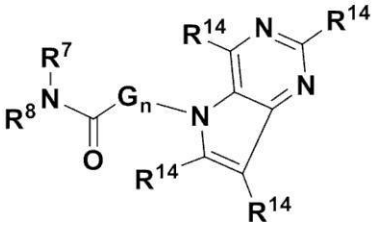
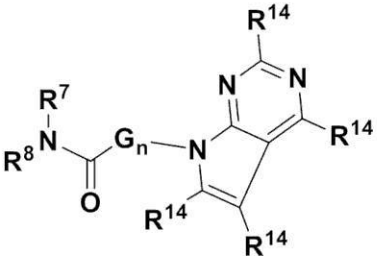
【０３６６】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態３０は、実施形態２７の化合物に関し、式（Ｖ）の化合物は、式：

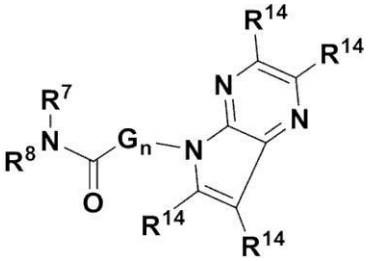
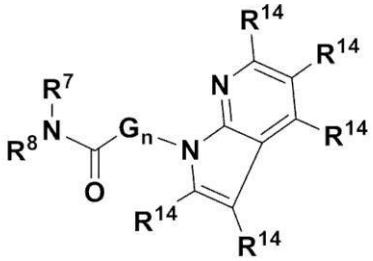
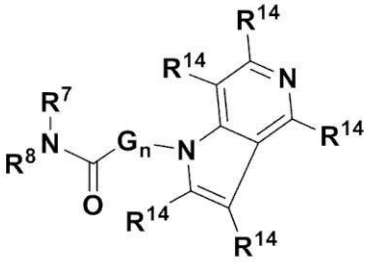
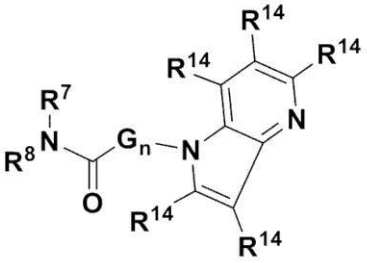
【０３６７】

【化９１－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０３６８】

【化９１－２】


,

,

,及び


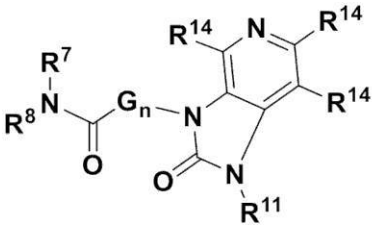
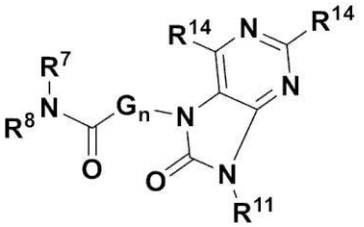
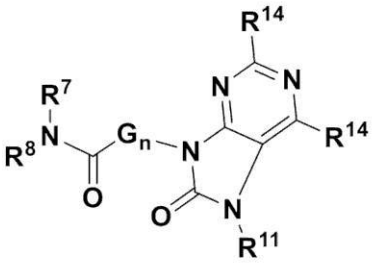
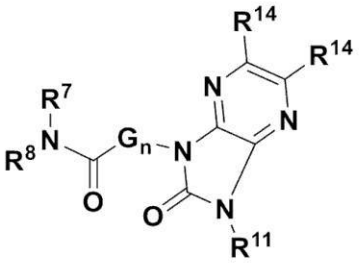
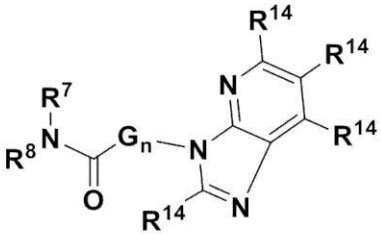
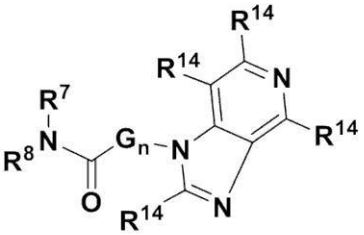
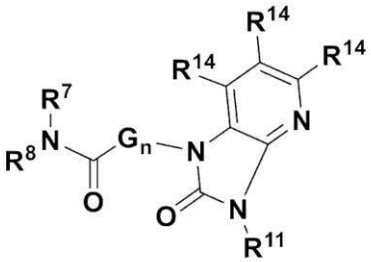
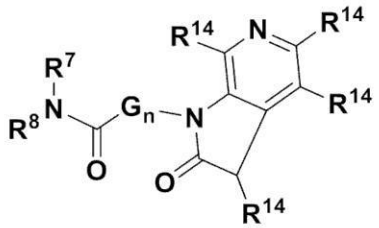
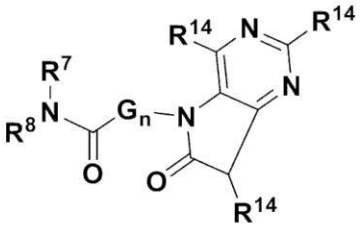
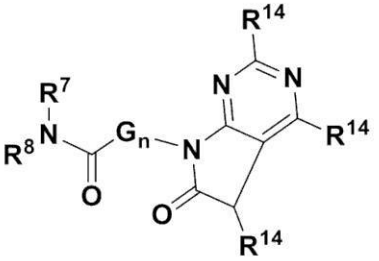
【０３６９】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態３１は、実施形態２７の化合物に関し、式（Ｖ）の化合物は、式：

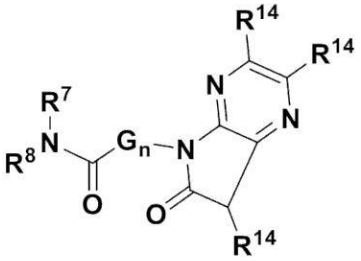
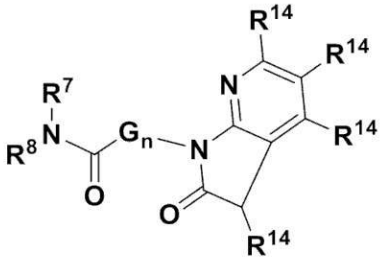
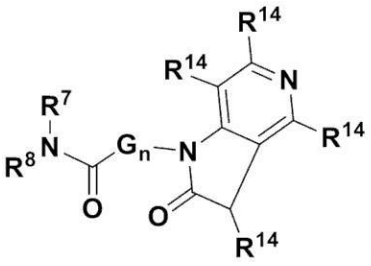
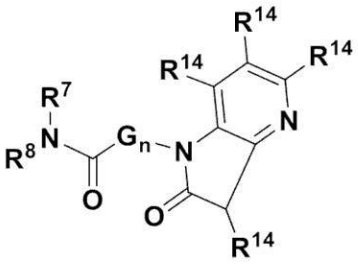
【０３７０】

【化９２－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０３７１】

【化９２－２】


,

,


, 及び

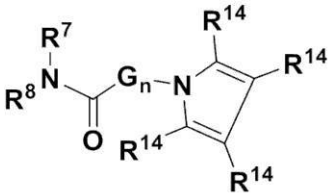
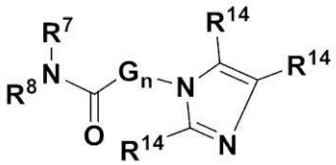
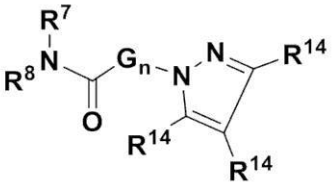
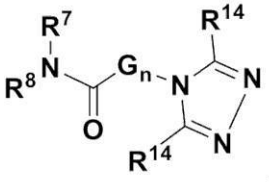
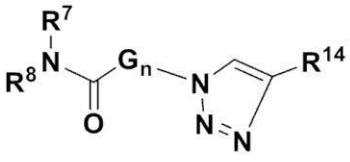
【０３７２】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態３２は、実施形態２７の化合物に関し、式（Ｖ）の化合物は、式：

【０３７３】

【化９３】


,

,

,

, 及び


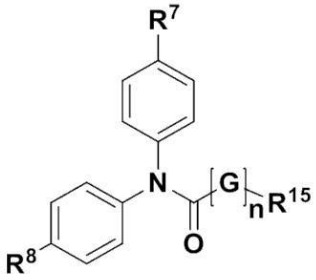
【０３７４】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態３３は、式（ＶＩ）：

【０３７５】

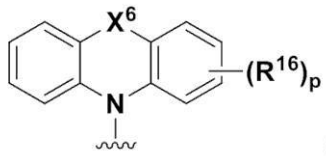
【化９４】



(VI)

【０３７６】
の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートに関し、式中：
ｎは、０、１又は２であり；
各Ｇは独立して、アルキル又はＣ（Ｏ）であり；
Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、ハロ、少なくとも１つのハロを有する炭素を有する炭素、アルキル、アリール、アシル又はヘテロシクリルであり；
Ｒ^{15}は、式：

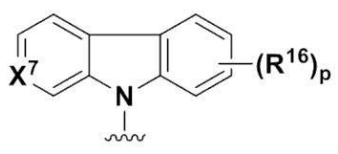
【０３７７】
【化９５】



(i)

【０３７８】
式中、Ｘ^{6}はアルキル（例えば、ＣＨ$_{2}$及びＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）、アルケニル（例えば、ＣＨ＝ＣＨ）、Ｓ、Ｏ又はＮＲ^{17}であり；
Ｒ^{17}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；
Ｒ^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【０３７９】
【化９６】



(ii)

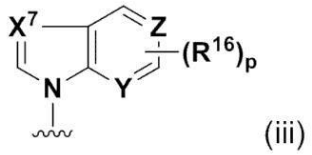
【０３８０】

式中、X^7はＮ又はＣ－R^{18}であり；R^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４である；

【０３８１】

【化９７】



(iii)

【０３８２】

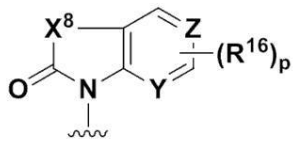
式中、X^7はＮ又はＣ－R^{18}であり；R^{18}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

ＹはＮ又はＣ－R^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－R^{14}であり；R^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【０３８３】

【化９８】



(iv)

【０３８４】

式中、X^8はＮR^{19}であり、R^{19}は、Ｈ、アルキル又はアリールであるか、又はX^8はＣ（R^{18}）$_2$でり、R^{18}は独立して水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^7（R^7は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_x$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されており；

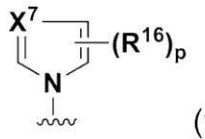
R^{16}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハ

ロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシシルであり；ｐは、０、１、２、３又は４であり；

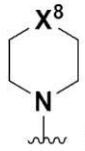
ＹはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；ＺはＮ又はＣ－Ｒ^{14}であり；Ｒ^{14}は、水素、電子求引基、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド又はヘテロシクリルであり、各アリール又はヘテロアリールは、任意選択でハロ、アミノ、ＯＲ^{7}（Ｒ^{7}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルである）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$（ｘは、０、１又は２である）、アシル、アミド又はヘテロシクリルで置換されている；

【０３８５】

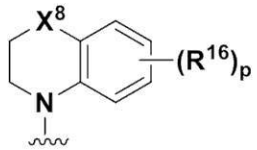
【化９９】



(v);



(vi); 又は



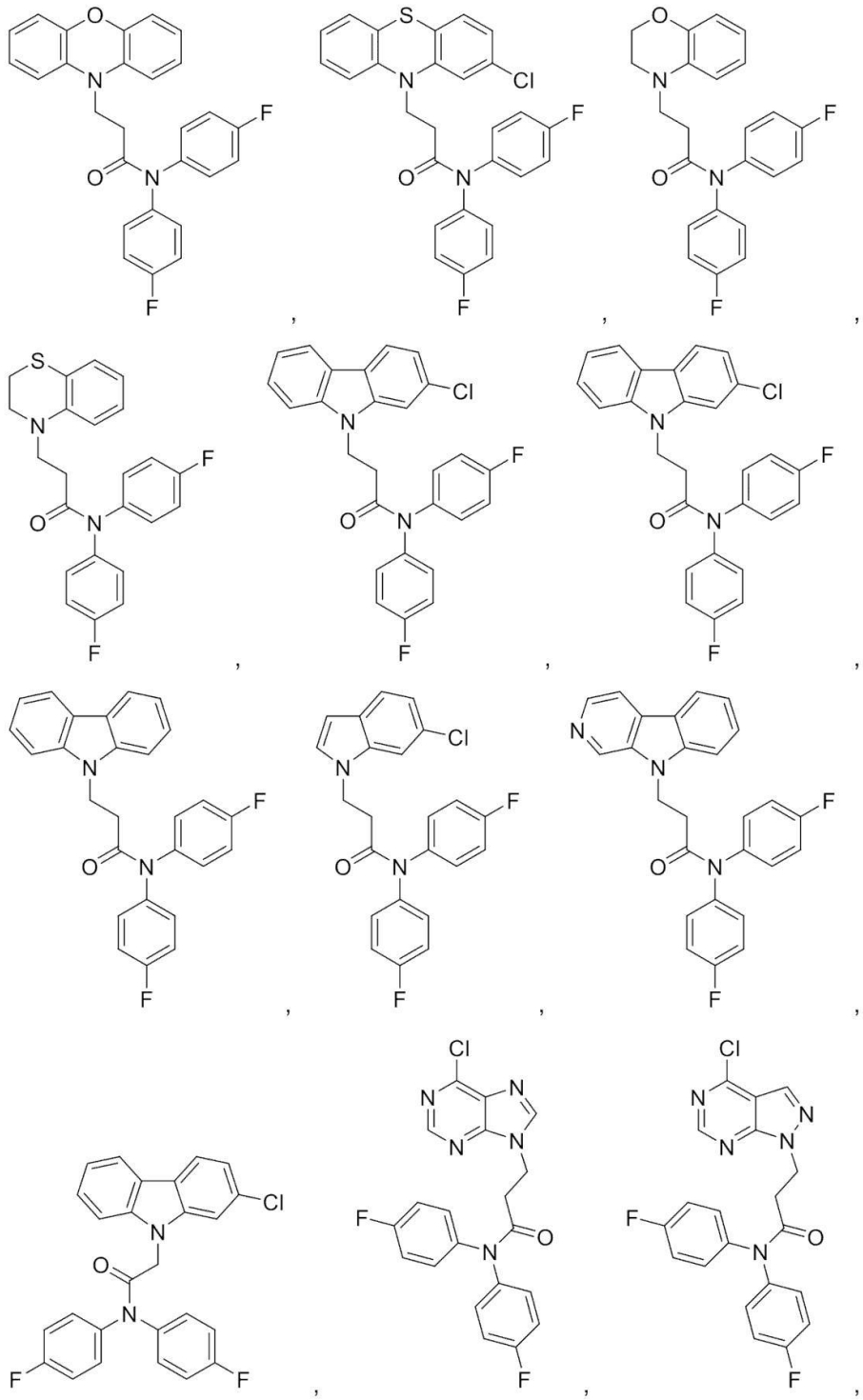
【０３８６】

のヘテロシクリル基である。

実施形態３４は、実施形態３３の化合物に関し、前記化合物は、式：

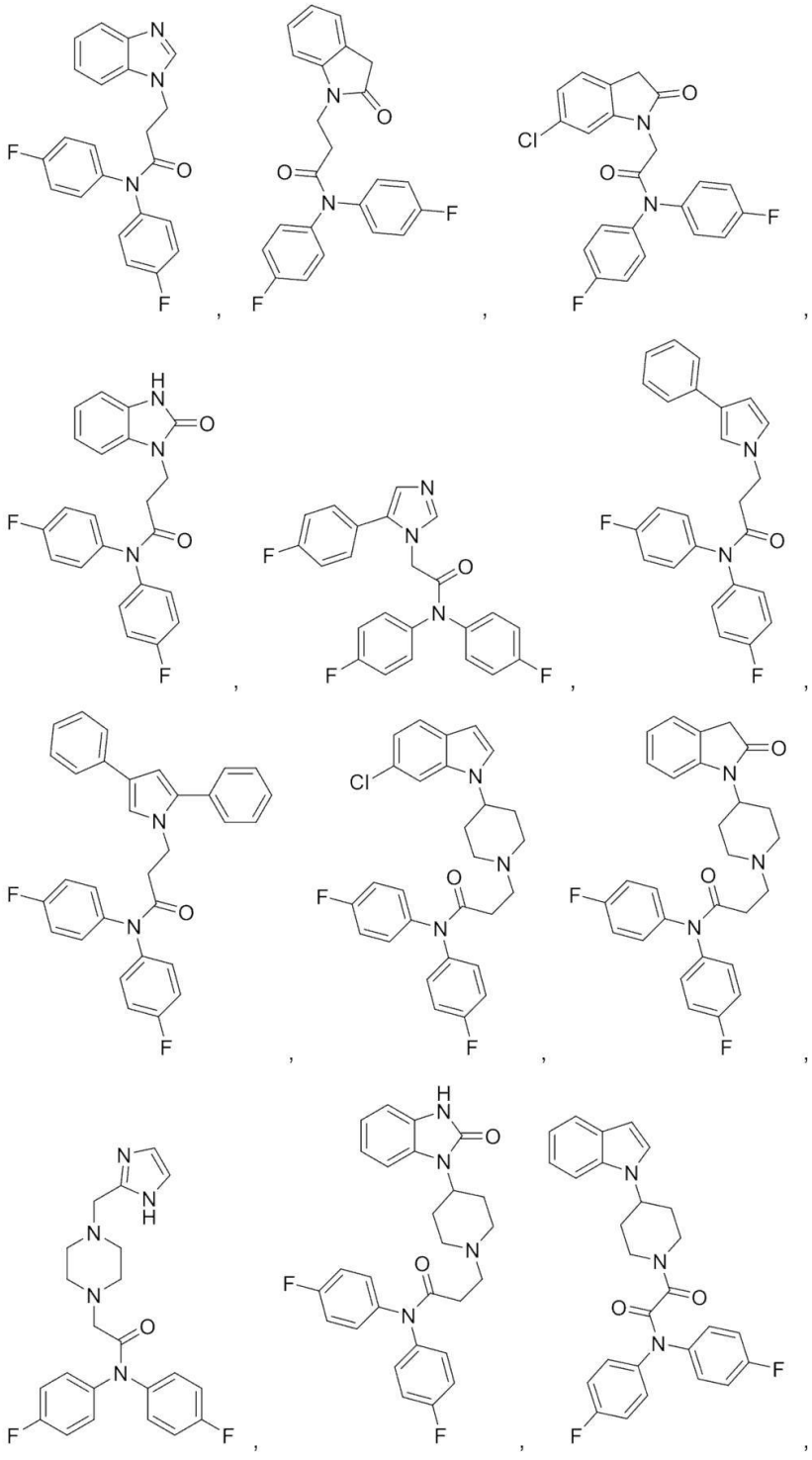
【０３８７】

【化１００－１】



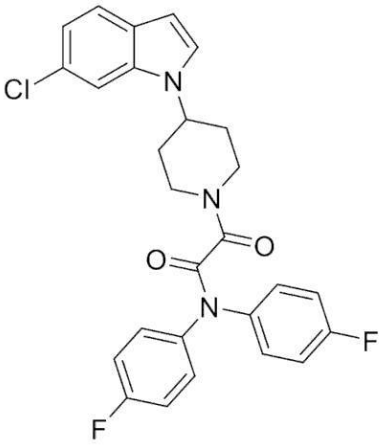
【０３８８】

【化１００－２】

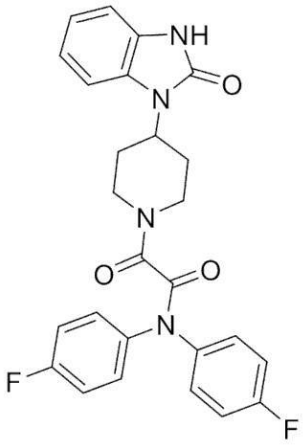


【０３８９】

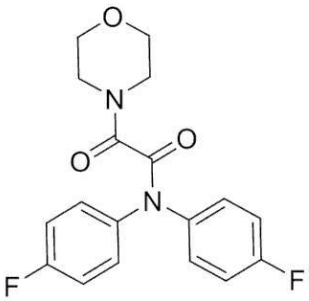
【化１００－３】



，



又　は



【０３９０】

の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形体、プロドラッグ、溶媒和物もしくはクラスレートである。

実施形態３５は、先行する請求項のいずれかに記載の１つ以上の化合物と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【０３９１】

実施形態３６は、治療有効量のクロルプロマジン、実施形態１～３４の少なくとも１つの化合物、又は実施形態３５の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、神経変性疾患を治療する方法に関する。

【０３９２】

実施形態３７は、神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びＡＬＳのうちの少なくとも１つである、実施形態３６の方法に関する。

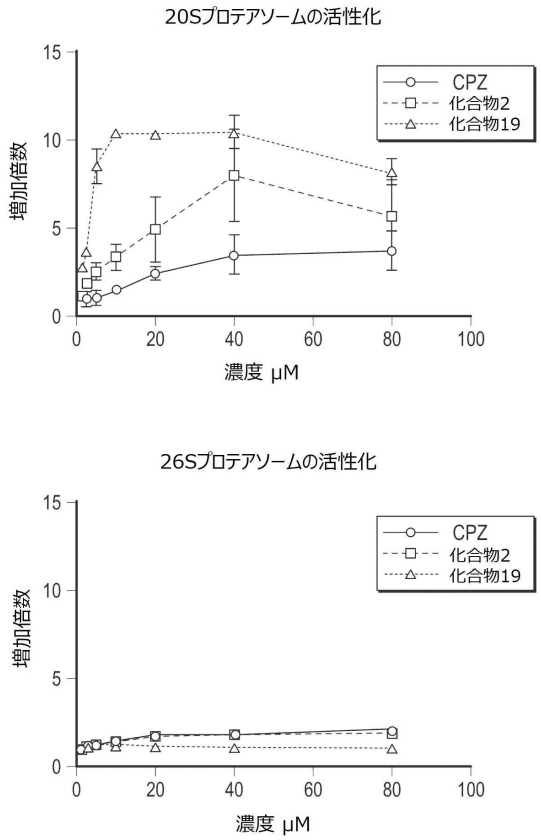
実施形態３８は、治療有効量のクロルプロマジン、実施形態１～３４の少なくとも１つの化合物、又は実施形態３５の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、プロテオスタシスの調節不全を軽減、実質的に排除、又は排除する方法に関する。

【０３９３】

実施形態３９は、治療有効量のクロルプロマジン、実施形態１～３４の少なくとも１つの化合物、又は実施形態３５の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、天然変性タンパク質の蓄積を低減、実質的に排除、又は排除する方法に関する。

【図面】

【図１】



【図２Ａ】

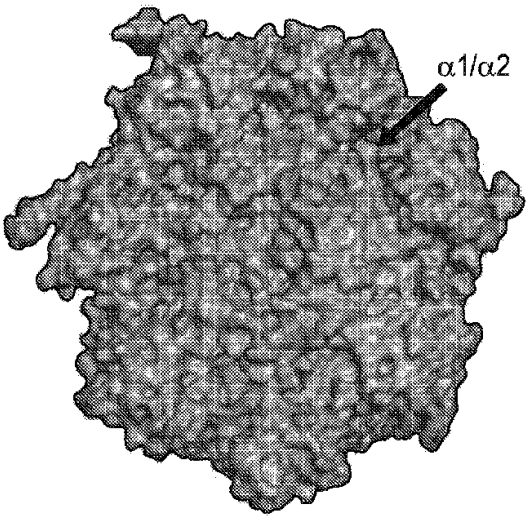


FIG. 2A

【図２Ｂ】

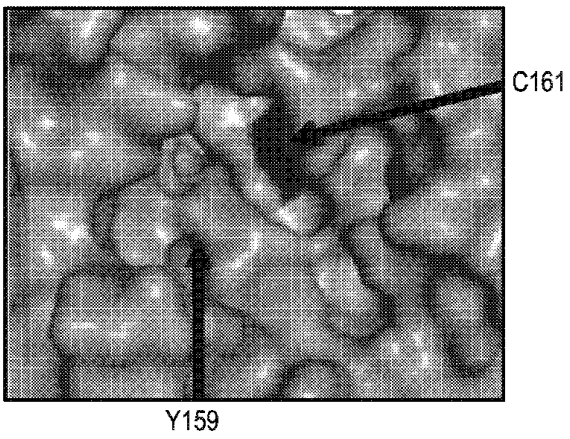
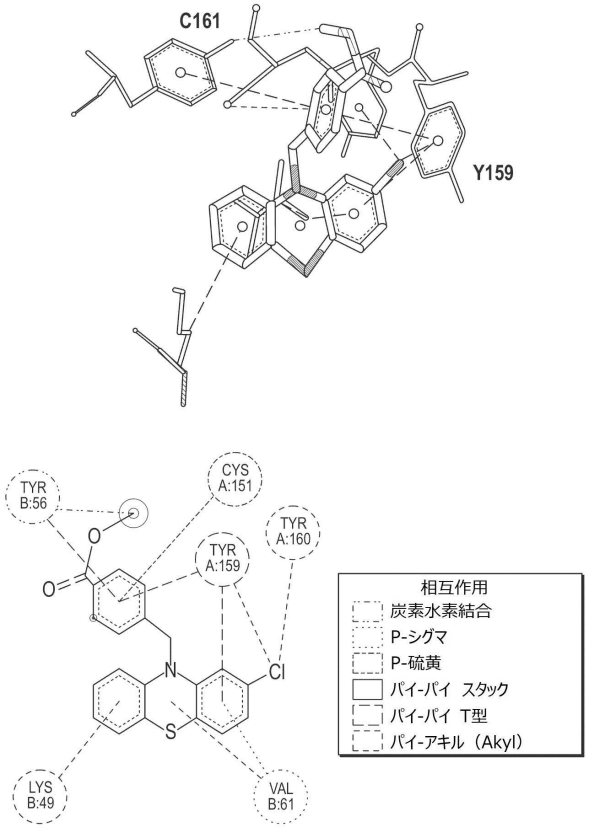
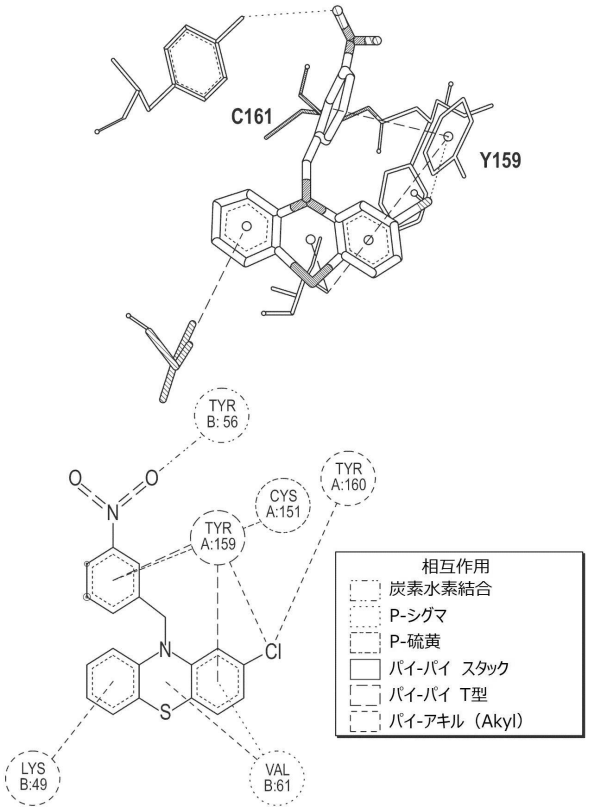


FIG. 2B

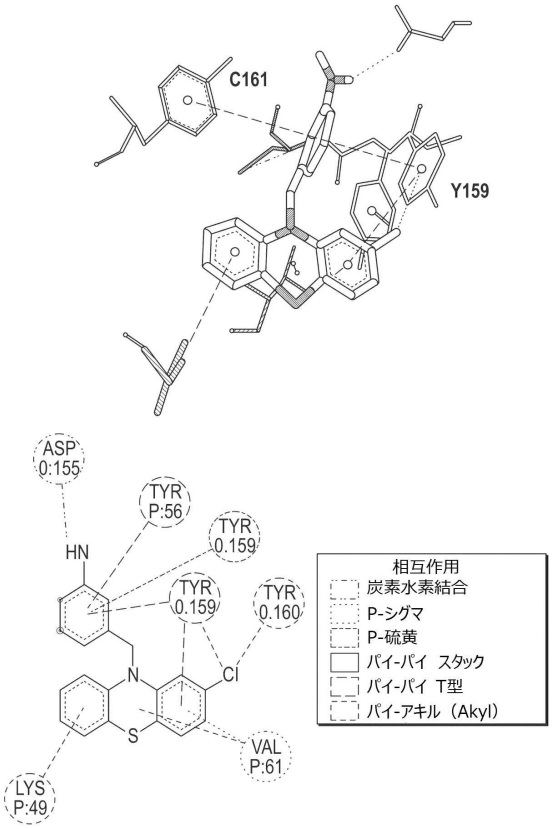
【図２Ｃ】



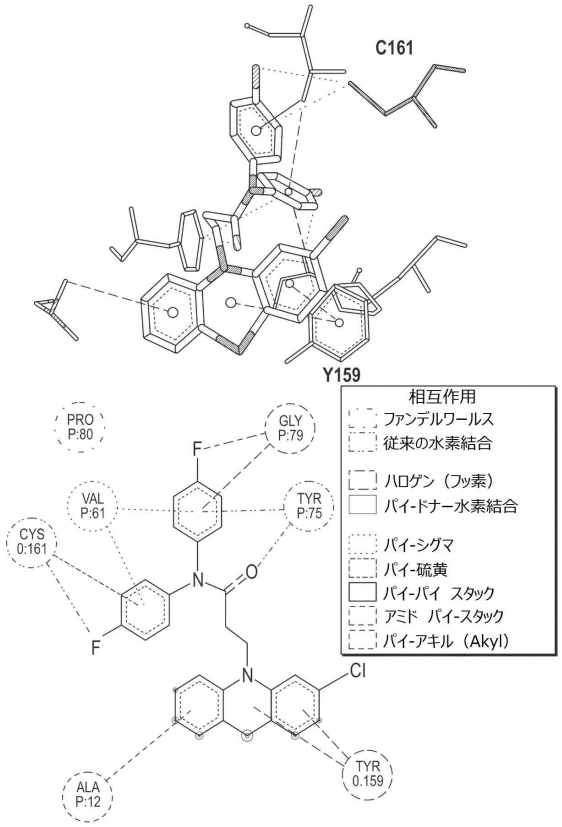
【図２Ｄ】



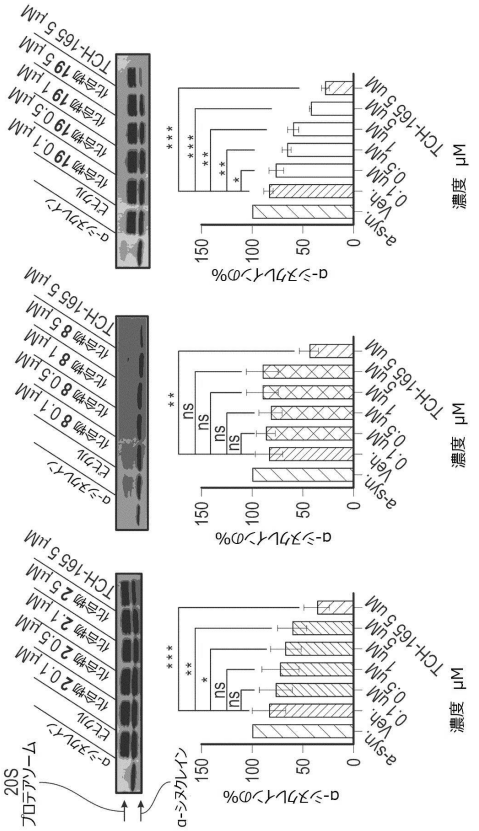
【図２Ｅ】



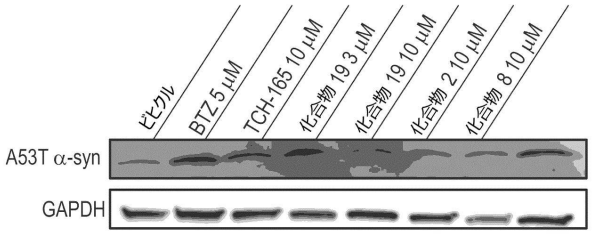
【図２Ｆ】



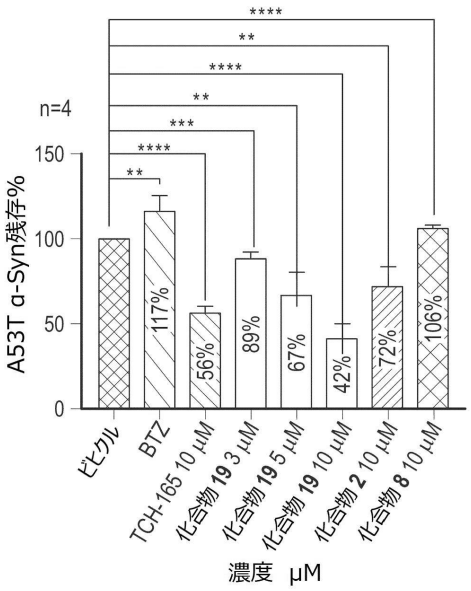
【図３】



【図４Ａ】


ビヒクル
BTZ 5 μM
TCH-165 10 μM
化合物 19 3 μM
化合物 19 10 μM
化合物 2 10 μM
化合物 8 10 μM
A53T α-syn
GAPDH

【図４Ｂ】


n=4
A53T α-Syn残存%
150
100
50
0
****
**
****
**
***
****
**
117%
56%
89%
67%
42%
72%
106%
ビヒクル
BTZ
TCH-165 10 μM
化合物 19 3 μM
化合物 19 5 μM
化合物 19 10 μM
化合物 2 10 μM
化合物 8 10 μM
濃度 μM

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/45448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07D 207/333; C07D 209/08; C07D 233/64 (2021.01)
CPC - A61K 31/4439; A61P 17/00; A61P 19/08

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 A	PubChem-SID-108661858, Modify Date: 31 May 2019 (31.05.2019), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,3,10,35 36-43
A	PubChem-SID-329759359, Modify Date: 14 March 2018 (14.03.2018), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	36-43
A	DOMINGUEZ-PRIETO et al. "Endocytosis and Transcytosis of Amyloid-beta Peptides by Astrocytes: A Possible Mechanism for Amyloid-beta Clearance in Alzheimer's Disease", Journal of Alzheimer's Disease. 2018. 65, pp 1109-1124, especially: abstract; pg 1110, col 1, para 1; pg 1110, col 2, para 4; pg 1114, col 2, para 4.	36-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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	Date of mailing of the international search report
8 December 2021 (08.12.2021)	JAN 13 2022
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 Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/45448

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ 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:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ 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.:

4. ☒ 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.:
1,3,10,35-43

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/45448

--BOX III - LACK OF UNITY--

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 1-43 directed to a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is aryl; X1 is N; X2 is alkyl; g is 1; t is 0; provided that g and t are not simultaneously 0. In some examples, g is 0 and t is 1. In other examples, g is 1 and t is 0. It is believed that claims 1, 3, 10 and 35-43 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of formula (I), 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 a compound of claim 1, wherein R1 is alkyl; R2 is hydrogen; R3 is aryl; X1 is N; X2 is alkyl; g is 1; t is 0; provided that g and t are not simultaneously 0. In some examples, g is 0 and t is 1. In other examples, g is 1 and t is 0 (i.e. claims 1, 3, 10 and 35-43).

The groups 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 formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the document entitled PubChem-SID-329759359 (hereinafter 'PubChem-359').

PubChem-359 teaches a compound of the formula (I): wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is aryl; X1 is CR5, R5 is hydrogen; X2 is alkyl; g is 1; t is 0; provided that g and t are not simultaneously 0 (pg 2, figure, this is a purchasable chemical).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 279/16 (2006.01)	C07D	279/16	
C07D 209/88 (2006.01)	C07D	209/88	
C07D 209/30 (2006.01)	C07D	209/30	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	103A
C07D 473/40 (2006.01)	C07D	473/40	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	143
C07D 209/34 (2006.01)	C07D	209/34	
C07D 235/26 (2006.01)	C07D	235/26	C
C07D 233/64 (2006.01)	C07D	233/64	101
C07D 235/08 (2006.01)	C07D	235/08	
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04	
C07D 295/192 (2006.01)	C07D	233/64	105
A61K 31/5415(2006.01)	C07D	295/192	
A61K 31/538 (2006.01)	A61K	31/5415	
A61K 31/403 (2006.01)	A61K	31/538	
A61K 31/437 (2006.01)	A61K	31/403	
A61K 31/519 (2006.01)	A61K	31/437	
A61K 31/52 (2006.01)	A61K	31/519	
A61K 31/4184(2006.01)	A61K	31/52	
A61K 31/4174(2006.01)	A61K	31/4184	
A61K 31/40 (2006.01)	A61K	31/4174	
A61K 31/454 (2006.01)	A61K	31/40	
A61K 31/496 (2006.01)	A61K	31/454	
A61K 31/5375(2006.01)	A61K	31/496	
A61P 25/00 (2006.01)	A61K	31/5375	
A61P 25/16 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P	25/16	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	25/14	
A61P 21/00 (2006.01)	A61P	25/28	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	21/00	
C07D 209/86 (2006.01)	A61P	43/00	105
	C07D	209/86	

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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100152489
弁理士 中村 美樹
(72)発明者 テペ、ジェッツェ ジェイ.
アメリカ合衆国 ４８８２３ ミシガン州 イースト ランシング コベントリー サークル ５９１１
(72)発明者 スターズ、ソフィア
アメリカ合衆国 ４８９１５ ミシガン州 ランシング ウィスコンシン アベニュー ９１０

Ｆターム（参考） 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG02 HH01
4C063 AA01 BB02 CC10 CC26 DD06 DD10 EE01
4C065 AA05 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC12 BC13 BC21 BC38 BC39 BC50
BC73 BC74 BC89 CB05 CB06 CB07 GA07 GA12 MA01 NA14 ZA01
ZA03 ZA16 ZA22 ZB21