

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6321662号  
(P6321662)

(45) 発行日 平成30年5月9日 (2018.5.9)

(24) 登録日 平成30年4月13日 (2018.4.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 5 A

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4747 (2006.01)

A 6 1 K 31/4747

C O 7 D 491/20 (2006.01)

C O 7 D 491/20 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 44 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-536972 (P2015-536972)  
 (86) (22) 出願日 平成25年10月11日 (2013.10.11)  
 (65) 公表番号 特表2015-536307 (P2015-536307A)  
 (43) 公表日 平成27年12月21日 (2015.12.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/064716  
 (87) 国際公開番号 W02014/059383  
 (87) 国際公開日 平成26年4月17日 (2014.4.17)  
 審査請求日 平成28年10月11日 (2016.10.11)  
 (31) 優先権主張番号 61/713, 314  
 (32) 優先日 平成24年10月12日 (2012.10.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/779, 394  
 (32) 優先日 平成25年3月13日 (2013.3.13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515025398  
 ザ ブロード インスティテュート、イン  
 コーポレーテッド  
 THE BROAD INSTITUTE  
 , INC.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O  
 2142、ケンブリッジ、メイン ストリ  
 ート 415、ルーム 7003  
 415 Main Street, Roo  
 m 7003, Cambridge, Ma  
 ssachusetts 02142 U  
 nited States of Ame  
 rica

最終頁に続く

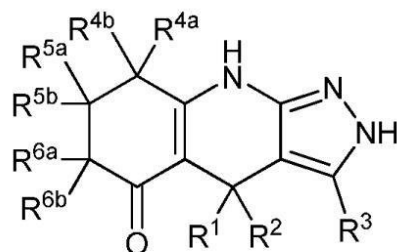
(54) 【発明の名称】 GSK3阻害剤およびその使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



I

式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され；または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれらの介在原子と一緒に環を形成し、ここで：

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される前記環は、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式の環、非置換の3～7員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される3～7員飽和ヘテロ環式の環であり、ここで、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される任意選択で

置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環の 1 ~ 4 つの環原子は酸素であり；

$R^1$  および  $R^2$  によって形成される前記環は、アリールもしくはヘテロアリール環と任意選択で縮合し；

$R^3$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B$ 、 $C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択され；

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され；

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、または、2 つの  $R^B$  基はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成し；

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環を形成し；

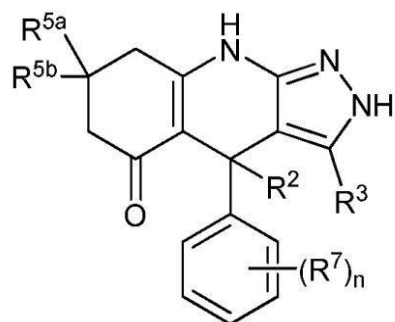
$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環を形成し；

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環を形成する；  
の化合物またはその薬理上許容される塩。

## 【請求項 2】

化合物が、式 I I

## 【化 2】



II

式中、

各  $R^7$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族

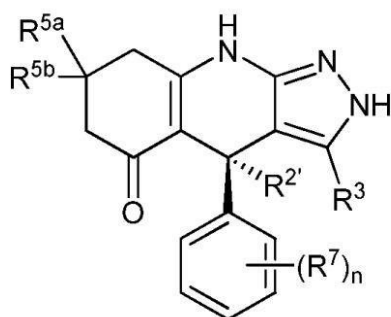
、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^B SO_2R^A$ 、および $-SO_2N(R^B)_2$ からなる群から選択され；または、2つの隣接する $R^7$ 基はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくは任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成し、または、 $R^2$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式の環、非置換の3～7員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される3～7員飽和ヘテロ環式の環、ここで、 $R^2$ および $R^7$ によって形成される任意選択で置換される3～7員飽和ヘテロ環式の環の1～4つの環原子は酸素である、を形成し；

$n$ が0、1、2、3、4、または5である、  
またはその薬理上許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

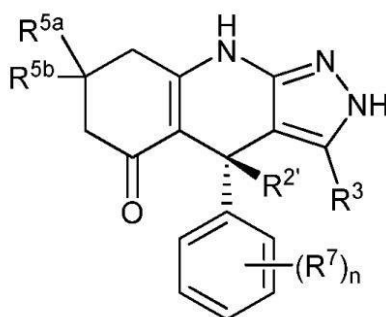
【請求項3】

化合物が、式II-a-iもしくはII-a-ii

【化3】



II-a-i



II-a-ii

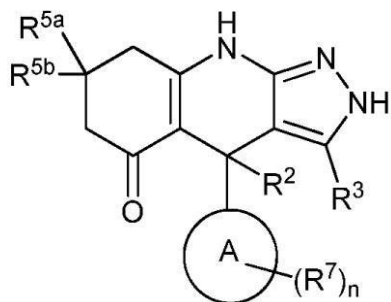
式中、

$R^{2'}$ は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され；または、 $R^{2'}$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式の環、非置換の3～7員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される3～7員飽和ヘテロ環式の環、ここで、 $R^{2'}$ および $R^7$ によって形成される任意選択で置換される3～7員飽和ヘテロ環式の環の1～4つの環原子は酸素である、を形成する、  
またはその薬理上許容される塩である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

化合物が、式III、

## 【化 4】



## III

式中、

環 A は、5 ～ 6 員ヘテロアリール、4 ～ 6 員カルボシクリル、または 4 ～ 6 員ヘテロシクリルであり；

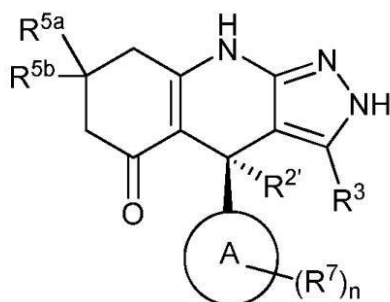
各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、-OR<sup>A</sup>、-N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A</sup>、-C(=O)R<sup>A</sup>、-C(=O)OR<sup>A</sup>、-C(=O)SR<sup>A</sup>、-C(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>C(=O)R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>C(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=O)OR<sup>A</sup>、-SC(=O)R<sup>A</sup>、-C(=NR<sup>B</sup>)R<sup>A</sup>、-C(=NR<sup>B</sup>)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=NR<sup>B</sup>)R<sup>B</sup>、-C(=S)R<sup>A</sup>、-C(=S)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=S)R<sup>A</sup>、-S(=O)R<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、および -SO<sub>2</sub>N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され；または、2つの隣接する R<sup>7</sup> 基はそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される炭素環式もしくは任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成し；または、R<sup>2</sup> および R<sup>7</sup> はそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和炭素環式の環、非置換の 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環、ここで、R<sup>2</sup> および R<sup>7</sup> によって形成される任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環の 1 ～ 4 つの環原子は酸素である、を形成し；

n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または 4 である、またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

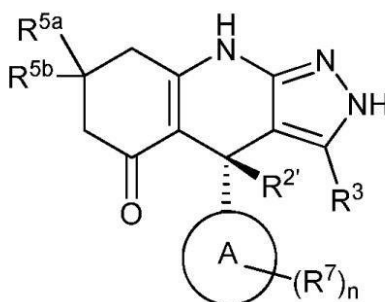
## 【請求項 5】

化合物が、式 III - a - i もしくは III - a - ii

## 【化 5】



## III-a-i



## III-a-ii

式中、R<sup>2'</sup> は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され；または、R<sup>2'</sup> および R<sup>7</sup> がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和炭素環式

10

20

30

40

50



の環、非置換の 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環、ここで、 $R^2$  および  $R^7$  によって形成される任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環の 1 ~ 4 つの環原子は酸素である、を形成する、またはその薬理上許容される塩である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が、任意選択で置換されるフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 7】

$R^1$  が、任意選択で置換されるヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 8】

$R^1$  が、任意選択で置換されるピリジルである、請求項 1、4 および 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 9】

$n$  が 0、1 または 2 である、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 10】

$R^3$  が水素またはフルオロである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 11】

$R^3$  が任意選択で置換される脂肪族である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 12】

$R^3$  が非置換メチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 13】

$R^3$  が非置換  $C_{2-6}$  脂肪族である、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 14】

$R^3$  が非置換 tert-ブチル、非置換イソブチル、非置換シクロプロピル、または非置換ジフルオロシクロブチルである、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 15】

$R^3$  が非置換ネオペンチルである、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 16】

$R^2$  または  $R^{2'}$  が、任意選択で置換される脂肪族である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 17】

$R^2$  または  $R^{2'}$  が、非置換メチル、非置換エチル、非置換プロピルである、請求項 16 に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 18】

$R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^{2'}$  および  $R^7$ 、または  $R^2$  および  $R^7$  が、それらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式の環、非置換の 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環、ここで、 $R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^{2'}$  および  $R^7$ 、または  $R^2$  および  $R^7$  によって形成される任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和ヘテロ環式の環の 1 ~ 4 つの環原子は酸素である、を形成する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 19】

$R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^{2'}$  および  $R^7$ 、または  $R^2$  および  $R^7$  が、それらの介在原子

10

20

30

40

50

と一緒に、任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和炭素環式の環、非置換の 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環、ここで、 $R^1$  および  $R^2$  によって形成される任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環の 1 ～ 4 つの環原子は酸素である、を形成し； $R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^2$  および  $R^7$ 、または  $R^2$  および  $R^7$  によって形成される前記環は、アリールもしくはヘテロアリール環と任意選択で縮合する、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 20】

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  が、水素である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

10

【請求項 21】

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  が非置換メチルである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 22】

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  が、それらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和炭素環式の環もしくは任意選択で置換される 3 ～ 7 員飽和ヘテロ環式の環を形成する、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

【請求項 23】

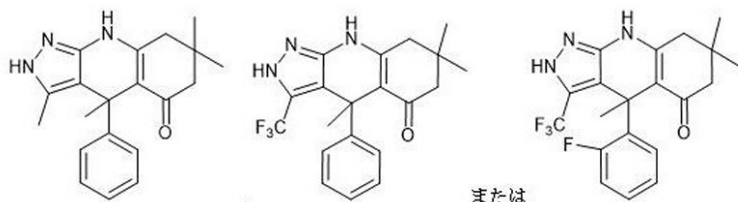
$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  が、水素である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理上許容される塩。

20

【請求項 24】

化合物が式：

【化 6】



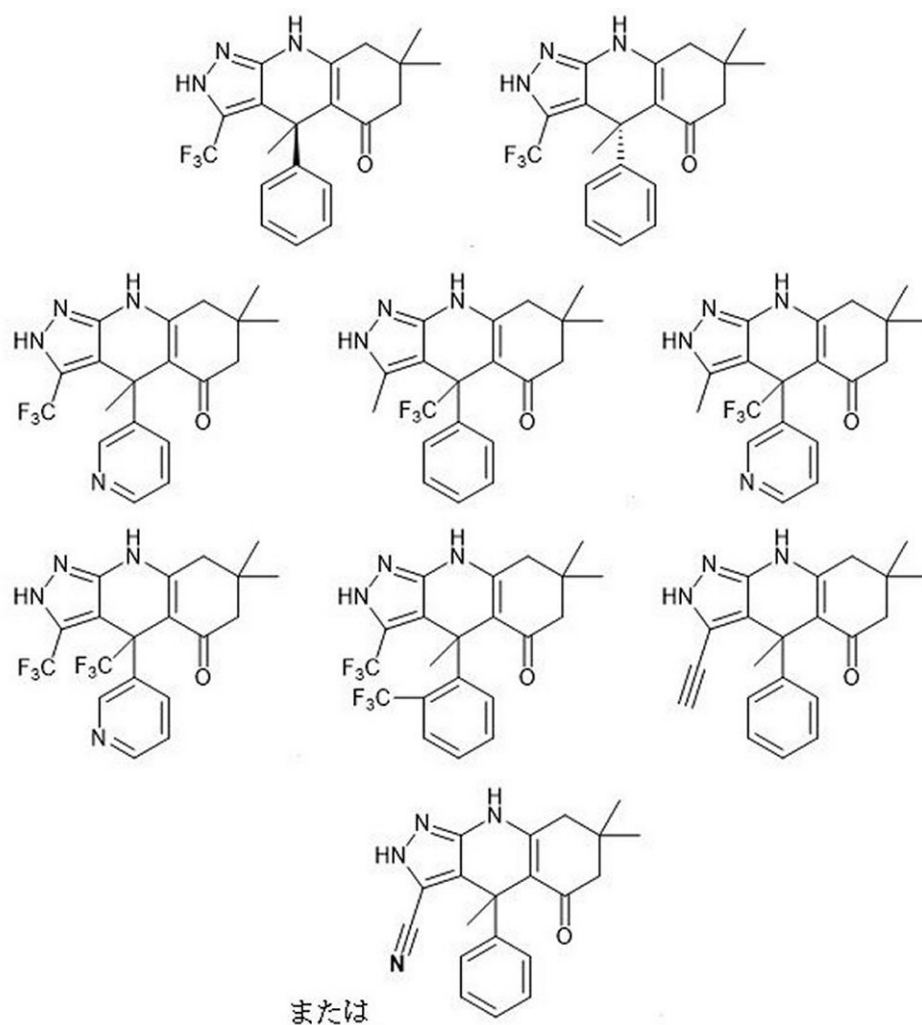
またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 25】

化合物が式：

【化 7】



10

20

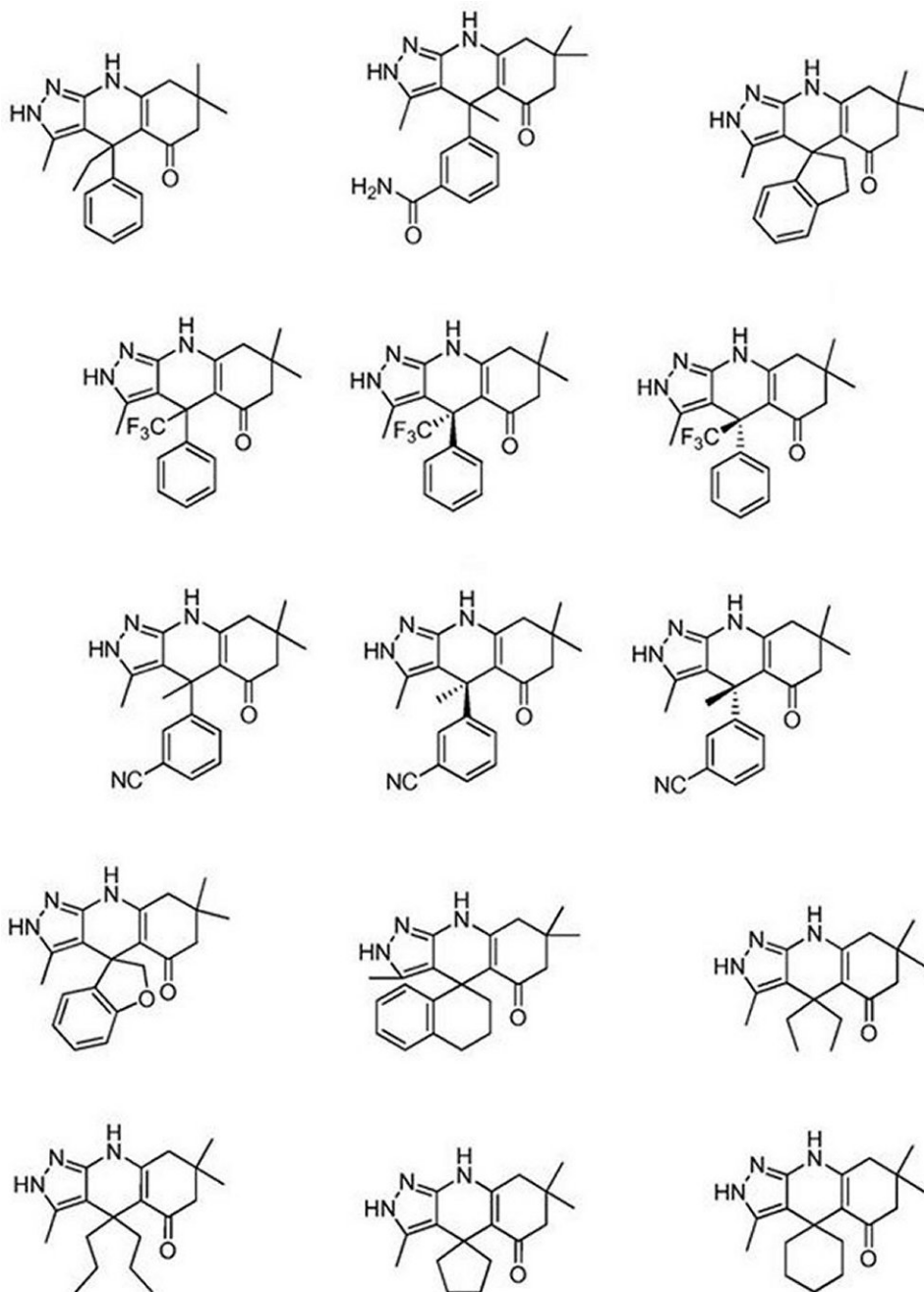
またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

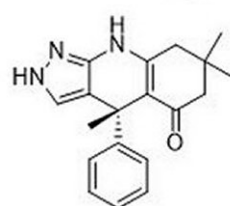
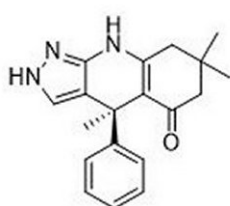
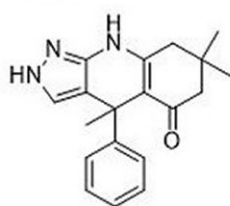
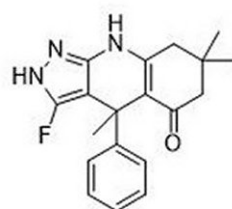
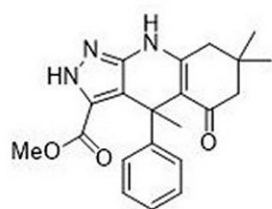
化合物が式：

30

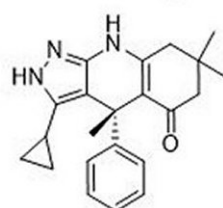
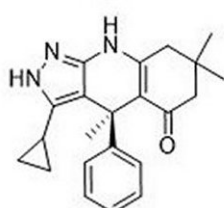
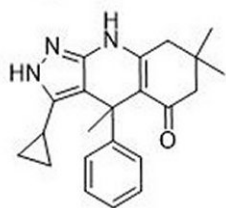
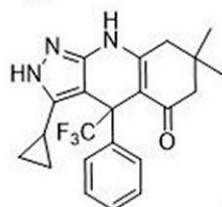
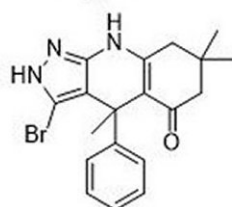
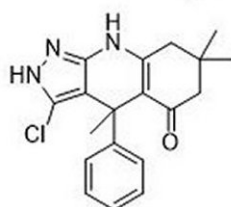
## 【化 8 - 1】



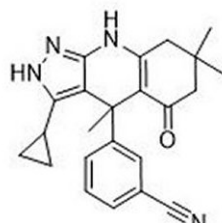
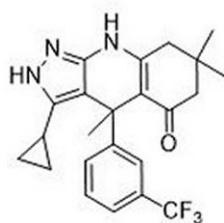
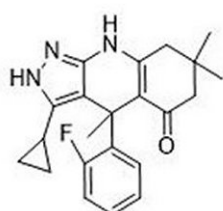
## 【化 8 - 2】



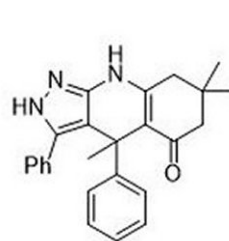
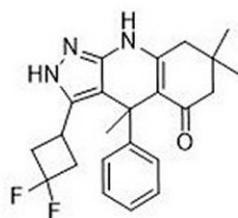
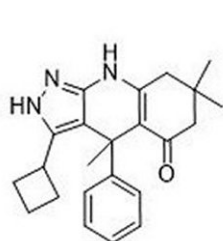
10



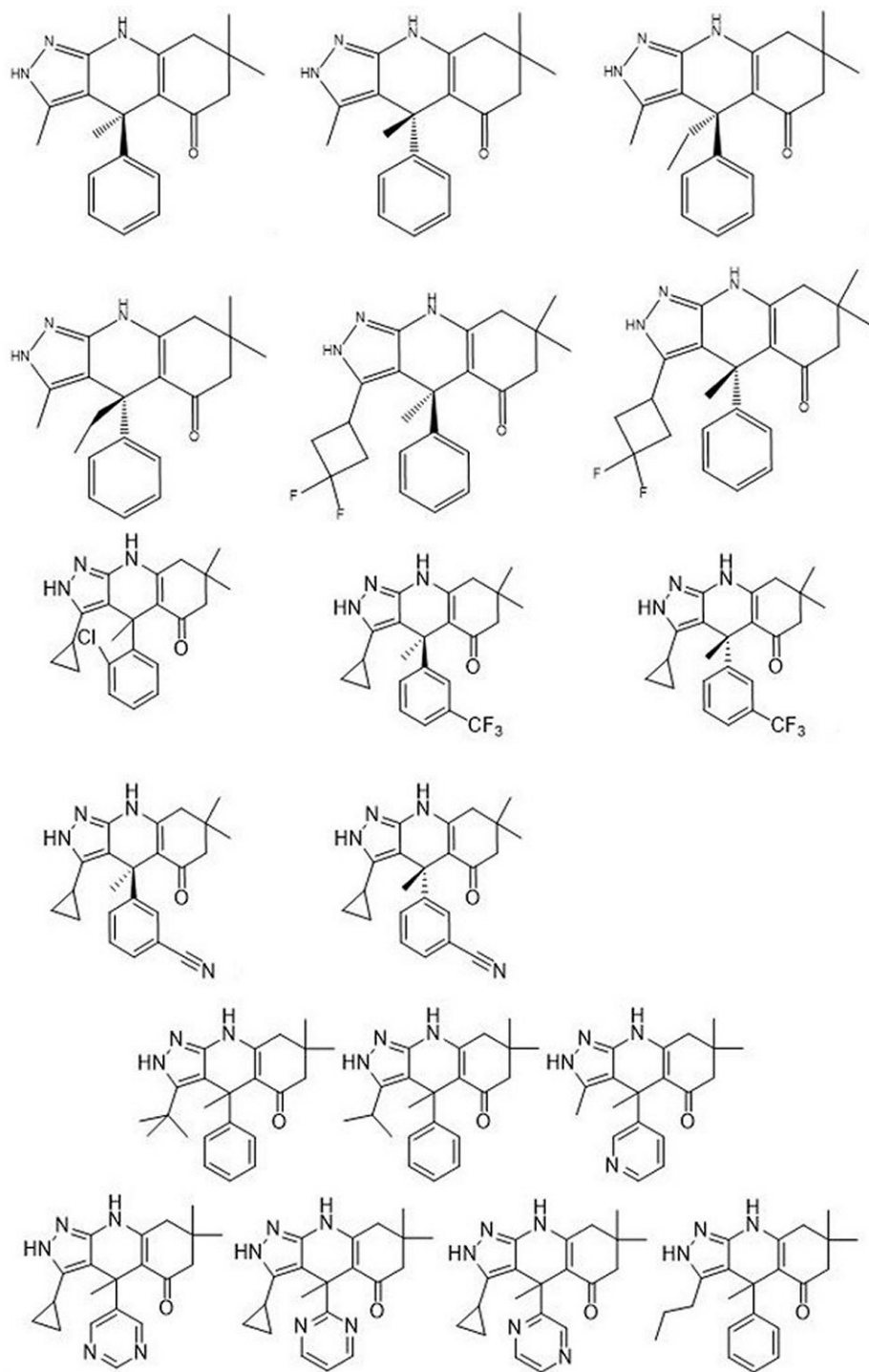
20



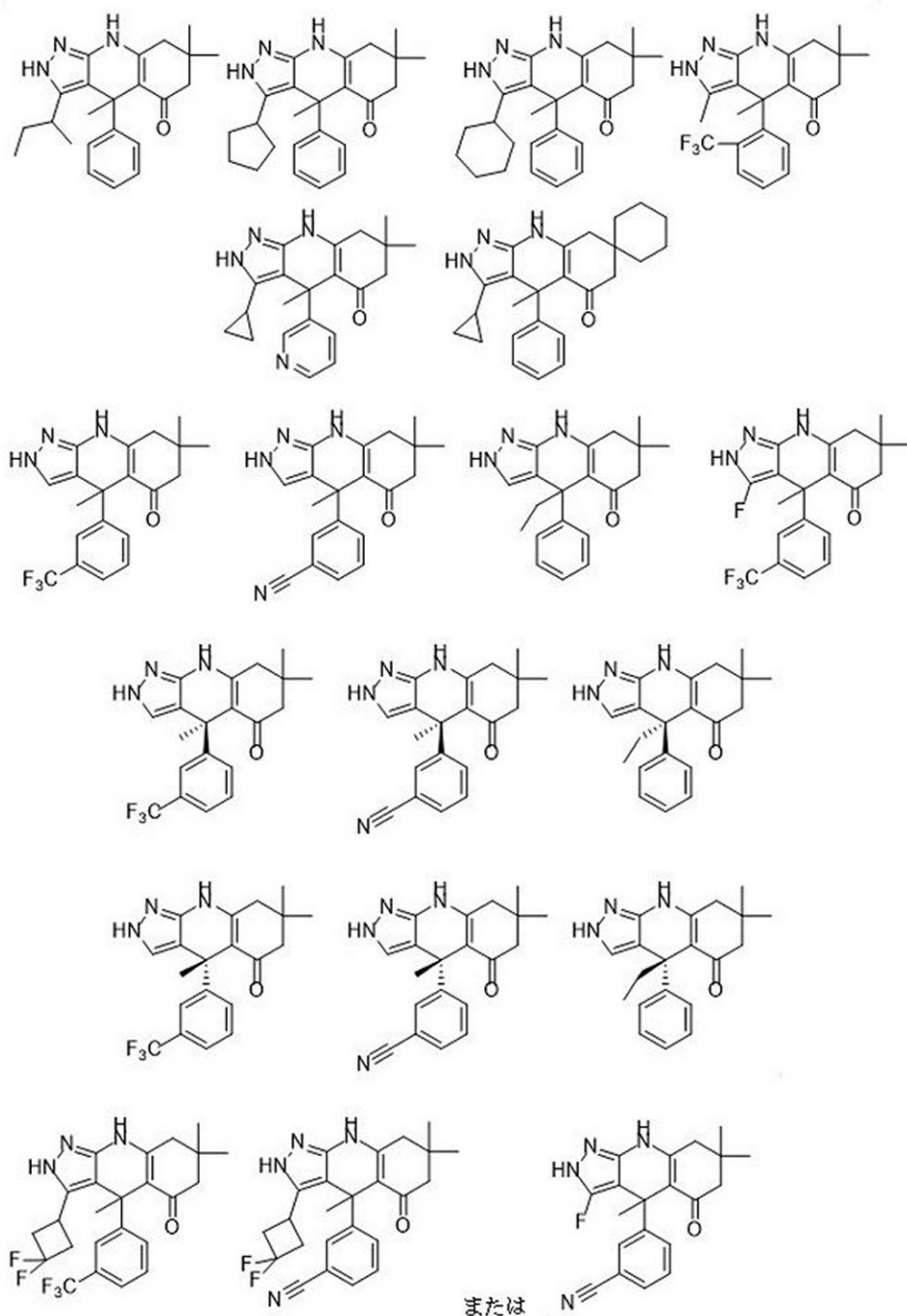
30



## 【化 8 - 3】



## 【化 8 - 4】



またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

化合物が式：

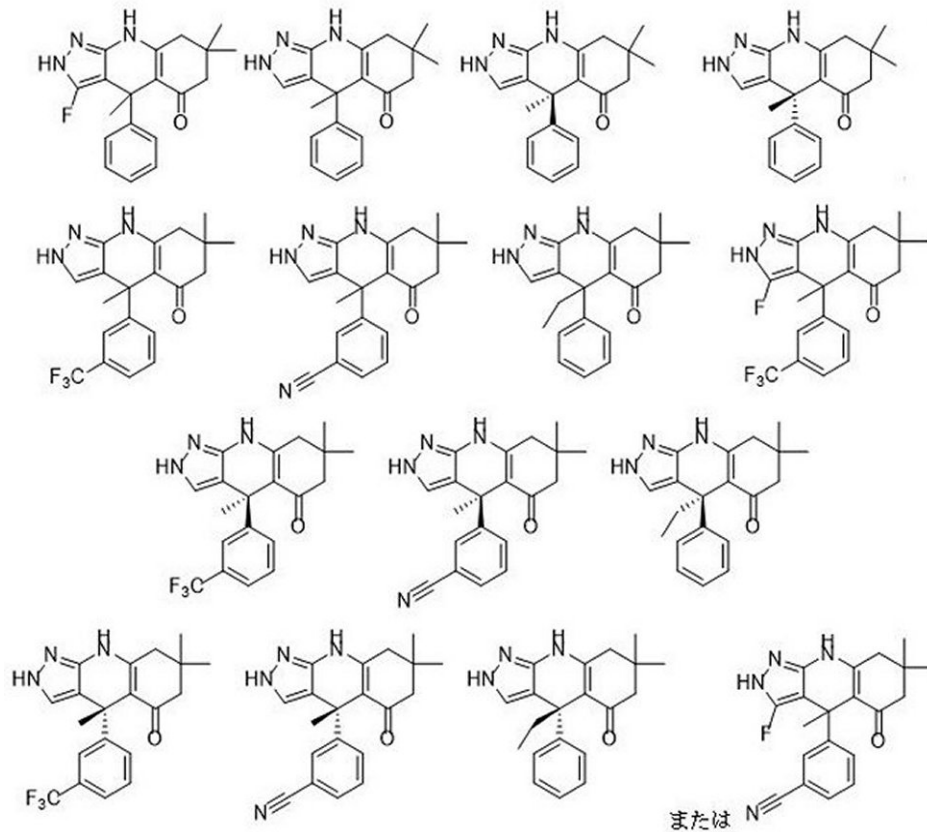
10

20

30

40

## 【化 9】

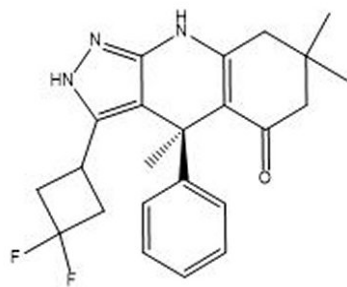


またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 8】

化合物が式：

## 【化 1 0】



またはその薬理上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および薬理上許容される添加剤を含む組成物。

40

## 【請求項 3 0】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 ( G S K 3 ) を阻害するための医薬の製造における使用のための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を含む、前記組成物。

## 【請求項 3 1】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 ( G S K 3 ) を、有効量の請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩と接触させることを含み、 G S K 3 がインビトロの細胞中にある、 G S K 3 の抑制方法。

## 【請求項 3 2】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 ( G S K 3 ) を介する障害を患っている対象におけ

50



る、G S K 3 を介する障害を処置するための医薬の製造における使用のための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を含む、前記組成物。

【請求項 3 3】

G S K 3 が、G S K 3 である、請求項 3 0 または 3 2 に記載の使用のための組成物または請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

G S K 3 が、G S K 3 である、請求項 3 0 または 3 2 に記載の使用のための組成物または請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

G S K 3 を介する障害が神経疾患、神経変性疾患、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、または筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性、精神疾患、双極性障害、統合失調症、自閉症、脆弱 X 症候群、うつ病、リチウム抵抗性のうつ病、癌、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、膵癌、代謝障害、または糖尿病である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

G S K 3 を介する障害が脆弱 X 症候群である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

G S K 3 を介する障害が自閉症である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

G S K 3 を介する障害が白血病である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

G S K 3 を介する障害が急性骨髄性白血病である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

G S K 3 を介する障害が気分障害である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

G S K 3 を介する障害が双極性障害である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

カゼインキナーゼ 1 ( C K 1 ) を阻害するための医薬の製造における使用のための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を含む、前記組成物。

【請求項 4 3】

カゼインキナーゼ 1 ( C K 1 ) を介する障害を患っている対象における、C K 1 を介する障害を処置するための医薬の製造における使用のための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を含む、前記組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を調製する方法であって、式 A の化合物またはその塩を、式 B の化合物またはその塩および式 C の化合物またはその塩と、好適な条件下において接触させて、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を提供することを含み、

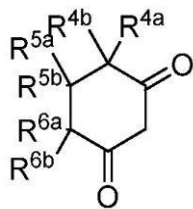
10

20

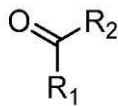
30

40

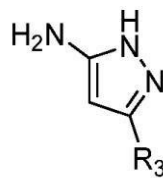
## 【化 1 1】



A



B



C;

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項において定義された通りである、

前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、米国特許法第 119 条 (e) の下で、米国仮特許出願の 2012 年 10 月 12 日に出願された U.S.S.N 第 61/713,314 号、および 2013 年 3 月 13 日に出願された U.S.S.N 第 61/779,394 号の優先権を主張する。それぞれは参照によって本願に援用される。

【0002】

政府による援助

本発明は、国立衛生研究所 / 国立精神衛生研究所 (NIH / NIMH) から授与された助成金第 1R03MH087442 号、および国立癌研究所から授与された助成金第 R01CA140292 号による米国政府の援助によってなされた。米国政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

新規の治療薬の探索は、疾患に関連する酵素および他の生体分子の構造のより良い理解によって、近年大いに促進されて来た。かなりの研究の対象となって来た酵素の 1 つの重要なクラスは、蛋白質キナーゼである。

【0004】

蛋白質キナーゼは、構造的に近縁の酵素の大きなファミリーを構成しており、それらは細胞内における様々なシグナル伝達プロセスの制御を担っている。蛋白質キナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存ゆえに、共通の祖先遺伝子から進化したと考えられている。殆ど全てのキナーゼは、類似した 250 ~ 300 アミノ酸の触媒ドメインを含有している。キナーゼは、それらがリン酸化する基質 (例えば、蛋白質のチロシン、蛋白質のセリン / トレオニン、脂質など) によって種々のファミリーに分類され得る。

【0005】

通常、蛋白質キナーゼは、シグナル伝達経路に関わる蛋白質受容体へのヌクレオシド三リン酸からのホスホリル転移をもたらすことによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。それらのリン酸化事象は分子的なオン / オフスイッチとして作用し、標的蛋白質の生体内機能を調節または制御できる。それらのリン酸化事象は、根本的には、様々な細胞外および他の刺激に応答して誘発される。かかる刺激の例は、環境的および化学的ストレスシグナル (例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線、細菌のエンドトキシン、および  $H_2O_2$ )、サイトカイン (例えば、インターロイキン - 1 (IL - 1) および腫瘍壊死因子 (TNF - ))、および成長因子 (例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF) および線維芽細胞増殖因子 (FGF)) を含む。細胞外刺激は、細胞増殖、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、蛋

10

20

30

40

50

白質合成の制御、および細胞周期の制御に関する、１つ以上の細胞応答に影響し得る。

【０００６】

多くの疾患は、上記の蛋白質キナーゼを介する事象によって誘発される異常な細胞応答と関連している。それらの疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、代謝障害（例えば糖尿病）、およびホルモン系疾患を含むが、それらに限定されない。したがって、治療薬として有用な蛋白質キナーゼ阻害剤、特に G S K 3 阻害剤を発見する必要性が依然存在する。

【発明の概要】

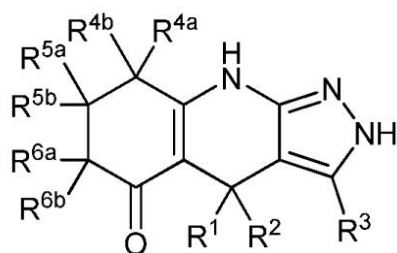
【０００７】

オフターゲット効果を下げるまたは除くために、選択的なキナーゼ阻害剤を同定することが重要である。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は選択的なキナーゼ阻害剤である。

【０００８】

一部の実施形態においては、本開示は、式 I の化合物、

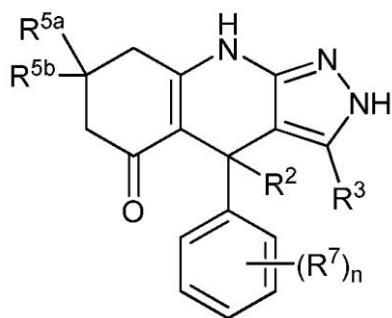
【化１】



I

またはその薬理上許容される塩を提供する。式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は、本明細書において定義される通りである。一部の実施形態においては、本開示は、式 II の化合物、

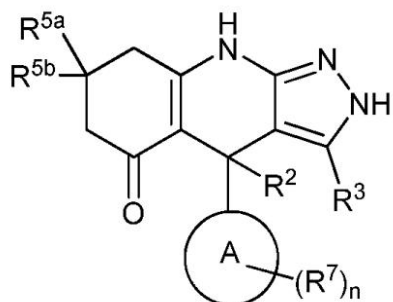
【化２】



II

またはその薬理上許容される塩を提供する。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および  $n$  は、本明細書において定義される通りである。一部の実施形態においては、本開示は、式 III の化合物、

## 【化 3】



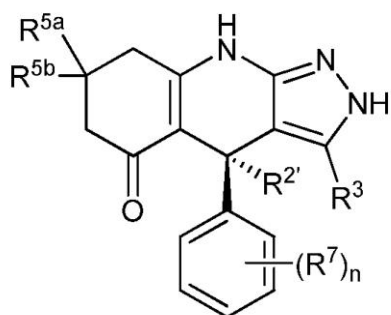
## III,

またはその薬理上許容される塩を提供する。式中、環 A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および  $n$  は、本明細書において定義される通りである。

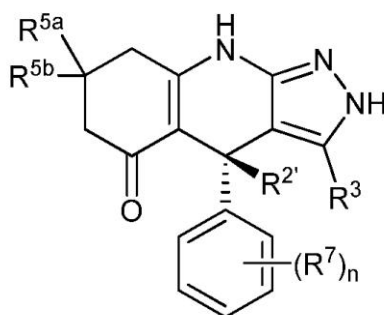
## 【0009】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、エナンチオマー的に濃縮されている。例えば、一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 II - a - i、II - a - ii、II - b - i、もしくは II - b - ii：

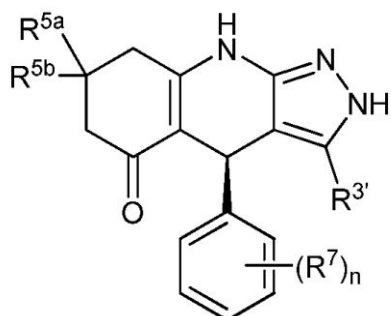
## 【化 4】



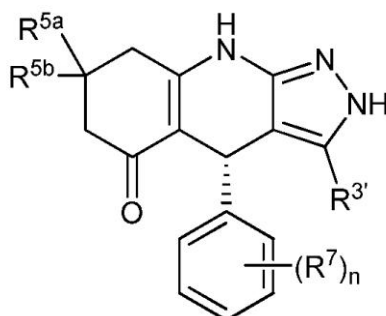
II-a-i



II-a-ii



II-b-i



II-b-ii

またはその薬理上許容される塩である。

## 【0010】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩、および薬理上許容される添加剤を含む医薬組成物が提供される。

## 【0011】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキナーゼ（例えば、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3（GSK3）、カゼインキナーゼ 1（CK1））の活性を阻害する。一部の実施形態においては、キナーゼを阻害する方法が提供され、

10

20

30

40

50

これは、キナーゼまたはその変異体もしくはバリエーションを、式 I、II、または III の化合物またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。キナーゼは、精製または粗製であり得、細胞、組織、または対象中に存在し得る。したがって、かかる方法は、インピトロおよびインピボのキナーゼ活性の阻害を両方包含する。一部の実施形態においては、GSK3 を阻害する方法が提供され、これは、GSK3 またはその変異体もしくはバリエーションを、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。一部の実施形態においては、GSK3 は野生型 GSK3 である。一部の実施形態においては、GSK3 は GSK3 である。一部の実施形態においては、GSK3 は細胞中にある。一部の実施形態においては、CK1 を阻害する方法が提供され、これは、CK1 またはその変異体もしくはバリエーションを、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。一部の実施形態においては、CK1 は細胞中にある。一部の実施形態においては、CK1 は野生型 CK1 である。一部の実施形態においては、CK1 は CK1 である。一部の実施形態においては、CK1 は野生型 CK1 である。一部の実施形態においては、CK1 は細胞中にある。一部の実施形態においては、提供される化合物は CK1 よりも GSK3 に対して選択的である。

#### 【0012】

一部の実施形態においては、キナーゼを介する障害を治療する方法が提供され、それらは、キナーゼを介する障害を患っている対象に対して、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害を治療する方法が提供され、それらは、GSK3 を介する障害を患っている対象に対して、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は、GSK3 を介する障害、例えば神経疾患、精神疾患、癌（例えば、グリオーマ、膵癌）、または代謝障害（例えば、糖尿病（例えば、II 型糖尿病））である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、前頭側頭型認知症（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性を含む）、または筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は、精神疾患、例えば、双極性障害、統合失調症、自閉症、脆弱 X 症候群、またはうつ病（例えばリチウム抵抗性のうつ病）である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は、GSK3 を介する障害である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は癌である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は白血病、例えば急性骨髄性白血病である。一部の実施形態においては、GSK3 を介する障害は代謝障害（例えば、糖尿病（例えば II 型糖尿病））である。一部の実施形態においては、CK1 を介する障害を治療する方法が提供され、それらは、CK1 を介する障害を患っている対象に対して、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む。一部の実施形態においては、CK1 を介する障害を治療する方法が提供され、それらは、CK1 を介する障害を患っている対象に対して、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I、II、または III の化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む。一部の実施形態においては、CK1 を介する障害は、神経・精神疾患、例えば注意欠陥・多動性障害（ADHD）である。一部の実施形態においては、提供される化合物は（例えば、ヒトのニューロンの）ニューロン新生を活性化する。

#### 【0013】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、以前に開示されたキナーゼ（例えば、GSK3、CK1）阻害剤よりも、改善された力価、選択性、および/または安定性を示す。一部の実施形態においては、提供される化合物は GSK に対して有効である（例えば、 $< 1 \mu$ ）。一部の実施形態においては、提供される化合物は、他のキ

10

20

30

40

50

ナーゼの選択性に対比して、GSKに選択的である（例えば、 $> 10$  倍の  $IC_{50}$ ）。一部の実施形態においては、提供される化合物はタウ（Tau）リン酸化を阻害する（例えば、 $IC_{50} < 10 \mu$ ）。一部の実施形態においては、提供される化合物はWntシグナル伝達を活性化する（例えば、 $EC_{50} < 10 \mu$ ）。一部の実施形態においては、提供される化合物はCK1 に対して有効である（例えば、 $< 1 \mu$ ）。一部の実施形態においては、提供される化合物は、他のキナーゼの選択性に対比して、CK1 に選択的である（例えば、 $> 10$  倍の  $IC_{50}$ ）。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、改善された薬物動態プロファイル、例えば向上した脳透過性を示す。

#### 【0014】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、キナーゼシグナル伝達、例えばGSK3シグナル伝達の役割を、種々の障害、例えば双極性障害および他の精神疾患の病態生理について調べるためのプローブ化合物として有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、ヒトのニューロン新生を調整するためのプローブ化合物として有用である。

#### 【0015】

本願は、種々の登録済み特許、公開済み特許願、雑誌記事、および他の刊行物を参照しているが、その全体は参照によって本明細書に援用される。

#### 【0016】

定義

化学的な定義

具体的な官能基および化学用語の定義が、より詳細に以下において説明される。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed.（中表紙）に従って特定され、具体的な官能基は、同記載の通りに一般に定義される。さらに、有機化学の一般原理ならびに具体的な官能性部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

#### 【0017】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、種々の異性体型、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体の形態であり得、あるいは、立体異性体の混合物の形態、例えばラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮した混合物であり得る。異性体は、当業者に公知の方法、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化によって、混合物から単離され得る。または、好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、ElieI, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilén, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. ElieI, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)参照。本開示は、さらに、他の異性体を実質的に含まない単一の異性体としての、およびその代わりに種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載される化合物を包含する。

#### 【0018】

別段の定めがない限り、本明細書において示される構造は、1つ以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なっている化合物を含むことも意図される。例えば、本明細書に記載される化合物は、当該化合物が重水素、トリチウム、 $^{18}F$ 、 $^{13}C$ 、および/または $^{14}C$ について濃縮されている場合、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、

10

20

30

40

50

分析ツールまたはプローブとして、生物学的試験において有用である。

【0019】

用語「脂肪族」は、飽和および不飽和の、非芳香族性の、直鎖（すなわち非分岐）、分岐、非環状、および環状の（すなわち炭素環式の）炭化水素を何れも含む。一部の実施形態においては、脂肪族基は、1つ以上の官能基（例えばハロ、例えばフッ素）によって任意選択で置換される。当業者には当然のことながら、「脂肪族」は、本明細書において、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を含むことを意図される。

【0020】

値のある範囲が挙げられたときには、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図されている。例えば「 $C_{1-6}$  アルキル」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{4-5}$ 、および  $C_{5-6}$  アルキルを包含することが意図される。

【0021】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $C_{1-20}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～10個の炭素原子を有する（「 $C_{1-10}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～9個の炭素原子を有する（「 $C_{1-9}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～8個の炭素原子を有する（「 $C_{1-8}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～7個の炭素原子を有する（「 $C_{1-7}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する（「 $C_{1-6}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～5個の炭素原子を有する（「 $C_{1-5}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する（「 $C_{1-4}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～3個の炭素原子を有する（「 $C_{1-3}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1～2個の炭素原子を有する（「 $C_{1-2}$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は1個の炭素原子を有する（「 $C_1$  アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は2～6個の炭素原子を有する（「 $C_{2-6}$  アルキル」）。 $C_{1-6}$  アルキル基の例は、メチル（ $C_1$ ）、エチル（ $C_2$ ）、*n*-プロピル（ $C_3$ ）、イソプロピル（ $C_3$ ）、*n*-ブチル（ $C_4$ ）、*tert*-ブチル（ $C_4$ ）、*sec*-ブチル（ $C_4$ ）、イソブチル（ $C_4$ ）、*n*-ペンチル（ $C_5$ ）、3-ペンタニル（ $C_5$ ）、アミル（ $C_5$ ）、ネオペンチル（ $C_5$ ）、3-メチル-2-ブタニル（ $C_5$ ）、第3級アミル（ $C_5$ ）、および *n*-ヘキシル（ $C_6$ ）を含む。アルキル基のさらなる例は、*n*-ヘプチル（ $C_7$ ）、*n*-オクチル（ $C_8$ ）などを含む。別段の定めがない限り、アルキル基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか（「非置換アルキル」）、または1つ以上の置換基によって置換される（「置換アルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル基は非置換  $C_{1-10}$  アルキル（例えば - $CH_3$ ）である。一部の実施形態においては、アルキル基は置換  $C_{1-10}$  アルキルである。

【0022】

一部の実施形態においては、アルキル基は、1つ以上のハロゲンによって置換される。「ペルハロアルキル」は、本明細書において定義される置換アルキル基であって、水素原子の全てが、独立して、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードと交換される。一部の実施形態においては、アルキル部分は1～8つの炭素原子を有する（「 $C_{1-8}$  ペルハロアルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル部分は1～6つの炭素原子を有する（「 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル部分は1～4つの炭素原子を有する（「 $C_{1-4}$  ペルハロアルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル部分は1～3つの炭素原子を有する（「 $C_{1-3}$  ペルハロアルキル」）。一部の実施形態においては、アルキル部分は1～2つの炭素原子を有する（「 $C_{1-2}$  ペルハロアルキル」）。一部の実施形態においては、水素原子の全てがフルオ

10

20

30

40

50

口と交換される。一部の実施形態においては、水素原子の全てがクロロと交換される。ペルハロアルキル基の例は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFC l_2$ 、 $-CF_2Cl$ などを含む。

#### 【0023】

「アルケニル」は、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指し、2～20個の炭素原子と1つ以上の炭素間2重結合とを有し、3重結合を有さない（「 $C_{2-20}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2-10}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～9つの炭素原子を有する（「 $C_{2-9}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～8つの炭素原子を有する（「 $C_{2-8}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～7つの炭素原子を有する（「 $C_{2-7}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～6つの炭素原子を有する（「 $C_{2-6}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～5つの炭素原子を有する（「 $C_{2-5}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～4つの炭素原子を有する（「 $C_{2-4}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2～3つの炭素原子を有する（「 $C_{2-3}$ アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は2つの炭素原子を有する（「 $C_2$ アルケニル」）。1つ以上の炭素間2重結合は、内部（例えば、2-ブテニル）または末端（例えば、1-ブテニル）であり得る。 $C_{2-4}$ アルケニル基の例は、エテニル（ $C_2$ ）、1-プロペニル（ $C_3$ ）、2-プロペニル（ $C_3$ ）、1-ブテニル（ $C_4$ ）、2-ブテニル（ $C_4$ ）、ブタジエニル（ $C_4$ ）などを含む。 $C_{2-6}$ アルケニル基の例は、上記の $C_{2-4}$ アルケニル基、さらにはペンテニル（ $C_5$ ）、ペンタジエニル（ $C_5$ ）、ヘキセニル（ $C_6$ ）などを含む。アルケニルのさらなる例は、ヘプテニル（ $C_7$ ）、オクテニル（ $C_8$ ）、オクタトリエニル（ $C_8$ ）などを含む。別段の定めがない限りは、アルケニル基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか（「非置換アルケニル」）または1つ以上の置換基によって置換される（「置換アルケニル」）。一部の実施形態においては、アルケニル基は非置換 $C_{2-10}$ アルケニルである。一部の実施形態においては、アルケニル基は置換 $C_{2-10}$ アルケニルである。

#### 【0024】

「アルキニル」は、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指し、2～20個の炭素原子および1つ以上の炭素間3重結合、ならびに任意選択で1つ以上の2重結合を有する（「 $C_{2-20}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～10個の炭素原子を有する（「 $C_{2-10}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～9つの炭素原子を有する（「 $C_{2-9}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～8つの炭素原子を有する（「 $C_{2-8}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～7つの炭素原子を有する（「 $C_{2-7}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～6つの炭素原子を有する（「 $C_{2-6}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～5つの炭素原子を有する（「 $C_{2-5}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～4つの炭素原子を有する（「 $C_{2-4}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2～3つの炭素原子を有する（「 $C_{2-3}$ アルキニル」）。一部の実施形態においては、アルキニル基は2つの炭素原子を有する（「 $C_2$ アルキニル」）。1つ以上の炭素間3重結合は、内部（例えば2-ブチニル中）または末端（例えば1-ブチニル中）であり得る。 $C_{2-4}$ アルキニル基の例は、エチニル（ $C_2$ ）、1-プロピニル（ $C_3$ ）、2-プロピニル（ $C_3$ ）、1-ブチニル（ $C_4$ ）、2-ブチニル（ $C_4$ ）などを含むが、限定されない。 $C_{2-6}$ アルケニル基の例は、上記 $C_{2-4}$ アルキニル基およびペンチニル（ $C_5$ ）、ヘキシニル（ $C_6$ ）などを含む。アルキニルのさらなる例は、ヘプチニル（ $C_7$ ）、オクチニル（ $C_8$ ）などを含む。別段の定めがない限りは、アルキニル基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか（「非置換アルキニル」）、または1つ以上の置換基によって置換される（「置換アルキニル」）。一部の



実施形態においては、アルキニル基は非置換  $C_{2-10}$  アルキニルである。一部の実施形態においては、アルキニル基は置換  $C_{2-10}$  アルキニルである。

# 【0025】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族の環式炭化水素基のラジカルを指し、3～10個の環内炭素原子（「 $C_{3-10}$  カルボシクリル」）と0個のヘテロ原子とを非芳香環系中に有する。一部の実施形態においては、カルボシクリル基が3～8つの環内炭素原子を有する（「 $C_{3-8}$  カルボシクリル」）。一部の実施形態においては、カルボシクリル基が3～6つの環内炭素原子を有する（「 $C_{3-6}$  カルボシクリル」）。一部の実施形態においては、カルボシクリル基は3～6つの環内炭素原子を有する（「 $C_{3-6}$  カルボシクリル」）。一部の実施形態においては、カルボシクリル基が5～10個の環内炭素原子を有する（「 $C_{5-10}$  カルボシクリル」）。例示的な  $C_{3-6}$  カルボシクリル基は、シクロプロピル（ $C_3$ ）、シクロプロペニル（ $C_3$ ）、シクロブチル（ $C_4$ ）、シクロブテニル（ $C_4$ ）、シクロペンチル（ $C_5$ ）、シクロペンテニル（ $C_5$ ）、シクロヘキシル（ $C_6$ ）、シクロヘキセニル（ $C_6$ ）、シクロヘキサジエニル（ $C_6$ ）などを含むが、限定されない。例示的な  $C_{3-8}$  カルボシクリル基は、上記の  $C_{3-6}$  カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル（ $C_7$ ）、シクロヘプテニル（ $C_7$ ）、シクロヘプタジエニル（ $C_7$ ）、シクロヘプタトリエニル（ $C_7$ ）、シクロオクチル（ $C_8$ ）、シクロオクテニル（ $C_8$ ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ $C_7$ ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ $C_8$ ）などを含むが、限定されない。例示的な  $C_{3-10}$  カルボシクリル基は、上記の  $C_{3-8}$  カルボシクリル基、さらにはシクロノニル（ $C_9$ ）、シクロノネニル（ $C_9$ ）、シクロデシル（ $C_{10}$ ）、シクロデセニル（ $C_{10}$ ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ $C_9$ ）、デカヒドロナフタレニル（ $C_{10}$ ）、スピロ[4.5]デカニル（ $C_{10}$ ）などを含むが、限定されない。上記の例が示すように、一部の実施形態においては、カルボシクリル基が、単環式であるか（「単環式カルボシクリル」）、または、縮合、架橋、またはスピロ環系、例えば2環系である（「2環式カルボシクリル」）。カルボシクリルは飽和であり得、飽和カルボシクリルは「シクロアルキル」と呼ばれる。一部の実施形態においては、カルボシクリルは単環式の飽和カルボシクリル基であり、3～10個の環内炭素原子を有する（「 $C_{3-10}$  シクロアルキル」）。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が3～8つの環内炭素原子を有する（「 $C_{3-8}$  シクロアルキル」）。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が3～6つの環内炭素原子を有する（「 $C_{3-6}$  シクロアルキル」）。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が5～6つの環内炭素原子を有する（「 $C_{5-6}$  シクロアルキル」）。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が5～10個の環内炭素原子を有する（「 $C_{5-10}$  シクロアルキル」）。 $C_{5-6}$  シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（ $C_5$ ）およびシクロヘキシル（ $C_5$ ）を含む。 $C_{3-6}$  シクロアルキル基の例は、上記の  $C_{5-6}$  シクロアルキル基、さらにシクロプロピル（ $C_3$ ）およびシクロブチル（ $C_4$ ）を含む。 $C_{3-8}$  シクロアルキル基の例は、上記の  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル（ $C_7$ ）およびシクロオクチル（ $C_8$ ）を含む。別段の定めがない限りは、シクロアルキル基のそれぞれは、独立して、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1つ以上の置換基によって置換される（「置換シクロアルキル」）。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が非置換  $C_{3-10}$  シクロアルキルである。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が置換  $C_{3-10}$  シクロアルキルである。カルボシクリルは部分不飽和であり得る。1つ以上の  $C=C$  2重結合を炭素環式の環中に含むカルボシクリルは、「シクロアルケニル」と呼ばれる。1つ以上の  $C\equiv C$  3重結合を炭素環式の環中に含むカルボシクリルは、「シクロアルキニル」と呼ばれる。カルボシクリルはアリールを含む。「カルボシクリル」は、上で定義されたカルボシクリル環が1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合されており、結合点がカルボシクリル環上にある環系も含む。かかる場合には、炭素数は、炭素環式の環系に含まれる炭素数を依然指定する。別段の定めがない限りは、カルボシクリル基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または、1つ以上の置換基によって置換され

10

20

30

40

50

る(「置換カルボシクリル」)。一部の実施形態においては、カルボシクリル基は非置換  $C_{3-10}$  カルボシクリルである。一部の実施形態においては、カルボシクリル基は置換  $C_{3-10}$  カルボシクリルである。

#### 【0026】

一部の実施形態においては、「カルボシクリル」は、単環式の飽和カルボシクリル基であり、3～10個の環内炭素原子を有する(「 $C_{3-10}$  シクロアルキル」)。一部の実施形態においては、シクロアルキル基は3～8つの環内炭素原子を有する(「 $C_{3-8}$  シクロアルキル」)。一部の実施形態においては、シクロアルキル基は3～6つの環内炭素原子を有する(「 $C_{3-6}$  シクロアルキル」)。一部の実施形態においては、シクロアルキル基は5～6つの環内炭素原子を有する(「 $C_{5-6}$  シクロアルキル」)。一部の実施形態においては、シクロアルキル基は5～10個の環内炭素原子を有する(「 $C_{5-10}$  シクロアルキル」)。  $C_{5-6}$  シクロアルキル基の例は、シクロペンチル( $C_5$ )およびシクロヘキシル( $C_6$ )を含む。 $C_{3-6}$  シクロアルキル基の例は、上記の  $C_{5-6}$  シクロアルキル基、さらにシクロプロピル( $C_3$ )およびシクロブチル( $C_4$ )を含む。 $C_{3-8}$  シクロアルキル基の例は、上記の  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル( $C_7$ )およびシクロオクチル( $C_8$ )を含む。別段の定めがない限りは、シクロアルキル基のそれぞれは、独立して、非置換であるか(「非置換シクロアルキル」)、または1つ以上の置換基によって置換される(「置換シクロアルキル」)。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が非置換  $C_{3-10}$  シクロアルキルである。一部の実施形態においては、シクロアルキル基が置換  $C_{3-10}$  シクロアルキルである。

#### 【0027】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、3～10員の非芳香環系のラジカルを指し、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とを有する。各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3～10員ヘテロシクリル」)。1つ以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基においては、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば2環式(「2環式ヘテロシクリル」)であり得、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。部分不飽和なヘテロシクリル基は、ヘテロアリールを含む。ヘテロシクリルの2環式の環系は、1つ以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環の中に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上において定義されたヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上にある環系、または、上において定義されたヘテロシクリル環が1つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロシクリル環系に含まれる環員数を依然指定する。別段の定めがない限りは、ヘテロシクリルのそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか(「非置換ヘテロシクリル」)、または、1つ以上の置換基によって置換される(「置換ヘテロシクリル」)。一部の実施形態においては、ヘテロシクリル基は非置換の3～10員ヘテロシクリルである。一部の実施形態においては、ヘテロシクリル基は置換3～10員ヘテロシクリルである。

#### 【0028】

一部の実施形態においては、ヘテロシクリル基は5～10員の非芳香環系であり、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とを有する。各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5～10員ヘテロシクリル」)。一部の実施形態においては、ヘテロシクリル基は5～8員の非芳香環系であり、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とを有する。各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5～8員ヘテロシクリル」)。一部の実施形態においては、ヘテロシクリル基は5～6員の非芳香環系であり、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とを有する。各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5～6員ヘテロシクリル」)。一部の実施形態においては、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3つの環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては

、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2つの環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1つの環内ヘテロ原子を有する。

#### 【0029】

1つのヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基は、アジリジニル (aziridinyl)、オキシラニル、チオレニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基は、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンを含むが、限定されない。2つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、ジオキサニル、オキサスルフラニル (oxasulfuranyl)、ジスルフラニル (disulfuranyl)、およびオキサゾリジン-2-オンを含むが、限定されない。3つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを含むが、限定されない。2つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、およびジオキサニルを含むが、限定されない。2つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、トリアジナニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基は、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基は、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを含むが、限定されない。 $C_6$ アリール環と縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基 (本明細書においては5,6-2環式のヘテロ環式の環とも呼ばれる) は、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル (benzoxazolinonyl) などを含むが、限定されない。アリール環と縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基 (本明細書においては6,6-2環式のヘテロ環式の環とも呼ばれる) は、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを含むが、限定されない。

#### 【0030】

「アリール」は、単環式または多環式 (例えば、2環式または3環式) の $4n+2$ 芳香環系 (例えば、環状配列によって共有された6、10、または14個の電子を有する) のラジカルを指し、6～14個の環内炭素原子と0個のヘテロ原子とが芳香環系中に与えられている ( $C_{6-14}$ アリール)。一部の実施形態においては、アリール基は6つの環内炭素原子を有する ( $C_6$ アリール。例えば、フェニル)。一部の実施形態においては、アリール基は10個の環内炭素原子を有する ( $C_{10}$ アリール。例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。一部の実施形態においては、アリール基は14個の環内炭素原子を有する ( $C_{14}$ アリール。例えば、アントラシル (anthracyl))。「アリール」は、上において定義されたアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは結合点がアリール環上にある環系も含む。かかる場合には、炭素原子数は、アリール環系に含まれる炭素原子数を依然指定する。別段の定めがない限りは、アリール基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか (「非置換アリール」)、または1つ以上の置換基によって置換される (「置換アリール」)。一部の実施形態においては、アリール基は非置換 $C_{6-14}$ アリールである。一部の実施形態においては、アリール基は置換 $C_{6-14}$ アリールである。

#### 【0031】

「ヘテロアリール」は、5～10員の単環式または2環式の $4n+2$ 芳香環系 (例えば、環状配列によって共有された6または10個の電子を有する) のラジカルを指し、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とが芳香環系中に与えられている。各ヘテロ原子

は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。1つ以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基においては、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリールの2環式の環系は、1つ以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環の中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上において定義されたヘテロアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含む。かかる場合には、環員数は、ヘテロアリール環系に含まれる環員数を依然指定する。「ヘテロアリール」は、上において定義されたヘテロアリール環が1つ以上のアリール基と縮合しており、結合点がアリールまたはヘテロアリール環上にある環系も含む。かかる場合には、環員数は、縮合（アリール/ヘテロアリール）環系に含まれる環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含有しない2環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点は、いずれの環、例えば、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば、5-インドリル）上でもあり得る。

10

#### 【0032】

一部の実施形態においては、ヘテロアリール基は、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とが芳香環系中に与えられた5～10員芳香環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。一部の実施形態においては、ヘテロアリール基は、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とが芳香環系中に与えられた5～8員芳香環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。一部の実施形態においては、ヘテロアリール基は、環内炭素原子と1～4つの環内ヘテロ原子とが芳香環系中に与えられた5～6員芳香環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。一部の実施形態においては、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3つの環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2つの環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1つの環内ヘテロ原子を有する。別段の定めがない限りは、ヘテロアリール基のそれぞれは、独立して、任意選択で置換される。例えば、非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または、1つ以上の置換基によって置換される（「置換ヘテロアリール」）。一部の実施形態においては、ヘテロアリール基が非置換5～14員ヘテロアリールである。一部の実施形態においては、ヘテロアリール基は置換5～14員ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0033】

1つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、およびチオフェニルを含むが、限定されない。2つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを含むが、限定されない。3つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを含むが、限定されない。4つのヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、テトラゾリルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、ピリジニルを含むが、限定されない。2つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを含むが、限定されない。3または4つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルを含むが、限定されない。1つのヘテロ原子を含有する例示的な7員のヘテロアリール基は、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを含むが、限定されない。例示的な5, 6-2環式ヘテロアリール基は、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを

40

50

含むが、限定されない。例示的な 6, 6 - 2 環式ヘテロアリール基は、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フトラジニル、およびキナゾリニルを含むが、限定されない。

#### 【0034】

「部分不飽和」は、少なくとも 1 つの 2 重または 3 重結合を含む基を指す。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和位を有する環も包含することが意図されているが、本明細書において定義される芳香族基（例えば、アリールまたはヘテロアリール基）を含むことは意図されていない。同様に、「飽和」は、2 重または 3 重結合を含有しない、すなわち専ら単結合を含有する基を指す。

#### 【0035】

一部の実施形態においては、本明細書において定義される脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意選択で置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。通常は、用語「置換」は、用語「任意選択で」が先行しているか否かにかかわらず、ある基（例えば、炭素または窒素原子）の上に存在する少なくとも 1 つの水素が、許容される置換基と交換されることを意味する。これは、例えば、置換によって安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによる変換を自発的に受けることがない化合物）をもたらす置換基である。別段の定めがない限り、「置換」された基は、基の 1 つ以上の置換可能な位置に置換基を有する。任意の構造中の 1 つよりも多い位置が置換されるときには、置換基は各位置において同一または別である。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容される置換基、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基の任意のもの、による置換を含むと考えられる。本開示は、安定な化合物に到達するために、任意および全てのかかる組み合わせを考慮する。本開示の目的のためには、ヘテロ原子、例えば窒素は、ヘテロ原子の原子価を満たし、且つ安定な部分の形成をもたらす、水素置換基および / または本明細書に記載される任意の好適な置換基を有し得る。

#### 【0036】

例示的な炭素原子の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ペルハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_3$

10

20

30

40

50

- 10 カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、および5 ~ 14 員ヘテロアリールを含むが、それらに限定されない。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^d$ 基によって置換される。

#### 【0037】

または、炭素原子上にある2つのジェミナル水素が、基 = O、= S、= NN( $R^b$ )<sub>2</sub>、= NNR( $R^b$ )C(=O) $R^a$ 、= NNR( $R^b$ )C(=O)OR( $R^a$ )、= NNR( $R^b$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^a$ 、= NR( $R^b$ )、または= NOR( $R^c$ )と交換される。

#### 【0038】

$R^a$ のそれぞれは、独立して、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ペルハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、および5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択される。または、2つの $R^a$ 基が一緒になって、3 ~ 14 員ヘテロシクリルもしくは5 ~ 14 員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^d$ 基によって置換される。

#### 【0039】

$R^b$ のそれぞれは、独立して、水素、- OH、- OR( $R^a$ )、- N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- CN、- C(=O) $R^a$ 、- C(=O)N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub> $R^a$ 、- SO<sub>2</sub> $R^a$ 、- C(=NR( $R^c$ ))OR( $R^a$ )、- C(=NR( $R^c$ ))N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> $R^c$ 、- SO<sub>2</sub>OR( $R^c$ )、- SOR( $R^a$ )、- C(=S)N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- C(=O)SR( $R^c$ )、- C(=S)SR( $R^c$ )、- P(=O)<sub>2</sub> $R^a$ 、- P(=O)( $R^a$ )<sub>2</sub>、- P(=O)<sub>2</sub>N( $R^c$ )<sub>2</sub>、- P(=O)(NR( $R^c$ ))<sub>2</sub>、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ペルハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、および5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択される。または、2つの $R^b$ 基が一緒になって、3 ~ 14 員ヘテロシクリルもしくは5 ~ 14 員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^d$ 基によって置換される。

#### 【0040】

$R^c$ のそれぞれは、独立して、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ペルハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、および5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択される。または、2つの $R^c$ 基が一緒になって、3 ~ 14 員ヘテロシクリルもしくは5 ~ 14 員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^d$ 基によって置換される。

#### 【0041】

$R^d$ のそれぞれは、独立して、ハロゲン、- CN、- NO<sub>2</sub>、- N<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>H、- SO<sub>3</sub>H、- OH、- OR( $R^e$ )、- ON( $R^f$ )<sub>2</sub>、- N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- N( $R^f$ )<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- N(OR( $R^e$ )) $R^f$ 、- SH、- SR( $R^e$ )、- SSR( $R^e$ )、- C(=O) $R^e$ 、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub> $R^e$ 、- OC(=O) $R^e$ 、- OCO<sub>2</sub> $R^e$ 、- C(=O)N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- OC(=O)N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- NR( $R^f$ )C(=O) $R^e$ 、- NR( $R^f$ )CO<sub>2</sub> $R^e$ 、- NR( $R^f$ )C(=O)N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- C(=NR( $R^f$ ))OR( $R^e$ )、- OC(=NR( $R^f$ )) $R^e$ 、- OC(=NR( $R^f$ ))OR( $R^e$ )、- C(=NR( $R^f$ ))N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- OC(=NR( $R^f$ ))N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- NR( $R^f$ )C(=NR( $R^f$ ))N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- NR( $R^f$ )SO<sub>2</sub> $R^e$ 、- SO<sub>2</sub>N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> $R^e$ 、- SO<sub>2</sub>OR( $R^e$ )、- OSO<sub>2</sub> $R^e$ 、- S(=O) $R^e$ 、- Si( $R^e$ )<sub>3</sub>、- OSi( $R^e$ )<sub>3</sub>、- C(=S)N( $R^f$ )<sub>2</sub>、- C(=O)SR( $R^e$ )、- C

10

20

30

40

50

(=S)SR<sup>e e</sup>、-SC(=S)SR<sup>e e</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-P(=O)(R<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~10員ヘテロアリールから選択される。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR<sup>g g</sup>基によって置換される。または、2つのジェミナルR<sup>d d</sup>置換基が一緒になって、=Oもしくは= Sを形成し得る。

#### 【0042】

R<sup>e e</sup>のそれぞれは、独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールから選択される。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5つのR<sup>g g</sup>基によって置換される。

#### 【0043】

R<sup>f f</sup>のそれぞれは、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。または、2つのR<sup>f f</sup>基が一緒になって、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5つのR<sup>g g</sup>基によって置換される。

#### 【0044】

R<sup>g g</sup>のそれぞれは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-ON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>アルキル)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SS(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)C(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>アルキル、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-SOC<sub>1-6</sub>アルキル、-Si(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>アルキル、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール

、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリールであり、または、2つのジェミナルR<sup>g g</sup>置換基が一緒になって、=Oもしくは=Sを形成し得る。X<sup>-</sup>は対イオンである。

#### 【0045】

「対イオン」または「アニオン性の対イオン」は、電子的中性を保つためにカチオン性の第4級アミノ基と結合した、負荷電基である。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン（例えば、F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>）、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸など）、およびカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など）を含む。

10

#### 【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、またはヨウ素（ヨード、-I）を指す。

#### 【0047】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級、および第4級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基は、水素、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、-SOR<sup>a a</sup>、-C(=S)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>c c</sup>、-C(=S)SR<sup>c c</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5～14員ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない。あるいは、窒素原子に結合した2つのR<sup>c c</sup>基が一緒になって、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成する。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR<sup>d d</sup>基によって置換される。式中、R<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、R<sup>c c</sup>、およびR<sup>d d</sup>は、上において定義された通りである。

20

30

#### 【0048】

一部の実施形態においては、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（アミノ保護基とも呼ばれる）である。窒素保護基は、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、-SOR<sup>a a</sup>、-C(=S)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>c c</sup>、-C(=S)SR<sup>c c</sup>、C<sub>1-10</sub>アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5～14員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されない。各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR<sup>d d</sup>基によって置換される。式中、R<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、R<sup>c c</sup>、およびR<sup>d d</sup>は本明細書において定義される通りである。窒素保護基は当分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999（参照によって本明細書に援用される）に詳説されているものを含む。

40

#### 【0049】

50



アミド窒素保護基（例えば - C ( = O ) R<sup>a</sup> <sup>a</sup> ）は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、( ' - ジチオベンジルオキシアシルアミノ ) アセトアミド、3 - ( p - ヒドロキシフェニル ) プロパンアミド、3 - ( o - ニトロフェニル ) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - ( o - ニトロフェノキシ ) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - ( o - フェニルアゾフェノキシ ) プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロケイ皮酸アミド、N - アセチルメチオニン、o - ニトロベンズアミド、および o - ( ベンゾイルオキシメチル ) ベンズアミドを含むが、これらに限定されない。  
【 0 0 5 0 】

10

カルバメート窒素保護基（例えば - C ( = O ) O R<sup>a</sup> <sup>a</sup> ）は、メチルカルバメート、エチルカルバマンテ ( ethylcarbamate )、9 - フルオレニルメチルカルバメート ( F m o c )、9 - ( 2 - スルホ ) フルオレニルメチルカルバメート、9 - ( 2 , 7 - ジブromo ) フルオロエニルメチルカルバメート、2 , 7 - ジ - t - ブチル - [ 9 - ( 1 0 , 1 0 - ジオキソ - 1 0 , 1 0 , 1 0 , 1 0 - テトラヒドロチオキサントール ) ] メチルカルバメート ( D B D - T m o c )、4 - メトキシフェナシルカルバメート ( P h e n o c )、2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート ( T r o c )、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート ( T e o c )、2 - フェニルエチルカルバメート ( h z )、1 - ( 1 - アダマンチル ) - 1 - メチルエチルカルバメート ( A d p o c )、1 , 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバメート、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 - ジブromoエチルカルバメート ( D B - t - B O C )、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート ( T C B O C )、1 - メチル - 1 - ( 4 - ビフェニル ) エチルカルバメート ( B p o c )、1 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチルフェニル ) - 1 - メチルエチルカルバメート ( t - B u m e o c )、2 - ( 2 ' - および 4 ' - ピリジル ) エチルカルバメート ( P y o c )、2 - ( N , N - ジシクロヘキシルカルボキサミド ) エチルカルバメート、t - ブチルカルバメート ( B O C )、1 - アダマンチルカルバメート ( A d o c )、ビニルカルバメート ( V o c )、アリルカルバメート ( A l l o c )、1 - イソプロピルアリルカルバメート ( I p a o c )、シンナミルカルバメート ( C o c )、4 - ニトロシンナミルカルバメート ( N o c )、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート ( C b z )、p - メトキシベンジルカルバメート ( M o z )、p - ニトベンジルカルバメート、p - ブromoベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2 , 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート ( M s z )、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - ( p - トルエンスルホニル ) エチルカルバメート、[ 2 - ( 1 , 3 - ジチアニル ) ] メチルカルバメート ( D m o c )、4 - メチルチオフエニルカルバメート ( M t p c )、2 , 4 - ジメチルチオフエニルカルバメート ( B m p c )、2 - ホスホニオエチルカルバメート ( P e o c )、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート ( P p o c )、1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - ( ジヒドロキシボリル ) ベンジルカルバメート、5 - ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2 - ( トリフルオロメチル ) - 6 - クロモニルメチルカルバメート ( T c r o c )、m - ニトロフェニルカルバメート、3 , 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3 , 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル ( o - ニトロフェニル ) メチルカルバメート、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシルオキシベンジルカルバメート、2 , 2 - ジメトキシアシルビニルカルバメート、o - ( N , N - ジメチル

20

30

40

50

カルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2 - ピリジル)メチルカルバメート、2 - フラニルメチルカルバメート、2 - ヨードエチルカルバメート、イソボリニル(isoborynl)カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p - (p' - メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロヘキシルカルバメート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ)ベン

10

## 【0051】

スルホンアミド窒素保護基(例えば - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>)は、p - トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6, - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4', 8' - ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを含むが、これらに限定されない。

20

## 【0052】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル - (10) - アシル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N' - フェニルアミノチオアシル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド(Dts)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(STABASE)、5 - 置換1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロールイン(pyroolin) - 3 - イル)アミン、第4級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ(4 - メトキシフェニル)メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリル(dibenzosuberyl)アミン、N - トリフェニルメチルアミン(Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノN' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル)メチル]メチレンアミン、N - (N', N' - ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル)アミン、N - ボラン誘導体、N -

30

40

50

ジフェニルボロン酸誘導体、N - [ フェニル ( ペンタアシルクロムまたはタングステン ) アシル ] アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド ( D p p )、ジメチルチオホスフィンアミド ( M p t )、ジフェニルチオホスフィンアミド ( P p t )、ジアルキルホスホロアミダート、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホスホロアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド ( N p s )、2 , 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド ( N p y s ) を含むが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 5 3 】

一部の実施形態においては、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基 ( ヒドロキシル保護基とも呼ばれる ) である。酸素保護基は、 $-R^{a\ a}$ 、 $-N(R^{b\ b})_2$ 、 $-C(=O)SR^{a\ a}$ 、 $-C(=O)R^{a\ a}$ 、 $-CO_2R^{a\ a}$ 、 $-C(=O)N(R^{b\ b})_2$ 、 $-C(=NR^{b\ b})R^{a\ a}$ 、 $-C(=NR^{b\ b})OR^{a\ a}$ 、 $-C(=NR^{b\ b})N(R^{b\ b})_2$ 、 $-S(=O)R^{a\ a}$ 、 $-SO_2R^{a\ a}$ 、 $-Si(R^{a\ a})_3$ 、 $-P(R^{c\ c})_2$ 、 $-P(R^{c\ c})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{a\ a}$ 、 $-P(=O)(R^{a\ a})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{c\ c})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{b\ b})_2$ 、および  $-P(=O)(NR^{b\ b})_2$  を含むが、これらに限定されない。式中、 $R^{a\ a}$ 、 $R^{b\ b}$ 、および  $R^{c\ c}$  は本明細書において定義される通りである。酸素保護基は当分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 ( 参照によって本明細書に援用される ) に詳説されているものを含む。

#### 【 0 0 5 4 】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシメチル ( MOM )、メチルチオメチル ( MTM )、t - ブチルチオメチル、( フェニルジメチルシリル ) メトキシメチル ( SMOM )、ベンジルオキシメチル ( BOM )、p - メトキシベンジルオキシメチル ( PMBM )、( 4 - メトキシフェノキシ ) メチル ( p - AOM )、グアイアコールメチル ( GUM )、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル ( POM )、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル ( MEM )、2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス ( 2 - クロロエトキシ ) メチル、2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル ( SEMOR )、テトラヒドロピラニル ( THP )、3 - プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル ( MTHP )、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル S、S - ジオキシド、1 - [ ( 2 - クロロ - 4 - メチル ) フェニル ] - 4 - メトキシピペリジン - 4 - イル ( CTMP )、1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロ - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 4 , 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチル、1 - ( 2 - クロロエトキシ ) エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、2 , 2 , 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - ( フェニルセレニル ) エチル、t - ブチル、アリル、p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、2 , 4 - ジニトロフェニル、ベンジル ( Bn )、p - メトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2 , 6 - ジクロロベンジル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキシド、ジフェニルメチル、p , p' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ジベンゾスベリル ( dibenzosuberyl )、トリフェニルメチル、- ナフチルジフェニルメチル、p - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ ( p - メトキシフェニル ) フェニルメチル、トリ ( p - メトキシフェニル ) メチル、4 - ( 4' - プロモフェナシルオキシフェニル ) ジフェニルメチル、4 , 4' , 4'' - トリス ( 4 , 5 - ジクロロフタルイミドフェニル ) メチル、4 , 4' , 4'' - トリス ( レプリノイルオキシフェニル ) メチル、4 , 4' , 4'' - トリス ( ベンゾイルオキシフェニル ) メチル、3 - ( イミダゾール -

10

20

30

40

50

1 - イル)ビス(4', 4'' - ジメトキシフェニル)メチル、1, 1 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル)キサンテニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アントリル、1, 3 - ベンゾジスルフラン - 2 - イル、ベンゾイソチアゾリルS, S - ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルtヘキシルシリル、t - ブチルジメチルシリル(TBDMs)、t - ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、t - ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、蟻酸、蟻酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、p - クロロフェノキシ酢酸、3 - フェニルプロピオン酸、4 - オキソペンタノアート(レプリナート)、4, 4 - (エチレンジチオ)ペンタノアート(レプリノイルジチオアセタール)、ピバロエート(pivaloate)、アダマントエート(adamantoate)、クロトン酸、4 - メトシクロトン酸、安息香酸、p - フェニル安息香酸、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸(メシト酸)、アルキルメチルカーボネート、9 - フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、アルキルエチルカーボネート、アルキル2, 2, 2 - トリクロロエチルカーボネート(Troc)、2 - (トリメチルシリル)エチルカーボネート(TMSEC)、2 - (フェニルスルホニル)エチルカーボネート(Psec)、2 - (トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Peoc)、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキルp - ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルp - メトキシベンジルカーボネート、アルキル3, 4 - ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルo - ニトロベンジルカーボネート、アルキルp - ニトロベンジルカーボネート、アルキルS - ベンジルチオカーボネート、4 - エトキシ - 1 - ナフトチル(napththyl)カーボネート、メチルジチオカーボネート、2 - ヨード安息香酸、4 - アジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノアート、o - (ジプロモメチル)安息香酸、2 - ホルミルベンゼンスルホン酸、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、4 - (メチルチオメトキシ)酪酸、2 - (メチルチオメトキシメチル)安息香酸、2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシ酢酸、2, 6 - ジクロロ - 4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2, 4 - ビス(1, 1 - ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノスクシノアート(monosuccinoate)、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテン酸、o - (メトキシアシル)安息香酸、 - ナフトエ酸、硝酸、アルキル , , ' , ' - テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN - フェニルカルバメート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4 - ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシレート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を含むが、これらに限定されない。

#### 【0055】

一部の実施形態においては、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(チオール保護基とも呼ばれる)である。硫黄保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を含むが、これらに限定されない。 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は本明細書において定義される通りである。硫黄保護基は当分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999(参照によって本明細書に援用される)に詳説されているものを含む。

#### 【0056】

これらおよび他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、および特許

10

20

30

40

50

請求の範囲においてより詳細に説明される。本開示は、置換基の上記の例示的な列举によって限定されることを意図されない。

#### 【0057】

##### 他の定義

「薬理上許容される塩」は、正しい医学的判断の範囲内において、ヒトおよび他の動物の組織と接触する使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、適当なベネフィット/リスク比に見合った塩を指す。薬理上許容される塩は、当分野において周知である。例えば、Bergeらは、薬理上許容される塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19に記載している。本明細書に記載される化合物の薬理上許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。薬理上許容される無毒な酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）によって、または有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸）によって、あるいは、当分野において用いられる他の方法（例えばイオン交換）を用いることによって、形成される。他の薬理上許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、しょうのう酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬理上許容される塩は、適宜、第4級塩を含む。

#### 【0058】

投与が考えられる「対象」は、ヒト（例えば、任意の年齢集団の男性または女性、例えば、小児科の対象（例えば、幼児、児童、思春期）または成人の対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））および/または他のヒトでない動物、例えば哺乳類（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、商業的に重要な哺乳動物、例えばウシ、ブタ、馬、羊、ヤギ、猫、および/または犬）、鳥類（例えば、商業的に重要な鳥類、例えば鶏、鴨類、ガチョウ、および/または七面鳥）、爬虫類、両生類、および魚類を含むが、それらに限定されない。一部の実施形態においては、ヒトでない動物は哺乳類である。ヒトでない動物は、成育の任意の時期にある雄または雌であり得る。ヒトでない動物は、トランスジェニック動物であり得る。

#### 【0059】

「状態」、「疾患」、および「障害」は、本明細書においては交換可能に用いられる。

#### 【0060】

「治療する」、「治療すること」、および「治療」は、対象がある状態を患っているときに起こる行為であって、当該状態の深刻さを低減するまたは当該状態の進行を遅延もしくは減速させるものを包含する（「治療的処置」）。「治療する」、「治療すること」、および「治療」は、対象が当該状態を患いだす以前に起こる行為であって、当該状態の深刻さを妨げるまたは低減するものも包含する（「予防的処置」）。

#### 【0061】

化合物の「有効量」は、所望の生体応答を誘起する、例えば、状態を治療するために十分な量を指す。当業者には当然のことながら、本明細書に記載される化合物の有効量は、

【 0 0 6 2 】

10

【 0 0 6 3 】

【 0 0 6 4 】

50

T2、MST3、MST4、MUSK、mTOR、MYO3、MYT1、NDR1、NEK11、NEK2、NEK3、NEK6、NEK7、NEK9、NLK、NUAK2、p38、p38、p38、p38、p70S6K、S6K、SRK、PAK1/CDC42、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PAR-1B、PAK、PBK、PDGFR、PDGFR、PDK1、PEK、PHKG2、PI3K、PI3K、PI3K、PI3K、Pim1、Pim2、PKAc、PKAc、PKAc、PKA(b)、PKA、PKB、PKB、PKB、PKC、PKC1、PKC2、PKC11、PKC、PKC、PKC、PKCμ、PKC、PKC、PKC、PKC、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG1B、PKN1、PKN2、PKR、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、Pollo、PRAK、PRK2、PrKX、PTK5、PYK2、QIK、Raf1、Ret、RIPK2、RIPK5、ROCK1、ROCK2、RON、ROS、Rse、RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK1、SGK2、SGK3、SIK、MLCK、SLK、Snk、Src、SRPK1、SRPK2、STK33、SYK、TAK1-TAB1、TAK1、TBK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBK1、TEC、TESK1、TGF R1、TGF R2、Tie2、TLK2、TrkA、TrkB、TrkC、TSSK1、TSSK2、TTK、TXK、TYK2、TYRO3、ULK1、ULK2、WEE1、WNK2、WNK3、Yes1、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC3、およびZIPKを含む。

10

20

#### 【0065】

用語「変異体」は、少なくとも1つの変異を有する配列（例えば、蛋白質配列または核酸配列）を指す。用語「変異」は、本明細書において用いられる場合、ある配列（例えば核酸またはアミノ酸配列）中のある残基の、別の残基による置換、または配列中の1つ以上の残基の欠失もしくは挿入を指す。

#### 【0066】

用語「バリエント」は、問題の生体分子の核酸またはアミノ酸配列の変種を指す。用語「バリエント」には、ヌクレオチドおよびアミノ酸の置換、付加、または欠失が包含される。また、用語「バリエント」には、化学的に改変された天然および合成生体分子も包含される。例えば、バリエントは、参照ポリペプチドと異なっているポリペプチドを指し得る。通常は、参照ポリペプチドとアミノ酸配列が異なっているポリペプチドと参照ポリペプチドとの間の違いは、限定的である、したがって、当該参照およびバリエントのアミノ酸配列は全体的には非常に似通っており、一部の領域においては同一である。バリエントと参照ポリペプチドとは、アミノ酸配列が、1つ以上の置換、欠失、付加、融合、および短縮によって異なり得る。それらは保存的または非保存的であり得、任意の組み合わせで存在し得る。例えば、バリエントは、いくつかの、例えば50~30、30~20、20~10、10~5、5~3、3~2、2~1、または1個のアミノ酸が、任意の組み合わせで挿入、置換、または欠失したものであり得る。さらに、バリエントは、参照配列よりも短いことによって、例えば末端もしくは内部の欠失によって、参照ポリペプチド配列と異なるポリペプチド断片であり得る。ポリペプチドのバリエントは、かかるポリペプチドと本質的に同じ生物学的機能もしくは活性を保持しているポリペプチド（例えば、前駆体部分の切断によって活性化されて活性な成熟ポリペプチドを生じ得る前駆体蛋白質）も含む。それらのバリエントは、当該蛋白質をコードする構造遺伝子のヌクレオチド配列の違いを特徴とする、アレルのな変種であり得る。または、選択的スプライシングもしくは翻訳後修飾に関連し得る。バリエントは、実質的に同じ生物活性を有するが、別の種から得られた近縁蛋白質も含む。当業者は、1個または複数のアミノ酸置換、欠失、付加、または入れ替えを有するバリエントを作製し得る。それらのバリエントは、特に、(i)アミノ酸残基の1つ以上が保存的もしくは非保存的なアミノ酸残基（好ましくは保存的なアミノ酸残基）によって置換されており、かかる置換アミノ酸残基が遺伝暗号によってコードされているものであるもしくはないもの、または(ii)1つ以上のアミノ酸がペプチド

30

40

50

もしくは蛋白質から欠失したもの、または ( i i i ) 1 つ以上のアミノ酸がポリペプチドもしくは蛋白質に付加されているもの、または ( i v ) アミノ酸残基の 1 つ以上が置換基を含むもの、または ( v ) 成熟ポリペプチドが、別の化合物、例えばポリペプチドの半減期を増大させる化合物 ( 例えばポリエチレングリコール ) と融合したもの、または ( v i ) 追加のアミノ酸が成熟ポリペプチドと融合したもの ( 例えば、リーダーもしくは分泌配列、または、成熟ポリペプチドもしくは前駆体蛋白質配列の精製のために用いられる配列 ) 、を含み得る。ポリペプチドのバリエーションは、天然に生ずるバリエーション、例えば天然に生ずるアレル的なバリエーションでもあり得る。または、天然に生ずることが公知でないバリエーションであり得る。

【 0 0 6 7 】

用語「癌」は疾患のクラスを指し、制御不能に増殖して、正常な体組織に浸潤して破壊する能力を有する異常な細胞の発達を特徴とする。例えば Stedman's Medical Dictionary, 25<sup>th</sup> ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990 参照。例示的な癌は、聴神経腫瘍、腺癌、副腎腺癌、肛門癌、血管肉腫 ( 例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管腫 ) 、虫垂癌、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、胆道癌 ( 例えば胆管癌 ) 、膀胱癌、乳癌 ( 例えば、乳部の腺癌、乳頭状乳癌、乳腺癌、髄様癌乳癌 ) 、脳の癌 ( 例えば、髄膜腫、膠芽腫、グリオーマ ( 例えば、星細胞腫、乏突起膠腫 ) 、髄芽腫 ) 、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸部癌 ( 例えば子宮頸部腺癌 ) 、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、大腸癌 ( 例えば、結腸癌、直腸癌、大腸腺癌 ) 、結合組織癌、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫 ( 例えば、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫 ) 、子宮内膜癌 ( 例えば、子宮癌、子宮肉腫 ) 、食道癌 ( 例えば、食道腺癌、パレット腺癌 ) 、ユーイング肉腫、眼の癌 ( 例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫 ) 、家族性好酸球增多症、胆嚢癌、胃癌 ( 例えば胃腺癌 ) 、消化管間質腫瘍 ( G I S T ) 、胚細胞癌、頭部および頸部の癌 ( 例えば、頭部および頸部の扁平上皮癌、口腔癌 ( 例えば口腔扁平上皮癌 ) 、咽喉癌 ( 例えば、喉頭癌、咽頭癌、鼻咽頭癌、中咽頭癌 ) ) 、造血器癌 ( 例えば白血病、例えば急性リンパ性白血病 ( A L L ) ( 例えば B 細胞 A L L 、 T 細胞 A L L ) 、急性骨髄性白血病 ( A M L ) ( 例えば B 細胞 A M L 、 T 細胞 A M L ) 、慢性骨髄性白血病 ( C M L ) ( 例えば B 細胞 C M L 、 T 細胞 C M L ) 、および慢性リンパ性白血病 ( C L L ) ( 例えば B 細胞 C L L 、 T 細胞 C L L ) ) 、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫 ( H L ) ( 例えば B 細胞 H L 、 T 細胞 H L ) および非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) ( 例えば B 細胞 N H L 、例えばびまん性大細胞型リンパ腫 ( D L C L ) ( 例えばびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 ) 、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 ( C L L / S L L ) 、マントル細胞リンパ腫 ( M C L ) 、辺縁帯 B 細胞性リンパ腫 ( 例えば、粘膜関連リンパ組織 ( M A L T ) リンパ腫、リンパ節性辺縁帯 B 細胞性リンパ腫、脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ) 、原発性縦隔 B 細胞型リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫 ( すなわちワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症 ) 、有毛細胞性白血病 ( H C L ) 、免疫芽球型大細胞性リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、および原発性の中樞神経系 ( C N S ) リンパ腫、および T 細胞 N H L 、例えば前駆 T リンパ芽球性リンパ腫 / 白血病、末梢性 T 細胞リンパ腫 ( P T C L ) ( 例えば、皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L ) ( 例えば、菌状息肉症 ( mycosis fungoides ) 、セザリー症候群 ) 、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、節外性 N K / T 細胞リンパ腫、腸管症型 T 細胞リンパ腫、皮下蜂窩織炎様 T 細胞リンパ腫、および未分化大細胞性リンパ腫 ) 、上記の 1 つ以上の白血病 / リンパ腫の混合物、および多発性骨髄腫 ( M M ) 、重鎖病 ( 例えば、鎖病、鎖病、μ鎖病 ) 、血管芽腫、下咽頭癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫細胞性アミロイドーシス、腎臓癌 ( 例えば、腎芽腫、別名をウィルムス腫瘍、腎細胞癌 ) 、肝臓癌 ( 例えば、肝細胞癌 ( H C C ) 、悪性ヘパトーマ ) 、肺癌 ( 例えば、気管支原性癌、小細胞肺癌 ( S C L C ) 、非小細胞肺癌 ( N S C L C ) 、肺腺癌 ) 、平滑筋肉腫 ( L M S ) 、肥満細胞症 ( 例えば、全身性肥満細胞症 ) 、筋肉腫、髄異形成症候群 ( M D S ) 、中皮腫、骨髄増殖性疾患 ( M P D ) ( 例えば、真性多血症 ( P V ) 、本態性血小板血症 ( E T ) 、原発性骨髄線維症 ( A M M ) 、別名を骨髄線維症 ( M F ) 、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病 ( C M L ) 、慢性好中球性白血

10

20

30

40

50



病（CNL）、好酸球増多症候群（HES）、神経芽細胞腫、神経線維腫（例えば、神経線維腫症（NF）1型または2型、シュワノマトーシス）、神経内分泌癌（例えば、膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫（例えば骨癌）、卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、膵癌（例えば、膵腺癌（pancreatic adenocarcinoma）、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵島細胞腫瘍）、陰茎癌（例えば、陰茎および陰嚢のページェット病）、松果体腫、原始神経外胚葉性腫瘍（PNT）、形質細胞性腫瘍、傍腫瘍性症候群、上皮内腫瘍、前立腺癌（例えば、前立腺の腺癌）、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（SCC）、ケラトアカントーマ（KA）、メラノーマ、基底細胞癌（BCC））、小腸癌（例えば虫垂癌）、軟部肉腫（例えば悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）、脂腺癌、小腸癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌（例えば、セミノーマ、精巣胎児性癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様癌）、尿道癌、膣癌、ならびに外陰癌（例えば、外陰ページェット病）を含むが、これらに限定されない。

10

【0068】

用語「代謝障害」は、炭水化物、脂質、蛋白質、核酸、またはそれらの組み合わせの正常な代謝の変化を伴う、任意の障害を指す。代謝障害は代謝経路における不足または過剰を伴い、これは、核酸、蛋白質、脂質、および/または炭水化物の代謝の不均衡をもたらす。代謝に影響する因子は、内分泌性（ホルモン性）制御系（例えば、インスリン経路、GLP-1、PYYなどを含む腸管内分泌ホルモン）、神経制御系（例えば、脳内のGLP-1）などを含むが、これらに限定されない。代謝障害の例は、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）、高血糖症、高インスリン血症、インスリン抵抗性、および肥満を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態においては、代謝障害はI型糖尿病である。

20

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】PBS緩衝液（pH7.4、23℃）中における化合物54の安定性データを示す。

【0070】

【図2】プローブの開発のための例示的な方針を示す。

30

【0071】

【図3】化合物54の用量依存的活性を、標的（GSK3 $\alpha$ 、上）および抗標的（CDK5、下）について示す。2重反復データによる代表的な曲線（丸および三角）が示されている。

【0072】

【図4】a) ATP結合ポケットによって化合物22に結合したGSK3 $\alpha$ の結晶構造を表すリボンダイアグラムと、b) 結晶構造の化合物22の結合部位、結合の配向、および絶対配置を示す表面像とを示している。

【0073】

【図5】CHIR99021および本開示の3つの化合物によって阻害された、キノーム（311個のキナーゼ）の割合を示す。

40

【0074】

【図6】既知のGSK3阻害剤を示す。

【0075】

【図7】経時的なアンフェタミン誘発性の運動亢進を減弱させる、基剤と比較した化合物22の効果を示している（脳室内ICV注入後）。

【0076】

【図8】アンフェタミン誘発性の運動亢進の全活動に及ぼす化合物22の効果を、基剤と比較して示している。

【0077】

50

【図 9】GSK3 について、化合物 22 の競合阻害のラインウィーバー = バークプロットを示す。

【0078】

【図 10】化合物 CHIR99021 と比較して、化合物 137 が改善された薬物動態プロファイル、例えば全身的曝露および脳内分布を示したということを示している（雄 C57BL/6 マウスに投与されたとき）。Conc：濃度、AUC：曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：半減期、Cmax：最高濃度。

【0079】

【図 11】図 11A は、経時的なアンフェタミン誘発性の運動亢進を減弱させる、基剤と比較した化合物 70 の効果を示している（全身性の腹腔内注入後）。図 11B は、アンフェタミン誘発性の運動亢進の全活動に及ぼす化合物 70 の効果を、基剤と比較して示している。

10

【0080】

【図 12】選択的な GSK3 阻害剤 70 が、AML（急性骨髄性白血病）分化の形態上の徴候を誘導するということを示している。化合物 70 による処理の 3 日後の AML 細胞株のメイ・グリュンワルド・ギムザ染色は、基剤によって処理された対照と比較して、細胞分化を示した。

【0081】

【図 13】化合物 70 が AML（急性骨髄性白血病）の分化を誘導するということを、GE-HTS シグニチャーによって示している。HL-60 および U937 細胞が、化合物 70 または基剤によって 3 日間処理された。32 遺伝子の分化シグニチャーが、LMA/ビーズを用いた手法によって定量された。全ての遺伝子について計算される加重合計スコア（分化スコア）が、各条件について算出された。エラーバーは、8 重反復の平均 ± SD を意味している。それらの分化スコア間の差の統計的有意性は、ボンフェローニ補正による一元配置 ANOVA を用いて得られた。

20

【0082】

【図 14】p タウ ELISA の SH-SY5Y 試験および TCF/LEF レポーター試験による化合物 54 の結果を示している。

【0083】

【図 15】ニューロン新生試験における化合物 22 の結果を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0084】

一部の実施形態の詳細な説明

本開示は、キナーゼ、例えば GSK3 または CK1 を阻害するために有用な化合物を提供する。本開示は、さらに、本明細書に記載される化合物の医薬組成物と、本明細書に記載される化合物を使用する方法とを提供する。一部の実施形態においては、提供される化合物は GSK3 阻害剤（例えば、GSK3 阻害剤、GSK3 阻害剤）である。一部の実施形態においては、提供される化合物は CK1 阻害剤（例えば CK1 阻害剤）である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、対象のキナーゼを介する障害（例えば、GSK を介する障害または CK1 を介する障害）を予防および / または治療するために用いられる。

40

【0085】

セリン / トロオニンキナーゼのグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3（GSK3）は、いくつかの細胞内経路の既知のマスター制御因子であり、それらはインスリンシグナル伝達およびグリコーゲン合成、神経栄養因子シグナル伝達、Wnt シグナル伝達、神経伝達物質シグナル伝達、および微小管動態を含む（Forde, et al. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(15): 1930-44、Phiel, et al. Nature, 2003, 423(6938):435-9、Beaulieu, et al. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(4): 166-72）。結果的に、この酵素は、代謝、転写、発生、細胞生存、および神経機能における決定的な役割を有しており、多数のヒトの疾患、例えば神経疾患（例えば、アルツハイマー病）、精神疾患（例えば双極性障害）、

50

インスリン非依存型糖尿病、心肥大、および癌に関係していることが示唆されて来ている (Gould, TD, et al. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(11): 1399-409、Matsuda, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52):20900-5、Biechele, et al. *Methods Mol Biol*, 2008, 468:99-110、Woodgett, *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003, 3(4):281-90、Manoukian, et al. *Adv Cancer Res*, 2002, 84:203-29)。例えば、急性骨髄性白血病 (AML) は、多様な細胞異常、例えば骨髄細胞分化の遮断を特徴とする癌である。AML 患者の大多数のための現行療法は高用量の細胞毒性化学療法を用いるが、AML の最も奏功して治療される亜型、すなわち急性前骨髄性白血病は、全トランス型レチノイン酸分化療法を低用量の細胞毒性療法と組み合わせる (Ades L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, de Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bordessoule D, Ferrant A, Meyer-Monard S, Vey N, Dombret H, Degos L, Chevret S, Fenaux P. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 115: 1690-1696)。AML 分化の新規標的を同定するために、2つの独立した低分子ライブラリスクリーニングおよび shRNA スクリーニングが行われ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK3) が、それらの3つのスクリーニングの交点において標的として現れた (Banerji V, Frumm SM, Ross KN, Li LS, Schinzel AC, Hahn CK, Kokoza RM, Chow KT, Ross L, Alexe G, Tolliday N, Inguilizian H, Galinsky I, Stone RM, DeAngelo DJ, Roti G, Aster JC, Hahn WC, Kung AL, Stegmaier K. The intersection of genetic and chemical genomic screens identifies GSK-3alpha as a target in human acute myeloid leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122:935-947)。GSK3 の特異的な低下がAML の分化を誘導することが、複数の測定結果によって証明された。それらは、形態上の変化、骨髄成熟と一致した細胞表面マーカーの発現、および骨髄成熟と一致した遺伝子発現プログラムの誘導を含む。GSK3 特異的な抑圧は、インビトロにおける損なわれた成長および増殖、アポトーシスの誘導、メチルセルロース中におけるコロニー形成の低下、およびインビボにおける抗AML 活性をももたらす。重要なことには、AML におけるGSK3 の選択的阻害は、カテニンの安定化につながらない。カテニンの安定化はAML 治療においては望ましくない。なぜなら、カテニンはAML 幹細胞集団を促進するからである (Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, Zon LI, Armstrong SA. The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. *Science*. 2010;327: 1650-1653)。文献の多くはAML における汎GSK3 阻害の役割に注目して来たが、この疾患における選択的なGSK3 阻害剤の役割を支持するデータが存在している (Wang Z, Smith KS, Murphy M, Piloto O, Somervaille TC, Cleary ML. Glycogen synthase kinase 3 in MLL leukemia maintenance and targeted therapy. *Nature*. 2008;455: 1205-1209、Wang Z, Iwasaki M, Ficara F, Lin C, Matheny C, Wong SH, Smith KS, Cleary ML. GSK-3 promote s conditional association of CREB and its coactivators with MEIS1 to facilitate HOX-mediated transcription and oncogenesis. *Cancer Cell*. 2010;17:597-608)。さらに、増々多くの文献が、癌においてGSK3 を攪乱することのさらに幅広い役割を示唆している (Piazza F, Manni S, Tubi LQ, Montini B, Pavan L, Colpo A, Gnoato M, Cabrelle A, Adami F, Zambello R, Trentin L, Gurrieri C, Semenzato G. Glycogen Synthase Kinase-3 regulates multiple myeloma cell growth and bortezomib-induced cell death. *BMC Cancer*. 2010;10:526、Bang D, Wilson W, Ryan M, Yeh JJ, Baldwin AS. GSK-3alpha promotes oncogenic KRAS function in pancreatic cancer via TAK1-TAB stabilization and regulation of noncanonical NF-kappaB. *Cancer discovery*. 2013;3:690-703)。

#### 【 0 0 8 6 】

リチウムは、マグネシウムとの競合によって直接的に、また、GSK3 の阻害的リン酸化を増大させることによって間接的に、GSK3 キナーゼ活性を阻害することが示されて

10

20

30

40

50

来た (Beaulieu et al., 2004, 2008, Chalecka-Franaszek and Chuang, 1999, De Sarno et al., 2002, Klein and Melton, 1996)。さらに、GSK3 $\alpha$  または GSK3 $\beta$  ハプロ不全マウスは、異常行動を減弱させるというリチウムの効果を表現型模写する (Beaulieu et al., 2004, Kaidanovich-Beilin et al., 2009, O'Brien et al., 2004)。逆に、GSK3 $\beta$  を過剰発現する、または GSK3 $\beta$  (Ser21) および GSK3 $\beta$  (Ser9) の阻害的リン酸化を妨げる変異を有するマウスは、精神症状をモデル化した行動を示す。これは、AKT1 の標的破壊を有するマウスと同様であり、AKT1 は GSK3 $\beta$  (Ser21) および GSK3 $\beta$  (Ser9) をリン酸化して不活性化する (Emamian et al., 2004, Lai et al., 2006, Polter et al., 2010, Prickaerts et al., 2006)。  
【0087】

10

Panらは、GSK3 $\beta$  阻害剤がリチウム非感受性モデルにおいて有効であることを示した (Pan et al., Neuropsychopharmacology, 2011, 36(7): 1397-411)。したがって、GSK3 $\beta$  阻害剤は、リチウム抵抗性の双極性患者に有効であり得る。

【0088】

AKT / GSK3 シグナル伝達は、患者の生化学的および遺伝学的な関連解析から、神経・精神疾患の病態生理に関連していることが示唆されている (Emamian et al., 2004, Tan et al., 2008, Thiselton et al., 2008)。リチウムに加えて、抗うつ薬、抗精神病薬、および他の気分安定薬も、GSK3 活性を調節する (Beaulieu et al., 2009)。これは、精神疾患へのその関わりをさらに裏付けている。GSK3 の種々の薬理的プローブが用いられて、インビボにおける行動の制御に GSK3 キナーゼ活性が関連していることが示唆されている (Beaulieu et al., 2007a, Gould et al., 2004)。

20

【0089】

Beurelら (Mol. Psych., 2011) によると、GSK3 $\beta$  の阻害を除去することは、ケタミンによる抗うつ薬治療のモデルに対して不応を示した。さらに、最近では、GSK3 $\beta$  を阻害することが、脆弱 X 症候群のモデルにおいて有効であることが示されている (Franklin et al., Biol. Psychiatry, 2013 Sep. 13, Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors Reverse Deficits in Long-term Potentiation and Cognition in Fragile X Mice)。したがって、GSK3 $\beta$  を阻害することは、精神疾患および気分障害を治療するという多様な効能をもたらす得る。

【0090】

30

一部の実施形態においては、高度に選択的な低分子調節薬が、中枢神経系疾患における GSK3 $\beta$  の機能および制御を解明することを助けるために必要である。現在のところ、記憶および気分の確立されたげっ歯類モデルにおいて GSK3 $\beta$  の役割を正確に攪乱するための、選択性と薬物動態特性との正しい組み合わせを有するかかる低分子は存在しない。

【0091】

ニューロン新生の制御、神経発生、および神経可塑性における GSK3 シグナル伝達の決定的な役割を支持する、かなりの証拠が存在している。GSK3 の機能は、双極性障害患者を治療する気分安定薬および統合失調症を治療するための抗精神病薬の何れによっても調節される。異常な GSK3 シグナル伝達は、神経・精神疾患の病因に関連することがさらに示されており、統合失調症関連遺伝子 DISC1 による GSK3 の阻害の役割を実証している (Mao Y, et al. Cell 2009, 136(6): 1017-1031)。したがって、GSK3 シグナル伝達を阻害する低分子は、双極性障害および他の神経・精神疾患の病態生理における Wnt / GSK3 シグナル伝達の役割を探るための貴重なツール化合物として、また、ヒトのニューロン新生を調節するための治療薬として、有用である。

40

【0092】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、プローブ化合物として、キナーゼシグナル伝達、例えば GSK3 シグナル伝達の役割を、種々の障害の病態生理、例えば、双極性障害および他の神経・精神疾患に関して調べるために有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、ヒトおよびげっ歯類の神経前駆細胞によるイ

50

ンビトロの研究において、ならびにノまたはインビボにおいて、GSK/Wnt分子経路を  
 探るためのツールとして有用である。Wnt/GSK3シグナル伝達は、哺乳類のニュー  
 ロン新生および神経発生を制御する際に重要な役割を果たすことが示されて来ている  
 (Chen, et al. J Neurochem. 2000, 75(4): 1729-34、Wexler, et al. Mol Psychiatry. 2  
 008, 13(3):285-92)。一部の実施形態においては、提供される化合物は、タウリン酸化  
 を減少させることの効果を探るためのツールとして有用である。異常なタウリン酸化はG  
 SK3部位も含んでおり、多数のヒトの神経変性疾患、例えばアルツハイマー病および原  
 発性タウオパチー（例えば、進行性核上性麻痺および他の前頭側頭型認知症）の病態生理  
 に関連することが示唆されている（Lee, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011,  
 1(1):a006437、Hooper, et al. J Neurochem. 2008, 104(6): 1433-9）。したがって、  
 選択的なGSK3阻害剤によってタウリン酸化を減少させることは、その基礎となる疾患  
 機序の理解をもたらし得、疾患症状を改善させる方法をもたらし得る。

10

#### 【0093】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、GSK3調節薬に対して神経・精神  
 疾患の患者に由来する人工多能性幹細胞（iPSC）から誘導された神経前駆細胞（iP  
 SC-NPC）が示す反応に、かかる障害のないものとの違いがあるかどうかを評価する  
 ためのツールとして有用である。例えば、双極性障害、統合失調症、およびノまたは脆弱  
 X症候群の患者から作製されたiPSCモデルのパネルが、用いられ得る。かかる障害は  
 、GSK3シグナル伝達の制御不全に関係しているという証拠が存在する。

#### 【0094】

20

一部の実施形態においては、提供される化合物は、ヒトノマウスDISC1の遺伝子の  
 変化によって引き起こされる欠損を選択的なGSK3阻害が救済できるかどうかを探るた  
 めのツールとして有用である。これは、胎仔および成体マウスのインビボニューロン新生  
 試験を含む。神経・精神疾患の病態生理におけるDISC1/GSK3シグナル伝達の役  
 割（Mao, et al. Cell. 2009, 136(6): 1017-1031）は、進行中の研究の分野である。

#### 【0095】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、出生後およびノまたは成体のニュー  
 ロン新生を調節し、多数の神経・精神および神経変性疾患、例えば双極性障害、大うつ病  
 、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病の治療手段  
 を提供する。

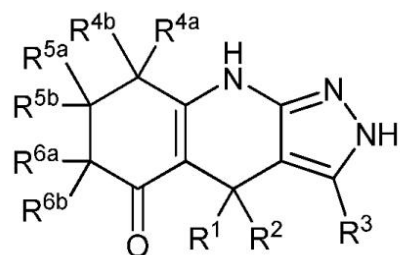
30

#### 【0096】

化合物

上で一般に説明された通り、本明細書においては、キナーゼ阻害剤、例えばGSK3阻  
 害剤またはCK1阻害剤として有用な化合物が提供される。一部の実施形態においては、  
 本開示は、式Iの化合物、

#### 【化5】



40

#### I

またはその薬理上許容される塩を提供し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換さ  
 れるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、R<sup>1</sup>  
 およびR<sup>2</sup>は同時には水素でなく、

または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3

50

～ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、 $R^1$  および  $R^2$  によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

$R^3$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択され、

10

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールであり、

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、任意選択で置換されるヘテロアリールであり、または、2つの  $R^B$  基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、または任意選択で置換される脂肪族である。あるいは、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式またはヘテロ環式の環を形成する。

20

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールである。あるいは、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式またはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、もしくは任意選択で置換される脂肪族である。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

30

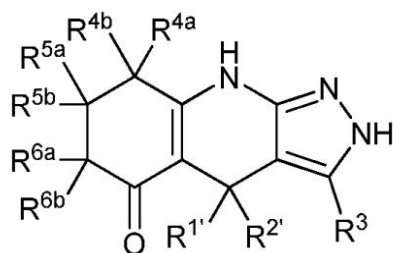
#### 【0097】

一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^2$  が水素であるときに、 $R^3$  は、水素、 $-OH$ 、または  $-CH_3$  でない。

#### 【0098】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 I - a、

#### 【化6】



40

#### I-a

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は、式 I について定義される通りである。 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は、独立して、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員炭素環式もしくはヘ

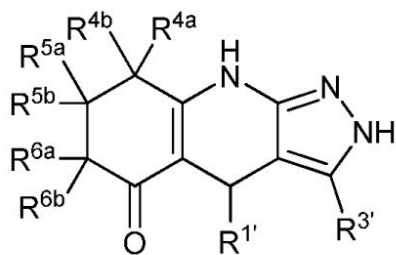
50

テロ環式の環を形成する。R<sup>1'</sup> および R<sup>2'</sup> によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

【0099】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 I - b、

【化7】



I-b

またはその薬理上許容される塩であり、式中、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6a</sup>、および R<sup>6b</sup> は、式 I について定義される通りである。

R<sup>1'</sup> は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>3'</sup> は、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、置換 C<sub>1</sub> アルキル、任意選択で置換される C<sub>2</sub>-<sub>6</sub> アルキル、任意選択で置換されるアルコキシ、任意選択で置換されるアルケニル、任意選択で置換されるアルキニル、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、-N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A</sup>、-C(=O)R<sup>A</sup>、-C(=O)OR<sup>A</sup>、-C(=O)SR<sup>A</sup>、-C(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>C(=O)R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>C(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=O)OR<sup>A</sup>、-SC(=O)R<sup>A</sup>、-C(=NR<sup>B</sup>)R<sup>A</sup>、-C(=NR<sup>B</sup>)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=NR<sup>B</sup>)R<sup>B</sup>、-C(=S)R<sup>A</sup>、-C(=S)N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>B</sup>C(=S)R<sup>A</sup>、-S(=O)R<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、および -SO<sub>2</sub>N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、

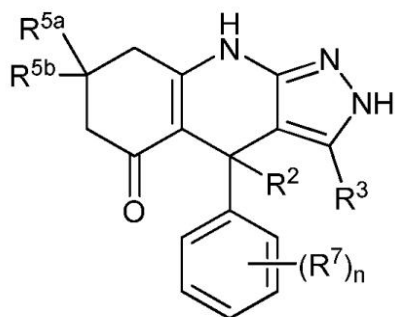
各 R<sup>A</sup> は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールである。

各 R<sup>B</sup> は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、任意選択で置換されるヘテロアリールであり、または、2つの R<sup>B</sup> 基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

【0100】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 II、

【化8】



II

10

20

30

40

50

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ は、式Iについて定義される通りである。

各 $R^7$ は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^BSO_2R^A$ 、および $-SO_2N(R^B)_2$ からなる群から選択される。または、2つの隣接する $R^7$ 基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。または、 $R^2$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。

$n$ は0、1、2、3、4、または5である。

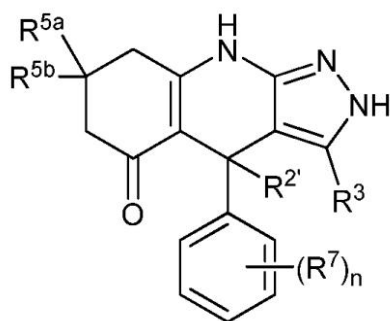
#### 【0101】

一部の実施形態においては、 $R^2$ が水素であるときに、 $R^3$ は水素、 $-OH$ 、または $-CH_3$ でない。

#### 【0102】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式II-a、

#### 【化9】



### II-a

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および $n$ は、式IIについて定義される通りである。 $R^{2'}$ は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{2'}$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。

#### 【0103】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式II-b、

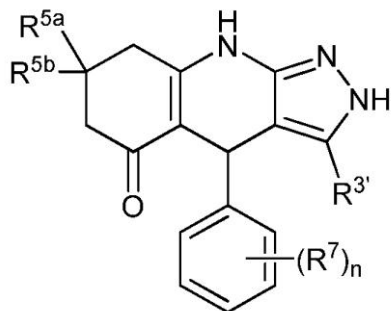
10

20

30



## 【化 10】



## II-b

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および  $n$  は、式 I について定義される通りである。

$R^{3'}$  は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換  $C_1$  アルキル、任意選択で置換される  $C_2 - C_6$  アルキル、任意選択で置換されるアルコキシ、任意選択で置換されるアルケニル、任意選択で置換されるアルキニル、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択される。

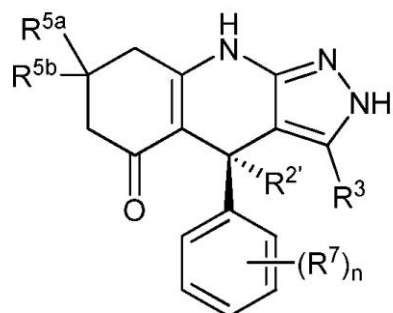
各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールであり、

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、任意選択で置換されるヘテロアリールであり、または、2つの  $R^B$  基はそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

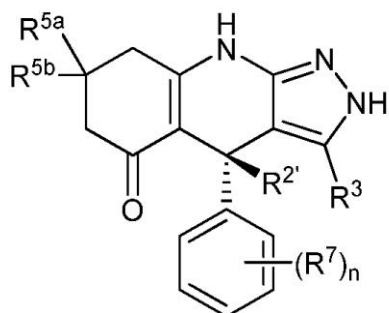
## 【0104】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 II - a - i、II - a - ii、II - b - i、もしくは II - b - ii、

## 【化 1 1】

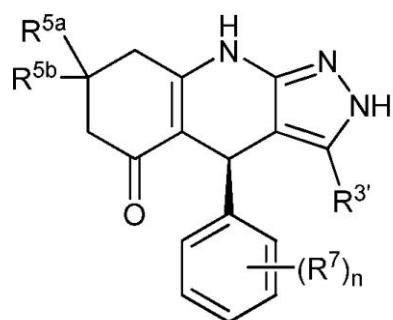


II-a-i

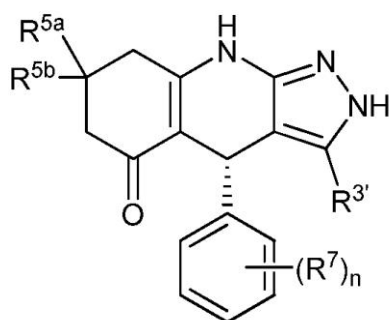


II-a-ii

10



II-b-i



II-b-ii

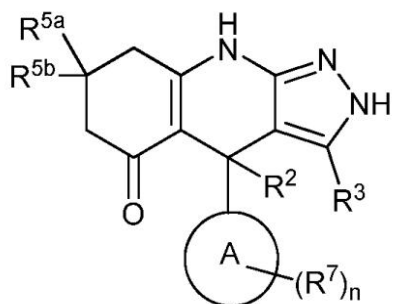
20

またはその薬理上許容される塩である。

## 【 0 1 0 5】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 I I I、

## 【化 1 2】



III

30

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、および $R^{5b}$ は、式 I について定義される通りである。

40

環 A は、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 6 員カルボシクリル、または 4 ~ 6 員ヘテロシクリルである。

各  $R^7$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S$

50

)  $N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^B SO_2R^A$ 、および  $-SO_2N(R^B)_2$  からなる群から選択される。または、2つの隣接する  $R^7$  基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。または、 $R^2$  および  $R^7$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、または任意選択で置換されるヘテロアリールである。

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、任意選択で置換されるヘテロアリールであり、または、2つの  $R^B$  基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

$n$  は、原子価が許す限り 0、1、2、3、または 4 である。

#### 【0106】

一部の実施形態においては、 $R^2$  が水素であるときに、 $R^3$  は水素、 $-OH$ 、または  $-CH_3$  でない。

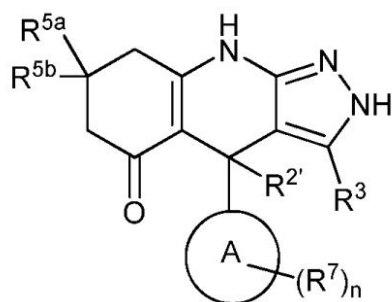
#### 【0107】

一部の実施形態においては、環 A は 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

#### 【0108】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 III - a、

#### 【化13】



### III-a

またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および  $n$  は、式 III について定義される通りである。 $R^{2'}$  は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{2'}$  および  $R^7$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。

#### 【0109】

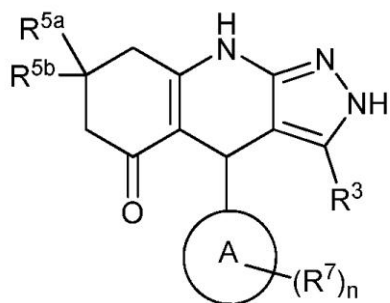
一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 III - b、

10

20

30

## 【化 1 4】



10

## III-b

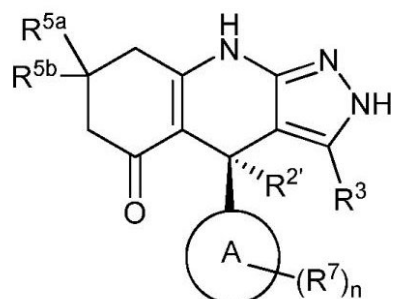
またはその薬理上許容される塩である。式中、 $R^3$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、および  $n$  は、式 III について定義される通りである。一部の実施形態においては、式 III - b の化合物について、 $R^3$  は  $R^{3'}$  であり、八口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換  $C_1$  アルキル、任意選択で置換される  $C_{2-6}$  アルキル、任意選択で置換されるアルコキシ、任意選択で置換されるアルケニル、任意選択で置換されるアルキニル、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択され、 $R^A$  および  $R^B$  は本明細書において定義される通りである。

20

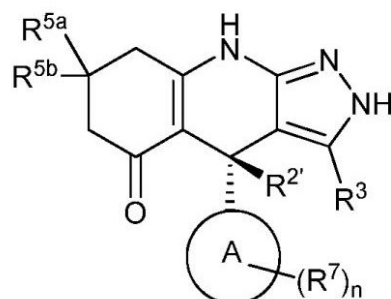
## 【0110】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、式 III - a - i、III - a - ii、III - b - i、または III - b - ii、

## 【化 15】

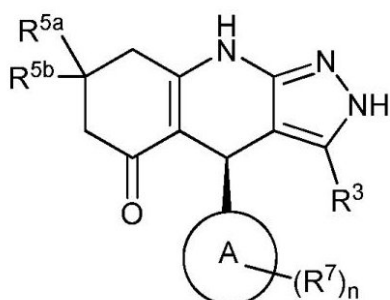


III-a-i

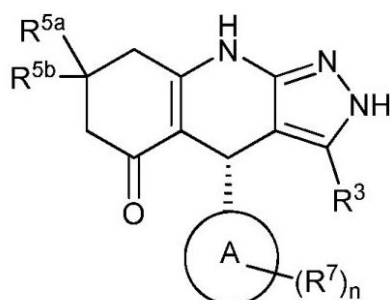


III-a-ii

10



III-b-i



III-b-ii

20

あるいはその薬理上許容される塩である。

## 【0111】

一部の実施形態においては、式III-b-iまたはIII-b-iiの化合物について、 $R^3$ は、本明細書において定義される $R^{3'}$ である。

30

## 【0112】

上で一般に定義された通り、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^1$ および $R^2$ は同時には水素でない。または、 $R^1$ および $R^2$ がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。 $R^1$ および $R^2$ によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。上で一般に定義された通り、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

40

## 【0113】

一部の実施形態においては $R^1$ は水素である。一部の実施形態においては、 $R^1$ は水素でない。一部の実施形態においては $R^2$ は水素である。一部の実施形態においては $R^2$ は水素ではない。一部の実施形態においては $R^1$ は重水素である。一部の実施形態においては、 $R^2$ は重水素である。当業者には当然のことながら、例えば、「 $R^1$ は重水素である」または「 $R^2$ は重水素である」は、 $R^1$ または $R^2$ が、重水素に関して天然に生ずるレベルよりも同位体濃縮されていることを示す。

## 【0114】

50

一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  はメチル、エチル、またはプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  はメチルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるシクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるアルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は任意選択で置換されるアルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換アルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換アルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるアリールである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換フェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換フェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される5～6員ヘテロアリールであり、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3つのヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換ヘテロアリールである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換ヘテロアリールである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるチオフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換チオフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換チオフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される2-チオフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される3-チオフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は非置換ピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は置換ピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される2-ピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される3-ピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される4-ピリジルである。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換される9～10員ヘテロアリールであり、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4つのヘテロ原子を有する。一部の実施形態においては、 $R^1$  または  $R^{1'}$  は、任意選択で置換されるベンゾオキサジアゾリルである。

#### 【0115】

一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、任意選択で置換されるアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は非置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、メチル、エチル、またはプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  はメチルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  はエチルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  はプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、任意選択で置換されるシクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は、任意選択で置換されるアルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は非置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^2$  または  $R^{2'}$  は置

20

## 30

50

は、 $R^1$  は任意選択で置換される脂肪族であり、 $R^2$  はメチルである。一部の実施形態においては、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^2$ の少なくとも1つはエチルである。一部の実施形態においては、 $R^1$ および $R^2$ の少なくとも1つがエチルである。一部の実施形態においては、 $R^1$ および $R^2$ の少なくとも1つがエチルである。

#### 【0117】

一部の実施形態においては、 $R^1$ および $R^2$ または $R^1$ および $R^2$ がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される3～7員の飽和の炭素環式またはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては、 $R^1$ および $R^2$ がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される3～7員の飽和の炭素環式またはヘテロ環式の環を形成し、環はアリールまたはヘテロアリール環と縮合する（例えば、インデン環を形成する）

10

#### 【0118】

上で一般に定義された通り、 $R^3$ は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および $-SO_2 N(R^B)_2$ からなる群から選択され、 $R^A$ および $R^B$ は本明細書に記載される通りである。一部の実施形態においては $R^3$ は水素である。一部の実施形態においては $R^3$ は水素でない。一部の実施形態においては $R^3$ は $-OH$ である。一部の実施形態においては、 $R^3$ は $-OH$ でない。一部の実施形態においては $R^3$ はメチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はメチルでない。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^3$ は任意選択で置換されるアルキルである。一部の実施形態においては $R^3$ は非置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は置換アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはtert-ブチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はメチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はイソプロピルである。一部の実施形態においては $R^3$ はtert-ブチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はイソブチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はハロアルキルである。一部の実施形態においては $R^3$ はトリフルオロメチルである。一部の実施形態においては $R^3$ は任意選択で置換されるアルケニルである。一部の実施形態においては $R^3$ は非置換アルケニルである。一部の実施形態においては $R^3$ は置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、任意選択で置換されるアルキニルである。一部の実施形態においては $R^3$ は非置換アルキニルである。一部の実施形態においては $R^3$ は置換アルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ はハロである。一部の実施形態においては $R^3$ はフルオロである。一部の実施形態においては $R^3$ はクロロである。一部の実施形態においては $R^3$ はブロモである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は非置換シクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ はシクロプロピルである。一部の実施形態においては $R^3$ はシクロブチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はシクロペンチルである。一部の実施形態においては $R^3$ はシクロヘキシルである。一部の実施形態においては $R^3$ は置換シクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロブチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ はジフルオロシクロブチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロヘキシ

20

30

40

50



ルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、または任意選択で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態においては $R^3$  はフェニルである。一部の実施形態においては $R^3$  は $-N(R^B)_2$  または $-SR^A$  である。一部の実施形態においては $R^3$  は $-OR^A$  である。一部の実施形態においては $R^3$  は $-OR^A$  であり、 $R^A$  は水素ではない。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^BSO_2R^A$ 、または $-SO_2N(R^B)_2$  である。

10

# 【0119】

上で一般に定義された通り、 $R^{3'}$  は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換 $C_1$ アルキル、任意選択で置換される $C_{2-6}$ アルキル、任意選択で置換されるアルコキシ、任意選択で置換されるアルケニル、任意選択で置換されるアルキニル、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^BSO_2R^A$ 、および $-SO_2N(R^B)_2$  からなる群から選択される。 $R^A$  および $R^B$  は本明細書に記載される通りである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は置換 $C_1$ 脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は $-CF_3$  である。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は任意選択で置換される $C_{2-6}$ アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は非置換 $C_{2-6}$ アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は置換 $C_{2-6}$ アルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、またはイソブチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はハロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、トリフルオロメチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、任意選択で置換されるアルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、非置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、置換アルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、任意選択で置換されるアルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は非置換アルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は置換アルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、任意選択で置換されるアルコキシである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はメトキシまたはエトキシである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はハロである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はフルオロである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はクロロである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はブロモである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、非置換カルボシクリルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は非置換シクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はシクロプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はシクロブチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  はシクロペンチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、シクロヘキシルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、置換カルボシクリルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、置換シクロアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、1つ以上のフルオロによって置換されたカルボシクリルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、1つ以上のフルオロによって置換されたシクロブチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、ジフルオロシクロブチルである。一部の実施形態においては、 $R^{3'}$  は、任意選択で置換されるシクロア

20

30

40

50

ルケニルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、任意選択で置換されるシクロアルキニルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、または任意選択で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態においては、 $R^3$  はフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、 $-N(R^B)_2$  または  $-SR^A$  である。一部の実施形態においては、 $R^3$  は、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^BSO_2R^A$ 、または  $-SO_2N(R^B)_2$  である。

10

#### 【0120】

一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はフルオロである。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  は任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はメチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はトリフルオロメチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はtert-ブチルまたはイソブチルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はシクロプロピルである。一部の実施形態においては、 $R^3$  または  $R^3$  はジフルオロシクロブチルである。

#### 【0121】

20

上で一般に定義された通り、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては  $R^{4a}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{4a}$  は水素でない。一部の実施形態においては  $R^{4b}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{4b}$  は水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、両方とも水素である。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、両方とも水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$  は水素であり、 $R^{4b}$  は水素ではない。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は両方とも任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  はメチルである。

30

#### 【0122】

上で一般に定義された通り、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{5a}$  は水素でない。一部の実施形態においては  $R^{5b}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{5b}$  は水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は両方とも水素である。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、両方とも水素ではない。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  は水素であり、 $R^{5b}$  は水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、両方とも、任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  はメチルである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも1つは、任意選択で置換されるアリールである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも1つは、任意選択で置換される6～14員のアリールである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも1つは、任意選択で置換されるフェニルである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも1つは、非置換フェニルである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも1つは、任意選択で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R$

40

50

$5^b$  の少なくとも 1 つは、任意選択で置換される 5 ~ 6 員の単環式のヘテロアリールであり、ヘテロアリール環系に含まれる 1、2、3、または 4 つの原子は、独立して、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の少なくとも 1 つは、任意選択で置換される 9 ~ 10 員の 2 環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環系に含まれる 1、2、3、または 4 つの原子は、独立して、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される。

#### 【0123】

上で一般に定義された通り、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては  $R^{6a}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{6a}$  は水素でない。一部の実施形態においては  $R^{6b}$  は水素である。一部の実施形態においては  $R^{6b}$  は水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、両方とも水素である。一部の実施形態においては、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は両方とも水素ではない。一部の実施形態においては、 $R^{6a}$  は水素であり、 $R^{6b}$  は水素でない。一部の実施形態においては、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、両方とも、任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  はメチルである。

#### 【0124】

一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は水素であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は水素であり、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  はメチルである。

#### 【0125】

一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、および  $R^{5b}$  は水素であり、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、および  $R^{5b}$  は水素であり、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  はメチルである。

#### 【0126】

一部の実施形態においては、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は水素であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。一部の実施形態においては、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は水素であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  はメチルである。

#### 【0127】

一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は水素である。

#### 【0128】

上で一般に定義された通り、各  $R^7$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、-

$C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および $-SO_2 N(R^B)_2$ からなる群から選択される。または、2つの隣接する $R^7$ 基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。または、 $R^2$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式もしくはヘテロ環式縮合環を形成する。

#### 【0129】

一部の実施形態においては $R^7$ はハロである。一部の実施形態においては $R^7$ はフルオロである。一部の実施形態においては $R^7$ はクロロである。一部の実施形態においては $R^7$ はブロモである。一部の実施形態においては、 $R^7$ は任意選択で置換される脂肪族である。一部の実施形態においては、 $R^7$ は任意選択で置換されるアルキルである。一部の実施形態においては、 $R^7$ は非置換アルキルである。一部の実施形態においては $R^7$ はメチルである。一部の実施形態においては $R^7$ はハロアルキルである。一部の実施形態においては $R^7$ はトリフルオロメチルである。一部の実施形態においては、 $R^7$ は $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ である。一部の実施形態においては、 $R^7$ は $-OCH_3$ または $-SCH_3$ である。一部の実施形態においては、 $R^7$ は $-OCF_3$ である。一部の実施形態においては、 $R^7$ は $-CN$ である。一部の実施形態においては、 $R^7$ 基はオルトである。一部の実施形態においては $R^7$ 基はメタである。一部の実施形態においては $R^7$ 基はパラである。一部の実施形態においては、2つの隣接する $R^7$ 基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式（例えば、アリールもしくは飽和炭素環式）またはヘテロ環式（例えば、ヘテロアリールもしくは飽和ヘテロ環式）縮合環を形成する。例えば、一部の実施形態においては、2つの $R^7$ 基と一緒にあって、縮合メチレンジオキシ基を形成する。一部の実施形態においては、 $R^2$ および $R^7$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される炭素環式（例えば、アリールもしくは飽和炭素環式）またはヘテロ環式（例えば、ヘテロアリールもしくは飽和ヘテロ環式）縮合環を形成する。

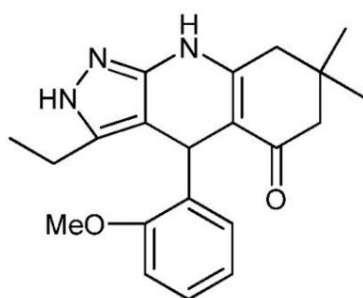
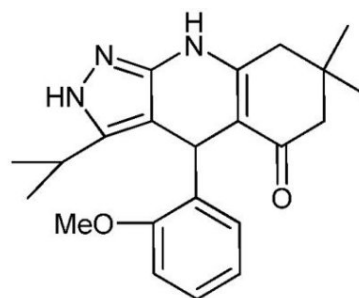
#### 【0130】

上で一般に定義された通り、 $n$ は、原子価が許す限り0、1、2、3、4、または5である。一部の実施形態においては $n$ は0である。一部の実施形態においては $n$ は1である。一部の実施形態においては $n$ は2である。一部の実施形態においては $n$ は3である。一部の実施形態においては $n$ は4である。一部の実施形態においては $n$ は5である。

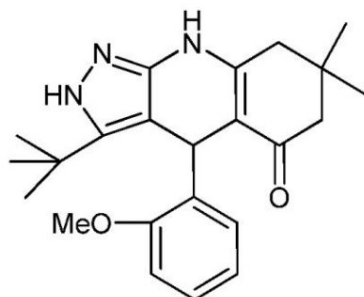
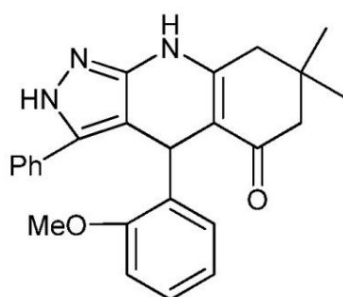
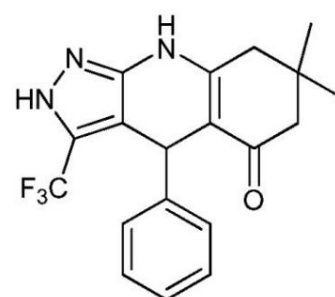
#### 【0131】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、

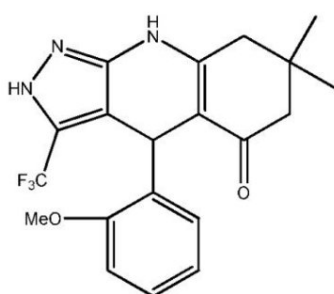
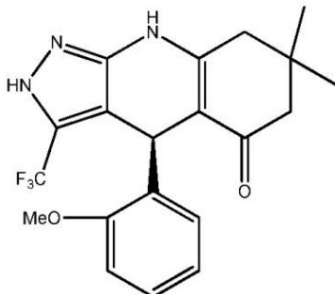
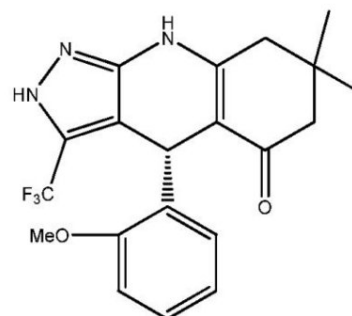
【化 16 - 1】

**48****49**

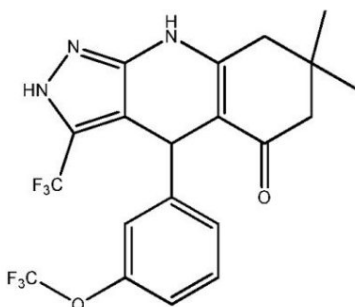
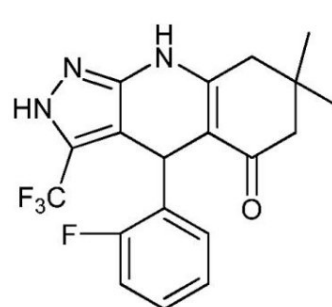
10

**50****51****52**

20

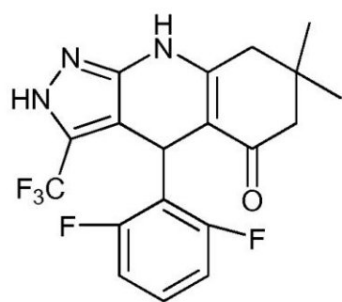
**53****54****55**

30

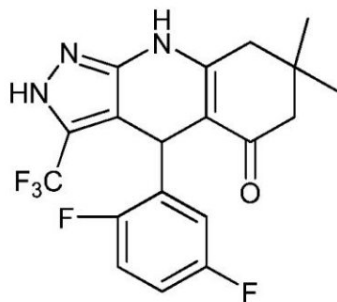
**57****58**

40

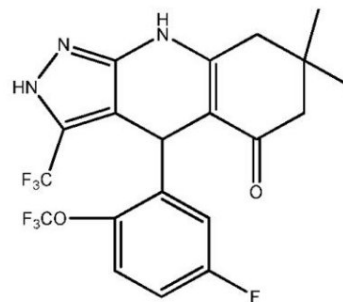
## 【化 1 6 - 2】



59

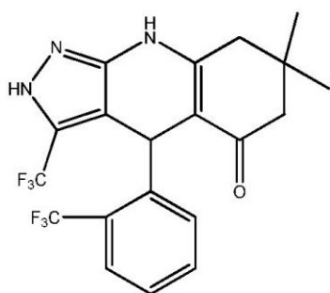


60

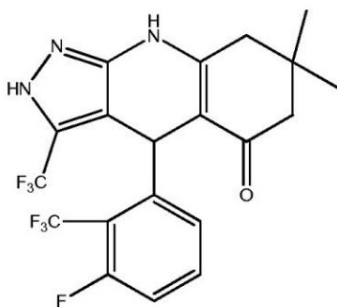


61

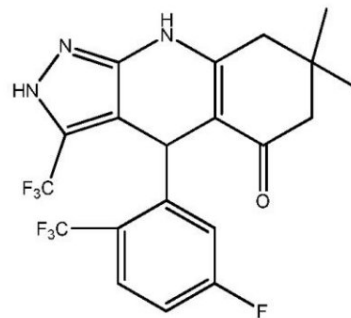
10



62

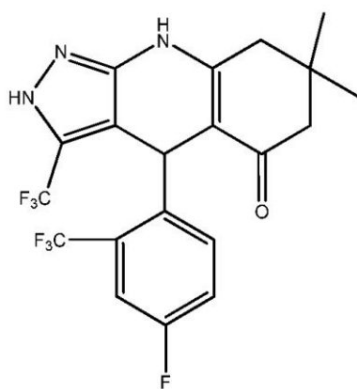


63

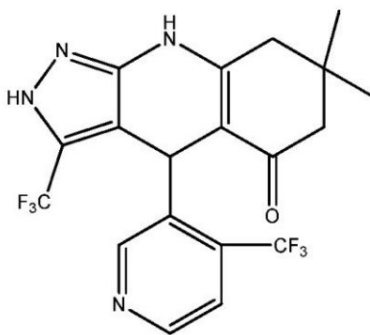


64

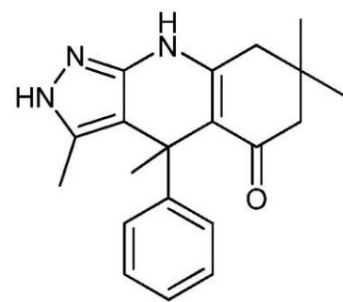
20



65

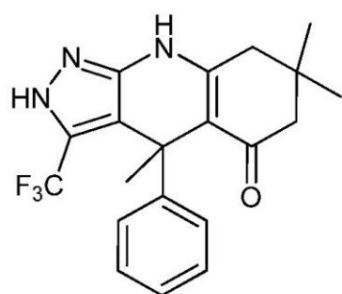


66

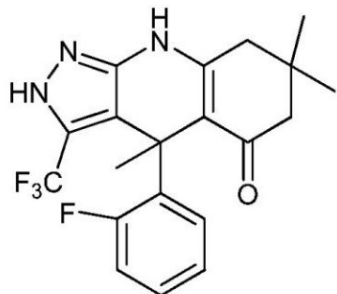


67

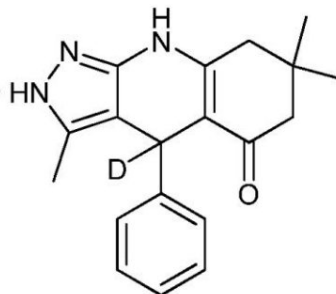
30



68



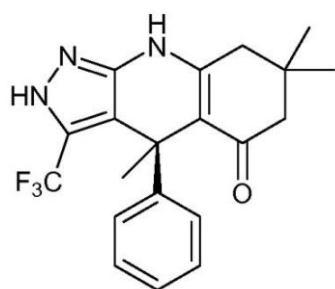
69



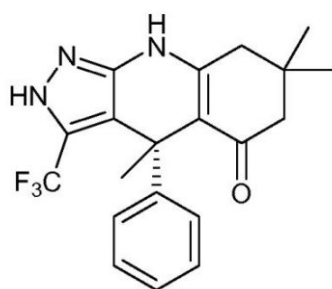
4

40

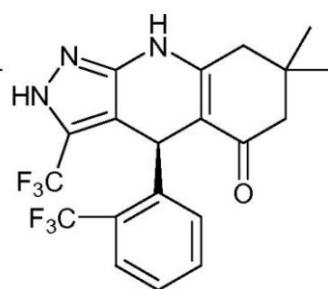
## 【化 16 - 3】



70

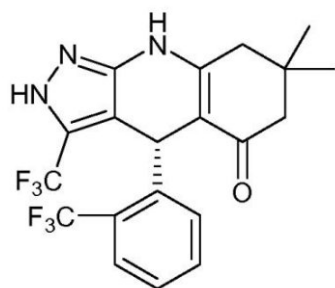


71

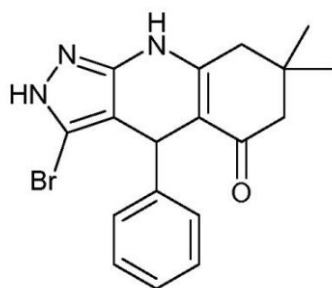


72

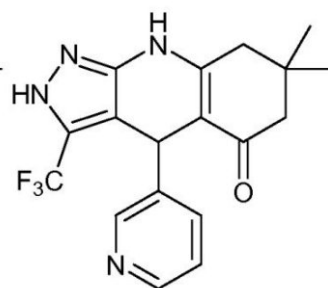
10



73

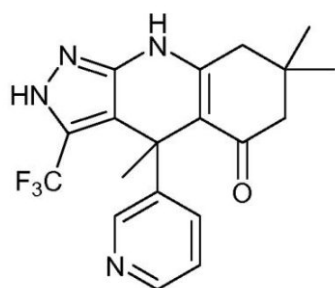


74

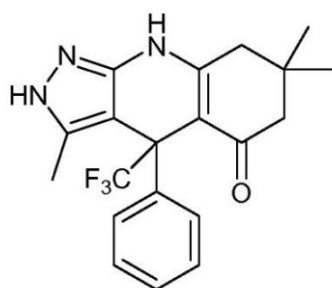


76

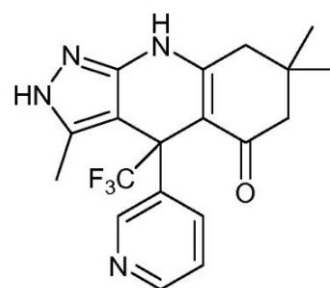
20



82

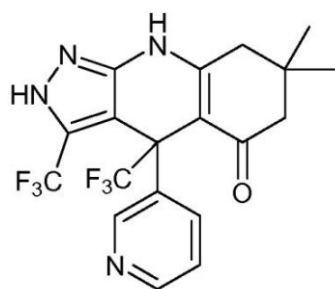


83

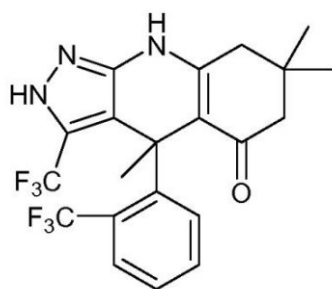


84

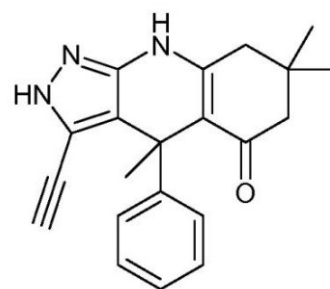
30



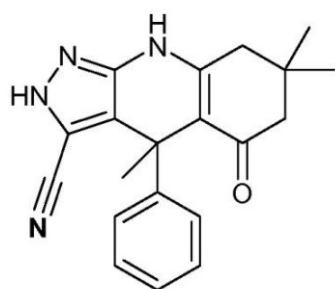
85



86



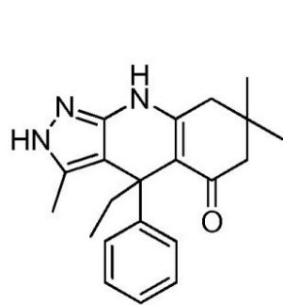
87



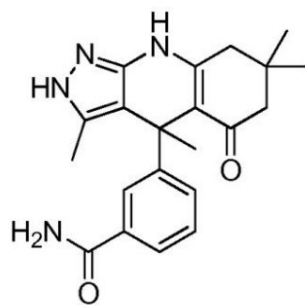
88

40

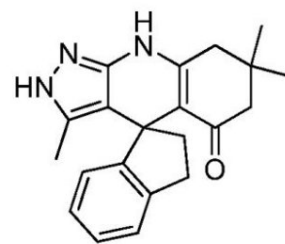
## 【化 1 6 - 4】



89



90

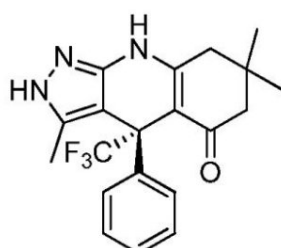


91

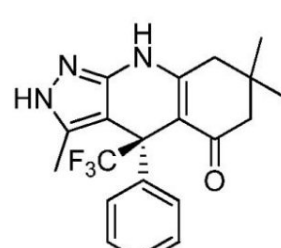
10



92

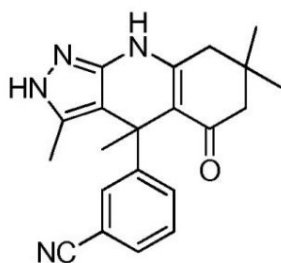


93

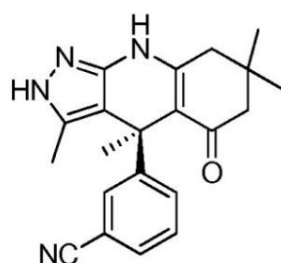


94

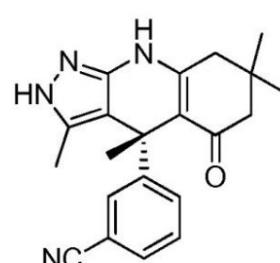
20



95

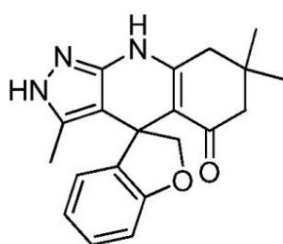


96

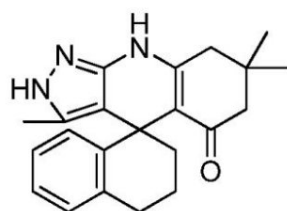


97

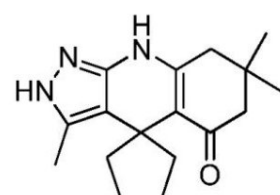
30



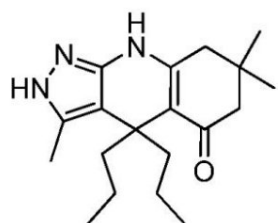
98



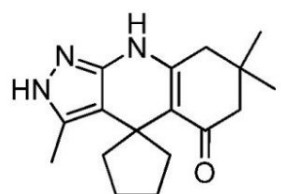
99



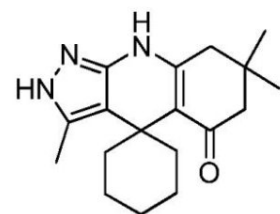
100



101



102

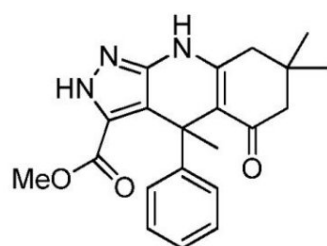


103

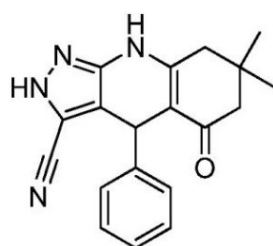
40



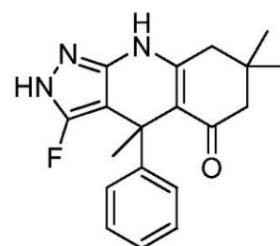
## 【化 16 - 5】



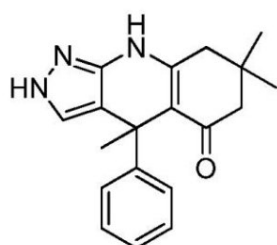
104



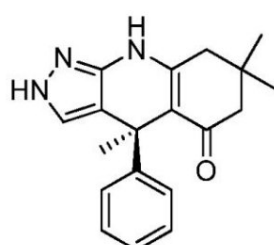
105



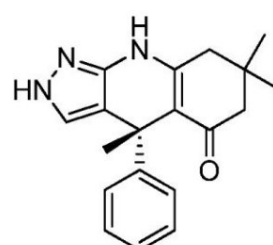
106



107



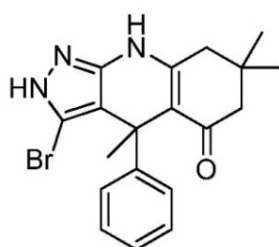
108



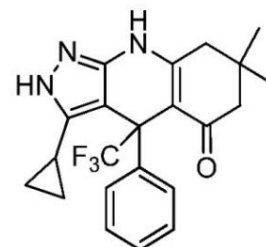
109



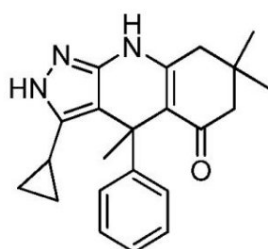
110



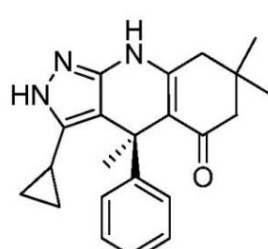
111



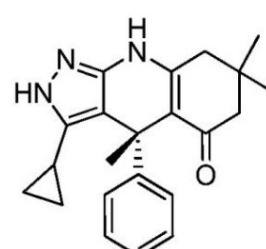
112



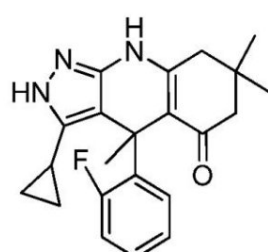
113



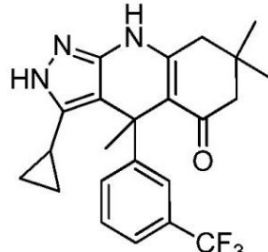
114



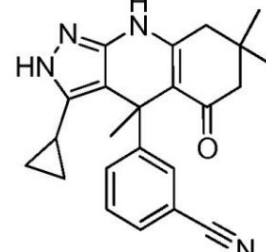
115



116



117



118

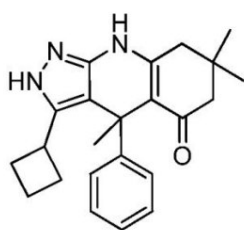
10

20

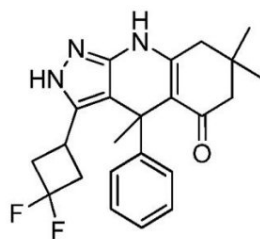
30

40

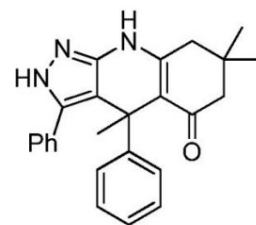
## 【化 16 - 6】



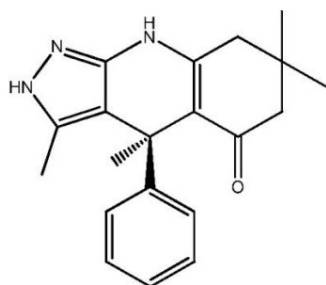
119



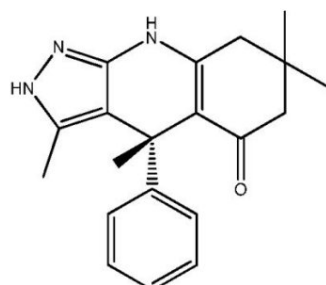
120



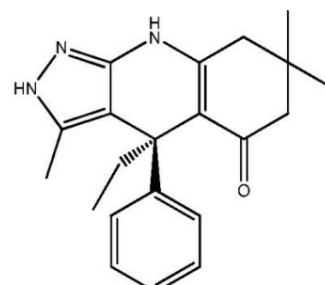
121



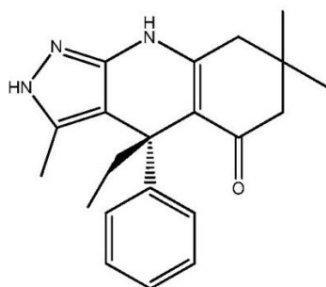
123



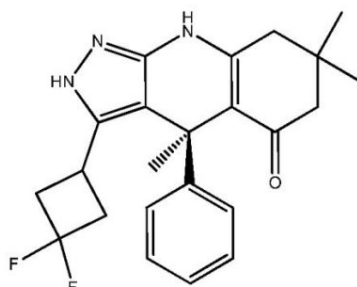
124



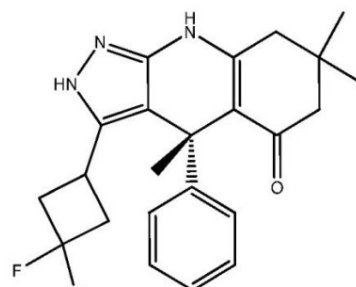
125



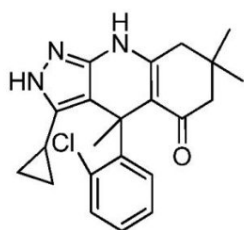
126



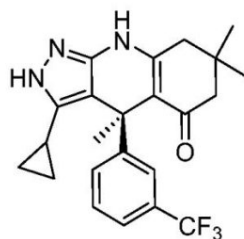
127



128



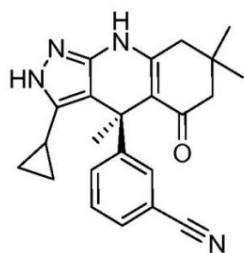
129



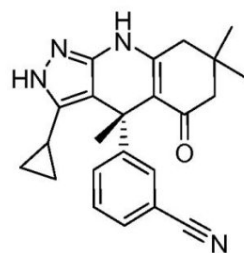
130



131



132



133

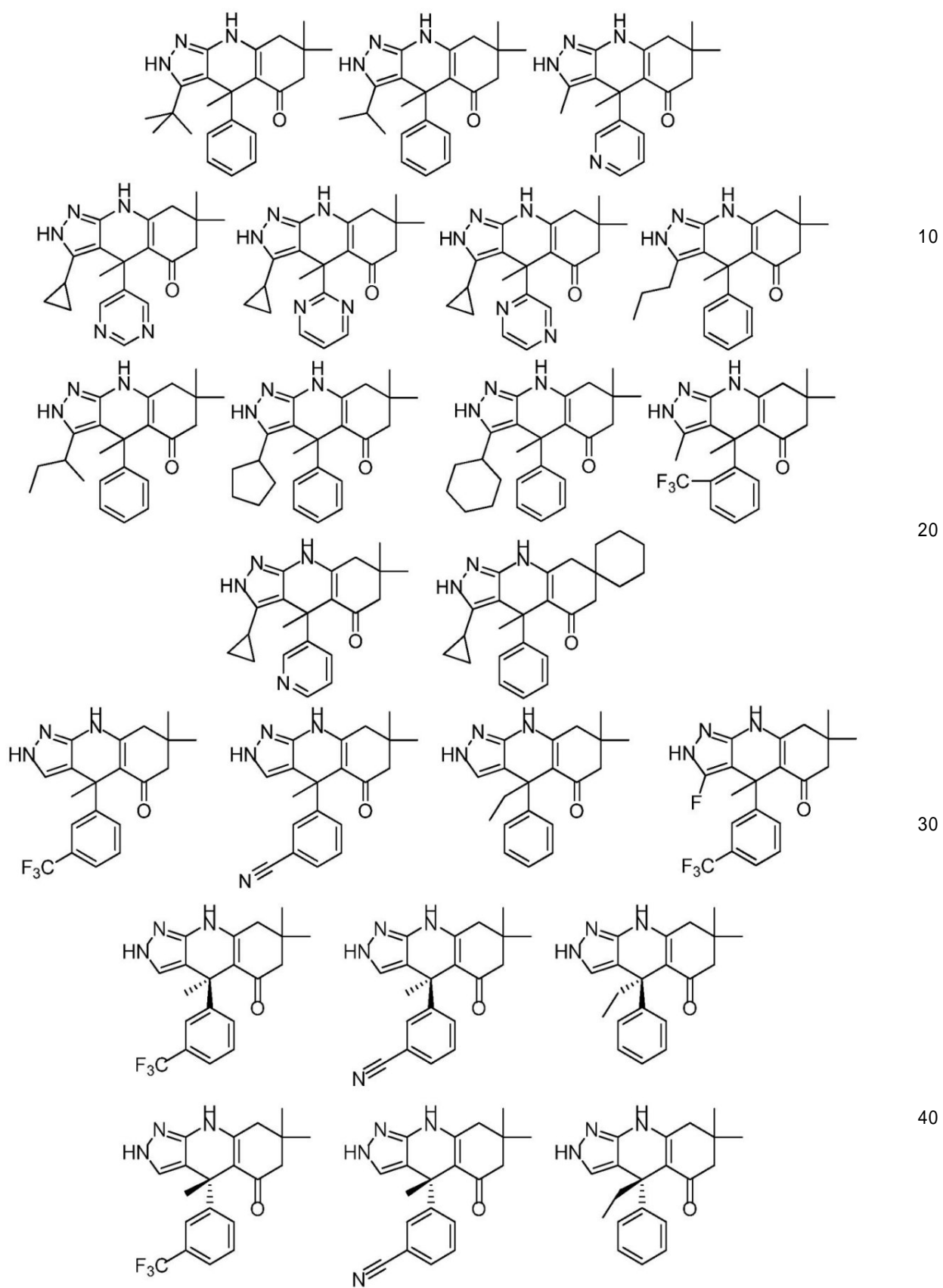
10

20

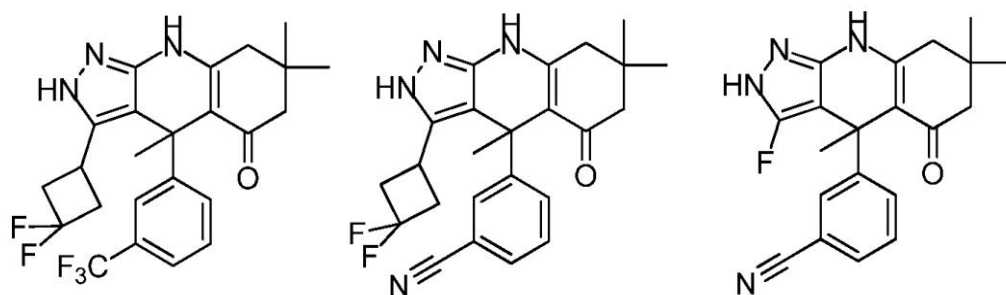
30

40

## 【化 16 - 7】



## 【化 16 - 8】



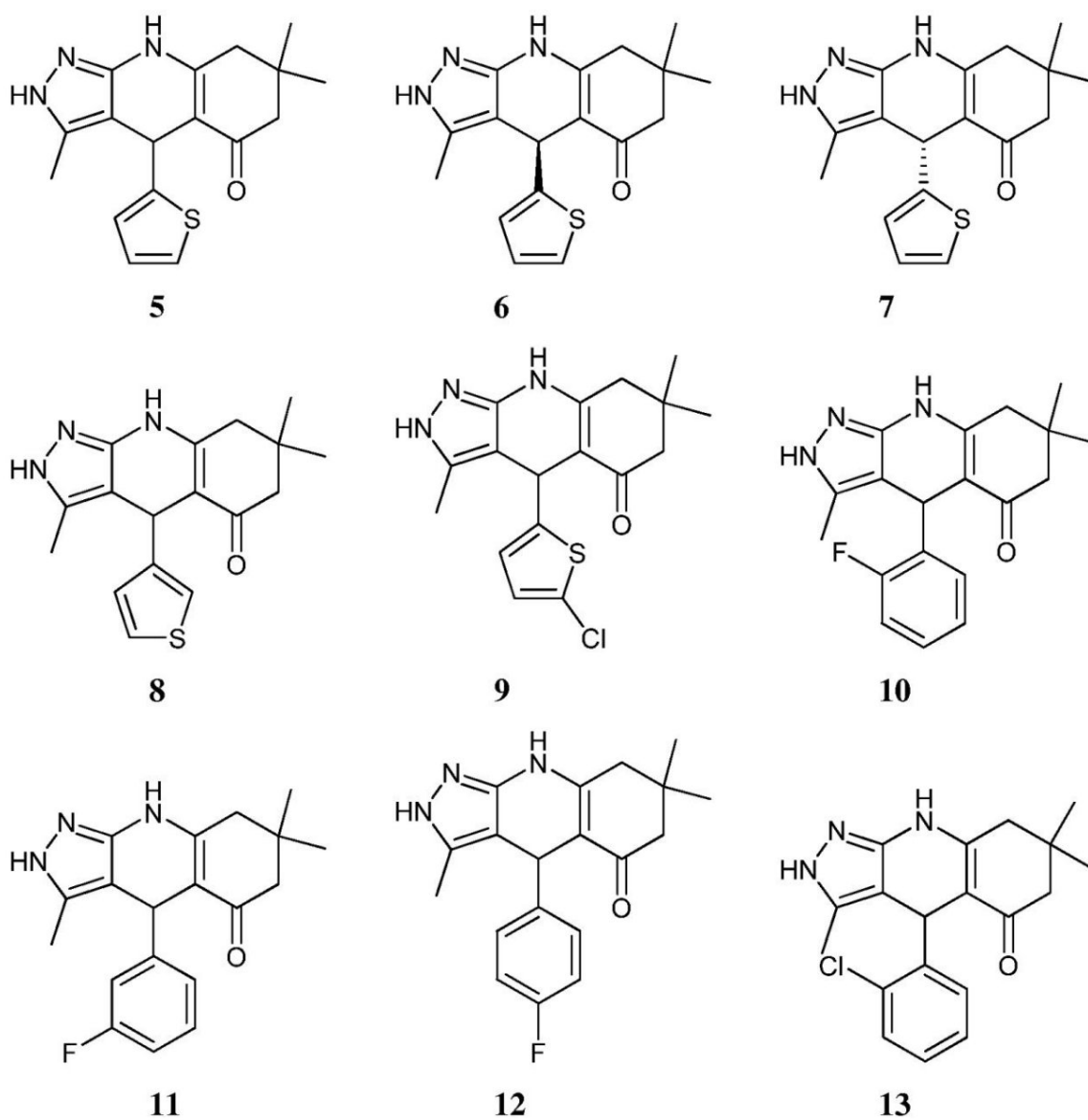
10

およびその薬理上許容される塩の1つである。

## 【0132】

他の有用な化合物は、

## 【化 17 - 1】

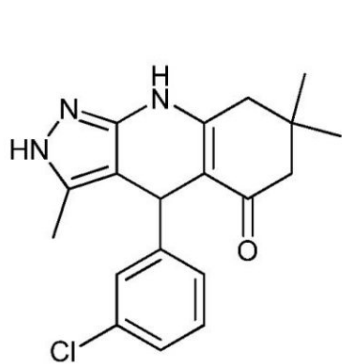


20

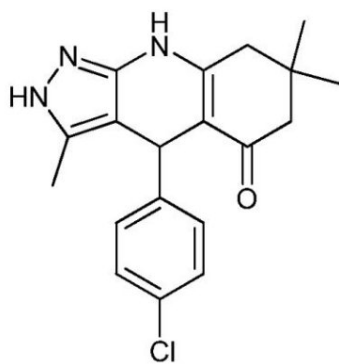
30

40

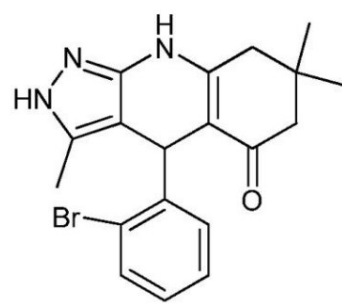
## 【化 17 - 2】



14

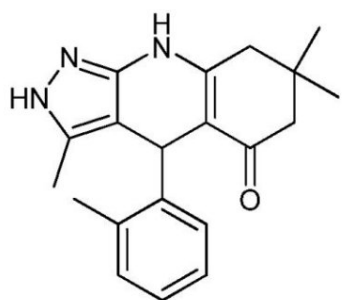


15

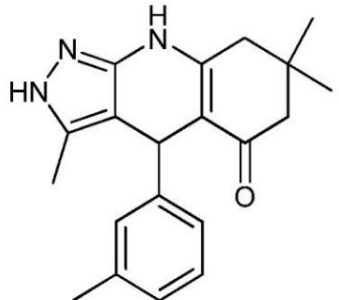


16

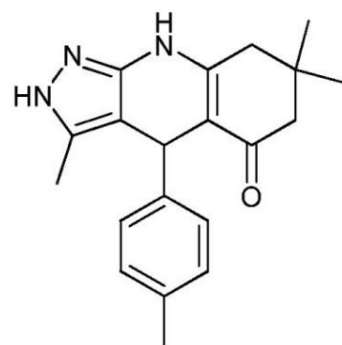
10



17

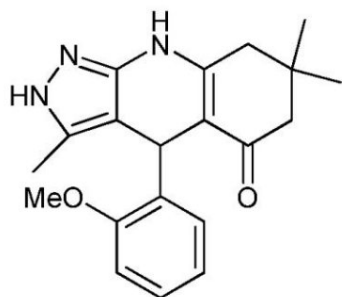


18

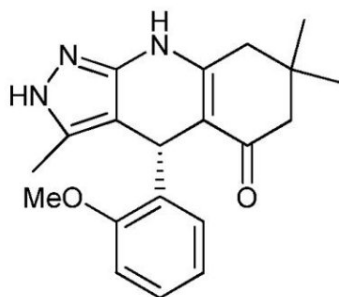


19

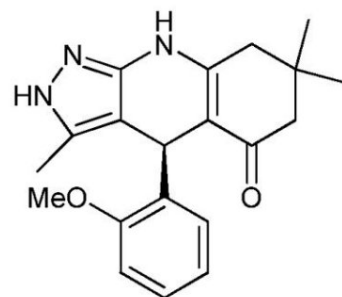
20



20

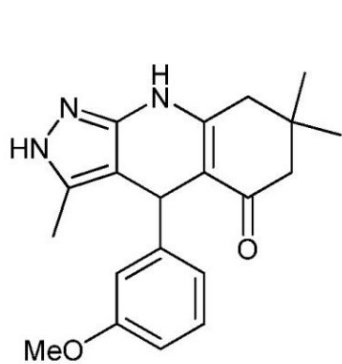


21

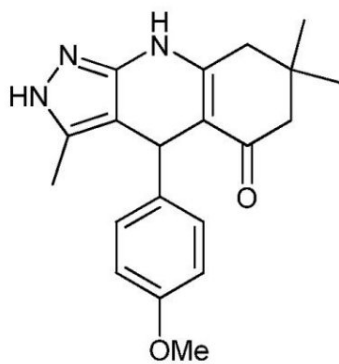


22

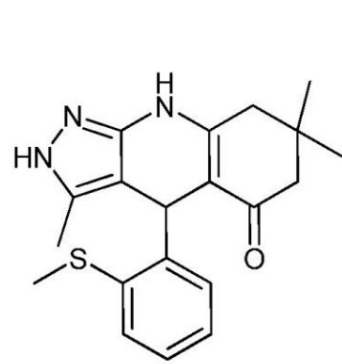
30



23



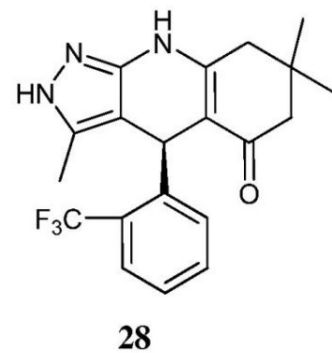
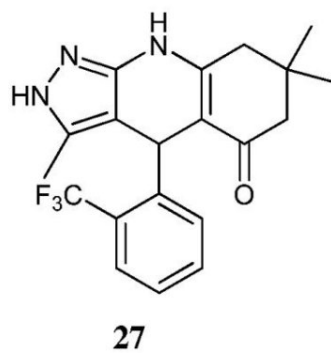
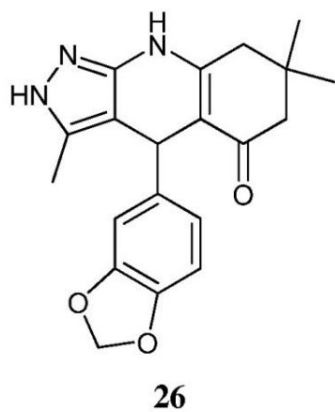
24



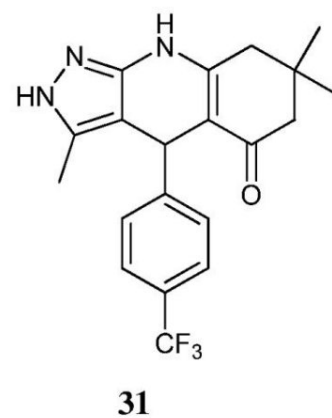
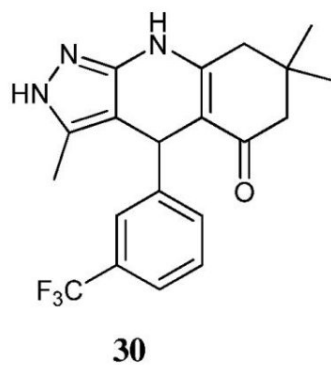
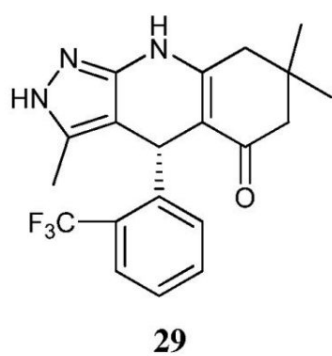
25

40

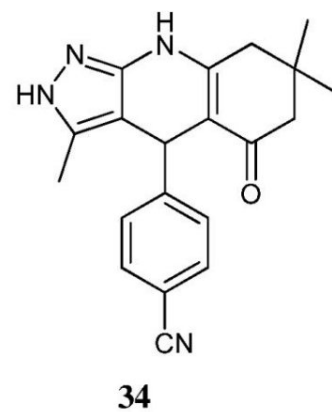
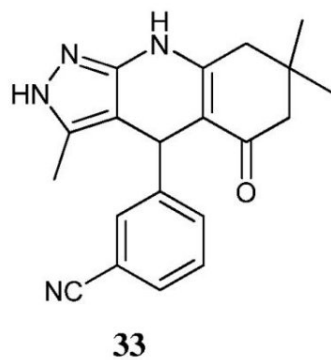
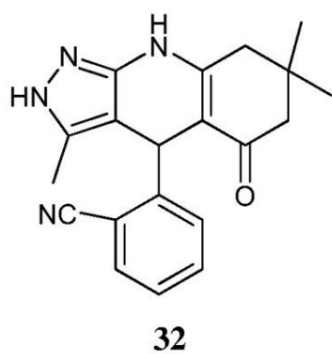
## 【化 17 - 3】



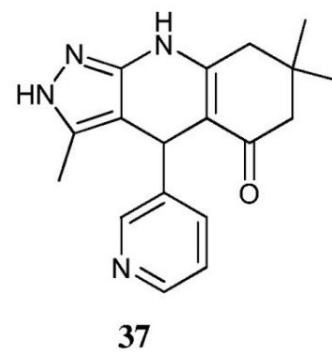
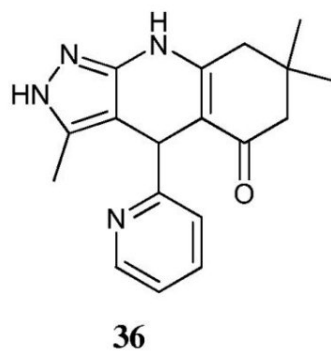
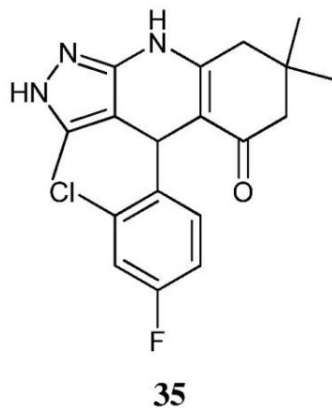
10



20

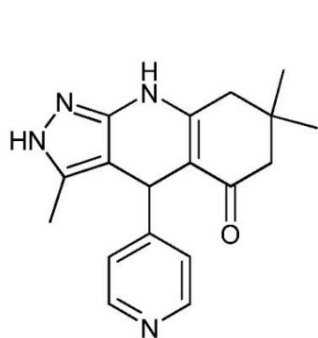


30

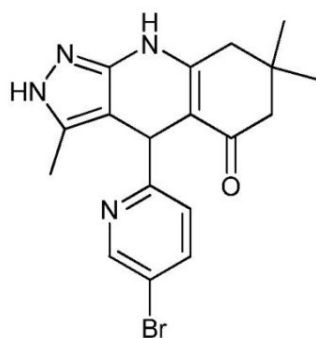


40

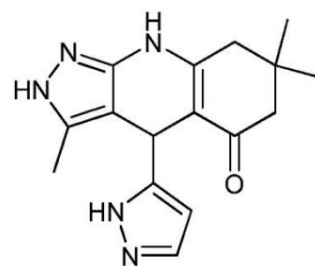
【化 17 - 4】



38

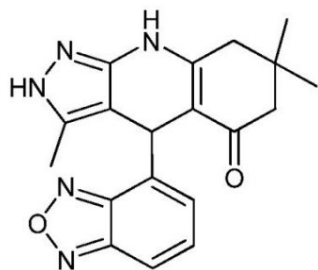


39

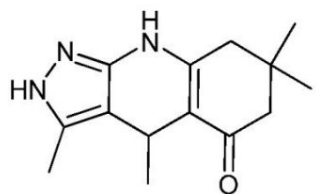


40

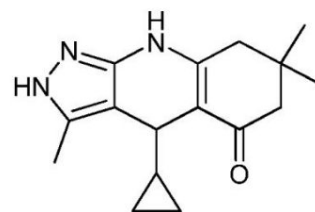
10



41

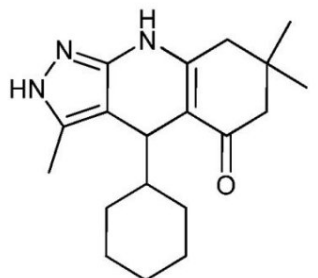


42

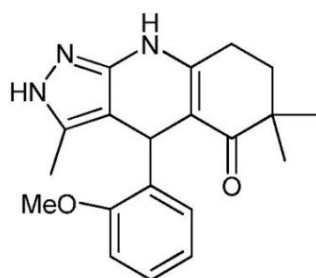


43

20



44

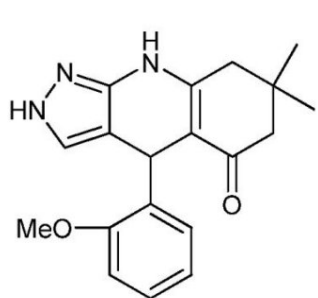


45

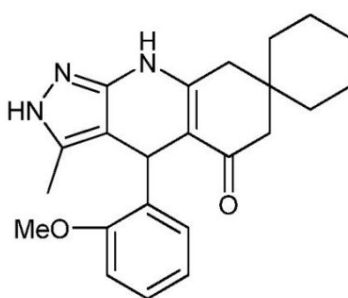


46

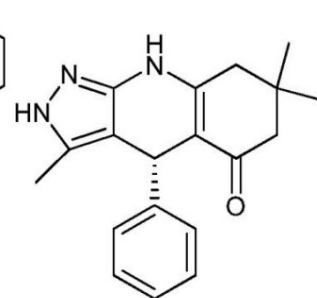
30



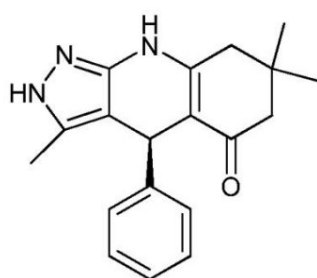
47



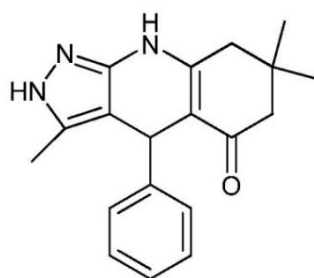
56



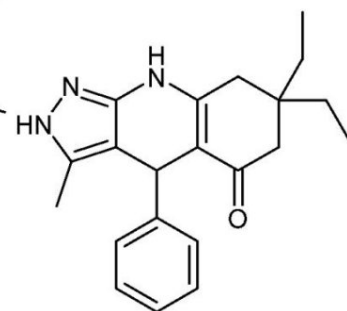
2



3



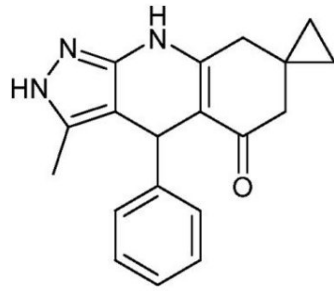
1



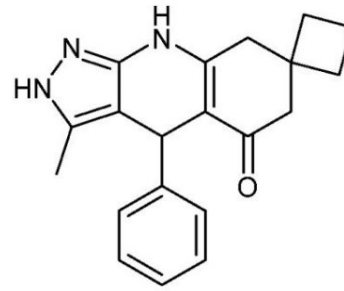
75

40

## 【化 17 - 5】

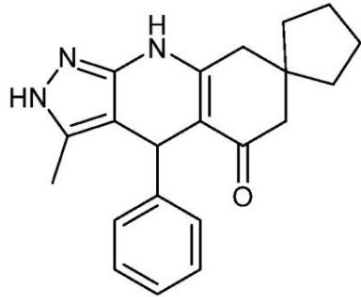


77

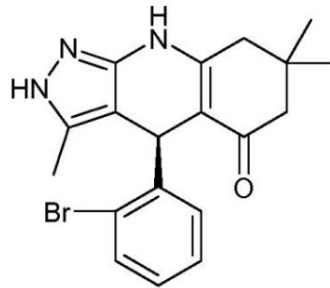


78

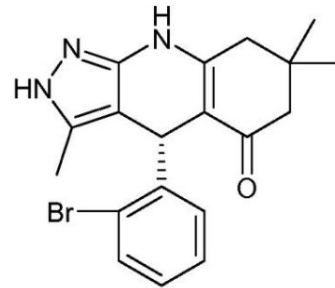
10



79

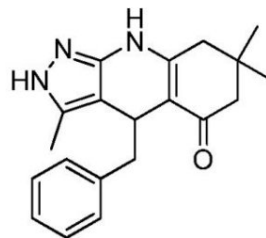


80



81

20



122

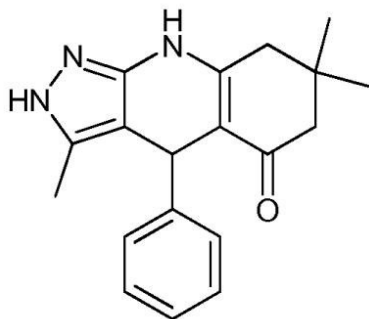
およびその薬理上許容される塩を含む。

30

## 【0133】

一部の実施形態においては、化合物は、

## 【化 18】



40

ではない。

## 【0134】

一部の実施形態においては、本発明は、式 I の化合物およびその薬理上許容される塩を提供する。式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^1$  および  $R^2$  は同時には水素でない。または、 $R^1$  および  $R^2$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し

50



、 $R^1$  および  $R^2$  によって形成される環は、アリールもしくはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

$R^3$  は水素またはフルオロであり、

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールから選択される。または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

10

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

ただし、 $R^1$  または  $R^2$  が水素であるときに、 $R^3$  は水素ではない。

#### 【0135】

一部の実施形態においては、本発明は、式 I の化合物およびその薬理上許容される塩を提供し、式中、

20

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、ここで  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも 1 つはエチルであり、

$R^3$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択される。

30

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、2 つの  $R^B$  基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

40

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、

50

および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

ただし、 $R^1$  または  $R^2$  が水素であるときには、 $R^3$  は水素、 $-OH$ 、または  $-CH_3$  ではない。

#### 【0136】

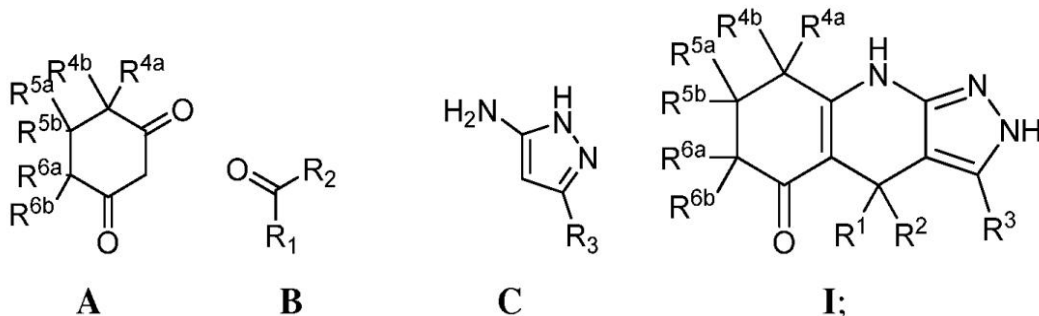
一部の実施形態においては、提供される化合物は、キナーゼまたはその変異体もしくはバリエーションを阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は GSK3 を阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は CK1 を阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物はキナーゼ（例えば GSK3 または CK1）を、例えば、本明細書に記載される試験によって測定された場合に阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は、キナーゼ（例えば GSK3 または CK1）を  $30\mu$  以下の  $IC_{50}$  で阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は、キナーゼを  $5\mu$  以下の  $IC_{50}$  で阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は、キナーゼを  $1\mu$  以下の  $IC_{50}$  で阻害する。一部の実施形態においては、提供される化合物は、キナーゼを  $0.1\mu$  以下の  $IC_{50}$  で阻害する。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 および GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して GSK3 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも GSK3 に対して少なくとも 10 倍活性である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも GSK3 に対して少なくとも 5 倍活性である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも GSK3 に対して少なくとも 2 倍活性である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼと比較して CK1 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、CDK5 と比較して CK1 に選択的である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも CK1 に対して少なくとも 10 倍活性である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも CK1 に対して少なくとも 5 倍活性である。一部の実施形態においては、化合物は、他のキナーゼ（例えば CDK5）よりも CK1 に対して少なくとも 2 倍活性である。一部の実施形態においては、GSK3 選択的な阻害剤が、汎 GSK3 阻害剤よりも有利である。一部の実施形態においては、GSK3 選択的な阻害剤が、汎 GSK3 阻害剤よりも有利である。

#### 【0137】

##### 化合物を調製する方法

一態様においては、本発明は、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I の化合物およびその塩）を調製する方法を提供する。一部の実施形態においては、本発明の方法は、式 A の化合物またはその塩を、式 B の化合物またはその塩および式 C の化合物またはその塩と、好適な条件下において接触させて、式 I の化合物またはその塩を提供することを含む。

## 【化 19】



10

式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^1$  および  $R^2$  は同時には水素でない。または、 $R^1$  および  $R^2$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、 $R^1$  および  $R^2$  によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

$R^3$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択される。

20

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、2つの  $R^B$  基がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

30

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールから選択される。または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

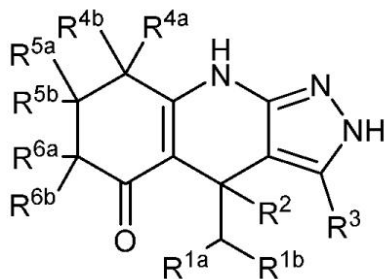
40

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

## 【0138】

別の態様においては、本発明は、式 I' の化合物、

【化 2 0】



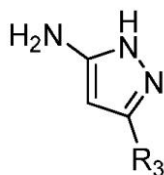
I',

10

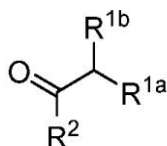
またはその塩を調製する方法を提供する。この方法は、

式 C の化合物またはその塩を、式 D の化合物またはその塩と、好適な条件下において接触させて、式 E の化合物またはその塩を提供すること、

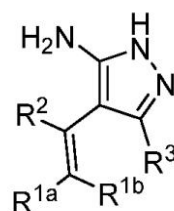
【化 2 1】



C



D

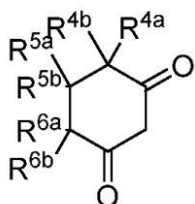


E;

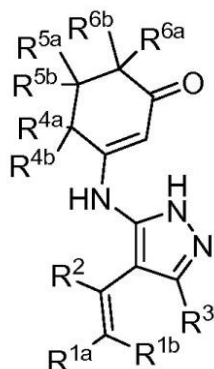
20

式 E の化合物またはその塩と式 A の化合物またはその塩とを、好適な条件下において連結して、式 F の化合物またはその塩を提供すること、

【化 2 2】



A



F;

30

および、式 F の化合物またはその塩を好適な条件下において環化させて、式 I' の化合物またはその塩を提供すること、

40

を含む。式中、

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は、独立して、水素および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員飽和もしくは不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

R<sup>2</sup> は、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、R<sup>1a</sup> および R<sup>2</sup> がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、R<sup>1a</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される環は

50

、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

$R^3$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)R^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2 R^A$ 、 $-NR^B SO_2 R^A$ 、および  $-SO_2 N(R^B)_2$  からなる群から選択される。

10

各  $R^A$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。

各  $R^B$  は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、2つの  $R^B$  基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

20

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

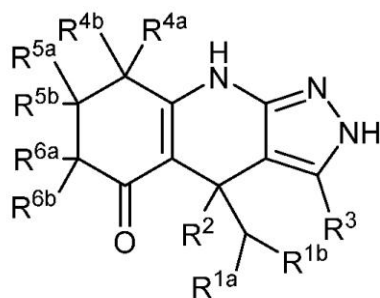
30

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、独立して、水素および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。

【0139】

本発明の別の態様は、式 I' の化合物、

【化23】



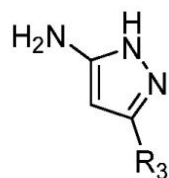
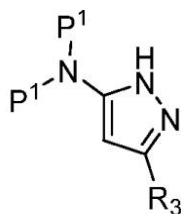
I',

40

またはその塩を調製する方法に関する。この方法は、

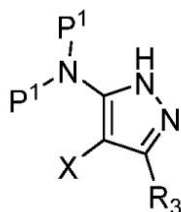
式 C の化合物またはその塩の第1級アミノ基を保護して、式 G の化合物またはその塩を提供すること、

【化 2 4】

**C****G;**

式 G の化合物またはその塩をハロゲン化して、式 H の化合物またはその塩を提供すること、 10

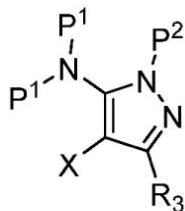
【化 2 5】

**H;**

20

式 H の化合物またはその塩の第 2 級アミノ基を保護して、式 J の化合物またはその塩を提供すること、

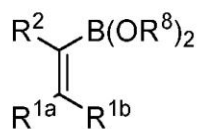
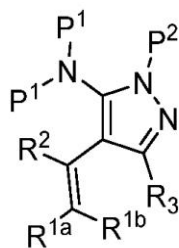
【化 2 6】

**J;**

30

式 J の化合物またはその塩を、式 K のボロン酸もしくはエステルまたはその塩とカップリングさせて、式 L の化合物またはその塩を提供すること、

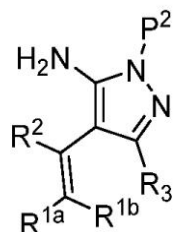
【化 2 7】

**K****L;**

40

第 1 級アミノ基、式 L の化合物またはその塩を脱保護して、式 M の化合物またはその塩を提供すること、

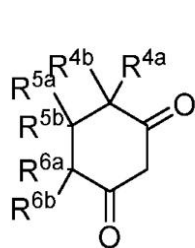
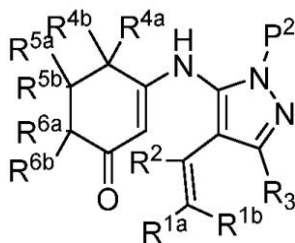
## 【化 2 8】

**M;**

式 M の化合物またはその塩と式 A の化合物またはその塩とを連結して、式 N の化合物またはその塩を提供すること、

10

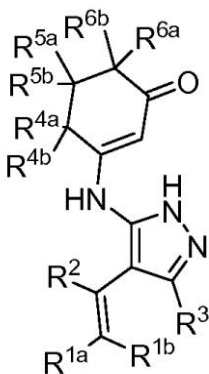
## 【化 2 9】

**A****N;**

20

第 2 級アミノ基、式 N の化合物またはその塩を脱保護して、式 F の化合物またはその塩を提供すること、

## 【化 3 0】

**F;**

30

式 F の化合物またはその塩を、好適な条件下において環化させて、式 I' の化合物またはその塩を提供すること、

を含む。式中、

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は、独立して、水素および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

40

R<sup>2</sup> は、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。または、R<sup>1a</sup> および R<sup>2</sup> がそれらの介在原子と一緒に、任意選択で置換される 3 ~ 7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成し、R<sup>1a</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される環は、アリールまたはヘテロアリール環と任意選択で縮合し得る。

R<sup>3</sup> は、水素、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置

50

換されるフェニル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)R^A$ 、 $-NR^BC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=O)OR^A$ 、 $-SC(=O)R^A$ 、 $-C(=NR^B)R^A$ 、 $-C(=NR^B)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=NR^B)R^B$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^B)_2$ 、 $-NR^BC(=S)R^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-NR^BSO_2R^A$ 、および $-SO_2N(R^B)_2$ からなる群から選択される。

各 $R^A$ は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択される。

10

各 $R^B$ は、独立して、水素、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるカルボシクリル、任意選択で置換されるヘテロシクリル、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、または、2つの $R^B$ 基がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成する。

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

20

$R^{5a}$ および $R^{5b}$ は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任意選択で置換される脂肪族、任意選択で置換されるアリール、および任意選択で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、または、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択される。または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ がそれらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換される3～7員飽和炭素環式もしくはヘテロ環式の環を形成する。

$P^1$ のそれぞれは独立して窒素保護基であり、または、 $P^1$ の2つが一緒にあって、任意選択で置換されるヘテロ環式の環を形成し、

30

Xはハロゲンであり、

$P^2$ は窒素保護基であり、 $P^1$ のいずれとも異なり、

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ は、独立して、水素および任意選択で置換される脂肪族からなる群から選択され、

$R^8$ のそれぞれは、独立して、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。または、 $R^8$ の2つが一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロ環式の環を形成する。

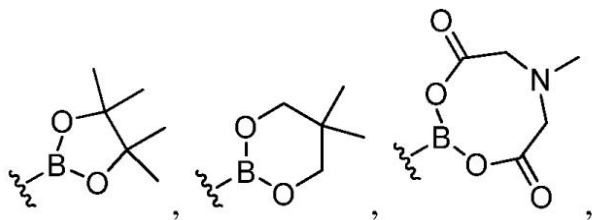
40

#### 【0140】

一部の実施形態においては、 $P^1$ の2つが一緒にあってフタリイミドを形成する。一部の実施形態においては、 $P^2$ は $EtOCH(CH_3)-$ である。一部の実施形態においては $R^1$ は水素である。一部の実施形態においては、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ水素である。一部の実施形態においては、 $R^3$ は、水素、フッ素、塩素、またはメチルである。一部の実施形態においては、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、それぞれ水素である。一部の実施形態においては、Xはヨウ素または臭素である。一部の実施形態においては、Xはヨウ素である。一部の実施形態においては、 $R^8$ の2つはそれぞれ水素である。または、 $R^8$ の2つが一緒にあって、次式、

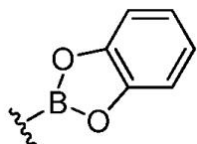


## 【化 3 1】



または、

## 【化 3 2】



のヘテロ環式の環を形成する。

一部の実施形態においては、 $R^8$  の 2 つはそれぞれ水素である。一部の実施形態においては、好適な条件は、酸の存在もしくは少なくとも約 25 °C の温度またはそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態においては、好適な条件は、酸（例えば、p - トルエンスルホン酸（PTSA）またはトリフルオロ酢酸（TFA））の存在を含む。一部の実施形態においては、好適な条件は、アルコール（例えば、エタノールまたはメタノール）の存在を含む。一部の実施形態においては、好適な条件は、少なくとも約 25 °C（例えば、少なくとも約 40 °C、少なくとも約 70 °C、少なくとも約 110 °C、または少なくとも約 150 °C）の温度を含む。一部の実施形態においては、好適な条件は、マイクロ波の照射を含む。一部の実施形態においては、好適な条件は、本明細書に記載される好適な条件の組み合わせを含む。

## 【0141】

医薬組成物および投与

本開示は医薬組成物を提供し、これは、本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に記載される式 I、II、もしくは III の化合物またはその薬理上許容される塩、および任意選択で薬理上許容される添加剤を含む。当業者には当然のことながら、本明細書に記載される化合物またはその塩は、種々の形態、例えば、非晶質、水和物、溶媒和物、または多形として存在し得る。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして提供される。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物またはその薬理上許容される塩は、医薬組成物中に有効量で提供される。一部の実施形態においては、有効量は治療有効量である。一部の実施形態においては、有効量は、キナーゼ（例えば GSK3 または CK1）を阻害するために有効な量である。一部の実施形態においては、有効量は、キナーゼを介する障害を治療するために有効な量である。一部の実施形態においては、有効量は予防有効量である。一部の実施形態においては、有効量は、キナーゼを介する障害を予防するために有効な量である。

## 【0142】

薬理上許容される添加剤は、任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液状基剤、分散、懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘もしくは乳化剤、保存料、固形結合剤、滑剤などを、所望の具体的な剤形に適するように含む。医薬組成物、薬剤の調剤および/または製造の一般的な考慮事項は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) に見いだされ得る。

## 【0143】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の分野において公知の任意の方法によって調剤され得る。通常は、かかる調剤方法は、本明細書に記載される化合物（「有効成分」

10

20

30

40

50

）を担体および／または１つ以上の他の補助成分と結合し、次に、必要であるおよび／または望ましい場合には、その製品を成形および／または包装して所望の単または複数回分の単位にするという、ステップを含む。

【 0 1 4 4 】

医薬組成物は、バルクとして、１回分のユニットドーズとして、および／または１回分のユニットドーズの複数個として、調剤、包装、および／または販売され得る。「ユニットドーズ」は、有効成分の所定量を含む医薬組成物の個別的な量である。有効成分の量は、通常は、対象に対して投与されるはずの有効成分の用量、および／またはかかる用量の好都合な分画、例えばかかる用量の  $1/2$  または  $1/3$  に等しい。

【 0 1 4 5 】

有効成分、薬理上許容される添加剤、および／または任意のさらなる成分の相対量は、本開示の医薬組成物中において、治療される対象の素性、体格、および／または状態に応じて、さらには、組成物が投与される経路に応じて、様々であろう。例えば、組成物は、 $0.1\% \sim 100\% (w/w)$  の有効成分を含み得る。

【 0 1 4 6 】

提供される医薬組成物の製造に用いられる薬理上許容される添加剤は、不活性な希釈剤、分散および／または造粒剤、界面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤、滑剤、ならびに／あるいは油を含む。ココアバターおよび座薬用ワックスなどの添加剤、着色料、コーティング剤、甘味料、香料、ならびに芳香剤も、組成物中に存在し得る。

【 0 1 4 7 】

例示的な希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、ショ糖、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、およびそれらの混合物を含む。

【 0 1 4 8 】

例示的な造粒および／または分散剤は、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、タピオカ澱粉、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ペントナイト、セルロースおよび木材生成物、天然海綿、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、カルボキシメチル澱粉ナトリウム（澱粉グリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、糊化デンプン（スターチ 1500）、微結晶デンプン、非水溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（ビーガム）、ラウリル硫酸ナトリウム、第４級アンモニウム化合物、およびそれらの混合物を含む。

【 0 1 4 9 】

例示的な界面活性剤および／または乳化剤は、天然の乳化剤（例えばアカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、ウールファット、コレステロール、ワックス、およびレシチン）、コロイド状粘土（例えばペントナイト（ケイ酸アルミニウム）およびビーガム（ケイ酸アルミニウムマグネシウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセ

10

20

30

40

50

ルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween-20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween-60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(Tween-80)、ソルビタンモノパルミテート(Span-40)、ソルビタンモノステアレート(Span-60)、ソルビタントリステアレート(Span-65)、グリセリルモノオレート、ソルビタンモノオレート(Span-80))、ポリオキシエチレンエステル(例えばモノステアリン酸ポリオキシエチレン(Myrij-45)、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、およびソルトール)、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばクレモフォア(商標))、ポリオキシエチレンエーテル、(例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij-30))、ポリ(ビニルピロリドン)、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ブルコニックF68、ポロキサマー188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および/またはそれらの混合物を含む。

#### 【0150】

例示的な結合剤は、デンプン(例えばコーンスターチおよび澱粉糊)、ゼラチン、糖(例えばショ糖、グルコース、ブドウ糖、デキストリン、モラセス、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成ガム(例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスエキス、パンワール(panwar)ガム、ガティガム、イサポル(isapol)殻粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(ビーガム)、およびカラマツアラボガラクタン)、アルギン酸、ポリエチレンオキッド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、および/またはそれらの混合物を含む。

#### 【0151】

例示的な保存料は、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物保存料、抗真菌保存料、アルコール保存料、酸性保存料、および他の保存料を含む。

#### 【0152】

例示的な抗酸化剤は、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル(acorbyl)、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、ピロ亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを含む。

#### 【0153】

例示的なキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)ならびにその塩および水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸ならびにその塩および水和物(例えばクエン酸一水和物)、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩および水和物を含む。例示的な抗微生物保存料は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルを含む。

#### 【0154】

例示的な抗真菌保存料は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、

10

20

30

40

50

安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を含む。

【0155】

例示的なアルコール保存料は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、およびフェニルエチルアルコールを含む。

【0156】

例示的な酸性保存料は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 $\beta$ -カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を含む。

【0157】

他の保存料は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロオキシム (deteroxime) メシレート、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエンド (toluened) (BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム (SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、およびEuxylを含む。一部の実施形態においては、保存料は抗酸化剤である。別の実施形態においては、保存料はキレート剤である。

【0158】

例示的な緩衝剤は、クエン酸緩衝溶液、酢酸緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセブチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レプリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびそれらの混合物を含む。

【0159】

例示的な滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸 (behanate) グリセリル、水添植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物を含む。

【0160】

例示的な天然油は、アーモンド、アンズ核、アボカド、ババス、ベルガモット、クロスグリ種子、ルリジサ、ケード、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ヒョウタン、葡萄種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、アオモジ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、ヤシ、パーム核、ピーチ核、ピーナッツ、ケシ種子、カボチャ種子、セイヨウアブラナ、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、ビャクダン、サザンカ、キダチハッカ、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、椿、ベチバー、クルミ、および小麦胚芽油を含む。例示的な合成油は、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン 360、ミリスチン酸イソプロピル、ミネラルオイル、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーンオイル、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 6 1 】

経口および非経口投与のための液状剤形は、薬理上許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。有効成分に加えて、液状剤形は、当分野において一般的に用いられる不活性な希釈剤を含み得る。それらは、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（例えば、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物である。不活性な希釈剤以外に、経口組成物は、補助剤、例えば湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香料、および芳香剤を含み得る。非経口投与のための一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、可溶化剤、例えばクレモフォール（商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの混合物と混合される。

10

## 【 0 1 6 2 】

注射剤、例えば、無菌の注射用の水性または油性懸濁液が、公知技術に従って、適当な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて、調剤され得る。無菌注射剤は、無毒で非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液、懸濁液、またはエマルション、例えば1, 3 - ブタンジオール中の溶液であり得る。用いられ得る許容可能な基剤および溶媒には、水、リンゲル液（USP）、および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的のためには、任意の無刺激性の不揮発性油が用いられ得、合成モノまたはジグリセリドを含む。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射液の調製に用いられる。

20

## 【 0 1 6 3 】

注射剤は、例えば、細菌リテーナフィルタによる濾過によって、あるいは、滅菌剤を無菌固形組成物の形態（これは、使用前に滅菌水または他の無菌の注射液媒体中に溶解または分散され得る）で組み込むことによって、滅菌され得る。

## 【 0 1 6 4 】

薬物の効果を延ばすためには、多くの場合に、皮下または筋肉内注射による当該薬物の吸収を減速させることが望ましい。これは、低い水溶性を有する結晶または非結晶材料の懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度は、すなわちその溶解速度に依存し、これは翻って結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。または、非経口投与された薬剤形の遅延された吸収は、薬物を油系基剤中に溶解または懸濁することによって達成される。

30

## 【 0 1 6 5 】

直腸または腔内投与用の組成物は、通常は座薬であり、本明細書に記載される化合物を好適な非刺激性の添加剤または担体（例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、もしくは座薬用ワックス）と混合することによって調製され得る。それらは、常温において固体であるが体温においては液体であり、したがって直腸または腔腔において融けて有効成分を放出する。

## 【 0 1 6 6 】

40

経口投与用の固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末剤、および顆粒剤を含む。かかる固形剤形においては、有効成分が、少なくとも1つの不活性な薬理上許容される添加剤または担体と混合される。それらは、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウム、ならびに／あるいはa) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸塩、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯もしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一部のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第4級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸着剤

50

、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに i) 滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物である。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合には、剤形は緩衝剤を含み得る。

#### 【 0 1 6 7 】

類似の種類の固形組成物が、ソフトおよびハードの充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として用いられ得、添加剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸薬および顆粒剤という固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬調剤分野において周知の他のコーティングを用いて調剤され得る。それらは任意選択で乳白剤を含み得、有効成分を、専らまたは優先的に腸管の特定の部位において、任意選択で遅延された様式で放出する組成物からなり得る。用いられ得る包埋用組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。類似の種類の固形組成物が、ソフトおよびハードの充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として用いられ得、添加剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる。

10

#### 【 0 1 6 8 】

有効成分は、上記の 1 つ以上の添加剤によるマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣剤、カプセル剤、丸薬、および顆粒剤という固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御型コーティング、および医薬調剤分野において周知の他のコーティングを用いて調剤され得る。かかる固形剤形においては、有効成分は、少なくとも 1 つの不活性な希釈剤、例えばショ糖、ラクトース、またはデンプンと混合され得る。かかる剤形は、通常の慣行として、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化用滑剤および他の錠剤化用助剤、かかるステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合には、剤形は緩衝剤を含み得る。それらは任意選択で乳白剤を含み得、有効成分を、専らまたは優先的に腸管の特定の部位において、任意選択で遅延された様式で放出する組成物からなり得る。用いられ得る包埋用組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

20

#### 【 0 1 6 9 】

提供される化合物の外用および / または経皮投与用の剤形は、軟膏、ペースト剤、クリーム、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液、スプレー剤、吸入剤、および / または貼付剤を含み得る。通常は、有効成分は、無菌条件下において、薬理上許容される担体および / または任意の必要な保存料および / または緩衝剤と適宜混合される。さらに、本開示は、経皮パッチの使用も包含する。これは、多くの場合に、肉体への有効成分の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する。かかる剤形は、例えば、有効成分を適切な媒体中に溶解および / または調合することによって、調製され得る。その代わりにまたはそれに加えて、その速度は、速度制御膜を設けることによって、ならびに / あるいは有効成分をポリマーマトリックスおよび / またはゲル中に分散することによって、制御され得る。

30

#### 【 0 1 7 0 】

本明細書に記載される皮内医薬組成物を送達する際の使用に好適な器具は、ショートニードル型器具、例えば、米国特許第 4,886,499 号、第 5,190,521 号、第 5,328,483 号、第 5,527,288 号、第 4,270,537 号、第 5,015,235 号、第 5,141,496 号、および第 5,417,662 号に記載されているものを含む。皮内組成物は、皮膚中への針の実効挿入長を制限する器具、例えば、PCT 公報第 W099/34850 号に記載されているものおよびその機能的均等物によって、投与され得る。液体用ジェットインジェクタによって、および / または、角質層を貫通して真皮に届く噴射を生ずる針によって、真皮に液状ワクチンを送達するジェットインジェクション器具が好適である。ジェットインジェクション器具は、例えば、米国特許第 5,480,381 号、第 5,599,302 号、第 5,334,144 号、第 5,993,412 号、第 5,649,912 号、第 5,569,189 号、第 5,704,911 号、第 5,383,851 号、第 5,893,397 号、第 5,466,220 号、第 5,339,163 号、第 5,312,335 号、第 5,503,627 号、第 5,064,413 号、第 5,520,639 号、第 4,596,556 号、第 4,790,

40

50

824号、第4,941,880号、第4,940,460号、ならびにPCT公報第W097/37705号および第W097/13537号に記載されている。圧縮ガスを用いて粉末形態のワクチンを加速させ、皮膚の外層から真皮まで通す噴射式の粉末/粒子送達器具が好適である。その代わりにまたはそれに加えて、従来のシリンジが、皮内投与の古典的なマントゥー法において用いられ得る。

【0171】

外用に好適な製剤は、液状および/または半液状製剤、例えばリニメント剤、ローション剤、水中油型および/または油中水型エマルジョン、例えばクリーム、軟膏、および/またはペースト剤、および/または溶液および/または懸濁液を含むが、これらに限定されない。外用可能な製剤は、例えば、約1%~約10%(w/w)の有効成分を含み得る。ただし、有効成分の濃度は、溶媒中への有効成分の溶解度の限界まで高くあり得る。外用のための製剤は、本明細書に記載されるさらなる成分の1つ以上をさらに含み得る。

10

【0172】

提供される医薬組成物は、口腔からの経肺投与に好適な製剤として、調剤、包装、および/または販売され得る。かかる製剤は、有効成分を含んで約0.5~約7ナノメートルまたは約1~約6ナノメートルの範囲の直径を有する乾燥粒子からなり得る。かかる組成物は好都合には乾燥粉末剤の形態であって、投与のためには、プロペラント流が導入されて粉末剤を分散させ得る乾燥粉末リザーバを含む器具を用い、および/または、自己噴射性溶媒/粉末の投薬容器(例えば、密封容器中の低沸点のプロペラント中に溶解および/または懸濁された有効成分を含む器具)を用いる。かかる粉末剤は、重量による粒子の少なくとも98%が0.5ナノメートルよりも大きい直径を有し、個数による粒子の少なくとも95%が7ナノメートル未満の直径を有する粒子を含む。または、重量による粒子の少なくとも95%が1ナノメートルよりも大きい直径を有し、個数による粒子の少なくとも90%が6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末剤組成物は、糖などの固形の微粉末希釈剤を含み得、好都合にはユニットドーズ形態で提供される。

20

【0173】

低沸点のプロペラントは、通常は、大気圧において華氏65度未満の沸点を有する、液状のプロペラントを含む。通常は、プロペラントは組成物の50~99.9%(w/w)を構成し得、有効成分は組成物の0.1~20%(w/w)を構成し得る。プロペラントは、さらなる成分、例えば液状の非イオン性および/または固形のアニオン性の界面活性剤および/または固形の希釈剤(これは、有効成分を含む粒子と同じオーダーの粒径を有し得る)をさらに含み得る。

30

【0174】

経肺送達用に調剤される医薬組成物は、有効成分を、溶液および/または懸濁液の液滴の形態で提供し得る。かかる製剤は、有効成分を含んで任意選択で無菌の、水性および/または希アルコール性溶液および/または懸濁液として調剤、包装、および/または販売され得、好都合には、任意のネブライゼーションおよび/または霧化器具を用いて投与され得る。かかる製剤は1つ以上のさらなる成分をさらに含み得、それらは、香料、例えばサッカリンナトリウム、揮発油、緩衝剤、界面活性剤、および/または保存料、例えばヒドロキシ安息香酸メチルを含むが、限定されない。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均直径を有し得る。

40

【0175】

経肺送達に有用なものとして本明細書に記載される製剤は、医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、有効成分を含む粗粒粉末剤であって、約0.2~500マイクロメートルの平均粒子を有する。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末剤容器からの鼻腔による急速な吸入によって、投与される。

【0176】

鼻腔内投与に適した製剤は、例えば、有効成分の大体少なくとも0.1%(w/w)、多くは100%(w/w)を含み得、本明細書に記載されるさらなる成分の1つ以上を含み得る。提供される医薬組成物は、口腔内投与用の製剤として調剤、包装、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を用いて作られた錠剤および/または

50

ロゼンジの形態であり得、例えば、0.1 ~ 20% (w/w) の有効成分（残部は、経口的に溶解可能および/または分解可能な組成物からなる）と、任意選択で、本明細書に記載されるさらなる成分の1つ以上とを含有し得る。または、口腔内投与用の製剤は、有効成分を含む粉末剤ならびに/あるいはエアロゾル化および/または霧化された溶液および/または懸濁液を、含み得る。かかる粉末化された、エアロゾル化された、および/またはエアロゾル化された製剤は、分散したときには、約0.1 ~ 約200ナノメートルの範囲の平均粒および/または液滴径を有し得、本明細書に記載されるさらなる成分の1つ以上をさらに含み得る。

#### 【0177】

提供される医薬組成物は、経眼投与用の製剤として、調剤、包装、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば点眼薬の形態であり得、例えば、水性または油性の液状担体中の有効成分の0.1 / 1.0% (w/w) 溶液および/または懸濁液を含む。かかる点薬は、緩衝剤、塩、および/または本明細書に記載されるさらなる成分の1つ以上の他のものをさらに含み得る。有用な他の経眼投与可能な製剤は、有効成分を微結晶形態および/またはリポソーム製剤として含むものを含む。点耳薬および/または点眼薬は、本開示の範囲内であると考えられる。

10

#### 【0178】

本明細書において提供される医薬組成物の説明は、ヒトへの投与に好適な医薬組成物に主として関するものであるが、当業者には当然のことながら、かかる組成物は、通常はあらゆる種類の動物への投与に好適である。組成物を種々の動物への投与にとって好適にするための、ヒトへの投与に好適な医薬組成物の改変は周知である。通常の獣医薬理学者は、通常の実験によって、かかる改変を設計および/または実施できる。

20

#### 【0179】

本明細書において提供される化合物は、通常は、投与の容易さおよび投薬の一定性のために、単位剤形で調剤される。しかし、当然のことながら、提供される組成物の合計の1日用量は、正しい医学的判断の範囲内において、担当医によって決定されることになる。任意の具体的な対象または生物のための具体的な治療有効量レベルは、種々の因子、例えば、治療されようとする疾患、障害、または状態および障害の重症度、用いられる具体的な有効成分の活性、用いられる具体的な組成物、対象の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食事、用いられる具体的な有効成分の投与時間、投与経路、および排泄速度、治療期間、用いられる具体的な有効成分と組み合わせるまたは同時に用いられる薬物、ならびに、医学の分野において周知のその他の因子によって決まることになる。

30

#### 【0180】

本明細書において提供される化合物および組成物は、任意の経路によって投与され得る。それらは、経腸（例えば経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、脊髄内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸、膣内、腹腔内、外用（例えば、粉末剤、軟膏、クリーム、および/または点薬による）、粘膜、経鼻、バツカル (bucal)、舌下、気管内点滴、気管支内点滴、および/または吸入、ならびに/あるいは、経口スプレー剤、鼻腔スプレー剤、および/またはエアロゾルを含む。特に考えられる経路は、経口投与、静脈内投与（例えば全身的な静脈注射）、輸血および/またはリンパ輸注による局所的な投与、および/または患部への直接的な投与である。通常は、投与の最も適切な経路は、種々の因子、例えば薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境中におけるその安定性）および/または対象の状態（例えば、対象が経口投与を忍容できるかどうか）に依存しよう。

40

#### 【0181】

有効量を達成するために要求される化合物の正確な量は、対象毎に、例えば、対象の生物種、年齢、および全般的な状態、副作用または障害の重症度、具体的な化合物の正体、投与方法などに応じて、異なる。所望の投薬量は、1日3回、1日2回、1日1回、2日毎、3日毎、毎週、2週毎、3週毎、または4週毎に与えられ得る。一部の実施形態においては、所望の投薬量は、複数回の投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回、またはさらに多くの投与）を用いて与えられ得る。

50



## 【 0 1 8 2 】

一部の実施形態においては、70 kgの成人への1日1回以上の投与のための化合物の有効量は、単位剤形あたり化合物の約0.0001 mg ~ 約3000 mg、約0.0001 mg ~ 約2000 mg、約0.0001 mg ~ 約1000 mg、約0.001 mg ~ 約1000 mg、約0.01 mg ~ 約1000 mg、約0.1 mg ~ 約1000 mg、約1 mg ~ 約1000 mg、約1 mg ~ 約100 mg、約10 mg ~ 約1000 mg、または約100 mg ~ 約1000 mgを含み得る。

## 【 0 1 8 3 】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、約0.001 mg / kg ~ 約1000 mg / kg、約0.01 mg / kg ~ 約mg / kg、約0.1 mg / kg ~ 約40 mg / kg、約0.5 mg / kg ~ 約30 mg / kg、約0.01 mg / kg ~ 約10 mg / kg、約0.1 mg / kg ~ 約10 mg / kg、または約1 mg / kg ~ 約25 mg / kg 対象体重 / 日を与えるのに十分な投薬レベルにおいて、1日1回以上投与されて、所望の治療効果を得ることができる。

10

## 【 0 1 8 4 】

一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、1日1回以上、複数日間投与される。一部の実施形態においては、投与レジメンは、数日間、数週間、数ヶ月、または数年間継続される。

## 【 0 1 8 5 】

当然のことながら、本明細書に記載される用量の範囲は、成人に対する提供される医薬組成物の投与のための手引きを提供している。例えば、児童または思春期に投与されるべき量は、医師または当業者によって決定され得、成人に投与されるよりも低いかまたはそれと同じであり得る。

20

## 【 0 1 8 6 】

当然のことながら、本明細書に記載される化合物または組成物は、1つ以上のさらなる治療活性剤と組み合わせて投与され得る。化合物または組成物は、それらの有効性、力価、および/もしくはバイオアベイラビリティを改善する、それらの代謝を減少および/もしくは変化させる、それらの排泄を抑制する、ならびに/または体内におけるそれらの分布を変化させるさらなる治療活性剤と組み合わせて投与され得る。また、当然のことながら、用いられる治療法は、同一の障害に対する1つの所望の効果を達成し得、および/または別々の効果を達成し得る。

30

## 【 0 1 8 7 】

化合物または組成物は、1つ以上のさらなる治療活性剤と同時に、それに先立って、またはその後投与され得る。通常は、各薬剤は、当該薬剤について定められた用量および/またはタイムスケジュールによって投与されることになる。さらに当然のことながら、この組み合わせに用いられるさらなる治療活性剤は、1つの組成物として一緒に投与され得、または、別の組成物として別々に投与され得る。レジメンに用いられる具体的な組み合わせは、提供される化合物とさらなる治療活性剤および/または達成されるべき所望の治療効果との適合性を考慮に入れることになる。通常は、組み合わせて用いられるさらなる治療活性剤は、それらが単独で用いられるレベルを超えないレベルで用いられるということが予想される。一部の実施形態においては、組み合わせて用いられるレベルは、単独で用いられるレベルを下回る。

40

## 【 0 1 8 8 】

例示的なさらなる治療活性剤は、抗微生物剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗炎症薬、および鎮痛剤を含むが、これらに限定されない。治療活性剤は、有機低分子、例えば薬物化合物（例えば、アメリカ食品医薬品局によって認可され、連邦規則集（CFR）に記載されている化合物）、ペプチド、蛋白質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核蛋白質、ムコ蛋白質、リボ蛋白質、合成ポリペプチドまたは蛋白質、蛋白質に連結された低分子、糖蛋白質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞を含

50

む。

【0189】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、双極性障害および／またはうつ病（例えばリチウム抵抗性のうつ病）を治療する際の使用のためのさらなる治療活性剤（例えば、リチウムおよび／またはケタミン）と組み合わせられる。リチウムは、長いこと、双極性障害および躁症候群のための好まれる治療法であるが、ただし正確な作用機序は見いだすことが困難であった（J. A. Quiroz, T. D. Gould and H. K. Manji, Mol. Interv., 2004, 4, 259）。リチウムは種々の酵素の機能に影響することが公知であり、これは、リチウムが必須のマグネシウム結合部位に関して競合することに帰せられる効果である（W. J. Ryves and A. J. Harwood, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, 280, 720）。  
Li<sup>+</sup>の治療有効量（0.6～1.2 mMの血漿中レベル）は、そのGSK3のIC<sub>50</sub>（IC<sub>50</sub> = 2 mM）にまさしく近い（Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2005, Volume 40, page 137）。

10

【0190】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、AMLを治療する際の使用のためのさらなる治療活性剤（例えば全トランス型レチノイン酸）と組み合わせられる。一部の実施形態においては、提供される化合物とさらなる治療活性剤との組み合わせは、神経疾患、精神疾患（例えば、双極性障害またはうつ病（例えばリチウム抵抗性のうつ病））、代謝障害（例えば糖尿病）、および／または癌（例えばAML）を治療する際に相乗作用を示す。

20

【0191】

本開示には、キット（例えば医薬品パック）も包含される。提供されるキットは、提供される医薬組成物または化合物と容器（例えば、バイアル、アンプル、瓶、シリンジ、および／またはディスペンサー容器、あるいは他の好適な容器）とを含み得る。一部の実施形態においては、提供されるキットは、第2の容器を任意選択でさらに含み得る。これは、提供される医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬品添加剤を含む。一部の実施形態においては、提供される医薬組成物または化合物（容器中にあって提供される）と第2の容器とが結合されて、1つの単位剤形を形成する。

【0192】

使用および治療の方法

30

本明細書に記載される化合物および組成物は、1つ以上のキナーゼの阻害に広く有用である。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物および組成物は、GSK3の活性を阻害するために有用である。一部の実施形態においては、本明細書に記載される化合物および組成物は、CK1を阻害するために有用である。一部の実施形態においては、対象のキナーゼを介する障害を治療する方法が提供され、これは、本明細書に記載される化合物（例えば、式I、II、またはIIIの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を、治療の必要がある対象に対して投与することを含む。一部の実施形態においては、有効量は治療有効量である。一部の実施形態においては、有効量は予防有効量である。一部の実施形態においては、対象はキナーゼを介する障害を患っている。一部の実施形態においては、対象はキナーゼを介する障害にかかりやすい。一部の実施形態においては、キナーゼを介する障害はGSK3を介する障害（例えば、GSK3を介する障害、GSK3を介する障害）である。一部の実施形態においては、キナーゼを介する障害は、CK1を介する障害（例えばCK1を介する障害）である。

40

【0193】

用語「キナーゼを介する障害」（例えば、GSK3を介する障害、CK1を介する障害）は、1つ以上のキナーゼ（例えばGSK3もしくはCK1）またはその変異体が役割を果たしていることが公知の任意の疾患、障害、または他の有害状態を意味する。したがって、一部の実施形態においては、本開示は、1つ以上のキナーゼ（例えばGSK3またはCK1）が役割を果たしていることが公知の1つ以上の疾患を治療すること、またはその重症度を弱めることに関する。

50

## 【0194】

一部の実施形態においては、本開示は、キナーゼを阻害する方法をさらに提供し、これは、キナーゼを本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。一部の実施形態においては、本開示は、GSK3を阻害する方法を提供し、これは、GSK3を本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。一部の実施形態においては、本開示は、CK1を阻害する方法を提供し、これは、CK1を本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量と接触させることを含む。キナーゼは精製または粗製であり得、細胞、組織、または対象中に存在し得る。したがって、かかる方法は、インビトロおよびインビボのキナーゼ活性の阻害を両方とも包含する。一部の実施形態においては、方法はインビトロの方法、例えば、研究ツールとして有用な試験方法である。

10

## 【0195】

一部の実施形態においては、その必要がある対象（例えば、正常よりも高いキナーゼ活性を有する）のキナーゼ活性を阻害する方法が提供され、これは、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を、対象に対して投与することを含む。一部の実施形態においては、その必要がある対象のGSK3活性を阻害する方法が提供され、これは、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を、対象に対して投与することを含む。一部の実施形態においては、その必要がある対象のCK1活性を阻害する方法が提供され、これは、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物）またはその薬理上許容される塩の有効量を、対象に対して投与することを含む。

20

## 【0196】

一部の実施形態においては、一部の実施形態の化合物を投与する動機は、対象の神経疾患または精神疾患を治療するという目的である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、神経疾患（例えば、本明細書に記載される神経疾患）を治療する際に有用である。提供される化合物によって治療される神経疾患は、GSK3 および / または GSK3 を介し得る。一部の実施形態においては、提供される化合物は、精神疾患（例えば、本明細書に記載される精神疾患）を治療する際に有用である。提供される化合物によって治療される精神疾患は、GSK3 および / または GSK3 を介し得る。

30

## 【0197】

用語「神経疾患」は、要素として中枢または末梢神経系の機能不全を有する状態を指す。神経疾患は、神経系の構造または機能の障害を引き起こし得、発生および機能異常、疾患、遺伝子の欠陥、傷害、または毒素に起因する。それらの障害は、中枢神経系（例えば、脳、脳幹、および小脳）、末梢神経系（例えば、脳神経、脊髄神経、ならびに交感および副交感神経系）および / または自立神経系（例えば、不随意運動を制御し、交感および副交感神経系に分類される神経系の一部）を冒し得る。したがって、神経変性疾患は神経疾患の一例である。

40

## 【0198】

用語「神経変性疾患」は、神経細胞または神経細胞支持細胞の減少を特徴とする状態を指し、認知および / または運動の機能障害および / または障害を引き起こす。したがって、この用語は、新たなニューロンの発生を活性化させる薬剤によって後退、抑止、管理、治療、改善、または消滅可能な任意の疾患または障害を指す。神経変性疾患の例は、(i) 慢性神経変性疾患、例えば家族性および孤発性筋萎縮性側索硬化症（それぞれFALSおよびALS）、家族性および孤発性パーキンソン病、ハンチントン病、家族性および孤発性アルツハイマー病、脆弱X症候群、多発性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、びまん性レビー小体病、大脳皮質歯状核黒質変性症、進行性家族性ミオクロームスデんかん、線条体黒質（striatonigral）変性症、捻転ジストニア、家

50

族性振戦、ダウン症、ジル・ド・ラ・トゥレット障害、ハラーフォルデン・シュパッツ病、パンチドランカー、AIDS 認知症、加齢性の認知症、加齢性記憶障害、およびアミロイドーシス関連神経変性疾患、例えば、伝達性海綿状脳症に関連するプリオン蛋白質（PrP）によって引き起こされるもの（クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、スクレイピー、およびクル）、および過剰なシスタチンC蓄積によって引き起こされるもの（遺伝性シスタチンCアンジオパチー）、ならびに、（ii）急性神経変性疾患、例えば外傷性脳損傷（例えば、手術に伴う脳損傷）、脳浮腫、末梢神経損傷、脊髄損傷、リー脳症、ギランバレー症候群、リソソーム蓄積症、例えばリポフスチン症、アルパース病、CNS変性の結果としての眩暈、常習的なアルコールまたは薬物乱用によって生ずる病態、例えば、青斑核および小脳の神経の変性、加齢によって生ずる病態、例えば、認知および運動障害に至る小脳神経および大脳皮質神経の変性、および常習的なアンフェタミン乱用によって生ずる病態、例えば、運動障害に至る大脳基底核神経の変性、局所性外傷（例えば、脳卒中、局所性虚血、血管不全、低酸素性虚血性脳症、高血糖症、低血糖症、または直接的な外傷）に起因する病変、治療薬および治療の有害な副作用として生ずる病態（例えば、グルタミン酸受容体のNMDAクラスのアンタゴニストの抗けいれん薬投薬に反応した、帯状および嗅内皮質神経の変性）、およびウェルニッケ・コルサコフ系の認知症を含む。感覚神経を冒す神経変性疾患は、フリードライヒ運動失調症および網膜神経変性症を含む。他の神経変性疾患は、脊髄損傷に伴う神経損傷または外傷を含む。大脳辺縁および大脳皮質系の神経変性疾患は、脳アミロイドーシス、ピック病、およびレット症候群を含む。上記の例は網羅的であることを意図されておらず、単に用語「神経変性疾患」の例示としての用をなすものである。

10

20

#### 【0199】

アルツハイマー病は、認知のおよび非認知的精神症状を特徴とする変性脳障害である。精神症状はアルツハイマー病においては多く、精神病（幻覚および妄想）が患者の約50%に存在する。統合失調症と同様に、陽性の精神病症状はアルツハイマー病において一般的である。妄想は、通常は、幻覚よりも頻繁に生ずる。アルツハイマー病患者は、陰性症状、例えば諦め、アパシー、低下した情動反応性、決断力の低下、および減退した自発性をも示し得る。実際に、統合失調症の精神病を緩和するために用いられる抗精神病化合物は、アルツハイマー病患者の精神病を緩和する際にも有用である。用語「認知症」は、知覚または意識の低下がない認知および知的機能の低下を指す。認知症は、通常は、失見当識、悪化した記憶、判断、および知能、ならびに浅はかで不安定な感情を特徴とする。

30

#### 【0200】

脆弱X症候群またはマーティン・ベル症候群は遺伝子性の症候群であって、一連の特徴的な身体上、知能上、情動上、および行動上の特徴をもたらす。それらの症状は重度から軽度に渡る。この症候群は、X染色体上にある1種類のトリヌクレオチド遺伝子配列（CGG）の拡大に関係しており、正常な神経発生に必要とされるFMRP蛋白質を発現しなくなってしまう。脆弱X症候群の4つの一般に認められた種類が存在しており、FMR1遺伝子の繰返しCGG配列の長さに関係する。すなわち、正常（29～31個のCGGリピート）、前変異（55～200個のCGGリピート）、完全な変異（200個超のCGGリピート）、および中間またはグレーゾンのアレル（40～60個のリピート）である。通常は、FMR1遺伝子は、CGGコドンの6～55個の繰返し（トリヌクレオチドリピート）を含有する。脆弱X症候群の者においては、FMR1アレルがこのコドンの230個超の繰返しを有する。かかる度合のCGGリピートコドンの拡大は、DNAの当該箇所のメチル化をもたらし、FMR1蛋白質の発現を事実上サイレンシングする。染色体バンドXq27.3に含まれるFMR1座のこのメチル化は、X染色体の収縮をもたらすと信じられている。その箇所は顕微鏡下において「脆弱」に見え、当該症候群にその名称を授けた現象である。FMR1遺伝子の変異は、脆弱X精神遅滞蛋白質FMRPの転写のサイレンシングにつながる。正常な者においては、FMRPはmRNAのかなりの数を制御していると信じられている。FMRPは学習および記憶に重要な役割を果たしており、軸索の発達、シナプスの形成、ならびに神経回路の配線および発達にも関与している

40

50

ように見える。

【0201】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、ルー・ゲーリッグ病とも呼ばれ、進行性で致死性の神経疾患である。ALSは、随意運動を制御する脳および脊髄の特定の神経細胞が次第に変性して、それらの制御下にある筋肉を弱体化および減少させるときに起こり、麻痺状態に至る。現在のところ、ALSの治療薬は存在しない。また、当該疾患を予防するまたはその進行を後退させる確かな治療法も存在しない。

【0202】

パーキンソン病は、筋肉が硬直および鈍重になる随意運動の障害である。当疾患の症状は、一連の筋肉の困難で制御不能な周期的痙攣を含み、それらは震えまたは振戦を生ずる。当疾患は、脳、特に脳幹の前シナプスドーパミン性神経の変性によって引き起こされる。変性の結果として、化学伝達物質ドーパミンの不適切な放出が神経活動中に起こる。現在のところ、パーキンソン病は、数種類の化合物および組み合わせによって治療されている。レボドパ（L-ドーパ）は脳内においてドーパミンに変換され、筋肉の制御を回復するために多くの場合に投与される。ペリンドプリルは、血液脳関門を横切るACE阻害剤であり、L-ドーパに対する患者の運動反応を改善するために用いられる。カルビドパは、脳に達するまでL-ドーパからドーパミンへの変換を遅らせるためにL-ドーパと一緒に投与され、L-ドーパの副作用も減らす。パーキンソン病治療に用いられる他の薬物は、ドーパミン模倣薬ミラベックス（プラミベキソール二塩酸塩）およびレキップ（ロビニロール塩酸塩）、ならびにTasmar（トルカポン）（脳に達する前にレボドパを分解する原因の鍵酵素を遮断する、COMT阻害剤）を含む。

【0203】

用語「精神疾患」は、脳の生活機能および認知プロセスまたは行動に関連する状態または障害を指す。精神疾患は、精神機能を冒す神経系の異常の種類に基づいてさらに分類され得る。精神疾患は、主として、思考、感情、情動、および/または行動の異常に現れ、心痛または機能低下（例えば、認知症または老衰によるその精神機能の低下）をもたらす。用語「精神疾患」は、したがって、場合によっては用語「精神障害」または用語「精神病」と交換可能に用いられる。

【0204】

精神疾患は、個人に生ずる、正常な発達または文化の一部としては予想されない心痛または障害を引き起こすと考えられる心理または行動パターンを、多くの場合に特徴とする。精神障害の定義、判定、および分類は様々であり得るが、疾病及び関連保健問題の国際分類（ICD。世界保健機関WHO刊行）または精神障害の診断と統計マニュアル（DSM。アメリカ精神医学会APA刊行）および他の手引書に挙げられている実施基準が、メンタルヘルス専門家に広く受け入れられている。各人は、種々の精神疾患について、当該分野の医師に受け入れられたそれらおよび他の公刊物に記載された基準を用いて判定され得る。各人の精神疾患の症状および重症度は、それらの公刊物を用いて判定され得る。

【0205】

これらのスキームにおける診断カテゴリーは、解離性障害、気分障害、不安障害、精神病性障害、摂食障害、発達障害、パーソナリティ障害、および他のカテゴリーを含み得る。精神障害の種々のカテゴリー、ならびに病的になり得るヒトの行動および人格の様々な側面が存在する。

【0206】

精神疾患の1つのグループは、思考および認知の障害、例えば統合失調症およびせん妄を含む。精神疾患の第2のグループは、気分の障害、例えば感情障害および不安を含む。精神疾患の第3のグループは、社会的行動の障害、例えば性格障害およびパーソナリティ障害を含む。精神疾患の第4のグループは、学習、記憶、および知能の障害、例えば精神遅滞および認知症を含む。したがって、精神疾患は、統合失調症、せん妄、注意欠陥障害（ADD）、統合失調感情障害、うつ病（例えばリチウム抵抗性のうつ病）、躁病、注意欠陥障害、薬物嗜癖、認知症、激越、アパシー、不安、精神病、パーソナリティ障害、双

極性障害、単極性情動障害、強迫性障害、摂食障害、心的外傷後ストレス障害、易刺激性、思春期行為障害、および脱抑制を包含する。

【0207】

神経変性疾患として分類される一部の疾患、例えばアルツハイマー病も、場合によっては、本明細書において挙げられる精神疾患の様相、例えば記憶障害または認知症を示す。一部の神経変性疾患またはその症状は、したがって、精神疾患とも呼ばれ得る。これらの用語はしたがって相互排他的ではない。

【0208】

不安または恐怖の状態は病的になり得、その結果、長期間に渡って異常に強度または全般的となる。不安障害の公認されたカテゴリーは、特定恐怖症、全般性不安障害、社会性不安障害、パニック障害、広場恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害を含む。

10

【0209】

比較的長く続く感情状態も病的になり得る。異常に強度および持続的な悲嘆、抑うつ、または絶望を含む気分障害は、臨床的うつ病（または大うつ病）として知られており、より広くは情動制御不全とも呼ばれ得る。より軽度だが持続的なうつ病は、ディスチミアと診断され得る。双極性障害は、異常に「ハイな」または焦燥の気分状態（躁病または軽躁病として知られる）が正常または抑うつ気分と交互に現れることを含む。

【0210】

信念、言語使用、および知覚のパターンは病的になり得る。この領域を主に含む精神病性障害は、統合失調症および妄想性障害を含む。統合失調感情障害は、統合失調症および感情障害の両方の様相を示す者に用いられるカテゴリーである。統合失調型は、統合失調症に関連する特徴の一部を示すがカットオフ基準は満たしていない者に用いられるカテゴリーである。

20

【0211】

当人の認知、意欲、および行動に対して状況的および時間的に影響を及ぼす個人の基本的特徴は、異常に硬直的で非適応的であるということのために、病的だと見なされ得る。分類スキームは、種々のパーソナリティ障害、例えば、エキセントリックとして分類されるもの（例えば、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害）、劇的または情動的と表されるもの（反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害）、または恐怖に関連すると見なされるもの（回避性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害）を挙げている。

30

【0212】

他の障害は、ヒトの生活機能の他の特性に関わり得る。食習慣は病的になり得、強迫性の多食もしくは少食またはやけ食いがある。この領域の障害のカテゴリーは、神経性無食欲症、神経性大食症、エクササイズ・ブリア、またはむちゃ食い障害を含む。睡眠障害、例えば不眠症も存在し、正常な睡眠パターンを遮断し得る。性障害および性同一性障害、例えば性交疼痛症または性同一性障害または自我異質性同性愛。自身または他人にとって有害であり得る行為を行おうという欲望または衝動に異常に抗えない者は、衝動制御障害と分類され得、例えばトゥレット症候群などの種々のチック症、およびクレプトマニア（窃盗）またはピロマニア（放火）などの障害を含む。物質使用障害は、薬物乱用障害を含む。ギャンブル依存は障害として分類され得る。生活環境に十分に適応できないことは、適応障害として分類され得る。適応障害のカテゴリーは、イベントもしくは状況から3ヶ月以内に開始し、ストレスが停止もしくは消失してから6ヶ月以内に終結する問題に通常は用いられる。自身の自己同一性、記憶、ならびに自身および自身の環境の全般的な認識の重度の障害を患う者は、解離性同一性障害、例えば離人症性障害（多重人格障害または「二重人格」とも呼ばれて来た）を有すると分類され得る。虚偽性障害、例えばミュンヒハウゼン症候群も存在し、症状が個人的な利益のために経験および/または報告される。

40

【0213】

50

肉体から生ずるように見えるが精神的なものだと考えられる障害は、身体表現性障害として知られており、身体化障害を含む。身体認識の障害も存在し、身体醜形障害を含む。神経衰弱は、身体的愁訴および疲労ならびに意気消沈／うつ病を含む１カテゴリーである。ＩＣＤ（第１０版）によって公認されているが、ＤＳＭ（第Ⅳ版）によってはされていない。記憶または認知障害、例えば健忘症またはアルツハイマー病も、場合によっては精神疾患として分類される。

#### 【０２１４】

他の提案されている障害は、自己敗北性パーソナリティ障害、サディスティックパーソナリティ障害、受動攻撃性パーソナリティ障害、月経前不快気分障害、ゲーム依存症またはインターネット依存症を含む。

10

#### 【０２１５】

双極性障害は、気分障害の１カテゴリーを表す精神科診断であり、異常に高揚した気分（臨床的には、躁病、または軽度の場合には軽躁病と呼ばれる）の１つ以上のエピソードの存在によって定義される。躁病エピソードを経験する者は、一般に、うつ病エピソードもしくは症状、または混合エピソード（躁病およびうつ病の両方の特徴が同時に存在する）をも経験する。それらのエピソードは、「正常な」気分の期間によって通常は分断されているが、一部の者においてはうつ病と躁病とが迅速に交互に現れ、急速交代型として知られている。極端な躁病エピソードは、場合によっては、精神病症状、例えば妄想および幻覚に至り得る。当疾患は、Ⅰ型双極性障害、Ⅱ型双極性障害、循環気質、および他の型に亜分類されて来た。これは、経験される気分のエピソードの種類および重症度に基づく。その範囲は、多くの場合に、双極性スペクトラムと呼ばれる。

20

#### 【０２１６】

自閉症（自閉症スペクトラムまたはＡＳＤとも呼ばれる）は、人間の生活機能を重度に害する障害である。自己没頭、外界に対して意思疎通または応答するための低下した能力、儀式的行動および強迫現象、ならびに精神遅滞を特徴とする。自閉症者は、けいれん発作、例えばてんかんを発症する増大したリスクにも曝されている。自閉症の実際の原因は不明であるが、１つ以上の遺伝的要因を含んでいるように見え（これは、一致率が一卵性双生児において二卵性双生児よりも高いという事実によって示唆される）、また、免疫性および環境性の要因、例えば食事、有毒化学物質、および感染も関係し得る。

#### 【０２１７】

統合失調症は、世界人口の約１％を冒す障害である。統合失調症の３つの一般的症状は、多くの場合に、陽性症状、陰性症状、および解体型の症状と呼ばれる。陽性症状は、妄想（異常な信念）、幻覚（異常知覚）、および解体した思考を含み得る。統合失調症の幻覚は、聴覚性、視覚性、嗅覚性、または触覚性であり得る。解体した思考は、統合失調症患者において、支離滅裂な会話および論理的思考プロセスの維持不能によって表出し得る。陰性症状は、正常な行動の欠如を現し得る。陰性症状は、情動の平板さまたは表情の乏しさを含み、社会性の退行、減少した気力、減少した意欲、および減少した活動の特徴とし得る。カタトニアも、統合失調症の陰性症状に関連し得る。統合失調症の症状は、患者が統合失調症と診断されるためには、約６ヶ月という期間に渡って連続して持続しなければならない。患者が示す症状の種類に基づいて、統合失調症は、亜型（緊張型統合失調症、妄想型統合失調症、および解体型統合失調症を含む）に分類され得る。

30

40

#### 【０２１８】

統合失調症患者を治療するために用いられ得る抗精神病薬の例は、フェノチジン（phenothizine）、例えばクロルプロマジンおよびトリフルオロプロマジン、チオキサnten、例えばクロルプロチキセン、フルフェナジン、ブチロペノン（butyrophenone）、例えばハロペリドール、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、クエチアピン、チオチキセン、トリフロペラジン、ペルフェナジン、チオリダジン、リスペリドン、ジベンゾジアゼピン、例えばクロザピン、ならびにオランザピンを含む。これらの化合物は統合失調症の症状を緩和し得るが、それらの投与は、望ましくない副作用をもたらし得る。それらは、パーキンソン病様の症状（振戦、筋肉硬直、表情の喪失）、ジストニア、むずむず、遅発性ジ

50

スキネジア、体重増加、肌の問題、ドライマウス、便秘、霧視、眠気、不明瞭な言葉、および無顆粒球症を含む。

【0219】

気分障害は、通常は、気分および情動の広汎性の持続的な障害性の誇張を特徴としており、行動、生理、認知、神経化学、および精神運動機能障害を伴う。主要な気分障害は、大うつ病性障害（単極性障害としても公知）、双極性障害（躁うつ病または双極性うつ病としても公知）、気分変調性障害を含むが、これらに限定されない。

【0220】

用語「うつ病」は、場合によっては「抑うつ障害」と交換可能に用いられ、病的悲嘆、憂鬱、またはメランコリーとして現れる気分障害を指す。抑うつ障害は、セロトニンおよびノルアドレナリン受容体を標的とする現行の治療レジメンに基づく、セロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性神経系に関係し得る。躁病は、脳内の特定の化学伝達物質の不均衡に起因し得る。ホスファチジルコリンを投与することは、躁病の症状を緩和すると報告されている。一部の実施形態においては、本明細書に記載されるうつ病は、リチウム抵抗性のうつ病である。

【0221】

躁病は、うつ病を患う米国内の数百万人を冒す、幸福感の持続する一形態である。躁病エピソードは、高揚した、誇大的な、またはイライラした気分が数日間続くことを特徴とし得、多くの場合に、他の症状、例えば多動、多弁、過干渉、増大した気力、観念奔逸、誇大性、転導性、減少した睡眠要求、および無謀を伴う。躁病患者は妄想および幻覚も経験し得る。

【0222】

不安障害は、恐怖の症状の頻繁な出現を特徴とし、覚醒、落ち着かなさ、高まった反応性、発汗、高心拍数、増大した血圧、ドライマウス、逃避または脱出の願望、および回避行動を含む。全般性不安は数ヶ月間持続し、運動神経の緊張（震え、ひきつり、筋肉痛、むずむず）、自律神経系の活動亢進（息切れ、動悸、心拍数増大、発汗、手の冷え）、ならびに注意および警戒（瀬戸際感、過剰な驚愕反応、集中の困難）を伴う。ベンゾジアゼピンは - アミノ酪酸（GABA）A型受容体の阻害効果を増強し、不安を治療するために頻繁に用いられる。ブスピロンはもう1つの有効な不安治療である。

【0223】

統合失調感情障害は、気分障害および統合失調症の症状の両方が存在する状態を表す。本人は、現実の知覚または表現の悪化を、最も多くは幻聴、偏執的もしくは奇妙な妄想、または解体した会話および思考、並びに明らかな躁病および/またはうつ病エピソードのかたちで、かなりの社会または作業機能障害という背景において示し得る。

【0224】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、注意欠陥・多動性障害（ADHD）を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、ADHDの治療は、CK1を阻害することによって達成される（例えば、Zhou, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. US A 2010, 107:4401参照）。

【0225】

一部の実施形態においては、提供される化合物はニューロン新生を活性化する。したがって、一部の実施形態においては、提供される化合物は、ニューロン新生に関連する疾患を治療する際に有用である。例えば、提供される化合物は、対象の神経系の障害を治療する際に有用であり、当該対象に対して、提供される化合物またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む。一部の実施形態においては、神経系の障害は、通常に加齢に伴う認知低下、外傷性脳損傷、パーキンソン病、大うつ病、双極性障害、てんかん、脊髄小脳失調症、ハンチントン病、ALS、脳卒中、放射線治療、心的外傷後ストレス障害、ダウン症、慢性ストレス、網膜変性、脊髄損傷、末梢神経損傷、種々の状態に伴う生理的体重減少、神経作用薬の乱用、脊髄損傷、または化学療法に伴う認知低下である。

【0226】



一部の実施形態においては、提供される化合物は、その必要がある対象のサーカディアンリズムを調節する際に有用である。一部の実施形態においては、異常なサーカディアンリズムの調節は、CK1の阻害によって達成される。

【0227】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、脱毛症を治療する際に有用である。

【0228】

一部の実施形態においては、提供される化合物は免疫増強剤として有用である。

【0229】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、癌を治療する際に有用である。提供される化合物によって治療される癌は、GSK3 および/またはGSK3 を介し得る。一部の実施形態においては、提供される化合物は、本明細書に記載される癌を治療する際に有用である。例えば、一部の実施形態においては、提供される化合物は 白血病を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、急性骨髄性白血病(AML)を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、および/または慢性リンパ球性白血病(CLL)を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、白血病(例えば急性骨髄性白血病)の治療は、GSK3の阻害によって達成される。一部の実施形態においては、提供される化合物は、多発性骨髄腫を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、グリオーマまたは膵癌を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T細胞性もしくはB細胞性白血病、またはウィルス性腫瘍を治療する際に有用である。

【0230】

GSK3 およびGSK3 は、代謝障害、例えば糖尿病(例えばII型糖尿病)にも関わっている(A. S. Wagman, K. W. Johnson and D. E. Bussiere, Curr. Pharm. Design, 2004, 10, 1105)。GSK3活性は、糖尿病のヒトおよびげっ歯類モデルにおいて高まっている。種々のGSK3阻害剤は、耐糖能およびインスリン感受性を肥満および糖尿病のげっ歯類モデルにおいて改善する。出生前に死ぬGSK3 変異体とは異なって、GSK3 ノックアウト(GSK3 KO)個体は生存可能であるが、増強されたグルコースおよびインスリン感受性を示し、それらは減少した体脂肪量を伴う(Katrina et al. Cell Metabolism 6, 329-337, October 2007)。空腹時およびグルコース誘導時の肝グリコーゲン含量はGSK3 KOマウスにおいては高まっていたが、筋中グリコーゲンは変わらなかった。インスリンによって活性化される蛋白質キナーゼB(PKB/Akt)およびGSK3 のリン酸化は、野生型の同腹仔と比較してGSK3 KOの肝臓においては高く、IRS-1発現は顕著に増大していた。GSK3アイソフォームは組織特異的な生理機能を示すということ、また、GSK3 KOマウスはインスリン感受性であるということが結論付けられた。これは、II型糖尿病の治療標的としてのGSK3の可能性をさらに強めている。

【0231】

一部の実施形態においては、提供される化合物は、代謝障害を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、糖尿病(例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、または妊娠糖尿病)を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、2型糖尿病を治療する際に有用である。一部の実施形態においては、提供される化合物は、肥満を治療する際に有用である。

【実施例】

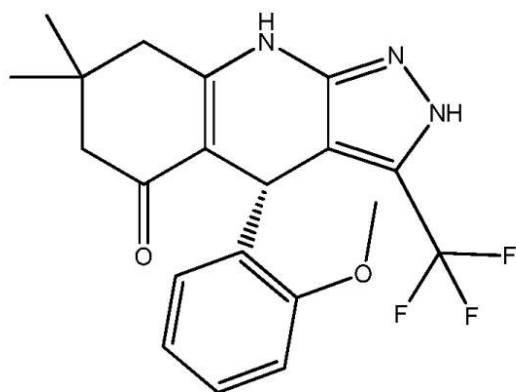
【0232】

本明細書に記載される発明がより詳しく理解され得るために、以下の実施例が示される。当然のことながら、これらの実施例は単に例示的な目的のためであって、本発明を限定すると解釈されるべきものではない。

【0233】

32万超の化合物のライブラリーが、ヒトGSK3 に対してスクリーニングされた。同定された阻害剤のうち、化合物1はかなりの力価および優れた選択性を示し、300超のキナーゼのうち4つの他のキナーゼを、10 $\mu$  において50%超阻害しただけであった。化合物1のその後の化学的改変(GSK3 との共結晶構造に基づく)および一連の生化学および細胞試験は、10~30nMというIC<sub>50</sub>でGSK3 を阻害する化合物54をもたらした。化合物54は、CHIR99021と比較して、優れたキノームワイドな選択性プロファイルを有する。さらに、化合物54は、SH-SY5Y神経芽細胞腫細胞においてGSK3 を介するタウリン酸化を阻害するという点(1 $\mu$  というIC<sub>50</sub>)、ならびに、細胞内 カテニン分解およびTCF/LEFプロモーター活性に対するGSK3 による負の制御を、両方の試験において5 $\mu$  というEC<sub>50</sub>で緩和するという点で、優れた細胞活性を示す。同時に、化合物54による細胞毒性は、SH-SY5Y細胞においては30 $\mu$  という最高試験濃度で観察されなかった。総合すると、化合物54はGSK3 に対する有効で高度に選択的な低分子プローブであり、既知の阻害剤、GSK3 の細胞機能のより良い検討および解釈を可能にする。化合物54の骨格は、適切な動物の生理および病理におけるGSK3 のインビボの役割を調べるために好適な、さらに改善された生化学的、細胞的、および薬物動態的な特性を有するさらなる化合物を提供する有望性も有している。

#### 【化33】



化合物 54

#### 【表1】

化合物番号	標的名	標的の IC <sub>50</sub> (nM)	抗標的名	抗標的の IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	選択性 (倍数)	SHSY5Y 細胞に おけるリン酸化 - タウ ELISA (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)
54	GSK3 $\beta$	24	CDK5	8.9	380	1.03

#### 【0234】

##### 合成法

一般的な情報：全ての禁酸素および/または禁水反応は、窒素(N<sub>2</sub>)雰囲気下において、ガラス器具中において行われた。ガラス器具は、使用前に減圧下(約0.5mmHg)において火災乾燥され、N<sub>2</sub>によってパージされた。全ての試薬および溶媒は商業的供給者から購入されて、受け入れのままで使用、または、既報の方法によって合成された。NMRスペクトルは、Bruker 300(300MHz: <sup>1</sup>H、75MHz: <sup>13</sup>C)またはバリアン社UNITY INOVA 500(500MHz: <sup>1</sup>H、125MHz: <sup>13</sup>C)分光計によって記録された。プロトンおよび炭素の化学シフトはppm( )で報告され、NMR溶媒を参照とする。データは次のように報告される。化学シフト、多重度(br = ブロード、s = 1重線、d = 2重線、t = 3重線、q = 4重線、m = 多重線、結合定数(Hz))。

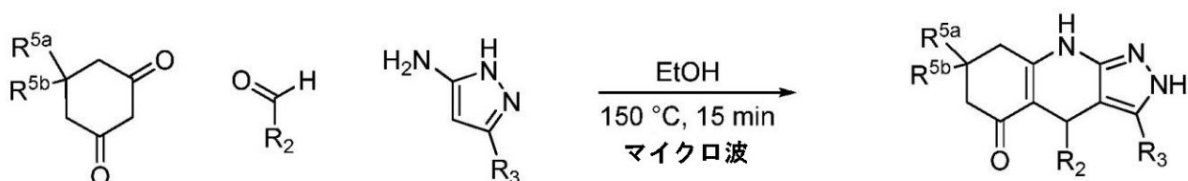
#### 【0235】

別段の記載がない限り、NMRデータは25℃において収集された。フラッシュクロマトグラフィーは、40～60μmシリカゲル(60メッシュ)を用い、テレダインisco社のCombiflash R<sub>f</sub>によって行われた。タンデム液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)は、ウォータース社2795分離モジュールおよび3100質量検出器によって行われた。分析用の薄層クロマトグラフィー(TLC)はEM試薬用0.25mmシリカゲル60-Fプレートによって行われた。可視化は、紫外(UV)線および過マンガン酸カリウム水溶液(KMnO<sub>4</sub>)染色(後に加熱を行う)によって達成された。高分解質量スペクトルはMIT質量分析施設(ブルカー・ダルトニクス社APEXIVの4.7テスラフーリエ変換型イオンサイクロトロン共鳴質量分析計)において得られた。

#### 【0236】

合成プロトコールA(スキーム1a)においては、1,3-ジオン(1.0当量)、アルデヒド(1.0当量)、およびアミン(1.35当量)がエタノール(0.4M)中に溶解され、混合物は15分間マイクロ波によって150℃において加熱された。反応混合物は冷却され、エタノールは蒸発させられた。粗反応混合物はシリカカラムクロマトグラフィーによって精製された(ISCO)。

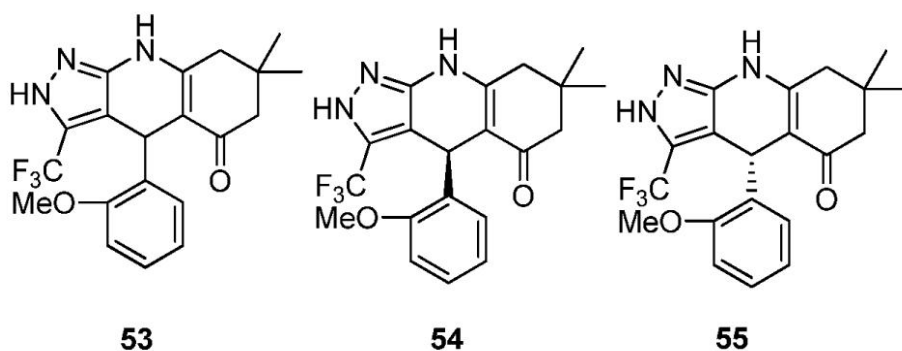
#### 【化34】



スキーム1a. 合成プロトコールA

4-(2-メトキシフェニル)-7,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン:

#### 【化35】



#### 【0237】

5,5-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(824mg、5.88mmol)、2-メトキシベンズアルデヒド(800mg、5.88mmol)、および3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1199mg、7.93mmol)が、マイクロ波バイアル中において一緒に混合された。これにエタノール(14.7mL、0.4M)が添加された。反応混合物は、マイクロ波によって15分間150℃において加熱された。混合物は冷却され、溶媒は蒸発させられた。得られた混合物は、次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル:100/0~20/80)によって精製されて、所望の生成物を白色固体(372.0mg)としてもたらした。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.56 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 16.5 Hz, 1

H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). LRMS (ESI+) (M<sup>+</sup>): 391.82.

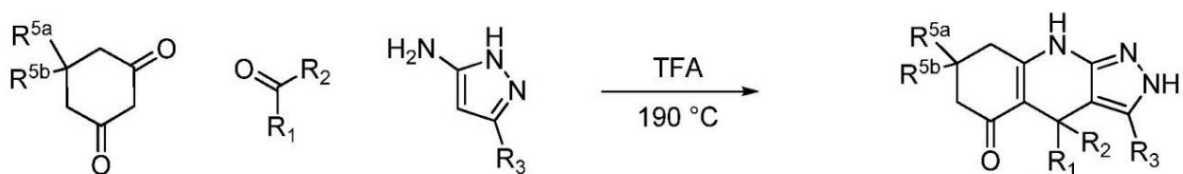
【0238】

ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、(R)-4-(2-メトキシフェニル)-7,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン(化合物54)および(S)-4-(2-メトキシフェニル)-7,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン(化合物55)をもたらした。

【0239】

合成プロトコールBにおいては、1,3-ジオン(1.0当量)がトリフルオロ酢酸(0.45M)中に溶解された後に、1度にケトン(10.0当量)の添加が行われた。反応が190において3時間還流された後に、アミン(1.5当量)の添加が行われ、190においてさらなる2.5時間の継続しての還流が行われた。反応混合物は冷却され、蒸発させられた(TFAを除くため)。粗反応混合物はHPLCによって精製された。

【化36】

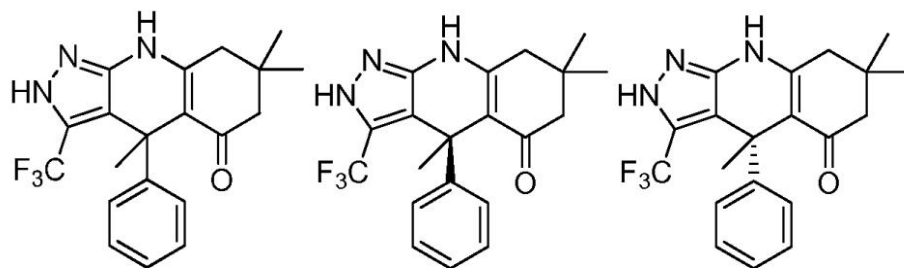


スキーム1b. 合成プロトコールB

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素でない

4,7,7-トリメチル-4-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化37】



68

70

71

【0240】

25mLのrbフラスコ中で、5,5-ジメチルシクロヘキサノ-1,3-ジオン(1402.0mg、10.0mmol、1.0当量)がトリフルオロ酢酸(10.0mL、0.47mol)中に溶解された後に、1度にアセトフェノン(11.44mL、100.0mmol、10.0当量)の添加が行われた。反応が3時間190において還流された後に、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1511.0mg、10.0mmol、1.5当量)の添加が行われ、190においてさらなる2.5時間継続しての還流が行われた。反応混合物は冷却および蒸発させられて、TFAを除去した。粗反応混合物はHPLCによって精製されて、所望の生成物を白色個体としてもたらした(17.0mg)。

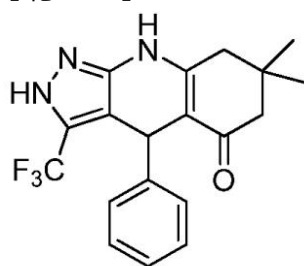
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LRMS (ESI+) (M+H): 376.24, 保持時間 0.67 min.

【0241】

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離され、化合物 70 または化合物 71 をもたらした。

7,7-ジメチル-4-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化38】



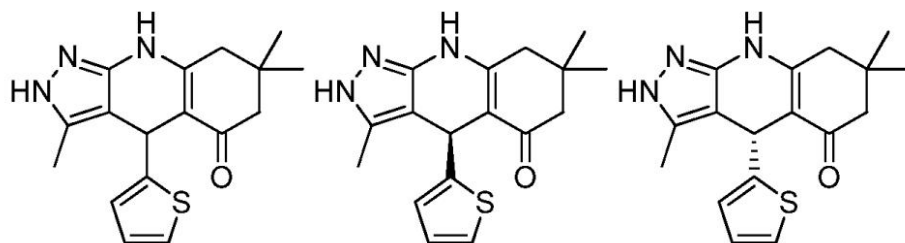
52

【0242】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.14 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). LRMS (ESI<sup>+</sup>): 362 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

3,7,7-トリメチル-4-(チオフェン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化39】



5

6

7

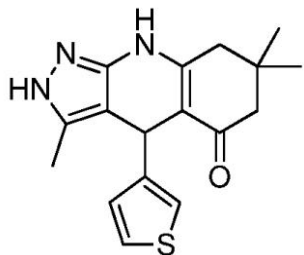
【0243】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.63 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 6.9 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). LRMS (ESI<sup>+</sup>): 314 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 6 および化合物 7 をもたらした。

3,7,7-トリメチル-4-(チオフェン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化40】



8

【0244】

10

20

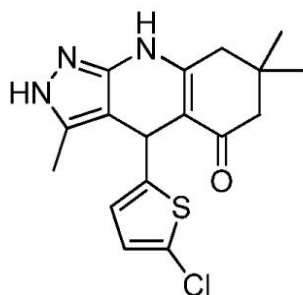
30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.77 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). LRMS (ESI+): 314 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 4 1】

**9**

10

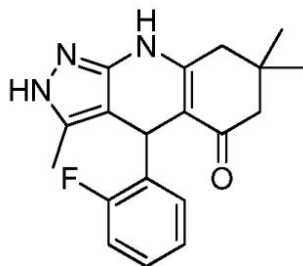
【 0 2 4 5 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.71 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.3 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.3 - 2.07 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). LRMS (ESI+): 348 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.64 min.

20

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 4 2】

**10**

30

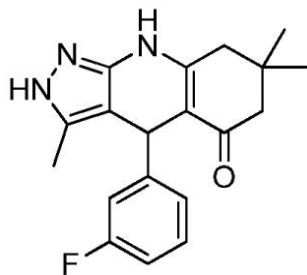
【 0 2 4 6 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.77 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). LRMS (ESI+): 327 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.59 min.

4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

40

## 【化 4 3】

**11**

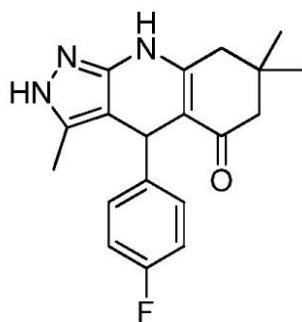
10

## 【 0 2 4 7 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.8 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). LRMS (ESI+): 327 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.61 min.

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 7, 7 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

## 【化 4 4】

**12**

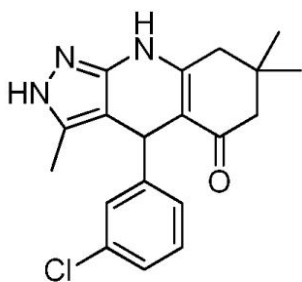
20

## 【 0 2 4 8 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.77 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). LRMS (ESI+): 327 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.60 min.

4 - (3 - クロロフェニル) - 3, 7, 7 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

## 【化 4 5】

**14**

40

## 【 0 2 4 9 】

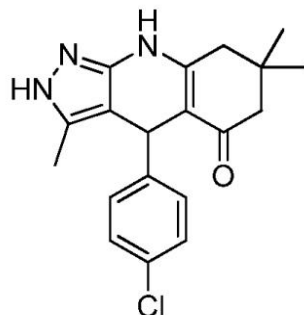
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.57 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H),

50

6.87 - 6.83 (m, 3H), 4.7 (s, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LRMS (ESI+): 342 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 7, 7 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

【化 4 6】



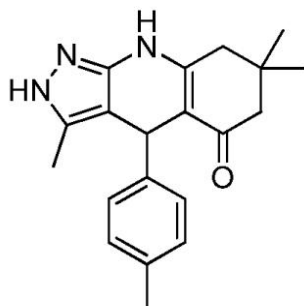
15

【 0 2 5 0 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.60 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). LRMS (ESI+): 342 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.64 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - (p - トリル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

【化 4 7】



19

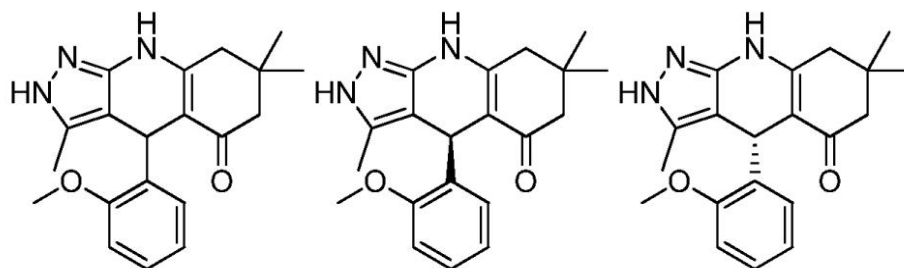
【 0 2 5 1 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.65 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 6.99 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LRMS (ESI+): 322 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

4 - (2 - メトキシフェニル) - 3, 7, 7 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン



## 【化 4 8】

**20****22****21**

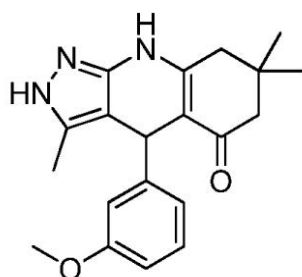
10

## 【 0 2 5 2】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) 11.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 6.79 (t,  $J = 6.0, 15.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 6.0, 15.0$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). LRMS (ESI+): 339 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.58-0.59 min.

4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 4 9】

**23**

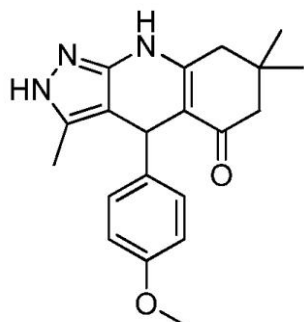
20

## 【 0 2 5 3】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 11.5 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 6.85 (t,  $J = 6.0, 15.0$  Hz, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). LRMS (ESI+): 339 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.59 min.

4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 5 0】

**24**

40

## 【 0 2 5 4】

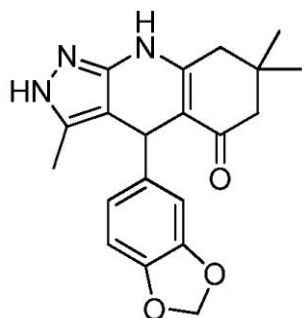
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 11.71(s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.2 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2

50

H), 6.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). LRMS (ESI+): 339 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.58 min.

4 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-3,7,7-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化51】



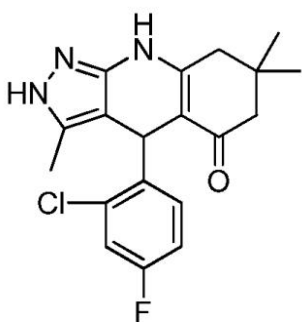
26

【0255】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 5.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). LRMS (ESI+): 352 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,7,7-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

【化52】



35

【0256】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.56 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). LRMS (ESI+): 360 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.64 min.

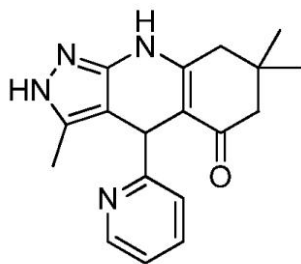
3,7,7-トリメチル-4-(ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン

10

30

40

## 【化 5 3】

**36**

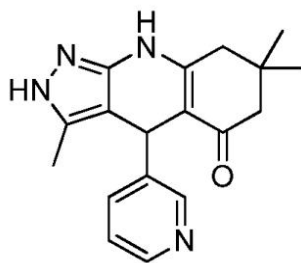
10

## 【 0 2 5 7】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.52 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 6.0$  Hz, 15.0 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.87 (t,  $J = 6.0, 12.0$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 5H), 0.83 (s, 6H). LRMS (ESI+): 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.50 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

## 【化 5 4】

**37**

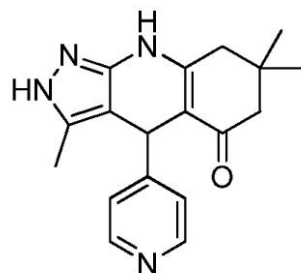
20

## 【 0 2 5 8】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 6.0, 12.0$  Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). LRMS (ESI+): 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.49 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4H) - オン

## 【化 5 5】

**38**

40

## 【 0 2 5 9】

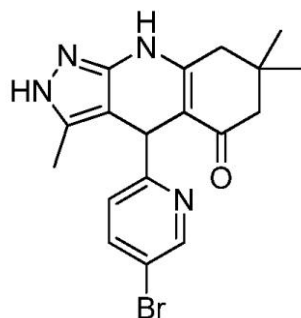
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.61 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.7 (s, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). LRMS (ESI+): 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持

50

時間 0.48 min.

4 - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 5 6】



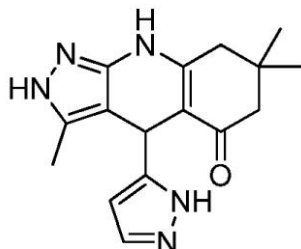
39

【 0 2 6 0 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.52 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). LRMS (ESI+): 389 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

3 , 7 , 7 - トリメチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 5 7】



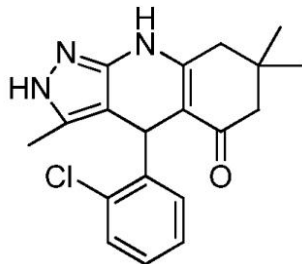
40

【 0 2 6 1 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 12.20-11.40(m, 1H), 9.60-9.25 (m, 1H), 7.25-6.80(m, 1H), 5.70-5.30 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 2.20 (br s, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H), 0.80-0.70 (br s, 6H), . LRMS (ESI+): 299 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.45 min.

4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 5 8】



13

【 0 2 6 2 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.77 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.19-7.02 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.88

10

20

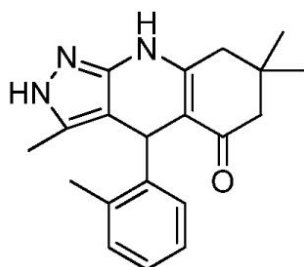
30

40

50

(s, 3H), 1.96 -1.81 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LRMS (ESI+): 342 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.61 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - ( o - トリル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 5 9】



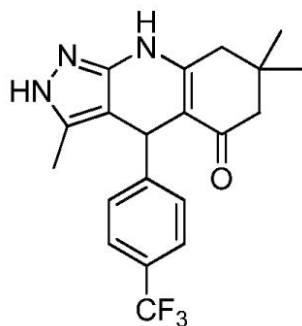
17

【 0 2 6 3 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.70 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2, 3H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.96- 1.85 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.00 (s, 1H), 0.91 (s, 1H); LRMS (ESI+): 322 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 6 0】



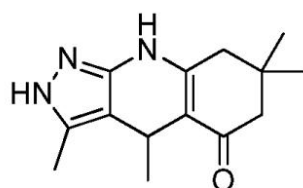
31

【 0 2 6 4 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.83 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1, 2H), 7.34 (d, J = 8.0, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); LRMS (ESI+): 376 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.68 min.

3, 4, 7, 7 - テトラメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 6 1】



42

【 0 2 6 5 】

10

20

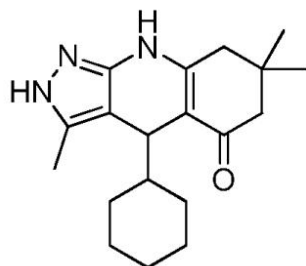
30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.70 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 3.84 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); LRMS (ESI+): 246 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.52 min.

4 - シクロヘキシル - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 6 2】



44

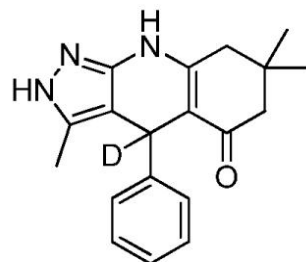
10

【 0 2 6 6 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.72 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.37-2.38 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 5H), 1.71 - 1.39 (m, 6H), 1.39 - 1.20 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.63 - 0.46 (m, 2H); LRMS (ESI+): 314 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.65 min.

4 - 重水素 - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 6 3】



4

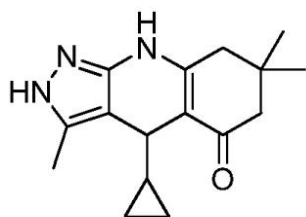
30

【 0 2 6 7 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.73 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 4H), 7.03 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); LRMS (ESI+): 309 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 保持時間 0.59 min.

4 - シクロプロピル - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 6 4】



43

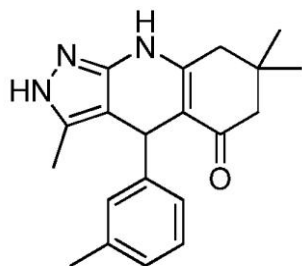
50

## 【 0 2 6 8 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.80 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 3.91 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 1H), 0.20 - 0.02 (m, 3H), -0.12 - -0.22 (m, 1H); LRMS (ESI+): 272 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.56 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - (  $m$  - トリル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 -  $b$  ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【 化 6 5 】

**18**

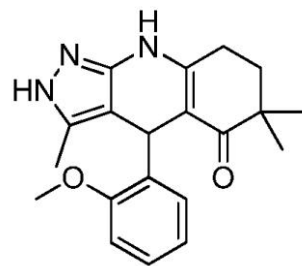
10

## 【 0 2 6 9 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.72 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LRMS (ESI+): 322 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.61 min.

4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 3, 6, 6 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 -  $b$  ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【 化 6 6 】

**45**

30

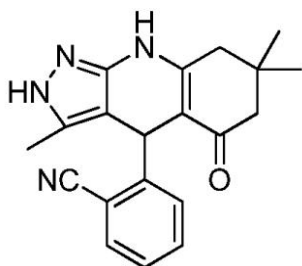
## 【 0 2 7 0 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 11.60 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); LRMS (ESI+): 338 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

2 - ( 3, 7, 7 - トリメチル - 5 - オキソ - 4, 5, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 -  $b$  ] キノリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル

40

## 【化 6 7】

**32**

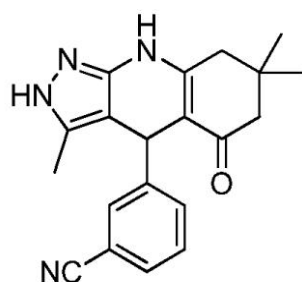
10

## 【 0 2 7 1】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.21 - 6.99 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.00 (s, 1H), 0.94 (s, 1H); LRMS (ESI+): 333 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

3 - ( 3 , 7 , 7 - トリメチル - 5 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル

## 【化 6 8】

**33**

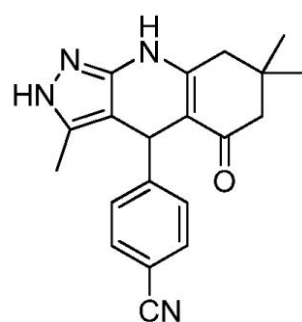
20

## 【 0 2 7 2】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 11.89 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LRMS (ESI+): 333 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.58 min.

4 - ( 3 , 7 , 7 - トリメチル - 5 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 4 - イル ) ベンゾニトリル

## 【化 6 9】

**34**

40

## 【 0 2 7 3】

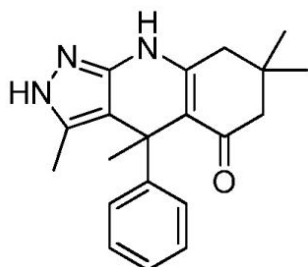
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 11.84 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (d, J

50



= 16.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); LRMS (ESI+): 333 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.54 min.

3, 4, 7, 7 - テトラメチル - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 7 0】



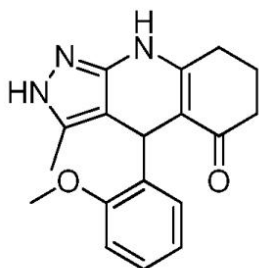
67

【 0 2 7 4 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 11.69 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.08-6.92 (m, 3H), 5.44 (s, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).; LRMS (ESI+): 322 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 3 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 7 1】



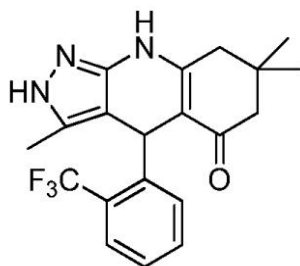
46

【 0 2 7 5 】

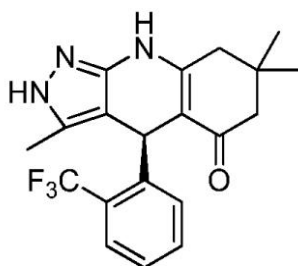
LRMS (ESI+): 310 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.51 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - ( 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

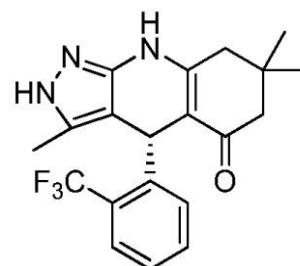
【化 7 2】



27



28



29

【 0 2 7 6 】

LRMS (ESI+): 376 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.64-0.66 min.

10

20

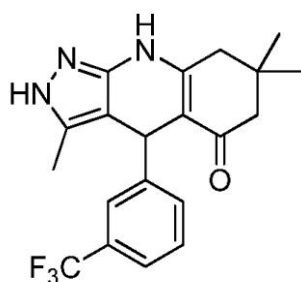
30

40

50

ラセミ混合物はキラル H P L C によって分離されて、化合物 28 および化合物 29 をもたらした。

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 7 3】



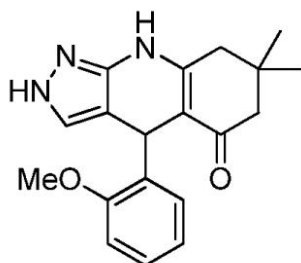
30

10

【 0 2 7 7 】

LRMS (ESI+): 376 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.66 min.

4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 7, 7 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 7 4】



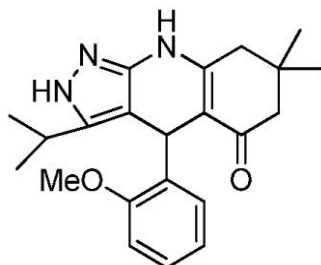
47

20

【 0 2 7 8 】

LRMS (ESI+): 324 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.57 min.

3 - イソプロピル - 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 7, 7 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 7 5】



49

30

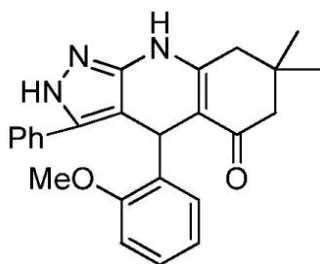
40

【 0 2 7 9 】

LRMS (ESI+): 366 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.63 min.

4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 7, 7 - ジメチル - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 7 6】

**51**

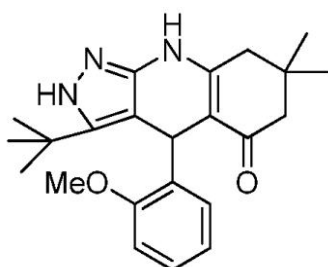
10

## 【 0 2 8 0】

LRMS (ESI+): 400 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.67 min.

3 - (tert - ブチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 7, 7 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

## 【化 7 7】

**50**

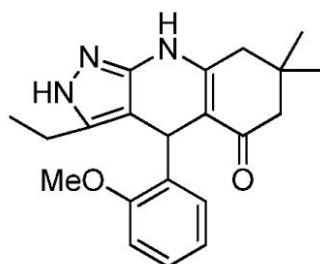
20

## 【 0 2 8 1】

LRMS (ESI+): 380 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.65 min.

3 - エチル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 7, 7 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

## 【化 7 8】

**48**

30

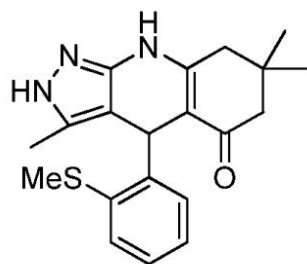
## 【 0 2 8 2】

LRMS (ESI+): 352 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

3, 7, 7 - トリメチル - 4 - (2 - (メチルチオ)フェニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

40

## 【化 7 9】



25

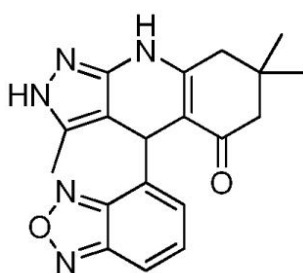
10

## 【 0 2 8 3】

LRMS (ESI+): 354 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.62 min.

4 - (ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 4 - イル) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 8 0】



41

20

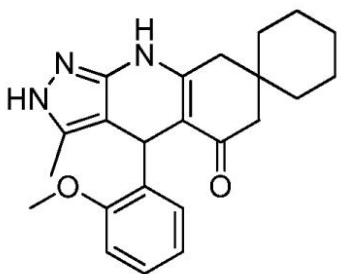
## 【 0 2 8 4】

LRMS (ESI+): 350 ([M+H]<sup>+</sup>), 保持時間 0.54 min.

4' - ( 2 - メトキシフェニル ) - 3' - メチル - 4' , 6' , 8' , 9' - テトラヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 7' - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン ] - 5' ( 2' H ) - オン

30

## 【化 8 1】



56

40

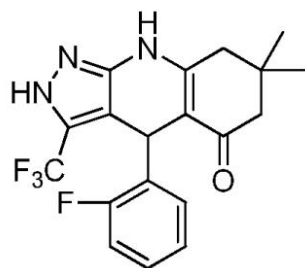
## 【 0 2 8 5】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 9.57 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 - 2.40 (m, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.50-1.26 (m, 10H). LRMS (ESI+) ([M+H]<sup>+</sup>): 378, 保持時間 0.67 min.

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 7 , 7 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

50

## 【化 8 2】

**58**

10

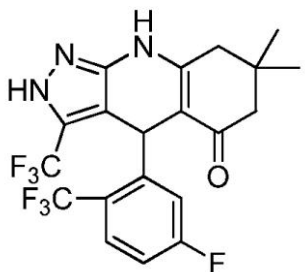
## 【 0 2 8 6】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.32 (s, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LRMS (ESI+) ([M]<sup>+</sup>): 379, 保持時間 0.59 min.

4 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 , 7 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 8 3】

20

**64**

## 【 0 2 8 7】

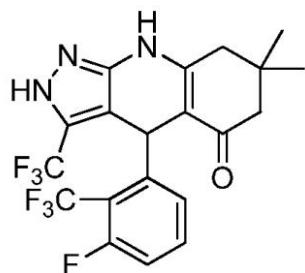
30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.29 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). LRMS (ESI+) ([M+H]<sup>+</sup>): 448, 保持時間 0.55 min.

4 - ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 , 7 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 8 4】

40

**63**

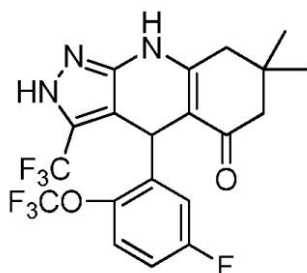
## 【 0 2 8 8】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.28 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (

50

m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.49 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.0 - 1.87 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). LRMS (ESI+) ([M+H]<sup>+</sup>): 448, 保持時間 0.66 min.

4 - ( 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン  
【化 8 5】



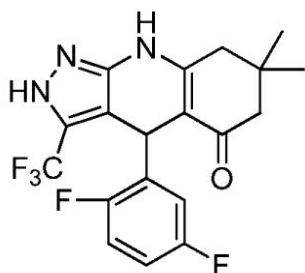
**61**

【 0 2 8 9 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.30 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LRMS (ESI+) ([M+H]<sup>+</sup>): 464, 保持時間 0.58 min.

4 - ( 2, 5 - ジフルオロフェニル) - 7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

【化 8 6】



**60**

【 0 2 9 0 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 10.35 (s, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). LRMS (ESI+) ([M]<sup>+</sup>): 397, 保持時間 0.48 min.

4 - ( 2 - フルオロフェニル) - 4, 7, 7 - トリメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

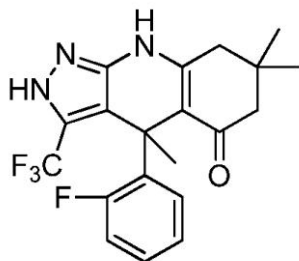
10

20

30

40

## 【化 8 7】

**69**

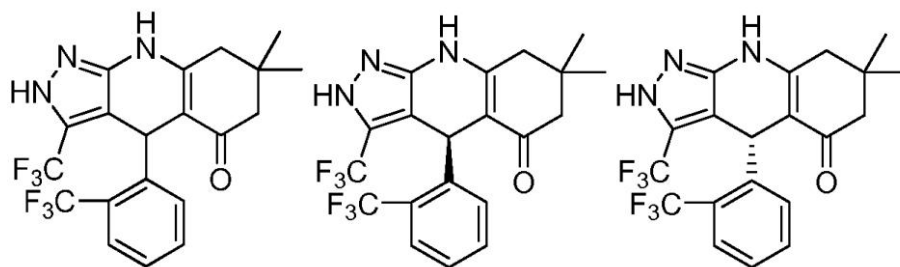
10

## 【 0 2 9 1】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d^4$ -MeOD) 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 2.46 (q,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LRMS (ESI+) ( $[M+H]^+$ ): 394, 保持時間 0.67 min.

7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

## 【化 8 8】

**62****72****73**

20

## 【 0 2 9 2】

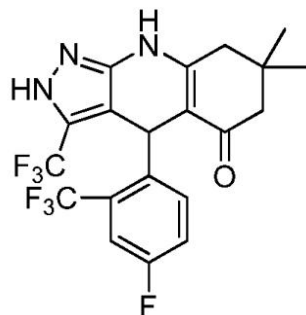
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d^6$ -DMSO) 10.22 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LRMS (ESI+) ( $[M+H]^+$ ): 430, 保持時間 0.66 min.

30

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 72 および化合物 73 をもたらした。

4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

## 【化 8 9】

**65**

40

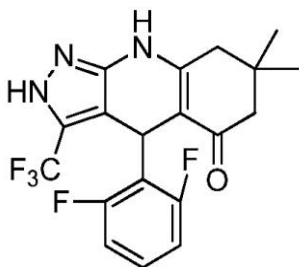
## 【 0 2 9 3】

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 10.28 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.59 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LRMS (ESI+) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 448, 保持時間 0.56 min.

4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

【化 9 0】



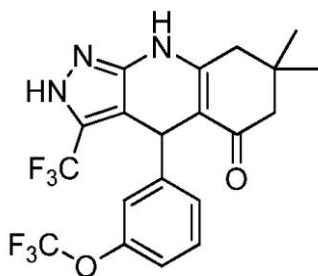
59

【0 2 9 4】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) 10.08 (s, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 6.55 - 6.34 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). LRMS (ESI+): 397 ( $[\text{M}]^+$ ), 保持時間 0.50 min.

7, 7 - ジメチル - 4 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

【化 9 1】



57

【0 2 9 5】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD) 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LRMS (ESI+) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 446.

7, 7 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5 (4 H) - オン

10

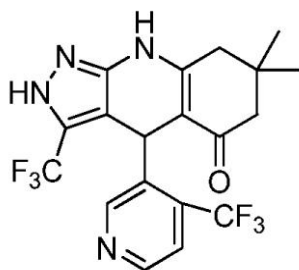
20

30

40



## 【化 9 2】



66

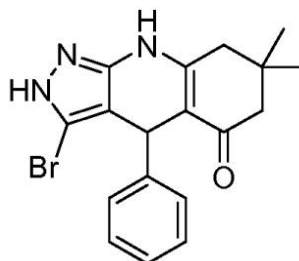
10

## 【 0 2 9 6】

LRMS (ESI+) ([M+H]<sup>+</sup>): 431.

3 - ブロモ - 7 , 7 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H -  
ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 9 3】



74

20

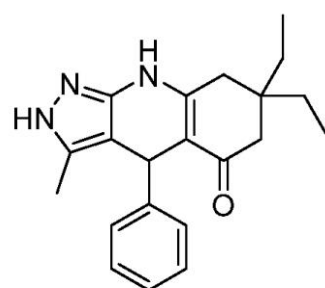
## 【 0 2 9 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 12.72 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.20-7.04 (m, 5H),  
4.85 (s, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 16.0 Hz,  
1H), 1.00 (s, 3H), 0.926 (s, 3H). ESI+ LCMS: m/z 372 ([M+H]<sup>+</sup>).

7 , 7 - ジエチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H -  
ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

30

## 【化 9 4】



75

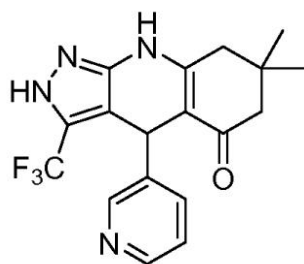
40

## 【 0 2 9 8】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.18-7.15 (m, 4H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.00 (s, 1H),  
2.58-2.47 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 4H), 0.85 (t,  
J = 7 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ESI+ LCMS: m/z 336 ([M+H]<sup>+</sup>).

7 , 7 - ジメチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7  
, 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 9 5】

**76**

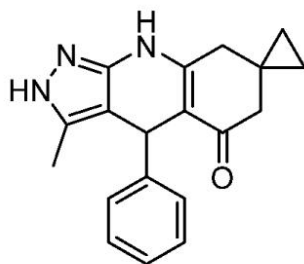
10

## 【 0 2 9 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO): 13.63 (bs, 0.5H), 13.32 (bs, 0.5H), 10.27-10.20 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 22.0$  Hz, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.16 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.97 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ESI+ LCMS:  $m/z$  363 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

3'-メチル-4'-フェニル-4',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピラゾロ[3,4-b]キノリン]-5'(2'H)-オン

## 【化 9 6】

**77**

20

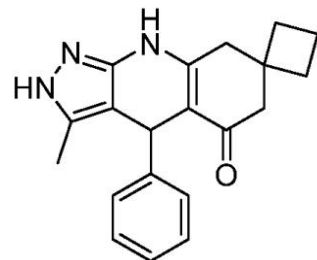
## 【 0 3 0 0 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO): 11.71 (bs, 1H), 9.68-9.66 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.04 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.59 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 0.41-0.27 (m, 4H). ESI+ LCMS:  $m/z$  306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

30

3'-メチル-4'-フェニル-4',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,7'-ピラゾロ[3,4-b]キノリン]-5'(2'H)-オン

## 【化 9 7】

**78**

40

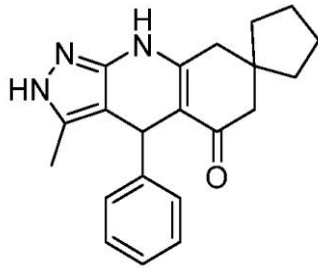
## 【 0 3 0 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO): 11.68 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.16-6.99 (m, 5H), 4.90 (s, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 5H), 1.62-1.57 (m, 1H). ESI+ LCMS:  $m/z$  320 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

3'-メチル-4'-フェニル-4',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロペンタン-1,7'-ピラゾロ[3,4-b]キノリン]-5'(2'H)-オン

50

## 【化 9 8】

**79**

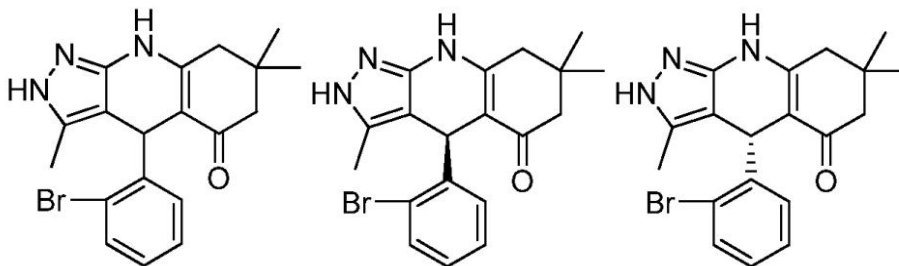
10

## 【 0 3 0 2】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO): 11.69 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 7.03 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.21 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.06 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H). ESI+ LCMS:  $m/z$  334 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

4 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 3 , 7 , 7 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 9 9】

**16****80****81**

20

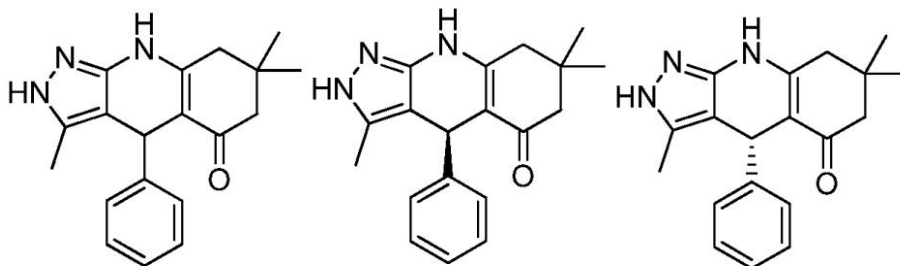
## 【 0 3 0 3】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) 11.78 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 6.95$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 6.95$  Hz, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LRMS (ESI+) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 388.

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 80 および化合物 81 をもたらした。

3 , 7 , 7 - トリメチル - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] キノリン - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化 1 0 0】

**1****3****2**

40

## 【 0 3 0 4】

50

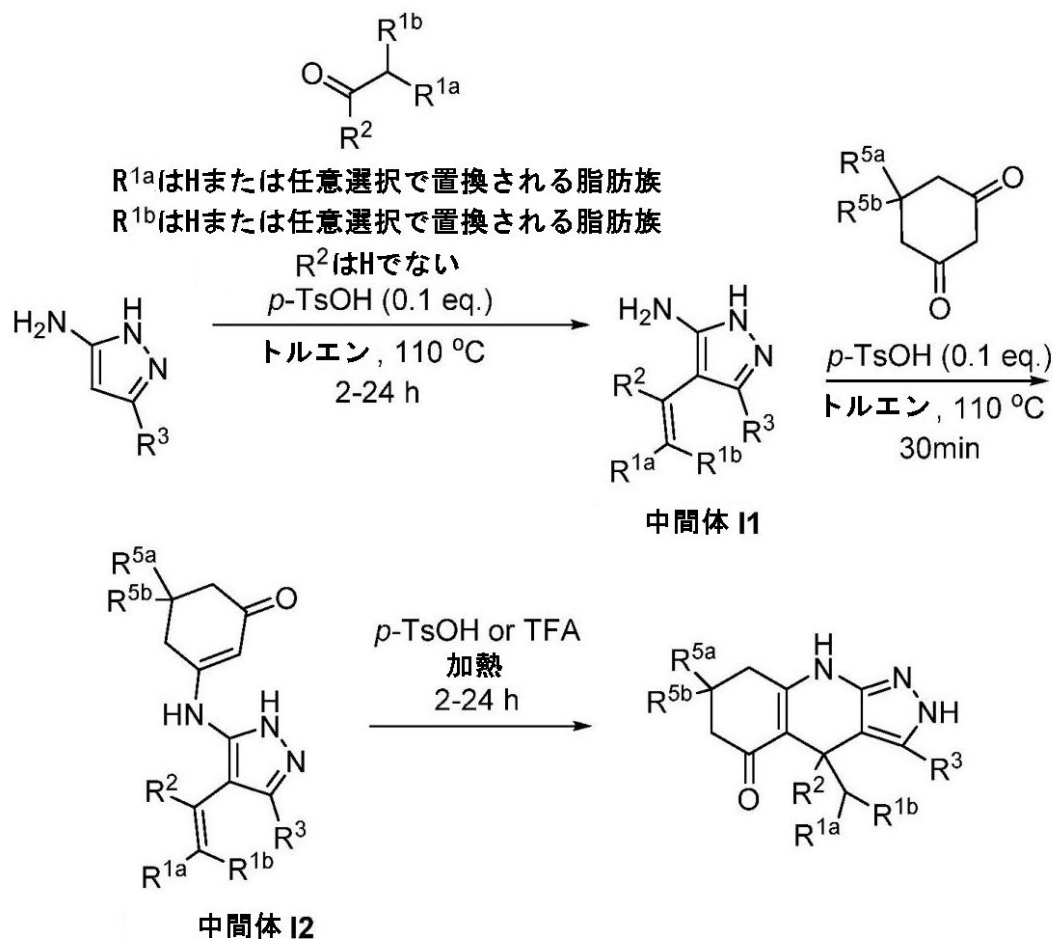
LRMS (ESI+): 308 ([M+H]<sup>+</sup>).

ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、化合物3および化合物2をもたらした。

【0305】

本明細書に記載される化合物は、スキーム1cに示されている合成プロトコールC～Fに従っても調製され得る。

【化101】



### スキーム1c: 合成プロトコールC～F

【0306】

合成プロトコールC（スキーム1c）においては、ケトン（1.0当量）およびアミン（1.0当量）がトルエン（0.1～0.5M）中に溶解された。p-トルエンスルホン酸（0.1当量）が添加され、混合物は110℃において加熱された。反応混合物は冷却され、トルエンは蒸発させられた。粗反応混合物がシリカカラムクロマトグラフィーによって精製されて、中間体I1をもたらした。得られた中間体I1（1.0当量）は次にトルエン中に溶解され、1,3-ジケトン（1.0当量）、続いてp-トルエンスルホン酸（0.1当量）が添加された。混合物は110℃において30～60分間加熱され、未環化の中間体I2を定量的にもたらした。トルエンが蒸発させられて、エナミン形成反応において生じた水を除去した。新たなトルエンが添加され、混合物は110℃で加熱された。未環化の中間体I2の完全な変換後に、トルエンが蒸発させられた。粗混合物はシリカカラムクロマトグラフィーによって精製されて、環化生成物をもたらした。

【0307】

合成プロトコールDにおいては、未環化の中間体I2がトルエン中に溶解され、トリフルオロ酢酸（1.0当量）が添加された。混合物は150℃においてマイクロ波反応器によって加熱された。未環化の中間体の完全な変換後に、揮発性成分が蒸発させられ、粗混

化合物はシリカカラムクロマトグラフィーによって精製されて、環化生成物をもたらした。

【0308】

合成プロトコールEにおいては、未環化の中間体I2はトリフルオロ酢酸(0.5M)中に溶解され、混合物は73℃で加熱された。未環化の中間体の完全な変換後に、揮発性成分は蒸発させられた。粗混合物はシリカカラムクロマトグラフィーによって精製されて、環化生成物をもたらした。

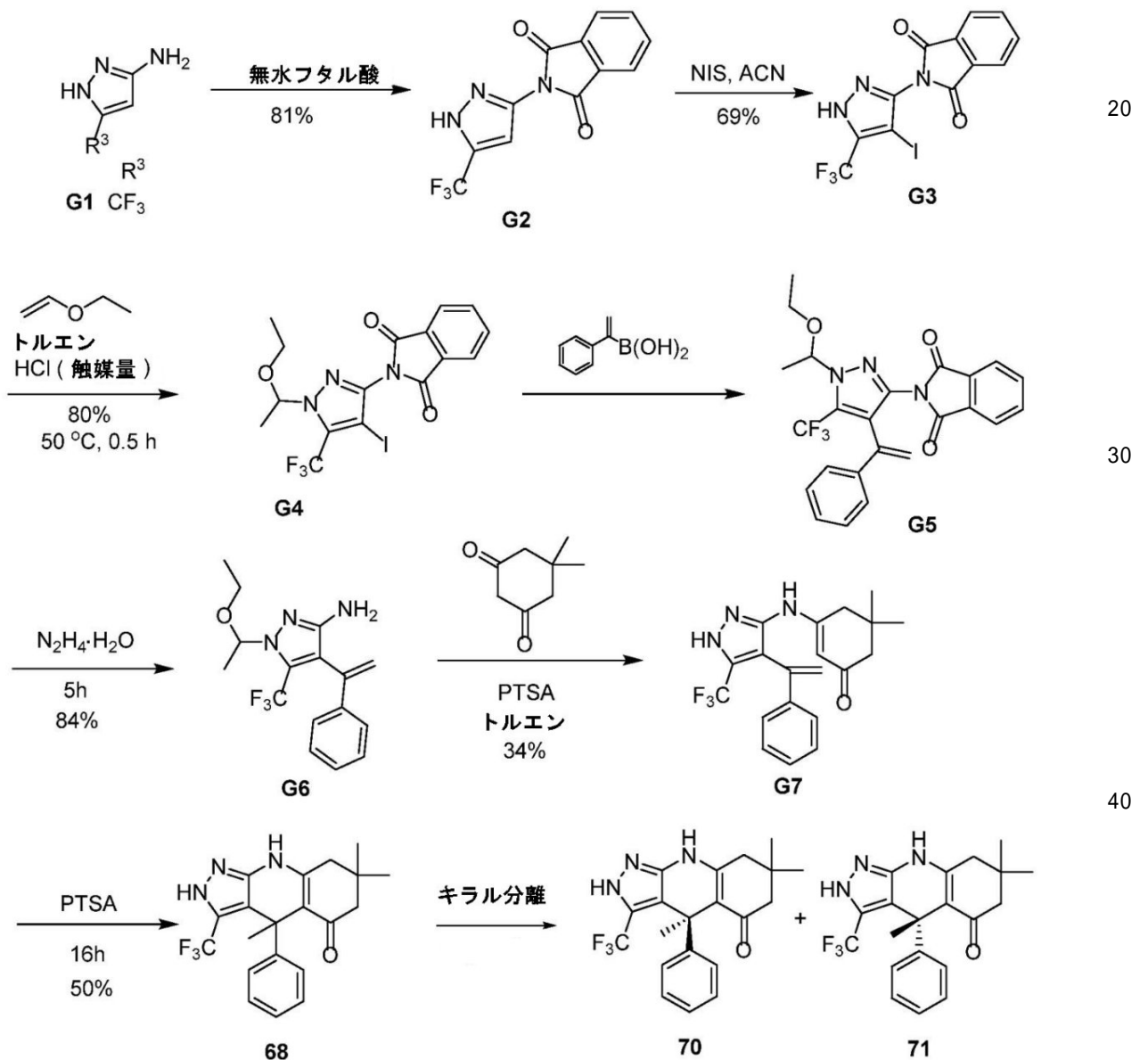
【0309】

合成プロトコールFにおいては、未環化の中間体I2がトリフルオロ酢酸(0.5M)中に溶解され、混合物はマイクロ波反応器によって140℃で加熱された。未環化の中間体の完全な変換後に、揮発性成分は蒸発させられた。粗混合物はシリカカラムクロマトグラフィーによって精製されて、環化生成物をもたらした。

【0310】

本明細書に記載される化合物は、スキーム1dに示されている合成プロトコールGに従っても調製され得る。R<sup>3</sup>は、-CF<sub>3</sub>、イソプロピル、または-CF<sub>3</sub>もしくはイソプロピルよりも大きい基である。

【化102】



スキーム1d. 合成プロトコールG

## 【0311】

ジオキサン (30 mL) 中の 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (化合物 G 1) (2 g、1.0 eq) の攪拌された溶液に対して、無水フタル酸 (2.15 g、1.1 eq) が窒素雰囲気下、室温において添加された。反応混合物は 24 h 還流された。揮発性成分が減圧下において蒸発させられ、粗残留物 (化合物 G 2) をもたらしした。粗化合物 G 2 は、さらなる精製なしに、そのまま次ステップにおいて用いられた (粗収量 3 g、収率 81%)。

## 【0312】

ACN (アセトニトリル、50 mL) 中の粗化合物 G 2 (3 g、1.0 eq) の攪拌された溶液に対して、N - ヨードスクシンイミド (NIS、5.04 g、2 eq) が窒素雰囲気下、室温において添加された。反応混合物は 16 h 還流され、反応混合物は飽和亜硫酸ナトリウム水溶液によってクエンチされ、EtOAc によって抽出された。有機層が分離され、水および塩水によって洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥され、ろ過され、減圧下において濃縮されて、粗化合物 G 3 をもたらしした。粗化合物 G 3 は、さらなる精製なしに、そのまま次ステップにおいて用いられた (粗収量 3 g、収率 69%)。

## 【0313】

トルエン (20 mL) 中の粗化合物 G 3 (2 g、1.0 eq) の攪拌された溶液に対して、エチルビニルエーテル (0.92 mL、2 eq) および触媒量の濃 HCl (5 滴) が、窒素雰囲気下、室温において添加された。反応混合物は 50 において 30 min 攪拌された。反応完了後に、反応混合物は飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液によってクエンチされ、EtOAc によって抽出された。有機層が分離され、水および塩水によって洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥され、ろ過され、減圧下において濃縮されて、粗化合物 G 4 をもたらしした。粗化合物 G 4 はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30% EtOAc によって溶出) によって精製されて、純粋な化合物 G 4 をもたらしした (1.88 g、収率 80%)。

## 【0314】

溶媒混合物 [トルエン (3 mL)、水 (3 mL)、およびエタノール (1 mL)] 中の、化合物 G 4 (500 mg、1 eq)、スキーム 1 d に示されるボロン酸 (230 mg、1.5 eq)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (120 mg、0.1 eq)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288 mg、2 eq) の混合物が、アルゴンによって脱気され、100 においてマイクロ波反応器によって 1 h 加熱された。完了後に、反応は水によって希釈され、生成物は EtOAc によって抽出された。有機層が分離され、水および塩水によって洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥され、減圧下において濃縮されて、粗化合物 G 5 をもたらしした。粗化合物 G 5 はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc によって溶出) によって精製されて、化合物 G 5 を含有する複数化合物の混合物をもたらしした。単離された混合物の LCMS 分析は、56% の化合物 G 5 の所望の質量を示した。粗化合物 G 5 は、さらなる精製なしに、そのまま次ステップにおいて用いられた。

## 【0315】

メタノール (20 mL) 中の粗化合物 G 5 (1 g、1 eq) の攪拌された溶液に対して、N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (0.5 mL、2.8 eq) が添加された。反応混合物は室温において 5 h 攪拌された。完了後に、反応混合物は水によってクエンチされ、生成物が EtOAc によって抽出された。有機層は水および塩水によって洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥され、濾過され、減圧下において濃縮されて、粗化合物 G 6 を生じた。粗化合物 G 6 は、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30% EtOAc によって溶出) によって精製されて、純粋な化合物 G 6 をもたらしした (0.6 g、収率 84%)。

## 【0316】

トルエン (20 mL) 中の化合物 G 6 (600 mg、1.0 eq) の攪拌された溶液に対して、ジメドン (388 mg、1.5 eq)、PTSA (p - トルエンスルホン酸、702 mg、2 eq) が窒素雰囲気下、室温において添加された。反応混合物は 2 h 還流された。完了後に (TLC によって監視)、反応は飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液によって

10

20

30

40

50

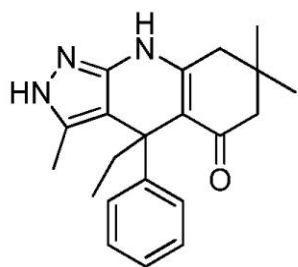
クエンチされ、EtOAcによって抽出された。有機層が分離され、水および塩水によって洗浄され、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥され、減圧下において濃縮されて、粗残留物をもたらした。粗残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM(ジクロロメタン)中の2%MeOHによって溶出)によって精製されて、化合物G7を含有する複数化合物の混合物をもたらした(62.8%の化合物G7の所望の質量および23%のイミン不純物。粗収量240mg、収率34%)。粗化合物G7は、さらなる精製なしに、そのまま次ステップにおいて用いられた。

【0317】

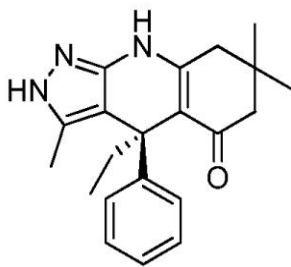
トルエン(10mL)中の粗化合物G7(240mg、1.0eq.)の攪拌された溶液に対して、PTSA(486mg、4eq.)が窒素雰囲気下、室温において添加された。反応混合物は12h攪拌された。完了後に(TLCによって監視)、反応は飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液によってクエンチされ、EtOAcによって抽出された。有機層は水および塩水によって洗浄され、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥され、減圧下において濃縮されて、粗残留物をもたらした。粗残留物はカラムクロマトグラフィー(DCM中の2%MeOHによって溶出)によって精製されて、純粋な最終化合物68をもたらした(120mg、収率50%)。キラル分離の後に、2つのエナンチオマー、すなわち化合物70および化合物71のそれぞれの40mgが得られた。

9-エチル-1,6,6-トリメチル-9-フェニル-5,6,7,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-8(4H)-オン(89)

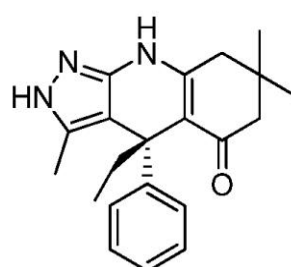
【化103】



89



125



126

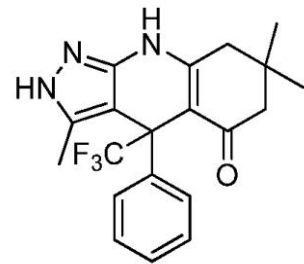
【0318】

LCMS: m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD): 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.2-1.9 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

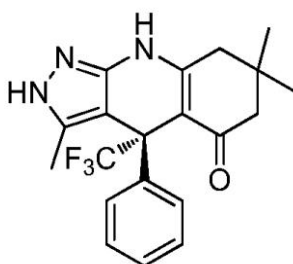
ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、化合物125および化合物126をもたらした。

1,6,6-トリメチル-9-フェニル-9-(トリフルオロメチル)-5,6,7,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-8(4H)-オン(92、93、および94)

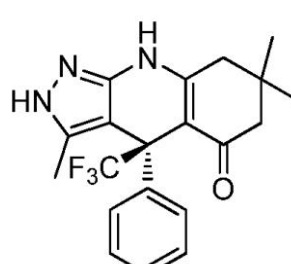
【化104】



92



93



94

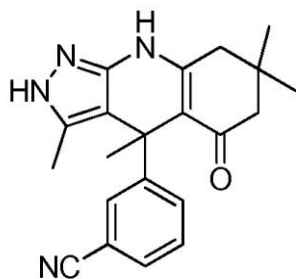
LCMS: m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.4-7.3 (m, 2H), 7.23 (t, J =

7.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm.

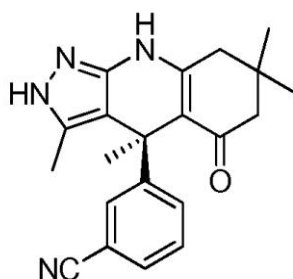
ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、化合物93および化合物94をもたらした。

3-(1,6,6,9-テトラメチル-8-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-9-イル)ベンゾニトリル(95、96、および97)

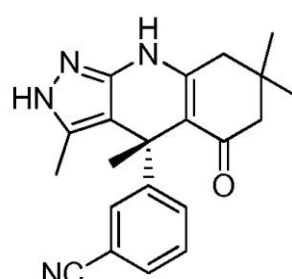
【化105】



95



96



97

10

【0319】

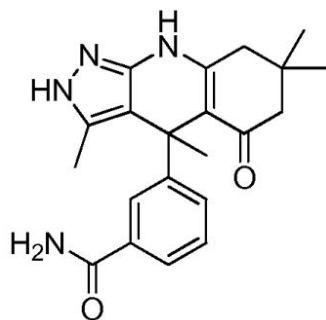
LCMS: m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11.71 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.98 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm.

20

ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、化合物96および化合物97をもたらした。

3-(3,4,7,7-テトラメチル-5-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イル)ベンズアミド(90)

【化106】



30

【0320】

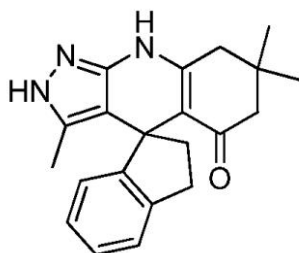
LCMS: m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.62 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm.

40

3',7',7'-トリメチル-2,3,6',7',8',9'-ヘキサヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピラゾロ[3,4-b]キノリン]-5'(2'H)-オン(91)



## 【化 1 0 7】



## 【 0 3 2 1】

LCMS:  $m/z$  334  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz, MeOD): 7.25-6.95 (m, 3H), 6.85-6.70 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.70-2.45 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm.

3', 7', 7' - トリメチル - 6', 7', 8', 9' - テトラヒドロ - 2 H - スピロ [ベンゾフラン - 3, 4' - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン] - 5' (2'H) - オン (98)

## 【化 1 0 8】



LCMS:  $m/z$  334  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz, MeOD): 7.03 (td,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 4.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 6H) ppm.

3', 7', 7' - トリメチル - 3, 4, 6', 7', 8', 9' - ヘキサヒドロ - 2 H - スピロ [ナフタレン - 1, 4' - ピラゾロ [3, 4 - b] キノリン - 5' (2'H) - オン (99)

## 【化 1 0 9】



## 【 0 3 2 2】

LCMS:  $m/z$  346  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz, MeOD): 7.0-6.9 (m, 4H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.0 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm.

## 【化 1 1 0】



## 化合物 100

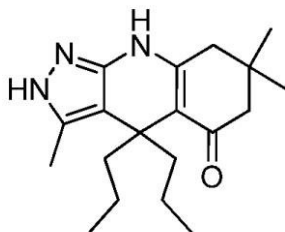
## 【 0 3 2 3】

LCMS:  $m/z$  288  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.31 (bs, 3H), 2.12-2.05 (m, 5H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.00

(s, 6H), 0.54 (t, J = 7.2 Hz, 5H) ppm.

【化 1 1 1】

### 化合物 101



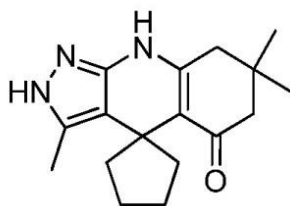
10

【 0 3 2 4】

LCMS: m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.65-2.50 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 5H), 1.47-1.20 (m, 5H), 1.12-0.95 (m, 7H), 0.84-0.72 (m, 6H) ppm.

【化 1 1 2】

### 化合物 102



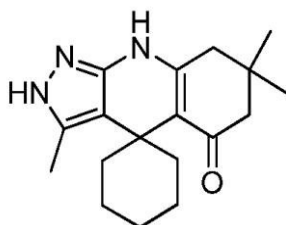
20

【 0 3 2 5】

LCMS: m/z 286 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 5H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm.

【化 1 1 3】

### 化合物 103



30

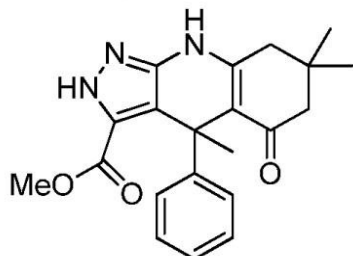
【 0 3 2 6】

LCMS: m/z 299 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): 2.60-2.40 (m, 5H), 2.25-1.55 (m, 12H), 1.10-1.00 (m, 6H) ppm.

40

【化 1 1 4】

### 化合物 104

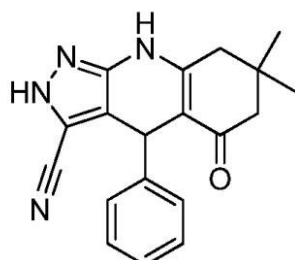


50

【 0 3 2 7 】

ESI+ MS:  $m/z$  366  $[M+H]^+$ .

【 化 1 1 5 】

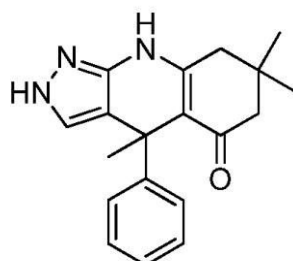
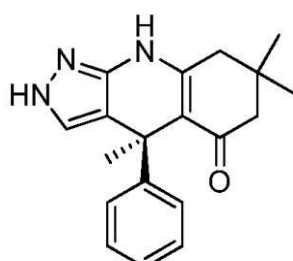
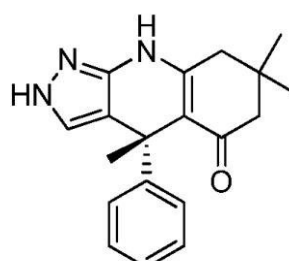
**化合物 105**

10

【 0 3 2 8 】

ESI+ LCMS:  $m/z$  319  $(M+H)^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 13.62 (bs, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm.

【 化 1 1 6 】

**化合物 107、108、および109****107****108****109**

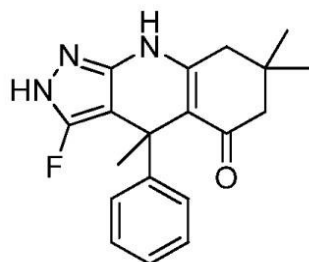
20

【 0 3 2 9 】

LCMS:  $m/z$  308  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.90 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.05 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 108 および化合物 109 をもたらした。

【 化 1 1 7 】

**化合物 106**

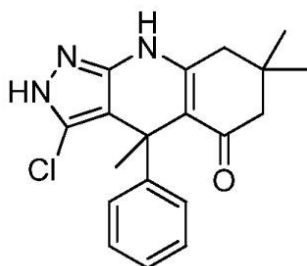
40

【 0 3 3 0 】

LCMS:  $m/z$  326  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ): 7.36-7.25 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 1H), 2.50 (bs, 2H), 2.25-1.90 (m, 5H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm.

50

【化 1 1 8】

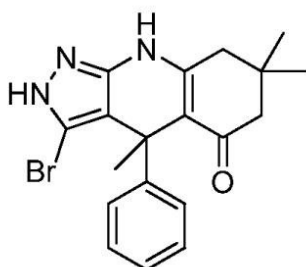
**化合物 110**

10

【 0 3 3 1】

ESI+ MS:  $m/z$  341  $[M]^+$ .

【化 1 1 9】

**化合物 111**

20

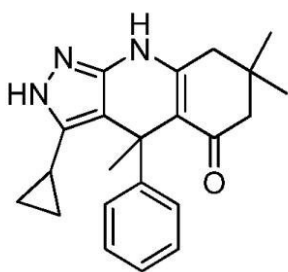
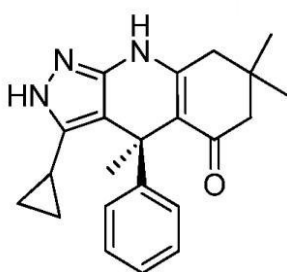
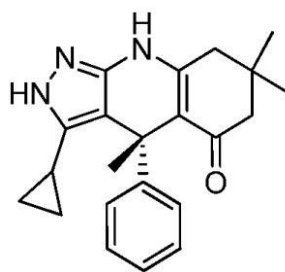
【 0 3 3 2】

LCMS:  $m/z$  386  $[M]^+$ :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 12.57 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm.

【化 1 2 0】

**化合物 113、114、および 115**

30

**113****114****115**

40

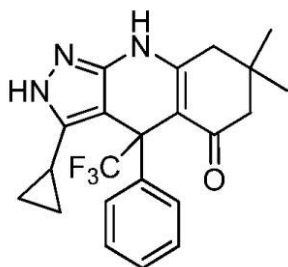
【 0 3 3 3】

ESI+ MS:  $m/z$  348  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz): 7.36 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.25-1.00 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80-0.73 (m, 1H), 0.60-0.46 (m, 1H), 0.46-0.26 (m, 1H), 0.26-0.15 (m, 1H) ppm.

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 114 および化合物 115 をもたらした。

【化 1 2 1】

## 化合物 112



10

【 0 3 3 4】

ESI+ MS:  $m/z$  402  $[M+H]^+$ .

【化 1 2 2】

## 化合物 116



20

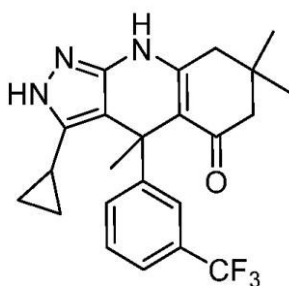
【 0 3 3 5】

ESI+ MS:  $m/z$  366 ( $[M+H]^+$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 11.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 2.42 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.02 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.85 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.70-0.65 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 1H), 0.33-0.21 (m, 2H) ppm.

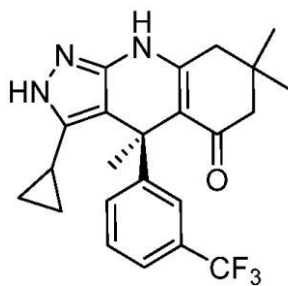
【化 1 2 3】

30

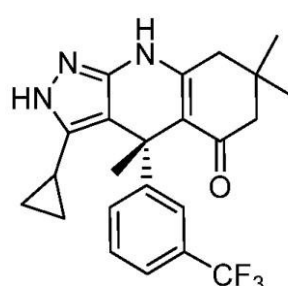
## 化合物 118、130、および 131



118



130



131

40

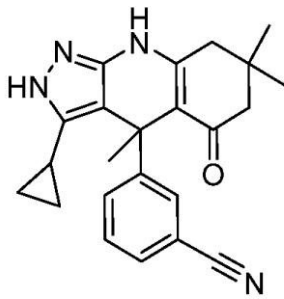
【 0 3 3 6】

LCMS:  $m/z$  416  $[M+H]^+$ .

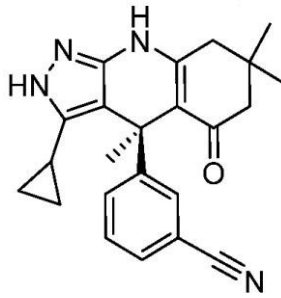
ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 130 および化合物 131 をもたらした。

【化 1 2 4】

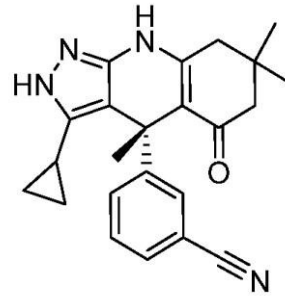
## 化合物 117、132、および 133



117



132



133

10

【 0 3 3 7】

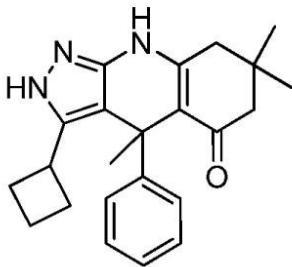
ESI+ MS:  $m/z$  373  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11.55 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.00 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 1H), 0.15-0.08 (m, 1H) ppm.

ラセミ混合物はキラル HPLC によって分離されて、化合物 132 および化合物 133

20

【化 1 2 5】

## 化合物 119



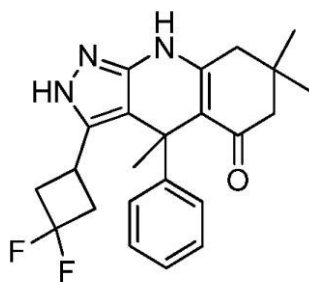
30

【 0 3 3 8】

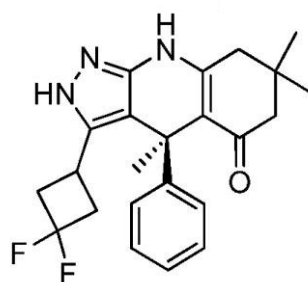
LCMS:  $m/z$  361  $[M]^+$ .

【化 1 2 6】

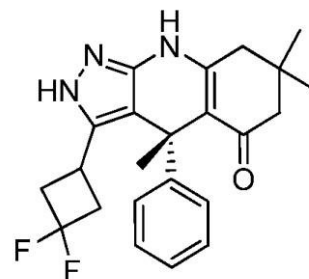
## 化合物 120、127、および 128



120



127



128

40

【 0 3 3 9】

LCMS:  $m/z$  397  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ): 7.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.05 (t, 9.0 Hz, 1H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.20-1.75 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) p

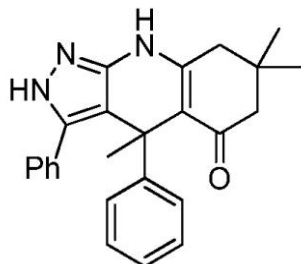
50

pm.

ラセミ混合物はキラルHPLCによって分離されて、化合物127および化合物128をもたらした。

4,7,7-トリメチル-3,4-ジフェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-5(4H)-オン(121)

【化127】



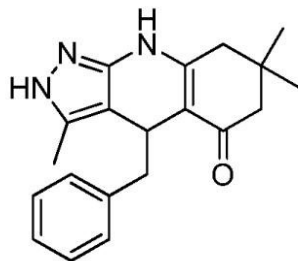
10

【0340】

LCMS: m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.25 (m, 3H), 7.26-7.02 (m, 5H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

【化128】

## 化合物 122

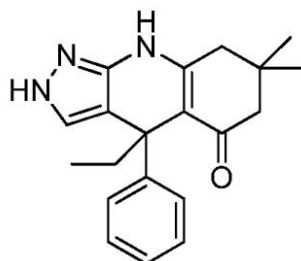


20

【0341】

LCMS: m/z 321 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.58 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.50-2.13 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

【化129】



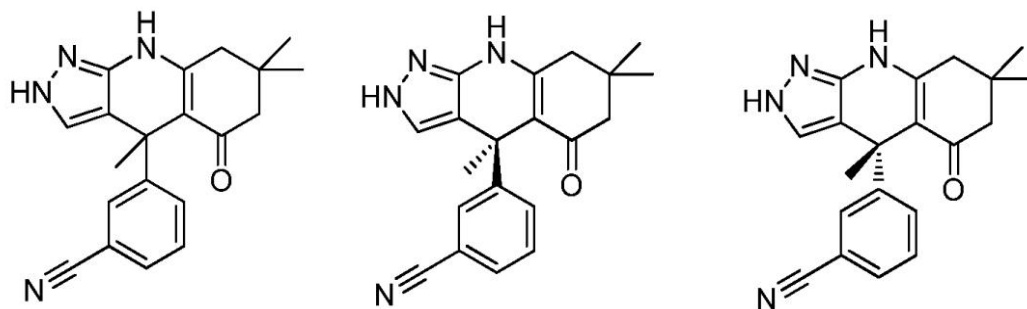
30

【0342】

ESI<sup>+</sup> MS: m/z 322 ([M+H]<sup>+</sup>): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11.91 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.65 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

40

## 【化 1 3 0】

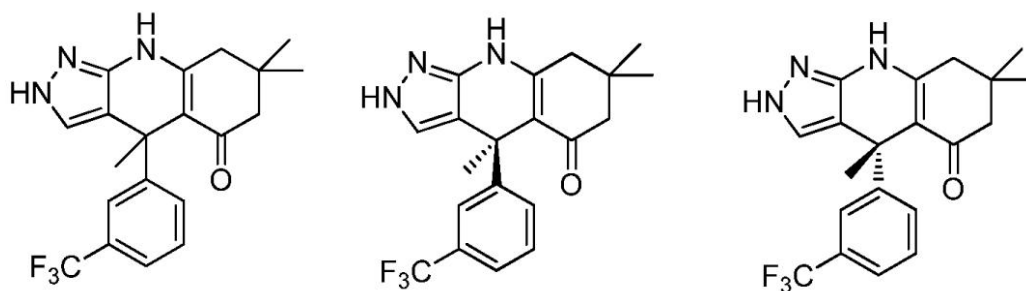


10

## 【 0 3 4 3】

ESI<sup>+</sup> MS: m/z 333 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm.

## 【化 1 3 1】

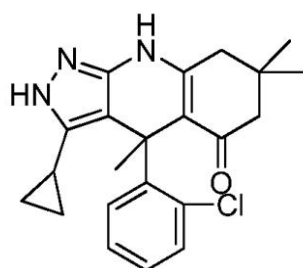


20

## 【 0 3 4 4】

ESI<sup>+</sup> MS: m/z 376 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12.01 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.08 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm.

## 【化 1 3 2】



30

## 【 0 3 4 5】

ESI<sup>+</sup> MS: m/z 382 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11.32 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 1H), 0.25-0.14 (m, 2H) ppm.

40

## 【 0 3 4 6】

他の化合物：本明細書に記載される任意の他の化合物は、上記の方法と同様にして作製され得る。それらは、UPLCによって下記のように分析され得る。

## 【 0 3 4 7】

保持時間UPLC法

化合物の純度および正体は、UPLC-MS（ウォータース社、ミルフォード、マサチューセッツ州）によって確認された。純度は210 nmのUV吸光度によって測定された

50



。正体は、S Q 質量分析計によって、正および負のエレクトロスプレーイオン化によって確認された。移動相 A は水中の 0.1 % 水酸化アンモニウムまたは 0.1 % トリフルオロ酢酸からなり、移動相 B はアセトニトリル中の同じ添加物からなった。勾配は 5 % から 95 % 移動相 B まで、0.8 分かけて 0.45 mL/min で行った。Acquity BEH C18 (1.7  $\mu$ m, 1.0  $\times$  50 mm) カラムが用いられ、カラム温度は 65  $^{\circ}$ C に維持された。化合物は DMSO 中に 1 mg/mL の公称濃度で溶解され、この溶液の 0.25  $\mu$ L が注入された。

#### 【0348】

さらなる分析試験

溶解度：

10

溶解度は、1 % DMSO を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7.4 によって測定された。各化合物は、2 重反復、100  $\mu$ L で、100 % DMSO 中および 1 % DMSO を含む PBS 中の両方に調製された。化合物は、室温において 250 rpm の旋回振盪をしながら、24 時間平衡化された。平衡化後に、試料は UPLC-MS (ウォータース社、ミルフォード、マサチューセッツ州) によって分析され、化合物はシングル四重極質量分析計の SIR 検出によって検出された。2 点校正曲線を作成するために DMSO 試料が用いられ、これに対して PBS の反応がフィッティングされた。結果は表 3 に示されている。

#### 【0349】

PBS 安定性：

20

安定性が、0.1 % DMSO を含む PBS (pH 7.4) の存在下において測定された。各化合物は 2 重反復で 6 個のプレートに調製され、室温において 250 rpm の旋回振盪をしながら 48 時間平衡化された。1 個のプレートが各時点 (0、2、4、8、24、および 48 時間) において分離された。アリコートが各ウェルから分離され、UPLC-MS (ウォータース社、ミルフォード、マサチューセッツ州) によって分析された。化合物は、シングル四重極質量分析計の SIR 検出によって検出された。さらに、各時点の残りの材料に対してアセトニトリルが添加されて、化合物の溶解を起こさせた (化合物の回収率を調べるため)。これのアリコートも UPLC-MS によって分析された。

#### 【0350】

GSH 安定性：

30

安定性が、0.1 % DMSO を含む PBS (pH 7.4)  $\mu$ L および 50  $\mu$ L グルタチオンの存在下において測定された。各化合物は 2 重反復で 6 個のプレートに調製され、室温において 250 rpm の旋回振盪をしながら 48 時間平衡化された。1 個のプレートが各時点 (0、2、4、8、24、および 48 時間) において分離された。アリコートが各ウェルから分離され、UPLC-MS (ウォータース社、ミルフォード、マサチューセッツ州) によって分析された。化合物はシングル四重極質量分析計の SIR 検出によって検出された。さらに、各時点の残りの材料に対してアセトニトリルが添加されて、化合物の溶解を起こさせた (化合物の回収率を調べるため)。これのアリコートも UPLC-MS によって分析された。

#### 【0351】

40

血漿蛋白質結合度：

血漿蛋白質結合度が、平衡透析によって、高速平衡透析 (RED) 装置 (Pierce Biotechnology 社、ロックフォード、イリノイ州) を用い、ヒトおよびマウス血漿の両方について測定された。各化合物は、血漿 (0.95 % アセトニトリル、0.05 % DMSO) 中に 5  $\mu$ L、2 重反復で調製され、メンブレンの一方の側に加えられた (200  $\mu$ L)。PBS (pH 7.4) が他方の側に加えられた (350  $\mu$ L)。化合物は 37  $^{\circ}$ C において 5 時間、250 rpm の旋回振盪をしながらインキュベーションされた。インキュベーション後に、試料は UPLC-MS (ウォータース社、ミルフォード、マサチューセッツ州) によって分析された。化合物は、シングル四重極質量分析計の SIR 検出によって検出された。結果は表 3 に示されている。

50

## 【 0 3 5 2 】

血漿中安定性：

血漿中安定性は、37、5時間において、ヒトおよびマウス血漿の両方によって測定された。各化合物は、PBS (pH 7.4) (0.95%アセトニトリル、0.05% DMSO) によって50/50 (v/v) 希釈された血漿中に5μ、2重反復で調製された。化合物は37において5時間、250rpmの巡回振盪をしながらインキュベーションされた。時点は0および5時間にとられた。試料はUPLC-MS (ウォーターズ社、ミルフォード、マサチューセッツ州) によって分析され、化合物はシングル四重極質量分析計のSIR検出によって検出された。結果は表3に示されている。

## 【 0 3 5 3 】

1次HTS

GSK3の1次スクリーニングは、2.5nL/ウェルの10mM化合物を含有するアッセイレディ1536プレート (Aurora社29847) によって行われた。バキュロウイルス系によってGST融合物として発現されたヒトGSK3が、BPS Bioscience社 (サンディエゴ、カリフォルニア州) から購入された。GSK3のペプチド基質はAmerican Peptide社 (サニーベール、カリフォルニア州、カタログ番号311153) から得た。1μL/ウェルのCABPE (22.5nMのGSK3、8μペプチド、AB緩衝液 (12.5mMのDTT、0.25mg/mLのBSA、0.5ユニット/mLヘパリン) 中)、0.5μL/ウェルの125μのATP、および1μL/ウェルの正の対照GW8510のGW8510 (正の対照) またはAB (DMSOのみの中立対照) が、各ウェル中。BioRAPTR (ベックマン、ブレア、カリフォルニア州) を用い、プレートの設計に従った。反応は室温において60分間インキュベーションされた。2.5μL/ウェルのADP-Glo (プロメガV9103) がBioRAPTRによって添加され、室温において40分間インキュベーションされた後に、5μL/ウェルのADP-Glo検出試薬 (プロメガV9103) のCombi nL (サーモ、ウォルサム、マサチューセッツ州) による添加が行われ、室温において30分間インキュベーションされた。プレートは、ViewLux (パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ州) によってルミネッセンスを読み取られた。データは、正の対照および中立対照を用いてスケールリングされ、下記のようにIC<sub>50</sub>を求めるためにフィッティングされた。

## 【 0 3 5 4 】

1μL/ウェルのCABPE、0.5μLのATP、および1μLの正の対照GW8510またはABが、BioRAPTR (ベックマン) を用いて、2.5nL/ウェルの10mM化合物を含有する1536ウェルのアッセイレディプレート (Aurora社29847) に対して、プレートの設計に従って各ウェルに分注されて、反応を開始した。プレートは室温において60分間インキュベーションされた。2.5μL/ウェルのADP-Glo (プロメガV9103) がBioRAPTRによって添加され、プレートは室温において40分間インキュベーションされた。5μL/ウェルのADP-Glo (プロメガV9103) がCombi nL (サーモ) によって添加され、プレートは室温において30分間インキュベーションされた。プレートは、ViewLux (パーキンエルマー) によってルミネッセンスを読み取られた。

10

20

30

## 【表 2】

溶液：

AB：

25	mM	Tris7.5
10	mM	MgCl <sub>2</sub>

GW8510 (AB 中、Sigma G7791)：

50	μM	GW8510
----	----	--------

CABPE (AB 中)：

12.5	mM	DTT (Sigma Sigma 43816)
0.25	mg/ml	BSA (Sigma A4503)
0.5	U/ml	ヘパリン (Baxter NDC0641-2440-41)
8	μM	ペプチド (American Peptide)
22.5	nM	GSK3β (BPS Biosciences)

10

ペプチド：Tyr-Arg-Arg-Ala-Ala-Val-Pro-Pro-Ser-Pro-Ser-Leu-Ser-Arg-His-Ser-Ser-Pro-His-Gln-Ser (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Glu-Asp-Glu-Glu-Glu (配列番号 1)

ATP (AB 中、プロメガ V9103 の一部)：

125	μM	ATP
-----	----	-----

20

## 【0355】

## 確認試験

確認試験は、上記 1 次 H T S の活性な化合物、およびそれらの陰性アナログの一部の再試験であった。試験は 1 次スクリーニングと同様に行われた。ただし、化合物は、複数の用量で反復して試験された。

## 【0356】

1 μL / ウェルの C A B P E、0.5 μL の A T P、および 1 μL の正の対照 G W 8 5 1 0 または A B が、BioRAPTR (ベックマン) を用いて、2.5 nL / ウェルの 10 mM 化合物を含有する 1536 ウェルアッセイレディプレート (Aurora社 29847) に対して、プレートの設計に従って各ウェルに分注されて、反応を開始した。プレートは室温において 60 分間インキュベーションされた。2.5 μL / ウェルの ADP-Glo (プロメガ V 9 1 0 3) が BioRAPTR によって添加され、プレートは室温において 40 分間インキュベーションされた。5 μL / ウェルの ADP-Glo (プロメガ V 9 1 0 3) が Combi nL (サーモ) によって添加され、プレートは室温において 30 分間インキュベーションされた。プレートは ViewLux (パーキンエルマー) によってルミネッセンスを読み取られた。

30

## 【表 3】

溶液：

AB：

25	mM	Tris7.5
10	mM	MgCl <sub>2</sub>

GW8510 (AB 中、Sigma G7791)：

50	μM	GW8510
----	----	--------

CABPE (AB 中)：

12.5	mM	DTT (Sigma 43816)
0.25	mg/ml	BSA (Sigma A4503)
0.5	U/ml	ヘパリン (Baxter NDC0641-2440-41)
8	μM	ペプチド (アメリカンペプチド)
22.5	nM	GSK3β (BPS バイオサイエンス)

10

ペプチド：Tyr-Arg-Arg-Ala-Ala-Val-Pro-Pro-Ser-Pro-Ser-Leu-Ser-Arg-His-Ser-Ser-Pro-His-Gln-Ser (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Glu-Asp-Glu-Glu-Glu (配列番号 1)

ATP (AB 中、プロメガ V9103 の一部)：

125	μM	ATP
-----	----	-----

20

## 【0357】

## ADP-Glo試薬のカウンタスクリーニング

ADP-Glo試薬のカウンタスクリーニングは、ADP-Glo検出系の阻害による偽陽性を同定するためである。5 μ の ADP の 2.5 μ L が、60 分間、室温において複数用量の化合物と一緒にインキュベーションされた。2.5 μ L / ウェルの ADP-Glo (プロメガ V9103) が BioRAPTR によって添加され、室温において 40 分間インキュベーションされた後に、5 μ L / ウェルの ADP-Glo 検出 (プロメガ V9103) の Combi nL (サーモ、ウォルサム、マサチューセッツ州) による添加が行われ、室温において 30 分間インキュベーションされた。プレートは、ViewLux (パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセツ州) によってルミネッセンスを読み取られた。データは、正の対照および中立対照を用いてスケールリングされ、下記のように IC<sub>50</sub> を求めるためにフィッティングされた。

30

## 【0358】

5 μ の ADP または緩衝液 AB の 2.5 μ L が、プレートの設計 (Aurora社 29847) に従って、1536 ウェルアッセイレディプレートのウェルに分注された。これは Labcyte Echo を用いる音響的移送によって作製され、複数用量の化合物の 7.5 nL / ウェルを含有する。2.5 μ L / ウェルの ADP-Glo (プロメガ V9103) が Combi nL (サーモ) によって添加され、プレートは、室温において 40 分間インキュベーションされた。5 μ L / ウェルの ADP-Glo (プロメガ V9103) が Combi nL (サーモ) によって添加された。プレートは室温において 35 分間インキュベーションされた。プレートは ViewLux (パーキンエルマー) によってルミネッセンスを読み取られた。

40

溶液：

AB：25 mM トリス Cl (pH 7.5)、10 mM の MgCl<sub>2</sub>

ADP：5 μ の ADP (AB 中、プロメガ V9103 の一部)

## 【0359】

## 選ばれた化合物の単一点における阻害分析 (カルナバイオサイエンス)

簡潔には、複数化合物の選ばれたものが、10 μ という単一濃度においてキナーゼのパネルに対してスクリーニングされた。キナーゼはキノームの全てのファミリーから選択され、合計では全キノームの 60% に相当した (合計 311 個のキナーゼがスクリーニングされたため)。これは、試験されるキナーゼに応じて、2 つの試験のうち 1 つを用いて

50

完了された。

【0360】

試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解および希釈されて、100 × 試料溶液を作製した。これらは、次に、試験緩衝液によって4 × 試料溶液まで希釈されて、最終的な試験化合物溶液を作製した。試験対照用の参照化合物は同様に調製された。

【0361】

IMAP試験：4 × 阻害剤 (5 μL)、4 × 基質 / ATP / 金属溶液 (5 μL)、および2 × キナーゼ溶液 (10 μL) の溶液が、試験緩衝液 (20 mMのHEPES、0.01 % Tween - 20、2 mMのDTT、pH 7.4) によって調製され、384 ウェルブラックプレート中において、1時間室温で混合 / インキュベーションされた。IMAP 結合試薬の溶液 (IMAPスクリーニング・エクスプレスキット、Molecular Devices社) (60 μL) が各ウェルに添加され、30分間インキュベーションされた。キナーゼ活性のレベルが、次に、各ウェルの485 nM (exc) および530 nM (emm) における蛍光偏光によって評価された。

【0362】

オフチップ移動度シフト試験 (MSA)：4 × 阻害剤 (5 μL)、4 × 基質 / ATP 金属溶液 (5 μL)、および2 × キナーゼ溶液 (10 μL) の溶液が、試験緩衝液 (20 mMのHEPES、0.01 % Triton X - 100、2 mMのDTT、pH 7.5) によって調製され、室温において、検査されるキナーゼに応じて1または5時間、384 ウェルプレート中で混合 / インキュベーションされた。終結緩衝液 (QuickScout Screening assist MSA、カルナバイオサイエンス社) の溶液 (60 μL) が、各ウェルに添加された。反応混合物全体は次にLabChip3000システム (キャリパーライフサイエンス社) に加えられ、産物および基質ペプチドのピークが分離され、定量された。キナーゼ活性の評価が、次に、産物 (P) および基質 (S) ペプチドの計算されたピーク高さの比 (P / (P + S)) に基づいて特定された。

【0363】

選ばれたキナーゼに対する選ばれた化合物の用量反応  $IC_{50}$  測定

複数化合物の選ばれたものが、絶対阻害活性を測定するために、単一点における阻害能に基づくキナーゼの選ばれたパネルに対してスクリーニングされて、選択性の測定をもたらした。用いられた試験は、単一点における阻害活性測定 (MSA) のものと同じであったが、用量反応として行われた。4 × 阻害剤 (5 μL)、4 × 基質 / ATP 金属溶液 (5 μL)、および2 × キナーゼ溶液 (10 μL) の溶液が、試験緩衝液 (20 mMのHEPES、0.01 % Triton X - 100、2 mMのDTT、pH 7.5) によって調製され、室温において、キナーゼに応じて1または5時間、384 ウェルプレート中で混合 / インキュベーションされた。終結緩衝液 (QuickScout Screening assist MSA、カルナバイオサイエンス) の溶液 (60 μL) が各ウェルに添加された。反応混合物全体が、次にLabChip3000システム (キャリパーライフサイエンス) に加えられた。産物および基質ペプチドのピークが分離され、定量された。キナーゼ活性の評価が、次に、産物 (P) および基質 (S) ペプチドの計算されたピーク高さの比に基づいて確認された (P / (P + S))。

【0364】

タウリン酸化および全タウ試験

別段の定めがない限り、SH - SY5Y細胞が、10 % 熱不活性化FBSおよび1 % ペニシリン・ストレプトマイシン (インビトロジェン) を添加されたDMEM中において維持された。リン酸化タウ (Ser199) および全タウ検出のためのELISAキットは、インビトロジェンから購入された (それぞれKHB0041およびKHB7041)。簡潔には、SH - SY5Y細胞が50,000細胞 / 200 μL / ウェルで96ウェルプレートに播種され、一晩のインキュベーション後に、0.2 μg / ウェルの化合物の種々の添加によって処理された。翌日に、細胞はPBSによって2回洗浄された後に、100 μLの溶解緩衝液 / ウェルによって溶解された。各試料の細胞溶解物の50 μLが、捕捉

10

20

30

40

50

抗体によってコーティングされた E L I S A バイアルに移された。混合物は室温において 2 時間インキュベーションされた後に、上清がアスピレーションされ、各バイアルは 4 回洗浄された。100  $\mu$  l の検出抗体が次に各ウェルに添加され、1 時間インキュベーションされ、次に 4 回洗浄された。リン酸化タウおよび全タウの量が、100  $\mu$  l の抗ウサギ I g G 西洋ワサビペルオキシダーゼの使用溶液を各ウェルに添加することによって、測定された。450 n M における各ウェルの吸光度は EnVision (パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ州) によって読み取られた。データは、正の対照および中立対照を用いてスクーリングされ、I C <sub>50</sub> を求めるためにフィッティングされた。

#### 【0365】

S H - S Y 5 Y ヒト神経芽細胞腫細胞において全タウ蛋白質およびリン酸化タウ (S e r 199) 蛋白質を定量するための免疫試験キットを用いる標準的なプロトコールが、用いられた。ヒトタウ (全) E L I S A キット (# K H B 0041) およびヒトリン酸化タウ (S e r 199) E L I S A キットは、インビトロジェンから購入された (# K H B 7041)。

#### 【0366】

50,000 個の細胞が、細胞培地中、200  $\mu$  l / ウェルで播種された (250,000 細胞 / m l)。細胞は、37 °C において一晩インキュベーションされた。細胞は阻害剤の適切な用量によって誘導され、37 °C において約 24 時間インキュベーションされた。細胞溶解物は、冷 P B S によって細胞を 1 回洗浄し、100  $\mu$  l の冷溶解緩衝液を加えることによって回収された。激しく上下にピペッティングする。溶解物は 96 ウェル P C R プレートに移され、4,000 r p m で 20 分間、4 °C において遠心された。

#### 【0367】

ヒトタウ (全) 標準が、1300  $\mu$  l の標準希釈緩衝液によって水戻しされた。標準の連続希釈が次表に従って行われた。

#### 【表 4】

標準	添加物	添加先
2000pg/ml		
1000pg/ml	300 $\mu$ L の 2000pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
500pg/ml	300 $\mu$ L の 1000pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
250pg/ml	300 $\mu$ L の 500pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
125pg/ml	300 $\mu$ L の 250pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
62.5pg/ml	300 $\mu$ L の 125pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
32.1pg/ml	300 $\mu$ L の 62.5pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
0pg/ml	300 $\mu$ L 希釈緩衝液	空チューブ

#### 【0368】

ヒト p タウ (S e r 199) 標準が、1730  $\mu$  l の標準希釈緩衝液によって水戻しされ、穏やかに混合され、10 分間静置された。標準の連続希釈が次表に従って行われた。

【表 5】

標準	添加物	添加先
1000pg/ml		
500pg/ml	300 $\mu$ L の 1000pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
250pg/ml	300 $\mu$ L の 500pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
125pg/ml	300 $\mu$ L の 250pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
62. 5pg/ml	300 $\mu$ L の 125pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
31. 2pg/ml	300 $\mu$ L の 62. 5pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
15. 6pg/ml	300 $\mu$ L の 31. 2pg/ml 標準	300 $\mu$ L 希釈緩衝液
0pg/ml	300 $\mu$ L の希釈緩衝液	空チューブ

10

## 【 0 3 6 9 】

ヒトタウ（全）およびヒト p タウ（S e r 1 9 9）の両方に対する抗ウサギ I g G - H R P が、室温に達するようにすることによって希釈された。次に次表を用いる。

20

【表 6】

8 ウェルストリップの番号	抗ウサギ IgG-HRP の体積	HRP 希釈剤の体積
2	20 $\mu$ L	2ml
4	40 $\mu$ L	4ml
6	60 $\mu$ L	6ml
8	80 $\mu$ L	8ml
10	100 $\mu$ L	10ml
12	120 $\mu$ L	12ml

30

## 【 0 3 7 0 】

洗浄緩衝液が、次に従って 2 5  $\times$  濃縮物から希釈された。

洗浄緩衝液の量 = ( x ) \* ( 8 ) \* ( 4 0 0 ) \* ( 4 ) \* ( 3 )

式中、x = E L I S A プレートのストリップ数

## 【 0 3 7 1 】

脱イオン水によって 2 4 倍希釈した（すなわち、1 2 0 m l の水中に 5 m l の濃縮物）。

40

## 【 0 3 7 2 】

ウェルストリップが温められ、枠に挿入された。1 0 0  $\mu$  L の標準希釈緩衝液がゼロのウェルに入れられ、1 0 0  $\mu$  l の各標準濃度（全タウおよび p タウ）が 2 重反復でウェルに入れられた。試料は、全タウについて分析されようとする各ウェルに入れられ、8 5  $\mu$  l の標準希釈緩衝液および 1 5  $\mu$  l の細胞溶解物が添加された。p タウ（S e r 1 9 9）について分析されようとする各ウェルには、5 0  $\mu$  l の標準希釈緩衝液 + 5 0  $\mu$  l の細胞溶解物が添加された。プレートは、混合するために側面を軽く叩かれた。一部のウェルは、クロモゲンのブランク用に空のまま残された。プレートは蓋をされ、室温において 2 時間インキュベーションされた。ウェルは 4 回アスピレーションされた（4 0 0  $\mu$  L の希釈された洗浄緩衝液、3 0 秒間放置、全てのウェルをアスピレーション。または、自動プレ

50

ート洗浄機を用い、各サイクル間の30秒間ホールドにプログラムした)。100  $\mu$ lの検出抗体溶液が、クロモゲンのブランクを除く各ウェルに添加された。抗全タウは、全タウについて分析されようとするウェルに添加された。抗pタウ(Ser199)は、pタウ(Ser199)について分析されようとするウェルに添加された。プレートは、混合するために側面を軽く叩かれた。プレートは蓋をされ、室温において1時間インキュベーションされた。次に、ウェルはアスピレーションされ、上記のように4回洗浄された。100  $\mu$ lの抗ウサギIgG-HRPの使用溶液(予め調製された)が、クロモゲンのブランクを除く各ウェルに添加された。プレートは蓋をされ、室温において30分間インキュベーションされ、次にウェルはアスピレーションされ、上記のように4回洗浄された。100  $\mu$ lの安定化されたクロモゲンが各ウェルに添加された(液は青色に変わった)。プレートは暗所で室温において30分間インキュベーションされ、次に、100  $\mu$ lの停止溶液が各ウェルに添加された。プレートは、混合するために側面を軽く叩かれた。各ウェルの吸光度が450 nmにおいて読み取られた(停止溶液を添加して2時間以内)。

### 【0373】

#### カテニンの核局在試験

2つの相補的な - ガラクトシダーゼ断片(一部分は カテニン上、他方は細胞核内に構成的に発現)を安定に発現するU2-OS細胞が、10% FBSを添加したDMEM/F12によって維持された。カテニンが核に移行すると、相補的な断片同士が完全な - ガラクトシダーゼを形成する。その量は、次に、 - ガラクトシダーゼ活性によって定量される(DiscoveRx)。細胞が、10% FCS、100 U/ml ペニシリン、および100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを含有する20  $\mu$ lのDMEM/F12中において、10,000/ウェルで、384ウェルCulturPlate(パーキンエルマー社、ボストン、マサチューセッツ州)に播種された。37における一晩のインキュベーション後に、細胞は100 nM試験化合物/ウェルによって刺激され、次に、インキュベータに6 h戻された。細胞は、供給者によって指定された組成のPathHunter検出キットの12  $\mu$ lの基質含有溶解緩衝液を用いて、破碎された(DiscoveRx)。プレートは、EnVisionプレートリーダー(パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ州)による - ガラクトシダーゼ活性(ルミネッセンス)の測定前に、室温において1 h、暗所でインキュベーションされた。プレートと検出器との間の距離は0.2 mmであった。測定時間(s) = 0.1、グロー(C T2)補正係数 = 0。

### 【0374】

#### T C F / L E F レポーター試験

H E K 2 9 3 - p B A R L細胞がH E K 2 9 3細胞から派生体化された。それらは、12コピーのT C F / L E F結合配列を含有するプロモーターによって駆動されるホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定に発現した。それらの細胞は、10% FBSおよび1% ペニシリン・ストレプトマイシンを添加したDMEM(インビトロジェン社)によって維持された。レポーター遺伝子試験は抗生物質不含培地中において行われた。T C F / L E Fレポーター遺伝子活性は、既報の通り試験された(Pan et al., 2011, Neuropsychopharmacology)。それらの細胞は、ユビキタスなE F 1プロモーターによって駆動されるウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子も、対照として含有した。H E K 2 9 3 - p B a r lレポーター細胞株が、384ウェル培養プレート(コーニング)に6000細胞/ウェルで播種された。プレート播種の24時間後に、細胞は各化合物によって一晩処理され、DualGlo試験キット(プロメガ)を用いて試験された。ルミネッセンス強度がEnVision(パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ州)によって読み取られた。ホタルルシフェラーゼ強度はウミシイタケルシフェラーゼ強度によって正規化されている。詳細なプロトコールは以下に記載されている。

### 【0375】

試薬：プロメガのDual-Gloルシフェラーゼ試薬(E2940)(ルシフェラーゼ緩衝液、ルシフェラーゼ基質、Stop & Gloルシフェラーゼ緩衝液、Stop & Gloルシフェラーゼ基質)、プレートの種類：コーニング384ウェル(白)、TC処理済み培養プレート(3

10

20

30

40

50



707)

## 【0376】

細胞は384ウェルプレート中で適切な密度まで培養された(40  $\mu$ lの合計プレート播種体積)。プレート播種の24時間後に、細胞は100 nLの化合物によって処理された。化合物とのインキュベーションの24時間後(プレート播種の48時間後)、試薬が、ルシフェラーゼ試験溶液をルシフェラーゼ基質と、Stop & Glo溶液をStop & Glo基質に混合することによって調製された(余分な試薬は将来的な使用のために分割されて凍結され得、少なくとも1回の凍結/融解サイクルでは安定である)。培地体積の1/4に等しいルシフェラーゼ試薬の量が各ウェルに添加された(例えば、各ウェルに40  $\mu$ lの384ウェルプレートでは、10  $\mu$ lが添加されて50  $\mu$ lの最終体積をもたらした)。プレートはスピンドウンされ、シグナル安定化のための10分間が与えられた。パーキンエルマー社EnVisionによるルシフェラーゼシグナル、次のパラメータを用いる。プレートと検出器との間の距離(mm) = 0.2、測定時間(s) = 0.1、グロー(CT2)補正係数 = 0。初期データが安定したら、先に添加されたルシフェラーゼ試薬の体積と等しいStop & Gloの量が、各ウェルに等しく添加された(10  $\mu$ Lのルシフェラーゼ試薬が添加された場合には、10  $\mu$ LのStop & Gloがさらに添加された)。プレートはスピンドウンされ、シグナルの安定化のために10分間が与えられた。プレートは、上で詳述されたパラメータを用いてEn Visionによって読み取られた。

10

## 【0377】

## 2次表面プラズモン共鳴親和性測定

20

抗GST抗体(GEヘルスケアライフサイエンス)の約20,000共鳴単位(RU)が、T100ソフトウェアパッケージの固定化ウィザードを用いて、Biacore T100装置の新しい調整したCM5センサーチップ(GEヘルスケアライフサイエンス)のフローセル(FC)1およびFC2上に固定化された。約1,200 RUの組み換えGST(GEヘルスケアライフサイエンス)が、次に、T100ソフトウェアパッケージの捕捉ウィザードプロトコルを用いて、FC1において捕捉された。FC1は、参照値の控除点としてこれおよび全てのSPR試験に用いられる。約2,500 RUの組み換えGST-GSK3が、次に、T100ソフトウェアパッケージの捕捉ウィザードプロトコルを用いて、FC2において捕捉された。FC2はアクティブフローセルとして、これおよび全てのSPR試験に用いられる。検体プレートは、2% DMSOの最終濃度、2xの希釈係数による検体の最終濃度10  $\mu$  ~ 10 nMを含有するTBS緩衝液中において用量反応的に作製された。0値は、2% DMSOのみを含有し検体を含有しない緩衝液の注入を行うことによって測定された。全ての注入は2重反復で行われ、FC1から参照値を控除される。60秒間の接触時間および60秒間の洗浄時間、30  $\mu$ l/minの流速からなる方法が案出された。DMSOの値の内部標準曲線が、TBSランニング緩衝液中の1、1.25、1.5、2、2.25、2.5、および3% DMSOからなるDMSOの7回の注入によって作成された。化合物の分析は、Biacore T100評価ソフトウェアパッケージの1:1結合モデルおよび親和性測定を用いて行われた。

30

## 【0378】

## 緩衝液の作製:

40

PBS: 900 mLの濾過済みDI水を100 mLの10x PBS緩衝溶液(インビトロジェン)と混合した。

自前のTBS: 1.21 gのTrisおよび8.7 gのNaClを950 mLの濾過済みDI水に加えた。pHが、6 MのHClを用いて7.35に調節された。1000 mLの印まで満たした。濾過し、900 mLを1つのボトルに回収し、濾過し、100 mLを第2のボトルに回収した。450  $\mu$ lのP20界面活性剤(GEヘルスケアライフサイエンス)をボトル1に添加し、50  $\mu$ lのP20活性剤をボトル2に添加し、完全に混合した。18 mLの緩衝液をボトル1からボトル2に移して、TBSランニング緩衝液を作製した。18 mLのDMSO(アルドリッチ)をボトル1に加えて、2% DMSOランニング緩衝液を作製した。

50

## 【 0 3 7 9 】

G S K 3 の C M 5 センサーチップの作製 :

新しいチップの調整 : P B S 固定化緩衝液が緩衝液棚に入れられ、緩衝液ライン A を挿入する。未使用の C M 5 センサーチップがユーザーマニュアルに従って装置に入れられた。チップは、 $30 \mu\text{l} / \text{min}$  の 6 分間の緩衝液注入によってプライミングされた。マニュアル運転が開始され、フローセル ( F C ) 1 および 2 に、交互のリシン緩衝液 ( G E ヘルスケアライフサイエンス ) および水酸化ナトリウム緩衝液 ( G E ヘルスケアライフサイエンス ) の注入液 ( 流速  $30 \mu\text{l} / \text{min}$  、 30 秒間 / 注入 ) を注入した。

抗 G S T 抗体の固定化 : 上記のように再びチップをプライミングした。  $4.5 \mu\text{l}$  の抗 G S T 抗体 ( G E ヘルスケアライフサイエンス、G S T キャプチャーキット ) を  $95.5 \mu\text{l}$  の固定化緩衝液 ( G E ヘルスケアライフサイエンス、G S T キャプチャーキット ) と混合することによって、抗 G S T 抗体溶液を作製した。溶液を  $700 \mu\text{l}$  の小バイアルに入れ、蓋をする。繰返した。両方のバイアルを Biacore T100 装置の試薬ラック 1 に入れ、ユーザーマニュアルに従って装置に挿入した。Biacore T100 ソフトウェアの固定化ウィザードプロトコルを用いて、抗 G S T 抗体の固定化を開始した。約 20,000 共鳴単位 ( R U ) の抗 G S T 抗体を F C 1 および F C 2 上に固定化した。参照およびアクティブ蛋白質をそれぞれ F C 1 および F C 2 において捕捉する。P B S 固定化緩衝液を緩衝液ラックから除去し、T B S ( 2 % D M S O ) ランニング緩衝液と交換する。緩衝液ライン A を挿入した。プライミングの手順を繰返した。G S T 蛋白質溶液を、 $2 \mu\text{L}$  の組み換え G S T ( G E ヘルスケアライフサイエンス、G S T キャプチャーキット ) と  $98 \mu\text{L}$  の T B S ( 2 % D M S O ) 緩衝液とを混合することによって作製した。G S T - G S K 3 蛋白質溶液を、 $5 \mu\text{l}$  の組み換え G S T - G S K 3 と  $95 \mu\text{l}$  の T B S ( 2 % D M S O ) ランニング緩衝液とを混合することによって作製した。G S T 蛋白質溶液を試薬ラック 1 の位置 B 1 に置いた。G S T - G S K 3 蛋白質溶液を試薬ラック 1 の位置 C 1 に置いた。マニュアル注入運転を開始し、30 秒間、 $5 \mu\text{l} / \text{min}$  で G S T 蛋白質溶液を F C 1 に注入して、参照用フローセルを作製する。マニュアル注入運転を開始し、30 秒間、 $5 \mu\text{l} / \text{min}$  で G S T - G S K 3 蛋白質溶液を F C 2 に注入して、アクティブフローセルを作製する。約 1000 R U の G S T 蛋白質を F C 1 において捕捉した。約 2500 R U の G S T - G S K 3 蛋白質を F C 2 において捕捉した。

## 【 0 3 8 0 】

低分子 G S K 3 阻害剤の分析 :

検体プレートが、試験用に作製された。標準的な深型 384 ウェルプレートを用いて、所望の検体の  $10 \mu\text{M}$  の T B S ( 2 % D M S O ) 溶液の  $100 \mu\text{l}$  を、ウェル A 1 および A 2 に入れた。所望の検体の  $5 \mu\text{M}$  の T B S ( 2 % D M S O ) 溶液の  $100 \mu\text{l}$  を、ウェル A 3 および A 4 に入れた。 $100 \mu\text{l}$  の T B S ( 2 % D M S O ) 溶液、所望の検体の  $2.5 \mu\text{M}$  溶液を、ウェル A 5 および A 6 に入れた。これらのステップを、ウェル A 2 1 および A 2 2 の  $10 \text{nM}$  まで、連続希釈した検体によって繰返した。 $100 \mu\text{l}$  の T B S ( 2 % D M S O ) ランニング緩衝液をウェル A 2 3 および A 2 4 に入れた。以降の検体にもステップを繰返した。検体プレートをユーザーマニュアルに従って Biacore T100 に入れた。次からなる方法を作成した。F C 1 および F C 2 への検体注入と参照値の控除、検体の  $30 \mu\text{l} / \text{min}$  の流速、検体の 60 秒間の接触時間、ランニング緩衝液の 60 秒間の洗浄時間、T B S ランニング緩衝液中の 1、1.5、1.75、2、2.5、2.75、および 3 % D M S O を用いる D M S O 標準曲線作成。化合物の分析が行われ、化合物は、Biacore T100 ソフトウェアの親和性測定オプションを用いる K D 測定に従って順位付けされた。

## 【 0 3 8 1 】

C K 1 の C M 5 センサーチップの作製 :

約 20,000 共鳴単位 ( R U ) の抗 G S T 抗体 ( G E ヘルスケアライフサイエンス ) が、T100 ソフトウェアパッケージの固定化ウィザードを用いて、Biacore T100 装置の新しい調整した C M 5 センサーチップ ( G E ヘルスケアライフサイエンス ) のフローセル

(FC) 1およびFC 2上に固定化された。約1,500 RUの組み換えGST (GEヘルスケアライフサイエンス)が、次に、T100ソフトウェアパッケージの捕捉ウィザードプロトコルを用いて、FC 1において捕捉された。FC 1は、参照値の控除点としてこれおよび全てのSPR試験に用いられる。約2,700 RUの組み換えGST-CK 1が、次に、T100ソフトウェアパッケージの捕捉ウィザードプロトコルを用いて、FC 2において捕捉された。FC 2は、これおよび全てのSPR試験においてアクティブフローセルとして用いられる。検体プレートは、2% DMSOの終濃度、検体の終濃度10  $\mu$ 、100  $\mu$ 、および10  $\mu$ を含有するTBS緩衝液において、用量反応的に作製された。0値は、2% DMSOのみを含有し検体を含有しないランニング緩衝液の注入によって測定された。全ての注入は2重反復で行われ、FC 1から参照値を控除される。60秒間の接触時間および60秒間の洗浄時間、30  $\mu$ l/minの流速からなる方法が用いられた。DMSOの値の内部標準曲線が、DMSOの7種類の注入によって作成された。これは、TBSランニング緩衝液中の1、1.25、1.5、2、2.25、2.5、および3% DMSOからなった。化合物の分析は、Biacore T100評価ソフトウェアパッケージの1:1結合モデルおよび親和性測定を用いて行われた。

#### 【0382】

CK 1のCM5センサーチップの作製:

新しいチップの調整: PBS固定化緩衝液が緩衝液棚に入れられ、緩衝液ラインAを挿入する。未使用のCM5センサーチップが、ユーザーマニュアルに従って装置に入れられた。チップは、30  $\mu$ l/minの6分間の緩衝液の注入によってブライミングされた。マニュアル運転が開始され、フローセル(FC) 1および2に、交互のリシン緩衝液(GEヘルスケアライフサイエンス)および水酸化ナトリウム緩衝液(GEヘルスケアライフサイエンス)の注入液(流速30  $\mu$ l/min、30秒/注入)を注入した。

#### 【0383】

抗GST抗体の固定化:

上記のように再びチップをブライミングした。抗GST抗体溶液を、4.5  $\mu$ lの抗GST抗体(GEヘルスケアライフサイエンス、GSTキャプチャーキット)と95.5  $\mu$ lの固定化緩衝液(GEヘルスケアライフサイエンス、GSTキャプチャーキット)とを混合することによって作製した。溶液を700  $\mu$ lの小バイアルに入れ、蓋をする。繰返した。両方のバイアルをBiacore T100装置の試薬ラック1に入れ、ユーザーマニュアルに従って装置に挿入する。抗GST抗体の固定化を、Biacore T100ソフトウェアの固定化ウィザードプロトコルを用いて開始した。約20,000共鳴単位(RU)の抗GST抗体を、FC 1およびFC 2上に固定化した。参照およびアクティブ蛋白質を、それぞれFC 1およびFC 2において捕捉する。PBS固定化緩衝液を緩衝液ラックから取り出し、TBS(2% DMSO)ランニング緩衝液と交換する。緩衝液ラインAを挿入した。ブライミングの手順を繰返した。GST蛋白質溶液を、2  $\mu$ lの組み換えGST (GEヘルスケアライフサイエンス、GSTキャプチャーキット)を98  $\mu$ lのTBS(2% DMSO)緩衝液と混合することによって作製した。GST-CK 1蛋白質溶液を、5  $\mu$ lの組み換えGST-CK 1を95  $\mu$ lのTBS(2% DMSO)ランニング緩衝液と混合することによって作製した。GST蛋白質溶液を試薬ラック1の位置B1に入れた。GST-CK 1蛋白質溶液を試薬ラック1の位置C1に入れた。マニュアル注入運転を開始し、30秒間、5  $\mu$ l/minでGST蛋白質溶液をFC 1に注入して、参照用フローセルを作製する。マニュアル注入運転を開始し、30秒間、5  $\mu$ l/minでGST-GSK 3蛋白質溶液をFC 2に注入して、アクティブフローセルを作製する。約1500 RUのGST蛋白質をFC 1において捕捉した。約2700 RUのGST-CK 1蛋白質をFC 2において捕捉した。

#### 【0384】

低分子CK 1 リガンドの分析:

検体プレートが試験のために作製された。標準的な深型384ウェルプレートを用いて、TBS(2% DMSO)溶液中の10  $\mu$  検体の100  $\mu$ lをウェルA1およびA2に

10

20

30

40

50

入れた。TBS (2% DMSO) 溶液中の50 n 検体の100 µl をウェルA3およびA4に入れた。TBS (2% DMSO) 溶液中の10 n 検体の100 µl をウェルA5およびA6に入れた。100 µLのTBS (2% DMSO) ランニング緩衝液をウェルA7およびA8に入れた。以降の検体もステップを繰返した。検体プレートを、ユーザーマニュアルに従ってBiacore T100に入れた。次からなる方法を作成した。FC1およびFC2への検体注入と参照値の控除、30 µl/minの検体の流速、60秒間の検体の接触時間、60秒間のランニング緩衝液の洗浄時間、TBSランニング緩衝液中の1、1.5、1.75、2、2.5、2.75、および3% DMSOを用いるDMSO標準曲線作成。化合物の分析が行われ、化合物は、Biacore T100ソフトウェアの親和性測定オプションを用いるKD測定に従って順位付けされた。

10

#### 【0385】

##### GSK3 のマイクロ流体移動度シフト試験

精製されたGSK3 が、複数用量の試験化合物と一緒に、4.3 µ のATPおよび1.5 µ ペプチド基質 (キャリパーのペプチド15) の存在下において、60分間、室温、384ウェルプレート (Seahorse Bioscience社、マサチューセッツ州) 中において、試験緩衝液 (100 mMのHEPES (pH 7.5)、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、2.5 mMのDTT、0.004% Tween-20、および0.003% Brij-35を含有した) 中でインキュベーションされた。反応は10 mMのEDTAの添加によって終結させられた。基質および産物は電気泳動的に分離され、基質および産物の蛍光強度がLabchip EZリーダーII (キャリパーライフサイエンス社、マサチューセッツ州) によって測定された。キナーゼ活性は変換率として測定された。反応は各試料について2重反復で行われた。正の対照 (20 µ のGW8510。CID6539118) が各プレートに含まれており、同プレートのDMSO対照と合わせてデータをスケールリングするために用いられた。結果はGenedata Assay Analyzerによって分析された。阻害率は化合物濃度に対してプロットされ、IC<sub>50</sub> 値がロジスティックな用量反応曲線のフィッティングから特定された。

20

#### 【0386】

##### 384ウェル型式によるADP Glo試験プロトコール (10 µ のATP)

20 µ /ウェルの、4.7 nMのGSK3 および7 µ ペプチド (KBA (250 mMのHEPES (pH 7.5)、50 mMのMgCl<sub>2</sub>、5 mMのEGTA、0.05% BRIJ-35) 中) が、白色不透明384ウェルプレートに分注された。100 nL /ウェルの化合物がピンによって加えられた。1 µl /ウェルの140 µ のATP (KBA中) が分注された。室温において60分間インキュベーションした。20 µl /ウェルのADP-glo (プロメガV9103) をCombiによって添加し、室温において40分間インキュベーションした。40 µl /ウェルのADP-glo (プロメガV9103) をCombiによって添加し、室温において30分間インキュベーションした。Envisionによってルミネッセンスを読み取った。

30

#### 【0387】

##### AIHインビボプロトコール

アンフェタミン誘発性の運動亢進が、Pan et al. Neuropsychopharmacology, 2011) に記載のように行われた。

40

#### 【0388】

##### 手術:

頭蓋内注入を受けるマウスは、第三脳室背側を狙ってステンレス鋼ガイドカニューレ (Plastics One社、ロアノーク、バージニア州) をインプラントされた。マウスはケタミン / キシラジンによって麻酔された (それぞれ150 mg / kg および10 mg / kg。5 ml s / kgの注入体積)。脳定位固定装置を用いて、ガイドカニューレ (C232GC、26ゲージ、Plastics One社) が、内挿されたダミーカニューレ (C232DC) と一緒に、第三脳室背側に導かれた (ブレグマに対して - 0.5 mm後ろ、正中線に対して ± 0.0 横、頭蓋表面に対して - 3.0 (注入位置) 腹側) (Paxinos, 2001)。マウスは

50

試験前に少なくとも5日間回復させられた。注入中には、マウスは軽く拘束された。ダミーカニューレが注入カニューレ(26ゲージ、2.0 mmガイドの先端から1.0 mm突出。C232I)と交換され、これは10  $\mu$  lのハミルトンシリンジに連結されたポリエチレンチューブ(PE50)に取り付けられた。注入はマイクロ注入ポンプ(KDS100、KD Scientific社、ニューホープ、ペンシルベニア州)によって制御された。

【0389】

化合物22を投与されたマウスに関する行動科学的手続き：

アンフェタミン誘発性の運動亢進(AIH)は、8つの同一のオープンフィールドチャンパーによって試験された(16.5" x 16" x 12"、AccuScan Instruments社、コロバス、オハイオ州)。活動は赤外光線の遮断によって検出され、VersaMax ソフトウェア(AccuScan)によって自動的に記録された。各日のセッションは、統計分析のために5分間隔で自動的にビニングされた(VersaDat、AccuScan)。AIHは次のように連続3日間行われた。

10

【0390】

1日目：マウスは、軽く拘束してダミーカニューレを取り外すことによって、注入の手続きに対して馴化された。マウスは3分間拘束され、その時点でダミーカニューレが取り外された。マウスは次にオープンフィールドに20分間移され、次に生理食塩水注入のために取り出された。マウスはオープンフィールドにさらなる30分間再び置かれた。その時点で、マウスは自身のホームケージに戻された。

【0391】

20

2日目は1日目と同じく行われた。ただし、2日目は1時間継続し(20分 注入 40分)、拘束馴化はICV生理食塩水注入を含んだ(2分間の注入後に、注入カニューレからの薬物拡散のための1分間)。

【0392】

3日目はアンフェタミン負荷日であった。マウスは、オープンフィールドに置かれる40分前に、化合物22または基剤の注入によって前処理された。20分後にマウスは取り出され、アンフェタミンを負荷され、オープンフィールドに80分間再び置かれた。

【0393】

用量：3 mg / kg、10 mg / kg、または30 mg / kg。基剤：45%PEG400、45%生理食塩水、10%DMSO。結果は図7および8に示されている。

30

【0394】

化合物70を投与されたマウスに関する行動科学的手続き

アンフェタミン誘発性の運動亢進(AIH)が、8つの同一のオープンフィールドチャンパーによって試験された(16.5" x 16" x 12"、AccuScan Instruments社)。活動は赤外光線の遮断によって検出され、VersaMax ソフトウェア(AccuScan Instruments)によって自動的に記録された。各日のセッションは、統計分析のために5分間隔で自動的にビニングされた(VersaDat、AccuScan)。AIHは次のように連続3日間行われた。

・ 1日目：マウスは、生理食塩水注入のための取り出し前に、オープンフィールドに20分間入れられた。マウスは、次に、オープンフィールドにさらなる30分間再び置かれた。その時点で、マウスは自身のホームケージに戻された。

40

・ 2日目は1日目と同じく行われた。ただし、2日目には、合計時間は1時間であった(20分間の予備注入後に、40分間の活性監視)。

・ 3日目はアンフェタミン負荷日であった。マウスは、オープンフィールドに入れられる30分前に、化合物137(i.p.(腹腔内))によって前処理された。20分後に、マウスは取り出され、アンフェタミンを負荷され、再びオープンフィールドに80分間置かれた。

【0395】

用量：3 mg / kg、10 mg / kg、または30 mg / kg。基剤：45%PEG400、45%生理食塩水、10%DMSO。結果は図11に示されている。

50

## 【 0 3 9 6 】

## 結果

## スクリーニングの結果の要約

図 2 は、プローブ開発のための例示的な方針を示す。

## 【 0 3 9 7 】

約 3 2 0 , 0 0 0 化合物のハイスループットスクリーニングが、ヒト G S K 3 に対して 1 5 3 6 ウェルプレート型式によって完了された。当該スクリーニングは平均  $Z' > 0.8$  を特徴とした。約 1 , 0 0 0 個の化合物が 2 5 % 超の阻害を示し、活性だとして選ばれた。

## 【 0 3 9 8 】

これらの活性化合物は、ライブラリーに含まれるそれらの陰性アナログの約 1 , 0 0 0 個と一緒に選び出され、複数用量の G S K 3 に対するそれらの力価 ( $IC_{50}$ ) が、確認用の再試験によって評価された。並行して、検出試薬の阻害による偽陽性を排除するためのカウンタースクリーニングも完了された。有望な力価を有するが (この段階で G S K 3 に対して  $IC_{50} < 10 \mu$ ) 検出試薬は阻害しない化合物は、新規性、選択性、および扱いやすさを与えそうな構造的特徴について、さらに評価された。

## 【 0 3 9 9 】

高度に選択的で有効な G S K 3 阻害剤が望まれた。大量の研究が G S K 3 の標的については既になされているので、公知のキナーゼ阻害剤に共通の骨格を有さない構造のセットに注目した。この 1 次フィルターは、スクリーニングされた 3 2 0 , 0 0 0 個超の低分子の元々のライブラリーから、限られた数の骨格の選抜を可能にした。最初のプローブ出発点としてのピラゾロジヒドロピリジン骨格 (スキーム 1) の選抜は、 $\mu$  M 以下の範囲の G S K 3 に対する力価を示した ADP-Glo 実験の結果 (下記参照。表 2、番号 1) に基づいて行われた。PubChem の検索に基づく、この骨格は、様々な試験 ( $> 600$ ) によって既に分析されていたが、本明細書に記載される試験を除けば 1 つの試験 (これはキナーゼ阻害に直接関係しない) において活性であることが確認されたにすぎない。第 2 に、スキーム 1 a および b に示されているように、この骨格の合成は、化学的な多様性の迅速な導入を得る。この高い合成上の扱いやすさは、化学的観点から魅力的な標的を生み出す。最初の選択性分析が行われ、キノームワイドなプロファイルを用いて、本発明の最初の HTS ヒット (化合物 1) によって阻害されるキノームの割合を特定した (カルナバイオサイエンス)。上記の選択性試験は、3 1 1 個のキナーゼ (現存するキノームの 6 0 % に相当) に対するピラゾロジヒドロピリジン化合物 1 の阻害を、 $10 \mu$  という固定濃度において調べた。下の表 1 には、 $10 \mu$  の化合物 1 による処理によって 5 0 % 超阻害されたキナーゼのみの結果を取り込んでいる。

## 【表 7】

表 1. HTS のヒット (化合物 1)  $10 \mu$  M による、選択されたキナーゼの阻害率

キナーゼ	$10 \mu$ M の化合物 1 における % 阻害	化合物 3 の $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
GSK3 $\alpha$	100.7	0.161
GSK3 $\beta$	99.4	0.232
CK1 $\delta$	94.4	21.40
CK1 $\alpha$	57.2	>30
CK1 $\epsilon$	50.0	>30

## 【 0 4 0 0 】

C H I R 9 9 0 2 1 (または C H I R 9 9 0 2 1) は最新式の G S K 3 阻害剤である。この化合物が選択性について HTS のヒットと同基準で比較されたとき、C H I R 9

9021は10  $\mu$  において21個のキナーゼを50%超阻害した。この最初の選択性分析は、優れた力価と併せて、プローブ候補としてまたは見込みのある治療薬としてのさらなる分析に向けて、ピラゾロジヒドロピリジン骨格が優れた選択肢であるという結論に至った。化合物3は化合物1のエナンチオマーであり、前出のキナーゼの一覧に対する活性について試験された(表1)。これは、化合物3がGSK3 / に選択的であり、ラセミ混合物を試験したときに見られたような、CK1ファミリーのいずれをも阻害することはなかったということを示した。

#### 【0401】

##### 表面プラズモン共鳴試験

直接結合試験が、次に、化合物活性の2次分析として用いられた。表面プラズモン共鳴(SPR)が用いられて、本明細書に記載されるピラゾロジヒドロピリジン誘導体の少数のセットを試験した。この試験を用いる検討によって、2位におけるアリール環の置換が、GSK3 に対するそれらの分子の親和性の2倍の増大をもたらしたということが発見された。HTSのヒット(化合物1)は、130 nMという実験的に特定されたK<sub>D</sub>を有する。化合物20は、60 nMという実験的に特定されたK<sub>D</sub>を有する。

#### 【0402】

##### エナンチオマーの分離

化合物20の2つのエナンチオマーの分離が完了されて、1つの化合物に至った。化合物22は化合物20のR-エナンチオマーであるが、10  $\mu$  において8つのキナーゼを50%超阻害し、22倍(最も近縁のキナーゼであるCDK5に対して22倍)超GSK3 3 に選択的であった(表5参照)。エナンチオマーの絶対的な立体化学が、GSK3 との化合物22の共結晶化によって決定された(図4参照)。結晶構造は、当該化合物がATP結合部位に結合するということも確認した。GSK3 / 化合物22共結晶を作製するためには、次の手順が用いられた。(1)5倍モル過剰の化合物22(100%DMSO中)が希GSK3 に添加され、つぎに穏やかに混合された。(2)GSK3 / 化合物22複合体は氷上において30分間インキュベーションされ、5 mg/mLまで濃縮され、次に上記の方法によってスクリーニングされた。結晶は4日以内に核形成し、1週間後に最大サイズまで成長した。GSK3 / 化合物22の結晶は、ブルックヘブン国立研究所のNSLSシンクロトロン施設に移送され、X29ビームラインを用いて評価された。

#### 【0403】

ピラゾロジヒドロピリジン骨格の種々の化学的部分のSARを検討し、所望の特性、例えば力価、選択性、溶解度、および場合によってはミクロソーム安定性を向上させ、ハンディキャップを減らすために、化合物が設計および合成された。一部のアナログのラセミ混合物が分離され、エナンチオマーの活性が測定された(表2)。

#### 【0404】

これらの合成された化合物の生化学的なキャラクタリゼーションが、GSK3 およびCDK5 / p25に対して試験された。CDK5 / p25はGSK3 選択性のカウンターターゲットとして働く。さらなる生化学的なキャラクタリゼーションも、力価および選択性について、カルナバイオサイエンスにおいて行われた。一連の細胞試験も行われて、それらの化合物の一部の細胞活性を評価した。それらの細胞試験は、SH-SY5Yヒト病態生理細胞におけるタウリン酸化、カテニンの核内移行、およびHEK293細胞のWntシグナル伝達経路を監視するTCF / LEFレポーター試験を含む。SH-SY5Y病態生理細胞の生存に及ぼすそれらの化合物の影響も、監視された。化合物54は、首尾一貫して、GSK3 に対する10~20 nMの力価、CDK5 / p25と比較して150~380倍の選択性、CHIR99021と比較して優れたキノーム選択的なプロファイル、および有効な細胞活性を示す。

#### 【0405】

1次スクリーニングのヒット化合物(化合物1)についてのPubChemの検索は、652種類のバイオアッセイによって既に試験されていたということ、本明細書に記載される試

10

20

30

40

50

験以外では１つの試験でしか活性だと確認されていなかったということを明らかにした。試験は、ヒドロキシステロイド（１７）デヒドロゲナーゼ４（HSD17B4）の阻害剤のスクリーニングであり、力価は $25 \cdot 1 \mu$ であった。この情報に基づくと、当該化合物は無差別な阻害剤であるようには見えず、その骨格も明らかな化学的ハンディキャップを含んでいない。

#### SAR分析

結果は表２に示されている。

【表８－１】

表２．例示的な試験結果

化合物番号	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ (10 $\mu$ M の ATP)	キャリパー 試験 GSK3 $\alpha$ , IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	キャリパー 試験 GSK3 $\beta$ , IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	SPR GSK3 $\beta$ (K <sub>d</sub> ) ( $\mu$ M)	SPR CK1 $\delta$ (K <sub>d</sub> ) ( $\mu$ M)	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ 対 CDK5, 選択性 (倍数)
1	B		B	B	B	>100×
2	D	B	C			
3	B	B	B			219×
4	B	A	B			
5	B	B	B	B	B	
6	C	B	B			
7	D	B	C			
8	C	B	B	B	B	
9	C	B	B	B	C	
10	B		A	C	B	111×
11	B	A	B	C	B	61×
12	C	C	C	C	A	
13	B	A	A			6×
14	B	A	B	B	B	
15	C	B	C	C	C	
16	B	A	A			14×
17	B	A	B			14×
18	B	B	B			
19	C	B	C			
20	B	A	A	A	D	57×
21	C	B	C			
22	A	A	A			
23	B	B	B	D	C	
24	D	D	C	C	C	
25	A	A	A			124×
26	C	B	C	C	B	
27	A	A	A			34×
28	A	A	A			12×
29	D	B	C			
30	B	B	B			81×
31	D		D			

10

20

30

40



【表 8 - 2】

化合物番号	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ (10 $\mu$ M の ATP)	キヤリパー 試験 GSK3 $\alpha$ , IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	キヤリパー 試験 GSK3 $\beta$ , IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	SPR GSK3 $\beta$ (K <sub>d</sub> ) ( $\mu$ M)	SPR CK1 $\delta$ (K <sub>d</sub> ) ( $\mu$ M)	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ 対 CDK5, 選択性 (倍数)
32	B	A	A			30 ×
33	A	A	A			131 ×
34	D	C	D			
35	C	B	B	D	D	7 ×
36	B	C	B	B	D	
37	B	B	B	B	C	
38	D	C	C	B	D	
39	C	C	C	D	D	
40	C	B	B	D	D	
41	A	A	A			51 ×
42	C	B	B			23 ×
43	C	C	C			
45	B	B	B			20 ×
46	C	B	B			6 ×
47	B	A	B			34 ×
48	B	A	A			35 ×
49	B	B	A			14 ×
50	B	C	B			
51	C	B	B			
52	A	A	A			615 ×
53	A		A			1076 ×
54	A	A	A			105 ×
55	C	C	C			
56	B	B	B			
57		A	A			
58	B	A	A			
59	A	B	A			
60	B	B	B			
61	B	B	B			
62	A	A	A			165 ×
63	A	A	A			276 ×
64	A	A	A			162 ×
65	B	B	B			130 ×
66		C	C			
67	B	A	B			47 ×
68	A	A	A			244 ×
69		A	A			
70		A	A			
71		B	C			
72		A	A			
73		B	B			
74		A	A			

10

20

30

40

【表 8 - 3】

化合物番号	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ (10 $\mu$ M の ATP)	キャリパー 試験 GSK3 $\alpha$ , IC50 ( $\mu$ M)	キャリパー 試験 GSK3 $\beta$ , IC50 ( $\mu$ M)	SPR GSK3 $\beta$ (Kd) ( $\mu$ M)	SPR CK1 $\delta$ (Kd) ( $\mu$ M)	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ 対 CDK5, 選択性 (倍数)
75		B	B			
76		B	A			
77		B	B			
78		B	B			
79			B			
80		A	A			
81		B	C			
83		A	A			
123		A	A			
124		C	D			
89		A	B			
125		A	A			
126		C	C			
93		A	A			
94		C	C			
95		A	A			
96		A	B			
97		C	D			
90		A	A			
91		A	B			
98		B	B			
99		B	B			
100		B	C			
101		B	B			
102		B	B			
104		A	A			
105		A	B			
107		B	C			
108		A	B			
109		D	E			
106		B	C			
110		A	A			
111		A	A			
113		A	A			
114		A	A			
115		C	C			
112		A	A			
116		A	A			
118		A	A			
117		A	A			
119		B	A			
120		B	B			

10

20

30

40

【表 8 - 4】

化合物番号	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ (10 $\mu$ M の ATP)	キャリパー 試験 GSK3 $\alpha$ , IC50 ( $\mu$ M)	キャリパー 試験 GSK3 $\beta$ , IC50 ( $\mu$ M)	SPR GSK3 $\beta$ (Kd) ( $\mu$ M)	SPR CK1 $\delta$ (Kd) ( $\mu$ M)	ADP-Glo 試験 GSK3 $\beta$ 対 CDK5, 選択性 (倍数)
127		B	A			
128		D	B			
121		B	B			

## 【0406】

10

表 2 について、「A」は 0.100 $\mu$  という IC<sub>50</sub> または K<sub>d</sub> を示し、「B」は 0.101 ~ 1.000 $\mu$  という IC<sub>50</sub> または K<sub>d</sub> を示し、「C」は 1.001 ~ 5.000 $\mu$  という IC<sub>50</sub> または K<sub>d</sub> を示し、「D」は 5.001 ~ 30.000 $\mu$  という IC<sub>50</sub> または K<sub>d</sub> を示し、「E」は > 30 $\mu$  という IC<sub>50</sub> または K<sub>d</sub> を示す。

## 【0407】

R<sup>3</sup> をメチル基にしたまま、フェニル環上における種々の置換が検討された。置換基の種類は、化合物の力価にわずかな影響しか及ぼさなかった。フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、およびシアノは、全て、類似の力価を有する化合物をもたらした。しかしながら置換基の位置は、活性により重大な影響を及ぼした。オルト位の置換は最も有効な化合物をもたらしたが、通常は、CDK5 と対比して最低の選択性をもたらした。メタ位を置換された化合物は、僅かにより低く有効であったが、CDK5 と対比して高い選択性を示した。パラ位を置換された化合物は GSK3 活性のかなりの低下をもたらした。これは、結晶構造において観察された結合に基づいて予想され得る (図 4)。結晶構造は、2 および 3 位の置換基にはポケットが存在するが、フェニル環の 4 位における結合はきつすぎて、水素よりも大きい基を許容しないということを示している。1 次試験および細胞試験におけるそれらの活性ゆえに特に興味深かった化合物は、2 - フルオロ化合物、2 - トリフルオロメチル、2 - メトキシ、2 - メチルチオ、3 - トリフルオロメチル、および 3 - シアノであった。

20

## 【0408】

30

R<sup>3</sup> がメチル基として不変に保たれる場合に、フェニル基のヘテロ芳香族との交換が検討された。チオフェンによるフェニル基の置換は、GSK3 に対する力価の低下をもたらした。細胞活性の増大はもたらさなかった。イミダゾールとの交換も、GSK3 に対する力価の低下をもたらした。3 - ピリジル基との交換は、ヒット化合物と等力価の化合物、増大した溶解性をもたらしたが、明確な細胞活性は有さなかった。他のピリジル置換は、ヒット化合物と比較して力価の低下をもたらした。

## 【0409】

フェニル基の一連の一般的な交換および置換を検討した上で、2 - メトキシフェニルが、さらなる SAR 研究の基本化合物として用いるために、その力価、選択性、および物性ゆえに選択された。カルボニルの 1 位へのジェミナルジメチル基の移動は、1 次試験において力価の低下を、細胞試験において活性低下を示す化合物をもたらした。ジェミナルジメチル基の除去は、活性の中程度の低下をもたらした。6 員環の 5 員環との交換は、芳香族化された化合物をもたらした。これは GSK3 に対する活性を有さなかった。ケト含有環の除去は、活性のかなりの低下をもたらした。ジャーミナルジメチルのシクロヘキシル基との交換は、リード化合物と同様に有効ではあるが、細胞試験において活性が下がった化合物をもたらした。

40

## 【0410】

ピラゾールが交換またはメチル基において置換された化合物が、検討された。ピラゾールからのメチル基の除去は、リード化合物と同等の力価を有する化合物をもたらす。これは、メチル基は活性にとって不可欠でないということを示している。より大きいアルキル

50

基、例えばエチル、イソプロピル、および *tert*-ブチルによるメチルの交換は、基のサイズが増大するにつれて活性を低下させる傾向を示す。これは結晶構造によって説明され得る。なぜならこの位置には小さいポケットが存在しており、エチルまでのサイズを増大を許容する置換に利用され得るからである。しかしながら、さらなる増大は悪い相互作用をもたらす。フェニルの交換は、力価の低下および細胞試験における活性の低下をもたらす。トリフルオロメチル含有ピラゾールは、1次試験においてリード化合物と同様に有効であるが、細胞試験においてかなりの改善を示す。これは恐らく増大透過性のためである。オキサゾールまたはフェニルとのピラゾールの交換は、限られた活性の化合物をもたらす。

#### 【0411】

一部の化合物のミクロソーム安定性は低い。主に、ベンジル位は酸化を受けやすいように見える。既述のように、ヒット化合物の芳香族化されたアナログは不活性である。本明細書の主な代謝様式は恐らく芳香族化生成物を生ずるので、この代謝部位を遮断するように化合物が合成された。ベンジル位の P450 を介する水酸化がこのセットの悪い代謝安定性プロファイルにとって重要であるかどうかを試験するために、2次同位体効果を可能性として利用し、改善された代謝安定性を有するアナログを提供するための試みとして、ベンジル位の水素が重水素と交換された化合物が合成された。重水素置換は、ヒット化合物と同様の活性を有する化合物をもたらす。しかしながらミクロソーム安定性の改善は無かった。結晶構造は、メチル基によるベンジル位の置換が許容され得ることを示唆した。例えば、化合物 67 は、改善されたミクロソーム安定性を示し (6% から 32%)、GS

#### 【0412】

表 2 に示されているフェニルおよびピラゾールの置換の結果に基づいて、いくつかのハイブリッド化合物が合成された。トリフルオロメチルによるヒット化合物のピラゾール上のメチルの置き換えは、1次試験の力価および細胞試験の活性の増大をもたらす。これは、トリフルオロメチルが細胞透過性にとって有利であるということを示唆している。フルオロおよびトリフルオロメチル基によるフェニルの一または二置換は、1次試験では有効だが、細胞試験では活性を失う化合物をもたらす。

#### 【0413】

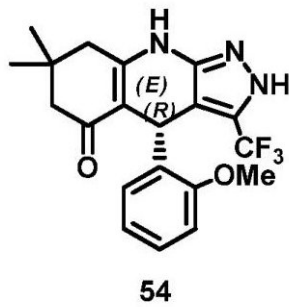
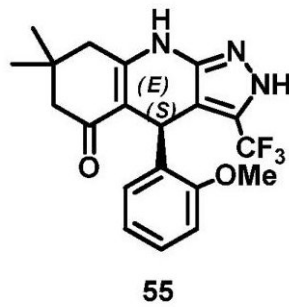
表 2 の結果は、化合物のラセミ混合物に含まれる 1 つのエナンチオマーが、観察された活性の原因であるということを示した。これは、翻って、結晶構造における活性なエナンチオマーの結合によって説明された。したがって、いくつかの化合物のエナンチオマーの分離が行われた。これらの化合物については、下記の構造において示されるようにアリール基が「下側」であるエナンチオマーが、GSK3 に対して通常はより有効であるということが発見された。

10

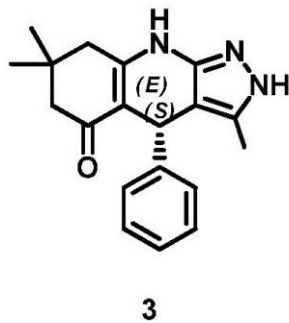
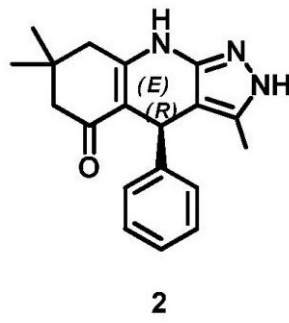
20

30

## 【化 1 3 3】

GSK3 $\beta$  に対して非常に有効GSK3 $\beta$  に対して弱く有効

10

GSK3 $\beta$  に対して非常に有効GSK3 $\beta$  に対して弱く有効

20

## 【0 4 1 4】

化合物 5 4 の化学的キャラクタリゼーション

化合物 5 4 は、UPLC、 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$ -NMR 分光法、ならびに高分解能質量分析によって分析された。NMR および質量分析から得られたデータは、化合物 5 4 の構造と一致した（データは示さない）。UPLC は  $>95\%$  という単離純度を示した。

## 【0 4 1 5】

化合物 5 4 の溶解度は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS、pH 7.4、 $23^\circ\text{C}$ ）溶液中において  $85\mu\text{M}$  であるということが実験的に判明した。血漿蛋白質結合度（PPB）は、ヒト血漿中において  $93\%$  結合であることが判明した。化合物 5 4 はヒト血漿中において安定であり、約  $97\%$  が 5 時間のインキュベーション時間後に残っている。化合物はグルタチオン（GSH）中において安定であることが発見され、 $99\%$  が 48 時間後にも残留していた。

## 【0 4 1 6】

PBS（ $0.1\%$  DMSO）中における化合物 5 4 の安定性が、48 時間に渡って測定された。化合物 5 4 の濃度は 48 時間かけて約  $200\%$  まで次第に増大した（データは示さない）。理論によって拘束されることを望むものではないが、濃度の漸次的増大は、より多くの化合物が経時的に PBS 中に溶解することの直接の結果であると信じられる。換言すると、PBS 安定性試験は推奨条件下において行われ、化合物 5 4 の動的な溶解度が PBS 中において測定されたが、その安定性は測定されなかった。したがって、化合物が PBS のみによって処理された後にウェル中に存在する化合物 5 4 の総量が、所与の時間測定された。アセトニトリルが、PBS 中に化合物 5 4 を含有するウェルに対して種々の時点で添加され、化合物の総量を測定した。この結果は図 1 に示されている。これらの結果からは、化合物 5 4 は PBS 中において安定であるように見える。なぜなら、 $95\%$  超が、48 時間のインキュベーション後にも存在しているからである。

## 【0 4 1 7】

さらなる分析

30

40

50

化合物 54 は、93%および91%がそれぞれヒトおよびマウス血漿に結合することが発見された。ヒトおよびマウス血漿中において安定であり、97%および99%が5時間後に残留していた。ヒット化合物、ラセミ体プローブ、および7つのアナログが、安定性分析用のマウスミクロソームに曝された(表3)。ラセミ体プローブはマウスミクロソームに対して不安定であることが発見され、<1%が1時間後に残留していた。ベンジル位において非置換の全ての他のアナログは1時間後に残留している<7%を有し、主な代謝のハンディキャップはベンジル位であるということを示唆した。メチル基によるベンジル位の置換は、32%の化合物が1時間後に残留していることになった。ベンジル位の置換を有するさらなる化合物は、この代謝安定性の増大を維持または改善すると同時に、増大した力価をもたらす得る。

#### 【表9】

表3. 選ばれた化合物の溶解度、蛋白質結合性、血漿中安定性、およびミクロソーム安定性

化合物番号	溶解度	分析的 (マウス)		
	PBS 中、DMSO なし ( $\mu$ M)	蛋白質結合度 %結合	血漿中安定性 %残留	ミクロソーム 安定性、60min
1	20.6	83.7	96.9	6.0
4		83.2	98.6	6.8
20	130.2	77.1	87.2	
53		94.7	98.7	0.3
67	388.1	84.8	99.7	32
83	409.6	89.8	1016	51.5
108	>500	79.4	96.6	108.2
95	253.2	86.8	99.0	68.2
113	107.8	90.0	90.5	44.8

全ての値は少なくとも2重反復の平均である。

#### 【0418】

##### 細胞活性

GSK3 は構成的に活性であり、多くの場合には、細胞内シグナル伝達の負の制御因子として働く。GSK3 の阻害はこの負の制御因子を除去して、種々の細胞内経路の活性化をもたらす。多くの蛋白質、例えばWntシグナル伝達経路のカテニンおよび微小管動態のタウ蛋白質は、GSK3 リン酸化を受ける。具体的には、GSK3 はタウ蛋白質をSer199において直接的にリン酸化し、タウの自己組織化を調節する。タウの高リン酸化は、アルツハイマー病の病態生理に関係することが示唆されている。カテニンはN末端領域においてGSK3 によってリン酸化され、このリン酸化は蛋白質を分解に向けてマーキングする。GSK3 の阻害に伴うカテニンの蓄積は、核に移行して、古典的なWnt経路のTCF/LEFプロモーターによって駆動される遺伝子を活性化する。タウおよびカテニンは、3つの細胞試験によってGSK3 の阻害を評価するための2つの別々の基質として選択された。

1) GSK3 の阻害によるSH-SY5Y細胞のタウリン酸化(Ser199)の量を評価する(AID624057)。

2) U2OS細胞のGSK3 の阻害に伴うカテニンの核内蓄積の量(AID624086)、およびHEK293細胞の増大した核内カテニンによるTCF/LEFの爾後の活性化(AID624088)を評価する。

#### 【0419】

フェニル基上の一置換が検討され、酵素活性な化合物の一部は細胞試験によってさらに評価された。フェニル基の2位におけるクロロ、メトキシ、およびトリフルオロメチル置換は、酵素試験で<1 $\mu$ のIC<sub>50</sub>を有する化合物を生じ、GSK3 によるタウリン酸化を阻害する点で活性であった(IC<sub>50</sub><10 $\mu$ )。フェニル環上のトリフルオロメチル基による3-置換も、リン酸化タウ試験活性であった。それらの化合物は、カテ

ニンの核内移行試験およびTCF/LEFレポーター試験において同様に活性であり、 $5 \sim 25 \mu\text{M}$  の $\text{EC}_{50}$ を有した。

【0420】

フェニル環上の2-メトキシに基づき、ピラゾール上の置換が検討された。ピラゾール上のトリフルオロ置換は、当該セットのうち最高の細胞活性、pタウELISAにおける $\mu\text{M}$ 以下( $0.48 \mu\text{M}$ )の $\text{IC}_{50}$ 、 $< 10 \mu\text{M}$ というTCF/LEFレポーター試験における $\text{EC}_{50}$ を有した。

【0421】

ピラゾール上のトリフルオロ置換が固定され、フェニル環上の置換が、酵素および細胞試験によってさらに評価された。フェニル環上の2-メトキシが優れた細胞活性プロファイルを有することが分かる。

【0422】

期待されたように、酵素活性なエナンチオマーは細胞にも活性であることが発見された。化合物47、化合物50、および化合物51は類似の酵素活性を有するが、化合物50はCDK5に対して減少した選択性を示した。化合物54は、その優れた力価および選択性ゆえにプローブとして選択された。

【0423】

タウ、カテニン、およびTCF/LEFの試験の結果が、表4および図14A~14Bに示されている。

【表10-1】

表4. 例示的なタウ、 $\beta$ カテニン、およびTCF/LEFの試験の結果

化合物番号	pタウ阻害 ELISA, $\text{EC}_{50}$ SH-SY5Y ( $\mu\text{M}$ )	ベータカテニンの 移行 $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	TCF/LEF $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1	>30	>50	>25
2	>30	>50	>25
3	11.51	>50	31
4	NT	>50	>25
5	NT	NT	>25
8	NT	NT	>25
9	NT	NT	>25
10	5.02	NT	12.69
11	NT	NT	>25
12	NT	NT	>25
13	2.49	41.1	24.0
14	NT	NT	31.3
15	NT	NT	>25
17	NT	>50	>25
18	NT	>50	>25
19	NT	NT	>25
20	9.14	NT	17.85

【表 10 - 2】

化合物番号	p タウ阻害 ELISA, EC50 SH-SY5Y (μM)	ベータカテニンの 移行 EC50 (μM)	TCF/LEF EC50 (μM)
21	>30	NT	>25
23	NT	NT	>25
24	NT	NT	>25
25	2.85	10.94	4.34
26			>25
27	4.24	12.0	9.59
28	1.80	6.32	4.80
29	>30	>50	>25
30	4.68	11.2	7.67
31	NT	>50	>25
32	NT	NT	23.4
33	2.50	11.99	5.16
34	NT	NT	>25
35			>25
36	NT	NT	>25
37	NT	NT	>25
38	NT	NT	>25
39	NT	NT	>25
40	NT	NT	>25
41	2.27	11.79	6.70
42	NT	>50	>25
43	>30	>50	>25
44	NT	>50	>25
45	NT	>50	>25
46	NT	>50	>25
47	NT	30.37	11.40
48	NT	24.56	16.20
49	NT	>50	>25
50	NT	>50	>25
51	NT	>50	>25
52	0.507	13.10	9.32
53	1.76	14.00	16.85
54	1.70	6.97	5.35
55	>30	>50	>25
56	NT	>50	>25
58	NT	NT	>25
59			>25
60	NT	NT	>25
61			>25
62	0.652	4.23	3.93
63	1.38	3.34	4.83
64	NT	NT	>25
65			>25
67	NT	NT	>25

10

20

30

40



【表 10 - 3】

化合物番号	p タウ阻害 ELISA, EC50 SH-SY5Y ( $\mu$ M)	ベータカテニンの 移行 EC50 ( $\mu$ M)	TCF/LEF EC50 ( $\mu$ M)
68	1.58	10.83	7.77
69	2.41		20.75
70	0.819		1.86
71	>30		
72	0.426		1.49
73	22.0		>25
74	2.09		6.19
76	2.09		6.19
80			5.63
89	22.19		
92	20.41		
95	6.35		
104	4.48		
110	4.55		
111	2.98		
113	4.80		

10

20

NT=試験せず

## 【0424】

## プロファイリング試験

キノームワイドな選択性：CNSにGSK3 が果たす役割を特定するために有用なプローブを作製するための重要な要素は、作用の選択性を固めることである。図5には、調べられた各化合物によって阻害されるキノームの割合を示すグラフが図示されている。示されているように、CHIR99021は、本明細書に記載されるピラゾロジヒドロピリジンと比較して非常に低い選択性である。HTSのヒット（化合物1）は、311個のキナーゼのこのパネルに対して優れた機能的選択性を示し、上記のように5つのキナーゼしか阻害しない。このように試験された2つの他の化合物（化合物22および化合物54）は、同様な印象的な選択性の特徴を示し、それぞれキノーム（311個のキナーゼ）の2.3および2.6%しか阻害せず、次項で説明される顕著に改善された力価を有した。

30

## 【0425】

絶対的な選択性の測定：化合物54に至るために用いられた第2のデリミタは、標的キナーゼ（例えばGSK3）および最も近縁の抗標的に対する各化合物のIC<sub>50</sub>の絶対的な選択性であった。上の3つの場合（化合物1、化合物22、および化合物54）においては、いずれの化合物を追跡すべきかという選択は、それらの値を見ると非常に明らかになった。下（表5）には、10 $\mu$  という濃度において50%超阻害された選ばれたキナーゼに対する、それらの化合物のうち2つのIC<sub>50</sub>測定結果が示されている。

40

## 【表 1 1】

表 5. 選ばれた化合物の絶対的な選択性

キナーゼ	化合物 22 の IC <sub>50</sub> 、 $\mu$ M	選択性の 係数
GSK3 $\alpha$	0.027	—
GSK3 $\beta$	0.061	—
CDK2/CycA2	1.5	25
CDK2/CycE1	2.2	36
CDK5	1.4	23

キナーゼ	化合物 54 の IC <sub>50</sub> 、 $\mu$ M	選択性の 係数
GSK3 $\alpha$	0.013	—
GSK3 $\beta$	0.012	—
CDK2/CycA2	3.9	325
CDK2/CycE1	4.4	367
CDK5	1.8	150

10

## 【0 4 2 6】

全体的な選択性プロファイルの代わりに絶対的な測定結果を用いることは、化合物 5 4 が化合物 2 2 よりもかなり選択的であるという結論を可能にする (10  $\mu$  において最高の % で阻害されたキナーゼである CDK 5 に対し、23 と比較して 150 という選択性係数)。この場合の選択性係数は、GSK3 に対する化合物の IC<sub>50</sub> を他の競合キナーゼに対するものと比較することによって定まる。選択性の問題は、考察の項においてより詳細に説明される。

## 【0 4 2 7】

化合物 7 0 の薬物動態および脳内分布

化合物 7 0 (図 1 0 に示されている構造) または CHIR 9 9 0 2 1 の 1 回の腹腔内用量が、雄 C 5 7 B L / 6 マウスに対して、それぞれ 30 mg / kg または 12.5 mg / kg で投与された。化合物 7 0 および CHIR 9 9 0 2 1 の薬物動態 (例えば、血漿中濃度および脳内分布) が、用量の後に、種々の時点 (約 8 時間まで) において測定された。結果 (図 1 0 に示されている) は、化合物 CHIR 9 9 0 2 1 と比較して、化合物 7 0 が改善された薬物動態プロファイル、例えば全身の曝露および脳内分布を示したことを示している。

20

## 【0 4 2 8】

化合物 7 0 は、骨髄分化と一致した AML 細胞株の形態変化を誘導する

## 【0 4 2 9】

薬剤処理後 3 日目に、サイトスピンによる調製が行われた。細胞形態の変化がメイ・グリュンワルド・ギムザ染色 (シグマアルドリッチ) によって判定された。画像は 400  $\times$  の倍率の光学顕微鏡法によって取得された。結果は、化合物 7 0 による処理の 3 日後の AML 細胞株のメイ・グリュンワルド・ギムザ染色が、基剤処理した対照と比較して細胞分化を見せたということを示した (図 1 2)。

30

## 【0 4 3 0】

化合物 7 0 は、骨髄分化と一致した AML 細胞株の遺伝子発現シグニチャーを誘導する

GE-HTS が、AML を好中球または単球分化状態から判別する遺伝子からなる発現シグニチャーを評価するための既報の方法を用いて、行われた (Banerji V, Frumm SM, Ross KN, Li LS, Schinzel AC, Hahn CK, Kakoza RM, Chow KT, Ross L, Alexe G, Tolliday N, Inguilizian H, Galinsky I, Stone RM, DeAngelo DJ, Roti G, Aster JC, Hahn WC, Kung AL, Stegmaier K. The intersection of genetic and chemical genomic screens identifies GSK-3 $\alpha$  as a target in human acute myeloid leukemia. J Clin Invest. 2012;122:935-947; Hahn CK, Berchuck JE, Ross KN, Kakoza RM, Clauser K, Schinzel AC, Ross L, Galinsky I, Davis TN, Silver SJ, Root DE, Stone RM, DeAngelo DJ, Carroll M, Hahn WC, Carr SA, Golub TR, Kung AL, Stegmaier K. Proteomic and genetic approaches identify Syk as an AML target. Cancer Cell. 2009; 16:281-294)。骨髄分化の 32 個のマーカー遺伝子が、以前に公開されたアフィメトリクスの AML 関連データセットを用いて選択された (Stegmaier K, Ross KN, Colavito SA, O'Malley S, Stockwell BR, Golub TR. Gene expression-based high-throughput screening (GE-HTS) and application to leukemia differentiation. Nat Genet. 2004;36:257-263)。これ

40

50

らの遺伝子は、AMLを好中球または単球から判別し（ $t$ 検定による $p < 0.05$ ）、未分化に対してATRA、ホルボール12-ミリストート13-アセタート、または1,25-ジヒドロキシビタミンD3によって分化したHL-60を判別することが示されている（ $t$ 検定による $p < 0.05$ ）。この試験は、ライゲーションを介する増幅と蛍光ビーズを用いた検出システムとを用いて、1つのウェルの最大500遺伝子の発現を定量する。2つの1次スコア付け方法が、32遺伝子の骨髄分化シグニチャーの誘導を定量するために用いられる。合計スコアは、合計による発現比（マーカー遺伝子/対照遺伝子）を、ATRA処理した正の対照からの予想される制御の方向によって定まる符合と組み合わせる。加重合計スコアは、合計による発現比を、正の対照（ATRA処理）および負の対照（DMSO処理）の試料について、各発現比のS/N比によって定まる重みおよび符合と組み合わせる。それらの分化スコアの間の差の統計的有意性を評価するために、ボンフェローニ補正による一元配置ANOVAが、ポストホック検定として用いられた。結果は、化合物70が、骨髄分化と一致したAML細胞株の遺伝子発現シグニチャーを誘導したということを示している（図13Aおよび13B）。

#### 【0431】

##### 考察

HTSのヒットから始まって、分子の4つの部位、すなわち、結晶構造分析に基づく分子の西側部分のベンジル位、ピラゾール部分、フェニル環、およびジケトン系の環のSARが、多数の化合物の合成によって検討された（図4参照）。メチル基によるベンジル位の置換は許容された。中央環の酸化は活性の低下をもたらした。ピラゾールの改変、例えばトリフルオロメチル基による置換は許容された。フェニル環のSARによって、2または3位に置換を有する化合物が特に活性であるということが発見された。ヘテロ芳香族による置換は許容された。4位に置換を有する化合物は若干の活性を示すことが発見された。トリフルオロメチルまたはメトキシ置換を2または3位に有する化合物は、細胞に特に活性であることが発見された。化合物54は、特に細胞試験（この場合、ヒット化合物は弱く活性であった）において、ヒット化合物よりもかなり有効だということが明らかになった。

#### 【0432】

全体としては、データは、有効な（例えば $IC_{50} = 0.02 \mu M$ ）プローブ（化合物54）の同定を裏付けており、これはGSK3を阻害し、309個の他のキナーゼと比べて選択的であり、150倍超の選択性を有する（下記参照（*vide infra*））。化合物54は、3種類の細胞試験において活性であることが発見された。それらは、種々の細胞条件においてGSK3を阻害する化合物の能力を示している。

#### 【0433】

以前に開示された阻害剤に優る利点

GSK3の他の阻害剤が存在している。しかしながら、他のキナーゼに対して試験されたそれらの化合物は、選択性に欠けることが発見されている（Leclerc, et al. J Biol Chem, 2001; 276: 251-260、Meijer, et al. Chem Biol, 2003; 10: 1255-1266; Polychronopoulos, et al. J Med Chem, 2004; 47:935-946、Leost, et al. Eur J Biochem, 2000; 267:5983-5994、Chang, et al. Chem Biol, 1999; 7:51-63）。それらの化合物が最も多くの場合に阻害するキナーゼはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）であり、GSK3はそれらに対して最も近縁である。選択性プロファイルは、既存のGSK3阻害剤、例えばCHIR99021と比較された（図6）。CHIR99021は>300個のキナーゼに対するスクリーニングにおいて試験され、当該化合物がCDK2および多くの他のキナーゼ、例えばCDK5、CDK9、LIMK1、CLK1、PLK1、ERK5を、 $10 \mu M$ において50%超阻害することを立証した。化合物54およびCHIR99021の活性および物性の比較が、表6に示されている。CHIR99021のキナーゼプロファイルに対する化合物54の活性の比較が、表7に示されている。下の表に見られるように、化合物54は、CHIR99021と同等の力価を全ての試験において示す一方、キナーゼに対してかなり高い選択性を示す。さらに、表3のミクロソームのデータに基づ

くと、ミクロソーム安定性および効果を有するこのクラスの GSK3 阻害剤を開発する見込みがある。これは、その貧弱な物性ゆえに CHIR99021 では不可能なインビボ研究を可能にする。当分野において公知の GSK3 阻害剤と比較して、記載された化合物はミクロソーム中においてより安定であり、改善された薬物動態および/または選択性のプロファイルを示す。

【表 1 2】

表 6. CHIR99021 および化合物 54 の活性および物性の比較

説明	CHIR99021	化合物 54
IC <sub>50</sub> ADP-Glo GSK3β (1 μM)	0.008	0.02
TCF/LEF (μM)	6.0	4.8
ベータカテニンの移行 (μM)	10.0	5.28
p タウ (μM)	0.44	1.03
cLogP	3.57	4.34
tPSA	115	67
LogBBB (計算値)	-0.38	0.33
ミクロソーム安定性	M: 4%	M: 0%

【表 1 3】

表 7. CHIR99021 キナーゼプロファイルと化合物 54 との比較 (10 μM における阻害(%))

キナーゼ	CHIR99021	化合物 54	キナーゼ	CHIR99021	化合物 54
GSK3α	99.9	99.9	DYKR1B	70.5	52.5
GSK3β	99.9	99.9	Erk5	61.3	0.6
BRAF	53.8	10.8	HIPK4	55.5	3.2
CDK2/CycA2	79.3	78.7	LIMK1	78.9	6.7
CDK2/CycE1	67.2	73.5	MAP2K6	65.3	0.1
CDK4	65.3	19	MELK	53.5	4.5
CDK5	51.2	86.7	MLK3	52.7	18.8
CDK9	88.1	20.5	PKR	57.1	0.1
CK1g1	85.8	0.5	PLK1	59.2	21.3
CK1g3	70.5	3.2	RSK3	53.6	0.1

【0 4 3 4】

作用機序の研究

化合物 54 は、ATP 競合阻害剤であるということと矛盾しない阻害性を示す。IC<sub>50</sub> が、GSK3 に対して 2 種類の ATP 濃度において測定された。7 μM の ATP における 24 nM という IC<sub>50</sub> と比較して、100 μM の ATP における化合物 54 の IC<sub>50</sub> は 143 nM まで増大した。これは ATP 競合阻害を示唆している。

【0 4 3 5】

細胞的には、化合物 54 による GSK3 の阻害は、微小管動態および Wnt シグナル

伝達における 2 つの重要なシグナル伝達経路の負の制御を除去する。W n t 経路の カテニンおよび微小管動態のタウ蛋白質は、G S K 3 リン酸化を受ける。G S K 3 は構成的に活性であり、多くの場合には、細胞内シグナル伝達の負の制御因子として働く。具体的には、G S K 3 の阻害はタウ蛋白質のリン酸化を阻害する。 カテニンのリン酸化の阻害は カテニンの分解を防ぎ、その核内移行を促進し、続いて T C F / L E F レポーターを活性化する。したがって、この化合物および本明細書に記載される他のものは、細胞および可能性として動物において、W n t 経路を調べるための優れたツールとなり、微小管動態のプロープとなるであろう。

#### 【 0 4 3 6 】

化合物 2 2 および 5 4 は、細胞試験によって（例えば、G S K 3 / W n t 分子経路をインビトロにおいて探るためのツールとして）、ニューロン新生を促進するそれらの能力を確認するためのヒトおよびげっ歯類の神経前駆細胞の使用によって、試験された。神経・精神疾患、例えば双極性障害および統合失調症の患者に由来する人工多能性幹細胞 - 神経前駆細胞（i P S C - N P C）の使用によって、G S K 3 調節薬に対する応答に違いがあるかどうかという問題が検討された。これは、制御異常の G S K 3 シグナル伝達が基礎的な病理に果たす役割の特定を可能にした。同じく特定されたのは、D I S C 1 に遺伝子変異を有する細胞に選択的な G S K 3 阻害が及ぼす効果であって、神経・精神疾患の病態生理に果たす D I S C 1 / G S K 3 シグナル伝達の役割を理解することを助ける。

#### 【 0 4 3 7 】

##### ニューロン新生試験

ヒト神経前駆細胞が当分野において公知の方法に従って作製されて、派生体化された。例えば、Zhao et al., J Biomol Screen. 2012 Oct; 17(9): 1252-63 参照。一細胞懸濁液が、T C F / L E F ルシフェラーゼレポーターを安定に組み込まれたヒト i P S C - N P C から調製され、9 6 または 3 8 4 ウェルプレートに、それぞれ 2 0 , 0 0 0 または 6 , 0 0 0 / ウェルという播種密度で、Matrix WellMate（サーモサイエンティフィック）マイクロプレート分注機を用いて分注された。9 6 ウェルプレート型式が、W n t 3 a およびリチウム（塩化リチウム溶液、1 0 M。フルカ社、セントルイス、ミズーリ州）の用量反応効果を測定するために用いられた。一方、3 8 4 ウェルプレート型式が、全ての低分子プロープ処理およびケミカルスクリーニングのために用いられた。翌日に、細胞は種々の 2 4 h の処理に供された。ルミネッセンス読み取りの直前に、プレートは 3 7 °C のインキュベータから取り出され、室温で 3 0 分間平衡化された後に、SteadyGlo 試薬（プロメガ、マディソン、ウィスコンシン州）が分注された（体積 = 1 : 1 の SteadyGlo : 培地）。ルミネッセンスは、1 0 m i n のインキュベーション後に、EnVision 多重標識プレートリーダー（パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ州）を用いて測定された。例示的な結果が図 1 5 に示されており、化合物 2 2 がニューロン新生を促進したことを示唆している。

#### 【 0 4 3 8 】

本明細書に記載される化合物は、インビボにおいても試験され得る。例えば、神経・精神疾患のマウスモデル（例えば、躁病のアンフェタミン誘発性の運動亢進モデル（A I H））、うつ病の強制水泳試験および学習性無力感試験）によって選択的な G S K 3 阻害剤の効果を試験することである。

#### 【 0 4 3 9 】

##### 他の実施形態

上記は、本発明の一部の非限定的な実施形態の説明である。当業者には当然のことながら、この説明に対する種々の変更および改変が、次の特許請求の範囲において定められる本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、なされ得る。

#### 【 0 4 4 0 】

##### 均等物および範囲

特許請求の範囲において、冠詞、例えば「a」、「an」、および「the」は、1 つ以上を意味し得る。ただし、反対の定めがあるかまたは文脈から別様に明らかである場合を除く

10

20

30

40

50

。1つの群の1つ以上の構成要素の間に「または」を含む請求項または説明は、群の構成要素の1つ、1つ超、または全てが所与の産物またはプロセスに含まれる、用いられる、または関係しているならば、満たされていると見なされる。ただし、反対の定めがあるかまたは文脈から別様に明らかである場合を除く。本発明は、群の厳密に1つの構成要素が所与の産物またはプロセスに含まれる、用いられる、または関係している実施形態を含む。本発明は、群の構成要素の1つ超または全てが所与の産物またはプロセスに含まれる、用いられる、または関係している実施形態を含む。

【0441】

さらに、本発明は、列記される請求項の1つ以上に含まれる1つ以上の限定、要素、節、および説明の用語が、別の請求項に導入される、全ての変形、組み合わせ、および並べ替えを包含する。例えば、他の請求項に従属する任意の請求項は、同一の基礎クレームに従属する任意の別の請求項に見いだされる1つ以上の限定を含むように、修正され得る。要素が、例えばマーカッシュ群の形式で一覧として示されるときには、要素からなる各下位群も開示されるものであり、任意の要素が群から除去され得る。当然のことながら、通常は、本発明、または本発明の態様が具体的な要素および/または特徴を含むと言う場合には、本発明または本発明の態様の一部の実施形態は、かかる要素および/または特徴からなるか、または本質的になる。簡単のために、それらの実施形態は本明細書において一々具体的に記載されなかった。さらに、用語「含む」および「含有する」は開放的であることが意図されており、さらなる要素またはステップの包含を許容する。範囲が示される場合、端点も含まれる。さらに、別段の定めがあるかまたは文脈および当業者の理解から別様に明らかである場合を除いて、範囲として表される値は、記載の範囲内の任意の特定の値または部分範囲を、本発明の種々の実施形態において、当該範囲の下限の単位の1/10までとり得る。ただし、文脈から別様に支持される場合を除く。

【0442】

本願は、種々の登録済み特許、公開済み特許願、雑誌記事、および他の刊行物を参照しているが、その全体は参照によって本明細書に援用される。もしも援用された参照物のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書に従う。さらに、従来技術に属する本発明の任意の具体的な実施形態は、請求項のいずれの1つ以上からも明らかに除外され得る。なぜなら、かかる実施形態は当業者に公知であると考えられるからである。それらは、その除外が本明細書において明示的に記載されていない場合であっても、除外され得る。本発明の任意の具体的な実施形態は、従来技術の存在に関係しているか否かにかかわらず、任意の理由で、任意の請求項から除外され得る。

【0443】

当業者は、ごく通常の実験を用いて、本明細書に記載された具体的な実施形態の多くの均等物を認めるかまたは確認できるであろう。本明細書に記載された本発明の実施形態の範囲は、上記の発明を実施するための形態に限定されることを意図されておらず、その代わりに、添付の特許請求の範囲において示される通りとする。当業者には当然のことながら、本明細書に対する種々の変更および修正が、次の特許請求の範囲において定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなくなされ得る。

【図 1】

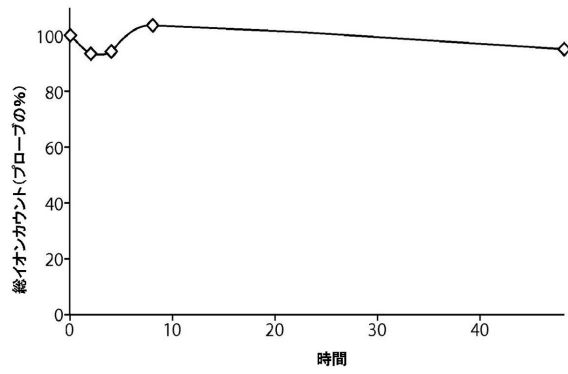


図 1

【図 2】

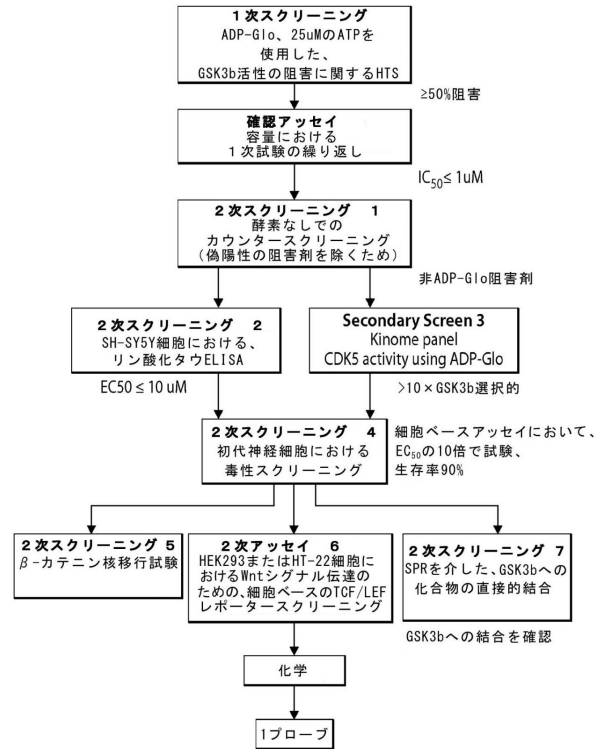


図 2

【図 3】

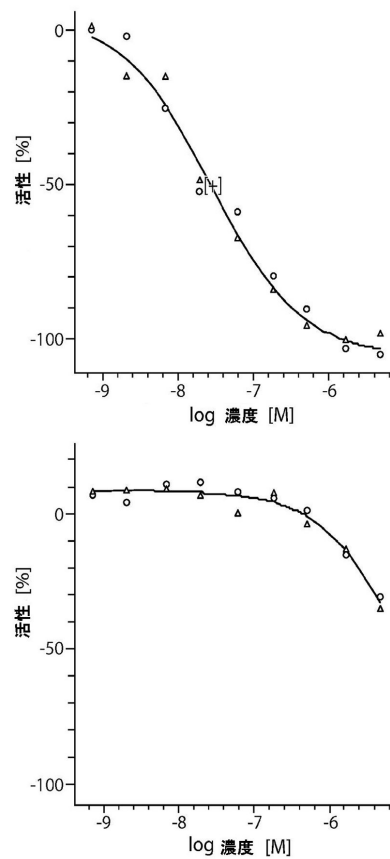


図 3

【図 4】

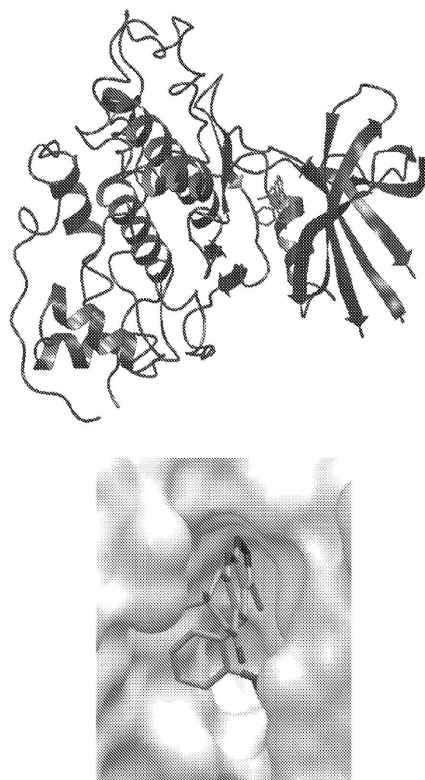


図 4

【 図 5 】

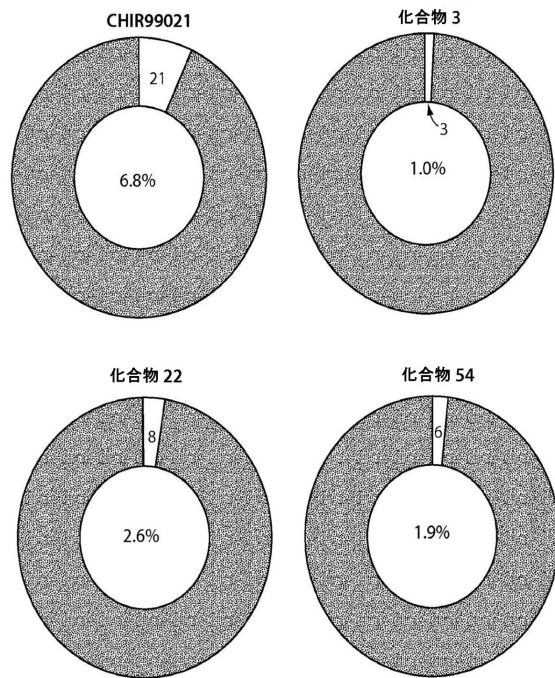


図 5

【 図 6 】

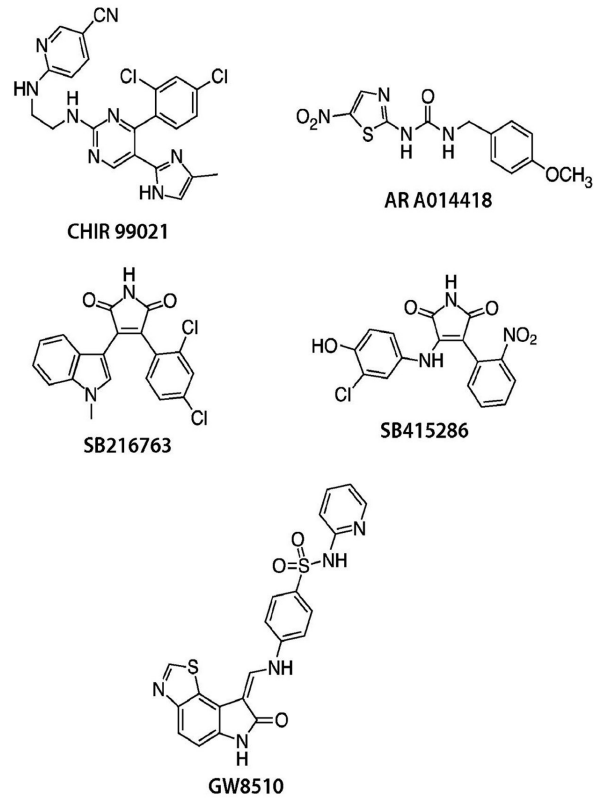


図 6

【 図 7 】

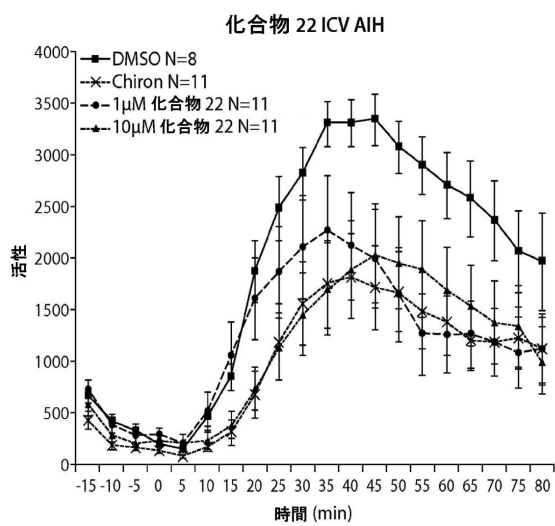


図 7

【 図 8 】

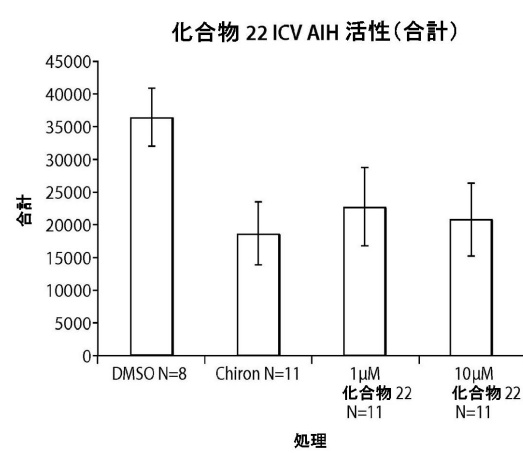


図 8



【図 9】

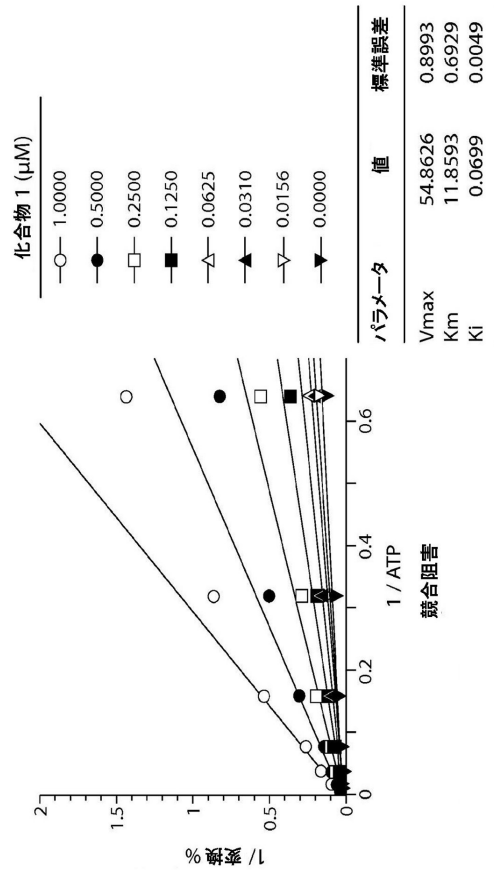
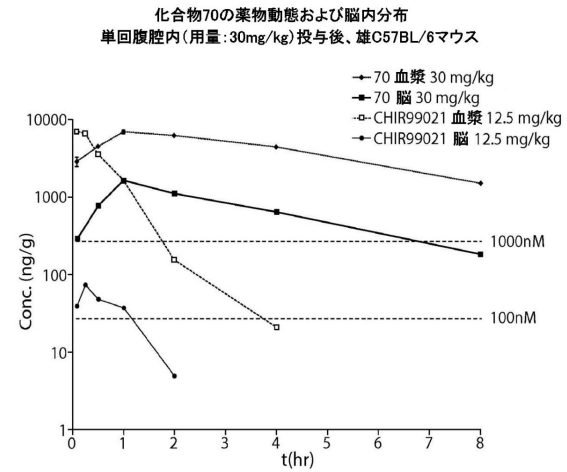


図 9

【図 10】

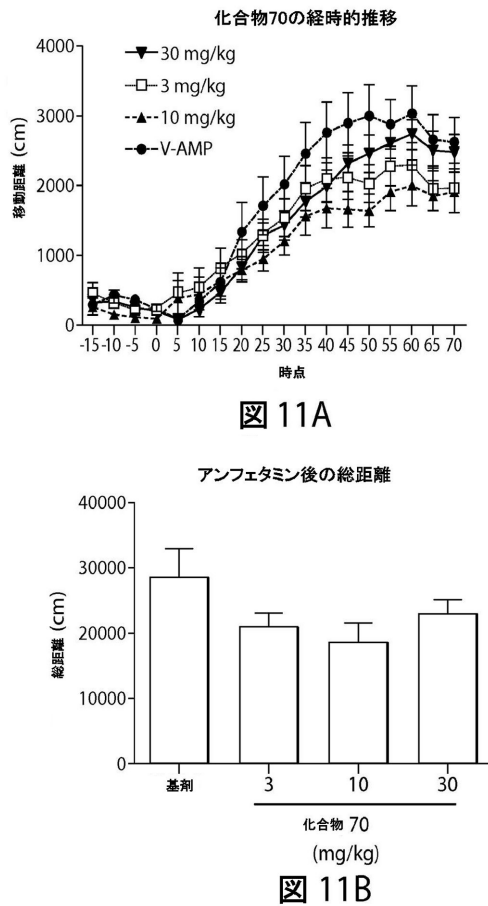


		脳			脳/血漿	
		AUC 脳 μmol/L·hr	T <sub>1/2</sub> 脳 hr	Cmax 脳 μmol/L	Cmax	AUC
70	30 mg/kg	16.52	2.32	4.48	0.25	0.16
CHIR99021	12.5 mg/kg	0.15	0.46	0.16	0.01	0.01



図 10

【図 11】



【図 12】

選択的なGSK3阻害剤化合物70はAML分化の形態的徴候を誘導する

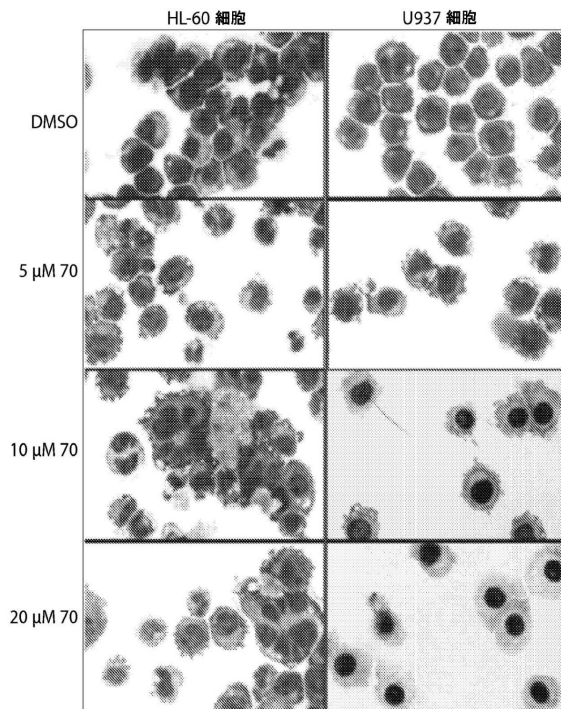


図 12

【図 13】

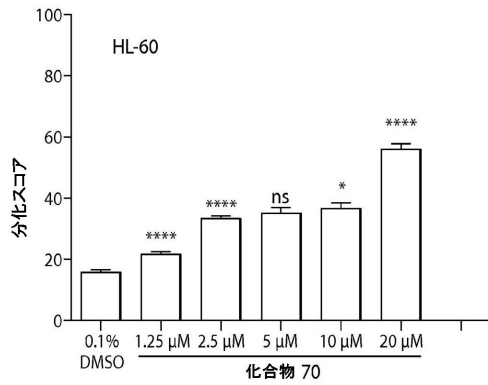


図 13A

【図 14】

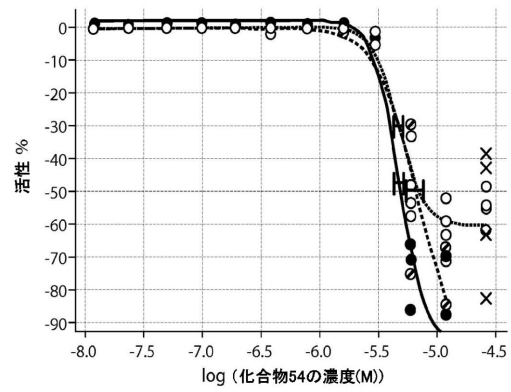


図 14A

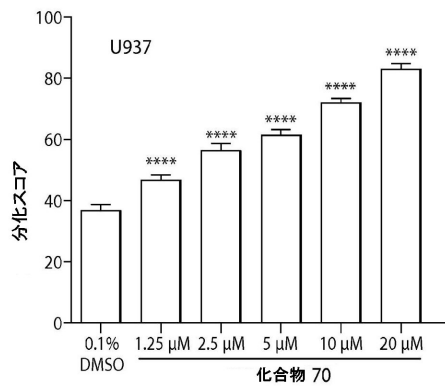


図 13B

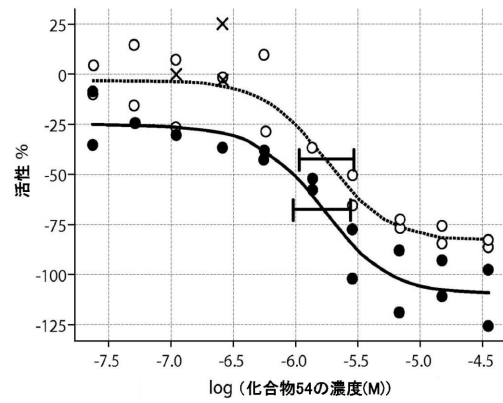


図 14B

【図 15】

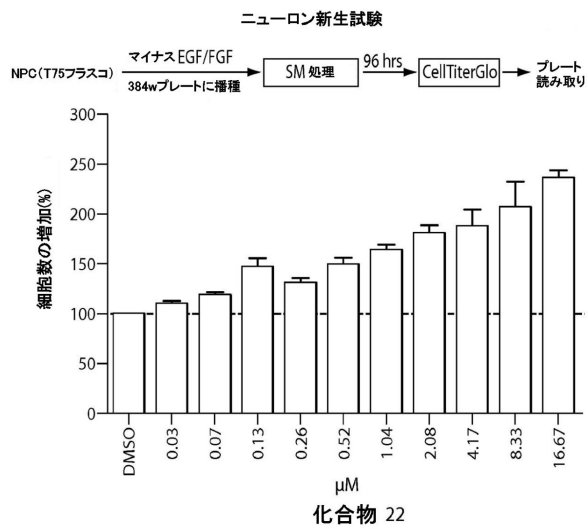


図 15

【配列表】

0006321662000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
C 1 2 N	9/12	(2006.01)	C 1 2 N	9/99 Z N A
			C 1 2 N	9/12

(73)特許権者 511071555

ダナ - ファーバー キャンサー インスティテュート , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5 - 5 4 5 0 , ボストン , ブルックライン ア  
 ヴェニュー 4 5 0

(73)特許権者 506321023

ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション ディーノビーノエイ マサチューセッツ ジェ  
 ネラル ホスピタル  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 4 ボストン フルート・ストリート 5 5

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 ワグナー , フローレンス , フェヴリエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 2 1 , アッシュランド , オールド カントリー パ  
 ス 4

(72)発明者 パン , ジェニファー , キュー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 2 0 , アクトン , ヒルクレスト ドライブ 2 2

(72)発明者 ダンダバニ , シヴァラマン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 8 , モールデン , メイン ストリート 5 2 0 ,  
 アpartment 1 4 0 4

(72)発明者 ジェルマン , アンドリュウ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 3 , サマービル , ビーコン ストリート 5 2 ,  
 ユニット 1

(72)発明者 ホルソン , エドワード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 1 , ニュートン , フォレスト ストリート 6 6

(72)発明者 ムニョス , ベニート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 0 , ニュートンビル , ローウェル アベニュー  
 3 7 7

(72)発明者 ナグ , パーサ , ピー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 3 , サマービル , コンコード アベニュー 4 5  
 , # 2 2

(72)発明者 ウェイワー , ミシェル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 1 , ケンブリッジ , ハンティング ストリート  
 1 8 , Apartment 1

(72)発明者 ルイス , マイケル , シー .

- アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02118、ボストン、トレモント ストリート 791  
(72)発明者 ハガーティ、ステファン、ジェイ。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02125、ドーチェスター、サヴァン ヒル アベニュー 320、#4  
(72)発明者 ビショップ、ジョシュア、エー。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01772、サウスボロー、フラッグ ロード 38  
(72)発明者 ステグマイアー、キンバリー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02130、ジャマイカ、プリンス ストリート 49、  
#1  
(72)発明者 バナー、バーシャ  
カナダ アール3ピー 0ピー8、マニトバ、ウィニペグ、グレンフェル ブールバード 203

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表2005-501800(JP,A)  
特表2009-501778(JP,A)  
特表2007-500249(JP,A)  
米国特許出願公開第2012/0220621(US,A1)  
QUIROGA, J. et al., Tetrahedron Letters, 2011年, Vol. 52, pp. 2664-2666

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)